

pacientes la prevalencia fue algo mayor del 35%⁷. En cambio, en un estudio realizado a 1.093 pacientes diabéticos con ecografía abdominal y prueba de glucagón se diagnosticó de feocromocitoma a 0,96/1.000 pacientes⁸, prevalencia similar a la encontrada en población hipertensa (1/1.000)². A pesar de que la hiperglucemia secundaria a feocromocitoma no sea un hecho infrecuente, es raro el debut con clínica cardinal, y existen solamente 4 casos descritos en la literatura con cetoacidosis⁹. En nuestro caso, aunque no presentó acidosis, la hiperglucemia y la cetosis eran muy importantes y dada la edad del paciente sugería un debut de diabetes tipo 1 clásico. La ausencia de clínica típica de feocromocitoma, aparte de la hipertensión, demoró el diagnóstico final.

En el feocromocitoma, la alteración hidrocarbonada es secundaria a múltiples factores. Por un lado, existe una disminución de la secreción de insulina, aumento de las concentraciones de glucagón y estimulación de la gluconeólisis secundaria al aumento de norepinefrina y, por otro lado, una disminución de la captación periférica de glucosa y aumento de la gluconeogénesis hepática secundaria al exceso de epinefrina. Tras la exéresis del tumor la mayoría de los pacientes no precisan ningún tratamiento hipoglucemiante¹⁰.

En conclusión, destacamos la variabilidad en la forma de presentación de estos tumores, en este caso únicamente manifestado por la progresiva pérdida ponderal hasta el debut cardinal de la diabetes mellitus. Por ello, debemos tener presente la posibilidad de un feocromocitoma en pacientes jóvenes con hipertensión arterial y diabetes mellitus no autoinmune^{7,8}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;1 Suppl 19:1-93.

2. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:802-4.
3. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during colonial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med*. 2000;30:648-52.
4. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: review of a 50 year autopsy series. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:354-60.
5. Young WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. *UpToDate*. 19.1.
6. Stenstrom G, Sjostrom L, Smith U. Diabetes Mellitus in pheochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;106:511-5.
7. La Batid- Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:1703-7.
8. Uccella R, Franzetti I, Donini P, Gaiazzi M. Pheochromocytoma. *Diabetes Care*. 1993;16:955-6.
9. Ishii C, Inoue K, Negishi K, Tane N, Awata N, Katayama S. Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54:137-42.
10. Weisner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patient with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3632-6.

Nerea Egaña Zunzunegui^{a,*}, Maite Aramburu Calafell^b,
Alfredo Yoldi Arrieta^b
y Miguel Goena Iglesias^b

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Zumárraga, Zumárraga, Guipúzcoa, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nereaega@yahoo.es

(N. Egaña Zunzunegui).

doi:[10.1016/j.endonu.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.007)

Síndrome del varón 46 XX

46 XX Male syndrome

El síndrome del varón con cariotipo 46 XX es una enfermedad rara, descrita por De la Chapelle et al en 1964¹, que aparece en uno de cada 20.000-25.000 recién nacidos varones. Clásicamente se han descrito tres grupos según el fenotipo: varones con fenotipo masculino normal, varones con genitales ambiguos y hermafroditas verdaderos². La mayoría presentan fenotipo masculino, testículos pequeños y azoospermia. Pueden asociar ginecomastia en un tercio de los casos y, menos frecuentemente, talla baja, criptorquidia e hipospadias³. El diagnóstico se basa en el cariotipo, en el que se identifica incongruencia entre el sexo cromosómico y el fenotípico y gonadal. A continuación se describe el caso

de un varón de 48 años, 46 XX, diagnosticado a raíz de estudio de infertilidad de 2 años de evolución, tras descartar el factor femenino como causa.

