

ARTÍCULO DE REVISIÓN REVIEW PAPER

1. Departamento de Patología, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
2. Departamento de Patología, Instituto Materno Perinatal, Lima, Perú

Conflicto de interés: no hay conflicto de intereses

Financiamiento: propio del autor

Recibido: 30 marzo 2019

tasa de embarazo clínico: 7 junio 2019

Publicación online: 14 noviembre 2019

Correspondencia:

Dr. José Pereda Garay

✉ ppereda29@yahoo.com

Citar como: Pereda-Garay J. El problema de la pérdida de Y. Revisión de la literatura. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(4):461-468. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2205>

El problema de la pérdida de Y. Revisión de la literatura

The problem of loss of chromosome Y. Literature review

José Pereda-Garay^{1,2}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2205>

ABSTRACT

We review the different mechanisms for loss of chromosome Y, including environmental factors that cause mosaicism. The different pathological processes due to its loss, including neoplasms, autoimmune and neurodegenerative diseases, are summarized. A subgroup of newborns with numerical chromosome abnormalities (45 X /46 XY) presents a characteristic phenotype, so it should be included as a variant of congenital loss of chromosome Y.

Key words: Chromosome, Y; Aneuploidies; Monosomies.

RESUMEN

Se revisa los informes que explican la pérdida de Y, así como los factores ambientales que causan el mosaicismo. Se resume los diferentes procesos patológicos que se desarrollan debido a la falta de Y, incluidas las neoplasias, enfermedades autoinmunes y procesos neurodegenerativos. Un grupo de casos de recién nacidos con anomalías cromosómicas numéricas (45 X/46 XY) presentan un fenotipo característico, por lo que deben ser considerados como una forma de pérdida de Y congénita.

Palabras clave. Cromosoma Y, Aneuploidías; Monosomías.



INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las técnicas citológicas permitió identificar a los cromosomas como componentes del núcleo celular, sus características morfológicas y aspectos básicos de su función, y determinar que son los encargados de la transmisión de los caracteres hereditarios. La observación de cariotipos condujo a la identificación de fenotipos relacionados con alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas, como es el caso del síndrome de Down, por presencia de tres cromosomas en el par 21 (trisomía). La primera alteración numérica descrita en el par sexual fue la pérdida de un cromosoma X en mujeres (cariotipos 45, X), que fue identificada como causante del síndrome de Turner. Aproximadamente 20 años después se describieron casos con 45, X en el hombre, debido a la pérdida del cromosoma Y (alteración que se describe en la literatura en inglés como LOY, siglas de *loss of Y*; por similitud, en los casos de pérdida de un cromosoma X, los llamaremos LOX). En los últimos años se ha descrito la relación de LOY con diferentes cuadros patológicos, como veremos en la presente comunicación.

PÉRDIDA DEL CROMOSOMA Y

Cuando se estudia la pérdida del cromosoma Y, el primer problema es considerar cómo se pierde dicho cromosoma. Se ha propuesto dos probables grupos de factores: genético y ambiental.

- a. Factor genético: habría dos posibilidades⁽¹⁾; la primera establece que se debería a un acortamiento del telómero con la edad; la segunda propone un problema en la meiosis, ya que las diferencias entre el cromosoma X y el cromosoma Y hacen que la sinapsis no ocurra como en el caso de los autosomas, facilitándose la aneuploidía del par de cromosomas sexuales en el hombre.
- b. Factor ambiental: recientemente se ha encontrado asociación entre LOY y el fumar tabaco⁽²⁾. En el estudio se ha observado que, si se deja de fumar, la pérdida de Y disminuye. Es decir, la pérdida de Y sería una mutación humana adquirida por efecto de un factor externo de riesgo prevenible. Es necesario estudiar esa posibilidad, para identificar otros factores ambientales que tengan el mismo efecto.

