

Disgenesia gonadal

Presentación de tres casos clínicos

Por los Dres.:

CLARA SATANOWSKY Y FERNANDO RODRÍGUEZ SILVA

Se conoce con el nombre de disgenesia gonadal un síndrome que se presenta usualmente como infantilismo sexual en la pubertad,¹ en niñas cuyas gónadas están ausentes o rudimentarias,² acompañándose de retraso en la talla y múltiples malformaciones congénitas^{1,3,4,5,6}, sexo cromatínico negativo,⁷ cariógrama con 45 cromosomas⁸ y una serie de degradaciones y defectos genéticos de los mismos.⁹ Se señala una incidencia de 0.02% en la mujer⁹ y mayor incidencia en mujeres retrasadas mentales⁹ aunque se ha referido este síndrome también en varones. El síndrome no tiende a ser hereditario ni familiar¹⁰.

Grumbach y colaboradores¹¹ en 1955 propusieron que el término de disgenesia gonadal se aplicara genéricamente al grupo de individuos con defectos gonadales y hallazgos clínicos del Síndrome de Turner-Ullrich. Este término sustituye las distintas denominaciones que esta entidad ha recibido a través del tiempo como son: agenesia ovárica, síndrome de Turner, status Bonnevie-Ullrich, síndrome del pterigium, síndrome de Ullrich-Turner y síndrome de Albright.

Si se consulta la bibliografía indudablemente que existen muchas observaciones dispersas clasificadas bajo distintos rótulos.

Este síndrome fue descrito por primera vez por Turner¹ en 1938. En 1942 Albright y colaboradores¹² de Boston, simultáneamente con otros investigadores, reportaron que en estos casos hay aumento de las gonadotropinas urinarias. Wilkins y colaboradores² en 1944 presentaron nuevos casos añadiendo nuevas manifestaciones clínicas y estudios laparoscópicos, reportando diferentes estadíos anatómicos del ovario de acuerdo con sus resultados. Posteriormente en 1949 Goldman³ señala la asociación de la coartación de la aorta y alteraciones digitales añadidas al síndrome. En el año 1951, Rossi y Caffisch⁴ en una revisión de 197 casos de disgenesia gonadal señalan la frecuencia del pterigium en estos casos.

Después del descubrimiento de Barr y colaboradores¹³ que permite determinar el sexo de un ser humano por medio de las características del núcleo celular visible por el simple microscopio corriente, Wilkins et al⁷ en 1954 reportan que estos pacientes presentan sexo cromatínico negativo y que este síndrome podía observarse indiferentemente en sujetos genéticamente masculinos o femeninos. Este mismo autor con Haddad,⁶ en 1959 describen y hacen estudios detallados de todas las anomalías congénitas asociadas a la displasia go-

nadal y clasifica estas anomalías en detalle.

Ese mismo año, Ford et al.,⁸ haciendo cultivos de médula, observan que los casos de Turner cromatino negativos tienen 45 cromosomas (44-OX) en lugar de los 46 normales, siendo el cromosoma en falta un gonosoma Y, con lo cual se modifica el antiguo concepto de condicionar a estos individuos como masculinos genéticos^{7,11}, estimándose que estos casos no fueron en realidad destinados a ser varones, pues cromosómicamente son XO en vez de XY. De ahí que no hay componente masculino y solamente la mitad del componente femenino,¹² es decir, estos sujetos no son varones sino monstruos genéticos que responden a la fórmula $44 + X$.

Se han señalado numerosas variantes del síndrome, así encontramos que Engstrom et al.¹³ en 1960, señala un caso con patrón cromosómico masculino y presencia de ovarios. Bahner y col.¹⁶ han señalado dos casos de Turner que presentan ciclo menstrual, una de las cuales había tenido un niño. Izakovic¹⁷ refiere discordancia entre el sexo cromatínico de las células somáticas y los leucocitos polimorfonucleares en dos hermanas con disgenesia gonadal.

