

Das 45, X/46, XY-Mosaik in der Pränataldiagnostik – Diagnostisches Vorgehen, Phänotyp-Analyse und Prognose

Herdit M. Schüler¹, Klaus Zerres¹, Gesa Schwanitz², Ruth Raff²

- 1) Institut für Humangenetik,
RWTH Aachen
2) Institut für Humangenetik
der Universität Bonn

Zusammenfassung

Die Beurteilung eines pränatal erhobenen 45,X/46,XY-Mosaikbefundes ist schwierig und führt regelmäßig zu Unsicherheiten bei der Abschätzung möglicher Konsequenzen. Systematische Studien haben die frühere, vielfach auf Einzelbeobachtungen begründete ungünstige Wertung deutlich relativiert. Die vorliegende Übersicht faßt die Ergebnisse wichtiger systematischer Studien zusammen. Demnach resultieren ca. 90% der vorgeburtlich erfaßten Fälle mit einem 45,X/46XY-Mosaikbefund in der Geburt eines Kindes mit einem unauffälligen männlichen Phänotyp. Das klinische Spektrum der verbleibenden ca. 10% mit auffälligem Phänotyp reicht vom Vorliegen einer Hypospadie über Penis- bzw. Skrotumanomalien bis hin zum weiblichen Phänotyp mit Stigmata des Ullrich-Turner Syndroms. Eine Vorhersage des Phänotyps ist auf der Basis der Verteilung der pränatal diagnostizierten Zelllinien nicht möglich. Derzeit kann ein Malignitätsrisiko im Falle von dysgenetischen Gonaden nicht sicher abgeschätzt werden. Es muß jedoch bei Vorliegen eines 45,X/46,XY-Mosaikes als signifikant erhöht angesehen werden, woraus eine engmaschige Betreuung dieser Personengruppe abzuleiten und zu fordern ist.

Schlüsselwörter

Chromosomenmosaik, 45,X/46,XY, Pränataldiagnostik

Summary

The consequences of the prenatal diagnosis of an 45,X/46,XY mosaicism are difficult to assess and lead always to a problematic situation in genetic counselling. The results of systematic longitudinal studies in unselected series of newborns or prenatally diagnosed cases are in contrast to former reports, which were based predominately on postnatally diagnosed patients, leading to an increased frequency of abnormal phenotypes. The purpose of the present review is to summarize the data of these extensive studies of unselected newborns or prenatally diagnosed children. About 90% of cases with a prenatally diagnosed 45,X/46,XY mosaicism had a predominantly normal male phenotype. The clinical spectrum in the remaining 10% of cases ranges from hypospadias, anomalies of penis and scrotum up to a female phenotype with stigmata of Ullrich-Turner syndrome. There is no clear relationship between the percentage and distribution of the mosaic cell lines and the presence or degree of abnormalities. The risk of gonadoblastoma in phenotypically normal male children cannot be accurately stated but must be considered to be significantly increased in the 45,X/46,XY individuals. In view of this risk, close regular follow-up is mandatory.

Key words

Chromosome mosaicism, 45,X/46,XY, prenatal diagnosis

Einleitung

Das Gonosomenmosaik 45,X/46,XY stellt zwar nicht die am häufigsten pränatal diagnostizierte Mosaikkonstellation dar, aufgrund der mit diesem Befund verbundenen problematischen Beratungssituation und der postpartal erforderlichen Diagnostik und Therapie kommt ihr jedoch eine besondere Bedeutung zu.

Nach Literaturangaben tritt der Mosaikkaryotyp 45,X/46,XY mit einer Häufigkeit von 0,7 - 2,8 unter 10.000 Amniozentesen bzw. mit 1,5 unter 10.000 Neugeborenen auf (Huang et al. 2002, Chang et al. 1990).

Die Problematik im pränatalen Umgang mit diesem Gonosomenmosaik resultierte aus früheren Literaturdaten und -einschätzungen, die sich insbesondere auf Serien postnatal diagnostizierter Fälle stützten (Ayuso et al. 1984, Gantt et al. 1980, Knudtzon et al. 1987). Diese nachgeburtlich erfaßten Personen wurden meist aufgrund phänotypischer Auffälligkeiten zytogenetisch untersucht. Ihre Erfassung basierte infolgedessen auf einer deutlichen Selektion hinsichtlich eines abweichenden Phänotyps, in der Regel in Verbindung mit klinischen und/oder reproduktiven Komplikationen.

