

## Estudio citogenético de un varón 46 XX con desorden del desarrollo sexual que consulta por esterilidad

### Cytogenetic study of a male 46 XX with disorder of sexual development consulting for sterility

A. Sánchez-Freire<sup>1</sup>, MJ. Iglesias Fungueiro<sup>1</sup>, M. Graña-Barcia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ZYGOS, Centro Gallego de Reproducción, Santiago de Compostela, <sup>2</sup> Universidad de Santiago de Compostela (USC)

#### RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una pareja que consulta por esterilidad primaria de 15 años de evolución, cuyo varón tiene azoospermia, fenotipo masculino y genotipo 46 XX, con el gen SRY translocado a uno de los cromosomas X (SRY positivo).

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; **36**; 23-26 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** *Varón 46 XX, gen SRY, hipogonadismo hipergonadotrópico, hermafroditismo*

#### SUMMARY

We present the clinical case of a couple who consulted for primary sterility of 15 years of evolution, whose male has azoospermia, male phenotype and genotype 46 XX, with the SRY gene translocated to one of the X chromosomes (positive SRY).

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; **36**;23-26 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Keywords:** *46 XX male, SRY gene, hypergonadotropic hypogonadism, hermaphroditism*

Aceptado: Enero de 2019

Correspondencia: Dña. Maria José Iglesias Fungueiro

C/ Avenida de Barcelona, N.º 23 Bajo. 15706. Santiago de Compostela

Correo electrónico: [zygos@zygos.es](mailto:zygos@zygos.es)

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: [editorialmedica@editorialmedica.com](mailto:editorialmedica@editorialmedica.com)

## INTRODUCCIÓN

El cariotipo 46 XX como desorden del desarrollo sexual en varones es una característica poco frecuente, pues se observa en uno por cada 200.000 nacidos vivos, diagnosticándose en la mayor parte de los casos en la edad adulta cuando consultan por esterilidad.

## CASO CLÍNICO

Varón de 48 años que acude con su pareja a consulta por Esterilidad Primaria de 15 años de evolución. En la anamnesis detallada de ambos no hay datos de interés clínico.

Se realiza el estudio básico de esterilidad sin objetivarse factor femenino.

En el estudio seminal, siguiendo las indicaciones del manual de la OMS del 2010, se obtiene una muestra hipospérmica (volumen < 1,5 ml) con ausencia de células espermáticas (azoospermia).

Se realiza inspección y exploración de los genitales externos del varón, observándose testículos hipoplásicos y el derecho en ligera criptorquidea. El tamaño del pene es normal.

A los dos meses se repite el seminograma que confirma el mismo resultado.

