

En cuanto al gen *sex-determining region Y* (SRY), crítico para la diferenciación sexual hacia sexo masculino, se localiza en el brazo corto del cromosoma Y. En la mayoría de los casos de varón XX se produce una translocación en la meiosis entre los cromosoma X e Y, y el gen SRY se localiza en el cromosoma X. Sin embargo, en otras ocasiones no se identifica este gen; en estos casos existen varias hipótesis para explicar la diferenciación sexual masculina; se atribuye a mutaciones en alguno de los más de 50 genes que participan, además de los cromosomas sexuales, en la diferenciación sexual, o bien a un síndrome de Klinefelter (47,XXY) con posterior pérdida del cromosoma Y cuando ya se hubiera iniciado la virilización⁶.

El gen SOX9 es un factor de transcripción esencial para el desarrollo sexual y esquelético, y su alteración puede provocar desde alteraciones exclusivamente óseas a la combinación de anomalías de la diferenciación sexual y esqueléticas. Se han descrito reordenamientos en la región del gen SOX9, tales como la duplicación en la región Xq26, o traslocaciones balanceadas t(17:20) (q24.3;q11.2) y t(7:17) (p13;q24), que se han asociado a reversión sexual y alteraciones esqueléticas^{7,8}. El gen SOX3 comparte las mismas funciones que el gen SRY; las mutaciones que producen alteraciones en este gen o su sobreexpresión pueden provocar la diferenciación hacia el sexo masculino en individuos con una dotación cromosómica 46,XX⁹.

El tratamiento del síndrome del varón XX consiste en la cirugía reparadora de la ginecomastia, del hipospadias, y de la criptorquidia mediante descenso testicular y orquidopexia, e incluso prótesis testiculares. Cada vez se realiza con más frecuencia el diagnóstico prenatal de estas anomalías¹⁰.

Bibliografía

1. De la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1972;24:71–105.
2. Audí Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, et al. Anomalías de la diferenciación sexual; Protocolos diagnósticos-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. 2011;1:1–12.

3. Nistal M, García-Fernández E, Mariño-Enríquez A, Serrano A, Regadera J, González-Peramato P. Diagnostic value of the gonadal biopsy in the disorders of sex development. *Actas Urol Esp.* 2007;31:1056–75.
4. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod.* 2001;16:717–8.
5. Audí L, Vicens-Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2.ª edición Madrid: DOYMA; 2000. p. 775–96.
6. Pozo Román J, Argente Oliver J. Trastornos del desarrollo sexual. En: Pallardo Sánchez LF, Lucas Morante T, Marazuela Azpiroz M, Rovira Loscos A, editores. *Endocrinología clínica*. 2.ª edición Madrid: Díaz de Santos; 2010. p. 176–89.
7. Fonseca AC, Bonaldi A, Bertola DR, Kim CA, Otto PA, Vianna-Morgante AM. The clinical impact of chromosomal rearrangements with breakpoints upstream of the SOX9 gene: Two novel de novo balanced translocations associated with acampomelic campomelic dysplasia. *BMC Med Genet.* 2013;14–50.
8. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. *N Engl J Med.* 2011;364:91–3.
9. Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, et al. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011;121:328–41.
10. Margarit E, Soler A, Carrió A, Oliva R, Costa D, Vendrell T, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical characterisation of six XX males including one prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1998;35:727–30.

Macarena Moreno Balsera*, María del Mar Romero Pérez y José Antonio Bermúdez de la Vega

Sección de Endocrinología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: macarena.mb@hotmail.com (M. Moreno Balsera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.03.003>

Cetoacidosis como inicio de diabetes mellitus tipo 1 B en una paciente con síndrome de Turner

Ketoacidosis as a debut to type 1 B diabetes mellitus in a patient with Turner's syndrome

En el síndrome de Turner (ST) la tasa de mortalidad se encuentra 3 veces aumentada con respecto a la población con cariotipo normal. Esto se explica en parte por una mayor incidencia de diabetes mellitus (DM) y de enfermedades cardiovasculares¹. Existe un riesgo aumentado de desarrollar tanto DM tipo 2 (riesgo relativo 4,4) como DM



tipo 1 (DM1) (riesgo relativo 11,6) respecto a la población general². Sin embargo, el desarrollo de una DM franca durante la edad pediátrica es excepcional, y se suele asociar más al tratamiento con GH u hormonas sexuales^{2,3}.

Se presenta el caso inusual de una paciente de 2 años con DM1 de origen no autoinmune, en la que se diagnostica ST. Se han descrito pocos casos de ST con desarrollo de DM1 en la infancia^{3–6}, siendo este el caso más joven conocido.

Niña de 2 años y 4 meses de origen rumano con poliuria, polidipsia y estancamiento ponderal de 2 semanas de evolución. Pesa 8,100 kg (–3,6 SDS) y mide 77,5 cm (–3,8 SDS). Presenta un fenotipo peculiar, con pabellones auriculares antevertidos y de implantación baja, ligero hipertelorismo e hipoplasia del maxilar inferior. Se detectan hiperglucemia (682 mg/dl) y acidosis metabólica (pH 7,13, pCO₂ 20 mm Hg,

HCO₃ 6,7 mmol/l, EB -20,6 mmol/l), que permiten diagnosticar cetoacidosis diabética. Se completa el estudio de diabetes con determinación de HbA1c (11,1%) y péptido C (0,25 ng/ml; normal: 0,90-4 ng/ml), este último analizado mediante inmunoluminiscencia. Se solicitan anticuerpos propios de diabetes (método de inmunofluorescencia indirecta: anti-islotos pancreáticos; método radioisotópico: anti-insulina, anti-decarboxilasa del ácido glutámico y anti-tiroxina fosfatasa de los islotos pancreáticos) siendo todos negativos. No existen antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. Se diagnostica de DM1 tipo B en función de la ausencia de indicios de autoinmunidad.

