

ANÁLISIS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS NIÑAS RECIÉN NACIDAS CON SÍNDROME DE TURNER Y DE AQUELLAS CON TRES CROMOSOMAS X

Isabel Aceña¹ + Alexandra MacDonald¹, María Luisa Martínez-Fernández^{1,2}, Eva Bermejo^{1,2,3},
María Luisa Martínez-Frías^{1,2,4}

¹ Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³ Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

⁴ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Clinical-epidemiological comparative analysis of newborn girls presenting with Turner syndrome and those with three X chromosomes.

As far as we know, this article represents the first epidemiological analysis of two series of consecutive newborn infants who presented with monosomy X or three X chromosomes, using data from ECEMC's case-control study. For this analysis, four groups of newborn girls were used: infants with 45,X, those with 47,XXX, all other newborn females with congenital defects, and the group of female controls. Two types of comparative analyses between those groups were performed: the first includes the study of anthropometric variables at birth, and of the maternal and paternal ages; the second approach analyzes the relative frequency of each congenital defect in the two groups of girls with 45,X, and 47,XXX. To do this, we divided the frequency of each defect observed in newborn females with 45,X and 47,XXX, by the corresponding frequency observed in the group formed by the females with other birth defects. The value of this quotient for each anomaly, offers the times each defect is more (or less) frequent among the girls with each chromosomal alteration than in the group of newborn girls with other defects.

Results from the first group of analyses: These showed significant differences for: a lower birth weight in 45,X infants (Table 2), who only differ in the gestational age (Table 4) from the group of control females, having an OFC lower than that of the two reference groups (Table 4). However, regarding the newborn length (Table 5) of both 45,X and 47,XXX infants, it was lower than among the two reference groups. Finally, regarding the analyses of the parental ages (Tables 6,7), the differences are established in relation with a statistically significant higher maternal age in infants having three X chromosomes than the other three groups. Moreover, the analyses of the mean parental ages differences (Table 8), suggest that the extra X chromosome in infants with 47,XXX, is of maternal origin.

Results from the second group of analyses: The clinical analyses showed that newborns with 45,X have many more congenital defects than the group presenting with three X chromosomes. In addition, this approach depicts those defects that are significantly more frequent (expressed as the number of times they are more frequent) in each of the two series of infant girls with 47,XXX and 45,X (Tables 9 and 10, respectively) than in the group constituted by the rest of newborn girls (within the same period of time and hospitals). Moreover, it is also shown that other birth defects have the same frequency in the three groups of girls with congenital anomalies, which suggests that they may not be related with the chromosomal abnormality, but attributable to the population risk.

Conclusions: With consecutive series of newborn infants with congenital defects, we can structure series of cases with the same type of cause. This is highly valuable since this allows us to define both the spectrum of birth defects for each cause and the type of defects that are specifically associated with the cause. This information is of enormous importance either for prenatal diagnosis, or for a correct diagnosis and prognosis, including the anticipatory guidance.

Introducción

La presencia de un cromosoma X extra en la constitución cromosómica de las mujeres generalmente se denomina Triple X (47,XXX). En el lado opuesto, el Síndrome de Turner se define por un cariotipo

con pérdida de un cromosoma X (45,X), también llamado monosomía X. Estas dos alteraciones, son las cromosomopatías más frecuentes en mujeres^{1,2}.

Tradicionalmente se ha considerado que los excesos de material genético producen efectos clínicos menos malformativos que las ausencias de partes del genoma. La presencia de dos copias de un determinado gen

permite la regulación de exceso de proteínas mediante la represión de la expresión génica, mientras que la existencia de una única copia de un gen por delección no puede ser compensada cuando los niveles de expresión requeridos deben ser los correspondientes a dos copias. De hecho, se ha considerado que, con la excepción del retraso mental, los rasgos clínicos de las mujeres con síndrome de Triple X (incluso con más de tres X, genericamente denominados de poli-X) son menores que los observados en las mujeres con ausencia de uno de los cromosomas X (síndrome de Turner).

En este trabajo, se ha llevado a cabo un análisis comparativo de dos series de pacientes, una con 47,XXX y otra con monosomía X puras, identificadas en el ECEMC, y dos grupos más constituidos por Casos y Controles del ECEMC. La ventaja de estas series es que han sido evaluadas clínicamente de la misma forma y por el mismo grupo de profesionales. Además, su estudio cromosómico se ha realizado también en el laboratorio del ECEMC.

Material y Métodos

1. Material

Se han utilizado los datos del laboratorio del ECEMC desde sus inicios en el año 1981, referidos a las niñas que presentaron dos tipos de alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. De esta forma se estructuraron dos series de casos: una constituida por 89 niñas con monosomía X (45,X) y otra de 12 niñas con Triple X (47, XXX). Como grupos de comparación se incluyeron los siguientes: el formado por el resto de los casos con defectos congénitos femeninos (16.070), y el de los controles femeninos del ECEMC (15.527). En la Tabla 1 se indican los distintos tipos de producto de los embarazos en las dos series de pacientes con Triple X y monosomía X.

Los casos incluidos para el análisis son los que

	EL EMBARAZO TERMINÓ EN				TOTAL
	NACIDA VIVA	NACIDA MUERTA	IVE	ABORTO ESPONTÁNEO	
45,X	40	1	47	1	89
47,XXX	11	0	1	0	12

nacieron vivos o muertos. Las variables analizadas son: peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, y las edades maternas y paternas. Además, se comparan las frecuencias de los diferentes defectos congénitos entre ambas series.

2. Métodos

Para los análisis estadísticos de las variables continuas, se ha utilizado el test de la t de Student, cuya hipótesis nula establece que no hay diferencias entre los valores medios de los grupos en estudio. Para la comparación entre las medias de todos los grupos, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Para estos análisis se han utilizado los paquetes estadísticos de EPI-INFO y SABER.

Para el análisis clínico se calcularon las frecuencias relativas (FR) de cada defecto congénito en cada grupo de cromosopatías. Éstas consisten en dividir el porcentaje de una variable observada en la muestra que se estudia entre el porcentaje para la misma variable en la muestra de comparación. El cociente nos indica las veces que es mayor o menor la presencia de cada defecto en una de las muestras en estudio (Triple X y monosomía X) en relación con la frecuencia observada en la muestra de pacientes con otros defectos congénitos utilizada como control. Mediante el test de la Ji-cuadrado, o el de Fisher cuando algún valor esperado sea menor de 5, se establece si existen diferencias significativas entre los grupos comparados.

