

Les hommes à caryotypes 46,XX

(à propos de deux observations)

P. FOSSATI, J.B. SAVARY, J.J. BOUÏEMY, D. DEWAILLY, M. FRANÇOIS, J.L. LAI et M. DEMINATTI

INTRODUCTION

Les individus mâles à caryotype 46,XX représentent un type extrême d'inversion sexuelle caractérisé par un phénotype masculin non ambigu, associé à un caryotype féminin.

Depuis les premières observations faites par LA CHAPELLE et coll. (4-5), cette entité a été retrouvée de nombreuses fois (1 - 2 - 6 - 7 - 10 - 14 - 19 - 21), et près de 90 cas sont recensés, individualisant le syndrome des hommes 46,XX dont le tableau clinique comporte des éléments du syndrome de Klinefelter. Quant à l'origine des sujets mâles 46,XX, des hypothèses étiologiques sont avancées, afin d'expliquer la possibilité de différenciation d'une gonade embryonnaire en testicule, en l'absence du facteur déterminant mâle, puissant et spécifique, que représente normalement le chromosome Y.

Dans ce travail, nous rapportons deux nouvelles observations d'hommes 46,XX.

OBSERVATION I (n° 78070)

Monsieur HO. Bernard, né le 7 août 1950, est hospitalisé en mai 1978 dans le service d'Endocrinologie (Pr P. FOSSATI) pour bilan de stérilité avec hypogonadisme, associé à un état prédiabétique.

Le patient est le deuxième enfant d'une fratrie de trois, ses deux sœurs ont chacune un enfant.

Hormis un hypogonadisme et l'absence de pilosité androïde constatée à l'âge pubertaire et qui s'améliorera sous thérapeutique androgénique, il n'existe pas d'antécédent pathologique notable. En particulier, il n'existe pas d'ectopie testiculaire. Enfin, le niveau mental est normal.

1) Examen clinique

L'examen clinique met en évidence un morphotype gynoïde. La morphologie générale est harmonieuse, la taille est de 164 cm pour un poids de 59 kg. Il existe un cubitus valgus physiologique. Il n'y a pas de gynécomastie.

Caractères sexuels primaires :

Les testicules sont petits 2,5 cm × 1,5 cm × 1 cm), de consistance normale. Les épидидymes sont perçus. Le scrotum est normalement plissé et pigmenté, la verge est normale. Il n'y a pas de phimosis, pas d'hypospadias.

Au toucher rectal, les vésicules séminales sont perçues, la prostate ne l'est pas.

Caractères sexuels secondaires :

Les caractères sexuels secondaires sont d'interprétation plus délicate, ayant été modifiés par une thérapeutique androgénique.

La pilosité est normo-androïde, la voix est peu grave, la pomme d'Adam est peu développée.

Comportement sexuel :

La libido semble normale. Le patient signale des érections avec éjaculation.

Le reste de l'examen clinique est normal et il n'existe aucun signe d'atteinte hypothalamo-hypophysaire (la selle turcique est normale).

2) Examens complémentaires

Bilan endocrinien

Les résultats des dosages plasmatiques et urinaires sont rassemblés dans le tableau I.

- taux de LH : 5,4 s'élevant à 30 mU/ml sous LH RH,
- taux de FSH : 10,8 s'élevant à 28 mU/ml sous LH RH,
- la testostéronémie est basse à 298 ng/100 ml,
- la prolactinémie est modérément élevée à 26,5 ng/ml et s'élève à 68 ng sous TRH,
- la GH est à 9,5 et son taux est insensible à la perfusion de LH RH ou TRH.
- Dans les urines, les 17 cétostéroïdes sont à 15,2 mg/24 h avec une répartition normale en chromatographie. Les 17 hydroxycorticostéroïdes sont à 9,9 mg. La diurèse est de 1.600 ml, la créatininurie à 0,80 g.

