

## **SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa nahasmendua eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena eta literaturaren berrikusketa**

### *A Rare Case of SRY-Negative 46,XX Testicular Disorder of Sex Development with Complete Masculinization: A Case Report and Literature Review*

Beñat de Alba Iriarte<sup>1</sup>, Noelia Lopez Barba<sup>1</sup>, Yolanda Ramirez Garcia<sup>2</sup>, Nerea Bastida Lertxundi<sup>2</sup>, Raquel Saez Villaverde<sup>2</sup>, Edurne Bereciartua Urbieto<sup>1</sup>, Maria Elena Redin Sarasola<sup>1</sup>, Adolfo Garrido Chercoles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzua

<sup>2</sup>Donostia Unibertsitate Ospitaleko Genetika Zerbitzua

*benat.dealbairiarte@osakidetza.eus*

#### **Laburpena**

---

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura antzutasun maskulinoaren kausa ezohiko bat da. Adierazitako sexu-fenotipoa (maskulinoa) eta genotipoa (femeninoa) ez datoz bat. 46,XX kariotipoa duten pertsonetan gertatzen da eta gizonezkoen kanpo-genital normalak edo anbiguoak, testosterona-maila urria eta antzutasuna izaten dituzte. Hormona bidezko terapia egokiaz, bizitzakalitate ona izateko aukera hobea dute.

Diagnostikoan, azterketa genetikoa egitea funtsezkoa da asaldura eragiten duen genea identifikatzeko. SRY genearen eginkizuna garrantzitsua da, gizonezko hauek bi taldetan sailkatzea baimentzen duelako: SRY genea dutenak, Y kromosomatik X kromosomara translokaturaz gizonezkoen sexu-diferentziazioa aktibatzen du (SRY positiboa), eta translokazio hau ez dutenak (SRY negatiboa). Kasuen % 80-90 SRY positiboak dira. % 10-20 osatzen duten SRY negatibo kasuetan zaila da asalduraren gene erantzulea identifikatzea. Horrek X kromosomari lotutako beste gene batzuen parte-hartzea adieraziko luke.

Honakoa SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura eta maskulinizazio osoa dituen kasu arraro baten aurkezpena da. Nahasmenduaren kausa ez da oraindik zehaztea lortu.

Gako-hitzak: 46,XX kariotipoa, azoospermia, sexu-garapenaren asaldura, hipogonadismo hipergonadotropikoa, SRY negatiboa, XX gizonezkoa

#### **Abstract**

---

*46,XX testicular disorder of sex development is a rare cause of male infertility. There is a disagreement between the manifested sexual phenotype (male) and the genotype (female). It occurs in males with 46,XX karyotype who may have normal or ambiguous male genitalia, testosterone deficiency and infertility. With adequate hormonal treatment, the chance of having a good quality of life is high.*

*In the diagnosis, the genetic study is fundamental for the identification of the gene that causes the disorder. The role of SRY gene is important because it allows classifying these males into two groups: those with SRY gene, which activates male sexual differentiation, translocated from Y chromosome to X (SRY-positive), and those without this translocation (SRY-negative). 80-90 % of cases are SRY-positive. In the 10-20 % SRY-negative it is difficult to identify the gene responsible for the alteration. This would indicate the involvement of other genes linked to the X chromosome.*

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbieto, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

*This is a review of a rare case of SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development with complete masculinization reported in Basque Country in which the cause of the disorder is being investigated, even without specifying.*

*Keywords: 46,XX karyotype, azoospermia, disorder of sex development, hypergonadotropic hypogonadism, SRY-negative, XX male*

## 1. Sarrera

---

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura antzutasun maskulinoaren kausa arraro bat da. Nahasmendu hau duten pertsonetan adierazten den sexu-fenotipoaren (maskulinoa) eta genotipoaren (femeninoa) artean korrelazio falta dago. 46,XX kariotipoa duten arren, gizonezko baten fenotipoa adierazten dute eta gizonezkoen sexu-organo normalak edo anbiguoak, bi testikulu, Müller-en hodien gabezia, testosterona-maila urria eta azoospermiaren ondorio den antzutasuna izaten dituzte ezaugarri (1, 2, 3).

