

원발성 무월경환자의 세포유전학적 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

문신용 · 차상현 · 이진용 · 장윤석

= Abstract =

Cytogenetic Studies in Primary Amenorrhea

S.Y. Moon, M.D., S.H. Cha, M.D., J.Y. Lee, M.D. and Y.S. Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

This investigation represents a cytogenetic study of 382 women with primary amenorrhea. 235 cases (61.5%) showed normal karyotype, 46, XX and 147 cases (38.5%) showed chromosomal abnormalities.

Of 144 females with cytogenetic abnormalities, 44 cases (30.0%) showed a 45, X constitution: 37 cases (25.2%) with 45, X/46, XX: 3 (2.0%) 45, X/47, XXX: 11 (7.5%) 45, X/46, XX/47, XXX: 1 (0.7%) 45, X/46, XY: 3 (2.0%) 46, XXp-: 2 (1.4%) 46, XXq-: 6 (4.1%) 46, X, i (Xq): 1 (0.7%) 45, X/46, XXq+: 1 (0.7%) 45, X/46, XX, inv(X): 1 (0.7%) 45, X, inv (9)/47, XXX, inv (9). 36 women (24.5%) had a 46, XY constitution and 1 case (0.7%) had a 47, XXX constitution.

I. 서 론

16세, 또는 18세가 되어도 표현형이 여성인 사람으로서 초조를 경험하지 못한 경우를 원발성 무월경이라고 정의한다^{1,2)}. (No vak, 1981 and Wilson, 1979) 원발성 무월경은 1) 중추신경계 이상하부 - 뇌하수체 병변에 인한 무월경, 2) 성선의 병변에 인한 난소성 무월경, 3) 중기관 병변에 인한 위무월경, 4) 중간대사성 및 영양결핍성 무월경으로 분류할 수 있고 이런 여러 질환에서 나타날 수 있는 한 증후이다(Novak, 1981). 이런 원발성 무월경의 산부인과적 검사로는 여러가지 기초적 조사, 혈청내 호르몬검사, 진단적 부강경술 외에도 세포유전학 검사를 실시하여 그 원인을 규명하여야 하고 특히 2차성징의 발달에 이상이 있는 원발성 무월경 환자에서는 우선적으로 염색체 이상을 가려내어 치료의 기본방향을 결정하여야 한다.

저자들은 1972년 4월부터 1984년 9월까지 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학 연구실에 의뢰된 16세 이상의 원발성 무월경 환자 382명을 대상으로 염색체의 핵형분석을 시행하여 염색체 이상으로 초래되는 무월경을 진단하고자 본 연구를 시행

* 본 논문은 1985년도 서울대학교 병원 임상연구비 보조로 이루어졌음.

하였다.

II. 연구대상 및 방법

1) 연구대상

1972년 4월 부터 1984년 9월까지 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학연구실에 의뢰된 382명의 원발성 무월경 환자를 대상으로 하였다.

2) 연구방법

염색체 표본제작방법은 Moorhead방법(1960)의 변법을 사용하였는데 이를 요약하면 다음과 같다.

1. 말초혈액 10ml을 heparin으로 항응고시켜 채취한 뒤에 0.1ml의 Phytohemagglutinin을 첨가하여 4°C에서 약 1시간 방치하고 1,000rpm에 10분간 원심하여 백혈구가 많이 포함된 혈장을 분리하였다.

2. 분리된 백혈구 부유액 1 ml을 Ham's F-10 배지 8ml와 태생우혈청 1 ml가 포함된 배양액에 주입하고, PHA 0.1ml을 다시 첨가하여 37°C 탄산가스 배양기내에서 72시간 배양하였다.

3. 배양 후 약 70시간 만에 Colcemid를 배양액 ml당 0.4μg 첨가하고 약 2 시간동안 추가 배양을 실시하였다.

4. 이를 500rpm에 10분간 원심하여 배양액을 버리고 세포만 모아 0.075M KCL용액 10ml로 약 15

분간(저장액 처리)처리를 시행 하였다.

5. 다시 500rpm에서 3분간 원심하고 세포만 모아 methanol과 빙초산을 3 : 1로 혼합한 용액으로 15분간 고정하고 이를 다시 반복한다.

