

RECIÉN NACIDO SANO DESPUÉS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO EN UNA MADRE CON SÍNDROME DE TURNER MOSAICO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Osorio-Ramírez, Walter; Giraldo-Moreno, Juan; Gómez-Cortés, Diana; Olive, David; Cano-Franco, John;
Tamayo-Hussein, Sergio

RECIÉN NACIDO SANO DESPUÉS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO EN UNA MADRE
CON SÍNDROME DE TURNER MOSAICO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 71, núm. 1, 2020

Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.ox?id=195263304006>

DOI: 10.18597/rcog.3331

Reporte de caso

RECIÉN NACIDO SANO DESPUÉS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO EN UNA MADRE CON SÍNDROME DE TURNER MOSAICO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Birth of healthy neonate following preimplantation genetic diagnosis in a mother with mosaic Turner syndrome. Case report and review of the literature

Walter Osorio-Ramírez¹

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Colombia

Juan Giraldo-Moreno¹

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Colombia

Diana Gómez-Cortés¹

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Colombia

David Olive²

Wisconsin Fertility Institute, USA

John Cano-Franco¹

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Colombia

Sergio Tamayo-Hussein¹

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Colombia

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 71, núm. 1, 2020

Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Recepción: 09 Marzo 2019

Aprobación: 20 Marzo 2020

DOI: 10.18597/rcog.3331

CC BY-NC-ND

RESUMEN

Objetivos: reportar el caso de una paciente con síndrome de Turner en mosaico, a quien se le realizó un tratamiento de reproducción asistida con análisis genético preimplantatorio para aneuploidías, logrando el nacimiento de una niña sana con cariotipo normal, y realizar una revisión de la literatura sobre la utilidad del diagnóstico genético preimplantatorio en las mujeres con síndrome de Turner.

Materiales y métodos: se presenta el caso de una mujer de 27 años, con diagnóstico de síndrome de Turner en mosaico y con alteración secundaria en la reserva ovárica, atendida en centro de referencia para el manejo de infertilidad en Medellín, Colombia, a quien se le realizó un tratamiento de fertilización *in vitro* con análisis genético preimplantatorio para prevenir la transmisión del síndrome de Turner a su descendencia. Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Medline vía PubMed, Clinical Key, OVID, Embase, Lilacs, SciELO y Oxford Journals, con los siguientes términos: "Turner Syndrome", "Mosaic Turner", "Preimplantation Genetic Screening", "Preimplantation Genetic Testing", "Preimplantation Genetic Diagnosis", "Pregnancy", "Successful pregnancy". Como criterios de inclusión se consideraron artículos tipo series y reportes de casos, cohortes y artículos de revisión desde enero de 1980 hasta junio de 2017, que incluyeran mujeres con síndrome de Turner embarazadas por medio de técnicas de fertilización *in vitro*, con sus propios óvulos, y que hubiesen



sido sometidas a biopsia embrionaria para diagnóstico genético preimplantatorio. La búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés.

Resultados: un estudio cumplió con los criterios de inclusión. Tanto en este reporte como en nuestro caso, las pacientes con síndrome de Turner en mosaico se sometieron a varios ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) con sus propios óvulos, luego se realizó biopsia embrionaria para análisis genético preimplantatorio utilizando diferentes técnicas. En ambos casos se logró la transferencia al útero de embriones euploides con el posterior nacimiento de niñas sanas con cariotipo normal.

Conclusión: Las pacientes con ST mosaico podrían beneficiarse de la biopsia embrionaria y análisis genético preimplantatorio para prevenir la transmisión del defecto genético a su descendencia.

Palabras clave: síndrome de Turner++ aneuploidía++ diagnóstico preimplantación+ + análisis genético preimplantatorio++ reserva ovárica.

ABSTRACT

Objectives: To report the case of a patient with mosaic Turner syndrome who underwent assisted reproduction treatment with preimplantation genetic testing for aneuploidy and gave birth to a healthy baby girl with normal karyotype; and to conduct a review of the literature on the usefulness of preimplantation genetic diagnosis in women with Turner syndrome.

