

# UNE NOUVELLE OBSERVATION D'INDIVIDU MALE A CARYOTYPE 46,XX

M. DEMINATTI<sup>1</sup>, G. BENOIT<sup>2</sup>, J.-B. SAVARY<sup>1</sup>,  
N. JACQUELOOT<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Cytogénétique.
2. Service de Médecine Générale (Pr Linquette),  
Faculté de Médecine, 59045 Lille Cedex (France).

Si le chromosome Y est un facteur déterminant mâle puissant et spécifique de la différenciation de la gonade embryonnaire en testicule, l'existence d'un caryotype 46,XX associé à un morphotype mâle non ambigu est surprenante.

Nous rapportons dans ce travail (\*) un nouvel exemple d'individu mâle à caryotype 46,XX.

## OBSERVATION

M. BE... Jean-Luc (n° 1329) né le 9 janvier 1954 a été hospitalisé en juillet 1973 dans le service d'endocrinologie (Pr. M. Linquette), pour bilan d'un retard pubertaire et d'une gynécomastie apparue à l'âge de 12 ans.

Jean-Luc est le deuxième d'une fratrie de trois : une sœur aînée, elle-même mère de deux enfants, un frère de 10 ans ayant présenté une sténose du pylore et une encéphalite à l'âge de un an, dont il conserve un retard mental.

Les parents sont bien portants ; leur caryotype et leurs dermatoglyphes sont normaux.

Hormis le retard pubertaire qui motive l'hospitalisation et la gynécomastie apparue vers 12 ans, Jean-Luc ne présente aucun antécédent pathologique notable. En particulier, il n'existe pas d'ectopie testiculaire. Enfin le niveau mental est normal.

(\*) Travail réalisé dans le cadre de la RCP n° 85 du C.N.R.S. avec la participation de MM. Desbiens, Frachon et Lai, attachés assistants.

## EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique met en évidence *un morphotype masculin non ambigu* (fig. 1 et 2).

Les mensurations sont les suivantes :

Taille .....	175 cm
Poids .....	56,500 kg
Taille à l'épine iliaque antéro-supérieure .....	101 cm
Longueur du bras .....	79 cm
Distance biacromiale .....	35 cm
Périmètre thoracique .....	79 cm
Distance intermamelonnaire ....	19 cm
Diamètre bicrête .....	29 cm
Diamètre bitrochantérien .....	29 cm
Périmètre crânien .....	54 cm

Il n'existe pas de *cubitus valgus*.

## Caractères sexuels primaires.

Il existe des signes d'hypoandrisme. Les testicules en place sont petits (0,5 × 1,5 cm).

Les organes génitaux externes sont masculins, la verge petite est pigmentée.

DEMINATTI M., BENOIT G., SAVARY J.-B., JACQUELOOT N. (1974). — Une nouvelle observation d'individu mâle à caryotype 46,XX. *Ann. Génét.*, 17, n° 3, 201-205.

