

## Densidad óptica media de bandas G en el cromosoma X y fenotipo conductual en el Síndrome de Turner

E. PÁSARO MÉNDEZ<sup>\*,\*\*</sup>, R. FERNÁNDEZ GARCÍA<sup>\*</sup> & J. MÉNDEZ FELPETO<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> *Departamento de Psicobiología. Universidad de La Coruña  
Campus A Zapateira s/n. 15071 La Coruña*

<sup>\*\*</sup> *Servicio de Genética «Hospital Teresa Herrera». 15071 La Coruña*

<sup>\*\*\*</sup> *Departamento de Biología Celular y Molecular. Universidad de La Coruña  
Campus A Zapateira s/n. 15071 La Coruña*

### Resumen

PÁSARO MÉNDEZ, E., FERNÁNDEZ GARCÍA, R. & MÉNDEZ FELPETO, J. (1992). Densidad óptica media de bandas G en el cromosoma X y fenotipo conductual en el Síndrome de Turner. *Nova Acta Científica Compostelana (Biología)*, 3: 189-199

Esta investigación analiza y establece el fenotipo conductual de individuos con patología cromosómica Turner (45,X) o Turner Mosaico (45,X/46,XX), frente a individuos Control sin patología cromosómica (46,XX). Mediante técnicas de citogenética y análisis computerizado de imagen Magiscam (Mickprof, 5.0), se determinaron seis variables biológicas correspondientes a la Densidad Óptica Media (D.O.M.) de seis bandas G en el cromosoma X (Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25 y Xq27) y, utilizando los cuestionarios de evaluación de la personalidad ESPQ, HSPQ y TAMAI, se determinaron cinco variables conductuales de los individuos Turner. Un estudio estadístico de análisis de varianza multivariado ha mostrado diferencias significativas entre algunas de las variables conductuales y biológicas estudiadas, permitiendo establecer relaciones entre fenotipos conductuales y cariotipos.

Palabras clave: Turner, bandas G, cromosoma X, cromosomas humanos.

### Abstract

PÁSARO MÉNDEZ, E., FERNÁNDEZ GARCÍA, R. & MÉNDEZ FELPETO, J. (1992). Mean Optical Density of G-bands in X chromosomes and behavioural phenotype in Turner's syndrome. *Nova Acta Científica Compostelana (Biología)*, 3: 189-199

This paper presents a study on Turner's syndrome in relation to some cytogenetic and behavioural aspects. Six different cytogenetic variables were defined in the chromosomes (Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25 and Xq27) by an Image Analysis Computer System (MAGISCAM, Joyce-Loebl) and the Mean Optical Density (M.O.D.) was estimated. The behavioural scores were evaluated by the ESPQ, HSPQ and TAMAI Tests. The results showed high reproductibility of the measuring procedure and differences between Turner's (45,X and 45,X/46,XX) and control's were found.

Key words: Turner's syndrome, G bands, X-chromosomes, human chromosomes.

### INTRODUCCION

Hoy en día se sabe que numerosas alteraciones conductuales presentan un claro componente genético aunque con influencias de factores de tipo social y ambiental, capaces de

incidir en la fenomenología, origen y prognosis de estas alteraciones conductuales, como es el caso de la maníaco-depresión 11p15 y Xq27; y la esquizofrenia 5q11.2-q13.3 (BARON & RISCH, 1987; BASSETT *et al.*, 1988).

Si bien la caracterización del defecto genético es en muchas ocasiones muy compleja debido a su carácter multifactorial, no ocurre así en los casos de aneuploidía, donde la falta o el exceso (parcial o total) de determinados cromosomas origina síndromes con rasgos muy específicos.

El síndrome de Turner es un caso concreto de aneuploidía caracterizado por la presencia de un sólo cromosoma sexual, esto es 45,X, aunque también es posible la existencia de diferentes poblaciones celulares en un mismo individuo, dando lugar a los llamados Turner Mosaico. Este síndrome es el resultado de un fallo en la segregación de los cromosomas sexuales (no disyunción) cuyo origen continúa en discusión, pudiendo ser el resultado de un fallo meiótico o bien postmeiótico (HASSOLD, 1985).

El síndrome de Turner es una de las alteraciones cromosómicas más comunes, con una frecuencia estimada de 3% de fetos hembras, pero con una frecuencia de sólo 1/2500-1/5000 de niñas recién nacidas vivas, debido a una elevada mortalidad prenatal (JACOBS *et al.*, 1990; CONNOR & LOUGHLIN, 1991). Así, se cree que el 99,9% de las concepciones 45,X no sobreviven más de 28 semanas de gestación, dando lugar a un aborto espontáneo (WARBURTON *et al.*, 1980; KLECZKOWSKA *et al.*, 1991). Esto representa un nivel de muerte fetal muy superior a otras alteraciones cromosómicas, tales como la trisomía 13, 18 ó 21, con la contradicción que supone el que las anomalías fenotípicas de los individuos 45,X que llegan a nacer son mucho menos graves que las de los pacientes con otros síndromes cromosómicos. Actualmente, la hipótesis más aceptada para este fenómeno es la que sugiere que todos los fetos 45,X que sobreviven hasta el nacimiento son en realidad mosaicos crípticos para una línea celular normal (PÉREZ CASTILLO, 1990; HELD *et al.*, 1991).