6. Slide는 미리 탈지한 slide glass상에 적하하고 공기건조법으로 표본을 제작하여 Giemsa액으로 염색하고 cover glass를 덮어 경검하였다.

잘 퍼진 중기분열세포를 관찰하여 100X에서 사진 촬영한 뒤 확대 현상으로 핵형분석을 하였는데 보통 30개의 중기분열세포를 관찰하였고 모자이시 증인 경우에는 50세포 이상을 관찰하였다.

본 논문에 사용된 명명법 및 세포의 표기법은 Denver(1960)⁴⁾, London(1963)⁵⁾ 및 Chicago(1966)⁶⁾ 등에서 결정된 규약에 준하였다.

III. 연구성적

염색체 분석이 시행된 382명의 발성 무월경 환자에서 정상 46,XX는 235명(61.5%)에서 나타났고, 염색체 이상은 147명(38.5%)에서 나타났다(표 1 참조).

147명의 염색체 이상이 나타난 환자 중 전형적인 Turner증후군의 핵형인 45, X가 44례(30.0%)였고, 모자이크형은 52례(35.4%)로서 45, X/46, XX가 37례(25.2%), 45, X/47, XXX가 3례(2.0%), 45, X/46, XX/47, XXX가 11례(7.5%), 45, X/46, XY가 1례(0.7%)이었으며, 염색체의 구조적 이상은 11례(7.5%)에서 나타났는데 46, XXp-가 3례(2.0%),

46, XXq-가 2례(1.4%), 46, X, i(Xq)가 6례(4.1%)에서 나타났으며, 모자이크형과 구조적 이상이 같이 있는 경우는 3명(2.0%)으로서 45, X/46XXq+가 1례(0.7%), 45, X/46, XX, inv(X)가 1례(0.7%), 45, X, inv(9)/47, XXX, inv(9)이 1례(0.7%)였고 한편, 47, XXX는 1례(0.7%)에서 나타났으며 46, XY 여성형은 36례(24.5%)에서 나타났다(표 2 참조)

IV. 고 찰

원발성 무월경 환자 382명을 대상으로 염색체의 핵형 분석을 시행하여 144명(38.5%)에서 염색체의 이상을 보였는데 보고된 외국 문헌을 보면 Jacobs(1961)는 46.9%, Björro(1965)는 19%, Philip(1965) 등은 41%, Jagiello(1966) 등은 83%, Carr(1969)는 47%, Kallio(1973)는 20%, Sarto(1974)는 38.0%, Van Niekerk(1978)는 27.3%였고, 우리나라에서는 김(1971)은 31.2%, 郭(1980) 등은 32%, 丘(1984) 등은 31.2%에서 염색체 이상이 있음을 각각 보고

Table 1. Frequency of normal and abnormal chromosomes in primary amenorrhea

Karyotype	No. (%) of patients
46, XX	235 (61.5 %)
Abnormal	147 (38.5%)
Total	382 (100.0%)

Table 2. Frequency and type of cytogenetic abnormality in primary amenorrhea

Karyotype	No. (%) of patients
45, X	44 (30.0)
45, X/46, XX	37 (25.2)
45, X/47, XXX	3 (2.0)
45, X/46, XX/47, XXX	11 (7.5)
45, X/46, XY	1 (0.7)
46, XX p-	3 (2.0)
46, XX q-	2 (1.4)
46, X, i(Xq)	6 (4.1)
45, X/46, XX q+	1 (0.7)
45, X/46, XX, inv(X)	1 (0.7)
45, X, inv(9)/47, XXX, inv(9)	1 (0.7)
47, XXX	1 (0.7)
46, XY	36 (24.5)
Total	147 (100.0)

한 바 있다. 저자들의 연구결과를 분석하여 각각의 핵형을 보면, 염색체 이상 중 45,X의 핵형이 가장 많은 44례(30.0%)를 차지하였고, 45,X/46,XX 가 37례(25.2%), 46,XY가 36례(24.5%)의 순으로서 나타났으며 최근 염색체의 대상구조 발전으로 염색체의 구조적 이상이 점차 증가되는 추세이다.

