

# Talla baja en varones con fenotipo normal y mosaicismo 45,X/46,XY

E. Lara Orejas<sup>a</sup>, L. Golmayo Gaztelu<sup>a</sup>, M. Núñez Estevez<sup>b</sup>, M.A. San Román Cos-Gayón<sup>c</sup>, M. Alonso Blanco<sup>a</sup> y R. Barrio Castellanos<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>c</sup>Genética. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Badajoz. España.

El mosaicismo 45,X/46,XY tiene una amplia expresividad clínica. El 90 % de los casos de diagnóstico prenatal son varones fenotípicamente normales, mientras que los casos de diagnóstico posnatal engloban un amplio espectro clínico que incluye síndrome de Turner, disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo masculino y varones aparentemente normales. Se indican los hallazgos clínicos, endocrinológicos, citogenéticos e histológicos de 3 pacientes con fenotipo masculino normal y mosaicismo 45,X/46,XY de diagnóstico posnatal durante su estudio por talla baja. Sólo uno de los pacientes presentaba rasgos turnerianos. No se ha encontrado correlación entre la proporción de líneas celulares 45,X y 46,XY en sangre, gónadas y fenotipo. La posibilidad de desarrollar complicaciones como disgenesia del tejido gonadal con riesgo de malignización e infertilidad y talla baja susceptible de beneficiarse del tratamiento con hormona de crecimiento implica la necesidad de un seguimiento estrecho sobre todo en aquellos pacientes de diagnóstico prenatal y posnatal con fenotipo normal.

## Palabras clave:

*Mosaicismo 45,X/46,XY. Talla baja idiopática. Disgenesia gonadal.*

## LOW STATURE IN MALES WITH NORMAL PHENOTYPE AND 45,X/46,XY MOSAICISM

There is wide variation in the clinical expression of 45,X/46,XY mosaicism. Ninety percent of prenatally diagnosed boys have normal male phenotype at birth, while those diagnosed postnatally show a wide spectrum of phenotypes, ranging from Turner syndrome, mixed gonadal dysgenesis, and male pseudohermaphroditism to apparent normality.

We report the clinical, cytogenetic, endocrinologic and histologic findings in three boys with an apparently nor-

mal male phenotype and 45,X/46,XY mosaicism who were diagnosed postnatally because of their short stature. With the exception of one patient with Turner stigmata, no other abnormal features were found.

No correlation between the proportion of 45,X/46,XY cell lines in blood, gonads and phenotype was found. Both prenatally and postnatally diagnosed boys with normal male phenotype must be followed-up because they can develop late-onset abnormalities, such as dysgenetic testes leading to infertility or neoplastic transformation, and short stature, which could be improved with growth hormone therapy.

## Key words:

*45,X/46,XY mosaicism. Idiopathic short stature. Gonadal dysgenesis.*

## INTRODUCCIÓN

El mosaicismo 45,X/46,XY puede dar lugar a una amplia variedad de fenotipos<sup>1,2</sup>, que abarca desde mujeres con estigmas de síndrome de Turner (ST), varones o mujeres con pseudohermafroditismo, hasta varones fenotípicamente normales. Aproximadamente el 90% de los diagnósticos prenatales del mosaicismo 45,X/46,XY son varones fenotípicamente normales al nacimiento<sup>3</sup>. Es posible que a menudo no se diagnostiquen los varones portadores de este mosaicismo pero fenotípicamente normales, por lo cual no se conoce la frecuencia real de esta patología como causante de talla baja que acompaña a esta alteración cromosómica.

A las niñas con talla baja de causa no explicada de manera sistemática se les realiza un cariotipo, pero este procedimiento no se realiza de manera sistemática en el varón, por lo que se puede estar infradiagnosticando este tipo de mosaicismo.

**Correspondencia:** Dra. E. Lara Orejas.  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: emmalarao@yahoo.es

Recibido en julio de 2007.

Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

Se presenta el caso de 3 varones con fenotipo normal y mosaicismo 45,X/46,XY de diagnóstico posnatal cuyo motivo de estudio fue la talla baja.

## PACIENTES

Los 3 pacientes nacieron tras un embarazo normal de 37-40 semanas de gestación, de padres no consanguíneos. El peso al nacimiento estuvo entre 2.500 y 3.500 g y la longitud, entre 50 y 51 cm. La edad en la primera consulta fue de 13,5, 12,5 y 15,5 años. En la exploración física, los 3 pacientes presentaban unos genitales externos masculinos normales y únicamente uno de ellos tenía cúbito valgo e inserción baja del cabello como estigmas turnerianos (tabla 1). La edad ósea en todos ellos estaba retrasada. Uno de los pacientes estaba en tratamiento por leucemia linfoblástica aguda y otro paciente tenía una tiroiditis linfocitaria crónica con hipofunción tiroidea. En el estudio de talla baja idiopática se había descartado en las otras tres enfermedades o deficiencias hormonales.

