

Pseudo-Pseudoermafroditismo Maschile con Mosaico Auto-Gonosomico

L. Gedda, G. Torrioli-Riggio, G. Del Porto, L. Silvani

I casi di ermafroditismo e pseudoermafroditismo sono stati sempre oggetto di studio e, di conseguenza, sempre più frequentemente segnalati, sia dal punto di vista clinico che da quello genetico.

È parso, dunque, interessante segnalare questo caso, che, pur presentando genitali ambigui e cariotipo misto, non sembra poter esser classificato tra gli pseudoermafroditismi, poiché le più recenti ricerche di genetica hanno permesso di inquadrarlo in un nuovo gruppo.

Si tratta di un bambino di nove anni, accompagnato dai genitori al nostro Consultorio Eugenico per gravi anomalie genitali e incontinenza sfinterica.

CASO 68/36

M. Fortunato, nato a Roma il 13.II.1960

Anamnesi Fisiologica: Nato a termine, con applicazione di forcipe. Normali i primi atti fisiologici. Allattamento materno fino a 6 mesi. Non ha mai controllato lo sfintere urinario; controlla saltuariamente lo sfintere anale.

Anamnesi Patologica Remota: Ha presentato i comuni esantemi dell'infanzia. Fin dall'età di due anni ha sofferto di ripetute tonsilliti, per cui all'età di sette anni venne operato di adenotonsillectomia.

Esame Obiettivo: Soggetto lievemente iposomico in condizioni generali discrete. Altezza: 121.5 cm. Peso: 23.7 Kg. Cute olivastra, mucose visibili rosee. Pannicolo adiposo scarso. Apparato linfoghiandolare superficiale indenne. Sistema nervoso integro. Frequenta con profitto la terza elementare. Capo regolare ben conformato. Dentizione normale, conforme all'età. Collo regolare. Torace regolare. Nulla alla palpazione, percussione, auscultazione dei campi polmonari. Aia cardiaca nei limiti, toni netti su tutti i focolai. Addome trattabile, indolente in tutti i suoi quadranti. Organi ipocondriaci nei limiti.

Apparato Uro-Genitale: Scroto con aspetto di grandi labbra. Pene clitoridiforme con esiti di circoncisione. Orifizio uretrale spostato verso il basso (ipospadia balano-prepuziale). Nei canali inguinali si palpano due noduli della grandezza di una nocciola, probabilmente riferibili a formazioni testicolari.

Indagini Radiologiche e di Laboratorio: Rx cranio: sella normale per ampiezza e forma. Non si sono dimostrate alterazioni delle ossa della volta e della base. Ricerca dei 17 - chetosteroidi urinari (metodo di Dreker et al, modif.): 0.95 mg (val. norm.: 4-10 mg). Ricerca gonadotropine urinarie: inferiore a 5 I.R.P. (Val. norm.: 5.50-10.50).

La ricerca dei *corpi di Barr*, su strisci di mucosa orale, ha dato esito negativo.

L'analisi cromosomica, effettuata solo sui leucociti del sangue circolante in due prelievi distanziati nel tempo ha dato i risultati indicati nella Tab. Ia. Vista la variabilità superiore al 10%, sono state esaminate le singole piastre, la cui analisi è riportata nella Tab. Ib. L'indagine è stata condotta anche nei genitori, con i risultati indicati nelle Tabelle II e III.

Tab. I. Analisi cromosomica del candidato

a		
N. di cromosomi	N. di piastre	% di piastre
45	10	20
46	26	52
47	11	22
48	2	4
49	—	—
50	—	—
51	1	2

b				
N. di piastre	N. di cromosomi	Sesso genetico	Cromosomi aberranti	% di piastre
25	46	Xy	—	50
1	46	Xy	C+, D—	2
4	47	Xy	G+	8
1	47	Xy	C+	2
1	47	Xy	E+	2
1	47	Xy	F+	2
1	48	Xy	D+, G+	2
1	45	Xy	C—	2
1	45	Xy	C—, Cp—	2
1	45	Xy	E—	2
1	45	Xy	F—	2
1	45	X	Apq—, Fpq—	2
2	45	X	—	4
1	45	XX	D—, D—, t(Dp, Dp)+	2
1	45	XX	E—, Bp—	2
1	45	XX	E—	2
4	47	XXy	—	8
1	48	XXy	E+	2
1	51	XXy	C+, C+, D+, D+	2

