

Varón 46 XX, un desorden del desarrollo sexual testicular. A propósito de un caso clínico

Francisca Riera C.¹ y Hernán García B.²

46 xx disturbance of testicular sexual development. Report of one case

¹Residente Endocrinología Infantil. Pontificia Universidad Católica de Chile.

²División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Infantil. Pontificia Universidad Católica de Chile,

Correspondencia:
Hernán García B.
Lira 85, 5° piso

Mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 06 de Septiembre de 2010
Aceptado: 14 de Septiembre de 2010

We report a previously healthy child that consulted for the first time at the age of 11 years for short stature. At that moment, his height was 138 cm, with a mid-parental target height of 175 cm. He was in an initial pubertal stage with a Tanner II pubic hair and a testicular volume of 4 ml. Initial laboratory examination was normal and the child had a concordant bone age. He consulted again at 16 years of age, with a height of 162.4 cm (percentile 5 for age), a bone age of 18 years and a Tanner IV pubic hair, but the testicular volume persisted at 4 ml. A genetic study disclosed a 46 XX karyogram and a fluorescence in situ hybridization (FISH) for chromosomes X and Y that showed a positive sex determining region Y (SRY) in X chromosome.

Key words: Sexual differentiation, XX male.

Caso clínico

Se presenta el caso de un niño varón, quien consulta por primera vez a los 11 años por estatura baja; en controles de salud previos tenía talla normal baja.

En su historia destacaba ser producto de un embarazo fisiológico con parto eutócico a las 37 semanas, peso nacimiento 2.550 gr, talla 46 cm y perímetro craneano 32,7 cm. Sin antecedentes mórbidos neonatales, aparece posteriormente déficit atencional, en control en neurología y con tratamiento psicológico sin medicamentos, con buen desarrollo psicomotor. Cursa escolaridad normal con regular rendimiento. En lo familiar sus padres eran sanos; madre estatura 1,67 cm, padre 1,75 cm, con talla diana 1,75 cm. Dos hermanas de 18 y 23 años de edad, sanas, de 1,64 y 1,66 cm, respectivamente, ambas con menarquía a los 12 años; un hermano de 21 años de edad, talla 1,74 cm, con desarrollo puberal normal; dos tías maternas tenían obesidad y resistencia a insulina.

Al examen en la primera consulta se consigna fenotipo masculino, sin dismorfias, peso 34,5 kg, estatura 1,38 cm (p11), IMC 18,1 (p64), con desarrollo puberal inicial manifestado por testículos de 4 cc, y vello púbico Tanner II, con olor axilar. Se solicitan exámenes que revelan una edad ósea (EO) de 11 años y 6 meses (para 11 años); perfil bioquímico normal, TSH: 4,0 uUI/mL (VN: 0,7-5,7), T4 libre: 1,26 ng/dL

(VN: 0,2-2), IGF-1: 265,2 ng/mL (VN: 110-565 ng/mL). Se interpreta como talla baja idiopática y se indica control sin tratamiento específico.

Acude a control 5 años después, con 16 años de edad, siempre preocupado por su talla baja. En esta oportunidad se consigna al examen peso de 55 kg, talla 162,4 cm (p5), IMC 20 (p48), con caracteres sexuales secundarios completos grado Tanner V, vello púbico Tanner V, sin embargo, testículos son pequeños persistiendo en 4 cc de volumen, consistencia normal.

Frente a estos hallazgos se solicitan exámenes que muestran EO de 18 años, FSH 25,7 mUI/mL (VN: 1,4-18,1 mUI/mL), LH: 7,5mUI/mL (VN: 1,5-9,3mUI/mL) y Testosterona total: 608 ng/dL (VN: 45-1110 ng/dL), IGF-1: 287 ng/mL (VN: 226-903 ng/mL), IGFBP-3: 5,2 ug/mL (VN 3,4-9,5 ug/mL), GH basal: 11,2 ng/mL y post ejercicio: 33,8 ng/mL (VN post ejercicio > 7). Cariograma 46 XX. Por los hallazgos antes descritos se solicita PCR para cromosoma Y que muestra SRY positivo, TPSY y DYZ3 negativos. Este examen amplifica dirigidamente secuencias propias del cromosoma Y; SRY, que es el determinante masculino, presente en el brazo corto del cromosoma Y y las regiones TPSY y DYZR zonas que corresponden al centrómero del cromosoma Y. Luego se realiza hibridación por inmunofluorescencia (FISH) específica para SRY, siendo positivo y mostrando esta secuencia