Tableau I — Résultats des dosages hormonaux

		DOSAGES	OBSERVATION I	OBSERVATION II
P L A S M A	FSH	basale	10,8 mU/ml	15,7 ng/ml
		sous LH RH	28 mU/ml	23,5 ng/ml
	LH	basale	5,4 mU/ml	10,3 ng/ml
		sous LH RH	30 mU/ml	30,2 ng/ml
	Testostérone		(ng/100 ml)	298
Prolactine		basale (ng/100 ml) sous TRH	26,5 68	7 38
GH			9,5	—
U R I N E S	Diurèse (ml)		1600	1950
	Créatinine (g)		0,80	5,16
	17 Hydroxy. (mg/24 h)		9,9	7,2
	17 Céto. (mg/24 h)		15,2	17,9

Histologie testiculaire (Laboratoire de Cyto-endocrinologie : Pr J. BARRY)

Les tubes séminipares sont très hypotrophiques, régressifs et parfois scléro-hyalinisés. La tunica propria est épaissie, entre 7 et 27 microns.

Les cellules de Sertoli sont peu différenciées. La lignée germinale est totalement absente. Les cellules intersticielles sont hyperactives et hyperplasiques.

Investigations cytogénétiques

Les dermatoglyphes sont sans particularités.

La chromatine sexuelle X, étudiée à partir d'un frottis buccal, retrouve un corpuscule de Barr dans 18 % des cellules.

La chromatine sexuelle Y, mise en évidence par fluorescence (17) est négative dans les cellules endo-buccales.

Le caryotype a été réalisé à partir d'une culture de sang et d'une culture de peau. Les résultats sont rapportés dans le tableau II. Dans les deux tissus étudiés, la formule chromosomique est de type 46, XX sans mosaïcisme. Les techniques d'identification chromosomique par fluorescence n'ont pas mis en évidence de chromosome Y, ce qui est en accord avec les observations des auteurs (3-15).

Le propositus présente donc une azoospermie sécrétoire d'origine génétique.

Tableau II — Résultats caryotypiques

Tissu examiné		Nombre de cellules 46,XX	Nombre de cellules incomplètes	Total
Obs. I	Sang	18	3	21
	Peau	28	6	34
Obs. II	Sang	23	1	24

OBSERVATION II (n° 780826)

Monsieur RO. Jean-Louis, né le 22 août 1952 est hospitalisé en juin 1978 pour bilan d'une stérilité. Il est le septième enfant d'une fratrie de 8, dont 3 sont décédés en bas âge, sans que la cause est pu être précisée. Les frères et sœurs vivants, ainsi que les parents, sont normaux.

Les antécédents du sujet sont sans particularité, mis à part un souffle cardiaque holo-systolique mésocardiaque connu depuis 1975, en rapport avec une insuffisance mitrale mineure, sans retentissement fonctionnel.

Aux dires du patient, la puberté semble avoir été normale. A noter une efficacité intellectuelle en dessous de la moyenne, mais au dessus d'une débilité légère ($QI \leq 65$).

1) Examen clinique

L'examen clinique à l'entrée note d'emblée une petite taille, 148 cm, pour un poids de 41 kg., mais il existe une petite taille familiale.

Le patient est normo-andre, et il n'y a pas de gynécomastie.

Caractères sexuels primaires :

La verge est petite. Les testicules sont en place, tous deux hypotrophiques (1 cm X 1 cm), de consistance ferme, rénitente.

Caractères sexuels secondaires :

Les pilosités pubienne, axillaire et faciale sont normales. La voix est infantile.

Comportement sexuel :

La libido est modeste.

Le reste de l'examen clinique est normal mis à part le souffle d'insuffisance mitrale sans retentissement fonctionnel.

La selle turcique est normale.

2) Examens complémentaires

Bilan endocrinien

Les résultats sont rapportés dans le tableau I.

Le bilan gonadotrope montre :

- LH plasmatique élevée à 10,3 ng/ml, s'élevant à 30,2 sous LH RH,
- FSH plasmatique élevée à 15,7 ng/ml, s'élevant à 23,5 sous LH RH.

Il existe donc un hypergonadotropisme en accord avec l'atteinte gonadique primaire.

Le bilan stéroïdien montre :

- une testostéronémie normale à 498 ng/100 ml l'œstradiol plasmatique est normal à 40, non modifié par stimulation gonadique par HCG.
- dans les urines, les 17 cétostéroïdes sont à 17,9 mg/24 h avec prédominance de l'étriocholanolone à la chromatographie. Les 17 hydroxycorticoides sont à 7,2 mg/24 h. A noter une créatinurie élevée à 5,16 g pour une diurèse de 1.950 ml.

