

# El síndrome de Turner: Crecimiento, estudios hormonales y otros aspectos

J. Vázquez Alvarez<sup>1,2</sup>, J. Fernández Toral<sup>1,2</sup>, C. Martín Muñoz<sup>1,2</sup>, M. Salmerón Alvarez<sup>1,2</sup>,  
A. Roca Martínez<sup>3</sup>, P. de la Fuente Ciruelas<sup>4</sup>

**Resumen.** *Objetivos.* Conocer en nuestra población: 1°. La evolución de los parámetros elementales del crecimiento somático del S. de Turner (ST) desde el nacimiento a la vida adulta, así como la influencia de la terapéutica con GH. 2°. Los cambios evolutivos de las gonadotropinas y las posibles alteraciones tiroideas. 3°. La relación entre aparición o no de la menarquía y la fórmula cromosómica.

*Material y método.* Los datos somatométricos neonatales se obtuvieron de 32 pacientes. La evolución de la talla antes y después del tratamiento con hormona de crecimiento se valoró en 20 casos. En 35 y 34 pacientes respectivamente se estudiaron evolutivamente los valores de TSH, T4I y de FSH y LH. En 34 mayores de 15 años no tratadas estrogénicamente, se relacionó con el cariotipo la eventual edad de la menarquía o la amenorrea.

*Resultados.* Los valores medios de longitud, peso y perímetro craneal 477 mm, 2.877 g y 335 mm. fueron menores que los de la población general, máxime si la fórmula era 45,X. La estatura natural media adulta fue 141,6 cm (133,3-152 cm). Tras 2 años con hormona de crecimiento la velocidad de crecimiento pasó de -0,25 a +3,55 DS. No se halló patología en las determinaciones de TSH y T4, con valores medios de 3,3 mU/l y 1,85 ng%. La LH y FSH estaban elevadas en el 64% y 88% de pacientes, máxime en mayores de 13 años: las medias fueron 20 y 60 U/l. El 23% tuvo menarquía espontánea; ninguna era 45,X.

*Conclusiones.* La detección precoz del síndrome de Turner permite planificar una mejoría en la estatura y hacer un seguimiento de los problemas endocrinológicos que le son más prevalentes.

*An Esp Pediatr 1997;46:357-361.*

**Palabras clave:** Síndrome de Turner; Hipocrecimiento; Amenorrea; Tratamiento con GH.

## TURNER'S SYNDROME: GROWTH, ENDOCRINOLOGICAL STUDY AND OTHER ASPECTS

**Abstract.** *Objective:* This work was designed to analyze, in a group of patients with Turner's syndrome treated at our hospital, the following issues: 1. To follow the evolution of several common values of body growth from birth to adult life, as well as the influence of growth hormone therapy. 2. To determine the changes in gonadotrophins and alterations of the thyroid gland. 3. To define the relationship between the karyotype and the development of menarche.

*Materials and methods:* Neonatal growth values were obtained from 32 patients. Body size before and after the treatment with growth hormone was determined in 20 cases. We determined the values of

TSH/T4I and FSH/LH in 35 and 34 cases, respectively. In 34 patients older than 15 years and not treated with estrogens, we evaluated the relationship between the karyotype and the presence of menarche/amenorrhea.

*Results:* Mean values of body length, weight and cranial perimeter were 477 mm, 2,877 g and 335 mm, respectively. These values were below those of the normal population, especially for those patients with a 45,X karyotype. The mean height for adult patients was 141.6 cm (range: 133.3- 152 cm). After 2 years of treatment with growth hormone the growth velocity changed from -0.25 to + 3.55 SD. We did not find pathological values for TSH or T4 (3.3 mU/l and 1.85 ng%, respectively). The LH and FSH values were higher in 64% and 88% of the patients, respectively. These differences were higher in patients older than 13 years, which showed values of 20 and 60 U/l. Twenty-three percent of the patients had the menarche and none were 45,X.