Erst anhand der Analyse vereinzelter Falldarstellungen vorgeburtlich diagnostizierter Probanden und ihrer postpartalen Entwicklungskontrolle (Wheeler et al. 1988) sowie späterer umfassender Pränatalstudien (Hsu, 1989, Chang et al. 1990) begann eine Revision der bis dahin weitgehend

sehr negativen Beurteilung dieses Mosaikbefundes im Rahmen der Pränataldiagnostik. Aus den Ergebnissen dieser umfangreichen und systematischen Pränatalstudien resultierte schließlich eine bedeutend positivere Einschätzung, da der Erfassungsmodus dieser Studien – zumeist erhöhtes mütterliches Alter als Indikation – eine weitgehende Auslesefreiheit gewährte.

Während bei den postnatal diagnostizierten Probanden der Nachweis dieses Mosaikbefundes aufgrund der Erfassung durchgängig mit z.T. ausgeprägten phänotypischen Auffälligkeiten assoziiert war, zeigte die überwiegende Mehrzahl der Fälle (89 - 95%), bei denen diese Gonosomenaberration vorgeburtlich nachgewiesen wurde, einen unauffällig männlichen Phänotyp (Huang et al. 2002, Milunsky 1998, Chang et al. 1990, Hsu et al. 1989). Die Resultate der Pränatalstudien führten zwar zu einer deutlich günstigeren Beurteilung im Hinblick auf die Prognose bzgl. des Erscheinungsbildes, andererseits bleiben jedoch Probleme bestehen:

- Es ist von einem Restrisiko von 5-11% für das Auftreten des gesamten klinischen Spektrums auszugehen (Huang et al. 2002, Milunsky 1998, Chang et al. 1990, Hsu et al. 1989).
- Es gibt bisher keine systematischen postpartalen Verlaufsstudien, die es ermöglichen, Vorhersagen bzgl. des Auftretens auch von alters- und entwicklungsabhängigen Auffälligkeiten sowie einer Wachstumsretardierung abzuleiten.
- Es besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für maligne Gonadentumoren.

In den systematischen Pränatalstudien finden sich neben Fällen mit Gonosomenmosaik bei normal strukturiertem Y-Chromosom solche mit Y-chromosomaler Strukturaberration. Die Abschätzung der Konsequenzen für diese Personenengruppe wird sowohl durch die bisher ungenaue bzw. gänzlich fehlende Charakterisierung

der derivativen Y-Chromosomen als auch durch die sehr geringen Fallzahlen erschwert. Eine zusammenfassende Beurteilung dieser Fälle ist daher bisher nicht sicher möglich (Hsu 1994).

Anhand einer Zusammenstellung von Literaturfällen soll der derzeitige Stand der Diskussion zum 45,X/46,XY-Mosaik in der Pränataldiagnostik detaillierter dargelegt werden.

Klinischer Phänotyp des 45,X/46,XY-Mosaikes

Die Studien anhand pränatal erfaßter Fälle mit 45,X/46,XY-Mosaik bestätigen nicht die auf Basis postnataler Befunde vermutete sehr hohe Rate klinischer Auffälligkeiten. Das Spektrum des klinischen Bildes, das aufgrund dieser Chromosomenkonstellation auftreten kann, ist jedoch bei auslesefreien Serien sehr groß und variabel. Es reicht von einem äußeren unauffälligen männlichen Genital über intersexuelle Formen bis hin zum weiblichen Phänotyp. Kryptorchismus, Hypospadie sowie Penis- und Skrotumanomalien können bei primär männlichem Erscheinungsbild vorliegen. Bei einem äußeren weiblichen Genital werden Virilisationsmerkmale und Stigmata des Ullrich-Turner Syndroms, aber auch Gonadendysgenese beschrieben. Die gemischte Gonadendysgenese, die bei den postnatal erfassten – phänotypisch weiblichen – Personen eine häufige Manifestation darstellt, ist durch unilaterale Testis und kontralaterale Streak-Gonaden bei persistierenden Müllerschen Gängen charakterisiert (Telvi et al. 1999). Als sehr seltene phänotypische Variante wurde ein echter Hermaphroditismus beobachtet (Linskens et al. 1992).