L'histologie testiculaire n'a pu être réalisée, le patient ayant refusé.

Les investigations cytogénétiques ont conclu à un caryotype de type 46, XX (cf. tableau II).

Le sujet présente donc une atrophie gonadique avec azoospermie, en relation avec un trouble dysgenésique.

DISCUSSION

Nos deux observations sont comparables à celles de la littérature. Le phénotype est semblable à celui du syndrome de Klinefelter, de part les organes génitaux externes. Les explorations histologiques et endocrinologiques retrouvent les stigmates du syndrome de Klinefelter avec à la biopsie testiculaire une sclérohyalinose des tubes séminifères, une absence de lignée germinale une hyperplasie leydigienne.

Sur le plan clinique, les hommes 46,XX se différencient des sujets 47,XXY par le plus souvent une absence de gynécomastie. Par ailleurs, la taille est moyenne ou petite mais il n'y a pas de dysharmonie, le poids est en rapport avec la taille. Enfin, l'intelligence est normale ou à la limite inférieure de la normale. Il n'y a pas d'agressivité ni de tendance psychotique.

Sur le plan génétique, l'existence d'un caryotype 46,XX, associé à un morphotype mâle non ambigu est surprenante. En effet, il est admis que le chromosome Y est nécessaire à la différenciation de la gonade en testicule (18).

L'étude des anomalies structurales du chromosome Y a permis de localiser au niveau du bras court le déterminant mâle qui assure l'initiation de la différenciation testiculaire (8-11-12). Dans la différenciation sexuelle normale, les gènes situés sur le chromosome Y agiraient comme centre régulateur sur des gènes de structure contrôlant la différenciation sexuelle et situés sur le chromosome X (cf. fig. 1).

Si le chromosome Y est indispensable à la production de tissu testiculaire, on comprend mal l'existence de testicules chez les hommes 46,XX. Plusieurs hypothèses sont avancées, mais le problème étiologique reste posé.

1) Mosaïque 46,XX/47,XXY

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 LA CHAPELLE et coll. (4), 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 gonade en testicule.

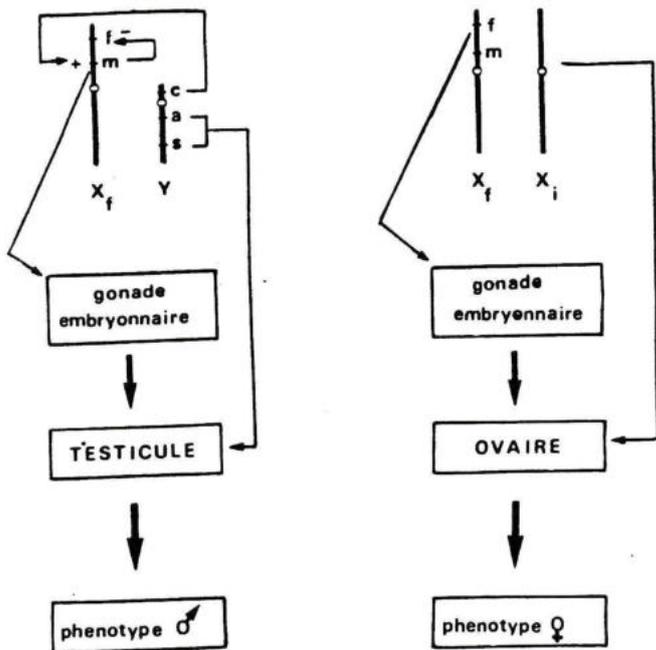


Fig. 1 — Diagramme théorique des bases géniques de la différenciation sexuelle dans l'Espèce Humaine.

