

Síndrome de Turner

Doctores **EMILIO YUNIS T.**
EMILIA de DE LA CRUZ
GERMAN NIÑO MURCIA
Señorita **MYRIAM LEIVOVICI**

RECUENTO HISTORICO

Fue Morgagni quien por primera vez, en 1761, describió aplasia de los ovarios en una mujer de talla baja. En 1890 el alemán Neuhaus hizo otra descripción de pacientes similares¹. Posteriormente Kermanner en 1912 reunió los casos hasta ese entonces informados sin que lograra una clara definición del síndrome. Vienen luego las descripciones de Olivet en 1923², Meyer y Randerath en 1925³, Baer en 1927⁴, Shurman en 1927⁵, Rossee y Wallart en 1930⁶. Por esta misma época, en 1930, Ullrich describió el caso de una niña con ptosis bilateral, pterigium colli, línea de inserción del cabello baja en la región occipital, cubitus valgus, hipoplasia ungüeal, talla baja⁷. Este mismo autor reunió varias pacientes con anomalías congénitas diversas y trató de dar a todas ellas una etiología única por analogía con la interpretación de Bonnevie de las malformaciones variables de la raza de ratones de Little-Bagg (estos ratones muestran un patrón de lesiones orgánicas variables cuyo origen fue explicado como producidas por una acción mecánica de vesículas de líquido cefalorraquídeo de carácter emigrante. Estos ratones son homocigotos para el gene recesivo "my" (myelencephalic blebs)⁸. A esta descripción se debe la nominación de algunas pacientes con este síndrome

como enfermedad de Bonnevie-Ullrich, que se conserva en algunos informes recientes.

Otros autores como Kuliga en 1930⁹, Priesel en 1931¹⁰, Graber en 1937¹¹ y Tronci en 1938¹², describieron claramente esta enfermedad. En 1938 Henry Turner¹³ describió su "triada" de infantilismo, cuello palmado y cubitus valgus, adoptándose desde entonces el nombre de síndrome de Turner para estas pacientes. Este autor creyó que las anomalías óseas y el infantilismo sexual eran similares a los de origen pituitario. Sharpey-Shafer¹⁴ en 1941 pensaron que el defecto era primordialmente de ovario, hipótesis confirmada por Varney¹⁵, Kenyon y Koch. A estos estudios se sumaron los de Albrigh¹⁶, Wilkins y Fleishman¹⁷, Lisser et al¹⁸.

En el estudio de Obermass¹⁹ se encuentra cómo Ullrich describió seis años antes la misma enfermedad descrita por Turner en 1938.

A raíz de la descripción por Barr y Bertram en 1949 del cuerpo de cromatina sexual en los núcleos interfásicos de células de mamíferos hembras se evidenció la ausencia de este cuerpo en muchas de estas pacientes fenotípicamente femeninas²⁰. Este hallazgo, sumado al hecho de una mayor incidencia de ceguera para el rojo y el verde, hicieron pensar en la posibilidad de un

cariotipo anormal. Polami, Lessof y Bishop²¹, sugirieron una constitución XO para estas pacientes, hipótesis que fue confirmada por Ford et al en 1959²².

Desde entonces han sido informados gran número de casos con disfunción gonadal y una gran variedad de cariotipos. Además de la monosomía XO puede existir una gran variedad de constituciones cromosómicas en pacientes con bastantes signos clínicos de síndrome de Turner. Tales son los mosaicos XX/XO, XO/XX/XXX, isocromosoma X, deficiencia parcial de un segmento de cromosoma X, cromosoma X en anillo. En **todos** estos casos, siempre hay alguna lesión del cromosoma X.

A medida que aumenta el número de casos descritos se constata la gran incidencia de algunos signos comunes fundamentales, al tiempo que, algunos otros no se presentan con la misma frecuencia. Esto contribuye a confundir un tanto al clínico y a bloquear la investigación y el diagnóstico correcto de la entidad.

Fenotipo del Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es el síndrome caracterizado por la falta total o parcial de sustancia en un cromosoma X, asociado, clásicamente con cuatro aspectos clínicos fundamentales, a saber: 1) Fenotipo femenino; 2) Corta estatura, con algunas excepciones; 3) Infantilismo sexual debido a gonadas anormales; 4) Una variedad de anomalías somáticas asociadas dentro de las cuales sobresalen el pterigium colli.

1) Fenotipo femenino: Salvo muy raras excepciones, las pacientes con síndrome de Turner presentan un fenotipo femenino. Este hecho tiene

su explicación en una serie de experimentos embriológicos en conejos y ratones realizados por Jost^{23, 24} los cuales mostraron que la expresión del fenotipo masculino o femenino depende estrictamente de la presencia o ausencia de testosterona. Así, si embriones XY son castrados en época temprana, los conductos de Müller automáticamente se diferencian en túbulos de Falopio y útero, en tanto que los conductos de Wolff, involucionan. Así, el embrión adquiere el fenotipo femenino.

Por otra parte, la administración de testosterona a embriones XY o XX castrados sostiene el desarrollo de los conductos de Wolff y su conversión a conducto deferente, epidídimo y vesícula seminal a la vez que dirige la transformación del seno urogenital, en próstata y pene.

De estos experimentos se desprende que el fenotipo femenino como tal es asumido en presencia o ausencia de ovarios. Por supuesto, debe entenderse fenotipo femenino en sentido básico y no como que se trata de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, o fertilidad, etc.

La gran mayoría de estas pacientes tienen genitales externos femeninos infantiles. La hipertrofia del clítoris es un hallazgo raro. Estuvo presente en tres de nuestras pacientes; en dos de ellas con cariotipo XX/XO y la tercera restante con cariotipo XO/XY (Figura N° 3). El problema relativo a la constitución XO/XY y fenotipo compatible con Turner será discutido posteriormente.

2) Corta estatura: Este es un hallazgo casi universal en el síndrome de Turner. La altura máxima promedio alcanzada por las pacientes

es de 155 cm.²⁵. La más alta de nuestras pacientes mide 144 cm, y la estatura promedio en nuestro grupo es 130 cm. (Ver cuadro N° 1).

Como se sabe, una gran cantidad de patología endocrina, metabólica y nutricional puede retardar el crecimiento; sin embargo, para el síndrome de Turner no está claramente establecida su etiología.

Aun cuando inicialmente y basados en los hallazgos de valores altos (o normales) de hormona del crecimiento en pacientes con síndrome de Turner se creyó que el defecto consistía en una respuesta anormal de los tejidos a la hormona del crecimiento, resultando una falta de supresión (Feed-back) en los centros hipotalámicos, informes de estudios recientes^{25 26 27}, con técnicas más precisas en pacientes normales de control, demuestran que la secreción de dicha hormona es normal. De ahí que no se encuentre razón para pensar en la administración de esta hormona para la corrección de la corta estatura de estas pacientes. Los ensayos de este tipo han fracasado^{28 29 30 31}.

La relación entre función tiroidea y crecimiento, ha estado en cuestión a propósito del síndrome de Turner.

Aumento en la toma de lodo radioactivo³², y una mayor incidencia de tiroiditis³³ se han informado. Sin embargo, en general la función tiroidea es normal en el síndrome de Turner. De aquí que la administración de hormona tiroidea no aumente significativamente el crecimiento.

Los estudios del cartílago de crecimiento en pacientes con síndrome de Turner³⁴, han demostrado que este es semejante histológicamente al observado en las acondroplasias, donde las células del cartílago for-

man verdaderos nidos, rompiendo la arquitectura normal de este.

Actualmente parece que ningún factor hormonal, nutricional o metabólico explique directamente la corta estatura en el síndrome de Turner y que sea más bien la anomalía cromosómica la que afecte los tejidos o su potencial de crecimiento.

La detención en el crecimiento lineal de una paciente aparentemente normal, ha llegado a constituirse en un signo de un posible síndrome de Turner (mosaico). Hsu et al³⁵, informan dos pacientes, las cuales crecieron normalmente durante la primera década de la vida, observándose posteriormente retardo en el crecimiento y encontrándose en ellas un mosaicismo poco usual que comprometía cromosomas X.

3) Infantilismo sexual: Salvo muy raras excepciones existe una falla total de desarrollo sexual en las pacientes con síndrome de Turner.

Junto con la separación anormal de los pezones desde el nacimiento, y anomalías de los pezones mismos (inversión) existe una falta de desarrollo de las glándulas mamarias^{36 37}, sin presentar ningún cambio de pigmentación (ver Cuadro N° 6). El vello pubiano no aparece normalmente, o es muy escaso. Sin embargo, con el tratamiento estrogénico se produce desarrollo del vello pubiano con implantación femenina normal.

Los genitales externos son normales pero de conformación infantil, y a menos que haya tratamiento estrogénico, los frotis vaginales son de tipo atrófico. En estas pacientes es más frecuente la incidencia de flujos vaginales dada la anomalía del epitelio vaginal por hipoestrogenismo.

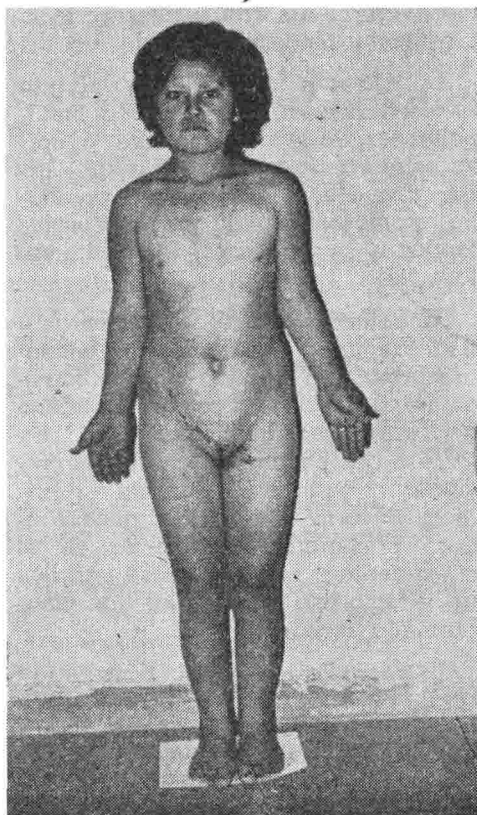


Figura 1

Paciente N. R. N° 1. Síndrome de Turner en una paciente de 17 años, talla 132 cm. Nótese el infantilismo sexual, la corta estatura, el cubitus valgus y la separación anormal de los pezones.

El útero y las trompas están hipodesarrollados. Casi siempre el útero se encuentra reducido a un simple nódulo, en ocasiones puede no existir o existir solo vestigios (ver figura N° 5).

Por regla general en los mesosalpinx se encuentra una estructura que corresponde a las gonadas. Estas estructuras gonadales tienen forma de cordones fibrosos pálidos. El examen histológico de estas estructuras se caracteriza por ausencia de folículos, acompañada de un gran

predominio de tejido fibroso, semejante al estroma ovárico normal. Es posible encontrar pacientes con síndrome de Turner cuyos ovarios presentan folículos. En general estos casos corresponden a cuadros de mosaicismos.

Conen y Glass³⁸ informan el caso de una recién nacida en la cual el ovario derecho era casi normal mientras que el izquierdo era de tamaño menor y con un pequeñísimo número de óvulos.

Teniendo en cuenta el cuadro histológico de las gonadas en el síndrome de Turner, tiene gran importancia un recuento del desarrollo



Figura 2

La misma paciente. Obsérvese la presencia de nevos pigmentarios, la posición de los pezones, el cuello corto y la alopecia de la parte central de las cejas.



Figura 3

Paciente M. P. N° 15. Síndrome de Turner. Cariotipo XO/XY. Obsérvese la hipertrofia del clitoris.

normal del ovario desde la etapa embrionaria hasta el nacimiento, comparándolo con los estudios de gonadas de abortos cuyo cariotipo era XO y con los pocos estudios hasta ahora disponibles de ovarios en los recién nacidos con cuadro clínico de síndrome de Turner.

Una vez se ha iniciado el desarrollo de la gonada en el embrión a partir del pliegue gonada] entre el mesenterio dorsal y el mesonefros y se ha producido la emigración de las células que posteriormente constituirán las células germinativas, empieza la diferenciación hacia ovario o testículo.

En el embrión femenino normal aparecen pequeños cuerpos llamados folículos primordiales, constituidos por una célula central u oogo-

nio rodeada de una capa única de células epiteliales foliculares o células granulosas. Al término del tercer mes se inician una serie de modificaciones (propriadamente de volumen celular) en estos oogonios, tendientes a la formación del oocito primario que iniciarán la profase de la primera división meiótica, meiosis que solo se completará en la pubertad.

El estudio de Singh et al³⁰ en abortos espontáneos con constitución cromosómica XO muestra la presencia de células germinativas en las gonadas de embriones y fetos. La interpretación histológica de estos tejidos hecha por Ohno reveló que "el déficit celular no era tanto

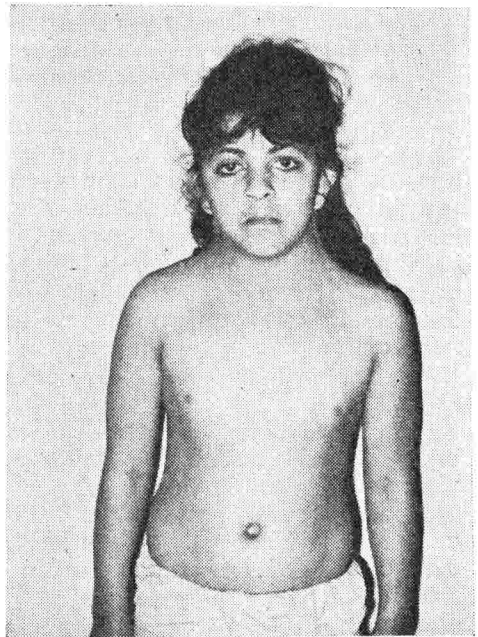


Figura 4

Paciente R. G. N° 7. Síndrome de Turner. Edad 19,6/12 años. Cariotipo XO. Obsérvese la implantación baja de las orejas, el cuello corto y palmeado, la falta de desarrollo de las glándulas mamarias, a la vez que su separación anormal.

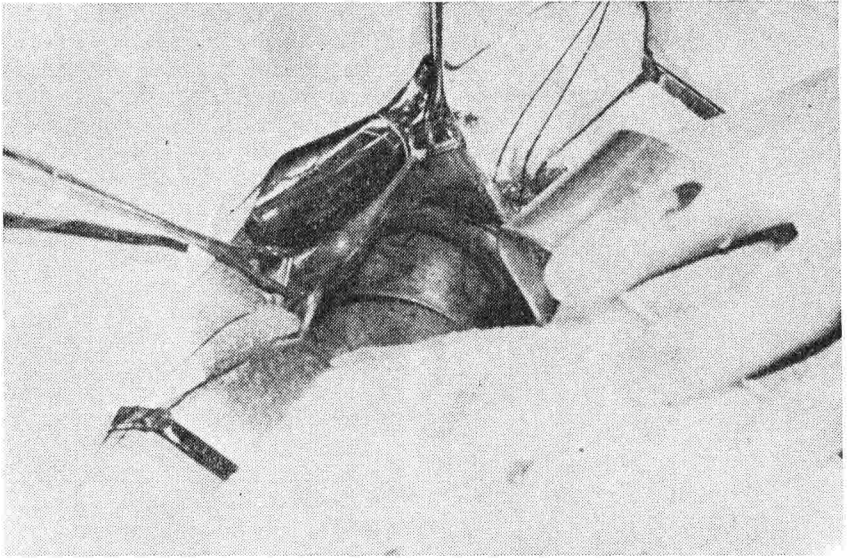


Figura 5

Hallazgos a la laparotomía de la paciente R. G. Obsérvese la presencia de las dos trompas, el pequenísimo tamaño del útero y la ausencia de ovarios normales.

de células germinativas sino de células foliculares. Debido a la escasez de células foliculares, las células germinativas que empiezan en la primera profase meiótica pueden no ser capaces de organizar folículos primordiales, sufriendo una degeneración, lo que aumenta la cantidad de tejido fibroso"³⁹.

Complementando lo anterior, el estudio histológico de los ovarios de una recién nacida con cuadro clínico de Turner y cariotipo XO⁴⁰ reveló células germinativas entremezcladas con células indiferenciadas más numerosas y más pequeñas. El número total de células germinativas fue mucho menor que el encontrado en un recién nacido normal. Los cambios degenerativos en las células germinativas consistieron en cambios vacuolares, citoplasmáticos con eosinofilia, picnosis nuclear, fragmentación y lisis.

Todo lo anterior da lugar a hipótesis diversas en cuanto al desarrollo gonadal en el síndrome de Turner. Es posible que la falta de desarrollo de las células foliculares lleve a una detención en el desarrollo de la oogonia, seguido de una degeneración celular a partir del tercer mes de desarrollo, ya que el desarrollo gonadal en el síndrome de Turner es completamente normal hasta ese momento. Al producirse una falla en la formación del oocito y por tanto del folículo, estas estructuras serían reemplazadas por tejido fibroso³⁸.

Queda, pues, que los cambios ováricos en el síndrome de Turner son de orden histogenético sin que esté resuelta cuál es la influencia del cromosoma X en estos eventos celulares.

Debido a los cambios anotados en los ovarios, la amenorrea primaria es un motivo de consulta muy fre-

cuenta en el síndrome de Turner. Siete de nuestras pacientes en edad puberal consultaron por amenorrea primaria. Su gran frecuencia debe hacer pensar en el síndrome de Turner en el diagnóstico diferencial.

A pesar de encontrarse gonadas fibrosas en la mayoría de los casos de síndrome de Turner. Sin embargo, el hallazgo de pacientes a quienes se les ha comprobado por laparotomía gonadas fibrosas y cuyo cariotipo es normal⁴¹, y de otras pacientes con cariotipo anormal a quienes se les ha encontrado ovarios con óvulos normales (en menor número)^{38 39 42}, presencia de menstruaciones en disgenesia gonadal⁴³ y el caso de Bahner⁴⁴ hacen que la predicción del estado gonadal basándose en el cariotipo no sea tan sencilla. (El estado gonadal puede ser modificado por otros factores distintos a los cromosómicos tales como el ambiente prenatal, autoinmunidad, agentes virales)⁴⁵.

