



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES DE CROMOSOMAS
SEXUALES EN EL LABORATORIO DE GENÉTICA DEL
SERVICIO DE PRUEBAS ESPECIALES EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" DE 1970 A 2015**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A

VIRIDIANA AREVALO FRAGOSO

ASESOR DE TESIS

BIOL. MARIA DE CONCEPCION ADRIANA YERENA DE VEGA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Margarita y Felipe

Por su apoyo incondicional

A MI HERMANO:

Abdiel

Por su ayuda

A MI NOVIO:

Jorge

Por ser paciente y estar siempre a mi lado

A MIS PROFESORAS:

Cony y Cecilia

Por las enseñanzas y consejos

A MI COMPAÑERA Y AMIGA:

Namibia

Por compartir sus conocimientos

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	3
Introducción	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	32
Justificación	32
Hipótesis	32
Objetivo	33
Metodología de la investigación	33
Aspectos éticos	36
Recursos	36
Cronograma de actividades	37
Resultados	38
Discusión	54
Conclusión	56
Bibliografía	57

RESUMEN

Objetivo

Determinar la frecuencia de las anomalías de cromosomas sexuales en los pacientes a los cuales se les realizo cariotipo en sangre periférica y líquido Amniótico en el laboratorio de Genética del Servicio de Pruebas Especiales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de 2005 a 2015.

Metodología

Pacientes derechohabientes al ISSSTE con diagnóstico de aberraciones de cromosomas sexuales desde edad la gestacional hasta la adultez, en los cuales se realizo estudio de cariotipo ya sea por amniocentesis o toma de muestra en sangre periférica, en el laboratorio de Genética en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de 1970 a 2015.

Resultados

Se estudiaron 421 resultados de cariotipo con alteraciones de los cromosomas sexuales, de los cuales, 18 fueron obtenidos por muestra de líquido amniótico y 403 por muestra de sangre periférica. El cariotipo más frecuente en esta población es el 45,X en el 29.7% , seguido del mos45,X/46,XX en el 14.3%, y en tercer lugar se encuentra el número cromosómico 47,XXY con el 11.6%. Individualmente el resto de los resultados representan un porcentaje inferior al 3.6%.

Conclusión

Las frecuencias de los resultados de cariotipo obtenidos en esta población difieren de la literatura, ya que en esta última ocupan el primer y segundo puesto el Síndrome de Klinefelter y el Síndrome de Turner, respectivamente, sin embargo la frecuencia de los cariotipos que dan origen a estos síndromes se comportan de manera similar a los reportados.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de los cromosomas sexuales son las alteraciones cromosómicas más frecuentemente diagnosticadas en el período prenatal y al nacimiento. Aproximadamente 1 de cada 400 recién nacidos vivos tienen una de estas aberraciones. La incidencia en el diagnóstico prenatal es aún mayor, siendo de 1 en 250 casos. Dentro de las aneuploidías cromosómicas sexuales más comunes se encuentran: 45,X ó síndrome de Turner; 47,XXY también llamado síndrome de Klinefelter; 47, XYY; y 47, XXX, las cuales tienen frecuencias al nacimiento de aproximadamente 1 en 2500, 1 en 500 a 1 en 1000, 1 en 900 a 1 en 1500 y 1 en 1000, respectivamente. El mosaicismo no es inusual, los más comunes corresponden a complementos cromosómicos 45,X/46, XX y 45,X/46,XY. La severidad del fenotipo en los pacientes con mosaicismo está relacionada con el porcentaje de células anormales entre los tejidos. Las aberraciones cromosómicas tienen un impacto significativo como causa de embarazos malogrados, malformaciones congénitas, retraso mental, alteraciones de la diferenciación sexual y problemas de conducta.

Muchos de estos trastornos se diagnostican con mayor frecuencia antes del nacimiento. Posnatalmente gran porcentaje de afectados pueden pasar desapercibidos.

Este tipo de alteraciones se observan mediante citogenética convencional, la cual consiste en visualizar los cromosomas bajo microscopio de luz durante la división celular, especialmente durante la metafase. Los cromosomas se pueden obtener de diferentes tejidos y líquidos corporales y posteriormente deben ser cultivados en un laboratorio destinado para este

procedimiento durante un período de tiempo establecido para luego ser cosechados, teñidos con técnicas especiales para ser observados y analizados al microscopio.

ANTECEDENTES

La citogenética humana ha avanzado durante las últimas cuatro décadas a causa de continuos avances técnicos y la alta incidencia de anomalías cromosómicas en la población humana. Se estima que la frecuencia de anomalías cromosómicas significativas entre nacidos vivos es de 1 en 150. Está bien documentado que alrededor del 50% de pérdidas gestacionales en el primer trimestre se deben a cromosoma con algunas anomalías, en su mayoría anomalías numéricas. Las aberraciones cromosómicas tienen un impacto significativo como causa de embarazos malogrados, malformaciones congénitas, retraso mental, alteraciones de la diferenciación sexual y problemas de conducta.

La mayoría de las anomalías cromosómicas ejercen sus efectos fenotípicos aumentando o disminuyendo la cantidad de material genético. Las anomalías cromosómicas se pueden dividir en anomalías numéricas y estructurales. Los cambios estructurales tales como translocaciones e inversiones involucran riesgo de recurrencia familiar. Esto debido a la segregación aberrante de los cromosomas durante la meiosis en los portadores clínicamente normales de estos reordenamientos equilibrados.

Anomalías cromosómicas numéricas

La más sencilla de las anomalías cromosómicas son alteraciones del número de cromosomas. Desviación del complemento diploide normal de 46 cromosomas se conoce como "aneuploidía"; se producirá un cromosoma extra en "trisomía", mientras que faltan unos resultados

cromosómicas en "monosomía". A pesar de todas las posibles trisomías cromosómicas que se han observado en abortos espontáneos, las trisomías 13, 18 y 21 son la únicas trisomías autosómicas que se observan en un estado no mosaico en nacidos vivos. Todas las monosomías autosómicas son letales. La única monosomía viable implica el cromosoma X (45, X resultante en el síndrome de Turner).

El resultado de la no disyunción son las aneuploidías, en la que dos copias de un cromosoma van a la misma célula hija durante la meiosis o mitosis. La no disyunción ocurre con más frecuencia en la primera división meiótica en la línea germinal materna, en la que ambos cromosomas homólogos se movilizan al mismo polo durante la anafase I en lugar de moverse hacia los polos opuestos, dando lugar a una célula hija con dos copias del cromosoma y la otra sin ninguno. Este último producto nunca se recupera debido a la letalidad asociada a monosomía. En el caso de la no disyunción en meiosis II, las dos cromátidas hermanas de un homólogo se mueven al mismo polo, otra vez dando lugar a una célula hija con dos copias del cromosoma y la otra con ninguno. Resultados de no disyunción mitótica originan líneas celulares con aneuploidias y líneas celulares normales estableciéndose una condición de mosaicismo. Las causas de la no disyunción se han atribuido a mecanismos vinculados con proteínas centroméricas y a su vez asociado con edad materna avanzada [1].

El término "poliploidía" por otra parte se refiere a la presencia de un conjunto adicional completo de cromosomas, es decir múltiplos del número cromosómico normal; por ejemplo "triploidía" representa 69 cromosomas, mientras que "tetraploidia" representa 92 cromosomas. En raras ocasiones, un feto triploide nacerá vivo, en general la poliploidía es letal. Sin embargo algunos casos han sido compatibles con la supervivencia a largo plazo a expensas de mosaicismo.

Anomalías cromosómicas estructurales

Los reordenamientos cromosómicos estructurales resultan de la rotura de cromosomas con la posterior reunión en una configuración diferente. Pueden ser equilibrada o desequilibrada. En reordenamientos equilibrados, el complemento cromosómico se encuentra completo, sin ningún tipo de pérdida o ganancia de material genético. En consecuencia, reordenamientos equilibrados son generalmente inofensivos, con la excepción de los casos raros en los que uno de los puntos de ruptura interrumpe un gen funcional. Los portadores de reordenamientos balanceados tienen a menudo riesgo de tener hijos con un complemento cromosómico desequilibrado. En el caso de un reordenamiento cromosómico, el complemento cromosómico contiene una cantidad incorrecta de material genético, generalmente con efectos clínicos graves.

Una deleción implica la pérdida de cierta parte de un cromosoma, resultando en monosomía para ese segmento del cromosoma, mientras que la duplicación resulta en la trisomía para ese segmento cromosómico duplicado. El resultado es ya sea por disminución o aumento de la dosis génica. En general, las duplicaciones parecen ser menos perjudiciales que las deleciones. Generalmente deleciones muy grandes son incompatibles con la vida a largo plazo. Las deleciones o duplicaciones de más de ~ 5 Mb de tamaño se pueden analizar mediante citogenética convencional. Trastornos genómicos resultantes de deleciones y duplicaciones submicroscópicas (es decir, microdeleciones y microduplicaciones) con un tamaño <5 Mb han sido identificados con la ayuda de técnicas de citogenética molecular.

Las translocaciones implican el intercambio de material genético entre los cromosomas. En una translocación recíproca equilibrado el intercambio es igual, sin pérdida o ganancia de material genético, aunque es posible que un gen sea interrumpido en uno de los puntos de ruptura. Más a menudo, el portador de una translocación equilibrada es libre de signos o síntomas clínicos,

pero está en riesgo de tener descendencia con reordenamientos cromosómicos no balanceados. El fenotipo generalmente es una mezcla compleja como resultado de la pérdida o ganancia de al menos dos segmentos de cromosomas y por lo tanto puede ser difícil de predecir. Un tipo específico de translocación que es relativamente común es la "translocación robertsoniana." Esta translocación es resultado de una fusión de dos cromosomas acrocéntricos. Los portadores de una translocación Robertsoniana tienen 45 cromosomas y son clínicamente afectados.

Las inversiones se producen cuando hay dos roturas en un cromosoma y el material intermedio gira 180 °. Las inversiones que abarcan el centrómero se conocen como "pericéntrica", mientras que los que no lo hacen se llaman "paracéntricas." Las inversiones en general, no dan lugar a material genético extra o pérdida del mismo, siempre y cuando no se vea afectado un gen por los puntos de ruptura. Cabe mencionar que la alteración del orden de los genes podrían afectar su función debido a que la regulación en bloque de genes, es decir, sufrir un "efecto de posición".

Una inserción se produce cuando un segmento de un cromosoma se inserta en otro cromosoma. Debido a que estos cambios requieren tres puntos de ruptura, son relativamente raros.

Un cromosoma "marcador" es un cromosoma reordenado cuyo origen genético es desconocido. Por lo general, están presentes además del complemento normal de cromosomas.

Los cromosomas en anillo se forman cuando los telómeros de cada brazo han sufrido una deleción y posteriormente ambos extremos se han juntado. Este tipo de cromosomas son inestables, por lo que algunas células que pierden el anillo y por lo tanto son monosómica para el cromosoma en cuestión, y otros tienen múltiples copias del anillo. El isocromosoma es un cromosoma en el que falta un brazo y el otro se ha duplicado de una manera de imagen en espejo. El isocromosoma más comúnmente encontrado es el isocromosoma de brazos largos del cromosoma X; siendo alrededor del 15% de todos los casos de síndrome de Turner [2].

Epidemiología de anomalías cromosomas sexuales

Muchas de las estimaciones de la prevalencia e incidencia de anomalías cromosómicas por sexo para nuestro país y muchos otros se basan en estudios más antiguos que se remontan a las décadas de 1960 y 1980 [3-10]. Estos estudios proporcionaron estimaciones de la prevalencia del síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome 47,XXX y el síndrome 47,XYY. En consecuencia, se espera que alrededor de 50 por cada 100.000 mujeres padezcan síndrome de Turner, 150 por cada 100.000 varones presenten síndrome de Klinefelter, 85 por cada 100.000 mujeres, tengan síndrome 47,XXX, y 100 por 100.000 hombres cursen con síndrome 47,XYY. Incluso se ha sugerido que la prevalencia del síndrome de Klinefelter va en aumento [11]. Sin embargo, los estudios muestran un retraso significativo en el diagnóstico o incluso la falta de diagnóstico para estos cuatro síndromes. Se estima que sólo alrededor del 65% de las pacientes con síndrome de Turner, el 25% los pacientes con síndrome de Klinefelter, el 12% de los pacientes con síndrome de 47,XXX y 14% de los pacientes con 47,XYY son diagnosticados [12-16]. La prevalencia de casos detectados prenatalmente con trisomías de los cromosomas sexuales también es baja y un estudio europeo muestra una tasa del 36% de embarazo a término [17]. De este modo, la literatura clínica actual es, por supuesto, sobre la base de los individuos diagnosticados y por lo tanto puede estar sesgada por la selección, sobre todo, por ejemplo, si los individuos no diagnosticados son menos estigmatizados o quizás los aún más estigmatizados sufren una muerte temprana y por tanto no son diagnosticados. Además, estas cifras ponen de relieve los problemas relacionados con el diagnóstico y hacen hincapié en que el enfoque de

diagnóstico actual, que es más a menudo por indicación clínica, no es eficiente en la identificación de los individuos con anomalías cromosómicas sexuales [18]. Es importante mencionar que nuestro país no cuenta con estadísticas nacionales sobre este tipo de alteraciones.

Síndrome de Turner (TS)

El TS fue descrito por Ullrich inicialmente en 1930 y posteriormente se amplió la descripción del mismo en 1938. [20]. El médico ruso Sereshevskij, había descrito el síndrome antes de este tiempo [21]. El síndrome sólo afecta a las mujeres y la atención médica debe incluir una estrecha colaboración entre especialidades como la genética, la embriología, pediatría, ginecología y obstetricia, endocrinología, cardiología, gastroenterología, otorrinolaringología y oftalmología.

Epidemiología, genética y diagnóstico

No existen criterios diagnósticos basados en evidencia para TS. Sin embargo, ciertos rasgos fenotípicos que coexisten con un espectro de cariotipos comprenden el diagnóstico. Las características clínicas cardinales incluyen retraso del crecimiento, la insuficiencia gonadal y la infertilidad [22]. El fondo genético de este síndrome es la ausencia total o parcial de un cromosoma sexual (X o cromosomas Y). El mosaicismo de dos o más líneas celulares puede estar presente, los niveles de corte para el mosaicismo aún no son bien definidos, algunos autores informan 5%[23-24].

El espectro de cariotipos resultantes de no disyunción pueden ocurrir en la primera o segunda división meiótica durante la espermatogénesis o la ovogénesis, o durante la división mitótica en el desarrollo embrionario temprano.

El cariotipo clásico 45,X representa el 50% de los casos, el resto se encuentra compuesto por cariotipos en mosaico, por ejemplo isocromosomas de brazos cortos o largos y cariotipos con un cromosoma Y o parte de el [25].

Distribución prenatal y postnatal de los resultados de cariotipo en pacientes con Síndrome de Turner		
Cariotipo	Prenatal	Postnatal
45,X	134 (64%)	162 (47%)
45,X/46,XX	45 (22%)	59 (17%)
45,X/46,X,i(Xq); 46,X,i(Xq); 45,X/46,X,i(Xq)/47,X, i(Xq),i(Xq) etc.	9 (4%)	41 (12%)
45,X/46,X,del(X); 46,X,del(X)	15 (7%)	27 (8%)
45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX	5 (2%)	16 (5%)
45,X/46,X,r(X)	1 (<1%)	20 (6%)
45,X/46,XY	-	10 (3%)
Otros con material del cromosoma Y	-	11(3%)
	209 (100%)	346 (100%)

Obtenido de Guizar & Vázquez. (2001). *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. México: Manual Moderno.

La base genética para el fenotipo de TS es conocida. Esto incluye un mejor conocimiento de las funciones del gen *SHOX*, que se encuentra en el cromosoma X. El mecanismo de haploinsuficiencia de *SHOX* explica la talla baja, cambios en la morfología ósea, hipoacusia neurosensorial y otras características.

La prevalencia prenatal del síndrome es mucho más alta que la prevalencia postnatal, debido al aumento de la mortalidad intrauterina y abortos inducidos [26-27]. Generalmente, el diagnóstico prenatal inicial de este síndrome se basa en un estudio de ultrasonido enfocado en malformaciones congénitas alrededor de la semana 19, que no es sensible, ni lo suficientemente específico para establecer con precisión el diagnóstico, por lo tanto el diagnóstico prenatal de síndrome de Turner no siempre es correcto. El diagnóstico prenatal preciso debe incluir ecografía de alta resolución, ecocardiografía fetal entre otros, como la resonancia magnética que justifiquen realizar el cariotipo fetal. Tras la confirmación del diagnóstico, la mayoría de los fetos con síndrome de Turner son legalmente abortados en muchos países. Un estudio europeo multicéntrico encontró una tasa de aborto inducido del 66%. Sin embargo, esto es sólo una fracción de los fetos con síndrome de Turner, ya que las embarazadas que se someten a métodos invasivos de diagnóstico prenatal se debe a que se diagnostica fetos muy afectados, los cuales presentan hidropesía o aumento del pliegue nucal [25].

