

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Mosaicismo XYY/XO



### Mosaicism XXY/XO

El estudio de los cromosomas humanos ha avanzado de forma muy importante gracias al desarrollo de nuevas técnicas como el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el bandeado extendido y la hibridación fluorescente *in situ*. Se han descrito muchas anomalías; la mayoría consiste en una alteración del número de cromosomas, pero también existen casos de mosaicismo en una misma persona<sup>1</sup>. La primera vez que se describió el mosaicismo cromosómico en humanos fue en 1959 por Ford et al.<sup>2</sup>, quienes observaron que pacientes con síndrome de Klinefelter podían presentar mosaicismo 47,XXY/46,XX. Posteriormente, Fraccaro et al. por un lado y Ford por otro observaron casi simultáneamente mosaicismo 45,X0/46,XX en mujeres con síndrome de Turner<sup>3,4</sup>. A partir de entonces otros autores describieron otros tipos de mosaicismo, como XY/XO, XXX/XO, XXX/XX, XXY/XY<sup>5,6</sup>. En 1962 Cooper et al.<sup>1</sup> describieron un mosaicismo hasta entonces no reportado de tipo XYY/XO, publicado en una revista científica de gran prestigio; se trataba de una joven de 16 años con alto nivel de inteligencia y sin antecedentes personales de interés, que consultó por amenorrea y falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Acudió a nuestra consulta una mujer de 14 años de edad, que consultó por pubertad retrasada. En la exploración objetivamos fenotipo turneriano, con peso 52,3 kg, talla 1,47 m e IMC 22,9 kg/m<sup>2</sup>. Presentaba acné e hirsutismo (más de 14 puntos en la escala de Ferriman y Gallway). No existía desarrollo mamario, pero sí incipiente vello púbico (estadio Tanner II) a partir de los 11 años de edad y clitoromegalia. Se solicitó analítica hormonal, ecografía genital y cariotipo. No se visualizaron las gónadas en el estudio ecográfico. En la analítica se observó un hipogonadismo hipergonadotropo (FSH 23,5 UI/l, LH 12,9 UI/l, estradiol 33,5 pg/ml, testosterona total 0,275 µg/ml y HCG < 0,6 UI/l). El estudio citogenético realizado con una resolución de 400 bandas mostró 2 líneas celulares; en la primera (6 metafases: 17%) se observa un cariotipo 47,XYY, mientras que la segunda (29 metafases: 83%) corresponde a un cariotipo 45,X0. En resumen se trataba de un mosaicismo 47,XYY/45,X0.

Ante estos resultados, y al no observarse las gónadas por ecografía se decidió hacer una laparotomía exploradora, con el hallazgo de gónadas compatibles con testículos, que finalmente se extirparon de manera preventiva por aumento de riesgo de tumor de las células germinales (gonadoblastoma o disgerminoma)<sup>7</sup>. En el estudio microscópico la

gónada derecha mostró un testículo con túbulos seminíferos con engrosamiento de las tunicas propias; el contenido intraluminal estaba formado por espermatogonias abortivas con un índice de fertilidad del 30% y predominio de células pre-Sertoli. El intersticio era amplio, fibroso y con algunas células que se identificaban como pre-Leydig. La gónada izquierda correspondía a tejido conjuntivo-adiposo, con luces recubiertas por epitelio de compatible con conductos epididimarios. Se optó por mantener la asignación a sexo femenino, ya que era una niña considerada como tal desde el nacimiento, y con rol femenino para ella y su familia. Se decidió iniciar estrogenerización con muy buena respuesta. Actualmente sigue controles en consultas, sin incidencias.

Un mosaicismo cromosómico es una alteración genética en la que en un mismo individuo coexisten 2 o más poblaciones de células con distinto genotipo, supuestamente originadas a partir de un mismo cigoto. La causa generalmente considerada es un accidente durante la mitosis, que puede ser de 2 tipos<sup>1</sup>:

1. En la anafase, un cromosoma podría retrasarse durante el momento del replicado cromosómico. Cuando las membranas nucleares se forman, este cromosoma quedaría excluido. El resultado sería una célula con un cromosoma normal, y otra célula con deficiencia de un cromosoma. Si la pérdida de dicho cromosoma no interfiere con la viabilidad y replicación de la célula, ambas seguirán replicándose y el nuevo individuo presentará un mosaicismo de ambos tipos celulares. Debe tenerse en cuenta que uno de los tipos de células es normal.
2. El segundo tipo de accidentes sería la no disyunción mitótica. En este caso, en la anafase un cromosoma se replicaría pero no se dividiría adecuadamente en 2 partes en movimiento hacia los polos opuestos, en cambio las 2 mitades se moverían al mismo polo. El resultado en este caso sería una célula con un cromosoma extra y una célula con un cromosoma menos.

