

46,xx testiküler bozukluk

Doç. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği

Giriş

46,XX testiküler bozukluk, 46,XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambiguus genitelyaya kadar uzanabilen genital yapı ile karakterize bir rahatsızlıktır. 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin çoğu puberte sonrası normal pubik kıllanma ve normal penis boyuna sahip olmalarına rağmen bu bireylerde jinekoma, küçük testisler ve azospermiye bağlı sterilitte bulunur (1). Bu genetik yapıya sahip olanların daha az bir kısmı ise ambiguus genitale ile doğmaktadır (2). Bu bireyler toplumda erkek olarak yetiştirilmektedirler. Hastalar daha çok infertilite ile ilgili genetik testler yapılırken tesadüfen saptanırlar. Testiküler yetmezliğe bağlı serum testosteron düzeyi genellikle düşüktür ve hastalara testosteron replasmanı yapmak gerekmektedir (3).

Terminoloji

46,XX testiküler bozukluk, ilk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır (4). Bu bozukluk, bazı çalışmalarda 'De La Chapelle Sendromu' yani 'XX Erkek Sendromu' olarak da tanımlanmıştır. 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalar genellikle sporadik tespit edilmelerine rağmen (5) familial geçişi olan vakalarda saptanmıştır (6, 7). İnterseksüalite yönetimi konusunda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu himayesinde 2005 yılının ekim ayında düzenlenen uluslararası multidisipliner bir uzlaşma toplantısında "46,XX erkek sendromu"nun adı "46,XX testiküler bozukluk" olarak değiştirilmiştir (8).

Prevelans

46,XX testiküler bozukluğunun prevelansı, yaklaşık 1/20.000-25.000 erkek doğumdur (2, 9).

Etiyopatogenez

46,XX testiküler bozukluğu olan hastalarda etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen etiyolojide farklı mekanizmalar suçlanmaktadır. Bunlar arasında en sık kabul edilen etiyolojik mekanizma Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna translokasyonudur. Bu teoriye göre bu hastaların erkek fenotipinde olmalarına rağmen 46 XX kromozomlarına sahip olmalarının nedeni hücre bölünmesi esnasındaki hataya bağlıdır. Yani, bu cinsiyet kromozomlarının oluşumundan sorumlu olan mayoz bölünme esnasında X ve Y kromozomunun bazı parçaları arasında karşılıklı değişimler olmaktadır. Cinsiyeti belirleyici genin (SRY) Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde TDF (testis tayin eden faktör) bölgesine yerleşmiş olduğu bilinmektedir (10). Y kromozomunda TDF'yi içeren parçanın X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), aslında 46,XX olan fakat X kromozomlarından birinde SRY geni olan ve bu nedenle erkek fenotipinde gelişen bireyler ortaya çıkmaktadır.

Etiyolojide öne sürülen bir başka teoriye göre SRY negatif olan bireylerdeki Y mozaizmi ve tarif edilememiş genlerdeki mutasyonun da bu hastalığa yol açabileceği şeklindedir. Üçüncü teoriye göre testis farklılaşmasını sağlayan genlerdeki X bağımlı mutasyon/overekspresyon ya da otozomal genlerdeki (sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-9 geni gibi) mutasyon/overekspresyonun bu rahatsızlığa yol açtığı şeklindedir (1). Ek olarak, günümüzde testiküler farklılaşmada majör regülatör gen olarak SRY geni kabul edilse bile bu yolda çok daha fazla sayıda genin de görev aldığı unutulmamalıdır (1). Bu genlerden biri olan SOX-9 geninin SRY gibi testis farklılaşmasında görev aldığı bilinmektedir ve bu genin duplikasyonunun SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğa yol açtığı

Tablo 1. 46,XX testiküler bozukluğunda kullanılan moleküler genetik testler

Gen Sembolü	SRY genini saptamada kullanılan test metodu	Erkek Genital sistemi	
		Normal	Ambiguus
SRY	FISH ya da PCR amplifikasyonu	%80	%20

gösterilmiştir. Ayrıca bu genin duplikasyonu ve triplikasyonu ile SOX-3 geninin duplikasyonunun da aynı şekilde SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (11, 12, 13).