En niñas recién nacidas con este síndrome se encuentran más pequeñas para la edad gestacional que la población en general [28]. Los diagnósticos postnatales se hacen al nacer en el 15%, durante la adolescencia en el 26% o en la edad adulta en el 38%, el resto se diagnostica en la infancia. La clave para el diagnóstico es el linfedema en el 97% durante la etapa neonatal y la talla baja en el 82% de las infantas y adolescentes [18]. Por desgracia, el retraso en el diagnóstico de las niñas y adolescentes es importante [13]. La morbilidad se incrementa considerablemente en el síndrome de Turner. En un estudio de mujeres con este diagnóstico en comparación con mujeres de la población general, el riesgo relativo (RR) de un diagnóstico endocrinológico en pacientes síndrome de Turner se incrementa hasta 4.9, en comparación con la población femenina de fondo, con incrementos específicos en el hipotiroidismo (RR 5.8), la diabetes

mellitus tipo 1 (RR 11.6) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (RR 4,4) [25]. Las cardiopatías se presentan en el 50% de las pacientes de las afectadas [16]. Las malformaciones cardiovasculares izquierdas ocurren con mayor frecuencia. El arco aórtico transversal y la coartación aórtica se observan en el 50% y el 4.14% de las mujeres con TS, respectivamente [29-30]. La Válvula aórtica bicúspide ocurre en 13-43% de las pacientes en comparación al 1-2% de la población general [31].

Insuficiencia ovárica y terapia de reemplazo hormonal

La insuficiencia ovárica prematura es el denominador común en la mayoría de las pacientes con este síndrome [32]. El recuento de células germinales es normal hasta la semana 18 de gestación, con posterior degeneración. Los altos niveles de la hormona folículo estimulante y hormona luteinizante están presentes en la primera infancia y al inicio de la pubertad [33-34]. Sin embargo, muchas niñas no tratadas con terapia de reemplazo hormonal pueden mostrar signos de pubertad [35]. Los folículos ováricos pueden estar presentes, incluso entre los 12 y 19 años de edad [36], probablemente debido a mosaicismo 46,XX no identificado. El inicio de la terapia de reemplazo de hormonas sexuales se debe ser al mismo tiempo que inicia la pubertad en las compañeras de la paciente para evitar problemas sociales secundarios. Esto también permite la mineralización ósea óptima pueda tener lugar [35-39].

Las mujeres con ST presentan un perfil neurocognitivo en particular, con un rendimiento inferior a la población en general en tareas motoras, problemas de la capacidad espacial visual, pero las habilidades verbales normales [40].

Talla baja

La talla baja es el hallazgo cardinal en niñas con ST que afecta a 95 a 99% [41]. El crecimiento sigue siendo retrasado en la infancia y la niñez, donde la altura es 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal [42]. En general, la fase de crecimiento se prolonga (si la pubertad no es inducida) lográndose una altura final espontánea de casi 3 desviaciones estándar o 20 cm por debajo de la altura normal. Parte de la explicación de la pequeña altura final se refiere a la acción del gen *SHOX* situado a la región pseudoautosómica 1 de los cromosomas X e Y.

Si el diagnóstico de síndrome de Turner se hace precozmente (antes de 1-2 años de edad), el tratamiento con hormona de crecimiento debe comenzar en una etapa temprana. Además de los efectos sobre el crecimiento y la estatura final, el tratamiento con hormona de crecimiento también tiene efectos benéficos sobre la composición corporal, reducción de grasa y aumento de la masa corporal magra [43].

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía más común de cromosomas sexuales y fue descrito por primera vez por Harry F. Klinefelter, Edward C. Reifstein y Fuller Albright en 1942, cuando publicaron nueve casos de un síndrome caracterizado por la ginecomastia, azoospermia, testículos pequeños hialinizados, niveles elevados de hormona foliculoestimulante e hipogonadismo [44]. La causa era desconocida hasta 1959, Jacobs mostro un cromosoma X extra en el cariotipo [45].

Las características fenotípicas clásicas incluyen talla alta, hombros estrechos, caderas anchas, vello corporal escaso, ginecomastia, testículos pequeños, deficiencia de andrógenos y déficit intelectual [46].

Antecedentes genéticos

El síndrome de Klinefelter se caracteriza por la presencia de dos cromosomas X y un cromosoma Y en un individuo fenotípicamente masculino.

El cariotipo más frecuente corresponde al antes mencionado, es decir 47,XXY, pero también pueden encontrarse cromosomas X supernumerarios. Los mosaicos con mezcla de células normales no son infrecuentes [47].

Los individuos 47,XXY no mosaicos se originan por falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o segunda división meiótica de la gametogénesis en cualquiera de los padres. Existe evidencia de que el fracaso en la recombinación paterna o materna es un factor causal al igual que en las trisomías autosómicas [48-49]. Errores en la meiosis paterna representan aproximadamente el 50% de los casos [50]. De los cariotipos restantes de origen materno, 22-48% se deben a errores de meiosis I, 29.9% a errores en meiosis II, el 7% a errores meióticos desconocidos, y 3.16% a no disyunción mitótica postcigótica [48-51]. En casos de diagnóstico prenatal el 54% es de origen paterno y el 46% de origen materno [51]. Los errores maternos en meiosis I se asocian a edad materna avanzada [52]. En consonancia con la situación de las trisomías autosómicas, la edad paterna avanzada no juega un papel en este síndrome. El fenotipo no parece estar influenciado por el origen parental del cromosoma X extra, aunque pocos estudios han abordado específicamente esta cuestión [53]. La base molecular de KS sigue siendo poco conocida. El fenotipo se supone que es causada por la expresión de los genes ligados al cromosoma X en una o más de las regiones pseudoautosómicas del cromosoma X que escapan a la inactivación [48]. La presencia de una copia extra del gen *SHOX* es probablemente la base para la talla alta en este síndrome [54]. Aunque no hay consenso con respecto a una definición clínica del KS el diagnóstico es clínico en combinación con el cariotipo para confirmarlo. Por

otro lado, cabe mencionar que un hombre fenotípicamente normal con mosaicismo de bajo grado es probable no s diagnostique. Es importante destacar la identificación temprana de los problemas del lenguaje y aprendizaje, ya que requieren medidas especiales para mejorar. Por otra parte, el diagnóstico precoz facilita la prevención o tratamiento de las consecuencias a largo plazo debido a insuficiencia gonadal [56].

Los estudios más recientes informan que la prevalencia de KS es de aproximadamente 150 por 100.000 hombres, o bien, uno de cada 660 hombres, pero con una diferencia importante entre la prevalencia prenatal y posnatal, lo que indica la falta de diagnóstico. Solamente 25 % se diagnostica después del nacimiento y <10% de ellos antes de la pubertad. Datos británicos se asemejan sólo que el 26% del número de pacientes esperados con el síndrome fueron diagnosticados y únicamente el 4% antes de los 10 años de edad [55].

El diagnóstico prenatal de un feto con cariotipo 47,XXY debería conducir a consejo genético profesional, con el fin de informar a la pareja embarazada sobre el pronóstico relativamente bueno, pero aun así el 75% de las parejas optan por interrumpir el embarazo [14].

Desarrollo testicular

La histología típica testicular incluye hialinización de los túbulos seminíferos, pérdida de células germinales e hiperplasia de células de Leydig. En algunos pacientes con este síndrome, puede encontrarse espermiogénesis focal, con la posibilidad de realizar fertilización in vitro [57]. La causa de la hialinización de los testículos con el subsiguiente hipogonadismo y la infertilidad es desconocida. Hay una pérdida de espermatogonias desde la infancia [58] mientras que hialinización de los túbulos seminíferos no ocurre sino hasta avanzada la pubertad [59]. Al

comienzo de la pubertad [60] los testículos crecen hasta aproximadamente 4 ml y después de ello se reducen al tamaño adulto patológico de <4 ml [61-62].

El hecho de que los testículos no funcionen correctamente durante la vida intrauterina ha traído consecuencias como la presencia de micropene en algunos pacientes, pudiendo ser el resultado de la disminución de la producción de testosterona durante la gestación [63].

Estudios longitudinales en niños con síndrome de Klinefelter antes y durante la pubertad han demostrado que incluso antes de esta etapa, los testículos son más pequeños que en los niños sin el síndrome [64]. Los niveles de hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y testosterona son normales durante el período prepuberal, pero después del inicio de la pubertad, se produce aumento de las gonadotropinas y disminución de la testosterona, en comparación con los niños normales [61]. El hipogonadismo todavía se considera un hallazgo distintivo del KS, es importante mencionar que es relativa y no absoluta, ya que la mayoría de los pacientes con el síndrome tienen niveles de testosterona justo por debajo del rango normal [65-66]. En cuanto al nivel de 17β -estradiol este es relativamente elevado en comparación con el bajo nivel de testosterona [66].

Fertilidad

Pacientes con KS generalmente se consideran infértiles, pero con el desarrollo de metodologías como la extracción de esperma testicular (TESE) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), ahora es posible extraer espermatozoides viables desde los testículos por biopsia quirúrgica y ser inyectados directamente en un óvulo.

Hipogonadismo

El hipogonadismo puede retrasar o reducir el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, como menor crecimiento de la barba, la masa muscular y el vello [46]. La función sexual en pacientes con síndrome de Klinefelter no se ha investigado en detalle, pero disminución de la libido se ha reportado en 70% de los casos después de los 25 años de edad [67].

Ginecomastia

La ginecomastia es frecuente relativamente en la etapa de la pubertad en los niños normales. En el KS la prevalencia se incrementa hasta 50% en algunas series de pacientes, aunque la prevalencia real probablemente sea mucho más baja [68]. La disminución del nivel de testosterona aunado a la elevación del estradiol puede causar ginecomastia [61]. El tratamiento con testosterona puede provocar una regresión de la ginecomastia, pero algunos pacientes con se ha optado por extirpar el tejido mamario.

Diabetes y síndrome metabólico

Los estudios epidemiológicos en tanto morbilidad y mortalidad [69] muestran un aumento en el riesgo de diabetes, y los estudios clínicos describen una elevada incidencia del síndrome metabólico, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia en pacientes con este síndrome [67-70]. Estos individuos tienden a acumular excesivas cantidades de grasa corporal, especialmente a nivel del tórax, y por lo general tienen un bajo nivel de actividad física. Los estudios prospectivos en otras poblaciones han demostrado que los niveles bajos de testosterona pueden predecir la adiposidad abdominal [71], el síndrome metabólico [72] y la diabetes tipo 2 [73]. Aparte de la asociación entre la deficiencia de testosterona, la composición corporal, el síndrome metabólico y la sensibilidad a la insulina, la testosterona baja se ha asociado con riesgo

cardiovascular adverso, aumento de proteína C reactiva y los triglicéridos, así como disminución de colesterol de alta densidad [74].

Enfermedad cardiovascular

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares se incrementa en KS, a pesar de que la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón se reduce [48]. Una de las razones para el aumento de la mortalidad puede ser prolapso de la válvula mitral, que se describe en una gran proporción en un estudio [75], una condición que está relacionada con un mayor riesgo de muerte súbita. El riesgo de úlceras hipostáticas de las piernas puede aumentar significativamente [76] y consiguientemente ocasionar embolia pulmonar [48]. Disfunción del sistema fibrinolítico se ha propuesto como una razón para esto y un aumento en la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno 1 se ha descrito en individuos con KS [77], pero se necesitan estudios adicionales para confirmar dicha asociación.

Osteoporosis

El hipogonadismo es una causa conocida de la osteoporosis secundaria, tanto en mujeres como en varones [78]. La mayoría de los estudios muestra una reducción significativa en la densidad ósea en comparación con los hombres normales. [79-82]. Estudios epidemiológicos sobre la morbilidad y la mortalidad sí mostraron un mayor riesgo de ser ingresados en el hospital con una fractura osteoporótica (antebrazo, cadera y fracturas de la columna) [25] y un mayor riesgo de morir a causa de las fracturas de cadera [48], lo que indica que el reporte de la reducción en la

densidad ósea puede reflejar un problema clínico importante. En un modelo de ratón de KS (47,XXY), la deficiencia de testosterona no explicó la menor densidad mineral ósea, aumentando la posibilidad de que la anomalía cromosómica per se conduce a la reducción de la densidad mineral ósea [83].

Cáncer

Se ha debatido si la ginecomastia puede conducir a un mayor riesgo de cáncer de mama. Un estudio basado en registros sobre el cáncer en sujetos con KS no mostraron mayor riesgo de cáncer de mama [84], pero un estudio sueco [85] mediante citogenética convencional en ganglios linfáticos metastásicos de los hombres con cáncer de mama mostró un cariotipo 47,XXY en el 7,5% de los pacientes examinados, lo que equivale a un aumento de 50 veces en el riesgo de cáncer de mama [85].

Un estudio sobre la mortalidad y la incidencia de cáncer en una gran cohorte de sujetos con el síndrome (n = 3518) mostró que el riesgo de cáncer de mama fue significativamente elevado [86]. Además, aumentó significativamente el riesgo de tumores mediastínicos de células germinales [84], así como también se aumento de riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón y linfoma no Hodgkin, pero disminución significativa del riesgo de morir debido a cáncer de próstata.

Alteraciones cognitivas

Numerosos estudios han informado que la inteligencia global es casi normal en los individuos con KS, pero sin embargo cursan con retraso en el desarrollo, dificultades en el lenguaje y problemas educativos [87-90].

Síndrome XXX

El cariotipo 47,XXX se produce en aproximadamente 84 por cada 100.000 recién nacidas femeninas [91-96]. Fue descrito por primera vez en el año de 1959 por Jacobs et al. Estudios prospectivos [97-102] han documentado que las mujeres con 47,XXX no tienen características distintivas, en general, el desarrollo de la pubertad y la fertilidad es normal, la inteligencia está dentro del rango normal, aunque como grupo de estudio, el coeficiente intelectual es menor que el grupo control de mujeres. Tienen riesgo de padecer retraso en el desarrollo, problemas de aprendizaje y dificultades en cuanto a la adaptación psicosocial [103].

Es importante destacar que aproximadamente el 13% de las mujeres con 47 XXX nunca son diagnosticadas. Hay un retraso en el diagnóstico, haciéndose después de la edad adulta en la mitad de todas las afectadas. La mortalidad en estas pacientes se incrementa debido a las enfermedades cardiovasculares, urológicas y defectos congénitos [15].

Antecedentes genéticos

En un estudio de 50 mujeres con cariotipo 47,XXX, el 90% de las veces el cromosoma X adicional tuvo origen materno [104]. Los estudios moleculares indican que el 64% de ellos fueron resultado de no disyunción en meiosis I, 18% resultado de no disyunción en meiosis II, y el 16% restante eran el resultado de la no disyunción postcigótica.

Crecimiento y desarrollo

Las mujeres con trisomía del cromosoma X no pueden ser identificadas por la presencia de diferencias físicas a lo largo de la vida [103]. El peso al nacer suele ser inferior al promedio de

las niñas 46,XX, caso contrario a la talla donde muchas niñas afectadas llegarán al percentil 80 durante la adolescencia.

La microcefalia relativa está presente en una minoría, pero el promedio de perímetro cefálico es significativamente menor que en los controles [105]. Las personas que han sido seguidas prospectivamente desde el nacimiento tienen una mayor incidencia de dismorfías menores como pliegues epicánticos, anomalías del oído y clinodactilia.

Función gonadal y fertilidad

La gran mayoría de las mujeres adultas con un cromosoma X adicional, probablemente pasan por la pubertad de manera habitual y llevan una vida sexual normal. La mayoría también tienen capacidades reproductivas normales y pueden tener hijos sin aneuploidía de cromosomas sexuales, en cuanto a esto no se ha documentado un riesgo de recurrencia incrementado. Cabe mencionar que se ha reportado la aparición temprana de la menarca y casos de amenorrea primaria o secundaria, incluida la falla ovárica prematura [103].

Inteligencia, personalidad y comportamiento

Las pacientes con esta trisomía poseen mayor tendencia a presentar retraso en la adquisición de habilidades motoras gruesas, aunque generalmente son leves, pueden resultar en mala coordinación. A comparación con otros individuos con aberraciones de cromosomas sexuales, las mujeres con 47,XXX se retrasan en la adquisición del lenguaje y de las habilidades académicas. El coeficiente intelectual es por lo general de 10 a 15 puntos por debajo de la de sus hermanos, el déficit intelectual es raro estas pacientes [105].

Aparato urinario

Malformaciones urogenitales, incluyendo extrofia cloacal, anomalías de Müller, anomalías renales, defectos mesodérmicos (arteria umbilical única, fusiones vertebrales sacras y agenesia anal) han sido reportados en un pequeño número de personas con esta trisomía [106].

Mosaicismo del cromosoma X

Los mosaicos 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX y 46,XX/47,XXX son el producto de la no disyunción mitótica de un cigoto 46,XX. La mayoría de ellos son identificados después del nacimiento.

Un estudio de 50 mujeres con mosaicismo triple X encontró una correlación directa entre la talla y la proporción de células 46,XX en linfocitos periféricos [107]. La línea celular 47,XXX no parece tener una influencia significativa en la estatura.