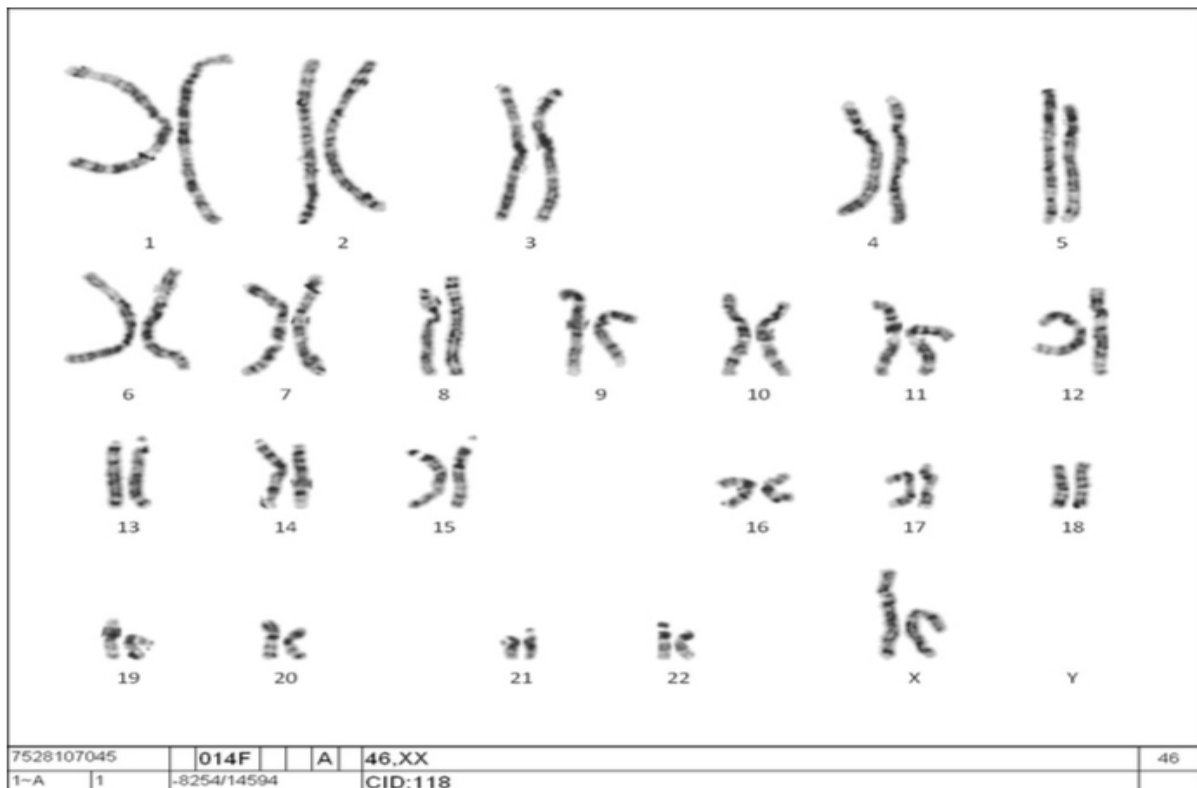
Para realizar el diagnóstico diferencial entre la azoospermia excretora o secretora, se solicita estudio hormonal de FSH, LH, Estradiol, y Testosterona total y libre, en una muestra de sangre periférica por el método de quimioluminiscencia. Este estudio nos permite indagar si existen espermatozoides en el tracto genital y que pudieran no salir al exterior por un proceso obstructivo o una anomalía en el desarrollo anatómico.

Se obtienen los siguientes valores hormonales: FSH: 59,36 mUI/mL (1,4-18,1 mUI/mL), LH: 25,80 mUI/mL (1,5-9,3 mUI/mL), E2: 35 pcg/ml (25-50 pc/ml), Testosterona total: 166,38 ng/dL (241-827 ng/dL) y Testosterona libre: 30,2 pcg/ml (90-300 pcg/ml).

Estos resultados sugieren una ausencia de células espermáticas, indicando el diagnóstico de azoospermia excretora.

Se solicita cariotipo y en el estudio citogenético se detecta la presencia de 22 pares de cromosomas somáticos y el par sexual es XX, que corresponde a un sexo cromosómico femenino en un fenotipo masculino. (Figura 1).

FIGURA 1



Se realiza el estudio de Hibridación in situ (FISH), en sangre periférica para comprobar la presencia o no, del gen SRY. El análisis confirma la existencia de dicho gen trasladado al brazo corto del cromosoma X (Figura 2).

Estos hallazgos nos permiten realizar el diagnóstico de Síndrome del varón 46XX (SRY positivo). La translocación del gen SRY al cromosoma X es la forma más frecuente de este síndrome y su existencia explica el desarrollo de un fenotipo masculino normal.

## DISCUSIÓN

En el proceso de la Diferenciación Sexual de los individuos durante la época embrionaria, la tendencia en el desarrollo del aparato genital es hacia una feminización somática, a menos que este proceso sea interferido por factores masculinizantes.