La monosomía X (45,X) se encuentra en un 90% de todos los fetos con este síndrome (que junto con el mosaicismo 45,X/46,XX son los más comunes), mientras que en el nacimiento se encuentra una amplia variedad de cariotipos afectados por el síndrome de Turner, siendo el cariotipo 45,X el más común (sobre un 50%), seguido de isocromosomas para el brazo q del cromosoma X [46,Xi(Xq) o mosaicismo 46,Xi(Xq)/45,X) sobre un 17%], mosaicismo

con una línea celular femenina normal (45,X/46,XX en un 15%), cromosoma X en anillo [46,Xr(X) o 45,X/46,Xr(X) en un 7%], y mosaicismo con una línea celular masculina normal (45,X/46,XY en un 4%); las deleciones del brazo p del cromosoma X y otras alteraciones comprenden el resto de los cariotipos (CONNOR & LOUGHLIN, 1991).

Siendo su fenotipo de expresión variable, podemos citar como principales características de las personas afectadas su baja estatura, esterilidad, malformaciones congénitas características que incluyen Pterigium colli y Cubitus valgus,... etc. Los recién nacidos suelen presentar linfedema en el dorso de las manos y pies (LIPPE, 1987,1991).

Los rasgos conductuales que suelen caracterizar a los individuos con síndrome de Turner, son: bajos niveles de entusiasmo y energía, pérdida de independencia, inmadurez, alta sensibilidad, pasividad y alteración de la esfera emocional-afectiva (NIELSEN & SILLESEN, 1981).

Hoy en día, la utilización combinada de técnicas moleculares y citogenéticas está permitiendo conocer un poco más sobre el origen de esta aneuploidía (LIPPE, 1991). La identificación de fragmentos de restricción (RFLPs) en el cromosoma X ha proporcionado un nuevo avance ante el estudio parental del origen de dicho cromosoma, encontrando que en una proporción 2:1 el cromosoma presente en estas mujeres es de origen materno (X<sub>m</sub>) (HASSOLD *et al.*, 1990; VILLAMAR *et al.*, 1990), lo que indica una pérdida preferencial del cromosoma sexual de origen paterno antes o después de la concepción (COCKWELL *et al.*, 1991; LOUGHLIN *et al.*, 1991).

Las técnicas citogenéticas actuales han hecho posible identificar cada uno de los cromosomas humanos por su patrón de bandas. En la clínica, la información cuantitativa referida al patrón de bandas es cada vez más necesaria, tanto en el estudio de cariotipos normales como en aquellos que presentan aberraciones cromosómicas, y así, la combinación del bandedo cromosómico y un Sistema de Análisis de Imagen Digital, constituye un nuevo y eficaz método de detección de pequeñas aberraciones estructurales.

Se ha dicho que el fenotipo clásico de este síndrome era una consecuencia directa de la ausencia de bandas en el brazo p del cromosoma

X. Delecciones parciales del brazo p parecen estar relacionadas con linfedema y cuello corto, además de la implicación del área distal del brazo q (Xq25-Xq27) en el fallo ovárico (HALL, 1991). En la mayoría de los casos, el estudio del cariotipo clásico no permite establecer una correlación directa con las alteraciones fenotípicas presentes en el Síndrome de Turner, motivo por el cual presentamos un estudio cuantitativo de bandas G a través de medidas de Densidad óptica Media (D.O.M) como un complemento que permita identificar y caracterizar densidades de bandas específicas con el fin de esclarecer dicha correlación.

**MATERIAL Y METODOS**

Para el presente estudio fueron seleccionadas mujeres con el Síndrome de Turner diagnosticadas previamente mediante cariotipaje en el Servicio de Genética del Hospital «Teresa Herrera» de La Coruña. Como criterio de selección se utilizó la ausencia de un cromosoma sexual en la totalidad de las líneas celulares (45,X), o en parte de ellas (mosaicismo 45,X/46,XX). Treinta y cinco mujeres participaron en el estudio, con edades comprendidas entre los 8 y los 52 años, de las cuales, veintiuna presentaban un cariotipo Turner (45,X) y once eran Mosaico (45,X/46,XX). El grupo control se

constituyó por treinta y cinco mujeres sin alteraciones cromosómicas (46,XX), con edades entre los 8 y los 52 años y sin patologías en su historial clínico.

**Estudio conductual**

Para el estudio conductual se procedió a la aplicación, de manera individual, de versiones modificadas de los siguientes cuestionarios:

**ESPO.** Cuestionario factorial de personalidad, R.W. Coan & R.B. Catell. Adaptación española TEA Ediciones, S.A., Madrid (1981). Aplicación de 6 a 11 años.

**HSPQ.** Cuestionario de personalidad, R.B. Catell; H. Beloff & R.W. Coan. Adaptación española TEA Ediciones, S.A., Madrid (1981). Aplicación para adolescentes y adultos.

**TAMAI.** Test Autoevaluativo Multifactorial de Adaptación. P.Hernández & Hernández. TEA Ediciones, S.A., Madrid (1983). Aplicación para niños, adolescentes y adultos.

Los dos primeros miden, entre otros, cuatro aspectos relativamente independientes de la personalidad (F.A, F.C, F.D, F.E). Mediante el TAMAI se mide la aceptación personal (A.P) o autoestima. Todos los datos conductuales se expresan en un rango de 1-10. Las dimensiones conductuales incluidas en cada factor y su valoración se expresan a continuación:

FACTOR	VALOR BAJO	VALOR ALTO
F.A:	Reservada	Comunicativa
F.C:	Emocionalmente Estable	Inestable
F.D:	Calmosa	Excitable
F.E:	Sumisa	Dominante
A.P:	Aceptación personal o autoestima	

**Estudio citogenético**

El cariotipo de las pacientes fue realizado mediante la técnica habitual de cultivos de 0.20 ml de sangre en 4 ml de medio TC199, durante 72 h a 37°C. La estimulación linfocitaria se llevó a

cabo con fitohemaglutinina (3 mcgr/ml) y posteriormente un bloqueo metafásico durante las tres últimas horas con 0.5 mcgr/ml de colchicina. Posteriormente se procedió a la tinción de los cromosomas mediante la técnica de bandas G (COMINGS, 1978).



