

# Varones XX: clínica y frecuencia en la consulta de esterilidad

José Ll. Ballecà<sup>a</sup>, Ester Margarit<sup>b</sup>, Rafael Oliva<sup>b</sup>, M. Jesús Martínez de Osaba<sup>c</sup> y Juan Balasch<sup>a</sup>

<sup>a</sup>ICGON (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia). Hospital Universitari Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Universitari Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servei de Laboratori Hormonal. Hospital Universitari Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

## RESUMEN

**Introducción:** La diferenciación sexual no siempre viene determinada por el sexo cromosómico, así en ocasiones se pueden encontrar varones portadores de cromosomas sexuales XX o mujeres XY, esta disociación entre el sexo gonadal y el cromosómico se suele acompañar de problemas reproductivos, por lo que esta alteración se presenta con mayor frecuencia en las consultas de esterilidad.

**Objetivo:** Valorar la incidencia de varones XX en la consulta de esterilidad, así como sus posibles implicaciones clínicas.

**Material y métodos:** Se revisa a 4 varones XX de una población de 4.560 varones que acudieron a la consulta de andrología reproductiva por una esterilidad primaria. A todos ellos se les practicó un estudio seminal, exploración general y gonadal, determinaciones plasmáticas de gonadotropinas, testosterona, estradiol e inhibina B. En todos ellos se aplicaron técnicas de FISH a fin de detectar la posible presencia del gen *SRY*.

**Resultados:** En todos los pacientes el seminograma mostró una azoospermia, que en 3 pacientes se asociaba a una hipospermia. Los 4 pacientes presentaban unos valores plasmáticos elevados de gonadotropinas y una inhibina B no detectable, y la testosterona y el estradiol estaban en rangos aceptables de normalidad. La exploración clínica sólo evidenció una atrofia testicular en todos ellos. En los 4 pacientes se observó la presencia del gen *SRY*, en 3 de ellos situado en el cromosoma X y en el cuarto en el cromosoma 1.

**Conclusiones:** La presencia de varones XX en nuestra consulta de esterilidad se ha dado con una frecuencia del 0,087% (4/4.560), lo que supone una incidencia casi 20 veces superior a la esperada en una población general, que es del 0,005% (1/20.000). Todos estos pacientes presentan una esterilidad, consecuente a su azoospermia. A pesar de la disociación entre sexo gonadal y el cromosómico a la exploración clínica sólo se evidencia una atrofia testicular, sin otra alteración fenotípica.

**Palabras clave:** Varones XX. Gen *SRY*. Azoospermia. Diferenciación sexual. Sexo genético. Sexo gonadal. Esterilidad masculina. Alteraciones del cariotipo.

## ABSTRACT

### XX males: symptoms and frequency in consultations for infertility

**Introduction:** Sexual differentiation is not always determined by chromosomal sex. Thus, there are some men with XX sex chromosomes and some women with XY chromosomes. This disassociation between gonadal sex and chromosomal sex is usually accompanied by reproductive problems and consequently this abnormality is more frequently observed in infertility clinics.

**Objective:** To assess the incidence of XX males consulting for male infertility, as well as the potential clinical implications of this abnormality.

**Material and methods:** We reviewed 4 XX men from a population of 4,560 men who attended the andrology clinic because of primary reproductive sterility. All 4 patients underwent seminal study, physical examination and gonadal determinations of plasma gonadotropins, testosterone, estradiol and inhibin B. In addition, FISH analysis was performed to detect the possible presence of the *SRY* gene.

**Results:** In all patients, the seminogram showed the presence of azoospermia, which was associated with hypospermia in 3 patients. The 4 patients had increased plasma levels of gonadotropin and inhibin B levels were undetectable. Testosterone and estradiol were found within the acceptable range of normality. Clinical examination only revealed the presence of testicular atrophy in all patients. The *SRY* gene was detected in all 4 patients and was located on the X chromosome in 3 of the patients and on chromosome 1 in the fourth patient.

**Conclusions:** The frequency of XX males in our infertility clinic was 0.087% (4/4,560), representing an incidence nearly 20 times higher than that expected in a general population (0.005%; 1/20,000). All 4 XX male patients were sterile as a result of azoospermia. Despite the dissociation between gonadal sex and chromosomal sex, clinical examination only revealed testicular atrophy, with no other phenotypic alterations.

**Key words:** XX males. *SRY* gene. Azoospermia. Sexual differentiation. Genetic sex. Gonadal sex. Male infertility. Karyotype alterations.

**Correspondencia:** Dr. J.L. Ballecà.

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia.

Hospital Universitari Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

(IDIBAPS). Barcelona. España.

Correo electrónico: balleca@clinic.ub.es

## INTRODUCCIÓN

La determinación del sexo viene dada por los cromosomas sexuales. Así la penetración del ovocito por un espermatozoide portador del cromosoma X inducirá hacia el sexo femenino y si es portador de un cromosoma Y lo hará hacia el sexo masculino. Pero no siempre esto ocurre así y, en ocasiones, se puede encontrar con varones XX y con mujeres XY, por tanto, en algunos pacientes, hay una evidente discordancia entre el llamado sexo genético y el sexo gonadal<sup>1</sup>.

Normalmente es la presencia del cromosoma Y la que induce el desarrollo testicular en el embrión, y esto ocurre gracias a una región del brazo corto del cromosoma Y, llamada factor de determinación testicular (TDF)<sup>2</sup>, y más concretamente por la acción de un gen denominado *SRY* (*sex-determining region Y*). Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.2) y será el responsable del inicio de una cascada de interacciones de diversos genes, que finalizarán con la evolución de la cresta gonadal indiferenciada embrionaria hacia testículo. Por el contrario, normalmente ante la ausencia de este gen la evolución se declina hacia la formación del ovario.

La explicación de la existencia de varones con un sexo cromosómico femenino y, sin embargo, portadores de gónada masculina, radicaría en un posible fallo en la división meiótica de la espermatogénesis paterna, que permitiría la presencia errónea de algún fragmento del cromosoma Y en el brazo corto del cromosoma X<sup>3</sup>, lo que provocaría, en el caso de lograr

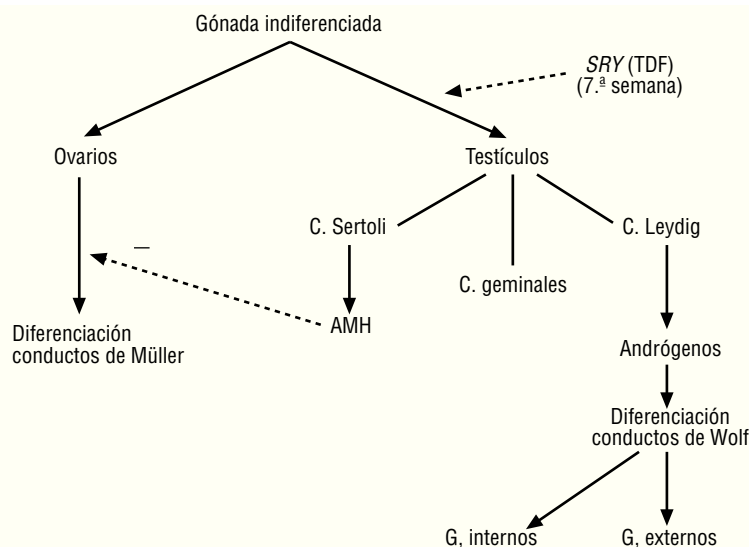
la fecundación un espermatozoide X portador de dicho error, que el embrión ponga en marcha una cadena de fenómenos que originarían a un individuo cromosómicamente femenino con gónadas masculinas<sup>4-6</sup>.

La formación gonadal es, por tanto, un proceso de gran complejidad, en el que se ven involucrados un gran número de genes<sup>7</sup>, algunos conocidos como el *SOX-9* y el *FGF-9*<sup>8</sup>, que participan activamente induciendo la formación de estructuras de la vía seminal. Los genes *DAX-1*, *SF-1*, *WT-1*, *DMRT* y *AMH*, entre otros, estarán más implicados en el proceso de la formación testicular, proceso en el que, con toda seguridad, participan otros muchos genes, gran número de ellos aún hoy desconocidos. Pero, sin duda, es la presencia del gen *SRY*, y su correcta expresión, un factor clave y determinante en el proceso de la diferenciación sexual masculina del varón.

Esta diferenciación se inicia hacia la semana 6 de la vida embrionaria, completándose hacia las semanas 11-12, aunque el descenso del testículo ocurra más tardíamente<sup>9</sup>. En ausencia del gen *SRY*, los conductos de Müller, ante la falta de la hormona antimüllerina, inician su evolución provocando el desarrollo de los genitales femeninos<sup>10</sup>, al tiempo que se origina la involución de los conductos de Wolf (fig. 1).

## OBJETIVO

Estudiar la incidencia de varones 46XX en una consulta de esterilidad, sus características clínicas y de la-



**Figura 1.** Fases iniciales de la determinación sexual e implicación del gen *SRY*. El gen *SRY* se expresa hacia la semana 7 del desarrollo embrionario y es el principal determinante de la diferenciación de la gónada hacia testículo. Reproducida de Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Clarià J. *Genética médica*. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2003.

AMH: hormona antimüllerina; TDF: factor de determinación testicular.

boratorio, así como la posible presencia del gen *SRY* y su localización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio se revisan 4 pacientes de un total de 4.560 varones que acudieron a nuestra consulta de andrología por una esterilidad conyugal, y que en su análisis cromosómico, realizado en linfocitos de sangre periférica, se detectó un cariotipo 46XX.

En estos 4 pacientes se practicó un estudio que incluía un mínimo de 2 seminogramas, en eyaculados obtenidos por masturbación, tras un período de abstinencia de 3-6 días y evaluados aplicando los criterios de la OMS, en caso de azoospermia ésta se ratificó mediante la ausencia de espermatozoides en el estudio del centrifugado de la muestra.

En los 4 pacientes se realizó una valoración clínica que incluía la determinación de su talla y peso, repartición del vello corporal y pubiano y exploración genital.

A todos los pacientes se les determinó, mediante sistemas de inmunoenzimoanálisis, sus valores plasmáticos de folitropina (FSH), lutropina (LH), testosterona, estradiol e inhibina B, estos últimos mediante sistemas de anticuerpos monoclonales de determinación de sus unidades  $\beta$ B y  $\alpha$ , sistema que presenta un límite en la detección de valores < 15 pq/ml.

En estos pacientes también se practicó un análisis molecular por reacción en cadena de la polimerasa, determinando la presencia o ausencia de diversos marcadores moleculares a lo largo de todo el cromosoma Y. Mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), utilizando una sonda de pintado del cromosoma Y o una sonda específica del gen *SRY* (Yp11.2) a fin localizar el emplazamiento de dicho gen.

## RESULTADOS

La incidencia de varones 46XX en nuestra consulta de esterilidad ha sido del 0,087%, cifra casi 20 veces superior a lo que cabría esperar en una población normal.

El estudio seminal de estos pacientes (tabla 1) evidenció un volumen eyaculado disminuido (hiposper-

TABLA 1. Valoración seminal

| Paciente     | 1 | 2 | 3 | 4   |
|--------------|---|---|---|-----|
| Volumen (ml) | 3 | 1 | 1 | 1,2 |
| Recuento     | 0 | 0 | 0 | 0   |

mia) en 3 de ellos, y normal en el cuarto. En cuanto al recuento espermático, todos los pacientes presentaron una azoospermia, corroborada tras el estudio del centrifugado del eyaculado.

Entre los antecedentes familiares y personales, ningún paciente presentó alguna incidencia que mereciera reseñarse.

A la exploración clínica todos los pacientes presentaban un fenotipo masculino con una talla y peso dentro de los rangos de normalidad, así como una repartición del vello corporal y pubiano normal, no se detectó la presencia de ginecomastia en ninguno de los pacientes (tabla 2). Tanto los pacientes como sus parejas referían una frecuencia y nivel satisfactorio en lo que se refiere a sus relaciones sexuales.

La exploración clínica evidenció una atrofia testicular bilateral, sin ninguna otra alteración penéana ni en la localización del meato uretral.

Los valores plasmáticos de gonadotropinas se encontraban elevados, tanto de FSH como de LH, las determinaciones de testosterona se hallaron en rangos bajos, los de estradiol fueron normales y los de inhibina B indetectables (tabla 3).

El análisis molecular mostró en los 4 pacientes la presencia del gen determinante testicular *SRY*, responsable de la formación testicular y del fenotipo masculino, así como de otros marcadores del brazo corto del cromosoma Y.