*Conclusion:* The early detection of Turner's syndrome permits the physician to follow these patients, improving their growth and their endocrinological control.

**Key words:** Turner's syndrome. Growth retardation. Amenorrhea. GH treatment.

## Introducción

El síndrome de Turner (ST) tiene como problemas más comunes el hipocrecimiento y su escaso desarrollo sexual. Ellos, junto a la posibilidad de malformaciones cardíacas, anomalías renales o de vías urinarias, alteraciones sensoriales: hipoacusia, defectos de visión... y las dificultades en algunos casos para su adaptación escolar, constituyen impedimentos para una vida normal<sup>(1)</sup>. Sin embargo, la medicina ofrece hoy día soluciones si no totales, si suficientemente buenas como para mejorar el pronóstico funcional y por ende, la integración social de estas pacientes.

## Objetivos

Conocer en nuestra población los parámetros básicos de crecimiento neonatal (longitud, peso y perímetro cefálico) y la evolución de la primera hasta la obtención de la talla final, tanto en forma natural como inducida terapéuticamente; igualmente las modificaciones en el tiempo de los valores de las gonadotropinas (LH, FSH) y las posibles alteraciones de la función tiroidea, así como en las mayores de 15 años la evaluación del desarrollo sexual: porcentaje de menarquías espontáneas, edad de presentación y relación con la fórmula citogenética. Conocida la situación de nuestras pacientes con ST, comparar los resultados con los obtenidos de otras series referidas en la literatura médica.

<sup>1</sup>Departamentos de Medicina y <sup>3</sup>Biología Funcional de la Universidad de Oviedo.

<sup>2</sup>Servicios de Genética y <sup>4</sup>Ginecología del Hospital Central de Asturias.

*Correspondencia:* Joaquín Fernández Toral. Avd. de Galicia 8,2º. 33005-Oviedo

*Recibido:* Mayo 1996

*Aceptado:* Noviembre 1996

Tabla I Somatometría neonatal (media  $\pm$ 1DS) y "Test" de Apgar en el síndrome de Turner

|           | Todas           | 45,X            | Mosaicos        |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Nº casos  | 32              | 16              | 14              |
| EG (sem)  | 39 $\pm$ 1,7    | 38 $\pm$ 1,5    | 40 $\pm$ 1,4    |
| P (g)     | 2.877 $\pm$ 556 | 2.585 $\pm$ 484 | 3.218 $\pm$ 440 |
| L (mm)    | 477 $\pm$ 28    | 466 $\pm$ 33    | 490 $\pm$ 15    |
| PCef (mm) | 335 $\pm$ 18    | 328 $\pm$ 19    | 346 $\pm$ 9     |
| Apgar 1'  | 8               | 8               | 9               |
| Apgar 5'  | 9               | 9               | 10              |

Tabla II Influencia del tratamiento en la velocidad de crecimiento (\*) y en la edad ósea (\*\*) en el síndrome de Turner

|                         | Pre-Tto. | 1º año | 2º año | > 2 años |
|-------------------------|----------|--------|--------|----------|
| <i>GH sola</i>          |          |        |        |          |
| VC (DS)                 | -0,1     | 2,68   | 3,02   | 0,65     |
| EO (años)               | -2       | -1,9   |        | -1,6     |
| <i>GH + Oxandrolona</i> |          |        |        |          |
| VC (DS)                 | -0,3     | 3,5    | 3,77   | 1,51     |
| EO (años)               | -1,5     | -1,2   |        | -0,3     |

(\*) Los valores son la media de las desviaciones tipo (DS) de las distintas mediciones con respecto a la población Turner<sup>(9)</sup>  
 (\*\*) La EO se expresa como media aritmética de los años de retraso con respecto a la edad cronológica. Tomamos conjuntamente a las tratadas dos o más años, debido a la escasez de datos para obtener una media fiable en estos grupos

