

Síndrome de Turner: variaciones en la constitución cromosómica y sus efectos en la expresión fenotípica

Turner Syndrome: variations in the chromosomal constitution and its effects on the phenotypic expression

GRACIELA DEL REY^a, ALICIA MARTÍNEZ^a, ANA KESELMAN^a, MARÍA EUGENIA ESCOBAR^a, MIRTA GRYNGARTEN^a, MARCELA VENARA^a, SILVIA COPELLI^b, JUAN KRAIZER^{a†}, ADRIANA BOYWITT^a, ANDREA ARCARI^a, BÁRBARA CASALI^a, RODOLFO DE BELLIS^a, SUSANA MANCINI^a, HÉCTOR CHEMES^a, CÉSAR BERGADÁ^{a†}, JUAN HEINRICH^{a†}, ROBERTO COCO^c

RESUMEN

El Síndrome de Turner es un desorden cromosómico causado por haploinsuficiencia completa o parcial de uno de los cromosomas sexuales. Incidencia 1: 2500 recién nacidas vivas. Clínicamente las pacientes presentan talla baja, un espectro amplio de anomalías somáticas y disgenesia gonadal.

Desde el año 1968 hasta el presente se estudiaron clínica y citogenéticamente 630 niñas con fenotipo de Turner, sin ambigüedad genital y con cariotipos anormales, quienes consultaron en la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Se realizó cariotipo en sangre, al inicio con metodología estándar, luego con diferentes bandeos convencionales y de alta resolución. En casos especiales se aplicó la técnica FISH y el análisis molecular de los cromosomas X e Y. El número de metafases analizadas también varió con el tiempo, permitiendo evidenciar más de una línea celular. En casos de alta sospecha clínica, la lectura de 100 metafases permitió poner en evidencia mosaicismos bajos conteniendo la línea 45,X.

En nuestra serie la monosomía de cromosoma sexual 45,X fue la más frecuente siguiendo los mosaicos numéricos

y estructurales de uno de los cromosomas sexuales. Los diferentes hallazgos cromosómicos nos han permitido establecer una correlación fenotipo-cariotipo en regiones específicas de los cromosomas sexuales.

Palabras clave: *Síndrome de Turner, fenotipo, genotipo, Argentina.*

ABSTRACT

Turner Syndrome is a common chromosomal disorder caused by total or partial haploinsufficiency of one of the sex chromosomes. Incidence: 1: 2500. Clinically is characterized by short stature, several typical somatic features, and gonadal dysgenesis.

This is a retrospective study involving 630 girls with Turner phenotype and abnormal karyotype, evaluated at the Endocrinology Division of Children's Hospital "Ricardo Gutiérrez" between 1968 and 2018. The karyotype was done in leucocytes from peripheral blood and the metaphases were analyzed at the beginning with standard methodology and then with different banding techniques, standard and high resolution. In special cases, the FISH technique and the molecular analysis of the X and Y chromosomes were applied. The number

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr César Bergadá" CEDIE-CONICET. FEI. División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

b. Universidad CAECE.

c. Fecunditas Medicina Reproductiva afiliado a la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

Correspondencia: Graciela del Rey: graciadelrey@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



of metaphases analyzed also changed with time, allowing the finding of more than one cellular line. In cases where the clinical suspicion was strong, the analysis of 100 metaphases allowed us to put in evidence low mosaicism containing the 45,X line.

In our study the monosomy of sexual chromosome 45, X was the most frequent following the numerical and structural mosaics of one of the sex chromosomes. The different chromosomal constitutions have contributed to establish in our patients phenotype-karyotype correlation with specific regions of the sex chromosomes.

Key words: *Turner syndrome, phenotype, genotype, Argentina.*

INTRODUCCIÓN

La etiología del Síndrome de Turner (ST) es debida a anomalías numéricas o estructurales de uno de los cromosomas sexuales.^{1,2} Estas anomalías incluyen: 1) ausencia o monosomía en línea pura o en mosaico 2) anomalía estructural a nivel de los brazos cortos o largos 3) mosaicismo cromosómico con una línea celular que tiene ausencia de un cromosoma sexual o al menos un cromosoma estructuralmente anormal.

Clínicamente las pacientes presentan talla baja, infantilismo sexual, cuello ancho, implantación baja de orejas, deformidades esqueléticas incluyendo cúbito valgo y pueden asociarse a defectos cardíacos, principalmente coartación de aorta³ y a malformaciones renales.⁴ Pueden presentar propensión a infecciones del oído, déficit de la audición,⁵ diabetes,⁶ hipotiroidismo⁷ e hipertensión arterial.