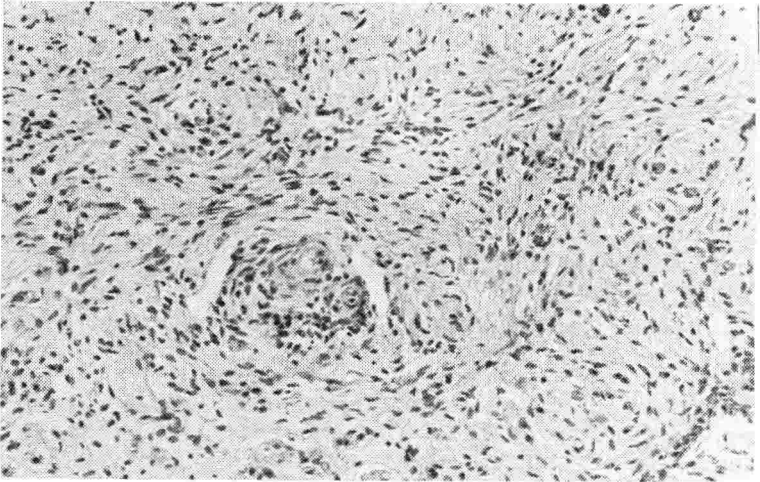
El hallazgo clínico de menarquia, telarquia y pubarquia en pacientes con disgenesia gonadal (algunas de ellas con cariotipo XO) en el estudio de McDonough et al⁴¹ hace que: 1. La presencia de menarquia, telarquia, etc., y luego ciclos regulares, no excluya una anomalía del cromosoma X. 2. El desarrollo de una amenorrea precoz debe llevar a una sospecha clínica de disgenesia gonadal (con anomalía o no de cromosoma X). En efecto ya son varios los informes en la literatura de pacientes que consultan por amenorrea secundaria precoz y a quienes se diagnostica un síndrome de Turner^{35 46 47 48}.

Existen en la literatura casos comprobados de síndrome de Turner⁴⁹ en los cuales el orden usual de maduración sexual está distorsionado, existe hemorragia menstrual previa a los cambios en pezones o glándulas mamarias y previa a la iniciación del desarrollo del vello pubiano.

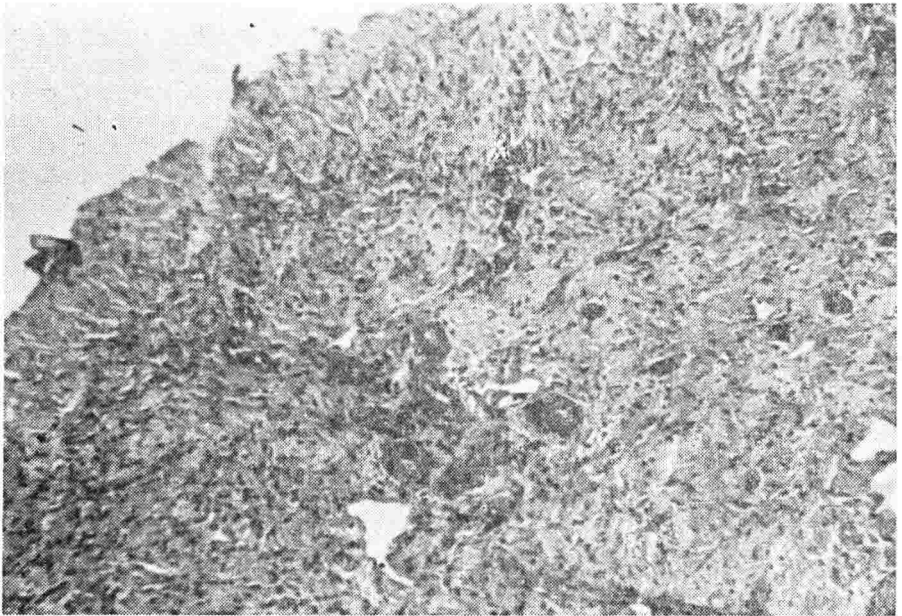


Figura 6

Corte histológico de la gonada encontrada en la laparotomía de R. G. Obsérvese la ausencia de folículos y el predominio de tejido fibroso.



Figuras 7 y 8

*Otros aspectos de la gonada anterior.*

En conclusión y a pesar de la gran cantidad de estudios citogenéticos no se puede aún establecer una relación satisfactoria entre los hallazgos clínicos y los cromosómi-

cos. Esto puede deberse a la imposibilidad de excluir un mosaicismo o, si el mosaicismo está presente, decidir su extensión y distribución precisa dado que algunas veces es

posible encontrar cariotipos diferentes en cultivos de un mismo tejido (por ejemplo piel, como en el informe de London et al⁴⁷).

Puede ser aconsejable practicar estudio cromosómico completo en pacientes que fallan en desarrollar signos de pubertad, dado el hallazgo de cariotipos XO en pacientes con corta estatura e infantilismo sexual pero sin ningún otro signo de síndrome de Turner⁴⁸.

En los casos de pacientes con mosaicos es importante tener en cuenta, sobre todo desde el punto de vista del consejo genético, que estas pacientes pueden ser fértiles y tienen posibilidad de tener hijos con anomalías de los cromosomas sexuales⁵⁰. Tal es el caso presentado por Vianello et al²⁹ cuyo cariotipo era

XO/XX/XXX y que tuvo tres hijos, el primero con constitución XO, el segundo con XO/XX y el tercero XO/XX/XXX.

4) Anomalías somáticas: El rasgo físico más sobresaliente, a la vez que es bastante frecuente, es el pterigium colli. En nuestra serie este signo se presentó en el 13,6% de los casos. (Ver Cuadro N° 6). Además de esto el cuello frecuentemente es corto y de base ancha. (Fig. N° 11).

La implantación del cabello en la nuca es baja. Este signo se encontró en el 50% de nuestras pacientes. (Figura N° 12). Los pabellones auriculares pueden ser anormales, con adherencia del lóbulo inferior al cuello a la vez que su implantación es baja y posterior (Figura N° 11). Puede existir hipoplasia del maxilar inferior, lo mismo que paladar ojival.



Figura 9

Paciente B. G. Síndrome de Turner. Cariotipo XO. Obsérvese el gran número de nevus pigmentarios, la ligera ptosis palpebral y la alopecia parcial de las cejas.



Figura 10

Paciente F. P. N° 18. Síndrome de Turner. Cariotipo XO. Obsérvese el cuello corto, el pterigium colli y la separación anormal de los pezones.

En ocasiones presentan hipertelorismo ocular, epicantus interno, alopecia de las cejas, hipoplasia de los huesos de la base de la nariz, abundantes nevus pigmentarios (Figura N° 9), boca de pescado, ptosis palpebral, escleróticas azuladas con manchas hiperocrómicas. El tórax puede presentar forma de escudo, los pezones se encuentran anormalmente separados y pueden en ocasiones estar invertidos.

Las uñas tanto de las manos como de los pies son hipoplásicas⁵¹, puede haber disminución del volumen de la eminencia tenar e hipotenar, a la vez que clinodactilia del quinto dedo en pies y manos.

Son bastante frecuentes el cubitus valgus y el genu valgum en el

síndrome de Turner. Puede existir linfedema congénito de extremidades, cutis laxa, mayor tendencia a la formación de queloides y sangrado digestivo debido a la presencia de telangiectasias. Sobre las anomalías óseas trataremos al hablar de los hallazgos radiológicos.

Estas pacientes pueden presentar hipertensión arterial sin causa anatómica que la explique^{56 57} (a excepción de la coartación aórtica que es frecuente y a la cual nos referiremos posteriormente). En la literatura hay informes de tres casos de ruptura de aorta (aneurisma de la aorta)^{53 54 55} y necrosis medioquística de la aorta^{54 56 55}.

En cuanto a las anomalías cardiovasculares tenemos que la coartación de la aorta con o sin defecto ventricular septal, es la lesión más frecuente^{57 58}; la segunda lesión en frecuencia es la estenosis pulmonar^{56 57}. Youker et al⁵⁶ refieren que la coartación de aorta y el linfedema congénito han sido descritos solamente en pacientes con pterigium colli. Nuestra paciente N° 10 presentó coartación de la aorta inmediatamente por debajo del sitio de implantación de un ductus arterial permeable, presentando al examen, cuello corto sin evidencia de pterigium colli. La paciente N° 12 presentó una C. I. A. y estenosis valvular pulmonar. Otras lesiones descritas⁵⁸ son la estenosis aórtica con dextrocardia, atresia aórtica, insuficiencia aórtica, arteria subclavia aberrante, defecto atrial septal, ductus arterioso persistente, transposición de los grandes vasos, dextrorrotación y dextrocardia. Recientemente Lintermans⁵⁹ informó un caso de síndrome de Turner (sin estudio cromosómico) con hipoplasia del corazón izquierdo, atresia mitral y aórtica y C. I. A. pequeña.



Figura 11

Paciente F. P. N° 18. Obsérvese el pterigium colli, la implantación baja y posterior de las orejas.

La incidencia de anomalías renales congénitas en el síndrome de Turner es muy alta⁶⁰. Las principales anomalías son: riñón en herradura o con malrotación, pelvis renal bífida, duplicación de ureteres, obstrucción ureteropélvica con dilatación de cálices, ureter retrocava. Esto hace que en el estudio de una paciente con síndrome de Turner sea imprescindible la búsqueda de patología renal.

Finalmente la incidencia de otitis media en estas pacientes es mayor que en la población normal⁶¹. El déficit auditivo por compromiso neurológico también es frecuente. Nuestra paciente N° 8, H. C., tiene como antecedentes episodios frecuentes de otitis media bilateral y a la otoscopia mostró perforación del tímpano izquierdo.

Trastornos Endocrinos en el Síndrome de Turner

Cada día hay mayor evidencia de asociación de tiroiditis de Hashimoto con síndrome de Turner⁶². Lewitus⁶³, muestra valores de P. B. I. normales en el síndrome de Turner y un aumento en la toma del I radioactivo sin que haya signos de hipertiroidismo. Engel et al⁶⁴, Grumbach et al⁶⁵ y Williams et al⁶⁶ demostraron una alta incidencia de tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario en pacientes con síndrome de Turner y sus familiares, a la vez que una alta incidencia de anticuerpos antitiroideos. Estos hallazgos hacen pensar en una mayor propensión a las enfermedades autoinmunes en presencia de defectos cromosómicos del X, o la posibilidad de que la presencia de autoinmunidad en los

padres de las pacientes, dé lugar a las anomalías cromosómicas. Debido a la asociación de tiroiditis específicamente con pacientes portadores de un isocromosoma X, se sugirió una relación estrecha entre la presencia de isocromosoma y la tiroiditis⁶².

Igualmente se ha observado una alta incidencia de diabetes mellitus en estas pacientes y en sus familiares más cercanos.

Los niveles de gonadotropinas son generalmente bastante altos (Cuadro N° 7). Sin embargo, Grossman⁶⁵, y Pitis et al⁶⁶ muestran que los niveles de las gonadotropinas urinarias varían considerablemente de un espécimen a otro en la misma pa-

ciente y que las mediciones durante un lapso de tiempo muestran ascensos y descensos, lo cual podría explicar el hallazgo de valores bajos de F. S. H. en pacientes con síndrome de Turner. Debido a esto el clínico no debe inferir que la gonadotropina esté baja en base a un solo test.

La secreción de hormonas suprarrenales es normal en estos pacientes lo mismo que la respuesta a la A. C. T. H.⁶⁷. Sin embargo, Sobrinho et al⁶⁸, encontraron en tres pacientes valores muy bajos de excreción de pregnenetriol y bajas concentraciones de estradiol en sangre. El tratamiento estrogénico en estas pacientes demostró que el estrógeno exógeno puede inducir un bloqueo



Figura 12

Paciente R. G. Cariotipo X0. Obsérvese la implantación baja del cabello y el pterigium colli (y la adherencia del lóbulo inferior del pabellón auricular junto con su implantación baja).

CUADRO N° 1

CASO N°	PACIENTE	EDAD CRONOL. (AÑOS)	TALLA (cms.)	CARIOTIPO
1	N. R.	17	132	XO
2	E. M.	17,10/12	128	XX/XO
3	C. R.	5,6/12	98	XX/XO
4	T. F.	22	130	XO
5	A. R.	14 días	45	XX/XO
6	L. R.	17,3/12	120	XO
7	R. G.	19,6/12	144	XO
8	H. C.	13,7/12	102	XO
9	E. S.	23	130	XO/XX
10	C. P.	5,7/12	98	XO
11	D. R.	1,2/12	80	XO
12	H. G.	16,9/12	127	XO
13	V. L.	7,2/12	100	XX/XO
14	C. A.	20 días	45	XO
15	M. P.	17,5/12	134	XO/XY
16	A. V.	21	131	XO
17	E. P.	13,6/12	110	XO
18	F. P.	10,9/12	110	XO
19	B. G.	18,5/12	136	XO
20	M. A.	17,2/12	135	XX/XO/XXX
21	M. M.	16	124	XX/XO/XXX
22	A. V.	10,9/12	109	XX/XXr*

* r = anillo pequeño

CUADRO N° 2

CASO N°	PACIENTE	EDAD DE LA MADRE AL NACER (AÑOS)	ORDEN DE NACIMIENTO	EDAD AL HACER EL DIAGNOSTICO (AÑOS)			
1	N. R.	21	3	17	G12	P11	A2
2	C. M.	15	3	14	G8	P7	A1
3	C. R.	35	4	5,6/12	G7	P5	A3
4	T. F.	40	7	22	G7	P7	A0
5	A. R.	—	—	14 días	G4	P4	A0
6	L. R.	—	1	13	G3	P3	A0
7	R. G.	30	3	15	G4	P4	A0
8	A. C.	23	4	11	G9	P7	A2
9	E. S.	35	3	23	G3	P3	A0
10	C. P.	34	3	2	G4	P2	A2
11	D. R.	23	2	1 día	G2	P2	A0
13	V. L.	31	3	3	G3	P3	A0
14	G. O.	37	9	20 días	G9	P9	A0
15	M. P.	22	1	14	G3	P3	A0
16	A. V.	—	1	19	G5	P5	A0
17	E. P.	27	11	12	G12	P12	A0
18	F. P.	22	2	6,6/12	G4	P4	A0
19	B. G.	45	7	14	G8	P8	A0
20	M. A.	39	4	16	G5	P5	A0
21	M. M.	34	3	16	G6	P6	A0
22	A. V.	31	2	10	G6	P4	A2



Figura 13

Paciente D. R. N° 11. Cariotipo XO (recién nacida). Obsérvese la separación anormal de los pezones y el linfedema dorsal de pies.

relativo en la 3β -OH-esteroid-dehidrogenasa de la suprarrenal. Lipsett¹⁹ en su estudio concluye que la biosíntesis de andrógenos de origen suprarrenal está disminuída en pacientes con síndrome de Turner, lo que podría ser otro de los múltiples defectos asociados con esta anomalía cromosómica.

Síndrome de Turner en el Recién Nacido

Los recién nacidos vivos con constitución cromosómica XO son siempre de fenotipo femenino^{20,21}. Al examen físico se encuentra: pliegues epicanáticos, hipertelorismo ocular, hipoplasia ungueal de pies y manos, separación anormal de los pezones, paladar ojival, implantación baja del cabello, pabellones auriculares anormales en su forma y de implantación baja y posterior. En ocasiones

es posible diagnosticar al nacimiento la coartación aórtica.

El hallazgo de piel redundante en la nuca (Ver Figura N° 16) es frecuente en los recién nacidos con síndrome de Turner; sin embargo, no es patognomónico de esta entidad²². Puede encontrarse también en recién nacidos con síndrome cerebro-hepatorrenal, con trisomía 18 y 22 mongolismo por traslocación. En general, el hallazgo de este signo en el recién nacido, debe alertar al pediatra de una posible aberración cromosómica.

Entre el hallazgo de piel redundante en la nuca y los hallazgos de Singh et al²³ en embriones con constitución cromosómica XO, se puede establecer una relación. Estos autores describen en sus embriones la presencia de una formación especial en la nuca (un higroma quístico

co), lesión que se podría considerar como precursora de las lesiones de cuello (piel redundante e implantación baja del cabello) y la implantación anormal de las orejas.

La descripción de dos pacientes "n" con una sola arteria umbilical (en vez de dos que es lo normal) y síndrome de Turner hace posible que exista alguna relación. Por tanto, el examen cuidadoso del muñón umbilical podría ayudar en el diagnóstico de síndrome de Turner en el recién nacido.

Otro hallazgo frecuente en el recién nacido con este síndrome es el linfedema dorsal bilateral en manos y pies (Figura N° 15). Este linfedema desaparece espontáneamente, en términos generales al año del na-

cimiento. Nuestra paciente N° 12, H. G., con cariotipo XO presenta linfedema en pierna derecha desde el nacimiento; en la actualidad tiene 16 años. Este caso es similar a los dos casos descritos por D'Oelsnitz et al¹³ (uno de los cuales a la linfangiografía mostró aplasia linfática y el otro hipoplasia), con cariotipo XX/XO. Fueron Benson et al¹⁴ quienes en 1965 describieron la hipoplasia linfática en cinco casos de síndrome de Turner, basándose en estudios de los sistemas linfáticos por linfangiografía. Quedaría por explicar lo que acontece con la desaparición del edema en las pacientes; una posible explicación sería que, con el tiempo se desarrollan comunicaciones con el sistema linfático profundo.

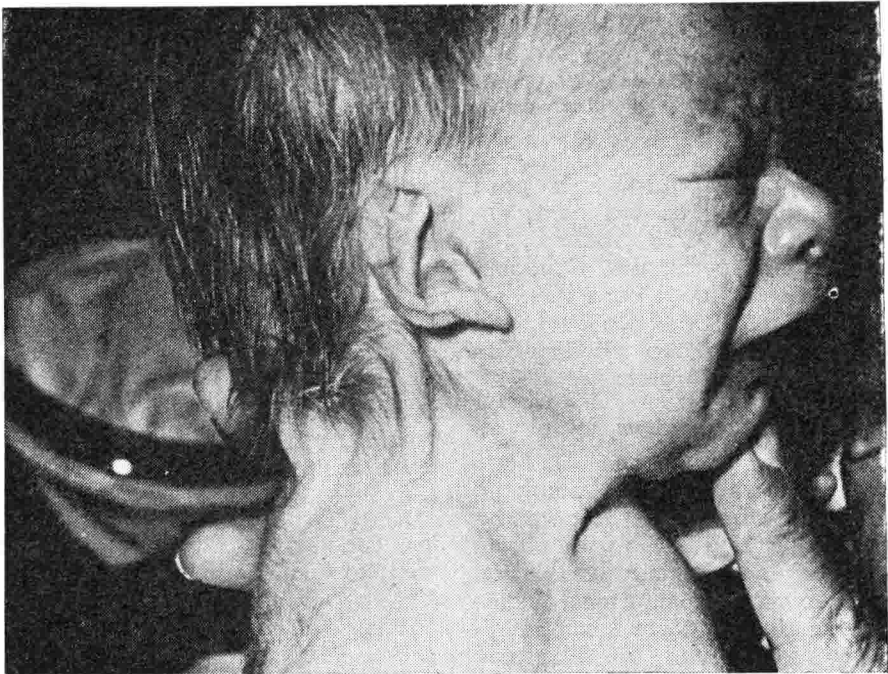


Figura 14

Paciente D. R. N° 11. Cariotipo XO. Obsérvese el pterigium colli, la implantación baja y posterior del pabellón auricular, la implantación baja del cabello y la redundancia de piel en la nuca.

