

HOSPITAL PEDIÁTRICO "WILLIAM SOLER", DPTO. DE GENÉTICA

Baja talla en cromosopatías*

Por la Dra.:

LIANE BORBOLLA VACHER**

En el desarrollo y crecimiento de todo individuo, además de los factores endocrinos y nerviosos son de gran importancia los genéticos, a través de distintas vías como lo podemos apreciar en el esquema de *Julius Bauer*,¹ modificado por *Wilkins*² y nosotros (fig. 1).

La primera vía A-B: los factores genéticos actúan directamente sobre los tejidos del organismo.

La segunda: su acción se ejerce por mediación del sistema endocrino (vía A-C-B).

La tercera: los factores genéticos determinan una anomalía del sistema nervioso, por ejemplo del hipotálamo, que repercute a su vez sobre la hipófisis (vía A-D-C-B).

Por último manifiestan su acción directamente sobre el sistema nervioso (vía A-D-B).

En la fig. 1 vemos que los factores extrínsecos o ambientales, especialmente la nutrición, pueden influir sobre el crecimiento en cualquier época de la vida del sujeto.

¿De qué modo podemos estudiar la acción de estos factores genéticos sobre el desarrollo de un organismo? Como expresión objetiva de dicho crecimiento podemos escoger una medida, la talla y analizar como está influida por dichos factores. Todos sabemos que la talla es un parámetro cuantitativo y que en una población de sujetos normales existen variaciones de aquella, de uno a otro, aunque las diferencias son graduales y no muy grandes; los valores intermedios predominan y si representamos gráficamente la distribución obtenemos la típica curva normal en forma de campana. ¿Cuál es la contribución de los genes a estas diferencias en la estatura? En lugares donde los factores extrínsecos son de poca cuantía, *Fraser Roberts*³ señala que el 90 por ciento de la variación se debe a los genes. Hemos visto que se trata de una variabilidad continua que no se explica por el efecto de un solo par de alelos, pues si así fuera, y la talla estuviera bajo la dependencia de dos alelos A y B de un solo gen, y el alelo A determina una estatura alta mientras que el alelo B determina una baja y si además A no domina B y B tampoco A, todos los individuos de la población pertenecerían a una u otra de las tres categorías siguientes: grandes (AA), pequeños (BB) y medianos (AB).

Si, entonces, se dibuja una curva de distribución de frecuencia de la talla, aque-

* Trabajo presentado en el Simposio "Factores que influyen en el crecimiento somático" en la IV Jornada del IEEM, diciembre, 1974.

** Jefa del departamento de Genética, Hospital pediátrico "William Soler", Habana 8. Profesora de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

