

Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil

Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region

Artigo original

Palavras-chave

Síndrome de Turner
Aberrações cromossômicas
Anormalidades congênicas
Análise citogenética
Cariotipagem

Keywords

Turner syndrome
Chromosome aberrations
Congenital abnormalities
Cytogenetic analysis
Karyotyping

Resumo

OBJETIVO: examinar a associação entre características citogenéticas e alterações clínicas em pacientes com síndrome de Turner (ST). **MÉTODOS:** Foram incluídas 42 pacientes. Os dados clínicos foram colhidos e registrados em formulário padronizado com entrevista do responsável e, quando possível, com a própria paciente, seguido de exame físico detalhado. A associação entre cariótipo e intercorrências clínicas foram examinadas pelo teste do χ^2 . **RESULTADOS:** Das pacientes, 64% tinham cariótipo 45,X; 26,2% 45,X/46,X; 7% 45,X/46Xi(Xq) e 2,3% 45,X/46,X,Del(Xq). Independentemente do cariótipo, 100% das pacientes apresentaram baixa estatura. A implantação baixa dos cabelos foi mais frequente nas pacientes com cariótipo 45,X ($p=0,03$). Anomalias cardiovasculares (45%), otites (43%), disfunção da tireoide (33%) e hipertensão arterial (26,6%) foram as alterações clínicas mais frequentes e não mostraram correlação com o cariótipo. A avaliação de medidas antropométricas revelou correlação positiva entre a idade e o diâmetro da cintura e quadril ($r=0,9$; $p=0,01$). Trinta e uma pacientes (74%) faziam ou tinham feito uso de medicamentos, sendo que hormônio de crescimento (43%), esteroides sexuais (30%), tiroxina (11,9%) e oxandrolona (9,5%) foram os mais utilizados. A comparação da idade da gestação no momento em que ocorreu o parto com dificuldade no aprendizado mostrou razão de prevalência de 1,71 ($p>0,05$). **CONCLUSÃO:** a implantação baixa dos cabelos é o estigma mais prevalente nas pacientes com cariótipo 45,X e as alterações clínicas mais comuns são as cardiovasculares, otites, hipertensão arterial e disfunções tireoidianas, porém não apresentam correlação com o cariótipo.

Abstract

PURPOSE: to examine the association between cytogenetic characteristics and clinical and epidemiological changes in patients with Turner syndrome (TS). **METHODS:** Forty-two patients were included. Data were collected using a standardized questionnaire in interviews conducted with the responsible person and, when possible, with the patient. A detailed physical examination was performed. The association between karyotype, stigmata and clinical disorders were examined using the χ^2 test. **RESULTS:** Sixty-four percent of TS patients were 45,X; 26,2% 45,X/46,X; 7% 45,X/46Xi(Xq), and 2,3% 45,X/46,X,Del(Xq). Regardless of the karyotype, all patients had short stature. Low hair implantation was more frequent in patients with 45,X ($p=0.03$). Cardiovascular abnormalities (45%), otitis (43%), thyroid dysfunction (33%) and hypertension (26.6%) were the most frequent clinical disorders, but without correlation with the karyotype. Anthropometric measurements revealed a positive linear correlation of waist and hip circumference with age ($r=0.9$, $p=0.01$). Thirty-one patients (74%) were using or had previously used growth hormone (43%), sex steroids (30%), thyroxine (11.9%) or oxandrolone (9.5%). Comparison between gestational age at birth and learning difficulties showed a prevalence ratio of 1.71 ($p>0.05$). **CONCLUSION:** Low hair implantation is the most prevalent stigma in patients with a 45,X karyotype and the most common clinical changes were cardiovascular problems, otitis, thyroid dysfunction and hypertension; however, they did not show any correlation with the karyotype.