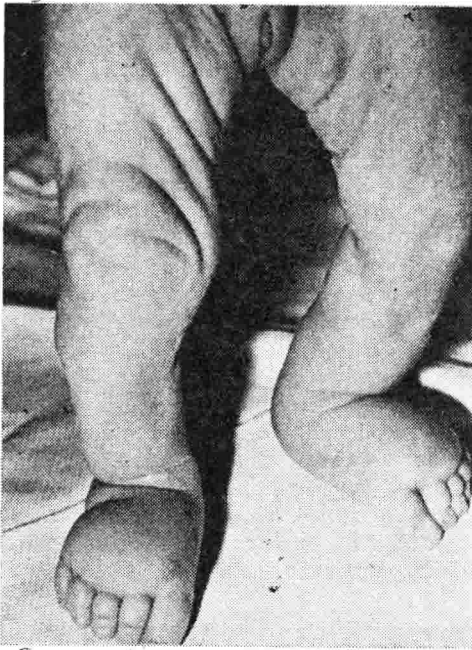


Figura 15

Paciente R. D. N° 11. Cariotipo XO. Obsérvese el linfedema dorsal bilateral, en ambos pies.



Figura 16

Paciente D. R. N° 11. Cariotipo XO. Obsérvese la implantación baja del cabello y la piel redundante en la nuca.

Existen técnicas quirúrgicas para el tratamiento del edema persistente⁷⁵, practicando una ablación de los linfáticos superficiales. Se aconseja como edad ideal para la intervención, 18 a 19 años. La evolución crónica del linfedema puede justificar intentos quirúrgicos.

Hallazgos Oftalmológicos en el Síndrome de Turner

Las descripciones de patología ocular son escasas y en general ha sido muy amplia su variedad sin que hasta ahora exista una lesión definida para este síndrome. Existe el informe de dos casos⁷⁶ con retinitis pigmentaria (uno de ellos con constitución XX/XO, tenía una retinitis pigmentaria severa, con opacidad congénita del cristalino y una hiperostosis del hueso frontal). Hay

informes de glaucoma congénito y síndrome de Turner⁷⁷. Blervacque et al⁷⁸ anotan la existencia de una anomalía congénita en el ángulo iridocorneal acompañado de hipertonía ocular bilateral. Algan et al⁷⁹ informan un caso de síndrome de Turner y constitución XXX/XO con sintomatología de déficit fascicular óptico central y periférico unilateral, aparentemente primario.

A siete de nuestros pacientes se les practicó examen oftalmológico completo (Véanse Cuadros N° 3 y N° 3-a). El hallazgo más frecuente consistió en trastornos de la motilidad ocular, presente en cinco de siete pacientes estudiadas. Sin embargo, Thomas et al⁸⁰ informan 30 casos estudiados por ellos concluyendo que no hay un signo o sín-

toma oftalmológico característico del síndrome de Turner. Estos trastornos de la motilidad ocular descritos en nuestras pacientes pueden ser la manifestación de un trastorno neurológico o de la fibra muscular en sí. Si esta anomalía muscular existe no sabemos si se trate de una lesión localizada o sea más bien generalizada. Se proyecta practicar estudios electromiográficos en nuestras pacientes los cuales ayudarán a determinar o no lesiones musculares en el síndrome de Turner.

La incidencia de ceguera para el rojo y el verde es mayor en estas pacientes que en mujeres normales, debido a la falta de un cromosoma X o parte de él. En todas nuestras pacientes el test de Ishihara fue normal.

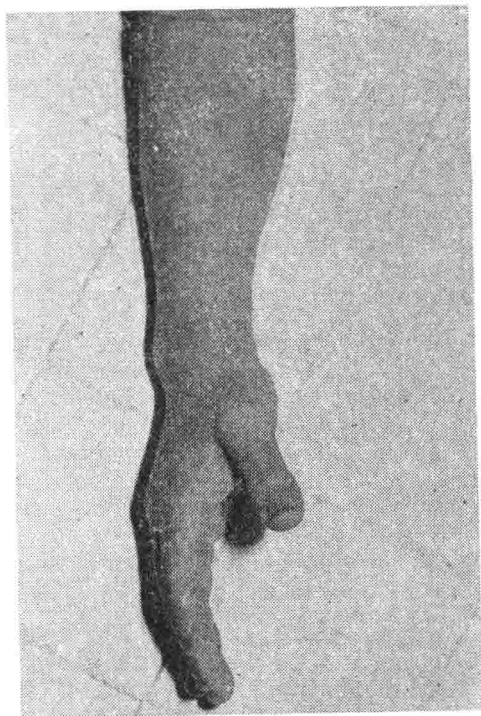


Figura 17

Paciente Nº 7 R. G.. Mano derecha. Obsérvese la deformidad de Madelung.

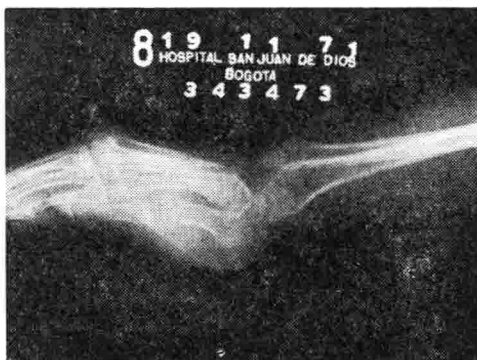


Figura 18

Aspecto radiológico de la misma.

El hallazgo de ceguera para los colores es importante como un marcador para determinar si el cromosoma X faltante es paterno o materno. En ese mismo orden es importante estudiar el locus genético Xg^a , gene dominante ligado al cromosoma X. Franceschetti⁸¹ recomienda que en caso de una mujer con ceguera para el rojo y el verde, es importante hacer un test de cromatina sexual o un cariotipo.

Trastornos Psiquiátricos en el Síndrome de Turner

Mientras que las descripciones clínicas y citogenéticas son abundantes, no existe hasta ahora un estudio concluyente de algún tipo de trastorno mental, en el síndrome de Turner.

Aun cuando existen algunos informes de deficiencia mental y síndrome de Turner^{82 83 84 85} (valorados por tests para coeficiente intelectual), esto no es lo corriente^{86 87}. Al parecer esta debilidad mental moderada puede corresponder a un coeficiente intelectual más o menos normal pero que aparentemente es más bajo debido a inmadurez afectiva, acompañada de ansiedad e inhibición, lo cual da la falsa impresión de una

debilidad mental más severa de lo que realmente es⁸⁴.

Estos trastornos de personalidad se explicarían como producidos por: 1. Su inferioridad física (corta estatura, rasgos faciales) junto a las demás hermanas o compañeras de juego. 2. El infantilismo sexual. 3. La actitud de la familia ante la paciente (sobrepotección, ambivalencia al ser considerada como una carga o una desgracia, sentimientos de culpa de los padres). Un problema similar ocurre en las relaciones sociales de la paciente.

Estas pacientes casi siempre asumen papeles femeninos; algún contraste al señalamiento anterior puede encontrarse en el síndrome de Klinefelter, en donde se han descrito casos de tendencias homosexuales⁸⁴.

En la literatura hay informes de un caso de sociopatía con síndrome de Turner⁸⁵ y uno de esquizofrenia⁸⁶.

Los estudios de Alexander et al⁸⁵ muestran un déficit neurocognoscitivo en la percepción de la forma y el espacio. Este déficit puede ser concebido como una disgnosia de desarrollo relativo a la orientación de las formas en el espacio. Este hallazgo se considera actualmente como un defecto más en el síndrome de Turner que afecta a algunas pacientes pero no a todas.

Los casos de síndrome de Turner que muestran trazas anormales de EEG son numerosos⁹⁰. Los tres casos de Christodorescu⁸⁴ junto a algunos signos neurológicos como estrabismo, síndrome cerebeloso, miopatías, nistagmus, convulsiones, están en favor de la hipótesis de este autor de que en el síndrome de Turner hay un daño cerebral determinado por la anomalía cromosómica, que hasta ahora no se ha demostrado plenamente.

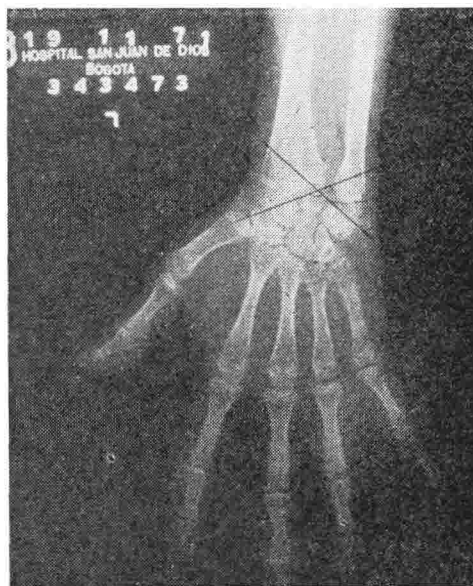


Figura 19
Paciente N° 7 R. G. Aspecto radiológico de la mano izquierda. Obsérvese la desmineralización y el ángulo carpiano de 117 grados.

Hallazgos Radiológicos

Los hallazgos radiológicos en el síndrome de Turner se caracterizan en líneas generales por la alta incidencia de displasia epifisaria y anomalías óseas.

La maduración esquelética en casi todas estas pacientes es retardada y la desviación de lo normal se acentúa a medida que la paciente avanza en edad. Esto ha sido relacionado con la deficiencia estrogénica. Las pacientes jóvenes no muestran retardo en la maduración esquelética y el hallazgo se hace más prominente por encima de los 14 años.

En todas las pacientes estudiadas por nosotros se encontró una edad ósea menor que la cronológica (Véase Cuadro N° 4).

Los estudios radiológicos revelan desmineralización ósea. Más que una

osteoporosis se puede tratar de un defecto de tejido conectivo del hueso en forma concomitante a las otras lesiones descritas en todo el tejido conectivo y la evidencia de lesiones como escoliosis y espina bífida oculta. El hallazgo de escleras azules en pacientes con síndrome de Turner lo hace relacionar con la osteogénesis imperfecta. La evidencia radiológica de desmineralización en pacientes muy jóvenes y la poca respuesta de esta al tratamiento estrogénico hacen pensar que su origen sea diferente al hormonal. La desmineralización fue un signo presente en todas las pacientes estudiadas (Véase Cuadro N° 4).

Las radiografías de puño y mano son especialmente útiles ya que permiten ver la desmineralización, ha-

cer el cálculo de la edad ósea, la fusión retardada de los centros epifisarios y otros signos como los siguientes:

1) El llamado signo del ángulo carpal dado por una forma anormal de la primera fila de los huesos del carpo. El ángulo carpal está dado por una línea tangente que una el escafoides con el semilunar y otra tangente que cruce la anterior y una al semilunar con el piramidal; este ángulo normalmente debe medir 131 grados. En el síndrome de Turner su valor es menor (Figura N° 19). Este signo es diez veces más frecuente en el síndrome de Turner que en la población normal. Solo dos pacientes de nuestra serie mostraron un ángulo carpal menor de lo normal (Véase Cuadro N° 4).



Figura 20

Aspecto radiológico de las rodillas en la paciente N° 18 F. P. Obsérvese la hipertrofia bilateral del cóndilo femoral interno y el aplanamiento del platillo tibial correspondiente.

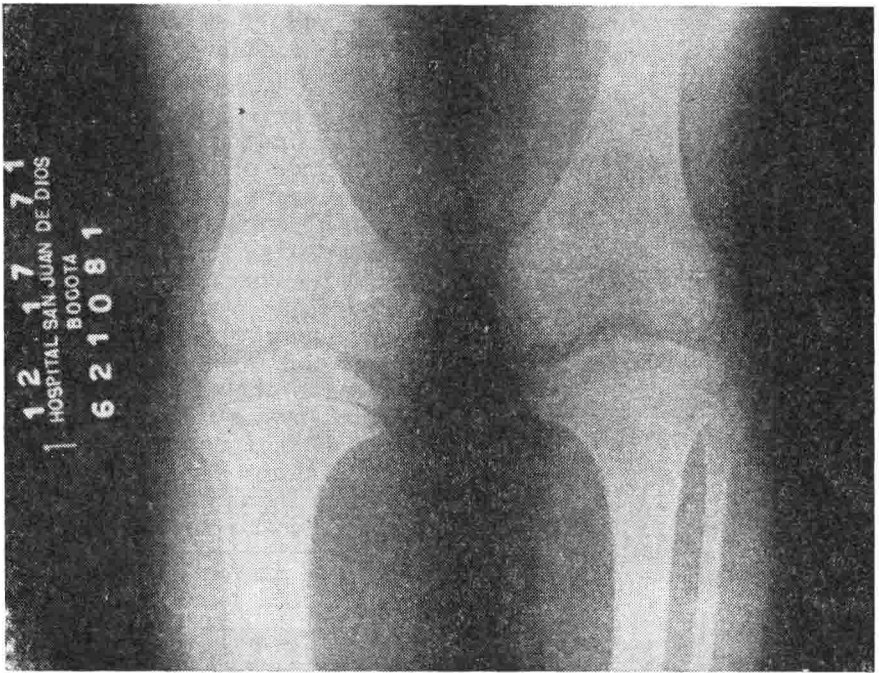


Figura 21

Aspecto radiológico de las rodillas en la paciente N° 22 A. V. Obsérvese el aplastamiento de los platillos tibiales y la hipertrofia bilateral del cóndilo femoral interno.

2) El signo del metacarpio positivo: es producido porque en estas pacientes la longitud del cuarto metacarpio es menor de lo normal, así que al trazar una línea que una el punto más distal del cuarto y quinto metacarpiano y se prolongue, esta línea cortará el tercer metacarpiano en lugar de pasar distalmente al mismo, como es lo normal. La paciente N° 22 de nuestra serie fue la única que presentó este signo.

3) El signo de la preponderancia falángica, el cual consiste en que la suma de la longitud de la segunda y tercera falanges del cuarto dedo es mucho mayor que la longitud del cuarto metacarpiano (normalmente esta suma debe ser igual a la longitud del cuarto metacarpiano + 3 mm.). Tres pacientes en nuestro es-

tudio mostraron este signo positivo. Fuera de estos tres signos anotados en los puños, existen otros signos tales como: 1. Los centros de osificación se deforman y se encuentra osificación accesoria y exostosis ósea a nivel de las partes distales de los huesos. 2. En la columna vertebral se pueden encontrar cambios como escoliosis, xifosis, espina bífida, fragmentación de los platillos epifisarios en los cuerpos vertebrales, lo que se describe como epifisitis o condrodistrofia. 3. Anormalidades del esternón tales como fusión de todos los segmentos. 4. El cóndilo medial del fémur es mucho más bajo que el cóndilo lateral, con aplastamiento consiguiente del platillo tibial interno (Figura N° 20). 5. Pueden existir cambios a nivel del cóndilo tibial medial bilateral, simétrico, que

aumentan a medida que avanza la edad, produciendo una deformidad en varo⁹¹. 6. Cubitus valgus: radiológicamente se encuentra una inclinación radial de la superficie articular de la tróclea. En algunos casos, los huesos del antebrazo tienden a tomar una curva hacia el lado cubital, lo cual compensa el valgus⁹². 7. Un hecho interesante es el desarrollo patológico de las clavículas, caracterizado por adelgazamiento en su parte lateral; al mismo tiempo, hay anomalías en el contorno de las costillas, caracterizadas por calibre irregular y adelgazamiento de la porción dorsal de las mismas. Estos cambios pueden causar confusión con los presentados en la coartación aórtica⁹³. 8. La silla turca no presenta un cambio definido, pues los diferentes informes la describen como pequeña o normal. En ocasiones, pueden existir calcificaciones interclinoideas. 9. Se ha informado además necrosis aséptica del cóndilo tibial medial. 10. Puede presentarse hipoplasia de la primera vértebra cervical⁹⁴. 11. Ha sido informado un grado moderado de protrusión acetabular bilateral, sin que se haya definido una conformación típica como en el caso del mongolismo⁹⁵. 12. La pelvis puede tener características masculinas e hipoplasia de las alas del sacro. 13. Los cambios en los pies son similares a los descritos en las manos. 14. La deformidad de Madelung ha sido descrita en este síndrome. Esta deformidad consiste en la dislocación no traumática⁹⁶ del cúbito y se produce porque el crecimiento del radio se detiene y el cúbito crece en mayor longitud que el radio, de tal manera que el cúbito se extiende no solo distalmente sino también hacia la parte dorsal del radio. Se produce así una prominencia dorsal de la apófisis estiloides del cúbito, a la vez que el radio puede mostrar un

arqueamiento en dirección dorsolateral (Figura N° 17 y N° 18). Radiológicamente hay una inclinación de las superficies articulares del radio hacia el cúbito, con una aparente subluxación del semilunar en dirección radial. La fila proximal de los huesos del carpo da una apariencia

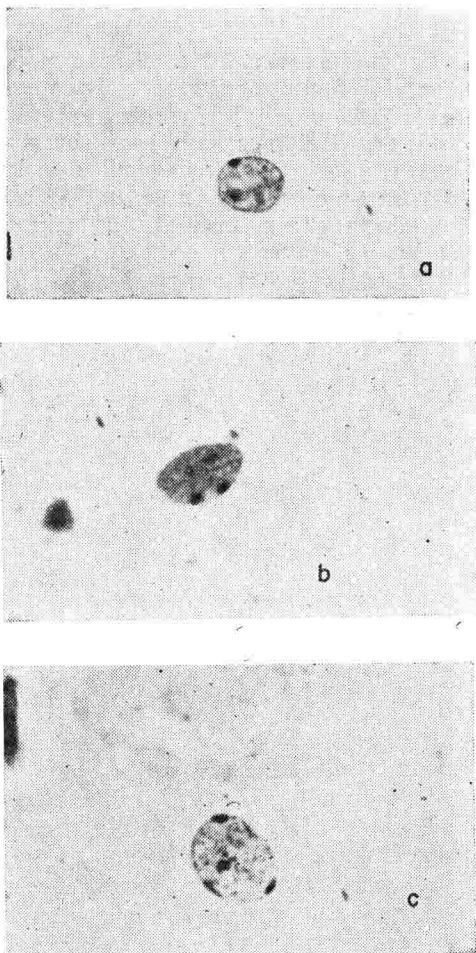


Figura 22

Microfotografías de células obtenidas de mucosa oral (Coloración Biebrich-scarlet - fast green)

Las flechas indican: en a) un cuerpo de cromatina sexual; en b) dos cuerpos de cromatina sexual y en c) tres cuerpos de cromatina sexual.

angulada en vez de una curva suave, y el hueso ganchudo y el grande están uno junto al otro y en algunas ocasiones se sobreponen⁹⁴. 15. La urografía puede mostrar los cambios ya anotados en anomalías renales. 16. La linfangiografía en los casos de linfedema puede mostrar aplasia o hipoplasia del sistema linfático.

