

2. DISGENESIAS GONADALES OVÁRICAS

PATOLOGÍA DE LA DETERMINACIÓN SEXUAL.

Ya hemos dicho que entendemos por determinación sexual, la correcta formación gonadal determinada por una correcta influencia cromosómica, protoplasmática o bioquímica. Por lo tanto comprenderemos en las alteraciones de la determinación sexual, todos aquellos casos en los que las gonadas, primitivamente, no están desarrolladas correctamente, ni desde el punto de vista anatómico, ni desde el funcional. Esto secundariamente lleva consigo unas alteraciones de la secreción hormonal que van a repercutir en los caracteres sexuales secundarios, e incluso en la psiquis del individuo en muchos casos.

Desde este punto de vista, que creemos correcto y práctico, y que en grandes líneas es el propuesto por CLAVERO-NÚÑEZ²⁶, para el estudio de estos trastornos debemos englobar en este capítulo a todos los intersexos de etiología genética. Y por razones prácticas los dividimos a su vez en hermafroditismos verdaderos y disgenesias gonadales.

DISGENESIAS GONADALES.

De acuerdo con BERGADA²⁷, se designa con este nombre un vasto número de afecciones en las que el común denominador es una alteración, más o menos grave, de la gonada fetal, que provoca una alteración de los genitales externos, que son siempre del sexo gonadal correspondiente, y que coexisten muchas veces con otras malformaciones en diversos órganos de la economía.

La clasificación de las disgenesias gonadales es el verdadero caballo de batalla del tema. Se han propuesto múltiples y por casi todos los autores. Pensamos que desde el punto de vista clínico la más correcta debe ser la de BORCHI-GIUSTI²⁸. Pero en nuestra exposición pretendemos hacer una clasificación en función de las anomalías cromosómicas encontradas, y que en este caso nos parece útil la siguiente:

DISGENESIAS GONADALES

Ováricas:

Alteración numérica	Sin mosaicismo
	Con mosaicismo

Alteración estructural	Sin mosaicismo
	Con mosaicismo

Testiculares:

Alteración numérica	Sin mosaicismo
	Con mosaicismo

Alteración estructural	Del cromosoma X
	Del cromosoma Y
	Con mosaico
	Sin mosaico

Aquí, desde el punto de vista práctico, todas las alteraciones cromosómicas causa de una disgenesia gonadal, creemos que tienen cabida. Quizá la única excepción que podría hacerse es la inclusión de la disgenesia gonadal pura (XX o XY), de difícil clasificación, pero que creemos que pueden considerarse variantes del *síndrome de Turner* con cariotipo aparentemente normal.

Finalmente, dejamos aparte el cuadro del agonadismo verdadero de OVERCIER. Sólo hemos encontrado cuatro casos comprobados en la literatura (dos de OVERCIER en 1956 y 1957, uno de PHILIPP en 1956 y uno de ROHDE en 1956). Dos eran cromatín-negativos, y otro positivo. No se ha comprobado ninguna anomalía cromosómica, y es de suponer que la destrucción precoz de la gonada, sea masculina o femenina, pueda ocurrir con una fórmula cromosómica correcta.

DISGENESIA GONADAL OVÁRICA POR ALTERACIÓN NUMÉRICA.

Sin mosaico. — Cariotipo XO. Tipo 45,XO. (fig. 1). — La causa de esta anomalía debe estar lógicamente en una no-disyunción gonosómica en el curso de la meiosis materna o paterna (fig. 2).

- a) óvulo O + espermatozoide X ... cigoto XO.
- b) óvulo X + espermatozoide O ... cigoto XO.

En teoría también podría producirse por no-disyunción en la primera mitosis del cigoto, con supervivencia sólo del clon XO, pero parece menos probable.

La cromatina sexual es negativa.

El cariotipo 45,XO descubierto por FORD²⁹, es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes, y durante mucho tiempo se ha considerado como el único caso de falta total de un cromosoma compatible con la vida. Se corresponde generalmente con el cuadro clínico de una disgenesia gonadal con malformaciones asociadas, lo que se conoce como *síndrome de Turner*.

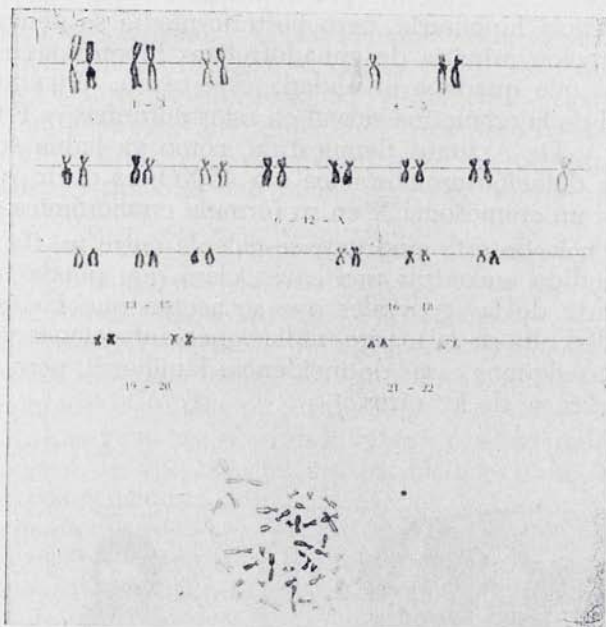


Fig. 1. — Cariotipo paciente M. G. R. Presenta 45 cromosomas con fórmula 45·XO.

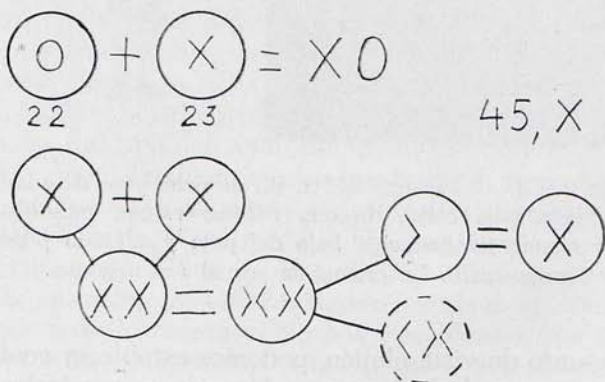


Fig. 2. — Mecanismo de formación del XO. Unión de un gameto O con otro X.

Los primeros casos descritos por el propio TURNER fueron atribuidos a una insuficiencia hipofisaria, pero posteriormente se demostró la elevada concentración urinaria de gonadotrofinas hipofisarias en estas pacientes, con lo que quedaba invalidada esta teoría. WILKINS descubrió la negatividad de la cromatina sexual en estas enfermas, y FORD, POLANI, BRIGGS, JONES y DE ALMEIDA demuestran, como ya había supuesto POLANI³⁰, que la dotación cromosómica era 45,XO; es decir, que en estas pacientes falta un cromosoma X en su fórmula cromosómica.

