

## 46 xx

Gastón Rey Valzacchi

Paciente de 32 años que es derivado para el estudio de infertilidad, presentando un espermograma con azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado). El paciente está en pareja desde hace cuatro años y buscando el embarazo desde hace un año y medio. La mujer tiene 28 años y los estudios de fertilidad que ha realizado al día de la fecha son normales.

El paciente no refiere antecedentes significativos, su desarrollo puberal fue normal y presenta función sexual normal. El examen físico evidencia un fenotipo masculino normal, 1.70 m de estatura y 79 kg de peso, distribución de vello normal, ausencia de ginecomastia, pene normal e hipotrofia testicular bilateral (volumen testicular 4 ml, valor normal > 15 ml).

Se solicita nuevo espermograma que confirma la azoospermia y en las determinaciones hormonales, la FSH está marcadamente elevada: 32 mUI/ml (VN: 1 a 8 mUI/ml), la testosterona en el límite inferior de la normalidad: 3.2 ng/ml (VN: 2.8 a 8 ng/ml) y la LH en el límite superior: 10 mUI/ml (VN: 2 a 12 mUI/ml).

Se solicita estudio genético (cariotipo en sangre periférica con técnica de bandeado) que muestra una constitución 46 XX (cariotipo femenino normal), el cual es reconfirmado. Con el fin de complementar el diagnóstico de reversión sexual (*sex reversal XX*) se solicita estudio por PCR del gen SRY (determinante de la diferenciación testicular), el cual resulta positivo.

Se explican al paciente las características del cuadro y la imposibilidad de que tenga espermatozoides a punto de partida de su cuadro genético, por lo cual la pareja ingresa en un plan de adopción.

**DISCUSIÓN**

La falta de espermatozoides en el eyaculado (azoospermia) puede deberse a una falla en la producción testicular (factor testicular: hipogonadismo hipergonadotrófico), a una falta de estimulación hormonal de los testículos (hipogonadismo hipogonadotrófico) o a una obstrucción de la vía espermática.

Ante la presencia en este paciente de un cuadro de hipogonadismo hipergonadotrófico (determinado por la hipotrofia testicular con niveles séricos de FSH altos) se pensó en un factor testicular, y dada la ausencia de antecedentes que pudiesen haber producido un daño gonadal (orquitis,

criptorquidia, traumatismos, quimioterapia, etc.) se consideró la posible etiología genética, por lo cual se solicitó el cariotipo que fue informado como femenino.

Este cuadro se denomina reversión sexual y aparece en la proporción de 1 en 20.000 nacimientos. Se caracteriza por una apariencia masculina, orientación sexual normal de varón, testículos pequeños con azoospermia y un cariotipo aparente de una mujer normal, debido a que erróneamente en la constitución cromosómica hay incorporado algún gen de la cascada de la diferenciación testicular. Casi el 70% de estos cuadros presentan el gen SRY que es el que dispara la cascada de eventos hacia la diferenciación masculina. Este gen está ubicado normalmente en la porción distal del brazo corto del cromosoma Y, adyacente a su región pseudoautosómica (Figura 1). Esta última región es la que normalmente se aparea con la región homónima del cromosoma X durante la meiosis de las células germinales masculinas (espermatoцитos), efectuando intercambio de material genético (*crossing over*). Si este intercambio se extiende un poco más, puede involucrar al gen SRY, de manera tal que queda incorporado en un cromosoma X (Figura 1). Si esto sucede, quedará constituido un espermatozoide que transporta un cromosoma X con un gen SRY incorporado. Si este espermatozoide fecunda, se constituirá un embrión 46 XX con un gen SRY que disparará durante el desarrollo embrionario la diferenciación testicular y consecuentemente el testículo producirá testosterona que inducirá la diferenciación de los genitales externos. Sin embargo, este individuo, que tendrá un desarrollo masculino normal, no podrá tener espermatozoides, ya que los genes relacionados con este proceso se hallan principalmente en el brazo largo del cromosoma Y, los cuales no están presentes en este cuadro.

Existen cuadros de reversión sexual sin SRY, debido presuntamente a la presencia o mutación de otros genes que intervienen en la cascada de diferenciación testicular (gen Z). A veces, estos últimos cuadros se asocian con alteraciones de la diferenciación genital como hipospadia, criptorquidia, etc.