Es de importancia anotar la utilidad del neumoperitoneo pélvico en estas pacientes y en general en todo tipo de pacientes con sexo imperfecto, dada la relativa sencillez de la técnica empleada y la seguridad en los diagnósticos, cuando la técnica es buena.

Aunque este método radiológico ha sido utilizado para calcular el tamaño de los ovarios o delimitar masas que hacen cuerpo con ellos, los resultados obtenidos no han sido muy satisfactorios, dada la diferencia encontrada entre el tamaño real y el calculado, por la distorsión producida en la incidencia de los rayos. Los estudios de McDonough et al^{95,96} han demostrado su importancia en aquellas pacientes en las cuales se trata de evidenciar la ausencia o no de los ovarios, lo cual evitaría una laparotomía exploradora.

Uso de la laparoscopia en el diagnóstico del estado gonadal de estas pacientes:

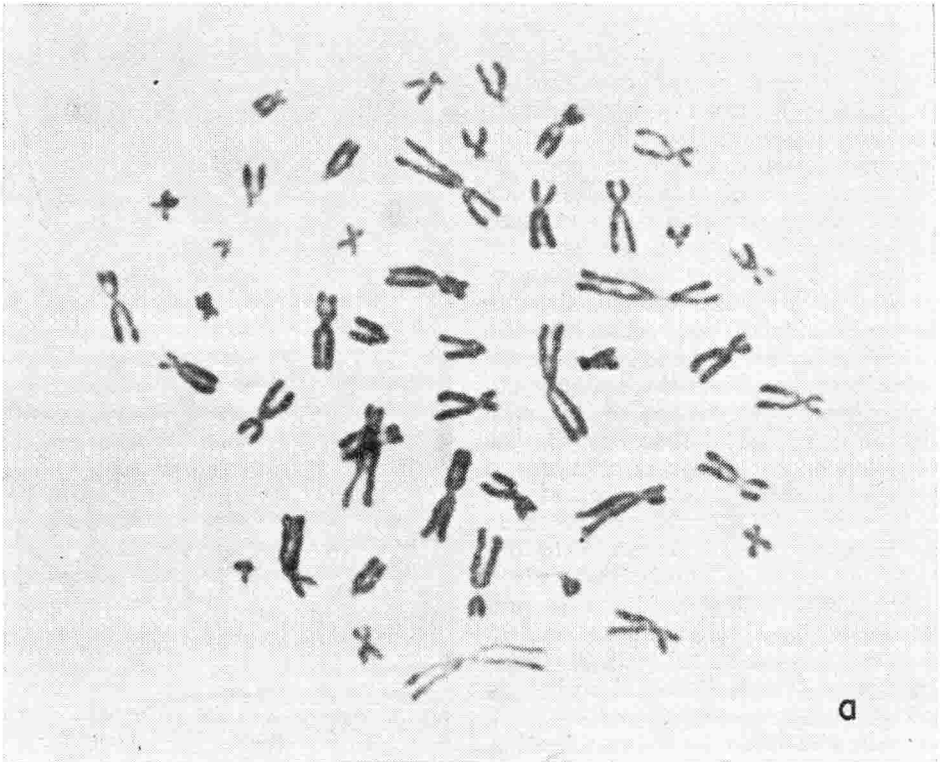
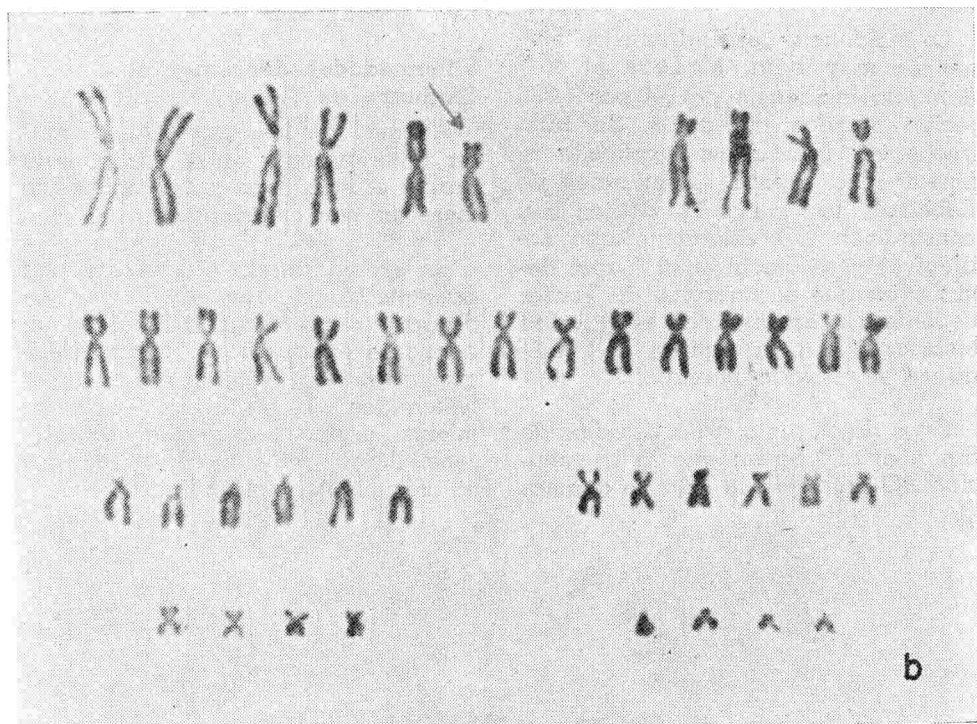


Figura 23

a) Metafase; b) Cariotipo de la paciente N° 6 L. R. las cuales muestran la ausencia de uno de los cromosomas X.



Este nuevo método de examen puede tener gran importancia en el estudio de la disgenesia gonadal, y aunque la culdoscopia continúa siendo importante en el estudio de pacientes infértiles, la laparoscopia tiene algunas ventajas sobre aquella.

Ells Worth et al⁹⁷ creen que la laparoscopia es mejor que la culdoscopia para el estudio de problemas ginecológicos, dada la distensión abdominal que se produce artificialmente, la relativa inocuidad del procedimiento, la mayor visualización de las estructuras y la posibilidad de tomar biopsias. Esta puede ser una técnica aplicable en el estudio de pacientes con síndrome de Turner⁹⁷.

Dermatoglifos en el Síndrome de Turner

Alter⁹⁸, Forbes⁹⁹ y Holt et al¹⁰⁰ resumen los dermatoglifos en el síndrome de Turner como caracterizados por un aumento de arcos en los dedos de las manos; asas en los dedos de los pies; gancho radial en el índice; asas en ligera orientación vertical; línea simiana; ángulo atd aumentado; recuento de crestas a-b aumentado y trirradio b cambiado hacia el borde cubital. Los análisis de los dermatoglifos de las pacientes de nuestra serie no revelaron ningún dato patognomónico para esta entidad. Antes bien, los resultados fueron muy diversos.

Incidencia del Síndrome de Turner

La incidencia del síndrome de Turner es muy baja. McLean et al¹⁰¹ dan una incidencia de 0,4 por 1.000 recién nacidos femeninos. Su baja frecuencia podría ser explicada si tenemos en cuenta los informes de Roberts⁹¹, (de cada 14 cigotos con constitución XO solamente uno sobrevive) y de Hecht et al¹⁰², que demuestran que el síndrome de Turner tiene una gran letalidad en la vida embrionaria, principalmente, y luego en el período neonatal¹⁰³.

Estos datos junto a los estudios de Singh et al³⁹ hacen que la constitución XO ingrese a la lista de anom-

lías cromosómicas causantes de abortos espontáneos.

Enfermedades Asociadas al Síndrome de Turner

Además de las anomalías descritas anteriormente, en el síndrome de Turner existen otras asociaciones que merecen ser mencionadas.

Se ha informado el caso de una paciente con síndrome de Turner que desarrolló acromegalia¹⁰⁴, por un adenoma eosinófilo de la hipófisis y que no creció, a pesar de no tener fusionados los cartílagos de crecimiento, dando a pensar en una insensibilidad del substrato óseo para el crecimiento longitudinal.

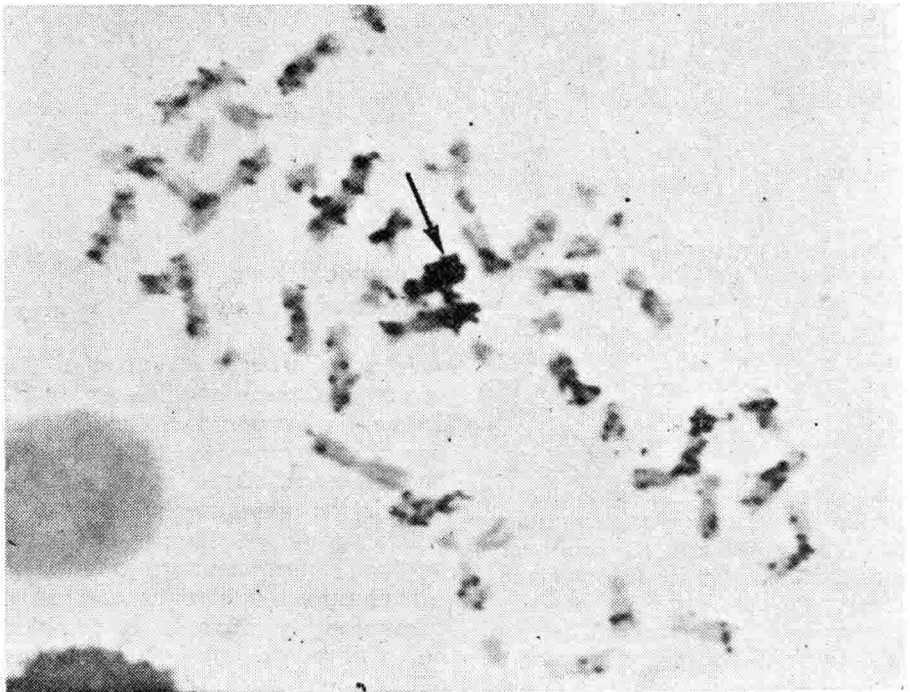
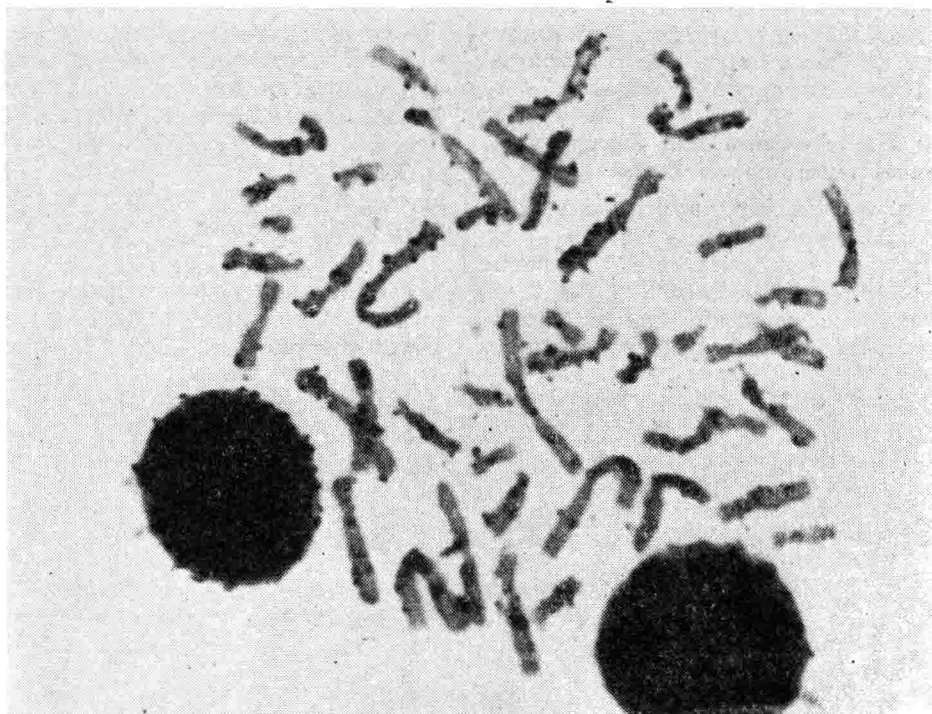


Figura 24

a. Estudio autorradiográfico de una paciente normal con cariotipo XX normal. La flecha indica el cromosoma X de replicación tardía.



b. Estudio autorradiográfico de la paciente N° 18 H. C. cuyo cariotipo es XO. Obsérvese la ausencia del cromosoma X de replicación tardía.

El síndrome de Turner se ha descrito asociado con obesidad, diabetes mellitus, aclorhidria, cataratas, opacidades corneanas¹⁰⁵, tiroiditis de Hashimoto³³, progeria¹⁰⁵, duplicación gástrica y riñón multiquístico¹⁰⁶.

Hay un informe de asociación de un paciente de síndrome de Turner y trisomía G que al estudio cromosómico reveló ser un mosaico 45,XO/46X G?+ (incluyendo un fragmento cromosómico céntrico)¹⁰⁷, e informes de pseudohipoparatiroidismo con disgenesia ovárica^{108 109}, lamentablemente sin estudios cariológicos, ni investigación con hormona paratiroidea de la función del túbulo renal.

Aun cuando no existen muchos informes de desarrollo de malignidad en gonadas de pacientes con síndrome de Turner (cariotipo XO)^{110-111 112}, Domínguez et al¹¹³ informaron un caso de disgerminoma de ovario en una paciente. Es un hecho conocido la potencialidad maligna de las gonadas en pacientes que presentan mosaico XO/XY.

Este sería entonces el único caso, si se considera a dicha situación dentro del síndrome de Turner, que merecería una resección de las gonadas, preventiva al desarrollo de neoplasias. En los otros casos de síndrome de Turner no se ha demostrado utilidad de la resección gonadal preventiva.

La paciente N° 5 de nuestra serie presentó una asociación con síndrome de Pierre Robin y la paciente N° 14 asociación con focomielia.

El Test de Cromatina Sexual en el Síndrome de Turner

El test de cromatina ha demostrado ser especialmente útil en el estudio de las pacientes con sospecha de síndrome de Turner, teniendo en cuenta la regla de que el número de masas de cromatina sexual es

uno menos que el número de cromosomas X presentes. Esta ley¹¹⁴ tiene su fundamentación en el hecho de que uno de los dos cromosomas X, de comportamiento heterocromático y tiempo de replicación tardío en los estudios autorradiográficos, es el responsable de la aparición del cuerpo de cromatina sexual^{115 116-117 118}.

Así una mujer normal presentará una masa con las características de forma y tamaño conocidas* y una

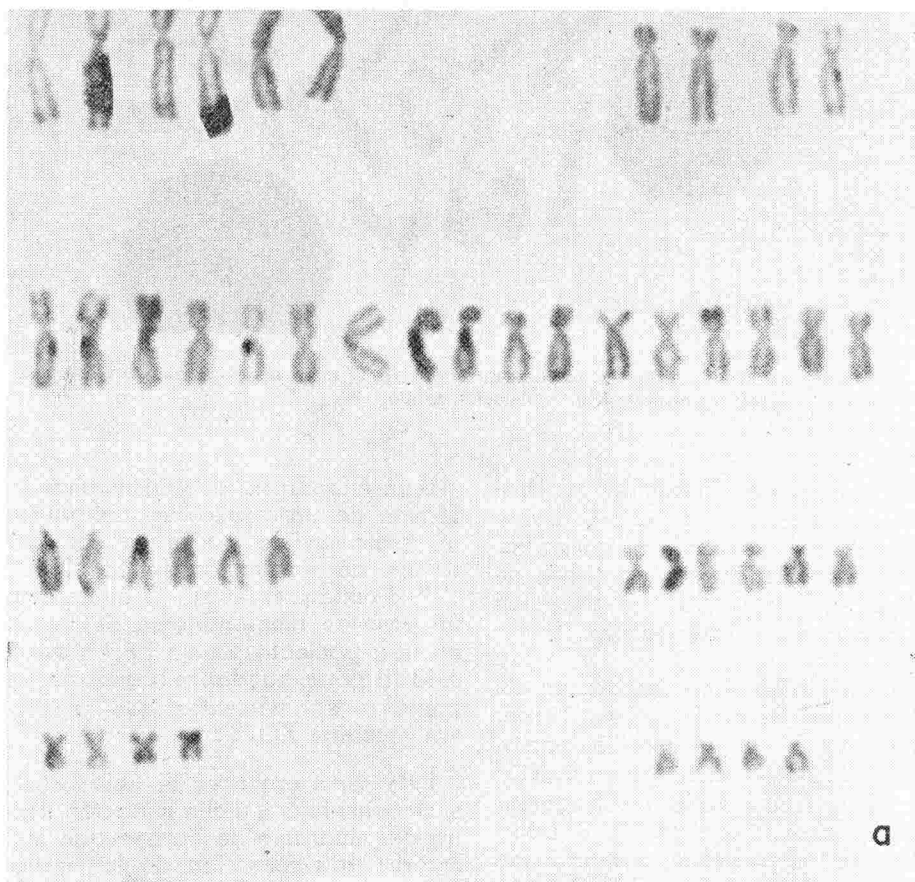
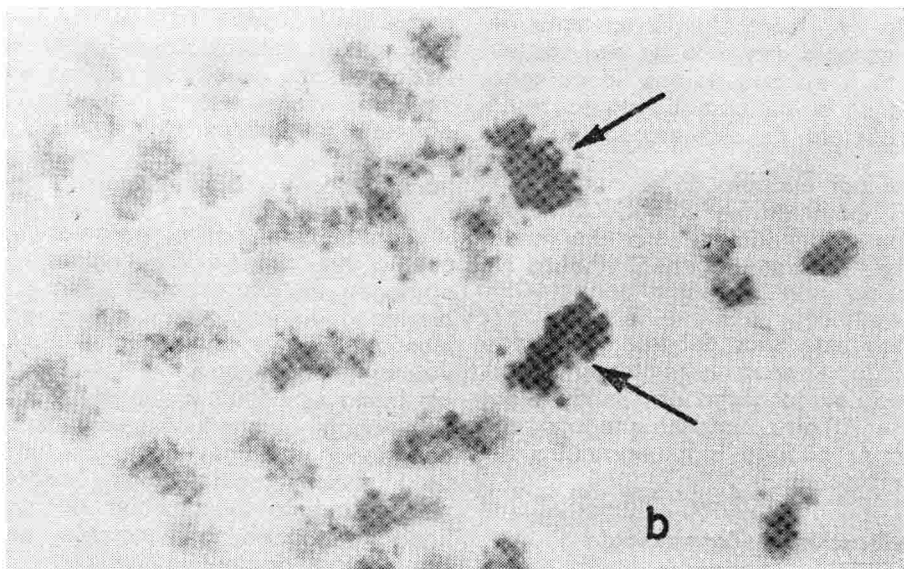


Figura 25

a. Cariotipo correspondiente a la paciente N° 20 M. A. que muestra tres cromosomas X;

* El cuerpo de cromatina tiene, normalmente, una forma planoconvexa o triangular, está colocada contra la membrana nuclear y mide $0.7 \mu \times 1.2 \mu$



b. Detalle de metafase tratada con la técnica autorradiográfica. Las flechas indican dos cromosomas X de replicación tardía. Para más explicaciones véase el texto.

mujer con síndrome de Turner y cariotipo XO, no presentará dicha masa (Véase Figura N° 22). El hombre normal, que posee un solo cromosoma X no revela cuerpo de cromatina sexual en los núcleos de sus células.