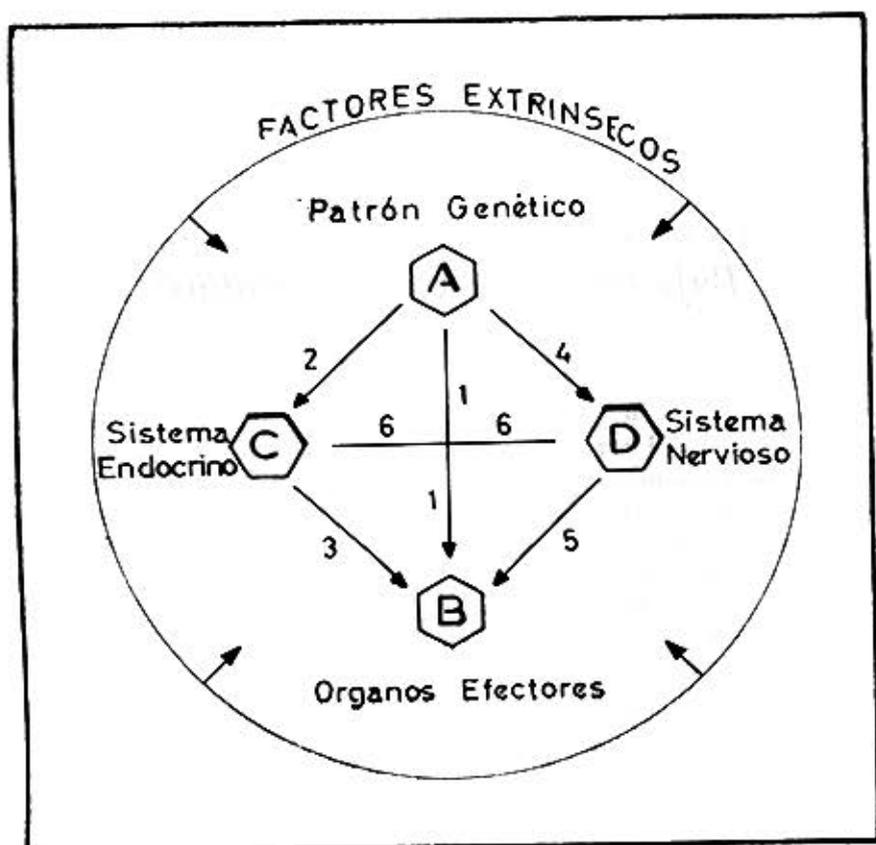


Fig. 1.—Vías a través de las cuales los factores genéticos influyen sobre el crecimiento y desarrollo del organismo. (Esquema adaptado de Bauer y de Wilkins).^{1,2}

lla pasa por tres puntos (fig. 2). Si se consideran dos loci en vez de uno, las probabilidades para cero, uno, dos, tres o cuatro alelos se derivan de la fórmula: $(\frac{1}{2}A + \frac{1}{2}B)^n$ que da las proporciones: 1:4:6:4:1 (fig. 2) y así a medida que aumenta el número de loci, aumentan las categorías y disminuyen las diferencias fenotípicas entre ellas, y para un número infinito de loci obtenemos una distribución "normal". Por tanto, se acepta que el tipo de transmisión hereditaria de la altura es poligénico.

¿Dónde se localizan estos genes en el complemento cromosómico normal del humano, 46, XX o 46, XY? El estudio de

las cromosopatías ha permitido encontrar que en las trisomías 21, 13 y 18 la talla es pequeña y que también en las alteraciones del cromosoma X se modifica la estatura, hacia lo bajo en el síndrome de Turner clásico y hacia lo alto en el síndrome de Klinefelter.

En las trisomías parece probable que el desbalance producido por la adición al complemento cromosómico normal de un cromosoma extra y, por ende, de muchos genes, sea el responsable de esta modificación de la estatura.

En casos con aberraciones del cromosoma X el problema es más interesante. No-

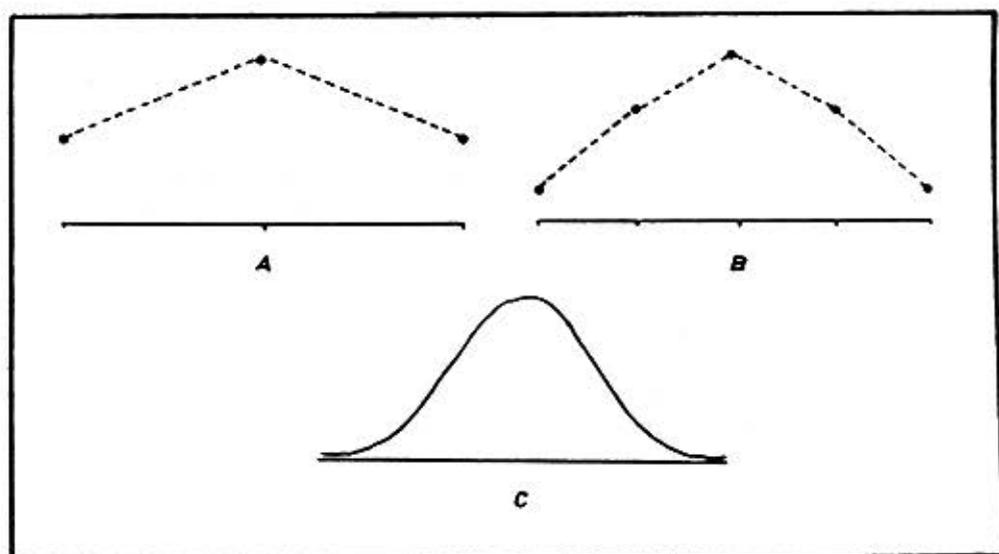


Fig. 2.—Distribución de frecuencia en herencia poligénica: A: un par de alelos y 3 fenotipos; B: dos pares de alelos y 5 fenotipos; C: número infinito de pares de alelos, serie continua de fenotipos.

sotros presentamos una pequeña casuística de síndrome de Turner, algunas de sus variantes, y de poliploidia del cromosoma X en la que reportamos la talla de las pacientes.

Es bien conocido que una de las características del fenotipo Turner es la baja talla y así lo podemos apreciar en el cuadro I; todas las alturas son inferiores al tercer percentil. Lemli y Smith,⁴ en 1963, señalan que cualquiera que sea la etiología del defecto del crecimiento en esta enfermedad, hay un efecto genético innegable que se expresa claramente si se comparan las tallas de las turnerianas y de sus padres, a mayor altura de éstos corresponde una estatura relativamente mayor de aquellas.