La pubertad espontánea y la menarca se producen en pacientes con cariotipos en mosaico. La falla ovárica prematura o abortos espontáneos recurrentes se han observado en algunas mujeres, pero la mayoría de ellos no presentan aberraciones cromosómicas.

Tetrasomía y pentasomía de los cromosomas sexuales

Los complementos cromosómicos 45,X; 47,XXX; 47,XXY; y 47,XYY son mucho más frecuentes que las polisomías del cromosoma Y. Los cromosomas sexuales adicionales se asocian con déficit intelectual y un aumento de las malformaciones somáticas. En las trisomías de los cromosomas sexuales (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY) donde aumenta la estatura adulta en comparación con el resto de la población, la talla parece ser progresivamente menor con la presencia de más cromosomas sexuales, y por lo tanto los genes *SHOX*, están presentes [55].

Varón 48,XXXXY; 49,XXXXXY; 48,XYYYY; 48 y 49,XXYY; 49,XYYYY

Los efectos más significativos de un cromosoma X adicional en el fenotipo son una reducción en el coeficiente intelectual y aumento en la frecuencia de las malformaciones. Aproximadamente 1 de cada 85.000 varones nace con complemento cromosómico 49,XXXXXY. Pacientes con cariotipo 49, XXXXY son diagnosticados después del nacimiento debido a deficiencia en el crecimiento, dismorfías faciales con facies tosca, hipogonadismo y malformaciones del corazón y del esqueleto, como sinostosis radioulnar o luxación congénita de cadera. Estos hombres tienen problemas cognitivos y conductuales significativos con un coeficiente intelectual variable entre 20 y 60. No hay hallazgos prenatales consistentes, pero el diagnóstico prenatal se ha descrito en los fetos con higroma quístico, anomalías de las extremidades inferiores, y genitales pequeños [108]. La histología testicular se asemeja a la de los individuos con KS y la mayoría va a experimentar hipogonadismo hipergonadotrópico y probablemente debería recibir la suplementación de testosterona [109].

Los varones con cariotipos que contienen tres cromosomas Y (48,XYYYY) se identifican generalmente por talla alta y comportamiento aberrante (impulsividad y la baja tolerancia a la frustración), con inteligencia baja, límite o normal, retraso en el desarrollo, dentición anormal, sinostosis radiocubital e hipogonadismo hipergonadotrópico. Los genitales externos son normales, pero las biopsias testiculares han demostrado anomalías variables, la azoospermia es un hallazgo común. También se han reportado infecciones recurrentes de vías respiratorias, hernias inguinales y anomalías esqueléticas, principalmente en húmero, radio y cúbito. Las anomalías menores incluyen braquidactilia, clinodactilia, y pliegue palmar transversal.

Los hombres con cuatro cromosomas Y son aún menos frecuentes. Además de las características mencionadas anteriormente, los informes de casos sugieren que estos individuos se determinan

en el nacimiento debido a la presencia de dismorfias craneofaciales, como trigonocefalia, hipertelorismo, fisuras palpebrales orientadas hacia arriba, pliegues epicánticos, pabellones auriculares de baja implantación y micrognatia o retrognatia. Estos pacientes parecen tener déficits intelectuales más graves, hipotonía, retraso motor y retraso en el lenguaje a comparación de los pacientes con tres cromosomas Y [110].

Mujer 48 y 49,XXXX, XXXXX

Se han descrito más de 40 mujeres con cariotipo 48,XXXX. Estas mujeres suelen tener una talla promedio de 169 cm. No hay características clínicas consistentes. Presentan pliegues epicánticos, hipertelorismo, nistagmo, sinostosis radiocubital y clinodactilia muy a menudo. Los genitales son generalmente normales, pero los caracteres sexuales secundarios pueden no desarrollarse completamente. En una serie, la mitad de las mujeres adultas con este cariotipo tuvieron menarca y menopausia normales. Con una excepción, el déficit intelectual se ha informado constantemente, con un CI promedio de 60, pero un rango de 30 a 75. No hay ninguna característica fenotipo-conductual [110]. El cariotipo con cinco cromosomas X adicionales es menos común que el 48,XXXX, y aunque no se cuenta con mucha información al respecto se ha observado la insuficiencia ovárica primaria en un caso [111]. A diferencia de otras polisomías de los cromosomas sexuales, las niñas con cariotipo 49,XXXXX menudo muestran retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, por lo que son más propensas a presentar talla baja, puente nasal deprimido y/o amplio, así como cuello corto y ancho. También se han reportado defectos cardiopatías congénitas, entre los que destacan los defectos septales ventriculares y la persistencia del conducto arterioso, también pueden cursar con sinostosis radiocubital, laxitud articular generalizada y pie equino varo. Las dismorfias menores incluyen pliegue palmar

transverso y clinodactilia. La pubertad se retrasa, las características sexuales secundarias se desarrollan de forma incompleta, y varias pacientes presentan hipoplasia uterina. La fertilidad sigue siendo desconocida. El coeficiente intelectual promedio es de 50 puntos. El mecanismo que da origen a estas cromosomopatías se deben a no disyunción en meiosis materna [112-114].

Cariotipo 47,XYY

El síndrome 47,XYY está presente en aproximadamente 1 de cada 1000 recién nacidos varones, sin embargo, sólo aproximadamente el 15% son diagnosticados posnatalmente. La edad media al diagnóstico es de 17.1 años, por lo tanto, la mitad de todos los casos se diagnostican en la edad adulta. Esta aneuploidía no se caracteriza por un fenotipo típico y no parece tener un patrón reconocible respecto a las características del desarrollo neurológico o del comportamiento. Los varones con un cromosoma Y extra son fenotípicamente normales y la mayoría nunca llegan a recibir atención médica. La mortalidad se incrementa en estos pacientes debido a cáncer, enfermedades pulmonares, neurológicas y urológicas [16].

Etiología

El cromosoma Y adicional se deriva de no disyunción en la meiosis II paterna o a no disyunción mitótica postcigótica [115]. El síndrome 47,XYY no se asocia con edad paterna o materna avanzada. Su incidencia es similar en amniocentesis y al nacimiento, lo que indica que algunos de estos fetos se pierden en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Crecimiento y desarrollo

La diferencia de la talla y el peso en los recién nacidos y los pacientes con cromosomas Y extras no son significativas. Existen pocos o ninguna diferencia clínica que sugiera el padecimiento [116-117]. Se cuentan con informes de que la presencia del cromosoma Y extra es más a menudo asociado con malformaciones renales y secuencia de Potter [118]. También hay reportes que describen anomalías del sistema nervioso central en fetos con este cariotipo, incluyendo agenesia del cuerpo caloso y malformación de Dandy Walker [119]. También están descritos casos raros de sinostosis radiocubital en individuos con 47,XYY [120], aunque este hallazgo es más consistentemente asociado con la presencia de más de dos cromosomas Y (48 y 49 XYYY, XYYYY) o con cariotipos mosaicos que incluyen múltiples cromosomas Y.

El inicio de la pubertad es en promedio 6 meses más tarde que en los no afectados y el “estirón” puberal es de mayor duración, produciendo una altura final promedio de 188cm [111]. Se ha encontrado un incremento de la altura, el peso, y la circunferencia de la cabeza en esta población [117], cabe mencionar que el incremento en la talla se piensa es debido a la expresión de genes adicionales implicados en el crecimiento lineal [55].

Función gonadal y fertilidad

El desarrollo puberal, la histología testicular y espermatogénesis son más a menudo normales. Esto parece deberse a que el emparejamiento y recombinación de los cromosomas XY generalmente ocurren normalmente en 47,XYY, el cromosoma Y extra se pierde durante la espermatogénesis [121-122], por lo que muchos hombres 47,XYY han engendrado hijos cromosómicamente normales.

Inteligencia, personalidad y comportamiento

Las indicaciones más comunes para cariotipo en los varones con 47,XYY son retraso en el desarrollo y/o dificultades de comportamiento. Las capacidades intelectuales tienden a ser ligeramente más bajas que el promedio de las y los hermanos. Sin embargo, la inteligencia es por lo general dentro del rango normal. Retraso de lenguaje expresivo y receptivo y trastornos de lectura son comunes. Hiperactividad, distracción, y rabietas han estado presentes en algunos chicos y pueden afectar a su rendimiento escolar [123].

Anormalidades estructurales del cromosoma Y

El cromosoma Y humano muestra una considerable variación individual en cuanto a estructura, particularmente en longitud. Este rasgo es estable y heredado padre e hijo. Cuando se diagnostica una anomalía estructural, especialmente en el útero, la comparación con el cromosomas Y paterno es esencial para la interpretación, y la posibilidad de no paternidad siempre debe ser considerada. Las anomalías estructurales del cromosoma Y no suelen ser bien caracterizadas por cariotipo de rutina, se recomiendan por lo general realizar estudios de citogenética molecular.

Las consecuencias clínicas de cromosomas Y estructuralmente anormales dependen del loci involucrado, mosaicismo asociado en dado caso y la distribución tisular de diversas líneas celulares. Aquellos pacientes con pérdida del gen *SRY* en el brazo corto del cromosoma Y conduce a un fenotipo femenino en el espectro de síndrome de Turner. La pérdida de los factores de azoospermia (AZF) en el brazo largo conduce a los varones fenotípicamente normales a la infertilidad.

Deleciones del brazo corto del cromosoma Y

Las personas que no tienen ni evidencia molecular ni citogenética del factor determinante del testículo (SRY) en Yp11, justo proximal a la región pseudoautosómica, no suelen ser masculinizadas. Las personas con 46,X,del(Yp), por lo tanto, presentan un fenotipo Turner que a menudo incluye linfedema, alteraciones gonadales, infertilidad, y un riesgo significativo para gonadoblastoma. Ellos pueden diferir de pacientes con síndrome de Turner por la ausencia de talla baja [124].

Deleciones en el brazo largo del cromosoma Y

Las deleciones del brazo largo se cree que son el resultado de la recombinación intracromosómica que implica secuencias de ADN altamente repetitivas palindrómicas únicas para este cromosoma. Estas supresiones no implican el locus SRY y no afectan la determinación testicular; por lo tanto, se presenta en varones. Algunos de estos pacientes tienen testículos de tamaño normal o casi normal, con evidencia histológica de espermatogénesis defectuosa, mientras que unos pocos han tenido criptorquidia o testículos pequeños. Cada una de las microdeleciones comunes actualmente reconocidas de las regiones AZF contiene varios genes que se cree que son relevantes para la espermatogénesis. Aunque algunas deleciones de Yq son visibles en el cariotipo, comúnmente se requieren técnicas moleculares.

La frecuencia de la deleción a nivel de Yq entre los hombres con azoospermia varía ampliamente, con cifras reportadas de hasta el 55,5% [125]. Sin embargo existen otras revisiones donde la prevalencia global es mucho menor [126].

En estos casos la descendencia masculina hereda el cromosoma Y con la misma alteración que la de su padre y por lo tanto la infertilidad [127].

Cromosoma Y dicéntrico

Este es uno de los reordenamientos del cromosoma Y más comunes y con frecuencia se asocia con el cariotipo en mosaico 45,X/46,X,dic(Yp). Este dicéntrico se puede originar durante la gametogénesis masculina, el mosaicismo observado presumiblemente refleja la inestabilidad postcigótica. También puede ser consecuencia de un evento mitótico postconcepcional muy temprano. El fenotipo es muy variable e incluye mujeres con grados variables de características de masculinización. Una revisión encontró que 27% de los individuos dicéntrico Yp tenían un fenotipo masculino [124].

El cromosoma dicéntrico Yq es menos común que dicéntrico Yp, pero comparten muchas características. Por lo general se asocia con mosaicismo 45,X, y el espectro fenotípico es comparable. El cromosoma recombinante pierde una cantidad variable de copias de Yp, por lo que algunas de estas personas son hombres y otros son mujeres. La presencia de *SRY* en una proporción de células no garantiza un fenotipo masculino [128]. El Isocromosoma de los brazos largos del cromosoma Y es raro, pero cuando se presenta, por lo general las mujeres tienen poca o nula masculinización [129].

Cromosoma Y en anillo

Muchos de los anillos del cromosoma Y representan reordenamientos complejos del mismo cromosoma, algunos tienen múltiples centrómeros, y todos son generalmente inestables. El fenotipo varía ampliamente dependiendo en cierta medida de la extensión del reordenamiento o deleción, pero en general una línea celular 45,X también está presente y hay un solapamiento con el espectro dicéntrico descrito anteriormente [130].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existen reportes de la frecuencia de alteraciones de los cromosomas sexuales en la población del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Se desconoce si el porcentaje de diagnóstico prenatal y posnatal de estas aberraciones se asemeja a los reportados en la literatura. No se encuentran trabajos publicados acerca de la distribución de dichas alteraciones cromosómicas en los pacientes diagnosticados en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

JUSTIFICACIÓN

Nuestro país carece de reportes locales sobre la frecuencia de las alteraciones de cromosomas sexuales, por lo que al realizarse este estudio en pacientes derechohabientes de nuestra institución tendremos resultados de una muestra representativa de México, ya que este Centro Médico es la única unidad del ISSSTE que cuenta con laboratorio de Genética y por lo tanto los pacientes que se atienden provienen de todo el territorio nacional.

Los datos obtenidos serán de utilidad para además de conocer la distribución de las alteraciones cromosómicas en la población del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", analizar la relación que tiene el resultado de cariotipo y la indicación médica, así como la edad al momento del diagnóstico para posteriormente implementar medidas individualizadas a nuestros pacientes para realizar un diagnóstico citogenético precoz y prevenir las

complicaciones que pueden presentarse por las malformaciones y/o enfermedades de cada uno de los síndromes cromosómicos.

HIPÓTESIS

Considerando que es un estudio descriptivo, la hipótesis no corresponde.

OBJETIVO

General

Determinar la frecuencia de las anomalías de cromosomas sexuales en los pacientes a los cuales se les realizó cariotipo en sangre periférica y amniocentesis en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de 1970 a 2015.

Particulares

1. Obtener el resultado de cariotipo de los pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales, cuyo estudio fue realizado en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el período 2005-2015.
2. Determinar la frecuencia de las aberraciones de cromosomas sexuales de acuerdo a sexo, edad de diagnóstico, tipo de muestra utilizada para realizar el estudio de cariotipo e indicación médica.
3. Determinar la frecuencia de cariotipo de los pacientes con aberraciones de cromosomas sexuales en mosaico.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio

Estudio epidemiológico observacional no experimental, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes derechohabientes al ISSSTE con diagnóstico de aberraciones de cromosomas sexuales desde edad la gestacional hasta la adultez, en los cuales se realizó estudio de cariotipo ya sea por amniocentesis o toma de muestra en sangre periférica, en el laboratorio de Genética en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de 1970 a 2015.

Tiempo de ejecución

Estudio retrospectivo a través de 45 años. Del 1 de enero de 1970 al 31 de diciembre de 2015.

Criterios de inclusión

Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales con cariotipo realizado en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de 1970 a 2015.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con estudio de cariotipo elaborado en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con complemento cromosómico normal.

2. Pacientes con estudio de cariotipo elaborado en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con reporte de anomalía cromosómica numérica o estructural de autosomas.

Criterios de eliminación

Pacientes con aberraciones de cromosomas sexuales en estudio de cariotipo elaborado en el laboratorio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que no cuente con el número de células adecuado para su diagnóstico, ó que le falte algún dato clínico para establecer el diagnóstico.

Variables

Descripción de las variables		
Variable	Definición	Tipo de variable
Cariotipo	Conjunto de los cromosomas de una célula	Cuantitativa discontinua
Muestra	Parte o cantidad de una cosa que se considera representativa del total y que se toma o se separa de ella con ciertos métodos para someterla a estudio, análisis o experimentación	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa nominal
Indicación	Diagnóstico o motivo de realización del estudio de cariotipo	Cualitativa

Procesamiento y análisis estadístico

Se realizará descripción, análisis y gráficas para el tipo de aberración cromosómica, sexo, edad al momento del diagnóstico, tipo de muestra para realización de cariotipo e indicación médica de los resultados obtenidos en el laboratorio de pruebas especiales.

ASPECTOS ÉTICOS

La identidad de los pacientes se manejará de manera confidencial en una base de datos independientes a la que solo tendrá acceso el investigador principal. Tampoco se identificará a ningún paciente en la presentación de resultados y/o publicaciones.

RECURSOS

Para realizar este protocolo de investigación se cuenta con los recursos que aporta el ISSSTE para la elaboración del estudio de cariotipo en el laboratorio de pruebas especiales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. No se utilizarán recurso financieros extras debido a que es una investigación basada en los registros de la Sección de Genética de los estudios realizados a los pacientes con indicaciones clínicas ya determinadas.

Recursos humanos

1. Maria de Concepcion Adriana Yerena de Vega. Será responsable del proyecto incluyendo la dirección de tesis y análisis de resultados.

2. Viridiana Arevalo Fragoso. Residente de segundo año de Genética Médica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Realizará tesis de titulación de posgrado. Encargada de la recolección de la información del laboratorio. Seguimiento de las variables a evaluar por el estudio.
3. Yuritzí Santillán Hernández. Encargada del Servicio de Genética Médica de la Coordinación de Pediatría. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Realizará escritura de comunicaciones y artículos científicos.