Casos Clínicos

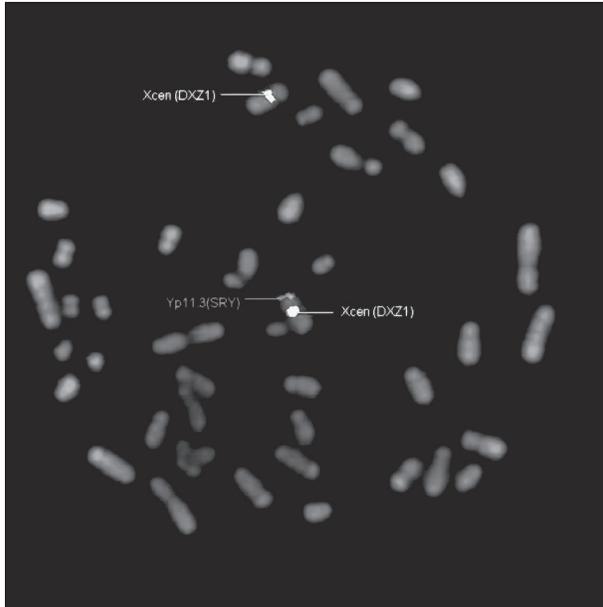


Figura 1. Hibridación por inmunofluorescencia (FISH) específica para la región SRY del cromosoma Y y para la región DXZ1, zona del centrómero del cromosoma X. Puede observarse la presencia de la región SRY asociado al cromosoma X.

presente en el brazo corto del cromosoma X (Figura 1). Con esto se confirma el diagnóstico de un trastorno de diferenciación sexual testicular 46 XX SRY positivo.

Discusión

La diferenciación sexual es producto de múltiples eventos moleculares que involucran el desarrollo de las células germinales y su migración a la cresta urogenital. En presencia del cromosoma Y se desarrolla el testículo, y en su ausencia y presencia concomitante del segundo cromosoma X se desarrollará el ovario. Muchos genes y factores de transcripción se han visto involucrados en el proceso de diferenciación¹, describiéndose distintas patologías cuando ellos están alterados. Algunos ejemplos son:

- WT1 (factor de transcripción): Síndromes de Frasier, de Denys-Dash con tumor de Wilms.
- SF-1 (factor de transcripción): Disgenesia gonadal.
- DAX1 (regulador transcripcional): Disgenesia gonadal, Hipoplasia suprarrenal congénita.
- SOX9 (factor de transcripción): Displasia Campomélica, Disgenesia gonadal masculina o Sexo reverso.

La primera descripción del Síndrome fue hecha en 1978 por De la Chapelle en Finlandia, por lo cual se llama también Síndrome de Chapelle. Este autor describió 3 hombres con cariotipo XX en un "pedigree" consistente con herencia recesiva². La evidencia citogenética de anomalía del bra-

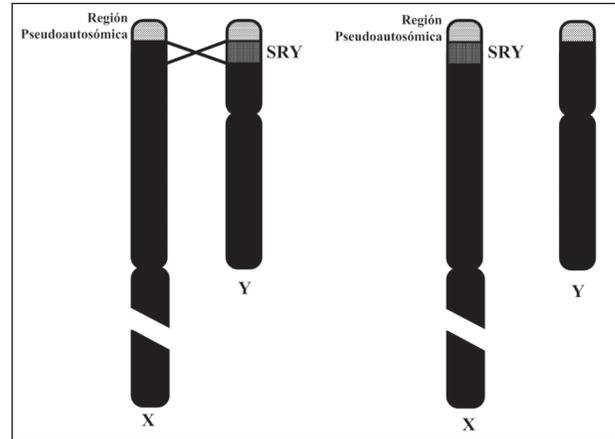


Figura 2. Esquema de la translocación de la región SRY desde el cromosoma Y al cromosoma X durante la meiosis masculina, translocación que ocurre entre los brazos cortos de los cromosomas X e Y adyacentes a locus de alta homología entre ambos cromosomas sexuales.

