

## PRESENTACIÓN DE CASO

**Trastorno del desarrollo sexual testicular 46,XX en evaluación de la fertilidad masculina. Presentación de caso.**

**Disorder in the sexual testicular 46,XX in evaluation of the male fertility. Presentation of a case.**

**Daniel Quintana Hernández,<sup>I</sup> Ainadys Herrera Luis,<sup>II</sup> Ernesto R. Noa Domínguez,<sup>III</sup> Danisbel Quintana Mora.<sup>IV</sup>**

I Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador Asistente. Hospital Ginecoobstétrico "Manuel Fajardo". Güines, Cuba. Correo electrónico: [daniel.quintana@infomed.sld.cu](mailto:daniel.quintana@infomed.sld.cu)

II Licenciada en Psicología. Profesora Asistente. Hospital Ginecoobstétrico "Manuel Fajardo". Güines, Cuba. Correo electrónico: [cpgmmay@infomed.sld.cu](mailto:cpgmmay@infomed.sld.cu)

III Especialista de I y II Grado en Ginecología. Master en Atención Integral a la Mujer. Profesor Auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico "Manuel Fajardo". Güines, Cuba. Correo electrónico: [ernestnoa@infomed.sld.cu](mailto:ernestnoa@infomed.sld.cu)

IV Alumna de Medicina. 2do Año. Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Güines, Cuba

---

## RESUMEN

El trastorno del desarrollo sexual testicular 46,XX es una causa infrecuente de infertilidad masculina. Con el objetivo de reportar un caso diagnosticado en la consulta de genética clínica del Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, se presenta paciente fenotípicamente masculino que acude por infertilidad primaria con azoospermia y atrofia testicular. Se realiza cariotipo que informa 46,XX y FISH del gen SRY translocado en un cromosoma X. Se concluyó que el diagnóstico oportuno a parejas con esta causa de infertilidad garantiza un adecuado manejo por el equipo de atención multidisciplinario y el asesoramiento genético permite ofrecer otras opciones reproductivas.

**Palabras clave:** desarrollo sexual/genética;disgenesia gonadal 46 xx; testículos/anomías; infertilidad; cariotipo; genes sry; asesoramiento genético.

---

## ABSTRACT

The disorder in the sexual testicular 46,XX development is an infrequent cause of male infertility. With the objective of reporting a case, diagnosed in the clinical genetics consultation of Mayabeque Medical Genetic Provincial Center, a phenotypically male patient was presented complaining of primary infertility with azoospermia and testicular atrophy. Karyotype was performed and it showed 46,XX and FISH of SRY gen translocate in a chromosome X. It was concluded that the diagnosis to couples with this cause of infertility guarantee an adequate

management by the multidisciplinary care team and the genetic control allows offering other reproductive choices.

**Key words:** sexual development/genetics; gonadal dysgenesis, 46,xx; testis/abnormalities; infertility; karyotype; genes, sry; genetic counseling

---

## INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema médico común que afecta aproximadamente una de cada seis parejas, siendo el factor masculino responsable, en aproximadamente la mitad de los casos. Una vez que la concepción no se produce después de al menos 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección, a menudo se investiga la fertilidad de la pareja.<sup>1</sup>

Las pruebas genéticas en hombres tienen un conjunto distintivo de indicaciones que generalmente se obtienen de la evaluación inicial. Dentro de los estudios a realizar se encuentran los cromosómicos que por lo general están alterados en menos del 1% de la población, sin embargo, su incidencia aumenta hasta 15% en hombres con infertilidad.<sup>1</sup>

El trastorno del desarrollo sexual testicular 46,XX conocido antiguamente como síndrome *de la Chapelle* después de su primer informe en 1964, comprende una pequeña porción de las causas genéticas de la infertilidad masculina. Es una rara condición que se caracteriza por un grado variable de desajuste entre el fenotipo y el genotipo de individuos afectados. Los pacientes pueden presentar alteraciones de la fertilidad con genitales masculinos internos y externos normales, o por el contrario tener criptorquidia, micropene, hipospadia o restos residuales del tracto mülleriano. Lo que preserva el fenotipo masculino en estos individuos, por lo general, es la translocación del gen de la región determinante del sexo (*SRY*) del cromosoma Y en un cromosoma sexual o un autosoma.<sup>2,3</sup>

Los reportes sobre el trastorno del desarrollo sexual testicular 46, XX en publicaciones médicas es muy limitada. Por tal motivo, se decidió presentar el siguiente caso, siendo esta una causa infrecuente de infertilidad masculina de la que no existen reportes en Cuba.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 40 años que acude a consulta de genética clínica referido del Centro Provincial de Reproducción Asistida de Baja Tecnología en Mayabeque, acompañado de su esposa en el curso del seguimiento de varios años por infertilidad, tiene realizado espermograma que informa azoospermia. Al interrogatorio señala que nunca ha tenido hijos ni parejas previas embarazadas, es campesino y cursó hasta el noveno grado, tuvo sus primeros cambios puberales a los 15 años. Niega enfermedades crónicas. Refiere tener erecciones y eyaculaciones normales.

Al examen físico tiene escasavirilización (barba, brazos y tronco), vello pubiano de distribución normal, testículos pequeños, ginecomastia bilateral ligera. Talla: 172 cm, Peso: 82,5 kg, Índice de Masa Corporal: 29,66 (sobrepeso)

Dentro de los estudios realizados se obtuvo:

- Hemoquímica sanguínea: Normal
- Doppler testicular: Testículo derecho que mide 30 x 13 x 15 mm (volumen: 3,4 ml), testículo izquierdo que mide 29 x 11 x 19 mm (volumen 3,5 ml) – hipotrofia testicular bilateral, imagen quística en cabeza del epidídimo de 7 x 5 mm.
- Biopsia testicular: Engrosamiento de la membrana basal de los túbulos seminíferos con espermatogénesis incompleta. Conclusión: Atrofia testicular con espermatogénesis incompleta.
- Estudios hormonales: Hormona foliculoestimulante (FSH) - 9,2 mUI/ml, hormona luteinizante (LH) - 9,7 mUI/ml, prolactina - 329 mUI/ml. Estradiol y Testosterona libre en el plasma no disponibles.

Se indicó estudio citogenético, realizando cariotipo en sangre periférica (cultivo de linfocitos de 72 horas de duración estimulados por fitohemaglutinina). Se analizaron 15 metafases con bandas G que mostraron fórmula cromosómica 46, XX. Se realizó FISH (hibridación “*in situ*” fluorescente) con sondas para región SRY (gen determinante testicular) del cromosoma Y y sondas para el cromosoma X, observándose dos cromosomas X, y en uno de ellos la señal para SRY, correspondiendo este resultado a un paciente con fenotipo masculino con dos cromosomas X, uno de los cuales tiene una translocación no balanceada entre el cromosoma Y y el cromosoma X, resultando en un derivativo del X con SRY.

La pareja fue asesorada sobre el resultado obtenido, se le explicó que esta es la causa de la infertilidad y se envió nuevamente al servicio provincial de reproducción asistida de baja tecnología para ofrecerles opciones reproductivas en Centro de Reproducción Asistida de Alta Tecnología.

Se obtuvo el consentimiento de la pareja para publicar el caso sin fotos clínicas.

## DISCUSIÓN

En una publicación sobre el trastorno del desarrollo sexual testicular 46, XX, que incluyó una revisión bibliográfica con 29 artículos que contenían 49 pacientes con este diagnóstico, todos los hombres fueron diagnosticados durante la evaluación de su fertilidad. La edad promedio reportada fue de  $34 \pm 10$  años. Se informó disfunción sexual en el 21% y reducción de la distribución del cabello en el 26,6%. En general, los pacientes tenían hipogonadismo hipergonadotrópico con una testosterona media de 274,3 ng dl ( $\pm 135,3$ ), FSH de 40,4 UI/ml ( $\pm 22,2$ ) y LH de 23,4 ng dl ( $\pm 13,4$ ). El FISH se realizó en 43 pacientes. El gen SRY se detectó en 36 (83,7%) y estuvo ausente en los 7 pacientes restantes (16,3%). La translocación a un cromosoma sexual ocurrió en el 95% y a un autosoma en el 5% de los pacientes. Se informó atrofia testicular en todos los casos, mientras que la biopsia de testículo se realizó en diez pacientes y mostró ausencia de espermatogénesis con células de Sertoli solamente e hiperplasia de células de Leydig.<sup>1</sup>

Está descrito que en los pacientes con SRY positivo es menos frecuente la ginecomastia, sin embargo en el caso presentado, es uno de los hallazgos descritos.<sup>4,5</sup>

La mayoría de las características descritas anteriormente fueron reportadas al examen físico, pero no fueron suficientes para hacer un diagnóstico clínico. Estos pacientes por lo general tienen una estatura baja que se debe principalmente a la falta de crecimiento en la pubertad impulsado por la testosterona o por la ausencia de otros factores de crecimiento específicos del cromosoma Y. La talla promedio  $\pm$  desviación estándar de los casos informados en esta revisión fue de 166cm ( $\pm$  6,5), por lo que la talla del paciente presentado está en el rango esperado.<sup>1</sup>

En el caso presentado se describió virilización reducida. Al respecto se ha reportado que el grado de virilización es variable. En algunos pacientes puede ser completo, otros pueden tener escaso crecimiento del pelo y distribución femenina de las grasas. Esta variabilidad puede explicarse por el hipogonadismo que a menudo existe o puede ser secundario a una aberración genética dependiente de la dosis, como ha sido postulado por algunos investigadores.<sup>6</sup>

La azoospermia está presente en el análisis del semen como era de esperar, ya que todos los factores de azoospermia del cromosoma Y (AZF) están ausentes. Una vez que el análisis del cariotipo no detecta un cromosoma Y en un varón fenotípico, se lleva a cabo el análisis por citogenética molecular (FISH) para identificar la presencia o ausencia del gen SRY. El FISH, sin embargo, no puede detectar variantes de número de copia o reorganizaciones en otros genes que han sido involucrados en la génesis de este defecto (SOX9, SOX3) por lo que sería necesario realizar otros estudios genéticos no disponibles en nuestro medio, como el microarray cromosómico (CMA).<sup>4,7,8</sup>

- Gen SRY: Este gen translocado desde el cromosoma Y al brazo corto del X conduce a la diferenciación testicular, sin embargo, la falta de la región del cromosoma Y que regula la diferenciación posterior de las células de Sertoli conduce a una atrofia testicular. Mutaciones de este gen están presentes en el 80% de los casos con genitales masculinos normales.<sup>1,4</sup>
- Gen SOX9: Las mutaciones génicas descritas a este nivel incluyen pequeñas duplicaciones o triplicaciones de la región promotora del gen y translocaciones cromosómicas equilibradas que involucran la región 17q24.3. En el 10% de los pacientes con genitales masculinos normales se ha descrito alguna de las mutaciones señaladas pero en ninguno se ha diagnosticado genitales ambiguos.<sup>9,10</sup>
- Gen SOX3: Se han descrito microdelecciones o microduplicaciones. Mutaciones en este gen se han descrito rara vez en pacientes con genitales masculinos normales.<sup>4,10</sup>

Al realizar el asesoramiento genético del paciente, se le ofreció apoyo psicológico especializado en el Centro Provincial de Genética Médica, se le informó que esta alteración cromosómica generalmente no se hereda, ya que resultan del intercambio anormal *de novo* entre el cromosoma Y y el cromosoma X, lo que resulta en la presencia del gen SRY en el cromosoma X causando infertilidad ya que existen otros

genes como los factores de azoospermia del cromosoma Y (AZF) que se requieren para lograr una espermatogénesis completa.

Al ser una translocación de novo del gen SRY del cromosoma Y al cromosoma X (por lo general) el riesgo de recurrencia en hermanos del probando es muy bajo (<1%). Hasta el momento no se han descritos casos de mosaicismo germinal<sup>4</sup> y de hecho este caso no se ajusta a esta última condición ya que el diagnóstico se realizó en sangre periférica.

Dentro de las opciones reproductivas a la pareja se le ofreció la inseminación artificial de la mujer con espermatozoides de donante, la adopción o la abstinencia reproductiva.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses para la publicación del artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardisi H, Al Said S, Sabanegh E. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. *Asian J Androl* [Internet]. 2017 [citado 24 sept 2018]; 19(2): 168–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312213/pdf/AJA-19-168.pdf>
2. Chapelle A de la, Hortling H, Niemi M, Wennstroem J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand*[Internet].1964 [citado 20 sept 2018];175(Suppl 412):25–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14154995>
3. 46,XX testicular disorder of sex development. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM<sup>®</sup> [Internet]. Baltimore, MD McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2016 [citado 3 oct 2018]. Disponible en: <http://omim.org/entry/400045>
4. Délot EC, Vilain EJ. Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders of Sex Development. 2003 Oct 30 [citado 7 May 2015]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416/>
5. Kim MS, Hwang PH, Lee DY. A 46, XX male adolescent presenting with a chief complaint of gynecomastia. *Pediatr Neonatol*[Internet]. 2015 [citado 24 sept 2018];56(5):357–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957215000601?via%3Dihub>
6. Ryan NA, Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46, XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. *Fertil Steril*[Internet].2013[citado 24 sept 2018];99(5):1273–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290744>
7. Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology*[Internet].2014[citado 24 sept

- 2018];2(3):339–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711280>
8. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. BMC Urol[Internet].2014[citado 24 sept 2018];14:70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149805/>
  9. Lee GM, Ko JM, Shin CH, Yang SW. A Korean boy with 46,XX testicular disorder of sex development caused by SOX9 duplication. Ann PediatrEndocrinolMetab[Internet].2014[citado: 24 sept 2018];19(2):108–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114044/>
  10. Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, et al. Testis development in the absence of SRY: chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3. Eur J Hum Genet [Internet]. 2015 [citado: 24 sept 2018];23(8):1025–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795112/>

Recibido: 20 de octubre del 2018

Aprobado: 27 de noviembre del 2018

*MSc. Daniel Quintana Hernández.* Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Investigador Asistente. Hospital Materno Infantil “Manuel Piti Fajardo”, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: [daniel.quintana@infomed.sld.cu](mailto:daniel.quintana@infomed.sld.cu)