

Nadir Görülen Bir Turner Sendromu Karyotipi: 45,X/47,XXX

A Rare Karyotype of Turner Syndrome: 45.X/47.XXX

Ayça Altıncık, Gönül Çatlı, Korcan Demir, Ayhan Abacı, Elçin Bora*, Derya Erçal*, Ece Böber

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



Özet

Turner sendromu (TS) boy kısalığı, gonadal disgenezi, renal ve kardiyak anomaliler ile karakterize ve sıklıkla 45,XO karyotipinin bir sonucu olarak gelişen kromozomal bir bozukluktur. TS'nede spontan menarş olasılığı %10 iken, fertilitate olasılıkları ise çok daha düşüktür. 45,X/47,XXX mozaizmi TS'li olguların %1-%4'ünü oluşturmaktadır. Bu karyotipe sahip bireylerde spontan menarş ve fertilitate olasılığı daha yüksek olup, boy kısalığı ve renal anomali sıklığı ise diğer tiplerden daha nadirdir. On üç yaşında kız olgu iki yıldır uzamada yavaşlama ve yaşlılarından kısa olması nedeniyle polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde boyu 135 cm (-3,3 SDS), ağırlığı 32 kg (-2,3 SDS), Tanner evrelemesine göre meme gelişimi ve pubik kıllanması evre 3, dirsekte geniş taşıma açısı ve düşük ense saç çizgisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri normaldi. Kemik yaşı 11 yaş ile uyumlu bulundu. FSH 5,99 mIU/mL, LH 2,94 mIU/mL ve E2 <20 pg/mL olarak saptandı. Karyotip analizi 45,X/47,XXX olarak raporlandı. Renal anomalisi olmayan olgunun ekokardiyografisinde minimal mitral yetmezlik dışında patolojik bulgu saptanmadı. Ders başarısı düşük olan olgunun yapılan WISC-R testinde IQ puanı 68 olarak saptandı. Rekombinan insan büyüme hormonu (RhGH) tedavisi başlanan olgunun 13 yaş 6 aylık iken spontan menarş oldu. Bu olgu sunumu ile (i) TS'nede nadir görülen bu mozaizmin (45,X/47,XXX) klinik özelliklerini, (ii) pubertal bulguları normal olsa dahi boy kısalığı ile başvuran tüm kız olgularda karyotip analizinin yapılarak mozaik Turner sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekliliği vurgulanmak istenmiştir. (Güncel Pediatri 2014;1:43-7)

Anahtar kelimeler

Turner sendromu, boy kısalığı,
45,X/47,XXX

Key words

Turner syndrome, short stature,
45.X/47.XXX

Geliş Tarihi/Received : 26.02.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 22.07.2013

DOI:10.4274/jcp.02996

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ayhan Abacı, Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi
Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 60 76
E-posta: ayhanabaci@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder, which mostly results from a 45,XO karyotype and is characterized with short stature, gonadal dysgenesis, renal and cardiac abnormalities. The probability of spontaneous menarche in TS is 10%, while the probability of fertility is too low. The frequency of 45,X/47,XXX mosaicism in TS has been reported as 1%-4%. Cases with this karyotype were reported to have higher rates of spontaneous menarche and fertility with a lower incidence of short stature and renal abnormalities. A thirteen year-old girl was admitted to our clinic with the complaints of decreased height velocity for the last two years and short stature compared to peers. On physical examination, her height was 135 cm (SD score -3.3) and weight was 32 kg (SD score -2.3) with breast development and pubic hair consistent with Tanner stage III. She also had an increased carrying angle of the elbow and low nuchal hairline. Remaining systemic physical examination was normal. Laboratory evaluation revealed normal complete blood count, renal, hepatic, and thyroid function test results. Bone age

was consistent with 11 years. FSH was 5.99 mIU/mL, LH 2.94 mIU/mL, and E2 <20 pg/mL. The result of karyotype analysis was reported to be 45.X/47.XXX. She had no renal abnormality and echocardiogram revealed no pathological finding except minimal mitral valve regurgitation. WISC-R intelligence test was performed due to poor school skills and her IQ score was reported as 68. Recombinant human growth hormone treatment was started and at follow up, she had spontaneous menarche at the age of 13.5 years. With this report, it was aimed to emphasize i) the clinical features of this rare 45.X/47.XXX mosaicism and ii) the necessity of considering mosaic Turner syndrome in differential diagnosis and determining karyotype in all girls with short stature despite normal pubertal development. (The Journal of Current Pediatrics 2014;1:43-7)

Giriş

Turner sendromu (TS), 2500–4000 doğumda bir görülen, X kromozomunun birinin kaybı veya yapısal anomalisi ile karakterize kromozomal bir bozukluktur. Sendromun başlıca klinik özelliklerini boy kısalığı, gonadal yetersizlik, renal ve kardiyak anomaliler oluşturmaktadır. Düşük ense saç çizgisi, geniş taşıma açısı ve yele boyun gibi dismorfik özellikler diğer klinik bulgularıdır (1,2).