Gizakion sexu-diferentziazio prozesua ez da osorik ezagutzen, baina *SRY* genearen parte-hartzea argia da: diferentziazio horretan bere eginkizuna erabakigarria da (4). Normalean *SRY* genea Y kromosomaren beso laburrean dago (Yp11.32), eta, enbrioi-garapeneko laugarren astean gutxi gorabehera, haren funtzioari esker desberdinu gabeko gonada barrabil bilakatzen da. Laugarren hilabetetik aurrera, testikuluko Sertoli zelulek hormona antimullerianoa sortzen dute, emakumezkoen genitalen garapena oztopatzen dute eta, ondorioz, gizonezkoen genitalen sorreran laguntzen dute (5).

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura duten pertsonak bi taldetan sailkatzen dira: *SRY* genea dutenak edo *SRY* positiboak, eta ez dutenak edo *SRY* negatiboak. Sexu-anbiguotasunik ez duten 46,XX kariotipodun gizonezkoen kasu gehienetan (% 80-90) *SRY* genea X kromosomaren beso laburrean egon daiteke, aitaren banaketa meiotikoan zehar Y eta X kromosomen beso laburren zati homologoen arteko translokazio akastun baten ondorioz (1, 2, 3). Kasu horiei *SRY* positibo deritze.

*SRY* genearen presentzia garrantzitsua da testikuluen garapena eta, ondorioz, gizabanakoaren maskulinizazioa zehazten dituelako; haatik, *SRY* genearen gabezia duten pertsona guztiz maskulinizatuen kasuak ere deskribatu dira. Horrenbestez uler daiteke, nahiz eta testikuluak garatzeko eta gizonezko fenotipoa sorrarazteko *SRY* genearen eragina beharrezkoa izan, beste gene batzuen presentziak efektu berbera izan dezakeela. Kasu arraro horiek *SRY* negatibo izenez ezagutzen dira.

*SRY* negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuluetakako asaldura duen kasu baten aurkezpena da honakoa. Nahasmenduaren kausa, *SRY* ez beste geneetan anomaliak bilatuz ikertu den arren, ez da oraindik zehaztea lortu. Asaldura oso arraroa izanik, kasu honen bitartez gaiaren berrikusketa egitea interesgarria iruditu zaigu.

## 2. Kasuaren aurkezpena

---

Gure ikerketako gaixoa mutil gipuzkoarra da. Altuera txikia zuela eta, 13 urterekin Ume Endokrinologia Unitateko kontsultan aztertu zuten bere pubertaroaren bilakaeraren kontrola egiteko.

### 2.1. Aurrekariak

Jaiotzean 50 cm eta 2,800 kg izan zituen. Hipospadia-akats larria zuen eta lau aldiz operatu zuten. Gurasoak eta arreba zaharragoa osasuntsuak dira: aitaren altuera 176,3 cm da eta amaren altuera 157,9 cm da.

## 2.2. Miaketa fisikoa

Kontsultan 153,7 cm eta 63,350 kg izan zituen. Fenotipo maskulinoa zuen, dismorfismorik ez, enbor zabala, gorputz-adar laburrak, tamaina normaleko zakila eta barrabilak, haur edo emakumezko ahotsa eta 14 urteko hezur-adina.

## 2.3. Odol-analisiak

Biokimikako eta hemogramaren oinarritzko parametroen emaitzak normalak izan ziren. Hormonak ikertzea erabaki zen eta emaitzak honakoak izan ziren: FSH (hormona folikulu-estimulatzailea) 31,9 U/L [1,7-11], LH (hormona luteinizatzailea) 12,2 U/L [0,5-6] eta testosterona 2,08 ng/mL [2,4-10,7]. Tratamendurik ezarri gabe mutilaren garapenaren jarraipena egitea erabaki zen. Hurrengo hilabeteetan egindako odol-analisi guztietan gonadotropina hormonaren (FSH eta LH) emaitzak altu eta testosteronaren emaitzak baxu mantendu ziren (1. irudia). Hipogonadismo hipergonadotropikoa diagnostikatu zitzaion. Hainbat izan daitezke horren kausak (gonadotropinen hartzaileetan alterazio genetikoak, alterazio kromosomikoak, gaixotasun kronikoak, gaixotasun infektzioak...).