Tanı

Hastalığın tanısı endokrinolojik ve sitogenetik testler ile klinik bulgulara göre konulmaktadır. Bu bozukluğun yetişkinlerdeki tanısı mevcut normal cinsiyet gelişimi nedeniyle zordur. Vakaların çoğunda tanı infertilite nedeniyle rutin genetik testler yapılırken tesadüfen konulmaktadır (9, 14, 15, 16, 17).

Endokrinolojik tanı

Endokrinolojik testlerde testiküler yetmezliğe sekonder gelişen hipergonadotropik hipogonadizm sık görülür (18). Bu bireylerin pubertedeki serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. Aşağıdaki endokrinolojik sonuçlar göze çarpar;

- Serum FSH ve LH konsantrasyonları normalden daha yüksektir.
- Serum testosteron konsantrasyonu genellikle azalmıştır, erişkinlerde testosteron düzeyi genellikle 300 ng/dL'nin altındadır.
- İnsan koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyon testi yapıldığında testosteron cevabının yetersiz olduğu görülür ya da hCG enjeksiyonundan sonra serum testosteron konsantrasyonu hiç yükselmez.
- GnRH stimülasyon testine normal FSH ve LH yanıtı gözlenir (19).

Bir çalışmada, bu hastalardaki ambiguus genitale derecesinin erken infantil dönemde gonadotropinlere testosteron cevabındaki yetersizlik ile ilgili olduğu öne sürülmüş, dolayısıyla ambiguus genitalyası olan XX erkeklerde testosteron üretim defekti olduğu bildirilmiştir (20).

Sitogenetik tanı

Rutin sitogenetik çalışmalarda 550. bant düzeyinde

46,XX karyotipi saptanır. SRY, yani Y kromozomundaki seks belirleyici alanı kodlayan gen 46,XX testiküler yetmezlikteki en önemli gen olarak bilinir. 46,XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80'inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY'nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde ise SRY negatiftir (21, 22). SRY pozitif olan 46,XX testiküler bozukluk genellikle kalıtsal değildir. SRY negatif testiküler bozukluğu olan bireylerde ise kalıtsaldır. Bu bireylerin çoğunda ambiguus genitale bulunur (1, 23).

Moleküler Genetik Testler

- **FISH (fluorescence in situ hybridization):** 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %80'inde, ticari olarak üretilmiş ve SRY'ye spesifik olan FISH probu ile X kromozomunda lokalize olan SRY geni tespit edilir (SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk).
- **PCR amplifikasyonu:** Eğer FISH probu SRY genini göstermede yetersiz kalırsa PCR amplifikasyonu kullanılabilir. PCR daha sıklıkla X kromozomuna transloke olan küçük Y kromozomu parçasını gösterir ve XX-SRY pozitif/XX-SRY negatif mozaik bireylerdeki Y kromozomu materyalini gösterir (19) (Tablo 1).

Prenatal tanı: Gebelikte, bebekte SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk olma riski varsa FISH ile konvansiyonel sitogenetik analiz yapılmalıdır. Eğer FISH ile SRY pozitifliği sağlanamıyorsa, SRY'ye yönelik PCR testi yapılabilir (19).

Histoloji: Testis biyopsisi yapıldığında seminifer tübüllerin boyut ve sayısının çok az olduğu, peritübüler fibrozis olduğu, germ hücrelerinin olmadığı ya da Leydig hücre hiperplazisi olduğu görülür (9).

Klinik

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin %80'inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) eksternal genitaler yeterli virilizasyona sahiptir, puberte sonrası pubik kıllanmaları yeterli ve penis boyları normaldir (3). Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml'den küçük) ve jinekomastileri vardır, azospermiye bağlı çocuk sahibi olamazlar. Jinekomasti etki-

lenen bireylerin yaklaşık üçte birinde saptanabilir. Küçük testisler genellikle yumuşaktırlar ama yaş ilerledikçe daha sert oldukları göze çarpar. Bu bireylerin az bir kısmında ise inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir (24, 25). Cinsiyet rolü ve cinsiyet kimlikleri yaygın olarak erkektir, fakat bu hastaların önemli bir kısmında ayrıntılı sistematik psikoseksüel incelemeler yapılmamıştır (3).

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %20'sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambiguus genitale görülür, tipik olarak kordili olsun ya da olmasın penoskrotal hipospadiasları vardır (2). 46,XX testiküler bozukluk öğrenme güçlüğü ya da davranışsal sorunlarla ilişkili değildir.

46,XX testiküler bozukluğu eğer tedavi edilmezse tipik testosteron eksikliği belirtileri görülür;

- Libido azlığı ve olası erektil disfonksiyon
- Sekonder seks karakterlerinde azalma, örneğin vücut kıllarında azalma, seyrek traş olma ihtiyacı, düşük kas kütlesi
- Kas gücünde azalma ve yağ kitlesinde artış
- Osteopeni riskinde artış
- Depresyon riskinde artış (19).

Sınıflama

Hastalık, genellikle fenotipik olarak SRY pozitif ve SRY negatif 46,XX testiküler bozukluk olarak iki gruba ayrılmasına rağmen bazı çalışmalarda klinik olarak sendromik XX testiküler bozukluk, XX ovotestiküler bozukluk ve izole XX testiküler bozukluk olmak üzere 3 ayrı grupta incelenmektedir (24). Günümüzde kabul gören sınıflama SRY pozitif ya da negatif testiküler bozukluk şeklinde olan sınıflamadır.

SRY-pozitif 46,XX testiküler bozukluk: FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY geninin pozitif olduğu genetik olarak gösterilmiştir. Bu bireyler puberte sonrasında azoospermi, jinekomasti, küçük testisler ve bazen boy kısalığı nedeniyle başvururlar (26). Nadiren atipik genital yapılar görülebilir ve SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylere göre jinekomasti daha nadirdir (2, 24, 27).

SRY-negatif 46,XX testiküler bozukluk: FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY geninin olmadığı gösterilmiştir. SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerde doğum esnasında ambiguus genitalya daha sık görülür ve penoskrotal hipospadias ile inmemiş testis sık görülür. Eğer tedavi edilmezlerse ergenlikte jinekomasti sık görülür (2).

Genotip-Fenotip ilişkisi

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerde SRY pozitifliği varsa sıklıkla eksternal genitaler normaldir, SRY negatifliği varsa sıklıkla ambiguus genitale bulunur (28). Buna rağmen bireylerin genotip-fenotip doğrulaması tamamen güvenilir değildir. Çünkü SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin az bir kısmında eksternal genitaler normal olabilir (7, 29, 30, 31, 32).

Hastalığın alt tipleri

Sendromik XX testiküler bozukluk: Sendromik XX testiküler bozukluk R-Spondin 1 (RSPO1) mutasyonu ile birlikte gösterilmiştir. Bu alt tipte deride palmopantar keratozis bulunur, ayrıca yine deride skuamöz hücreli karsinom gelişimine yatkınlık vardır (21, 33). Sendromik XX testiküler bozukluğunda eğer Xp mikrodelyasyonu içeren anormal X/Y kromozomu değişiklikleri oluyorsa hastalık ile beraber mikroftalmi ve lineer deri defektleri de görülebilir (34, 35, 36).

İzole XX testiküler bozukluk: 46,XX testiküler bozukluğunun alt tipleri arasında en yaygın görülen formudur ve ayırıcı tanısı karyotip ya da FISH testi ile yapılabilir.

46,XX ovotestiküler bozukluk: SRY negatif gruptakilerin çoğunda ovotestiküler cinsiyet gelişimi mevcuttur. 46,XX testiküler yetmezliği olan bireylerde gonad olarak sadece testisler mevcutken 46,XX ovotestiküler bozukluğu olan bireylerde her iki testis ya da over yapısı aynı anda görülebilir ve bu bireyler gerçek hermafroditlerdir. Gerçek hermafroditlerde gonad dokusunun yapısı gonad biyosisi ile kesinleştirilebilir. Bu bireylerde uterus ya da hemiuterus görülebilir, oysa 46,XX testiküler bozukluğunda mülleryan yapılar görülmez. Bu cinsiyet gelişim bozukluğunun tanısı genellikle çocukluk çağında şüpheli genitalya ve jinekomasti araştırması sırasında konmaktadır (37, 38).