Warkany y col.⁹ en 1964, reportan varios casos de disgenesia gonadal, unos cromatino-negativos con 45 cromosomas, otros cromatino positivos y aparentemente un cariograma femenino normal, otros presentando mosaicismo cromosómico. Estos hallazgos se presentan como un complemento interesante al estudio de este síndrome y quizás ellos serán los elementos sobre los que se edificará una nosología más precisa, pues no sabemos en la actualidad la relación que une las anomalías somáticas con las cromosómicas, ni el porqué de la aberración cromosómica.

Una vez expuesta esta breve revisión bibliográfica, pasemos a presentar nuestros tres casos clínicos de disgenesia gonadal:

CASO No. 1

E.B.L. Niña de 28 días de nacida, de la raza blanca, que ingresa por edema marcado de miembros inferiores desde el nacimiento.



Fig. 1: Caso No. 1: Obsérvese el marcado pterigium coli bilateral.

Al interrogatorio se señalan en antecedentes prenatales: Embarazo con albuminuria. Parto normal. La madre ha tenido un embarazo, un parto, no abortos.

Antecedentes patológicos personales: Pesó al nacer $6\frac{1}{2}$ libras. Edema de ambas extremidades inferiores desde el nacimiento.

Al examen físico se señalan como datos de interés:

Peso: 7.1 lbs. Talla: 46 cms.



Fig. 2: Caso No. 1: Visto en su cara posterior. Obsérvese la implantación baja del pelo y el pterigium coli bilateral

Paladar ojival, baja implantación de las orejas, epicanto y párpados caídos. Hipertelorismo.

Cuello corto, con repliegues laterales desde la punta de la mastoides hasta el acromion (Fig. 1). Baja implantación del pelo (Figs. 2, 3).

Edemas blancos, duros, que dejan discreto godet, del dorso de ambos pies con uñas atróficas de las extremidades inferiores (Fig. 4).

No se palpan los pulsos femorales. Cúbito valgo bilateral.

Genitales externos: hipertrofia del clítoris. Labios mayores aumentados de volumen. No fusión labio-escrotal. Se observa doble orificio uretral y vaginal.

Exámenes complementarios:

Hemograma: Hemoglobina: 10.5 gr./100 c.c., Hematíes: 3,800,000, Leucocitos: 14,400, Conteo diferencial: Stab: 4,



Fig. 3: Caso No. 1: A los 18 meses de edad. Obsérvese los mismos caracteres que en la figura 2.

Segmentados: 45, Eosino: 2, Linfocitos: 49, Hematocrito: 34. C.H.C.M.: 30%.

Eritrosedimentación: 55 mm³/hora. Urea: 24 mg./100 c.c.

Heces fecales: Negativo. Proteínas totales: 4.5 gr./100 c.c. Serina: 3.4. Globulina: 1.1 *Orina:* Densidad M. E.,



Fig. 4: Caso No. 1: Obsérvese el linfedema marcado de ambos pies y piernas y la hipertrofia del clítoris.

reacción ácida. Albúmina: no contiene. Glucosa: no contiene. Sedimento: leucocitos escasos, epitelios planos, bacterias, sales amorfas.

Radiografía de huesos largos y vaginograma: no se comprueban anomalías del tejido óseo de las regiones examinadas. El orificio y conducto examinados corresponden al meato y uretra con repleción de la vejiga.

Telecardiograma: Engrosamiento de la sombra mediana superior o vascular, sin aumentar el área cardíaca.

Radiografía de pulmones: Bien aerados. No se comprueban otras alteraciones de las señaladas anteriormente.

Pielografía descendente: Pelvis y uréteres dobles con sus correspondientes cálices. No se precisan los contornos de las sombras renales por la gran cantidad de gases y heces retenidas en todo el intestino.