La existencia del mosaicismo XYY/XO es extraordinariamente raro. En la literatura científica encontramos casos aislados publicados como Chang et al. en 1990<sup>8</sup> y Farrugia et al. en 2013<sup>9</sup>. En este último artículo se describen 3 individuos con la misma alteración cromosómica siendo el desarrollo final de un varón y 2 mujeres. En 2015 se describe un caso de mosaicismo 45,X0, 46,XY, 47,XYY<sup>10</sup>, una niña de 13 años de edad que al igual que nuestro caso consultó por talla baja. Tras realizar el estudio completo con cariotipo se realizó una laparotomía exploradora, con hallazgo de un

disgerminoma en el ovario derecho y un gonadoblastoma en el ovario izquierdo, por lo que se decidió la extirpación bilateral de ambas gónadas. La diferenciación sexual fetal es el resultado de la interacción conjunta de eventos hormonales y un complejo de señalización intercelular<sup>11</sup>. Ante la existencia de hipogonadismo en la edad infanto-juvenil es imprescindible el estudio genético cromosómico con la realización, en primer lugar, de un cariotipo, que en caso de ser anómalo nos dará la causa etiológica; en el caso de que el resultado sea normal, el estudio genético podría implicar el análisis de múltiples genes implicados en la diferenciación sexual si se sospecha una causa genética<sup>12</sup>.

## Bibliografía

1. Cooper HL, Kupperman HS, Rendon OR, Hirschhorn K. Sex-chromosome mosaicism of type XYY/XO. *New Engl J Med*. 1962;266:699-702.
2. Ford CE, Polani PE, Briggs JH, Bishop PM. A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature*. 1959;183:1030-2.
3. Fraccaro M, Gemzell CA, Lindsten J. Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Acta Endocrinol*. 1960;34:496-507.
4. Ford CE. Human chromosome mosaics. En: *Conference on human Chromosomal Abnormalities: Proceedings, London, 1959*. Editores: Davidson WM, Robertson Smith D. 148 pp. London: Staples Press; 1961. p 23-27.
5. Hirschhorn K, Decker WH, Cooper HL. Human intersex with chromosome mosaicism of type XY/XO: Report of case. *New Eng J Med*. 1960;263:1044-8.
6. Jacobs PA. Abnormalities involving X-chromosome in women. *Lancet*. 1960;1:1213-6.
7. Coyle D, Kutasy B, Han Suying K, Antao B, Lynch SA, McDermott MB, et al. Gonadoblastoma in patients with 45 X0/46XY

- mosaicism: A 16-year experience. *J Pediatr Urol*. 2016;12, 283.e1-283.e7.
8. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45X/46 XY mosaicism: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet*. 1990;46:156-67.
9. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG, Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45 X/46 XY and 45 X/47 XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *J Pediatr Urol*. 2013;9:139-144.
10. Yüce O, Döger E, Celik N, Emeksiz HC, Camurdan MO, Bideci A. Gonadoblastoma with dysgerminoma in a phenotypically turner-like girl with 45X/46XY karyotype. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:336-9.
11. Morel Y, Roucher F, Malet D, Plotton I. Genetic of gonadal determination. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75:32-9.
12. McCabe MJ, Bancalari RE, Dattani MT. Diagnosis and evaluation of hypogonadism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;11 Suppl 2:S214-29.

María del Carmen Cabrejas Gómez<sup>a,\*</sup>,  
Clara Fuentes Gómez<sup>a</sup>, Leyre Pérez García<sup>a</sup>,  
Natalia González Cabrera<sup>a</sup> e Ignacio Díez Lopez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava, España*

<sup>b</sup> *Sección de Endocrino, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, Álava, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmenmallen2000@yahoo.es](mailto:carmenmallen2000@yahoo.es)  
(M.d.C. Cabrejas Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.005>  
2530-0164/

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Dieta restrictiva en frutas como causa de escorbuto en niño de 7 años



### Restricted diet in fruits causes scurvy in a child of 7 years old

El escorbuto es una enfermedad causada por el déficit de vitamina C. Al ser una vitamina que el ser humano no puede sintetizar, se necesita ingerirla a través del contenido en los alimentos. El escorbuto se presenta muy raramente en países industrializados y los casos publicados en niños son causados por dietas inadecuadas en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas como autismo o la parálisis cerebral infantil. También ha sido descrito algún caso pediátrico de escorbuto en celiaquía<sup>1</sup> y en lactantes sometidos por sus padres a dietas incorrectas como bebidas de almendra en vez de fórmulas adaptadas<sup>2</sup>.

Se presenta el caso de un niño con pluri-alergia, pluri-intolerancia alimentaria y malabsorción-intolerancia a la fructosa que a pesar de no estar restringido en verduras y algunas frutas, presentó escorbuto.

Niño de 7 años, de raza blanca, diagnosticado desde hacía 2 años de alergia con anafilaxia a frutos secos y a frutas con hueso, además de intolerancia a otros alimentos (el niño rechazaba el consumo por dolor abdominal) de tomate, kiwi, naranja, leche y derivados. Además estaba restringido en zumos, miel, bollería y productos manufacturados que contuvieran fructosa por malabsorción-intolerancia a la fructosa diagnosticada por test de hidrógeno espirado. Durante el seguimiento en consulta se había descartado enfermedades malabsortivas, entre ellas la celiaquía y las enfermedades inflamatorias intestinales y no presentaba antecedentes familiares patológicos de interés.

En la revisión anual en consulta de nutrición, presenta somatometría normal con peso: 22 kg (p50-85), talla: 123 cm (p85-97), IMC: 14,2 kg/m<sup>2</sup> (p85-97) sin estancamiento en peso ni talla. En la anamnesis refiere la madre que el niño se encuentra cansado con dolor óseo intenso a nivel de extremidades inferiores y lumbar, motivo por el que su pediatra lo había remitido al traumatólogo. Refiere también sangrado en encías y pequeñas equimosis perifoliculares en piernas y brazos, motivo por el que pediatra había pedido un estudio de coagulación y hemograma que eran normales. A la exploración física no llamaba nada