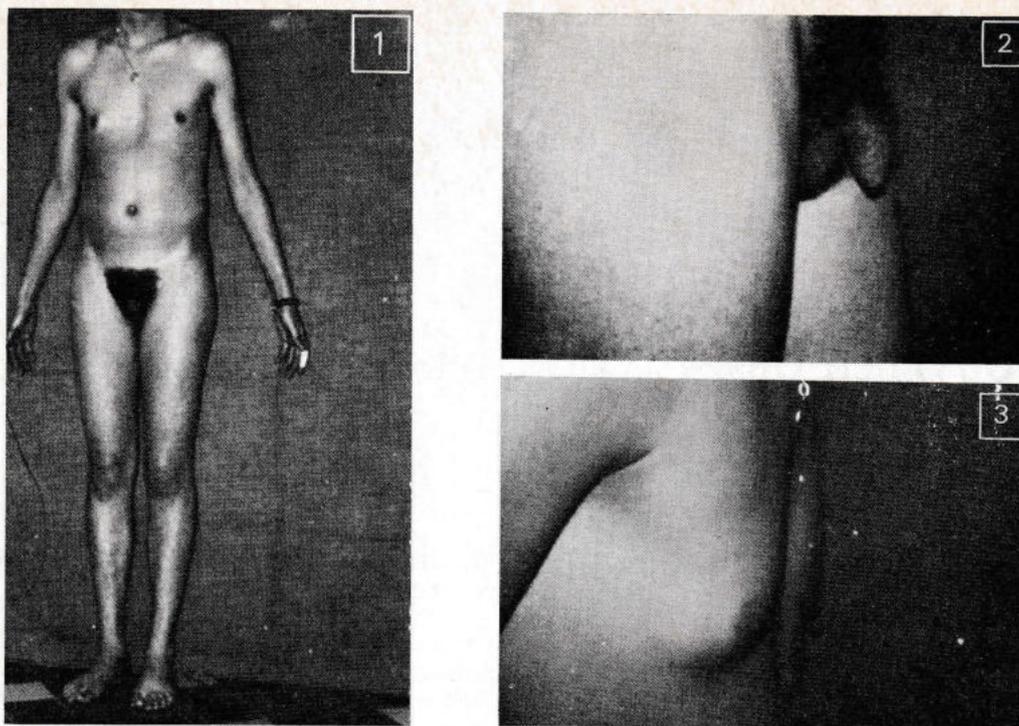


FIG. 1 et 2. — Morphotype masculin non ambigu du propositus

FIG. 3. — Gynécomastie bilatérale du propositus, qui a motivé son hospitalisation

**Caractères sexuels secondaires.**

Les caractères sexuels secondaires sont d'appréciation plus délicate, ayant été modifiés par un traitement androgénique (androgénothérapie substitutive sous forme d'une injection de testostérone 250 mg tous les 15 jours).

La pilosité pubienne a une topographie triangulaire (fig. 1).

La barbe est peu fournie.

La voix a mué.

La musculature est également de type masculin.

Il existe une gynécomastie bilatérale (fig. 3) non douloureuse, sans galactorrhée.

**Comportement sexuel.**

La libido est faible. Le patient signale quelques érections.

Le reste de l'examen clinique et radiologique est sans particularités. Il n'est pas noté d'anomalies associées, tant dans la sphère cardiovasculaire que pulmonaire et urologique.

Il n'existe aucun signe d'atteinte hypothalamo-hypophysaire (selle turcique normale).

La *cœlioscopie* n'a pas montré d'anomalie des organes génitaux internes.

Le phénotype est donc klinefelterien puisqu'il existe une hypoandrogénie, une gynécomastie, des testicules petits.

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Les dosages hormonaux montrent :

taux des 17 cétostéroïdes ..	7,5 mg/24 h
taux des 17 hydroxy-stéroïdes .....	2,7 mg/24 h
taux de la FSH .....	entre 25 et 50 US
taux de la LH .....	inférieur à 12 UI
taux de prégnandiol .....	0,2 mg/24 h
taux de prégnanetriol .....	0,1 mg/24 h

La stimulation du tissu leydigien par l'hormone gonadotrope chorionique sous freination concomitante par la désaméthazone donne les résultats suivants :

— les 17 cétostéroïdes ne varient pratiquement pas ;

— les phénolstéroïdes augmentent à 16,2.

Le testicule paraît donc stimuable.

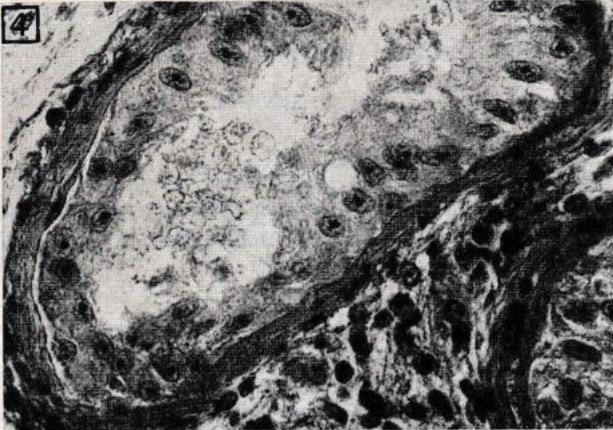


FIG. 4. — Histologie testiculaire.  
Tube séminipare G  $\times$  180. La lignée séminale est totalement absente.