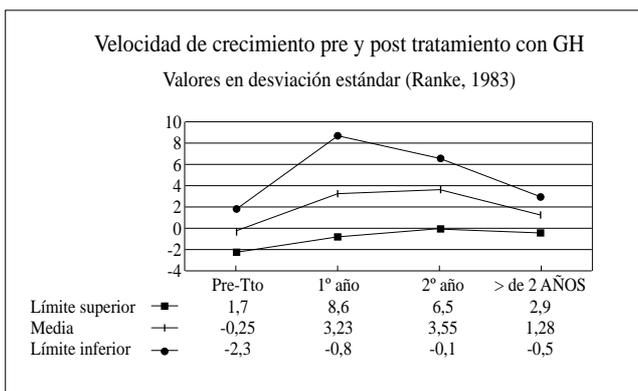


Figura 1. Variación de la velocidad de crecimiento tras el tratamiento con GH. Ver tabla II.

## Material y métodos

Las pacientes fueron recogidas desde 1975 a 1995: 56 casos con el criterio citogenético de pérdida total o parcial de un cromosoma X. Para los parámetros de crecimiento aplicamos la técnica y tablas de Tanner-Whitehouse para talla (T), peso (P) y velocidad de crecimiento (VC)<sup>(2)</sup>; las de Gairdner-Pearson para la neonatal<sup>(3)</sup>; y las del ST de Lyon y cols.<sup>(4)</sup> La edad ósea (EO) fue valorada por el atlas de Greulich y Pyle<sup>(5)</sup>.

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) se instauró en veinte casos con edad cronológica (EC) superior a 4 años, cuando la VC fue inferior a 5cm/año<sup>(6)</sup> o la estatura por debajo del percentil 10 para la talla esperable por la parental<sup>(7)</sup>. La dosis: 1U/kg/semana, diaria y vespertina. En 11 niñas tomadas al azar se asoció oxandrolona a dosis de 0,06 mg/kg/día. Se valoró la EO –ninguna tenía el cociente EO/EC superior a 1– y la VC antes y durante el tratamiento, que se finalizó cuando la VC fué menor de 2cm/año de mejoría sobre la natural según las tablas de Lyon y cols.<sup>(4)</sup> y/o la EO de 16 o más años. Las determinaciones hormonales fueron realizadas por radioinmunoensayo (RIA): tiroideas (TSH, T4I), anticuerpos tiroideos y gonadotropinas (FSH, LH).

La valoración del desarrollo sexual externo se realizó mediante los grados de Tanner<sup>(8)</sup>. La ecografía genital fue usada para la evaluación del tamaño uterino y anexos.

Se revisaron los informes escolares y psicológicos para ver el grado de desarrollo intelectual en las que se sospechó algún grado de déficit.

## Resultados

### Crecimiento

Los datos neonatales se recogieron de 32 pacientes de las que 16 eran 45 X0, y 14 mosaicos. Los resultados se indican en la tabla I (media  $\pm$  1 desviación tipo [DS]). En diez, mayores de 18 años y no tratadas con GH ni oxandrolona, la estatura media fue 141,6 cm. y los límites inferior y superior 133,3 y 152 cm. Siete eran 45,X, dos 46,XXp- y una mosaico 45,X/46,XX.

Las veinte tratadas con GH (en once se asoció oxandrolona), iniciaron la terapia a la edad media de 9a.10m. (límites: 4a.3m. y 14a.8m.). La VC evaluada en DS con respecto a la media de las ST<sup>(9)</sup>, antes y después del tratamiento viene indicada en la figura 1, apreciándose una disminución de la VC una vez completado el 2º año de terapéutica. Las diferencias observadas entre las tratadas sólo con GH y las que lo fueron con GH + oxandrolona están expresadas en la tabla II, en donde se observa que la maduración ósea avanza más en las segundas. No tenemos suficiente casuística como para obtener datos válidos de la talla final en las tratadas de una u otra forma, puesto que ninguna de las que cumplieron 3 años de tratamiento, ha superado los 18 años de edad.

