

## LE SYNDROME DU 46, XX MALE AVEC ABSENCE DU GENE SEX-DETERMINING REGION OF Y (SRY) CHROMOSOME, A PROPOS D'UN CAS.

### *Syndrome Of 46, XX Male With Sex-Determining Region Of Y (SRY) Chromosome Missing, Bilateral Gynecomastia And Complete Virilization: About A Case.*

Mariko ML<sup>a,b</sup>, Sow DS<sup>a</sup>, Koné A<sup>a</sup>, Traoré M<sup>c</sup>, Sidibé AT<sup>a</sup>, Touraine P<sup>d</sup>.

<sup>a</sup> Service Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital du Mali, Bamako, Mali; <sup>b</sup> Unité Endocrinologie-Diabétologie, service de médecine, Hôpital de Sikasso, Mali; <sup>c</sup>Service de cytogénétique et de biologie de la reproduction, INRSP, Bamako, Mali; <sup>d</sup>Service Endocrinologie de la reproduction et des Pathologies gynécologiques Rares, Pitié Salpêtrière, IE3M, Paris, France.

**\*Auteur correspondant :** Dr MARIKO Mohamed Lamine – Endocrinologue à l'Hôpital de Sikasso - Mali. Adresse Mail: medlamine15@gmail.com Tel : 0022379167053/62229255

### RESUME

La dysgénésie gonadique à SRY absent (négatif) est l'ensemble des manifestations clinico-biologiques liées à l'absence de développement des testicules chez l'homme. Les auteurs rapportent le premier cas de dysgénésie gonadique type 46, XX male à SRY Négative avec gynécomastie documenté au Mali. Observation : Il s'agissait d'un jeune garçon de 15 ans, avec antécédents d'un frère sourd-muet, sans consanguinité familiale, qui a consulté pour gynécomastie bilatérale marquée. Devant l'hypogonadisme hypergonadotrope objectivé sur le bilan hormonal, une étude cytogénétique réalisée en France a montré un caryotype à 46, XX isch Yp 11,3 à SRY Négative. La prise en charge repose sur une assistance psychologique, le traitement substitutif en testostérone et la chirurgie réparatrice des malformations uro-génitales. Conclusion : Le diagnostic du syndrome 46, XX mâle est rare et le diagnostic est cytogénétique. Le coût et l'accessibilité de cette technique au Mali rendent le diagnostic difficile et la prise en charge inefficace. **Mots-clés :** Syndrome du 46 XX mâle, Sry négative, Gynécomastie, Virilisation complète.

### SUMMARY

Absent SRY gonadal dysgenesis (negative) is the set of clinical and biological manifestations linked to the lack of development of the testes in humans. Authors report the first case of gonadal dysgenesis SRY-negative 46, XX male with gynecomastia documented in Mali. Case observation: This is a 15 years old boy of a deaf-mute brother, no family consanguinity. He was referred to the hospital because of severe bilateral gynecomastia. Hypergonado-tropic hypogonadism condition was investigated by hormonal laboratory assessment and the result of cytogenetic analysis carried out in France revealed a karyotype SRY-negative 46, XX isch Yp11, 3. The patient received psychological assistance and substitutive treatment based on testosterone. Reconstructive surgery was also conducted to correct urogenital malformations. Conclusion: Diagnosis of 46, XX male syndrome is rare and need cytogenetic analysis. In Mali, cost and availability of this technique make diagnosis difficult and care inadequate for patients. **Keywords:** 46, XX male syndrome, Sry negative, Gynecomastia, Complete virilization.

### INTRODUCTION

Les troubles du développement sexuel autre fois qualifiés d'hermaphrodisme, d'ambiguïté sexuelle ou encore d'inter-sexe ont changé d'appellation suite aux avancements médico-psycho-sociaux et la pression des groupes de sujets atteints aux Etats-Unis. C'est désormais la désignation anglo-saxonne qui prévaut « Disorders of Sexual Development » (DSD) ou française « Anomalie de la Différenciation Sexuelle » (ADS) depuis que la nouvelle classification de Chicago est établie [1]. Ces anomalies du développement sexuel 46, XX chez l'homme sont très rares dans la population générale avec une prévalence mal connue, estimée à 1/20000 [1, 2, 3]. L'étiologie n'est retrouvée actuellement que dans environ 50% des cas [4].

Le gène SRY, en anglais désigne le Sex-determining Region of Y chromosom, notamment un gène porté par le bras court du chromosome Y, uniquement présent chez les hommes. C'est un facteur de transcription

de la famille de la protéine SOX responsable du développement des testicules [5].

La dysgénésie gonadique à SRY absent (négatif) est l'ensemble des manifestations clinico-biologiques liées à l'absence de développement des testicules chez l'homme. Elles constituent l'un des plus grands challenges de l'endocrinologie pédiatrique et de la génétique moléculaire [11]. Les anomalies du développement des testicules sont habituellement diagnostiquées en périnatal mais leurs découverte après la puberté pose de sérieux problèmes médico-chirurgicaux dont la prise en charge nécessite une collaboration pluridisciplinaire associant un Endocrinologue, un urologue, un généticien et un psychologue [2, 3].

Nous rapportons le cas d'un patient de 15 ans reçu en consultation pour gynécomastie bilatérale chez qui les explorations biologiques et cytogénétiques ont conclu à une ADS secondaire à une translocation du chromosome X avec absence du gène SRY.

### OBSERVATION

Patient de 15 ans; frère Sourd-muet, qui consulte pour un développement bilatéral des seins depuis 3 ans. A l'examen physique, on note gynécomastie bilatérale sans galactorrhée (Figure 1), la présence d'un hypospadias sur la face postérieure du pénis mesurant 4 sur 1cm (Figure 2); les testicules atrophiés estimés à 2 ml à gauche et 3 ml à droite sur mesure à l'orchidomètre de Prader; Pilosité pubienne et axillaire bien fournies (stade P4).

Le bilan hormonal réalisé montrait un profil d'hypogonadisme hypergonadotrope : Hormone Lutéinisante (LH) : 16,4 UI/L (VN : 0 - 2 UI/L); Hormone Folliculo-stimulante (FSH) à 22,7 UI/L (VN : 0 - 4 UI/L); Testostérone totale 0,4 ng/ml (VN: 2 - 6,9 ng/ml); Testostérone Biodisponible: 0,1 ng/ml (VN: 0,7 - 2,2 ng/ml); Testostérone Libre: 5 pg/ml (VN: 13- 40 pg/ml ); Estradiol: 40,55 pg/ml (VN: < 87 pg/ml );Hormone antimüllérienne (AMH) : 1,30 ng/ml (VN: 4,2 - 84 ng/ml ); La prolactine: 11 µg/l (VN: 4 -15 µg/l). Le bilan cyto-génétique a montré une formule chromosomique à 46, XX avec translocation sur le bras court 11.3 du chromosome Y confirme la dysgénésie gonadique à caryotype 46, XX isch Yp 11.3 avec la recherche de SRY Négative. Le spermogramme n'a pas été réalisé compte tenu de l'âge du patient et du contexte social. L'échographie testiculaire montrant une hypotrophie testiculaire bilatérale mesurant 22 x15 x 11 mm testicule droit avec présence d'un kyste centro-testiculaire de 0,2 ml et 17 x 11 x 10 mm testicule gauche. A l'échographie abdomino-pelvienne, présence d'un lambeau tissulaire dans le détrusor de 19 x 10 mm évoquant un reliquat utérin.

Par rapport à la prise en charge, après le soutien psychologique et l'orientation sexuelle obtenue à travers les différentes consultations de suivi psychologique, le patient a bénéficié d'une mastectomie totale avec chirurgie réparatrice de son hypospadias et a été mis sous énanthane de testostérone 250 mg en intramusculaire tous les trois mois avec un suivi endocrinologique régulier en consultation.

### DISCUSSION

La première observation d'un patient à phénotype masculin avec un caryotype à 46, XX mâle a été rapportée en 1964 par De la Chapelle et al [1, 3, 6]. Bien que ces cas soient souvent sporadiques [4], certains formes familiales ont été également rapportées dans la littérature [7]. L'incidence de ce syndrome est évaluée à 1 pour 20.000 à 25.000 naissances masculines vivantes [6, 8]. Selon Vorona et al, 100 cas ont été signalés entre 1996 et 2006 dans le monde entier [1]. Les anomalies génétiques sont responsables de 10 à 15% des infertilités masculines sévères. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la survenue du syndrome du 46, XX mâle [5,11] : Le premier mécanisme évoqué est une translocation du gène SRY sur le chromosome X ou sur un autosome. Le second mécanisme est soit une mutation d'un chromosome X par surexpression des gènes entraînant la différenciation des testicules ou une mutation par surexpression de gènes autosomiques. Le troisième mécanisme évoqué est

dû soit à la présence d'une discrète mosaïque du chromosome Y seulement dans les gonades [9].

Les mâles à 46, XX peuvent être classés en deux groupes en fonction de la présence (90% des cas) ou l'absence (10% des cas) du gène SRY [9, 10]. La translocation du chromosome Y, comprenant le locus SRY sur le chromosome X est due à la recombinaison lors de la méiose paternelle qui peut être facilement démontrée par la technique d'Hybridation Fluorescente in situ (FISH) ou par la Réaction de Polymérisation par chaîne (PCR) dans 90% des cas [4, 11, 12]. Les organes génitaux externes (OGE) et lamasculinisation sont habituellement normaux chez les mâles 46, XX SRY-positifs [13]. Avant la puberté, il n'y a pas de signe clinique sauf la cryptorchidie et donc les mâles 46, XX avec SRY-positif sont généralement diagnostiqués à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte suite à des analyses chromosomiques effectuées dans le cadre d'une infertilité et / ou de petits testicules [14].

Les mâles 46, XX avec SRY-négatif peuvent être diagnostiqués juste après la naissance en raison de l'insuffisance de virilisation des OGE [13]. Bien que la virilisation incomplète des OGE soit commune chez les mâles 46,XX à SRY-négatif, une masculinisation complète et une apparence normale des OGE peuvent aussi être vues [7] comme c'est le cas chez notre patient avec un score de virilisation coté à IV ; une série de deux cas avec une virilisation complète et la présence des deux testicules en place a été rapportée par Fath Y. Dorsey et al [10]. La présence d'un lambeau tissulaire à l'échographie pelvienne en faveur d'un résidu utérin pouvait être expliquée par l'absence du gène SRY et ou d'un défaut d'action totale ou de sécrétion de l'AMH, dont le taux était bas à 1,3 ng/ml chez notre patient. De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer comment les hommes XX dépourvus du gène SRY sont capables de développer des testicules. Ces hypothèses ont été examinées précédemment par Falth Y. Dorsey et al [10] et comprennent la présence du gène autosomique ou des mutations liées au chromosome X qui sont responsables de la détermination et du développement testiculaire en l'absence du chromosome Y ou une perte de la fonction héréditaire de mutation dans un gène responsable de la différenciation sexuelle, qui pourrait rétablir un phénotype mâle normal malgré l'absence de SRY. La modulation du phénotype mâle pourrait également se faire par inactivation d'un gène en aval sur le chromosome X et les défauts de gènes autosomiques non encore identifiés ou gènes sex-détermination liée au chromosome X [15].

Selon Touraine et al, la testostérone est responsable de la virilisation des OGE, de l'arrêt de la croissance mammaire et de la soudure des cartilages de conjugaison [13]. Chez notre patient l'hypogonadisme hypergonadotrope est responsable du déséquilibre hormonal de la balance testostérone/Estradiol ; avec ce taux de testostérone biodisponible à 0,1 ng/ml, le taux d'œstradiolémie à 25 ng/L reste suffisant pour le développement mammaire responsable de cette gynécomastie bilatérale; malgré le taux bas de testostérone, on observe à l'examen la présence d'une pilosité pubienne et axillaire bien fournie sous l'effet des androgènes d'origine surrénalienne.