Igualmente, en todos los casos en que se presenta patología de los cromosomas X, siempre la muestran correspondiendo al cromosoma X heterocromático. Así, cuando hay aumento de número de dicho cromosoma, el o los cromosomas en exceso son igualmente de naturaleza heterocromática. Corroborando lo anterior, en los casos de trisomía X se encuentran dos cuerpos de cromatina sexual (Véase Figura N° 22).

El método empleado por nosotros consiste en obtener frotis de mucosa oral en la forma usual, coloreados luego con la coloración Biebrich-scarlet-Fast-green. Esta coloración se presenta como la más útil, la más

selectiva y precisa para colorear cuerpo de cromatina sexual^{119 120 121}.

Para la interpretación de este test de cromatina se deben tener en cuenta las variaciones de tamaño y número del cuerpo de cromatina de acuerdo con las anomalías del cromosoma X.

Así, una paciente con síndrome de Turner que es portadora de un isocromosoma de brazos largos del cromosoma X tendrá un cuerpo de cromatina más grande que lo normal; a la inversa, otra paciente con una pérdida considerable de sustancia cromosómica del cromosoma X tendrá un cuerpo de cromatina de menor tamaño que lo normal.

En los casos de mosaicismo en el síndrome de Turner, es también muy útil el test de cromatina sexual, pues la discrepancia entre el resultado del test y el cariotipo debe hacer sospechar un mosaico no detectado

hasta ese momento. Si se trata de un mosaico con más de dos cromosomas X en una de sus líneas celulares se sigue cumpliendo la regla del número de cromosomas X-1.

Así por ejemplo en el caso N° 21 cuyo cariotipo es XO/XX/XXX, se encontrarán núcleos con dos cuerpos de cromatina sexual (Figura N° 22).

Todo esto hace del test de cromatina un examen especialmente útil cuando se sospecha un síndrome de Turner u otra entidad que comprometa el número o la estructura de los cromosomas X.

Clasificación y Terminología

Como anotamos anteriormente, las variaciones tanto clínicas como de laboratorio y la gran variedad de hallazgos cromosómicos, explican la confusión en cuanto a la clasificación de este tipo de pacientes. A su vez, la nomenclatura del síndrome varía ampliamente en la literatura, encontrándose, entre otras denominaciones, las siguientes: "disgenesia gonadal", "agenesia gonadal", "síndrome de Turner en un hombre", "pacientes con cariotipo normal y fenotipo de Turner", "síndrome de Ullrich", "síndrome de Noonan", "síndrome de Turner".

Si tenemos en cuenta solamente los hallazgos anatomopatológicos, encontramos que, los "ovarios fibrosos" (y por consiguiente el infantilismo sexual) se puede encontrar: a) En pacientes con todos los signos clínicos y de laboratorio que describiremos posteriormente, b) En pacientes con no todos los signos clínicos, y c) En pacientes fenotípicamente normales (con excepción del infantilismo sexual). Puede suceder al contrario: a) Pacientes con una gran cantidad de signos clínicos conside-

rados dentro del síndrome de Turner y con ovarios normales, y b) Pacientes con los signos clínicos del síndrome de Turner con genitales externos masculinos cuyas gonadas pueden variar desde la anorquia hasta testículos casi normales.

Si, por otra parte, tomamos en cuenta los análisis cariológicos, la variación de anomalías, ya sea numérica o de estructura, en los cromosomas X, es muy amplia. Estas variaciones van desde el XO universal hasta el XX normal o del XO al XY normal, pasando por una gran cantidad de matices en las pérdidas de sustancia cromosómica (sin tener en cuenta las posibles anomalías estructurales no detectables por las técnicas corrientes).

Sohval⁴⁵ diferencia tres estados: 1) Pacientes con "disgenesia gonadal pura", las cuales tienen gonadas fibrosas pero ningún signo clínico de Turner, y antes por el contrario un hábito eunucoide; 2) Pacientes con síndrome de Turner los cuales tienen signos clínicos tales como corta estatura, amenorrea primaria, cuello corto, etc., y ovarios fibrosos, y 3) Pacientes con fenotipo de Turner pero con ovarios normales a los cuales clasifica como "síndrome de Ullrich". Es posible que los tres anotados sean realmente tres entidades diferentes con algunas características similares. El hallazgo de pacientes con signos clínicos de Turner pero con los dos cromosomas X⁴² complica aún más la delineación de este cuadro clínico. Es posible que estas pacientes sí tengan pérdida de sustancia cromosómica que no es detectable por las técnicas actuales. Existen clasificaciones muy complicadas como la de Polani⁴¹.

Jones, Turner y Fergusson-Smith⁴³ proponen que solo se considere como síndrome de Turner a aquellas

pacientes con infantilismo sexual debido a la presencia de gonadas aplásicas y el hallazgo de corta estatura, sin tener en cuenta que tengan o no las otras anomalías físicas. Aquellas pacientes con desarrollo femenino normal, masculino normal o intermedio con signos clínicos de Turner, principalmente la corta estatura, los clasifican como "Fenotipo de Turner" agregando algo sobre el desarrollo sexual, así por ejemplo, "Fenotipo de Turner con función ovárica normal", "Fenotipo de Turner en un hombre". En esta forma el "fenotipo de Turner con aplasia de gonadas" sería un verdadero síndrome de Turner.

Con todo esto, sin embargo, nos parece que esta clasificación es un tanto incompleta en el sentido de que no toma en cuenta el análisis cariológico de la paciente en cuestión. Esto daría lugar a que en un momento no pudiéramos diferenciar si una paciente con fenotipo de Turner y desarrollo ovárico normal, tiene un cariotipo normal, o es un mosaico o, más rara aún, una paciente con cariotipo XO como el caso de Bahner⁴, situación que presenta desarrollo ovárico normal. El problema de dicha clasificación está en que los casos están determinados solo por sus características externas.

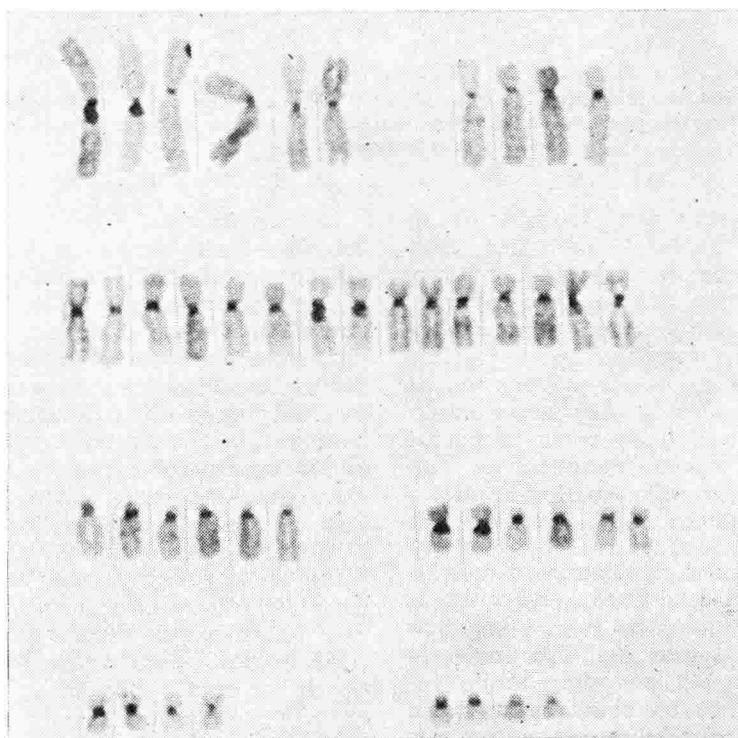


Figura 26

Cariotipo de una célula XO, tratada con el método para localizar heterocromatina in situ. Para más detalles véase el texto.

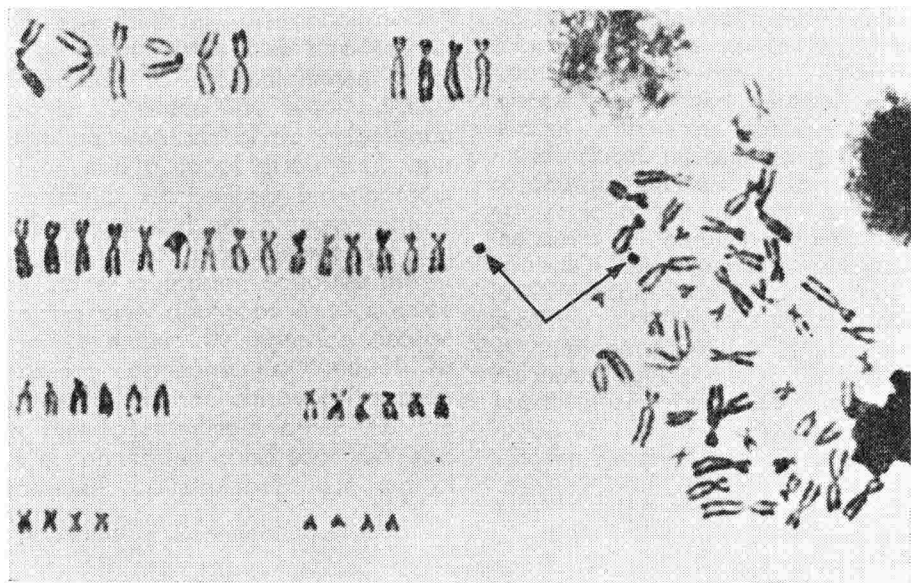


Figura 27

Metafase de cariotipo de la paciente Nº 22 A. V. La flecha indica a un anillo muy pequeño formado por uno de los cromosomas X. El test de cromatina en la paciente es negativo.

Creemos que sería mejor tener en cuenta el análisis cariológico, quedando así como síndrome de Turner las pacientes con aplasia ovárica, corta estatura y un cariotipo que en una u otra forma muestre pérdida de sustancia, o ausencia total de un cromosoma X. Así por ejemplo, el caso de Bahner antes citado se clasificará como "Fenotipo de Turner con desarrollo ovárico normal y cariotipo XO".

En los casos clasificados como disgenesia gonadal pura por Sohval, el análisis cariológico puede ser normal o patológico. Así, las pacientes con disgenesia gonadal, hábito eunucoide, etc., se clasificarían como digenesia gonadal pura mientras que estas mismas pacientes pero con cariotipo XO o mosaico se clasificarían como "Fenotipo normal con cariotipo XO o XX/XO etc.".

Es posible que a medida que se clarifique este punto al término de disgenesia gonadal se limite solo a la descripción patológica de los ovarios. Aun cuando la lesión gonadal sea semejante en el síndrome de Turner la disgenesia gonadal pura, puede tratarse de dos entidades diferentes (de etiología diferente) y algunas similitudes en el cuadro clínico. Respecto a la lesión gonadal vale destacar lo anotado por Yunis et al¹²⁴ de que cuando existe un folículo en la gonada no se debe hablar de "disgenesia gonadal" sino de "disgenesia ovárica" (como descripción patológica de la gonada y no de la paciente).

En 1962 Noonan y Ehmke describieron nueve pacientes con estenosis pulmonar, corta estatura, hipertelorismo, retardo mental moderado, ptosis palpebral y malformaciones

esqueléticas, a los cuales se les dio el nombre de síndrome de Noonan^{125 126 127}.

Sin embargo Levi et al¹⁰⁸ sostienen que este nuevo epónimo no es apropiado por tres razones: 1. Se suma un epónimo más a la inmensurable lista de epónimos en medicina. 2. No se tienen en cuenta informes anteriores de autores que reconocieron que este síndrome puede ser heredado y que afecta ambos sexos, y 3. Es mejor hablar de fenotipo de Turner acompañado de XX, XO, XY, etc.

En resumen, la tendencia actual es a considerar como síndrome de Turner solamente a aquellas pacientes con estatura corta como mínimo, disgenesia gonadal y una monosomía X. A estas pacientes, exclusivamente, se refiere el presente trabajo.

Consideraciones sobre el Origen de las Anomalías Cromosómicas en el Síndrome de Turner:

La constitución cromosómica XO (ver Figura N° 23) se puede conformar, desde un punto de vista teórico: a) En el momento de la fecundación, si el óvulo o el espermatozoide carecen del cromosoma sexual que normalmente llevan, y b) Después de la fecundación, durante las primeras divisiones mitóticas del cigote.

En el primer caso se trataría de un error en la meiosis de las células paternas por causas no establecidas * +. En el segundo de un error de mitosis que conlleva a la pérdida de un cromosoma X o del cromosoma Y en la primera segmentación o en segmentaciones posteriores¹⁰⁸.

En favor de este último punto están: 1. El hallazgo de gemelos monovulares XO y XY^{108 128 129}; en nuestro caso N° 3, con constitución XO/XX, la hermana gemela tiene un test de cromatina normal lo cual hace pensar en un cariotipo normal XX. 2. El gran número de mosaicos para anomalías de cromosomas sexuales, y 3. Especialmente si se mira enfrentado al origen de la trisomía G1, la ausencia de relación con la edad paterna o materna^{105 130 131} (Véase además Cuadro N° 2).

A propósito de esto es importante anotar hipótesis como la de Mikamo¹³², quien cree que la anomalía cromosómica en el síndrome de Turner se produzca por una sobremaduración del óvulo en el ovario independientemente de la edad materna. Existen, por otra parte, trabajos experimentales en ratones que muestran una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas cuando por efecto de droga se aplaza la ovulación¹³³. Este punto, sin embargo, no ha tenido una comprobación definitiva.

La diferencia en los patrones clínicos puede ser relacionada con el momento del desarrollo embrionario en que se efectúa y la distribución en líneas celulares de dicha pérdida.

Aun dentro de las pacientes con la constitución XO solamente y las pacientes con mosaicos es posible que la patogénesis sea diferente en el sentido de cuál sea el momento de la división del cigote en que se produce dicha anomalía.

Los casos de pacientes con disgenesia gonadal y constitución cromosómica anormal (monosomía del bra-

* Inicialmente se pensó que los gametos con ausencia de cromosoma sexual eran no fecundantes¹⁴⁰.

+ Sin embargo hay informes en la literatura que contradicen lo anterior, tales como el informe de Vianello et al²⁹.

zo corto del cromosoma X) y los de disgenesia gonadal pura (es decir sin anomalía cromosómica, y signos clínicos de Turner) tendrían un origen diferente. En los primeros juega un papel muy importante el material genético; en los segundos operarían otras causas diferentes (virales, infecciosas, inmunidad, anoxia, presencia de una sola arteria en el cordón umbilical y otros factores ambientales intrauterinos, causas que tendrían una influencia local sobre la gonada embrionaria⁴⁵).

Sohval⁴⁵ refiriéndose a los estudios de Hoffenberg y Jackson^{134 135} da una explicación desde el punto de vista teórico sobre un posible lazo de unión entre el síndrome de Turner y la disgenesia gonadal pura diciendo que existen tres genes (I A y S). El gene I para el infantilismo, el A para las diferentes anomalías del Turner y el S para la corta estatura. Según su explicación la disgenesia gonadal pura sería producida por el gene I solamente, a su vez el S de Turner sería la unión de los tres genes, S, T y A.

Por otra parte parece no existir relación entre la frecuencia del síndrome de Turner y la posición que ocupe la paciente dentro de las gestaciones de la madre (Véase Cuadro N° 2).

Es interesante anotar (Cuadro N° 2) la alta frecuencia de abortos en algunas madres de nuestras pacientes, si se relaciona esto con la alta letalidad de la constitución XO, (Roberts dice que solamente uno en 14 zigotes con constitución XO, sobrevive. Los otros son abortados es-

pontáneamente en las primeras semanas de gestación).

El estudio de Fregusson-Smith sobre 307 pacientes recolectados de varios autores demuestra que las pacientes con cariotipo XO, XXI, o Xx (no mosaicos) exhiben un síndrome de Turner completo mientras que aquellas con X^x, X^{xI} (no mosaicos) no lo tienen. Además, en aquellas pacientes, mosaicos con líneas celulares normales XX encontró un espectro variable de hallazgos clínicos que van desde la mujer normal hasta el fenotipo de síndrome de Turner. Dicho autor interpreta estos hallazgos como que la falta del brazo corto del cromosoma X conduce a la manifestación del síndrome de Turner. (Dicha falta puede ser por pérdida de sustancia cromosómica o por ausencia total del cromosoma). En los casos de mosaicismo, el fenotipo depende de la mayor o menor proporción de células con falta del brazo corto del cromosoma X, sea en forma de XO, XXI, o Xx. En el caso de deficiencia el fenotipo depende de la cantidad de material cromosómico perdido.