Materials and methods: A case of a 27 year-old woman diagnosed with mosaic Turner syndrome and secondary altered ovarian reserve, seen in a referral center for infertility management in Medellín, Colombia. The patient underwent *in vitro* fertilization followed by pre-implantation genetic testing to prevent transmission of Turner syndrome to her progeny. A literature search was conducted in the Medline via PubMed, Clinical Key, OVID, Embase, Lilacs, SciELO and Oxford Journals data-bases using the following terms: "Turner Syndrome," "Mosaic Turner," "Preimplantation Genetic Screening," "Preimplantation Genetic Testing," "Preimplantation Genetic Diagnosis," "Pregnancy," "Successful pregnancy." Inclusion criteria were case series and case reports, cohort studies and review articles published between January 1980 and June 2017 that included women with Turner syndrome achieving pregnancy by means of *in vitro* fertilization techniques with their own oocytes and who had undergone embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis. The search was limited to articles in Spanish and English.

Results: one study met the inclusion criteria. Both in this report and in our case, patients with mosaic Turner syndrome underwent several cycles of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with their own eggs, then performed embryonic biopsy for preimplantation genetic analysis using different techniques. In both cases, euploid embryos were transferred to the uterus with the subsequent birth of healthy girls with normal karyotype.

Conclusion: Patients with mosaic Turner syndrome could benefit from preimplantation biopsy and genetic analysis to prevent transmission of the genetic defect to their progeny.

Key words: Turner syndrome, aneuploidy, preimplantation diagnosis, preimplantation genetic testing, ovarian reserve.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner (ST) es un trastorno genético que consiste en la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma sexual y se caracteriza por fenotipo femenino, talla baja, infantilismo sexual y amenorrea primaria sin afectación del cociente intelectual¹. El ST afecta a una de cada 2.500 recién nacidas², y constituye la anomalía de los cromosomas sexuales más frecuente y la única monosomía completa compatible con la vida, aunque solo sobrevive el 1 % de los embriones con

este diagnóstico^{3,4}. El 60 % de las pacientes presentan una monosomía X completa, y se expresa con la fórmula 45X; entre el 10 y el 20 % presentan alteraciones estructurales como duplicaciones del brazo largo del cromosoma X, delecciones y cromosomas en anillo; y hasta el 40 % de las pacientes tienen mosaicismos, es decir, tienen dos o más poblaciones de células con distinto genotipo, originadas a partir de un mismo cigoto(45,X/46,X;45,X/47,XXX/46,XX;45,X/46,XY). Estos mosaicismos pueden estar limitados a algunos tejidos específicos sin incluir la sangre periférica, lo que hace difícil su diagnóstico a menos que se estudie el tejido afectado. Para establecer su diagnóstico se requiere la confirmación de la aneuploidía con un cariotipo estándar (de 30 metafases) que tiene la posibilidad de detectar mosaicismos de al menos un 10 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %)⁵.

Aunque la disgenesia gonadal con pérdida acelerada de ovocitos es uno de los rasgos característicos del ST^{6,7} hasta el 30 % de las niñas experimentan algún signo de desarrollo puberal y el 16 % presentan menstruaciones⁸. Esto está directamente relacionado con el grado de afectación del apareamiento meiótico entre los cromosomas homólogos, por lo que las pacientes con menores porcentajes de mosaicismo Turner tienden a presentar, con mayor frecuencia, desarrollo espontáneo de características sexuales⁹ como la telarquia espontánea en el 50 % de los casos¹⁰ y menarquia en el 38,5 %¹¹. La presencia de al menos 10 % de células euploides en el cariotipo y una hormona folículo-estimulante (FSH) menor a 10 unidades internacionales por mililitro (UI/mL) a la edad de 12 años son factores predictivos de desarrollo puberal espontáneo y ciclos menstruales regulares^{12,13}.

Para la mayoría de las mujeres con ST la infertilidad es inevitable, únicamente entre el 2 y 7 % de las pacientes pueden concebir espontáneamente^{6,14} y casi siempre esto se logra cuando el cariotipo exhibe un ST en mosaico, porque se relaciona con una menor afectación de la reserva ovárica¹⁵. Sin embargo, estos embarazos tienen un alto riesgo de presentar desenlaces adversos como pérdida gestacional temprana en el 44 % de los casos¹⁶, lo cual representa el doble del riesgo de la población general¹⁷; y defectos congénitos hasta en el 20 %¹⁸. Además, el ST es una condición heredable^{19,20} que aumenta el riesgo de otras anomalías cromosómicas en la descendencia, incluyendo trisomía 21¹⁸, posiblemente debido a la baja calidad ovocitaria, también característica de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, algunos estudios describen que las pacientes con diagnóstico de mosaicismo, con pubertad espontánea y con niveles normales de FSH y hormona antimülleriana (AMH) tienen buen pronóstico para tener éxito en un tratamiento de reproducción asistida con sus propios óvulos^{21,22}. Se espera que al utilizar el diagnóstico genético preimplantatorio en un tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV) en las mujeres con un mosaicismo Turner que conserven su reserva ovárica, se logren seleccionar y transferir al útero embriones euploides con un



mayor potencial de éxito y una disminución significativa del riesgo de enfermedad genética en la descendencia.