### Estudios hormonales

Los valores medios de T4 libre y TSH para cualquier edad y fórmula citogenética fueron 1,85ng% y 3,3mU/L respectivamente en 35 mediciones. Los anticuerpos tiroideos de treinta pacientes en las que se valoraron, fueron positivos en un 30% de ellas para los antitiroideos y en un 23,3% para los antimicrosomales, considerando como tales los títulos superiores a 100 UI/ml. Se encontró un bocio eutiroideo en una de las pacientes y no se hallaron disfunciones tiroideas en las treinta y cinco estudiadas hormonalmente.

Tabla III Valores hormonales medios ( $\pm 1$ DS) de las gonadotropinas, relacionadas con la edad

|            | Nº mediciones | FSH (U/L)       | LH (U/L)        |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|
| <3 años    | 7             | 53,3 $\pm$ 34,2 | 5,5 $\pm$ 7,6   |
| 3-10 años  | 22            | 20,3 $\pm$ 30,5 | 1,6 $\pm$ 1,8   |
| 11-13 años | 20            | 54,7 $\pm$ 52,8 | 11,9 $\pm$ 11,4 |
| >13 años   | 19            | 60,0 $\pm$ 44,3 | 20,2 $\pm$ 14,0 |

Los valores basales de gonadotropinas fueron analizados en treinta y cuatro ST no tratadas con estrógenos, obteniéndose 68 mediciones en distintas edades, cuyos valores medios se recogen en la **tabla III**.

Tomando como referencia los de Roger<sup>(10)</sup>, la LH fue normal en 36% de las mediciones mientras que la FSH sólo lo fue en 12%, siendo valores elevados las restantes.

### Estudio ginecológico

Fue realizado en treinta y cuatro mayores de 15 años. Hubo menarquía espontánea en ocho (recogidas en la **Tabla IV**). A trece de las niñas se les indujo la pubertad con tratamiento hormonal antes de los 14 años. Las trece restantes fueron amenorreicas.

### Capacidad mental

Fue valorada según informe escolar y se consideró normal en todas, aunque tres estaban en el límite inferior y tuvieron fracaso escolar. Cuatro tienen título universitario.

## Discusión y comentarios

### Crecimiento

El hipocrecimiento es el dato más constante y es tan importante que ha justificado la realización de gráficas específicas<sup>(4,11)</sup>. La longitud y el peso ( $\pm 1$ DS) en el nacimiento son bajos: L= 47,7 (2,8) cm, P=2.877 (556) g frente a 49,03 (2,21) cm y 3.140 (491) g de nuestra población general y coinciden con los de diferentes publicaciones que dan valores próximos a 48 cm y 2.800 g<sup>(12,13)</sup>. En España, Ayuso obtuvo un peso medio de 2.877 g<sup>(14)</sup>, exactamente igual al nuestro. El perímetro cefálico (PCef) está disminuido, con un valor medio de 33,5 (1,8) cm en las 32 recién nacidas frente a 34,1(1,56) cm.

De entre todas las ST, las 45,X son más pequeñas y de menor P y PCef que las que tienen otros cariotipos, aunque también su edad media de gestación es menor: 38 (1,5) sem. (**Tabla I**) que la global de las ST: 39,0 (1,7) sem. y ésta menor que la de la población general: 39,6 (1,6) sem.

Posteriormente, suele haber un progresivo retraso en talla, máxime a partir de los 3-4 años y hasta la pubertad, con disminución de su "pico"<sup>(15-17)</sup> y suelen terminar el crecimiento más tarde, retrasando el cierre epifisario incluso hasta los 19 años<sup>(18,19)</sup> y corrigiendo así un poco su estatura final aunque sin llegar a los límites normales.