Ayırıcı tanı

Klinefelter sendromu: Klinefelter sendromu (47,XXY) erkeklerde en sık görülen kromozom anomalisidir. Bu sendromda hormonal ve spermatojenik testiküler yetmezliğe bağlı infertilite, düşük testosteron düzeyi, erektil disfonksiyon ve düşük kemik mineral dansitesi görülür (39). Fizik muayenede her iki testis atrofiktir (sıklıkla 5 ml'den küçük), önikoid vücut yapısı vardır, jinekomasti bulgulara eşlik eder. Aynı belirtiler 46,XX testiküler bo-

zuklukta da görülebilir. Tanı kromozom analizi ile konulur. 46,XX testiküler bozukluklu hastaların aksine Klinefelter sendromlu hastalarda sıklıkla normal ya da daha uzun boy, geç konuşma, öğrenme bozuklukları ve davranışsal problemler görülür (40).

46,XX/46,XY: 46,XX/46,XY kimerizmi olan bireyler XX ve XY hücrelerinin göreceli oranına bağlı olarak gerçek hermafroditlerde ortaya çıkabilir. Fenotipleri ise normal erkekten normal dişiye kadar değişiklikler gösterebilir. Ek olarak, maskülinize bazı XX bireylerde (erkek veya gerçek hermafrodit) Y kromozomundan köken alan dizileri içeren bazı düşük dereceli gizli mozaizmler olduğu kanıtlarla gösterilmiştir (38).

45,X/46,XY: Etkilenen bireyler sıklıkla erkektir ve 45,X hücrelerinin yüzdesine göre boy kısalığı görülebilir. Klinik olarak, bu durum 46,XX testiküler bozukluktan ayrıt edilemeyebilirler. Kesin tanı kromozom analizi ile konulur (41). Eğer 45,X hücrelerinin yüzdesi oldukça yüksek ise fenotip genellikle klasik Turner sendromunda olduğu gibi kadın görünümündedir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH): Konjenital adrenal hiperplazinin en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. Otozomal resesif görülür, görülme sıklığı 1/16000'dir. Konjenital adrenal hiperplazide adrenal steroidogeneze görev alan enzimlerin üretilmesinden sorumlu genlerdeki bir bozukluk nedeniyle prenatal ve postnatal dönemde aşırı androjen üretilir. 21-hidroksilaz eksikliğinde bütün 46,XX kadınlarda ve bazı tuz tüketenlerde aşırı androjen biyosentezi virilizasyon ile sonuçlanır. Virilize kadınlar ambigüus genitalyaya ve normal uterus ile overe sahiptirler. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı non-klasik ya da geç başlangıçlı KAH yenidoğanda ambigüus genitalya ile değil, genellikle yaşamın daha ileri evrelerinde androjen fazlalığı bulguları ile prezente olmaktadır (42). 46,XX bireylerdeki klasik KAH, cinsel organların maskülinizasyonu ile ilişkili olup, dış genital yapı ve değişen virilizasyonun spektrumuna göre dişi görünümlü genitalyadan bilateral skrotal gonad olmaksızın tamamen erkek görünümlü genitalyaya kadar değişebilir (43).

Genetik danışmanlık

SRY-pozitif olan 46,XX testiküler bozukluk genellikle katısal gerçekleşen bir sorun değildir, çünkü mevcut sorun Y kromozomu ile X kromozomu arasında doğumdan sonra ortaya çıkan anormal yer değiştirmeden kaynaklanır

ve daha önce Y kromozomunda bulunan SRY geni X kromozomunda yer alır ve fenotip olarak erkek olan bireyde infertiliteye yol açar. SRY geni bir başka kromozoma transloke olduğunda ya da fertilitte sağlandığında otozomal dominant kalıtım gözlenmektedir. Kalıtsal olan SRY negatif 46,XX testiküler bozuklukta ise otozomal resesif geçiş olduğu kabul edilir. SRY pozitif 46,XX testiküler yetmezliğin gebelikte prenatal olarak tanısının konulması mümkündür.