Neben diesen Befunden sind Minderwuchs und eine verzögerte bzw. ausbleibende sekundäre Geschlechtsentwicklung als Hauptsymptome beschrieben worden (Rosenberg et al. 1987, Knudtzon et al. 1987, Ayuso et al. 1984, Kofman et al. 1981, Gantt et al. 1980).

In seltenen Fällen traten darüber hinaus auch Herzfehler sowie Nierenbildungen auf; ein zystisches Hygro-

ma coli und Oligohydramnion wurden ebenfalls vereinzelt pränatal diagnostiziert (Chang et al. 1990, Verp et al. 1989).

Obwohl angenommen werden muss, dass der Grad der klinischen Ausprägung vom Verhältnis der beiden Zelllinien bestimmt wird (MacLaughlin et al. 2004, Reddy et al. 1998), kann der Phänotyp nicht aus deren Verteilungsmuster in den untersuchten Zellsystemen abgeleitet werden (Nonomura et al. 2004, Chemes et al. 2003, Méndez et al. 1993). Eine Ursache hierfür könnte eine sehr unterschiedliche Mosaikverteilung in verschiedenen Geweben sein (Papenhausen et al. 1991, Schellberg et al. 2002).

Es zeichnet sich anhand der verschiedenen Studien ab, dass die Leitsymptome bei den Patienten sowie die Rate und der Grad der Auffälligkeiten stark davon abhängen, aufgrund welcher Indikation die jeweiligen Kollektive cytogenetisch untersucht worden sind.

Lippe (1982) sowie Kleczkowska et al. (1990) fanden unter 80 bzw. 478 Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom 5 bzw. 19 Fälle mit einem 45, X/46, XY-Mosaik. In einer Serie von 287 Patienten mit Gonadendysgenese konnte dieser Befund bei 22 Personen erhoben werden (Ferguson-Smith 1965). Unter Patienten mit gemischter Gonadendysgenese stieg der Anteil auf 9 von 16 bzw. 45 von 81 (Méndez et al. 1993, Zäh et al. 1975). In einer Serie von 100 Patienten mit Hypospadie lag lediglich in drei Fällen eine 45,X/46,XY-Konstitution vor, während in der von Scully 1970 untersuchten Serie von 30 Gonadoblastom-Patienten ein Drittel diesen Mosaikbefund aufwies.

In einer Studie anhand von 88 postnatal diagnostizierten Fällen mit 45,X/46,XY-Mosaik (Hsu 1994) waren 22 Personen (25%) phänotypisch weiblich mit Stigmata des Ullrich-Turner Syndroms, 52 der Fälle (59%) wiesen eine gemischte Gonadendysgenese mit intersexuellem Genital und asymmetrischen Gonaden auf und 13 Patienten waren phänotypisch männlich mit unvollständiger Ausbildung des männlichen Genitales, wo-

Tab 1 Phänotyp bei pränataler Diagnose eines Mosaikes 45,X/46,XY
(ausschließlich Fälle mit dokumentiertem Schwangerschaftsausgang)

Autor, Jahr	Anzahl untersuchter Fälle	
	gesamt	Phänotyp
Hsu, 1989	47	42 unauffällig 3 auffällig, gemischte Gonadendysgenese 2 „borderline/auffälliger Phänotyp“
Chang et al., 1990	76	72 unauffällig (3/11 mit auffälliger Gonadenhistologie) 3 Hypospadie 1 weiblich mit Klitorishypertrophie
13 zusätzliche Studien	43	39 unauffällig 2 Hypospadie 1 Hufeisenniere und asymmetrische Gonadendysgenese 1 „ambiguous genitalia“
Sutherland et al., 1975		
Hsu et al., 1976		
Zabel et al., 1981		
Hecht and Hecht, 1982		
Benn et al., 1984		
Bui et al., 1984		
Hsu and Perlis, 1984		
Watson et al., 1984		
Lieber et al., 1986		
Kirkilionis et al., 1987		
Wheeler et al., 1988		
Lazebnik et al., 1996		
Huang et al., 2002		

bei einer dieser Patienten außerdem Symptome des Ullrich-Turner-Syndroms zeigt.