LOY Y RELACIÓN CON LA EDAD Y CON LESIONES PROLIFERATIVAS DE LA MÉDULA

Después de la identificación de LOY en médula ósea^(3,4), las publicaciones siguientes relacionaron la alteración cromosómica con dos aspectos:

- a. relación con la edad⁽⁵⁾, que se confirma en un estudio⁽⁶⁾ que revisa 1 000 núcleos en interfase de linfocitos de 90 mujeres y 138 hombres, con edades desde 1 semana hasta 93 años, en los que se determinó la presencia del cromosoma X y del cromosoma Y, respectivamente. El porcentaje de células con LOX en la mujer normal varió entre 1,5% y 2,5% hasta la etapa prepuberal y se elevó hasta 4,5% a 5% en mujeres mayores de 75 años; en los hombres, el porcentaje de LOY fue más bajo, 0,05% en menores de 15 años y aumentó hasta 1,34% en hombres de 76 a 80 años. En tanto los porcentajes se mantengan alrededor de esos límites, no hay manifestación patológica.
- b. el defecto puede ser causa de lesiones proliferativas de la médula⁽⁷⁻⁹⁾. Como era de esperarse, esta eventualidad fue discutida y negada⁽¹⁰⁾, y se planteó que su estudio puede ser útil en la investigación de la senescencia celular⁽¹¹⁾, pero que no tiene efecto patológico.

LOY EN CLÍNICA MÉDICA

LOY EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

La relación de LOY con lesiones proliferativas de la médula ósea ha sido confirmada por varias publicaciones que han mostrado que, si bien el porcentaje de LOY aumenta con la edad, en pacientes con neoplasias hematológicas el porcentaje de LOY es mayor que en ancianos sin enfermedad neoplásica, y esa diferencia tiene significación estadística⁽¹²⁻¹⁶⁾. Todos los trabajos muestran que la alteración hematológica afecta a la serie mieloide en personas mayores. También se ha descrito LOY en casos de enfermedades de la serie linfocítica⁽¹⁷⁾. Recientemente, se ha descrito LOY en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Por el estudio de estos casos, los autores descartan la pérdida constitucional de Y, favoreciendo el concepto de una acción oncogénica de LOY⁽¹⁸⁾.

Se ha estudiado el efecto de LOY en el tratamiento de leucemia crónica⁽¹⁹⁾ en dos grupos de 30 pacientes cada uno (grupo -Y, comparado con



grupo de cariotipo normal). Se encontró efecto desfavorable de LOY en la respuesta citogenética y molecular, mayor frecuencia en evolución a leucemia aguda y mortalidad. En consecuencia, LOY debe ser tenido en cuenta al evaluar el pronóstico de los tratamientos de las leucemias.

LOY EN NEOPLASIAS NO HEMATOLÓGICAS

Sistema digestivo

Se ha comparado 29 casos de carcinoma de esófago (20) con 53 neoplasias de otros conductos aéreo-digestivos, y se encontró LOY en 93% de adenocarcinomas y 62% de carcinomas escamosos de esófago. Pero, se halló LOY en solo 9% de carcinomas de otros lugares, lo que evidencia una relación oncogenética entre la delección cromosómica y esta neoplasia. En este trabajo se define la ausencia de LOY por: a) coloración negativa del cromosoma Y en las células neoplásicas, pero positiva en el epitelio no neoplásico y las células estromales vecinas no neoplásicas; b) coloración positiva con sondas para cromosomas X y 17; y, c) resultados semejantes después de diferentes niveles de digestión proteica.

En relación al hepatocarcinoma⁽²¹⁾, se ha propuesto que esta alteración puede ser responsable del predominio de hepatocarcinomas en hombres y que debe estudiarse su significación para comprender mejor la patogenia del tumor.

En casos de cáncer pancreático⁽²²⁾, se ha reconocido la pérdida de dos fragmentos diferentes del cromosoma Y en el ADN del tumor. Además, de 11 líneas celulares de cáncer pancreático de hombres, en 8 se encontró LOY; las tres restantes tenían delecciones. También se comparó LOY en 7 casos de carcinoma de páncreas y 7 casos de pancreatitis crónica. Este examen mostró que LOY ocurre *in vivo* en las células del tumor pancreático, pero no en la pancreatitis crónica. En consecuencia, este examen puede tener utilidad para el diagnóstico diferencial.

Sistema urogenital

Se ha estudiado el impacto de las anomalías cromosómicas en 282 pacientes de carcinoma renal de células claras⁽²³⁾. El estudio describe la relación entre la presencia de varias alteraciones del cariotipo con la evolución clínica del tumor. Encuentra que 55% de los varones del grupo presentó pérdida del cromosoma Y. Entre otras

anomalías, especialmente la pérdida del cromosoma 9 puede proveer información pronóstica adicional a las variables clínico-patológicas.

En 477 casos de cáncer urotelial de vejiga⁽²⁴⁾, se estudió LOY con respecto a la edad y su evolución clínica. No se halló correlación entre la pérdida del cromosoma Y con la evolución clínica. Por tanto, la detección de LOY no tiene relevancia clínica en el cáncer urotelial de vejiga.