Otro hallazgo cariológico, que tiene que ver igualmente con pérdida de material cromosómico, es el de cromosomas Xp, Xr. La mayoría de los casos descritos corresponde a cromosomas Xp, universal o mosaico. Presentamos el cariotipo de una paciente con mosaico 45XO/46XXr (Véase foto N° 27 y cuadro N° 1).

El hallazgo de fenotipos de Turner en pacientes con genitales externos masculinos o intersexuados, cuyo cariotipo muestra una constitución XO/

- XXI** = Isocromosoma para brazos largos.
- X^{xI}** = Isocromosoma para brazos cortos.
- Xx** = Pérdida de brazos largos.
- Xx** = Pérdida de brazos cortos.
- Xp** = Cromosoma X en anillo (grande)
- Xr** = Cromosoma X en anillo (pequeño)

XY, y presencia de gonadas con algún desarrollo testicular (como en nuestro caso N° 15) ha hecho pensar en la existencia de "loci" en el cromosoma Y homólogos con el "loci" del cromosoma X. Esta apreciación, de tiempo atrás sugerida, ha tenido en los dos últimos años demostraciones diferentes. Fundamentalmente, los estudios con fluorescencia de células germinales¹³⁷ y por otra parte trabajos citogenéticos refinados en el mismo material¹³⁸ han puesto en evidencia la asociación entre brazo corto de cromosoma X y brazo corto de cromosoma Y, sugiriendo el posible intercambio de "loci" entre dichas porciones cromosómicas. Son estas investigaciones las que apoyan la hipótesis de intercambio entre cromosomas X y Y para explicar la existencia de los casos descritos de individuos XX con fenotipo masculino¹³⁹.

Resulta entonces que el síndrome de Turner correspondería a una deficiencia de cierto número de estos "loci", así: la deficiencia de una gran parte del cromosoma X puede conducir a la presencia de gonadas fibrosas y la falta de brazo corto del mismo llevaría a la corta estatura y mayor o menor número de signos clínicos del síndrome de Turner antes descritos. El estudio de Barakat et al¹⁴⁰ presenta como única relación positiva cariotipo-fenotipo, la existente entre corta estatura y monosomía del brazo corto del cromosoma X.

Quedaría por explicar el hallazgo de signos clínicos de Turner en pacientes con cariotipo normal. La opinión general es de que puede tratarse de mosaicos no detectados o de posibles deficiencias de los cromosomas sexuales no detectables por las técnicas actuales.

De acuerdo a los experimentos de Jost^{23, 24} que demuestran que las gonadas embrionarias masculinas normales dirigen el desarrollo de las estructuras genitales, hacia genitales masculinos y su ausencia produce desarrollo femenino, los casos de pacientes XO/XY podrían explicar la existencia de testículos (poco desarrollados) y genitales internos incompletos, por la aberración del cromosoma Y, el cual no sería capaz de producir un desarrollo genital masculino completo. Por otra parte, al parecer, no todo un cromosoma X es inactivado según la hipótesis de Lyon, sino que por lo menos algunos genes del brazo corto permanecen genéticamente activos. Esta parte activa tendría sus genes homólogos en el cromosoma Y. En el caso de presentarse en forma única va sea en el cromosoma X o en el Y (por ejemplo XO, XO/XY, XO/XX) se produciría un síndrome de Turner.

Recientemente Hecht et al¹⁴¹ presentaron un caso de una paciente con cuadro clínico de síndrome de Turner cuyo cariotipo mostró una pérdida de sustancia del brazo largo del cromosoma X, hecho que discrepa con los hallazgos de Ferguson-Smith¹³⁸. Además de esto hay varios informes en la literatura^{142, 143} en los cuales la pérdida de sustancia cromosómica del brazo largo del cromosoma X produce esterilidad y amenorrea sin los signos clínicos del síndrome de Turner.

Estudios Cromosómicos

Los estudios cromosómicos de nuestras pacientes fueron hechos a partir de sangre periférica por el método de Moorhead et al¹⁴⁴ con algunas modificaciones. Los resultados y la distribución de las variedades de fórmula cromosómica se muestran en el Cuadro N° 1.

CUADRO N° 3

Exámenes oftalmológicos de siete de nuestros pacientes.

CASO	AGUDEZA VISUAL		TEST DE ISHIHARA	BIOMICROS COPIA		TONOMETRIA (SCHIOTZ)		QUERATOMETRIA		
	D	I		D	I	D	I	D	I	
	Dedos									
1	20/20	α 1,5 m.	N	N	N	17	12	43-43,5 (10)	42,25-44,5 (155)	
8	20/20	20/30	N	N	N	12	12	44-45 (180)	43,5-44,25 (175)	
19	20/30	20/25	N	N	N	17	17	42,5-44 (180)	42,5-43,5 (175)	
18	20/20	20/20	N	N	N	14,5	14,5	42,5-42,5	42,5-42,5	
10	20/40	20/40	—	N	N	—	—	46-48,5 (180)	46,5-48,25 (180)	
7	20/20	20/20	N	N	N	10	12	41-41,5 (10)	41,5-41,75 (170)	
20	20/60	20/300	N	N	N	—	—	44-45 (30)	43-46 (170)	

CUADRO N° 3-A

Continuación de N° 3

Exámenes oftalmológicos.

CASO N°	ESQUIASCOPIA		FUNDOSCOPIA	MOTILIDAD OCULAR
	D	I		
1	Astigmatismo hiper-metrópico simple	Astigmatismo hiper-pico compuesto	Nl.	—
8	Astigmatismo hiper-metrópico simple	Hemétrope	Nl.	Exoforia alternante
19	Astigmatismo miópico simple	Astigmatismo miópico simple	Nl.	Exoforia alternante
18	Astigmatismo hiper-metrópico simple	Hemétrope	Nl.	Exoforia alternante
10	—	—	Nl.	—
7	Astigmatismo miópico simple	Astigmatismo miópico simple	Nl.	Exoforia alternante
20	Miopía.	Astigmatismo miópico compuesto	Nl.	Esotropia ojo izq. de +15°

CUADRO N° 4

Hallazgos radiológicos.

PACIENTE N°	CARIOTIPO	EDAD CRONOLOGICA (AÑOS)	EDAD OSEA (AÑOS)	DESMINERA- LIZACION	COLUMNA CERVICAL	RODILLAS
N. R. 1	XO	17	13 6/12	+		
R. G. 7	XO	19 6/12		+		
H. C. 8	XO	13 7/12	10	+	Normal	Hipertrofia bilateral del cóndilo femoral inter- no con aplanamiento del platillo tibial.
C. P. 10	XO	5 7/12	3 6/12	+		Hipertrofia del cóndilo femoral interno y apla- namiento del platillo tibial.
F. P. 18	XO	10 9/12	9	+	Normal	" "
B. G. 19	XO	18 5/12	17	+	Normal	Normales
M. A. 20	XO/XX/XXX	17 2/12	13 6/12	+	Normal	Discreta hipertrofia bi- lateral del cóndilo fe- moral interno y apla- namiento platillo tibial
M. M. 21	XO/XX/XXX	16	12	+		Hipertrofia del cóndilo femoral interno (bila- teral) y aplanamiento del platillo tibial.
A. V. 22	XX/XXr	10 9/12	7 10/12	+		

CUADRO N° 4 (continuación)




















Hallazgos radiológicos.

PACIENTE N°	CARIOTIPO	SIGNO DEL METACARPIANO	PREPONDE RANCIA FALANGICA	ANGULO CARPAL	DEFORMIDAD DE MADELUNG	TORAX
N. R. 1	XO	—	+	139—	—	
R. G. 7	XO	—	—	117+	+	Normal
H. C. 8	XO	—	—	144—	—	
C. P. 10	XO	—	—	*	—	
F. P. 18	XO	—	+	123+	—	
B. G. 19	XO	—	—	132—	—	Normal
M. A. 20	XO/XX/XXX	—	—	138—	—	
M. M. 21	XO/XX/XXX				—	Normal
A. V. 22	XX/XX _r	+	+	135—	—	Normal

* A esta edad no es posible establecer el ángulo

CUADRO N° 6

Frecuencia de los signos clínicos en nuestros pacientes.

	0	5	10	15	20	22	%
Corta estatura							90,9
Infantilismo sexual							81,8
Cuello corto							77,2
Separación anormal de los pezones							54,5
Implantación baja del cabello							50,0
Cubitus valgus							50,0
Paladar ojival							45,4
Implantación baja de orejas							31,8
Linfedema							27,2
Hipertelorismo ocular							27,2
Nevus pigmentarius							18,1
Genu valgum							18,1
Ptoxis palpebral							13,6
Epicantus							13,6
Pterigium colli							13,6
Hipoplasia ungüeal							13,6
Clítoris hipertrófico							13,6
Micrognatia							9,0
Otras anomalías Cardiovasculares							9,0

* Excepto la coartación de aorta que solamente fue encontrada en una paciente.

CUADRO N° 7

Valores hormonales en siete de nuestros pacientes.

PACIENTE N°	P. B. I. (Y)	F. S. H. (U.)	17-CETO mg/24 h.	17-OH mg/24 h.
4	6,6	+72	7	3,9
6	9,1			
8	4,44	+72		
15	4,5		5,8	2,1
19	6,4			
20	6,4	+39 —78		
21	8,0	+39 —72	3,1	1,9

Vale la pena anotar aquí que según los estudios de Ferrier¹⁴⁵ el diagnóstico cariológico a partir de sangre periférica descarta en gran parte la posibilidad de un mosaico no detectado.

Los estudios autorradiográficos en nuestras pacientes fueron hechas según el método descrito por Schmid¹⁴⁶. El método autorradiográfico se ha mostrado hasta el momento como el procedimiento ideal para marcar uno de los dos cromosomas X presentes en las células de mamíferos hembras. Su carácter distintivo lo da el hecho de ser el cromosoma con tiempo de replicación más tardío en todo el cariotipo. En general, en todos los casos de trastornos de cromosomas X es dicho cromosoma el que se encuentra afectado¹⁴⁷. Así, en la monosomía de cromosoma X (XO) el cariotipo mostrará ausencia del cromosoma de replicación tardía (ver foto N° 24), de la misma manera que en los aumentos de número de cromosomas X (trisomía, tetrasomía, pentasomía) las que están en exceso presentan replicación tardía. Esto explica además la correspondencia existente entre el número de cromosomas X y cuerpos de cromatina sexual (ver foto N° 25).

Los estudios de localización in situ de heterocromatina fueron realizados de acuerdo a la técnica descrita por Arrighi^{147 148}. Dado que este procedimiento marca solo la heterocromatina constitutiva (autosómica) y no la heterocromatina facultativa (sexual) la marcación de cromosomas X no presenta la misma selectividad que brinda el método autorradiográfico (ver foto N° 26).

Pacientes con cariotipo XO/XY

Las pacientes con cuadro clínico de Turner cuyo cariotipo es un mosaico que encierra el cromosoma Y (XO/XY, XO/XYY, etc.) constituyen una excepción al fenotipo femenino del síndrome de Turner. En ellas el fenotipo es muy variable: pueden tener un fenotipo femenino, genitales externos ambiguos, o fenotipo masculino. A su vez la diferenciación gonadal es muy variable: puede suceder que el desarrollo sea asimétrico, es decir, que en un lado se encuentre un ovario fibroso y en el otro un testículo o sus rudimentos (tal es el caso de nuestra paciente N° 15); o sea en lugar de ovarios fibrosos, unos testículos disgenéticos.

Resumen de las Historias Clínicas *

Caso 1. N. R. Edad 17 años. Consultado por retraso del crecimiento y amenorrea primaria. Hija de una G12 P11 A₂. Edad de la madre al nacer la paciente: 21 años. Los embarazos que le precedieron concluyeron en un aborto a los cinco meses y un parto gemelar (mortinatos). Dos de sus hermanos presentan un estrabismo convergente. Parto en presentación podálica mostrando al nacer linfedema dorsal bilateral de ambos pies e hipoplasia ungüeal. Al examen, talla 132 cm. Normocéfala, hipertelorismo ocular, pliegue palpebral horizontal, alopecia congénita de parte media de las cejas, cuello corto de base ancha sin pterigium (Figura N° 2), separación anormal de los pezones, diámetro torácico 78 cm., ausencia de vello axilar y pubiano, hipodesarrollo de glándulas mamarias, cubitus valgus, hipoplasia ungüeal. Amenorrea primaria. El test de cromatina practicado a partir de células de mucosa oral fue negativo. El estudio cromosómico en sangre periférica mostró falta de un cromosoma del grupo C. Cariotipo XO.

* El análisis de los dermatoglifos y los hallazgos radiológicos se encuentran en los cuadros N° 4 y N° 4a respectivamente; los datos del examen físico que fueron normales se excluyen de este resumen.

Caso 2. C. M. Edad 17-10/12 años. Consultó por retardo del crecimiento y amenorrea primaria. Producto del tercer embarazo de una G8 P7 A1. Gestación y parto normales. El primer embarazo de la madre concluyó en un aborto espontáneo de 21 semanas. No hay consanguinidad entre los padres. Al examen: talla 128 cm., envergadura 128 cm., normocéfala, facies normal, cuello corto, implantación baja del cabello, hipodesarrollo de glándulas mamarias, ausencia de vello pubiano y axilar. El test de cromatina sexual fue positivo en un 70% (analizados 200 núcleos). El estudio cromosómico se resume así:

		Total	
25	15	40	
			= XX/X0
46XX	45X0		

Caso 3. C.R. Edad 5-6/12 años. Consultó por "sexo imperfecto". Hija de una G7 P5 A3. Tres embarazos de la madre concluyeron en abortos aproximadamente de 21 semanas, hubo un año de intervalo entre el último aborto y el embarazo gemelar (el de la paciente). La madre recibió durante este último embarazo quinina. La hermana gemela es fenotípicamente normal y el test de cromatina practicado en ella fue positivo. Al examen: talla 98 cm., normocéfala, hipertelorismo ocular, implantación baja de orejas, paladar ojival, cuello corto de base ancha, diámetro torácico 57 cm., separación anormal de los pezones. Al examen de los genitales externos se encontró el labio mayor derecho de tipo escrotal, clítoris hipertrófico, esbozo de vagina y en su parte dorsal meato urinario normal, no se palparon masas en labios mayores o conductos inguinales (Figura N° 3), cubitus valgus. El estudio cromosómico se resume así:

		Total	
45	5	50	
			= XX/X0
46XX	45X0		

Caso 4. T. F. Edad 22 años. Consultó por amenorrea primaria, "parálisis facial" y "dispepsia". Hija de una G7 P7 A0. Gestación y parto normales. Edad de la madre al nacer la paciente: 40 años. Al examen: talla 130 cm. T. A. 100 x 60, implantación baja del cabello, cuello corto sin pterigium, lengua geográfica, cubitus valgus y genu valgum, separación anormal de los pezones, hipodesarrollo de glándulas mamarias, ausencia de vello axilar y pubiano. F.S. H. + 39 — 72 unidades. P. B. I. 6,6. 170H 3,9 17 ceto. 7,0 mg/24h. Cariotipo X0.

Caso 5. A. R. Edad 14 días. Remitido con el diagnóstico de síndrome de Pierre Robin y posible síndrome de Turner. Hija de una G4 P4 R0. Gestación de 38 semanas, parto espontáneo normal. Al examen: recién nacido, de peso 3.550 g., talla 45 cm. Apgar 3/10. Piel gruesa, esbozo de pterigium colli, normocéfala, implantación baja y posterior de las orejas, micrognatia, paladar ojival hendidado, panículo adiposo abundante. Hipotonía muscular, linfedema de dorso y cuello de ambos pies, soplo sistólico grado I en tercer y cuarto espacios intercostales izquierdos.

Estudio cromosómico:

		Total	
95	5	100	
			= XX/X0
46XX	45X/0		

A la autopsia se encontró además de los signos anotados un conducto arterioso persistente y un foramen ampliamente permeable. El útero, los ovarios y las trompas eran normales.

Caso 6. L. R. Edad 17-3/12. Consultó por proceso febril. Producto del primer embarazo de una G3 P3 A0. Gestación normal. Al examen: talla 120 cm. (a la edad de 13 años). T. A. 120 x 60. Cuello corto ligeramente palmeado, separación anormal de los pezones, hipodesarrollo de glándulas mamarias, ausencia de vello axilar y pubiano, amenorrea primaria. F. S. H. + 72 U. P. B. J. 9,1. Estudio cromosómico X0.

Caso 7. R. G. Edad 19-6/12. Consultó por amenorrea primaria. Producto del tercer embarazo de una G4 P4 A0. Los hermanos son "normales". Al examen: talla 144 cm. Ligera ptosis palpebral, orejas de implantación baja, manchas hiperpigmentadas en escleróticas, paladar ojival, cuello corto, pterigium colli, implantación baja del cabello (Figura N° 12), hipoplasia ungüea, genitales externos infantiles, cubitus valgus y genu valgum, ligero retardo mental. A la laparatomía se encontró un útero infantil, reducido a un pequeñísimo nódulo (Figura N° 5) en el cual el cuello predomina ampliamente sobre el cuerpo, tropas hipoplásicas inmediatamente debajo de las cuales y en la zona correspondiente al ovario, se observó un fino cordón nacarado de aproximadamente 2 cm. x 1 mm. La biopsia (Figura N° 8) mostró una gónada fibrosa. Estudio cromosómico X0.

Caso 8. A. C. Edad 13-7/12. Consultó por infantilismo sexual y corta estatura. Producto del cuarto embarazo de una G9 P7 A2. El primer embarazo concluyó en un aborto espontáneo de cinco meses y el tercero fue un embarazo molar (dos meses después se inició el cuarto embarazo). Peso al nacimiento 2.000 g. Antecedentes de otitis media bilateral frecuente. Al examen: talla 102 cm., cabello de implantación baja, abundantes nevus pigmentarios, a la otoscopia se encontró perforación del tímpano izquierdo. Cuello corto, separación anormal de los pezones, ausencia de vello axilar y pubiano. P. B. I. 4,44. Citología vaginal: frotis atrófico. Test de cromatina negativo. Estudio cromosómico X0.