Tab. II. Analisi cromosomica del padre del candidato

<i>a</i>		
N. di cromosomi	N. di piastre	% di piastre
40	1	5
41	—	—
42	2	10
43	1	5
44	1	5
45	—	—
46	15	75

<i>b</i>				
N. di piastre	N. di cromosomi	Sesso genetico	Cromosomi aberranti	% di piastre
15	46	Xy	—	75
1	44	Xy	D- D-	5
1	43	Xy	C-, C-, E-	5
1	42	Xy	B-, C-, C-, C-	5
1	42	Xy	A-, C-, C-, G-	5
1	40	Xy	A-, B-, C-, C-, C-, G-	5

Tab. III. Analisi cromosomica della madre del candidato

<i>a</i>		
N. di cromosomi	N. di piastre	% di piastre
40	1	4
41	—	—
42	—	—
43	2	8
44	1	4
45	—	—
46	20	80
47	1	4

<i>b</i>				
N. di piastre	N. di cromosomi	Sesso genetico	Cromosomi aberranti	% di piastre
11	46	XX	—	44
2	46	XX	Apq-S+	8
6	46	XX	Frattura centromerica E	24
1	46	XX	Frattura centromerica B, E	4
1	47	XX	G+	4
1	44	XX	C-, C-,	4
1	43	XX	D-, E-, F-, S+	4
1	43	XX	C-, C-, C-, frattura centromerica C	4
1	40	XX	C-, C-, C-, D-, F-, G-,	4

- GENITALI AMBIGUI
- ABERRAZIONI GONOSOMICHE
- ABERRAZIONI AUTOSOMICHE
- ENURESIS

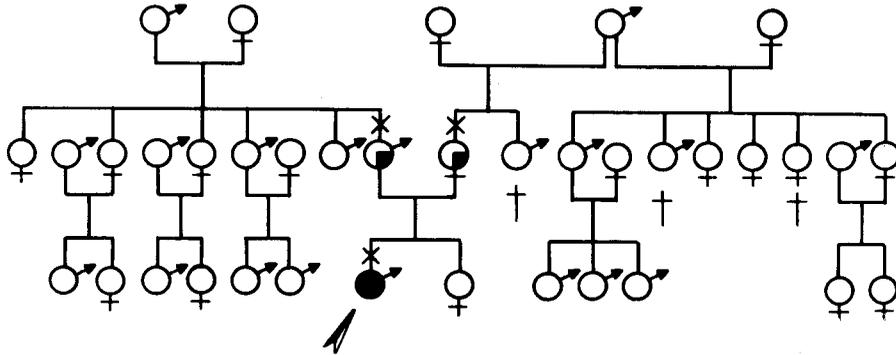


Fig. 1. Albero genealogico del candidato.

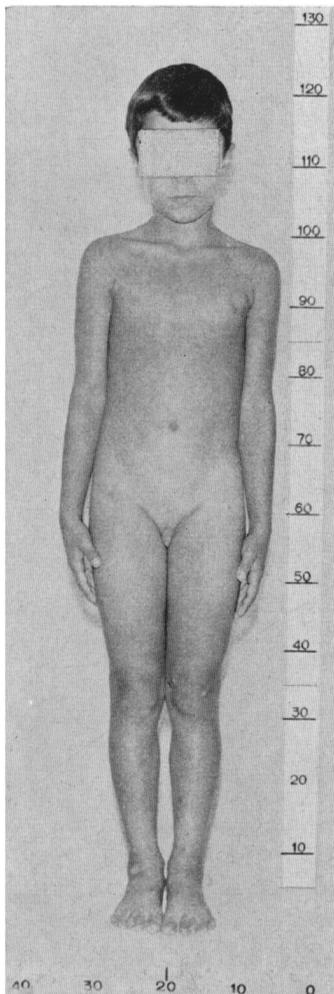


Fig. 2. Candidato.