La frecuencia de este síndrome se calcula entre un 0'4 por ciento. Y no se ha podido encontrar una causa clara que pueda favorecer su aparición, aparte de las generales que se acepta que favorecen la no-disyunción (edad alta de la madre, radiaciones, infecciones virales, etc.). Se han descrito algunos casos de incidencia familiar³¹, pero que no han podido diferenciarse de los otros.

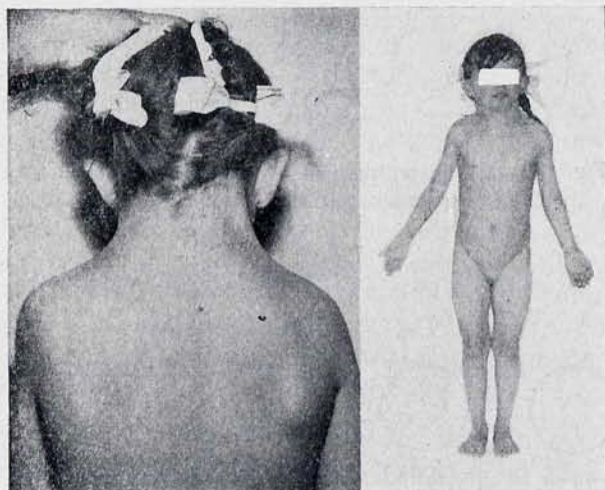


Fig. 3 y 4. — Paciente M. G. R., de ocho años de edad. Presenta talla corta, discreto *cúbitus valgus*, infantilismo sexual, implantación baja del pelo y acusado *pterygium colli*. La cromatina sexual era negativa.

Desde el punto de vista clínico, podemos establecer cuatro distintos fenotipos que corresponden a la misma dotación cromosómica.

A) FORMAS FÁCILMENTE DIAGNOSTICABLES, TÍPICAS Y QUE CORRESPONDEN AL SÍNDROME DE TURNER (figs. 3 y 4).

Caracterizadas por estatura corta de alrededor de 1'45, cúbitos valgus por afección de la epífisis del codo, deformación en S del radio, brevedad de los metacarpianos y de los metatarsianos, sobre todo del cuarto dedo. Los hombros son anchos, el cuello corto; los mamelones mamaríos pequeños y separados, el tórax corrientemente en embrión. El cutis es laxo, lo que favorece el *pterigium colli*, presentan frecuentemente *nevi pigmentari* y una implantación baja del pelo. Por trastornos en la circulación linfática es típico el linfedema congénito, sobre todo en las extremidades inferiores.

Junto a estos estigmas presentan una displasia estructural difusa, acompañada generalmente de osteoporosis, todo lo cual en conjunto les presta un aspecto típico, fácilmente identificable.

La amenorrea primaria es prácticamente constante. Los genitales externos suelen ser infantiles y los caracteres sexuales secundarios no suelen presentarse o están muy disminuidos. El útero y los trompas son hipoplásicos. Las gonadas, o están ausentes, o están reducidas a un estroma displásico de tipo ovárico, sin formaciones foliculares, por entre el que aparecen a menudo grupos de células de Leyding.

La hormona del crecimiento suele tener una tasa alta en sangre.

Los estrógenos están disminuidos a partir de la pubertad, y las gonadotropinas hipofisarias están aumentadas. Los 17-cetosteroides están en límites normales, así como la respuesta al ACTH, y la función del tiroides.

Hay algunos casos en que presentan una menstruación irregular y en un caso de BAHNER³² se comprobó fertilidad con un cariotipo que se identificó como 45,XO, sin poder hallar mosaico. De todos modos este hecho y otros similares sugiere la presencia de un mosaico XX/XO no detectado.

Desde el punto de vista neuropsíquico, estas pacientes suelen presentar un discreto déficit mental en algunos casos, y de hecho su detección es más frecuente en centros para retrasados mentales, pero muchas pacientes tienen un CI completamente normal.

De un modo asociado presentan algunas anomalías viscerales, en particular renales del tipo del riñón doble, en herradura, y diversas malposiciones. Las anomalías cardíacas, a pesar de la importancia que se les ha dado, son menos frecuentes, y entre ellas destaca en todo caso la coartación de la aorta, y por tanto la hipertensión.

Es frecuente un déficit de la audición; y hay que destacar en estas pacientes la aparición de enfermedades recesivas ligadas al sexo, y que son patrimonio de los varones. No hay que olvidar que la dotación XO, se comporta para estos hechos como si fuera una dotación XY.

El estudio de los dermatoglíficos de estas pacientes tienen rasgos de interés, por cuanto se ha podido sistematizar un patrón dermatoglífico típico. Triradius axial en t', con ángulo atd mayor de 60 grados. Una

gran frecuencia de vorticilos en los dedos, con lo que el número dactilar total es muy elevado. Presencia casi constante de un asa cubital en la eminencia hipotenar. El triiradius b, suele encontrarse desplazado hacia el lado ulnar de la mano.

Dentro de este cuadro típico del *síndrome de Turner*, destacan, por sus características especiales, la forma del R.N., en la que el diagnóstico

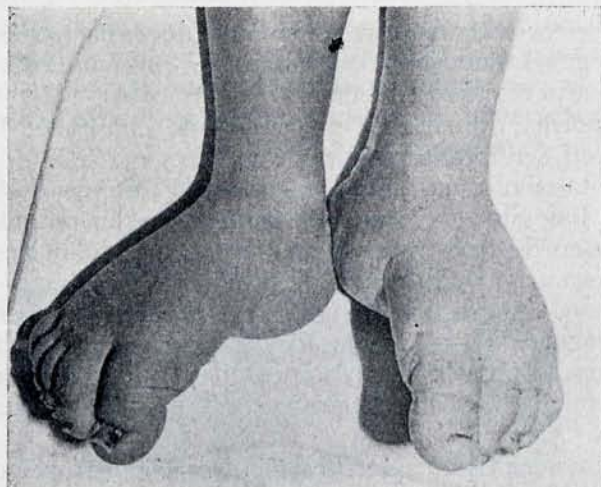


Fig. 5. — Paciente M. D. S. Linfedema congénito en extremidades inferiores. Cromatina sexual negativa. Cariotipo 45,XO.

viene sugerido muchas veces por el típico linfedema en extremidades inferiores (fig. 5) y la familiar con predominio entre los miembros de una familia.