En Afrique chez ces patients, les options de fertilité sont limitées vu que la seule option disponible est l'insémination artificielle avec don de sperme [14]. Cette technique de procréation a un taux élevé de réussite, mais peut être psychologiquement difficile à accepter dans nos sociétés.

### CONCLUSION

Certes les anomalies du développement sexuel des testicules de type 46, XX sont rares, néanmoins devant tout hypogonadisme hypergonadotrope, une étude cytogénétique doit être systématique.

Le diagnostic de ce type d'anomalies est généralement aisé surtout dans sa forme classique. La prise en charge doit être multidisciplinaire faisant intervenir plusieurs spécialistes tout en insistant sur la place d'un soutien psychologique à l'annonce du diagnostic afin d'éviter des drames familiaux. Le traitement substitutif repose sur la prescription de la testostérone avec suivi régulier.

**Déclaration de liens d'intérêt:** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### REFERENCES

1. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring A, Nieschlag E. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46, XX Male Syndrome, Compared with 47, XXY Klinefelter Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2007, 92(9):3458-65.
2. Serhat O, Mehmet C, Hasret C, Ayse Serap Y, Yasemin T, Hulya Iliksu G. 46, XX Testicular Deficiency (Man Syndrome). *Biomed J Sci & Tech Res* 2019; 14(2):10576-8.
3. Akinsal EC, Baydilli N, Demirtas A, Saatci C, Ekmekcioglu O. Ten cases with 46, XX testicular disorder of sex development: single center experience. *Int Braz J Urol* 2017 July - August; 43(4):770-5.
4. Zenteno-Ruiz J, Kofman-Alfaro S. 46, XX sex reversal. *Arch Med Res* 2001; 32:559-66.
5. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. 46, XX Male Disorder of Sexual Development: A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(4):258-260.
6. Alves C, Braid Z, Coeli FB, Palandi de Mello M. 46, XX Male -Testicular Disorder of Sexual Differentiation (DSD): hormonal, molecular and cytogenetic studies. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(8):685-9.
7. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand* 1964; 175 (Suppl 412):25-38.
8. Coşar R, Demirci H, Sayin Kocakap DB, Çiftçi O, Engin Eren Kavak. 46, XX Sry (+) Male Sexual Differentiation Disorder with Metabolic Syndrome: A Case Report. *Turk Jem* 2014; 1:28-30.
9. Boucekkine C, Toublanc J, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. *Clin Endocrinol* 1994; 40:733-42.
10. Falth Y, Dorsey, Michael H. Hsieh, David. 46 XX SRY négatif true Hermaphrodite Sibling. *Urology* 2009; 73 (3):529-31
11. McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:3368-72.
12. Lopez M, Torres L, Mendez J, Cervantes A, Alfaro G, Perez-Palacios G, et al. SRY alone can induce normal male sexual differentiation. *Am J Med Genet*. 1995; 55:356-8.
13. P Touraine, P Mauvais-Jarvis. Ovaire et puberté. in : Godeau P, Herson S, Piette J-C. *Traité de*

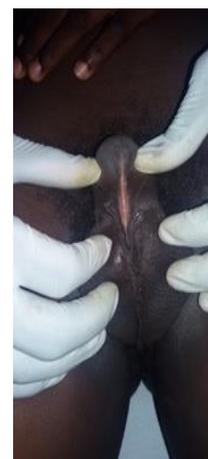
Médecine interne. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Flammarion, 1996. 1813-1818.

14. Lissens W, Liebaers I, Van Steirteghem A. Male infertility. in Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Rimoin DL. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2002.

15. Vilain EJ. 46, XX Testicular disorder of sex development, synonyms: 46, XX testicular DSD; XX male syndrome. Includes: SRY-Negative 46, XX Testicular disorder of sex development; SRY-Positive 46, XX Testicular disorder of sex development: Bookshelf ID: NBK1416.



**Figure 1:** Gynécomastie bilatérale chez un adolescent de 15 ans



**Figure 2:** Hypospadias sur la face postérieure du pénis chez un adolescent