

Correlación Fenotipo-Cariotipo de Pacientes Pediátricos con Malformaciones Congénitas Atendidos en el Hospital General de Culiacán

ROJO-GALLEGOS NB¹, SÁINZ-GONZÁLEZ E², CORREA-SÁNCHEZ AJ¹, HERNÁNDEZ-PÉREZ MA¹,
MONZÓN-RUELAS A¹, RODRÍGUEZ-CÁRDENAS AE¹, AVENDAÑO-GÁLVEZ RI³, LEÓN-SICAIRÓS N⁴,
CANIZALEZ-ROMÁN A⁴, DAUTT-LEYVA JG¹, PICOS-CÁRDENAS VJ^{2,4}

RESUMEN

Las malformaciones congénitas (MC) afectan a recién nacidos de todas las regiones del mundo independientemente de sus características raciales y económicas; de esta manera, contribuyen del 2 al 27% de la mortalidad infantil. La correlación fenotipo-cariotipo en diferentes casos puede variar en un amplio rango que comprende desde las manifestaciones completas de un síndrome cromosómico hasta las de un individuo fenotípicamente normal. El propósito de este estudio es determinar y resaltar las características fenotípicas que pudieran servir como guía para facilitar el diagnóstico de las MC debido a una cromosomopatía. Se realizó el estudio de fenotipo y cariotipo de 126 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de MC. El cultivo de linfocitos de sangre periférica heparinizada fue realizado estimulado con fitohemaglutinina e incubado a 37°C por 72 hrs. El estudio cromosómico, descrito de acuerdo a la nomenclatura internacional de citogenética (ISCN) se realizó por bandeo G con tripsina y giemsa (GTG) en donde se analizaron 15 metafases por paciente cuando la anomalía estuvo presente en todas las células y 100 metafases cuando fueron casos mosaico. La presencia de alguna anomalía cromosómica (AC) se encontró en el 40.5% de todos los pacientes analizados. El 59.5%, presentó un cariotipo sin AC. De acuerdo al tipo de AC que se encontraron, el 80.3% de todos los casos presentaron una de tipo numérico y el 19.7% presentaron AC de tipo estructural. El fenotipo de los pacientes correspondió a las características clínicas de cada síndrome cromosómico reportadas en la literatura, así como la distribución por sexo y de los grupos etarios. En este estudio se pudieron destacar las características clínicas más frecuentes para cada síndrome que pueden servir de referencia para realizar el diagnóstico de forma más temprana y certera.

Palabras clave: Malformaciones congénitas, correlación fenotipo-cariotipo.

ABSTRACT

Congenital malformations (CM) affects infants from all regions of the world despite the racial and economic characteristics; so, contributes 2% to 27% on infant mortality. The phenotype-karyotype correlation in different cases can vary over a wide range of events that includes clinical manifestations from a complete chromosome syndrome until a phenotypically normal individual. The purpose of this study was to identify and highlight the phenotypic characteristics that could serve as a guide to facilitate the diagnosis of MC due to chromosomal disorder. We performed the phenotype and karyotype study of 126 pediatric patients with clinical diagnosis of CM. The cultivation of lymphocytes from heparinized peripheral blood, stimulated with PHA was realized and incubated at 37 °C for 72 h. The chromosomal study described according to the International Cytogenetics Nomenclature (ISCN) was performed by G-banding with trypsin and Giemsa (GTG); from here, we analyzed 15 metaphases in each patient when the abnormality was present in all the cells and 100 metaphases, when they present mosaicism. The presence of a chromosomal abnormality (CA) was found in 40.5% of all patients analyzed and a karyotype without CA, in the 59.5% of the cases. According to the type of CA that was observed,

¹Servicio de Pediatría y ²Laboratorio de Genética y Metabolismo, Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud de Sinaloa; ³Departamento de Genética, Coordinación Universitaria del Hospital Civil de Culiacán; ⁴Unidad de Investigación, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias a la Dra. Verónica Judith Picos Cárdenas, Laboratorio de Citogenética del Centro de Medicina Genómica, Hospital General Culiacán "Bernardo J. Gastélum", Juan Aldama s/n esq. con Edo. de Nayarit, CP. 80230, Col. Rosales, Culiacán, Sinaloa, México. E-mail: veronica06735@hotmail.com.