Pielografía descendente: Las sombras renales aparecen descendidas, presentando una situación en que los polos inferiores tienden a unirse. La eliminación del medio de contraste es normal en ambos lados. Se observan anomalías congénitas que se manifiestan por pelvis doble bilateral, observándose un solo uréter en casi todo su trayecto.

Impresión diagnóstica: Pelvis doble bilateral, que emergen de los riñones rotados o de un riñón en herradura.

Angiocardiograma: Cavidades izquierdas con una aorta muy desarrollada, abierta hacia la derecha y que prácticamente sobrepasa la horquilla esternal la porción más alta del cayado; existe una coartación presumiblemente moderada en la región del istmo, existiendo una dilatación de la porción inferior de la aorta hasta las ramas colaterales abdominales.

Conclusión: Coartación de la aorta.

17 cetosteroides en orina (Técnica de Drekster, realizado por el Dr. V. García

Remedios): 0.33 mg. en 24 horas. (Cantidad eliminada: 374 c.c. en 24 horas.)

Cromatina sexual en leucocitos polimorfonucleares: Examinados 500 polinucleares neutrófilos no se observan corpúsculos de cromatina sexual. (Sexo cromatínico negativo.)

Laparoscopia: Poco satisfactoria. (Dr. R. Llanio.)

Hígado y vesícula: de aspecto normal. Cavidad pelviana: no se pudo visualizar. En la porción izquierda sobre el psoas se visualizó un cordón transversal que pudiera corresponder a una trompa o a un uréter?

Conclusiones: No es posible llegar a conclusiones.

Laparotomía exploradora: Se encuentra útero rudimentario. Trompas normales. Ausencia total de ovarios en ambos lados.

Cariotipo (Método directo de Tjio y Whang): 44 autosomas + X = 45 cromosomas.

CASO No. 2:

D. B. R. Niña de 14 años de edad, de la raza blanca, consulta por retraso de la talla y amenorrea.

Al interrogatorio como datos de importancia señalamos:

Antecedentes perinatales: Embarazo normal. Parto normal. Pesó 6 libras. La madre ha tenido 10 embarazos, 8 abortos espontáneos y 2 partos.

Desarrollo psicomotor: Se estuvo la cabeza a los 8 meses. Se sentó sin apoyo a los 12 meses. Comenzó a caminar a los 2 años.

Grado de escolaridad: entre 5º y 6º grado.

No hay otros casos de baja estatura en la familia.

Al examen físico, se señalan como datos de interés:



Fig. 5: Caso No. 2: Nótese la implantación baja del cabello y el pterigium coli bilateral.

Talla: 131 cms. (51 plg). Talla ideal: 62.8 plg. Brazada: 129 cms. Peso: 72 libras: Peso ideal: 108.4 libras.

Cuello corto. Pterigium colli bilateral. Baja implantación del pelo y de las orejas (Fig. 5). Cúbico valgo bilateral.

Tórax: Se observa que hay escaso desarrollo mamario; la mama izquierda está ligeramente tumefacta, palpándose una zona redondeada de mayor consistencia, que luce corresponder a esbozo de glándula mamaria; en la derecha hay ausencia absoluta de desarrollo mamario. Ausencia de vello axilar y genital.

Ruidos cardíacos normales. No soplos.

Genitales externos: Hipoplasia de grandes y pequeños labios. Clítoris normal.

Exámenes complementarios:

Hemograma: Hematíes: 4,500,000, Hemoglobina: 12.9 gr./100 c.c., Leucocitos: 11,500, Cuento diferencial: Segm. 68, Linf.: 26, Stab.: 2, Eosin.: 3, Mono.: 1, Hematocrito: 41, C.H. C.M.: 31%.