Recursos materiales

Laboratorio de pruebas especiales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Se cuenta con un laboratorio con materiales para obtención de resultado de cariotipo como son libretas de registro y equipo de cómputo.

No se requieren de recursos materiales extras ya que el protocolo se basa en la revisión de las bitácoras del Laboratorio de Genética.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Mayo	Junio	Julio
Protocolo	X								
Obtención de resultados de cariotipo		X	X	X					
Análisis de resultados					X	X			

Escritura y reporte final, presentación de resultados	X	X	X
--	---	---	---

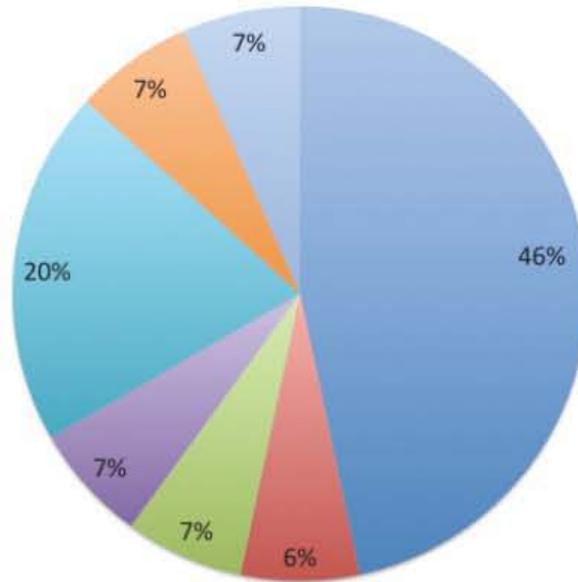
RESULTADOS

Se estudio un total de 421 resultados de cariotipo con alteraciones de cromosomas sexuales, 18 de manera prenatal y 403 posnatalmente.

Los estudios citogenéticos realizados mediante amniocentesis se realizaron entre las 13 y 32.5 semanas de gestación, con una edad materna promedio de 35 años. El sexo de los productos corresponde a 6 fetos femeninos, 6 fetos masculinos y 6 no especificados. La frecuencia de aberraciones cromosómicas numéricas en este grupo de pacientes corresponde al 83%, siendo el 17% restante anomalías estructurales. Dentro de las alteraciones numéricas el 80% no presentan mosaicismo, el 20% presentan mosaicismo; sin reporte de quimeras. Los diagnósticos obtenidos en el grupo anterior, son los siguientes:

Cariotipo en diagnóstico prenatal con aberraciones cromosómicas numéricas

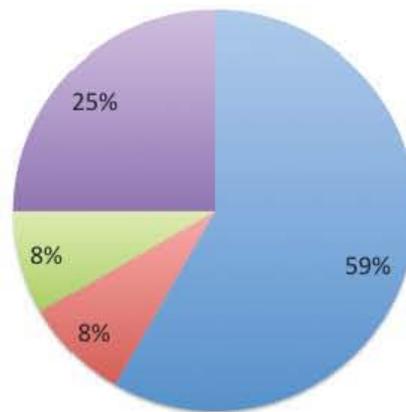
■ 45,X ■ mos46,XY/47,XYY ■ 47,XXX ■ 47,XXY ■ 47,XYY ■ mos47,XYY/45,X ■ mos47,XXY/46,XY



Fetos con alteraciones cromosómicas numéricas sexuales: 15

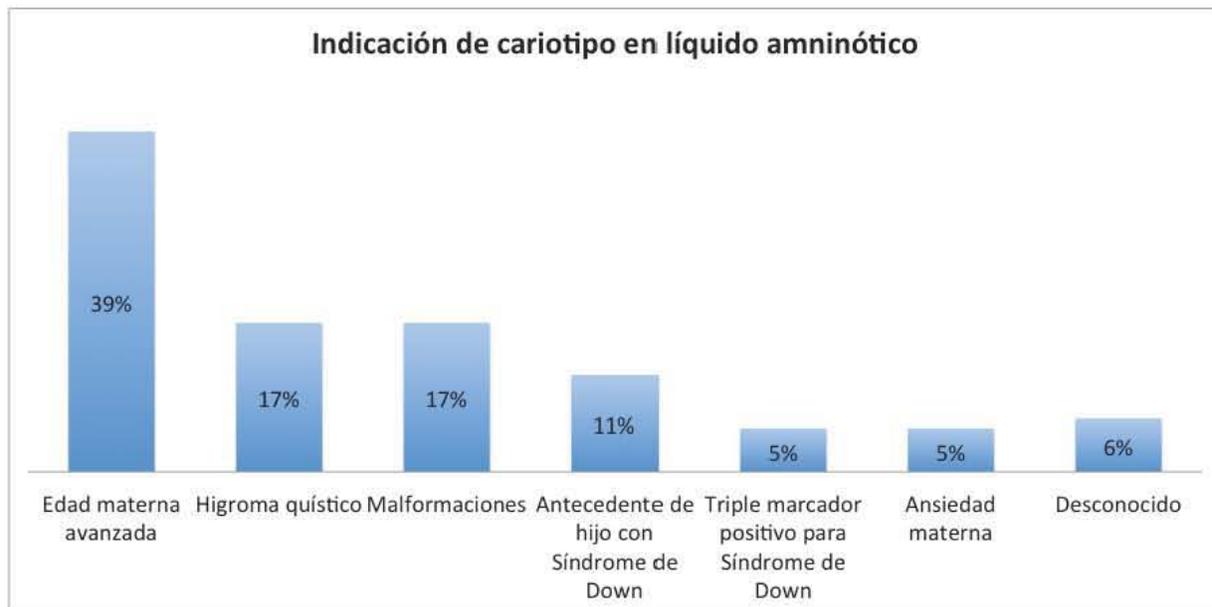
Cariotipo de alteraciones cromosómicas numéricas no mosaico

■ 45,X ■ 47,XXX ■ 47,XXY ■ 47,XYY



Fetos con alteraciones cromosómicas numéricas sexuales sin mosaicismo: 7

La indicación más frecuente para la realización del estudio fue edad materna de riesgo, seguida de hijo con síndrome de Down.



Fetos con alteraciones de cromosomas sexuales: 18

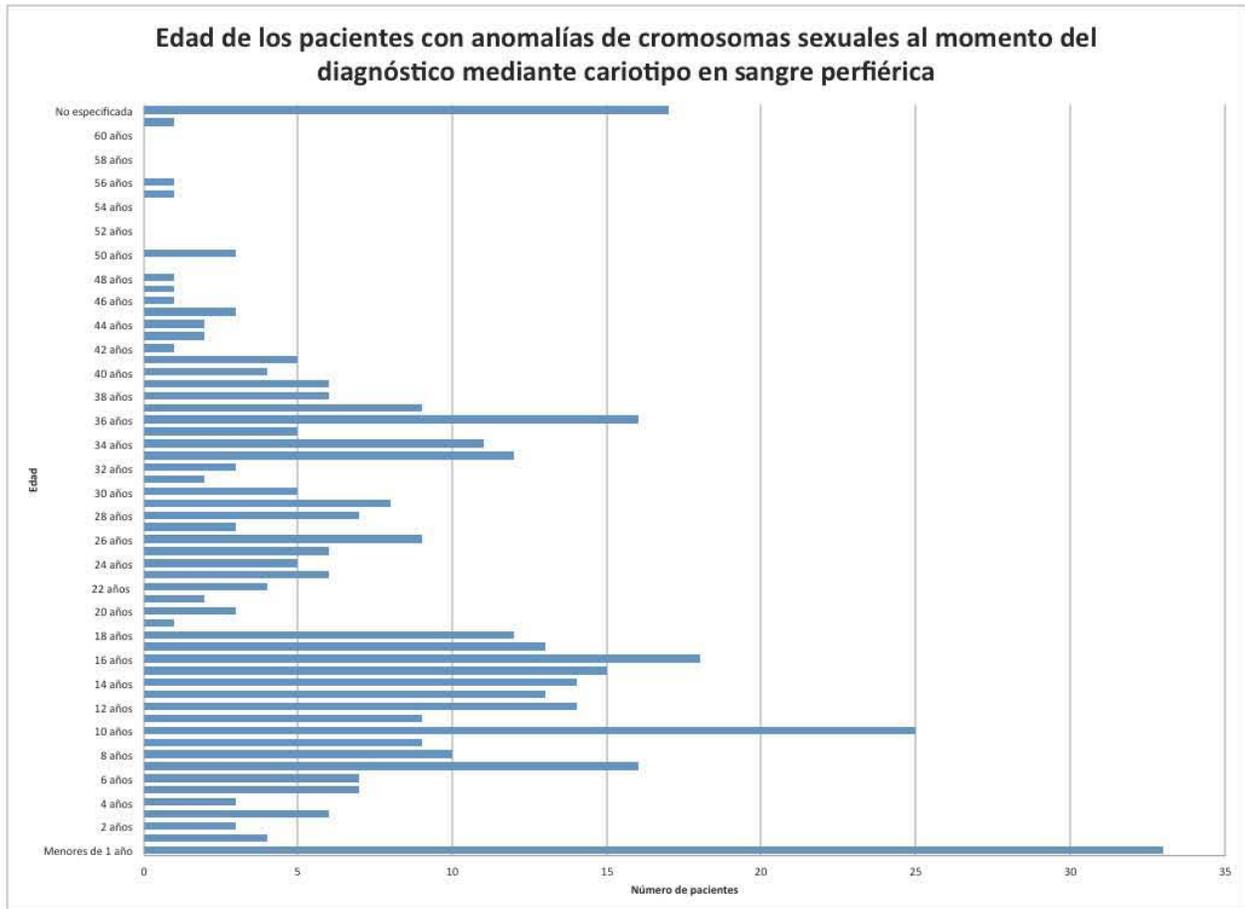
Respecto a los 403 pacientes estudiados posterior al nacimiento, 291 son del sexo femenino, 105 del masculino, 3 de ellos sin sexo determinado al momento del estudio y 4 de ellos no especificado en los registros de resultados.

Distribución por sexo en pacientes con diagnóstico posnatal de alteraciones de cromosomas sexuales



Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales: 403

El rango de edad de los pacientes va desde los recién nacidos hasta los 61 años, la mayoría de los individuos son menores de un año de edad, siendo 33, seguidos del grupo de 10 y 16 años de edad, con 25 y 18 pacientes respectivamente; es importante mencionar no contamos con dicho dato en 17 pacientes.

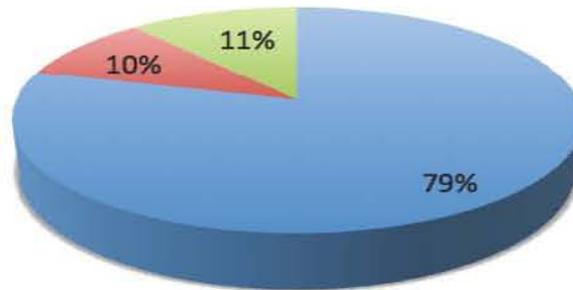


Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales: 403

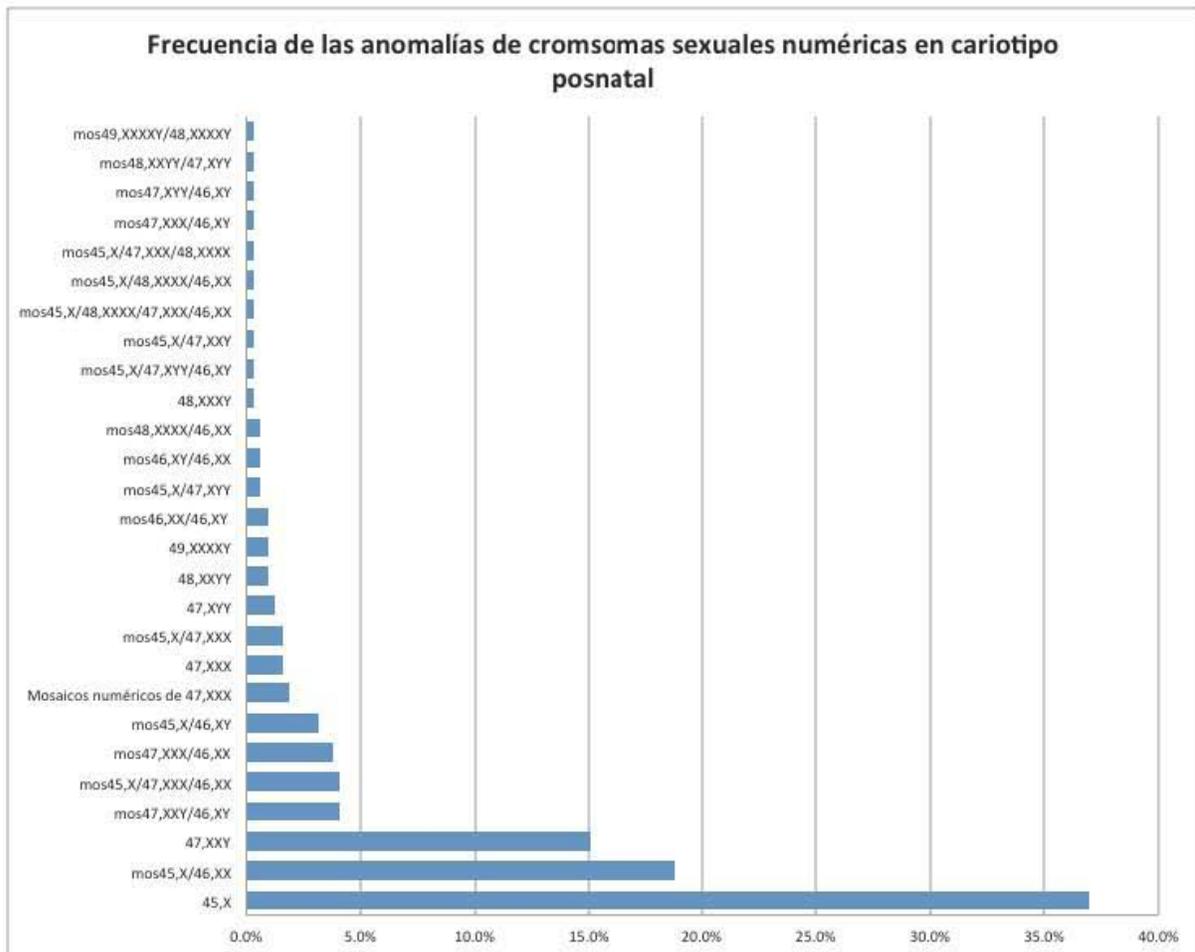
Las aberraciones cromosómicas en estos pacientes son principalmente numéricas, las cuales representan el 79%, las estructurales el 10% y el 11% representan mosaicos celulares con alteraciones tanto numéricas como estructurales.

Frecuencia de alteraciones cromosómicas en cariotipo posnatal

■ Numérica ■ Estructural ■ Mixta

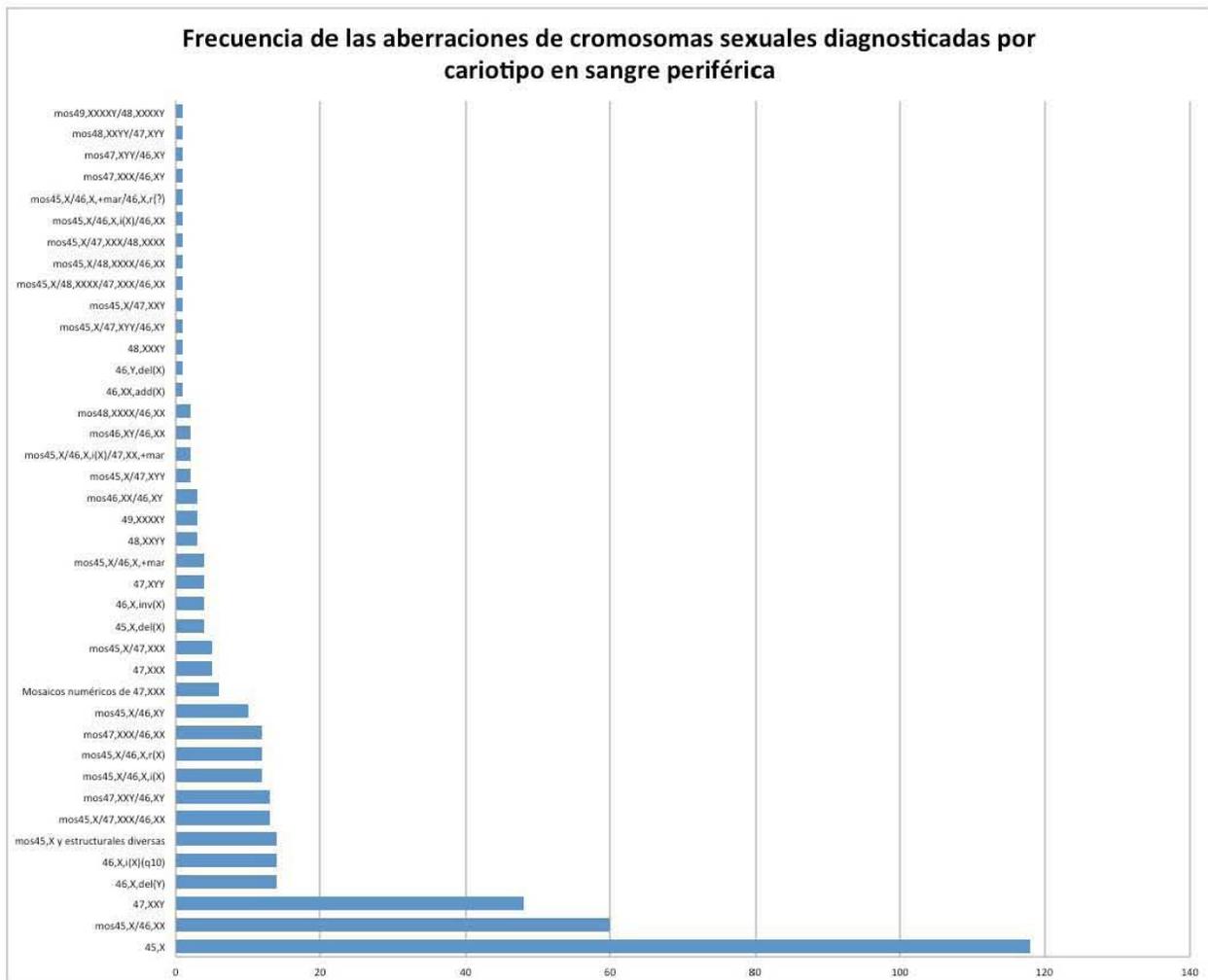


Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales: 403



Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales numéricas: 319

En relación a la frecuencia de las aberraciones de cromosomas sexuales exclusivamente numéricas, en primer lugar se ubican los pacientes con cariotipo 45,X o bien síndrome de Turner con el 37%, en segundo lugar se encuentra el mosaico de monosomía del cromosoma X y numérico cromosómico normal con genotipo femenino (mos45,X/46,XX), este cariotipo se relaciona principalmente con fenotipo Turner y/o pacientes con infertilidad; el tercer y cuarto lugar lo ocupan complementos cromosómicos que dan origen al Síndrome de Klinefelter, de forma pura y en mosaico respectivamente.

