

Síndrome de varón 46,XX (SRY +) asociado a Enfermedad de Crohn. A propósito de un caso

46,XX (SRY+) male syndrome associated with Crohn disease. A case report

Fernando Gil Raga¹, Neus Roig¹, María Teresa Pastor¹, Ana Moreno¹, Ana Monzó², Alberto Romeu³

¹Hospital de Manises. Valencia.

²Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

³Ex-jefe de servicio de Ginecología y Reproducción. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de un paciente de fenotipo masculino con testículos y pene de tamaño ligeramente disminuido diagnosticado de azoospermia no obstructiva. Revisión de la literatura.

Material y métodos: Exploración física, perfil hormonal, espermiograma, ultrasonografía genital, cariotipo y análisis citogenético mediante microarrays KaryoNIM.

Resultados: La exploración clínica mostró un fenotipo masculino con testes y pene disminuidos de tamaño y obesidad. Las determinaciones hormonales evidenciaron un hipogonadismo hipergonadotropo. El estudio seminal mostró una azoospermia y la ecografía genital un aparato genital masculino normal. El cariotipo fue 46,XX, normal de mujer, y el estudio citogenético mostró la traslocación de material genético del cromosoma Y al cromosoma X, incluyendo el gen SRY. La biopsia testicular evidenció la presencia de hialinización tubular con células de Sertoli maduras, sin línea germinal y acusada hiperplasia de células de Leydig.

Comentarios y conclusión: El síndrome de varón con cariotipo 46,XX es una etiología inusual de azoospermia. Su asociación a patologías autoinmunes no está actualmente bien aclarada. Aunque la única opción disponible para tratar el problema reproductivo es el uso de semen de donante, el abordaje de estos pacientes debe ser multidisciplinar.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2014; 31; 43-47 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Síndrome del varón 46,XX; Enfermedad de Crohn*

Aceptado definitivamente: 2/4/14

Correspondencia: Dr. Fernando Gil Raga. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Manises. Valencia. España

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: contacto@editorialmedica.com

SUMMARY

Objectives: To present the case of a patient showing male phenotype with testes and penis size slightly decreased, which was diagnosed with non-obstructive azoospermia. Review of the literature.

Material and methods: Physical examination, hormonal profile, semen analysis, genital ultrasound scan, karyotype and cytogenetic microarray analysis (KaryoNIM).

Results: Clinical examination showed a male phenotype with decreased size of testes and penis and obesity. Hormonal determinations evidenced hypergonadotropic hypogonadism. The seminal study showed azoospermia and genital ultrasound a normal male genital tract. Karyotype 46,XX, normal woman, and the cytogenetic study showed the translocation of genetic material from chromosome Y to chromosome X, including the SRY gene. Testicular biopsy showed the presence of tubular hyalinization with mature Sertoli cells, absent germ line and pronounced hyperplasia of Leydig cells.

Comments and conclusion: 46,XX male is a rare genetic condition of non-obstructive azoospermia. The association to autoimmune diseases needs to be clarified. Although sperm donation remains the only fertility treatment currently available multidisciplinary approach should be adopted in the management of 46,XX individuals.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2014; 31; 43-47 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: 46,XX (SRY+) male syndrome, Crohn disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del varón con cariotipo 46,XX es una enfermedad rara descrita por de la Chapelle et al en 1964 (1). La prevalencia de esta poco frecuente situación ha sido estimada entre 1 caso cada 9.000 (2) y 1 cada 20.000 (3) varones nacidos, de acuerdo con la revisión de Abusheika, que presentó un nuevo caso, caracterizado por la ausencia del gen SRY en 2001 (4).

Este síndrome se caracteriza por una falta de correlación entre el fenotipo sexual manifestado -masculino - y el genotipo XX, femenino-.

