

## ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

### Σύνδρομο αναστροφής φύλου (46,XX άρρεν) σε άνδρα με υπογονιμότητα

Το σύνδρομο αναστροφής φύλου 46,XX άρρεν ή σύνδρομο de la Chapelle είναι μια σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία που σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα. Άνδρας 39 ετών παραπέμφθηκε για κυτταρογενετικό έλεγχο λόγω πρωτοπαθούς υπογοναδισμού και υπογονιμότητας. Είχε φυσιολογικό φαινότυπο άρρενος, ήπια γυναικομαστία και μικρό μέγεθος όρχεων. Πραγματοποιήθηκε κλασικός καρυότυπος λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και περαιτέρω έλεγχος με μοριακές τεχνικές. Σε όλες τις μεταφάσεις παρατηρήθηκε καρυότυπος 46,XX. Οι τεχνικές PCR και FISH επιβεβαίωσαν την παρουσία δύο X χρωμοσωμάτων και αποκάλυψαν την παρουσία του γονιδίου SRY στο βραχύ σκέλος του ενός X χρωμοσώματος, καθώς και την πλήρη απουσία όλων των AZF γενετικών υποπεριοχών. Σύμφωνα με τα παραπάνω, άνδρες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό και φυσιολογικό φαινότυπο πρέπει να υποβάλλονται σε κλασικό καρυοτυπικό έλεγχο και στην περίπτωση καρυότυπου 46,XX σε περαιτέρω μοριακό έλεγχο για την ανίχνευση του γονιδίου SRY.

Το σύνδρομο αναστροφής φύλου (46,XX άρρεν) ή σύνδρομο de la Chapelle είναι μια σπάνια ανωμαλία με συχνότητα 1/20.000 γεννήσεις αρρένων.<sup>1</sup> Ανήκει στο ευρύτερο φάσμα των διαταραχών διαφοροποίησης του φύλου και η πρώτη περίπτωση περιγράφηκε το 1964 από τους de la Chapelle et al.<sup>2</sup>

Το μεγαλύτερο ποσοστό (80–90%) των αρρένων με 46,XX καρυότυπο είναι SRY (sex determining region Y) θετικοί, αλλά το γονίδιο καθορισμού του φύλου SRY έχει μετατοπιστεί συνήθως στο χρωμόσωμα X ή πιο σπάνια σε κάποιο αυτοσωμικό χρωμόσωμα.<sup>3,4</sup> Σε περίπου 10% των περιπτώσεων το γονίδιο SRY απουσιάζει (SRY αρνητικοί).<sup>3,4</sup>

Στην πλειοψηφία των ασθενών η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται μετά την εφηβεία. Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά του είναι υπεργοναδοτροπικός (πρωτοπαθής) υπογοναδισμός, υποπλασία των όρχεων, γυναικομαστία, αραιή τριχοφυΐα, υποσπαδία και υπογονιμότητα λόγω αζωοσπερμίας.<sup>3</sup>

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 39 ετών παραπέμφθηκε για κυτταρογενετικό έλεγχο λόγω πρωτοπαθούς υπογοναδισμού και υπογονιμότητας. Είχε ύψος 171 cm και ζύγιζε 70 kg. Η κλινική εξέταση έδειξε φυσιολογική ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του άρρενος

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(6):853–856  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(6):853–856

Ε. Κουβίδη,<sup>1</sup>  
Σ. Ζαχάκη,<sup>1</sup>  
Λ. Λάζαρος,<sup>1</sup>  
Κ. Μανωλά,<sup>2</sup>  
R. Dobrescu,<sup>3</sup>  
Χ. Τσιμέλα,<sup>1</sup>  
Ε. Καρανδρέα,<sup>1</sup>  
Ε. Καναβάκης,<sup>1</sup>  
Α. Μαύρου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genesis Genoma Lab, Γενετική Διάγνωση, Κλινική Γενετική και Έρευνα, Αθήνα

<sup>2</sup>Εργαστήριο Υγιοφυσικής, Ραδιοβιολογίας και Κυτταρογενετικής, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», Αθήνα