Resumiendo la clínica descrita, en una revisión de cincuenta casos de la literatura, junto con los que hemos tenido ocasión de estudiar, hemos confeccionado el siguiente cuadro que coincide, en líneas generales, con lo que describen la mayoría de autores.

Estatura baja	94 %
Cuello corto	80 %
Infantilismo sexual	75 %
Tórax en coraza	70 %
Cúbitus algius	60 %
Pterigium colli	50 %

Edema neonatal	40 %
Malformaciones de orejas	35 %
Cardiopatías	30 %
Malformaciones urinarias	23 %
Déficit psíquico	15 %
Neví cutáneo	8 %
Anomalías de los dedos	3 %

Al revisar el cuadro, lo primero que destaca es la falta de uniformidad en el cuadro clínico, incluso habiendo incluido en él sólo aquellos síntomas que se consideran clásicos dentro del *síndrome de Turner*. Por ello es difícil hacer totalmente responsable del cuadro clínico a la falta de cromosoma X, ya que en el caso de que así fuera tendría que presentarse siempre la misma clínica y ya vemos que no es así. Por otra parte los sujetos que presentan una clínica típica del *síndrome de Turner* tienen cariotipos aparentemente normales. Entre ellos destacan los siguientes casos:

Tipo XX. — Presentan cromatina sexual positiva, con un cuerpo de Barr, y un cariotipo aparentemente normal 46,XX. Descrito por DECOURT y FRACCARO³³ en 1960, se presenta con cierta frecuencia en forma esporádica y más raramente en forma familiar (PERRAULT³⁴).

Casi siempre presentan un hipogonadismo primario, unos genitales rudimentarios y diversos estigmas degenerativos en su fenotipo. En este apartado puede incluirse la denominada “disgenesia gonadal pura” con cariotipo 46,XX.

En realidad el diagnóstico de estas pacientes debe realizarse desde un punto de vista clínico.

Tipo XY. — Desde la primera descripción de FLAVELL³⁵ en 1943, han sido publicados varios casos con estigmas morfológicos típicos del *síndrome de Turner*, y que se ha comprobado que presentaban un cariotipo aparentemente normal 46,XY. En la actualidad el número de casos descritos es abundante y vienen a corresponder a la denominada disgenesia germinal testicular. En todos los casos la cromatina es negativa, los genitales externos de tipo masculino suelen ser hipoplásicos y la histología del testículo es variable. Lo más corriente es una cierta esclerosis y hialinización de los túbulos. Las células de Leyding son escasas y siempre con signos de degeneración.

El nivel de 17-cetosteroides suele ser inferior al normal, y las gonadotrofinas paradójicamente no están muy elevadas, lo cual hace suponer a muchos autores que la lesión no es primitiva totalmente, y que en parte hay un cierto déficit hipofisario.

El hecho de que aparezcan las mismas malformaciones que en el

síndrome de Turner hace pensar que éstas no se deben a la falta de un cromosoma X, sino que tienen un origen genético, independiente de la alteración cromosómica. Varias teorías han sido emitidas para explicar estos hechos, pero ninguna es convincente.

B. FORMAS CON CUADRO MALFORMATIVO ATENUADO.

En realidad en poco se diferencian del típico *síndrome de Turner*. Son pacientes que presentan un cariotipo también 45,XO, con cromatina sexual negativa, pero que en su fenotipo presentan los estigmas turnerianos muy atenuados o presentan sólo unos pocos. En particular suele faltar el *pteriguim colli*.

En un caso muy interesante de DECOURT³⁶, se trataba de dos gemelas con el mismo cariotipo 45,XO. Sin embargo, una de ellas presentaba *pteriguim colli* y la otra no.

C. SUJETOS CON CUADRO MALFORMATIVO MUY ATENUADO.

Comprenden más o menos el 15 por ciento de los casos con cariotipo 45,XO. En algunos de ellos en los que se describió una cromatina positiva debemos pensar que se trataba de mosaicos que no fueron detectados.

D. FORMAS QUE SÓLO SE MANIFIESTAN POR EL RETRASO DE TALLA.

Dentro de estos escasos pacientes destaca uno de BAHNER y col.³⁷. Se trataba de una mujer de talla baja con caracteres sexuales secundarios normales, y que había dado a luz a un niño con cariotipo normal 46,XY.

No se pudo demostrar la existencia de un mosaico XX/XO, aunque era la explicación más lógica.

De lo expuesto hasta el momento debemos deducir la extrema prudencia con que debe relacionarse el cariotipo 45,XO, con el cuadro clínico que puede dar lugar, que ya hemos visto que es diverso, y que incluso puede aparecer con una dotación aparentemente normal 46,XX o 46,XY.

Tipus 47,XXX, 48,XXXX y 49,XXXXX.

Si incluimos en un mismo apartado estos tres tipos de cariotipo, que son manifestaciones de grado de la hiperploidía del cromosoma X, es porque en realidad presentan un cierto nexo de unión desde diversos aspectos.

La cromatina será positiva: uno o dos cuerpos de Barr en el XXX; uno, dos o tres cuerpos de Barr en el XXXX; uno, dos, tres o cuatro cuerpos de Barr en el XXXXX.

Las causas teóricamente posibles del origen de esta anomalía son diversas (fig. 6).

a) No-disyunción meiótica en padres normales. Madre XX, ovocito XX +, espermatozoide X, cigoto XXX. Padre XX, espermatozoide XX ovocito, cigoto XXX.

b) Gametos anormales de padres con cariotipo anormal. Madre XXX, óvulo XX +, espermatozoide X, cigoto XXX. Padre XXX, espermatozoide XX +, óvulo X, cigoto XXX.

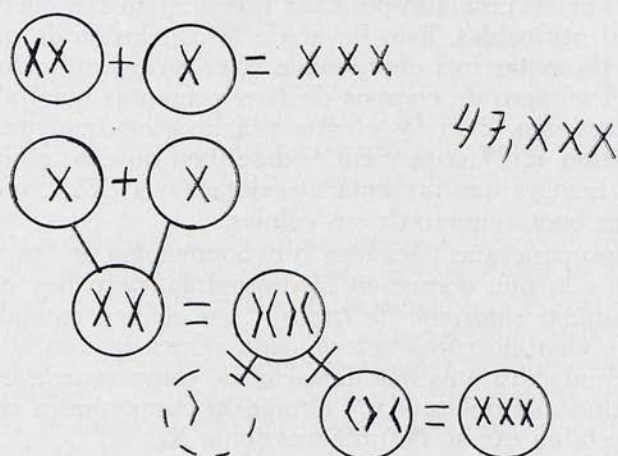


Fig. 6. — Mecanismo de formación. I. No-disyunción meiótica en padres normales. O gametos anormales de padres con cariotipo normal. II. Anomalías de la mitosis del cigoto.

c) Anomalías de la mitosis del cigoto. — Cigoto XX. Hay una no-disyunción en la primera mitosis, y se forma una célula XXX, y una XO que se pierde. Esto por lo que respecta para la formación del cariotipo $47,XXX$.