Fig. 1. Metafase de un individuo Control 46,XX.

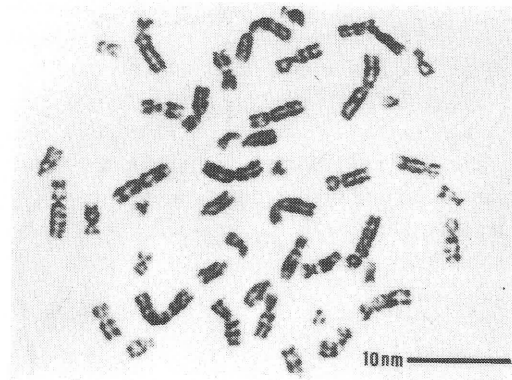


Fig. 2. Metafase de un individuo Turner 45,X.

Mediante el analizador de imagen MAGISCAN (Joyce-Loebl) y el programa de software Mickprof 5.0, se analizaron cromosómicamente las imágenes de los cromosomas X de las metafases tomadas con microscopía óptica y recogidas en emulsión fotográfica negativa de 35 mm, tanto de los individuos Turner (45,X) como de los Mosaico (45,X/46,XX) y Grupo Control (46,XX), con especial estudio de seis bandas G de los brazos p y q del cromosoma X, (Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25 y Xq27), determinando Perfiles de Densidad Óptica Media (D.O.M), con 5 píxeles de barrido en pantalla, así como el porcentaje que cada banda representa sobre el total de la cromátida. Se estudiaron diez metafases por cada individuo, siendo seleccionadas dichas metafases por su semejante estado de condensación.

Los resultados generados por el analizador de imagen fueron almacenados en archivos de datos en tantos por mil del tipo \*.PTX, importados y tratados posteriormente en una hoja de cálculo LOTUS 123.

Con el fin de comparar los resultados, los sujetos se agruparon en nueve categorías en base a su cariotipo y edad de la manera siguiente:

**Cariotipo:**

**Edad:**

Turner 45,X	8-11 años
Turner Mosaico 45,X/46,XX	12-18 años
Grupo Control 46,XX	19-52 años

Para estudiar el grado de significación de las variables cuantificadas (conductuales y citogenéticas) los datos fueron analizados mediante un estudio de varianza MANOVA, y t de Student (cuando el análisis de varianza era significativo), para cada una de las variables estudiadas; se determinaron también las correlaciones entre las diferentes variables. Todos los cálculos fueron procesados en Ordenadores personales AT, con software SPSS/PC+.

**RESULTADOS Y DISCUSION**

A partir del estudio de varianza (MANOVA) llevado a cabo con las puntuaciones de las variables conductuales obtenidas a partir del ESPQ, HSPQ Y TAMAI, se han obtenido efectos estadísticamente significativos, inter-grupos, debidos tanto al cariotipo ( $p < 0.001$ ) como a los diferentes grupos de edad ( $p < 0.001$ ), así como

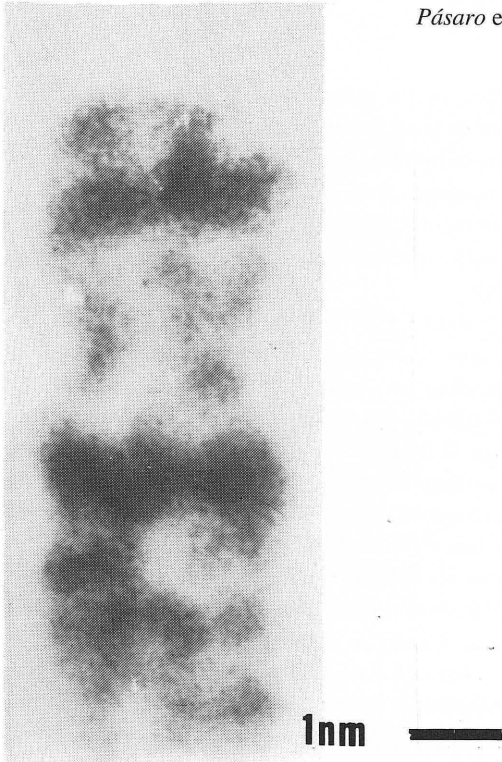


Fig. 3. Cromosoma X en metafase mostrando las bandas G.

una interacción entre ambas variables. Con respecto a las diferencias intra-grupos, se observa que las puntuaciones conductuales resultaron diferentes tanto para los tres grupos de individuos (clase de cariotipo por variables conductuales), como para las tres edades (clase de edad por variables conductuales); también se observan diferencias significativas debidas a la acción conjunta del tipo de individuos y la edad (clase de cariotipo por clase de edad por variables conductuales).

Para las *variables biológicas* se han obtenido resultados que indican que las diferencias inter-grupos son estadísticamente significativas para el tipo de individuo según su cariotipo ( $p < 0.001$ ). Con respecto a las variaciones intra-grupos se observa que las variaciones son significativas para el tipo de individuo según su cariotipo ( $p < 0.001$ ). No se encuentran diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad.

El Síndrome de Turner es una interesante excepción que señala que no todas las aberraciones cromosómicas causan alteración mental.