Fig. 3. Candidato: particolare dei genitali.

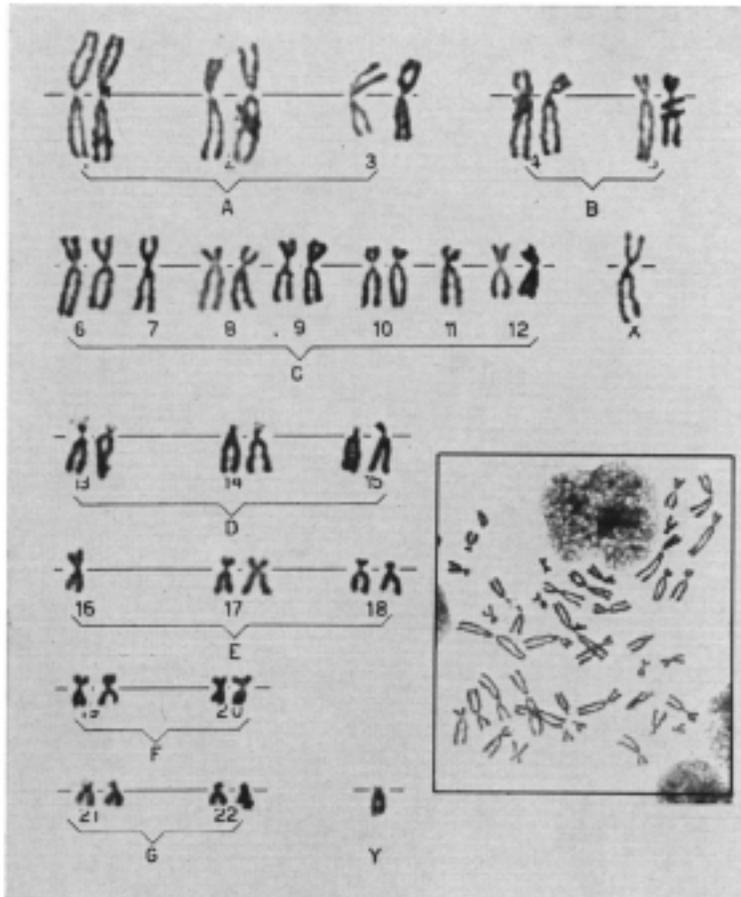


Fig. 4. Candidato: 45, Xy; C-, C-, E-.