Los pacientes se diferencian fenotípicamente en dos grupos: uno de ellos muestra normalmente un fenotipo masculino normal, y se caracteriza por un desarrollo completo de las gónadas como testículos, sin presencia de tejido ovárico; en el otro, verdaderos hermafroditas, se agrupan individuos con presencia simultánea de tejidos testiculares y ováricos en las gónadas del mismo sujeto, ya sea por separado o, más comúnmente, de forma conjunta (ovotestis) (5).

La diferenciación del sexo durante la etapa embrionaria es consecuencia del desarrollo de las crestas gonadales indiferenciadas para formar los testículos o los ovarios. El gen SRY juega un papel crucial en dicha diferenciación (6). Este gen se localiza normalmente en la región distal del brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3); se ha encontrado, sin embargo, en el cromosoma X en más del 90 % de los pacientes masculinos con genotipo XX sin ambigüedad sexual y en un 10 % de los varones XX con presencia simultánea de tejidos testiculares y ováricos en las gónadas. La presencia de un fragmento de cromosoma Y en el brazo corto del cromosoma

X se explica a través de un intercambio desigual entre las regiones homólogas de los brazos cortos de los cromosomas X (Xp) e Y (Yp) durante la división meiótica paterna (7, 8).

La variabilidad fenotípica en los afectados por la disgenesia gonadal XX puede estar motivada por la inactivación diferencial del gen SRY en el cromosoma X o por la presencia de mutaciones puntuales o microdelecciones que influyen en la expresión de SRY.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 36 años de edad que consulta por esterilidad primaria de 2 años de evolución. Como antecedentes de interés enfermedad de Crohn diagnosticada en 2011 en tratamiento con salazopirina (Claversal® 500mg diario, FAES-FARMA, Leíoa). No refiere intervenciones quirúrgicas, ni alergias conocidas a medicamentos; niega hábitos tóxicos. No refiere dificultades en la erección, ni alteraciones del deseo sexual. Frecuencia de las relaciones sexuales 1 ó 2 veces por semana, presentando dolor con la eyaculación. Talla 161 cm, peso 82 kg e índice de masa corporal 31,5, brazada 160 cm.

En la exploración física se aprecia distribución masculina del vello y no se observa ginecomastia. Ambos testículos se palpan a través de la bolsa escrotal, y parecen menores que la media. Pene de pequeño tamaño, semioculto por el panículo adiposo, con uretra externa localizada en posición normal.

El perfil hormonal reveló un hipogonadismo hipergonadotropo, con niveles aumentados de FSH 24,6 mUI/mL y LH

23,2 mUI/mL (lvalores de referencia 1,1 a 13,5 mUI/mL para FSH y 0,4 a 5,7 mUI/mL para LH). El nivel de testosterona libre fue de 7,1 ng/mL, en el límite bajo de la normalidad (7,2 – 27 ng/ml), el valor de la androstendiona 1,6 ng/mL dentro del rango de la normalidad (0,4 - 2,6 ng/ml), el valor de SHBG fue 29,5 nmol/L, en el rango de la normalidad (10 a 57 nmol/L).

La ecografía urológica realizada en el hospital Manises detectó unos genitales internos masculinos normales.

Se practicó una biopsia testicular que reveló una hialinización tubular con presencia sólo de células de Sertoli maduras, sin línea germinal y acusada hiperplasia de células de Leydig.

ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Fue practicado en dos ocasiones un cariotipo a partir de linfocitos de sangre periférica. En ambas ocasiones el resultado fue 46,XX.

Para completar el estudio citogenético fue practicada en el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) una prueba de microarrays KaryoNIM 60k array-CGH de 60000 oligonucle-

ótidos distribuidos a lo largo de todo el genoma y enfocados en la detección de alteraciones genéticas relacionadas con retraso mental y/o síndromes polimalformativos (NIMGenetics, bajo tecnología Agilent Technologies)

El resultado del análisis obtuvo los siguientes resultados: patrón genómico compatible con una dotación homóloga para los cromosomas sexuales, dos copias del cromosoma X; adicionalmente se detectado material genómico perteneciente al cromosoma Y. (Figura 1)