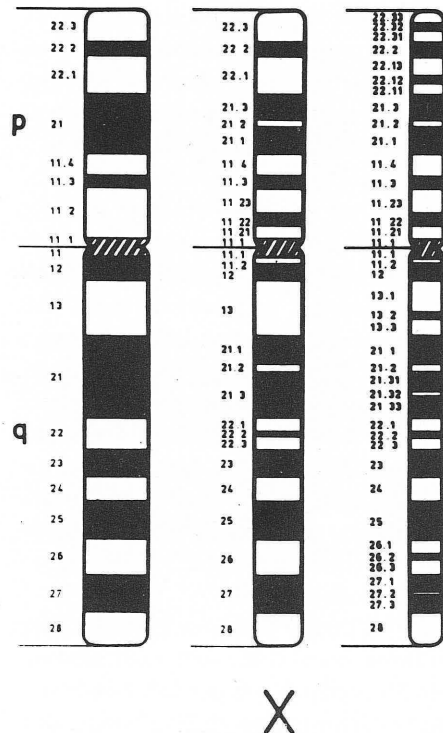
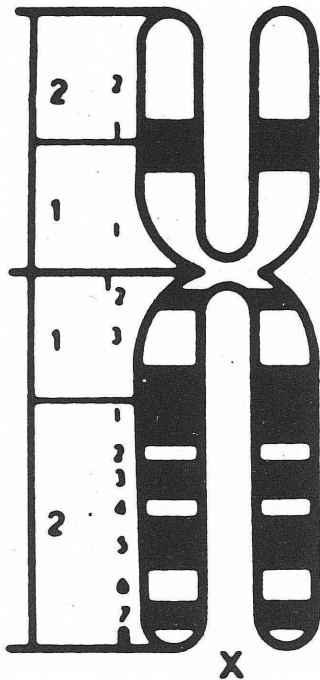


Fig. 4. Idiogramas del cromosoma X con bandas G.

Ninguna de las 35 mujeres estudiadas en el presente trabajo habían sido internadas en hospitales psiquiátricos o tratadas por enfermedades mentales. Por otro lado, todas aquellas niñas en edad escolar asistían regularmente a sus centros de estudios sin ningún tipo de diferenciación frente a sus compañeros.

En cuanto a los datos proporcionados por el estudio cariotípico hemos encontrado 11 pacientes con cariotipo Mosaico frente al total (35 mujeres con síndrome de Turner), lo que coincide con la frecuencia esperada de 20-40% de mosaicismo señalada por diferentes autores (LIPPE, 1991).

Mediante el análisis de las puntuaciones obtenidas a partir del ESPQ, HSPQ y TAMAI (Tabla I; Fig. 5-7), se han observado diferencias significativas debidas al cariotipo y a la edad.

A partir del estudio de varianza y la *t* de Student podemos señalar que para el FACTOR A: Reservada-Comunicativa, el grupo Mosaico presentó los valores más bajos, a excepción del grupo de edad 8-11 años (Fig. 5), siendo las diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) frente a los grupos Turner y Control de mayor edad (Fig. 6, 7). Los valores obtenidos indican que este grupo es más reservado, alejado y poco participativo, mientras que el grupo Turner obtuvo valores más altos (significativos frente al grupo Mosaico pero no frente al grupo Control) indicativo de una personalidad más abierta y participativa.

Para el FACTOR C: Emocionalmente Estable-Inestable, los grupos Turner y Mosaico presentaron los valores más altos durante la etapa de 19-52 años, siendo significativo respecto al grupo Control; se muestran, pues, más afectadas por los sentimientos, más propensas a perder el control emocional. Por el contrario, durante la infancia se muestran emocionalmente más estables y tranquilas; datos que se encuentran en concordancia con los aportados por numerosos autores quienes definen a los individuos Turner como personas de marcada estabilidad emocional (BAEKGAARD *et al.*, 1978; NIELSEN *et al.*, 1977; MONEY, 1975).

Para el FACTOR D: Calmosa-Excitable, tanto el grupo Turner como el Mosaico mostraron una tendencia descendente con la edad, siendo más tranquilas y cautas (grupo de 19-52 años). Durante la infancia obtuvieron los valores más

altos, lo que estaría de acuerdo con lo aportado por BENDER & BERCH (1987), según los cuales en los individuos con el Síndrome de Turner pueden observarse, durante la infancia, una serie de alteraciones como la hiperactividad que podría conllevar falta de atención en el proceso educativo.

Para el FACTOR E: Sumisa-Dominante, los grupos Turner y Mosaico presentaron durante la infancia un comportamiento más dominante y obstinado, mostraron una tendencia descendente con la edad, indicativo de un comportamiento sumiso y acomodaticio; datos que se encuentran en concordancia con los aportados por numerosos autores (NIELSEN *et al.*, 1977; MONEY, 1975), quienes definen a estas mujeres como personas de actitud sumisa, afable y lentas en las acciones y en la toma de decisiones.

Para el FACTOR de Aceptación Personal, las puntuaciones más bajas han sido obtenidas por el grupo Mosaico, quienes parecen presentar mayores problemas de adaptación, posiblemente causado por los rasgos físicos que suelen acompañar al Síndrome. El grupo Turner presenta valores más altos que el grupo Mosaico; no muestran pues problemas de aceptación de su propio físico. Este rasgo ha sido comentado por numerosos autores y, pese a su aparente incongruencia, parece acompañar al Síndrome. Fue denominado por MONEY (1975) como «Inercia a la alteración emocional».