Artículo recibido el 30 septiembre de 2010

Artículo aceptado para publicación el 15 de febrero de 2011

Este artículo podrá ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y en www.hgculiacan.com

Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum"
Arch Salud Sin Vol.5 No.2 p.37-41, 2011

80.3% of all cases showed a numeric type and 19.7% presented a CA structural. The phenotype of patients was according to the clinical characteristics of each chromosome syndrome reported in the literature, as well as the distribution by sex and age groups. This study could highlight the most common clinical features for each syndrome that can serve as a reference for diagnosis of early and accurate way.

Keywords: Congenital malformations, phenotype-karyotype correlation.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MC) afectan a recién nacidos de todas las regiones del mundo, independientemente de sus características raciales y económicas;^{1,2} y de esta forma, contribuyen del 2 al 27% de la mortalidad infantil.^{1,2}

Si se considera la frecuencia de las MC externas, su frecuencia es aproximadamente, de un 2 a un 3% en recién nacidos (RN) vivos.^{3,4} Cifra que se eleva un 0.5% si se incluyen los defectos internos.⁵ Además, esta cifra se ve aumentada a un 3.5% si se consideran a todos los RN (tanto vivos como muertos). En cambio, la frecuencia de las MC externas en RN muertos llega a ser hasta de un 12%.^{3,4}

Por otro lado, la correlación fenotipo-cariotipo en diferentes casos puede variar en un amplio rango que comprende desde las manifestaciones completas de un síndrome cromosómico hasta un individuo fenotípicamente normal.⁶ La variación en la expresión de todas las anomalías entre individuos con el mismo síndrome etiológico es un fenómeno usual, excepto para aquellas características generales no específicas, por eso es inusual encontrar una anomalía dada en el 100% de los pacientes con el mismo síndrome etiológico.⁶

De esta manera, las alteraciones cromosómicas (AC) son una de las principales causas de malformaciones congénitas mayores en recién nacidos^{3,4} que afectan al menos al 7.5% de todas las concepciones (aunque la mayoría de estos casos son abortados espontáneamente), la frecuencia de las AC en recién nacidos es de un 0.6%,⁵ por lo tanto, la presencia de un síndrome malformativo o dismórfico es una de las principales indicaciones de realización de un cariotipo.^{4,7,8}

Así pues, tenemos que de 3 a un 4% de los nacimientos son asociados con una malformación congénita mayor, retraso mental o desorden genético; tasa que se ve aumentada al doble, a la edad entre los siete a ocho años, con la aparición de desórdenes genéticos de aparición o diagnóstico tardío.^{8,9}

El propósito de este estudio es determinar y resaltar las características fenotípicas que pudieran servir como referencia para facilitar el diagnóstico de las MC debido a una cromosomopatía y de esta manera, solicitar adecuadamente el estudio cromosómico del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron fenotípica y cariotípicamente a 126 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de MC atendidos en el Hospital General de Culiacán de los Servicios de Salud de Sinaloa, durante el periodo de diciembre de 2005 a septiembre de 2008, previo cuestionario realizado y firma de consentimiento informado.

El análisis citogenético se realizó en cultivos de linfocitos de sangre periférica heparinizada, estimulados con fitohemaglutinina e incubados por 72 horas.¹⁰ El análisis cromosómico se realizó por bandeado G con tripsina y giemsa (GTG),¹¹ donde se estudiaron rutinariamente al menos 15

células.

En todos los casos donde se encontraron translocaciones o cariotipos inusuales, se tomaron las muestras de ambos padres y sus cromosomas se analizaron.

Para la descripción del cariotipo se usó la nomenclatura de citogenética (ISCN).¹² En los casos mosaicos, el número de células analizadas fue aumentado a 100 metafases.

RESULTADOS

Se realizó un estudio del cariotipo de 126 pacientes, de los cuales 51 (40.5%) mostraron alguna anomalía cromosómica. Los 75 restantes, (59.5%) presentaron un cariotipo sin AC. De los cariotipos anormales, 41 (80.3%) presentaron AC de tipo numérico (ACN) y los otros 10 (19.7%) fueron por alguna alteración estructural (ACE) (**Figura 1**). En 28/41 casos, el 68.2%, se encontró la presencia de trisomía 21, incluyendo un mosaico. La frecuencia de la trisomía 18 fue del 14.6% (6/41), la monosomía del cromosoma X estuvo presente en el 12.1% de los casos (5/41). En esta última, 2 casos fueron mosaicos con la línea normal 46, XX. La trisomía 8 en mosaico con una línea normal estuvo presente en un caso representando el 2.4%. De igual manera, la trisomía 13 sólo se presentó en un caso.