1. 45, X

Turner 증후군은 Turner(1938)가 단신, 이상경, 외반주, 원발성 무월경 및 성적 소아증으로 규정하고 이에 대한 근본적 원인은 뇌하수체의 결함으로 추정하여 보고하였으나 Ford(1959) 등에 의해 45,X의 핵형을 가지고 있음이 밝혀졌다. Turner 증후군 중 45,X는 단지 50%에 불과하며 발생기전은 성염색체의 비분리현상에 기인한 것이라고 Ford(1959)가 발표하였고, Kemmann(1977) 등은 45,X 환자에서 드물게 보는 기능성 난소조직의 분화를 설명하기 위해 생식세포증식의 유사분열기에 특수한 “반전” 비분리현상의 출현을 주장하였다. Turner 증후군의 발생빈도는 약 2,000~2,500명 중의 1명 정도이며, Isselbacher(1980) 등, Hirschhorn(1965) 등, 성기기형은 보통 내성기의 Müller 씨계통의 형성부전이 있고 흔적성선인 성선발육부전이 있다.

그러나 기능성 난소조직과 Y 염색체를 가지고 있는 세포의 비율에 따라 Müller씨계통의 정상발육이 존재할 수도 있고, 외성기가 모호하거나 남성형일 수도 있다. Simpson(1976) 등은 45,X 환자의 신체상의 특징은 단신으로서 신장은 평균 141 ± 0.62 cm 였고, 짧고 넓은 목은 74%에서, 이상경은 46%에서 보였으며, 53%에서 방패모양의 가슴을 보이고 38%에서 체철상신(horse-shoe kidney)이나 중복요관 같은 비뇨기계통의 이상이 동반되고, 63%에서 색소침착모임, 38%에서는 임파수종, 66%에서 발육부전이나 기형인 손톱이 있고, 외반주는 54%에서 보이고, 중앙경체상돌기(medial tibial condyle)의 기형도 있을 수 있고, 10~16%에서 대동맥과굴이나 심실중격결함을 보인다고 보고했다. Turner 증후군의 월경 및 임신에 대해서는 여러 관점에서 관심의 대상이 되는데 45,X의 97%에서는 무월경이지만 3%에서는 월경증이 있고 희귀한 경우이지만 자녀를 가진 10례 이상이 보고되고 있으나 (Dewhurst 등, 1978. Wray 등, 1981) 이런 환자의 수태시 유산율도 높고 임신시 신생아의 15~20%에서 염색체의 이상이 있을 위험이 있으므로 양수검사를 동반한 산전세포유전학적 검사가 요망된다. 전형적인 Turner 증후군 뿐만 아니라 다른 모자이크형에 있어서도 임신이 될 경우 염색체 이상을 수반하고 있는 현상은 마찬가지로

통용된다. 내분비학적인 면을 보면 난포생성 호르몬은 감소되어 있고 성선자극호르몬이 증가되어 있고 Clomiphene citrate 투여로서 정상 길이의 배란주기를 성공적으로 유발할 수 있었고(Lisker 등, 1979), Ferguson-Smith(1965)에 의하면 Turner 증후군에서 음경비대 또는 약간의 남성화가 존재할 수 있는데 이는 기형성선의 음성되 먹이기기능저하에 의해 산전 성선자극호르몬이 증가해서 hilomesonephros 세포를 과도하게 자극하여 남성호르몬 생성이 증가되기 때문이라고 하였다. 당뇨병이 45,X 환자에서 빈번하게 있을 수도 있다는 보고도 있으나 명확하지 않고 자가면역갑상선염과 Grave병은 정상인보다 높다(Adashi 등, 1977).

Turner 증후군의 치료는 골단폐쇄가 일어나기 전인 11세 또는 12세에 시작해서 제 2차성징이 나타날 때 까지 복합난포호르몬 0.6mg의 지속적인 투여가 효과적이며 자궁출혈을 유도할 목적으로는 복합난포호르몬을 0.325~1.25mg씩 매일 투여하다가 마지막 주에 황체호르몬을 첨가함으로써 쉽게 유도된다. 골단폐쇄후 유방 및 생식기 발육을 위하여 복합난포호르몬 2.5 mg 을 9~12개월간 투여하여 제 2차성징의 발육이 충분하면 질상피세포성장에 맞도록 최소량인 보통 0.3mg으로 감소시켜 주어야 한다. 또한 장기적인 난포호르몬투여로 자궁내막암이 발생할 수 있으므로 주기적인 자궁내막검사가 필요하며 이런 호르몬투여로서 정상적인 유방발육 질 각질화 및 월경을 기대할 수 있는데, 월경유발은 10대에 시행하는 것이 심리적인 측면에서 바람직하고 남성호르몬 투여없이는 액와모와 음모가 소수이거나 전무하며, 대동맥교착시는 수술이 필요하고, 산상경이 있는 경우는 성형외과적 수술로 좋은 미용효과를 기대하기도 한다.