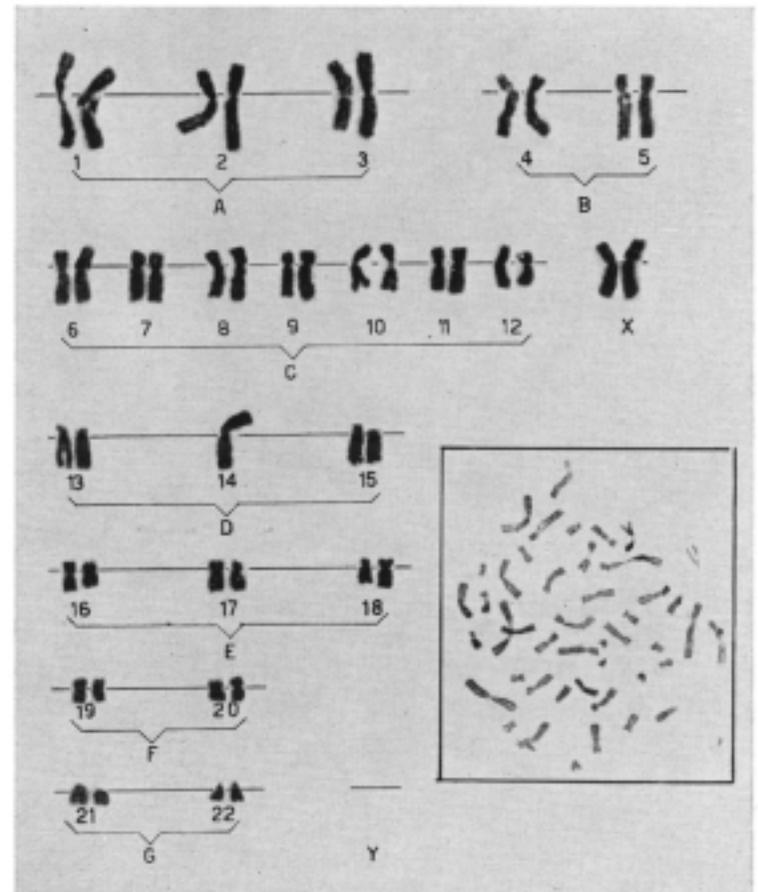


Fig. 5. Candidato: 45, XX; t(Dp, Dp).

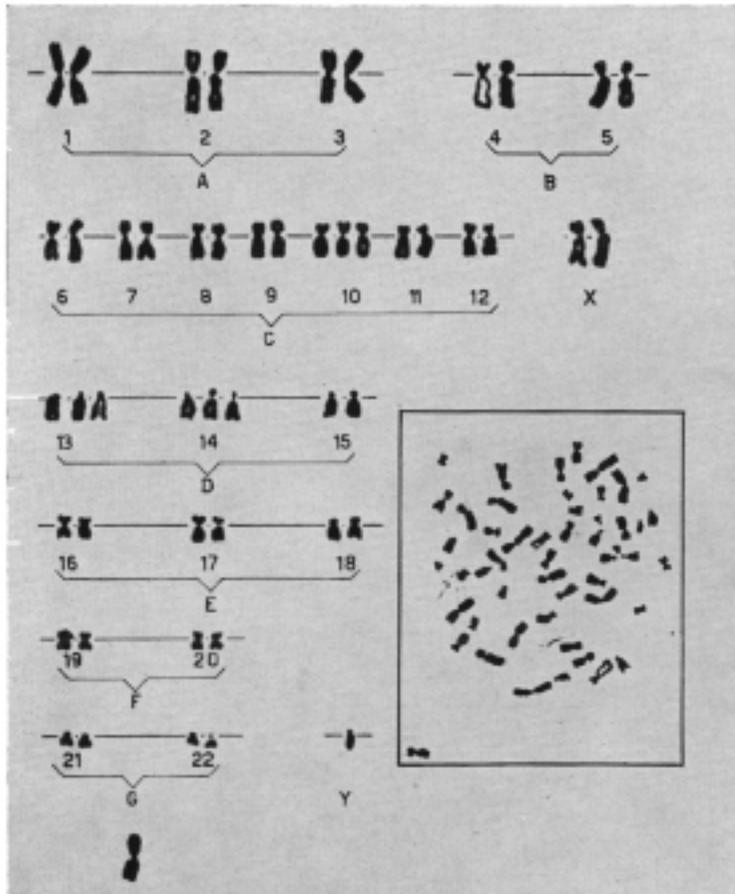


Fig. 6. Candidato: 51, XXy; ?A+, G+, D+, D+.