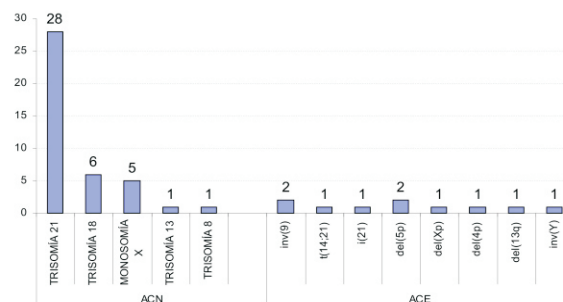


Figura 1. Distribución y tipo de alteraciones cromosómicas numéricas (ACN) y estructurales (ACE) encontradas.

De acuerdo a las ACE se encontraron la inversión del cromosoma 9 en dos casos representando el 20% de ellos. La trisomía 21 se presentó en dos casos también en el 20%, donde una de ellas fue una translocación (14;21) y la otra fue un isocromosoma 21q. La pérdida de 5p estuvo presente en dos casos (20%), uno por deleción 5p y el otro por un derivativo 5 producto de una t(5;13)(p13;q34). La pérdida de segmentos cromosómicos estuvo presente en un caso de cada una de las deleciones de Xp, 4p y 13q (éste último en mosaico) representando el 10% cada caso. De la misma forma, la inversión del cromosoma Y estuvo también presente en un caso (10%).

Al realizar la correlación fenotipo-cariotipo se encontró que los pacientes presentaban las características clínicas típicas de cada uno de los síndromes (**Figura 2**). Los pacientes con trisomía 21, tanto regular como por el i(21) y la t(14;21), presentaron las características típicas del síndrome Down sin

tener diferencias fenotípicas que se observaran entre las tres formas de presentación de la trisomía 21. Para esto, las características clínicas más frecuentes fueron la presencia de fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, pabellones auriculares displásicos, braquicefalia, clinodactilia del quinto dedo y boca abierta con macroglosia. Así también, los pacientes con trisomía 18 conocida como síndrome de Edwards, presentaron como fenotipo más frecuente los pabellones auriculares de baja implantación y microcefalia, ésta última presente en 4 de los 6 casos diagnosticados. A su vez, la trisomía 13 conocida como síndrome de Patau, tuvo como características clínicas recurrentes la microcefalia, microftalmia, labio y paladar hendido, así como malformaciones cardíacas. Un caso con delección de 13qter, cuyas características clínicas fueron variadas; sin embargo, algunas características clínicas similares a la trisomía 13 tales como la microftalmia, los pabellones auriculares displásicos y de baja implantación, la cardiopatía congénita y alteraciones gastrointestinales. Diferencias en el fenotipo fueron principalmente la microftalmia y el bajo peso al nacimiento.

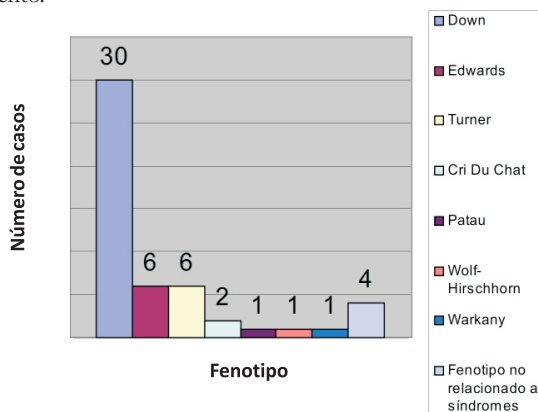


Figura 2. Relación fenotipo-cariotipo de los pacientes pediátricos con malformaciones congénitas.

El fenotipo más frecuente en el síndrome de Turner tanto por la monosomía X, como por la delección XP y el mosaico 45,X/46,XX fue la talla baja y el cuello corto y alado, así como la presencia de paladar ojival, pectus excavatum, nevos pigmentados y cúbitus valgus. En cuanto a las manifestaciones clínicas del síndrome de Cri Du Chat se presentaron como más frecuentes a la microftalmia, el hipertelorismo, los pabellones auriculares de baja implantación y la micrognatia. Cabe señalar que los dos casos encontrados fueron uno por delección de 5p y el otro con pérdida de 5p que provenía como producto de la t(5;13) paterna. Las diferencias clínicas entre ambos casos fueron que el primero presentó un puente nasal deprimido, pie equino varo y retardo psicomotor, mientras que el segundo presentó el puente nasal deprimido con cardiopatía congénita. Así también, el der(13)t(5;13) mencionado anteriormente, contiene una trisomía parcial de 13qter y se le encontraron características clínicas similares al Síndrome de Patau tales como la microcefalia, los pabellones auriculares de baja implantación y la cardiopatía congénita con CIV y PCA.