- X_f : chromosome X fonctionnel
- Y : chromosome Y
- X_i : chromosome X inactif
- c : gène régulateur de la différenciation testiculaire
- a : gène contrôlant la sécrétion d'androgène testiculaire
- s : gène contrôlant la spermatogénèse
- m : gène de masculinisation
- f : gène de féminisation

Chez l'homme normal, le déterminant testiculaire (c) porté par le bras court du chromosome Y, active les gènes de masculinisation (m) portés par le chromosome X. Ces gènes inhibent les gènes de féminisation (f) et induisent la différenciation de la gonade en testicule. La partie distale du bras long du chromosome Y contrôle la spermatogénèse normale, tandis que la partie proximale du bras long contrôle la sécrétion androgénique du testicule, dont l'action sur les récepteurs périphériques conduit au phénotype masculin.

En l'absence de chromosome Y, la différenciation de la gonade se fait passivement en ovaire, sous contrôle de gènes de féminisation portés par le chromosome X fonctionnel. Chez la femme normale, le chromosome X inactif a un rôle quantitatif pour maintenir le nombre de cellules germinales au niveau de l'ovaire.

2) Translocation de l'Y sur un autre chromosome

Le chromosome Y peut exister transloqué en totalité ou partiellement sur un autre chromosome. Pour FERGUSON-SMITH (9), au cours de la méiose parentale, se produirait un échange entre les chromosomes X et Y. Le chromosome X porterait un fragment d'Y sans que sa morphologie soit altérée.

En fait, les techniques de marquage chromosomique ne permettent pas de retrouver le chromosome Y mais on ne peut affirmer son inexistence totale. En effet, si le bras court du chromosome Y, porteur du déterminant mâle, existe transloqué sur un autre chromosome, la taille du bras court de l'Y n'altère pas suffisamment la morphologie du chromosome récepteur. Par ailleurs, le bras court de l'Y n'est pas identifiable avec les techniques d'identification chromosomique par fluorescence, seule la partie distale du bras long est fluorescente.

3) Mutation génique

La masculinité des sujets 46,XX pourrait résulter de gènes autosomiques mutés. L'existence de cas familiaux semble rendre cette hypothèse défendable (13).

S'il existe des arguments en faveur de chacune de ces 3 hypothèses, aucune n'emporte la conviction et le problème des hommes 46,XX reste entier. Néanmoins, il semble que le chromosome Y, responsable de la différenciation testiculaire existe, ou a existé, comme tend à la démontrer la mise en évidence de l'antigène H-Y, présent chez les sujets mâles 46,XX (20).

Les essais de greffes de peau entre souris femelles et souris mâles consanguines, ont permis de mettre en évidence à la surface des cellules masculines, un composant antigénique : l'antigène H-Y d'histocompatibilité spécifique du sexe masculin (22), et qui peut être mis en évidence par un test de cytotoxicité (20). Présent dans tous les tissus mâles, l'antigène H-Y serait codé par un ou plusieurs gènes situés au niveau du bras court du chromosome Y (16).

Le rôle de l'antigène H-Y semble fondamental dans la différenciation de la gonade. En effet, tous les individus présentant des testicules, et en particulier les sujets mâles 46,XX, possèdent l'antigène H-Y. Chez les hommes à caryotype 46-XX, la présence de l'antigène H-Y, laisse supposer l'existence du chromosome Y mais ce dernier ne serait pas détecté par les techniques classiques d'analyse, ou, la présence passagère du chromosome Y au moment de la différenciation sexuelle, orientant ainsi la gonade en testicule.

CONCLUSION

En définitive, le problème étiologique des hommes 46,XX reste posé. La découverte du pouvoir antigénique du chromosome Y (22) est un nouveau moyen d'identification du chromosome Y. Néanmoins, la recherche de l'antigène H-Y chez les hommes 46,XX aboutit aux mêmes hypothèses étiologiques (20), ce qui traduit la grande hétérogénéité des individus mâles à caryotype 46,XX.

