

Disgenesis Ovarica, Variedad no Turner con Eunucoidismo

(Presentación de Cinco Casos)

Fernando del Corral, M.D. (*) Alberto Pradilla, M.D. (*) Carlos Eduardo Niño,
M.D. (*) Luis Fernández. (*)

Desde que Henry Turner, (1); en 1938 describió el síndrome que lleva su nombre, caracterizado por infantilismo sexual, cuello en trapecio y cúbitus valgus han aparecido sin número de sinónimos. A la descripción original y a medida que nuevos estudios eran posibles, se agregaron nuevas características. Así en 1942 Varney et al, (2); demostraron niveles altos de gonadotropinas en pacientes de corta estatura y retardo en la maduración sexual, concluyendo que el síndrome era debido a un defecto ovárico primario y no al hipopituitarismo como se había sugerido.

Sólo en 1954, el advenimiento del método de la cromatina sexual permitió a otros autores, (4, 5 y 7); demostrar que algunos de estos individuos a pesar de su apariencia femenina, y diferenciación sexual, presentaban cromatina negativa, correspondiente al rasgo masculino. Grumbach, (5); en 1955 modificó el término por el de disgenesis gonadal. Con la determinación del número de cromosomas humanos en 1946 por Tjio y Levan, (24) y el uso de medios para el estudio de ellos, se comprobó que estos individuos presentaban en un 80% un cariotipo de 45XO, (4, 13),

En 1960, Hamblen y Cols., (16); proponen el término general de síndrome congénito de ovarios rudimentarios, que incluye los pacientes con sexocromatina positiva y negativa y señala que algunas pacientes muestran cierta evidencia de insuficiencia adrenocortical caracterizada

por una deficiente producción de 17 cetosteroides y permanecen hipotricósicas a pesar de la terapia estrogénica, a no ser que se agregue una terapia androgénica adecuada, siendo esto diferente a la respuesta obtenida en la castrada prepuberal.

Clásicamente el síndrome se ha descrito como: estatura corta, infantilismo sexual, amenorrea y una amplia variedad de anomalías congénitas, (8); tales como: cuello piramidal, falanges cortas en manos y pies, cúbitus valgus, aumento de la envergadura, defecto del condilo medio de la tibia, osteoporosis, ligera demora en la maduración ósea, tórax escutiforme, baja implantación del cabello, coartación de la aorta. Como anomalías menos frecuentes se han descrito: fusión de vertebrales cervicales, escoliosis, espina bífida oculta, defectos viscerales, sordomudez de varios grados, paladar de arco alto, hipoplasia de la mandíbula, implantación baja de las orejas, sindactilia, escleras azulosas, retardo mental, telangiectasias, nevus pigmentarios, etc.

El síndrome se asocia a hipergonadotropinuria, disminución de los estrógenos urinarios y disminución de los 17 cetosteroides, (16).

(*) Departamento de Obstetricia y Ginecología y Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del Valle, Cali - Colombia, S. A.

(*) Interno. Facultad de Medicina. Universidad del Valle.

En los casos de síndrome de Turner hay un común denominador, (9), que es la disgenesia ovárica o sea el síndrome caracterizado por gonadas rudimentarias, ausencia de células germinales, genitales internos y externos hipoplásicos y/o infantiles. Es evidente que ninguna de las características clínicas antes mencionadas pueden ser consideradas como patognomónicas del síndrome.

Morales y colaboradores, (9) y Rozman, (15); se refieren al síndrome denominándolo: "disgenesia gonadal pura", a casos no asociados con malformaciones y "síndrome de Turner" propiamente dicho, a aquellos que se asocian a ellas.

Debido a que este síndrome, se presenta también en varones, el término de disgenesia gonadal parece aún más apropiado. Kinch y colaboradores, (14) señalan que en la disgenesia gonadal, el individuo debe tener una sexocromatina de 45 (X0) o un mosaico (X0/XX) y en su clasificación los pacientes con sexocromatina de 46 (XX) son agrupadas bajo el término de disgenesia ovárica con sus variedades: folicular o afolicular, hipoplasia ovárica y agenesia ovárica con características eunucoideas.

En 1955 Swyer (10) describe dos casos con apariencia somática femenina, de proporciones eunucoideas, con falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria y cromatina sexual negativa.

En 1957 Hoffenberg, (11) llama la atención sobre un caso de disgenesia gonadal en un paciente de aspecto normal pero eunucoideas, con ausencia de desarrollo del seno, hipotricosis, gonadotropinas urinarias normales y sexocromatina positiva. El autor cita dos casos publicados en 1956 uno por Greenblatt, (17) similar pero con gonadotropinas urinarias altas.

En el caso de Hoffenberg como en estos dos últimos, no se encontraron anomalías del síndrome de Turner.

En 1959 Elliot, (12) presenta tres hermanas, con el síndrome de disgenesia gonadal, cosméticamente bien desarrolladas, que sólo presentan osteoporosis retardada en la edad ósea y epifisitis vertebral, todas ellas con cromatina sexual positiva.

Recientemente Kinch y colaboradores (14) proponen nueva clasificación de la falla ovárica primaria, presentando dos casos, de agenesia ovárica con eunucoidismo, en pacientes con estatura mayor de 65 pulgadas y de constitución eunucoide como la castrada antes de la pubertad, con envergadura mayor que la altura, un ligero pero definido desarrollo del seno, genitales internos y externos hipoplásicos, endometrio atrófico e hipoestrogenismo marcado, con hipergonadotropinuria y una sexocromatina positiva con cariotipo de 46 (XX).