Para la aparición del cariotipo $48,XXXX$, pueden ocurrir teóricamente dos posibilidades:

— Anomalías de la meiosis de los padres. No-disyunción del cromosoma X del padre y de la madre. Ovulo XX +. Espermatozoide XX. Cigoto XXXX. No-disyunción en la primera y segunda meiosis materna. Ovulo XXX +. Espermatozoide X. Cigoto XXXX.

— Anomalías de la mitosis del cigoto. Cigoto XX. No-disyunción de los cromosomas X en la primera mitosis, con formación de una célula XXXX, y una 00 que no es viable, posibilidades de formación del cariotipo $49,XXXXX$.

En teoría las causas son muy numerosas, pero en la práctica lo más posible es que ocurra lo siguiente: No-disyunción del cromosoma X en la primera y en la segunda meiosis materna. Ovulo XXXX + espermatozoide X. Cigoto XXXXX.

Desde el punto de vista clínico, la fórmula que tiene más importancia práctica es la anomalía 47,XXX.

Desde el año 1959, con BARR, se sabía que en mujeres que presentaban retraso mental de diverso grado, y estigmas degenerativos diversos en su morfología, el estudio sistemático de la cromatina sexual había revelado células que presentaban más de un cuerpo de Barr. Casi la mitad de las células cromatín-positivas presentaban dos cuerpos de Barr claramente identificables. Esto llevaba a la conclusión de que estas células debían presentar tres cromosomas X en su constitución, ya que se equiparaba el número de cuerpos de Barr presentes igual al de cromosomas X menos uno. Para los efectos prácticos ciertamente así era, ya que en el mismo año JACOBS y col.³⁸ describen un caso clínico perteneciente a una hembra que presenta una dotación 47,XXX, y dos cuerpos de Barr en un buen número de sus células.

Se propuso para estas pacientes la denominación de "superhembras" por analogía a lo que ocurre en la drosophila, pero hoy en día se la prefiere denominar *síndrome de triplo X*, en el bien entendido de que no se trata de identificar una determinada clínica que en la mayoría de los casos presenta distintas manifestaciones, como ocurría con el cariotipo 45,XO, sino una determinada alteración cromosómica caracterizada por la presencia en exceso de un cromosoma X.

La frecuencia de este síndrome es difícil de precisar porque, como ya veremos, puede pasar fácilmente desapercibido, pero en exploraciones sistemáticas que se han realizado en recién nacidos, se ha encontrado en una frecuencia que oscila alrededor de 0'13 por ciento entre los recién nacidos hembras.

Parece ser, aunque esto no está suficientemente comprobado, que la frecuencia aumentaría con la edad de la madre, y esto porque un ovario "viejo" sufriría con más facilidad el fenómeno de la no-disyunción de los ovocitos. La edad del padre parece ser que no tendría importancia.

Las alteraciones morfológicas que presentan estas pacientes son generalmente muy leves.

La estatura corporal está casi siempre comprendida dentro de los límites de la normalidad, y no se han descrito anomalías morfológicas características (*petriguim colli*, obesidad, hidrocefalia, etc.).

El déficit gonadal y la hipoplasia genital no son corrientes. La mayoría presentan un ciclo menstrual normal, o en todo caso una pubertad tardía o una menopausia precoz. En numerosos casos está comprobada su fertilidad. Así, LEJEUNE tiene recogidos cinco casos de triplo X, con descendencia comprobada en un total de doce hijos, todos ellos con una dotación cromosómica normal. Este hecho de la descendencia normal es muy interesante, ya que supone que las mujeres triplo X no dan lugar a óvulos XX, con la misma frecuencia con que dan lugar a óvulos X,



como parece que sería normal. Por eso no se han encontrado de momento síndromes XXX, o bien XXY en la descendencia de las mujeres XXX.

Lo más constante en estas pacientes es el déficit psíquico que presentan, lo cual hace que su frecuencia aumente de un modo importante entre las enfermas recluidas en centros para débiles mentales y que dé una frecuencia general que oscila de un 0'13 a un 1 por ciento como máximo según los autores, se pasa a una frecuencia de alrededor de un 4'38 por ciento entre estas enfermas.

Ya hemos dicho que la morfología de estas pacientes sólo acusa rasgos inespecíficos del tipo del occipucio aplanado, braquidactilia, oblicuidad palpebral de tipo mongoloideo, etc., pero destaca un caso de FORTEZA y col.³⁹ que presentaba un retraso psicomotor importante y una clínica típica del síndrome del primer arco braquial, más un síndrome óculoauricular.

Finalmente debemos hacer notar que el síndrome de triplo X, como el *síndrome de Klinefelter*, se acompaña con facilidad de otras anomalías autosómicas. Entre ellas destacan las siguientes: Trisomía 18 + XXX, 48,XXX + 18. En dos ocasiones, una niña recién nacida con diversas malformaciones, comunicación interventricular y doble cuerpo de Barr (UCHIDAY BOWMAN⁴⁰) y una niña con asimetría craneal, orejas malformadas, labio leporino y comunicación interventricular (Ricc y BORTTI⁴¹).

Trisomía 21—XXX, 48,XXX—21.

Hay recogido un caso de DAY⁴², en 1963, que presentó un retinoblastoma, y uno de YUNIS,⁴³ en 1964.

Estado XXXX.

El cariotipo 48, sin mosaicismo no es corriente en la literatura. Como en el caso anterior, este cariotipo ya fue intuido al hacer estudios de la cromatina sexual entre pacientes recluidos en institutos para enfermedades mentales. Aparecieron enfermas que, además de células con uno con dos cuerpos de Barr, presentaban algunas con tres corpúsculos cromatínicos.

En estas pacientes el común denominador es el déficit psíquico que acusa más intensidad que en las afectas de triplo X. Da la impresión de que a medida que aumenta el número de cromosomas X en exceso, aumenta la importancia del retraso mental.

Las malformaciones morfológicas son del tipo de las citadas para las pacientes triplo X, y no presentan un retraso del desarrollo sexual importante. Casi todas tienen una menstruación prácticamente normal y se comprueba la fertilidad.