En la evaluación inicial no se detectaron antecedentes personales ni familiares de interés. El paciente había presentado descenso espontáneo de los testículos a bolsa escrotal desde el nacimiento, así como un desarrollo puberal normal. En la anamnesis dirigida niega disminución de la libido, así como anomalías en la erección o la eyaculación. A la exploración física presenta peso de 69,5 Kg, talla de 173 cm, desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios, incluyendo distribución y densidad del vello corporal normal y ausencia de ginecomastia. A nivel cardiopulmonar, abdominal y de miembros inferiores no se detectan alteraciones. Se palpan testes en bolsas escrotales, el derecho de 6 cc y el izquierdo de 8 cc con orquidómetro de Prader

(rango normal adulto superior a 15 cc), en los que se identifican los conductos deferentes, no se objetiva varicocele ni hipospadias.

Se realizó una evaluación general que incluyó hemograma y bioquímica con niveles de proteínas totales, glucosa, ácido úrico, función renal, perfil lipídico y hepático normales. En el estudio hormonal se detectó un hipogonadismo primario con elevación de la FSH (37,5 mUI/ml, normal 1,5-12,4 mUI/ml), así como aumento de LH (23,1 mUI/ml, normal 1,14-11,1 mUI/ml) y descenso de testosterona libre (4,15 pg/ml, normal 9-47 pg/ml) con testosterona total normal (3,27 ng/ml, normal 2,41-10,5 ng/ml). El 17- β -estradiol y la prolactina fueron normales y el PSA de 0,40 ng/ml. El seminograma mostró azoospermia, con un volumen de semen de 3 ml. En la ecografía de pelvis se visualizaron vesículas seminales sin anomalías y próstata de ecoestructura homogénea, con un volumen de 8,3 ml. Los testículos tenían morfología ovoidea y tamaño reducido, siendo el derecho de 20 x 9 x 8 mm y el izquierdo de 18 x 9 x 9 mm, presentando calcificaciones en ambos parénquimas.

Los niveles de hemoglobina y la concentración media de hemoglobina corpuscular (MHCM) se encuentran en el límite bajo de la normalidad, atribuido a la tendencia a la anemia por la deficiencia androgénica. Los niveles de transaminasas (GOT Y GPT) en el límite inferior de la normalidad se han relacionado también con el déficit de testosterona y es común en otras alteraciones cromosómicas que cursan con hipogonadismo hipergonadotrófico como el síndrome de Klinefelter⁴.

Con la evaluación expuesta, se llegó al diagnóstico de hipogonadismo primario con expresión clínica de azoospermia y déficit de testosterona, sin causa externa evidente, por lo que se procedió a estudiar el cariotipo en sangre periférica con técnicas de bandas G, en el que se obtuvo una fórmula cromosómica 46 XX, sin apreciarse anomalías a nivel cromosómico.

Con los datos disponibles el paciente fue diagnosticado de síndrome del varón 46 XX, denominado también reversión sexual XX o trastorno testicular del desarrollo sexual 46 XX, tras la propuesta de revisión de la nomenclatura del síndrome en 2006⁵. Se inició tratamiento sustitutivo con undecanoato de testosterona, actualmente a dosis de 1 g cada 12 semanas, con el que mantiene niveles normales de FSH, LH y testosterona total y libre, sin síntomas de hipogonadismo. En cuanto a la infertilidad, secundaria a la hialinización de los conductos seminíferos, los casos publicados han cumplido su deseo genésico mediante adopción o la donación de semen.

El síndrome del varón 46XX es un trastorno de la diferenciación sexual en el que existe una discordancia entre el sexo cromosómico (femenino), y el fenotipo y el tipo gonadal, que son masculinos. Los varones 46XX pueden dividirse en dos categorías: los que tienen cantidades variables de secuencias del cromosoma Y, y los que no las presentan, que constituyen tan solo el 10% de los casos⁶. Los portadores de secuencias del cromosoma Y tienen el gen SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y) en uno de sus cromosomas X. Este gen codifica el llamado factor determinante de la diferenciación masculina (TDF) y en condiciones normales está ubicado en la porción distal del brazo corto del cromosoma Y^{7,8}, adyacente a su región pseu-

doautosómica. Esta región generalmente se aparea con la región homónima del cromosoma X durante la meiosis de las células germinales masculinas (espermatoцитos), efectuando el intercambio de material genético; si este intercambio se extiende más allá de lo normal, dará como resultado un cromosoma X que transporta el gen SRY. Si el espermatozoide portador del cromosoma X con el gen SRY fecunda, se constituirá un embrión 46 XX con gen SRY, que pondrá en marcha la diferenciación masculina de la gónada indiferente a partir de la sexta semana de desarrollo embrionario, y a partir del cuarto mes de desarrollo, la gónada fetal producirá hormona antimülleriana, que inducirá la diferenciación masculina de los genitales externos. Ya que los genes implicados en la espermatogénesis se sitúan en condiciones normales en el brazo largo del cromosoma Y, en la mayoría de los casos estarán ausentes, y no será posible restaurar la fertilidad.

Se cree que el gen SRY codifica el llamado factor determinante de la diferenciación testicular, cuya presencia y expresión son necesarias para inactivar las señales de diferenciación sexual femenina y activar la diferenciación sexual masculina. Aunque inicialmente la presencia del gen SRY (+) se asoció a genitales masculinos normales y su ausencia a genitales ambiguos, un número creciente de casos publicados describen varones 46 XX, SRY (-) con fenotipo masculino, lo cual indicaría la implicación de genes autosómicos o de otros genes ligados a X^{9,10}. Entre estas alteraciones genéticas se encuentra la duplicación en el brazo largo del cromosoma 22¹⁰ o la presencia del gen SOX9¹⁰, situado en la región distal del gen SRY. En el caso de alteración de gen autosómico, el desarrollo de fenotipo masculino dependerá de lo extenso de la pérdida o de la función del gen mutado. En el caso de mutaciones heterocigotas de un gen ligado a X, el desarrollo de fenotipo masculino dependerá del nivel de actividad o inactividad de las copias del gen¹¹.

Se trata por tanto de un trastorno poco frecuente de la diferenciación sexual, en el que además del abordaje del hipogonadismo y la infertilidad, sería fundamental que los especialistas que intervengan en el diagnóstico y asesoramiento del paciente tengan un discurso coherente entre ellos, tratando de no poner en duda la identidad sexual del paciente y explicando en la medida de lo posible la patología que presenta.

Bibliografía

1. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennstroem J. XX sex chromosomes in a human male. First Case. *Acta Med Scan.* 1964;175 suppl 412:25-8.
2. De la Chapelle A. The Y-chromosomal and autosomal testis determining genes. *Dev Suppl.* 1987;101:33-8.
3. López M, Torres L, Méndez JP. Clinical traits and molecular findings in 46 XX males. *Clin Genet.* 1995;48:29-34.
4. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:161-6.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006;91:554-63.
6. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod.* 2001;16:717-8.

7. Page DC, Brown LG, De la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X- and Y- chromosomal short arms in human XX males. *Nature*. 1987;328:437-40.
8. Anderson M, Page DC, De la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human males. *Science*. 1986;233:786-8.
9. Kent J, Wheatley SC, Andrews JE, Sinclair AH, Koopman P. A male-specific role for SOX9 in vertebrate sex determination. *Development*. 1996;122:2813-22.
10. Seerunvong T, Perera EM, Bao Y, Benke PJ, Benigno A, Donahue RP. 46 XX sex reversal with partial duplication of chromosome arm 22q. *Am J Med Genet*. 2004;127:149-51.
11. Singh R, Vutukuri R, Nalini JG, Baiddyanath C, Lalji S, Kumarasamy T. SRY-negative 46 XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod*. 2006;5: 341-6.

Susana Sánchez Fuentes^a, María José Amaya García^{b,*}, Fidel Jesús Enciso Izquierdo^b y Sergio Luis Moyano Calvente^c

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

^b *Endocrinología y Nutrición, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

^c *Radiodiagnóstico, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajoseamayag@gmail.com (M.J. Amaya García).

doi:[10.1016/j.j.endonu.2011.09.014](https://doi.org/10.1016/j.j.endonu.2011.09.014)