MATERIAL Y METODOS

Es nuestra intención en este artículo presentar cinco pacientes con disgenesia ovárica, de apariencia normal femenina, tendencia eunucoide, amenorrea primaria en todas menos en una, pobre desarrollo de los senos, genitales internos hipoplásicos, hipergonadotropinuria, ausencia de malformaciones congénitas y cariotipo de 46 (XX).

Gonadotropinas se analizaron por el método de concentración de Bradbury, (19) y bioensayo de Klinefelter, (20).

Se practicaron ginecografías mediante inyección de 800 cms. de una mezcla a base de O₂ y CO₂ en cavidad abdominal, colocando al paciente en decúbito ventral en una augulación de 45° con mesa en posición de Trendelenburg. Cromatina sexual en mucosa oral por medio de coloración con cresil violeta.

Cariotipo fué practicado en cultivos de leucocitos de sangre periférica, (24); en médula ósea y en uno de los casos se hizo cultivo de tejido ovárico.

CASO No. 1 M.N.L. (H.U.V.) (*)

Paciente blanca de 23 años con apariencia normal femenina, menarca a los 12 años, seguida de amenorrea de corta duración (seis meses) y amenorrea secundaria desde los 16 años. Estatura 1.68 metros, envergadura 1.70 metros. A pesar de su escaso desarrollo del seno (estado I) y tendencia eunucoide, no se observó ninguna otra anomalía congénita. Los genitales internos se encontraron hipotróficos, escaso desarrollo del vello pubiano y axilar. El himen se encontró íntegro; vagina pequeña, estrecha e hipotrófica. Útero pequeño, no lográndose palpar anexos.

Las gonadotropinas urinarias en 24 horas fueron positivas hasta 79.2 en M.U.U. (*). Los oxosteroides fueron de 9.5 y los 17 hidroxocorticoides de 4.7 miligramos en orina de 24 horas. La sexocromatina en mucosa oral fue positiva. La ginecografía mostró útero hipoplásico y gonadas rudimentarias. Figura 1.

Evolución: Fué sometida a terapia cíclica (dietil-etil-bestrol 5 miligramos diarios) seguidos de Progesterona (Provera R 10 miligramos diarios en la segunda mitad), durante un año con un desarrollo complementario del seno, a un estado III, figura 2; aparición de menstruaciones en escasa cantidad. La suspensión de la terapia cíclica, la llevó de nuevo a amenorrea. La administración de andrógenos permitió desarrollo satisfactorio del vello axilar y pubiano. Figura 2. El cariotipo en médula ósea, linfocitos de sangre periférica, demostró un complemento de 46 XX.

CASO No. 2. M.L.R. (H.U.V.)

Paciente mestiza de 25 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.68 metros, envergadura 1.71 metros, con tendencia eunucoide; escaso desarrollo del seno (estado I) e hipotricosis axilar y pubia-

El examen ginecológico reveló: paciente virgen con hipoplasia marcada de ninfas, vagina estrecha y despulida e hipoplasia de útero, 5 1/2 I cms. de histerometría. La palpación combinada demostró ovarios de muy pequeño tamaño. Como hallazgos de importancia se encontraron múltiples telangiectasias en cara interna y externa de piernas, como las que se encuentran en el síndrome de Turner.

La sexocromatina en mucosa oral fué positiva, silla turca normal. El frotis vaginal (Shorr) no mostró evidencia de acción estrogénica. Las gonadotropinas fueron positivas hasta 79.2 M.U.U. (*)

La ginecografía reveló útero hipoplásico y gonadas rudimentarias. (Figura, 3).

Evolución: Las pruebas de descamación con Progesterona (Chlormadone R 5 miligramos por 10 días) en dos ocasiones, fueron negativas (sangrado). Se instituyó terapia estrogénica con dietil-etil-bestrol 5 miligramos diarios durante un año con desarrollo complementario del seno a un estado II. (Figura 4)

Se practicó laparatomía, encontrándose un útero hipoplásico y gonadas hipoplásicas de 3 cms. x 0.5 x 0.5, de color amarillo oro. Histologicamente se encontró un estroma fibroso y escasos folículos primordiales (Figura 4 A). El cariotipo practicado en cultivos de médula ósea y ovario demostró un complemento normal de 46 XX, Figura 4 B.

CASO No 3. G C (H.U.V.)

Paciente mestiza de 27 años con apariencia normal femenina, con ameno-

(*) Hospital Universitario del Valle "Evaristo García". Facultad de Medicina - Universidad del Valle. Cali, Colombia. S. A.

(*) Unidades Ratón. (Hembra).

rrea primaria. Estatura 1.70 metros, envergadura 1.74 metros, con tendencia eunucoide. Escaso desarrollo del seno (estado I), hipotricosis axilar y pubiana. El examen pélvico reveló ausencia de desarrollo de ninfas, hímen íntegro, vagina lisa y estrecha, cuello puntiforme, útero rudimentario y anexos no palpables. La sexocromatina fue positiva. Las gonadotropinas fueron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M.U.U.); silla turca normal. La citología vaginal (Shorr) demostró un hipostrogenismo marcado. La ginecografía reveló hipoplasia de útero y gonadas rudimentarias. (Figura 5.)

Evolución: Fué sometida a terapia cíclica con estrógenos (Premarin R 3.75 miligramos por día) y Progesterona (Chlormadinone R 2 miligramos) en segunda mitad del ciclo, con desarrollo complementario del seno a un estado II. ligero aumento de peso y de la distribución grasa en la cadera. Figura 6. Cariotipo practicado en sangre periférica demostró 46 XX, médula ósea no dió suficientes metafases para estudio.