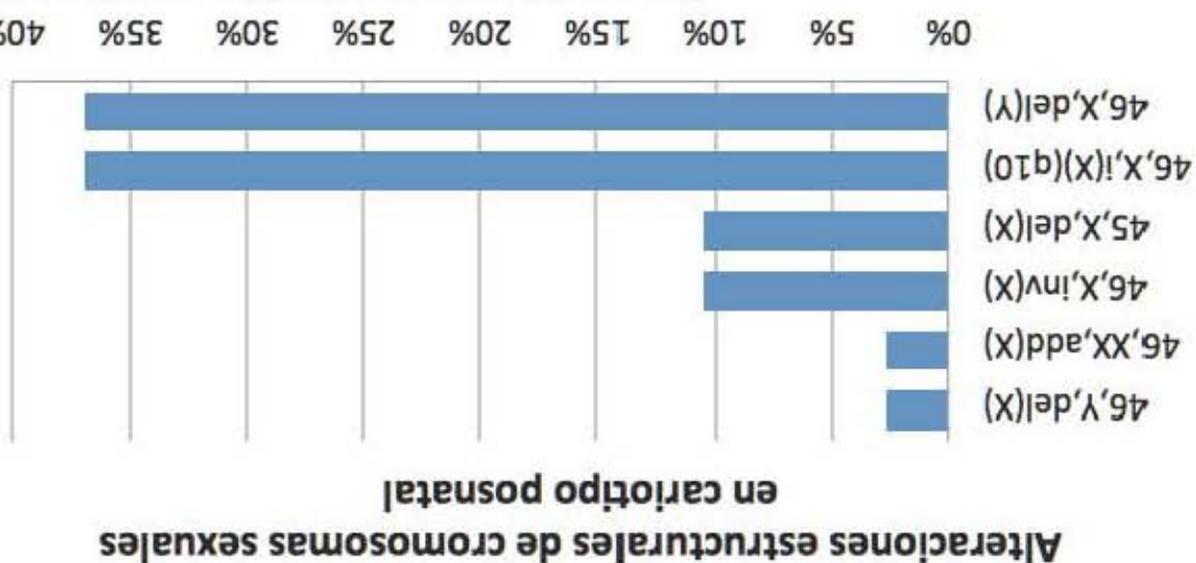


Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales: 403

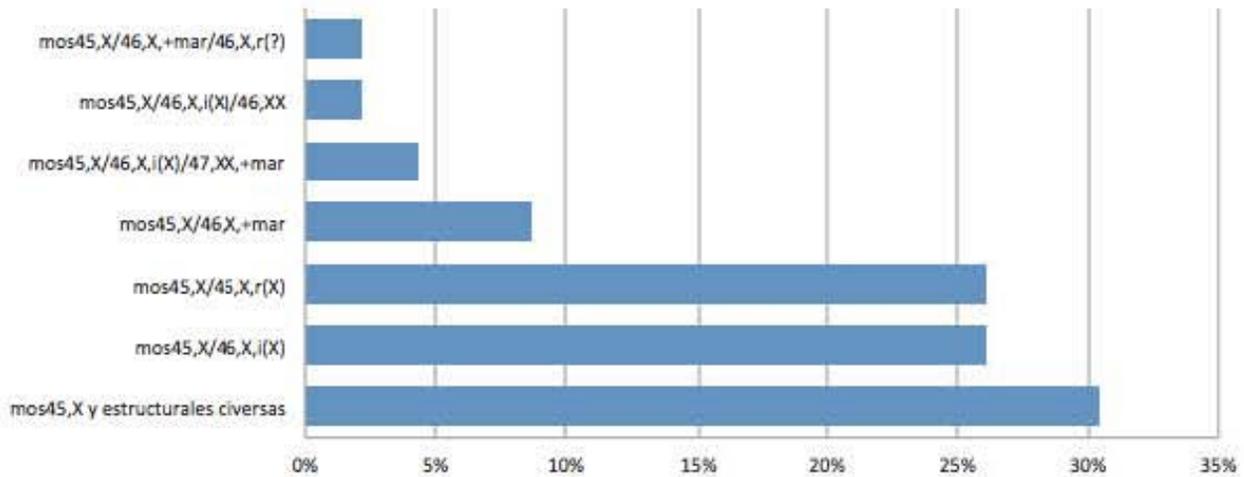
Del 10% de las anomalías estructurales no mosaico, las dos más frecuentes son la delección del cromosoma Y en 46 cromosomas y el isocromosma de un cromosoma X en 46 cromosomas, el primero con variabilidad en la expresión fenotípica dependiente del tamaño del segmento deletado y el segundo relacionado con estigmas del síndrome de Turner.

De las alteraciones en mosaico tanto numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales la más frecuente es la que involucra monosomía de un cromosoma X y diferentes estructurales como: cromosoma Y isodicéntrico, deleción de un cromosoma X, inversión del cromosoma X, translocaciones recíprocas entre dos cromosomas X, cromosomas Y isodicéntrico, en anillo o delgado. Este grupo de pacientes fueron en su mayoría del sexo femenino con sospecha de síndrome de Turner o manifestaciones clínicas relacionadas con el mismo.

Pacientes con alteraciones estructurales de cromosomas sexuales: 38



Frecuencia de las alteraciones estructurales y numéricas en mosaico en cariotipo posnatal



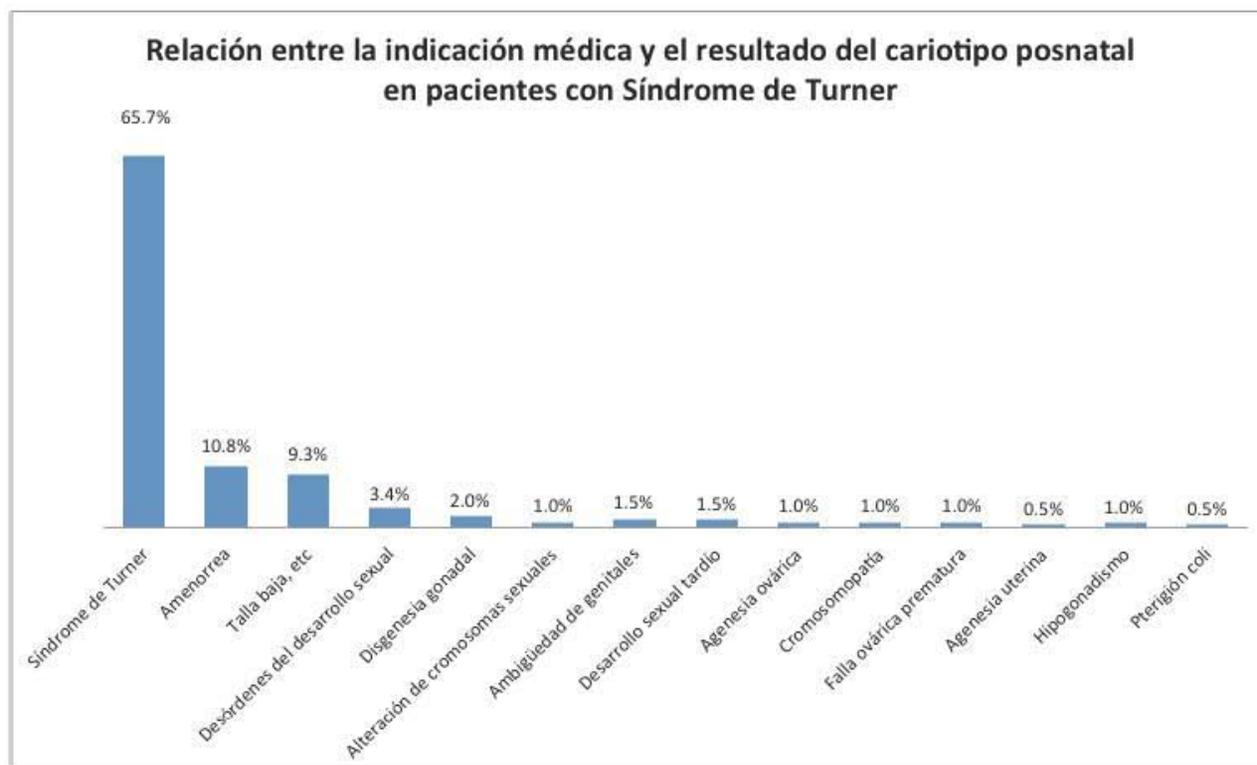
Pacientes con alteraciones estructurales y numéricas de cromosomas sexuales en mosaico: 46

Como fue mencionado con anterioridad la monosomía del cromosoma X es el resultado más frecuente en la población estudiada, sin embargo no es el único complemento cromosómico que puede dar origen al síndrome de Turner, a continuación se muestran las frecuencias de los diferentes cariotipos en los 204 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner.



Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner: 204

Con base a los resultados de cariotipo de los pacientes con Síndrome de Turner se hizo una aproximación de correlación genotipo – fenotipo tomando en cuenta los diagnósticos de envío que justifican la realización de los estudios citogenéticos.



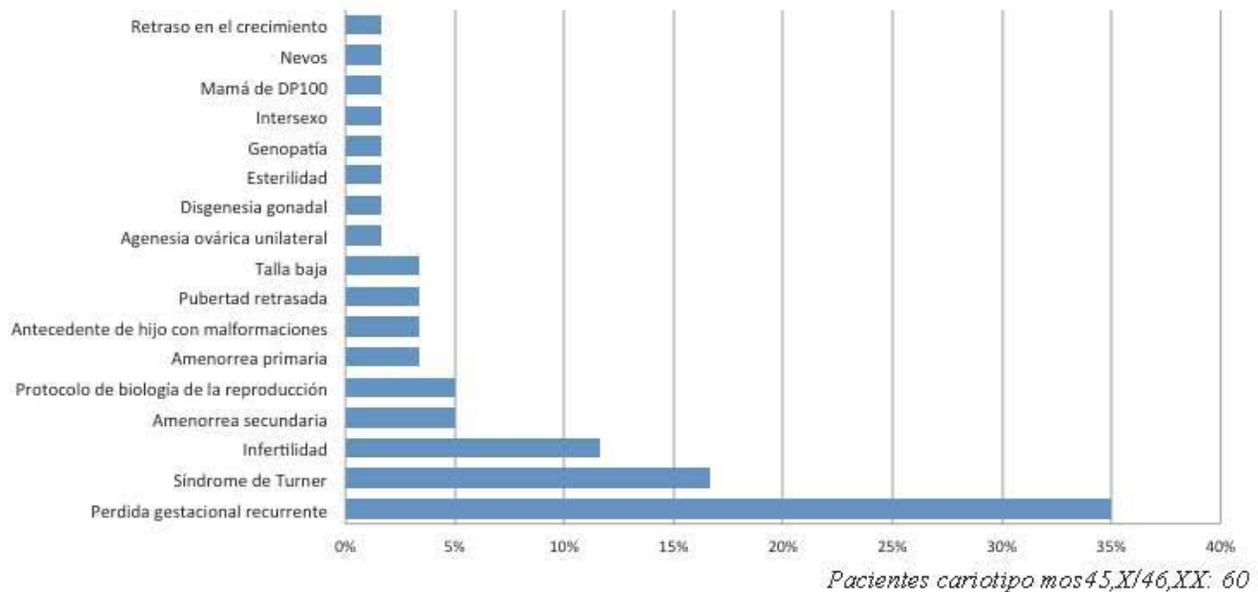
Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner: 204

De los resultados anteriores es importante señalar que además la sospecha clínica del Síndrome de Turner, los datos clínicos como amenorrea, talla baja, disgenesia gonadal, hipogonadismo y pterigión coli se encuentran dentro del espectro clínico del Síndrome antes mencionado, por lo que podemos inferir que alrededor del 86.6% de las indicaciones médicas se relacionan con el diagnóstico final del síndrome, lo que evalúa de alguna manera la aproximación diagnóstica clínica.

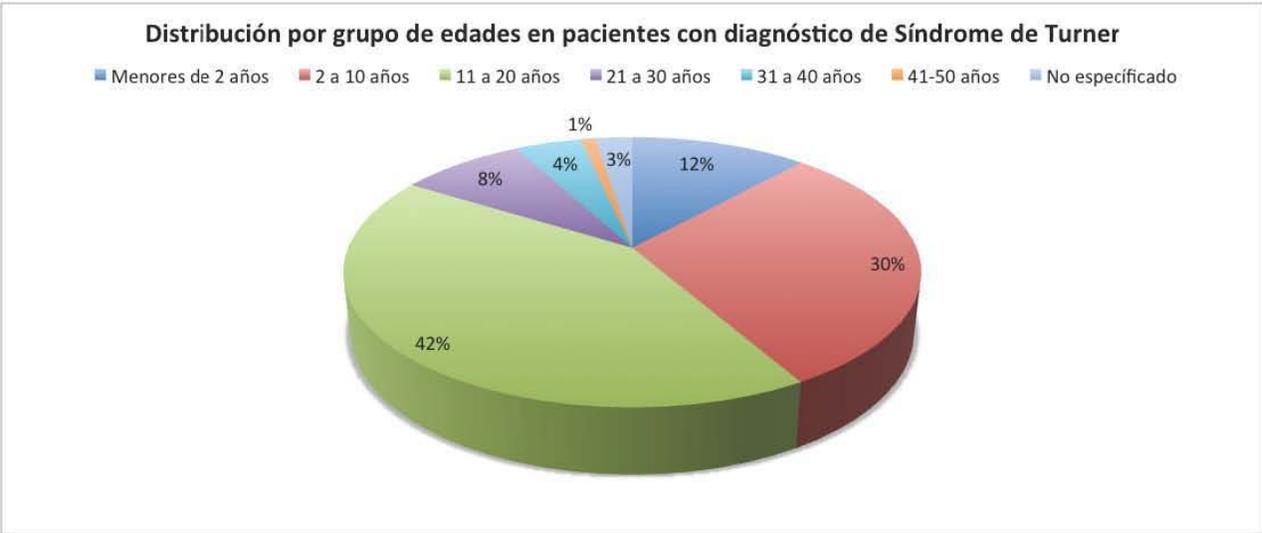
Del grupo de pacientes con cariotipo $mos45,X/46,XX$ además de estar asociados como se menciona con anterioridad a Síndrome de Turner en el 17% de nuestros pacientes, el principal diagnóstico de envío es la pérdida gestacional recurrente, con una frecuencia del 35%. El tercer

diagnóstico de envío más frecuente es infertilidad en el 12%. De igual manera que el grupo de pacientes con síndrome de Turner las personas con este cariotipo son de sexo fenotípicamente femenino.