Correspondência:

Claudinéia de Araújo
Hospital Geral Universitário
Rua Treze de Junho, 2.101 – Centro
CEP 78016-000 – Cuiabá (MT), Brasil
Fone: (65) 3363-7086
Fax: (65) 3363-7086
E-mail: claudiadna@yahoo.com.br

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

¹Bióloga da Unidade de Genética Médica e Biologia Molecular do Hospital Geral Universitário da Universidade de Cuiabá – UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

²Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

³Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá – UNIC – Cuiabá (MT), Brasil.

⁴Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT), Brasil.

Recebido

11/9/09

Aceito com modificações

29/7/10

Introdução

A síndrome de Turner (ST) é responsável por cerca de um quinto dos casos de abortamentos espontâneos precoces e pode estar presente em 50 a cada 100.000 mulheres caucasianas nascidas vivas. Em 50 a 60% delas há monossomia do cromossomo X (45,X) no cariótipo e, nas demais, mosaicos ou anomalias estruturais do cromossomo X ou Y podem ser encontradas¹. As características clínicas da ST mais frequentes são a baixa estatura (variando de acordo com a altura dos pais e com a população estudada), disgenesia gonadal (que resulta em atraso no desenvolvimento puberal), amenorreia primária e esterilidade. Encontra-se, ainda, uma grande variedade de sinais dismórficos, tais como pescoço curto e/ou alado, tórax largo e em escudo, *cubitus valgus*, baixa implantação dos cabelos, orelhas proeminentes¹⁻⁹.

As pacientes com ST têm risco para desenvolver hipotireoidismo e *diabetes mellitus* tipos I e II cinco vezes maior do que a população normal. Há também maior risco de malformações cardíacas, hipertensão arterial, coronariopatia isquêmica, arterioesclerose e doença vascular cerebral^{4,5,7-9}. Há elevação de 35% na prevalência de todos os tipos de câncer, destacando-se o câncer colorretal, com risco relativo de 4,9⁴⁻⁹. Condições como cirrose hepática, espinha bífida, cifose, osteoporose com fraturas e malformações do sistema urinário são também mais prevalentes na ST. Enquanto malformações congênitas são mais comuns nos indivíduos com cariótipo 45,X, outras alterações ocorrem mais nas pacientes com outros cariótipos⁴. Como resultado de todas estas manifestações, a mortalidade nas pacientes com ST é de três a quatro vezes maior⁷⁻⁹. O presente estudo se propôs a examinar as características clínicas e citogenéticas da ST e a verificar possíveis associações entre cariótipo e aspectos clínicos nessas pacientes.

Métodos

Este estudo de coorte transversal, descritivo, teve como proposta investigar as variáveis antropométricas e verificar a prevalência das alterações dismórficas e manifestações clínicas em pacientes com a ST. Objetivou, ainda, examinar a possível existência de associação entre o cariótipo e os diferentes estigmas ou condições clínicas anormais coexistentes. Foram incluídas 42 pacientes, com idade variando entre 1 mês e 40 anos, média e desvio padrão de 14,9±2,4 anos. O neonato foi excluído dos cálculos. Todas as pacientes com ST avaliadas foram atendidas no Ambulatório de Genética da Unidade de Genética Médica e Biologia Molecular do Hospital Geral Universitário da Universidade de Cuiabá

(UNIC), ou foram encaminhadas do Ambulatório de Desvio de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). As pacientes que concordaram em ser incluídas no estudo, ou seus responsáveis, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIC.