CASO No. 4. M. de C. (H.U.V.)

Paciente mestiza de 29 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.69 metros, con tendencia eunucoide. Senos ausentes, solo se aprecia areola plana, no pigmentada.

El examen ginecológico reveló: escaso vello pubiano y axilar, ninfas normales, hímen complaciente, vagina estrecha y despulida, cuello puntiforme, útero pequeño (histerometría 5 cms.). Anexos no palpables. La sexocromatina de mucosa oral fué positiva; silla turca normal; 17 oxosteroides 4.5 y 17 hidrocorticoides 7 miligramos en orina de 24 horas. El frotis vaginal (Shorr) no mostró evidencia de acción estrogénica. Las gonadotropinas fueron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M.U.U.).

La ginecografía reveló útero pequeño, gonadas rudimentarias Figura 7.

Evolución: Fué sometida a terapia cíclica. Estrógenos y Progesterona (Mestranol R 120 microgramos y Chlormadinone R 5 miligramos diarios) por 20 días de cada mes, durante 8 meses, con sangrías respectivas al finalizar cada ciclo, con una duración de 2 días y el uso de 2 paños por día.

Se produjo desarrollo del seno a un estado II, con areolas pigmentadas, aumento moderado de peso, mejor distribución grasa en las caderas; no hubo modificaciones del vello axilar y pubiano. (Figura 8). Cariotipo en médula ósea y sangre periférica mostró complemento de 46 XX.

CASO No. 5. B.O. (H.U.V.)

Paciente blanca, obesa, de 18 años con apariencia normal femenina, con amenorrea primaria. Estatura 1.70 metros, envergadura 1.73 metros, con tendencia eunucoide. Muy escaso vello axilar y pubiano. Escaso desarrollo del seno (estado II) con areola plana, no pigmentada.

Como antecedente familiar de importancia, figuran tres miembros de su familia con parálisis de Bell.

El examen pélvico reveló: ninfas no desarrolladas, hímen íntegro, vagina estrecha, útero hipoplásico, anexos no palpables. La sexocromatina fué positiva. Citología vaginal (Shorr), hipostrogenismo marcado, silla turca normal. Las gonadotropinas urinarias fueron positivas hasta la cuarta dilución (79.2 M.U.U.). La ginecografía reveló: útero hipoplásico y gonadas rudimentarias. (Figura 9.)

Evolución: Fué sometida a terapia cíclica con Estrógenos (Premarin R) 3.75 miligramos diarios por 20 días de cada mes y Progesterona (Provera R)

5 miligramos diarios en la segunda mitad del ciclo, durante un año, con escasas sangrías consecuentes a cada ciclo. Más adelante fué sometida a terapia de mantenimiento con Premarin R 0.625 miligramos diarios. No hubo modificación en el desarrollo de los senos ni caracteres sexuales secundarios. Figura 10 No se practicó cariotipo.

COMENTARIO.

Las múltiples diferencias clínicas, encontradas en los casos de disgenesia gonadal, sugieren aberraciones genéticas similares a aquellas ocurridas en síndromes tales como: el de Laurence-Moon-Biedl, o en la osteogenesis imperfecta, los cuales se asocian con diferentes combinaciones de anomalías congénitas, (11).

De acuerdo con Hoffenberg, (11), si el síndrome fuera causado por una mutación de un gene dominante, o en varios genes de la célula germinal primitiva, no se podría observar tendencia hereditaria, a causa de la infertilidad esencial de los progenitores. No obstante hay quienes sostienen que puede existir una transmisión de padres a hijos, (12, 22, 23).

Se aduce también la evidencia de una transmisión directa de anomalías cuyo trazo hereditario sería dominante de alta penetración y de expresividad variable, (23). Hay quien explica este síndrome, (11); postulando 3 genes conectados estrechamente entre sí y situados en el mismo cromosoma; uno de ellos transmitiría el infantilismo (hipogonadismo intrauterino) otro explicaría la corta estatura y un tercero las diferentes anomalías cardíacas, musculares, esqueléticas, etc. Dependiendo de estas combinaciones todos los tres factores genéticos podrían presentarse constituyendo un síndrome completo con todas sus características y en el caso de faltar uno o varios de estos factores se presentarían

síndromes incompletos. Cuando el gene hereditario sea para infantilismo, se tendría el caso de hipogonadismo intrauterino, caso en el cual se podría encontrar una mujer aparentemente normal en apariencia y estatura, con amenorrea y sin anomalías, cuya cromatina puede ser positiva o negativa, (10, 14, 17).

En los casos de disgenesia gonadal por eunucoidismo este podría ser explicado como otra anomalía congénita independiente, (11); tales serían los casos explicados por Swyer, (10), Hoffenberg, (11), Greemblatt, (17), Sun y Rakoff, (18), así como los cinco pacientes mencionados en este artículo.

Mientras que la heterogeneidad natural de la disgenesia gonadal sea mejor conocida y los estudios de citogenética permitan un análisis más adecuado de dichos casos debemos aceptar que pueden existir diferentes modalidades de ésta entidad, (14). Vale la pena tener en cuenta que en los casos de cariotipo con 46 XX se pueden presentar tres variedades de acuerdo a lo postulado por Kinch, (14); o sea agenesia ovárica con eunucoidismo, disgenesia ovárica en sus variedades folicular o afolicular y casos menos severos de hipoplasia ovárica.

