

8. Young RH, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors associated with Cushing's syndrome: a report of three cases. *Int J Gynecol Patol.* 1987;6:40-8.
9. Parsons V, Rigby B. Cushing's Syndrome associated with adenocarcinoma of the ovary. *Lancet.* 1958;272:992-4.
10. Nichols J, Warren JC, Mantz FA. ACTH-like excretion from carcinoma of the ovary: the clinical effect of m,p'-DDD. *J Am Med Assoc.* 1962;182:713-8.

*Sección de Endocrinología y Nutrición,  
Complejo Asistencial Universitario de León,  
Spain*

\* Corresponding author.

*E-mail addresses: Mdballesteros@telefonica.net,  
dballesteros@saludcastillayleon.es  
(M.D. Ballesteros-Pomar).*

Maria D. Ballesteros-Pomar\*, Alfonso Vidal-Casariago

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.04.004>

## Anomalías de la diferenciación sexual. Síndrome del varón XX



### Sexual differentiation anomalies. XX male syndrome

El síndrome del varón XX fue descrito por primera vez por De la Chapelle en el año 1964, y lo denominó «inversión del sexo en la mujer»; describía pacientes con fenotipo e identificación psicosexual masculina en los que la gónada era de tipo testicular, sin evidencia microscópica ni macroscópica de tejido ovárico y cariotipo 46,XX<sup>1</sup>.

Su frecuencia es muy baja (1/20.000 recién nacidos vivos). Se lo conoce como síndrome del varón XX y actualmente se engloba dentro de las anomalías de la diferenciación sexual, un grupo de enfermedades en las que se produce un defecto en el desarrollo fetal normal del sexo genético, del sexo gonadal y/o de los genitales externos<sup>2</sup>.

El síndrome del varón XX consiste en una discordancia entre el fenotipo, que es masculino, y el cariotipo femenino. En la diferenciación sexual que ocurre entre la quinta y séptima semana de desarrollo embrionario, en estos pacientes, la hormona antimulleriana (AMH) es suficiente para inhibir el desarrollo de las estructuras mullerianas, con una diferenciación completa de los derivados wolffianos y una adecuada masculinización de los genitales externos. La espermatogénesis es muy deficiente o no existe, por lo que son pacientes infértiles; sin embargo, las células de Leydig tienen un desarrollo variable, y producen andrógenos suficientes para asegurar una marcada virilización pospuberal<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes presentan un fenotipo masculino normal, aunque se ha descrito hipospadias, criptorquidia y genitales ambiguos en un 10-15% de los casos. El diagnóstico se establece en la edad puberal, cuando aparecen las manifestaciones clínicas y analíticas más frecuentes: ginecomastia, hipogonadismo, menor longitud peneana e infertilidad por oligoespermia o azoospermia. La talla suele ser normal, así como el desarrollo psicomotor y la capacidad intelectual<sup>4</sup>.

Con respecto a la actitud tras el diagnóstico, se realiza un seguimiento periódico, más estrecho en la pubertad y se ofrece cirugía reparadora y apoyo psicológico.

Presentamos el caso de un lactante que es remitido al mes de vida por hipospadias balánico, primer dedo supernumerario y agenesia de segundo dedo en ambas manos. El resto de la exploración física era normal, así como la explo-

ración genital, con bolsa escrotal bien desarrollada, testes en bolsas escrotales de 2 cc de volumen y pene de 2,9 cm de longitud (P50 para su edad), grosor normal y capacidad eréctil. No tenía antecedentes personales ni familiares de interés. Debido a las anomalías físicas descritas se solicitó un cariotipo, que resultó ser 46,XX, sin detección de gen SRY por técnica FISH (46,XX;SRY(-)). Se realizó estudio hormonal incluyendo AMH, precursores de la testosterona (5-DHT; 17-OH progesterona; 17-OH pregnenolona), LH y FSH; los niveles séricos basales fueron normales para el sexo masculino. También la ecografía y RMN abdominal y pélvicas resultaron normales para un varón. El diagnóstico fue de anomalía de la diferenciación sexual tipo síndrome del varón XX, sin detectar gen SRY. En este punto se debe ampliar el estudio genético.

El síndrome del varón XX es una anomalía muy poco frecuente (de 1 a 9 casos por cada 1.000.000 de varones) y de difícil diagnóstico antes de la pubertad o edad adulta, debido a la escasez o ausencia de manifestaciones físicas. Podemos sospecharlo ante un recién nacido con hipospadias perineal y criptorquidia. En nuestro caso el diagnóstico fue fortuito, al solicitarse un cariotipo por las anomalías observadas en ambos dedos, más hipospadias.

La sospecha clínica surge con la exploración física, apoyada por el estudio hormonal. El diagnóstico de certeza es genético, dado por el hallazgo del cariotipo 46,XX.

En la diferenciación sexual el sexo genético determina el sexo gonadal a partir de la 6.ª semana de gestación. La gónada indiferenciada tiende espontáneamente al sexo femenino. La masculinización se inicia por acción del factor de desarrollo testicular (TDF), codificado por el gen SRY, que dará origen a la diferenciación del cordón seminífero, que contiene las células pre-Sertoli (productoras de AMH) y las espermatogonias. AMH determina la desaparición de los conductos de Müller (y la consecuente ausencia de trompas de Falopio, útero y vagina), mientras que los andrógenos producidos por las células de Leydig determinarán la diferenciación de los conductos de Wolf hacia epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales. La producción disminuida de testosterona testicular en los casos con hipogonadismo ocasiona en algunos pacientes las anomalías de los genitales externos.