### 1. irudia. Odol-analisen emaitzak: gonadotropinak (FSH eta LH) altu eta testosterona baxu

HORMONAK			ODOL-ANALISIAK			
Parametroak	Unitateak	Erreferentzia-balioak	Lehenengoa	Bigarrena	Hirugarrena	Laugarrena
FSH	(U/L)	[1,7-11]	31,9	42,8	40,9	33,4
LH	(U/L)	[0,5-6]	12,2	21,7	15,7	14,6
Testosterona	(ng/mL)	[2,4-10,7]	2,08	2,22	1,66	1,88

## 2.4. Azterketa genetikoa

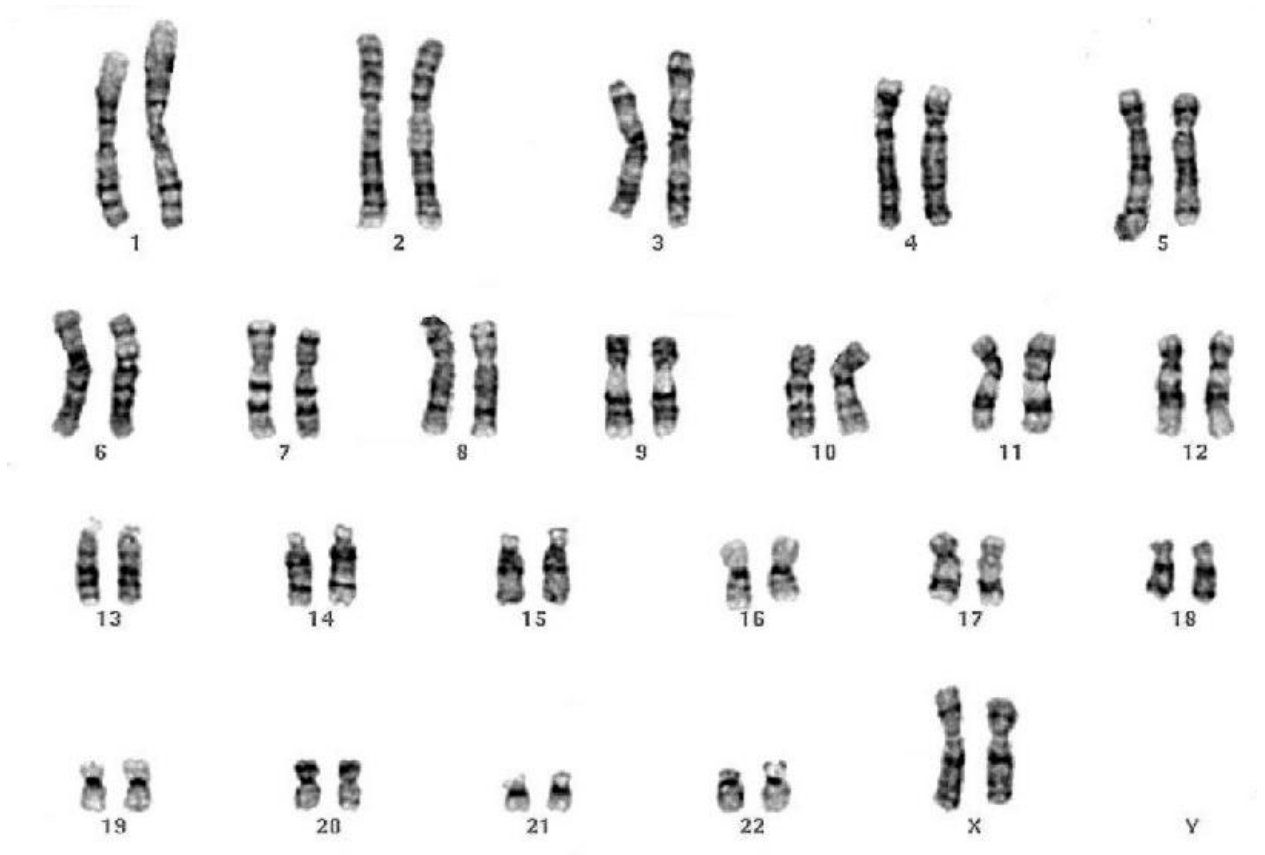
Hipogonadismo hipergonadotropikoa adierazten zuten emaitzak zirela eta, azterketa zitogenetikoa egin zitzaion odol periferikoko lagin bat baliatuz kariotipo molekularra egiteko. Azterketan 46,XX formula kromosomikoa agertu zen (2. irudia), hortaz pazienteak genotipo femeninoa du. FISH teknika erabiliz, kromosometan SRY genearen bilaketa egin zen eta haren gabezia konfirmatu zen. Emaitza horiekin SRY negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikuletako asaldura susmatu zen.