En los primeros años de vida la velocidad de crecimiento de la talla de las niñas con ST disminuye progresivamente por debajo del patrón normal y se acentúa a partir de los 5-6 años de edad cronológica, alcanzando una talla final media en la población argentina de 138 cm.^{8,9}

La mayoría de las aneuploidías autosómicas son de origen materno mientras que las sexuales son de origen paterno. La constitución 45,X sería consecuencia de la fecundación del ovocito por un espermatozoide sin cromosoma sexual, probablemente debido a la disociación del par sexual que le quita eficiencia a la separación de los mismos durante la primera anafase meiótica.¹⁰

Una minoría de casos 45,X de origen femenino se deberían a una falla prematura en la separación de las cromátidas hermanas del X durante la primera anafase meiótica, que es el mecanismo más frecuente de no disyunción durante la ovogénesis.¹¹ El mosaicismo cuando se origina antes de la

diferenciación embrionaria (14 días post-fecundación) es de tipo generalizado, mientras que cuando ocurre posteriormente puede estar limitado a determinados órganos y/o tejidos. La incidencia del ST está estimada en 1/2500 niñas recién nacidas y es considerablemente mayor en abortos espontáneos representando el 10% de los mismos.¹² Se ha estimado que sólo el 2% de los embriones 45,X en línea homogénea llegan al nacimiento, terminando la mayoría en abortos espontáneos durante el primer trimestre. Es de presumir que los que llegan a término son los fetos menos severamente afectados.¹² La sobrevida de las pacientes 45,X también podría atribuirse a la existencia de mosaicismos no detectados.^{13,14}

Se ha establecido que la ausencia completa o parcial de uno de los cromosomas sexuales está directamente relacionada con la talla baja junto a otras anomalías esqueléticas y estigmas somáticos observados en el ST.^{15,16} La correlación genotipo-fenotipo en individuos varones y mujeres con talla baja y en pacientes con anomalías de los cromosomas sexuales, ha permitido relacionar los defectos de la talla con deleciones terminales Xp e Yp.¹⁷

Evidencias posteriores de estudios citogenéticos en pacientes con deleciones intersticiales y terminales desde Xp22 hasta telómero permitieron asignar un locus responsable de la talla en región pseudoautosómica 1 (PAR1) y homóloga para ambos cromosomas sexuales a nivel de Xp22.3 e Yp11.3.^{18,19}

Posteriormente a la identificación del gen SHOX (short stature homeobox-containing gene)²⁰ se estableció la haploinsuficiencia del gen como la etiología de la talla baja y de las anomalías esqueléticas, paladar ojival, cuarto metacarpiano corto, cúbito valgo y deformidad de Madelung presentes en pacientes con ST. Otro gen responsable del control del crecimiento se ha reconocido en el locus GCY (Yq11.21).²¹⁻²³

Pacientes con ST con cariotipo mosaico con línea 46,XX o isocromosoma Xq resultan en fenotipo más leve. Pacientes con una línea celular 46,XY o con reordenamiento estructural del cromosoma Y tienen riesgo incrementado de desarrollar gonadoblastoma y otros tumores genitales.²⁴⁻²⁶

En el presente trabajo se documentan los resultados citogenéticos obtenidos en 630 pacientes con ST con cariotipos anormales y su correlación con el fenotipo, estudiados en los últimos 50 años en la División de Endocrinología del Hospital de Niños.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron clínica y citogenéticamente 630 niñas pre y postpuberales, edad cronológica (rango): recién nacidas-22 años, con talla baja, fenotipo de ST y disgenesia ovárica, sin ambigüedad genital, controladas en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires desde el año 1968 hasta el presente. Todos los estudios fueron realizados por cultivo de linfocitos de sangre periférica durante 72 hs y el estudio de las metafases por metodología convencional y diferentes bandeos cromosómicos. En casos especiales se aplicaron estudios citogenéticos moleculares con la técnica del FISH (hibridación in situ fluorescente) y estudios moleculares de los cromosomas sexuales por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) convencional y QF-PCR (análisis cuantitativo fluorescente de la reacción en cadena de la polimerasa).