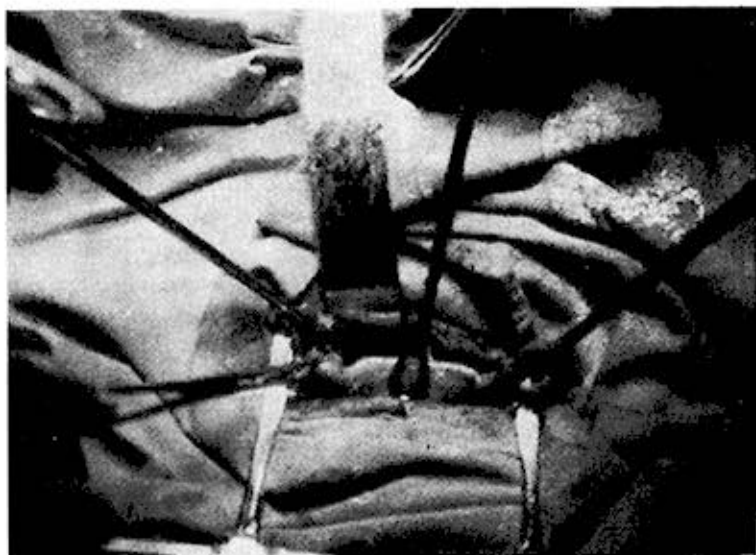


Fig. 6: Caso No. 2: Fotografía de la laparotomía exploradora donde se evidencia la ausencia de ovarios.

Eritrosedimentación: 17 mm³/hora.
Urea: 20 Mg./100 c.c. **Glicemia:** 97 mg/mg/100 c.c. **Serología:** Negativa. **Proteínas totales:** 7.2 gr./100 c.c. **Orina:** Densidad: 1.020. Reacción ácida. Color amarillo. Albúmina: No contiene. Glucosa: No contiene. Sedimento: Leucocitos escasos, epitelio plano escaso.

Radiografía de cráneo y huesos largos: La silla turca es de forma y tamaño normal. No se observan lesiones óseas en la bóveda craneana. No se observan alteraciones en la estructura de los huesos largos.

Edad ósea: La edad ósea coincide con la edad cronológica.

Electrocardiograma: No necesariamente anormal. Bloqueo incompleto de rama derecha.

Fondo de ojo: Normal.

Iodo proteico: 6.8 microgramos/ 100 centímetros cúbicos.

17 cetosteroides (técnica de Drekter): 2.88 mg. en 24 horas.

Dosificación de gonadotropinas urinarias: Menos de 5 unidades ratona.

Cromatina sexual en leucocitos: Examinados 500 polinucleares neutrófilos, se observan 2 corpúsculos de cromatina sexual. (Patrón masculino.)

Cromatina sexual en piel: El porcentaje de cromatina sexual femenina es de 2%.

Laparotomía ginecológica: (Operación de Pfannestiel): Matriz en posición normal, con hipoplasia discreta. Trompas normales.

Ausencia (agenesia) total de ovarios (Fig. 6). Apéndice vascularizado. Apendicetomía profiláctica. Cierre por planos

Cariotipo (Método directo de Tjio y Whang): 44 autosomas + X = 45 cromosomas.



Fig. 7: Caso No. 3: Obsérvese el tórax en escudo, mamezones separados y la gran cantidad de lunares.

Caso No. 3:

R. F. D. Niña de 14 años de edad, de la raza blanca. Consulta por retraso de aparición de caracteres sexuales secundarios y ausencia de menarquia.

Al interrogatorio se señala: Antecedentes perinatales: Embarazo y parto normal. Peso: 7.5 lbs. La madre ha tenido 4 embarazos. 4 partos. Abortos: no.

Desarrollo psicomotor: Sostuvo la cabeza a los 3 meses. Se sentó a los 6 meses. Caminó y habló a los 12 meses.

Grado de escolaridad: 4º grado.

Tía y abuelo materno de estatura baja. Madre y abuela materna presentaron la menarquia a los 15 años.