Se observó delección de las citobandas Xp22p33p22.32, coordenadas genómicas chrX:2709027-6182748. La CNV de 3,47 megabases contiene los genes XG (*300879), GYG2 (*300198), ARSD (*300002). ARSE (*300180). ARSH (*300586), ARSF (*300003), PRKX (*300083) y NLGN4X (*300427). Detección de material perteneciente al cromosoma Y. Citobandas Yp11.31p11.2. Coordenadas genómicas chrY:2654967-5726961. El material detectado tiene un tamaño de 3,07 megabases e incluye los genes SRY (*480000), RPS4Y1 (*470000), TGIF2LY (*400025). ZFY (*490000) y PCDH11Y(*400022) Fórmula genómica según nomenclatura ISCN (2009) arrXp22.33p22.32(2709027-6182748)x1,Yp11.31p11.2(2654967-5726961)x1. Figura 2.

FIGURA 1

Imagen de los cromosomas

Anexo: Imagen representativa del genoma de la muestra

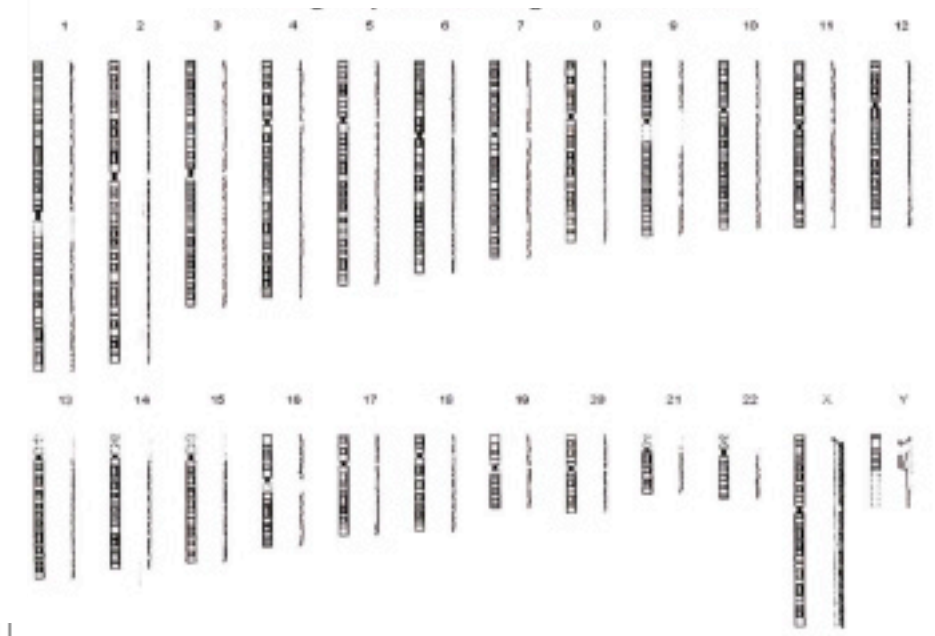
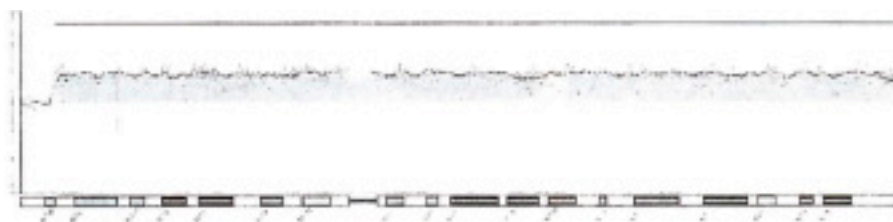


FIGURA 2

Imagen de los cromosomas X e Y

Anexo: Imagen en detalle del cromosoma X



Anexo: Imagen en detalle del cromosoma Y



Con estos hallazgos se catalogó como una translocación no equilibrada $t(X:Y)$ (p22.32;p11.2) y se solicitó estudio FISH para valorar la presencia de SRY en dicho cromosoma. El estudio FISH tras el análisis mediante electroforesis en gel de agarosa, y tinción con bromuro de etidio no obtuvo amplificación de los marcadores en las regiones AZFa, AZFb, y AZFc. SRY y ZFY/X presentaron amplificación positiva.