En 3 de los pacientes, el estudio mediante FISH mostró que el material original del cromosoma Y se localizaba en los brazos cortos del cromosoma X, hallazgo que suele ser más frecuente en estos varones;

TABLA 2. Valoración clínica

| Paciente       | 1         | 2         | 3         | 4         |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Edad (años)    | 31        | 39        | 39        | 35        |
| Talla (cm)     | 170       | 172       | 165       | 175       |
| Peso (kg)      | 78        | 84        | 77        | 86        |
| Ginecomastia   | No        | No        | No        | No        |
| Vello corporal | Normal    | Normal    | Normal    | Normal    |
| Testículos     | Atróficos | Atróficos | Atróficos | Atróficos |

TABLA 3. Valoración hormonal

| Paciente             | 1     | 2     | 3     | 4     |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| FSH                  | 62,19 | 18,77 | 14,61 | 29,71 |
| LH                   | 25,84 | 15,49 | 11,31 | 17,8  |
| Inhibina B           | < 15  | < 15  | < 15  | < 15  |
| Estradiol            | 22    | 37    | 15    | 23    |
| Testosterona directa | 323   | 259   | 161   | 239   |
| SHBG                 | 34,2  | 19    | 22,6  | 21    |

FSH: folitropina; LH: lutropina; SHBG: globulina fijadora de las hormonas sexuales.

TABLA 4. Localización del gen *SRY*

| Paciente     | 1                           | 2                           | 3                           | 4                           |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Localización | Brazo largo del cromosoma 1 | Brazo corto del cromosoma X | Brazo corto del cromosoma X | Brazo corto del cromosoma X |

sin embargo, merece destacarse que en el cuarto paciente y de forma que puede considerarse excepcionalmente atípica<sup>11</sup>, el gen *SRY* se localizó en los brazos largos del cromosoma 1 (tabla 4).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Desde hace más de 50 años se relacionó la baja producción espermática a posibles factores cromosómicos, pero en los últimos años esta sospecha ha adquirido tal relevancia que creemos obligado el estudio cromosómico en todos los factores masculinos, especialmente si éstos presentan alguna severidad<sup>12</sup>. Así, se calcula la presencia de alteraciones cromosómicas en un 21,6% de los varones azoospermicos, en un 3,9% de los varones con recuentos espermáticos de  $1-10 \times 10^6$ /eyaculado y en un 2,2% de los varones con recuentos de  $21-40 \times 10^6$ /eyaculado<sup>13</sup>.

La incidencia de varones 46XX en la consulta de esterilidad (0,087%) es casi 20 veces superior a la observada en la población general (0,005%)<sup>1</sup>, la presencia de esta alteración cromosómica con frecuencia se asocia a ciertas alteraciones genitales, como criptorquidias, hipospadias e incluso, para algunos autores, con ginecomastia; sin embargo, en nuestra casuística ninguno de los 4 pacientes estudiados presentaba alteraciones aparentes, salvo la atrofia testicular, cuya detección es un hallazgo consecuente a su esterilidad primaria, que lógicamente genera su azoospermia.

Una vez más se evidencia que los valores bajos de testosterona son de difícil traducción clínica y que, con frecuencia, cursan con unos caracteres secundarios y hábitos sexuales que pueden catalogarse como normales, pero que tal vez puedan explicar la hipospermia presente en 3 de los 4 pacientes estudiados.

El denominador común de todos estos pacientes es la azoospermia de mal pronóstico terapéutico reproductivo y que hace aconsejable el posible recurso a técnicas de inseminación artificial con semen donante, así como la atrofia testicular.

La presencia o ausencia del gen *SRY* no resuelve ni de lejos las grandes incógnitas en este terreno, ya que desde hace ya 20 años que se sospecha que en la determinación del sexo gonadal parecen implicados más de 48 genes, 20 estarían ligados al cromosoma X, 22 al Y y 2 a cromosomas autonómicos. También se ha observado que 1 de cada 100.000 mujeres presenta

un cariotipo 46XY, algunas de ellas incluso con presencia del gen *SRY*; por el contrario, también se ha descrito algún caso de varón 46XX gen *SRY* negativo<sup>14,15</sup>, aunque lógicamente para establecer este diagnóstico es imprescindible un estudio exhaustivo de localizaciones anómalas o infrecuentes de este gen, como es el caso de uno de nuestros pacientes, antes de concluir su ausencia.