Por lo que respecta a las seis bandas G del cromosoma X estudiadas, Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25 y Xq27, los perfiles de densidad óptica media (D.O.M.) de los individuos Turner (45,X), Mosaico (45,X/46,XX) y Control (46,XX), muestran diferencias en las bandas Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25 y Xq27 según los cariotipos. No se manifiestan dichas diferencias entre los diferentes grupos de edad, para un mismo tipo de individuo.

Las valores de las bandas Xp21, Xq12, Xq21, Xq23, Xq25, Xq27 muestran diferencias significativas, preferentemente entre los grupos Turner/Control y Mosaico/Control (Tabla II). La banda Xq12 muestra también diferencias significativas en el grupo Turner/Mosaico para las edades 8-11, 12-18 y 19-52, (Tabla II; Fig. 8).

La gran variabilidad encontrada en las bandas G del cromosoma X nos sugiere la idea de

TABLA I. Variables conductuales. Celdas de significación, según t de Student (\*, \*\*, —)

EDADES	De 8-11			De 12-18			De 19-52			TOTAL
	T/M	T/C	M/C	T/M	T/C	M/C	T/M	T/C	M/C	
F.A.	**	—	*	*	—	*	**	—	**	6
F.C.	**	—	**	*	**	—	—	**	*	6
F.D.	*	—	**	—	*	—	*	*	**	6
F.E.	*	**	**	**	**	*	—	**	*	8
A.P.	**	**	**	—	*	**	**	—	*	7
TOTAL T/M	5			3			3			11
TOTAL T/C	2			4			3			9
TOTAL M/C	5			3			5			13

(\*): p<0.05                      T = 45,X  
 (\*\*): p<0.001                    M = 45,X/46,XX  
 (—): No significativo            C = 46,XX

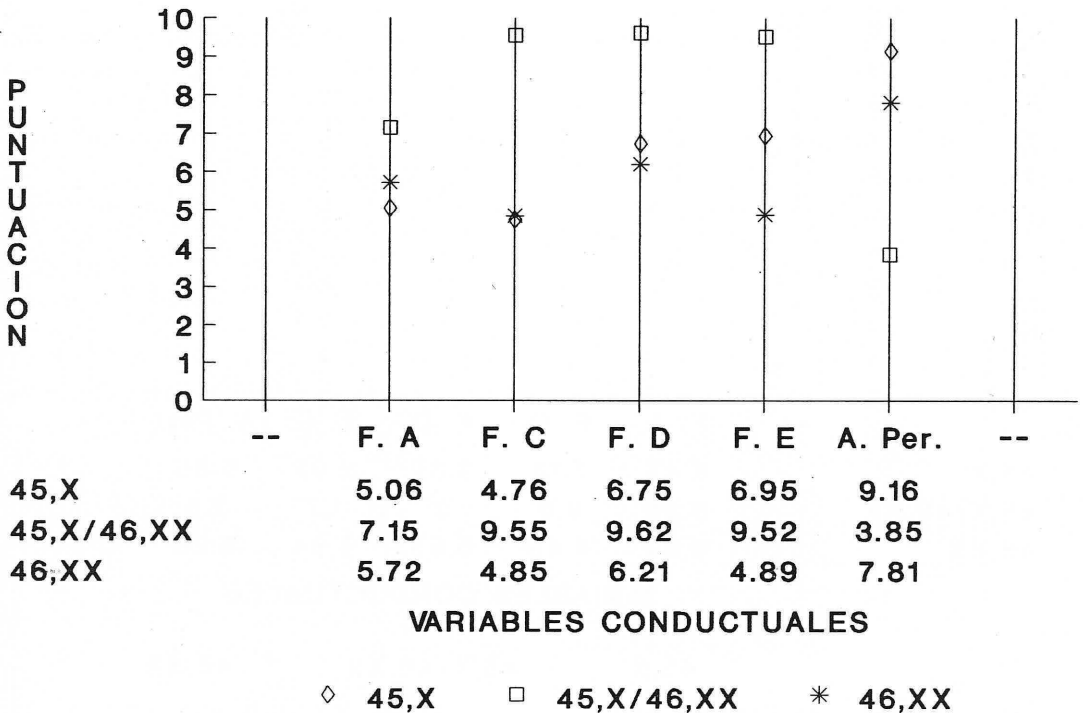


Fig. 5. Variables conductuales estudiadas, según cariotipo, en la edad 8-11 años.