<sup>3</sup>Medsana Medical Center Srl, Bucharest, Ρουμανία

Sex reversal syndrome (46,XX male)  
in an infertile male

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρητηρίου

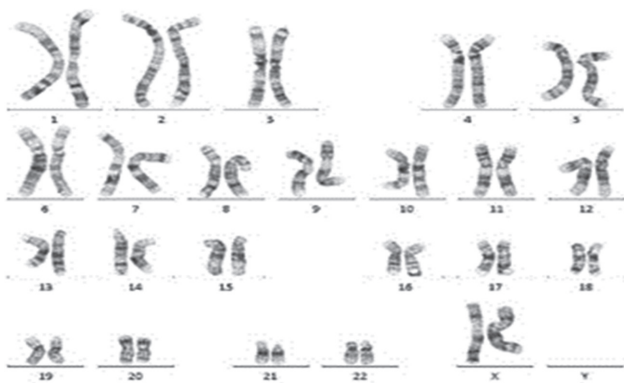
Αναστροφή φύλου  
Γονίδιο SRY  
46,XX άρρεν  
Υπογονιμότητα

Υποβλήθηκε 30.9.2021  
Εγκρίθηκε 16.10.2021

φύλου, μειωμένη libido, ήπια γυναικομαστία (πρώτου βαθμού) και όρχεις μικρού μεγέθους που βρίσκονταν μέσα στο όσχεο. Το υπερηχογράφημα όρχεων και η πυελική μαγνητική τομογραφία αποκάλυψαν αμφοτερόπλευρη ατροφία των όρχεων (μέγεθος <2 cm) με διάσπαρτες μικροασβεστοποιήσεις και η ανάλυση σπέρματος έδειξε αζωοσπερμία.

Ο ασθενής δεν ανέφερε ιστορικό κρυφορχίας, παρωτίτιδας ή έκθεσης σε χημικές ή τοξικές ουσίες που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον υπογοναδισμό. Ο ενδοκρινολογικός έλεγχος κατέδειξε πρωτοπαθή υπογοναδισμό: αυξημένα επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH=47 mIU/mL, φυσιολογικές τιμές: 1–13 mIU/mL) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH=28,5 mIU/mL, φυσιολογικές τιμές: 1–9 mIU/mL), ενώ τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης ήταν φυσιολογικά (6 ng/mL, φυσιολογικές τιμές 3–12 ngr/mL), αλλά μετά από θεραπεία. Οι τιμές της προλακτίνης και των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου ήταν φυσιολογικές.

Η κυτταρογενετική ανάλυση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος πραγματοποιήθηκε με κλασικές κυτταρογενετικές μεθό-



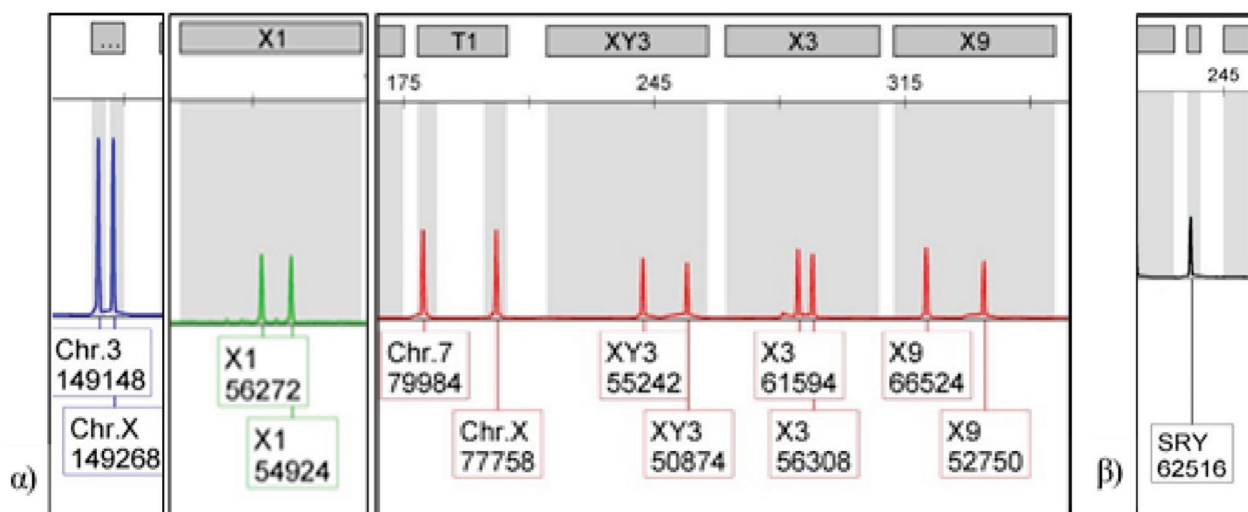
Εικόνα 1. Καρυότυπος 46,XX.