Studien über pränatal erfaßte 45,X/46,XY-Mosaik, die auslesefrei erfolgten, machten hingegen die Beobachtung, daß 89–95% der Kinder ein phänotypisch unauffälliges männliches Genital aufweisen (Hsu et al. 1989, Chang et al. 1990) (Tab. 1).

Mosaik und fraglich pathologische Befunde

Der Nachweis von zwei oder mehreren verschiedenen Zelllinien im Rahmen der Pränataldiagnostik macht zunächst die Abgrenzung eines echten Mosaikes gegenüber dem Phänomen eines sog. Pseudomosaikes und pathologischen Einzelzellen erforderlich.

Während ein echtes Mosaik den Chromosomenstatus der Fruchtanlage widerspiegelt, handelt es sich bei einem Pseudomosaik um eine chromosomale Veränderung, die in zwei oder mehr Zellen nur einer Kultur (und deren Subkulturen) gefunden wird und in vitro aus einem pathologischen Zellklon hervorgeht. Als pathologische Einzelzelle wird das Vorhandensein einer Chromosomenstörung in einer einzigen Zelle einer Kultur gewertet; auch hier ist per Definition keine Bedeutung für die Fruchtanlage abzuleiten (Bui et al. 1984).

Große kollaborative Studien aus Europa, USA und Kanada (Bui et al. 1984, Hsu et al. 1984, Worton et al. 1984) haben aus Daten von insge-

samt über 100.000 Amniozentesen die Häufigkeit derartiger auffälliger Befunde ermittelt. Sie finden echte Mosaik in 0,1–0,3% der Fälle, Pseudomosaik treten in 0,6–1,1% auf, während der Anteil pathologischer Einzelzellen demgegenüber mit 2,3–7,1% deutlich höher liegt. Die Befunde aus kleineren Kollektiven neuerer Veröffentlichungen stimmen mit diesen Daten überein (Moertel et al. 1992).

Die Häufigkeit und die Erfassungswahrscheinlichkeit derartiger Chromosomenauffälligkeiten sind von verschiedenen Parametern wie der Anzahl der ausgewerteten Mitosen und der Zahl parallel angesetzter Zellkulturen abhängig. Ebenso beeinflussen die angewandte Kulturtechnik sowie die jeweiligen Laborgegebenheiten die Nachweishäufigkeit und -wahrscheinlichkeit von Mosaiken und Pseudomosaiken (Bui et al. 1984, Krawczun et al. 1989). So variiert z. B. die Häufigkeit des Auftretens pathologischer Einzelzellen in den einzelnen Studien zwischen 2,5 und 17,4% (Schwanitz et al. 2001, Bui et al. 1984, Hsu et al. 1984, Worton et al. 1984).

Bei den Aberrationstypen handelt es sich zu 2/3 um strukturelle Aberrationen. Ein 45,X/46,XY-Pseudomosaik findet sich nach Amniozentese in einer Häufigkeit von ca. 0,02% (z.B. Moertel et al. 1992).

Nicht nur nach Fruchtwasserpunktionen, d. h. der Analyse eines Gemisches aus fetalen und extrafetalen

Zellen, sondern auch bei der Untersuchung von rein extrafetalen Geweben der Plazenta werden Mosaik, Pseudomosaik und pathologische Einzelzellen diagnostiziert. So sind nach Chorionzottenbiopsie (CVS) vergleichbare Befunde erhoben worden (Wang et al. 1993). Hier treten als Besonderheit Diskrepanzen in den Ergebnissen nach Direktpräparation und Langzeitkultivierung auf (Sachs et al. 1990). Ein Mosaikbefund nach CVS erfordert eine exakte Abklärung, ob tatsächlich eine fetale Störung vorliegt oder ein auf die Plazenta beschränkter Befund, maternale Kontamination der Probe oder Kulturartefakte. Im Einzelfall ist die Analyse eines zweiten Zellsystems erforderlich.