Es comprensible el porque en los casos menos severos como serían los de disgenesia ovárica e hipoplasia, se puede presentar en ocasiones alguna actividad endocrina de ovarios como sucedió en el caso No. 1, por nosotros presentado. Estas variedades pueden presentarse sin malformaciones congénitas y la característica primordial sería el infantilismo genital con gonadas rudimentarias, en pacientes de estatura normal o en los cuales la tendencia eunucoide o el eunucoidismo serían la malformación congénita única. Los casos aquí presentados serían una evidencia de un mismo síndrome, pero con una franca tendencia eunucoide. Vale la pena destacar que en estos pacientes, además de sus ovarios radiológicamente demostrados como fran-

camente hipoplásicos, todos presentaban un cuadro análogo, con aspecto somático femenino definido, una franca tendencia eunucoide, hipoplasia genital, hipotricosis de grado variable, amenorrea primaria en cuatro de las cinco pacientes, hipopostrogénismo marcado e hipergonadotropinuria.

El interés de estudios citogenéticos radica en la importancia del cromosoma X por defectos estructurales (delección, isocromosoma) o su ausencia y tiene una relación estrecha con la maduración de los ovarios. Se ha intentado en estos pacientes un estudio de varios tejidos, linfocitos en sangre periférica, célula de médula ósea y en una de ellas, ovario buscando no solamente la presencia de mosaicos sino de anomalías estructurales.

Dentro de las condiciones en que existe un complejo normal pero contrario al genotipo, el mejor ejemplo es el síndrome de feminización testicular, pacientes con cromatina negativa, complemento XY. La condición es causada por un gene mutante que se transmite por madres normales. El error genético afecta aparentemente el metabolismo de las células intersticiales del testículo, por lo que los genitales externos no se desarrollan. El otro caso está representado por médula ósea y en una de ellas, ovario los casos que presentamos de disgenesia ovárica.

Estos tipos de malformaciones demuestran la validez en humanos de la experimentación en animales en los embrionarios producen un inductor esencial para la masculinización, que los ovarios no tienen una gran significancia en el desarrollo del sistema reproductivo y que todos los embriones tienen una tendencia hacia la feminización. (25). La posibilidad de genotipos femeninos con complemento XY ha sido seguida; (31), lo que estaría en desacuerdo con el concepto anterior.

En las casos de complementos 46 XX asociados con disgenesia gonadal la falla intrínseca existe solamente en el desarrollo del ovario. El infantilismo genital, hipoplasia uterina, seno, serían consecuencia de la falla hormonal secundaria, consecuente al ovario rudimentario.

SUMARIO

Se presentan cinco pacientes, con disgenesia ovárica de apariencia normal femenina con tendencia eunucoide. Amenorrea en todos menos en una, pobre desarrollo del seno, genitales internos hipoplásicos, hipergonadotropinuria, ausencia de malformaciones congénitas y complemento sexual cromosómico de 46 XX.