Estudios citogenéticos

Realizados en cultivo de linfocitos de sangre periférica y analizados con metodología convencional y bandeos de diferenciación cromosómica como bandedo G y C, y por técnica de alta resolución.²⁷⁻²⁹ El número de metafases analizadas fue variando en el transcurso de los 50 años. En las primeras épocas entre 11 y 33 de acuerdo con los protocolos existentes, luego se elevó a 50 y actualmente a 100, en los casos en que la sospecha clínica lo justifique.³⁰ Se utilizó la Nomenclatura Internacional de Citogenética Humana actualizada para expresar los resultados de la constitución cromosómica.³¹

Citogenética molecular

Para el análisis de células en interfase y metafase por FISH se usaron diferentes sondas de los cromosomas sexuales: de pintado total, centroméricas y teloméricas de los brazos cortos y largos de de ambos cromosomas.³³

Análisis molecular del cromosoma

Se realizó a partir de la extracción de ADN proveniente de leucocitos de sangre periférica. Para las PCRs se utilizaron los siguientes primers:

- a) gen SRY localizado en Yp11.3;
- b) gen de la amelogenina tanto para las secuencias del cromosoma X (Xp22.1) como para las del cromosoma Y (Yp11.2);
- c) secuencia del gen TSPY (Yp11.2).
- d) centrómero del Y;
- e) región heterocromática del Y (Yq12-qter).³³

RESULTADOS

En las *Tablas 1 y 2* figuran los hallazgos citogenéticos encontrados en las 630 niñas con cariotipos anormales. En la *Tabla 3* se describen los signos clínicos en función de los cariotipos presentes en nuestras pacientes con ST.

Las malformaciones somáticas asociadas resultaron muy variadas y dependieron de los cariotipos. De los estigmas físicos clásicamente asociados al cuadro, los que estuvieron presentes en más del 50% fueron: ojos grandes muy expresivos, paladar ojival, micrognatia, cuello corto, implantación baja del cabello y tórax en forma de escudo, variando según los cariotipos detectados. Las malformaciones mayores estuvieron presentes en una baja proporción: la coartación de aorta y aorta bicúspide en el 20% y de las malformaciones renales entre las más frecuentes, hidronefrosis, riñón en herradura o riñón multiquístico en el 10%. En cuanto a la disgenesia gonadal, dada la edad de las pacientes, solo podemos decir que el 12% de las niñas completó su desarrollo puberal espontáneamente.

Cabe consignar que el 23% de los pacientes portadores de cromosoma Y estructuralmente normal o anormal desarrollaron gonadoblastoma.

DISCUSIÓN

Está bien establecido que el ST es un cuadro clínico con confirmación diagnóstica citogenética que implica una deficiencia parcial o completa de uno de los cromosomas sexuales. El fenotipo clínico incluye talla baja, malformaciones somáticas y disgenesia gonadal. Sin embargo, las malformaciones somáticas no siempre están presentes variando el espectro de las mismas desde la ausencia de signos a la presencia de todos ellos, siendo la talla baja el más relevante.³⁴

En las *Tablas 1 y 2* se muestra la prevalencia de las principales constituciones cromosómicas. Como puede apreciarse la constitución 45,X es la más prevalente (35,0%), seguida de los mosaicos numéricos de los cromosomas sexuales (21,6%). La otra anomalía frecuente es el isocromosoma de brazo largo en línea pura o en mosaico con la línea 45,X (18,4%). El 25% restante lo constituyen diferentes anomalías estructurales de los cromosomas sexuales en mosaico con la línea 45,X. Datos tomados de distintas fuentes de estudios citogenéticos publicados en ST evidenciaron que hasta un 60% de los mismos tienen cariotipo 45,X, un 20% presentan una anomalía estructural de uno de los cromosomas sexuales y otro 20% un



patrón mosaico con dos o más líneas celulares.^{35,36}

Muy probablemente las diferencias con la presente serie se deben a los requisitos fenotípicos exigidos para la realización del estudio citogenético y por la consulta de los pacientes en un Servicio de Endocrinología Pediátrica, siendo fundamentalmente la talla baja, con o sin fenotipo de ST, el signo clínico principalmente considerado. La extensión del número de metafases analizadas nos permitió diagnósticos en pacientes con mosaicismos bajos.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familias.

A los profesionales médicos, bioquímicos, biólogos, psicólogos, residentes, becarios, enfermeras, personal técnico y administrativo, que a lo largo del tiempo colaboraron con su trabajo y dedicación, en la atención de los pacientes y sus estudios.

