

## Turner증후군 환자의 세포유전학적 연구

한양대학교 의과대학 산부인과학교실

정 성 로

### Cytogenetic Studies of Turner Syndrome

Sung Ro Chung

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hanyang University*

#### = Abstract =

During the years 1983 to 1991, cytogenetic analysis was performed on 19 women with Turner syndrome in order to find out the incidence of symptoms and signs according to the classification of chromosome abnormalities.

1. All of them showed short stature and the mean height in 7 adults was  $140.71 \pm 5.26$  cm.
2. Among the 19 patients with Turner syndrome, 7 (36.8%) had 45,XO karyotype, 7 (36.8%) had 46, Xi (Xq), and remained 5 (26.3%) had mosaicism.
3. Five patients with mosaicism had 45,X/46,XX (2), 45,X/46, Xi (Xq) (2) and 45,X/47,XXX (1), respectively.
4. Patients with 45,XO and 46, Xi (Xq) had amenorrhea, whereas only 33% (1/3) of patients with mosaicism had amenorrhea. Total incidence of amenorrhea was 84.6% (11/13).
5. Abnormal external genitalia was detected in 63.6% of patients. The incidence of abnormality in patients with mosaicism was lower than that of other groups.
6. OMPC and deafness were detected in 3 of 19 patients.
7. Two cases of cardiovascular abnormalities were found in patients with 45,XO.

This study suggests that genetic counselling according to the classification of chromosomal abnormalities could be needed in patients with Turner syndrome.

#### 서 론

1938년 Henry Turner가 단신, 물갈퀴 모양의 목(webbing of neck), 성적 유아성(infantilism), 목덜미를 덮고 있는 낮은 후두발선(low posterior hairline)과 외번주(cubitus valgus) 등이 있는 여성을 보고하였다. 비슷한 시기에 Ullrich와 Bonenevie가 각각 사람과 쥐에서 보고하였으므로 초기 문헌에는 터너증후군을 bonnevie-Ullrich 또는 Ullrich-Turner증후군이라고 기술하였다.

터너증후군은 그 빈도가 2,500-5,000출생 여아중 1명(Turner, 1938; Fird et al., 1959)으로

상당히 흔한 염색체 이상질환이다. 대부분이 성인이 되어서 단신(short stature), 불임증, 원발성 무월경과 성적발육부진등이 나타난 후에야 병원을 방문한다. 특징적인 임상증상과 핵형 검사에 의한 조기진단은 치료를 빨리 시작 하므로서 성장을 돕고 2차성징(secondary sexual development)도 나타나게 할 수 있으며 환자와 그 가족에게 적절한 유전상담을 할 수 있게 한다.

터너증후군에서 나타나는 X 염색체의 구조적 이상은 장암 또는 단암의 결실, 환 염색체(ring chromosome)와 등완 염색체(isochromosome)이다. 이들 예에서는 바아소체(barr body) 검사가 양성으로 나타나므로 두개의 증후군의

진단에 바아소체 검사만을 이용하는 것은 오진하기 쉬우므로 핵형분석이 필요하다. 핵형이 일염색체성(monosomy) 또는 모자이크(mosaicism) 형태인가에 따라 증상의 정도가 달라진다(Snider & Solomon, 1974).

본 연구는 터너증후군 환자의 핵형을 조사하였고 핵형의 형태에 따라 분류하여 보았다.

### 연구대상 및 방법

본 연구는 1983년 4월 1일부터 1991년 10월 31일까지 한양대학병원을 방문하여 염색체 검사상 터너증후군이 확진된 19예를 대상으로 하였다. 핵형검사는 대상자의 말초혈액을 채취한 후 G밴딩법(Seabright, 1973)을 시행하였으며, 필요에 따라 G밴딩법(Sumner, 1972)을 추가하였다. 핵형 표시는 ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 1978)에 의하였다. 일염색체성, 등완염색체, 그리고 모자이크 형태의 핵형에 따라 그 증상의 빈도를 알아보았다. 증상의 빈도는 진료기록의 내용을 중심으로 하여 조사하였다.

### 결 과

연구대상 19예의 핵형은 표 1과 같고 이들의 연령은 4/12세로부터 31세까지였으며 기록되어 있는 성인 7예의 평균키는  $140.71 \pm 5.36$  cm였다. 기록되어 있었던 7예중 1예만이 모자이크 형태여서 일염색체성과 신장을 비교하기는 어려웠다(표 1).