A su vez, las características clínicas del paciente con síndrome Wolf-Hirschhorn por delección de 4p fueron de tipo craneofaciales, cardiopatía y alteraciones funcionales como la

talla baja, el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual. Así también, se tuvo un paciente con trisomía 8 también conocido como síndrome de Warkany, tuvo como fenotipo la presencia de la cara larga y angosta, ptosis palpebral, el tronco largo, la campto y aranoctactilia, dificultades en el lenguaje así como el retraso psicomotor. Dos casos con inversión del cromosoma 9 tuvieron como manifestaciones clínicas similares la micrognatia y el cuello corto alado, sin embargo, la mayor parte del fenotipo fue diferente. Así también, la inversión del cromosoma Y estuvo presente en un caso, sólo con la presencia de hipospadias.

De acuerdo a la distribución por sexos tenemos que 23 fueron masculinos (M) y 28 femeninos (F). El síndrome Down estuvo presente en 17M:13F, el Edwards en 4F:2M, el síndrome Cri Du Chat 1M:1F y el Patau sólo en 1F. El síndrome de Wolf-Hirschhorn sólo en 1F y el síndrome de Warkany fue 1M. Ambos casos de la inversión 9 fueron F. La delección 13 fue en 1M. El síndrome Turner fueron 6F y la inversión del Y fue en 1M.

Por su parte, en la distribución por edad se encontró que el síndrome Down fue diagnosticado principalmente en la etapa de lactante y el síndrome de Edwards en recién nacidos. Los dos casos con Cri Du Chat fueron diagnosticados en la etapa de lactantes al igual que el caso con Wolf-Hirschhorn y la inversión del cromosoma Y. En cambio, dos casos con síndrome Turner fueron diagnosticados en la etapa de recién nacidos, uno en la etapa de preescolar, otro en la etapa escolar y dos en la adolescencia. El único caso de Patau fue diagnosticado en un recién nacido al igual que uno de los casos con inversión del 9. El otro caso con inversión del 9 se diagnosticó en etapa preescolar. Por último, el caso con síndrome de Warkany fue diagnosticado en la adolescencia.

DISCUSIÓN

En este estudio se les realizó el cariotipo a 126 pacientes diagnosticados con malformaciones congénitas de los cuales, en 51 de ellos (40.5%) se encontró alguna AC. Esta frecuencia difiere de las reportadas en la literatura cuya frecuencia fue del 22 y 25%.^{7,8} Estas diferencias pueden ser debidas a diferencias en el tamaño de la muestra y a la forma de selección de la muestra.

Así también, se determinó la frecuencia de acuerdo al tipo de AC encontrada y se obtuvo que las de tipo numérico (ACN) fueron las más frecuentes presentándose en el 80.3% de los casos y sólo un 19.7% correspondieron a las de tipo estructural (ACE). Dichas frecuencias fueron similares a las reportadas en otros estudios.^{7,8}

De acuerdo a la frecuencia de ACN, la trisomía regular del cromosoma 21 fue la que se presentó mayormente encontrándose en 28/41 casos, donde uno fue mosaico con una línea celular normal. La frecuencia de esta trisomía es de 1/700 recién nacidos vivos y debido a esto, es considerada la patología cromosómica más frecuente en el humano^{7,8} tal y como fue observada en este estudio cuyas características clínicas más frecuentes fueron a las dismorfias craneofaciales, por ejemplo las fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, los pabellones displásicos, la braquicefalia y las alteraciones a nivel cardiovascular. A su vez, el síndrome de Edwards debido a la trisomía regular del cromosoma 18 estuvo presente en 6 casos (14.6%) y está de acuerdo a la frecuencia reportada en la literatura.