Se ha estudiado LOY⁽²⁵⁾ en 101 pacientes de carcinoma colorrectal y 70 con carcinoma de próstata, y un grupo control de 93 varones. En los tres grupos se determinó la relación Y/X. En la comparación se mostró que el valor del promedio de la relación Y/X de los pacientes con dos de los cánceres más frecuentes en hombres fue menor que el del grupo control. En opinión de los autores, LOY es un predictor más significativo que la edad y esta no contribuye a aumentar la frecuencia de los casos con cáncer.

Otras neoplasias de partes blandas

Al comparar las diferencias entre 565 varones con Ca de mama y un grupo de 54 hombres sin cáncer de mama⁽²⁶⁾, en ambos grupos la pérdida de Y se incrementó rápidamente con la edad, sin diferencia significativa en los porcentajes de LOY. Concluyen los autores que, la relación de LOY y riesgo de cáncer de mama, y del cáncer en general, necesita más estudio, especialmente con grupos poblacionales.

Estudiando 21 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello y un grupo control⁽²⁷⁾, de 16 personas libres de cáncer, igualados por la edad, se encontró que la frecuencia de LOY, en todos los grupos, fue mayor en los pacientes que en los controles, con diferencia significativa. Lo que permitió concluir que, en carcinomas de cabeza y cuello, la nulisomía Y es una alteración tumor-específica no asociada a la edad avanzada.

Al revisar el papel de los cromosomas sexuales en los carcinomas de pulmón y vejiga en 52 hombres y mujeres con dichos tumores y un grupo control de 30 casos sin neoplasias⁽²⁸⁾, se encontró LOY en 77,8% de los hombres y LOX en 71,4% de las mujeres con neoplasia. Los autores concluyeron que las anomalías de cromosomas sexuales pueden ser factores contribuyentes a la patogenia del cáncer.



LOY EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Se ha planteado que, en la mujer, LOX y la alteración de los estrógenos asociada contribuyen al desarrollo de la tiroiditis autoinmune (TAI); por tanto, es posible que la alteración de los andrógenos debido a LOY tenga un papel en la alteración de la inmunidad en el hombre. Se comparó un grupo de 31 hombres con TAI con un grupo control de 88 varones sanos; el porcentaje de aumento de LOY en pacientes fue significativamente mayor que en el grupo control⁽²⁹⁾.

Lo mismo ha ocurrido con la cirrosis biliar primaria. En un estudio comparativo entre 26 hombres con dicha dolencia y un grupo de 88 varones sanos, se halló mayor porcentaje de LOY entre los pacientes que en el grupo control, independientemente de la edad⁽³⁰⁾.

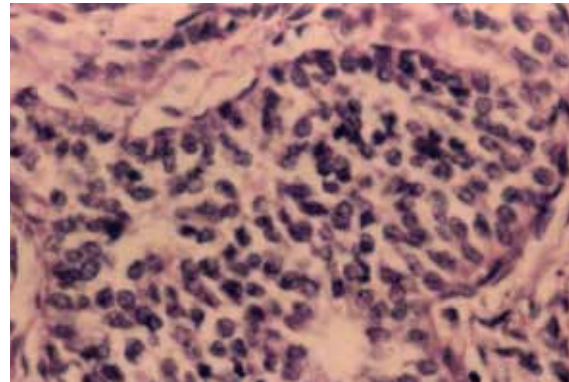
LOY Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Para demostrar la relación de LOY con la enfermedad de Alzheimer⁽³¹⁾, se realizó un estudio de casos y controles de un grupo poblacional, hallándose que los hombres con Alzheimer tuvieron mayor frecuencia de LOY; en otros dos grupos, se mostró que los hombres con LOY en las muestras de sangre tenían mayor probabilidad de presentar Alzheimer durante el tiempo de seguimiento.