Es importante que los clínicos encargados de velar por la salud sexual y reproductiva de las mujeres conozcan estas estrategias de diagnóstico genético preimplantatorio para ofrecerles a las pacientes con ST la oportunidad de planear adecuadamente el embarazo. Sin embargo, la literatura disponible está enfocada principalmente en la descripción de los desenlaces obstétricos, sin tener en cuenta las posibilidades que hoy día existen para prevenir la transmisión del defecto genético.

Con el objetivo de hacer una revisión de la literatura sobre la utilidad del diagnóstico genético preimplantatorio en las mujeres con ST, presentamos el caso de una mujer con ST en mosaico quien se sometió a un tratamiento de reproducción asistida con análisis genético preimplantatorio para aneuploidías (PGT-A), logrando el nacimiento de una niña sana con cariotipo normal.

REPORTE DE CASO

Paciente de 27 años con diagnóstico de ST en mosaico. Su diagnóstico se hizo en la niñez, por antecedente familiar de una hermana con trisomía 13 en mosaico, y recomendación del genetista para realizar el cariotipo. Se identificó un mosaicismo 45,X(50%)/47,XXX(15%)/46,XX(35%). Consultó por historia de un año de infertilidad primaria al Instituto de Fertilidad Humana, InSer; esta es una clínica privada, centro de referencia internacional de alta complejidad para el manejo de la reproducción humana, ubicada en Medellín, Colombia.

La paciente presentó la menarquía espontáneamente a los 14 años, con ciclos menstruales regulares, desarrollo mamario y de genitales externos sin alteraciones. Refirió vida sexual activa sin ningún impedimento, dismenorrea leve ocasional y utilización de anticonceptivos orales para planificación familiar hasta un año previo a la consulta. En el examen físico inicial se encontró un peso de 57,3 kilogramos, talla de 164 centímetros e índice de masa corporal de 24,1. Aspecto general sin dismorfismos, cuello de configuración normal sin nódulos ni crecimiento tiroideo, Tanner mamario de 4, Tanner genital de 5, mucosa vaginal turgente, cérvix móvil en posición anterior. En la ecografía pélvica transvaginal se encontró útero en anteversión, endometrio ecogénico con un grosor de ocho milímetros y en la reconstrucción tridimensional, fondo uterino arcuato; ovario derecho con tres folículos antrales y ovario izquierdo con dos folículos antrales. Entre sus exámenes de laboratorio se obtuvo una hormona tiroideo estimulante (TSH) de 3,5 mUI/ mL, una AMH de 0,94 ng/mL y una prolactina de 11,8 ng/mL. Se solicitó evaluación por cardiología que reportó ausencia de enfermedad cardiovascular. En la evaluación del factor masculino encontramos un paciente de 29 años con el único antecedente importante de una corrección de hidrocele a la edad de 11 años y con un espermograma normal: volumen de 3 mL, concentración de 130 millones

de espermatozoides por mL, motilidad progresiva de 57 %, morfología estricta de Kruger de 7 %.

Propusimos realizar un tratamiento de FIV con sus propios óvulos y complementarlo con biopsia embrionaria para PGT-A, con el objetivo encontrar embriones euploides antes de transferirlos a su útero. Por el antecedente de su hermana con trisomía 13 en mosaico, buscamos la asesoría del genetista y recibimos la recomendación de realizar una prueba de diagnóstico genético prenatal invasivo, una vez logrado el embarazo, ya que existía el riesgo de padecer un cuadro de no disyunción familiar.