**Histologie testiculaire** (Laboratoire de cyto-endocrinologie, Pr J. Barry) (fig. 4).

Les tubes séminipares de diamètre compris entre 60 et 80  $\mu$  sont d'aspect très variable. Quelques-uns sont quasiment vides, d'autres ne contiennent que des cellules de Sertoli.

La lignée séminale est totalement absente.

La tunica propria, épaisse de 8 à 15  $\mu$  est pour certains tubes hyalinisée.

Au niveau du tissu interstitiel, on ne retrouve que quelques cordons de cellules de Leydig à gauche. Leur noyau mesure en moyenne 10  $\mu$ . L'aspect est quasiment normal.

Il existe donc un aspect de sclérohyalinisation sévère dans les tubes séminipares avec absence de lignée séminale.

La glande interstitielle, hypotrophique à gauche, est absente à droite.

**Dermatoglyphes.**

Il existe un pli palmaire transverse unique à droite.

Le triradius axial est en position t' aux deux mains.

L'indice de Cummins est de 31 à la main gauche (a4,b7,c9,d11), il est difficile à évaluer à droite.

Les formes digitales sont représentées à droite par 4 boucles, un tourbillon sur l'annulaire. On note la présence de 5 boucles à la main gauche.

**INVESTIGATIONS CYTOGÉNÉTIQUES**

*Recherche du corps de Barr* (chromatine sexuelle X), et du *corpuscule fluorescent* (chromatine sexuelle Y).

L'étude du *frottis buccal* montre l'existence d'un corps de Barr dans 23 % des cellules analysées.

La « chromatine sexuelle Y » mise en évidence par des techniques de fluorescence [5, 14] est négative dans les cellules endobuccales et sur la *biopsie testiculaire*.

L'analyse en fluorescence de *fibroblastes* provenant d'une culture de peau, a mis en évidence dans certaines cellules l'existence d'un corpuscule fluorescent périphérique et de grande taille. En fait cette structure ne traduit pas la présence d'un chromosome Y dans ces cellules car elle apparaît comme étant un corps de Barr après coloration au bleu de toluidine (fig. 5 et 6). Cette observation est en accord

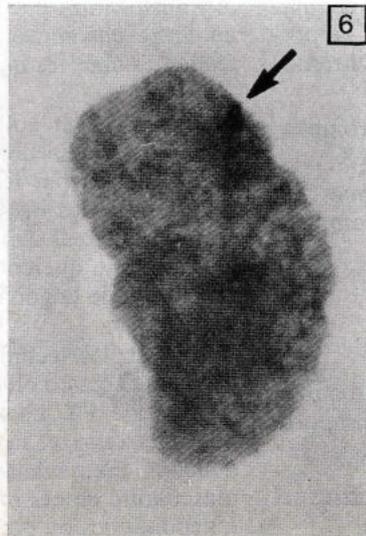


FIG. 5. — Structure fluorescente périphérique dans une cellule fibroblastique.

FIG. 6. — Après coloration au bleu de toluidine, cette structure périphérique a été identifiée comme étant un corpuscule de Barr.

TABLEAU I

CARYOTYPE DU PROPOSITUS : RÉPARTITION DES CELLULES ANALYSÉES, EN FONCTION DU TISSU EXAMINÉ ET DE LA FORMULE CARYOTYPIQUE RENCONTRÉE

Tissu examiné	Nombre de cellules à caryotype 46,XX	Nombre de cellules 46,XX + cassure	Nombre de cellules incomplètes	Nombre de cellules hétéroploïdes	Total	
Sang	Culture du 22-1-73	85	13	13	—	111
	Culture du 6-7-73	58	—	4	—	62
Peau	81	—	9	3	93	
Total	224	13	26	3	266	

avec celles d'autres auteurs [13]. Cette structure fluorescente périphérique correspondant au corpuscule de Barr, n'a pas été retrouvée dans les cellules endobuccales bien qu'après coloration au bleu de toluidine, la « chromatine sexuelle X » soit présente.