2. 45, X모자이크형

X 염색체 모자이크형은 45,X/46,XX 가 가장 흔하며 이는 45,X에 비해서 신체 이상이 적은 편으로서 12%에서 월경력이 있고(Simpson, 1975) 유방발육은 18%에서 볼 수 있다. X 염색체 모자이크형은 Turner 증후군의 8%, 원발성무월경환자의 6.8%에서 볼 수 있는데 본 연구에서는 원발성무월경환자 중 45,X/46,XX가 37명(9.7%)을 차지하였다. 그 외의 모자이크형은 45,X/47,XXX, 45,X/46,XY, 45,X/46,XX/47,XXX 등이 본 연구에서도 나타났고 그 외의 구조적 이상이 동반된 염색체의 모자이크형은 나타났으며 외국에서는 45,X/47,XX+21, 45,X/47,XY+21, 45,X/46,XX/47,XX+21, 45,X/47,XY+18, 45,X/46,XY/47,XXY 등도 보고되

고 있다. 이러한 모자이크형을 확진하려면 말초혈액의 임파구에서의 염색체검사뿐만 아니라 피부 및 타장기세포의 핵형분석이 병행되어야 한다. 또한 염색체검사상 Y-모자이크나 Y-분절이 있을 때는 성선아세포종의 발생을 막기 위해 외과적 성선제거가 필요하다.

3. X-염색체의 구조이상

대상구조 처리기술의 발전으로 X 염색체의 결손(X, del(p), X, del(q)과 등완염색체가 규명되었고 X 염색체의 구조이상은 전체 무월경환자의 2.9%를 차지하였고 Turner 증후군의 10.3%에서 나타났는데 본 연구에서는 전 원발성 무월경 환자의 11례(2.9%)에서 나타났는데 46, X, i(Xq)가 6례(1.6%), 46, X, del(Xp)가 3례(0.8%), 46, X, del(Xq)가 2례(0.5%)의 순으로 나타났다. 단완결손[del(Xp)]시는 성선발육부전을 보이고 다른 Turner 표징이 나타나기도 하는데(Simpson, 1975) 이러한 결손은 대Xp₁의 근위에서 보이고 일반적으로 46, X, del(Xp)와 45, X/46, X, del(Xp) 환자의 약 40%에서 월경 또는 유방발육이 있고 Xp의 원위의 결손시 난소기능과 일치하는 것처럼 보인다. Simpson(1981) 장완결손[del(Xq)]에서는 단신이 드물고 Turner 표징도 잘 보이지 않고 종종 성선발육부전과 관계가 있는 것처럼 보이며 46, X, del(Xq) 환자의 약 20%에서만 월경이 있었다. 비모자이크성 del(Xq) 환자에서는 정상인보다 단신이었다.

분열과정의 후기에 X 염색체가 중분열이 안되고 횡분열이 되면 중심부에서 결합된 metacentric chromosome이 형성되고 이러한 경우는 장완이 침습되며 46, X, i(Xq)로 단완은 완전히 결손된다. 이것이 X 염색체의 가장 많은 구조적 이상이며 혼적성선과 Turner 표징이 나타날 수 있다. 즉, 난소결정인자는 X 염색체의 단완 및 장완의 양측에 다 위치하고 각각 다른 기능을 가지고 둘다 정상 난소기능에 필연적이며 장기결정인자 역시 X 염색체의 단완의 근위 및 장완에서 나타난다.

Ring, X는 일반적으로 단신이며 45, X와 신체상유사하지만 2차성징발육과 월경이 있을 수 있고 Ring, X 염색체에서는 아직 임신은 보고된 바 없다.

X 염색체-상동염색체 균형 전위는 Kallio(1973), Sarto(1974)에 의해 보고되었고 제 2차성징은 결연되나 다른 신체적 기형이 없는 t(Xq⁻;12q⁺)와 t(Xq;21⁺) 등이 그 예이고 이들 모두 정상적으로 발육하였으며 3명에게서 임신이 보고된 바 있다. 가설로는 열성 염색체 유전자가 무월경을 야기시키거나 기능성 반접합체 상태의 X 염색체의 break이 Xq의

어떤 부위에서 일어나서 혼적성선이나 2차성징의 결핍을 유발한다는 설이 있다.