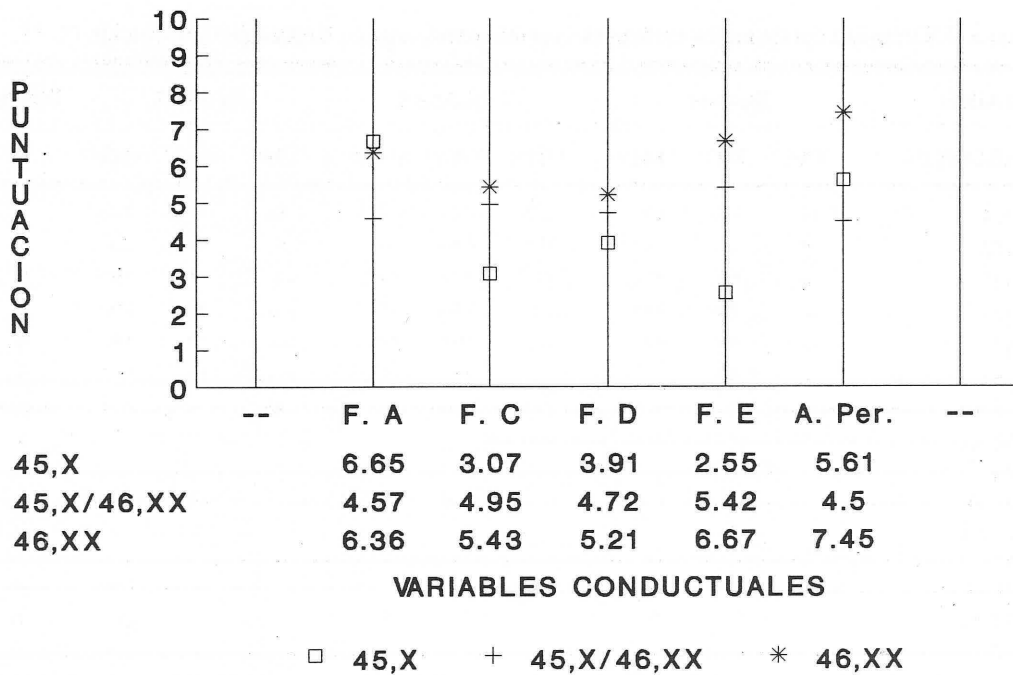


Fig. 6. Variables conductuales estudiadas, según cariotipo, en la edad 12-18 años.

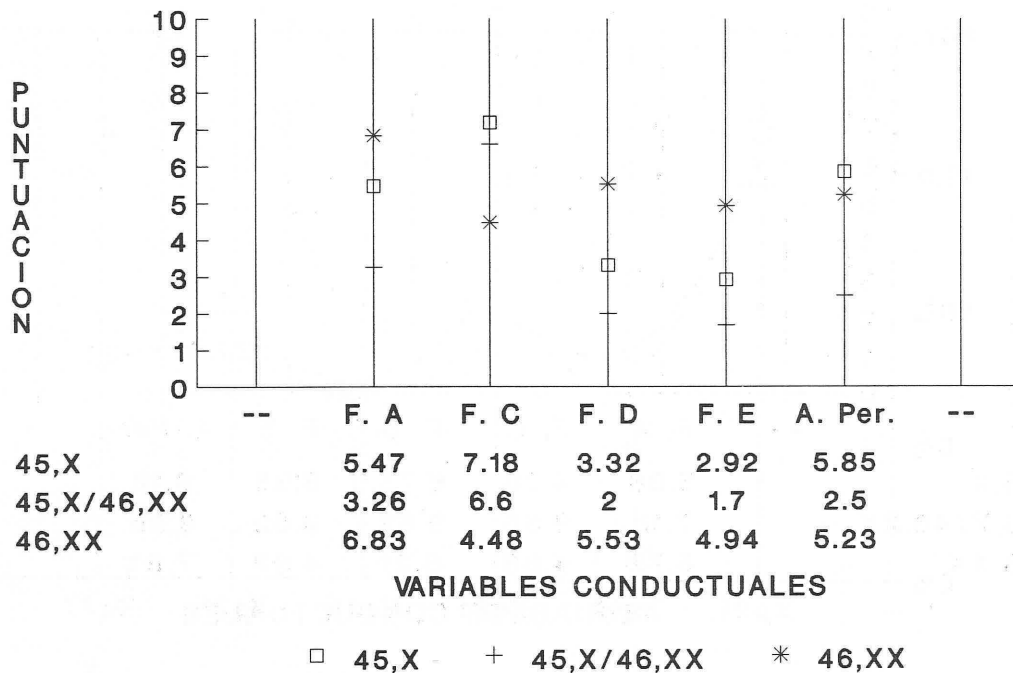


Fig. 7. Variables conductuales estudiadas, según cariotipo, en la edad 19-52 años.

TABLA II. Densidad óptica media en bandas G en el cromosoma X. Celdas de significación (\*, \*\*, —)

EDADES	De 8-11			De 12-18			De 19-52			TOTAL
	T/M	T/C	M/C	T/M	T/C	M/C	T/M	T/C	M/C	
Xp21	—	**	**	—	**	**	*	**	**	7
Xq12	*	—	—	**	**	**	*	**	—	6
Xq21	—	**	**	—	**	**	—	**	**	6
Xq23	—	**	**	—	**	**	—	**	**	6
Xq25	—	**	**	—	**	**	—	**	**	6
Xq27	—	**	**	—	**	**	—	**	**	6
TOTAL	1			1			2			4
T/M	1			1			2			4
TOTAL	5			6			6			17
T/C	5			6			6			17
TOTAL	5			6			5			16
M/C	5			6			5			16

(\*): p<0.05                    T = 45,X  
 (\*\*): p<0.001                M = 45,X/46,XX  
 (—): No significativo        C = 46,XX