As variáveis antropométricas foram verificadas em consulta com um dos pesquisadores ou obtidas dos registros nos prontuários das pacientes. Os pesos das pacientes foram aferidos usando apenas vestes leves, aproximando-se para o 0,1 kg mais próximo. A altura foi medida usando fita milimétrica, com a paciente em pé, sem sapatos, calcanhares aproximados e cabeça na posição horizontal. A circunferência da cintura foi medida em centímetros com a paciente em pé, no plano horizontal, a meia distância da crista ilíaca e margem do arco costal inferior. A circunferência do quadril foi medida no plano de circunferência máxima sobre as nádegas, arredondando-se para o 0,5 cm mais próximo. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (kg) dividido pelo quadrado da altura, em metros (m²). O perímetro cefálico foi medido com a paciente sentada e olhando para frente, por meio de uma fita milimétrica, obtendo-se a circunferência máxima da cabeça, geralmente encontrada na região occipitofrontal. O comprimento da mão foi medido com uma fita milimétrica, obtendo-se a medida desde a prega distal do punho até a ponta do dedo médio. A medida dos pés foi realizada também com uma fita milimétrica, com a paciente deitada, obtendo-se a distância entre a ponta do dedo mais longo e a extremidade do calcanhar.

As características clínicas e dismórficas foram obtidas em entrevista realizada durante a consulta, com a própria paciente e/ou seu responsável, quando necessário, foram obtidas diretamente da análise dos prontuários das pacientes. O diagnóstico laboratorial da ST foi confirmado pela realização do cariótipo. A citogenética foi realizada em linfócitos de sangue periférico com a análise de 30 a 50 metáfases de cada paciente por bandeamento G com resolução de 400 a 500 bandas. Os resultados foram interpretados de acordo com Summer et al.¹⁰ e Lahiri e Nurnberg¹¹.

Com o objetivo de evitar erros tipo I e II nas conclusões, o tamanho da amostra foi estimado pela fórmula $x \geq (1,96 \cdot r/\sigma)^2$, sendo x o número de casos necessários, r o número de nascidas vivas por 100.000 (r=50) e σ uma imprecisão de 15 casos a cada 100.000, e intervalo de confiança (IC) de 95%. A distribuição de frequências das diversas variáveis foi descrita no texto ou mostrada em tabelas. A possível associação entre variáveis foi examinada pelo teste do χ^2 ou Fisher. A força de associação entre variáveis foi estimada pela taxa de prevalência, com IC de 95%. Um erro α de até 5% foi considerado estatisticamente

significante. Todas as análises foram realizadas por meio do software HyperStat Online Textbook¹².

Resultados

Sessenta e quatro por cento das pacientes apresentavam cariótipo com monossomia do cromossomo X (45,X); 26,2% apresentavam cariótipo mosaico (45,X/46,XX); 7% apresentavam, além do mosaicismo, uma inversão do cromossomo X (45,X/46Xi(Xq)) e 2,3%, além do mosaicismo, uma deleção do braço longo do cromossomo X (45,X/46,X,Del(Xq)). As análises clínicas e/ou levantamento das informações registradas nos prontuários destas pacientes revelaram que 22 eram brancas (52,4%), 4 negras (9,5%), 3 amarelas (7,1%) e 13 miscigenadas (30,9%). A distribuição dos dados antropométricos em estratos de cinco anos é mostrada na Tabela 1. O aumento de cerca de 10 a 15 cm nos diâmetros da cintura e quadril mostrou correlação linear significativa com a idade ($r=0,9$; IC95%: 0,9-1,0; $p=0,01$). As alterações dismórficas são elencadas por ordem decrescente de prevalência na Tabela 2. A análise de possível associação entre o cariótipo e as alterações dismórficas mostrou que o aspecto mais marcante é a prevalência de 100% das pacientes com baixa estatura (Tabela 3), independentemente de o cariótipo ser 45,X ou mosaico.