Sendroma neden olan karyotipik anomaliler içerisinde en sık monozomi X (45,X) görülürken, bunu mozaik karyotipler (45,X/46,XX, 45,X/47,XXX vs) ve X kromozomunun yapısal anormallikleri (izokromozom X (i(X)), ring X (r(X)) takip eder (1,3-5).

TS'lu olgularda gonadın gelişim kusuruna bağlı olarak sıklıkla pubertal gelişim olmaz. Temel başvuru nedenleri, boy kısalığı, primer amenore ve infertilitedir. Spontan pubertal gelişim çeşitli çalışmalarda %5-%16 arasında bildirilmiş olup spontan puberteye girenlerin ancak bir kısmında menarş, düzenli menstruasyon ve fertilitate gözlenir. Mozaik karyotipe sahip bireylerin spontan puberte ve fertilitate olasılığı daha yüksek olarak bildirilmiştir (6-8).

Bu olgu raporunda pubertal gelişim bulguları ve spontan menarşi olan, boy kısalığı nedeniyle başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda literatürde çok nadir rapor edilen 45,X/47,XXX karyotipe sahip TS tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

On üç yaş 6 aylık kız hasta, iki yıldır daha belirgin olan boy uzamasında yavaşlama ve boyunun yaşlılarından kısa olması nedeniyle Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvurdu.

Özgeçmişinden, normal spontan vajinal yol ile miadında, doğum ağırlığı 3750 gr olarak doğduğu, daha önce de başka bir merkezde boy kısalığı nedeniyle tetkik edildiği, insülin tolerans testine (İTT) zirve büyüme hormonu yanıtının 0,07 ng/mL saptandığı ve hipofiz

manyetik rezonans görüntülemesinin normal olduğu öğrenildi. Anne ve babası arasında ikinci dereceden akrabalık olup, sağlıklı iki erkek kardeşi mevcuttu.

Fizik muayenesinde; boyu 135 cm (-3,3 SDS), ağırlığı 32 kg (-2,3 SDS), vücut kitle indeksi 17,5 kg/m² (-0,51 SDS) idi. Tanner evrelemesine göre meme gelişimi ve pubik kıllanması evre 3 olarak değerlendirildi. Turner stigmaları açısından değerlendirildiğinde, geniş taşıma açısı (kubitus valgus) ve düşük ense saç çizgisi saptandı. Diğer sistemlerin muayenesinde ek patolojik bulgu saptanmadı. Hedef boyu 157 cm (-0,94 SDS) olarak hesaplandı.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikleri, idrar ve gaita incelemeleri, tiroit fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Çölyak antikorları negatifti. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 11 yaş ile uyumluydu. Pelvik ultrasonografisinde (USG) uterus 37x23x70 mm boyutunda, sağ over 14x15x19mm boyutunda, sol over 22x17x24 mm boyutunda saptandı.

Boy kısalığı nedeniyle yapılan büyüme hormonu (BH) uyarı testlerinde (İTT ve L-DOPA testinde sırasıyla 6,4 ng/mL ve 7,9 ng/mL) zirve BH yanıtları düşük saptandı. TS düşündürülen fenotipik özellikleri olması nedeni ile bakılan FSH:5,99 mIU/mL (N:2,5-7,04), LH:2,94 mIU/MI (N:0,1-12), E2<20 pg/mL olarak saptandı. Periferik kandan, yüksek rezolüsyonlu GTL bantlama tekniği ile yapılan karyotip analizi mos 45,X(8)/47,XXX(42) olarak raporlandı. Olgunun fenotipi TS ile uyumlu olduğundan, mozaiklik açısından başka bir dokudan karyotip analizi yapılmasına gerek duyulmadı.

TS'de görülen renal ve kardiyak anomaliler açısından yapılan renal USG normal, ekokardiyografisinde minimal mitral yetmezlik saptandı. Ders başarısı düşük olan olgunun yapılan WISC-R testinde IQ puanı 68 olarak bulundu.