Iniciamos el tratamiento de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para FIV. Después de 2 ciclos de HOC con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), obtuvimos 5 embriones para llevar a biopsia embrionaria la cual se pudo completar de manera satisfactoria en cuatro de ellos, un embrión resultó ser euploide, pero detuvo su crecimiento y no llegó a estadio de blastocisto; un embrión era aneuploide y los dos embriones restantes tuvieron muestra insuficiente para el análisis. Se dejaron avanzar hasta estadio de blastocisto para hacerles otra biopsia y ambos fueron euploides con cariotipos 46XX y 46XY. Los dos embriones se transfirieron al útero de la paciente en un ciclo de preparación endometrial con hormonoterapia, pero no se logró el embarazo en esta ocasión. En el tercer ciclo de HOC únicamente logramos un embrión el cual se vitrificó en estadio de clivaje antes de llevar a biopsia. En el cuarto ciclo logramos tres embriones más, los cuales se llevaron a biopsia en estadio de clivaje junto con el embrión vitrificado en el anterior ciclo. De los cuatro embriones, uno se degeneró durante el procedimiento, otro resultó con material genético insuficiente para el PGT-A, uno de ellos se diagnosticó aneuploide, y el último, que era el embrión que pertenecía al tercer ciclo de HOC y se había vitrificado nuevamente luego de la biopsia, fue reportado como normal femenino, por lo que se descongeló y se transfirió al útero en estadio de blastocisto. A los 14 días de la transferencia embrionaria encontramos una gonadotropina coriónica humana subunidad beta de 1.543 mUI/mL con progesterona sérica de 22,4 ng/mL. El embarazo transcurrió normalmente y la familia decidió no seguir la recomendación del genetista sobre la necesidad de realizar el diagnóstico genético invasivo prenatal posimplantación, para evitar los riesgos inherentes al procedimiento; a las 37 semanas y 6 días nació una niña de 2.790 g; el nacimiento fue por cesárea, sin complicaciones, debido a presentación podálica, con un cariotipo posnatal con resultado normal.

Aspectos éticos

La paciente firmó el respectivo consentimiento informado autorizando la publicación del caso a partir de la historia clínica y las imágenes tomadas. Se garantizó la confidencialidad de la información.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura registrada en las bases de datos Medline vía PubMed, Clinical Key, OVID, Embase, Lilacs, SciELO y Oxford Journals, con los siguientes términos: "Turner Syndrome", "Mosaic Turner", "Pregnancy", "Successful pregnancy", "Preimplantation Genetic Screening", "Preimplantation Genetic Testing", "Preimplantation Genetic Diagnosis". Se buscaron series y reportes de casos, estudios de cohortes y artículos de revisión desde enero de 1980 hasta junio de 2017, en pacientes con ST con embarazo logrado a partir de FIV y con exposición a diagnóstico genético preimplantatorio. La búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés. Se buscó el diseño del estudio, lugar de realización, número de pacientes estudiadas y características como edad, genotipo, fenotipo, técnica de reproducción asistida empleada para la fertilización y técnica de diagnóstico genético para la paciente y los embriones.

RESULTADOS

Se encontró un reporte de caso en el que se utilizó la biopsia embrionaria y análisis genético preimplantatorio como estrategia para lograr un recién nacido sano²³. Se trata del reporte de Onalan *et al.*, que informan el caso de una paciente de 29 años con fenotipo normal, quien luego de 2 ciclos de inseminaciones fallidas y un ciclo de ICSI en el que se embarazó, presentó un aborto espontáneo con cariotipo del material abortado 45X. Debido a este resultado decidieron evaluar genéticamente a ambos miembros de la pareja, encontrando en la mujer un ST mosaico 45,X[17]/46,XX[13]. En un segundo ciclo de ICSI lograron cuatro embriones en clivaje para llevar a diagnóstico genético preimplantatorio utilizando hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas para los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21. Dos de ellos tuvieron resultado normal y se transfirieron logrando un embarazo con feto único y parto sin complicaciones de una niña de 40 semanas con cariotipo posnatal normal.

No contamos con datos para comparar la reserva ovárica de los 2 casos porque fueron evaluados por diferentes métodos; en nuestro caso con el conteo de folículos antrales y la AMH, mientras que en el caso de estudio utilizaron la medición de hormonas FSH, luteinizante (LH) y estradiol en fase folicular del ciclo menstrual. Otra diferencia importante es que en nuestro caso no utilizamos diagnóstico genético preimplantatorio con FISH y sondas específicas para los cromosomas de interés, sino análisis genético preimplantatorio para aneuploidías, frecuentemente citado en la literatura con las siglas PGS (preimplantation genetic screening) o PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidies); utilizamos, además, la técnica de hibridación genómica comparativa (CGH), que nos permite evaluar la existencia de aneuploidías en todos los cromosomas.