A implantação baixa dos cabelos foi encontrada com maior frequência em pacientes com cariótipo 45,X, proporção de aproximadamente 2:1 em relação aos indivíduos com mosaico ($p=0,03$). O pescoço alado esteve presente na mesma proporção entre pacientes com cariótipo 45,X ou mosaico. No mosaicismo 45,X/45,Xi(Xq), o *cubitus valgus* e a sobreposição de dentes foram observados em 20 e 25% das pacientes, respectivamente (Tabela 4). As alterações clínicas mais frequentes foram as anomalias cardiovasculares (45%), renais (19%), otites (43%), disfunções tiroideanas (33%), hipotireoidianas (21%) e hipertensão arterial (26%). Alterações ósseas na coluna vertebral tiveram prevalência de 22%, sendo osteoporose de 10%, cifose de 15% e escoliose de 11%. A análise de possível associação entre determinada manifestação clínica e cariótipo não mostrou significância estatística entre cariótipo e aparecimento de otite de repetição, hipertensão arterial, disfunção tireoidiana ou obesidade ($p>0,05$).

Em relação à história de uso de medicamentos, 31 pacientes (74%) faziam ou tinham feito uso do hormônio de crescimento (GH), 18 (43%) tinham usado ou usavam estrogênios conjugados associados a um progestogênio, 5 (11,9%) estavam em uso de levotiroxina e 4 (9,5%) de oxandrolona. A razão de prevalência da associação entre a idade gestacional em que ocorreu o parto e a dificuldade de aprendizagem destas pacientes foi de 1,7 (IC95%: 0,6-3,9; $p>0,05$).

Tabela 1 - Distribuição dos dados antropométricos ($\bar{x} \pm DP$) das pacientes adolescentes (n=23) com ST, em estratos de 5 anos

Idade (anos)	n	Peso (kg)	Altura (m)	Cintura (cm)	Quadril (cm)	IMC (kg/m ²)	RCQ
15-19	15	48,0±8,7	1,4±0,0	75,0±3,3	84,6±3,9	22,7±2,8	0,8±0,8
20-24	5	49,2±3,4	1,4±0,0	78,3±2,4	86,1±3,4	23,7±1,8	0,9±0,6
≥25	3	52,4±5,1	1,4±0,1	79,2±3,8	87,0±5,0	21,0±7,2	0,9±0,7

Tabela 2 - Distribuição das alterações dismórficas nas 42 pacientes com ST incluídas no estudo*

Alterações dismórficas presentes	n	%
Deficiência de crescimento	41	100
Implantação baixa dos cabelos	36	85,7
Unhas hiperconvexas	33	78,5
Pescoço curto ou alado	14	33,3
Hipoplasia de mamilos	14	33,3
Encurtamento do 4º metacarpo	13	30,9
Encurtamento dos dedos dos pés	11	26,3
Dentes sobrepostos	11	26,2
<i>Cubitus valgus</i>	9	22,4
Implantação baixa das orelhas	8	19
Palato em ogiva	7	16,6
Hipognatismo	5	11,9
Encurtamento dos dedos das mãos	4	9,5
Fenda palatina	4	9,5
Olhos com fendas oblíquas	4	9,5
Espina bifida	2	4,7
Maxilar estreito	2	4,7

* Uma paciente foi excluída desses resultados por ser recém-nascida.

Tabela 3 - Associação entre alterações dismórficas e cariótipo na ST*

Alterações dismórficas	45,X		Outros cariótipos		Valor de p
	n	%	n	%	
Baixa estatura	27/27	100	15/15	100	-
Implantação baixa dos cabelos	23/27	85,1	13/15	86,6	0,7
Unhas hiperconvexas	20/27	74	13/15	86,6	0,5
Pescoço alado	7/27	25,9	7/15	46,6	0,3
Cubitus valgus	5/27	18,5	4/15	26,6	0,8
Dentes sobrepostos	6/27	22,2	5/15	33,3	0,6
Hipoplasia dos mamilos	8/14	57,1	6/15	42,9	0,7

*Uma paciente foi excluída destes resultados por ser recém-nascida.