Malignitätsrisiko

Die Beurteilung des Malignitätsrisikos bei Patienten mit 45,X/46,XY-Mosaik ist sehr schwierig, da auch hierzu bisher praktisch keine auslesefreien prospektiven Studien vorliegen. Bei 5 von 10 männlichen Jugendlichen mit 45,X/46,XY-Mosaik, Hypospadie und/oder Kryptorchismus können Müller et al. (1999) eine prä-maligne Gonadenhistologie nachweisen (4 Fälle mit Carcinoma in situ, 1 Fall mit Sertoli-cell-only Strukturen). Nonomura et al. (1991) finden in der japanischen Literatur unter 65 Patienten mit gemischter Gonadendysgenese 23 Fälle mit 45,X/46,XY-Mosaik. Insgesamt 11/65 zeigen eine Neoplasie, darunter: Gonadoblastom (4), anaplastisches Seminom (2), Teratocarcinom (2) sowie ein Chorioncarcinom und zwei weitere, nicht näher klassifizierte Tumoren. Zähl et al. (1975) beschreiben eine

Entartungsrate von 22% bei Patienten mit gemischter Gonadendysgenese.

Die zitierten Studien erlauben keine Verallgemeinerung, da sie nicht auslesefrei sind. Für die Beurteilung pränatal diagnostizierter Fälle existieren derzeit keine verlässlichen Daten. Die Analyse von Auffälligkeiten bei 3 von 11 histologisch untersuchten fetalen Gonaden wies in zwei Fällen ein Ootestis nach, in einem Fall wird der Befund als „präcancerös“ beschrieben (Chang et al. 1990). Obwohl auch dieser Befund derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann, deuten die histologischen Veränderungen jedoch auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko hin. Eine Hypothese zur Tumorentstehung beruht auf einem möglichen ungünstigen Einfluß der hypergonadotropen hormonellen Situation auf die dysgenetische Gonade (Donahoe et al. 1979).

Therapeutische Konsequenzen und Betreuung

Die mögliche Therapie richtet sich naturgemäß bei phänotypisch auffälligen Kindern nach dem klinischen Erscheinungsbild.

Aufgrund der existierenden prospektiven Befunde pränatal diagnostizierter Fälle wird eine chirurgische Intervention zunehmend zurückhaltend beurteilt (Brühl et al. 1999). Besonderer Wert sollte jedoch wegen des Risikos der malignen Entartung auf eine fachgerechte Betreuung gelegt werden. Neben der klinischen Untersuchung, die eine Ultraschalluntersuchung einschließt, sowie hormoneller Analysen zur Bestimmung der testikulären Funktionstüchtigkeit wird das weitere Vorgehen vor allem vom erhobenen Befund abhängig gemacht und kann im Einzelfall auch chirurgische Maßnahmen erforderlich machen (Raff et al. 1998).

Fazit

Die Problematik, die mit der Pränataldiagnose eines 45,X/46,XY-Mosaikes verbunden war, hat sich durch die Erkenntnisse aus umfangreichen Pränatalstudien deutlich entschärft. Da auf der Basis systematischer Studien dennoch ein Restrisiko von 5-11% für das Auftreten des gesamten klini-

schen Spektrums beim Kind beobachtet wurde (Huang et al. 2002, Milunsky 1998, Chang et al. 1990, Hsu et al. 1989), ist die Interpretation derartiger Befunde auch weiterhin schwierig. Für eine bessere zukünftige Beurteilbarkeit sind deshalb umfangreiche Langzeitstudien zu fordern, die eine Erfassung alters- und entwicklungsabhängiger Auffälligkeiten ermöglichen, für die bisher keine ausreichenden und auslesefreien Daten vorliegen.

Eine langfristige Betreuung von Patienten mit 45,X/46,XY-Mosaik, wie sie unter Einbeziehung eines Vorsorgeprogramms für Jungen mit 45,X/46,XY-Mosaik möglich ist, kann zusätzlich dazu dienen, das Malignitätsrisiko der dysgenetischen Gonaden für die Mosaikträger exakter zu beziffern.