Hastaya, 14 yaşında 50 µg/kg/gün dozunda büyüme hormonu (BH) tedavisi başlandı. BH tedavisinin birinci

ayında spontan menarşi oldu. İzlemede, tedavinin altıncı ayında 1 cm boy kazanımı olan olgunun büyüme hormon dozu 66 µg/kg/gün dozuna çıkarıldı. BH tedavisinin ikinci yılında (16 yaşında) büyüme hızı 4,62 cm/yıl olan hastanın boyu 147,4 cm (-2,34 SDS) ölçüldü, pubertesi Tanner evre 5 olarak değerlendirildi. Hastanın menstruel siklusları halen düzenli olarak devam etmektedir.

Tartışma

TS, kadınlarda en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisidir. Yenidoğan döneminde el ve ayak sırtında lenf ödem, düşük ense saç çizgisi, yele boyun gibi klinik özellikler ile tanı alırken, prepubertal dönemde boy kısalığı, adolesan dönemde bu bulgulara ilave olarak pubertal gecikme (meme gelişiminin olmaması, primer amenore) nedeniyle araştırılırken tanı almaktadırlar (1,2). Otoimmün hastalıklar ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları sendroma eşlik eden diğer bulgular arasındadır (9). Klinik özelliklerin oldukça geniş bir yelpazeye sahip olması nedeniyle olgular doğumdan sonra puberteye kadar herhangi bir yaşta tanı alabilirler (1,2). Bu olgumuz da pubertal dönemde boy kısalığı etiyojisi nedeniyle araştırılırken tanı almıştır.

TS'ye neden olan kromozomal anomaliler arasında en sık (%40-%50) görüleni X kromozomunun izole monozomisidir (45,X). İkinci sıklıkla mozaik karyotipler görülür. Mozaik karyotiplerde ikinci X kromozomu normal olabilir (45,X/46,XX) veya izokromozomi, ring X gibi yapısal anomaliler (45,X/46,X,r(X) veya 45,X/46,X,i(X) eşlik edebilir. Monozomi olmadan sadece X kromozomunun yapısal anomalileri ve 45,X/47,XXX gibi mozaizmler daha nadir görülen karyotipler arasındadır (1,3-5). Olgumuzda bildirilen 45,X/47,XXX karyotipi, %1-%4 arasında bildirilmiş olup nadir görülen karyotipler arasındadır (1,5). Bu karyotipin etiyojisinde post-zigotik evrede mitoz bölünme sırasında kromozomal ayrılmanın olmaması sonucu monozomik/trizomik hücre türevlerinin oluşmasının rol oynayabileceği bildirilmiştir (10).

TS'de boy kısalığı sık görülen bulgulardan biri olup mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1). Boy kısalığının nedeni olarak birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Normal boy uzaması için hem X, hem de Y kromozomunun psödo-otozomal bölgesinde yer alan

epifiz olgunlaşmasından sorumlu SHOX geninin her iki kopyasının bulunması gereklidir. SHOX geninin haplo-yetersizliği TS'de boy kısalığının en sık nedenidir (1). Bu temel etiyojistik faktörün yanı sıra; (1) büyüme hormonu eksikliği, nörosekretuvar disfonksiyonu veya büyüme hormon direnci, (2) over disgenezisine bağlı olarak cinsiyet steroidlerin yetersizliği (3) hedef boyun kısa olması (özellikle anne boyu), (4) iskelet displazisi boy kısalığına neden olabilecek faktörler olarak öne sürülmektedir (1,2,7). TS olgularında final boy 136-147 cm arasında değişkenlik göstermektedir (11). Tedavi almamış TS olgularında genetik yapının final boy üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, monozomik (n=121:141,1 +/-6,4 cm), mozaik (n=72:141,5 +/-7,5 cm) ve X kromozom anomalisi (n=23:141,4 +/-5,0 cm) saptanan vakaların final boyları arasında fark saptanmamıştır (11). Bu olguda boy kısalığının nedeni SHOX genin haplo-yetersizliğine ve büyüme hormonu eksikliğine bağlanmıştır.

45,X/47,XXX mozaik karyotipe sahip bireylerin, fenotipik özellikleri, over fonksiyonları ve boylarını, monozomik (45,X) ve mozaik karyotipe (örn:45,X/46,X,i(X)) sahip bireylerle karşılaştıran bir başka çalışmada, 45,X/47,XXX karyotipe sahip Turner sendromlu olguların diğer karyotiplere göre fenotipik özellikler açısından daha ılımlı bulgulara sahip olduğu, spontan puberteye daha yüksek oranda girdikleri saptanmıştır. Bu çalışmada 45,X/47,XXX karyotipe sahip olguların boy sapmaları -2,6 ile +0,5 SDS arasında olup, monozomik bireylerin boyları ise -3,8 ile -1,5 SDS arasında bulunmuştur (12). 45,X/47,XXX karyotipe sahip bu olgunun da tanı anında boy SDS -3,3 olarak saptanmıştır.