#### Analyse chromosomique : culture de sang et peau.

Le caryotype du propositus a été réalisé à partir de deux cultures de sang et d'une culture de peau. Les résultats sont rapportés dans le tableau I.

Dans la première culture de sang, 76 % des cellules ont une formule caryotypique 46,XX. 11 % des cellules ont une formule 46,XX et présentent un ou plusieurs fragments chromosomiques, qui par des techniques de marquage par fluorescence [5, 8, 15] n'ont pas les caractéristiques du chromosome Y. Dans la deuxième culture de sang, nous n'avons rencontré que des cellules 46,XX, ce qui nous a conduit à interpréter les fragments rencontrés dans la première culture de sang comme des cassures chromosomiques résultant d'accidents in vitro.

Dans la culture de peau, la formule chromosomique de toutes les cellules analysées est 46,XX.

L'ensemble des investigations cytogénétiques est donc en faveur d'un caryotype 46,XX apparemment normal et sans mosaïcisme.

#### DISCUSSION

Notre observation est comparable à celles d'autres auteurs [1, 2, 4, 9, 12]. Le tableau clinique comporte des éléments communs au syndrome de Klinefelter :

— phénotype mâle et comportement psychosexuel mâle ;

- testicules hypotrophiques et petite verge ;
- pilosité de type féminin ;
- existence d'une gynécomastie.

L'observation d'individus mâles avec caryotype 46,XX pose le problème de la différenciation de la gonade embryonnaire en testicule, en l'absence de chromosome Y.

Plusieurs hypothèses faisant intervenir une anomalie chromosomique, ont été avancées pour expliquer l'existence de sujets mâles à caryotype 46,XX :

On ne peut exclure l'existence passagère ou non détectée d'un clone cellulaire possédant un chromosome Y. Les individus mâles 46,XX seraient donc des mosaïques 46,XX/47,XXY.

Pour de La Chapelle [6], le zygote serait 47,XXY mais perdrait rapidement son chromosome Y. Néanmoins, la présence du chromosome Y au moment de la différenciation sexuelle, aurait orienté la différenciation de la gonade en testicule.

L'absence de chromosome Y ne permet pas d'affirmer son inexistence totale. En effet, le chromosome Y peut exister transloqué soit en totalité, soit partiellement sur un autre chromosome. Selon Fergusson-Smith [7], il y aurait pendant la méiose paternelle un phénomène d'échange entre les chromosomes X et Y. Le chromosome X porterait ainsi un fragment d'Y bien que morphologiquement normal.

Les observations de Jacobs et Ross [10] tendent à montrer que les facteurs de la différenciation de la gonade embryonnaire en testicule sont portés par les bras courts du chromosome Y. Par conséquent, seule la translocation des bras courts de l'Y sur l'X ou sur un autre chromosome peut expliquer l'existence de testicules chez les individus 46,XX.

Pour Breg et coll. [3], si une portion de l'Y est transloquée, elle doit être très courte pour échapper à la détection par les techniques de fluorescence. La faible taille des bras courts et leur fluorescence discrète permettent d'envisager leur translocation sur un chromosome quelconque et d'expliquer ainsi la différenciation de la gonade en testicule.

En fait, les techniques actuelles d'investigation ne permettent pas d'élucider l'éventuelle présence d'une portion de l'Y chez les sujets mâles 46,XX aussi peut-on envisager le cas où le chromosome Y n'existe à aucun moment de la différenciation sexuelle. La masculinité de ces individus résulterait donc de gènes autosomiques ou portés par le chromosome X [9].

UNE NOUVELLE OBSERVATION D'INDIVIDU MALE A CARYOTYPE 46,XX

M. DEMINATTI (\*), G. BENOIT, J.-B. SAVARY, N. JACQUELOOT

(\*) *Laboratoire de Cytogénétique (Pr. M. Deminatti), Faculté de Médecine, 59045 Lille Cedex (France)*  
(*Ann. Génét.*, 1974, 17, n° 3, 201-205)

RÉSUMÉ

Un caryotype 46,XX a été observé chez un homme âgé de 20 ans. Il présente un morphotype mâle non ambigu et des éléments communs au syndrome de Klinefelter (retard pubertaire, gynécomastie).