4. 47, XXX

Jacobs(1959)에 의해 보고된 이래 그 빈도는 출생여아의 1,200명 중 1명에서 나타나고 일반적으로 X 염색체의 수가 증가할수록 지능의 발육은 지연이 심해진다. 초조가 지연되고 조숙난소부전을 흔히 동반하고 난소부전증의 기전은 잘 모르지만 X 염색체의 증가된 수가 감수분열기의 분리를 방해해서 난형성이 정지되기 때문이라고 추정된다. 월경근란이 핵형과 관련이 있는지 또는 심인성 인지는 아직 확실하지 않고 47, XXX 또는 45, X/47, XXX의 후손에서 염색체 이상의 가능성은 15~20%로서 산전 세분유전학적 검사가 필요하다(Dewhurst).

5. 45, X/46, XY

45, X 세포와 적어도 한개의 Y 염색체를 가진 모자이크형인 경우 다양한 표현형을 나타내는데 45, X/46, XY인 경우 ① 여성 외생식기, ② 모호한 외생식기, ③ 거의 정상인 남성 외생식기로 분류된다. 45, X/46, XY에서 성선 성종이나 미분화세포종은 15~20%에서 발생하고 (Scully, (1970). 46, XY시 발생한 증상에 비해서 20대 전에 발생하는 것이 특징이고 혼적성선과 원기혼적사환이 진단되면 즉시 제거되어야 한다.

6. 46, XY 여성

46, XY는 고환여성화증후군과 46, XY 성선 발육부전 등에서 발생하며 본 연구에서는 원발성 무월경환자의 36례(9.4%)를 차지한다.

① 고환여성화증후군(Androgen저항증후군)

장신과 유방발육은 정상이지만 음모와 액와모가 결여되어 있고 질은 짧고 폐쇄되어 있으며 내외부생식기도 분화되어 있지 않다. 가족력상 성염색체열성유전 또는 남성에게만 국한된 상동염색체 우성유전이 추정된다. 고환은 크기가 보통인데 태생시 고환하강의 경로를 따라 복강, 서혜부 또는 음순에 위치할 수 있고 자궁은 없다. 혈중 testosterone 은 정상이거나 상승되어 있고 FSH는 정상이나 LH는 상승되어 있어 비정상 성선-시상하부떡이기 기전을 시사해준다. 남성호르몬에 대한 무감수성이 그 기전인바 testosterone 수용체의 이상뿐만 아니라 전사(transcription)를 시행하는 DNA 결합의 수용체가상이 그 기전으로 설명되고 있다.

② 46, XY 순수성선발육부전

46, XY 여성증후군 중 두번째 흔한 것으로 Swe-

yer증후군이다(Swyer, 1955). 흔적성선을 제외하고는 내외성기는 정상이며 신체이상은 나타나지 않고 대부분에서 H·Y항원이 양성이다(Wolf, 1978. Dorus, 1977) Y-염색체가 있는 성선발육부전에서는 성선성종양이나 미분화세포종의 악성종양의 발생빈도가 20-30%로 높으며(Schellas, 1974. Simpson, 1976) Teter와 Boczkowski(1967)는 발육부전성 성선에 생긴 세포종양에서 항상 Y-염색체가 증명된 것을 보고하였다. 또한 종양발생 연령이 낮기 때문에 Y-염색체가 있는 성선발육부전이 진단되면 즉시 흔적성선을 제거하는 것이 좋다. X-염색체 열성유전이나 남성에 국한된 상동염색체 유전자로 유전한다(Stern bery).

매우 드물게 46,XY여성증후군은 Pseudovaginal Perineoscrotal Hyperplasia(PPSH)에서 나타나는데 표현형상 이런 환자는 외성기이상은 드물고 항상 간성외형성기를 가지고 사춘기때 남성화한다. 또한, 진성무성선증으로 여성표현형, 2차성징 결핍, 여성외생식기 및 질, 자궁, 성선의 결손이 있는 경우도 있다.