En la actualidad, se puede considerar el sexo desde diferentes prismas interpretativos:

- Cromosómico: determinado por los cromosomas sexuales del individuo y, fundamentalmente, por la presencia del gen *SRY*.

- Gonádico: determinado por el tejido que constituye las gónadas de dicho individuo.

- Genitosomático: determinado por el aspecto de sus genitales externos y su fenotipo, generalmente ambos muy ligados.

- Psíquico: determinado por la identificación sexual del propio individuo.

- Social: determinado por el que la sociedad atribuye a dicho individuo.

- Civil: determinado por el que se le atribuye a dicho individuo en el momento de su nacimiento y, por tanto, en su registro, lo que no siempre es tan fácil como cabría esperar.

Todos estos aspectos complejos, con importantes connotaciones, no tan sólo clínicas sino también psicosociales, incrementan el fascinante reto de la investigación en este complejo e interdisciplinario terreno de la medicina, obligando a un estudio completo de los pacientes con el fin de alcanzar un correcto diagnóstico<sup>16,17</sup> que ayude a paliar los inconvenientes del paciente afectado. No debemos olvidar que la población afectada no debe considerarse como algo excepcional, ya que 1 de cada 2.500 nacidos puede presentar algún tipo de ambigüedad genital.

## Bibliografía

1. De la Chapelle A. The etiology of maleness in a XX men. *Hum Genet.* 1981;58:105-16.
2. Polani PE, Adinolfi M. The H-Y antigen and its functions: a review and a hypothesis. *J Immunogenet.* 1983;10:85-102.
3. Margarit E, Coll MD, Oliva R, Gómez D, Sole A, Ballesta F. *SRY* transferred to the long arm of the chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite. *Am J Med Genet.* 2000;90:25-8.

4. Abbas N, McElreavey K, Leconiat M, Vilain E, Jaubert F, Berger R, et al. Familial case of a 46XX male and 46XX true hermaphrodite associated with a paternal-derived SRY-bearing X chromosome. *CR Acad Sci III*. 1993;316:375-83.
5. Ferguson-Smith MA, Lennox B, Mack WS, Stewart JS. Klinefelter's syndrome; frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet*. 1957;273:167-9.
6. Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 1966;2:475-6.
7. Vaiman D, Pailhoux E. Mammalian sex reversal and intersexuality: deciphering the sex-determination cascade. *Trends Genet*. 2000;16:488-94.
8. Espinosa TM, García J, Pérez C, Fernández T, Carvajal F, Tuero A. Trastornos de la diferenciación sexual: 20 años de experiencia. *Rev Int Androl*. 2007;5:218-25.
9. Wilson JD. Sexual differentiation of the gonads of the reproductive tract. *Biol Neonate*. 1989;55:322-30.
10. Jost A, Bozic B. Data on the differentiation of genital canals of rat fetus, studied in vitro. *CR Seances Soc Biol Fil*. 1951;145:647-50.
11. Queralt R, Madrigal I, Vallecillos MA, Morales C, Ballecà JL, Oliva R, et al. Atypical XX Male with the SRY gene at chromosome 1 and 1qter microdeletion. *Am J Med Genet*. (En prensa).
12. Bertini V, Simi P, Valetto A. Cytogenetic study of 435 subfertile men: incidence and clinical features. *J Reprod Med*. 2006; 51:15-20.
13. Kjesler B. Karyotype, meiosis and spermatogenesis a sample of men attending an infertility clinic. *Monogr Hum Genet*. 1966; 2:1-93.
14. Valetto A, Bertini V, Rapelini E, Simi P. A 46XX, SRY-negative man with complete virilization and infertility as the main anomaly. *Fertil Steril*. 2005;83:216-9.
15. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY and with infertility: Case report. *Hum Reprod*. 2001;4:717-8.
16. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959;183: 302-3.
17. Drop SL, Boehmer AL, Slijper PM, Nijman JM, Hazebroek FW, Niermeijer MF. Differential diagnosis and treatment of girls with 46XY-karyotype and androgen insensitivity syndrome. *Ned Tijdschr Genesk*. 2001;145:665-9.