

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Casas-Vargas A, Galvis J, Blanco J, Rengifo L, Usaqué W, Velasco H.**

Paciente masculino 46, XX SRY-negativo, sin ambigüedad genital: reporte de caso. *Biomédica*. 2019;39(4).

Recibido: 06-11-18

Aceptado: 07-05-19

Publicación en línea: 22-05-19

**Paciente masculino 46, XX SRY-negativo, sin ambigüedad genital: reporte de caso**

**Hombre 46, XX SRY-negativo**

**Male patient 46, XX SRY-negative, unambiguous genitalia: case report**

Andrea Casas-Vargas <sup>1</sup>, Johanna Galvis <sup>2</sup>, Jenny Blanco <sup>1</sup>, Laura Rengifo <sup>3</sup>,  
William Usaquén <sup>1</sup>, Harvy Velasco <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación, Instituto de Genética,  
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Genética Clínica, Maestría Genética Humana, Instituto de Genética,  
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Citogenética; Instituto de Genética; Universidad Nacional de Colombia,  
Bogotá, D.C., Colombia

**Correspondencia:**

Andrea Casas Vargas, Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación,  
Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Cra. 30 No 45-03,  
edificio 426, oficina 101, Bogotá, D.C., Colombia.

Tel: (+571) 3165000, ext 11635

lacasasv@unal.edu.co

**Contribución de los autores:**

Andrea Casas-Vargas, Jenny Blanco y William Usaquén: análisis de genotipificación para STR's autosómicos y cromosoma Y, amplificación del gen SRY y regiones específicas para microdeleciones del cromosoma Y.

Johanna Galvis y Harvy Velasco: consulta genética.

Laura Rengifo: cariotipo convencional y FISH para SRY.

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

La diferenciación sexual masculina ocurre, en la mayoría de los casos, con la participación del gen *SRY*. Sin embargo, se pueden presentar otros genotipos excepcionales, como en el caso que se presenta en este reporte.

Se presenta el caso de un paciente masculino el cual asiste al Servicio de Paternidades del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia. Se le realiza: análisis del gen amelogenina y *Short Tandem Repeat* específicos para *SRY* con kits comerciales de identificación humana, cariotipo convencional, hibridación *in situ* fluorescente para *SRY*, estudio de microdeleciones del cromosoma Y por PCR, evaluación clínica y asesoramiento genético.

Se trata de un hombre adulto sin ambigüedad genital, con cariotipo 46,XX y perfil molecular *SRY* negativo, *ZFY* positivo. Su diagnóstico es trastorno de diferenciación sexual 46,XX testicular no sindrómico, una rara condición genética. Solo el 20% de pacientes con este diagnóstico son *SRY* negativo y exhiben perfiles moleculares diversos. La evidencia hasta el momento disponible parece indicar que el factor *ZFY* está relacionado con la diferenciación sexual masculina, aún en ausencia de *SRY*.

**Palabras clave:** trastornos testiculares del desarrollo sexual 46, XX; genes *SRY*; trastornos del desarrollo sexual; diferenciación sexual; secuencias repetidas en tándem; amelogenina.

In most cases, male sexual differentiation occurs with *SRY* gene mediation. However, exceptional genotypes can be identified, as shown in the current report. Male patient attending to the Paternity service at Genetics Institute of Universidad Nacional de Colombia, in whom the following is performed: Amelogenin gene and Short Tandem Repeat analyses by means of human identification commercial Kits, Conventional karyotype, *SRY* Fluorescent *in situ* hybridization, PCR analysis for Y chromosome microdeletions, clinical evaluation and genetic counseling.

We present an adult male with unambiguous genitalia, karyotype 46, XX and an *SRY* negative, *ZFY* positive molecular profile. The diagnosis of nonsyndromic 46,XX testicular DSD (Disorder of Sex Development) -a rare genetic condition- is established.

Only 20% of equally diagnosed patients are *SRY* negative and exhibit diverse molecular profiles. To this moment, available evidence seems to indicate that even in *SRY* absence, *ZFY* factor is involved in male sexual differentiation.