Resultados

1. Características epidemiológicas

En las Tablas 2 a 8 se analizan las diferentes variables en forma comparativa de los dos grupos de niñas con síndrome de Turner y de Triple X, entre ellos y con los otros dos grupos de niñas con defectos y controles. De este modo se puede observar que los pesos medios al nacimiento de los cuatro grupos de niñas (Tabla 2) difieren significativamente, siendo esa diferencia esencialmente en función del menor peso de las niñas con síndrome de Turner en comparación tanto con las niñas controles sanas ($p < 0,001$) como con las que tienen defectos congénitos ($p < 0,005$). En la Gráfica 1, que muestra las medias de los pesos de los cuatro grupos más/menos dos errores estándar, se aprecia claramente la menor media de peso muestral

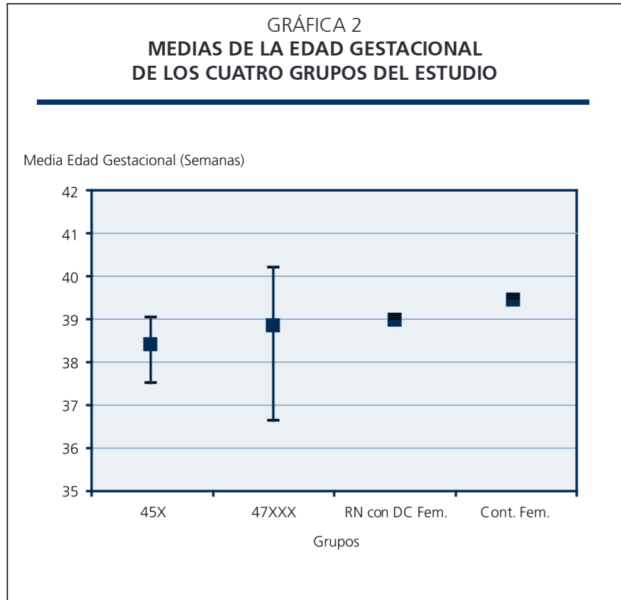
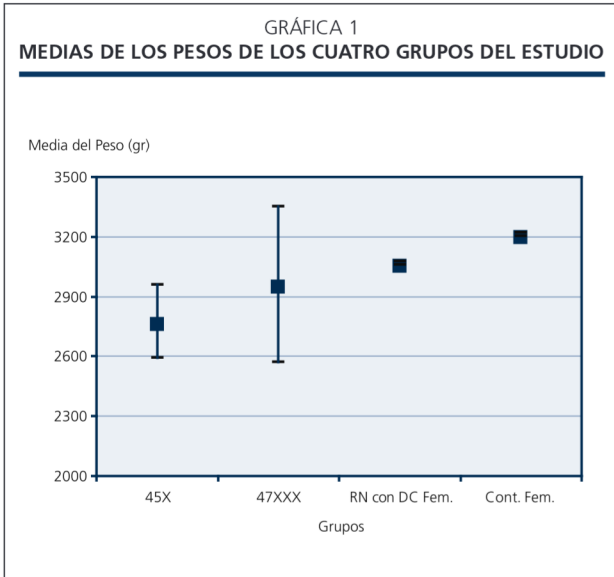


TABLA 2
ANÁLISIS DEL PESO AL NACIMIENTO

SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p <
45,X	36	2.776,67	549,70	0,94, NS	2,90
47,XXX	11	2.961,82	647,78		
NIÑAS				1,78	0,001
CONTROLES	15.492	3.211,34	464,47		
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.922	3.067,66	602,45	0,58	NS

ANOVA: F= 191,86; <<<0,01

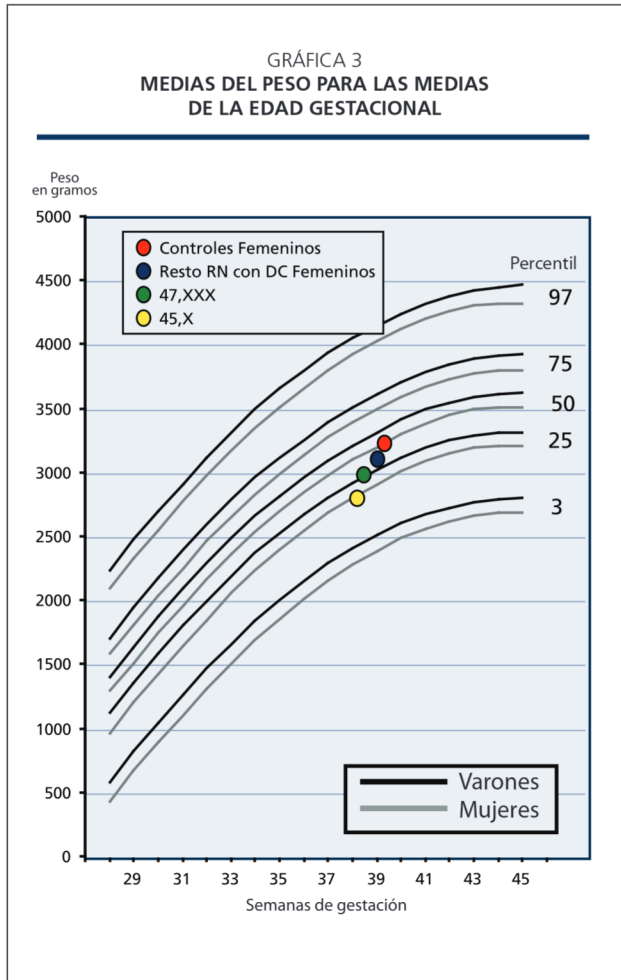


TABLA 3
ANÁLISIS DE LA EDAD GESTACIONAL

SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p
45,X	35	38,31	2,05	0,18; NS	1,72
47,XXX	11	38,45	2,81		
NIÑAS				1,60	0,001
CONTROLES	14.628	39,35	1,80		
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	14.860	38,97	2,27	0,76	NS

ANOVA: F= 86,81; <<<0,01

en las niñas con monosomía X en relación al resto de grupos; si bien la diferencia sólo alcanza niveles de significación estadística (los límites no se imbrican) con los dos grupos de controles.

Las siguientes Tablas (3 a 8) y Gráficas (2 a 7), tienen la misma estructura y analizan el resto de