Tabla 1. Valores normales de Referencia

TSH: 0,7- 5,7 uUI/mL
T4 libre: 0,2-2 ng/dL
FSH: (entre 13 a 20 años): 1,4- 18,1 mUI/mL
LH: (entre 15 a 20 años) 1,5- 9,3 mUI/mL
Testosterona Total (entre 13 y 17 años): 45-1.110 ng/dL
GH basal (sin valores de referencia normales), post ejercicio N > 7 ng/mL

zo corto del cromosoma X (Xp) fue descrita por Evans et al, en 1979³. Luego, Anderson et al, en 1986, usando un clon de ADN específico para gen Y demostró transferencia de material Y al final de Xp en 3 hombres XX⁴.

En los últimos consensos de trastornos de la diferenciación sexual el diagnóstico de hombre XX o sexo reverso XX se ha redenido como desorden testicular del desarrollo sexual⁵. Esta patología afecta alrededor de 1/20.000 hombres, 80-90% de los cuales son SRY positivos. Fenotípicamente se puede manifestar como varones normales 46 XX (lo más frecuente), hombres con genitales ambiguos o hermafroditas verdaderos⁶.

El gen SRY se ubica habitualmente en el brazo corto del cromosoma Y; funciona en el soporte del linaje celular de las gónadas en desarrollo, y conduce a la diferenciación a células de Sertoli⁷. Los factores de transcripción asociados al gen SRY son expresados por períodos breves durante el desarrollo gonadal temprano, lo cual es consistente con una participación en el inicio de la diferenciación más que en la mantención. En este desorden lo que se postula es que durante la meiosis masculina ocurre una translocación del gen SRY desde el cromosoma Y al cromosoma X en locus de alta

homología, quedando luego en el brazo corto del cromosoma X⁸ (Figura 2).

En una serie de 6 casos semejantes al que comunicamos, descrita por Margarit et al, en todos se presentó atrofia testicular y azoospermia; además, en algunos ginecomastia, falla de descenso testicular y obesidad, con capacidad intelectual dentro de lo normal⁹.

El diagnóstico diferencial se realiza habitualmente con el síndrome de Klinefelter, que también se presenta como un hipogonadismo hipergonadotrófico, aunque puede diferenciarse fenotípicamente ya que los pacientes con Klinefelter presentan talla normal alta, hábito eunucoide y alteraciones del comportamiento. Tienen fertilidad potencial usando técnicas actuales de preservación de tejido testicular y presentan un cariograma característico con dos o más cromosomas X y al menos un cromosoma Y¹⁰.

Los varones 46 XX presentan habitualmente infertilidad. En algunos de las descripciones más antiguas, en que se realizaba biopsia testicular, ésta de regla mostraba atrofia y hialinización de los túbulos seminíferos. Actualmente, no se considera necesaria la biopsia testicular ya que el diagnóstico citogenético demuestra que estos pacientes no tienen la región del cromosoma Y que determina el desarrollo de las células de Sertoli, cuyos determinantes genéticos han sido descritos mayoritariamente en el brazo largo del cromosoma Y¹¹.

Un estudio que comparó las curvas de crecimiento de varones con distintos genotipos como 46 XXY, 46 XX y 46 XYY mostró tallas normales altas en aquellos pacientes con cariograma 46 XYY y 46 XXY y normal baja en los con 46 XX, situándose el crecimiento de estos últimos alrededor del p15¹². Otro estudio de Vorona et al, comparó 11 individuos 46XX con pacientes con Síndrome de Klinefelter, con hombres normales y con mujeres normales, concluyendo que la estatura adulta en varones XX era similar al promedio femenino de esa población⁶. Las determinantes moleculares de talla baja en estos pacientes no han sido determinadas; mutaciones del gen SHOX (Short stature homeobox-containing gene) se asocian a talla baja en los síndromes de discondrosteosis de Leri-Weill, Turner y algunas tallas bajas idiopáticas¹³. En un trabajo de Poplinski et al¹⁴, se estudió la frecuencia de metilaciones de este gen en pacientes varones 46XX, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter e individuos controles, encontrándose frecuencias de metilación similares entre los distintos síndromes y en relación a los controles. En pacientes con aneuploidía como el Síndrome de Klinefelter se ha relacionado la talla alta a la multiplicidad del gen SHOX presente en Xp o Yp¹⁵.

Akesglaede et al, estudiaron 14 pacientes con este síndrome describiendo normalidad de IFG-1 y IFGBP3, elevación de LH y FSH con testosterona normal o desproporcionadamente disminuida en relación a los niveles de LH y FSH postpuberales¹².

