

# Hipogonadismo hipergonadotropo en paciente con síndrome de Down. Duplicación en 3 regiones del cromosoma X identificadas mediante CGH array

Pilar Ruiz-Cuevas García<sup>1</sup>, Rosa Martorell Riera<sup>2</sup>, Antonio Escuder Martín<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Clínica Girona. (España)

<sup>2</sup>Unidad de Reproducción Humana y Diagnóstico Genético. Clínica Girona. (España)

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Clínica Girona. Girona (España)

## Resumen

**Introducción:** la trisomía 21 [síndrome (Sd) de Down] es una de las alteraciones cromosómicas más comunes y mejor conocidas. Sin embargo estos niños pueden tener asociadas otras anomalías cromosómicas no identificables mediante el estudio cromosómico convencional. Se presenta el caso de un niño diagnosticado de Sd de Down que desarrolló un hipogonadismo hipergonadotropo, al que mediante la técnica de microarray (array-CGH) se le detectaron duplicaciones en 3 regiones del cromosoma X.

**Caso Clínico:** presentamos un varón de 12 años de edad diagnosticado de Sd de Down en período neonatal mediante estudio cromosómico en sangre periférica (47,XY,+21), que presenta una disminución progresiva del tamaño testicular. Entre los antecedentes patológicos destaca una pubarquia precoz a los 7<sup>11/12</sup> años de edad con estudio hormonal normal y una hipoacusia bilateral (40%). Enfermedad actual: inicia la pubertad a los 11 años alcanzando un volumen testicular de 8cc/8cc. A los 12<sup>7/12</sup> años se aprecia una falta de progresión del volumen testicular con disminución posterior y la consiguien-

te disociación entre dicho volumen y el desarrollo genital. Exploración física: presenta fenotipo Down con una talla de 158,5 cm, un peso de 46,7Kg, un IMC de 18 y un estadio de Tanner 4 (G4,P5,A3 testes 4cc/4cc). Exploraciones complementarias: en los controles analíticos se observa una relación inversa entre el volumen testicular y los valores de FSH, con valores de testosterona adecuados al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Se confirma con el test de procrín un hipogonadismo hipergonadotropo primario. Se realiza una ecografía testicular que es normal. Dado que el paciente presenta una talla alta para la población con Sd de Down y un hipogonadismo hipergonadotropo se realiza un estudio de sondas para cromosomas sexuales (FISH) en mucosa bucal para descartar un Sd de Klinefelter (mosaico). No se observa ningún núcleo con 2 señales X y una del Y. Ampliamos el estudio genético del paciente mediante análisis con array-CGH (array de hibridación genómica comparada) que muestra 3 copias del cromosoma 21 y duplicaciones de 3 regiones del cromosoma X: Xp 21.3, Xq13.2q21.1 y Xq24q25.

**Comentarios:** 1-El hipogonadismo hipergonadotropo en niños con Sd de Down debe ser estudiado ya que estos niños pueden presentar otras anomalías genéticas asociadas no identificables en el cariotipo convencional ni por estudio FISH. 2-Es necesario conocer la existencia de estas anomalías para el seguimiento, tratamiento y el consejo genético del paciente y su familia. 3-La técnica array-CGH detecta alteraciones genómicas con repercusión clínica, no identificables con otras técnicas convencionales.

## Correspondencia:

Pilar Ruiz-Cuevas García

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Clínica Girona

Juli Garreta nº10, 1º, 17002, Girona, España

Tel: 667478984

E-mail: pruzicuevas@yahoo.es

E-mail: mruiz-cuevas.girona.ics@gencat.cat

**Palabras clave:** *Hipogonadismo hipergonadotropo, Análisis microarray, Trisomía 21*

**Key Words:** *Hypergonadotrophic hypogonadism, Microarray analysis, Trisomy 21*

## Abstract

**Introduction:** trisomy 21 [Down syndrome (Sd)] is one of the most common and well known chromosomal alterations. However, these children may have other associated chromosomal abnormalities unrecognizable by the conventional chromosome study. We report the case of a child diagnosed with Down Sd who developed hypergonadotrophic hypogonadism, in whom, by microarray analysis (array - CGH), duplications in 3 regions of the X chromosome were detected.