CONCLUSIONES

Este es el segundo reporte de la utilización de la biopsia embrionaria para diagnóstico genético preimplantatorio en pacientes con síndrome de Turner en mosaico. En ambos se informa el nacimiento de una niña con cariotipo normal. Las pacientes con ST en mosaico podrían beneficiarse de la biopsia embrionaria y análisis genético preimplantatorio para prevenir la transmisión del defecto genético a su descendencia. Se han utilizado diferentes técnicas para identificar la ausencia de anomalías en el número de cromosomas sexuales en los embriones de estas pacientes. Sin embargo, hoy en día existe la posibilidad de analizar la existencia de aneuploidías en todos los cromosomas.

REFERENCIAS

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner Syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25. doi: 10.1210/jc.2006-1374
2. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81-3. Doi: 10.1007/BF01213097
3. Parveen S, Panicker MM, Gupta PK. Generation of an induced pluripotent stem cell line from chorionic villi of a Turner syndrome spontaneous abortion. *Stem Cell Res.* 2017;19:12-6. Doi: 10.1016/j.scr.2016.12.016
4. Tuke MA, Ruth KS, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med.* 2019;21(4):877-86. Doi: 10.1038/s41436-018-0271-6
5. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Med Univ.* 2016;18(70):42-8. Doi:10.1016/j.rmu.2016.03.003
6. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* 1999;31(2):106-10. doi: 10.3109/07853899708998785
7. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: Longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum Reprod.* 2010;25(12):3134-41. Doi: 10.1093/humrep/deq291
8. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810-3. Doi: 10.1210/jcem.82.6.3970
9. Hreinsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3618-23. Doi: 10.1210/jcem.87.8.8753
10. Balen A, Harris S, Chambers E, Picton H. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117(2):238-42. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02423.x



11. Mazzanti L, Cacciari E, Bergamaschi R, Tassinari D, Magnani C, Perri A, et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: Age-related findings in different karyotypes. *J Pediatr.* 1997;131(1):135-40. Doi: 10.1016/S0022-3476(97)70137-9
12. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcati MP, Cacciatore C, Beccaria E, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29(2):368-79. Doi: 10.1093/humrep/det436
13. Aso K, Koto S, Higuchi A, Ariyasu D, Izawa M, Miyamoto Igaki J, et al. Serum FSH level below 10 mIU/ mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J.* 2010;57(10):909-13. Doi: 10.1507/endocrj.K10E-092
14. Birkebaek N, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 2002;61(1):35-9. Doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610107.x
15. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2507-10. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.039
16. Mercadal BA, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2061-8. Doi: 10.1093/humrep/der166
17. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Sale-nave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-8. Doi: 10.1093/humrep/dew012
18. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. Pregnancy in patients with Turner's syndrome: Six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12(2):83-7. Doi: 10.3109/09513599809024955
19. Blumenthal AL, Allanson JE. Turner syndrome in a mother and daughter: r(X) and fertility. *Clin Genet.* 2008;52(3):187-91. Doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb02543.x
20. 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(4):411-2. Doi: 10.1002/ajmg.1320390409
21. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, Gillam LH, Warne GL, Grover S, et al. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):606-14. Doi: 10.1111/cen.12288
22. Birgit B, Julius H, Carsten R, Maryam S, Gabriel F, Vic-toria K, et al. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: Prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):74-80. Doi: 10.1210/jc.2008-0708
23. Onalan G, Yilmaz Z, Durak T, Sahin FI, Zeynelo-glu HB. Successful pregnancy with preimplantation genetic diagnosis in a woman with mosaic Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1788.e1-1788.e3. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.055



Notas de autor

CONTRIBUCIÓN-Ramírez: búsqueda en bases de datos, análisis DE de información, redacción y revisión final del manuscrito. LOS Juan Giraldo-Moreno: análisis de información, redacción y AUTORES: revisión final del manuscrito. Diana Gómez-Cortés: búsqueda en bases de datos, redacción y revisión final del manuscrito. David Olive: análisis de información, redacción y revisión final del manuscrito. John Cano-Franco: análisis de información, redacción y revisión final del manuscrito. Sergio Tamayo-Hussein: búsqueda en bases de datos, redacción y revisión final del manuscrito.

*

Correspondencia:

Instituto de Fertilidad Humana - InSer, Calle 12 # 39-60, Medellín, Colombia. Teléfono: 3002213567. wosorio@inser.com.co

Declaración de intereses

Conflict of interest declarado.
de
intereses:

