

Notas clínicas

AN XYY MALE WITH AZOOSPERMIA

The anomalies that involve sexual chromosomes are the most frequent of all chromosomal alterations. Approximately 1 in every 1000 males carries an additional Y chromosome, either in pure form (47, XYY) or in diverse mosaicism variants. There is wide variability in the clinical presentation and prognosis of sexual chromosome anomalies. In XYY males various phenotypic and behavioral characteristics have been described. The gonadal and reproductive functions in adult XYY males are usually normal and these individuals are usually fertile. We describe the case of a 45-year-old man with primary infertility due to azoospermia with germ cell aplasia in testicular biopsy. Cytogenetic study showed an XYY karyotype without microdeletions of the AZF region of Y chromosomes. The main aspects of XYY syndrome are outlined, and its variable clinical presentation is emphasized.

Key words: XYY karyotype. Azoospermia. Aneuploidies. Germ cell aplasia.

Varón XYY con azoospermia

G. ALONSO, D. FERNÁNDEZ-GARCÍA Y M. MUÑOZ-TORRES

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Las anomalías que involucran a los cromosomas sexuales son las más frecuentes entre el conjunto de todas las alteraciones cromosómicas. Aproximadamente 1 de cada 1.000 varones es portador de un cromosoma Y adicional, ya sea en forma pura (47,XYY) o en diversas variantes de mosaicismos. Existe una notable variabilidad en la presentación clínica y el pronóstico de cada una de las aneuploidías que comprometen a los cromosomas sexuales. En individuos con cariotipo XYY se han descrito variables características fenotípicas y conductuales. La función gonadal y reproductiva de los varones XYY adultos suele ser normal y habitualmente son fértiles. Se describe el caso de un varón de 45 años con esterilidad primaria por azoospermia con aplasia de células germinales en la biopsia de testículo. El estudio citogenético mostró un cariotipo XYY y no se evidenciaron microdeleciones de la región AZF de los cromosomas Y. Se reseñan los principales aspectos del síndrome XYY y se destaca su variable presentación clínica.

Palabras clave: Cariotipo XYY. Azoospermia. Aneuploidías. Aplasia germinal.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 1 de cada 1.000 varones es portador de un cromosoma Y adicional, ya sea en forma pura (47,XYY) o en diversas variantes de mosaicismos^{1,2}. Se ha descrito que los individuos con cariotipo XYY tienen una talla final adulta por encima de la media poblacional (en general, mayor de 1,80 m) y pueden experimentar un retardo en el desarrollo motor y del lenguaje durante la infancia, generalmente de carácter leve²⁻⁵. De hecho, una proporción significativa requiere de intervenciones educativas en programas especiales⁵. No obstante, el desarrollo puberal suele seguir una secuencia temporal dentro de los límites de la normalidad y se logra una maduración gonadal y una espermatogénesis adecuada, de modo que estos pacientes suelen ser fértiles^{2,6,7}.

CASO CLÍNICO

Varón de 45 años remitido a la consulta de endocrinología para valoración de osteopenia inducida por glucocorticoides. Nacido de parto a término no complicado, sin antecedentes de criptorquidia ni otras causas conocidas de hipotrofia testicular. Presentaba antecedentes de asma que requirió tratamiento oral y parenteral con glucocorticoides durante 8-10 años, y necrosis avascular de cabeza de fémur con reemplazo protésico bilateral. Su desarrollo intelectual, motriz y puberal fueron normales, y no presentaba problemas conductuales. Completó su educación hasta el nivel de formación profesional sin dificultades. A la edad de 17 años fue

Correspondencia: Dr. G. Alonso.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio.
Granada. España.

Manuscrito recibido el 29-04-2004; aceptado para su publicación el 15-11-2004.

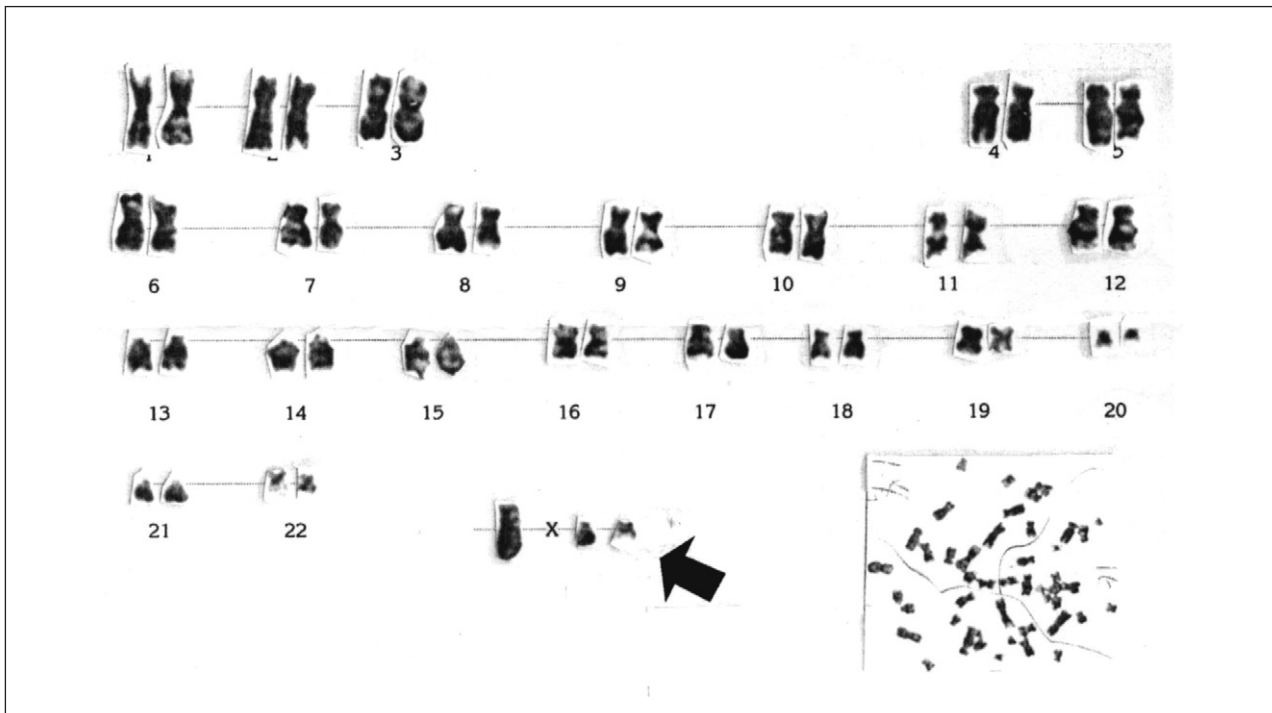


Fig. 1. Estudio citogenético del paciente en leucocitos de sangre periférica, demostrando un cariotipo 47,XXY.

intervenido quirúrgicamente por un prognatismo congénito. Otros antecedentes de interés fueron hepatitis crónica por virus B y esterilidad primaria por azoospermia confirmada en espermiogramas repetidos. En la exploración física se constató una talla de 177 cm, obesidad de tipo androide (peso, 106,5 kg; índice de masa corporal [IMC], 34 kg/m², y circunferencia de cintura, 118 cm). Los caracteres sexuales secundarios correspondían a un desarrollo adulto normal. En la exploración de los genitales externos se observaban testículos de volumen reducido (6-8 ml por orquímetro de Prader), simétricos y de consistencia firme. El epidídimo y los deferentes eran normales a la palpación. No se observaron otras anomalías esqueléticas, neurológicas, hábito eunucoide ni ginecomastia. El cociente intelectual, determinado por la escala WAIS-III (*Wechsler Adult Intelligence Scale-III*), fue normal con una puntuación de 92. En la bioquímica elemental y el hemograma no se encontraron alteraciones. Las determinaciones hormonales mostraron que la tirotropina (TSH), la tiroxina libre (T₄-L), la prolactina, el estradiol, la SHBG y la testosterona total eran normales, con gonadotropinas elevadas (hormona foliculostimulante [FSH] de 27-36 mIU/ml y hormona luteinizante [LH] de 10-12 mIU/ml), todas realizadas en 2 ocasiones. En el estudio radiológico no se evidenciaron fracturas por fragilidad ni otras anomalías esqueléticas. La densitometría ósea (DXA) fue compatible con osteopenia, con una T-score en L₁-L₄ de -1,7 desviaciones estándar (DE). La medición femoral no se efectuó por la presencia de prótesis en ambas articulaciones coxofemorales. No se realizó deferentografía por negativa del paciente. La biopsia testicular (realizada en otro centro médico) evidenció hipoplasia moderada de los túbulos seminíferos, con leve fibrosis periductal, ausencia de células de la serie espermatogénica (aplasia de células germinales), presencia de células de Sertoli de aspecto maduro, con nucléolos prominentes y tendencia a la pseudoestratificación

e intersticio con células de Leydig normales. Se completó la valoración con un estudio citogenético de leucocitos de sangre periférica, cuyo resultado fue un cariotipo 47,XXY en el 100% de las células estudiadas (fig. 1). Posteriormente, se descartó la presencia de microdeleciones del cromosoma Y, en particular del brazo largo (Yq11), mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

DISCUSIÓN

Los factores genéticos relacionados con más frecuencia con la infertilidad masculina son las mutaciones del gen de la fibrosis quística (*CFTR*), con ausencia congénita de los vasos deferentes, las microdeleciones del cromosoma Y, y las anomalías cariotípicas. Cuando el fallo testicular se manifiesta como azoospermia u oligozoospermia grave, se encuentran anomalías del cromosoma Y en el 10-15% de los casos⁸.

Las anomalías que involucran a los cromosomas sexuales son las más frecuentes entre el conjunto de todas las alteraciones cromosómicas, y afectan a 1 de cada 400 nacidos vivos; su incidencia duplica a la de la trisomía del par 21 (síndrome de Down)⁹. La incidencia es aún mayor en diagnóstico prenatal, aproximadamente 1 de cada 250/300 casos^{1,10}. Estas anomalías consisten en la adición o delección de un cromosoma X o Y, o porciones de los mismos, y las formas más frecuentes son los genotipos 45,X (síndrome de Turner), 47,XXY (síndrome de Klinefelter), 47,XXX, 47,XYY y varias formas de mosaicismos¹. La presencia de un cromosoma sexual supernumerario

puede tener su origen en la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o la segunda división meiótica de cualquiera de los 2 progenitores o, con menos frecuencia, en la no disyunción mitótica en el cigoto después de la fertilización. Históricamente, muchos de los individuos afectados permanecían sin diagnosticar debido a las anomalías leves y variables que presentaban. Sin embargo, el perfeccionamiento de las técnicas de citogenética, como la hibridación fluorescente in situ (FISH) y, en particular, la detección prenatal han propiciado una mayor identificación de individuos con anomalías de los cromosomas sexuales¹¹. Aun así, es probable que una considerable proporción de afectados permanezca sin diagnóstico durante toda su vida. Es destacable la notable variabilidad en la presentación clínica y el pronóstico de cada una de estas aneuploidías^{2,3,12}. Así, debido a la heterogeneidad clínica de estas anomalías cromosómicas, el asesoramiento genético es con frecuencia más complejo que en las alteraciones autosómicas¹¹.

La mayor parte de la información actualmente disponible acerca de las características y la evolución de las aneuploidías de los cromosomas sexuales proviene de las últimas 2 décadas, a partir del seguimiento prospectivo a largo plazo de grupos de individuos afectados¹²⁻¹⁴.

Un aspecto particularmente controvertido ha sido el de las observaciones iniciales, que sugerían una mayor incidencia de diversas conductas agresivas y delictivas entre los individuos con genotipo XYY¹⁵. Sin embargo, en años posteriores un extenso estudio colaborativo¹⁶ realizado por genetistas de Europa y Estados Unidos concluyó que el hallazgo de una mayor frecuencia de conductas criminales en varones XYY en realidad sería la consecuencia del menor coeficiente intelectual (CI) medio que desarrollan (en torno a 10-15 puntos menos). En este análisis de aproximadamente 5.000 varones adultos altos (más de 1,80 m) se identificó a 12 individuos XYY y a 16 XXY, cuyas puntuaciones de varios test de CI eran significativamente menores y tenían frecuentes registros de actos criminales. No obstante, no hubo diferencias cuando estos grupos fueron comparados con un grupo control de similar CI. Este defecto del desarrollo psicointelectual no muestra diferencias con otros trastornos similares y predispone a los individuos afectados a cometer delitos o crímenes habitualmente menores^{5,17,18}.

En la última década se ha observado un significativo incremento en la proporción de casos de varones XYY detectados en forma prenatal, generalmente como hallazgo fortuito de cariotipos efectuados por otros motivos¹. En un seguimiento prospectivo de 38 varones XYY⁷, de los cuales 12 fueron detectados en etapa prenatal, se observó que al nacer presentaban un peso, una talla y una circunferencia cefálica por encima de los valores medios. Posteriormente, se comprobó que estos individuos presentaban un considerable riesgo de retraso en el desarrollo motor y el lenguaje. La ma-

yoría asistió a centros preescolares del circuito educativo normal, aunque el 50% presentó problemas psicosociales. Desde la edad escolar en adelante se observó un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos infantiles (autismo, entre otros). También se han asociado al genotipo XYY otros trastornos psiquiátricos, entre los que se citan crímenes sexuales, conducta antisocial¹⁷ y esquizofrenia¹⁹.

Por otra parte, entre los hallazgos patológicos con frecuencia descritos en individuos adultos XYY se encuentran la sinostosis radiocubital²⁰, dientes de gran tamaño, acné nodular quístico¹², alteraciones cardíacas³ y oculares²¹, anomalías neurológicas (temblor e incoordinación motriz) y del desarrollo encefálico²², leucemias, mielodisplasia y trombocitopenia^{23,24}. Existen incluso casos publicados asociados a talla baja y retraso puberal², trisomía 21²⁵, síndrome del cromosoma X frágil y fenotipo similar al síndrome de Prader Willi²⁶.

La función gonadal y reproductiva de los varones XYY adultos suele evidenciar testículos de características normales con normozoospermia; habitualmente son fértiles y desarrollan una conducta heterosexual⁶. El primer caso de un sujeto XYY publicado por Sandberg²⁷, en 1961, era un varón fértil, de inteligencia media, de características esencialmente normales, detectado sólo por haber tenido una hija con síndrome de Down. Sin embargo, la presencia de un cromosoma Y supernumerario puede originar durante la meiosis diversas formas de apareamiento alternativo (bivalentes YY-univalentes X, bivalentes XY-univalentes Y, u otras). En estas circunstancias se pueden producir diversos grados de bloqueo de la espermatogénia. Existen publicaciones de casos asociados a criptorquidia e infertilidad^{2,28,29}. En un estudio colaborativo realizado sobre parejas con infertilidad candidatos a ICSI (inyección intracitoplasmática de esperma), de 2.196 varones estudiados sólo 7 eran portadores del genotipo XYY (0,32%)³⁰. Los resultados del análisis seminal de varones XYY son heterogéneos en las distintas publicaciones, desde espermigramas normales hasta infrecuentes casos de azoospermia. En los pacientes XYY con fallo de la espermatogénia, el hallazgo más frecuentemente descrito en las biopsias testiculares es la detención o fallo madurativo^{31,32}. Los casos de azoospermia asociada a cariotipo XYY son escasos en la bibliografía y es difícil obtener una descripción detallada de éstos, debido a que se encuentran como parte de grandes series que incluyen otras etiologías³³⁻³⁵, se encuentran en idioma japonés^{32,36,37} o pertenecen a publicaciones de hace más de 25 años³⁸. El síndrome sólo de células de Sertoli, también conocido como aplasia de células germinales, es una entidad poco frecuente, de etiología indeterminada en la mayoría de los casos, que fue descrito por primera vez por Del Castillo et al³⁹ en 1947. Se han descrito casos asociados a orquitis viral, exposición a estrógenos o quimioterapia⁴⁰, criptorquidia⁴¹, alcoholismo⁴² o resistencia a los andrógenos⁴³. El concepto de aplasia celular germinal se

hace más complejo con el reconocimiento de que genes localizados en el brazo largo del cromosoma Y son esenciales para el desarrollo de la espermatogénia. Dicha región corresponde al denominado factor de azoospermia (AZF-Yq11.23). La presencia de microdeleciones que involucran el AZF (AZFa, b y c) pueden encontrarse en un subgrupo de varones infértiles por azoospermia u oligozoospermia grave⁴⁴. Dichas microdeleciones pueden identificarse mediante técnicas de PCR o electroforesis en gel. En el paciente presentado no se evidenciaron tales anomalías.

Por otro lado, el análisis citogenético del espermatozoides de los varones XYY muestra frecuentes aneuploidias en células de la serie espermatogénica, aunque existe controversia respecto al significado de estas anomalías⁴⁵⁻⁴⁷. Se ha sugerido que tales alteraciones cromosómicas podrían relacionarse con abortos recurrentes^{48,49}. Similares observaciones se han descrito en modelos animales⁵⁰. De este modo, dada la prevalencia de las anomalías cromosómicas en varones subfértiles, algunos autores recomiendan la determinación sistemática del cariotipo en la evaluación de tales pacientes⁴⁵.

De esta manera, el caso descrito representa una forma de presentación infrecuente del genotipo XYY asociado a azoospermia por aplasia de células germinales, e ilustra el concepto de que anomalías de los cromosomas sexuales se presentan como síndromes con amplias variaciones en sus características clínicas, tanto en los aspectos fenotípicos y conductuales como en la función gonadal y reproductiva. Por otra parte, resalta la importancia del estudio citogenético en la valoración de pacientes con trastornos de la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Bili C, Divane A, Apepos A, Konstantinos T, Apostolos A, Ioannis B, et al. Prenatal diagnosis of common aneuploidies using quantitative fluorescent PCR. *Prenat Diagn.* 2002;22:360-5.
- Diego Núñez MA, Prieto Veiga J, Rey Sánchez F, Salazar Veloz JF, De Manueles Jiménez J, Santos Borbujo J, et al. Polimorfismo clínico del síndrome XYY. *An Esp Pediatr.* 1992;37:140-4.
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Clinical manifestations of sex chromosome anomalies. *Compr Ther.* 1990;16:3-10.
- Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K. Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15:261.
- Fryns JP, Kleczkowska A, Kubien E, Van den Bergh H. XYY syndrome and other Y chromosome polysomies. Mental status and psychosocial functioning. *Genet Counsel.* 1995;6:197-206.
- Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. Growth during puberty in the XYY boy. *Ann Hum Biol.* 1992;19:579-87.
- Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns.* 2003;14:267-79.
- Kim ED, Bischoff FZ, Lipshultz LI, Lamb DJ. Genetic concerns for the subfertile male in the era of ICSI. *Prenat Diagn.* 1998;18:1349-65.
- Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn.* 1997;17:363-8.
- Brun JL, Gangbo F, Qi Wen Z, Galant K, Taine L, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis and management of sex chromosome aneuploidy: a report on 98 cases. *Prenat Diagn.* 2004;24:213-8.
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet.* 2002;110:3-10.
- Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80:192-5.
- Ratcliffe SG, Paul N, editors. Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986;22:3.
- Robinson A, Bender BG, Linden MG. Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26:225-8.
- Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, Brittain RP, McClellent WF. Aggressive behavior, mental sub normality and the XYY male. *Nature.* 1965;208:1351-2.
- Witkin HA, Mednick SA, Schulsinger F, Bakkestrom E, Christiansen KO, Goodenough DR, et al. Criminality in XYY and XXY men. *Science.* 1976;193:547-55.
- Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG. Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med.* 1999;29:953-62.
- Nicolson R, Bhalerao S, Sloman L. 47,XYY karyotypes and pervasive developmental disorders. *Can J Psychiatry.* 1998;43:619-22.
- Rajagopalan M, MacBeth R, Lal Varma S. XYY Chromosome anomaly and schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1998;81:64-5.
- Franceschini P, Licata D, Guala A, Di Cara G, Franceschini D. Radioulnar synostosis and XYY syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2000;9:77.
- Kremer I, Feuerman PE, Yassur Y, Lusky M, Lapidot M. Unusual posterior retinal holes associated with high myopia in XYY syndrome. *Ann Ophthalmol.* 1990;22:450-3.
- Maymon R, Herman A, Reish O. Brain anomalies associated with 47,XYY karyotypes detected on a prenatal scan. *Prenat Diagn.* 2002;22:490-2.
- Oguma N, Shigeta C, Kamada N. XYY male and hematologic malignancy. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;90:179-81.
- Palanduz S, Aktan M, Ozturk S, Tutkan G, Cefle K, Pekcelen Y. 47,XYY karyotype in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;106:76-7.
- Parmar RC, Muranjan MN, Swami S. Trisomy 21 with XYY. *Indian J Pediatr.* 2002;69:979-81.
- Stalker HJ, Keller KL, Gray BA, Zori RT. Concurrence of fragile X syndrome and 47, XYY in an individual with a Prader-Willi-like phenotype. *Am J Med Genet.* 2003;116A:176-8.
- Sandberg AA, Koefp GF, Ishihara T, Hauschka TS. An XYY human male. *Lancet.* 1961;2:488-9.
- Suzuki Y, Sasagawa I, Kaneko T, Tateno T, Iijima Y, Nakada T. Bilateral cryptorchidism associated with 47,XYY karyotype. *Int Urol Nephrol.* 1999;31:709-13.
- Terada T, Yanagi S, Nakada T, Katayama T. A case of XYY syndrome with male infertility and retentio testis. *Hinyokika Kiyo.* 1984;30:701-7.
- Morel F, Roux C, Bresson JL. Sex chromosome aneuploidies in sperm of 47,XYY men. *Arch Androl.* 1999;43:27-36.
- Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LI. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:689-707.
- Hazama M, Oka N, Hamaguchi T, et al. Male infertility with chromosomal abnormalities. I. Xyy syndrome. *Hinyokika Kiyo.* 1985;1:165-72.
- Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballesca JL, Vanrell JA. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl.* 2001;3:205-10.