**Case Study:** a boy aged 12, diagnosed with Down Sd in the neonatal period by peripheral blood chromosome study (47, XY, +21), presented a progressive decrease in testicular size. Among the pathological background highlights a precocious pubarche at 7<sup>11/12</sup> years of age with normal hormonal study and bilateral hearing loss (40 %). Current illness: start of puberty at age 11 years with testicular volume reaching 8ml/8ml. At 12<sup>7/12</sup> years there was a lack of testicular volume progression and a subsequent decline; as a consequence, there was also a subsequent dissociation between the volume and the genital development. By physical examination: Down phenotype, height 158.5 cm, weight 46.7 kg, BMI 18 and Tanner stage 4 (G4, P5, A3 4ml/4ml testes).

**Investigations:** the analytical controls revealed an inverse relationship between the testicular volume and the FSH concentration, a testosterone appropriate for the sexual secondary character development. The Procrin test confirmed a primary hypergonadotrophic hypogonadism. We performed a testicular US that proved to be normal. Bearing in mind that the patient had a high stature for a Down Sd and a hypergonadotrophic hypogonadism we performed a study of sex chromosome probes (FISH) on buccal mucosa to rule out a Klinefelter Sd (mosaic). We didn't observe any nucleus with two signals X and one from Y. Further research by array-CGH analysis (array comparative genomic hybridization) showed 3 copies of chromosome 21 and 3 regions in X chromosome with duplications: Xp21.3, Xq13.2q21.1 and Xq24q25.

**Comments:** 1 - Hypergonadotrophic hypogonadism in children with Down Sd should be studied as these children may have other associated genetic abnormalities unrecognizable by conventional karyotype analysis or FISH study. 2 - Knowledge of these anomalies is needed for the follow-up, treatment and patient and family genetic counseling. 3- The array-CGH analysis detects clinically significant genomic alterations, unrecognizable with other techniques.

## Introducción

El **Síndrome (SD) de Down** es la causa más común de anomalías congénitas en nuestro medio. Estos niños presentan un cromosoma entero de más (47,XY,+21), que se detecta mediante estudio cromosómico en sangre periférica, en líquido amniótico (amniocentesis) o en muestras de vellosidades coriónicas. Sin embargo estos niños pueden tener asociadas otras anomalías cromosómicas no identificables mediante el estudio cromosómico convencional<sup>1,2</sup>.

Un **microarray** es una técnica que puede detectar la expresión de miles de genes simultáneamente, con lo que proporciona una visión global del fenómeno biológico estudiado. Los microarrays son dispositivos compuestos de una superficie sólida en la que se han dispuesto, formando una matriz ordenada, miles de sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Cada sonda se deposita en una localización del microarray que se ha diseñado para identificar un determinado ácido ribonucleico mensajero (estudios de expresión), una determinada secuencia de ADN (identificación de alteraciones genéticas) o un polimorfismo genético (estudios de genotipado), dependiendo del tipo de microarray<sup>3,4</sup>.

Los pacientes varones con un cromosoma sexual o autosoma adicional, suelen presentar un hipogonadismo primario durante la pubertad. Los adultos con trisomía 21 presentan un **hipogonadismo** con disminución de la espermatogénesis e infertilidad. Se desconoce si este hipogonadismo se establece durante la pubertad o anteriormente pudiendo afectar a otras poblaciones celulares testiculares. La limitada información disponible sobre la función gonadal en los pacientes con trisomía 21 durante la edad pediátrica conlleva el desconocimiento del momento en el que se establece el hipogonadismo<sup>5</sup>. Debido a la disminución fisiológica de los niveles séricos de gonadotropinas y testosterona durante la infancia, estos parámetros no son útiles para el estudio de la función hipotálamo-hipofiso-gonadal. Sin embargo, las células de Sertoli permanecen activas durante la infancia y segregan hormona antimülleriana (AMH). La AMH permanece elevada desde la vida fetal hasta la pubertad, y después decrece. La determinación de AMH es por tanto útil para evaluar el estado funcional del tejido testicular en pacientes prepuberales. La inhibina B es una hormona sintetizada también en las células de Sertoli. La secreción de FSH en respuesta a la LHRH depende de los niveles periféricos de inhibina. La medición de las concentraciones séricas de inhibina B, constituye un marcador de la función de

las células de Sertoli, relacionándose negativamente con las concentraciones de FSH en diversas patologías. Por ello puede estar indicado su estudio junto con la determinación de FSH en situaciones de criptorquidia, alteraciones de la pubertad o infertilidad<sup>6,7</sup>.