En casos con fenotipo Turner y cariotipo normal, 46, XX, la talla es más variable (cuadro II), esto también ocurre en mosaicos (cuadro III).

En las poliploidias del cromosoma X, una tetra-X tenía baja talla y una Penta-X, normal (cuadro IV).

Por tanto, podemos aceptar que la estatura es corta cuando falta uno de los dos cromosomas X de la hembra, queda sólo uno y que en el cromosoma X, deben de estar localizados genes que tienen que ver con la baja talla. En un trabajo de interés, Garn y Rohmann,⁵ en 1966, hicieron estudios estadísticos de talla en hermanos, se comparó dicho parámetro en hermanas y hermanos, hermanos y hermanas y hermanas con hermanos, se tomaron los datos de los Fels Longitudinal Studies y se calculó el coeficiente de correlación r ; en el cuadro V se aprecia que el coeficiente es más alto entre hermanas y hermanas, lo que estos autores⁵ interpretan como prueba presuntiva de que algunos de los genes que determinan la estatura se sitúan en el cromosoma X. Además, Bachman y cols.,⁶ en 1971, revisan ciertas

alteraciones del cromosoma X, las deleciones aisladas, sin mosaico, tanto de los brazos cortos como de los largos; en el cuadro VI se señalan las tallas de los casos reportados en la literatura. En las pacientes, portadoras de deleción del brazo largo del cromosoma X, la altura está por encima de 152.3 cm mientras que, en casos de deleción del brazo corto, las tallas son inferiores a 112.1 cm y además las enfermas presentaban un fenotipo Turner. *Jacobs y cols.*,² en 1961, fueron los primeros en sugerir que los determinantes de la estatura pueden residir en el brazo cor-

to del cromosoma X. *Bachman y cols.*⁶ van más lejos y estipulan que la región del brazo corto del cromosoma X es la responsable del fenotipo Turner y explican que los casos de síndrome de Turner con cromosomas normales, probablemente tienen deleciones del brazo corto del cromosoma X que son demasiado pequeñas para ser detectadas por la metodología corriente. Con los progresos de las técnicas citogenéticas, y con el empleo de los métodos de bandas y otros aún más refinados, será posible, un día aclarar tan apasionante problema.

CUADRO I
VALORES DE LA TALLA EN CASOS DE SINDROME DE TURNER

Caso	Edad	Talla		Cromatina sexual	Cariotipo
		cm	percentil		
1	4d.	17	< 3	Negativa	45,X
2	5a.	90	< 3	Negativa	45,X
3	7a.	112	< 3	Negativa	45,X
4	8a.	115	< 3	Negativa	45,X
5	9a.	107	< 3	Negativa	45,X
6	9a.	121	< 3	Negativa	45,X
7	11a.	123	< 3	Negativa	45,X
8	14a.	137	< 3	Negativa	45,X
9	14a.	133	< 3	Negativa	45,X

CUADRO II

VALORES DE LA TALLA EN CASOS CON FENOTIPO TURNER Y CARIOTIPO NORMAL.

Caso	Edad	Talla		Cromatina sexual	Cariotipo
		cm	percentil		
1	6m.	62	< 10	Positiva	46,XX
2	4a.	99	< 25	Positiva	46,XX
3	8a.	123	< 25	Positiva	46,XX
4	8a.	106	< 3	Positiva	46,XX
5	8a.	106	< 3	Positiva	46,XX
6	13a.	128	< 3	Positiva	46,XX
7	13a.	120	< 3	Positiva	46,XX
8	16a.	145	< 3	Positiva	46,XX
9	16a.	150	< 3	Positiva	46,XX

Comparaciones con cuadros de Harvard School of Public Health.

CUADRO III

VALORES DE TALLA EN CASOS CON MOSAICO TURNER

Caso	Edad	Talla		Cromatina Sexual	Cariotipo
		cm	percentil		
1	9a.	129	< 25	Positiva	46,XX/45,X
2	7½a.	99	< 3	Negativa	45,X/46,Xr/46,XX
3	12m.	67	< 3	Negativa	45,X/46,Xs/47,XXX

CUADRO IV

VALORES DE TALLA EN CASOS DE POLIPLIIDIA DEL X

Caso	Edad	Talla		Cromatina sexual	Cariotipo
		cm	percentil		
1	5a.	99,5	< 3	3 C. de Barr	48,XXXX
2	2a.	86	> 25	4 C. de Barr	49,XXXXX