La producción de AMH por las células de Sertoli en los testículos permanece alta durante la infancia, pero se reduce a niveles bajos durante la pubertad y la adultez. En los últimos años, la determinación de AMH se emplea ampliamente para evaluar la presencia y función testicular en niños con condiciones hermafroditas o con genitales ambiguos<sup>5</sup>.

En cuanto al gen *sex-determining region Y* (SRY), crítico para la diferenciación sexual hacia sexo masculino, se localiza en el brazo corto del cromosoma Y. En la mayoría de los casos de varón XX se produce una translocación en la meiosis entre los cromosoma X e Y, y el gen SRY se localiza en el cromosoma X. Sin embargo, en otras ocasiones no se identifica este gen; en estos casos existen varias hipótesis para explicar la diferenciación sexual masculina; se atribuye a mutaciones en alguno de los más de 50 genes que participan, además de los cromosomas sexuales, en la diferenciación sexual, o bien a un síndrome de Klinefelter (47,XXY) con posterior pérdida del cromosoma Y cuando ya se hubiera iniciado la virilización<sup>6</sup>.

El gen SOX9 es un factor de transcripción esencial para el desarrollo sexual y esquelético, y su alteración puede provocar desde alteraciones exclusivamente óseas a la combinación de anomalías de la diferenciación sexual y esqueléticas. Se han descrito reordenamientos en la región del gen SOX9, tales como la duplicación en la región Xq26, o traslocaciones balanceadas t(17:20) (q24.3;q11.2) y t(7:17) (p13;q24), que se han asociado a reversión sexual y alteraciones esqueléticas<sup>7,8</sup>. El gen SOX3 comparte las mismas funciones que el gen SRY; las mutaciones que producen alteraciones en este gen o su sobreexpresión pueden provocar la diferenciación hacia el sexo masculino en individuos con una dotación cromosómica 46,XX<sup>9</sup>.

El tratamiento del síndrome del varón XX consiste en la cirugía reparadora de la ginecomastia, del hipospadias, y de la criptorquidia mediante descenso testicular y orquidopexia, e incluso prótesis testiculares. Cada vez se realiza con más frecuencia el diagnóstico prenatal de estas anomalías<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. De la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet.* 1972;24:71–105.
2. Audí Parera L, Gracia Bouthelie R, Castaño González L, Carrascosa Lezcano A, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, et al. Anomalías de la diferenciación sexual; Protocolos diagnósticos-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. 2011;1:1–12.

3. Nistal M, García-Fernández E, Mariño-Enríquez A, Serrano A, Regadera J, González-Peramato P. Diagnostic value of the gonadal biopsy in the disorders of sex development. *Actas Urol Esp.* 2007;31:1056–75.
4. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility. *Hum Reprod.* 2001;16:717–8.
5. Audí L, Vicens-Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2.ª edición Madrid: DOYMA; 2000. p. 775–96.
6. Pozo Román J, Argente Oliver J. Trastornos del desarrollo sexual. En: Pallardo Sánchez LF, Lucas Morante T, Marazuela Azpiroz M, Rovira Loscos A, editores. *Endocrinología clínica.* 2.ª edición Madrid: Díaz de Santos; 2010. p. 176–89.
7. Fonseca AC, Bonaldi A, Bertola DR, Kim CA, Otto PA, Vianna-Morgante AM. The clinical impact of chromosomal rearrangements with breakpoints upstream of the SOX9 gene: Two novel de novo balanced translocations associated with acampomelic campomelic dysplasia. *BMC Med Genet.* 2013;14–50.
8. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46, XX developmental testicular disorder. *N Engl J Med.* 2011;364:91–3.
9. Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, et al. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011;121:328–41.
10. Margarit E, Soler A, Carrió A, Oliva R, Costa D, Vendrell T, et al. Molecular, cytogenetic, and clinical characterisation of six XX males including one prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1998;35:727–30.

Macarena Moreno Balsera\*, María del Mar Romero Pérez y José Antonio Bermúdez de la Vega

Sección de Endocrinología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: macarena\_mb@hotmail.com (M. Moreno Balsera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.03.003>

## Cetoacidosis como inicio de diabetes mellitus tipo 1 B en una paciente con síndrome de Turner



### Ketoacidosis as a debut to type 1 B diabetes mellitus in a patient with Turner's syndrome

En el síndrome de Turner (ST) la tasa de mortalidad se encuentra 3 veces aumentada con respecto a la población con cariotipo normal. Esto se explica en parte por una mayor incidencia de diabetes mellitus (DM) y de enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. Existe un riesgo aumentado de desarrollar tanto DM tipo 2 (riesgo relativo 4,4) como DM

tipo 1 (DM1) (riesgo relativo 11,6) respecto a la población general<sup>2</sup>. Sin embargo, el desarrollo de una DM franca durante la edad pediátrica es excepcional, y se suele asociar más al tratamiento con GH u hormonas sexuales<sup>2,3</sup>.

Se presenta el caso inusual de una paciente de 2 años con DM1 de origen no autoinmune, en la que se diagnostica ST. Se han descrito pocos casos de ST con desarrollo de DM1 en la infancia<sup>3–6</sup>, siendo este el caso más joven conocido.

Niña de 2 años y 4 meses de origen rumano con poliuria, polidipsia y estancamiento ponderal de 2 semanas de evolución. Pesa 8,100 kg (–3,6 SDS) y mide 77,5 cm (–3,8 SDS). Presenta un fenotipo peculiar, con pabellones auriculares antevortidos y de implantación baja, ligero hipertelorismo e hipoplasia del maxilar inferior. Se detectan hiperglucemia (682 mg/dl) y acidosis metabólica (pH 7,13, pCO<sub>2</sub> 20 mm Hg,