Tedavi

46,XX testiküler yetmezliği olan azoospermik hastalara testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalıdır. Eğer hastalardan testis biyopsisi alınırsa spermatogenezin olmadığı ve biyopsi materyalinde sadece Sertoli hücreleri ile Leydig hücreleri olduğu görülecektir (5, 24, 44, 45, 46). Bu bireylerde doğum sonrasında spermatogonyum vardır ama puberte öncesi spermatogenez bozulur (23, 28). Tedavi daha çok konservatiftir. En önemli tedavi ise testosteron replasman tedavisidir (2, 3). Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.

Testosteron replasman tedavisi: 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalarda yapılan testosteron yerine koyma tedavisi diğer testosteron eksikliğine neden olan hastalıkların tedavisine benzer. Testosteron replasman tedavisine klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde pubertede başlanabilir (3). Günümüzde genellikle 14 yaşından sonra düşük doz testosteron replasman tedavisine başlanabilmektedir (19). Boy kısalığı olan bireyler eğer büyüme hormonu tedavisine uygun aday olarak kabul edilirlerse, tedavinin başlangıcında testosteron hormonu tedavisi ya ertelenebilir ya da büyüme potansiyelini arttırmak için düşük doz testosteron verilebilir.

Testosteron enantat tedavisine 100 mg ile başlanır, tedavi intramüsküler olarak her 3 ya da 4 haftada bir uygulanmalıdır, ardından ilaç dozu her 6 ayda bir 50mg arttırılarak 200-400 mg'a kadar yükseltilir. Priapizm riskinden dolayı testosteron tedavisine yüksek doz ile başlanamamalıdır (19). Testosteron enantat tedavisi yerine alternatif olarak transdermal yamalar (skrotal ve skrotal olmayan) ve transdermal jeller de verilebilir. Testosteron içeren jeller insanlar arasındaki cilt temasına bağlı bir insandan diğer bir insana aktarılabilir, bu yan etki yeni geliştirilen hidroalkolik

jellerle azaltılmıştır (47).

Jinekomasti: Testosteron replasman tedavisiyle jinekomastinin azalması beklenir. Eğer jinekomasti düzelmiyorsa bireylerde yaşanacak olan psikojenik stresin önüne geçilmesi amacıyla redüksiyon mammoplastisi uygulanabilir.

Osteopeni: Osteopeninin derecesine göre tedavi kalsiyum, egzersiz, vitamin D, biyofosfanatlar ya da kalsitonin içerebilir. Tedavi mümkünse endokrinologlar tarafından ayarlanmalıdır.

Psikolojik destek: 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalara, hastalığın genetik nedenleri ve bununla ilişkili çocuk sahibi olamayacakları bilgisi verildiği zaman hastaların yaşayabilecekleri psikolojik sorunlara karşı dikkatli olunmalı ve gerekirse bireylere psikolojik destek verilebilir.

Takip

Testosteron replasman tedavisi esnasında şu izlemler yapılmalıdır:

- Ruh hali, libido, erektil fonksiyon, akne ve memede hassasiyet değerlendirilmelidir.
- Serum testosteron düzeyleri 3 aylık periyodlarla değerlendirilmelidir. Eğer testosteron düzeyleri 200 ng/

dL'den düşük ya da 500 ng/dL'den yüksek ise tedavi dozları ya da doz aralıkları yeniden gözden geçirilmelidir.

- Erişkinlerde prostat kanseri riskine karşı tedavinin başlangıcında ve tedaviye başladıktan 3, 6 ve 12 ay sonra dijital rektal muayene yapılmalı ve serum PSA düzeyleri takip edilmelidir. Daha sonra takipler yıllık olarak tekrarlanmalıdır.
- Lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir.
- Eğer osteopeni gelişmişse kemik mineral dansitesi ölçümü (DEXA) yılda bir kez yapılmalıdır (19).