연구대상 19예를 핵형에 따라 분류해 본 결과 45,XO의 일염색체성군이 7예(36.8%), X염

**Table 2.** Classification according to karyotypes in 19 cases of Turner syndrome

Karyotype	No.	%
45,XO	7	36.8
46, Xi (Xq)	7	36.8
Mosaicism	5	26.3
45, X/46, XX	2	10.5
45, X/46, Xi (Xq)	2	10.5
45, X/47, XXX	1	5.3
Total	19	100

**Table 1.** Chromosome studies in Turner syndrome

No.	Name	Age (yr.)	Height (cm)	Karyotypes
1	KH Koo	4/12	63.3	45, XO/46, XX
2	MS CHung	24		46, XX/45, XO (1 : 2)
3	YS Yoo	22	134*	46, Xi (Xq)
4	SR No	29		45, XO
5	KJ Chun	24	145*	45, XO
6	HS Kim	25		46, Xi (Xq)
7	OJ Byun	31		45, XO
8	BS Han	27		46, Xi (Xq)
9	KH Han	13	132	46, Xi (Xq)
10	MK Cho	19		45, XO
11	HS Lee	29	142*	45, XO/47, XXX
12	HS Oh	9	117.5*	46, Xi (Xq)
13	SJ Chung	19	145*	45, XO
14	SJ Park	12		46, Xi (Xq)
15	SJ Lee	11	117.5	45, XO/46, Xi (Xq)
16	KS Cho	28	131*	46, Xi (Xq)
17	KM Sa	21	145*	45, XO
18	MS Sung	18	143*	45, XO
19	AJ Son	1	74.2	45, XO

\* : Mean of height in 7 adult cases :  $140.71 \pm 5.36$  cm.

**Table 3.** Clinical findings in chromosomal variants of Turner syndrome\*

No. of patients	45, XO	46, Xi (Xq)	Mosaicism	Total
	7	7	5	19 (%)
Short stature	6/6	7/7	4/4	17/17 (100)
Amenorrhea	6/6	4/4	1/3**	11/13 (84.6)
Nipple abnormalities	3/4	4/5	1/3	8/12 (75.0)
Abnormal external genitalia	4/5	2/3	1/3	7/11 (63.6)
Webbing of neck	3/5	2/4	2/4	7/13 (53.8)
Edema of hand and feet	1/5	1/5	1/4	3/14 (21.4)
OMPC, Deafness	0/7	2/7	1/5	3/19 (15.8)
Cardiovascular abnormalities	2/7***	0/7	0/5	2/19 (10.5)

\* : Total number in which clinical observation was made relative to total in which the finding was mentioned. \*\* : Two patients (45, XO/46, XX and 45, XO/47, XXX) had oligomenorrhea.

\*\*\* : A case died from coarctation of aorta.

색체 장암 (long arm)의 등완염색체 46, Xi (Xq) 군이 7예 (36.8%), 그리고 모자의 형태군이 5예 (26.3%)였다. 모자의 형태 5예는 45, X/46, XX, 45, X/46, Xi (Xq)와 45, X/47, XXX로서 각각 2예 (10.5%), 2예 (10.5%)와 1예 (5.3%)였다 (표 2).

표 3은 분류된 핵형에 따라 나타나는 임상적 증상의 발현빈도를 보여주고 있다 (증상의 발현빈도는 진료기록의 내용을 토대로 하였음). 단신은 모든 예에서 나타났다. 무월경은 45, XO와 46, Xi (Xq)의 핵형군에서는 모든 예가 그리고 모자의 형태에서는 3예중 1예가 발생되어 총 84.6% (11/13)의 무월경빈도를 보였다. 모자의 형태 3예중 월경을 보였던 2예의 핵형은 각각 45, XO/46, XX와 45, XO/47, XXX였다. 젖꼭지힘줄 등 젖꼭지 이상은 45, XO군과 46, Xi (Xq)군이 4예중 3예와 5예중 4예, 그리고 모자의 형태군이 3예중 1예로 총 75.0% (8/12)의 이상빈도를 보였다.