La presencia del gen SRY, habitualmente localizado en el brazo corto del cromosoma Y (citobanda Yp11.3), programa la síntesis de factores determinantes del testículo (TDF) que inducirán el desarrollo de la gónada indiferenciada. Su determinación se realiza mediante una técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH).

En los varones 46 XX, durante el proceso de la meiosis, en un 90 % de los pacientes el gen SRY puede ser transferido a un cromosoma sexual X o a un autosoma, siendo considerados SRY positivo, mientras que en el 10 % restante no se localiza y son SRY negativos (2, 3, 4, 8, 10, 11). Su pre-

sencia en el extremo terminal del brazo corto de un cromosoma X podría ser consecuencia de una translocación entre los brazos cortos de los cromosomas X e Y, segregada en desequilibrio (1, 2, 3, 11, 12). Este desorden en el desarrollo sexual 46XX (DSD) en varones es una alteración poco frecuente y es en 1964 cuando se comunica el primer caso por Chapelle (4, 5).

Las características fenotípicas de estos pacientes son diversas, destacando: pequeño volumen testicular, criptorquídea en grado variable, ginecomastia, escasa pilificación (parte del vello tiene origen suprarrenal), presencia de restos de los Conductos de Müller, hipospadias, disfunción sexual y siempre cursa con azoospermia.

A nivel clínico y de laboratorio presentan valores hormonales de gonadotropinas que exceden los límites normales, son individuos con “Hipogonadismo Hipergonadotrópico” debido a alteración en el feedback entre la gónada e hipófisis (4,6). Los valores de testosterona total y libre están disminuidos por ausencia de células espermáticas.

La testosterona, producida por las células de Leydig es la hormona estimuladora de los conductos de Wolff que darán lugar a las vesículas seminales, conductos deferentes y epidídimo y cuyo contenido se excreta en el eyaculado, y el varón del estudio presentaba.

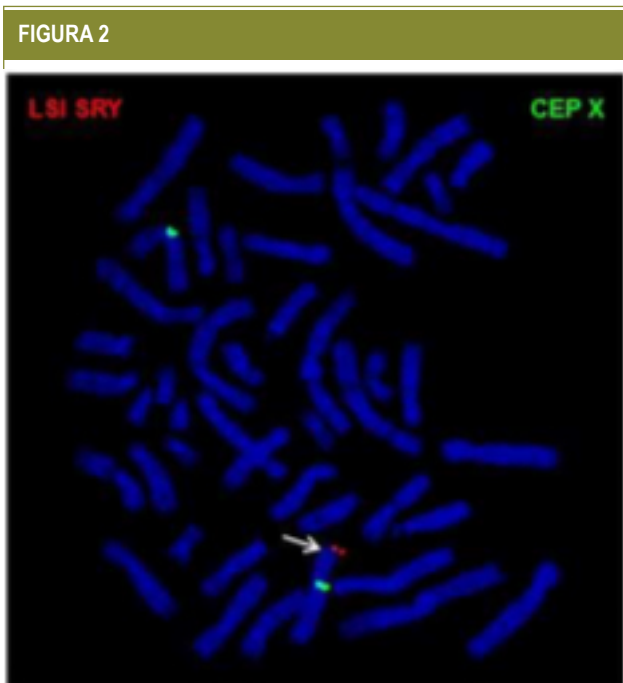
La diferenciación de la gónada a teste se debe a la aparición de las células de Sertoli que se agregan para formar los cordones testiculares, siendo independientes de la existencia de espermatogonias y responsables de la producción de Hormona Antimülleriana que induce el descenso testicular e inhibición de los Conductos de Müller. En el caso descrito no se realizó laparoscopia para valorar los genitales internos.

Los genes implicados en la espermatogénesis están ausentes, ya que se encuentran en el brazo largo del cromosoma Y. La ausencia de células germinales generalmente se puede asociar con individuos que presentan alteraciones en su cariotipo como los que tienen una fórmula cromosómica 46 XX, por lo tanto, un sexo genético femenino.