Al examen físico encontramos: Talla: 51¼ plgs. (129 cms). Talla ideal: 62 pulgadas. Brazada: 132 cm. Peso: 78.5 libras. Peso ideal: 108.4 libras.

Segmento superior: 59 cm. Segmento inferior: 70 cm. I. de Wilkins: 59/70 Menor de 1.

Tórax en broquel. Pectus excavatum, no desarrollo mamario, pezones separados (Fig. 7). Lunares y verrugas diseminadas en la región anterior y posterior del cuello, tórax y abdomen.

Cúbito valgo bilateral. Ausencia de vello axilar y pubiano.

Tonos cardíacos normales. No soplos. T. A. Max.: 110. Min: 80.

Genitales externos: Hipoplasia de labios mayores y menores. Clitoris normal.

Exámenes complementarios:

Hemograma: Hematíes: 4.600.000, Hemoglobina: 12.5 gr./100 c.c., Leucocitos: 10.000, Conteo diferencial: Segm. 71, Linfo: 26, Eos.: 1, Mono.: 1, C.H. C.M. 30%.

Eritrosedimentación: 13 mm²/hora.

Urea: 24 mg. por 100 c.c. *Glicemia:* 111 mg./100 c.c.

Heces fecales: Negativo. *Serología:* Negativa.

Proteínas totales: 6.95 gr. por 100 c.c.

Orina: Densidad: 1027. Reacción ácida. Albúmina: no contiene. Glucosa: no contiene. Sedimentos: Hematíes: 6 por campo. Leucocitos: 8 por campo. Cilindros: ausentes.

Radiografía de muñecas y cráneo: No concuerdan edad ósea y cronológica. Desarrollo de 10 años para el sexo femenino.

Acentuación de los senos venosos.

Telecardiograma: Area cardio-aórtica dentro de límites normales. Circulación pulmonar normal. No se observan lesiones pulmonares ni adenopatías.

Electrocardiograma: Signos de bloqueo incompleto de rama derecha.

Iodo proteico: 5.95 microgramos por 100 c.c.

17 cetosteroides en orina (realizado por el Dr. Yamil Kourí): 9.07 mg. en 24 horas. (Valores normales de 4 a 16.)

17 hidroxicorticosteroides en orina: 1.7 mg. en 24 horas. (Valores normales de 1 a 9 mg.)

Dosificación de gonadotropinas urinarias: Más de 5 unidades ratona. (Valores normales de 6.6 a 60 unidades ratona.)

Smear vaginal: Citología a predominio de células basales y parabasales. El índice de cornificación es muy bajo, del 2 al 3%. Se observan algunos leucocitos.

Investigación de cromatina sexual en leucocitos: En 500 células contadas se observan 2 corpúsculos. Patrón masculino, sexo cromatinico negativo.)

Laparotomía exploradora (Incisión de Pfannestiel): Ausencia (agenesia) de matriz y ovarios. Se observan unos ligamentos fibrosos que parecen corresponder a ligamentos redondos o trompas. Apendicectomía profiláctica.

Cariotipo: 44 autosomas + X = 45 cromosomas. (Fig. 8.)

COMENTARIOS

Nuestro primer caso se trataba de un recién nacido de 28 días que fue traído a la consulta por edemas de miembros inferiores. Al examen a su ingreso, observamos que presentaba repliegues simétricos que se extendían a uno y otro lado del cuello, desde la punta de la mastoides hasta el acromion^{1, 4, 5}. Estos pliegues a la palpación eran suaves y no dolorosos. Presentaba una infiltración linfangiectásica simétrica en el dorso de ambos pies y piernas^{5, 10, 18}, dura, que deja godet y que ha desaparecido