Pazienteari eta bere familiari alterazio genetikoaren berri eman zitzaion eta hormona bidezko terapia hasi zuen testosterona zipionato bidez, 50 mg/hileko dosian. Hilabete batzuk geroago, dosia igo zuten, 100 mg/hileko.

Asalduraren jatorria zehazteko, fenotipo maskulinoa izatea ahalbidetzen zion alterazio genetikoaren bilaketa egin zen kromosomen ikerketa molekularra eginez. SOX9 genea (17q24.3) aztertu zen (3. irudia). Azterketaren helburua zera izan zen: 46,XX sexu-garapenaren testikuletako asaldurarekin lotura izan dezaketen gene horren delezio eta duplikazio handiak bilatzea. Aztertutako SOX9 genean ez zen anomaliarik aurkitu. Hori dela eta, oraindik zehaztea lortu ez den kausa batek eragin dio asaldura gazte honi.

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbieta, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

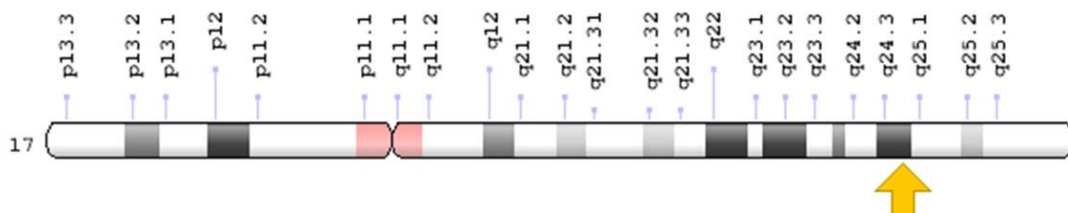
## 2. irudia. 46,XX kariotipoa.



## 3. irudia. SOX9 genea (17q24.3).

Cytogenetic Location: 17q24.3, which is the long (q) arm of [chromosome 17](#) at position 24.3

Molecular Location: base pairs 72,121,020 to 72,126,420 on chromosome 17 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12) ([NCBI](#))



## 2.5. Bilakaera

Gaur egun 19 urte ditu eta Helduen Endokrinologia unitateko kontsultan artatzen dute. Testosterona ordeztu hartzeko terapia hartzen segitzen du, testosterona zipionato 250 mg-ko dosia hiru astetik behin, eta hiru hilabeteko maiztasunez odol-analisia egiten du testosterona-kontzentrazioa neurtzeko. Hormona bidezko terapia hartzeari esker, FSH, LH eta testosterona hormonaren balioak gizonezkoen maila normaletik gertu mantendu dira eta ez du hipogonadismoaren sintoma gehiagorik izan.

### 3. Eztabaida

46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura gizonezko kontsideratzen diren 46,XX kariotipodun pertsonen paira dezaketen gaixotasun arraroa da. Adierazten den sexu-fenotipoaren (maskulinoa) eta genotipoaren (femeninoa) artean korrelazio falta dago. 1:20.000 proportzioan eragiten die gizonezkoen eta antzutasun maskulinoaren kasuen % 2 osatzen du. Ez da ezagutzen asaldura hau jasateko arrisku handiagoa edo txikiagoa duen populazio-daturik (2, 6).

“De la Chapelle sindrome” izenez ere da ezaguna, Albert de la Chapelle mediku finlandiarrek deskribatu baitzuen 1964. urtean (2, 7). Duela urte gutxi arte, “XX gizonezko sindromea” ere deitzen zitzaion, baina pazienteek hitz gutxiesgarria zenez, 2005. urtean Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society eta European Society of Pediatric Endocrinology elkarteek antolatutako intersexualitatearen maneiuari buruzko adostasunerako nazioarteko biltzarrean, diziplina anitzeko adituen talde batek izen aldaketa proposatu zuen: “46,XX sexu-garapenaren testikuluetakoa asaldura” (8).

Asaldura honek honako ezaugarri hauek ditu: 46,XX kariotipoa, gizonezkoen sexu-organo normalak edo anbiguoak, bi testikulu, Müller-en hodian gabezia, testosterona-maila urria eta azoospermia. Klasikoki, fenotipoaren arabera hiru talde deskribatu dira: gizonezkoen barneko eta kanpoko sexu-organo normalak dituzten 46,XX gizonak; sexu-anbiguoetasuna duten 46,XX gizonak, gehienetan jaiotzean detektatuak, nahiz eta batzuetan kanpoko sexu-organo anbiguoengatik adinez nagusi direnean diagnostikatzen diren; eta 46,XX benetako hermafroditak, jaiotzean detektatuak barneko eta kanpoko sexu-organo anbiguoak izanik. Paziente gehienek, pubertaroaren ostean, fenotipo maskulinoa, pubiseko ile normala, zakilaren tamaina normala, barrabil txikiak eta azoospermiaren ondorio den antzutasuna izaten dituzte. Ginekomastia, altuera txikia, obesitatea, kriptorkidia eta hipospadia ere izan ditzakete. Genero-identitateari dagokionez, gizonezkotzat jotzen dira. Pertsona hauen % 15ek gutxi gorabehera sexu-organo anbiguoak dauzka jaiotzean. Norbanako hauen berezko bilakaeran, tratamendurik jasotzen ez badute, testosterona-gabeziaren ohiko ondorioen agerpena izaten da: libido baxua; disfuntzio erektila; bigarren mailako sexu-ezaugarrien murrizketa, gorputzean ile gutxi, bizarra mozteko behar txikia eta indar eta muskulu-masa gutxi adibidez; gantz-masaren handitzea; eta osteopenia- eta depresio-arrisku handiagoa (1, 2).

Asaldura daukaten pertsonak bi multzotan sailka daitezke: Y kromosomaren sekuentzien zatiak dauzkatenak eta ez dauzkatenak (1, 2). Y kromosomaren sekuentzien eramaileek *SRY* genea Y kromosomatik X kromosomaren beso laburrera translokaturik dute. *SRY* geneak testikulu-diferentziazioaren faktore determinatzailea kodifikatzen du eta haren presentzia eta adierazpena beharrezkoa da emakumezkoaren sexu-diferentziazioa inaktibatzeke eta gizonezkoarena aktibatzeke. Kasuen % 80-90ek *SRY* genearen translokazioa du eta *SRY* positibo deritze. Normalean gizonezkoen sexu-organoen eta bigarren mailako sexu-ezaugarrien garapen normala izaten dute, azoospermia izan ohi duten arren.

Hasiera batean X kromosoman *SRY* genearen presentzia egotea gizonezkoen sexu-organoen garapen normalarekin eta *SRY* genearen gabezia sexu-organo anbiguoekin erlazionatu ziren arren, *SRY* negatibo deritzen argitaratutako kasu dezente badira (kasuen % 10-20) 46,XX kariotipoa izanik fenotipo zeharo maskulinoa daukatenak. Horrek X kromosomari lotutako beste gene batzuen parte-hartzea adieraziko luke asaldura honen eragile gisa: *SOX9*, *SOX3*, *SOX10*, *RSOP1*, etab. (9, 10).

Asalduraren diagnostikoa datu klinikoak, ikerketa endokrinologikoa eta azterketa zitogenetikoa uztartuz zehazten da: lehenago aipatutako ezaugarri klinikoak, hipogonadismo hipergonadotropikoa adierazten duten gonadotropina hormonien maila altua eta testosterona-maila baxua, eta 46,XX kariotipoa. Sexu kromosomikoaren eta sexu gonadal eta fenotipoaren arteko koherentziarik eza detektatzen da diagnostikoa egitean (1, 2). FISH teknikak *SRY* genearen presentzia edo gabezia konfirmatzen ditu.