CARR, BARR y col.⁴⁴ presentan dos casos en 1961. Las dos menstruaron regularmente, a pesar de tener cierto retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Presentan ambas un déficit psi-

quico importante en Q.I. de 30 y 40 respectivamente, y trastornos mínimos de la actividad tiroidea. Una de las pacientes tenía dos tías maternas con debilidad mental, sus padres eran jóvenes, y la única anomalía que presentaba era un ligero estrabismo convergente. La otra paciente procedía de una familia sin antecedentes, y la edad de su madre era de 41 años.

Posteriormente BERGEMAN⁴⁵ describe una paciente con un cariotipo 48.XXXX, con una hija normal y con un hijo mongólico. No presentaba anomalías físicas ni psíquicas. El hecho de presentar una trisomía 21 en la descendencia es interpretado como una tendencia familiar a la no-disyunción.

Finalmente hay otro caso de DAY⁴², pero sin descripción clínica.

Estado XXXXX.

Se ha descrito un caso de KESARÉS⁴⁵ en 1963. Era una niña que no presentaba anomalías en sus órganos genitales, pero tenía diversas malformaciones congénitas (clinodactilia, manos y pies pequeños, melanoma del iris) y persistencia del *ductus arteriosus*.

El estudio del frotis bucal presentaba células con cuatro cuerpos de Barr y su cariotipo era 49.XXXXX.

Por marcaje con timidina tritiada, se demostró el retraso en la síntesis de DNA en cuatro cromosomas, que fueron identificados como cuatro cromosomas X.

FORMAS CON MOSAICO.

Por mosaico entendemos la presencia de diversos clones celulares con dotación cromosómica distinta, dentro del mismo individuo. Estas diferencias de la dotación cromosómica pueden ser de tipo numérico o de tipo estructural. A la vez estas diferencias pueden presentarse dentro de un mismo tejido, o bien en tejidos diversos de un mismo individuo (sangre, médula ósea, piel células germinales, territorios tumorales, etc.).

Con lo que acabamos de decir se apunta la dificultad y la prudencia que entraña el diagnóstico de mosaicismo. En primer lugar nunca estaremos completamente seguros de que estudiando un número suficiente de mitosis, o estudiando exhaustivamente los diversos tejidos del organismo (muchos prácticamente inaccesibles) no vamos a encontrarnos con un mosaico. En segundo lugar cuando aparece una célula con una dotación atípica debemos asegurarnos de que no se trata de un artefacto del cultivo. Es imprescindible que el número de estas mitosis sea superior al que pueda determinar el azar, y que persista la misma fórmula cromosómica en una posterior determinación.

Esta afirmación nos lleva a otro problema y es el siguiente: En realidad nosotros desconocemos la evolución que siguen los distintos clones celulares. No puede descartarse que con el tiempo, el más débil

llegue a desaparecer y la fórmula cromosómica se convierta en regular.

Finalmente debemos tener en cuenta que para que aparezca un mosaico es imprescindible que la alteración cromosómica se produzca en la fase de división mitótica del cigoto, para que haya la posibilidad de que existan por lo menos dos clones distintos. Por esta causa deben valorarse al máximo en ciertos casos los factores externos que puedan haber ocurrido (radiaciones, infecciones virales, drogas, etc.).

Los primeros mosaicos que se describieron fueron precisamente en alteraciones de los cromosomas sexuales, aunque antes ya se habían sospechado al encontrar individuos que presentaban distinto sexo cromatínico según fuera el tejido estudiado. El primer mosaico lo describieron FORD, POLANI y col.⁴⁷ y desde entonces su número y distintas combinaciones no ha dejado de aumentar.

Vamos a describir aquí los más frecuentes entre los correspondientes a las alteraciones numéricas en las disgenesias gonadales con fenotipo femenino.

Tipo XO/XX.

La cromatina sexual es positiva o negativa; pero generalmente es positiva.

— Posibilidades de formación (fig. 7): Pérdida de un cromosoma X en el curso de una mitosis.

— No-disyunción en el curso de una mitosis. Se formaría una célula XO, y otra XXX que se perdería. No parece probable, ya que el clon celular XXX se ha demostrado viable.

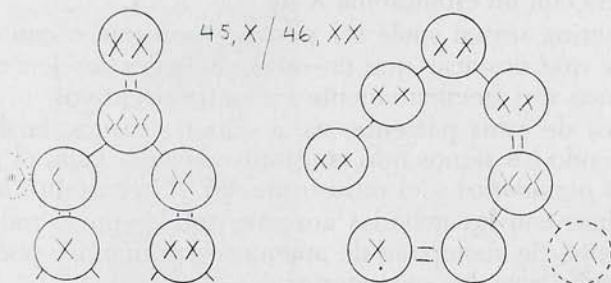


Fig. 7. — Mecanismo de formación. I. Pérdida de un cromosoma X en el curso de una mitosis. II. No-disyunción en el curso de una mitosis.

Identificado por primera vez por FORD⁴⁸ en 1960, desde entonces se han recogido abundantes publicaciones. Es difícil calcular la frecuencia de su presentación en la población general, y no se ha podido encontrar una causa clara que favorezca su presentación.

Las manifestaciones clínicas son variables. En general presentan el cuadro de la *anomalía de Turner*, pero más atenuado, siguiendo la regla

general de todos los mosaicos. En este sentido quizá el porcentaje de células normales contrarrestaría los efectos patológicos de las anormales.

Así pues, la clínica coincide con la del *síndrome de Turner*, sobre todo en los siguientes puntos: talla corta, cuello corto, *pterigium colli*, *cúbitus valgus* y retraso mental. Es constante el hipogenitalismo, con unos caracteres sexuales secundarios poco acusados. Presentan una disgenesia o incluso aplasia gonadal, del mismo tipo que la descrita en el *síndrome de Turner*, que coexiste con una amenorrea primaria, una hipoplasia uterina y una tasa de gonadotrofinas altas. Sin embargo, conviene destacar que en el *síndrome de Turner* se acentúa el retraso de talla, la disgenesia gonadal, el *cúbitus valgus* y el linfedema del recién nacido, y sobre todo el retraso intelectual que, en el mosaico XO/XX, es muy ligero o no se presenta en absoluto. Tampoco es tan frecuente la coartación de la aorta.

Debe destacarse un caso de BISHUM⁴⁹, en una mujer que no presentaba ninguna anomalía morfológica, y que consultaba por un problema de abortos de repetición.

Asimismo un caso de MIKKELSEN⁵⁰ en el que dos gemelas, seguramente monocigotas, con un fenotipo y una diferenciación gonadal muy distinta, presentaban el mismo cariotipo 46,XXX/45,XO.