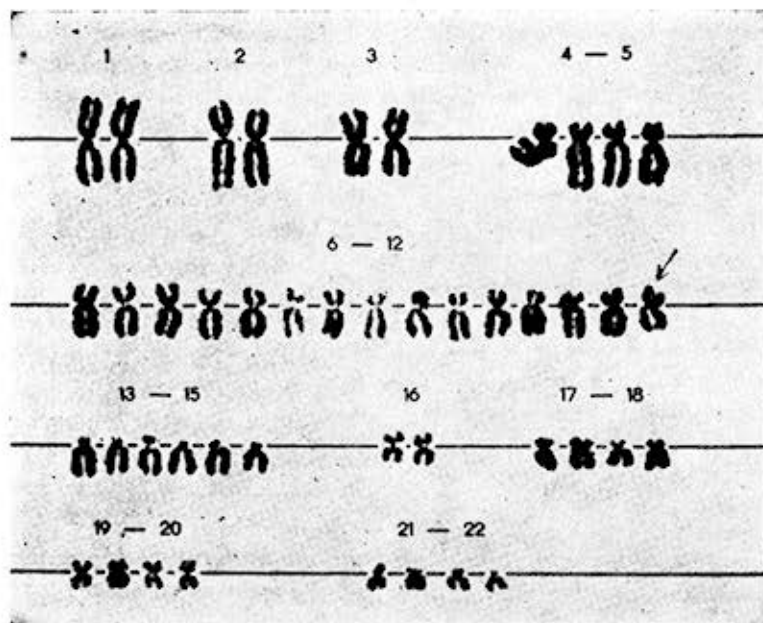


Fig. 8: Caso No. 3: Cariotipo mostrando la existencia de 45 cromosomas (44 + X O).

totalmente 18 meses después de verlo por primera vez. Se encontraron además alteraciones faciales⁶ (oculares y palpebrales, hipertelorismo, implantación baja de las orejas)¹⁹ que le daba a la cara aspecto característico.

Llamaba la atención la implantación baja del cabello²⁰ que descendía sobre la nuca, llegando su punta inferior hasta las últimas vértebras cervicales. La ausencia del pulso femoral hizo que complementáramos el estudio con exámenes radiológicos, entre ellos la angiocardiografía, comprobándose una coartación de la aorta, frecuente en estos casos.^{3, 6} Se hizo pielografía descendente para comprobar alteraciones renales^{19, 21}, encontrándose riñón en herradura y pelvis doble con un solo uréter bilateral.

Como dato de gran interés en este caso señalemos la hipertrofia del clítoris^{19, 20}, aumento discreto de volumen de los labios mayores, pero no fusión labio es-

crotal. A pesar de simular un pseudohermafroditismo masculino, la presencia de las anomalías descritas, con la cromatina sexual negativa,⁷ la laparotomía exploradora mostrando la ausencia de ovarios,² y el cariotipo mostrando 44 autosomas + X = 45 cromosomas,⁸ demostraron el diagnóstico de disgermesia gonadal. Como en el lugar de las gonadas, no se hallaron elementos gonadales masculinos ni restos fibrosos donde buscar células de Leydig,¹⁰ ni las llamadas células de Berger,²⁰ no podemos explicar la presencia de la hipertrofia del clítoris, la que ha disminuido considerablemente a los 18 meses de edad. La determinación de los 17 cetosteroides fue normal.

El segundo caso presentó retraso en la talla, con amenorrea y ausencia de caracteres sexuales secundarios, cúbito valgo y pterigium coli^{1, 4, 6}, siendo el cuello corto y muy ensanchado, en alas

de mariposa,¹⁹ baja implantación del pelo,²⁰ tórax en broquel o en escudo^{6, 10} y mamelones separados.¹⁹ No alteraciones cardíacas ni renales.

Presentó patrón cromatinico negativo,⁷ a la laparotomía exploradora se encontró agenesia ovárica² y el cariotipo fue característico (44 + X O)⁸ lo que confirmó el diagnóstico de disgenesia gonadal.