TS'de boy kısalığı tedavisinde büyüme hormonu kullanılmaktadır. Önerilen tedavi dozu 35-60 µg/kg/gün arasında olup, çeşitli çalışmalarda daha yüksek dozlar da verilmiştir (2,12-15). Erken yaşta, uygun dozda BH kullanılması, pubertal indüksiyon amacıyla verilen cinsiyet steroidlerinin uygun yaş ve dozda kullanımı optimal tedavi yanıtı için gereklidir (1,2,12,14). BH tedavisi başlamanın puberte indüksiyonu ve spontan puberte ile ilişkisi saptanmamıştır (6). Başka bir çalışmada ortalama BH tedavisi başlama yaşı ortalama 13±2,0 yıl olan olgularda final boy kazancı tedavi almayan gruba göre 5 cm daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla, 147,6+/-7,3 & 142,2+/-4,9 cm) (16). Genetik faktörler (hedef boy), pubertal indüksiyon zamanlaması, erken yaşta büyüme hormon tedavisine

başlanması ve büyüme hormonu dozu, TS vakalarında final boy üzerinde etkili önemli faktörlerdir (11,17). Büyüme hormon tedavisine geç başlanması ve hedef boyun <-1 SDS'nin olması olgumuzda hedef boya ulaşamamanın bir nedeni olarak düşünülmüştür.

TS'nde gonadal disgenezi sıklığı %90 olarak bildirilmiştir (1). TS'li birçok olguda oosit kaybının intrauterin 18. hafta civarında başlayıp, doğum sonrası ilk birkaç ay içinde sonlandığı, oositlerin yerini fibrotik dokunun alması sonucu band gonad oluştuğu bildirilmiştir (18,19). Bu durum kaybolan veya yapısal anomaliye sahip X kromozomu üzerinde yer alan ve overlerin fonksiyonlarından sorumlu genlerin işlevlerini yitirmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır (20). TS'de spontan puberte gelişimi %5-%10 arasında, bazı yayınlarda %16-%20 sıklığında bildirilmiştir. Spontan puberteye girenlerin ancak %35-%37'sinde pubertal gelişim devam etmekte, kalan kısmında pubertal gelişim duraklamakta, sekonder amenore, düzensiz menstrual siklus ve infertilite görülmektedir (6-8,21,22). TS'de pubertal gelişiminin sağlanması ve kemik mineral yoğunluğunun korunması amaçlı 12 yaş civarında düşük dozda döngüsel östrojen tedavisinin başlanması, bu rejime, evre 3 meme gelişimi ve yeterli uterus büyümesi sağlandıktan sonra aralıklı progesteron tedavisi eklenmesi gerekmektedir (1,15). Literatürde, 45,X/47,XXX TS olgularında over fonksiyonlarının sıklıkla korunduğunu, puberte, spontan menarş, hatta başarılı gebelik bildiren yayınlarda mevcuttur (7,8,23). Bunun aksine Kheir ve ark. tarafından gonadal disgenezi ve konjenital kardiyak anomali saptanmış 45,X/47,XXX yenidoğan olgusu da rapor edilmiştir (24). Bu olgu raporunda hastaya spontan pubertesi ve menarşı olması nedeniyle izlem süresince cinsiyet hormon tedavisi uygulanmamıştır.

TS'de aort koarktasyonu, biküspit aort kapakçığı gibi kardiyak anomalilerin oranı %50 olarak bildirilmiştir (15). Kardiyak anomaliler özellikle gebelikte ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kapak anomalileri arasında en sık aort kapağı anomalisi (%24) ardından mitral kapak yetmezliği (%21) bildirilmiştir. TS'de kardiyak anomali sıklığı ve çeşidi ile karyotip arasında bir ilişki saptanmamış olup mozaik karyotiplerde obezite ve hipertansiyon sıklığı monozomilere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (25) Literatürde, 45,X/47,XXX olgularında eşlik eden kardiyak anomaliler

bildirildiği gibi, bildirilmeyen olgular da vardır (23,26). Chen ve ark. karyotipi 45,X/47,XXX olan TS bir olguda aort koarktasyonu tanımlamışlardır. Bu olgunun yapılan ekokardiyografisinde minimal mitral yetmezlik dışında kardiyak anomali saptanmamıştır. (26).