Tipo XO/XXX.

Posibilidad de formación: Aparece por no-disyunción en la primera mitosis de un cigoto normal XX.

Se forman pues dos células distintas; una con dotación cromosómica XO y la otra con un cromosoma X de más, XXX.

La cromatina sexual suele ser positiva, con uno o con dos cuerpos de Barr. Hay que destacar que en estas pacientes los leucocitos de un frotis sanguíneo son frecuentemente cromatín-negativos.

La clínica de estas pacientes es, a grandes rasgos, la del *síndrome de Turner*, siendo los signos más constantes la talla baja, el *pterigium colli*, los *nevi pigmentari* y el retraso mental. Es constante la disgenesia gonadal, incluso con las gonadas ausentes totalmente o reducidas a un simple filamento. Se acompaña de amenorrea primaria y poco desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Los primeros casos descritos son de JACOBS⁵¹ y, por sus características especiales, merecen destacarse uno de LEWIS⁵² en una paciente enferma de leucemia mieloide crónica; y uno de THULINE⁵³ en una niña con cariotipo XO/XXX, que presentaba una buena visión para los colores, a pesar de que su padre tenía un trastorno de percepción.

Tipo XO/XX/XXX.

Posibilidades de formación:

— Por no-disyunción en una mitosis del cigoto normal XX, posterior a la primera. Se forman inicialmente dos células XX y, al sufrir una

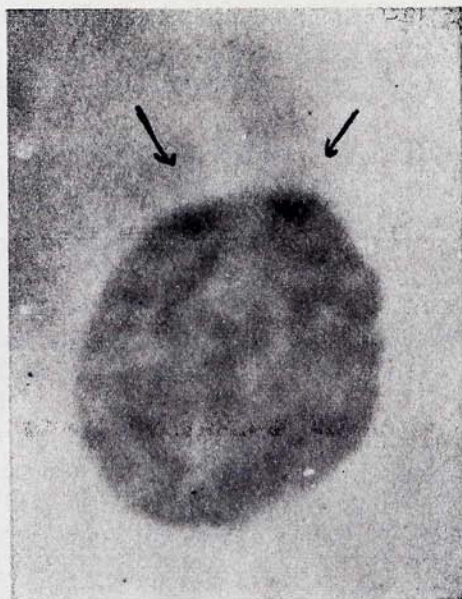


Fig. 8. — Paciente Y. G. M., de seis años de edad. Cromatina sexual por frotis de mucosa bucal, positiva, con dos cuerpos de Barr.



Fig. 9. — Paciente Y. G. M. Talla 110 cm. Discreto hipertelorismo, pabellones auriculares deformes y de implantación baja, paladar ojival, mamilas separadas, limitación a la supinación de las extremidades superiores. Genitales normales.

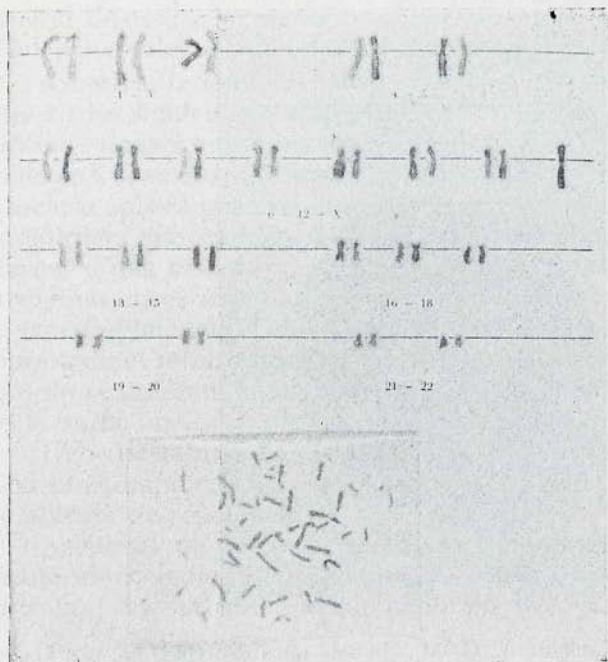
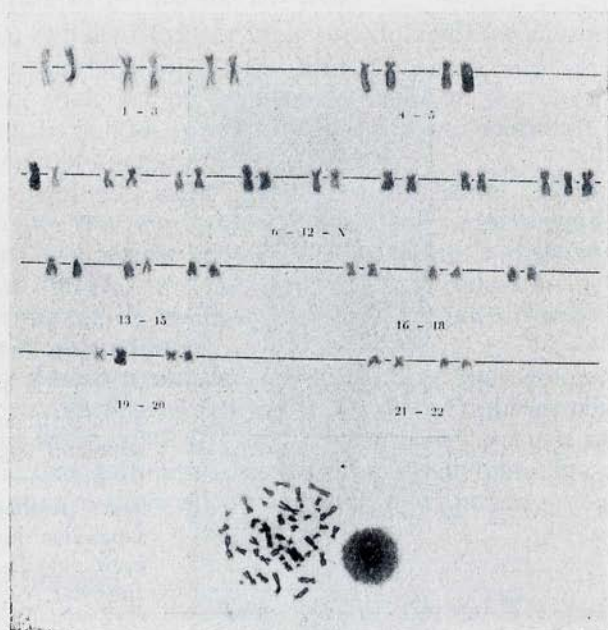


Fig. 10. — Paciente Y.
G. M. Cariotipo con lí-
nea celular 45,XO.

Fig. 11. — Paciente Y.
G. M. Cariotipo con lí-
nea celular 47,XXX.



de ellas la no-disyunción, aparecen los clones XO y XXX, que suman al clon normal XX.

— La cromatina sexual es positiva con uno o dos cuerpos de Barr (fig. 8).

— La clínica de estas pacientes es de tipo Turner, pero en este tipo de mosaico se presentan muchas pacientes con un buen cociente de inteligencia e incluso con un alto nivel mental (fig. 9). Lo más corriente es la estatura baja y el infantilismo genitosomático. Aunque BRIGGS⁵⁴ describe un caso en que la paciente, casada en dos ocasiones, tuvo un embarazo.

El primer caso fue descrito por GRUMBACH y MORISHIMA⁵⁵ en 1961, y desde entonces se han descrito varios casos entre pacientes afectas de disgenesia gonadal.

En un caso de ZERGOLLEN⁵⁶ se presentaba asociada a una trisomía 21, de tipo regular, y la clínica, además de la típica baja estatura, déficit psíquico (Q.I. de 47), hipoplasia genital y cutis laxo en el cuello, presentaba típicos signos mongoloides. El cariotipo era de 46,XO + + 21/47,XX + 21/48,XX + 21.