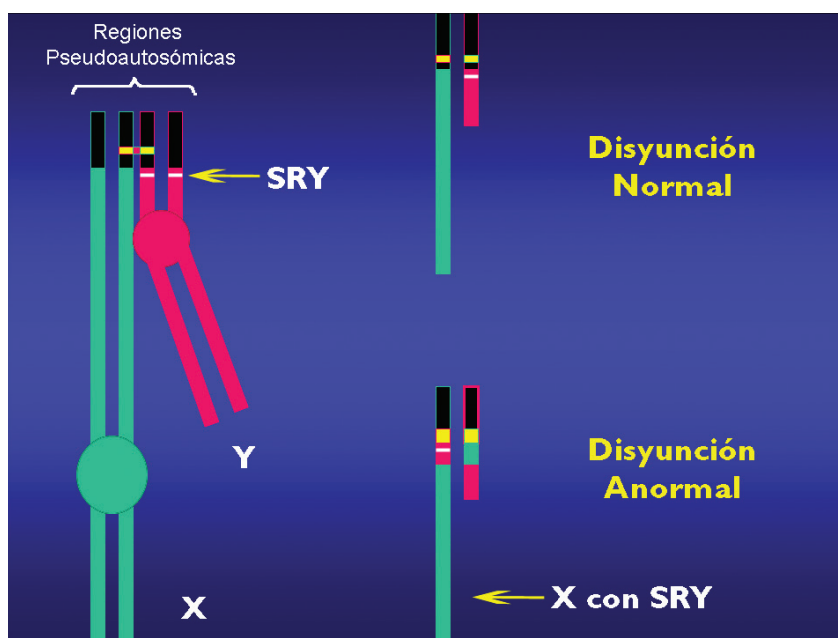
El cuadro de reversión sexual tiene coherencia entre la gónada y el fenotipo (masculino ambos), a diferencia del hermafroditismo, en el cual coexisten tejido ovárico y testicular, y de los pseudohermafroditismos, en los cuales hay un único y definido tipo de gónada, pero algunos elementos

del fenotipo no coinciden con el tipo gonadal del paciente. Respecto de la comunicación al paciente es importante que el genetista que realiza el diagnóstico y el asesoramiento y el médico especialista en reproducción que sigue al paciente tengan un discurso coherente entre ellos, tratando de no poner en duda la identidad sexual del paciente y explicándole básicamente que por un error genético una porción del cromosoma Y, responsable de la diferenciación en sentido masculino, se encuentra incorporado en otro cromosoma y que por esto todas las características son masculinas (presencia de testículos, conductos, próstata, genitales externos, virilización, conducta, etc.), salvo la posibilidad de formar espermatozoides.

### CONCLUSIÓN

La reversión sexual es una patología poco frecuente, caracterizada por una constitución cromosómica no acorde con el fenotipo. Habitualmente se diagnostica en pacientes que consultan por infertilidad, presentando un cuadro de azoospermia. La única forma de diagnosticarlo es por medio del estudio de cariotipo en sangre periférica, ya que el fenotipo suele ser masculino normal. Sus posibilidades reproductivas son nulas, debido a que no presentan los genes responsables de la espermatogénesis.

**Figura 1.** Esquema que muestra la disyunción normal y anormal del gen SRY, responsable de la cascada de eventos hacia la diferenciación masculina. El síndrome de reversión sexual corresponde al X con SRY (gen SRY erróneamente incorporado al cromosoma X).



### LECTURAS RECOMENDADAS

-Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):1995-2004.  
 -Bouayed Abdelmoula N, Portnoi MF, Keskes L, et al. Skewed X-chromosome inactivation pattern in SRY positive XX maleness: a case report and review of literature. *Ann Genet.* 2003;46(1):11-8.  
 -Kusz K, Kotecki M, Wojda A, et al.

Incomplete masculinisation of XX subjects carrying the SRY gene on an inactive X chromosome. *J Med Genet.* 1999;36(6):452-6.  
 -McElreavey K, Cortes LS. X-Y translocations and sex differentiation. *Semin Reprod Med.* 2001;19(2):133-9.  
 -Mittwoch U. Sex determination and sex reversal: genotype, phenotype, dogma and

semantics. *Hum Genet.* 1992;89(5):467-79.  
 -Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev.* 2004;16(5):561-72.  
 -Tomomasa H, Adachi Y, Iwabuchi M, et al. XX-male syndrome bearing the sex-determining region Y. *Arch Androl.* 1999;42(2):89-96.