Debido al mal pronóstico de talla final por debajo en más de 1 desviación estándar de su talla genética, en todos ellos se realizó cariotipo en sangre periférica y en los 3 casos se encontró un mosaicismo 45,X/46,XY con diferentes proporciones de sus líneas celulares (tabla 2)

Uno de los pacientes había alcanzado la talla final, mientras que en los otros dos se inició tratamiento con

hormona de crecimiento, con escaso tiempo de evolución del mismo para poder valorar su eficacia.

La función reproductiva del paciente de mayor edad evidenció oligospermia grave, mientras que en los otros dos quedó pendiente su valoración hasta alcanzar una maduración adecuada.

## DISCUSIÓN

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes de los pacientes referidos al endocrinólogo pediátrico; la causa subyacente incluye variantes de la normalidad, enfermedades crónicas, deficiencias hormonales y talla baja sindrómica.

En las niñas con talla baja no explicada, la realización de un cariotipo de sangre periférica forma parte de la práctica clínica habitual; sin embargo, en el caso de los varones, esto sólo se realiza en pacientes con malformaciones asociadas a aberraciones cromosómicas. La casi totalidad de los pacientes de diagnóstico posnatal del mosaicismo 45,X/46,XY son diagnosticados por la presencia de rasgos dismórficos<sup>4</sup>.

Huang et al<sup>5</sup> analizaron 38.698 amniocentesis, y el estudio citogenético evidenció una única línea celular 45,X en 105: 74 con monosomía 45,X; 17 con mosaicismo 45,X/46,XX; 7 con mosaicismo 45,X/46,XY, y 7 con otros tipos de mosaicismos. De los 7 pacientes con mosaicismo

TABLA 1. Datos clínicos de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Edad ósea (G y P)*	Talla (cm)	Talla (DE)	TD (cm)	TD (DE)	PTA (cm)	PTA (DE)	Testes (D/I) (cc)	Estadio Tanner	EG semanas	PRN (g)	LRN (cm)	Rasgos dismórficos	Otras alteraciones
1	13,5	12,5	137,7	-2,9	164,3	-2,0	160,1	-2,8	2	1	38	2.500	-	Implantación baja cabello	Deformidad de Madelung Riñón en herradura
2	15,6	Adulto	158,4	-2,1	175,8	0,2	-	-	12/6	5	40	3.500	51	No	TLC
3	15,5	13,5	142	-3,0	184,0	1,5	162,4	-2,0	2	1	40	3.400	50	No	LLA-B

Datos clínicos: edad cronológica, edad ósea, talla (cm) y desviación estándar (DE), volumen testicular, talla diana (TD), predicción de talla adulta (PTA) (cm) y DE). \*Se han utilizado las tablas de Hernández et al (1998) para los parámetros antropométricos y el atlas de Greulich y Pyle (G y P) para la valoración de la edad ósea. Antecedentes personales de edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PRN), longitud al nacimiento (LRN), y otras alteraciones asociadas. LLA-B: leucemia linfoblástica aguda de células B; TLC: tiroiditis linfocitaria crónica.

TABLA 2. Estudio hormonal y análisis citogenético (sangre periférica y gónadas) e histológico de las gónadas

Paciente	IGF1 (ng/ml)	IGFBP3 (ng/ml)	TSH (mU/l)	Testosterona (ng/dl)	LH (UI/ml)	FSH (UI/ml)	Cariotipo s.p.	Porcentaje de líneas celulares (%)	Cariotipo gonadal	Porcentaje de líneas celulares (%)	Histología gonadal	Seminograma
1	420	2,3	3,4	< 0,2	0,3	0,7	45,X/46,XY	76:24	45,X/46,XY	82:18	Testículo bien diferenciado	-
2	184	1,80	1,5 (LT4 75 [g/día])	493	4,1	8,7	45,X/46,XY	49:51	45,X/46,XY	D: 24:76 I: 81:19	Ausencia de espermatogénesis	Oligospermia grave
3	231	1,9	2,6	< 0,2	0,2	0,9	45,X/46,XY	86:14	-	-	-	-

FSH: hormona foliculoestimulante; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; LH: hormona luteinizante; s.p.: sangre periférica; TSH: hormona tiroestimulante.