El hipogonadismo en el varón se define como la incapacidad del testículo para realizar sus funciones y de acuerdo con la edad del sujeto, producir testosterona, espermatozoides o ambos. El hipogonadismo puede ser hipogonadotropo (secundario) producido por insuficiencia hipotálamo-hipofisaria con secreción deficiente de gonadotrofinas (GnRH, LH y FSH). Puede estar producido por anomalías congénitas, procesos tumorales, endocrinopatías a nivel hipotalámico o hipofisario, etc.<sup>8</sup>. El hipogonadismo hipergonadotropo (primario) es secundario a una insuficiencia gonadal primaria que afecta la producción de testosterona por la célula de Leydig, la producción de esperma de los túbulos seminíferos o ambas. Se caracteriza por la disminución de testosterona y/o producción de esperma con niveles elevados de gonadotrofinas basales<sup>9</sup>. Las causas pueden ser defectos gonadales primarios, anomalías cromosómicas, diversos síndromes, anomalías de la esteroidogénesis gonadal, yatrogenia, etc. Según el momento del desarrollo en el que se produce la insuficiencia testicular se pueden clasificar en: 1) prenatal, durante la diferenciación sexual;

2) puberal, cuando el eje hipotálamo-hipófiso-testicular debe madurar y producir el desarrollo puberal y 3) edad adulta cuando el testículo asume la producción definitiva de T y espermatozoides<sup>10,11,12</sup>.

Se presenta el caso de un niño diagnosticado de Sd de Down en período neonatal que desarrolló tras el inicio de la pubertad un hipogonadismo hipergonadotropo. El Sd de Klinefelter (47XXY) se considera la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo en el varón. La prevalencia oscila entre 85 y 223/100.000 varones. También se pueden observar otras cromosomopatías como 48,XXXY, 49,XXXXY y mosaicos con una línea 47,XXY, siendo la incidencia de estas variantes más baja. Como este niño presentaba una talla alta para la población con Sd de Down y un hipogonadismo hipergonadotropo, se hizo un estudio de sondas para cromosomas sexuales (FISH) en mucosa bucal que descartó que pudiera tratarse de un Sd de Klinefelter (mosaico)<sup>13,14</sup>. Ante la sospecha de que presentara una anomalía genética asociada al Sd de Down se aplicó la técnica de microarray que mostró duplicación en 3 regiones del cromosoma X, no identificadas con el cariotipo convencional ni por el estudio FISH.

El objetivo de este trabajo es señalar que los niños con Sd de Down pueden tener asociadas otras anomalías genéticas no identificadas mediante el estudio cromosómico convencional, y mostrar que con la técnica de microarray se pueden detectar alteraciones cromosómicas hasta ahora indetectables.

## CASO CLÍNICO

Varón con Sd de Down que a los 12 años y medio presenta una disminución significativa del tamaño testicular con respecto a los controles previos.

Entre los antecedentes familiares destaca que la madre tuvo la menarquia a los 10 años. La talla materna es de 168 cm y la paterna de 185 cm. Tiene una hermana de 5 años sana.

Entre los antecedentes personales cabe señalar que fue una primera gestación de 39 semanas de madre sin factores de riesgo, motivo por el cual no se hizo amniocentesis. El peso de nacimiento fue de 3240g (-0,15DE), la longitud de 49cm (-0,58DE) y el perímetro cefálico de 35cm (P50). El niño presentaba un fenotipo Down siendo el resto de la exploración física neonatal normal. Se hizo estudio cromosómico en sangre periférica que confirmó el Sd de Down (47,XY,+21). A los 7<sup>11/12</sup> años de edad presentó pubarquia con estudio hormonal normal y una edad ósea de 8 años. A los 10 años de edad se diagnosticó de hipoacusia bilateral (40%) que requirió adenoidectomía con drenajes timpánicos.