FIGURA No. 1 — CASO No. 1



FIGURA No. 2 — CASO No. 1

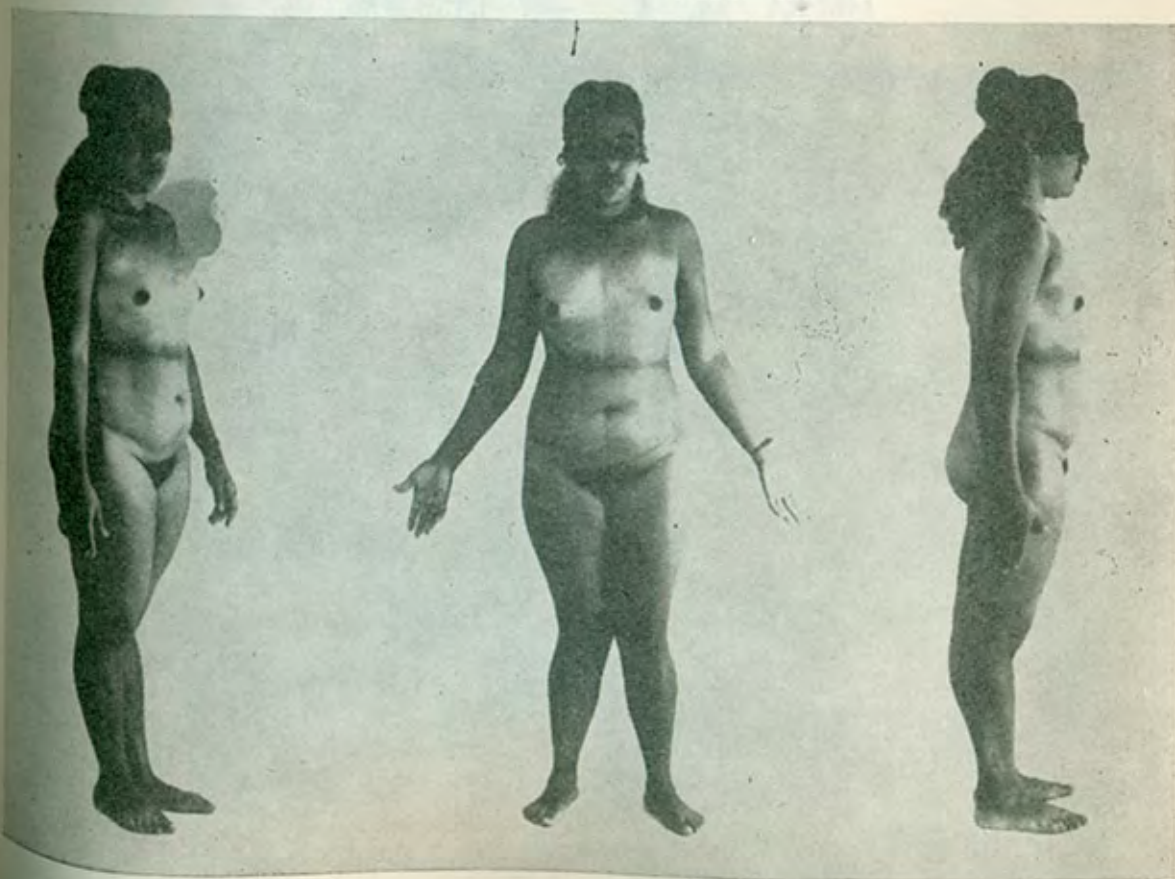
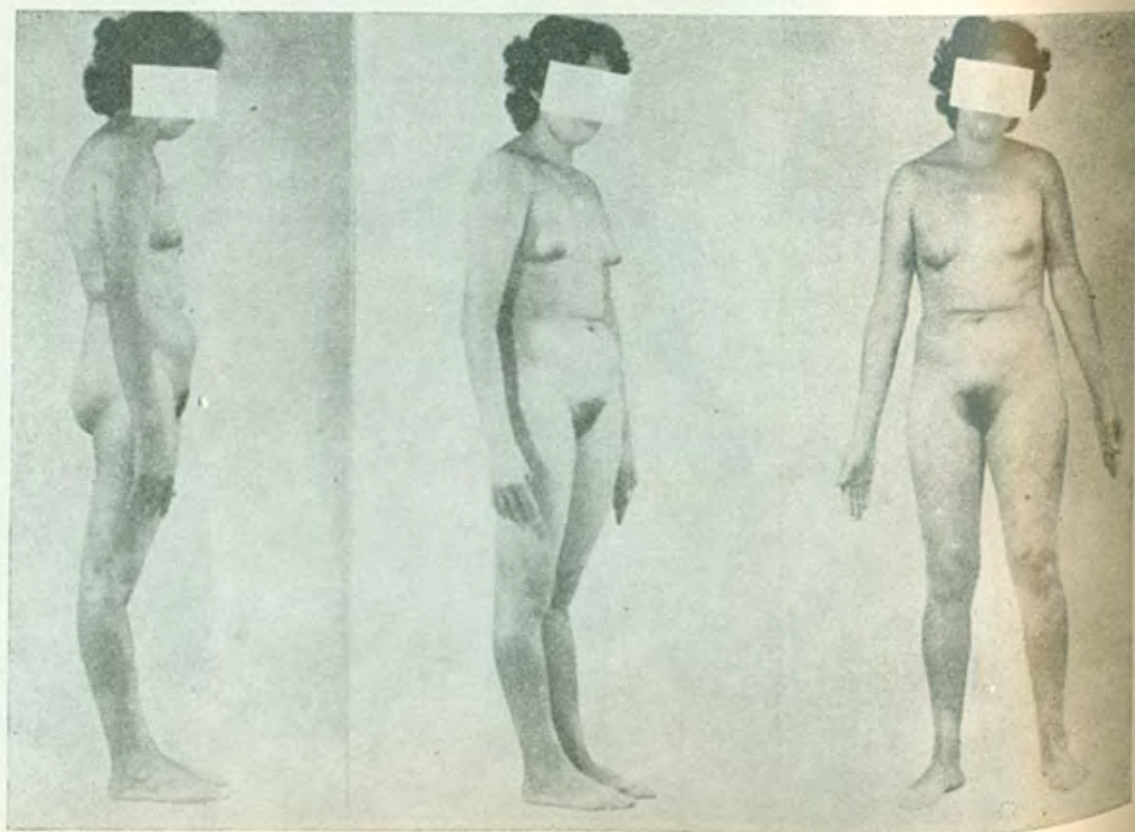
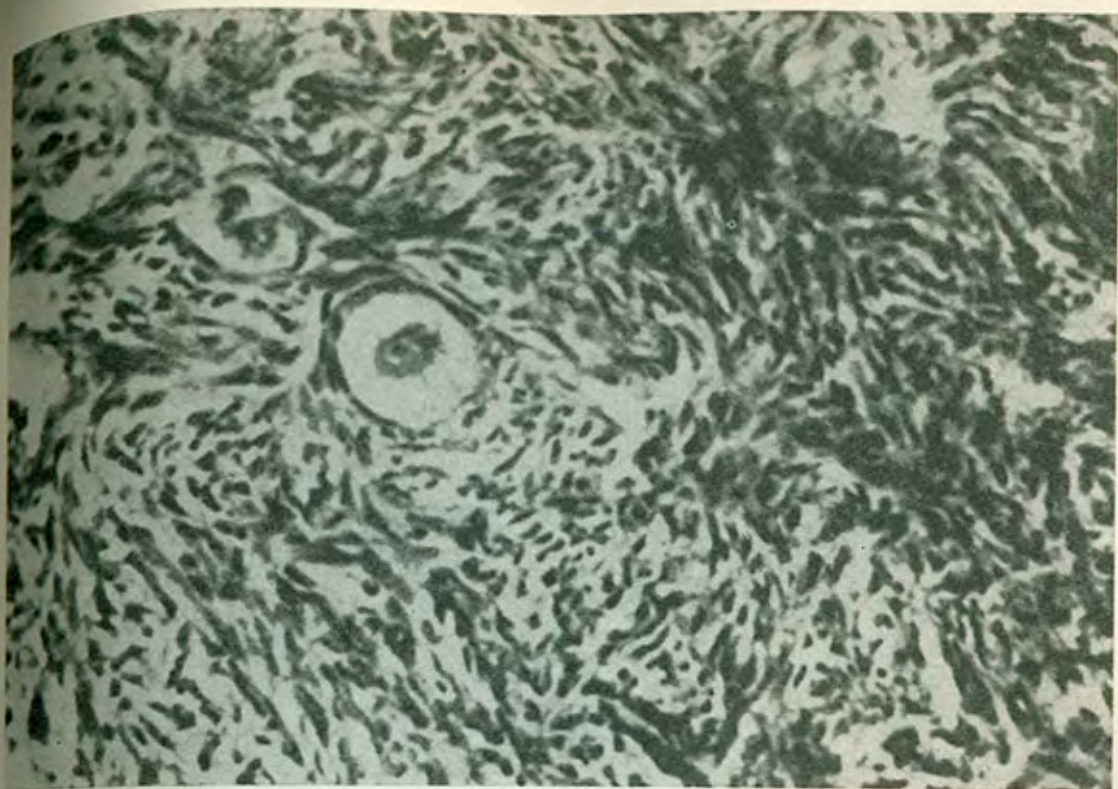