7. 46, XX순수성선발육부전

Turner표징의 신체이상은 거의 없고 정상 또는 유사환관증적 성장, 정상지능, 2차성징결핍, 정상외성기, 정상자궁, 정상난관과 흔적성선을 나타낸다²⁴⁾. 흔적성선은 복강경 또는 개복술시 항상 발견되며 상염색체열성유전으로 추정되고 감각신경계 농증이 같이 동반된 가계도 보고된 바 있다.

그 외 정상 46,XX 염색체는 성선자극호르몬저항난소증후군(무감수성난소증후군), 17-β hydroxylase결핍증 등의 고성선자극호르몬성인 원발성 무월경에서 나타난다. 성선자극호르몬이 정상인 원발성 무월경 중 중기관결손이 있는 즉, 태생기 분화과정의 장애를 받는 선천성 질결손, 비천공처녀막, 횡경질막, 음순융합등이 사춘기후 무월경을 호소하여 진단되는 수가 많으며 흔히 동반되는 기형으로는 일측신장결손, 골반내 신장, 뇨도폐쇄증등 비노기계 질환과 골격계 선천성 이상을 잘 동반한다. 치료는 비천공처녀막이나 횡경질막, 음순융합의 경우 간단한 절개술로 교정가능하고 선천성 질결손의 경우 성형외과적 교정수술 요구된다. Sarto(1974)에 의하면 선천성 질결손증 환자에서 46,XX, t(10q⁺; 12q⁻)와 45,X/46,XX/47,XXX를, Kallio는 45,X/46,XX를 보고한 바 있지만 선천성 질결손과 염색체 이상과는 상관관계가 없는 것으로 추정된다.

V. 결 론

저자들은 1972년 4월부터 1984년 9월까지 서울대학교 인구의학연구소 세포유전학연구실에서 염색체의 핵형분석을 시행한 원발성 무월경 환자 382명을 대상으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 46,XX는 235명(61.5%)에서 나타났고 염색체 이상은 147명(38.5%)에서 나타났다.
2. 147명의 염색체 이상이 나타난 환자 중 전형적 Turner증후군의 핵형인 45,X가 44명(30.0%)으로 제일 많았고 모자이크형은 52명(35.4%)에서 나타났다. 45,X/46,XX가 37명(25.2%), 45,X/47,XXX가 3명(2.0%), 45,X/46,XX/47,XXX가 11명(7.5%), 45,X/46,XY가 1명(0.7%)였고 구조적 염색체 이상은 11명(7.5%)에서 나타났는데 46,XXp⁻가 3명(2.0%), 46,XXq⁻가 2명(1.4%), 46,X,i(Xq)가 6명(4.1%)에서 나타났으며, 모자이크형과 구조적 이상이 같이 동반하는 경우는 3명(2.0%)으로서 45,X/46XXq⁺가 1명(0.7%), 45,X/46,XX,iuv(X)가 1명(0.7%), 45,X,iuv(9)/47,XXX,in v(9)이 1명(0.7%)이었다. 한편, 47,XXX는 1명(0.7%)에서 나타났으며 46,XY 여성형은 36명(24.5%)에서 나타났다.

REFERENCES

- 김홍택 : 원발성 무월경환자의 염색체에 관한 연구. 대한산부회지. Vol. 14, No. 6, June, 1971.
- 구명삼 · 김숙희 : 산부인과 영역에서의 세포유전학 - 원발성 무월경환자의 염색체 관찰 - 고의대논집. Vol. 21, No. 2, 15, 1984.
- 곽생로 · 주갑순 · 이재현 : 원발성 무월경 환자의 세포유전학적 검사. 대한산부회지. Vol. 23, No. 5, May, 1980.
- Adashi, E. et al.: Mixed gonadal dysgenesis without virilization. *Obstet. Gynecol.* 50:397, 1977.
- Björro, K.: Primary Amenorrhea. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 44 (supp. 4): 125, 1965.
- Boczkowski, K., and Teter, J.: Familial male pseudohermaphroditism. *Acta Endocrinol. (Koh)*, 51:497, 1966.
- Chicago Conference: *Standardization in Human Cytogenetics.* 1966.
- Carr, D.H.: *Chromosomal errors & development.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 104:327, 1969.
- Denver Conference: *A Proposed Standard System of Nomenclature of Human Mitotic Chromosomes.* 1960.
- Dewhurst, J.: *Fertility in 47, XXX and 45, X patients.* *J. Med. Genet.* 15:132, 1978.