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Edurne Bereciartua Urbietta, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

Diagnostiko diferentzialean asaldura hauek izan behar dira kontuan nagusiki: 45,X0/46,XY eta 46XX/46,XY disgenesia gonadal mistoak, 47,XXY Klinefelter sindromea, 46,XX sexu-garapenaren obulu-testikulueta asaldura eta sexu-kromosomen mosaizismoa.

Aurkezpen honetan gizonezkoen bigarren mailako sexu-ezaugarriak, altuera normala, garapen intelektual normala eta sexu-organo garatuak dituen mutil "normal" baten kasua deskribatu dugu. Haatik, azterketa sakonago baten ostean, hipogonadismo hipergonadotropikoa (FSH eta LH maila altuak eta testosterona-maila baxua), 46,XX kariotipoa, *SRY* genearen gabezia eta azoospermia antzeman zaizkio.

*SRY* negatiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura duten pertsonetan ez dira barrabilen sorrera eragiten duten zergatiak ezagutzen. Hainbat teoria proposatu dira:

- *SRY* positiboa den ezkutuko mosaizismo gonadala (11).
- Kromosoma markatzaile baten presentzia 46,XX gizonezkoetan edo benetako hermafroditetan (12).
- *SRY* geneak "Z" deritzon gene autosomiko errezesiboa inhibitzen du eta Z genearen proteinak era berean garapen sexual maskulinoa inhibitzen du normalean. Mutazio homozigotoak fenotipo maskulinoa sorrarazten du eta mutazio heterozigotoak gizonezkoen sexu-organo anbiguoak edo pertsona hermafroditak (4).
- *SOX9* genea (17q24.3). Garapen maskulinoa normalean *SRY* genearen adierazpenak eragiten du, horrek *SOX9* geneak zuzendutako interakzio genetiko bat sortzen du eta horrela gonada heldugabetik testikuluranzko diferentziazioa egiten da. Hala ere, *SRY* genearen faltan, *SOX9* genea gai da bere eraginaz bakarrik barrabilak garatzeko (13, 14).
- *SOX3* genea (Xq27.1). Sexu-determinazioan *SOX3* eta *SRY* geneak funtzionalki trukagarriak direla iradoki da, bi geneek gonada heldugabearen eta testikuluaren arteko diferentziazio bide erregulatzailean parte hartzen dutelako (15).
- *SOX10* genea (22q13.1). 46,XX kariotipoa eta fenotipo maskulinoa zuen pertsona baten kasua deskribatu zen, *SOX10* genea dagoen 22. kromosomaren beso luzearen duplikazioa zuena. Ez dago 22q/*SOX10* duplikazioaren eta 46,XX kariotipodun gizonezkoaren arteko lotura baieztatzen duen beste ikerketarik (16).
- *RSPO1* genea (1p34.3). Ikusi da gene honek errebertsio sexuala eragin dezakeela esku-azpiko eta oinazpiko hiperkeratosia eta zelula ezkatatsuen kartzinoma sindromearen barnean (17).
- Beste gene batzuk: *FGG9* genea (13q12.11); *SPRY2* genea (13q31.1); etab.

Aurkezpen honetan deskribatutako kasuan, asalduraren jatorria zehazteko, fenotipo maskulinoa izatea ahalbidetzen dion alterazioaren bilaketa egin da azterketa genetiko eginez. *SOX9* genearen inplikazioa ikertu da, baina ez da anomaliarik aurkitu. Hori dela eta, asalduraren kausa ez da oraindik zehaztu.