**Keywords:** 46, XX testicular disorders of sex development; genes, *SRY*; disorders of sex development; sex differentiation; tandem repeat sequences; amelogenin.

En el desarrollo sexual existen dos procesos principales: uno es la determinación sexual, es decir, la decisión que dirige el embrión indiferenciado hacia el desarrollo de la gónada bipotencial. El segundo es la diferenciación sexual, que es llevada a cabo por factores producidos por las gónadas (1).

En relación con los mamíferos -incluidos los humanos- es extensamente conocido que el factor SRY (*sex-determining region Y* cumple un rol clave en el desarrollo del testículo a partir de la gónada indiferenciada (2).

Por otro lado, la teoría clásica dictaba que la diferenciación ovárica es una vía “por defecto” que es inhibida en presencia de SRY. Sin embargo, en raras ocasiones la diferenciación testicular puede ocurrir aún en ausencia del cromosoma Y, lo cual da lugar a individuos 46,XX con fenotipo sexual masculino (3). Este tipo de síndromes genéticos son raros, caracterizados por una discrepancia completa o parcial entre el sexo genético y el sexo fenotípico (4). Aproximadamente el 80% de los pacientes con 46,XX trastorno testicular del desarrollo sexual son *SRY* positivos y usualmente tienen un fenotipo masculino normal al nacer (5). El otro 20% de hombres 46,XX son *SRY* negativos (*SRY*-) y muestran diferentes grados de masculinización, portan diferentes fenotipos, y son a menudo estériles debido a la ausencia de las regiones *AZFa*, *AZFb* y *AZFc* (6). Por otro lado, en el humano existen dos genes que permiten determinar el sexo cromosómico del individuo, uno es *AMELX* localizado en el cromosoma Xp22,1-22,3, que mide 2872 pares de bases (pb) y *AMELY* ubicado en el cromosoma Yp11,2 de 3272 pb.2. Estos genes son usualmente usados el campo forense donde se obtienen fragmentos de 106 pb y 112 pb respectivamente (7).

Se presenta a continuación el caso de un individuo masculino con cariotipo 46, XX y negativo para *SRY* con su respectiva discusión a la luz de la literatura.

### **Caso clínico**

Se trata de un paciente de fenotipo masculino de 40 años de edad que consulta al Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación Humana del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia para realizarse una prueba de paternidad. Para establecer la paternidad se realiza toma de muestra sanguínea en tubo con EDTA y posteriormente se gotea la muestra en tarjeta FTA *Whatman*; se realiza extracción de ADN según protocolo en FTA y luego se realiza amplificación del ADN por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) usando Kit comercial *Identifiler*® de *Applied Biosystems* el cual contiene un multiplex de 15 marcadores genéticos autosómicos tipo *Short Tandem Repeat* (STR) y un marcador para el Gen de la Amelogenina el cual permite determinar el sexo de la muestra analizada; posteriormente se realizó electroforesis capilar en el secuenciador ABI 310, el análisis de los resultados se realizó usando los *Software GeneScan* y *Genotyper* con el fin de obtener un electroferograma mostrando el perfil genético del paciente; donde se observó la ausencia de amplificación correspondiente para el marcador genético amelogenina del cromosoma-Y (figura 1), se realizó confirmación del resultado realizando todo el proceso nuevamente obteniendo el mismo resultado.

Adicionalmente, se realiza amplificación de 16 STR's microsátélites para el cromosoma-Y empleando el Kit *Y-File*®. No se obtuvo perfil genético para este cromosoma (datos no mostrados). Lo que permitió pensar en una delección del sitio de anillamiento para los *primers* o posible ausencia del cromosoma Y.

Seguidamente, se amplificó el gen SRY por medio de PCR para un fragmento de 231pb, empleando *primers* específicos previamente publicados (7,8). Las secuencias de estos oligonucleótidos fueron las siguientes: SRY I: 5'-GGTCAAGCGACCCATGAAYGCNTT-3'; SRY II: 5'-GGTCGATACTTATAGTTTCGGGTAYTT-3'. En la amplificación se empleó la mezcla maestra HotStarTaq Master Mix (Qiagen®) 2X, y 0.8uM de cada *primer*. El programa de PCR utilizado fue: denaturación inicial, 95°C por 15min, 30 ciclos de: denaturación, 95°C por 30seg; anillamiento, 55°C por 30 seg; elongación, 72°C por 30 seg; y elongación final a 72°C por 10 minutos. La visualización se realizó por medio de electroforesis en gel de agarosa al 1.5% teñido con Syber® Safe. Se confirmó el tamaño molecular de la banda con el patrón de peso molecular HyperLadder TM II (Bioline). En los resultados de amplificación, no se observó amplificación de esta región en la muestra estudiada, al compararlo con el control positivo.

En la valoración clínica, el paciente refiere ser fruto de undécima gestación, padres no consanguíneos (figura 2). Parto domiciliario en zona rural, escaso conocimiento sobre antecedentes maternos; al parecer fallece por complicaciones asociadas a último parto. Un neurodesarrollo relatado como normal, escolaridad básica primaria, no continuó estudios por motivos socioeconómicos.

Refiere desarrollo de caracteres sexuales masculinos a los 13 años aproximadamente, niega ginecomastia o hematuria. Sólo ha tenido parejas femeninas y niega síntomas de disfunción sexual. Desde hace 15 años tiene pareja estable, niega hijos o concepción alguna de esta unión. Como antecedente familiar refiere hermana de 60 años con infertilidad quien no ha sido estudiada.

Al examen físico se observó un fenotipo masculino, talla 1,56 m (Z score -2,7) y peso 59,7 kg. Signos vitales normales, facies no dismórfica, presencia de vello facial androgénico. No ginecomastia. Genitales externos masculinos con falo de 8 cm. Testículos de 4 cc<sup>3</sup>, descendidos en escroto, sin masas. Distribución de vello púbico androide, Tanner V. No se encontraron otros hallazgos que sugieran la presencia de enfermedad (figura 3).

Se solicitaron exámenes de apoyo clínico: La ecografía pélvica reportó crecimiento prostático, no reportó útero u otras estructuras Mullerianas, estudio por lo demás normal. Testosterona total: 6,10 ng/ml, normal (referencia hombres hasta los 49 años 2,4-10,8pg/ml); Estradiol: 32,46 ng/ml, normal (valor referencia hombres 13-54); 17-Hidroxiprogesterona 1,81 ng/ml, normal (referencia hombres 0,6-3,3).

Electrolitos (mEq/L): Calcio 9,8 normal, Cloro 111 normal, Potasio 5,3, Sodio 147, normales.

No hay evidencia clínica ni historia de ambigüedad genital. Una nueva muestra del paciente es remitida al grupo de citogenética, obtuvieron cariotipo 46, XX (figura 4). Adicionalmente se realizó FISH para *SRY* el cual fue negativo (46, XX. ish (*DXZ1x2*, *SRY*-)) (figura 5).

Finalmente se realizó estudio de microdeleciones del cromosoma Y por PCR siguiendo las directrices de la Academia Europea de Andrología (EAA) y la Red Europea de Calidad de Genética Molecular (EMQN) (9), se amplificaron 5 regiones específicas y se obtuvieron los siguientes resultados: *SRY*-, *ZFY*+ (homólogo de *ZFX*), *AZFa*-, *AZFb*- y *AZFc*-, evidenciando ausencia completa del cromosoma Y en el paciente.

En una posterior entrevista se entregó al paciente el informe clínico y se le explicó

su diagnóstico: TDS (Trastorno de Diferenciación Sexual) 46,XX testicular no sindrómico (anteriormente conocido como síndrome de reversión sexual, 46, XX).

El paciente firmó consentimiento informado para la publicación de su caso y autorizó por escrito la toma de fotografías de rostro.

El resultado para la prueba paternidad fue una Exclusión. El paciente refiere haberse practicado con anterioridad este mismo examen en otra situación de presunta paternidad, obteniendo el mismo resultado. Se le explica que su diagnóstico molecular con ausencia del cromosoma Y implica generalmente infertilidad. El paciente no regresó a control para presentar el resultado de espermograma y cambió de datos de contacto sin informar a la institución, por lo cual no fue posible mayor seguimiento.

## **Discusión**

El TDS (Trastorno de Diferenciación Sexual) 46,XX testicular no sindrómico es una condición infrecuente en la población, con una incidencia de 1 en 20.000 nacidos vivos (5). En el Online Mendelian Inheritance in Man se encuentra esta condición bajo el nombre de Reversión sexual 46, XX (OMIM 400045).

En los pacientes *SRY* positivos (*SRY+*), se cree que el cruce entre las regiones pseudoautosómicas de los cromosomas sexuales, que ocurre durante la meiosis paterna, puede causar una translocación produciendo así este tipo de TDS (10).

En los pacientes *SRY* negativos (*SRY-*), las causas son más complejas. Algunos han defendido la presencia de diferentes genes determinantes del sexo localizados en autosomas que inician la "masculinidad" (11,12), lo cual sigue siendo materia de investigación.

Se realizaron exámenes de laboratorio para descartar otros posibles diagnósticos,

encontrando niveles de 17-Hidroxiprogesterona, Testosterona y estradiol, todos dentro de límites normales. La Ecografía Pélvica no evidencia estructuras Mullerianas ni remanentes de éstas. Además, los electrolitos fueron normales. Con lo anotado se excluye el diagnóstico de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, que es la causa más frecuente de virilización en individuos XX (5). El siguiente diagnóstico diferencial es la translocación del gen *SRY* (10), lo cual se excluye por STRs y el FISH. Por lo tanto, se considera que el paciente hace parte del 20% de individuos masculinos XX que son *SRY* negativos (es decir que no poseen el gen *SRY* o carecen, al menos de forma substancial, del material genético del cromosoma Y) (5,11,12).

Recientes estudios han confirmado que incluso en ausencia de *SRY* puede ocurrir una diferenciación sexual masculina completa por sobreexpresión de genes como *Sox9*, reordenamientos del *Sox3*, o mutaciones con pérdida de función en *Wnt4* and *Rspo1* (13,14). En relación con el fenómeno contrario, es decir, reversión sexual masculina a femenina, existe en el ratón y en el humano un locus de reversión sexual sensible a la dosis ligado a X, el cual funciona como un represor de la vía masculina: *DAX1* (12,14). Sin embargo, en modelo de ratón, Meeks, *et al.*, confirmaron que las mutaciones en el gen *Dax1* conducirían paradójicamente a una reversión del sexo femenino a masculino (14): en humanos no se ha reportado aún este mismo fenómeno.

La literatura describe tres grupos diferentes dentro TDS 46,XX testicular, *SRY*-, dependiendo de las características fenotípicas, perteneciendo el paciente al grupo clásico de hombres XX fenotípicamente normales (es decir sin ambigüedad genital ni hermafroditismo). El paciente presenta una talla baja e hipogonadismo discreto,

lo cual concuerda con reportes de casos similares en la literatura mundial (15-18). Todos los casos reportados presentan invariablemente esterilidad, pero sus perfiles moleculares son variables (16). Rajender, *et al.*, reportaron un caso de reversión sexual 46,XX/SRY-, en el cual la causa molecular no pudo ser esclarecida (secuenciación + CNVs de SOX9 normales, secuenciación de DAX1 normal, análisis de PCR excluyó la presencia de ZFY, AZFb, AZFc o cualquier otro material proveniente del cromosoma Y) (15). En otro reporte de caso, dos hombres con azoospermia miembros de una misma familia, presentaron un perfil 46,XX/SRY- y además una triplicación de una región 500kb corriente arriba del gen SOX9. Los investigadores plantearon la hipótesis de que elementos reguladores allí presentes, pudieran resultar afectados por dicha amplificación, produciendo de esta manera el fenotipo (17). En contrapartida, más tarde otros investigadores presentaron una ganancia similar en otro individuo y la clasificaron como polimorfismo no relacionado con la clínica (18).

El análisis de PCR del paciente aquí presentado, detectó la presencia del gen ZFY. Dicho gen, que habitualmente se ubica normalmente en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11.2) y es homólogo al gen ZFX (19). Por medio de PCR, Palmer, *et al.*, demostraron similitudes entre los genes ZFY y ZFX. Estos genes fueron expresados en tejidos fetales y adultos, el gen ZFX fue expresado en el cromosoma X inactivo presente en híbridos de ratón-humano (20).

El comportamiento evolutivo de estos dos genes ha permitido hacer un acercamiento a su papel dentro de la diferenciación sexual y, más precisamente, a la aparición del cromosoma Y en los vertebrados (21).

El resultado de ZFY+ obtenido por PCR podría darse en casos de una translocación del ZFY en uno de los autosomas -o en uno de los cromosomas X (22), pero más probablemente como un evento de amplificación no específica, debido a que los cebadores empleados de manera consensuada pueden amplificar tanto ZFY como ZFX (23).

En un estudio de Tian, *et al.*, de 14 pacientes con TDS y cariotipo 46, XX, un perfil *SRY-/ZFX+* fue identificado en tres de ellos, mientras que siete resultaron *SRY+/ZFY+*. Todos estos individuos presentaban grados variables de ambigüedad genital (16). Ninguno de estos pacientes mostró un perfil 46,XX *SRY-/ZFY+* como se evidencia en el paciente colombiano del presente reporte.

A pesar que no pudimos contar con nuevas muestras para continuar en el abordaje diagnóstico del paciente, es pertinente mencionar que el empleo de tecnologías de nueva generación como la Next Generation Sequencing (NGS) mediante abordajes de paneles para Trastornos de desarrollo sexual o por Exoma, nos podría facilitar la conclusión etiológica.

### **Conclusión**

La disponibilidad de pruebas de diagnóstico molecular ha permitido investigar las posibles causas del TDS 46, XX testicular identificado en el paciente masculino descrito. Su perfil molecular es *SRY* negativo/ *ZFY* positivo, y pese a la escasa cantidad de reportes clínicos de las mismas características, la evidencia hasta el momento disponible parece indicar que esta amplificación fue no específica por temas de limitaciones propias de esta técnica. El empleo de NGS en estos casos podrá dar más pistas sobre las confirmaciones diagnósticas desde el punto de vista genético, lo cual facilita procesos de asesoramiento genético y pronóstico

reproductivo.

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen al paciente por dar su autorización por escrito para la publicación de las imágenes que aparecen en este reporte de caso. A Martha Bueno por el apoyo en el análisis de citogenética y a Diana Patricia Martínez, profesional del Instituto Nacional de Salud, por la realización del FISH para SRY.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la industria farmacéutica.

### **Financiación**

No se contó con financiación para la elaboración de este reporte de caso.

### **Referencias**

1. **Biason-Lauber A.** Control of sex development. *Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:163-86.  
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.12.002>
2. **Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BR, 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;346:240-3.  
<https://doi.org/10.1038/346240a0>
3. **Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Zhou Q, Jiang WJ, et al.** 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature. *BMC Urol.* 2014;14:104. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-104>

4. **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):25-8.
5. **Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring A, Nieschlag E.** Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY klinefelter patients. *J Endocrinol Metabol.* 2007;92:3458-65. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0447>
6. **Rizvi AA.** 46, XX man with SRY gene translocation: cytogenetic characteristics, clinical features and management. *Am J Med Sci.* 2008;335:307-9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31811ec1b4>
7. **Bashamboo A, Bhatnagar S, Kaur A, Sarhadi VK, Singh JR, Ali S.** Molecular characterization of a Y-derived marker chromosome and identification of indels in the DYS1 region in a patient with stigmata of Turner syndrome. *Current Science.* 2003;84:219-24.
8. **Griffiths R, Tiwari B.** Primers for the differential amplification of the sex-determining region Y gene in a range of mammal species. *Mol Ecol.* 1993;2:405-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.1993.tb00034.x>
9. **Simoni M, Bakker R, Krausz C.** EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl.* 2004;27:240-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00495.x>
10. **Dauwerse JG, Hansson KB, Brouwers AA, Peters DJ, Breuning MH.** An XX male with the sex-determining region Y gene inserted in the long

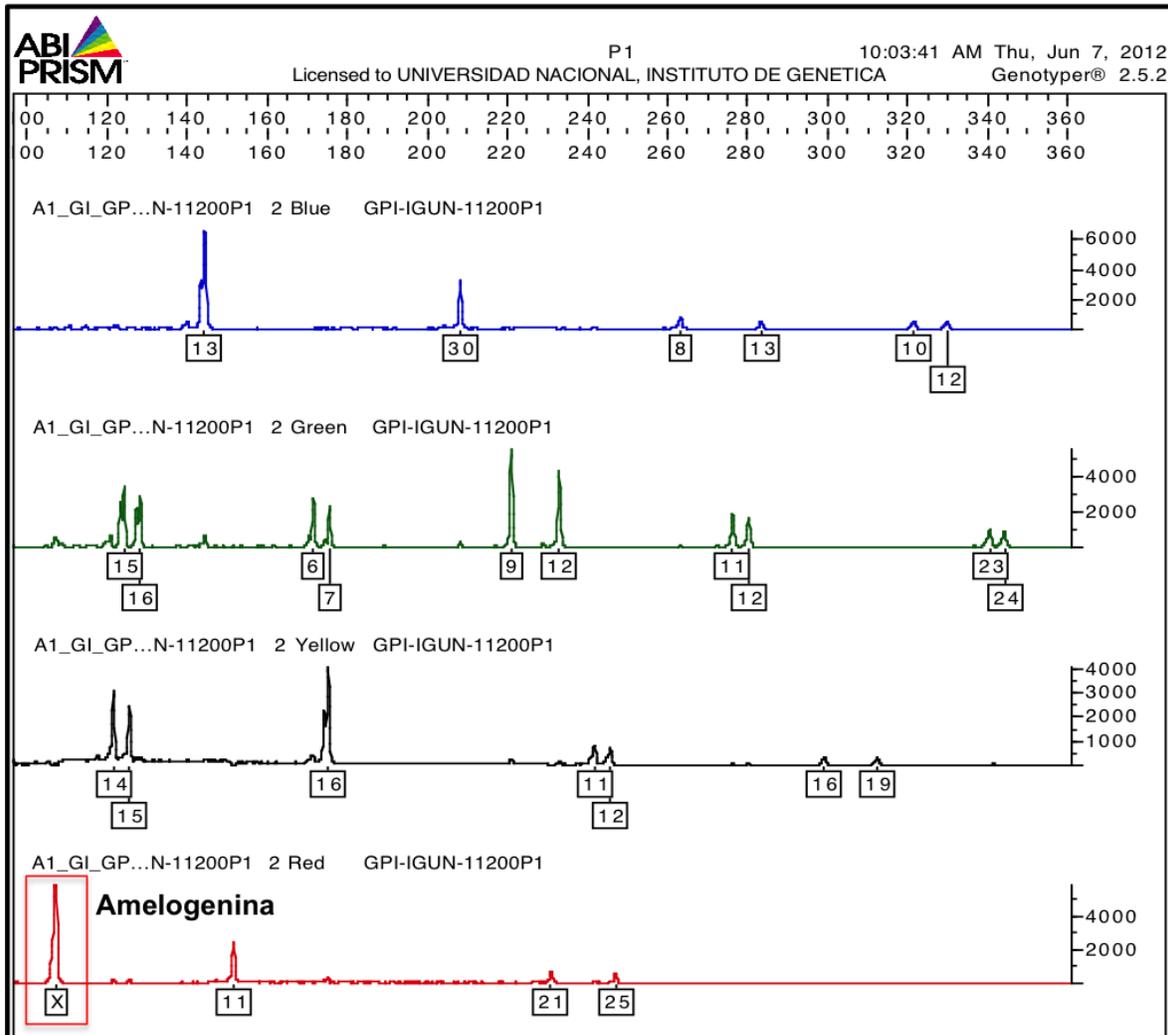
arm of chromosome 16. Fertil Steril. 2006;86:463.e1–5.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.062>

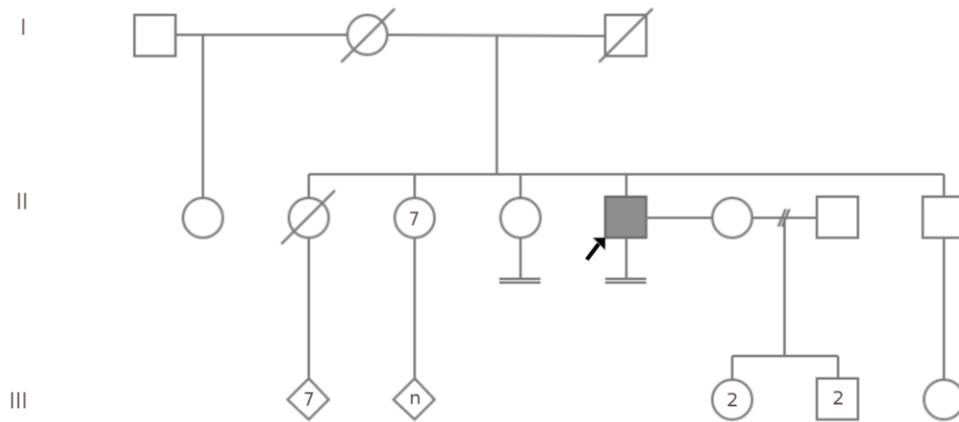
11. **Zakharia G, Krauss DJ.** Sex reversal syndrome (XX male). Urology. 1990;36:322-4. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(90\)80238-I](https://doi.org/10.1016/0090-4295(90)80238-I)
12. **Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardisi H, Al Said S, Sabanegh E.** 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review. Asian J Androl. 2017;19:168-72. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.181224>
13. **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. <https://doi.org/10.1172/JCI42580>
14. **Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL.** Dax1 is required for testis determination. Nat Genet. 2003;34:32-3. <https://doi.org/10.1038/ng1141>
15. **Rajender S, Rajani V, Gupta N, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K.** SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. Mol Hum Reprod. 2006;12:341-6. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal030>
16. **Tian L, Chen M, Peng JH, Zhang JW, Li L.** Clinical characteristics, cytogenetic and molecular findings in patients with disorders of sex development. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014;34:81-6. <https://doi.org/10.1007/s11596-014-1235-y>
17. **Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli M, Della Mina E, Forlino A, et al.** XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. J Med Genet. 2011;48:710-2. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100036>

18. **Xia XY, Zhang C, Li TF, Wu QY, Li N, Li WW, et al.** A duplication upstream of SOX9 was not positively correlated with the SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development: A case report and literature review. *Mol Med Rep.* 2015;12:5659-64.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4202>
19. **Su H y Lau Y.** Demonstration of a stage-specific expression of the ZFY protein in fetal mouse testis using anti-peptide antibodies. *Mol Reprod Dev.* 1992;33:252-8. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080330304>
20. **Palmer MS, Berta P, Sinclair AH, Pym B, Goodfellow PN.** Comparison of human ZFY and ZFX transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:1681-5.
21. **Slattery JP, Sanner-Wachter L, O'Brien SJ.** Novel gene conversion between X-Y homologues located in the nonrecombining region of the Y chromosome in Felidae (Mammalia). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:5307-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5307>
22. **De la Chapelle A, Hästbacka J, Korhonen T, Mäenpää J.** The etiology of XX sex reversal. *Reprod Nutr Dev.* 1990; Suppl 1:39s-49.
23. **Simoni M, Bakker E, Krausz C.** EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl.* 2004;27:240-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00495.x>

**Figura 1.** Electroferograma amplificación de 15 STR's autosomicos, más Amelogenina, incluidos en el kit Identifiler® . En el recuadro rojo se observa el marcador de la amelogenina con ausencia de amplificación para el cromosoma-Y.