Existe aproximadamente un 10% de los pacientes que no presentan el gen SRY, en los cuales es difícil identificar el gen responsable de la alteración. Estos pacientes detentan, en

general, más anomalías en el desarrollo de los genitales externos, como hipospadia, mal descenso testicular y hernias. Una alteración descrita por Huang et al, en un paciente derivado por hipospadia y micropene, fue la duplicación del gen SOX9¹⁶, gen involucrado en el comienzo de la determinación sexual masculina iniciada por el gen SRY. Mutaciones del mismo dan origen a fenotipo femenino, de modo que se piensa que su duplicación podría independizar la formación del fenotipo masculino de la presencia del gen SRY¹⁷.

Otra alteración comunicada es la mutación del gen RSOP1, descrita por Parma et al, en una familia italiana con presencia de consanguinidad. Incluía a 4 hermanos 46XX con SRY negativo, y cuyo fenotipo se acompañaba de hiperqueratosis palmoplantar y predisposición a cáncer escamoso de la piel. Todos los miembros de la familia con manifestaciones de hiperqueratosis eran fenotípicamente varones¹⁴. RSOP1 es un gen responsable de la vía de diferenciación femenina; se postula que su mutación inhibiría la diferenciación femenina y potenciaría la vía masculina a través de la activación del factor de transcripción SOX9¹⁸.

El cuidado a largo plazo de estos pacientes debe ser responsabilidad de un equipo multidisciplinario, siendo uno de los puntos cruciales el enfrentamiento inicial del paciente y su familia con el diagnóstico. Se recomienda enfatizar las potencialidades del niño en lugar de realizar lo ausente o carente, evitar traumas derivados de procedimientos y repeticiones de exámenes o fotografías. En este ámbito tiene un rol substantivo el psicólogo clínico, para ayudar a comprender la justa consideración de genética, cirugía e identidad sexual, favorecer el entendimiento del problema por parte de la familia y ayudar a la adaptación psicosocial del paciente. Casos como este debieran ser tratados en centros multidisciplinarios y especializados que se hagan cargo integralmente del paciente y su familia y promuevan una nomenclatura no discriminadora que favorezca la mejor adaptación⁵.

Referencias

1. MacLaughlin DT, Donahoe PK. 2004. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350: 367-378.
2. De la Chapelle A, Koo GC, Wachtel SS. 1978. Recessive sex-determining genes in human XX male syndrome. *Cell* 15: 837-842.
3. Evans HJ, Buckton KE, Spowart G, Carothers AD. 1979. Heteromorphic X chromosomes in 46,XX males: evidence for the involvement of X-Y interchange. *Hum Genet* 49: 11-31.
4. Andersson M, Page DC, de la Chapelle A. 1986. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* 233: 786-788.
5. Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. 2007. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 351-365.
6. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag 2007. E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX

Casos Clínicos

- male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3458-3465.
7. Weil D, Wang I, Dietrich A, Poustka A, Weissenbach J, Petit C. 1994. Highly homologous loci on the X and Y chromosomes are hot-spots for ectopic recombinations leading to XX maleness. *Nat Genet* 7: 414-419.
 8. Wang I, Weil D, Levilliers J, Affara NA, de la Chapelle A, Petit C. 1995. Prevalence and molecular analysis of two hot spots for ectopic recombination leading to XX maleness. *Genomics* 28: 52-58.
 9. Margarit E, Soler A, Carrio A, Oliva R, Costa D, Vendrell T, et al. 1998. Molecular, cytogenetic, and clinical characterisation of six XX males including one prenatal diagnosis. *J Med Genet* 35: 727-730.
 10. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. 2004. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364: 273-283.
 11. Oates RD. 2008. The genetic basis of male reproductive failure. *Urol Clin North Am*; 35: 257-270.
 12. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Juul A. 2008. Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XYY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46,XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 169-176.
 13. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. 1999. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet* 87: 349-353.
 14. Ogata T. 2002. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 1289-1294.
 15. Poplinski A, Kliesch S, Gromoll J. 2010. Severe XIST hypomethylation clearly distinguishes (SRY+) 46,XX-maleness from Klinefelter syndrome. *Eur J Endocrinol* 162: 169-175.
 16. Ottesen AM, Aksglaede L, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, Bojesen A, et al. 2010. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 152A: 1206-1212.
 17. Sekido R, Lovell-Badge R. 2009. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet* 25: 19-29.
 18. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier M, Dellambra E, Valentini S, et al. 2006. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 38: 1304-1309.
 19. Sekido R, Lovell-Badge R. 2008. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453: 930-934.