Literatur

Ayuso MC, Ramos MC, Bello MC, Jimenez A, Sanchez Cascos A, Herrera JL (1984): Cytogenetic and clinical findings in ten 45,X/46,XY patients. *Clin Genet* 25: 336-340.

Benn O, Hsu LYF, Perlis T, Schonhaut A (1984): Prenatal diagnosis of chromosome mosaicism. *Prenat Diagn* 4: 1-9.

Brühl P, von Vietinghoff K, Müller SC (1999): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Maldescensus testis. *Monatsschr Kinderheilk* 147: 670-675.

Bui TH, Iselius L, Lindsten J (1984): European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 4: 145-162.

Chang HJ, Clark RD, Bachman H (1990): The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 46: 156-167.

Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Muhlmann MC, Martinez M, Gamboni M (2003): Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS* 111: 12-23.

Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH (1979): Mixed gonadal dysgenesis: Pathogenesis and management. *J Pediatr Surg* 14: 287-300.

Ferguson-Smith MA (1965): Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 2: 142-155.

Gantt PA, Byrd JR, Greenblatt RB, McDonough PG, Mahesh VB (1980): A clinical and cytogenetic study of fifteen patients with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 34: 216-221.

Hecht F, Hecht BK (1982): 45,X/46,XY chromosome mosaicism detected by midtrimester amniocentesis in amniocyte clones. *Prenat Diagn* 2: 233-235.

Hsu LYF (1994): Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Gen* 53: 108-140.

Hsu LYF (1989): Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism – a review and update. *Prenat Diagn* 9: 31-48.

Hsu LYF, Perlis TE (1984): United states survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 4: 97-130.

Hsu LYF, Kim HY, Hausknecht R, Hirschhorn K (1976): Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism with postnatal confirmation in a phenotypically normal male infant. *Clin Genet* 10: 232-238.

Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, J Sandlin C, Wang S (2002): Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn* 22:105-110.

Kirkilionis AJ, Rodney P, Sergovich FR, Armstrong R (1987): Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism in a fetus with asymmetric gonadal dysgenesis. *Prenat Diagn* 7: 521-524.

Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H (1990): Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genet Couns*. 1: 227-33.

Knudtzon J, Aarskog D (1987): 45,X/46,XY mosaicism: a clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr* 146: 266-271.

Kofman S, Perez-Palacios G, Medina M, Escobar N, Garcia M, Ruz L, Mutchinick O et al. (1981): Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45,X/46,XY karyotype. *Hum Genet* 58: 373-376.

Krawczun MS, Jenkins EC, Masia A, Kunaporn S, Stark SL, Duncan CJ, Sklower SL, Rudelli RD (1989): Chromosomal abnormalities in amniotic fluid cell cultures: a comparison of apparent pseudomosaicism in Chang and RPMI-1640 media. *Clin Genet* 35: 139-145.

Lazebnik N, Filkins KA, Jackson CL, Linn KB, Doshi NN, Hogge WA (1996): 45,X/46,XY mosaicism: the role of ultrasound in prenatal diagnosis and counselling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:325-8.

Lieber E, Wachtel SS, Aftalion B, Zaslav A (1986): Diagnostic applications of H-Y serology: H-Y negative phenotype in cells from 45,X/46,XY fetus with testes. *Clin Genet* 30: 366-373.

Linskens RK, Odink RJ, van der Linden JC, Ekelkamp S, Delemarre-van de Waal HA (1992): True hermaphroditism in 45,X/46,XY mosaicism. *Horm Res* 37: 241-244.

Lippe B (1982): Turner's syndrome. In: SA Kaplan (Hrsg.): *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Saunders, Philadelphia: 272-292.