Tabela 4 - Associação entre alterações clínicas e cariótipo na ST*

Alterações clínicas	45,X		Outros cariótipos		Valor de p
	n	%	n	%	
Anomalias cardiovasculares	12/27	44,4	7/15	46,6	0,42
Otitis	10/27	37	8/15	53,3	0,24
Hipogonadismo	9/27	33,3	6/15	40	0,46
Anomalias renais	7/27	25,9	6/15	40	0,27
Hipertensão	11/27	40,7	4/15	26,6	0,28
Hipertireoidismo	8/27	29,6	1/15	6,66	0,08
Hipotireoidismo	5/27	18,5	3/15	20	0,38
Obesidade	6/27	22,2	4/15	26,66	0,47

* Uma paciente foi excluída destes resultados por ser recém-nascida.

Discussão

Este estudo é o primeiro a descrever as características clínico-antropométricas de mulheres com ST na região Centro-Oeste. De um modo geral, aproximadamente metade das pacientes com ST têm cariótipo 45,X^{1-9,13}. A prevalência de 64% com esse cariótipo entre as 42 pacientes incluídas no presente estudo é mais elevada e também excede a taxa de 40% encontrada em outro estudo brasileiro realizado em Campinas, São Paulo¹⁴. É provável que esta diferença se deva a viés na amostragem. Ainda que pareça haver um predomínio de pacientes caucasianas com ST, a proporção de 5:1 entre brancos e negros encontrada nesse estudo é bem maior do que o esperado pelas características da população local. Estudos examinando a distribuição da ST em diferentes etnias são escassos. Três estudos norte-americanos, incluindo 262 mulheres com ST, relataram que 88% delas eram brancas e 5,3% negras e entre os controles 58% eram brancas e 29% negras¹⁵⁻¹⁹. No conjunto, estes estudos indicam prevalência da ST pelo menos cinco vezes mais elevadas entre mulheres brancas quando comparadas com as negras. Resta saber se há vieses de maior busca pelos serviços de saúde entre brancos ou diferença na gravidade das alterações fenotípicas entre etnias.

Parece também não haver qualquer associação entre cariótipo e variáveis antropométricas na ST¹⁷⁻¹⁹. Nessas pacientes, a estatura situa-se abaixo do 5º percentil para mulheres normais, a partir de dois anos de idade. Na idade adulta, a estatura média alcança 1,43 m, raramente

ultrapassando 1,50 m. Altura variando entre 1,33 e 1,57 m tem sido encontrada em vários estudos nacionais e europeus^{7,17-19}, podendo-se prever crescimento menor em até 20 cm. No presente estudo, a baixa estatura foi estigma presente em todas as pacientes com mais de 15 anos, havendo relatos na literatura de prevalência de baixa estatura entre 84 e 100%. Levando-se em conta o gráfico de crescimento para mulheres norte-americanas com ST, até 8 anos de idade, a estatura das pacientes deste estudo está no percentil 50 daquela população, indicando semelhança entre as duas populações.

O IMC e a razão cintura-quadril têm sido relatados como mais elevadas nas pacientes com ST em relação a mulheres normais da mesma idade⁷. No presente estudo, o IMC não indicou aumento de massa gorda, confirmando dados nacionais já publicados. A razão cintura-quadril $\geq 0,86$ encontrada nas diferentes faixas-etárias no presente estudo corrobora outros estudos^{4,16,17} e mostra valores estáveis em todos os estratos. O crescimento de ± 20 cm nos diâmetro da cintura e quadril, ocorrendo de modo linear, reflete a ausência da ação estrogênica na distribuição ginecoide de gordura nestes indivíduos. Vale lembrar que, embora apresentem retardo no crescimento longitudinal, essas mulheres têm as medidas dos diâmetros biacromio ou bilíaco equiparáveis a mulheres normais. Esta desproporcionalidade na forma corporal das pacientes com ST tem sido observada em outros estudos^{4,17}.