Tabla IV Síndromes de Turner con menarquía espontánea

| Cariotipo         | Edad menarquía       | Talla final         | Fertilidad    |
|-------------------|----------------------|---------------------|---------------|
| 45,X/46,XX        | 14a 4m               | 143 cm.             | ?             |
| 45,X/46,XX        | 14a                  | ?                   | 2 abortos     |
| 45,X/46,XX        | 12a                  | 135,5               | ?             |
| 45,X/47,XXX       | 12a 6m               | 152,3               | ?             |
| 45,X/46,Xr(X)     | 12a                  | 143,1               | ?             |
| 45,X/46,Xdic(X)   | 13a                  | ?                   | Amenorrea 2ª  |
| 45,X/46,XX/47,XXX | 12a 7m               | ?                   | 2 hijos sanos |
| 46,Xdel(Xp)       | 11a                  | 152                 | 2 abortos     |
| -                 | -                    | -                   | -             |
|                   | 12a 7m ( $\bar{X}$ ) | 145,2 ( $\bar{X}$ ) |               |

?: dato desconocido

La velocidad de crecimiento es un índice muy fiable para comprobar estos hechos y un dato de gran valor para instaurar el tratamiento con GH y ver su respuesta. En nuestra experiencia, el aumento en +3,55DS en el 2º año, es significativo de su mejoría, aunque posteriormente se aprecia una tendencia a disminuir la eficacia: +1,28DS (**Fig.1**). La adición de oxandrolona aumenta en intensidad y tiempo la positividad del tratamiento (**Tabla II**). El pequeño número de casos a comparar (con y sin oxandrolona) -más la diversidad citogenética y las diferentes tallas parentales-, no nos permiten confirmar de forma estadísticamente significativa este hecho ya descrito en la bibliografía<sup>(20)</sup>. Es de reseñar que dos de las tratadas con el andrógeno "baritonaron" su timbre de voz; por otra parte, con este tratamiento se puede observar un aumento de la edad ósea (**Tabla II**) que podría indicar una disminución de su eficacia en cuanto a la talla final alcanzada.

La etiología del hipocrecimiento no está clara y se ha relacionado con un defecto parcial de la secreción de GH sobre todo a partir de los 9 años<sup>(6,13,16)</sup>, con disminución de la somatomedina C y con fallo en la respuesta periférica a la misma, así como con un cierto grado de displasia ósea<sup>(15,17,21)</sup>. La talla final natural se cita entre 142-148 cm<sup>(6,12,13,15)</sup>. En nuestro estudio es 141,6 cm, casi igual a los 141,45 cm obtenidos por Ayuso<sup>(14)</sup>. Esta menor estatura se relaciona con factores tales como la fórmula citogenética, la talla parental, y caracteres raciales<sup>(4,6,13,22)</sup>.

### Alteraciones hormonales

En algunos trabajos se afirma encontrar frecuentemente niveles altos de TSH y bajos de T4I así como positividad para anticuerpos tiroideos<sup>(15,23)</sup>, relacionando la patología de esta glándula sobre todo con el i(Xq)<sup>(23)</sup>. En nuestras ST el valor medio de la TSH: 3,3 mU/l y de la T4I: 1,85 ng% es normal, sin haberse apreciado signos clínicos de disfunción o tiroiditis. Otras alteraciones con mayor prevalencia son la diabetes y la enfermedad de Addison<sup>(13-15)</sup>; de la primera hallamos dos del tipo II, significando el 3,7% de los ST mientras que Ayuso<sup>(14)</sup> encuen-

Tabla V Embarazos en mujeres Turner

|                   | Serie 1* | Serie 2** | Nuestras<br>pacientes | Total       |
|-------------------|----------|-----------|-----------------------|-------------|
| Mujeres gestantes | 52       | 45        | 3                     | 100         |
| Embarazos         | 107      | 90        | 6                     | 203         |
| Abortos           | 36       | 29        | 4                     | 69 (34,0%)  |
| Mortinatos        | 10       | 9         | 0                     | 19 (9,3%)   |
| Nacidos vivos     | 61       | 52        | 2                     | 115 (56,6%) |
| Anómalos          | 21       | 19        | 0                     | 40 (19,7%)  |
| Sanos             | 40       | 33        | 2                     | 75 (36,9%)  |