Diagnóstico de envío en pacientes con cariotipo posnatal mos45,X/46,XX



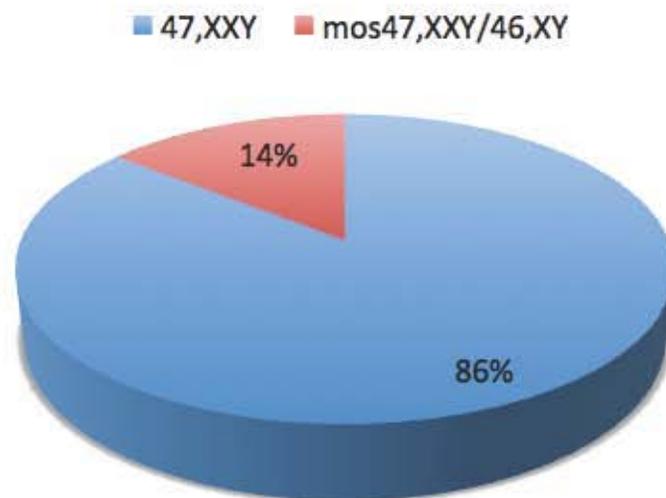
Por grupo de edades se observa que el diagnóstico se realiza con más frecuencia entre los 11 y 20 años de edad, siendo esta del 42%. Entre los 2 a 10 años se diagnostica al 30%. El 12% que ocupa el tercer lugar es para menores de 2 años. Con mucho menor frecuencia se encuentran los grupos que integran pacientes de 21 años hasta la quinta década de la vida, los cuales representan el 16% restantes.



Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner: 204

El tercer cariotipo más frecuente encontrado en 48 pacientes son individuos con complemento cromosómico 47,XXY, el cual corresponde a Síndrome de Klinefelter. Todos fueron reportados con sexo fenotípicamente masculinos. El cariotipo más frecuente con el 86% es 47,XXY.

Frecuencia de los resultados de cariotipo posnatal en pacientes con Síndrome de Klinefelter

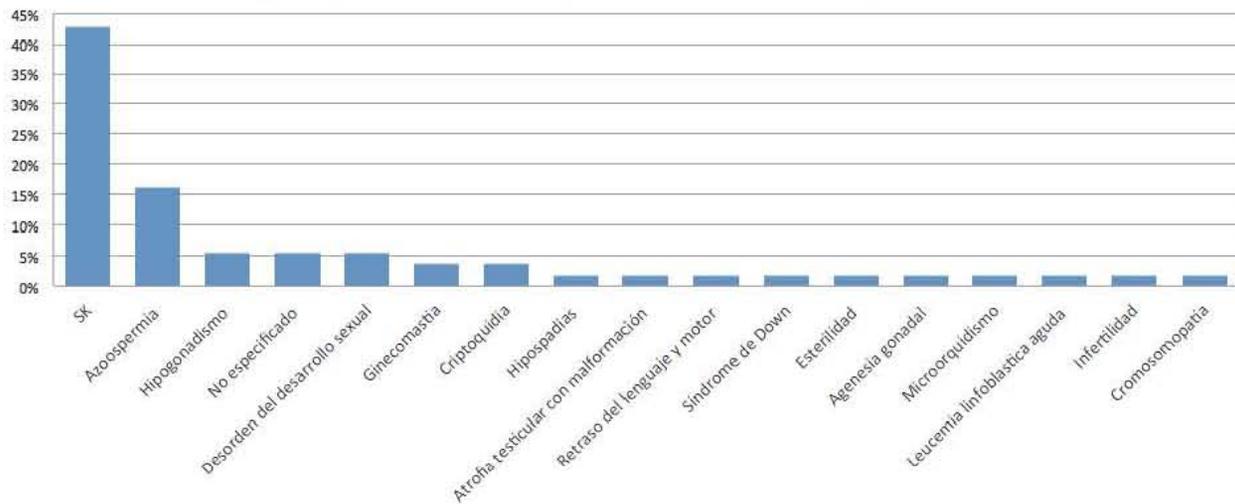


Pacientes con cariotipo 47,XXY: 56

La edad a la que se realiza el diagnóstico en los pacientes estudiados con síndrome de Klinefelter ya sea con cariotipo no mosaico o mosaico es alrededor de los 25 años.

El diagnóstico clínico presuntivo más frecuente es dicho síndrome en el 42%, azoospermia en el 17%, dato clínico más frecuente en los pacientes con el síndrome mencionado. En general los diagnósticos de envío se relacionan con manifestaciones clínicas de alteraciones en el aparato genital masculino y/o de los desordenes del desarrollo sexual.

Diagnóstico de envío en pacientes con Síndrome de Klinefelter



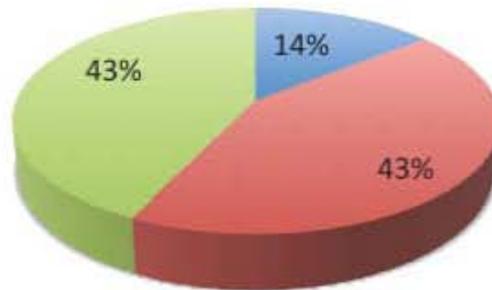
Pacientes con cariotipo 47,XXY: 56

Las tetrasomías y pentasomías puras de los cromosomas sexuales comprenden menos del 2% de todos los pacientes de este estudio. El diagnóstico citogenético se estableció en promedio a los 5 años de edad; cabe mencionar que ninguno de ellos se diagnóstico de manera prenatal. Las indicaciones médicas para cariotipo incluyen principalmente retraso psicomotor, dismorfias y alteraciones a nivel genital.

Los cariotipos de estos pacientes son 48,XXYY y 49,XXXYY en el 43% cada uno, el 14% restante lo representa la alteración 48,XXXYY.

Frecuencia de las tetrasomías y pentasomías de cromosomas sexuales en cariotipo posnatal

■ 48,XXXXY ■ 48,XXYY ■ 49,XXXXXY



Pacientes con tetrasomías y pentasomías puras: 7

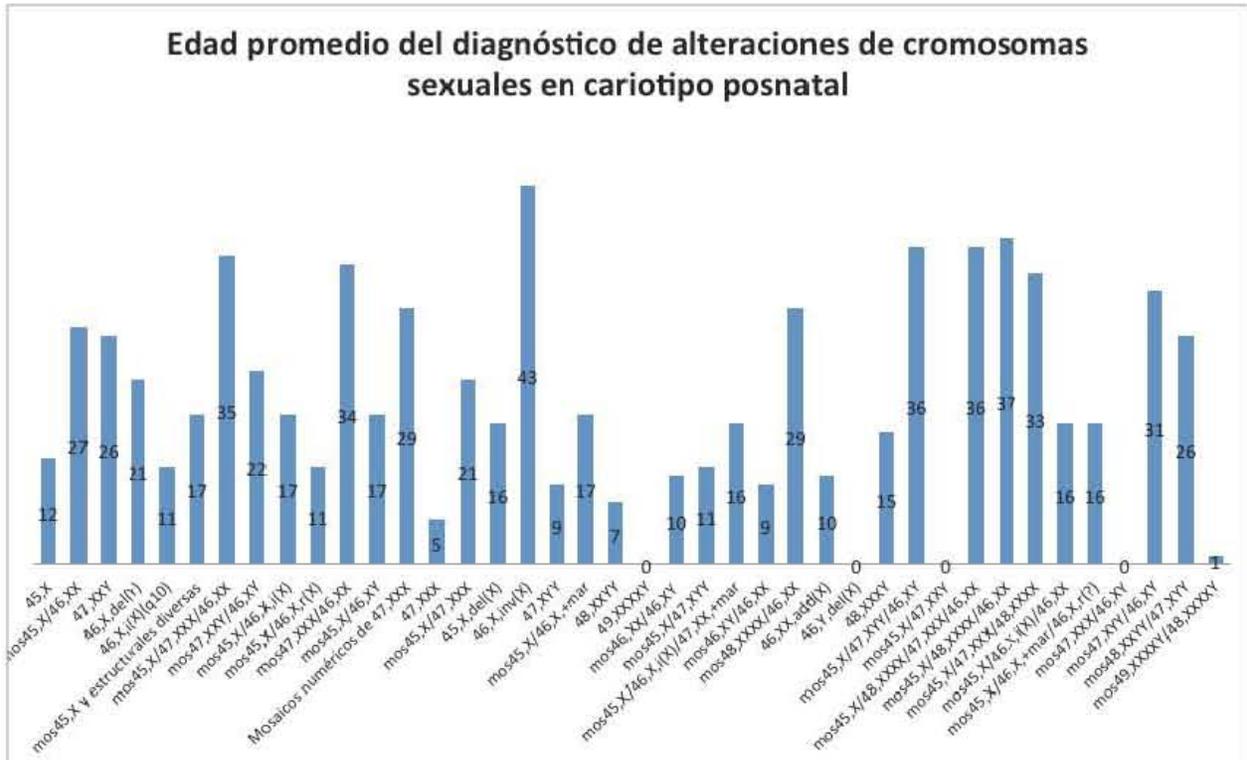
Las pacientes con trisomía del cromosoma X también representan menos del 2% del total de la muestra, 5 de ellas se diagnosticaron posnatalmente a una edad promedio de 5 años y solamente una se diagnosticó mediante amniocentesis a las 18 semanas de gestación, producto de madre de 42 años.

La sospecha clínica del primer grupo de pacientes es distinta para cada una, dos probables diagnósticos se relacionan con alteraciones cromosómicas y solo uno con aberraciones de cromosomas sexuales.

La edad promedio del diagnóstico de las anomalías de cromosomas sexuales por medio de cariotipo posnatal va desde la etapa neonatal hasta los 43 años. Las alteraciones con diagnóstico más temprano son: cariotipo 48,XXXXXY en 3 pacientes con malformaciones en dos de ellos y sospecha de hermafroditismo en uno; cariotipo 46,Y,del(X) en un paciente con probable hiperplasia suprarrenal congénita; cariotipo mos45,X/47,XXY en un individuo enviado por

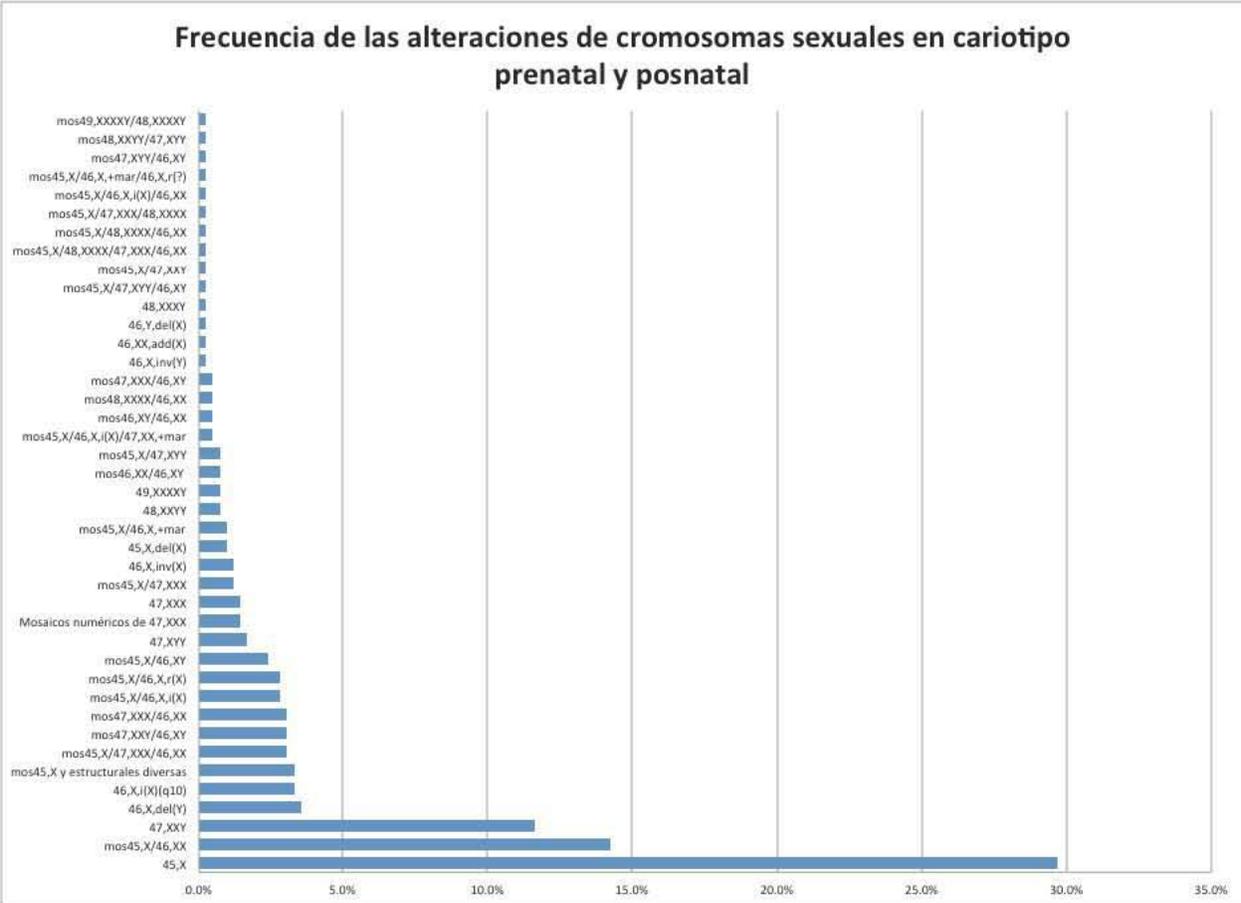
ambigüedad de genitales; cariotipo $mos47,XXY/46,XY$ en un paciente con diagnóstico probable de desorden del desarrollo sexual.

La inversión del cromosoma X, fue el diagnóstico más tardío, haciéndose uno de los casos hasta los 43 años de edad.



Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales en cariotipo posnatal: 403

Del total de 421 resultados de cariotipo, la frecuencia de las aberraciones cromosómicas se conserva casi en su totalidad que analizándolos por grupos separados.

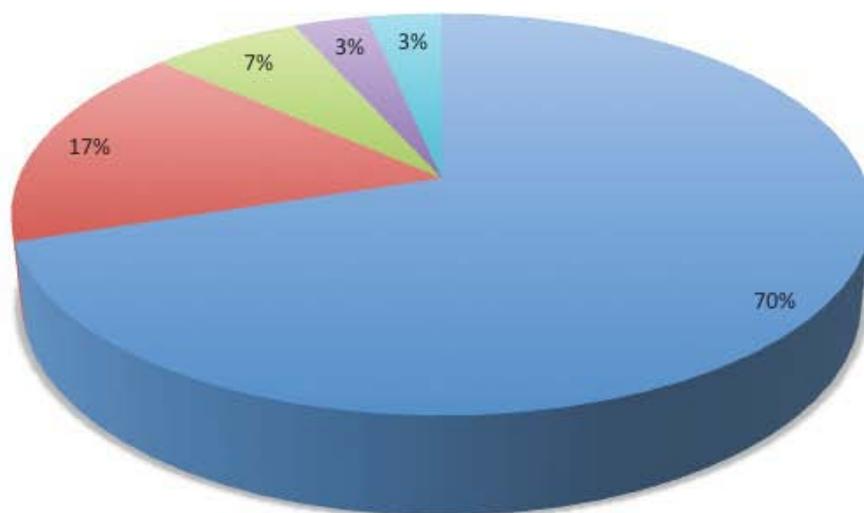


Pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales diagnosticados prenatal y posnatalmente: 421

Existe un grupo de pacientes con cariotipos en sangre periférica constituido por 30 personas, 27 mujeres y 3 hombres enviados por pérdida gestacional recurrente, el 70% de ellos con mos45X/46,XX, sin otros datos de importancia en el diagnóstico de envío.

Frecuencia de resultados de cariotipo posnatal en pacientes con pérdida gestacional recurrente

■ mos45,X/46,XX ■ mos45,X/47,XXX/46,XX ■ mos45,x/46,XY ■ mos45,X/48,XXXX/46,XX ■ mos45,X/47,XYY/46,XY



Pacientes con pérdida gestacional recurrente: 30

DISCUSIÓN

Las aneuploidías de cromosomas sexuales son alteraciones cromosómicas viables debido a la inactivación del cromosoma X y a la dosis génica del cromosoma Y. La frecuencia de aberraciones de cromosomas sexuales reportada en la literatura es de 1 en 400.

El cariotipo más frecuente en la población estudiada es 45,X, sin embargo en la literatura se observa que el síndrome más común es Síndrome de Klinefelter. El número cromosómico 45,X da a lugar al Síndrome de Turner, sin embargo existen otros complementos cromosómicos que se relacionan con el síndrome. Respecto a la frecuencia de cariotipos en pacientes con Síndrome de

Turner encontramos que en el 56.2% el más frecuente es 45,X, el cual se ha reportado en la literatura entre el 55% al 60%, el segundo lugar lo ocupa mos45,X/46,XX en el 10.5% de los pacientes, que en la mayoría de los estudios se menciona una frecuencia de alrededor del 10% junto con mos45,X/47,XXX, que en esta población se halló en el 1.9%. El tercer lugar es 46,X,i(Xq) en el 6.7%, en múltiples reportes esta alteración estructural también se describe como el tercer cariotipo más frecuente en Síndrome de Turner. El mos45,X/46,XY en artículos se menciona en el 4% de todos los individuos con Síndrome de Turner, sin embargo se encontró que en nuestra población es el 1%. Existen otros pacientes con mismo cariotipo con fenotipo masculino e indicación de pareja con pérdida gestacional recurrente.