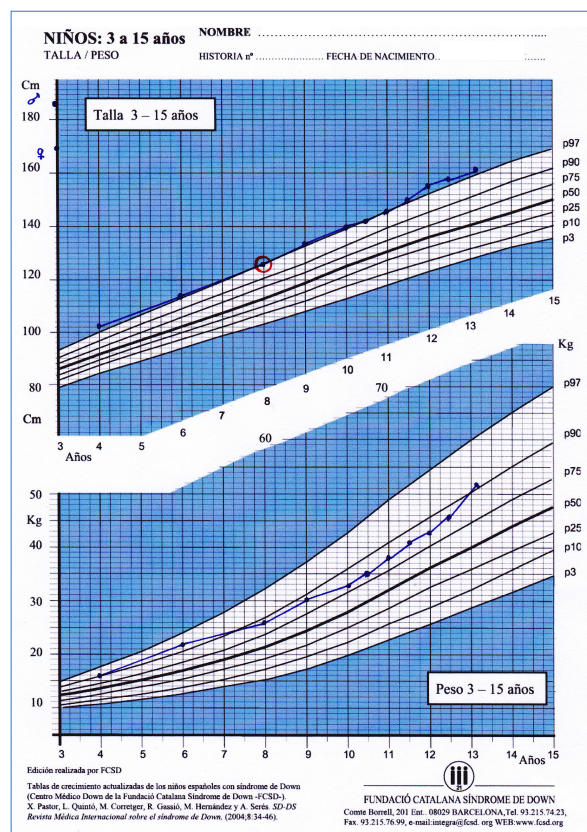


Figura 1. Representación gráfica de los valores de peso y talla desde los 4 hasta los 13 años de edad.

A la exploración física: En el control a los 11<sup>7/12</sup> años presenta una talla de 150,5 cm (P97), con un peso de 41,8 kg (P75-P90) y un IMC de 18 (-0,45DE), un estadio de Tanner 3 (P3,A3,G3) y un volumen testicular de 8cc/8cc. A los 12<sup>7/12</sup> años de edad la talla es de 158,5 cm (>P97), con un peso de 46,7 Kg (P75-P90) y un IMC de 18 (-0,65DE). Presentaba un estadio de Tanner 4 (P5,A3,G4) con un volumen testicular de 4cc/4cc. La representación gráfica de los datos antropométricos se presentan en la Figura 1.

Procedimientos diagnósticos: A los 11<sup>7/12</sup> años, en el cribado anual se realiza la analítica mostrada en la Tabla 1, en la que se observa una FSH aumentada con una LH y testosterona normales. El resto del estudio fue normal. En un control posterior se determinó la inhibina B como marcador de actividad de la célula de Sertoli, que estaba disminuida. A los 12<sup>7/12</sup> años de edad, los caracteres sexuales secundarios se habían desarrollado con normalidad pero el volumen testicular había regresado de 8cc a 4cc. Aunque las variaciones fueron muy discretas, la FSH había aumentado respecto al control previo y la inhibina B había disminuido. Ante la disociación entre el volumen testicular y el desarrollo genital, se realizó una ecografía testicular que fue normal y un test de Procrín que confirmó el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotropo primario (Tabla 2).

Se repitió el cariotipo con más resolución para conseguir una longitud de bandas mayor obteniendo los mismos resultados que en el cariotipo neonatal: 47,XY,+21.

Como el niño tenía una talla alta para la población con Sd de Down con un hipogonadismo hipergonadotropo primario se sospechó que pudiera tener un Sd Klinefelter (mosaico). Se hizo un estudio de son-

das para cromosomas sexuales (FISH) en mucosa bucal. Se estudiaron 115 núcleos/metafases observando una señal del cromosoma X y una señal del cromosoma Y. No se observó ningún núcleo con 2 señales del X y una del Y. Se descartó que pudiera tratarse de un Sd de Klinefelter.