\*: Vignetti y cols.<sup>(24)</sup>  
 \*\*:Pescia y cols.<sup>(25)</sup>

tra 4,2%. Tras la elevación neo y postnatal de las gonadotropinas, se refiere en la literatura una atenuación entre los 3 y 10 años con un intenso aumento posterior<sup>(13,15)</sup>. Nuestros datos parecen concordar con esta hipótesis, aunque existe una gran dispersión de los valores, por lo que las DS obtenidas son muy grandes (Tabla III).

### Datos ginecológicos

La amenorrea es una característica común del ST aunque no obligada, pues en un porcentaje del 23,5% (8/34) tuvieron menarquía de forma espontánea; de ellas, siete eran distintos tipos de mosaicos y una, delección Xp (Tabla IV). De las 26 restantes, mayores de 15 años, 13 fueron tratadas antes de dicha edad para inducir la pubertad dado el alto nivel de gonadotropinas y el pequeño tamaño ecográfico de sus gónadas, y las otras 13 consultaron por amenorrea con o sin otras causas, sin haber sido medicadas. Suponemos que las 13 tratadas hubieran sido amenorreicas dados sus altos niveles de LH y FSH. Aunque se han descrito casos de embarazo en mujeres adultas mosaicos de ST<sup>(15,24,25)</sup> la generalidad son estériles. Nosotros aportamos una con 2 hijos sanos y fórmula 45,X/46,XX/47,XXX (el estudio fue por hermano Down) y otras dos con infertilidad: 2 abortos cada una y fórmulas 45,X/46,XX, y 46,Xdel(Xp). Unida nuestra casuística a dos series de embarazos en mujeres Turner de diferentes países<sup>(24,25)</sup> (Tabla V), se deduce que la fertilidad es posible, pero implica un gran riesgo de malformaciones en la futura descendencia. De los datos obtenidos se concluye que la probabilidad de que tengan un hijo sano - en el caso de que sean fértiles-, es tan sólo del 37%.

### Capacidad intelectual

Está bien documentado que el desarrollo mental es similar al de la población normal<sup>(26,27)</sup>. En la investigación de Van Dyke<sup>(28)</sup> se observó sólo un ligero aumento del porcentaje de déficit mental sobre todo en las que poseían r(X), que además tenían menor PCef y mayor déficit de crecimiento. Si no considerásemos a estas pacientes, la proporción de insuficiencias intelectuales entre las niñas Turner entraría dentro de los límites normales para la

población general. En nuestra casuística sólo aparece una niña con r(X) y posee inteligencia normal, lo que indica que el hecho no es aplicable a todos los casos. En algunas se detecta inmadurez emocional, reforzada con la sobreprotección que a veces ejercen los padres<sup>(26)</sup>. Nuestras tres pacientes con rendimiento escolar bajo, indican la importancia del seguimiento por la posible necesidad de apoyo pedagógico. Las cuatro con carrera universitaria, son la otra cara de la normalidad.

### Agradecimientos

Agradecemos a Pharmacia Upjohn, la ayuda material y bibliográfica prestada, tanto para el tratamiento de varios de estos enfermos como para la elaboración de este trabajo.