*SRY* positiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura normalean ez da heredatzen, X kromosoman *SRY* genea txertatzen da Y eta X kromosomen beso laburren zati homologoen artean gertatzen den sekuentzia genikoen de novo translokazio akastun baten ondorioz, eta pertsona antzuak izan ohi dira, ondorengorik gabekoak. *SRY* genea beste kromosoma batera translokatzeko bada edo ugalkortasuna mantentzen bada, herentzia autosomiko dominantea egongo da. *SRY* negatiboa den 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asalduraren herentzia modua ezezaguna da, baina herentzia autosomiko errezesiboa iradoki da kasu hauetan. *SOX9* geneari erlazionatutako 46,XX sexu-garapenaren testikulueta asaldura



modu autosomiko dominantez heredatzen da, baina *SOX3* geneari erlazionatutako asaldura motaren herentzia ez da ezagutzen.

Tratamendua hormona bidezko terapia hartzean oinarritzen da, testosterona modu progresiboan emanda hormona-urritasunak eragindako ondorioak saihesteko (2). Beharrezkoak dira beti ebaluazio psikologiko landua eta aholku genetiko egokia. Asaldura duten pertsonen akats genetikoari buruzko eta antzutasunaren gaiari dagokion informazioa ematen zaienean garrantzitsua da sentikortasun handiz aritzea. Angustia psikologikoa gutxitzen laguntzeko moduan azaldu behar da informazio hau. Gaur egun, tratamenduan egin diren aurrerapenei esker, hormona bidezko terapia egokiaz bizitza-kalitate ona izateko aukera altua dute.

#### 4. Ondorioak

---

*SRY* negatiboko 46,XX sexu-garapenaren testikulu-tako asaldura duen kasu arraro baten aurkezpena egin dugu. Diagnostikatutako mutil gazteak genotipo femeninoa izan arren, maskulinizazio osoa garatu zuen. Asalduraren diagnostikoa datu klinikoak, ikerketa endokrinologikoa eta azterketa zitogenetikoa uztartuz zehazten da. Azterketa genetikoa egitea garrantzitsua da kausa identifikatzeko. Aurkeztutako kasuan asaldura eragin dion kausa ez da oraindik zehaztea lortu. Pertsona antzuak izan arren, hormona bidezko terapia egokiaz, bizitza-kalitate ona izateko aukera altua dute.

#### 5. Eskerrak eta oharrak

---

Ikerketa Donostia Unibertsitate Ospitaleko Analisi Klinikoen Zerbitzuaren eta Genetika Zerbitzuaren arteko lankidetzari esker egin da.

Lan hau nazioarteko aldizkari batean argitaratutako artikulua batetik eratorria da (18).

#### 6. Erreferentzia bibliografikoak

---

1. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, Giordano DR, Bellastella G, Arcaniolo D, De Sio M. 46,XX testicular disorder of sex development (DSD): a case report and systematic review [Internet]. *Medicina (Kaunas)*. 2019 [Kontsulta: 2020-04-23]; 55(7):371. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3390/medicina55070371>
2. Majzoub A, Arafa M, Starks C, Elbardsi H, Al Said S, Sabanegh E. 46 XX karyotype during male fertility evaluation; case series and literature review [Internet]. *Asian J Androl*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 19(2):168-172. Eskuragarri: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.181224>
3. Indyk JA. Disorders/differences of sex development (DSDs) for primary care: the approach to the infant with ambiguous genitalia [Internet]. *Transl Pediatr*. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 6(4):323-334. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184813>
4. Di Napoli L, Capel B. *SRY* and the standoff in sex determination [Internet]. *Mol Endocrinol*. 2008 [Kontsulta: 2020-04-23]; 22(1):1-9. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1210/me.2007-0250>
5. Rothacker KM, Ayers KL, Tang D, Joshi K, van den Bergen JA, Robevska G, Samnakay N, Nagarajan L, Francis K, Sinclair AH, Choong CS. A novel, homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) in a 46, XY patient with dysgenetic testes presenting with primary amenorrhoea: a case report [Internet]. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018 [Kontsulta: 2020-04-23]; 2. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1186/s13633-018-0056-3>
6. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. *SRY*-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility [Internet]. *Mol Hum Reprod*. 2006 [Kontsulta: 2020-04-23]; 12(5):341-346. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1093/molehr/gal030>
7. de la Chapelle A. Nature and origin of males with XX sex chromosomes [Internet]. *Am J Hum Genet*. 1972 [Kontsulta: 2020-04-23]; 24(1):71-105. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4622299>