δους και αποκάλυψε καρυότυπο 46,XX (εικ. 1). Η ταχεία ανίχνευση των ανευλοειδιών των χρωμοσωμάτων 13, 18, 21, X και Y με QF-PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction, Deyser compact v3 Kit, CE-IVD) επιβεβαίωσε την παρουσία δύο χρωμοσωμάτων X και αποκάλυψε την ταυτόχρονη παρουσία του γονιδίου SRY (εικ. 2). Ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) με ειδικά σημασμένους ανιχνευτές για το γονίδιο SRY και το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος X (MetaSystems, Altlussheim, Germany) έδειξε ότι το γονίδιο SRY έχει μετατοπιστεί στο βραχύ σκέλος του ενός X χρωμοσώματος (εικ. 3). Η παρουσία του γονιδίου SRY και η πλήρης απουσία όλων των AZF (Azoospermia factor) γενετικών υποπεριοχών ανιχνεύτηκαν με μια ειδική αντίδραση PCR που ελέγχει STS δείκτες σε ολόκληρη την περιοχή AZF, η οποία έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Ανδρολογίας (EAA) και το European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

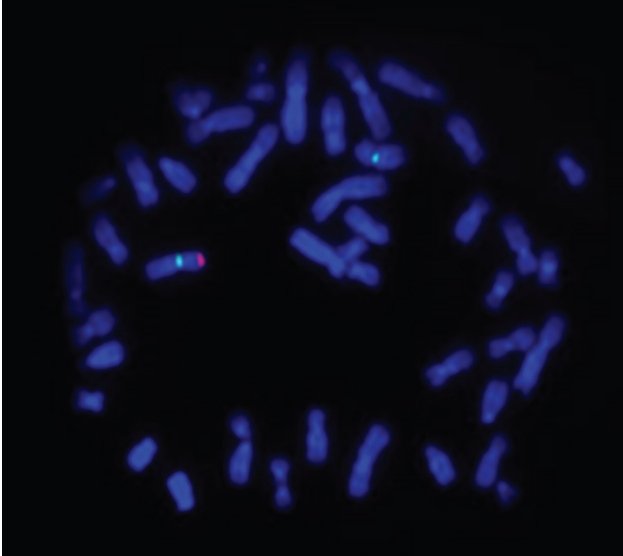
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο αναστροφής φύλου 46,XX στους άνδρες είναι μια από τις πλέον σπάνιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου και ευθύνεται για το 2% περίπου των περιπτώσεων ανδρικής υπογονιμότητας.<sup>1</sup> Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί πολύ λίγες περιπτώσεις του συνδρόμου, με τις περισσότερες να είναι σποραδικές.<sup>1</sup>

Η κλινική εικόνα των ανδρών με καρυότυπο 46,XX μπορεί να είναι ετερογενής και περιλαμβάνει άνδρες με φυσιολογικό φαινότυπο, άνδρες με αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα και άνδρες με αληθή ερμαφροδιτισμό.<sup>5</sup> Οι 46,XX άνδρες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως Y-θετικοί ή Y-αρνητικοί, ανάλογα με την παρουσία ή όχι αλληλουχιών του χρωμοσώματος Y.<sup>6</sup> Η προέλευση του συνδρόμου



Εικόνα 2. Η τεχνική QF-PCR (α) επιβεβαίωσε την παρουσία των δύο φυλετικών χρωμοσωμάτων X, ενώ (β) αποκάλυψε την ταυτόχρονη παρουσία του γονιδίου SRY.



**Εικόνα 3.** Η ανάλυση με FISH έδειξε δύο πράσινα σήματα (κεντρομερίδιο του X) και ένα κόκκινο σήμα (*SRY*) πάνω στο ένα X χρωμόσωμα.