TABLA 4
ANÁLISIS DEL PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACER

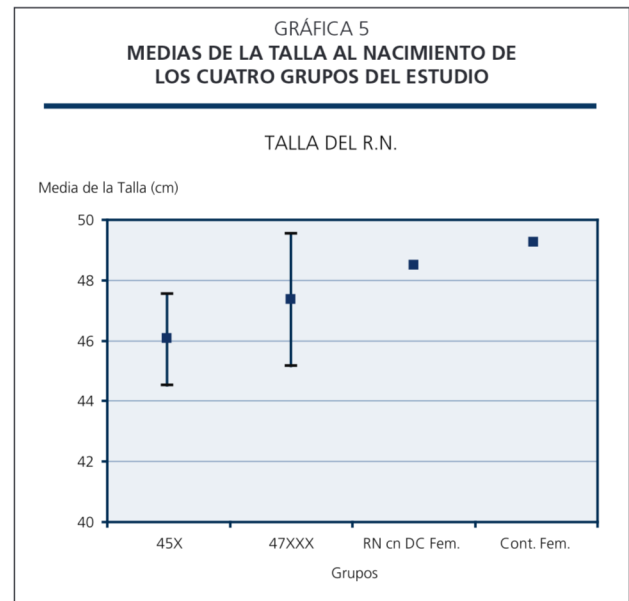
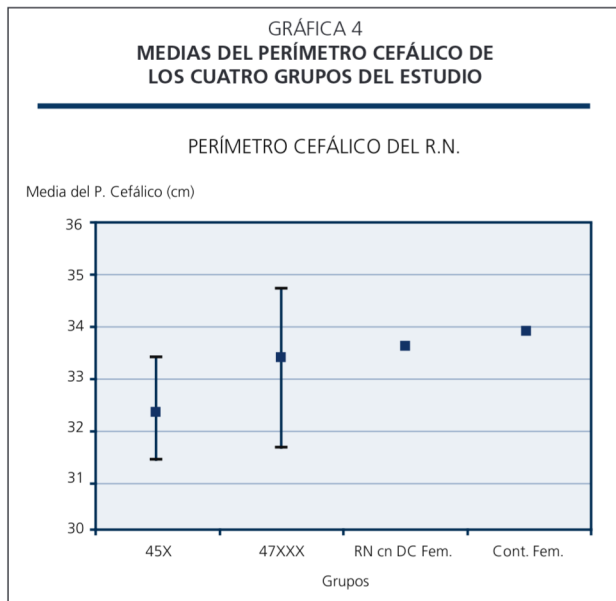
SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p
45,X	20	32,35	2,33	1,05; NS	4,70 0,001
47,XXX	10	33,30	2,33		
NIÑAS CONTROLES	7.707	33,93	1,50	1,33 NS	0,32 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	7.968	33,51	2,09		

ANOVA: F= 73,07; <<<0,01

TABLA 5
ANÁLISIS DE LA TALLA AL NACER

SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p
45,X	21	46,05	3,76	0,95; NS	6,55 0,001
47,XXX	10	47,40	3,50		
NIÑAS CONTROLES	7.735	49,25	2,23	2,62 NS	1,02 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	7.960	48,39	3,07		

ANOVA: F= 141,82; <<<0,01



variables. Así en la Tabla 3 y Gráfica 2 se analiza la edad gestacional, mostrando que la única diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) es la menor edad gestacional de las niñas con 45,X en relación con las niñas controles, pero no con el grupo de las niñas con defectos congénitos. En la Gráfica 3 se representan las medias de edad gestacional de los cuatro grupos, observándose que la media del peso de las niñas con 45,X se encuentra en el percentil 25, las que tienen Triple X están entre los percentiles 25 y 50, las del resto de niñas con defectos congénitos un poco por debajo del percentil 50, y la de los controles femeninos está en el percentil 50. Esto implica que la reducción del peso en las niñas con 45,X, no es atribuible al acortamiento de su edad gestacional.

En cuanto al perímetro cefálico (PC), nuevamente las diferencias (Tabla 4 y Gráfica 4), que son estadísticamente significativas, se establecen en función

del menor PC de las niñas con sólo un cromosoma X en comparación con el de las controles sanas ($p < 0,001$) y el resto de niñas con defectos congénitos ($p < 0,02$). En relación con la talla al nacimiento (Tabla 5 y Gráfica 5), las diferencias son también en función a una menor talla en las niñas con monosomía X que la de los grupos de controles ($p < 0,001$) y de niñas con otros defectos congénitos ($p = 0,001$). Además, la media de la talla de las niñas con Triple X también difiere de la media de talla de las niñas controles ($p < 0,01$), al ser 2,85 cm., más corta. Los resultados del PC y talla en las niñas con 45,X, junto con el menor peso independiente de la edad gestacional, sugiere que sea una de las manifestaciones neonatales de un síndrome que incluye menor crecimiento y baja talla postnatal.

En relación con las medias de las edades de los padres en estos grupos de niñas, en la Tabla 6 y Gráfica 6, se puede apreciar que las edades de las madres de

**TABLA 6
ANÁLISIS DE LAS EDADES MATERNAS AL NACER**

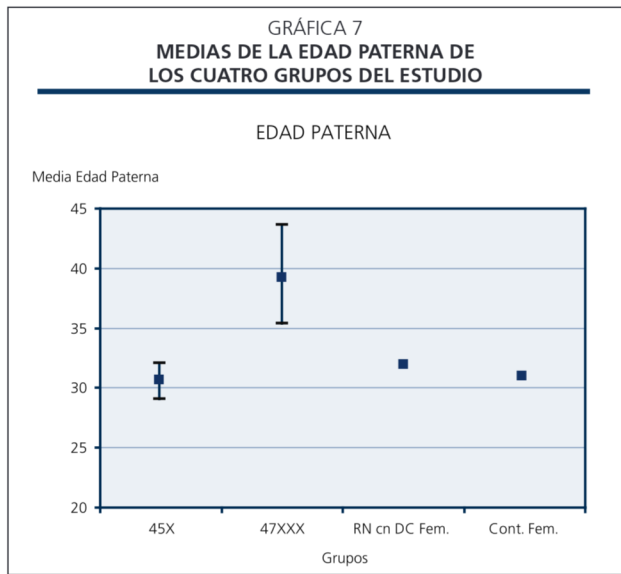
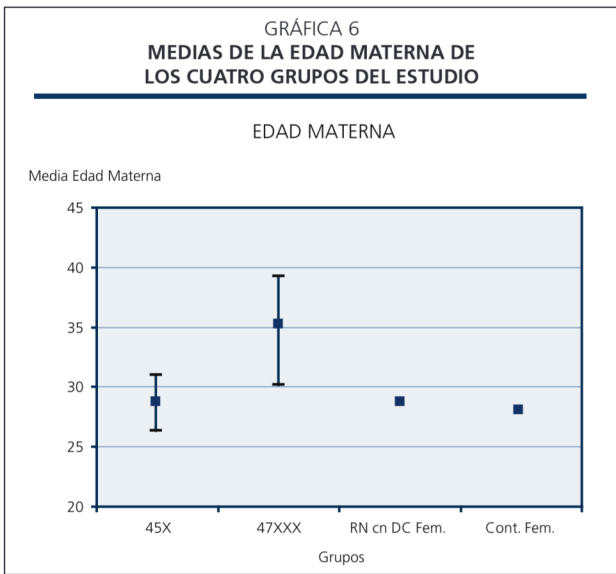
SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p
45,X	40	28,58	5,89	2,88; 0,005	0,12 NS
47,XXX	11	34,73	7,56		
NIÑAS CONTROLES	15.495	28,48	5,35	3,29 0,001	0,48 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.952	29,02	5,75		

ANOVA: F= 28,99 <<<0,01

**TABLA 7
ANÁLISIS DE LAS EDADES PATERNAS AL NACER**

SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE	t	p
45,X	39	30,56	5,15	4,67; 0,001	0,78 NS
47,XXX	11	39,45	6,95		
NIÑAS CONTROLES	15.208	31,28	5,74	4,72 0,001	1,27 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.554	31,82	6,21		