TS'de zeka geriliği görülmekle birlikte literatürde 45,X karyotipli olgularda matematiksel öğrenme güçlüğü ve sosyal durgunluk bildirilmiştir (27,28). Mozaik 45,X/47,XXX karyotipli bireylerde normal zihinsel gelişim bildiren yayınlar olduğu gibi, sözel-duygusal zeka alanında gerilik, genel gelişim basamaklarında gecikme bildiren raporlar da mevcuttur (8,29,30). Bizim olgumuzda da düşük okul başarısı ve IQ skoru saptanmıştır.

Sonuç

Bu olgu sunumunda (i) TS'de nadir görülen bu mozaizmin (45,X/47,XXX) klinik özelliklerini, (ii) pubertal bulguları normal olsa dahi boy kısalığı ile başvuran tüm kız olgularda karyotip analizinin yapılarak mozaik TS'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Saenger P. Turner syndrome. In: Mark A Sperling, (ed). Pediatric Endocrinology, 3rd edition. Saunders Elsevier, Philadelphia (USA), 2008:610-62.
2. Wales JK. Evaluation of Growth disorders, in Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Brook C, Clayton P, Brown R, (eds). 6th edition. Wiley-Blackwell, 2009:124-54.
3. Marzuki NS, Anggaratri HW, Suciati LP, Ambarwati DD, Paramayuda C, Kartapradja H, et al. Diversity of sex chromosome abnormalities in a cohort of 95 Indonesian patients with monosomy X. Mol Cytogenet 2011;4:23.
4. Lau NM, Huang JY, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. Reprod Biomed Online 2009;18:290-5.
5. 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;1:227-33.
6. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1810-3.
7. Blair J, Tolmie J, Hollman AS, Donaldson MD. Phenotype, ovarian function, and growth in patients with 45,X/47,XXX Turner mosaicism: implications for prenatal counseling and estrogen therapy at puberty. J Pediatr 2001;139:724-8.
8. Bouchlariotou S, Tsikouras P, Dimitraki M, Athanasiadis A, Papoulidis I, Maroulis G, et al. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45,X/47,XXX mosaicism a different prognosis? Own clinical experience and literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:668-72.

9. Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC, Siqueira RA, Alves ST, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:550-8.
10. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel AA. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet* 1995;56:444-51.
11. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr* 1994;83:305-8.
12. Haverkamp F, Wölfe J, Zerres K, Butenandt O, Amendt P, Hauffa BP, et al. Growth retardation in Turner syndrome: aneuploidy, rather than specific gene loss, may explain growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4578-82.
13. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;164:891-7.
14. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 2011;76:392-9.
15. Pinsker JE. Turner syndrome: Updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:994-1003.
16. Pasquino AM, Passeri F, Municchi G, Segni M, Pucarelli I, Larizza D, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone. *Horm Res* 1996;46:269-72.
17. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1936-41.
18. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999;31:106-10.
19. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, Ross JL, Gunther DF, Eugster EA, et al. Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4896-902.
20. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
21. Carpini S, Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:653-7.
22. Improda N, Rezzuto M, Alfano S, Parenti G, Vajro P, Pignata C, et al. Precocious puberty in Turner Syndrome: report of a case and review of the literature. *Ital J Pediatr* 2012;38:54.
23. Alves C, Silva SF. Spontaneous procreation in Turner syndrome: report of two pregnancies in the same patient. *Syst Biol Reprod Med* 2012;58:113-5.
24. Kheir S, Ceballos R, Finley S, Vinson P. Gonadal dysgenesis in a neonate with 45,X/47,XXX karyotype. *South Med J* 1980;73:1402-4.
25. Poprawski K, Michalski M, Ławniczak M, Łacka K. Cardiovascular abnormalities in patients with Turner syndrome according to karyotype: own experience and literature review. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:453-60.
26. Chen CP, Lin SP, Tsai FJ, Chern SR, Wang W. Kabuki syndrome in a girl with mosaic 45,X/47,XXX and aortic coarctation. *Fertil Steril* 2008;89:1826.
27. Lagrou K, Froidecoeur C, Verlinde F, Craen M, De Schepper J, François I, et al. Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Horm Res* 2006;66:277-84.
28. Mazzocco MM. Mathematical learning disability in girls with Turner syndrome: a challenge to defining MLD and its subtypes. *Dev Disabil Res Rev* 2009;15:35-44.
29. Venkateshwari A, Sriramanjari K, Srilekha A, Begum A, Sujatha M, Sunitha T, et al. Mosaic triple X syndrome in a female with primary amenorrhea. *Indian J Hum Genet* 2012;18:246-9.
30. Tauchmanová L, Rossi R, Pulcrano M, Tarantino L, Baldi C, Lombardi G. Turner's syndrome mosaicism 45X/47XXX: an interesting natural history. *J Endocrinol Invest* 2001;24:811-5.