literatura^{13,14} cuyas características clínicas más frecuentemente encontradas fueron la deficiencia mental en los pacientes, microcefalia e hipertonicidad sucediendo lo mismo en nuestro estudio. En cambio, el síndrome de Patau, cuya frecuencia es la tercera después de la trisomía 18 (1/12,000)¹⁴ en este estudio estuvo presente sólo en un caso (2.4%). Dichas diferencias pudieran deberse a que existieron casos en los que el paciente falleció antes de realizarle la toma de la muestra y fue imposible hacerle su cariotipo. Las características clínicas mayormente encontradas fueron la presencia de microcefalia, microftalmia, labio y/o paladar hendido y malformación cardíaca, todas ya reportadas en la literatura.¹⁴ En cuanto al síndrome de Turner se encontró en cinco casos por lo que la presencia de esta es similar a la reportada en la literatura^{15,16,17} y cuyo fenotipo más frecuente de este síndrome fueron la talla baja, el cuello corto y alado, el paladar ojival, pectus excavatum, nevos pigmentados y cubitus valgus.

En cuanto a las ACE, la presencia de la inversión del cromosoma 9, así como la pérdida de 5p se observaron en dos casos cada uno. Es importante señalar que la inversión del 9 es denominada como un cambio polimórfico debido a su presencia en más del 1% de la población; sin embargo, de acuerdo a las implicaciones clínicas que ésta pudiera ocasionar en los portadores de la misma es controversial ya que algunos autores la relacionan con un riesgo incrementado a presentar retraso mental o abortos múltiples y en otros reportes no determinan ninguna implicación fenotípica.^{18,19} La pérdida de 5p en uno de los casos fue por franca delección presentándose como síndrome Cri Du Chat. Sin embargo, el otro caso fue debido a que uno de los padres fue portador de una translocación (5;13) por lo que se presentó la pérdida de 5p, aunque también se encontró una trisomía parcial 13qter. Las características clínicas de este último paciente fue mayor a las encontradas en el síndrome Cri Du Chat, además de la presencia del puente nasal deprimido y el pie equino varo que son más características del síndrome de Patau. Otras ACE fueron la presencia de dos casos con características clínicas de síndrome Down, uno debido a la t(14;21) y el otro a la presencia del isocromosoma 21q, ambos con fenotipo similar a las trisomías 21 regular encontradas en las ACN. Un caso con fenotipo de síndrome Turner por delección de Xp fue encontrado con características clínicas similares a las encontradas por monosomía X. Un síndrome Wolf-Hirschhorn por pérdida 4p, una pérdida de 13qter y una inversión de Y también fueron encontrados dentro de las ACE. En todos los casos, las características clínicas correspondieron a las típicas de cada síndrome o alteración.

A su vez, la distribución de las malformaciones congénitas encontradas en los recién nacidos de este estudio fue más frecuente en el sexo femenino con un 54.9% de casos, hallazgo contrario al apoyado por las tasas de incidencia las cuales reportan que por cada 1000 recién nacidos vivos del sexo masculino, fueron 7.8 malformados y por cada 1000 del sexo femenino 6.5 fueron malformados, contribuyendo esto a la mayor mortalidad para recién nacidos del sexo masculino.² Estas diferencias pueden ser debidas al tamaño de la muestra o a diferencias en el tipo de población. En general la distribución por sexo en cada síndrome, estuvieron dentro de la reportada por la literatura.^{2,20}

El patrón de malformación en los infantes más típicos con trisomías 21, 18 y 13 es bastante característico¹³ y permite el diagnóstico clínico de parte del neonatólogo; ha sido ampliamente reportado que el diagnóstico se realiza en etapa de lactante cuando más tarde, como fue encontrado en nuestro estudio.

De acuerdo al diagnóstico clínico de las malformaciones típicas como las del síndrome Down, el de Edwards y el Patau, puede ser realizado fácilmente por el neonatólogo en etapa de lactante cuanto más tarde.¹³ A pesar de que en síndromes como el de Cri Du Chat y Wolf-Hirschhorn se requiere de más experiencia para diagnosticarse en etapa de lactantes,¹³ en nuestro estudio pudieron ser diagnosticados en esta etapa al igual que los síndromes típicos antes mencionados. En cuanto al síndrome Turner, ha sido reportado que la edad de diagnóstico es bimodal con un pico en la edad neonatal y otro en la etapa puberal.^{15,16} En nuestro estudio, dos pacientes fueron diagnosticadas en la etapa de recién nacidos, una en la preescolar, otra en la escolar y dos más en la adolescencia; por lo que es importante retomar la recomendación propuesta, de que cualquier niña con talla baja inexplicable debe ser evaluada para descartar el síndrome. Debido a que en algunos síndromes de muy baja frecuencia, como el síndrome de Warkany, que estuvo presente en nuestro estudio y fue diagnosticado hasta la adolescencia, sería necesario un examen clínico más minucioso y la solicitud de apoyo por el área de genética en presencia de cualquier malformación con el fin de realizar un diagnóstico y de esta manera el poder realizar el consejo genético adecuado temprano.