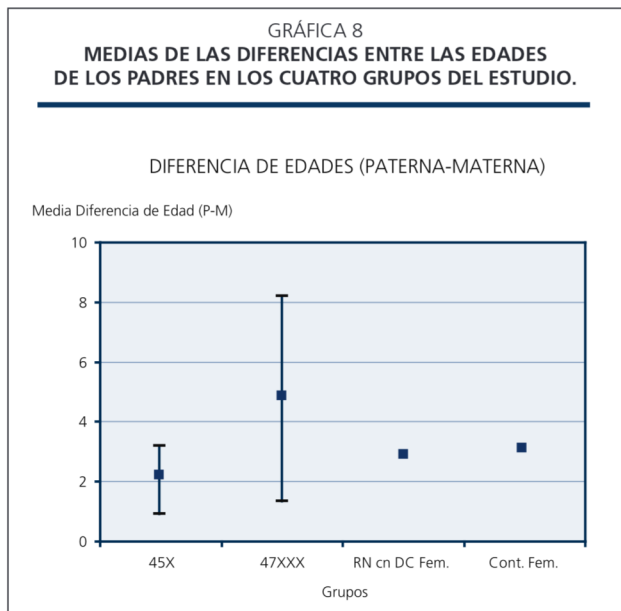
ANOVA: F= 27,64 <<<0,01



**TABLA 8
ANÁLISIS DE LAS MEDIAS DE LAS DIFERENCIAS
ENTRE LAS EDADES DE LOS PADRES**

SERIES	NÚMERO	MEDIA	DE
45,X	39	2,08	3,47
47,XXX	11	4,73	5,5
NIÑAS CONTROLES	15.198	2,76	3,67
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.538	2,77	3,98

ANOVA: F= 1,40; NS



las niñas con Triple X son significativamente mayores que las de los otros tres grupos. Las diferencias son: 6,15 años más que las madres de las niñas con monosomía X; 6,25 años más que las de los controles femeninos, y de 5,71 más que las de las niñas con otras malformaciones, aunque hay que tener en cuenta que en éstas están incluidas las madres de niñas con

TABLA 9
ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS DE LOS DISTINTOS DEFECTOS EN CASOS CON CARIOTIPO 47,XXX EN
RELACIÓN CON LAS FRECUENCIAS DEL GRUPO DEL RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS.
ORDENADOS POR ORDEN DEL VALOR DE LA FR

TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS PRESENTES	CASOS DE 47,XXX N=12		RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS CONGÉNITOS N=16.070		FRECUENCIA RELATIVA (FR)	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%	FR	P<
PARÁLISIS DEL PAR CRANEAL III	1	8,3	0	---	---	0,0007
GENU RECURVATUM	1	8,3	44	0,27	30,74	0,03
PROTRUSIÓN OCULAR	1	8,3	66	0,41	20,24	0,05
MICROFTALMIA	2	16,7	164	1,02	16,37	0,007
MICRORETROGNATIA	1	8,3	226	1,41	5,89	NS
HIPERTELORISMO	1	8,3	239	1,49	5,57	NS
PIE ZAMBO	1	8,3	267	1,66	5,00	NS
APÉNDICE PREAURICULAR	4	33,3	1.101	6,85	4,86	0,007
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR	2	16,7	758	4,72	3,54	NS
CLINODACTILIA	2	16,7	933	5,81	2,87	NS
CARA TOSCA	1	8,3	595	3,70	2,24	NS
OREJA DISPLÁSICA	1	8,3	1.106	6,88	1,21	NS
PLIEGUE PALMAR ÚNICO	1	8,3	913	5,68	1,46	NS

síndrome de Down. En la Tabla 7 y Gráfica 7 se analizan las edades de los padres que, como era de esperar por su correlación con la edad materna, muestran resultados similares. Por tanto, para determinar si la relación es con la edad materna o paterna, analizamos las medias de las diferencias entre las edades del padre y la madre. En la Tabla 8 y Gráfica 8, se puede observar que el promedio de diferencia de edad entre los padres es mayor en los que tuvieron hijas con Triple X. Estas diferencias, suelen ser no significativas, pero el hecho de que sea mayor de la unidad en relación con la media de los controles, apoya que la relación es con la mayor edad materna, mientras que si es inferior a la media de los controles, apoya que sea un efecto de la edad paterna³.

2. Aspectos clínicos

La sistemática del ECEMC supone describir todos los defectos congénitos de cada recién nacido, sean graves o leves, únicos o múltiples que se detectan durante los tres primeros días de vida y sin límite alguno de número. Además, cada uno de los tipos de defectos descritos va a ser codificado e informatizado, lo que permite analizar la frecuencia individualizada para cada tipo de anomalía congénita.

En las Tablas 9 y 10, se muestran en orden de frecuencia los distintos tipos de defectos congénitos identificados en las niñas con monosomía X y con Triple X, respectivamente (por tanto, la suma de los

números de niñas en cada uno de los grupos es mayor que el número total de niñas). En estas tablas se incluye también la frecuencia de esos mismos defectos en el grupo de niñas con defectos congénitos. De este modo, para cada defecto congénito, el cociente de ambos porcentajes nos indica cuantas veces es mayor, o menor, el porcentaje observado en las niñas con Triple X (Tabla 9) que el observado en el resto de niñas con defectos. Lo mismo se muestra en la Tabla 10, para las niñas con monosomía X, aunque en esta Tabla 10, se añade otro grupo de comparación constituido por las 47 IVEs realizadas por tener cariotipo con 45,X.

Como se muestra en la Tabla 9, en nuestra serie de niñas con tres cromosomas X se observa que algunos defectos congénitos son significativamente más frecuentes en este grupo que en el constituido por niñas con defectos congénitos. Estos defectos son: el apéndice preauricular, que es 4,86 veces más frecuente; la microftalmia que es 16,37 veces más frecuente; la parálisis del par craneal III que no se identificó entre las 16.070 niñas con otros defectos; la protrusión ocular 20,24 veces más frecuente en las niñas con tres cromosomas X y, por último, el genu recurvatum cuya frecuencia es 30,74 veces superior en estas niñas. No obstante, en esta tabla también se incluyen otros defectos cuya frecuencia no difiere significativamente de la observada en el grupo de niñas con otros defectos congénitos. Entre éstos podemos destacar los cardíacos (CIV) y algunos rasgos dismórficos. Esto sugiere que esos defectos no parecen

TABLA 10
ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS DE LOS DISTINTOS DEFECTOS EN CASOS CON CARIOTIPO 45,X EN RELACIÓN CON LAS FRECUENCIAS DEL GRUPO DEL RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS. ORDENADOS POR ORDEN DEL VALOR DE LA FR

TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS PRESENTES	CASOS CON 45,X N=89		RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS CONGÉNITOS N=16.070		FRECUENCIA RELATIVA (FR)		ABORTOS (IVES) N=47 COMPARADOS CON RECIÉN NACIDAS 45,X		
	NÚMERO	%	NÚMERO	%	FR	P<	Nº	%	P<
LINFEDEMA	33	37,1	44	0,27	137,41	0,0000000			
HIDROPS FETALIS	17	19,1	40	0,25	76,40	0,0000000	19	47	0,007
PTERIGIUM COLLI	12	13,5	40	0,25	54,00	0,0000000	1	2,13	0,03
HIDROTORAX	1	1,1	4	0,02	55,00	0,02			
HIGROMA/LINFANGIOMA	26	29,2	20	0,27	43,33	0,0000000	25	53,19	0,006
ASCITIS CONGÉNITA	3	3,4	13	0,08	42,50	0,000009	3	6,38	NS
AUSENCIA DE 3 Ó 4 DEDOS (PIES)	1	1,1	6	0,04	27,50	0,04			
PECTUM CARINATUM	2	2,3	16	0,10	23,00	0,04			
BRAQUIDACTILIA	2	2,3	29	0,18	12,78	0,01			
AUSENCIA DE 1 Ó 2 DEDOS (PIE)	2	2,3	30	0,19	12,11	0,01			
HIPOPLASIA DE UÑAS	7	7,9	113	0,70	11,29	0,000004			
AUSENCIA O HIPOPLASIA DE ALGUN METATARSIANO	2	2,3	33	0,21	10,95	0,02			
DESVIACIÓN CUBITAL DE MANO	3	3,4	71	0,44	7,73	0,008			
ACORTAMIENTO/HIPOPL. DE FALANGES (PIES)	2	2,3	52	0,32	7,19	0,04			
DISPLASIA RENAL	2	2,3	66	0,41	5,61	0,05	2	4,26	NS
PALADAR OIJIVAL	4	4,5	172	1,07	4,21	0,02			
DIFERENTES TIPOS DE DEFECTOS SNC	4	4,5	211	1,31	3,44	0,03	3	6,38	NS
OTRAS ANOMALÍAS RENALES	3	3,4	174	1,80	3,15	NS	3	6,38	NS
DESPLAZAMIENTO DEL ESFÍNTER ANAL	2	2,3	118	0,73	3,15	NS			
DISMORFIAS FACIALES	23	25,8	2.215	13,78	1,87	0,001			
PIEL SOBRANTE EN CUELLO	10	11,2	1.073	6,68	1,68	NS	1	2,13	NS
CARDIOPATÍAS VARIOS TIPOS	5	5,6	996	6,20	0,90	NS			
DEFORMIDAD DE MADELUNG	1	1,1	0	----	----	0,006			
AGENESIA RENAL UNILATERAL	1	1,1	84	0,52	2,11	NS	1	2,13	0,01

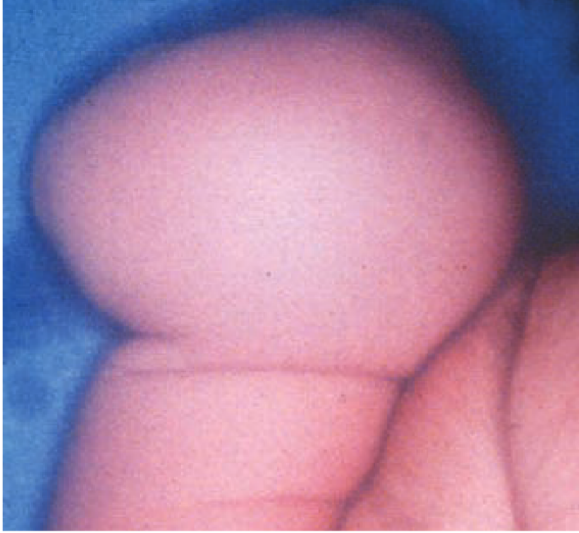
relacionados con la presencia del cromosoma extra, sino que posiblemente corresponden al riesgo poblacional. Por tanto, su detección prenatal no permite sospechar que el feto pueda tener una Triple X, un resultado que sugiere cuáles son los defectos que hay que tratar de detectar en situaciones en que se sospeche, o se sepa, que el feto puede tener una Triple X.

En la Tabla 10, se muestran los diferentes tipos de defectos observados en las niñas con síndrome de Turner, y su comparación con los dos grupos antes mencionados del resto de niñas con defectos congénitos, y el de las IVEs con monosomía X. Lo primero que se objetiva en la Tabla 10 es que este grupo de niñas muestran muchas más alteraciones al nacimiento de las que se observan en las que tienen un cromosoma X extra. De hecho, en la tabla no se han incluido algunos tipos de defectos que eran muy dependientes del tipo de exploración que se hiciera en cada recién nacida o IVE, ya que alguno de esos procedimientos no se realizan de forma sistemática. Sin embargo, como cabría esperar, resulta muy clara la

asociación con los defectos más clásicos del síndrome, pero también su relación con otros defectos menos documentados en este síndrome. Así, es llamativa la mayor frecuencia con la que se presentan otros defectos como las ausencias de 1 ó 2 dedos en las manos (12,11 veces más frecuentes), de tres o cuatro dedos en los pies (27,5 veces más frecuentes), de falanges de manos, displasia renal, pectum carinatum, y deformidad de Madelung. Además, se objetiva que algunos de los defectos como el higroma/linfangioma, el hidrops fetal, el pterigium colli, y la agenesia renal unilateral, muestran diferencias significativamente mayores en las IVEs. Esto puede interpretarse como debido a que la detección de alguno de estos defectos induce la sospecha de una monosomía X y la comprobación mediante una amniocentesis. Además, es muy posible que algunos de los fetos con esta alteración cromosómica, hubieran terminado en un aborto espontáneo/muerte fetal, si no se hubiera interrumpido la gestación.

FIGURA 1. Características que permiten sospechar que una niña recién nacida puede tener una monosomía X (45,X).

A) Edema del dorso de una mano que impide ver los dedos.



B) Edema del dorso de un pie



Discusión

La identificación de estos dos tipos de alteraciones cromosómicas al nacimiento no es fácil en todos los casos. Sobre todo para las niñas con Triple X, ya que en las que tienen síndrome de Turner es posible sospechar la existencia de una monosomía X (45,X) cuando sus características clínicas más clásicas son patentes. Entre ellas, se pueden considerar como más frecuente la existencia de edemas en las manos y/o pies (Figura 1) aunque de diferente intensidad, habiéndose estimado que entre 1/5 y 1/3 de las niñas con 45,X se detectan al nacimiento por estos edemas. También se identifican por la presencia de *pterygium colli* o piel sobrante en la nuca. Sin embargo, esto no siempre ocurre y, además, el grado de esas manifestaciones es muy variable. Por el contrario, el cuadro clínico de la trisomía X, no presenta rasgo específico alguno que pueda hacer sospechar la alteración cromosómica al nacer.