CONCLUSIÓN

La presente serie permite establecer que:

1. La deficiencia completa de los brazos cortos

Tabla 1. Anomalías numéricas y estructurales del cromosoma X

Anomalías Numéricas	Cariotipo	n	%	
Puras	45,X	221	35,1	
Mosaicos	45,X/46,XX	94	14,9	
	45,X/47,XXX	12	1,9	
	45,X/47,XXX/46,XX	13	2,1	
Anomalías Estructurales				
Puras	46,X,i(X)(q10)	45	7,1	
	46,X,del(X)(q13 ó q21)	15	2,4	
	46,X,del(X)(p22)	12	1,9	
	46,X,del(X)(p11.3)	9	1,4	
	46,X,dup(X)(p22)	5	0,8	
	46,X,t(X;X)(p22;q22)	4	0,6	
	46,X,idic(X)(p22)	1	0,2	
	46,X,rec(X)dup(X)(q13qter)inv(X)(p11q13)mat	1	0,2	
	Mosaicos	45,X/46,X,i(X)(q10)	61	9,7
		45,X/46,X,r(X)(p11q12)	49	7,8
45,X/46,X,idic(X)(p11)		12	1,9	
45,X/46,X,del(X)(p11)		9	1,4	
45,X/46,X,r(X)(p11q12)/47,X,2r(X)(p11q12)		8	1,3	
45,X/46,X,i(X)(q10)/47,X,2i(X)(q10)		6	1,0	
45,X/46,X,del(X)(q13 ó q21)		5	0,8	
45,X/46,X,i(X)(q10)/46,XX		4	0,6	
45,X/46,X,idic(X)(p11)/46,X,r(X)(p11q11)		1	0,2	
45,X/46,X,dup(X)(p11.2p22.3)		1	0,2	
45,X/46,X,dup(X)(p11pter),del(X)(q21qter)		1	0,2	

Tabla 2. Anomalías numéricas y estructurales del cromosoma Y

Anomalías Numéricas	Cariotipo	n	%
Mosaicos	45,X/46,XY	13	2,1
	45,X/47,XYY	4	0,6
Anomalías Estructurales			
Puras	46,X,+mar	1	0,2
Mosaicos	45,X/46,X,r(Y)(p11.1q11.2)	8	1,3
	45,X/46,X,idic(Y)(p11.3)	7	1,1
	45,X/46,idic(Y)(q11.2)	5	0,8
	45,X/46,X,i(Y)(q10)	3	0,5

de los cromosomas X e Y expresan el fenotipo clásico del ST.

2. Las deficiencias teloméricas Xp22.3 e Yp11.3, donde se localiza el gen SHOX, expresan talla baja, malformaciones esqueléticas y la deformidad de Madelung.
3. En Yq12 se localiza un gen responsable de la talla cuya deficiencia expresa talla baja.
4. Las alteraciones estructurales que involucran al cromosoma X en la zona comprendida entre Xp11.1 hasta Xq26 (región POF1 y POF2) se asocian con falla ovárica primaria o secundaria.

Los resultados de este estudio sugieren que el fenotipo de las pacientes con ST está afectado en relación a variaciones observadas en los cariotipos. El análisis cromosómico de toda paciente sospechosa de este síndrome debería ser tempranamente indicado desde los primeros años de la infancia a efectos de proporcionar un adecuado seguimiento y prevención de las comorbilidades asociadas.³⁷

Con la aplicación de nuevas metodologías moleculares y análisis de mayor número de células se mejoró la calidad de los resultados citogenéticos en el ST permitiendo, a diferencia de otras series, el hallazgo de anomalías noveles tales como: 46,X,t(X;X)(p22;q22); 46,X,dup(X)(p22); 46,X,idic(X)(p22); 46,X,rec(X)dup(X)(q13qter)inv(X)(p11q13)mat; 45,X/46,X,idic(X)(p11)/46,X,r(X)(p11q11);

45,X/46,X,dup(X)(p11.2p22.3); 45,X/46,X,dup(X)(p11pter),del(X)(q21qter) y, 46,X,+mar.

La etiología del ST es causada por múltiples anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales. La correcta identificación de regiones cromosómicas críticas es de suma importancia para la identificación de los loci responsables de los signos clínicos presentes en el ST.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferguson-Smith. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2(2):142-55.
2. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991(20):121-152.
3. Lacro R, Jones K, and Benirschke K. Coartation of the aorta in Turner syndrome: a pathologic study of fetuses with nuchal cystic hygromas, hydrops fetalis, and female genitalia. *Pediatrics* 1988; 81(3):445-51.
4. Bilge I, Kayserili H, Emre S, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (12):1111-4.
5. Morimoto N, Tanaka T, Taiji H, et al. Hearing loss in Turner syndrome. *J Pediatr* 2006; 149 (5):697-701.
6. Grossi A, Crin A, Luciano R, et al. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr* 2013; 39:79.
7. Gruñeiro de Papendieck L, Iorcansky S, Coco R, et al. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. *J Pediatr* 1987; 111 (2):258-61.