A continuación se realizó un estudio genético de array-CGH utilizando la plataforma Cytochip Array Constitutional (Bluegenome) en muestra de sangre periférica. Se obtuvo el siguiente resultado: *arr 21q11.2q22.3, arr Xp21.3, arrXq13.2q21.1, arr Xq24q25*. Se observan, por lo tanto, tres copias del cromosoma 21 y duplicaciones en tres regiones del cromosoma X. Según el informe aportado por la genetista, estas duplicaciones del cromosoma X pueden estar relacionadas con el Sd de Allan-Herndon-Dudley (300523), la Ataxia sideroblástica y espinocerebelar (301310), el Retraso mental ligado al X 91(309580), 95(300716) y 14(300676), el Sd mielodisplasia alfa-talasémica (300448), la Deficiencia de fosfoglicerato Kinasa 1 (300653), el Sd linfoproliferativo ligado al X 1(308240) y 2(300635), el Retraso mental ligado al X con testes pequeños (300354), la Enfermedad de Dent 2 (300555) y el Sd oculocerebrorenal de Lowe (309000). Entre paréntesis se muestra el número OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

#### Evolución:

De acuerdo con la clínica del paciente y tras estudiar las posibles patologías asociadas a las alteraciones genéticas detectadas con el array-CGH en el portal Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net))<sup>16</sup> a través del número OMIM y en la literatura, se redujeron las posibilidades diagnósticas a: Retraso mental ligado al

Tabla 1. Evolución de las concentraciones séricas de FSH, LH, TST, DEAS, 17OHP e Inhibina B.

	Tanner	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	TST ng/dl	DEAS ng/dl	17OHP ng/ml	Inhibina B pg/ml
7 años +11m	G1,P2,A1	2,52	0,23	<20	191	0,2	
11años+7m	G3,P3,A3 8cc/8cc	18,09↑	4,05	318	281	0,36	23,4↓
12 años+7m	G4,P5,A3 4cc/4cc	23,39↑	5,48	384	329,2		20↓

FSH: hormona folículo estimulante, LH: hormona luteinizante, TST: testosterona total, DEAS: sulfato de dehidro epiandrosterona, 17OHP: 17-alfa-hidroxiprogesterona

X 91(309580), 95(300716) y 14(300676) y al Retraso mental ligado al X con testes pequeños (300354). Sin embargo, si bien estos cuadros cursan con retraso mental e hipogonadismo, no corresponden a duplicaciones del cromosoma X sino a deleciones o mutaciones inactivadoras en genes del cromosoma X. Dada la dificultad en la interpretación de los resultados no tenemos todavía el diagnóstico definitivo del paciente.

El paciente no ha precisado, de momento, tratamiento porque se mantiene la producción de testosterona y la velocidad de crecimiento es normal<sup>10</sup>.

## Discusión y conclusiones

Los varones con trisomía 21 presentan distintos grados de alteración testicular con elevación de la LH y FSH y disminución de la espermatogénesis. Hay poca información sobre en qué momento del desarrollo se instaura el hipogonadismo. Como hemos explicado anteriormente sería útil disponer de la determinación de la AMH en la etapa pre-puberal, dato que desconocemos en nuestro paciente. En nuestro caso se inició el desarrollo puberal a la edad normal, llegando a tener un volumen testicular de 8cc/8cc que después fue disminuyendo de forma significativa con el incremento paralelo de FSH y la disminución de la inhibina B<sup>5,17</sup>. La testosterona se ha mantenido en niveles normales pero la LH ha ido aumentando progresivamente. Además presenta una talla alta en el contexto de la talla esperada en pacientes con Sd de Down. La clínica podía ser secundaria a la trisomía 21 pero existía la posibilidad de que este paciente tuviera asociada otra alteración genética que no se hubiera detectado con el cariotipo convencional. Inicialmente pensamos en la posibilidad de que presentara un Sd de Klinefelter (mosaico), por la talla alta para la población con Sd de Down y el hipogonadismo hipergonadotropo<sup>14</sup>. El FISH en mucosa bucal descartó la presencia de mosaicismos<sup>18</sup>. A continuación se hizo el estudio con array-CGH, ya que esta técnica nos permite detectar la expresión de miles de genes simultáneamente, por lo que proporciona una visión más amplia del fenómeno biológico estudiado. Se obtu-

vieron tres copias del cromosoma 21 y duplicaciones de tres regiones del cromosoma X relacionadas con diversas patologías. Revisamos dichos diagnósticos a través del portal Orphanet (el portal de las enfermedades raras y de los medicamentos huérfanos) y de la bibliografía e hicimos una interconsulta con la genetista de la Clínica, pero todavía no tenemos el diagnóstico definitivo<sup>19-25</sup>. Estamos pendientes del estudio genético de los padres. Con estos datos podremos mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del paciente. Es también muy importante el estudio para el consejo genético de la familia.