DISCUSIÓN

El síndrome del varón con cariotipo 46,XX es una enfermedad rara cuya frecuencia ha sido cifrada entre 1 cada 9.000 (2) y 1 cada 20.000 (3) nacidos varones. Se han indentificado 3 categorías clínicas en función del fenotipo que presentan: 1) varones XX con genitales internos y externos masculinos normales, 2) varones XX con ambigüedad sexual, frecuentemente detectada al nacimiento, aunque en ocasiones se diagnostican en la edad adulta, por genitales externos ambíguos, como hipospadias, micropene o megaclótoris, y 3) XX hermafroditas verdaderos, con ambigüedad de genitales internos o externos detectada al nacimiento.

A nivel molecular, estos pacientes son subdivididos en función de la presencia o ausencia del gen SRY (7-9). La presencia de SRY es importante porque determina la diferenciación del testículo y la consiguiente masculinización del individuo; sin embargo, han sido descritos pacientes completamente masculinizados en ausencia de SRY detectable (10), lo que se interpreta como que, aunque la ac-

ción de SRY basta para que el testículo se diferencie y se produzca un fenotipo masculino, la presencia de otros genes no determinados situados por debajo del SRY en la activación pueden tener el mismo efecto (5, 11).

Particular interés tiene el estudio publicado por Vorona y cols (12), en el que, con el fin de valorar las diferencias entre los varones afectados del síndrome 46,XX y los afectados del síndrome de Klinefelter, 11 hombres 46,XX SRY positivos fueron comparados con 101 pacientes de Klinefelter, 78 hombres sanos y 157 mujeres sanas de edad similar. Estos autores comprobaron que los varones 46,XX presentaban talla más baja y mayor prevalencia de criptorquidismo que los Klinefelter; la presencia de ginecomastia fue más frecuente que en los controles, sin diferencias con los Klinefelter. Todos los hombres 46,XX fueron estériles y la mayor parte de ellos hipogonádicos. Concluyeron que entre los pacientes 46,xx y los de Klinefelter existen diferencias en términos de características clínicas y epigenéticas, posiblemente en relación con los patrones de inactivación del cromosoma X.

Es frecuente que los pacientes que no presentan ambigüedad genital consulten por esterilidad y plantean el diagnóstico diferencial con alteraciones que cursan con azoospermia (4). Así ocurrió en el caso presentado por Kim y cols. (11), similar al aquí comentado por la hiperplasia de células de Leydig, aunque, en el caso de Kim, no se detectó material correspondiente al cromosoma Y. La hiperplasia de las células de Leydig ha sido justificada por las elevadas concentraciones circulantes de LH, aunque no se descarta la posible participación de factores paracrinos (13).

La azoospermia ha sido relacionada con la ausencia de los brazos largos del cromosoma Y, en los que se localiza la región AZF (14).

En el caso aquí descrito el material genético correspondiente al cromosoma Y se localizó en un cromosoma X. Han sido descritos casos en los que la porción de cromosoma Y translocada lo ha sido a un autosoma, como en el caso descrito por Dauwerse y cols (15), en que se localizó en el brazo largo del cromosoma 16.

El caso que aquí se describe es un raro caso de varón 46,XX con fenotipo masculino, hiperplasia de células de Leydig y asociación a enfermedad de Crohn, enfermedad de posible origen autoinmune. Ha sido relacionada la prevalencia de determinadas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (SLE) con la presencia de cromosomas X no inactivados, por ejemplo en el síndrome de Klinefelter, en el que es más prevalente que en los varones (16). Existen otras publicaciones en la literatura en que se asocia el síndrome del varón 46,XX con otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis, en un caso SRY negativo (17) o esclerodermia, en un caso SRY positivo (18); a nuestro conocimiento, este es el primer caso asociado a enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad de Crohn es un trastorno autoinmune con una etiología multifactorial pero con una gran implicación genética, sobre todo en el pronóstico del tratamiento médico y quirúrgico (19). La descripción del síndrome del varón XX, en el que se observa una delección del material genético del cromosoma Y, en concreto la región SRY, asociado a enfermedad de Crohn debería orientar a buscar la implicación de estos genes en la regulación de las enfermedades autoinmunes.