Tipo XX/XXX.

Posibilidad de formación. Posiblemente se forma por pérdida de de un cromosoma X en una de las primeras mitosis de un cigoto anormal XXX.

Se podría formar a partir de una no-disyunción de una mitosis posterior a la primera de un cigoto normal XX, pero parece que entonces debería de existir el clon XO.

La cromatina sexual es positiva con uno o con dos cuerpos de Barr.

Pocos casos se han descrito de esta anomalía. El primero por DE GROUCHY y col.⁵⁷. Se trataba de una muchacha aparentemente normal, de 21 años de edad, con una talla de 165 cm., pero que solamente había menstruado una vez. Clínicamente se trataba de un *síndrome de Stein-Leventhal*, con hipertrichosis y ovarios duros, lisis grandes y sin cuerpos amarillos. La resección cuneiforme fue seguida del establecimiento de una menstruación regular.

Desde entonces se intentó buscar una etiología cromosómica para el *síndrome de Stein-Leventhal*, pero los resultados no han sido positivos. McLEAN⁵⁸, en 1962, describió otro caso de mosaico XX/XXX. Cursa con debilidad mental, que puede superponerse a un caso típico de triplo X.

Lógicamente las anomalías propias del cariotipo XXX y del mosaico XX/XXX, serán tanto más parecidas cuanto más predomine la dotación XXX sobre el clon normal XX.

Tipo XXX/XXXX.

Las posibilidades de formación de este cariotipo no están claras, pero podría presentarse por una falta de disyunción secundaria de los cromosomas X. No está claro el porqué no son viables las células XO y XX que se forman además de las XXX y XXXX.

La crmoatina sexual es positiva con dos o con tres cuerpos de Barr.

Este cariotipo ha sido descrito por BERGEMAN⁵⁹ con una incidencia familiar. En efecto se trataba de una paciente que presentaba el cariotipo XXX/XXXXX, lo mismo que su madre y que una de sus hijas. Otra de sus hijas presentaba un cariotipo 47,XX + 21. Y asimismo la hermana de esta paciente presentaba el cariotipo XX/XXX/XXXX.

Se trata de un verdadero caso de tendencia familiar a la no-disyunción.

b) DISGENESIA GONADAL OVÁRICA POR ALTERACIÓN ESTRUCTURAL.

Las anomalías más frecuentes con que vamos a encontrarnos son por déficit o por duplicación de material cromosómico.

Por déficit, principalmente por delección del brazo corto o del brazo largo del cromosoma X. Este déficit puede ser intercalado o bien terminal.

La duplicación por la neoformación de un cromosoma a partir de los brazos cortos o de los brazos largos de su antecesor, solamente.

Ocurre que la división del centrómero es transversal, en lugar de longitudinal, y da lugar al llamado isocromosoma X.

Otras manifestaciones son el cromosoma X en anillo, o aparición de un fragmento del cromosoma X.

Todos estos cromosomas deben ser identificados mediante la incorporación de timidina tritiada, para ser aceptado el diagnóstico, a pesar de que pueden ser sospechadas en algunos casos por las anomalías de la cromática sexual.

El hecho de que el cromosoma anormal siempre sea el cromosoma X "caliente" heteropicnótico, indicaría, si la hipótesis de Lyon es cierta, que el organismo tiende a defenderse inactivando genéticamente el cromosoma anormal, pero hoy en día se sabe que esta inactivación no sería completa, como se ha revelado por algunos hechos clínicos y por el estudio de los grupos sanguíneos unidos al cromosoma X.

Así pues, la acción de estos genes anormales tienen repercusiones en la diferenciación gonádica y somática en general.

La clínica que presentan estos cariotipos con anomalías morfológicas, ya veremos que se parece mucho a la que presentan las pacientes con cariotipo 45,XO. Esto indicaría que sería necesaria la presencia de

dos cromosomas X normales para que ocurra el correcto desarrollo gonadal y somático, pero no está comprobado ni se conoce el motivo.

FORMAS SIN MOSAICO.

Tipo Xx.

Por delección de un cromosoma X con pérdida del material. La causa de esta anomalía cromosómica podría radicar en la gametogénesis:

Ovulo X + espermatozoide x ... cigoto Xx.

Ovulo x + espermatozoide X ... cigoto Xx.

Pero también en las dos células hijas de la primera división del cigoto, se puede producir la delección. Esto es más improbable.

La cromatina sexual es positiva con un cuerpo de Barr, pero que normalmente tiene un tamaño que, a simple vista, se reconoce como más pequeño que lo normal.

La clínica de estas pacientes es generalmente la de un hipogenitalismo más o menos marcado. Presentan disgenesia gonadal, talla corta y amenorrea primaria. No se ha encontrado un déficit psíquico importante. La gonada suele ser hipoplásica y fibrosa. Y la misma clínica se ha descrito, tanto por delección del brazo corto como por delección del brazo largo del cromosoma X.

En función de algunos hechos clínicos que se encontraron se quiso identificar el lugar de los genes para el desarrollo de las gonadas, de la estructura corporal y de la visión a los colores, en el brazo corto del cromosoma X; pero otros hechos que están en contradicción con esta hipótesis la convierten en dudosa.

Por delección del brazo largo. — Hemos encontrado tres casos descritos. JACOBS⁶⁰ en 1960, DE GROUCHY⁶¹ en 1961 y McLEAN⁶³ en 1962.

El promedio de estatura de las pacientes era de 158 cm. Todas presentaban amenorrea primaria, escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y unos ovarios rudimentarios con folículos primarios aislados, pero sin quistes ni cuerpos albicans. En el caso de DE GROUCHY, los autores sugieren que se trataría de un *síndrome de Stein-Leventhal* en forma grave.

Todas las pacientes presentaban un cuerpo de Barr muy pequeño.

Por delección del brazo corto. — En esta anomalía lo que desaparece es prácticamente todo el brazo corto de un cromosoma X, adoptando entonces una forma parecida a la de un cromosoma del par 13-15. Su identificación no ofrece duda por el estudio del cuerpo de Barr, la clínica de la paciente y en todo caso mediante su identificación por estudio autorradiográfico.

de un cromosoma X que ha sufrido una alteración estructural y se ha convertido en un isocromosoma.

Esta explicación fue dada en primer lugar por FRACCARO ⁶⁴ en 1960, para tres pacientes cromatín-positivas, con un cuerpo de Barr grande y que presentaban un típico *síndrome de Turner*.