FIGURA No. 3 — CASO No. 2



FIGURA No. 4 — CASO No. 2





▲ FIGURA No. 4 A



◀ FIGURA No. 4 B

FIGURA No. 5 — CASO No. 3



FIGURA No. 6 — CASO No. 3

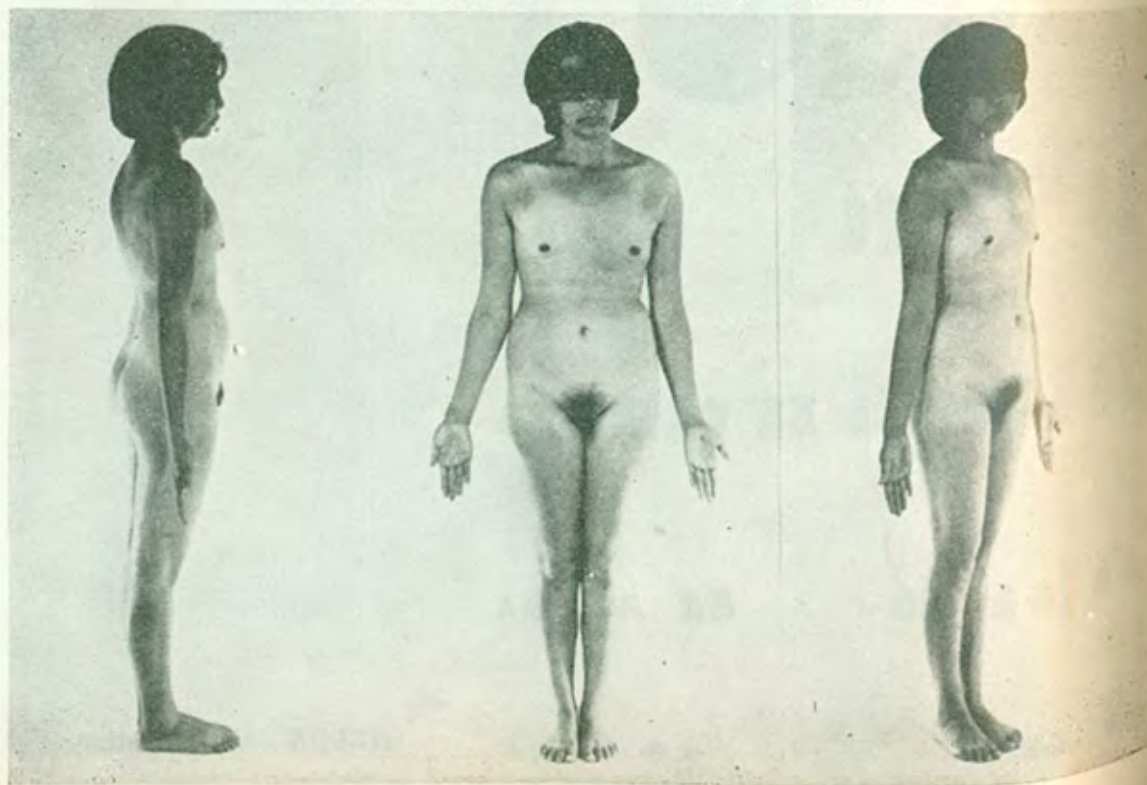


FIGURA No. 7 — CASO No. 4



FIGURA No. 8 — CASO No. 4



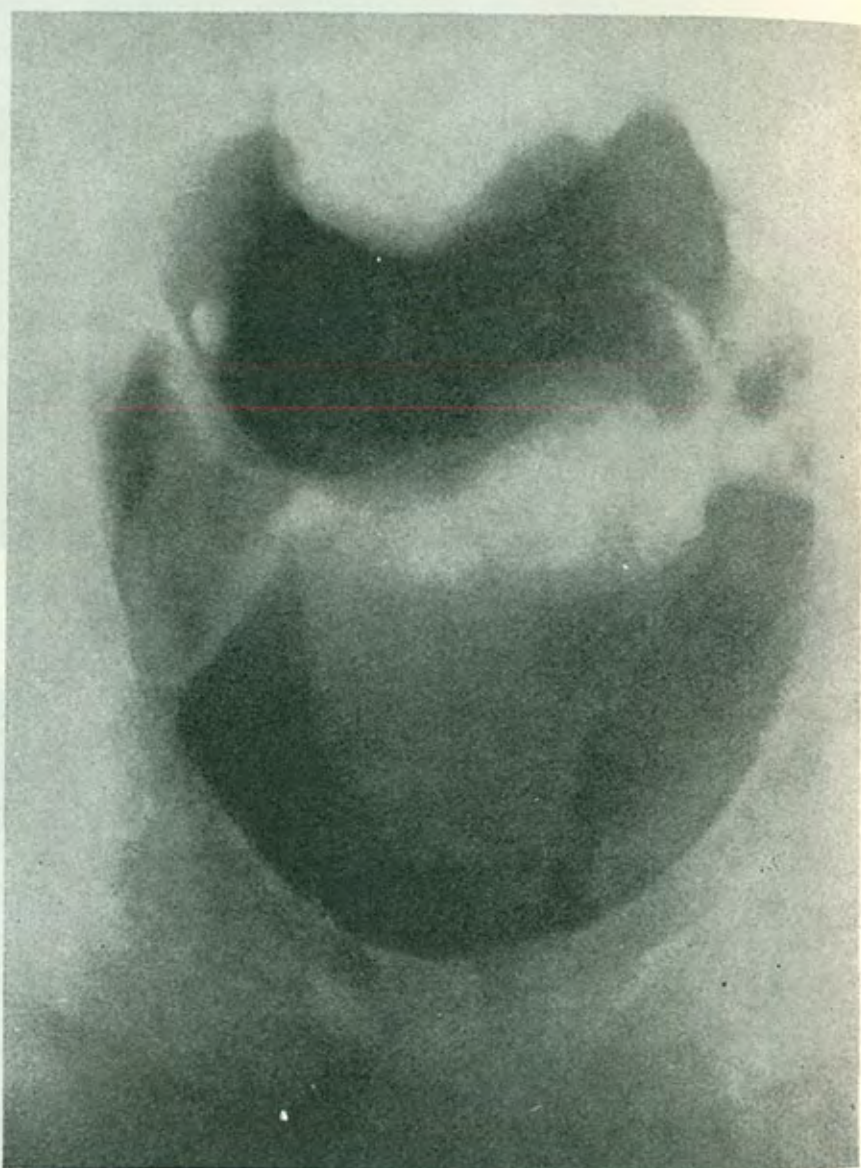
FIGURA No. 9 — CASO No. 5

FIGURA No. 10 — CASO No. 5

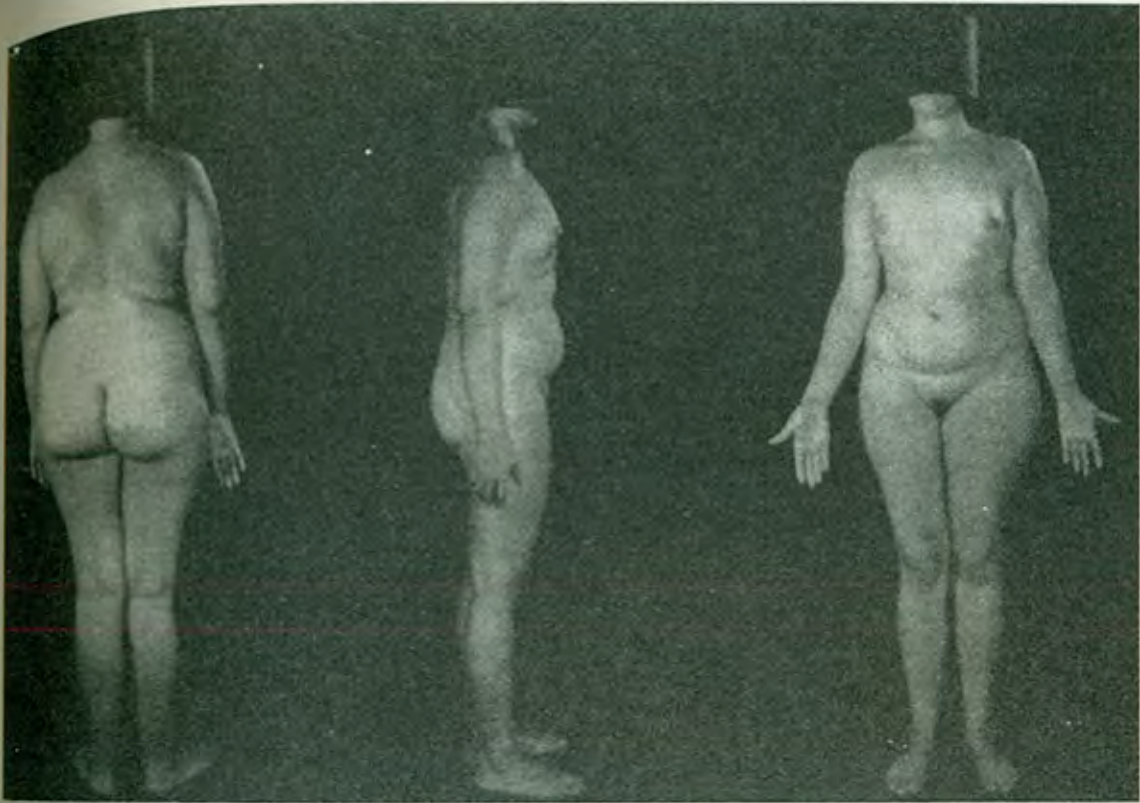


FIGURA No. 1 — CASO No. 1

Los ovarios están reducidos a dos pequeñas formaciones de menos de un centímetro de diámetro. Útero pequeño.

FIGURA No. 2 — CASO No. 1

Paciente M. N. L. Amenorrea Secundaria.

FIGURA No. 3 — CASO No. 2
(ST. Erazo No. 852)

El útero es pequeño. En el sitio correspondiente a los ovarios se aprecian solamente dos pequeñas formaciones redondeadas con un diámetro mayor de 8 milímetros en el lado derecho y 7 milímetros en el izquierdo.