46,XX testiküler yetmezliği olan bireyler toplumda sık görülmemelerine rağmen tedavileri multidisipliner olarak yapılmalıdır. Bu rahatsızlığın doğal seyri ile ilgili bir genetik uzmanının bireylere bilgi vermesinde fayda olabilir. Sosyal ve seksüel problemlerinin azaltılması için bir psikiyatristin kontrolünde olmaları gerekir. Ayrıca, testosteron düşüklüğü ve replasman tedavisinin düzenli olarak bir ürolog ya da endokrinolog tarafından yapılması gerekir. Eğer jinekomasti ve/veya eksternal genital organlarda anomali belirlenirse olası bir düzeltme operasyonu için bir plastik cerrah tarafından da takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Méndez JP. 46,XX sex reversal.; *Arch Med Res.* 2001 Nov-Dec;32(6):559-66.
2. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, McElreavey K, New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature.; *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:739-48.
3. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. 46,XX male disorder of sexual development: a case report.; *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):258-60.
4. 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.
5. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD, Amrhein JA, Bard PA, Lee PA, Reid CR, Tsalikian E, Urban MD. The role of the sex determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness.; *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:690-5.
6. Ramos ES, Moreira-Filho CA, Vicente YA, Llorach-Velludo MA, Tucci S, Duarte MH, Araújo AG, Martelli L. SRY-negative true hermaphrodites and an XX male in two generations of the same family.; *Hum Genet.* 1996;97:596-8.
7. Zenteno JC, López M, Vera C, Méndez JP, Kofman-Alfaro S. Two SRY-negative XX male brothers without genital ambiguity.; *Hum Genet.* 1997;100:606-10.
8. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group 2006. Consensus statement on management of intersex disorders.; *Arch Dis Child.* 2006;91:554-63.
9. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men.; *Hum Genet* 1981;58:105-16.
10. Jager RJ, Harley VR, Pleiffer RA. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes.; *Hum Genet.* 1992; 92: 350-5.
11. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder.; *N Engl J Med.* 2011;364:91-93.
12. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, Wherrett D, Bagli DJ, Thomas P, Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication.; *Am J Med Genet A.* 2012; 158A:1759-1764.
13. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della ME, Forlino A, Zuffardi O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility.; *J Med Genet.* 2011;48:710-712.
14. Pepene CE, Coman I, Mihu D, Militaru M, Duncea I. Infertility in a new 46,XX male with positive SRY confirmed by fluorescence in situ hybridization: a case report.; *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35:299-300.
15. Rizvi AA. 46,XX man with SRY gene translocation: cytogenetic characteristics, clinical features and management.; *Am J Med Sci.* 2008;335:307-309.
16. Tomomasa H, Adachi Y, Iwabuchi M, Tohyama Y, Yotsukura M, Oshio S, Yazaki T, Umeda T, Takano T, Yamanouchi Y, Nakahori Y. XX-male syndrome bearing the sex-determining region Y.; *Arch Androl.* 1999;42:89-96.
17. Yencilek F, Baykal C. 46 XX male syndrome: a case report.; *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:263-264.
18. Pérez-Palacios G, Medina M, Ullao-Aguirre A, Chávez BA, Villareal G, Dutrem MT, Cahill LT, Wachtel S. Gonadotropin dynamics in XX males.; *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:254-7.
19. Vilain EJ. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development.; *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009:1993-2014.
20. Méndez JP, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Canto P, Reyes E, Díaz-Cueto L, Pérez-Palacios G. Phenotypical expression in XX males correlates with testicular response to exogenous choriogonadotropin in early infancy: does a variable degree of testicular failure determine the degree of genital ambiguity? *Arch Androl.* 1996;37:19.
21. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedi A, Camerino G. R-spondin1 is essential in sex determination,