외성기 이상의 빈도는 총 63.6%를 보였는데 모자의 형태군 (1/3)이 45, XO군 (4/5)과 46, Xi (Xq)군 (2/3)보다 빈도가 낮았다. 물갈퀴 모양의 목과 손발의 부종의 총 빈도는 각각 53.8%와 21.4%로 각 핵형군간에 이들 증상의 빈도는 비슷하였다. 중이염과 귀머거리가 연구대상 19예중 3예가 있었는데 이들 3예는 46, Xi (Xq)군 2예와 모자의 형태군 1예였다. 심혈관 계통 이상 2예는 모두 45, XO군에서 있었는데 이중 1예는 대동맥 협착 (coarctation of aorta)으로 1세때 사망하였다.

## 고 찰

터너증후군을 정확히 진단하는데 몇가지 어려운 점이 있다. 터너증후군의 핵형은 매우 다양하므로 많은 예가 구강도말검사상에서 바아소체 (Barr body)를 보일 수 있고, 그 증상이 매우 다양하게 나타난다. 터너증후군과 비슷한 증상이 있으나 핵형은 정상이고 생식선 발육부전 (gonadal dysgenesis)은 없을 수 있다. 그리고 정상핵형을 보이면서 생식선 발육부전과 성적 유아성을 나타내는 타질환들이 있을 수 있다. 이러한 진단의 어려움은 환자의 치료에도 심각한 문제를 일으킨다. 따라서 터너증후군의 진단은 대개 단신, 난소 부전증 (ovarian failure)을 포함한 터너증후군의 증후군의 특징적인 소견과 X염색체의 핵형에 이상이 있을 때만 국한되어야 한다. 본 연구에서 19예 모든 예가 X염색체의 핵형에 이상이 있었다.

터너증후군에서 특징적인 염색체의 형태는 X염색체 한개가 비정상인 데에 있다. 즉, 두개의 X염색체중 하나가 완전히 없거나 구조적 이상이 있으며 간혹 모자의 형태를 나타낼 때도 있다. 터너증후군 환자의 52.1% (Kleczkowska et al., 1990), 53.33% (Lebl et al., 1991)와 54.54% (Vignetti et al., 1990)가 45, X의 핵형을 갖고 있는 것으로 보고되어 있다. Hassold 등 (1990)과 Jacobs 등 (1991)은 세포 및 분자유전학으로 45, X 터너증후군 환자의 X염색체가 각각 80.3%와 69%에서 어머니측에서 기원하였고 소실된 X염색체 한개는 대부분 감수분열 짝짓기 할 때 아버지측에서 발생하였다고 하였다.

본 연구에서도 모든 환자가 X염색체중 하나가 완전히 없거나 구조적 이상이 확인되었으나 45,XO핵형은 36.8%로 상기 보고자들보다 빈도가 낮았다. Kleczkowska등(1990-A)은 터너증후군의 15.5%가 모자익 형태로서 그중 45X/46XX가 10.9%, 그리고 45,X/47XXX와 그외의 모자익 형태가 4.6%라고 보고하였다. 국내의 문동(1985)은 모자익 형태가 터너증후군 환자중 69.4% (57/82)로 대부분을 차지한다고 하였다. 모자익 형태의 세포가 어느 한 기관에만 국한된 예가 있는데 이럴 경우 다른 정상 기관에서 채취한 핵형검사는 정확한 진단이 아니다. 본 연구에서 모자익 형태의 빈도는 전체중 26.3%로서 상기한 보고자들중 전자보다는 약간 높았으나 후자보다는 상당히 낮았다.

터너증후군 환자에서 단신이 가장 흔한 임상 소견이다. Vignetti등(1991)은 모자익 형태의 터너증후군 환자는 45,X핵형의 환자와 비교하여 선천성 기형 빈도는 차이가 없으나 생식선(gonadal)기능은 더 좋고 신장도 더 크다고 보고하였다. 본 연구에서는 기록되어 있었던 7예중 1예만이 모자익 형태에서 다른 염색체군과 비교하기는 어려웠다. 터너증후군 환자의 평균 성인키는 독일인 146.8±6.8cm, 이탈리아인 143.4±7.7cm, 프랑스 및 미국인 143cm로, 그리고 일본인이 138cm로 보고되어 있으며(Ranke, 1990), 한국인은 143.3±5.66cm로 일본보다는 크고 이탈리아, 프랑스, 그리고 미국 백인과 비슷한 것으로 알려져 있다(한현석, 1991). 본 연구에서 모자익 형태를 포함한 모든 예에서 키가 작았으며 평균 성인키가 140.71±5.36cm로 일본인보다는 크지만 타저자들의 보고한 신장치보다는 작았다.