El tercer caso solo presentaba retraso en estatura, amenorrea con infantilismo sexual, cúbito valgo,¹ tórax en broquel^{6, 10}, y mamelones separados,¹⁹ siendo este el caso que menos anomalías concomitantes presentaba, señalándose en este caso como dato de interés la presencia de gran cantidad de lunares diseminados por todo el cuerpo.²¹

El diagnóstico de disgenesia gonadal se basó en un sexo cromatinico negativo,⁷ en la laparotomía exploradora donde se encontró ausencia de matriz y ovarios,² y en el cariotipo.⁸ Las determinaciones de gonadotropinas urinarias fueron normales en este caso,²¹ no así en el segundo que fueron bajas, lo que se ha señalado,²² aunque lo más frecuente es que las gonadotropinas se encuentren elevadas en estos casos.^{12, 20}

Por último, señalemos la importancia de reconocer esta entidad durante la época prepuberal, pues debe explicarse a los padres el curso futuro del desarrollo de la niña,²³ señalándoles que aunque haya retraso en la talla no habrá enanismo y necesitará tratamiento hormonal en la época de la pubertad. También se le dirá que en la edad adulta puede casarse, aunque quizás no sea fértil.⁴

La terapéutica estrogénica no debe administrarse antes de la pubertad, pues precipita la fusión epifisaria y detiene más el crecimiento. Con el tratamiento apropiado se desarrollan los caracteres

sexuales secundarios y se produce ligera aceleración de la estatura (que no pasa de 5 cm),⁶ lo cual contribuye a la mejoría somática y psíquica de estos pacientes.

RESUMEN

Presentamos tres casos de disgenesia gonadal en tres niñas cuyo diagnóstico se complementó por estudios hormonales, sexo cromatinico, laparotomía exploradora y cariotipo.

El primer caso diagnosticado en un recién nacido, se trataba de la variedad de disgenesia gonadal con hipertrofia del clítoris. Presentaba además otras anomalías concomitantes: coartación de la aorta, riñón en herradura, pelvis doble con un sólo uréter bilateral.

En los casos segundo y tercero se hizo el diagnóstico en la época puberal por retraso de la talla e infantilismo sexual.

El segundo caso presentó pterigium colli e implantación baja del cabello. En el tercer caso sólo se encontraron gran cantidad de lunares.

La determinación de las gonadotropinas urinarias fue baja en el segundo caso, no así en el tercero que fue normal.

Todos presentaron sexo cromatinico negativo, a la laparotomía exploradora se demostró la ausencia de ovario y al cariotipo 45 cromosomas en los tres casos.

SUMMARY

We report three patients with gonadal dysgenesis in girls, one aged 28 days and two 14 years.

The infant had gonadal dysgenesis with phallic enlargement, epicanthal folds, highly arched palate, deformed ears, low hairline, webbed neck, lymphangiectatic edema of the feet and legs, renal malformations, and coarctation of the aorta.

The other two cases were recognized later in prepuberal age by chest-like-shield, short stature, cubitus valgus and sexual infantilism.

The second case had webbed neck and low hairline. The third case had many moles.

The urinary gonadotrophins test was low in the second case and within normal limits in the third case.

All of them had sexual cromatine negative. Laparotomy was performed to verify diagnosis: all of them had ovarian agenesis and 44 + X O cromosomes. We could not find any gonadal tissue in the expected situs of the gonads.