- skin differentiation and malignancy.; *Nat Genet.* 2006;38:1304–9.
22. Ryan N, Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46,XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility work-up with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance.; *Fertil Steril.* 2013;pii:S0015-0282(12)02452-1.
 23. Kusz K, Kotecki M, Wojda A, Szarras-Czapnik M, Latos-Bielenska A, War-enik-Szymankiewicz A, Ruszczynska-Wolska A, Jaruzelska J. Incomplete masculinisation of XX subjects carrying the SRY gene on an inactive X chromosome.; *J Med Genet.* 1999;36:452–6.
 24. Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, Jaubert F, Toublanc M, McElreavey K, Vilain E. et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences.; *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:733–42.
 25. Lopez M, Torres L, Mendez JP, Cervantes A, Perez-Palacios G, Erickson RP. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males.; *Clin Genet.* 1995; 48: 29–34.
 26. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes.; *Am J Hum Genet.* 1972;24:71–105.
 27. Ferguson-Smith MA, Cooke A, Affara NA, Boyd E, Tolmie JL. Genotype-phenotype correlations in XX males and their bearing on current theories of sex determination.; *Hum Genet.* 1990;84:198–202.
 28. Grigorescu-Sido A, Heinrich U, Grigorescu-Sido P, Jauch A, Hager HD, Vogt PH, Duncea I, Bettendorf M. Three new 46,XX male patients: a clinical, cytogenetic and molecular analysis.; *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:197–203.
 29. Vilain E, Le Fiblec B, Morichon-Delvallez N, Brauner R, Dommergues M, Dumez Y, Jaubert F, Boucekkine C, McElreavey K, Vekemans M, Fellous M. SRY-negative XX fetus with complete male phenotype.; *Lancet.* 1994;343:240–1.
 30. Kolon TF, Ferrer FA, McKenna PH. Clinical and molecular analysis of XX sex reversed patients.; *J Urol.* 1998;160:1169–72.
 31. Vernole P, Terrinoni A, Didona B, De Laurenzi V, Rossi P, Melino G, Grimaldi P. An SRY-negative XX male with Hurler syndrome.; *Clin Genet.* 2000;57:61–6.
 32. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility.; *Hum Reprod.* 2001;16:717–8.
 33. Tomaselli S, Megiorni F, De Bernardo C, Felici A, Marrocco G, Maggiulli G, Grammatico B, Remotti D, Saccucci P, Valentini F, Mazzilli MC, Majore S, Grammatico P. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation.; *Hum Mutat.* 2008;29:220–6.
 34. Kobayashi M, Kiyosawa M, Toyoura T, Tokoro T. An XX male with microphthalmos and sclerocornea.; *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998;35:122–4.
 35. Kono T, Migita T, Koyama S, Seki I. Another observation of microphthalmia in an XX male: microphthalmia with linear skin defects syndrome without linear skin lesions.; *J Hum Genet.* 1999;44:63–8.
 36. Anguiano A, Yang X, Felix JK, Hoo JJ. Twin brothers with MIDAS syndrome and XX karyotype.; *Am J Med Genet A.* 2003;119A:47–9.
 37. Parada-Bustamante A, Rios R, Ebensperger M. 46,XX/SRY-negative true hermaphrodite.; *Fertil Steril.* 2010;94:2330.e13–6.
 38. Queipo G, Zenteno JC, Peña R, Nieto K, Radillo A, Dorantes LM, Eraña L, Lieberman E, Söderlund D, Jiménez AL, Ramón G, Kofman-Alfaro S. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases.; *Hum Genet.* 2002;111:278–83.
 39. Aksglaede L, Link K, Giwercman A. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management.; *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163:55–63.
 40. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458–65.
 41. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor.; *Nature.* 1990;348:448–50.
 42. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.; *Endocr Rev.* 2000; 21:245–91.
 43. Lee P, Houk C.P. Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male:What Does It Say about Gender Assignment? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:982025.
 44. Abdelmoula NB, Portnoi MF, Keskes L, Recan D, Bahloul A, Boudawara T, Saad A, Rebai T. Skewed X-chromosome inactivation pattern in SRY positive XX maleness: a case report and review of literature.; *Ann Genet.* 2003;46:11–8.
 45. Margarit E, Soler A, Carrio A, Oliva R, Costa D, Vendrell, Rosell J, Ballesta F. Molecular, cytogenetic, and clinical characterization of six XX males including one prenatal diagnosis.; *J Med Genet.* 1998;35:727–30.
 46. Pastor Guzmán JM, Pastor Navarro H, Quintanilla Mata ML, Carrión López P, Martínez Ruiz J, Martínez Sanchiz C, Perán Teruel M, Virseda Rodríguez JA. 46,XX T testicular disorder of sex development. Case report.; *Arch Esp Urol.* 2011 Jun;64(5):468–73.
 47. Kuhnert B, Byrne M, Simoni M, Kopcke W, Gerss J, Lemnitz G, Nieschlag E. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial.; *Eur J Endocrinol.* 2005;153:317–26.