본 연구에서 물갈퀴 모양의 빈도는 53.8%로서 각 핵형군간에 빈도는 차이는 없었다. Thomson등(1990)과 Miller등(1990)은 이들 환자에 대하여 수술적 교정술을 적용하여 성공한 예를 보고하였다.

터너증후군 환자에서 심혈관 기형은 흔히 있을 수 있다. Noonan( Noonan)증후군과 달리 병변은 주로 좌측편향(left-sided)이다. 즉 대동맥의 낭포성 내측괴사(cystic medial necrosis)로 인하여 대동맥협착(coarctation of the aorta), 승포판막 탈출(mitral valve prolapse), 해리성 대동맥류(dissecting aortic aneurisms) 이첨 대동맥 판막(bicuspid aortic valves)등이 나타나며 이중 대동맥협착이 가장 많다(Subraman-

iam, 1989; Moore et al., 1990; Kral et al., 1990). 본 연구에서 심혈관계통 이상 2예는 모두 45,X군에서 발견되었고 이중 1예는 대동맥협착이었다.

본 연구에서 중이염과 귀머거리가 19예중 3예에서 발견되었는데 이들 3예는 46, Xi(Xq)군 2예와 모자익군 1예였다. Watkin(1989)과 Sculerati등(1990)은 터너환자가 중이염 및 귀머거리의 빈도가 높을 수 있으므로 여기에 관한 검사가 필요하다고 하였다.

터너증후군의 소년과 정상 지적수준을 갖고 있는 점이 다운증후군의 환자가 정신박약을 나타내는 것과 틀린다고 알려져 있다. 그러나 단신과 미숙아적인 용모 때문에 학교에서는 1년 이상 아래 학년으로 취급하게 된다.

단신, 성적발육부진, 무월경과 불임 등에서 오는 정신적 문제점이 있을 수 있고 환자의 22.9%에서 정신발육이 늦어질 수 있으며(Kleczkowska et al., 1990-B) 18.5%에서는 그 정도가 중등도이거나 심하다(Fryns et al., 1990).

터너환자의 외성기는 어린이 것과 같고 내성기는 난소가 비정상적이지만 여자이다. 거드랑이 털과 음모는 대개 있지만 숯이 적다. 무월경과 불임이 대부분이다. 터너증후군 태아는 임신 첫 삼분기(first trimester)에 정상적인 난소의 외모를 보이나 그후 원시 배아세포(primitive germ cell)는 난자형성 과정중에 퇴화되어 버리고 남아있는 난자들도 빠른 속도로 폐쇄(atresia)되어 난소는 출생시에 간질섬유증(stromal fibrosis)으로 된다. 이와 같은 사실은 두개의 정상 X염색체가 있어야 난자가 정상발육 한다는 것을 암시한다. 모자익 현상을 갖고 있는 환자는 난소 소퇴(ovarian failure)의 시기와 그 정도가 매우 다양하게 나타날 수 있다. 난소가 기능이 없다는 생리적, 임상적 증거를 10-12살까지 알 수 있는 것이 일반적이다. 5-10%환자는 충분한 에스트로젠 분비로 유방발육을 시작하며 이들중 일부는 초경도 나타나게 되나 성인이 되어서 규칙적 월경이 있는 예는 드물다. 부신 안드로젠분비가 적어도 10살까지 정상이므로 거드랑이 털과 음모가 나타나는데 이것을 보고 난소가 기능을 발휘하는 것으로 착각하기 쉽다(Takano et al., 1990).

본 연구에서 환자중 무월경의 빈도는 84.6%로 대부분이었다. 그러나 45,XO와 46, Xi(Xq)

핵형군의 모든 예가 무월경을 나타내는데 비하여 모자익 형태의 환자군에서는 3예중 1예만이 발생되어 예후가 보다 좋다고 사료되었다. 그리고 젓꼭지함몰 등 젓꼭지 이상과 외성기 이상의 빈도에서는 45,XO군과 46, Xi(Xq)군에 비하여 모자익 형태군이 낮았음을 알 수 있었다. 45,X핵형을 가진 환자가 임신에 성공하였다는 몇개의 보고(Kaneko et al., 1990)가 있으며 X염색체의 구조적 이상 또는 모자익 현상을 가진 예가 임신하였다는 보고(Meyer et al., 1989; Varela et al., 1991)는 보다 많다. 모자익 현상의 터너환자는 정상적인 성적발육과 배란할 수 있게 하는 적절한 수의 정상세포를 가졌다고 짐작할 수 있다.