En la literatura se menciona que la edad habitual del diagnóstico de Síndrome de Turner se lleva a cabo mayormente en la edad adulta (38%), dato que contrasta con las pacientes incluidas en este estudio, en quienes se realizó principalmente en el grupo de edad comprendido entre los 11 y 20 años.

Otro de los síndromes más comunes son aquellos con cariotipo 47,XXY, el cual se conoce como Síndrome de Klinefelter, el cual se encuentra en el 13.77% de los pacientes. El cariotipo más frecuente es 47,XXY en el 86% de nuestros pacientes y el segundo, mos47,XXY/46,XY en el 14% restante. El porcentaje del primero se aproxima al 80% los reportes nacionales e internacionales, el segundo representa el 6% y se describe también el cariotipo mos47,XXY/46,XX, este último no encontrado en los pacientes de este estudio.

Un grupo muy importante de pacientes son mujeres y hombres con parejas con pérdida gestacional recurrente, la mayoría de ellos con mosaicismos que involucra monosomía del cromosoma X y otra línea celular 46,XX, las 21 mujeres enviadas con este resultado de cariotipo carecen aparentemente de datos fenotípicos de Síndrome de Turner, las metafases con

monosomía del X de dichas personas varían desde 2 a 11. No se puede descartar la presencia de un porcentaje más elevado de células con 45,X en otros tejidos, ya que la muestra proviene de sangre periférica, por lo que se puede suponer que alguna paciente en tejido gonadal al tener mayor número de células con complemento cromosómico 45,X tenga abortos de repetición, ya que la mayoría de los productos con monosomía del cromosoma X se pierden durante el primer trimestre. Es importante mencionar que una de las alteraciones cromosómicas más frecuente en este tipo de pacientes son la aberraciones estructurales, sin embargo recordemos que se excluyeron en este estudio a pacientes con anomalías de autosomas.

En cuanto a las tetrasomías y polisomías del cromosoma X, se conservaron las principales manifestaciones clínicas por las cuales se solicitó el estudio citogenético, las cuales son retraso en el crecimiento, dismorfías faciales y anomalías genitales.

CONCLUSIÓN

Se estudiaron 421 pacientes con alteraciones de cromosomas sexuales diagnosticadas por amniocentesis y en su mayoría por toma de muestra en sangre periférica; encontrando que los tres números cromosómicos más frecuentes son 45,X, mos45,X/46,XX y 47,XXY.

El cariotipo más frecuente del Síndrome de Turner es 45,X, seguido de mos45,X/46,XX y 46,X,i(X) en tercer lugar; de igual manera los complementos cromosómicos restantes muestran un comportamiento similar a lo descrito en otras revisiones. La detección citogenética de esta población fue más temprana que la mostrada en la literatura.

En el síndrome de Klinefelter, la mayoría de los pacientes corresponden al cariotipo 47,XXY y en menor proporción a mos47,XXY/46,XY.

Además, un número significativo de mujeres con antecedentes de pérdida gestacional recurrente muestran una línea 45,X en bajas proporciones y no presentan manifestaciones clínicas de Síndrome de Turner.

Por último los cariotipos con cromosomas X supernumerarios puros o en mosaico se encontraron en un bajo porcentaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cold Spring Harb. *Perspect Biol* **2015**;7:a 017970
2. Gardner, R. J. M.; Sutherland, G. R., Eds. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*; Oxford University Press: Oxford and New York, **2004**.
3. Maclean, N.; Harnden, D. G.; Brown, W. M.; Bond, J.; Mantle, D. J. Sex-Chromosome Abnormalities in Newborn Babies. *Lancet* **1964**, *1*, 286–290.
4. Leonard, M. F.; Schowalter, J. E.; Landy, G.; Ruddle, F. H.; Lubs, H. A. Chromosomal Abnormalities in the New Haven Newborn Study: A Prospective Study of Development of Children With Sex Chromosome Anomalies. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* **1979**, *15*, 115–159.
5. Higurashi, M.; Iijima, K.; Ishikawa, N.; Hoshina, H.; Watanabe, N. Incidence of Major Chromosome Aberrations in 12,319 Newborn Infants in Tokyo. *Hum. Genet.* **1979**, *46*, 163–172.
6. Bochkov, N. P.; Kuleshov, N. P.; Chebotarev, A. N.; Alekhin, V. I.; Midian, S. A. Population Cytogenetic Investigation of Newborns in Moscow. *Humangenetik* **1974**, *22*, 139–152.
7. Maclean, N.; Harnden, D. G.; Brown, W. M.; Bond, J.; Mantle, D. J. Sex-Chromosome Abnormalities in Newborn Babies. *Lancet* **1964**, *1*, 286–290.

8. Leonard, M. F.; Schowalter, J. E.; Landy, G.; Ruddle, F. H.; Lubs, H. A. Chromosomal Abnormalities in the New Haven Newborn Study: A Prospective Study of Development of Children With Sex Chromosome Anomalies. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* **1979**, *15*, 115–159.
9. Higurashi, M.; Iijima, K.; Ishikawa, N.; Hoshina, H.; Watanabe, N. Incidence of Major Chromosome Aberrations in 12,319 Newborn Infants in Tokyo. *Hum. Genet.* **1979**, *46*, 163–172.
10. Bochkov, N. P.; Kuleshov, N. P.; Chebotarev, A. N.; Alekhin, V. I.; Midian, S. A. Population Cytogenetic Investigation of Newborns in Moscow. *Humangenetik* **1974**, *22*, 139–152.
11. Morris, J. K.; Alberman, E.; Scott, C.; Jacobs, P. Is the Prevalence of Klinefelter Syndrome Increasing *Eur. J. Hum. Genet.* **2008**, *16*, 163–170
12. Gravholt, C. H.; Juul, S.; Naeraa, R. W.; Hansen, J. Prenatal and Postnatal Prevalence of Turner's Syndrome: A Registry Study. *BMJ* **1996**, *312*, 16–21.
13. Stochholm, K.; Juul, S.; Juel, K.; Naeraa, R. W.; Gravholt, C. H. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 3897–3902.
14. Bojesen, A.; Juul, S.; Gravholt, C. H. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 622–626.
15. Stochholm, K.; Juul, S.; Gravholt, C. H. Mortality and Incidence in Women with 47, XXX and Variants. *Am. J. Med. Genet. A* **2010**, *152A*, 367–372.
16. Stochholm, K.; Juul, S.; Gravholt, C. H. Diagnosis and Mortality in 47, XYY Persons: A Registry Study. *Orphanet J. Rare Dis.* **2010**, *5*, 15.

17. Boyd, P. A.; Loane, M.; Garne, E.; Khoshnood, B.; Dolk, H. Sex Chromosome Trisomies in Europe: Prevalence, Prenatal Detection and Outcome of Pregnancy. *Eur. J. Hum. Genet.* **2011**, *19*, 231–234.
18. Savendahl, L.; Davenport, M. L. Delayed Diagnoses of Turner's Syndrome: Proposed Guidelines for Change. *J. Pediatr.* **2000**, *137*, 455–459.
19. Ullrich, O. Uber Typische Kombinationsbilder Multipler Abartungen. *Z. Kinderheilkd.* **1930**, *49*, 271–276.
20. 48. Turner, H. H. A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus. *Endocrinology* **1938**, *23*, 566–574.
21. Seresevskij, N. A. In Relation to the Question of a Connection between Congenital Abnormalities and Endocrinopathies 1925.
22. Bondy, C. A. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 10–25.
23. Hanson, L.; Bryman, I.; Barrenas, M. L.; Janson, P. O.; Wahlstrom, J.; Albertsson-Wikland, K.; Hanson, C. Genetic Analysis of Mosaicism in 53 Women with Turner Syndrome. *Hereditas* **2001**, *134*, 153–159.
24. 52. El-Mansoury, M.; Barrenas, M. L.; Bryman, I.; Hanson, C.; Larsson, C.; Wilhelmsen, L.; Landin-Wilhelmsen, K. Chromosomal Mosaicism Mitigates Stigmata and Cardiovascular Risk Factors in Turner Syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **2007**, *66*, 744–751.
25. Bojesen, A.; Juul, S.; Birkebaek, N. H.; Gravholt, C. H. Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 1254–1260.
26. Menasha, J.; Levy, B.; Hirschhorn, K.; Kardon, N. B. Incidence and Spectrum of

- Chromosome Abnormalities in Spontaneous Abortions: New Insights from a 12-Year Study. *Genet. Med.* **2005**, *7*, 251–263.
27. 54. Miyabara, S.; Nakayama, M.; Suzumori, K.; Yonemitsu, N.; Sugihara, H. Developmental Analysis of Cardiovascular System of 45, X Fetuses with Cystic Hygroma. *Am. J. Med. Genet.* **1997**, *68*, 135–141.
28. Hagman, A.; Wennerholm, U. B.; Kallen, K.; Barrenas, M. L.; Landin-Wilhelmsen, K.; Hanson, C.; Bryman, I. Women Who Gave Birth to Girls with Turner Syndrome: Maternal and Neonatal Characteristics. *Hum. Reprod.* **2010**, *25*, 1553–1560.
29. 56. Ho, V. B.; Bakalov, V. K.; Cooley, M.; Van, P. L.; Hood, M. N.; Burklow, T. R.; Bondy, C. A. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome: Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* **2004**, *110*, 1694–1700.
30. 57. Mortensen, K. H.; Hjerrild, B. E.; Andersen, N. H.; Sørensen, K. E.; Hørlyck, A.; Pedersen, E. M.; Lundorf, E.; Christiansen, J. S.; Gravholt, C. H. Abnormalities of the Major Intra- Thoracic Arteries in Turner Syndrome: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Cardiol. Young* **2010**, *20*, 191–200.
31. Sybert, V. P. Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome. *Pediatrics* **1998**, *101*, E11–E17.
32. De, V. M.; Devroey, P.; Fauser, B. C. Primary Ovarian Insufficiency. *Lancet* **2010**, *376*, 911–921.
33. 83. Conte, F. A.; Grumbach, M. M.; Kaplan, S. L. A Biphasic Pattern of Gonadotropin Secretion in Patients with the Syndrome of Gonadal Dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1975**, *40*, 670–674.
34. 84. Hagen, C. P.; Main, K. M.; 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*, 3134–3141.

35. Pasquino, A. M.; Passeri, F.; Pucarelli, I.; Segni, M.; Muncichi, G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82*, 1810–1813.
36. Hreinnsson, J. G.; Ojala, M.; Fridstrom, M.; Borgstrom, B.; Rasmussen, C.; Lundqvist, M.; Tuuri, T.; Simberg, N.; Mikola, M.; Dunkel, L., et al. Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 3618–3623.
37. Gravholt, C. H.; Naeraa, R. W.; Andersson, A. M.; Christiansen, J. S.; Skakkebaek, N. E. Inhibin A and B in Adolescents and Young Adults with Turner's Syndrome and No Sign of Spontaneous Puberty. *Hum. Reprod.* **2002**, *17*, 2049–2053.
38. Hagen, C. P.; Aksglaede, L.; Sorensen, K.; Main, K. M.; Boas, M.; Cleemann, L.; Holm, K.; Gravholt, C. H.; Andersson, A. M.; Pedersen, A. T., et al. Serum Levels of Anti-Mullerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 5003–5010.
39. Bryman, I.; Sylven, L.; Berntorp, K.; Innala, E.; Bergstrom, I.; Hanson, C.; Oxholm, M.; Landin-Wilhelmsen, K. Pregnancy Rate and Outcome in Swedish Women with Turner Syndrome. *Fertil. Steril.* **2011**.
40. Rovet, J. Turner Syndrome: A Review of Genetic and Hormonal Influences on Neuropsychological Functioning. *Child Neuropsychol.* **2004**, *10*, 262–279.
41. Gravholt, C. H. Epidemiological, Endocrine and Metabolic Features in Turner Syndrome.

- Eur. J. Endocrinol.* **2004**, *151*, 657–687.
42. Lyon, A. J.; Preece, M. A.; Grant, D. B. Growth Curve for Girls with Turner Syndrome. *Arch. Dis. Child.* **1985**, *60*, 932–935.
43. Davenport, M. L.; Crowe, B. J.; Travers, S. H.; Rubin, K.; Ross, J. L.; Fechner, P. Y.; Gunther, D. F.; Liu, C.; Geffner, M. E.; Thrailkill, K., et al. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multi-Center Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 3406–3416.
44. Klinefelter, H. F.; Reifenstein, E. C.; Albright, F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without a-leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. *J. Clin. Endocrinol.* **1942**, *2*, 615–627.
45. Jacobs, P. A.; Strong, J. A. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature* **1959**, *183*, 302–303.
46. Lanfranco, F.; Kamischke, A.; Zitzmann, M.; Nieschlag, E. Klinefelter's Syndrome. *Lancet* **2004**, *364*, 273–283.
47. C. M.; Bremner, W. J. Klinefelter Syndrome. *Arch. Intern. Med.* **1998**, *158*, 1309–1314.
48. Swerdlow, A. J.; Higgins, C. D.; Schoemaker, M. J.; Wright, A. F.; Jacobs, P. A. Mortality in Patients with Klinefelter Syndrome in Britain: A Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 6516–6522.
49. Simpson, J. L.; de la Cruz, F.; Swerdloff, R. S.; Samango-Sprouse, C.; Skakkebaek, N. E.; Graham, J. M., Jr.; Hassold, T.; Aylstock, M.; Meyer-Bahlburg, H. F.; Willard, H. F., et al. Klinefelter Syndrome: Expanding the Phenotype and Identifying New Research Directions. *Genet. Med.* **2003**, *5*, 460–468.
50. 154. Thomas, N. S.; Hassold, T. J. Aberrant Recombination and the Origin of Klinefelter

- Syndrome. *Hum. Reprod. Update* **2003**, *9*, 309–317.
51. Thomas, N. S.; Hassold, T. J. Aberrant Recombination and the Origin of Klinefelter Syndrome. *Hum. Reprod. Update* **2003**, *9*, 309–317.
52. Manning, M. A.; Hoyme, H. E. Diagnosis and Management of the Adolescent Boy with Klinefelter Syndrome. *Adolesc. Med.* **2002**, *13*, 367–374, viii.
53. Carothers, A. D.; Filippi, G. Klinefelter's Syndrome in Sardinia and Scotland. Comparative Studies of Parental Age and Other Aetiological Factors in 47, XXY. *Hum. Genet.* **1988**, *81*, 71–75.
54. Jacobs, P. A.; Hassold, T. J.; Whittington, E.; Butler, G.; Collyer, S.; Keston, M.; Lee, M. Klinefelter's Syndrome: An Analysis of the Origin of the Additional Sex Chromosome Using Molecular Probes. *Ann. Hum. Genet.* **1988**, *52*, 93–109.
55. Ottesen, A. M.; Aksglaede, L.; Garn, I.; Tartaglia, N.; Tassone, F.; Gravholt, C. H.; Bojesen, A.; Sorensen, K.; Jorgensen, N.; Rajpert-De, M. E., et al. Increased Number of Sex Chromosomes Affects Height in a Nonlinear Fashion: A Study of 305 Patients with Sex Chromosome Aneuploidy. *Am. J. Med. Genet. A* **2010**, *152A*, 1206–1212.
56. Abramsky, L.; Chapple, J. 47, XXY (Klinefelter Syndrome) and 47, XYY: Estimated Rates of and Indication for Post-natal Diagnosis with Implications for Prenatal Counselling. *Prenat. Diagn.* **1997**, *17*, 363–368.
57. Klinefelter, H.; Reifenstein, E.; Albright, F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without a-leydigism and Increased Secretion of Follicle-Stimulating Hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1942**, 615–622.
58. Denschlag, D.; Tempfer, C.; Kunze, M.; Wolff, G.; Keck, C. Assisted Reproductive Techniques in Patients with Klinefelter Syndrome: A Critical Review. *Fertil. Steril.* **2004**,

82, 775–779.

59. Muller, J.; Skakkebaek, N. E.; Ratcliffe, S. G. Quantified Testicular Histology in Boys with Sex Chromosome Abnormalities. *Int. J. Androl.* **1995**, *18*, 57–62.
60. Wikstrom, A. M.; Raivio, T.; Hadziselimovic, F.; Wikstrom, S.; Tuuri, T.; Dunkel, L. Klinefelter Syndrome in Adolescence: Onset of Puberty Is Associated with Accelerated Germ Cell Depletion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 2263–2270.
61. Christiansen, P.; Andersson, A. M.; Skakkebaek, N. E. Longitudinal Studies of Inhibin B Levels in Boys and Young Adults with Klinefelter Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 888–891.
62. Salbenblatt, J. A.; Bender, B. G.; Puck, M. H.; Robinson, A.; Faiman, C.; Winter, J. S. Pituitary–Gonadal Function in Klinefelter Syndrome before and During Puberty. *Pediatr. Res.* **1985**, *19*, 82–86.
63. Wikstrom, A. M.; Dunkel, L. Klinefelter Syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *25*, 239–250.
64. Ross, J. L.; Samango-Sprouse, C.; Lahlou, N.; Kowal, K.; Elder, F. F.; Zinn, A. Early Androgen Deficiency in Infants and Young Boys with 47, XXY Klinefelter Syndrome. *Horm. Res.* **2005**, *64*, 39–45.
65. Ratcliffe, S. G. The Sexual Development of Boys with the Chromosome Constitution 47, XXY (Klinefelter’s Syndrome). *Clin. Endocrinol. Metab.* **1982**, *11*, 703–716.
66. Bay, K.; Hartung, S.; Ivell, R.; Schumacher, M.; Jurgensen, D.; Jorgensen, N.; Holm, M.; Skakkebaek, N. E.; Andersson, A. M. Insulin-Like Factor 3 Serum Levels in 135 Normal Men and 85 Men with Testicular Disorders: Relationship to the Luteinizing Hormone–Testosterone Axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 3410–3418.