En resumen, debe realizarse un cariotipo a todo individuo que presente azoospermia. Si es detectado un cariotipo 46,XX, el manejo del paciente debe ser multidisciplinar, implicando a expertos en medicina reproductiva, genetistas, urólogos, endocrinólogos y, en ocasiones puede ser preciso apoyo psicológico o psiquiátrico. Para el tratamiento de su problema reproductivo, la única opción disponible en la actualidad, es la utilización de semen de donante. Su posible asociación a enfermedades autoinmunes requiere futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wernstrom J. XX sex chromosomes in a human male: first case. *Acta Med Scand.* 1964;412(Suppl):25 - 38.
2. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origins of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1972;24:71 - 105.
3. Nielsen J, Sillesen I. Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children. *Hum Genet.* 1975;30:1 -12.
4. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod.* 2001;16:717 -8.
5. Temel S, Gulten T, Yakut T, Saglam H, Kilic N, Bausch E, et al. Extended pedigree with multiple cases of XX sex reversal in the absence of SRY and of a mutation at the SOX9 locus. *Sex Dev.* 2007;1:24 - 34.
6. Sinclair A, Berta P, Palmer M, Hawkins J, Griffiths B, Smith M, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990;346:240 - 4.
7. de la Chapelle A, Tippett P, Wetterstrand G, Page D. Genetic evidence of X-Y interchange in a human XX male. *Nature.* 1984;307:170 - 1.
8. de la Chapelle A, Hästbacka J, Korhonen T, Mäenpää J. The etiology of XX sex reversal. *Reprod Nutr Dev.* 1990;Suppl 1:39s - 49s.
9. Alukal J, Wyandt H, Jr, Oates R. 46,XX Male Patients—Clinical and Genetic Findings in Six Patients. *Fertil Steril.* 2005;84(Suppl 1):86.
10. Valetto A, Bertini V, Rapalini E, Simi P. A 46,XX SRY-negative man with complete virilization and infertility as the main anomaly. *Fertil Steril.* 2005;83:216 - 9.
11. Kim J, Bak C, Chin M, Cha D, Yoon T, Shim S. SRY-negative 46,XX infertile male with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic, and molecular analysis and review of the literature. *Fertil Steril.* 2010;94:753.e5–e9.
12. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring A, E N. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458 - 65.
13. Naughton C, Nadler R, Basler J, Humphrey P. Leydig cell hyperplasia. *Br J Urol.* 1998;81:282 - 9.
14. Vogt P. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:81 - 93.
15. Dauwerse J, Hansson K, Brouwers A, Peters D, Breuning M. An XX male with the sex-determining region Y gene inserted in the long arm of chromosome 16. *Fertil Steril.* 2006;86:463.e1-5.
16. Sawalha A, Harley J, Scofield R. Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. *J Autoimmun.* 2009;33:31 - 4.
17. Mustafa O, Mehmet E. A 46, XX SRY - negative man with infertility, and co-existing with chronic autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:413 - 5.
18. Velasco G, Savarese V, Sandorfi N, Jimenez S, Jabbour S. 46, XX SRY-positive male syndrome presenting with primary hypogonadism in the setting of scleroderma. *Endocr Pract.* 2011;17:95 - 8.
19. Burke J, O'Connell R, Lennon G, Doherty G, Keegan D, O'Donoghue D, et al. The influence of CTGF single-nucleotide polymorphisms on outcomes in Crohn's disease. *Ann Surg.* 2013;258:767 - 74.