이상의 결과 터너증후군 환자의 효과적인 대책은 염색체 형태분류등 우선 적절한 진단을 내려야 하고 터너환자의 해부학적, 내분비학적, 정신적으로 올 수 있는 결과들에 대하여 충분히 예측한 후 부모와 상담하여야 할 것으로 사료되었다.

## 결 론

본 연구는 1983년 4월 1일부터 1991년 10월 31일까지 한양대학병원을 방문하여 염색체 검사상 터너증후군이 확진된 19예를 대상으로 하여 핵형을 분류하였고 그 형태에 따라 증상의 빈도를 알아보았다.

1. 단신은 모든 예에서 나타났으며 기록되어 있는 성인 7예의 평균키는  $140.71 \pm 5.36$  cm였다.
2. 연구대상 19예중 45,XO의 일염색체성 군이 7예 (36.8%), 46, Xi(Xq)군이 7예 (36.8%), 그리고 모자익 형태군이 5예 (26.3%)였다.
3. 모자익 형태 5예는 45, Xi/46, XX, 45, X/46, Xi(Xq)와 45, X/47, XXX로서 각각 2예 (10.5%), 2예 (10.5%)와 1예 (5.3%)였다.
4. 무월경은 45,XO와 46, Xi(Xq)의 핵형군에서는 모든 예가 그리고 모자익 형태에서는 3예중 1예가 발생되어 총 84.6% (11/13)의 무월경 빈도를 보였다.
5. 모자익 형태 3예중 월경을 보였던 2예의 핵형은 각각 45,XO/46, XX와 45,XO/47, XXX였다.
6. 젓꼭지함몰 등 젓꼭지 이상은 45,XO군과 46, Xi(Xq)군이 75% (3/4)와 80% (4/5), 그리고 모자익 형태군이 33% (1/3)로 총 75.0% (8/12)의 이상빈도를 보였다.

7. 외성기 이상의 빈도는 총 63.6%를 보였는데 모자익 형태군 (1/3)이 45,XO군 (4/5)과 46, Xi(Xq)군 (2/3)보다 빈도가 낮았다.

8. 물갈퀴 모양의 목과 손발의 부종의 총 빈도는 각각 53.8%와 21.4%로 각 핵형군간의 이들 증상의 빈도는 비슷하다.

9. 중이염과 귀머거리가 19예중 3예로 46, Xi(Xq)군 2예와 모자익 형태군 1예였다.

10. 심혈관 계통이상 2예는 모두 45,XO군이였다.

이상의 결과로 터너증후군 환자의 유전상당은 핵형의 분류에 따라 되어져야 할 것으로 사료되었다.

## 인 용 문 헌

- Ford CE, Jones KW, Polandi PE, de Almeida JC, Briggs JH: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959, 1, 711-713.
- Fryns JP, Kleczkowska A, Van Den Berghe H: High incidence of mental retardation in Turner syndrome patients with ring chromosome X formation. *Genet-Couns* 1990, 1, 161-165.
- 한헌석, 신동주, 김희주, 문형로: 한국 Turner증후군 환자의 자연성장에 관한 고찰. 대한의학회지, 1991, 1331-1336.
- Hassold T, Arnovitz K, Jacobs PA, May K, Robinson D: The parental origin of the missing or additional chromosome in 45,X and 47, XXX females. *Birth-Defects* 1990, 26, 297-304.
- Hindmarsh PC: Treatment of growth hormone insufficiency. *Dev-Pharmacol-Ther* 1990, 15, 149-152.
- ISCN: An International System of Human Cytogenetic Nomenclature. *Cytogenet Cell Genet* 1978, 21, 309.
- Jacobs PA, Betts PR, Cockwell AE, Crolla JA, Mackenzie MJ, Robinson DO, Youings SA: A cytogenetic and molecular reappraisal of series of patients with Turner's syndrome. *Ann hum Genet* 1990, 54, 209, 223.
- Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M: Turner's syndrome-review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome.