La técnica de microarrays ha cambiado la forma de estudiar y abordar los problemas biológicos. Hemos pasado de abordajes en los que se analiza la posible función de un único gen en una determinada enfermedad al estudio de regiones cromosómicas que contienen numerosos genes. Permiten identificar genes y alteraciones que no es posible identificar utilizando las técnicas convencionales. Todo ello está generando una gran cantidad de nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de las enfermedades<sup>4,26</sup>. El próximo paso será trasladar estos resultados a la práctica clínica mediante el desarrollo de metodologías que se puedan implementar de forma sencilla y económica, y de esta manera contribuir a un mejor diagnóstico, pronóstico y terapéutica de las enfermedades pediátricas<sup>27</sup>.

Este caso nos muestra que en los niños afectados de alteraciones cromosómicas que sabemos pueden producir un hipogonadismo, sería útil estudiar la función de las células de Sertoli a través de la AMH ya en la etapa prepuberal para conocer en qué momento se establece el hipogonadismo. Durante la evolución, si ésta no es la prevista, como ha sucedido en nuestro caso, hay que ampliar el estudio genético con los procedimientos habituales<sup>28</sup>, y en determinados casos con microarrays, porque estos niños pueden tener otras anomalías genéticas asociadas.

El problema de estas técnicas de microarrays es el coste y la aplicabilidad clínica ya que todavía resul-

Tabla 2. Test de Procrin.

	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	Testosterona ng/dl
Basal	42	5,0	240
3h	86,6	28,3	
24h	82,3	20,6	378

ta difícil interpretar los resultados<sup>3</sup>, pero en el futuro será probablemente una herramienta muy útil para el estudio, no tan sólo de enfermedades genéticas sino también de ciertos tumores, enfermedades metabólicas y autoinmunitarias<sup>27</sup>. En la actualidad la biología celular y la genética molecular son imprescindibles para conocer mejor la fisiopatología de los procesos endocrinos<sup>29</sup>. Probablemente en todo trastorno endocrino existe un componente genético-molecular determinante identificable o no. Estos conocimientos nos permiten, además de mejorar el diagnóstico y el pronóstico, la posibilidad de realizar un consejo genético<sup>30</sup>.