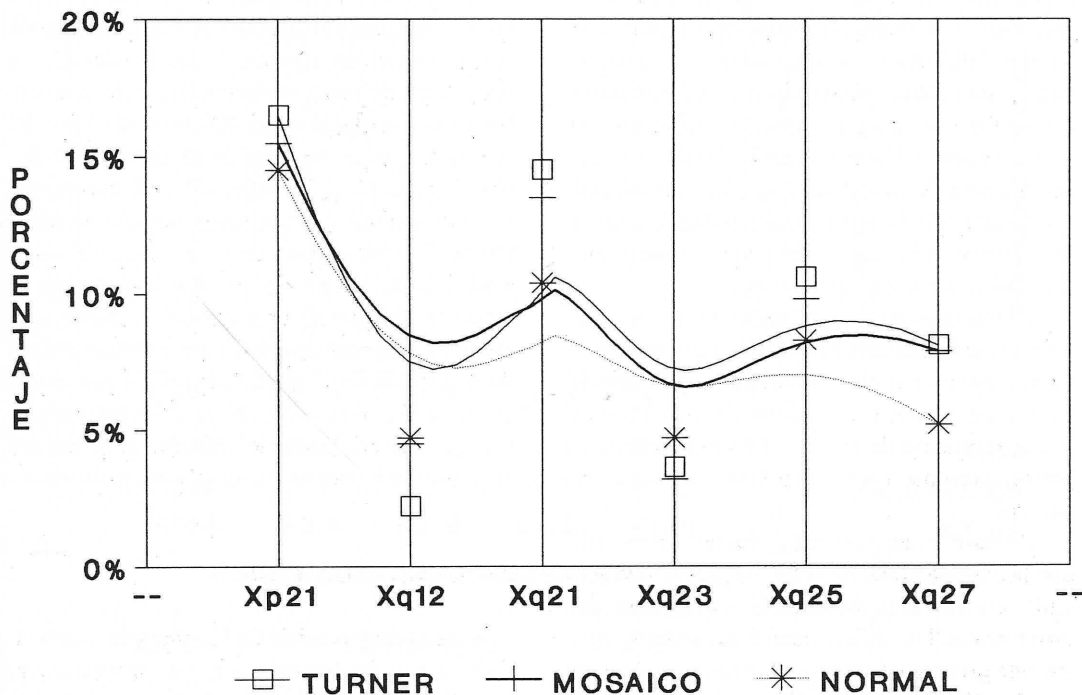


Fig. 8. Valores porcentuales de las bandas G del cromosoma X según el cariotipo de los individuos.

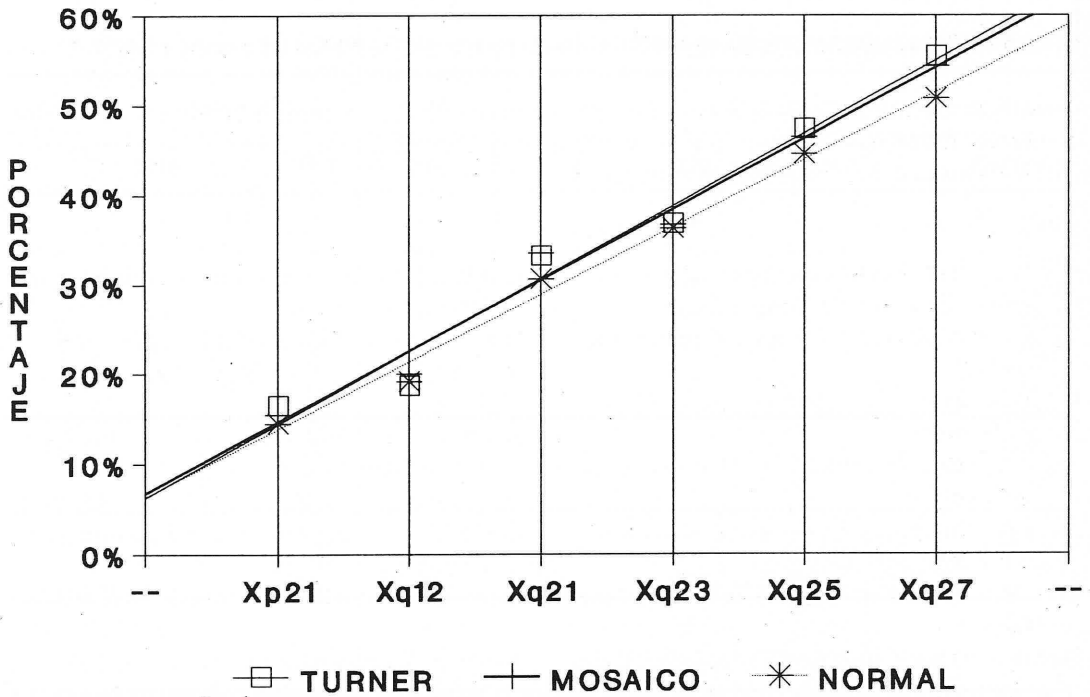


Fig. 9. Valores porcentuales acumulados de las bandas G del cromosoma X según el cariotipo de los individuos.

que este cromosoma es especialmente propenso a presentar diferentes niveles de condensación cromosómica, manifestándose en su patrón de bandas G diferencias no apreciables ópticamente, pero sí detectadas por equipos computerizados de análisis de imagen como los utilizados en nuestro trabajo. Creemos que las bandas G en el cromosoma X muestran una alta variabilidad individual debida, entre otras posibles causas, a la propensión biológica del propio cromosoma para presentar estas alteraciones.

El mecanismo de las bandas G no se comprende perfectamente hoy en día, pero es interesante especular que en las mujeres con Síndrome de Turner, el mecanismo o patrón implicado en la condensación de cromosomas es diferente al patrón presente en las mujeres con cariotipo normal.