67. 175. Bojesen, A.; Kristensen, K.; Birkebaek, N. H.; Fedder, J.; Mosekilde, L.; Bennett, P.; Laurberg, P.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A.; Christiansen, J. S., et al. The Metabolic Syndrome Is Frequent in Klinefelter's Syndrome and Is Associated with Abdominal Obesity and Hypogonadism. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1591–1598.
68. Vorona, E.; Zitzmann, M.; Gromoll, J.; Schuring, A. N.; Nieschlag, E. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46, XX Male Syndrome, Compared with 47, XXY Klinefelter Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 3458–3465.
69. Bojesen, A.; Juul, S.; Birkebaek, N.; Gravholt, C. H. Increased Mortality in Klinefelter Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 3830–3834.
70. shikawa, T.; Yamaguchi, K.; Kondo, Y.; Takenaka, A.; Fujisawa, M. Metabolic Syndrome in Men with Klinefelter's Syndrome. *Urology* **2008**, *71*, 1109–1113.
71. Tsai, E. C.; Boyko, E. J.; Leonetti, D. L.; Fujimoto, W. Y. Low Serum Testosterone Level as a Predictor of Increased Visceral Fat in Japanese-American Men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2000**, *24*, 485–491.
72. Laaksonen, D. E.; Niskanen, L.; Punnonen, K.; Nyyssonen, K.; Tuomainen, T. P.; Valkonen, V. P.; Salonen, R.; Salonen, J. T. Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin Predict the Metabolic Syndrome and Diabetes in Middle-Aged Men. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 1036–1041.
73. 183. Stellato, R. K.; Feldman, H. A.; Hamdy, O.; Horton, E. S.; McKinlay, J. B. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin, and the Development of Type 2 Diabetes in Middle-Aged Men: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* **2000**, *23*, 490.
74. Laaksonen, D. E.; Niskanen, L.; Punnonen, K.; Nyyssonen, K.; Tuomainen, T. P.; Salonen,

- R.; Rauramaa, R.; Salonen, J. T. Sex Hormones, Inflammation and the Metabolic Syndrome: A Population Based Study. *Eur. J. Endocrinol.* **2003**, *149*, 601–608.
75. Fricke, G. R.; Mattern, H. J.; Schweikert, H. U.; Schwanitz, G. Klinefelter's Syndrome and Mitral Valve Prolapse. An Echocardiographic Study in Twenty-Two Patients. *Biomed. Pharmacother.* **1984**, *38*, 88–97.
76. Campbell, W. A.; Price, W. H. Venous Thromboembolic Disease in Klinefelter's Syndrome. *Clin. Genet.* **1981**, *19*, 275–280.
77. Zollner, T. M.; Veraart, J. C.; Wolter, M.; Hesse, S.; Villemur, B.; Wenke, A.; Werner, R. J.; Boehncke, W. H.; Jost, S. S.; Scharrer, I., et al. Leg Ulcers in Klinefelter's Syndrome—Further Evidence for an Involvement of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Br. J. Dermatol.* **1997**, *136*, 341–344.
78. Khosla, S.; Melton, L. J., III; Atkinson, E. J.; O'Fallon, W. M.; Klee, G. G.; Riggs, B. L. Relationship of Serum Sex Steroid Levels and Bone Turnover Markers with Bone Mineral Density in Men and Women: A Key Role for Bioavailable Estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1998**, *83*, 2266–2274.
79. Devogelaer, J. P.; De Cooman, S.; Nagant, D. D Low Bone Mass in Hypogonadal Males. Effect of Testosterone Substitution Therapy, a Densitometric Study. *Maturitas* **1992**, *15*, 17–23.
80. Behre, H. M.; Kliesch, S.; Leifke, E.; Link, T. M.; Nieschlag, E. Long-Term Effect of Testosterone Therapy on Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82*, 2386–2390.
81. van den Bergh, J. P.; Hermus, A. R.; Spruyt, A. I.; Sweep, C. G.; Corstens, F. H.; Smals, A. G. Bone Mineral Density and Quantitative Ultrasound Parameters in Patients with

- Klinefelter's Syndrome after Long-Term Testosterone Substitution. *Osteoporos. Int.* **2001**, *12*, 55–62.
82. Bojesen, A.; Birkebaek, N.; Kristensen, K.; Heickendorff, L.; Mosekilde, L.; Christiansen, J. S.; Gravholt, C. H. Bone Mineral Density in Klinefelter Syndrome Is Reduced and Primarily Determined by Muscle Strength and Resorptive Markers, but Not Directly by Testosterone. *Osteoporos. Int.* **2010**, *22*, 1441–1450.
83. Liu, P. Y.; Kalak, R.; Lue, Y.; Jia, Y.; Erkkila, K.; Zhou, H.; Seibel, M. J.; Wang, C.; Swerdloff, R. S.; Dunstan, C. R. Genetic and Hormonal Control of Bone Volume, Architecture, and Remodeling in XXY Mice. *J. Bone Miner. Res.* **2010**, *25*, 2148–2154.
84. Hasle, H.; Mellempgaard, A.; Nielsen, J.; Hansen, J. Cancer Incidence in Men with Klinefelter Syndrome. *Br. J. Cancer.* **1995**, *71*, 416–420.
85. Hultborn, R.; Hanson, C.; Kopf, I.; Verbiene, I.; Warnhammar, E.; Weimarck, A. Prevalence of Klinefelter's Syndrome in Male Breast Cancer Patients. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 4293–4297.
86. Swerdlow, A. J.; Schoemaker, M. J.; Higgins, C. D.; Wright, A. F.; Jacobs, P. A. Cancer Incidence and Mortality in Men with Klinefelter Syndrome: A Cohort Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **2005**, *97*, 1204–1210.
87. Stewart, D. A.; Netley, C. T.; Park, E. Summary of Clinical Findings of Children with 47, XXY, 47, XYY, and 47, XXX Karyotypes. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* **1982**, *18*, 1–5.
88. Rovet, J.; Netley, C.; Keenan, M.; Bailey, J.; Stewart, D. The Psychoeducational Profile of Boys with Klinefelter Syndrome. *J. Learn. Disabil.* **1996**, *29*, 180–196.
89. Boada, R.; Janusz, J.; Hutaff-Lee, C.; Tartaglia, N. The Cognitive Phenotype in Klinefelter Syndrome: A Review of the Literature Including Genetic and Hormonal Factors. *Dev.*

- Disabil. Res. Rev.* **2009**, *15*, 284–294.
90. Geschwind, D. H.; Boone, K. B.; Miller, B. L.; Swerdloff, R. S. Neurobehavioral Phenotype of Klinefelter Syndrome. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* **2000**, *6*, 107–116.
91. Baikie, A. G.; Garson, O. M.; Weste, S. M.; Ferguson, J. Numerical Abnormalities of the X Chromosome. Frequency among Inpatients of a General Hospital and in a General Population. *Lancet* **1966**, *1*, 398–400.
92. Robinson, A.; Puck, T. T. Studies on Chromosomal Nondisjunction in Man. II. *Am. J. Hum. Genet.* **1967**, *19*, 112–129.
93. Barr, M. L.; Sergovich, F. R.; Carr, D. H.; Saver, E. L. The Triplo-X Female: An Appraisal Based on a Study of 12 Cases and a Review of the Literature. *Can. Med. Assoc. J.* **1969**, *101*, 247–258.
94. Sergovich, F.; Valentine, G. H.; Chen, A. T.; Kinch, R. A.; Smout, M. S. Chromosome Aberrations in 2159 Consecutive Newborn Babies. *N. Engl. J. Med.* **1969**, *280*, 851–855.
95. Goad, W. B.; Robinson, A.; Puck, T. T. Incidence of Aneuploidy in a Human Population. *Am. J. Hum. Genet.* **1976**, *28*, 62–68.
96. Maeda, T.; Ohno, M.; Matsunobu, A.; Yoshihara, K.; Yabe, N. A Cytogenetic Survey of 14,835 Consecutive Liveborns. *Jinrui Idengaku Zasshi* **1991**, *36*, 117–129.
97. Bender, B. G.; Linden, M. G.; Robinson, A. Neuropsychological Impairment in 42 Adolescents with Sex Chromosome Abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* **1993**, *48*, 169–173.
98. Bender, B. G.; Harmon, R. J.; Linden, M. G.; Bucher-Bartelson, B.; Robinson, A. Psychosocial Competence of Unselected Young Adults with Sex Chromosome Abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* **1999**, *88*, 200–206.
99. Harmon, R. J.; Bender, B. G.; Linden, M. G.; Robinson, A. Transition from Adolescence to

- Early Adulthood: Adaptation and Psychiatric Status of Women with 47, XXX. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* **1998**, *37*, 286–291.
100. Linden, M. G.; Bender, B. G.; Robinson, A. Intrauterine Diagnosis of Sex Chromosome Aneuploidy. *Obstet. Gynecol.* **1996**, *87*, 468–475.
101. Robinson, A.; Bender, B. G.; Linden, M. G. Summary of Clinical Findings in Children and Young Adults with Sex Chromosome Anomalies. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* **1990**, *26*, 225–228.
102. Stewart, D. A.; Bailey, J. D.; Netley, C. T.; Park, E. Growth, Development, and Behavioral Outcome from Mid-Adolescence to Adulthood in Subjects with Chromosome Aneuploidy: The Toronto Study. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* **1990**, *26*, 131–188.
103. Tartaglia, N. R.; Howell, S.; Sutherland, A.; Wilson, R.; Wilson, L. A Review of Trisomy X (47, XXX). *Orphanet J. Rare Dis.* **2010**, *5*, 8.
104. MacDonald, M.; Hassold, T.; Harvey, J.; Wang, L. H.; Morton, N. E.; Jacobs, P. The Origin of 47, XXY and 47, XXX Aneuploidy: Heterogeneous Mechanisms and Role of Aberrant Recombination. *Hum. Mol. Genet.* **1994**, *3*, 1365–1371.
105. Otter, M.; Schrandt-Stumpel, C. T.; Curfs, L. M. Triple X Syndrome: A Review of the Literature. *Eur. J. Hum. Genet.* **2009**.
106. Lin, H. J.; Ndiforchu, F.; Patell, S. Exstrophy of the Cloaca in a 47,XXX Child: Review of Genitourinary Malformations in Triple-X Patients. *Am. J. Med. Genet.* **1993**, *45*, 761–763.
107. Partsch, C. J.; Pankau, R.; Sippell, W. G.; Tolksdorf, M. Normal Growth and Normalization of Hypergonadotropic Hypogonadism in Atypical Turner Syndrome (45,X/46, XX/47,XXX). Correlation of Body Height with Distribution of Cell Lines. *Eur. J. Pediatr.* **1994**, *153*, 451–455.

108. Schluth, C.; Doray, B.; Girard-Lemaire, F.; Kohler, M.; Langer, B.; Gasser, B.; Lindner, V.; Flori, E. Prenatal Sonographic Diagnosis of the 49,XXXXY Syndrome. *Prenat. Diagn.* **2002**, *22*, 1177–1180.
109. Tartaglia, N.; Ayari, N.; Howell, S.; D'Epagnier, C.; Zeitler, P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY Syndromes: Not Just Variants of Klinefelter Syndrome. *Acta Paediatr.* **2011**, *10*, 2227.
110. Linden, M. G.; Bender, B. G.; Robinson, A. Sex Chromosome Tetrasomy and Pentasomy. *Pediatrics* **1995**, *96*, 672–682.
111. Rooman, R. P.; Van, D. K.; Du Caju, M. V. Growth and Ovarian Function in Girls with 48,XXXX Karyotype—Patient Report and Review of the Literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2002**, *15*, 1051–1055.
112. Leal, C. A.; Belmont, J. W.; Nachtman, R.; Cantu, J. M.; Medina, C. Parental Origin of the Extra Chromosomes in Polysomy X. *Hum. Genet.* **1994**, *94*, 423–426.
113. 253. Deng, H. X.; Abe, K.; Kondo, I.; Tsukahara, M.; Inagaki, H.; Hamada, I.; Fukushima, Y.; Niikawa, N. Parental Origin and Mechanism of Formation of Polysomy X: An XXXXX Case and Four XXXXY Cases Determined with RFLPs. *Hum. Genet.* **1991**, *86*, 541–544.
114. 254. Martini, G.; Carillo, G.; Catizone, F.; Notarangelo, A.; Mingarelli, R.; Dallapiccola, B. On the Parental Origin of the X's in a Prenatally Diagnosed 49,XXXXX Syndrome. *Prenat. Diagn.* **1993**, *13*, 763–766.
115. Robinson, D. O.; Jacobs, P. A. The Origin of the Extra Y Chromosome in Males with a 47,XYY Karyotype. *Hum. Mol. Genet.* **1999**, *8*, 2205–2209.
116. Fryns, J. P. Mental Status and Psychosocial Functioning in XYY Males. *Prenat. Diagn.*

- 1998**, *18*, 303–304.
117. 257. Geerts, M.; Steyaert, J.; Fryns, J. P. The XYY Syndrome: A Follow-Up Study on 38 Boys. *Genet. Couns.* **2003**, *14*, 267–279.
118. Rudnik-Schoneborn, S.; Schuler, H. M.; Schwanitz, G.; Hansmann, M.; Zerres, K. Further Arguments for Non- Fortuitous Association of Potter Sequence with XYY Males. *Ann. Genet.* **1996**, *39*, 43–46.
119. Maymon, R.; Herman, A.; Reish, O. Brain Anomalies Associated with 47, XYY Karyotypes Detected on a Prenatal Scan. *Prenat. Diagn.* **2002**, *22*, 490–492.
120. Franceschini, P.; Licata, D.; Guala, A.; Di, C. G.; Franceschini, D. Radioulnar Synostosis and XYY Syndrome. *Clin. Dysmorphol.* **2000**, *9*, 77.
121. Martin, R. H.; Shi, Q.; Field, L. L. Recombination in the Pseudoautosomal Region in a 47,XYY Male. *Hum. Genet.* **2001**, *109*, 143–145.
122. Shi, Q.; Martin, R. H. Multicolor Fluorescence In Situ Hybridization Analysis of Meiotic Chromosome Segregation in a 47,XYY Male and a Review of the Literature. *Am. J. Med. Genet.* **2000**, *93*, 40–46.
123. Lenroot, R. K.; Lee, N. R.; Giedd, J. N. Effects of Sex Chromosome Aneuploidies on Brain Development: Evidence from Neuroimaging Studies. *Dev. Disabil. Res. Rev.* **2009**, *15*, 318–327.
124. Hsu, L. Y. Phenotype/Karyotype Correlations of Y Chromosome Aneuploidy with Emphasis on Structural Aberrations in Postnatally Diagnosed Cases. *Am. J. Med. Genet.* **1994**, *53*, 108–140.
125. Foresta, C.; Ferlin, A.; Garolla, A.; Moro, E.; Pistorello, M.; Barboux, S.; Rossato, M. High Frequency of Well-Defined Y-Chromosome Deletions in Idiopathic Sertoli Cell-Only

- Syndrome. *Hum. Reprod.* **1998**, *13*, 302–307.
126. Foresta, C.; Moro, E.; Ferlin, A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis. *Endocr. Rev.* **2001**, *22*, 226–239.
127. Komori, S.; Kato, H.; Kobayashi, S.; Koyama, K.; Isojima, S. Transmission of Y Chromosomal Microdeletions from Father to Son through Intracytoplasmic Sperm Injection. *J. Hum. Genet.* **2002**, *47*, 465–468.
128. Teraoka, M.; Narahara, K.; Yokoyama, Y.; Tsuji, K.; Kikkawa, K.; Ito, S.; Koyama, K.; Seino, Y. 45, X/46, X, idic(Yq) Mosaicism: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Studies in Four Individuals. *Am. J. Med. Genet.* **1998**, *78*, 424–428.
129. Giltay, J. C.; Ausems, M. G.; van Seumeren, I.; Zewald, R. A.; Sinke, R. J.; Faas, B.; de Vroede, M. Short Stature as the Only Presenting Feature in a Patient with an Isodicentric (Y)(q11.23) and Gonadoblastoma. A Clinical and Molecular Cytogenetic Study. *Eur. J. Pediatr.* **2001**, *160*, 154–158.
130. Sher, E. S.; Addelston, M. B.; Plotnick, L.; Urban, M. D.; Berkovitz, G. D. Molecular Investigation of Two Male Subjects with Short Stature and a 45, X/46, X, Ring(Y) Karyotype. *Horm. Res.* **1998**, *49*, 46–50.