LOY EN ANOMALÍAS CONGÉNITAS

El presente estudio se inicia por la identificación de un tumor del estroma gonadal que diagnosticamos como tumor de células de la granulosa, en una revisión de rutina de láminas microscópicas de necropsias del Instituto Materno Perinatal⁽³²⁾. El caso motivó nuestro interés para identificar diferencias entre esta lesión perinatal y la de la mujer adulta⁽³³⁾. Consideramos que teníamos un tumor congénito, lo que no puede asegurarse en el caso del tumor de una adulta. En la presentación⁽³²⁾, este caso fue incluido como tumor de ovario. Pero, en la lámina se observa únicamente los nódulos tumorales rodeados por estroma, sin presencia de folículos ováricos ni esbozo de tubos seminíferos (figura 1). En consecuencia, después de la revisión de la literatura, lo consideramos como tumor del estroma gonadal, sin especificar la gónada. El segundo caso presentó anomalías congénitas de útero unicornio con trompa de Falopio y un tumor muy pequeño, que no pudo ser

FIGURA 1. TUMOR GONADAL. COLORACIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. SE OBSERVA NÓDULOS FORMADOS POR CÉLULAS DE NÚCLEO REDONDEADO EN LA ZONA CENTRAL, QUE SE HACEN OVOIDES EN LA PERIFERIA. LOS NÓDULOS ESTÁN SEPARADOS POR ESTROMA GONADAL INMADURO.



estudiado. Estos casos han sido el incentivo para revisar la literatura y la base para la presentación del problema. Con solo dos casos y sin historia relacionada al tumor, solo quedó basarnos en revisar la literatura y limitarnos a comparar los cariotipos de los dos grupos descritos en el trabajo previo citado. No todas las publicaciones describen cariotipos de sus casos, y las que lo hacen, describen cariotipos variados y complejos que dificultan su clasificación. Por ello, se decidió tabularlos basados en la gónada portadora del tumor, lo que no se ha hecho anteriormente. Los resultados han sido colocados en las tablas 1 y 2. En la tabla 1, tumor localizado en el ovario, se observa cariotipos que tienen alteraciones de los autosomas; con mayor frecuencia, presentan trisomía 12⁽³⁴⁻³⁹⁾ y/o trisomía 14^(40,41); en algunos casos, ambas alteraciones están acompañadas de pérdida de un cromosoma 2. Estos cambios no son exclusivos del tumor de células de la granulosa; también se encuentran en otros tumores del estroma gonadal e incluso en algunos casos de carcinomas de ovario de evolución benigna. En la tabla, en los casos de cariotipos con más de 50 cromosomas o con alteración en más de 6 pares de cromosomas, se les menciona como cariotipos complejos.

En la tabla 2, hay tres grupos de tumor localizado en el testículo. En el primero están los casos con cariotipo normal^(42,43) y el segundo presenta alteraciones en los autosomas^(44,45). El tercer grupo, que nos llamó la atención, incluye el mayor número de casos⁽⁴⁶⁻⁵²⁾ y, además del tumor gonadal, los autores describen malformaciones congénitas, así como cariotipo anormal, que se caracteriza por anomalías numéricas y/o estructurales del cromosoma Y (mosaicismo 45 X/46



TABLA 1. CARIOTIPOS EN TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN OVARIO.

Autores	Cariotipo	Edad
Schofield y Fletcher	47,XX,+12	-
	47,XX,+12	-
Halperin y col	47,XX,+12	-
	49,XXX,+12,+17	-
	48,XXX,+12	-
	47,XXX	-
	47,XX,+12	-
Shashi	47,XX,+12	-
Gaffey	47,XX,+12	-
Rodríguez E y col	cariotipo complejo	11 años
Teyssier	cariotipo complejo	-
Leung	46,XX,+12,-22,t(3;9:21)	62 años
Dhillon	46,XX,+14,-22	-
Gorski	47,XX,+14,-22	56 años
Namiq	46,XX,+14,-22	-
Van den Berhge	46,XX,+14,-22	59 años
Caughron	45,XX,-22	Recurrente
Lindgren V (caso 1)	46,XX,+14,-22/46,XX	41 años
Lindgren V (caso 2)	cariotipo complejo	29 años
Fletcher (caso 8)	47,XX,+12	7 años
Fletcher (caso 4)	cariotipo complejo	45 años
Taruscio	4 casos trisomía +12	-

TABLA 2. CARIOTIPOS EN TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN TESTÍCULO.