Sin embargo, a pesar de esas dificultades se ha constatado que, excluyendo la trisomía 21, son las alteraciones cromosómicas más frecuentes en mujeres. Su frecuencia se ha estimado en 1 por cada 1.000 niñas recién nacidas para la Triple X¹, y en 1 por cada 2.500-3.000 nacimientos de niñas, para el síndrome de Turner. No obstante, la monosomía X parece ser mucho más frecuente en abortos espontáneos que la Triple X.

1. Triple X: Aspectos clínicos y epidemiológicos

En general, las mujeres con Triple X no muestran manifestaciones clínicas al nacimiento que permitan su detección, por lo que se ha estimado que sólo el 10% de los casos son diagnosticados clínicamente⁴. La mayoría de los estudios sobre la presencia de defectos congénitos y otros problemas, se limitan a hallazgos ocasionales, sean en casos o en grupos de niñas con Triple X, y a lo largo de toda su vida. En esos artículos se han descrito: fallo ovárico prematuro^{5,6}, ausencia congénita de dientes y presencia de un solo incisivo central⁷, estrabismo⁸, obstrucción congénita de yeyuno⁹, hiperplasia adrenal congénita¹⁰, atresia duodenal^{11,12}, labio leporino y paladar fisurado¹³, pies zambos¹⁴, lipodistrofia parcial sin mutaciones¹⁵, defectos cardíacos^{16,12} y encefalocele occipital¹². En una reciente revisión de la literatura¹⁷, se indica que los defectos congénitos más frecuentemente observados en niñas con Triple X, son las malformaciones urogenitales, seguidas por el fallo ovárico prematuro.

Sin embargo, no se han publicado casos en los que se analice si los diferentes tipos de anomalías congénitas se encuentran dentro del cuadro clínico producido por la presencia de tres cromosomas X. Por tanto, este artículo es el primero en el que se estudia esa relación. Como se expuso en el apartado de Resultados, en el grupo de niñas recién nacidas

que tenían Triple X, se detectaron algunos defectos que eran significativamente más frecuentes que en el resto de niñas con otros defectos congénitos (*genu recurvatum* 30,74 veces mayor; microftalmia 16,37 veces; protrusión ocular 20,24 veces; apéndice preauricular 4,86 veces). Por último, en una niña con Triple X se observó parálisis del III par craneal, que no se observó entre el resto de las 16.070 niñas con defectos congénitos.

En relación con las variables analizadas, tampoco hemos encontrado estudios epidemiológicos en niñas recién nacidas, ya que los que analizan series de casos presentan un importante sesgo de selección. En un trabajo de revisión de este mismo año¹⁷, se comenta que las niñas con Triple X presentan un peso medio al nacer de 2.979 gr., que era 400-500 gr. inferior que el de la población control; sin embargo este dato se obtiene de un trabajo muy antiguo¹⁶. En nuestros datos, que también constituyen el primer estudio epidemiológico de una serie consecutiva de niñas diagnosticadas durante el periodo neonatal, el peso medio al nacer (2.961,82 gr.) no difiere significativamente del peso del grupo control (del que difiere en 249,52gr. menos) y del grupo de niñas con otros defectos congénitos (del que difiere en 105,84 gr. menos). Igualmente observamos que las niñas con Triple X no muestran diferencias con los dos grupos de comparación en cuanto a la edad gestacional y perímetro cefálico al nacer, pero tienen una talla al nacimiento que es 1,85 cm menor ($p < 0,01$) que la de niñas controles, aunque no se diferencia de la talla de las niñas con otros defectos congénitos. Sin embargo, las edades maternas y paternas, son significativamente mayores que las de los dos grupos de comparación (6,25 años más que las madres de las niñas controles, y 5,71 años más que en las de niñas con otros defectos). Aunque en muchos estudios existe unanimidad en que las edades maternas de las niñas con Triple X, son superiores a las de la población, parecen basarse en el análisis de los casos publicados y no de series consecutivas. No hemos encontrado referencia alguna en relación con las edades de sus padres. Por tanto, y al constatar que los padres también tienen medias de edad superiores a los de los dos grupos de comparación (8,17 y 7,63 años más, respectivamente), analizamos si la media de las diferencias entre las edades paternas y maternas, eran superiores o inferiores a las del grupo de padres de controles para determinar si el efecto es de origen materno o paterno. El resultado mostró que esa diferencia era de 4,73 frente a la media de los padres de

controles y las de los padres de niñas con otros defectos que eran de 2,76 y 2,77 años, respectivamente. Por tanto, se documenta epidemiológicamente que el cromosoma extra generalmente es de origen materno.

Por otra parte, el desarrollo postnatal de las niñas con trisomía X, es muy variable en cuanto a su cociente intelectual, problemas del lenguaje, de comportamiento, y en la aparición de problemas psicóticos con síntomas paranoides¹⁷.

La importancia del diagnóstico precoz, como en tantas otras alteraciones congénitas, es esencial para su desarrollo psicomotor, intelectual y social.

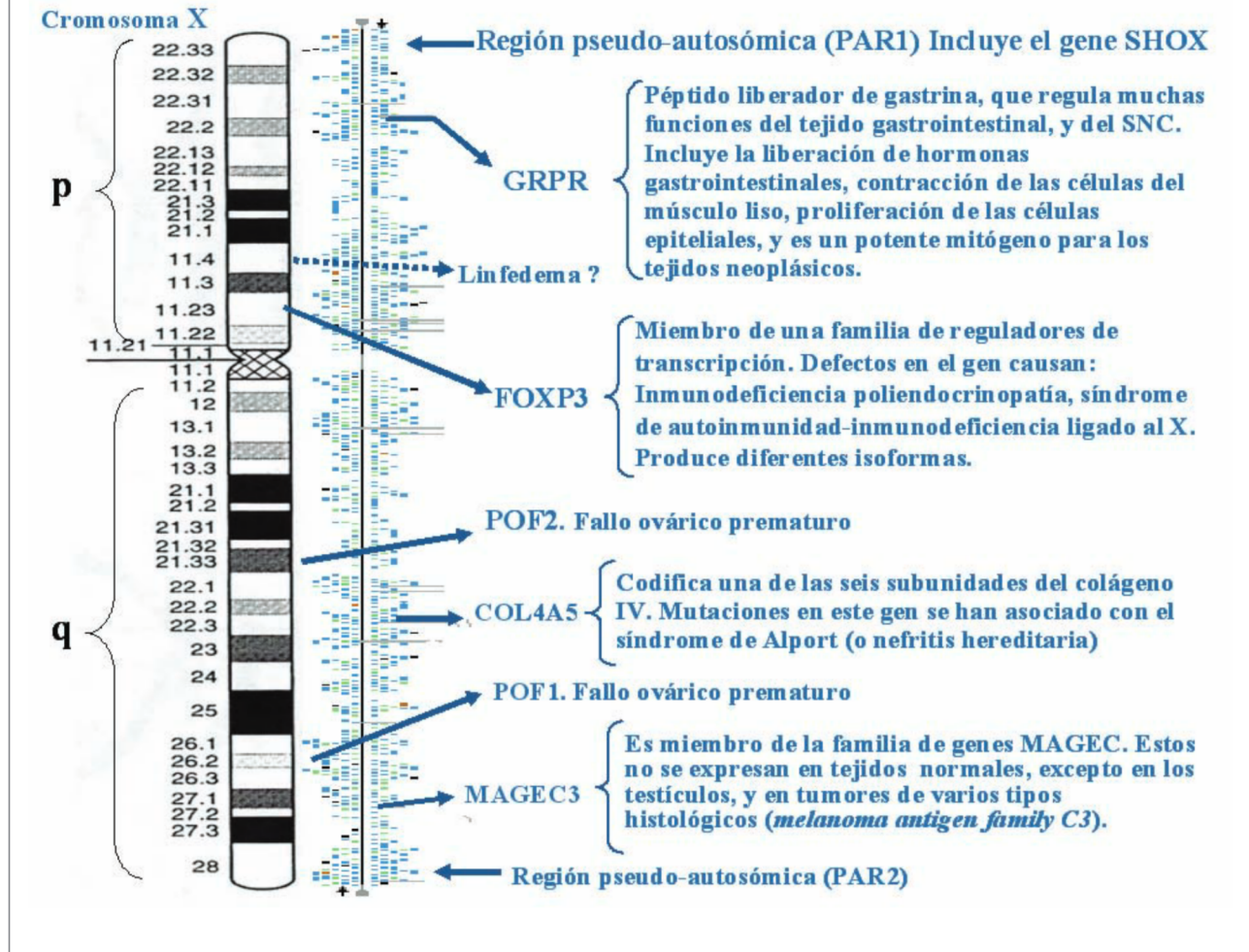
2. Síndrome de Turner: Aspectos clínicos y epidemiológicos