Tabla 3. Talla y estigmas somáticos en las diferentes anomalías cromosómicas halladas.

	45, X	45,X/46, XX	46,X,i(Xq) (p11.3)	46,X, dic(X)	46,X, del(X) (p11)	46,X, del(X)	46,X,delX (q) (p22)	46,X, del (Y)
Talla baja %	98	87	90	98	98	100	82	80
Estigmas Somáticos %								
Cuello corto	82	46	52	86	89	64	20	71
Cúbito valgo	73	71	81	64	53	60	60	43
Micrognatia	69	50	35	57	53	83	60	29
Paladar ojival	80	80	87	64	89	69	40	100
Tórax en escudo	71	56	58	86	47	38	20	71
Implantación baja de cabello	67	50	58	90	78	51	40	57
Pterigium colli	41	29	10	14	31	33	20	43
Ojos grandes	75	50	85	64	83	100	60	57
Anomalías de orejas	57	56	37	14	29	67	20	43
Hipertelorismo mamario	78	76	42	86	18	51		
Metacarpianos cortos	45	37	38	39	40	40		43
Anomalías en uñas	67	45	25	14	40		40	57
Escoliosis	8	7	7		18			
Nevus	51	43	25	85	50	40	60	14



8. García Rudaz C, Martínez AS, Heinrich JJ, et al. Growth of Argentinian girls with Turner syndrome. *Annals Hum Biol* 1995; 22 (6): 533-44.
9. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141:81-8.
10. Martin RH. Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 22(2):142-7.
11. Martin RH. Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008 Apr; 16(4):523-531.
12. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 1983; 64 (1):24-27.
13. Held KR, Kubers S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992; 88(3):288-94.
14. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet* 2014;133(4):417-24.
15. Jacobs P, Dalton P, James R, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 1997; 61(Pt 6):471-83.
16. del Rey G y Coco R. Hallazgos cromosómicos en pacientes con Síndrome de Turner. *Rev. Hosp. Niños (Buenos Aires)* 1994; 157: 80-5.
17. Ballabio A, Bardoni B, Carrozzo R, et al. Contiguous gene syndromes due to deletions in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86 (24):10001-5.
18. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, et al. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (11):498-508.
19. Henke A, Wapenaar M, Van Ommen GJ, et al. Deletions within the pseudoautosomal region help map the new markers and indicate a possible role of this region in linear growth. *Am J Hum Genet* 1991; 49(4):811-19.
20. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16 (1):54-63.
21. Ogata T, Matsuo N. Sex chromosomes aberrations and stature; deduction of the principal factors involved in the determination of adult height. *Hum Genet* 1993; 91(6):551-62.
22. del Rey G. The role of the SHOX gene in the development of short stature: an overview of clinical and molecular evaluation. *Current and Trends in Endocrinology* 2016; 8:65-8.
23. del Rey G. El gen SHOX y el crecimiento corporal: descripción, estructura y nuevas técnicas de diagnóstico. *Journal of Basic & Applied Genetics* 2010; 21(2):1-9.
24. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet* 2005;135(2):150-4.
25. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jimenez AL, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 150 (1):70-72.
26. Escobar ME, Gryngarten M, Zuccardi L, et al. Importancia de la gonadectomía temprana en pacientes con Síndrome de Turner portadoras de cromosoma Y. *Rev Soc Argentina de Ginecología Infanto Juvenil* 2001; 8 (3):126-30.
27. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971; 2 (7731):971-2.
28. Summer AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Experientia Cell Research* 1972; 75:304-6.
29. Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science* 1976;191(4233):1268-70.
30. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977; 29(1):94-7.
31. ICSN. An International System for Human Cytogenetics Nomenclature. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetics Nomenclature. Switzerland: Editorial Karger AG; 1978, 1995, 2005, 2009, 2013, 2016.
32. Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 (9):2934-8.
33. Binder G, Koch A, Wass E, et al. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner Syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3532-6.
34. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(1):41-52.
35. del Rey G. Estudio de las alteraciones de los cromosomas sexuales en pacientes con disgenesias gonadales. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. 1996.
36. Al Alwan I, Khadora M, Amir I, et al. Turner syndrome genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of diagnosis. *Int J Health Sciences* 2014;8 (2):195-202.
37. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.

Texto recibido: 26 de junio de 2018.

Aprobado: 23 de agosto de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: del Rey G, Martínez A, Keselman A et al.

Síndrome de Turner: variaciones en la constitución cromosómica y sus efectos en la expresión fenotípica. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (270):230-235.