Autores	Cariotipo	Genitales anómalos	Edad
Nistal	46,XY	No	RN (*)
Alexiev	46,XY	No	RN
Bulotta	46,XY	No	RN
Couture	46,XY	No	3 meses
Kos	69,XXY	No	Aborto fetal
Yu	46,XY,(del)4	No	RN
Schofield & Fletcher	47,XY,+12	No	1 mes
Young (caso 1)	45,X/46X,dic(Yp)/46,XY	Sí	RN
Young (caso 2)	45,X/47,XXY	Sí	3 meses
Young (caso 3)	45,X/46,X,rY	Sí	6 semanas
Raju	45,X/46,XY	Sí	RN
Chan JK	45,X/46,X,iso(Yq)	Sí	1 mes
Tanaka	45,X/46,XY	Sí	2 meses
Plesner (caso 1)	45,X/46,X,dic(Yq)	Sí	Congénito
Nitzsche	45,X/46,X,Y(mar)	Sí	RN
Pascual J	45,X/46,X,idi(Y)	Sí	RN

RN=recién nacido

XY y/o cromosoma Y en anillo, isocromosoma Y). Analizando estos cariotipos, se llega a la conclusión de que había pérdida o alteración del cro-

mosoma Y. Coincidentemente, se encontró un artículo que concluía señalando que la pérdida del cromosoma Y tiene importancia clínica, pues contribuye al desarrollo de neoplasias y al incremento del riesgo de mortalidad en el adulto⁽³³⁾.

Debido a que también se puede encontrar alteraciones por pérdida de un cromosoma X en la mujer, consideramos pertinente comparar las alteraciones que se pueden presentar por pérdida de un cromosoma sexual entre los dos sexos.

La pérdida de cromosoma X en la recién nacida presenta un fenotipo conocido, caracterizado principalmente por cuello alar (*pterygion colli*), tórax en escudo con amplia separación de los pezones, edema de manos y pies, cardiopatía congénita, y malformaciones renales, además de otras alteraciones que se ven con menor frecuencia. Si el cariotipo del feto en una gestación temprana es 45 X, con frecuencia se produce el aborto de un producto macerado que presenta higroma nuczal (figura 2) y edema de manos y pies. El higroma nuczal, al reabsorberse en casos de sobrevivencia, dará lugar al cuello alar que se ha mencionado. Si hay un mosaicismo 45 X/46 XX, la severidad de las anomalías dependerá del porcentaje de células con pérdida del X. En estos casos se encuentra las anomalías anatómicas características (síndrome de Turner), incluyendo trastornos de la función reproductiva y desarrollo de neoplasias⁽²⁸⁾.

FIGURA 2. SE OBSERVA FETO MACERADO QUE PRESENTA MARCADO HIGROMA NUCAL. SI EL PRODUCTO SOBREVIVE, EL LÍQUIDO DEL HIGROMA SE REABSORBE Y LA PIEL DE ESA REGIÓN QUEDA EXPANDIDA, DANDO EL ASPECTO DE CUELLO ALAR (*PTERYGION COLLI*).





El fenotipo de recién nacidos varones con pérdida de Y, que identificamos en la tabla 2, se caracteriza por:

- a. Genitales externos masculinos o con ambigüedad genital.
- b. Testículos con diferentes grados de inmadurez; incluso pueden estar representados por un cordón fibroso.
- c. Presencia de tumor del estroma gonadal, congénito; el tumor puede ser pequeño y pasar desapercibido.
- d. Anomalías estructurales y/o numéricas del cromosoma Y.
- e. Malformaciones del aparato genital; en algunos casos, presencia del útero, generalmente unicornes, que se continúa con trompa uterina que está en relación con una gónada, que puede ser un cordón fibroso formado por estroma gonadal.

En el caso de los procesos patológicos del adulto, en relación con LOY, y que se ha resumido, se plantea que estarían en relación con un defecto en el sistema de inmunovigilancia. En el caso de las malformaciones descritas, proponemos que la menor dotación de genes, debido al menor número de cromosomas Y, se traduciría en una disminución del número y capacidad funcional de las células de Leydig -cuyos productos la testosterona y su derivado la dihidrotestosterona intervienen en la formación de los conductos y genitales externos y de las células de Sertoli que participan en la producción de la hormona antimülleriana, lo que hace que el recién nacido tenga anomalías de genitales externos y, además, útero y trompa de Falopio.

Las alteraciones descritas también se encuentran en pacientes con síndrome de disgenesia gonadal mixta, en los que se describe mosaicismo con cariotipo 45, X/46, XY. Pero, no se pone énfasis en la significación de la pérdida del cromosoma Y.

CONCLUSIONES

Así como la de pérdida de un cromosoma X en la mujer o la pérdida del cromosoma Y en el hombre, da lugar a anomalías congénitas, en el

adulto se relaciona con diferentes cuadros patológicos, que dependen de la edad de la presentación y el porcentaje de células con pérdida del cromosoma sexual.