## Referencias Bibliográficas

- Reddy UM, Page GP, Saade GR. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367:2185-2193.
- Braha E, Rusu C, Panzaru M, Butnariu L, Covic M, Bujoran C et al. Fortuitous chromosomal anomalies in Down syndrome patients karyotype. *Chromosome Res* 2011; 19 (Suppl 1): S37-S2.
- Wapner RJ, Martin CL, Lew B. Chromosomal microarrays versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367:2175-2184.
- Alonso J. Utilidad de los microarrays en pediatría. *An Pediatr Contin* 2008;6(4):218-22.
- Grinspon RP, Bedecarras P, Ballerini MG, Iniguez G, Rocha A. et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Müllerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. *Int J Androl* 2011;34:e487-98.
- Grinspon RP, Rey R. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73:81-92.
- Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarras P, Ambao V, Gottlieb S et al. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25 (1-2):3-11.
- Rodríguez Sánchez, M.D. Hipogonadismo en el varón: concepto, clasificación y etiología. Estados intersexuales e hipogonadismo. 7º Curso de Formación de Postgrado, Bilbao 2001:207-227.
- López Moreno M.D, López Sigeró J.P, García Mérida M, Ramón Salguero J.M, Olalla Sánchez M.A. Hipogonadismo primario hipergonadotrofo con testosterona normal. *An Esp Pediatr* 2001;54 (Suppl 1):96.
- Yin A, Swerdloff R. Treating hypogonadism in younger males. *Expert Opin.Pharmacother* 2010;11(9):1529-1540.
- Nieto Cuartero, J.A. Anomalías de la diferenciación gonadal. Estados intersexuales e hipogonadismo. 7º Curso de Formación de Postgrado, Bilbao 2001:59-68.
- Peter A. Lee, Christopher P. Houk, S. Faisal Ahmed and Ieuan A. Hughes. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006;118(2):e488-500.
- Aszpis S, Gottlieb S, Knoblovits P, Pacenza N, Pasqualini T, Rey R et al. Klinefelter syndrome: old and new concepts. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2006;43:22-39
- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Bardsley MZ et al. Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47,XYY Syndrome or 47,XXY Klinefelter Syndrome. *Pediatrics* 2012;129:769-778
- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sández González E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. *An Pediatr* 2008;68:552-69.
- Orphanet Journal of Rare Diseases. [www.orphanet.net](http://www.orphanet.net).
- Clemente M, Gussinyer M, Vila C, Castellanos J.M, Yeste D, Copil A, Potau N, Carrascosa A. Hipogonadismo Hipergonadotrofo diagnosticado por desproporción entre el volumen testicular y el desarrollo genital. *An Esp Pediatr* 2001;54 (Suppl 1):96-7.
- Descartes M, Carroll A.J. Methods of chromosome analysis. Chapter 81 – Cytogenetics. Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. 2007.
- Cabezas DA, Slaugh R, Abidi F, Arena JF, Stevenson RE, Schwartz CE et al. A new X linked mental retardation (XLMR) syndrome with short stature, small testes, muscle wasting, and tremor localises to Xq24-q25. *J Med Genet* 2000;37(9):663-8.
- Cilliers DD, Parveen R, Clayton P, Cairns SA, Clarke S, Shalet SM et al. A new X-linked mental retardation (XLMR) syndrome with late-onset

- primary testicular failure, short stature and microcephaly maps to Xq25-q26. *Eur J Med Genet* 2007;50(3):216-23.
21. Priest JM, Fischbeck KH, Nouri N, Keats BJ. A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26. *Genomics* 1995;29(2):409-12.
  22. Caspari R, Uhlhaas S, Friedl W, Knapp M, Propping P. Mapping of a gene for nonspecific X-linked mental retardation (MRX75) to Xq24-q26. *Am J Med Genet* 2000;93(4):290-3.
  23. Rodríguez Criado G. Nuevo síndrome de retraso mental ligado a X. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(4):184-191
  24. Molinari F, Foulquier F, Tarpey PS, Morelle W, Boissel S, Teague J et al. Oligosaccharyltransferase-Subunit Mutations in Nonsyndromic Mental Retardation. *Am J Hum Genet* 2008;82(5): 1150-1157.
  25. Martínez Garay I. Implicación del cromosoma X en el retraso mental hereditario: identificación y caracterización de genes candidatos. Tesis Doctoral 2005. Universitat de Valencia.
  26. Moya C.M, Vallespín E, Polak M, Kariyawasam D, Lapunzina P, Nevado J, Moreno J.C. El Array-CGH "dirigido" thyroarray-V1.0 revela defectos genéticos en el hipotiroidismo congénito no identificables por PCR y secuenciación. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2(Suppl:76).
  27. Ellison JW, Ravnan JB, Rosenfeld JA, Morton SA, Neill NJ, Williams MS et al. Clinical Utility of Chromosomal Microarray Analysis. *Pediatrics* 2012;130:e1085-e1095.
  28. Ferrer J, Maestro M.A, Fernández-Balsells M. Bases genéticas de las enfermedades endocrinas. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª edición. Pombo.2009;13-23
  29. Tejada M.I. Retraso mental de origen genético. Presentación de la Red GIRMOGEN. *Rev Neurol* 2006; 42(Suppl 1):S1-S6
  30. Castro Feijóo L, Labarta Aizpún JI, Pombo Arias M, Ros Pérez P, Ezquieta Zubicaray B. Genética molecular en la endocrinología pediátrica. Capítulo 33. Guías diagnóstico-terapéuticas en endocrinología pediátrica. Libro de consenso de endocrinología pediátrica de la SEEP.