A partir de entonces las descripciones se han sucedido en la literatura, y siempre con el mismo cuadro clínico. Este hecho había sugerido que la falta de los brazos cortos del cromosoma X sería la causa del retraso de talla y de la disgenesia gonadal en el *síndrome de Turner*, pero posteriores casos descritos con estatura normal van en contra de esta hipótesis.

Otro hecho que equipara el cariotipo de estas pacientes al de las pacientes 45,XO, es la tendencia a la aparición de gemelos en las familias en las que hay una hembra XX^{Li}; pero es un hecho que tampoco tiene explicación correcta.

Tipo Xx^{ic}.

Formación de un isocromosoma a partir de los brazos cortos de un cromosoma X.

Se ha intentado identificar esta anomalía, que tendría el mismo origen que la anterior, en distintas disgenesias con cromatina positiva, pero no se ha demostrado.

Otras anomalías morfológicas.

Se han descrito muchos tipos, pero generalmente en casos aislados y que no se han podido sistematizar.

Formas con mosaico.

Tipo XX/Xx.

Seguramente se forma por delección parcial en el curso de la primera mitosis.

La cromatina sexual es positiva, generalmente con un cuerpo de Barr pequeño.

Se han descrito pocos casos en la literatura y en todos ellos parece que la delección corresponde al brazo largo del cromosoma X. La pérdida de material sería responsable de la clínica que presentan, que sería más o menos acusada según el predominio de uno o de otro de los dos clones celulares. Un caso de DE GROUCHY, LAMY y col. ⁵⁷, en una mujer fenotípicamente normal, con oligomenorrea e infecundidad, a causa del aspecto de sus ovarios y de la respuesta a la resección cuneiforme, fue con toda certeza etiquetada de *síndrome de Stein-Leventhal*.

Tipo XO/Xx.

Su formación parece ser que podría tener lugar a partir del cigoto normal XX. En la primera mitosis habría una delección de los brazos

largos o cortos de un cromosoma X. Estos se perderían por no tener centrómero.

La cromatina sexual puede ser positiva o negativa. En el caso de que sea positiva, el cuerpo de Barr suele ser más pequeño que lo normal.

Los pocos casos descritos presentan una clínica somática y gonadal muy parecida al *síndrome de Turner*²⁸.

ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CON PRESENCIA DE UN CROMOSOMA X EN ANILLO.

En diversas ocasiones se han encontrado mosaicos en el que uno de sus clones celulares presentaba un cromosoma X en anillo. En estos casos la clínica, independientemente de otras anomalías gonosómicas numerosas que puede presentar la paciente, viene determinada por la pérdida de material cromosómico que supone la formación del anillo.

Presentarán, pues, la misma clínica que en el caso de deleción o de monosomía de un cromosoma X.

Tipo XO/XXr.

El cromosoma en anillo estaría presente en el cigoto y a partir de él, en la primera división mitótica se produciría su pérdida en una de las células hijas.

La cromatina sexual es negativa o positiva, con un cuerpo de Barr.

Tipo XO/XX/XXr.

El cigoto sería normal, pero en el curso de la primera mitosis se produciría un clon celular con un cromosoma X en anillo, dando lugar al mosaico XX/XXr. Posteriormente en algunas células se perdería el cromosoma Xr.

La cromatina sexual es positiva con un cuerpo de Barr, o negativa.

Tipo XO/XXr/XXrXr.

El cigoto presenta una dotación XXr, y en el curso de una mitosis se produce una no-disyunción de un cromosoma Xr, con la aparición de células XO y XXrXr. Que, junto con las XXr ya existentes, forman el mosaico XXr/XO/XXrXr.

La cromatina sexual es positiva o negativa, pero sólo se ha encontrado un cuerpo de Barr.

Estos casos de cromosoma en anillo en las disgenesias gonadales son poco frecuentes. El primero fue descrito por LINDSTEN⁶⁵, en 1962, y todos presentan una clínica parecida: infantilismo genital y somática, implantación baja del pelo, cúbitus valgus, paladar ojival y aumento de las gonadotrofinas urinarias. A destacar el caso de LINDSTEIN que presentaba unos caracteres sexuales secundarios bien desarrollados y con menstruaciones presentes desde los veinte a los veintidos años.

PRESENCIA DE UN MOSAICO CON UN CLON QUE CONTIENE UN ISOCROMOSOMA X.

Se han descrito como más frecuentes las siguientes formas:

Tipo XO/XX^{il}.

Cromatina sexual positiva con un cuerpo de Barr más grande que lo normal.

Se formarían a partir de un cigoto normal XX. En la primera mitosis se produciría la delección y pérdida de los brazos cortos de un cromosoma X y la formación de un isocromosoma al unirse por el centrómero los dos brazos largos gemelos. Esto daría lugar a dos células hijas; una XO y otra XX^{il}.

Tipo XO/XX/XX^{il}.

Cromatina sexual positiva con un gran corpúsculo.

Se originaría a partir de un cigoto normal. La primera mitosis sería normal de XX/XX, pero a partir de aquí en uno de los clones celulares actuaría el mecanismo descrito en el caso anterior y se originarían los tres tipos de células.

Tipo XO/XX^{il}/XX^{il}/X^{il}.

Cromatina sexual positiva con un gran cuerpo de Barr.

A partir de un cigoto XX^{il}, se formarían dos células hijas iguales a la primera. Si en una posterior división mitótica ocurre una no-disyunción de un cromosoma X^{il}, se producen dos células distintas; una XO y la otra XX^{il} X^{il}. Unidas a la célula original se produce esta triple dotación cromosómica.

En todos los casos se ha identificado el cromosoma anómalo, como un cromosoma X mediante el estudio autorradiográfico.

La clínica que presentan estas pacientes, en general, y como era de esperar, corresponde exactamente a la que presenta el cariotipo 45, XO, a tal extremo que clínicamente son prácticamente indiferenciables. Lo único que no es frecuente es el retraso mental.

Sólo la presencia de un cuerpo de Barr con tamaño más grande de lo normal puede hacer sospechar la presencia de un isocromosoma X en un cuadro de disgenesia gonadal típico de un síndrome 45, XO.

El estudio en una de estas pacientes que presentaba deuteranopia, de los grupos sanguíneos Xg, ha permitido establecer que los genes de esta discromatopsia y del grupo Xg se hallan localizados en el brazo corto del cromosoma X.

Otras formas de mosaico con anomalías morfológicas, se describen constantemente, en distintos casos clínicos, pero todos guardan una cierta semejanza clínica. Presentan más o menos acusado el cuadro malformativo del *síndrome de Turner*, y entre los cariotipos destacan las formas XO/XX/Xx y XO/Xx^t; es decir, con un fragmento pequeño del cromosoma X, etc.