Ante los rasgos peculiares y la talla baja se solicita cariotipo, que es compatible con ST. Se realiza estudio citogenético de 15 metafases a partir de un cultivo estimulado con fitohemaglutinina, con una resolución de 400 bandas, observándose un cromosoma isodicéntrico X de brazos largos confirmado mediante la técnica de bandas C: 46,X,psu idic(X)(p11.2)[15].

El ST se asocia con procesos autoinmunes, por lo que ante el diagnóstico de DM1 parece lógico esperar que fuese del tipo 1A; sin embargo, algunos autores afirman que en el ST los autoanticuerpos son negativos con mayor frecuencia. Si bien esta afirmación puede estar condicionada por una clasificación de la DM basada en la dependencia o no de insulina, lo que puede provocar un diagnóstico erróneo de pacientes con DM tipo 2 como si padeciesen DM1^{3,7}. Por otro lado, algunos autores postulan la existencia de otros mecanismos de destrucción de las células beta pancreáticas (CBP) al margen de la autoinmunidad².

Se ha descrito en el ST la presencia de un déficit de insulina secundario a una disfunción de las CBP que se agrava con la edad. En las edades más tempranas este déficit insulínico se compensa por un aumento en la sensibilidad a la insulina, pero con el paso de los años esta hipersensibilidad iría declinando, hasta evolucionar a una intolerancia hidrocarbonada o incluso DM. La patogénesis de este proceso es independiente del aumento del índice de masa corporal y del hipogonadismo asociados al ST, y se asemeja a la patogénesis de la diabetes tipo *mature-onset diabetes of the young* (MODY), secundaria a una haploinsuficiencia de algunos factores de transcripción que afectan a la función de las CBP⁴.

Se ha observado una posible relación entre las enfermedades metabólicas y la presencia de un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X (iXq)⁴. Schoemaker et al.¹ investigan las causas de muerte en el ST, y encuentran que en los cariotipos iXq el aumento de la mortalidad se encuentra relacionado con la DM. Se hipotetiza la existencia de genes en el cromosoma X involucrados en la función de las CBP, y que la haploinsuficiencia de dichos genes podría justificar la aparición de la DM. Esto lo apoya también la estrecha semejanza entre la diabetes tipo MODY y las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en las pacientes con ST⁸. Además existen estudios que afirman una mayor prevalencia de DM1 en relación con hallazgos detectados en el brazo corto del cromosoma X (Xp). Balakov et al.⁹ sugieren que la mayor incidencia de DM en el ST puede deberse a una haploinsuficiencia de genes localizados en el cromosoma Xp, de modo que la incidencia de DM será mayor en aquellas pacientes con monosomía Xp (45X; delXp; iXq), con una incidencia normal en deleciones del brazo largo (delXq), donde ambos brazos Xp están conservados. Sin

embargo, la mayor incidencia de DM en las pacientes iXq también se podría explicar por una sobreexpresión de genes localizados en el cromosoma Xq que escaparían a la inactivación, y que estarían relacionados con la función de las CBP, y con otra serie de procesos sistémicos que favorecerían un estado proinflamatorio. Estas afirmaciones se ven corroboradas por un estudio realizado en 2008 en el que se observa una mayor tasa de mortalidad en aquellas pacientes iXq¹, y por el hecho de que exista también una mayor incidencia de DM en pacientes con síndrome de Klinefelter (47XXY) y en pacientes 48XXYY, en los que existen copias supernumerarias del Xq¹⁰.

Puede que la asociación de ST y DM1 se deba realmente a mecanismos intrínsecos a los hallazgos cromosómicos; sin embargo, la asociación del ST con la autoinmunidad es ampliamente conocida, por tanto no se puede descartar con total seguridad una posible base autoinmune que actualmente no se pueda detectar, por lo que se recomienda realizar controles periódicos de autoanticuerpos.

La asociación de DM con síndromes genéticos aporta una información única para estudiar las bases genéticas del metabolismo hidrocarbonado. Aún queda un largo camino para llegar a conocer las bases fisiopatológicas y genéticas que justifican la aparición de la DM1 en el ST. Los nuevos avances en el estudio genético, así como la creación de bases de datos multicéntricas, permitirán llegar a un conocimiento más completo de este síndrome y de la fisiopatología de las CBP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in great Britain: A national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4735-42.
2. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:145-56.
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Rev.* 2002;23:120-40.
4. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3516-20.
5. Terano T, Fukuda K, Nakamura M, Takiguchi Y, Sakai Y, Hirai A. Diabetic ketoacidosis with recurrent pulmonary edema and rhabdomyolysis in a patient with Turner's syndrome. *Intern Med.* 2001;40:418-20.
6. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Type 1 diabetes mellitus in a 3½ year-old girl with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1203-6.
7. Gravholt GH, Juul S, Naeraa RW, Hansens J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147-58.
8. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006;29:1591-8.

9. Bakalov VK, Chenh C, Zhou J, Bondy A. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3289–96.
10. Pankowska E, Szalecki M, Romer TE. Metabolic control and insulin administration in a girl with turner syndrome and type 1 diabetes during long-term growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2007;13:213–5.

Constanza Navarro Moreno^{a,*}, Francisco Cañabate Reche^b, Antonio Vicente Pintor^b, Francisco Vela Enríquez^b y M. del Rosario Benavides Román^b

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Empresa Pública Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: conavarro80@hotmail.com (C. Navarro Moreno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.05.003>