FIGURA No. 4 — CASO No. 2

Paciente M. L. R. Amenorrea Primaria.

FIGURA No. 4A

*Ovario (Hematoxilina - Eosina 120X)
El estroma es denso y fibroso, se observan escasos folículos primordiales.*

FIGURA No. 4B

Cariotipo representativo, tomado de cultivo de Médula Osea (Complemento 46 XX).

FIGURA No. 5 — CASO No. 3 (H.U.V.)

Se aprecia útero hipoplásico. En la zona correspondiente al ovario derecho masa circular de 0.6 milímetros. En la sombra correspondiente al ovario izquierdo masa alargada cuyo diámetro mayor mide 12 milímetros.

FIGURA No. 6 — CASO No. 3

Paciente G. C. - Amenorrea Primaria.

FIGURA N° 7 — CASO N° 4
(ST. Erazo)

El útero es pequeño. En el sitio correspondiente al ovario derecho hay una pequeña sobra redondeada de menos de un centímetro de diámetro. En el lado izquierdo se visualiza sombra ovárica de menor tamaño.

FIGURA N° 8 — CASO N° 4
Paciente M. de C.
Amenorrea Primaria.

FIGURA N° 9 — CASO N° 5
(H. U. V.)

Utero pequeño. El sitio correspondiente al ovario derecho se aprecia en la sombra redondeada de 8 milímetros de diámetro mayor. En el lado izquierdo se aprecia en la sombra correspondiente al ovario una masa oblonga con un centímetro en su diámetro mayor.

FIGURA N° 10 — CASO N° 5
Paciente B. O.
Amenorrea Primaria

REFERENCIAS

1. TURNER, H. H.: Syndrome of infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus. *Endocrinology*, 23:566, 1938.
2. VARNEY, R. F., KENYON, A. T., and KOCH, F. C.: An Association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. *J. Clin. Endocrinology*. 2:137, 1942.
3. (WILKINS, L. and FLEISCHMANN, W.): Ovarian agenesis. Pathology. Associated Clinical Symptoms and the bearing on theories of sex differentiation. *J. Clin. Endocrinol.* 4:357, 1944.
4. POLANI, P. E., HUNTER, W. F., and LENNOX, B.: Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of aorta. *Lancet*. 2:1280, 1954.
5. WILKINS, L., GRUMBACH, M. M., and VAN WYK, J. J.: Chromosomal sex "Ovarian Agenesis". *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 15:1270, 1954.
6. KERKHOF, A. M., and STOLTE, L. A.: Two cases of "Hypoplasia" of the ovaries (Partial primary agenesis of the gonads). *Acta Endocrinol.* 21:106, 1956.
7. BARR, M. L.: An interim note on the application of the skin Biopsy test of chromosomal sex to hermaphrodites. *Surg Gynec. and Obst.* 99:184, 1954.
8. LEVIN, B.: "Gonadal disgenesis clinical on roentgenologic manifestations". *Am. J. of roentgenology.* 87 N° 6, 1116-1127 June 1962.
9. MORALES, A., BARREIRO, E., SANCHEZ, A.: "Citogenética del Síndrome de Turner", *Revista Clínica Española.* N° 3, 165-168, Mayo 1964.
10. SWYER, G.: In male pseudohermaphroditism a hitherto undescribed form. *Brit. M. J.* 2:709, 1955.
11. HOFFENBERG, R.: and JACKSON, W. P. O.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1:1281, 1957.
12. ELLIOT, G. A., SANDLER, A., RABINOWITZ, D.: Gonadal disgenesis in three sisters. *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 19:995-1003, 1959.

13. FORD, C. E. et al: A sex chromosome anomaly in a case gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet*, 1:711, 1959.
14. KINCH, A. A., PLUNKETT, E., SMOUT, M., CARR, D.: Primary ovarian failure. *Am. J. Obst. & Gynec.* 91 N° 5:630-641, March 1965.
15. ROZMAN, C.: Alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. *Medicina Clínica*. Año XXI, Tomo XLI, N° 1:12-16, julio 1963.
16. HAMBLÉN, E. C., PALMA, E., POSHYACHINDA, D.: The congenitally rudimentary gonad syndrome. *Clin. Obst. Gynec. & V* 3 N° 1:207-219, March 1960.
17. FREEMBLATT, R. B., CARMONA, N., and HIGDON, L. (1956) Cit. by HOFFENBERG, et al.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1: 1281, 1957.
18. SUN, L. C. Y., and RAKOFF, A. E. (1956) Cit. by HOFFENBERG, et al.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1:1281, 1957.
19. BRADBURY.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Am.* 71:228, 1949.
20. KLINEFELTER-ALBRIGHT.: *J. Clin. End.* 3:529, 1943.
21. FRACCARO, M., GENZELL, C. A., and LINDSTEN, J.: Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome). *Acta Endocrinol.* 34:496-507⁸ 1960.
22. DAVIDSON, W. M., and SMITH, D. R.: *Postgrad. Med. J.* 32:578; 1956.
23. ROSSI, E., and CAFLISCH, A.: Cit. by HOFFENBERG, R., and JACKSON, W. P. O.: Gonadal dysgenesis in normal looking females. *Brit. M. J.* 1:1281, 1957.
24. EGGEN, R.: *Manual de Trabajo en Citogenética*. Ed. Am. Soc. Clin. Path. 1964.
25. JOST, A.: Sur controle hormonal de la differenciation sexuelle de Lapin. *Arch. Anat. Micr. Morph Exp.* 39:577, 1950.