Il existe un corps de Barr dans 23 % des cellules endobuccales étudiées. Il n'existe pas de corpuscule fluorescent (« chromatine sexuelle « Y ») ni au niveau du frottis buccal, ni au niveau de la biopsie testiculaire.

L'ensemble des investigations cytogénétiques (caryotype sur sang et peau, étude en fluorescence) est en faveur d'un caryotype 46,XX apparemment normal et sans mosaïcisme.

MOTS-CLÉS Medlars : Maladie par aberration gonosomique/diagnostic. — Caryotype. — Caractères sexuels. — Mâle.

A NEW OBSERVATION OF A 46,XX MALE

M. DEMINATTI (\*), G. BENOIT, J.-B. SAVARY, N. JACQUELOOT

(\*) *Laboratoire de Cytogénétique (Pr. M. Deminatti), Faculté de Médecine, 59045 Lille Cedex (France)*  
(*Ann. Génét.*, 1974, 17, n° 3, 201-205)

SUMMARY

An apparently normal, 46,XX karyotype, without mosaicism, was observed in an 20-year old man with a male phenotype, delayed puberty, and gynecomastia.

X-chromatin was present in 23% of buccal mucosal nuclei. Y-chromatin could not be found in the buccal smear nor in a testicular biopsy.

Medlars KEY-WORDS : Sex chromosome abnormalities/diagnosis. — Karyotyping. — Sex characteristics. — Male.

RÉFÉRENCES

1. ANDERSON L., BERGMAN S., REITALU J., ANSEHN S. (1972). — A case of XX male - Cytogenetic findings by autoradiography and fluorescence microscopy. *Hereditas (Lund)*, 70, 311-314.
2. BERGMAN S., NOWAKOWSKI H., REITALU J. (1970). — Klinefelter patient with XX constitution. *Hereditas (Lund)*, 64, 148-150.
3. BREG W.R., DILLARD M.G., SHORT E.M., ALLERDICE P.W., MILLER D.A., MILLER O.J. (1971). — Fluorescence and Y translocation in XX males. *Lancet*, 1, 124.
4. CASPERSSON T., CHAPPELLE A., (de la), LINDSTEN J., SCHRÖDER J., ZECH L. (1971). — Absence of brightly fluorescent Y material in XX men. *Ann. Génét.*, 14, 173-176.
5. CASPERSSON T., ZECH L., JOHANSSON C. (1970). — Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp. Cell Res.*, 60, 315-319.
6. CHAPPELLE A. (de la), HORTLING H., NIEMI M., WENNSTROM J. (1964). — XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta medica scand. Suppl.*, 412, 25.
7. FERGUSSON-SMITH M.A. (1966). — XX chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of Klinefelter syndrom. *Lancet*, 2, 475-476.
8. GEORGE K.P. (1970). — Cytochemical differentiation along human chromosomes. *Nature*, 226, 80-81.
9. GROUCHY J. (de), CANIVET J., CANLORBE P., MANTEL O., BORNICHE P., POITOUT M. (1967). — Deux observations d'hommes 46, XX. *Ann. Génét.*, 10, 193-200.
10. JACOBS P.A., ROSS A. (1966). — Structural anomalies of the Y chromosome in man. *Nature*, 210, 352-354.
11. LUBERTZKI J., GROUCHY J. (de), DUPREY J., LENORMAND M.E. (1972). — Caryotype 46, XX chez un sujet à phénotype mâle. *Ann. Med. intern.*, 123, 635-639.
12. MICHALOVA K., NEUWIRTH J., RABACH J. (1972). — Evidence of the absence of Y fluorescent material in XX men. *Hum. Genet.*, 14, 251-254.
13. MUKHERJEE A.B., GERTRUDE C., MOSER, NITOWSKY H.M. (1972). — Fluorescence of X and Y chromatin in Human interphase cells. *Cytogenetics*, 11, 216-227.
14. PEARSON P.L., BOBROW M., VOSA C.G. (1970). — Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature*, 226, 78-80.
15. ZECH L. (1969). — Investigation of metaphase chromosomes with DNA binding fluorochromes. *Exp. Cell Res.*, 58, 463.