En las niñas con síndrome de Turner se ha estimado un riesgo relativo de 7,7 para cualquier tipo de anomalías congénitas¹⁸ y, en general, presentan más anomalías congénitas que las niñas que tienen tres cromosomas X. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran los edemas/higromas, que se han observado en alrededor del 65% de las niñas con 45,X. Le siguen en orden de frecuencia los defectos cardíacos (61%)¹⁹, malformaciones renales (46%) y retraso mental (8%)². Más recientemente se ha detectado un incremento del riesgo para anomalías de las grandes arterias, dilatación aórtica y elongación de las ramas arteriales; concretamente se ha medido un riesgo relativo de 6,7 para dilatación de la aorta ascendente¹⁸. Otros defectos relacionados con el síndrome de Turner son atresia de ano, riñones displásicos e interrupción del arco aórtico²⁰, malformaciones renales y urinarias²¹ y enfermedades autoinmunes^{22,23}.

En nuestros datos, se ha observado una fuerte asociación entre la presencia de monosomía X y todos los rasgos característicos de este síndrome. Sin embargo, algunos resultados como la ausencia de dedos completos y/o de falanges, tanto en manos como en pies, no se han descrito previamente. Sin embargo, la frecuencia relativa de estas malformaciones es bastante elevada, y oscila entre 7,19 para acortamiento/hipoplasia de falanges en los pies y 27,5 para ausencia de 3 ó 4 dedos de pies (Tabla 10). En esta misma tabla, se compara la frecuencia de distintas alteraciones descritas en productos de IVEs por presentar síndrome de Turner. Sin embargo, debido a una ausencia generalizada de protocolo anatomo-patológico de las IVEs por defectos congénitos, cabe suponer que las alteraciones de esta serie no están completamente reflejadas.

FIGURA 2.

Cromosoma X con bandas, y localización de las dos regiones pseudoautosómicas (PAR1 y PAR2). El gen POF2 se relaciona con el fallo ovárico prematuro, y en el gen POF1 se localiza el SHOX, se sospecha su relación con las habilidades espacio-visuales. También se incluyen otros cuya función podría explicar algunos hallazgos que se han producido a lo largo de la vida en mujeres con síndrome de Turner y Triple X



3. Algunos aspectos moleculares

Se han propuesto algunas regiones del cromosoma X como candidatas para algunos de los rasgos observados en estas alteraciones de los cromosomas X (Figura 2). En el año 2002, Adamson y cols.²⁴, propusieron un gen llamado SHOX (*Short-stature homeobox-containing gene*) localizado en la región pseudo-autosómica Xp (e Yp), como candidato para la baja estatura del síndrome de Turner, cuya base molecular sería la haploinsuficiencia de este gen. Sin embargo, al encontrar una paciente con estatura

normal y disgenesia gonadal debida a una duplicación-delección del cromosoma X, que era trisómica para el gen SHOX, concluyeron que la relación entre el gen SHOX y la estatura humana debe ser más compleja. En un trabajo de este mismo año²⁵ se describen dos pacientes con la misma alteración estructural en un cromosoma X, que tenían estatura normal y alteraciones del comportamiento en una de ellas, y disgenesia gonadal en la otra. En uno de sus cromosomas X presentaban una duplicación de la región Xp y translocación de la zona duplicada a la región Xq que estaba delecionada. Por tanto, tenían una triplicación de la región pseudo-autosómica 1 (PAR1) donde se localiza el gen SHOX.

Los autores postulan que en algunos casos de trisomía del gen SHOX, el efecto de sobredosis por sí mismo, podría afectar a la estatura; lo que también explicaría por qué las niñas con Triple X tengan estatura normal-alta. La relación del gen SHOX y la estatura, está adquiriendo más consistencia en los nuevos estudios; así, recientemente se ha identificado²⁶ que un paciente varón con estatura baja idiopática, tenía tres copias del gen SHOX debido a una duplicación intersticial de este gen y su *enhancer* (potenciador) causado por una gran duplicación de la región PAR1. Los autores proponen que ese re-arreglo cromosómico interrumpe la relación entre el potenciador y el promotor, impidiendo la activación del gen.

Cada vez son más los estudios con las nuevas técnicas moleculares que tratan de correlacionar los distintos tipos de anomalías congénitas con los potenciales genes del cromosoma X, en estos dos tipos de cromosopatías. De hecho, la función de algunos de los genes del cromosoma X, y la relación que tienen con las zonas de *imprinting*, podrían relacionarse con la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas que se observan en las pacientes con estas alteraciones de los cromosomas sexuales. Es más, cabe la posibilidad de que la gravedad de las malformaciones que se produzcan sea en parte responsable de que la inmensa mayoría de los embarazos con 45,X terminen en abortos espontáneos; una posibilidad que es apoyada por el hecho de que algunas malformaciones asociadas a este síndrome se observan más frecuentemente en abortos. Además, el síndrome de Turner, se ha asociado a alteraciones de aparición tardía como enfermedades autoinmunes²⁷ entre ellas, las relacionadas con el tiroides^{28,29,30,31}, enfermedad inflamatoria intestinal³², enfermedad de Crohn^{33,34}, enfermedad de Graves³⁵, artritis reumatoide juvenil³⁶, y diabetes³⁷, entre otras. Además, se han descrito numerosos casos de disección espontánea de la aorta, así como un serio riesgo de muerte debido a sus problemas cardíacos y de diabetes².