CUADRO V

CORRELACIONES DE HERMANOS EN LONGITUD CORPORAL

Edad (años)	Hermana-hermana		Hermano-hermano		Hermana-hermano	
	N	r	N	r	N	r
Al nacer	45	0,52	59	0,52	113	0,34
0,5	75	0,52	73	0,44	156	0,35
1,0	74	0,54	74	0,49	154	0,39
2,0	66	0,62	70	0,50	147	0,39
3,0	63	0,62	70	0,68	137	0,47
4,0	61	0,67	63	0,61	123	0,50
5,0	53	0,73	68	0,57	116	0,54
6,0	51	0,76	70	0,57	123	0,56
7,0	52	0,70	67	0,51	114	0,46
8,0	47	0,74	62	0,50	102	0,53
9,0	43	0,72	62	0,50	102	0,49
10,0	40	0,71	60	0,45	90	0,47
11,0	37	0,66	52	0,48	84	0,41
12,0	37	0,70	50	0,48	82	0,34
13,0	36	0,67	50	0,34	77	0,28
14,0	34	0,59	46	0,26	69	0,28
15,0	30	0,43	40	0,10	63	0,29
16,0	29	0,41	40	0,07	59	0,36
17,0	25	0,58	31	0,10	48	0,40

Cuadro tomado de Garn y Rohmann²

CUADRO VI

PACIENTES CON DELECIÓN DE BRAZO Y BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA X

Referencia	Delección del brazo corto		
	Altura cm	Fenotipo Turner	Cromatina sexual
<i>Jacobs</i> ⁷	137,1	x	↓
<i>Atkins</i> ⁸	134,5	x	↓
<i>Steinberger</i> ⁹	124,3	x	↓
<i>Lejeune</i> ¹⁰	140,9	x	—
<i>Aarskog</i> ¹¹	131,9	x	↓
<i>Bachman</i> ⁶	147,2	x	↓
DELECIÓN DE BRAZO LARGO			
<i>Jacobs</i> ¹²	154,8	—	↓
<i>DeGrouchy</i> ¹³	159,9	—	N
<i>Becker</i> ¹⁴	175,1	—	↓
<i>Polani</i> ¹⁵	?	?	?
<i>Polani</i> ¹⁵	?	?	?
<i>Aarskog</i> ¹¹	175,1	—	↓

Tomado de Bachman y col.⁶

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Bauer, J.* Constitution and disease. Applied constitutional pathology, 2nd. ed. New York, Grune & Stratton, 1945.
- 2.—*Wilkins, L.* The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Third ed. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1965.
- 3.—*Fraser Roberts, J. A.* An introduction to medical genetics. Fourth ed. London, Oxford University Press, 1967.
- 4.—*Lemli, L. and D. W. Smith.* The XO syndrome: A study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J Pediatr* 63: 577, 1963.
- 5.—*Garn, S. M. and C. G. Rohmann.* Interaction of nutrition and genetics in the timing of growth and development. *Pediatr Clin North Am* 13: 353, 1966.
- 6.—*Bachman, R. et al.* Short arm deletion of an X chromosome in a 19-year-old girl. *Am J Ment Defic* 75: 435, 1971.
- 7.—*Jacobs, P. A. et al.* Cytogenetic studies in primary amenorrhea. *Lancet* 1: 1183, 1961.
- 8.—*Atkins, L. et al.* Partial deletion of an X chromosome. *Ann Hum Genet* 29: 89, 1965.
- 9.—*Steinberger, E. et al.* Apparent deletion of X chromosome in a prepuberal girl. *J Med Genet* 3: 226, 1966.
- 10.—*Lejeune, J. et al.* Sur un cas de dysgénésie ovarienne XXdc. *Ann Genet (Paris)*, 9: 132, 1966.
- 11.—*Aarskog, D.* Chromosomal abnormalities and short stature in gonadal dysgenesis. Proceedings of the Fifteenth Northern Pediatric Congress, Bergen, Norway, 1969. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 177: 69, 1967.
- 12.—*Jacobs, P. A. et al.* Abnormalities involving the X chromosome in women. *Lancet* 1: 1213, 1960.
- 13.—*De Grouchy, J. et al.* Further abnormalities of the X chromosome in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea. *Lancet* 2: 777, 1961.
- 14.—*Becker, K. L. and A. Albert.* Ovarian dysgenesis due to deletion of the X chromosome. *Staff meet. Mayo Clin Proc* 38: 389, 1963.
- 15.—*Polani, P. E. et al.* Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet* 2: 120, 1951.

Recibido el trabajo: enero 18, 1975.