Caso 9. E. S. Edad 23 años. Consultó por amenorrea primaria. Producto del tercer embarazo de una G3 P3 A0. Parto a término normal. Recién nacido con linfedema dorsal bilateral de pies. Al examen: talla 130 cm. T. A. 120 x 80, microcefalia, estrabismo de ojo izquierdo, cuello corto de base ancha, paladar ojival, lengua geográfica, tórax corto de base ancha, cubitus valgus, genu valgum, separación anormal

de los pezones, hipodesarrollo de glándulas mamarias, ausencia de vello axilar y pubiano. Genitales externos femeninos infantiles, himen intacto, al tacto rectal nódulo que parecía corresponder al útero. Citología vaginal: frotis atrófico. Estudio cromosómico:

		Total
5	95	100
		= X0/XX
46XX	45X0	

Caso 10. C. P. Edad 5-7/12 años. Consultó por sintomatología cardiovascular. Producto del tercer embarazo de una G4 P2 A2. Parto a las 32 semanas de gestación. Recién nacido peso 1.625 g. Actualmente: talla 78 cm., hipertelorismo ocular, cuello corto, separación anormal de los pezones, genitales externos normales, cubitus valgus mínimo, hipoplasia ungüea, estenosis aórtica comprobada radiológicamente y por cateterismo cardíaco. Se llevó a Cirugía encontrándose coartación de la aorta inmediatamente por debajo del sitio de implantación de un ductus arterial permeable. Se practicó corrección quirúrgica, actualmente asintomática desde el punto de vista cardiovascular. Estudio cromosómico X0.

Caso 11. D. R. Edad 1-2/12 años. Diagnosticada como síndrome de Turner al nacimiento. Producto del segundo embarazo de una G2 P2 A0. Peso al nacer 2.500 g. Al examen de recién nacido se encontró un hemangioma en párpado superior derecho, orejas de implantación baja, implantación baja del cabello, cuello corto, pterigium colli marcado (Figura N° 14), separación anormal de los pezones, genitales externos femeninos normales (en la región inguinal izquierda se palpó una pequeña masa ¿testículo?), clinodactilia de quinto dedo de mano izquierda, linfedema dorsal en ambos pies (Figura N° 15). Estudio cromosómico X0 (100% de las células examinadas).

Caso 12. H. G. Edad 16-9/12 años. Consultó por sintomatología cardiovascular. Al examen: talla 127 cm., exoftalmos bilateral, cuello corto, pterigium colli, hipacusia derecha, menarquia a los 9 años, ciclos regulares, posteriormente amenorrea secundaria precoz, linfedema de pierna derecha, soplo sistólico de eyección grado III en segundo espacio intercostal izquierdo, segundo ruido disminuído de intensidad, a la fluoroscopia se observó cardiomegalia a expensas de cavidades derechas. E. C. G. hipertrofia ventricular derecha de tipo sobrecarga sistólica e hipertrofia de aurícula derecha, por catesterismo se hizo diagnóstico de estenosis pulmonar. A la cirugía se encontró una C. I. A. de tipo defecto ventana oval, estenosis pulmonar valvular. Diagnósticos finales: Trilogía de Fallot-Estenosis Pulmonar. Estudio cromosómico X0.

Caso 13. V. L. Edad 7-2/12 años. Consultó por estado intersexual. Producto del tercer embarazo de una G3 P3 A0. Presentó al nacimiento linfedema en dorso de manos y "fue muy pequeña". Al examen: talla 98 cm., cubitus valgus, genu valgum, clitoris hipertrófico, orificios vaginal y uretral de aspecto y situación normales. Test de cromatina sexual negativo. Estudio cromosómico:

		Total	
25	45	70	
			= XX/X0
46XX	45X0		

Caso 14. G. O. Edad, un día. Remitida con diagnóstico de Focomielia para estudio. Producto del último embarazo de una G9 P9 A0. Edad de la madre al nacer la paciente: 37 años. Durante la última gestación presentó hemorragia genital a las 21 semanas. Peso al nacer, 2.050 g., talla 45 cm., epicantus y desviación ligera del ángulo palpebral externo hacia arriba, implantación baja y posterior de orejas, paladar ojival, micrognatia, cuello corto, pterigium colli, implantación baja

del cabello, tórax escutiforme, separación anormal de los pezones, genitales externos femeninos normales, a la palpación se encontró aplasia de la parte distal de los huesos del antebrazo derecho, particularmente del radio (estos hallazgos se comprobaron radiológicamente). Las pocas metafases estudiadas mostraron falta de un cromosoma del grupo C, pero el estudio no fue posible repetirlo por muerte de la paciente. El estudio cromosómico se clasificó como X0.

Caso 15. M. P. Edad 17-5/12 años. Consultó por detención del crecimiento y clitoris hipertrófico. Producto del primer embarazo de una G3 P3 A0. Edad de la madre al nacer la paciente: 22 años. Peso bajo al nacimiento. Creció normalmente hasta los seis años, cuando se observó detención del crecimiento, adrenarquia a los 13 años, amenorrea primaria. Al examen: talla 134 cm., envergadura 140 cm., cuello ancho, hipodesarrollo de glándulas mamarias, vello axilar muy escaso, vello pubiano de implantación ginecoide, clitoris hipertrófico con capuchón redundante sin ningún orificio, labios mayores y menores de aspecto normal, hímen íntegro y normal. Al tacto rectal no se apreció ninguna estructura que pudiera corresponder al útero o anexos. Además de esto paladar ojival, cabello de implantación baja y cubitus valgus moderado. Citología vaginal: frotis atrófico. A la laparatomía se encontró una bandeleta transversa en cuyo centro se observaba un engrosamiento muscular que correspondía a esbozo de útero. Al extremo derecho se halló un pabellón tubárico y dos pequeñas masas: una masa de un centímetro de diámetro, de coloración grisácea y superficie lisa y otra masa externa de diámetro menor, blanda y de color amarillento, las cuales mostraron al estudio anatomopatológico hiperplasia de células de Leyding (testículo) y epidídimo de aspecto normal respectivamente. Al lado izquierdo se encontró una masa constituida por tejido graso. Test de cromatina negativo. F. S. H. +₂ 72 U. 17OH. 2,1 mg/24h. 17ceto. 5,8 mg/

24h. P. B. I. 4,5. Estudio cromosómico X0/Yy (Figura N° 3).

Caso 16. A. V. Edad 21 años. Consultó por amenorea primaria. Producto del primer embarazo de una G5 P5 A0. Al examen: talla 131 cm. Acrocianosis y pigmentación melánica peribucal y de mucosas orales, cabello de implantación baja, cubitus valgus, hipodesarrollo de glándulas mamarias. Test de cromatina negativo. Estudio cromosómico X0.

Caso 17. E. P. Edad 13-6/12 años. Remitida con diagnóstico de síndrome de Turner. Producto del décimoprimer embarazo de una G12 P12 A0. Gestación y parto normales. Al examen: talla 110 cm., cuello corto de base ancha, orejas de implantación baja, hipodesarrollo de glándulas mamarias, separación anormal de los pezones, pezón derecho retraído, genitales externos femeninos infantiles. Estudio cromosómico X0, confirmado por estudio autorradiológico.

Caso 18. F. P. Edad 10-9/12 años. Consultó por luxación congénita de cadera. Producto del segundo embarazo de una G4 P4 A0. Edad de la madre al nacer la paciente: 22 años. Recién nacida de bajo peso con hernia inguinal derecha y prolapso rectal. Al examen: talla 98 cm., hipertelorismo ocular, epicantus moderado, paladar ojival, cuello corto, pterigium colli (Figura N° 11), implantación baja del cabello. Estudio cromosómico X0; comprobado por autorradiografía (Figura N° 24-b).

Caso 19. B. G. Edad 18-5/12 años. Consultó por amenorrea primaria. Producto del séptimo embarazo de una G8 P8 A0. Gestación y parto normales. Al examen: talla 136 cm., cabello de implantación baja, hipertelorismo ocular, cuello corto de base ancha, abundantes nevus pigmentarios (Figura N° 9), cubitus valgus, ausencia de vello axilar y pubiano, genitales externos femeninos infantiles. Citología va-

ginal: frotis atrófico. P. B. I. 6,4. Estudio cromosómico X0, comprobado por autorradiografía.

Caso 20. M. A. Edad 17-2/12 años. Consultó por ptosis palpebral bilateral y corta estatura. Producto del cuarto embarazo de una G5 P5 A0. Gestación y parto normales. Al examen: talla 135 cm., cuello corto, implantación baja del cabello, ptosis palpebral bilateral, estrabismo convergente del ojo izquierdo, paladar ojival, piel áspera y rugosa especialmente en cara, genitales externos femeninos infantiles. Amenorrea primaria. F. S. H. 6,6 U. P. B. I. 6,4. Test de cromatina: en algunos núcleos se encontraron dos cuerpos de cromatina de tamaño y aspecto normal, en otros se encontró un cuerpo de cromatina y en otros ausencia del cuerpo de cromatina. Estudio cromosómico XX/X0/XXX, comprobado por autorradiografía.

Caso 21. M. M. Edad 16 años. Producto del tercer embarazo de una G6 P6 A0. Edad de la madre al nacer la paciente: 34 años. Desarrollo normal hasta los diez años cuando empezó a presentar retardo del crecimiento. Al examen: talla 124 cm., envergadura 129 cm., hipertelorismo ocular, epicantus externo, ptosis palpebral derecha, paladar ojival, presencia de abundantes nevus pigmentarios, separación anormal de los pezones, genitales externos femeninos infantiles, cubitus valgus mayor al lado izquierdo. Al tacto vaginal se palpó pequeño cordón en fondo de saco, sin que se lograra palpar útero ni anexos. 17-ceto. 3,1 mg/24h. 17OH. 1,9 mg./24h. P. B. I. 80. F. S. H. + 39 U. —78 U. Estudio cromosómico XX/X0/XXX; comprobado por autorradiografía. Test de cromatina sexual, es igual al caso anterior.

Caso 22. A. V. Edad 10-9/12 años. Consultó por retardo del crecimiento. Producto del segundo embarazo de una G6 P4 A2. El primer embarazo concluyó en un aborto a las cuatro semanas de gestación. Edad de la madre al nacer la pa-

ciente: 31 años. Antecedentes de otitis media. Al examen: talla 109 cm., escasos nevus pigmentarius en cara, manchas hiperpigmentarias en escleróticas, implantación baja de orejas, paladar ojival, cuello corto, ausencia de vello axilar, sepa-

ración anormal de los pezones, areola y pezones infantiles, ausencia de vello pubiano, genitales externos infantiles. El test de cromatina fue negativo. El estudio cromosómico mostró una constitución X0/XXr (muy pequeño). (Véase Figura Nº 27).

RESUMEN

Se presentan 22 pacientes con cuadro clínico y cariológico de síndrome de Turner completamente estudiados. Se hace una revisión de la literatura y se discuten las hipóte-

sis existentes sobre origen del problema cromosómico y su significación en los diferentes fenotipos del síndrome de Turner.

SUMMARY

Twenty wholly studied patients with Turner's phenotype, whose cytologic studies confirm the chromosomal abnormality, are presented. A review of the literature on the subject has been done. Finally, a dis-

cussion on the hypothesis over the origin of the chromosomal abnormality and its significance in the various Turner's phenotypes is presented.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a todos los médicos que con el envío de pacientes a nuestro laboratorio hicieron posible el presente estudio. Manifestamos además nuestro agradecimiento muy especial al doctor Armando Pérez, Jefe del Departamento de Radiología de la Fac. de Med. de la U. Nal. de

Colombia, por haber hecho posible el estudio radiológico de las pacientes y su interpretación. Agradecemos también al doctor Juan Martín Romero, de la Unidad de Oftalmología, Fac. de Med. de la U. Nal. de Colombia, por los estudios oftalmológicos.

REFERENCIAS

1. Neuhaus, E.: *Ein Seltener Fall von Aplasie der Hoden* Schmidt & Klauning. Kiel, 1890.
2. Olivet, J.: *Über den angeborenen Mangel beider Eirstöcke*. Frankf. Zschr. Path. 29: 477, 1923.
3. Randerath, E.: *Über einen Fall von angeborenen Mangel beider Eirstöcke*. Virchows Arch. Path. Anat. 254: 798, 1925.
4. Baer, W.: *Vollkommene angeborene Aplasie beider Ovarien, infantiles Genitale, virilar Habitus*. Zbl. Gynäk. 51: 3.241. 1927.
5. Schurmann, P.: *Über einen Fall von allgemeinen Infantilismus, bedingt durch beiderseitigen Eierstockmangel*. Virchows Arch. Path. Anat. 263: 649, 1927.

6. Rössle, R.; Wallart, J.: **Der angeborene Mangel der Eierstöcke und seine grundsätzliche Bedeutung für die Theorie der Geschlechtsbestimmung.** Beitr. Path. Jena 84: 401, 1930.
7. Ullrich, O.: **Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen.** Zschr. Kinderh. 49: 271, 1930.
8. Lenz, W.: **Anomalías de los cromosomas sexuales, disgenesis gonadales, intersexualidad,** en *Genética Humana* Ed. por P. E. Becker, Ediciones Toray, S. A. Barcelona, 385, 1968.
9. Kuliga.: **Demonstration eines Falles von vollständigem Fehlen der beiden ovarien.** Mschr. Geburtsh. 86: 139, 1930.
10. Priesel, A.: **Die Mißbildungen der männlichen Geschlechtsorgane.** In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Bd. VI. Springer, Berlin, 1931.
11. Graber, H.: **Ein Beitrag Zur Frage der Ovarialaplasie unter besonderer Berücksichtigung eines Falles von beidseitigen Fehlen der Ovarien bei einem Neugeborenen.** Virchows Arch. Path. Anat. 299: 80, 1937.
12. Tronci, L.: **Infantilismo femminile e aplasia ovarica.** Riv. Ital. Ginec. 21: 627, 1938.
13. Turner, H.: **A syndrome of infantilism, congenitally webbed neck, and cubitus valgus.** Endocrinol. 23: 566-574, 1938.
14. Sharpey-Schaffer, E. P.: **A case of pterygonuchal infantilism.** Lancet 2: 559-560, 1941.
15. Varney, R. F.; Kenyon, A. T.; Koch, F. C.: **An association of short stature retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women.** J. Clin. Endocrinol. 2: 137, 1942.
16. Albright, F.; Smith, P. H.; Fraser, R.: **Syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: Report of 11 cases with digression on hormonal control of axillary and pubic hair.** Am. J. M. Sci. 204: 625, 1942.
17. Wilkins, L.; Fleischmann, W.: **Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation.** J. Clin. Endocrinol. 4: 357, 1944.
18. Lisser, H.; Curtis, L. E.; Escamilla, R. F.; Goldbert, M. B.: **Syndrome of congenitally aplastic ovaries with sexual infantilism, high gonadotropins, short stature and other congenital anomalies; tabular presentation of 25 previously unpublished cases.** J. Clin. Endocrinol. 7: 665, 1947.
19. Obermass, J. W.: **Prepuberal diagnosis of ovarian agenesis: relationship to status Bonnevie-Ullrich.** J. Pediatrics, 47: 48, 1955.
20. Hauser, G. A.: **Gonadal dysgenesis, in: Intersexuality Edited by Claus Overzier.** Academic Press. London and New York. 298-9, 1963.
21. Polany, P. E.; Lessol, M. H.; Bishop, M. F.: **Colourblindness in "ovarian agenesis" (gonadal dysplasia).** Lancet 2: 120-21, 1956.
22. Ford, C. E.; Jones, K. W.; Polani, P. E.; Almeda, J. C.; De Briggs, J. H.: **A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome).** Lancet. London I, 711, 1959.
23. Jost, A.: **Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III Rôle des gonades fœtales dans la différenciation sexuelle somatique.** Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. 36: 271, 1947.
24. Jost, A.: **Embryonic sexual differentiation, morphology, physiology, abnormalities. In hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders.** Ed. H. W. Jones and W. Scott, Williams and Wilkins, Baltimore. 15, 1958.
25. Donaldson, Ch.; Wegienka, L.; Miller, D.; Forsham, P.: **Growth hormone studies in Turner's syndrome.** J. Clin. Endocr. & Metab. 28: 383, 1968.
26. Meadow, S.; Boucher, T.; Mushiter, K.; King M.; Stimmler, L.: **Growth hormone secretion in subjects with ovarian dysgenesis and Turner's syndrome.** Arch. Dis. Child. 43: 595, 1969.
27. Fraccaro, M.; Gemzeel, C.; Lindstein, J.: **Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).** Acta Endocrin. 34: 496, 1960.
28. Soykal, L.; Ziskind, A.; Crawford, J.: **Treatment of short stature in children and adolescent with human pituitary growth hormone (Raben) N. Eng. J. Med. 271: 754, 1964.**
29. Vicanello, M.; Massimo, L.: **Aberraciones del cromosoma X en el sexo femenino.** Minerva Pediat. 17: 26, 1965.
30. Ziskind, A.: **Response to human pituitary growth hormone of 20 children with various types of dwarfism.** Amer. J. Dis. Child 102: 507, 1961.
31. Forbes, A. P.; Jacobsen, A.; Carral, E. L.; Pecbet, M. M.: **Studies of growth arrest in gonadal dysgenesis: response to exogenous human growth hormone.** Metabolism 11: 56, 1962.