- Gynecol Obstet Invest* 1990, 29, 81-87.
- Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H: Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet-Couns* 1990-A, 1, 227-233.
- Kleczkowska A, Kubien E, Dmoch E, Fryns JP, Van den Berghe H: Turner syndrome: II. Associated anomalies, mental performance and psychological problems in 218 patients diagnosed in Leuven in the period 1965-1989. *Genet-Couns* 1990-B, 1, 241-249.
- Kral J, Musilova J, Hradec J, Petrasek J, Michalova K: Disorders of the cardiovascular system in Turner's syndrome. *Cas Lek Cesk* 1990, 129, 806-809.
- Lebl J, Geotz P, Hurtova M, Klabochova J, Losan F: Diagnosis of Turner's syndrome 1965-1989: karyotype, age at diagnosis and determining signs. *Cest-Pediatr* 1991, 46, 214-219.
- Meyer L, Birkhauser M, Buhler E, Pavic N: Fertility and Turner mosaicism syndrome. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1989, 49, 825-829.
- Moore JW, Lirby WC, Rogers WM, Poth MA: Partial anomalous pulmonary venous drainage associated with 45,X Turner's syndrome [see comments] *Pediatrics* 1990, 86, 273-276.
- 문신용, 정영훈, 차상현, 박태동, 이진용, 장윤석, 송정자, 최규완: 한국인 Turner증후군의 세포유전학적 연구. 대한불임회지, 1985, 12, 99-108.
- Miller LB, Kanter M, Wolfort F: Treatment of webbed neck in Turner's syndrome with tissue expansion. *Ann Plast Surg* 1990, 24, 447-450.
- Page LA, Beaugard LJ, Bode HH, Beitins IZ: Hypothalamic-pituitary-ovarian function in menstruating women with Turner syndrome (45,X). *Pediatr-Res* 1990, 28, 514-517.
- Ranke MB, Rosenfeld R: Turner's syndrome and growth-promoting therapies. Highlight from an International workshop held in Frankfurt, 1990.
- Sculerati N, Ledesma-Medina J, Finegold DN, Stool SE: Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 1990, 116, 704-707.
- Seabright M: Improvement of trypsin method for banding chromosome. 1973, 1, 1249.
- Snider M, Solomon I: Ultimate height in chromosomal gonadal dysgenesis without androgen therapies. *Am J Dis Child* 1974, 127, 673-674.
- Subramaniam PN: Turner's syndrome and cardiovascular anomalies: a case report and review of the literature. *Am J Sci* 1989, 297, 260-262.
- Sumner AT: A simple technique for demonstrating centromeric hetero-chromatin. *Exol Cell Res* 1972, 75, 304.
- Takano K, Shizume K, Hibi I: Treatment of 94 patients with Turner's syndrome with recombinant human growth hormone (SM-9500) for two-year--the results of a multicentric study in Japan. Committee for the Treatment of Turner's Syndrome. *Endocrinol Jpn* 1989, 36, 569-578.
- Therman E, Susman B: The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum-Genet* 1990, 85 (2), 175-183.
- Thomson SJ, Tanner NS, Mercer DM: Web neck deformity; anatomical considerations and options in surgical management. *Br J Plast Surg* 1990, 43, 94-100.
- Turner HH: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938, 23, 566-574.
- Vignetti P, Brinchi V, Bruni L, Rizzuti A, Tarani L, Tozzi MC: Turner syndrome. Cytogenetic analysis of 165 patients with Turner syndrome. 1st report. *Minerva Pediatr* 1990, 42, 25-27.
- Varela M, Shapira E, Hyman DB: Ullrich-Turner syndrome in mother and daughter: prenatal diagnosis of a 46,X, del(X) (p21) offspring from a 45,X mother with low-level mosaicism for the del(X) (p21) in one ovary. *Am-J-Med-Genet* 1991, 39, 411-412.
- Vignetti P, Tarani L, Cives C, Bruni L, Tozzi MC, Pasquino AM: A clinical and cytogenetic

study of 50 women with Turner syndrome.  
Considerations of the problem of pregnancies  
in these patients. Part 2. *Minerva-Pediatr*

1991, 43, 295-304.

Watkin PM: Otolological disease in Turner's  
synrome. *J Laryngol Otol* 1989, 103, 731-738.

---