La pérdida de X después del nacimiento dará lugar a un mosaicismo 45, X/46, XX y el cuadro patológico (síndrome de Turner) variará según el porcentaje de células 45, X. Incluso, pueden resultar en la formación de neoplasias, como se ha descrito anteriormente. En el caso de pérdida de Y, si se produjera por pérdida durante la fecundación, el cariotipo resultante sería 45, X; que no se puede diferenciar de la monosomía X de la mujer. Esa anomalía cromosómica no es mencionada en la literatura. En consecuencia, todos los casos clínicos con mosaicismo 45, X/46, XY presentarán el fenotipo que hemos descrito, incluidas malformaciones y/o neoplasias gonadales según el porcentaje de células con pérdida de Y.

Ello permite plantear que, además de los casos de LOY descritos en personas mayores, hay una forma congénita de pérdida del cromosoma Y, cuya expresión fenotípica es la presencia de malformaciones congénitas, porque afecta órganos que están en proceso de formación, e incluso tumores gonadales.

Podemos considerar al cromosoma Y como un pequeño gran director de orquesta capaz de hacer que nuestro organismo ejecute muy variadas piezas musicales, desde canciones populares hasta las más selectas melodías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blackmon H, Demuth JP. Estimating time and mode of Y chromosome turnover: explaining Y chromosome loss with the fragile Y hypothesis. *Genetics*. 2014;197(2):561-72. doi: 10.1534/genetics.114.164269.
2. Dumanski JP, Rasi C, Lönn M, Davies H, Ingelsson M, Giedraitis V, Lannfelt L y col. Mutagenesis. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y. *Science*. 2015;347(6217):81-3. doi: 10.1126/science.1262092.
3. Jacobs PA, Brunton M, Court Brown WM, Doll R, Goldstein H. Change of human chromosome count distribution with age: evidence for a sex differences. *Nature*. 1963;197:1080-1. PMID:13964326. doi: 0.1038/19710800.
4. O'Riordan ML, Berry E, Tough IM. Chromosome studies on bone marrow from a male control population. *British J Haematol*. 1970 Jul;19(1):83-90. PMID: 5453917.
5. Pierre RV, Hoagland Clark H. Age-associated aneuploidy: Loss of Y chromosome from human bone-marrow cells with aging. *Cancer*. 1972;30(4):889-94. PMID:4116908.



6. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei. *Am J Hum Genet.* 1995 Nov;57(5):1143-50. PMID 748166.
7. Rowley JD. Loss of the Y chromosome in myelodysplasia: A report of three cases studied with quinacrine fluorescence. *Brit J Hematol.* 1971; 21:717-28. PMID:5132952.
8. Abe S, Golomb HM, Rowley JD, Mitelman F, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXXV. The missing Y in acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). *Cancer.* 1980 Jan;45(1):84-90. PMID: 6985828.
9. Holmes RI, Keating MJ, Cork A, Trujillo JM, McCredie KB, Freireich EJ. Loss of the Y chromosome in acute myelogenous leukemia: a report of 13 patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1985;17(3):269-78. PMID: 3859363.
10. UKCCG United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows. *Genes Chromosomes Cancer.* 1992;5(1):83. PMID1384666.
11. Stone JF, Sandberg AA. Sex chromosome aneuploidy and aging. *Mutat Res.* 1995;338(1-6):107-13. PMID 756866.
12. Riske CB, Morgan R, Ondreyco S, Sandberg AA. X and Y chromosome loss as sole abnormality in acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;72(1):44-7. PMID: 8111738.
13. Zhang LJ, Shin ES, Yu ZX, Li SB. Molecular genetic evidence of Y chromosome loss in male patients with hematological disorders. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(22):2002-5. PMID 18067786.
14. Wong AK, Fang B, Zhang L, Guo X, Lee S, Schreck R. Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? *Genes Chromosomes Cancer.* 2000;27(1):11-6. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Aug;132(8):1329-32. Doi: (2008)10.1043/1543-2165(2008)132[1329:LOTYCA]2.0.CO.2.
15. Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, Shurafa M, Barthel B, Maeda K, Van Dyke DL. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000;27:11-6. PMID 10564581.
16. Ganster C, Kämpfe D, Jung K, Bräulke F, Shirneshan K, Machherndl-Spandl S, y col. New data shed light on Y-loss-related pathogenesis in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosome Cancer.* 2016;54(12):717-24. doi: 10.1002/gcc.22282.
17. Chapiro E, Antony-Debre I, Marchay N, Parizot C, Lesty C, Cung HA, y col. Sex chromosome loss may represent a disease-associated clonal population in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(3):240-7. Doi: 10.1002/gcc 22134.
18. Gupta A, Parihar M, Remani AS, Mishra DK. Loss of chromosome Y in acute lymphoblastic leukemia: age related or neoplastic phenomenon? *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(3):431-4. doi 10.4103/0377-4929.138742.
19. Lippert E, Etienne G, Mozziconacci MJ, Laibe S, Gervais C, Girault S, y col. Loss of the Y chromosome in Philadelphia-positive cells predicts a poor response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib mesylate therapy. *Haematologica.* 2010;95(9):1604-7. doi: 10.3324/haematol.2009.019109.
20. Hunter S, Gramlich T, Abbott K, Varma V. Y chromosome loss in esophageal carcinoma: an in situ hybridization study. *Genes Chromosomes Cancer.* 1993;8(3):172-7. PMID 7509625.
21. Park SJ, Jeong SY, Kim HJ. Y chromosome loss and other genomic alterations in hepatocellular carcinoma cell lines analyzed by CGH and CGH array. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;166(1):56-64. DOI:10.1016/j.cancergencyto.2005.08.022.
22. Wallrapp C, Hähnel S, Boeck W, Soder A, Mincheva A, Lichter P, et al. Loss of the Y chromosome is a frequent chromosomal imbalance in pancreatic cancer and allows differentiation to chronic pancreatitis. *Int J Cancer.* 2001;91(3):340-4. PMID 11169957.
23. Klätte T, Rao PN, de Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Zomorodian N, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):746-53. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8345.
24. Minner S, Kilgué A, Stahl P, Weikert S, Rink M, Dahlem R, et al. Y chromosome loss is a frequent early event in urothelial bladder cancer. *Pathology.* 2010;42(4):356-9. doi: 10.3109/00313021003767298.
25. Noveski P, Madjunkova S, Sukarova Stefanovska E, Matevska Geshkovska N, Kuzmanovska M, Dimovski A, Plaseska-Karanfilska D. Loss of Y chromosome in peripheral blood of colorectal and prostate cancer patient. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146264. doi: 10.1371/journal.pone.0146264.
26. Jacobs PA, Maloney V, Cooke R, Crolla JA, Ashworth A, Swerdlow AJ. Male breast cancer, age and sex chromosome aneuploidy. *Br J Cancer.* 2013;108(4):959-63. doi: 10.1038/bjc.2012.577.
27. Veiga LC, Bérnago NA, Reis PP, Kowalski LP, Rogatto SR. Loss of Y-chromosome does not correlate with age at onset of head and neck carcinoma: a case-control study. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(2):172-8. PMID 22249426.
28. Korkmaz DT, Demirhan O, Abat D, Demirberk B, Tunç E, Kuleci S. Microchimeric cells, sex chromosome aneuploidies and cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(4):1157-65. doi: 10.1007/s12253-015-9934-7.
29. Persani L, Bonomi M, Lleo A, Pasini S, Civardi F, Bianchi I, et al. Increased loss of the Y chromosome in peripheral blood cells in male patients with autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):193-6. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.011.
30. Lleo A, Oertelt-Prigione S, Bianchi I, Caliarì L, Finelli P, Miozzo M. Y chromosome loss in male patients with primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.* 2013;41:87-91. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.008.
31. Dumanski JP, Lambert J-C, Rasi C, Vilmantas G, Davies H, Grenier-Boley B, y col. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1208-932. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.014.
32. Pereda-Garay J. Tumor de células de la granulosa temprano. *Rev Invest Materno-Perinatal.* 2016;5(1):51-7.
33. Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, Davies H, Pasupulati S, Pakalapati G, et al. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat Genet.* 2014;46(6):624-8. doi: 10.1038/ng.2966.
34. Schofield DE, Fletcher JA. Trisomy 12 in pediatric granuloma