### Bibliografía

- 1 American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 1995; **96**:1166-1173.
- 2 Tanner JM, Whitehouse RH, Takaiishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. *Arch Dis Child* 1966; **41**:454-71;613-635.
- 3 Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971; **46**:783-787.
- 4 Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner Syndrome. *Arch Dis Child* 1985; **60**:932-935.
- 5 Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. (2ª ed). *Stanford Univ Press*. California (USA).1959.
- 6 Brook CGD. Turner Syndrome. *Arch Dis Child* 1986; **35**:305-309.
- 7 Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's heights at ages 2-9 years allowing for height parents. *Arch Dis Child* 1970; **45**:755-762.
- 8 Tanner JM. Growth at adolescence (2ª ed). *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1962.
- 9 Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; **141**:81-88.
- 10 Roger M, Lahlou N, Lindner D, Chaussain JL. Exploración de la hormona liberadora de gonadotropinas en pediatría. En: Ranke MB. Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Madrid: Ed Díaz de Santos, 1993:259-278.
- 11 Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Nilsson KO, Ritzen EM, Westphal O. Growth in infancy and childhood in girls with Turner's Syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1991; **80**:1158-1165
- 12 Hall JG, Gilchrist DM. Síndrome de Turner y sus variantes. *Clin Ped Norteamérica* 1991:1481-1496
- 13 Ranke MB. Introducción al Síndrome de Turner. Barcelona. Ed Dispharm, 1990.
- 14 Ayuso García C. Síndrome de Turner y variantes. Aspectos clínicos y citogenéticos. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma de Madrid. 1985.
- 15 Sauvion S, Brauner R, Rappaport R. Syndrome de Turner: aspects endocriniens. *La Medicine Infantile* 1990; **1**:17-21.
- 16 Rosenfeld RG, Hintz RL. Growth hormone therapy in Turner syndrome. En: *Underwood LE, ed*. Human growth hormone, progress and challenges. New York: Marcel Dekker inc, 1988:193-205.
- 17 Ferrández A, Mayayo E, Castillo JA, Lalana MP, Oliván MP, Navarro MC. Bone effects of RHGH in Turner Syndrome. En: *Ranke MB, Rosenfeld RG eds*. Turner Syndrome and growth promoting therapies.

- Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991:119-122.
- 18 Nielsen J, Sillesen I. Turner's Syndrome in 115 danish girls born between 1955 and 1966. *Acta Jutland LIV*, 1981. Medicine Series 22.
  - 19 Armendares S. Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico. México: , 1979.
  - 20 Rosenfeld RG and The Genetech Collaborative Study of GH in Turner Syndrome. Long-term effects of growth hormone and oxandrolone on height in Turner Syndrome: five years result. En: *Ranke MB, Rosenfeld RG eds. Turner Syndrome and growth promoting therapies*. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991:221-224.
  - 21 Bernasconi S, Giovannelli G, Volta C, et al. Spontaneous growth in Turner's Syndrome. En *Ranke MB, Rosenfeld RG eds. Turner Syndrome and growth promoting therapies*. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica, 1991:53-57.
  - 22 Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's Syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994; **83**:305-308.
  - 23 García Cuartero B, Robles Cascallar P, González Vergaz A, Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J. Hipotiroidismo e isocromosoma X en el Síndrome de Turner. *An Esp Pediatr* 1991; **34**:161-162.
  - 24 Vignetti P, Tarani L, Cives C, Bruni L, Tozzi MC, Pasquino AM. Studio clinico e citogenetico di 50 donne con sindrome di Turner. *Min Pediatr* 1991; **43**:295-304.
  - 25 Pescia G, Juillard E, Nguyen-the H. Fertilité et conseil génétique dans le Syndrome de Turner. *J Genet Hum* 1984; **32**: 271-277.
  - 26 Nielsen J y grupos de contacto Turner. Síndrome de Turner: los grupos de contacto Turner. Copenhague: Asociación de grupos de contacto Turner de Dinamarca, 1985.
  - 27 Job JC, Chicaud J, Chibaudel B. Le devenir des adolescentes turnériennes. *Arch Fr Pediatr* 1993; **50**:463-467.
  - 28 Van Dyke DL, Wiktor A, Robertson JR, Weiss L. Mental retardation in Turner Syndrome. *J Pediatr* 1991; **118**:415-417.