45,X/46,XY, todos ellos fueron gestaciones a término con varones fenotípicamente normales.

Dada la alta frecuencia de varones sin rasgos dismórficos al nacimiento con el mosaicismo 45,X/46,XY, quizá debería considerarse esta posibilidad diagnóstica en el estudio de varones con talla baja idiopática.

En estos pacientes, en un número limitado de casos, se ha referido una aceptable respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento<sup>6</sup> semejante a la de las pacientes con ST, asumiendo que la causa de la talla baja en ambos es la misma. En el estudio realizado por el grupo alemán dirigido por Richter-Unruh et al (2004)<sup>7</sup> se trató a 4 pacientes con diagnóstico posnatal de mosaicismo 45,X/46,XY; la edad media de inicio del tratamiento fue de 9,9 años (7,5-14,4 años), la dosis utilizada fue de 0,05 mg/kg/día y los resultados presentados incluyen una duración del tratamiento de 18 meses, con una velocidad de crecimiento media de 7 cm/año (6,5-9 cm/año). Pese a este beneficio inicial se necesitan estudios más amplios para valorar la eficacia del tratamiento a largo plazo y la duración del mismo.

La presencia de la totalidad o parte del cromosoma Y en los pacientes con un cariotipo 45,X/46,XY conlleva un riesgo de malignización de la gónada de un 20-25%. Los estudios revelan que tanto el carcinoma *in situ* como el gonadoblastoma y los tumores invasivos en su mayoría se detectan antes de la pubertad<sup>8</sup>, y que la mayoría de las neoplasias se producen en mujeres, por lo cual en ellas se recomienda la gonadectomía profiláctica. En los varones esta actuación es más discutida, sobre todo en aquellos varones sin malformaciones de los genitales externos.

En estudios recientes, un 35% de los pacientes con disgenesia gonadal y un 32,5% de los pacientes con tejido gonadal indiferenciado presentan tumores de la línea germinal<sup>9</sup>; por lo tanto, aunque no se indica la extirpación de la gónada, sí se recomienda estudio histológico de ambos testículos para identificar tejidos de riesgo y/o lesiones premalignas.

La delección completa o las microdelecciones del cromosoma Y provocan no sólo defecto de la talla, sino también alteraciones en la línea germinal, la ausencia de la región AZF (AZFa, AZFb, AZFc) situada en el brazo largo del cromosoma Y<sup>10</sup> puede expresarse con infertilidad (hasta el 10-20% en algunos estudios<sup>11,12</sup>).

Ni la infertilidad, ni el riesgo de malignización del tejido gonadal, ni la talla baja como problemas derivados de la ausencia del cromosoma Y en algunas líneas celulares en varones fenotípicamente normales se correlacionan con la proporción de líneas normales en el tejido gonadal o en los fibroblastos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gantt PA, Byrd JR, Greenblatt RB, McDonough PG. A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 1980;34:216-21.
2. Knudtzon J, Aarskog D. 45,X/46,XY mosaicism. A clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr*. 1987;146:266-71.
3. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet*. 1990;46:156-67.
4. Müller J, Ritzen EM, Ivarsson S, Rajpert-De Meyts E, Norjavara E, Skakkebaek N. Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res*. 1999;52:11-14.
5. Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, Sandlin C, Wang S. Prenatal diagnosis of 45,X, and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn*. 2002;22:105-10.
6. Müller J, Maes M, Wilton P. Gonadal dysgenesis: phenotype, auxology and results of one year of growth hormone treatment. En: Ranke MB, Wilton P, editors: *Growth hormone therapy in KIGS, 10 years' experience*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 259-67.
7. Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, Albretch B, Gilleßen-Kaesbach G, Hauffa B. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *Eur J Pediatr*. 2004;163:251-6.
8. Borer JG, Nitti V, Glassberg KI. Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. *J Urol*. 1995;153:1267-73.
9. Cools M, Stoop H, Kersemaekers A, Drop S, Wolffenbuttel K, Bourguignon JP, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2404-13.
10. Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet*. 1996;347:1290-3.
11. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Barbaux S, Quintana-Murci L, Kanafani S, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod*. 2000;15:2559-62.
12. Kleiman SE, Yorgev L, Hauser R, Botchon A, Maymon BB, Paz G, et al. Expression profile of AZF genes in testicular biopsies of azoospermia men. *Human Reprod*. 2007;22:151-8.