34. Guichaoua MR, Delafontaine D, Noel B, Luciani JM. Male infertility of chromosomal origin. *Contracept Fertil Sex*. 1993;2:113-21.
35. Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenic survey of 1,007 infertile males. *Urol Int*. 1997;3:166-76.
36. Kondoh N, Meguro N, Kiyohara H, Namiki M, Okuyama A. Chromosomal aberrations in cases of male infertility. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1992;9:1442-7.
37. Murakami J, Baba K, Minagawa N, Kono S, Yajima M, Iwamoto T. A case of 47XYY syndrome presenting with male infertility. *Hinyokika Kiyo*. 1997;43:433-6.
38. Faed M, Robertson J, MacIntosh WG, Grieve J. Spermatogenesis in an infertile XYY man. *Hum Genet*. 1976;3:341-7.
39. Del Castillo EB, Trabuco A, De la Baize FA. Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *Endocrinol Metabol*. 1947;7:493-7.
40. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testes histology. *Fertil Steril*. 1995;64:1197-200.
41. Rothman CN, Sims CA, Stotts CL. Sertoli cell only syndrome. *Fertil Steril*. 1982;38:388-90.
42. Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and Sertoli cell-only syndrome: common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl*. 1994;17:292-9.
43. Yong EL, Ng SC, Roy AC. Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to mutation in androgen receptor gene. *Lancet*. 1994;344:826-7.
44. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001;22:226-39.
45. Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballesca JL, Vanrell JA. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl*. 2001;46:205-10.
46. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod*. 2001;16:82-90.
47. Rives N, Simeon N, Milazzo JP, Barthelemy C, Mace B. Meiotic segregation of sex chromosomes in mosaic and non-mosaic XYY males: case reports and review of the literature. *Int J Androl*. 2003;26:242-9.
48. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update*. 2000;6:93-105.
49. Emiliani S, Merino EG, Van den Bergh M, Abramowicz M, Vassart G, Englert Y, et al. Re-analysis by fluorescence *in situ* hybridisation of spare embryos cultured until day 5 after preimplantation genetic diagnosis for a 47, XYY infertile patient demonstrates a high incidence of diploid mosaic embryos: a case report. *Prenat Diagn*. 2000;20:1063-6.
50. Quilter CR, Wood D, Southwood OI, Griffin DK. X/XY/XYY mosaicism as a cause of subfertility in boars: a single case study. *Anim Genet*. 2003;34:51-4.