32. Lewitus, Z.: **Ist uptake in Turner's syndrome.** The Journal of Clinical Endocrinol. and Metabolism. 22: 659, 1962.
33. Williams, E. D.; Engel, E.; Forbes, A. P.: **Thyroiditis and gonadal dysgenesis.** New Eng. J. of Med. Vol. 270, Nº 16, 1964.
34. Pitis, M.; Stanesco, V.; Florea, I.; Ionesco, V.; Poemarus, S.: **Sur 50 cas de Syndrome de Turner.** Sem. Hosp. Paris 39: 56, 1963.
35. Hsu, L.; Hirschorn, R.: **Unusual Turner mosaicism (45X/47XXX; 45X/ 46XXq; 45X/46-XXr); detection through deceleration from normal linear growth or secondary amenorrhea.** The J. of Ped. Vol. 79, Nº 2, 1971.
36. Lemli, L.; Smith, D. W.: **The X0 syndrome: a study of the differentiated phenotype in 25 patients.** The J. of Ped. 63: 577, 1963.
37. Haddad, H. M.; Wilkins, L.: **Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. review of 55 cases.** Pediatrics 23: 885, 1959.
38. Conen, P. E.; Glass, J. A.: **45X0 Turner's syndrome in the newborn: Report of two cases.** J. Clin. Endocr. & Metab. 23: 1-10, 1963.
39. Singh, R. P.; Carr, D. H.: **The anatomy and histology of X0 human embryos and fetuses.** Anat. Rec. 155: 369-84, 1966.
40. Bore K.: **Gonadal dysgenesis in a newborn with X0 karyotype.** Amer. J. Dis. Child. 120: 363, 1970.
41. Mc Donough, P. et al.: **Gonadal dysgenesis with ovarian function, clinical and cytogenetics findings in six patients.** Obstet. Gynec. 37: 868, 1971.
42. Froland, A.; Lykke, A.; Zachavchristiansen, B.: **Ovarian dysgenesis (Turner's syndrome) in the newborn.** Acta Path. Microbiol. Scand. 57: (Suppl. 159-161) 21-30, 1963.
43. Kaufman, S.: **Vaginal bleeding in gonadal dysgenesis.** Pediatrics 37: 26, 1966.
44. Bahner, F.; Schwarz, G.: **Turner-syndrom mit voll ausgebildeten sekundären Geschlechtsmerkmalen und Fertilität.** Acta Endocr. (Xbh) 35: 397, 1960.
45. Sohval, A. R.: **The syndrome of pure gonadal dysgenesis.** Am. J. of Med. 38: 615, 1965.
46. Baramki, Th., et al.: **Early premature menopause. A report of six cases with cytogenetic findings.** Am. J. Obst. Gynec. 96: 991, 1966.
47. London, D. R.; Kemp, N. H.; Ellis, J. R.; Mittwoch, U.: **Turner's syndrome with secondary amenorrhea and sex chromosome mosaicism.** Acta Endocr. 46: 341-51, 1964.
48. Molina, R.; Greenblatt, R. B.; Rogers, J.: **Premature menopause - a "for me frustrate" of gonadal dysgenesis?** Am. J. Obst. &Gynec. 100: 1.148, 1968.
49. Gordon, R.: **Endocrine disorders in adolescence.** Le Practitioner, 206: 187, 1971.
50. Armendares, S.; Buentello, L.; Sánchez, J.; Ortiz, M.: **X0/XX/XXX mosaicism without Turner's stigmata.** Lancet 2: 840, 1967.
51. Roberts, H.: **Gynecological problems in the young.** The practitioner. 206: 197, 1971.
52. Strader, W. J. et al.: **Hipertension and aortic rupture in gonadal dysgenesis.** The J. of Ped. 79: 473, 1971.
53. Anabtawi, J. R.; Ellison, R. G.; Yeh, T. J.; Holl, D. P.: **Dissecting aneurism of aorta associated with Turner's syndrome.** J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 47: 750, 1964.
54. Kostich, N. O.; Opitz, J. M.: **Ulrich-Turner's syndrome associated with cystic medial necrosis of the aorta and great vessels.** Amer. J. Med. 38: 943, 1965.
55. Salgado, C. R.: **Síndrome de Turner. comunicación de un caso asociado con aneurisma disecante de la aorta. Revisión de la literatura.** Rev. Fac. Cienc. Méd. Córdoba 19: 193, 1961.
56. Youker, J. E.; Roe, B.: **Aneurysm of the aortic sinuses an ascending aorta in Turner's syndrome.** Am. J. of Cardiology, 23: 89, 1969.
57. Rainier-Pope, C. R. et al.: **Cardiovascular malformations in Turner's syndrome.** Pediatrics 33: 919-25, 1964.
58. Vermont, P.; Carone, P.; De Gouchy, J.; De Geunes, J. L.; Emerit, I.: **Le coeur dans le syndrome de Turner-Ullrich.** Arch. Mal. Coeur. 59: 850, 1966.
59. Lintermans, J. P.: **Gonadal dysgenesis and hypoplastic left heart syndrome.** The J. of Ped. 76: 979, 1970.
60. Uson, A.; Braham, S.; Abrams, C.; Berdon W.: **Retrocaval ureter in a child with Turner's syndrome.** Amer. J. Dis. Child. 119: 267, 1970.
61. Polani, P.: **Turner's syndrome and allied conditions.** Brit. Med. Bull. 17: 200-205, 1961.

62. Fialkow, P.: **Autoimmunity and chromosomal aberrations.** The Am. J. of Human Gen. 18: 93, 1966.
63. Engel, E.; Forbes, A. P.: **Abnormal medium sized metacentric chromosome in a woman with primary gonadal failure.** Lancet, 2: 1.004, 1961.
64. Grumbach, M.; Morishima, A.: **X-chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis: DNA replication of structurally abnormal X-chromosome: relation to thyroid disease.** J. Pediat. 65: 1.087, 1964.
65. Grossmann, E.: **Pituitary gonadotropins in gonadal dysgenesis.** Pediatrics, 25: 298, 1960.
66. Pitis, M.; Klepsch, I.; Grigorescu, A.; Stanescu, W.; Rev. Roumaine Endocr. 6: 45-48, 1969.
67. Batrinos, M. L.; Mathieu de Fossey, B.; Aubert, P.: **Urinary excretions of adrenal hormones in gonadal dysgenesis and its response to corticotrophin and gonadotrophin stimulation.** Acta Endocr. 40: 247, 1962.
68. Sobrinho, L.; Kase, N.; Grunt, Y.: **Changes in adrenocortical function of patients with gonadal dysgenesis after treatment with estrogen.** J. Clin. Endocr. Met. 33: 110, 1971.
69. Lipset, M.: **Decreased adrenal androgen biosynthesis in patients with gonadal dysgenesis.** The J. of Clin. Endocr. Met. Vol. 22, No 2, 1962.
70. Gordon, R.: **The XO state, the syndrome and phenotype of Turner.** Clin. Pediat. 6: 130, 1967.
71. Richart, R.; Benirschke, K.: **Gonadal dysgenesis in a newborn infant.** N. Eng. J. Med. 258: 974-78, 1958.
72. Shapiro, L.; Hsu, L.; Hirschhorn, K.: **Extraposterior cervical skin: a possible sign of chromosome aberration in infancy.** The J. of Ped. 77: 690, 1970.
73. D'oelsnitz, M.; De Swarte, M.; Vaillant, J. M.: **Lymphedème congénital et syndrome de Turner.** Ann. Pediat. 18: 17-23, 1971.
74. Benson, P. F.; Gough, M.; Polani, P. E.: **Lymphangiography and chromosome studies in female with lymphedema and possible ovarian dysgenesis.** Arch. Dis. Child. 40: 27, 1965.
75. Servelle, M.: **Lymphographie et éléphantiasis.** Gaz. Med. Fr. 75: 6.261, 1.968.
76. Cordier, J.; Tridon, P.; Remy, A.: **Syndrome de Turner et rétinite pigmentaire.** C. R. 1er. Congr. Int. neuro-génétique et neuro-opht (Karger, Basel/New York 1968) Journal de Génétique Humaine.
77. Laurent, Boyer and Neel. Bull. Soc. Ophthal. France 367, 1961.
78. Blervacque, A.; Constantmides, G.; Dufour, D.: **Les manifestations ophtalmologiques du Syndrome de Turner.** Bull. Soc. Ophthal. France 68/56, 589-92, 1968.
79. Algan, B.; Arnould, G.; Gilgenkrantz, S.; Marchal, H.: **Deficit fasciculaire optique central et périphérique unilatéral au cours un syndrome de Turner avec mosaïque X0/XXX.** J. Genétique Humaine. pp. 33-43, 1968.
80. Thomas, C.; Cordier, J.; Reny, A.: **Les manifestations ophtalmologiques du Syndrome de Turner.** Arch. Ophthal. 29: 565-74, 1969.
81. Franceschetti, A.: **Les gonochromosomes,** en Journal de Génétique Humaine Suppl., 15: 114-32, 1966.
82. Money, J.; Granoff, D.: **IQ and somatic aigmata of the Turner's Syndrome.** Amer. J. Ment. Defic. 70: 69-77, 1965.
83. Ridler, M.; Shapiro, A.; Mc Kibben, W.: **Sex chromatin abnormalities in female subnormal patients.** Brit. J. Psychiat. 11: 786-92, 1964.
84. Christodorescu, D.; Collino, S.; Zellingher, R.; Tautu, C.: **Psychiatric disturbances in Turner's Syndrome.** J. Nerv. Ment. Dis. 142: 161-67, 1966.
85. Alexander, D.; Elerhardt, A.; Money, J.: **Defective figure drawing, geometric an human, in Turner's Syndrome.** J. Nerv. Ment. Dis. 142: 161-67, 1966.
86. Akesson, H.; Olanders, S.: **Frecuency of negative sex chromatin among women in mental hospitals.** Human Heredity. 19: 43-47, 1969.
87. Moor, L.: **Intelligence et facteurs spécifiques dans le syndrome de Turner.** Rev. de Neuropsych. inf. 17: 545-54, 1969.
88. Kaplan, A. R.: **Association of a quantitative cytochemical variable. Barr body score with lenght of confinement in state mental hospitals.** J. Nerv. Ment. Dis. 143: 449-53, 1966.
89. Sabbath, J.; Morris, T.; Melzer, A.; Benaron, D.; Sturgis, S. H.: **Psychiatric observations in adolescents girls locking ovarian function.** Psychosom. Med. 23: 224-31, 1961.

90. Gunnel, M.: **Neuropsychiatric disorders in sex chromatin negative women.** Brit. J. Psychiat. 112: 145-48, 1965.
91. Eibenschutz, C.; Mateo de Acosta, O.; Güell, J.; Pereira, R.; Egües, C.: **Disgenesia Gonadal.** Rev. Cub. Pediat. 39: 267-76, 1967.
92. Finby, N.; Archibald, R.: **Skeletal abnormalities associated with gonadal dysgenesis.** Am. J. Roentg., radium therapy and nuclear medicine. 89: 1.222, 1963.
93. Astley, R.: **Chromosomal abnormalities in childhood with particular reference to Turner's syndrome and mongolism.** The Brit. J. Radiol. 36: 421, 1963.
94. Meschan, J.: **Roentgen signs in clinical practice.** W. B. Sanders Company Philadelphia, London, Vol. 1, 233-36, 1966.
95. Mc Donough, P.; Deleo, C.: **Pelvic pneumoperitoneum in the evaluation of precocious puberty.** Obst. Gynec. 33: 856-59, 1969.
96. McDonough, et al.: **Pelvic pneumoperitoneum in intersex disorders. Asymmetrical gonadal dysgenesis.** Obst. Gynec. 37: 3, 1971.
97. Ellsworth, H. S. et al.: **The yield from pelvic endoscopy. Comparison of culdoscopy and laparoscopy.** JAMA. 215: 1.117, 1971.
98. Alter, M.: **Dermatoglyphic analysis as a diagnostic tool.** Medicine, 46: 44, 1966.
99. Forbes, A. P.: **Finger prints and palms prints (dermatoglyphics) and palmar flexion creases in gonadal dysgenesis, pseudohypoparathyroidism and Klinefelter's syndrome.** N. Eng. J. Med. 270: 1.288, 1964.
100. Holt, S.; Lindsten, J.: **Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome.** Ann. Hum. Genet. 28: 87, 1964.
101. Mc Lean et al.: *Lancet* i, 293, 1962.
102. Hecht, F. et al.: **Mosaicism in Turner's syndrome reflects the lethality of X0.** *Lancet* 2: 1.197-8, 1969.
103. Eller, E.; Frankenburg, W.; Puck, M.; Robinson, A.: **Prognosis in newborn infants with X-chromosomal abnormalities.** Pediatrics, 47: 681-87, 1971.
104. Willemsse, C.: **A patient suffering from Turner's syndrome and acromegaly.** Acta Endocr. 39: 204, 1962.
105. Williams, R.: **Textbook of Endocrinology.** W. B. Saunders Company. pp. 553, 1968.
106. Liebert, P. S.: **Gastric duplication and multicystic kidney associated with gonadal dysgenesis.** Clin. Pediat. 9/1 (60-62), 1970.
107. Fisher, M.; Haslund, J.: **Severe mental retardation in Turner's syndrome and additional mosaic with a centric chromosome fragment.** Acta Genet., Basel 18: 487-95, 1968.
108. Archibald, R. M.; Finlay, N.; De Vito, F.: **Endocrine significance of short metacarpals.** J. Clin. Endocr. Met. 19: 1.312, 1959.
109. Werft Ten Bosch, van der: **The syndrome of brady metacarpal dwarfism pseudopseudohypoparathyroidism with and without gonadal dysgenesis.** *Lancet*, 1: 69, 1959.
110. Baczkowski, K. et al. *Acta Path. Microb. Scand.* 71: 46, 1967.
111. Frassier, S. D. et al. *J. Pediat.* 64: 740, 1964.
112. Golberg, M. D. *J. Clin. Endocr.* 27: 341, 1967.
113. Dominguez, C. J. et al.: **Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome.** Amer. J. Obst Gynec. 83: 674, 1962.
114. Barr, M. L.; Carr, D. H.: **Correlations between sex chromatin and sex chromosomes.** *Acta Cytol.* 6: 34-35, 1962.
115. Lyon, M. F.: **Gene action in the X chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.).** *Nature* 190: 372-73, 1961.
116. Lyon, M. F.: **Sex-chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome.** *Am. J. Human Genet.* 14: 135-48, 1962.
117. Ohno, S.: **Properties of X chromosome.** *Lancet* II, 723-24, 1961.
118. Ohno, S.; Kaplan, W. D. and Kinosita, R.: **Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*.** *Exptl. Cella Res.* 18: 415-418, 1959.
119. Beckert, W. H. and Garner, J. G.: **Staining sex chromatin: biebich-scarlet and fast green FCF, as a mixture versus their use in sequence.** *Stain Tech.* 2: 41, 1966.
120. Barr, M. L.: **"Sex chromatin techniques", in Human Chromosome Methodology,** Ed. by J. J. Yunis. Academic Press: New York, 1-16, 1965.
121. Pansegrau, D. G.; Peterson, R.: **Improved staining of sex chromatin.** *Am. J. of Clin. Path.* 41: 266-72, 1964.

122. Baker, D.; Berdow, W.; Morishima, A. and Conte, F.: **Turner's Syndrome and pseudo-Turner's Syndrome.** Am. J. Roentgenol., Rad, Therapy & Nuclear Med. 100: 40, 1967.
123. Jones, H.; Turner, H.; Fergusson-Smith, M.: **Turner's syndrome and phenotype.** Lancet, 1.155, 1966.
124. Yunis, J. J.: **Human Chromosomes in Disease, in Human Chromosome Methodology.** Ed. by J. J. Yunis. Academic Press, New York, 195, 1965.
125. Kaplan, M.; Opitz, J.; Gosset, F.: **Noonan's syndrome.** Amer. J. Dis. Child. Vol. 116: 359, 1968.
126. Wright, N.; Summit, R.; Ainger, L.: **Noonan's syndrome and Ebstein's malformation of the tricuspid valve.** Amer. J. Dis. Child. 16, 1968.
127. Noonan, J.: **Hipertelorism with Turner phenotype.** Amer. J. Dis. Child. 116, 1968.
128. Turpin, R.; Lejeune, J.; Lourcade, J.; Chigot, P.; Salmon, C. Acad. Sci. (Par.), 252: 2.945, 1961.
129. Turner, H.; Zanartu, J.: **Ovarian dysgenesis in identical twins: discrepancy between nuclear chromatin pattern in somatic cells and in blood cells.** The J. Clin. Endocr. Met. 22: 660, 1962.
130. Patau, K.: Pathol. Biol. 2: 1.163, 1963.
131. Boyer, S. H.; Fergusson-Smith, M. A.; Grumbach, M.: **The lack of parental age and birth order in the aetiology in nuclear sex chromatin negative Turner's syndrome.** Ann. Hum. Genet. 25: 215, 1961.
132. Mikamo, K.: **Anatomic and chromosomal anomalies in spontaneous abortion.** Amer. J. Obst. Gynec., 243, 1970.
133. Butcher, R.; Fugo, N.: **Overripeness and the Mammalian Ova.** Fertility and Sterility. Vol. 18, 1967.
134. Hoffenberg, R.; Jackson, W.: **Gonadal dysgenesis in normal looking females. A genetic theory to explain variability of the syndrome.** Brit. Med. J. 1: 1.281, 1957.
135. Hoffenberg, R.; Jackson, W.: **Gonadal dysgenesis: modern concepts.** Brit. Med. J. 2: 1.457, 1957.
136. Fergusson-Smith, M. A.: **Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations.** J. Med. Genet. 2: 142, 1965.
137. Pearson, P. L.; Borrow, M.: **Definitive evidence for the short arm of the Y chromosome associating with the X chromosome during meiosis in the human male.** Nature 226: 959-61, 1970.
138. Lavappa, X, S.; Yerganian, G.: **Spermatogonial and meiotic chromosomes of the Armenian Hamster, Cricetus migratorius.** Exp. Cell Res. 61: 159-72, 1970.
139. Fergusson, M. A.: **X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome.** Lancet, 475-76, 1966.
140. Baracat, B. et al.: **Gynecology and cytogenetic aspects of gonadal agenesis and dysgenesis.** Obst. Gynec. 36: 368, 1970.
141. Hecht, F.; Jones, D. L.; Delay, M.; Klevit, H.: **Xp-Turner's syndrome: Reconsideration of hypothesis that Xp- causes somatic features in Turner's syndrome.** J. Med. Genet. 7: 1, 1970.
142. Baughman, F.; Vander Kolk, K.; Mann, J. D.; Valdmanis, A.: **Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of the X chromosome (46. XXq-).** Am. J. Obst. Gynec. 102: 1.065, 1968.
143. Hsu, L.; Hirschhorn, K.: **Genetic and clinical considerations of long arm deletion of the X chromosome.** Pediatrics 45: 656, 1970.
144. Moorhead, P. S.; Nowell, P. C.; Mellman, W. J.; Battips, D. M.; Hungerford, D.: **Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood.** Exptl. Cell Res. 20: 613-16, 1960.
145. Ferrier, P.; Ferrier, S.; Kelley, V. C.: **Sex chromosome mosaicism in disorders of sexual differentiation, incidence in various tissues.** The J. of Ped. 76: 739-44, 1970.
146. Schmid, W.: **Autoradiography of human chromosomes, in Human Chromosome Methodology.** J. Yunis. Academic Press, N. Y. and London, pp. 91-110, 1965.
147. Arrighi, F. E.; Hsu, T. C.: **Localization of heterochromatin in human chromosomes.** Cytogenetics 10: 81, 1971.
148. Yunis, E.: **Localización in situ de heterocromatina - ADN satélite en cromosomas humanas.** Rev. Fac. Med. U. N. Col., 37: 278-84, 1971.
149. Yunis, J. J.: **Human chromosomes in disease, in Human Chromosome Methodology.** Ed. by J. J. Yunis. Academic Press, N. Y. 205, 1965.