- MacLaughlin DT, Donahoe PK (2004): Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350: 367-378.
- Méndez JP, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Fernández-del-Castillo C, Reyes E, Pérez-Palacios G (1993): Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients. *Am J Med Genet* 46: 263-267.
- Milunsky A (ed.) (1998): *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment* (4th edn). The Johns Hopkins University Press, Baltimore, London
- Moertel CA, Stupca PJ, Dewald GW (1992): Pseudomosaicism, true mosaicism, and maternal cell contamination in amniotic fluid processed with in situ culture and robotic harvesting. *Prenat Diagn* 12: 671-683.
- Müller J, Ritzen EM, Ivarsson SA, Rajpert-De Meyts E, Norjavaara E, Skakkebaek NE (1999): Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res* 52: 11-14.
- Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Kiyohara H, Mizutani S, Okuyama A, Sonoda T (1991): Mixed gonadal dysgenesis: case reports and a review of 65 Japanese cases. *Arch Andrology* 26: 15-19.
- Nonomura K, Kakizaki H, Shibata T, Moriya K (2004). [Mixed gonadal dysgenesis]. *Nippon Rinsho*. 62: 313-9.
- Papenhausen PR, Müller OT, Bercu B, Salazar J, Tedesco TA (1991): Cell line segregation in a 45,X/46,XY mosaic child with asymmetric leg growth. *Clin Genet* 40: 237-241.
- Raff R, Schubert R, Schwanitz G, van der Ven K, Schweikert HU, Brühl P (1998): Maldescensus testis und Hypospadie bei Aberration der Geschlechtschromosomen. *Klin Päd* 210: 400-405.
- Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, Albrecht B, Gillessen-Kaesbach G, Hauffa BP (2004): Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *Eur J Ped*, epub DOI: 10.1007/s00431-004-1406-0.
- Reddy KS, Sulcova V (1998): Pathogenetics of 45,X/46,XY gonadal mosaicism. *Cytogenet Cell Genet* 82: 52-57.
- Rosenberg C, Frota-Pessoa O, Vianna-Morgante AM, Chu TH (1987): Phenotypic spectrum of 45,X/46,XY individuals. *Am J Med Genet* 27: 553-559.
- Sachs ES, Jahoda MGJ, Los FJ, Pijpers L, Reuss A, Wladimiroff JW (1990): Interpretation of chromosome mosaicism and discrepancies in chorionic villi studies. *Am J Med Genet* 37: 268-271.
- Schellberg R, Schwanitz G, Schweikert HU, Raff R (2002). Chromosome mosaicism in patients with normal and abnormal Y-chromosome. *Int J Hum Genet* 2: 213-221.
- Schwanitz G, Raff R (2001). Pränatale Diagnostik von Chromosomenaberrationen/Prenatal diagnosis of chromosome aberrations. *Annales Nestlé* 59/1: 1-11.
- Scully RE (1970): Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 25: 1340-1356.
- Sutherland GR, Bowser-Riley SM, Bain AD (1975): Chromosomal mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Clin Genet* 7: 400-404.
- Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chausain JL (1999): 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 104: 304-308. Verp MS, Sheikh Z, Amarose AP, Cibils LA (1989): Cystic hygroma and 45,X/46,XY mosaicism. *Am J Med Genet* 33: 402-404. Wang BBT, Rubin CH, Williams J (1993): Mosaicism in chorionic villus sampling: an analysis of incidence and chromosomes involved in 2612 consecutive cases. *Prenat Diagn* 13: 179-190.
- Watson MS, Breg WR, Hobbins JC, Mahoney MJ (1984): Cytogenetic diagnosis using midtrimester fetal blood samples: application to suspected mosaicism and other diagnostic problems. *Am J Med Genet* 19: 805-813.
- Wheeler M, Peakman D, Robinson A, Henry G (1988): 45,X/46,XY mosaicism: contrast of prenatal and postnatal diagnosis. *Am J Med Genet* 29: 565-571.
- Worton RG, Stern R (1984): A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 4: 131-144.
- Zabel B, Baumann W, Gehler J, Hoffmann G (1981): Different chromosomal aberrations in prenatal diagnosis. *Clin Genet* 20: 401-402.
- Zäh W, Kalserson AE, Tucci JR (1975): Mixed gonadal dysgenesis: a case report and review of the world literature. *Acta Endocrinol (Suppl.)* 197: 3-39.

Korrespondenzadresse:

Dr. rer. nat. Herdit M. Schüler
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum der RWTH Aachen
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen

Tel. 0049-241-8080632
 Fax 0049-241-8082580
 hschueler@ukaachen.de