En base a nuestros datos, hemos observado que la cantidad total de material genético implicado en las seis bandas G estudiadas del cromosoma X no difiere cuantitativamente entre los tres grupos, pero particularmente las bandas Xq25 y Xq27 muestran diferencias significativas si las comparamos individualmente; lo que

indica que la cantidad relativa de material genético del cromosoma X no aparece alterada, sino que las diferencias son debidas al mayor grado de condensación de algunas de las bandas G, en detrimento de otras, preferencialmente aquellas cercanas a la región conocida como el «gap» del X-frágil, que se localiza en la zona distal del brazo largo (Xq27), asociado con comportamientos autistas y con retrasos mentales severos (Hook, 1985), además de su implicación en el síndrome de Turner, lo que nos reafirma en la hipótesis de que el cromosoma X posee una cierta predisposición a sufrir alteraciones a nivel de condensación. Por ello pensamos que existe un elevado componente de variabilidad con respecto a la distribución del material genético del cromosoma X pero no con respecto a su cantidad.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de La Coruña y la Xunta de Galicia por la financiación los proyectos de investigación que han permitido la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- BAEKGAARD, W., NYBORG, H. & NIELSEN, J. (1978). Neuroticism and Extraversion in Turner's Syndrome. *Journal of Abnormal Psychology*, **5**:583-586.
- BARON, M. & RISCH, N. (1987). Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature*, **326**: 289-292.
- BASSETT, A.S., MCGILLIVARY, B. & JONES, B.D. (1988). Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet*, **1**: 799-808.
- BENDER, B. G. & BERCH, D. B. (1987). Sex chromosome abnormalities: Studies of Genetic Influences on Behavior. *Integrative Psychiatry*, **5**: 171-178.
- COCKWELL, A., MACKENZIE, M., YOUNGS, S. & JACOBS, P. (1991). A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J. Med. Genet.*, **28**(3): 152-155.
- COMINGS, D. E. (1978). Mechanisms of chromosome banding and implications for chromosome structure. *Review Genetics*, **12**: 25-46.
- CONNOR, J.M. & LOUGHLIN, S.A.R. (1991). Molecular genetic analysis in Turner syndrome. In: Ranke, M.B. & Rosenfeld, R.G. (Eds.), *Turner syndrome: growth promoting therapies*: 3-8. Elsevier Science Publishers. London.
- HALL, J.G. (1991). The relationship between karyotype and growth in Turner syndrome. In: Ranke, M.B. & Rosenfeld, R.G. (Eds.), *Turner syndrome: growth promoting therapies*: 9-13. Elsevier Science Publishers. London.
- HASSOLD, T. (1985). The origin of aneuploidy in humans. In: Dellaico, W., Voytek, T. & Hollaender, S. (Eds.), *Aneuploidy: etiology and mechanisms*. Basic Life Sciences (Vol.36). Plenum Press. New York.
- HASSOLD, T., ARNOVITZ, K., JACOBS, P.A., MAY, K. & ROBINSON, D. (1990). The parental origin of the missing additional chromosome in 45,X and 47,XXX females. *Birth Defects*, **26**(4): 297-304.
- HELD, K.R., KERBER, S., KAMINSKY, E., QIAO, H.Z., SINGH, S., GOETZ, P., SEEMANOVA, E. & GOEDDE, H.W. (1991). Hypothesis: 45,X Turner syndrome does not exist. All surviving patients have sex-chromosomal mosaicism. In: Ranke, M.B. & Rosenfeld, R.G. (Eds.), *Turner syndrome: growth promoting therapies*: 15-20. Elsevier Science Publishers.
- HOOKE, B.E. (1985). The impact of aneuploidy upon public health: Mortality and morbidity associated with human chromosome abnormalities. In: Dellaico, W., Voytek, T. & Hollaender, S. (Eds.), *Aneuploidy: etiology and mechanisms*. Basic Life Sciences (Vol.36). Plenum Press. New York.
- JACOBS, P. A., BETTS, P.R., COCKWELL, A.E., CROLLA, J.A., MACKENZIE, M.J., ROBINSON, D.O. & YOUNGS, S.A. (1990). A cytogenetic and molecular reappraisal of a series of patients with Turner's syndrome. *Ann. Hum. Genet.*, **54**(3): 209-223.
- KLECZKOWSKA, A., DMOCH, E., KUBIEN, E., FRYNS, J.P. & VANDEN BERGHE, H. (1991). cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet. Coun.*, **1**(3-4): 227-233.
- LIPPE, B. M. (1987). Síndrome de Turner. In: Hintz, R. L. & Rosenfeld, R. G. (Eds.), *Trastornos del crecimiento*. Ed. Ancora, S.A. Barcelona.
- LIPPE, B. M. (1991). Turner syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **20**(1): 121-152.
- LOUGHLIN, S.A., REDHA, A., McVER, J., BOYD, E., CAROTHERS, A. & CONNOR, J.M. (1991). Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J. Med. Genet.*, **28**(3): 156-158.
- MONEY, J. (1975). Human behavior cytogenetics: Review of psychopathology in three syndromes-47XXY; 47XYY; and 45, X. *The Journal of Sex Research*, **11**(3): 181-200.
- NIELSEN, J., NYBORG, H. & DAHL, G. (1977). Turner's syndrome: A psychiatric-psychological study of 45 women with Turner's syndrome. *Acta Jutlandica*, **45**: 1-190.
- NIELSEN, J. & SILLESEN, I. (1981). Mental aspects in Turner's syndrome. *Human Behavior and Genetics*, **14**: 133-150.
- PÉREZ-CASTILLO A. (1990). Genética del Síndrome de Turner. In: Asociación Nacional Crecer (Ed.), *Síndrome de Turner. Terapéuticas actuales*: 27-32.
- VILLAMAR, M., FERNÁNDEZ, E., AYUSO, C., RAMOS, C., & BENÍTEZ, J. (1990). Study of the parental origin of sexual aneuploidy in ten families using RFLPs. *Ann. Genet.*, **33**(1): 29-31.
- WARBURTON, D., KLINE, J., STEIN, Z. & SUSSER, M. (1980). Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet*, **11**: 167-169.