Nota: Queremos expresar nuestro agradecimiento a los doctores J. Fernández de la Vega y Yamil Kouri por su valioso aporte en el estudio de los cariotipos de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Turner, H. H.: A syndrome of Infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23: 566, 1938.
- 2.—Wilkins, L. y Fleischman, W., citado por del Castillo (21).
- 3.—Goldman, M. L., Schroeder, H. A. and Fitcher, P. H.: Coarctation of the aorta associated with abnormal digits, ovarian insufficiency and increase in gonadotropins. *J. Clin. Endocr.*, 9: 622, 1949.
- 4.—Rossi, E. and Caffisch, A.: Le syndrome du pterigium: status Bonnevie-Ullrich, deprophia brevicollis congenita, syndrome de Turner et arthromyodysplasia congenita. *Helv. paediat.*, 6: 119, 1951.
- 5.—Silver, H. K.: Symmetric form of bonnevie-Ullrich syndrome. (Syndrome of webbing of the neck, lymphangiectatic edema, shortness of stature, cubitus valgus and deformities of the toes). *Pediatrics*, 17: 725, 1956.
- 6.—Haddad, M. H. and Wilkins, L.: Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. Review of 55 cases. *Pediatrics*, 23: 885, 1959.
- 7.—Wilkins, L., Grumbach, M. M. and Van Wyk J. J.: Chromosomal sex in ovarian agenesis. *J. Clin. Endocr.*, 14: 1270, 1954.
- 8.—Ford, C. E., Jones, K. W., Polani P. E., de Almeida, J. C., Briggs, J. H.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1: 711, 1959.
- 9.—Warkany, J., Weinstein D., Soukup, S. W., Rubinstein, J. H., Curless, M. C.: Chromosome analysis in a Children's Hospital. Selection of patients and results of studies. *Pediatrics*, 33: 454, 1964.
- 10.—Scheaffer, A. J.: Diseases of the Newborn. pp. 487-490. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1960.
- 11.—Grumbach, M. M., Van Wyk J. J., and Wilkins, L.: Chromosomal sex in Gonadal Dysgenesis (ovarian agenesis): Relationship to male pseudohermaphroditism and Theories of Human Sex Differentiation. *J. Clin. Endocr.*, 15: 1161, 1955.
- 12.—Albright, F., Smith, P. H. and Fraser, R.: Syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with digression of hormonal control of axillary and pubic hair. *Amer. J. med. Sci.*, 204: 625, 1942.
- 13.—Moore, K. L., Graham, M. A., and Barr, M. L.: The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96: 641, 1953.
- 14.—Wilkins, L.: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. pp. 180. 2a. Edición. Springfield III, Charles C. Thomas. Illinois, 1957.
- 15.—Engstrom, W. W., Jackson, S. F.: Gonadal dysgenesis: Ovaries in association with chromatin-negative pattern in somatic cells. *J. clin. Endocr.*, 20: 780, 1960.
- 16.—Bahner F., Schwarz, G., Hienz, H. A. and Walter, K.: Turney syndrome with fully developed secondary sex characteristic and fertility. *Acta endocr. (Kbh)*, 35: 397, 1960.
- 17.—Izahovic, V.: Gonadal dysgenesis in two sisters with male nuclear sex pattern and female characteristics in polymorphonuclear leukocytes. *J. clin. Endocr.*, 20: 1301, 1960.
- 18.—Richart, R. M. and Benirschke, K.: Diagnosis of Gonadal Dysgenesis in Newborn Infant. *Obstet. and Gynec.*, 15: 621, 1960.
- 19.—Christians, L., Laude, M. y Fontaine, G.: Del status de Bonnevie Ullrich al síndrome de Turner-Albright. (Versión en español del Dr. E. Alemán). *Rev. Cuba. Pediat.*, 35: 67, 1963.
- 20.—Suárez, M.: Disgenesia gonadal ovárica con malformaciones congénitas y sexo cromosomal. *Rev. Esp. Pediat.*, 12: 433, 1956.
- 21.—Del Castillo, E. V. et al.: Lecciones de Clínica Endocrinológica. pp. 451-481. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 1956.
- 22.—Gordan, G. S.: Year Book of Endocrinology. Series 1959-1960, pp. 305-313. The Year Book Publishers. Chicago, 1960.
- 23.—Oberman, J. W.: The prepuberal diagnosis of ovarian agenesis and its relationship to status Bonnevie-Ullrich. *J. Pediat.*, 47: 48, 1955.