Travail des Services
de Médecine et d'Endocrinologie
Pr. M. LINQUETTE
d'Endocrinologie et de Diabétologie
Pr. P. FOSSATI
du Laboratoire de Cyto-Génétique
Pr. M. DEMINATTI
C.H.U. - LILLE

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ANDERSON L., BERGMAN S., REITALU J., ANSEHN S. — A case of XX male. Cytogenetic findings by autoradiography and fluorescence microscopy. *Hereditas*, 1972, **70**, 311-314.
- 2) GERGMAN S., NOWAKOWSKI H., REITALU J. — Klinefelter patient with XX constitution. *Hereditas*, 1970, **64**, 148-150.
- 3) CASPERSSON T., CHAPPELLE A de la, LINDSTEN J., SCHRÖDER J. — Absence of brightly fluorescent Y material in XX men. *Ann. Genet.*, 1971, **14**, n° 3, 173-176.
- 4) CHAPPELLE A de la, HORTLING H., NIEMI M., WENNSTROM J. — XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta medica scand.*, 1964, Suppl., **412**, 25.
- 5) CHAPPELLE A de la, HORTLING H., WENNSTROM J., NIEMI M., JOHANSSON C.J. — Two males with female chromosomes. *Acta endocr. (Kbh)*, 1965, Suppl., **100**, 90.
- 6) CHAPPELLE A de la, WENNSTROM J. — Cytogenetic and autoradiographic investigations in the XX male syndrome. Abstr. 3^{me} Cong. Int. Genet. Hum., 1966, Chicago.
- 7) DEMINATTI M., BENOIT G., SAVARY J.B., JACQUELOOT N. — Une nouvelle observation d'individu mâle à caryotype 46, XX. *Ann. Genet.*, 1974, **17**, n° 3, 201-205.
- 8) DEVICTOR VUILLET M., LUCIANI J.M., CARLON N., STAHL A. — Anomalies de structure et rôle du chromosome Y. *Path. Biol.*, 1971, **19**, 231-249.
- 9) FERGUSSON-SMITH M.A. — XX chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of Klinefelter syndrom. *Lancet*, 1966, **2**, 475-476.
- 10) GROUCHY J. de, CANIVET J., CANLORBE P., MANTEL O., BORNICHE P., POITOUT M. — Deux observations d'hommes 46, XX. *Ann. Genet.*, 1967, **10**, n° 4, 193-200.
- 11) HAMERTON J.L. — Human Cytogenetics. Vol I, General Cytogenetics 412 p. Vol II Clinical Cytogenetic 548 p. *Acad. Press*, 1971, N.Y.
- 12) JACOBS P.A., ROSS A. — Structural anomalies of the Y chromosomes in man. *Nature*, 1966, **210**, 352-354.
- 13) KASDAN R., NANKIN H.R., TROEN P., WALD N., PAN S., YANAIHARA T. — Paternal transmission of maleness in XX human beings. *New England J. Med.*, 1973, **288**, 539-544.
- 14) LUBETZKI J., GROUCHY J. de, DUPREY J., LENORMAND M.E. — Caryotype 46, XX chez un sujet à phénotype mâle. *Ann. Med. Intern.*, 1972, **123**, 635-639.
- 15) MICHALOVA K., NEUWIRTH J., RABACH J. — Evidence of the absence of Y fluorescent material in XX man. *Human Genet.*, 1972, **14**, 251-254.
- 16) OHNO S. — A hormone-like action of H-Y antigen and gonadal development of XY-XX mosaic and hermaphrodites. *Hum. Genet.*, 1976, **35**, 21-25.
- 17) PEARSON P.L., BOBROW M., VOSA C.G. — Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei. *Nature*, 1970, **226**, 78-80.
- 18) STAHL A. — La différenciation sexuelle chez l'embryon. Déterminisme génétique et hormonal. *Rev. Prat.*, 1976, **26**, 129-133.
- 19) SUTHERLAND G.R., WIENER S., BARTHOLOMEW A.A. — A male with karyotype 46, XX. *Ann. Genet.*, 1972, **15**, n° 3, 187-189.
- 20) TOUS J., POCHAT D., NOEL B. — L'antigène H-Y et sa mise en évidence chez des hommes 46, XX. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1978, **19**, 49-54.
- 21) VAGUE J., GUIDON J., MATTEI J.F., LUCIANI J.M., ANGELETTI S. — Les hommes à caryotype 46, XX. *Annales d'Endocrinologie*, 1977, **38**, 311-321.
- 22) WATCHEL S.S., KOO G.C., ZUCKERMAN E.E., HAMMERLING U., SCHEID M.P., BOYSE E.A. — Serologic cross reactivity between H-Y (male) antigens of mouse and man. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1974, **71**, 1215-1218.