A baixa estatura presente em todas as pacientes deste estudo confirma a relevância deste estigma para o diagnóstico

clínico da ST. A prevalência de 86% da implantação baixa dos cabelos é duas vezes maior do que os dados compilados na literatura. e a diferença, provavelmente causada pela subjetividade na percepção dos diferentes examinadores. O número de indivíduos relatados com pescoço alado e curto é semelhante aos dados encontrados em estudos norte-americanos e europeus^{4,7}. O *cubitus valgus*, presente em cerca de 20% das pacientes deste estudo, parece ser mais prevalente nos indivíduos europeus, onde cerca de metade deles possui esse estigma. A sobreposição de dentes em 16% dos indivíduos não foi relatada em estudos já publicados, o que torna as comparações difíceis. Infelizmente, os estudos epidemiológicos disponíveis até o momento limitam os relatos dos estigmas apenas aos mais prevalentes.

Ainda que não se tenha identificado qualquer associação entre cariótipo e determinado distorfoismo no presente estudo, este achado pode ser devido ao pequeno

número de indivíduos incluídos no estudo. De modo geral, malformações congênitas são mais frequentes nos indivíduos com cariótipo 45,X⁵. Ainda que a monossomia do cromossomo X tenha sido detectada na maioria das pacientes (64,3%), observou-se variação no cariótipo e presença dos mosaicos (45,X/46,XX; 45,X/46,Xi (Xq), 45,X/46,X, del (Xq). Essa grande variedade genotípica encontrada na ST pode responder pela diversidade das características fenotípicas e clínicas observadas.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que quase dois terços das pacientes com ST têm cariótipo 45,X, que a baixa estatura é a característica fenotípica mais frequente observada em todos os cariótipos e que as manifestações clínicas mais prevalentes nessa síndrome são as cardiovasculares, otites, disfunções tireoidianas e hipertensão arterial. Apenas a implantação baixa dos cabelos teve associação com os resultados cariotípicos.

Referências

1. Araújo C, Galera MF, Galera BB, Silvestre FG, Medeiros SF. Molecular identification of chromosome Y sequences in Brazilian patients with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(12):713-7.
2. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(6):657-87.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147-58.
4. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res*. 2009;71(6):343-9.
5. Tan KB, Yeo GS. Pattern of Turner syndrome in Singapore (1999-2004). *Singapore Med J*. 2009;50(6):587-90.
6. Mendes JR, Strufaldi MW, Delcelo R, Moisés RC, Vieira JG, Kasamatsu TS, et al. Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(1):19-26.
7. Stochholm K, Juul S, Juul K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3897-902.
8. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1:52-6.
9. Bianco B, Lipay MV, Melaragno MI, Guedes AD, Verreschi IT. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(9):1113-7.
10. Summer AT, Evans HJ, Buckland RA. A new technique for distinguishing between human chromosomes. *Nat New Biol*. 1971;232(27):31-2.
11. Lahiri DK, Nurnberg JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19(19):5444.
12. Lane DM. HyperStat Online Statistics TextBook [Internet]. Houston: Rice University; 2007 [cited 2009 Oct 10]. Free statistical analysis tools. Available from: <http://davidmlane.com/hyperstat/analysisf.html>
13. Baldin AD, Armani MCA, Morcillo AM, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Maciel-Guerra AT, et al. Proporções corporais em um grupo de pacientes brasileiras com Síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(4):529-35.
14. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Savendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res*. 2002;57(5-6):157-64.
15. Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM, Moshang T, Zackai E, Zinn AR, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(9):945-55.
16. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006;295(12):1374-6.
17. Rochiccioli P, Battin J, Bertrand AM, Bost M, Cabrol S, le Bouc Y, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res*. 1995;44(4):172-6.
18. Mancilla EE, Poggi H, Repetto G, Rumié H, García H, Ugarte F, et al. Y Chromosome sequences in Turner's syndrome: association with virilization and gonadoblastoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(8):1157-63.
19. Canto P, Kolfman-Alfaro S, Jiménez AL, Soderlund D, Barron C, Reyes E, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;150(1):70-2.