μπορεί να υπόκειται σε τρεις πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς: (α) Μετατόπιση αλληλουχιών του Y χρωμοσώματος, περιλαμβανομένου του γονιδίου *SRY* σε ένα χρωμόσωμα X ή σπανιότερα σε αυτοσωμικό χρωμόσωμα (*SRY*-θετικοί), (β) μετάλλαξη άλλου γονιδίου που συμμετέχει στο μονοπάτι καθορισμού των όρχεων και επάγει τη διαφοροποίησή τους (π.χ. *SOX3*, *SOX9*, *SOX10*, *DAX1*, *WNT4*, *WT1*, *FGF9*, *RSP01*, *SF1*) στους *SRY* αρνητικούς XX άνδρες και (γ) μη ανιχνεύσιμο (cryptic-hidden) μωσαϊκισμό του Y χρωμοσώματος.<sup>6,7</sup>

Περίπου το 80–90% των ανδρών με καρυότυπο 46,XX είναι *SRY* θετικοί. Το γονίδιο *SRY* που φυσιολογικά εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος Y (Yp11.2) κωδικοποιεί τον παράγοντα καθορισμού των όρχεων και είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του άρρενος φύλου κατά την εμβρυϊκή ζωή.<sup>8</sup> Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι 46,XX *SRY* θετικοί άνδρες παρουσιάζουν ποικίλα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και η ποικιλομορφία αυτή μπορεί να σχετίζεται με το μέγεθος του Y χρωμοσωμικού υλικού που μετατοπίζεται στο X χρωμόσωμα, το πρότυπο αδρανοποίησης του X χρωμοσώματος, τη διαφοροποίηση της έκφρασης ενός γονιδίου λόγω αλλαγής θέσης (position effect) ή την παρου-

σία ενός άλλου Y-συνδεδεμένου γονιδίου, το οποίο μπορεί να διαδραματίζει κάποιον ρόλο στη φυλετική ανάπτυξη του άρρενος στο μετατοπισμένο τμήμα.<sup>9</sup> Το 85% των εν λόγω ανδρών έχουν φυσιολογικό φαινότυπο κατά τη γέννηση και η διάγνωσή τους γίνεται συνήθως μετά την εφηβεία, λόγω υπογοναδισμού, γυναικομαστίας ή και υπογονιμότητας.<sup>6</sup> Στην παρούσα περίπτωση, ο εξεταζόμενος είχε φυσιολογικό φαινότυπο άρρενος και η διάγνωση του συνδρόμου τέθηκε στην ενήλικη ζωή λόγω υπογονιμότητας, γυναικομαστίας και μικρού μεγέθους όρχεων.

Συνήθως το γονίδιο *SRY* έχει μετατοπιστεί στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος του φύλου X, ως αποτέλεσμα του ανασυνδυασμού μεταξύ των ψευδοαυτοσωμικών περιοχών των βραχέων σκελών των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y κατά την πατρική μείωση.<sup>3,10</sup> Στο συγκεκριμένο περιστατικό, με τη χρήση των μοριακών τεχνικών PCR και FISH, διαπιστώθηκε η παρουσία του γονιδίου *SRY* στο βραχύ σκέλος του X χρωμοσώματος. Η παρουσία του εν λόγω γονιδίου εξηγεί και τον φυσιολογικό φαινότυπο άρρενος του εξεταζόμενου.

Η πλειοψηφία των 46,XX *SRY* θετικών ανδρών είναι αζωοσπερμικοί και κατ'επέκταση υπογόνιμοι, λόγω της απουσίας των υπεύθυνων για τη σπερματογένεση AZFa, AZFb και AZFc γενετικών υποπεριοχών που βρίσκονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος Y. Στον συγκεκριμένο ασθενή, με την τεχνική PCR διαπιστώθηκε η έλλειψη όλων των AZF υποπεριοχών, γεγονός που δικαιολογεί την αζωοσπερμία.<sup>4</sup>

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, οι έφηβοι και οι ενήλικες άνδρες με φυσιολογικό φαινότυπο και πρωτοπαθή υπογοναδισμό πρέπει να υποβάλλονται σε κλασικό καρυοτυπικό έλεγχο. Στους άνδρες με καρυότυπο 46,XX είναι απαραίτητο να διενεργηθεί περαιτέρω μοριακή ανάλυση για την ανίχνευση του γονιδίου *SRY*. Η χορήγηση ανδρογόνων (τεστοστερόνη) αποτελεί την κύρια θεραπευτική στρατηγική. Είναι απαραίτητη η συνεργασία πολλών ειδικών για τη διαχείριση τέτοιων περιστατικών. Επί πλέον, λόγω της υπογονιμότητας, απαιτείται κατάλληλη γενετική συμβουλευτική, καθώς οι μόνες επιλογές που έχουν προκειμένου να αποκτήσουν παιδί είναι η δωρεά σπέρματος ή η υιοθεσία.