Beñat de Alba Iriarte, Noelia Lopez Barba, Yolanda Ramirez Garcia, Nerea Bastida Lertxundi, Raquel Saez Villaverde, Eurne Bereciartua Urbieto, Maria Elena Redin Sarasola, Adolfo Garrido Chercoles

8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders [Internet]. Pediatrics. 2006 [Kontsulta: 2020-04-23]; 118(2):e488-500. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
9. Lee BY, Lee SY, Lee YW, Kim SY, Kim JW, Ryu HM, Lee JS, Park SY, Seo JT. Three cases of rare SRY-negative 46,XX testicular disorder of sexual development with complete masculinization and a review of the literature [Internet]. J Genet Med. 2016 [Kontsulta: 2020-04-23]; 13:78-88. Eskuragarri: <https://doi.org/10.5734/JGM.2016.13.2.78>
10. Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Zhou Q, Jiang WJ, Cui YX, Xia XY, Shi YC. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature [Internet]. BMC Urol. 2014 [Kontsulta: 2020-04-23]; 14:104. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-104>
11. Chernykh VB, Kurilo LF, Shilova NV, Zolotukhina TV, Ryzhkova OP, Bliznetz EA, Polyakov AV. Hidden X chromosomal mosaicism in a 46,XX male [Internet]. Sex Dev. 2009 [Kontsulta: 2020-04-23]; 3:183-187. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1159/000228718>
12. Slaney SF, Chalmers IJ, Affara NA, Chitty LS. An autosomal or X linked mutation results in true hermaphrodites and 46,XX males in the same family [Internet]. J Med Genet. 1998 [Kontsulta: 2020-04-23]; 35(1):17-22. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1136/jmg.35.1.17>
13. Xiao B, Ji X, Xing Y, Chen YW, Tao J. A rare case of 46, XX SRY-negative male with approximately 74-kb duplication in a region upstream of SOX9 [Internet]. Eur J Med Genet. 2013 [Kontsulta: 2020-04-23]; 56(12):695-698. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.10.001>
14. Ortega EA, Ruthig VA, Ward MA. Sry-independent overexpression of Sox9 supports spermatogenesis and fertility in the mouse [Internet]. Biol Reprod. 2015 [Kontsulta: 2020-04-23]; 93(6):141. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135400>
15. Sutton E, Hughes J, White S, Sekido R, Tan J, Arboleda V, Rogers N, Knowler K, Rowley L, Eyre H, Rizzoti, K, McAninch D, Goncalves J, Slee J, Turbitt E, Bruno D, Bengtsson H, Harley V, Vilain E, Sinclair A, Lovell-Badge R, Thomas P. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans [Internet]. J Clin Invest. 2011 [Kontsulta: 2020-04-23]; 121(1):328-341. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1172/JCI42580>
16. Falah N, Posey JE, Thorson W, Benke P, Tekin M, Tarshish B, Lupski JR, Harel T. 22q11.2q13 duplication including SOX10 causes sex-reversal and peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease [Internet]. Am J Med Genet A. 2017 [Kontsulta: 2020-04-23]; 173(4):1066-1070. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38109>
17. Radi O, Parma P, Imbeaud S, Nasca MR, Uccellatore F, Maraschio P, Tiepolo L, Micali G, Camerino G. XX sex reversal, palmoplantar keratoderma, and predisposition to squamous cell carcinoma: genetic analysis in one family [Internet]. Am J Med Genet A. 2005 [Kontsulta: 2020-04-23]; 138A(3):241-246. Eskuragarri: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30935>
18. de Alba Iriarte B, López N, Ramírez Y, Bastida N, Sáez R, Bereciartua E, Redín ME, Garrido A. A rare case of Sry-negative 46,XX testicular disorder of sex development with complete masculinization: a case report and literature review [Internet]. J Clin Case Rep. 2020 [Kontsulta: 2020-04-23]; 10(4):1338. Eskuragarri: <https://www.hilarispublisher.com/open-access/a-rare-case-of-srynegative-46xx-testicular-disorder-of-sex-development-with-complete-masculinization-a-case-report-and-l.pdf>