Según el fenotipo, los varones 46 XX se pueden clasificar en tres grupos (4,7):

- Varones con fenotipo normal, donde se incluye la mayoría de los individuos con éste síndrome. Estos individuos solamente presentan tejido testicular y se conocen como DSD testicular.
- Varones con genitales ambiguos.
- Hermafroditas verdaderos, que pueden presentar tejido ovárico y testicular en las mismas gónadas (Ovotestes).

El diagnóstico del Síndrome del varón 46 XX puede reali-



zarse en la pubertad, cuando las características sexuales son ambíguas, o bien en la época fértil cuando consultan por esterilidad y generalmente el fenotipo de estos varones está próximo a la normalidad (4, 8, 9).

Figura 2. Con el objetivo de determinar la presencia y localización del gen SRY, se realiza el FISH (Hibridación in situ fluorescente).

Se observa la célula en metafase con dos señales para la sonda CEP X, de color verde, indicando la presencia de dos cromosomas X, y una señal para la sonda LSI SRY, de color rojo, que indica la presencia del gen SRY visualizándose éste en el extremo terminal del brazo corto de uno de los dos cromosomas X, por lo tanto se trata de un individuo 46 XX, SRY positivo.

## CONCLUSIÓN

El síndrome del varón 46, XX es un trastorno de la diferenciación sexual en el que existe una discordancia entre el sexo cromosómico (femenino), el fenotipo y el tipo de gónadas diferenciadas, que son masculinas como en este caso.

Los pacientes precisan terapia de reemplazo hormonal con administración de testosterona para evitar las consecuencias de su déficit, como escasa virilización, osteopenia, disminución de la libido, etc.

En el caso de parejas con deseo gestacional y el varón diagnosticado de dicho síndrome, será preciso recurrir a Técnicas de Reproducción Asistida con la utilización de semen de donante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Ayesha Ahmad, Mohammad Asim Siddiqui, Anju Goyal et al.,** (2012). Is 46XX karyotype always a female?. *BMJ Case reports*
2. **Singh R, Vutukuri R, Nalini JG et al.,** (2006). SRY-negative 46 XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod*, 5: 341-6
3. **Abusheikha N, Lass A, Brinsden P et al.,** (2001). XX males without SRY gene and with infertility: case report. *Human Reproduction*, 16: 717-8
4. **Ahmad Majzoub, Mohamed Arafa, Christopher Starks et al.,** (2017). 46XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. *Asian Journal of Andrology*, 19, 168-172
5. **De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M et al.,** (1964). XX chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand*, 175 (suppl 412): 25-38
6. **Xuefeng Gao, Guian Chen, Jing Huang et al.,** (2013). Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46, XX male sex reversal syndrome: case reports. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30: 431-435
7. **Ergun-longmire B, Vinci G, Alonso L et al.,** (2005). Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18: 739-48
8. **Ahmet Anik, Gonul Catli, Ayhan Abaci et al.,** (2013). 46, XX male disorder of sexual development: a case report. *Journal Clinical Research Pediatrics Endocrinology*, 5(4): 258-260
9. **Qiu-Yue Wu, Na Li, Wei-Wei Li et al.,** (2014). Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46,XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *Urology*, 14:70
10. **Rizvi AA.,** (2008). 46,XX man with SRY gene translocation: cytogenetic characteristics, clinical features and management. *Am J Med Sci*, 335(4): 307-309
11. **Sekido R.,** (2010). SRY: A transcriptional activator of mammalian testis determination. *Int J Biochem Cell Biol*, 42(3): 417-420
12. **Sharp A, Kusz K, Jaruzelska J et al.,** (2005). Variability of sexual phenotype in 46, xx (SRY+) patients: the influence of spreading X inactivation versus position effects. *J Med Genet*, 42(5): 420-427