- sa-stromal cell tumors. Demonstration by a modified method of fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded material. *Am J Pathol.* 1992 Dec;141(6): 1265-9. PMID: 12659. PMCID: PMC1886775. PMID: 1466394.
35. Halperin D, Visscher DW, Wallis T, Lawrence WD. Evaluation of chromosome 12 copy number in ovarian granulosa cell tumors using interphase cytogenetics. *Int J Gynecol Pathol.* 1995 Oct;14(4):319-23. PMID: 8598334
 36. Shashi V, Golden WL, von Kap-Herr C, Andersen WA, Gaffey MJ. Interphase fluorescence in situ hybridization for trisomy 12 on archival ovarian sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol.* 1994 Dec;55(3 Pt 1):349-54. DOI: 10.1006/gyno.1994.1305.
 37. Gaffey MJ, Frierson HF Jr, Iezzoni JC, Mills SE, Clement PB, et al. Ovarian granulosa cell tumors with bizarre nuclei: an immunohistochemical analysis with fluorescence in situ hybridization documenting trisomy 12 in the bizarre component (corrected). *Mod Pathol.* 1996 Mar;9(3):308-15. Erratum in *Mod Pathol.* 1996 Jul;9(7):803-19.
 38. Leung WY, Schwartz PE, Ng HT, Yang-Feng TL. Trisomy 12 in benign fibroma and granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1990 Jul;38(1):28-31. PMID 2354823.
 39. Gorski GK, McMorro LE, Blumstein L, Faase D, Donalson MH. Trisomy 14 in two cases of granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Genet Cytogenet.* 1992 Jun;60(2):202-5. PMID: 1606567.
 40. Namiq AI, Persons DL, Piehler J, Damjanov I. Monosomy 22 and trisomy 14 in a granulosa cell tumor metastatic to the lung 20 years after the removal of the primary tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Jun;159(2):192-3 DOI: 10.1016/j.cancercycto.2004.11.005.
 41. Van den Berhge I, Del Cin P, De Groef K, Michielssen P, Van den Berhge H. Monosomy 22 and trisomy 14 may be early events in the tumorigenesis of adult granulosa cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999 Jul 1;112(1):46-8. PMID 10432935.
 42. Nistal M, Redondo E, Paniagua R. Juvenile granulosa cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med.* 1988 Nov;112(11):1129-32. PMID: 3178427.
 43. Alexiev BA, Alaish SM, Sun C. Testicular juvenile granulosa cell tumor in a newborn: case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2007 Jul;15(3):321-5. DOI: 10.1177/1066896907302423 46XY.
 44. Kos M, Nogales FF, Kos M, Stipoljev F, Kunjko K. Congenital juvenile granulosa cell tumor of the testis in a fetus showing full 69,XXY triploidy. *Int J Surg Pathol.* 2005 Apr;13(2):219-21. PMID: 15864389. DOI: 10.1177/106689690501300216.
 45. Yu DC, Pathak B, Vargas SO, Javid PJ, Hisama FM, Wilson JM, Linden BC. Congenital intra-abdominal bilateral juvenile granulosa cell tumors of the testis associated with constitutional loss of material from chromosome 4. *Pediatr Dev Pathol.* 2011 May-Jun;14(3):224-7. PMID: 19995209. DOI: 10.2350/09-04-0638-CR.1.
 46. Young RH, Lawrence DW, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor-another neoplasm associated with abnormal chromosomes and ambiguous genitalia. A report of three cases. *Am J Surg Pathol.* 1985 Oct;9(10):737-43. PMID 4061731.
 47. Raju U, Fine G, Warriar R, Kini R, Weiss L. Congenital testicular juvenile granulosa cell tumor in a neonate with X/XY mosaicism. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(8):577-83. PMID 3740351.
 48. Chan JK, Chan VS, Mak KL. Congenital juvenile granulosa cell tumor of the testis: report of a case showing extensive degenerative changes. *Histopathol.* 1990 Jul;17(1):75-80. PMID 1699867.
 49. Tanaka Y, Sasaki Y, Tachibana K, Suwea S, Terashima K, Nakatani Y. Testicular juvenile granulosa cell tumor in an Infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(3):316-22. PMID 8116801.
 50. Plesner KB, Jacobsen BB, Kock KE, Rix M, Rosthøj S. Granulosa cell tumors in children. *Ugeskr Laeger.* 2000 Jun 26;162(26):3731-3. PMID:10925635.
 51. Nitzcher K, Kamin G, Dittert DD, Bier A, Distler W. Fetal juvenile granulosa cell tumor with hermaphroditism versus - prenatal diagnosis, management and outcome. *Ultraschall Med.* 2009;30(4):404-7. DOI:10.1055/s-2007-963556.
 52. Pascual J, McMann LP, Gallagher T, Pinsker JE. Ambiguous genitalia in a newborn with 45,X/46,X, idic(Y) ovotesticular disorder of sex development. *Endocr Pract.* 2009;15(7):732-6. doi: 10.4158 / EP09060.CRR.