Por último, no se debe olvidar que en el desarrollo de las pacientes tanto con monosomía X como con Triple X, además de los problemas funcionales debidos a las anomalías congénitas que presenten, pueden tener problemas de aprendizaje, problemas psiquiátricos y neurocognitivos. Por tanto, el diagnóstico precoz permite realizar un control y seguimiento médico adecuado y anticipatorio, para paliar en lo posible tales problemas y lograr el máximo desarrollo de estas pacientes, en todos los ámbitos. Aunque tradicionalmente el síndrome de Turner se identificaba

en la pubertad e, incluso, en centros de infertilidad, en el presente está claro que estos dos síndromes son pediátricos y no deben ser identificados tardíamente.

Referencias

- Jacobs PA. The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15: 3-14.
- Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227-1238.
- Vogel F, Rathenburg R. Spontaneous mutation in man. In Harris H, Hirschhorn K (eds): *Advances in Human Genetics* 1975. New York: Plenum Press; 223-318.
- Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1990; 87: 81-83.
- Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1983; 62(3 Suppl):70-73.
- Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the Triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure. *Fertility and Sterility* 2003; 80 (4): 1052-1054.
- Miura M, Kato N, Kojima H, Oguchi H. Triple-X syndrome accompanied by a single maxillary central incisor: case report. *Pediatric Dentistry* 1993; 15(3): 214-217.
- Francois J, Berger JFR, Saraux H. Anomalies des chromosomes sexuels ; Trisomie X ; Les Aberrations Chromosomiques En Ophthalmologie. 1972: 389-394.
- Trautner MC, Aladangady N, Maalouf E. Jejunal atresia in an infant with Triple X syndrome 2004; *The J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 16(3):198-200.
- Kurtoğlu S, Atabek ME, Akcakuš M, Ozkul Y, Saatci C. Triple X syndrome accompanied by congenital adrenal hyperplasia: case report. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 377-79.
- Rolle U, Linse B, Glasow S, Sandig KR, et al. Duodenal atresia in an infant Triple X syndrome: a new associated malformation I 47, XXX. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol* 2007;79(8):612-3.
- Bağci S, Müller A, Franz A, Heydweiller A, Berg C, Nöthen MM, Bartmann P, Reutter H. Intestinal Atresia, Encephalocele, and Cardiac Malformations in Infants with 47,XXX: Expansion of the Phenotypic Spectrum and a Review of the Literature. *Fetal Diag Ther* 2010; 27(2): 113-117.
- Jagadeesh S, Jabeen G, Bhat L, Vasikarla M, Suresh A, Seshadri S, Lata S. Triple X syndrome with rare phenotypic presentation. *Indian J Pediatr*. Epub 2008;75(6):629-31.
- Guichet, S. Briault, C. Moraine and C. Turleau, Trisomy X: ACLF retrospective study, *Ann Genet* 1996; 39: 117-122.
- Lanktree MB, Fantus IG, Hegele RA. Triple X syndrome in a patient with partial lipodystrophy discovered using a high-density oligonucleotide microarray: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 12(3): 8867.
- Robinson A. Introduction. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15: 1-2.

17. Otter M, Schrander-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(3):265-71.
18. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sørensen KE, Hørlyck A, Pedersen EM, Lundorf E, Christiansen JS, Gravholt CH. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. *Cardiol Young* 2010; 20(2):191-200.
19. Lichiardopol C, Mota M. Cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Rom J Intern Med.* 2004;42(2):371-379.
20. Mutlu M, Dilber E, Aslan Y, Okten A, Oztürk O. A Turner syndrome case associated with anal atresia, interrupted aortic arch and multicystic dysplastic kidney. *Turk J Pediatr* 2010; 52(2): 215-7.
21. Di Pinto D, Balestracci A, Dujovne N, De Palma I, Adragna M, Delgado N. Patología nefrourológica en niñas con síndrome de Turner. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(4): 353-357.
22. Bianco, B., Verreschi, I. T. N., Oliveira, K. C., Guedes, A. D., Galera, B. B., Galera, M. F., Barbosa, C. P. and Lipay, M. V. N. PTPN22 Polymorphism is Related to Autoimmune Disease Risk in Patients with Turner Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology* 2010; 72: 256-259.
23. Su MA, Stenerson M, Liu W, Putnam A, Conte F, Bluestone JA, Anderson MS. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. *Clin Immunol.* 2009 131(1):139-44.
24. Adamson, K. A., Cross, I., Batch, J. A., Rappold, G. A., Glass, I. A. and Ball, S. G. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX), resulting from a duplication-deletion of the X chromosome. *Clinical Endocrinology* 2002, 56: 671-675.
25. Del Rey G, Jasper H, Bengolea SV, Boywitt A, De Bellis R, Heinrich JJ. Trisomy of the Short Stature Homeobox-Containing Gene (SHOX) due to Duplication/Deletion of the X Chromosome: Clinical Implications on the Stature. *Horm Res Paediatr.* 2010 Aug 5. [Epub ahead of print]
26. Iughetti L, Capone L, Elsedfy H, Bertorelli R, Predieri B, Bruzzi P, Forabosco A, El Kholly M. Unexpected phenotype in a boy with trisomy of the SHOX gene. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(1-2):159-69.
27. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, Frisch M. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):658-66.
28. Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, Takano K. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. *Endocr J.* 2009;56(8):983-6.
29. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2131-5.
30. Lichiardopol C, Moța M. Hypothyroidism in Turner syndrome. *Rom J Intern Med.* 2007;45(2):177-82.
31. Medeiros CC, de Lemos-Marini SH, Filho MB, Camargo EE, Santos AO, Magna LA, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and subclinical autoimmune thyroid disease: a two-year follow-up study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(2):109-18.
32. Scammell AM. Juvenile onset inflammatory bowel disease. Is more common in people with Turner's syndrome. *BMJ.* 1994; 3;309(6954):606.
33. Kohler JA, Grant DB. Crohn's disease in Turner's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;21;282(6268):950.
34. Durusu M, Gürlek A, Simşek H, Balaban Y, Tatar G. Coincidence or causality: celiac and Crohn diseases in a case of Turner syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;329(4):214-6.
35. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, Crisafulli G, Salzano G, Valenzise M, Mussa A, De Luca F. Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(1):69-70.
36. Wihlborg CE, Babyn PS, Schneider R. The association between Turner's syndrome and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol.* 1999 Sep;29(9):676-81.
37. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Type 1 diabetes mellitus in a 3 1/2 year-old girl with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(8):1203-6.