CONCLUSIÓN

La correlación fenotipo-cariotipo estuvo de acuerdo a lo esperado donde las características clínicas típicas estuvieron dentro de las reportadas en la literatura, así como la distribución de sexos y de los grupos etarios. Así también se pudieron determinar las características clínicas más frecuentes para cada síndrome que pudieran servir de referencia para realizar un diagnóstico más temprano y certero de cada uno de ellos. Todo esto, sin dejar a un lado la importancia trascendental de la realización del cariotipo en el paciente con malformaciones con el fin de tener las bases para la corroboración del diagnóstico y el consejo genético adecuado para cada caso específico.

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento al Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología (CECyT-Convocatoria 2005) del Estado de Sinaloa, por el financiamiento del proyecto de investigación "Frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con malformaciones congénitas atendidos en el Hospital General de Culiacán" a partir del cual, este trabajo fue obtenido. Así también, a los padres de los pacientes que siempre mostraron disposición durante el desarrollo de esta investigación.

Referencias

1. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I et al. Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. *An Esp Pediatr* 1996;45:635-638.
2. Hernández-Gutiérrez R, Alvarenga-Calidonio R. Frecuencia de malformaciones congénitas externas en recién nacidos de la unidad materno-infantil del hospital escuela. Factores de riesgo. *Rev med Post INAH* 2001;6:148-153.
3. Santos CB, Boy RT, Santos JM, Silva MPS, Pimentel MMG. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. *Genet Mol Biol* 2000;23:703-707.
4. Centeno Malfaz F, Beltrán Pérez AI, Ruiz Labarga C, Centeno Robles T, Macías Pardo J, Martín Bermejo M. Cromosomopatías recién nacidos malformados. *An Esp Pediatr* 2001;54:582-587.
5. Muñetón M, Ramírez C, Vásquez JL, Agudelo G. Estudios citogenético y morfológico en productos de aborto espontáneo procedentes de diferentes servicios de gineco-obstetricia de la ciudad de Medellín. *IATREIA* 1998;p.145-162.
6. Smith DW. Smith's recognizable patterns of human malformation. 1th. Edition. Ed. Elsevier 2006;p.22-23.
7. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992;29:103-108.
8. Ortiz AMR, Flores FG, Cardiel MLE, Lunas RC. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Ped* 2003;70:128-131.
9. Vega VA, Vizzuett MR. Frecuencia de malformaciones congénitas en un hospital general de tercer nivel. *Rev Mex Ped* 2005;72:70-73.
10. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford D. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613-616.
11. Caspersson T, Zech L, Johansson C. Differential Banding of alkylant fluorochromes in human chromosomes. *Exp cell Res* 1970;60:315-319.
12. Mitelman F. ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature. Ed. Karger, USA 1995.
13. Bissonette B, Luginbuehl, Marcianiak, Dalens B. Síndromes. Rapid Recognition and perioperative Implications. 1th. Edition. Ed. Mc Graw Hill 2006;801.
14. Pai GS, Lewandowski RC, Borgaonkar DS. Handbook of chromosomal syndromes. 1th. Edition. Ed. Wiley-Liss, 2006;p.198-202.
15. Massa G, Vanderschueren Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991;88:1148-1152.
16. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner,s syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-459.
17. Magenis RE, Breg WR, Clark KA, et al. Distribution of sex chromosome complements in 651 patients with Turner,s syndrome. *Am J Hum Genet* 1980;32:79A.
18. Rao BV, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9 (inv(9)(p12q13)): Its association with genetic disease. *Indian J Hum Genet (serial online)* 2006 (cited 2009 Feb 6);12:129-32. Available from: <http://www.ijhg.com/text.asp?2006/12/3/129/29856>.
19. Betz JL, Behairy AS, Rabionet P, Tirtorahardjo B, Moore MW, Cotter PD. Acquired inv(9): What is its significance?. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:76-78.
20. Castillo TS, Tobilla PL, Salazar CS, Daré NV, Sanz CP, López GF, Villaseca GC. Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenética. *Rev Chil Pediatr* 1994;65:210-214.