- Dorus, E., Amarose, A., Koo, G., and Wachtel, S.S.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:829, 1977.
- Ferguson-Smith, M.A.: *Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Genet.* 2:142, 1965.
- Ford, C.E., Jones, K.W., Polani, P.E., de Almeida, J.C., and Briggs, J.H.: *A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) Lancet* 1:711, 1959.
- Hirschhorn, K., Copper, H.L., and Firschein, I.: *Deletion of short arm of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. Human genetic* 1:479, 1965.
- Isselbacher, K.J. et al.: *Harrison's principles of Internal Medicine, 9th edition.* p 1798, 1980.
- Jagiello, G.M., Kaminetsky, H.A., Ricks, P., Jr., and Ryan, R.J.: *J.A.M.A.* 198:30, 1966.
- Jacobs, P.A., et al.: *Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Lancet* 1:1183, 1961.
- Jacobs, P.A., Baike, A.G., Court Brown, W.M., MacGregor, T.N., Maclean, N., and Harnden, D.G.: *Evidence for the existence of the human "super female". Lancet* 2:423, 1959.
- Kallio, H.: *Cytogenetic and clinical study on 100 cases of primary amenorrhea. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 24:7, 1973.
- Kemmann, E., et al.: *45, X ovarian karyotype in ovulating female girl with Turner phenotype. Am. J. Obstet. Gynecol.* 129:341, 1977.
- Lisker, R., et al.: *Cytogenetic and endocrine studies in a 45, X female subject with spontaneous sexual development. Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:149, 1979.
- London Conference: *The Normal Human Karyotype.* 1963.
- Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J., Battips, D.M., and Hngerford, D.A.: *Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res.* 20:613, 1960.
- Novak, E.R., Jones, G.S., and Jones, H.W.: *Novak's Textbook of Gynecology, 10th Ed. William and Wilkins Comp.* 650, 1981.
- Philip, J., Sele, V., and Trolle, D.: *Primary Amenorrhea, A study of 101 cases. Fertil. Steril.* 16:795, 1965.
- Simpson, J.L.: *Disorders of Sexual Differentiation Etiology and Clinical Delineation. New York, Academic Press.,* 1976.
- Schellas, H.F.: *Malignant potential of the dysgenetic gonad. Obstet. Gynecol.* 44:455, 1974.
- Sohval, A.R.: *Mixed gonadal dysgenesis: A variety of hermaphroditism. Am. J. Hum. Genet.* 15:155, 1963.
- Scully, R.E.: *Gonadoblastoma. A review of 74 cases. Cancer* 25:1340, 1970.
- Simpson, J.L., and Photopulos, G.: *The relationship of neoplasia to disorders of abnormal sexual differentiation. Birth Defects* 12(1):15, 1976.
- Sternbery, W.H. et al.: *Familial XY gonadal dysgenesis. New Eng. J. Med.* 278:695, 1968.
- Simpson, J.L.: *Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: Current status of phenotypic-karyotypic correlation. Birth Defect* 11:113, 1975.
- Swyer, G.I.M.: *Br., Med. J.* 2:709, 1955.
- Sarto, G.E.: *Cytogenetics in 50 patients with primary amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:14, 1974.
- Simpson, J.L., and Lebeau, M.M.: *Gonadal and statural determinants on the X chromosome and their relationship to in vitro studies showing prolonged cell cycles in 45, X:46, X del (X) (p 11): 46, X, del (X) (q 13): and 46, X, del (X) (q 22) fibroblasts. Am. J. Obstet. Gynecol.* 141:930, 1981.
- Teter, J., and Boczkowski, K.: *Occurrence of tumors in dysgenetic gonads. Cancer* 20:1301, 1967.
- Turner, H.H.: *A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus varus. Endocrinology* 23:566, 1938.
- Van Niekerk, W.A.: *Chromosomes and the gynecologist. Am. J. Obstet. Gynecol.* 130:862, 1978.
- Wray, H.L., et al.: *Pregnancy in the Turner syndrome with only 45, X chromosomal constitution. Fertil. Steril.* 35(5):509, 1981.
- Wolf, U.: *XY gonadal dysgenesis and the H-Y antigen. Report on 12 cases. Hum. Genet.* 47:269.
- Willson, J.R., and Carrington, E.K.: *Obstetrics and Gynecology, 6th Ed., Mosby comp.* 72, 1979.