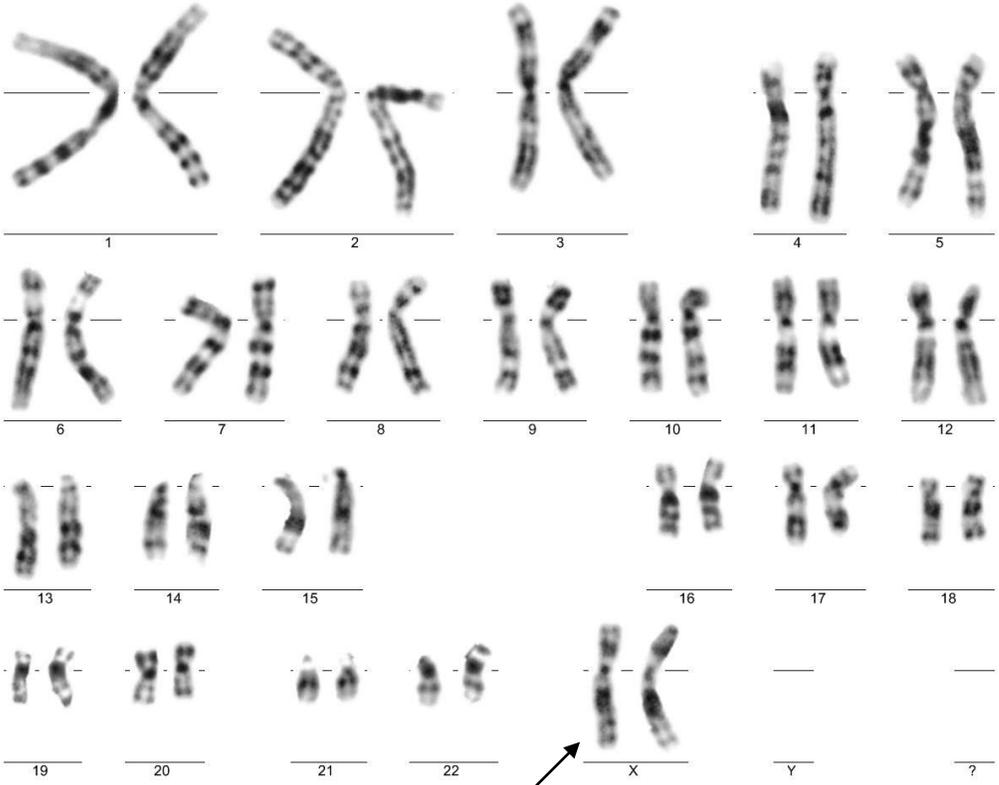
**Figura 2.** Árbol genealógico familiar. Caso índice (flecha) presenta una hermana, fruto de la misma unión parental, con infertilidad.



**Figura 3.** Fotografía paciente masculino. Obsérvese distribución androide del vello facial. Fotografías obtenidas con autorización por escrito del paciente.

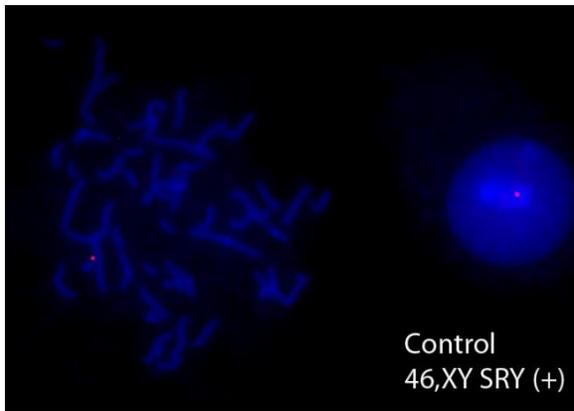


**Figura 4.** Cariotipo 46XX en bandeo G (650 bphs). La flecha indica los cromosomas sexuales X.



**Figura 5.** A: FISH con sonda para SRY. A: Control SRY (+). B: Sonda para centrómero cromosoma X en el paciente (confirmando cariotipo XX) (46,XX.ish (DXZ1x2)(SRY-) [200]). C: Ausencia de señal para SRY en el paciente. (Chromosome X Alpha and Y Alpha Satellite Probes Aquarius® Cytocell)

A



B



C