## ABSTRACT

### Sex reversal syndrome (46,XX male) in an infertile male

E. KOUVIDI,<sup>1</sup> S. ZACHAKI,<sup>1</sup> L. LAZAROS,<sup>1</sup> K. MANOLA,<sup>2</sup> R. DOBRESCU,<sup>3</sup> H. TSIMELA,<sup>1</sup>  
I. KARANDREA,<sup>1</sup> E. KANAVAKIS,<sup>1</sup> A. MAVROU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genesis Genoma Lab, Genetic Diagnosis, Clinical Genetics and Research, Athens, <sup>2</sup>Laboratory of Health Physics, Radiobiology and Cytogenetics, "Demokritos" National Center for Scientific Research (NCSR), Athens, Greece, <sup>3</sup>Medsana Medical Center Srl, Bucharest, Romania

*Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(6):853–856*

46,XX male sex reversal syndrome, or de la Chapelle syndrome, is a rare chromosomal abnormality related to male infertility. A 39-year-old male was referred for cytogenetic analysis because of primary hypogonadism and infertility. He had a normal male phenotype, mild gynecomastia and small testicles. Conventional cytogenetic analysis was performed on peripheral blood lymphocytes, and further investigation followed using molecular techniques. Karyotypic analysis showed a 46,XX karyotype in all metaphases examined. Polymerase chain reaction (PCR) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) techniques confirmed the presence of two X chromosomes and revealed the presence of the sex-determining region Y (*SRY*) gene on the short arm of one X chromosome, and the absence of all azoospermia factor (*AZF*) genetic regions. It is evident that men with primary hypogonadism and normal phenotype should undergo conventional cytogenetic analysis and, in the case of a 46,XX karyotype, further molecular testing should follow for the detection of the *SRY* gene.

**Key words:** 46,XX male, Infertility, Sex reversal, *SRY* gene

## Βιβλιογραφία

1. DE LA CHAPELLE A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981, 58:105–116
2. DE LA CHAPELLE A, HORTLING H, NIEMI M, WENNSTRÖM J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand* 1964, 175(Suppl 412):25–28
3. ERGUN-LONGMIRE B, VINCI G, ALONSO L, MATTHEW S, TANSIL S, LINSU K ET AL. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005, 18:739–748
4. VORONA E, ZITZMANN M, GROMOLL J, SCHÜRING AN, NIESCHLAG E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:3458–3465
5. WU QY, LI N, LI WW, LI TF, ZHANG C, CUI YX ET AL. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46,XX testicular disorder of sex development with *SRY*-positive. *BMC Urol* 2014, 14:70
6. ZENTENO-RUIZ JC, KOFMAN-ALFARO S, MÉNDEZ JP. 46,XX sex reversal. *Arch Med Res* 2001, 32:559–566
7. LI JH, HUANG TH, JIANG XW, XIE QD. 46,XX male sex reversal syndrome. *Asian J Androl* 2004, 6:165–167
8. SINCLAIR AH, BERTA P, PALMER MS, HAWKINS JR, GRIFFITHS BL, SMITH MJ ET AL. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990, 346:240–244
9. GUNES S, ASCI R, OKTEN G, ATAC F, ONAT OE, OGUR G ET AL. Two males with *SRY*-positive 46,XX testicular disorder of sex development. *Syst Biol Reprod Med* 2013, 59:42–47
10. McELREAVEY K, CORTES LS. X-Y translocations and sex differentiation. *Semin Reprod Med* 2001, 19:133–139

*Corresponding author:*

E. Kouvidi, 302 Kifisias Ave., 152 32 Chalandri, Attica, Greece  
e-mail: ekouvidi@genlab.gr