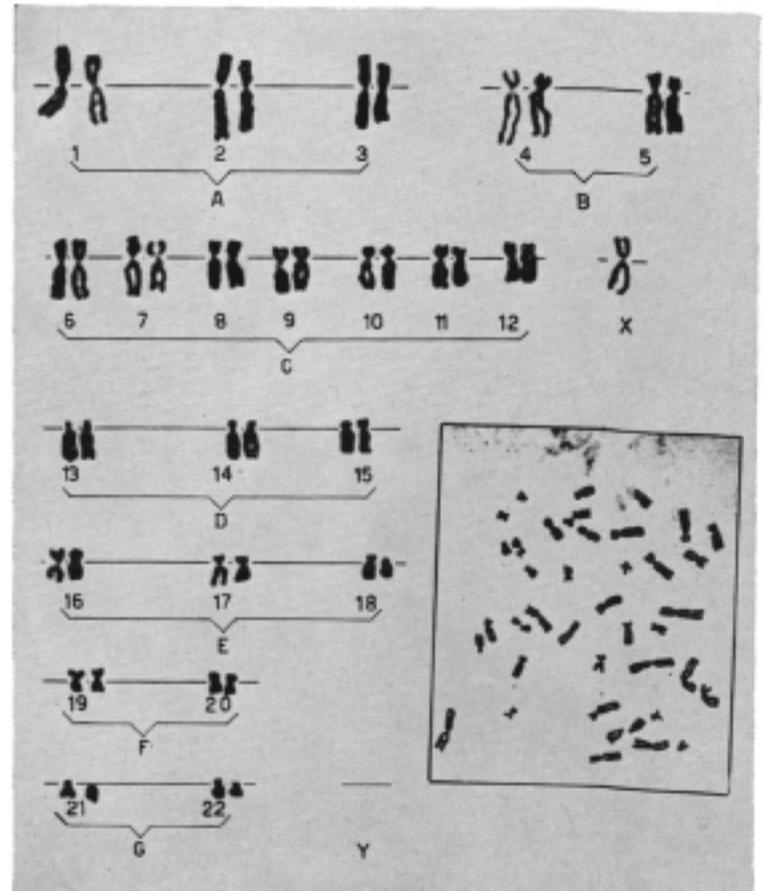


Fig. 7. Candidato: 45, X; Δpqr.

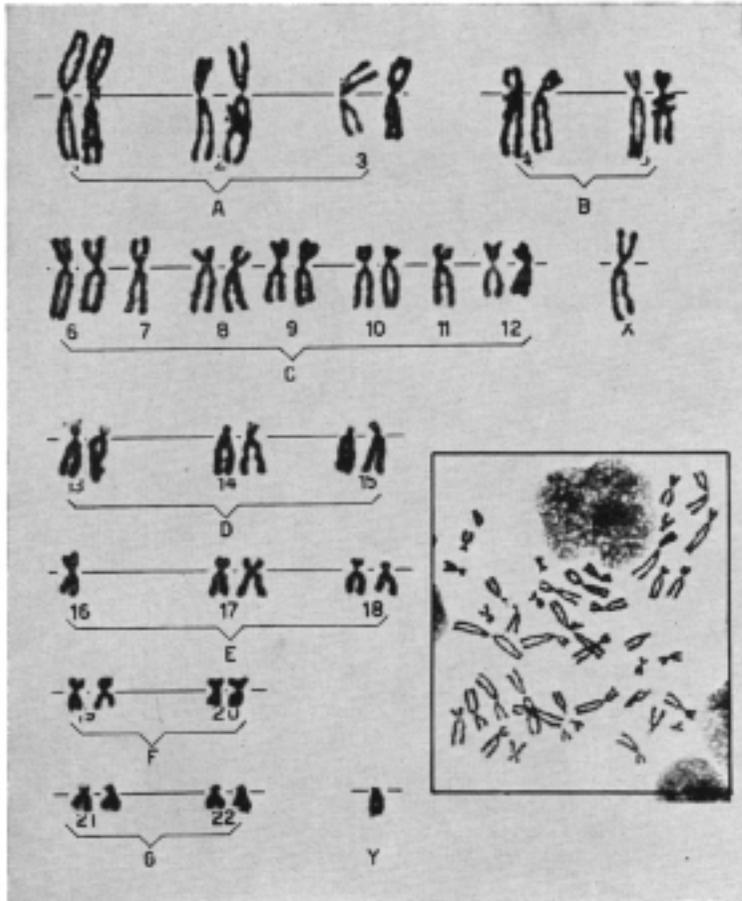


Fig. 8. Padre del candidato: cariotipo 45, Xy; E—.

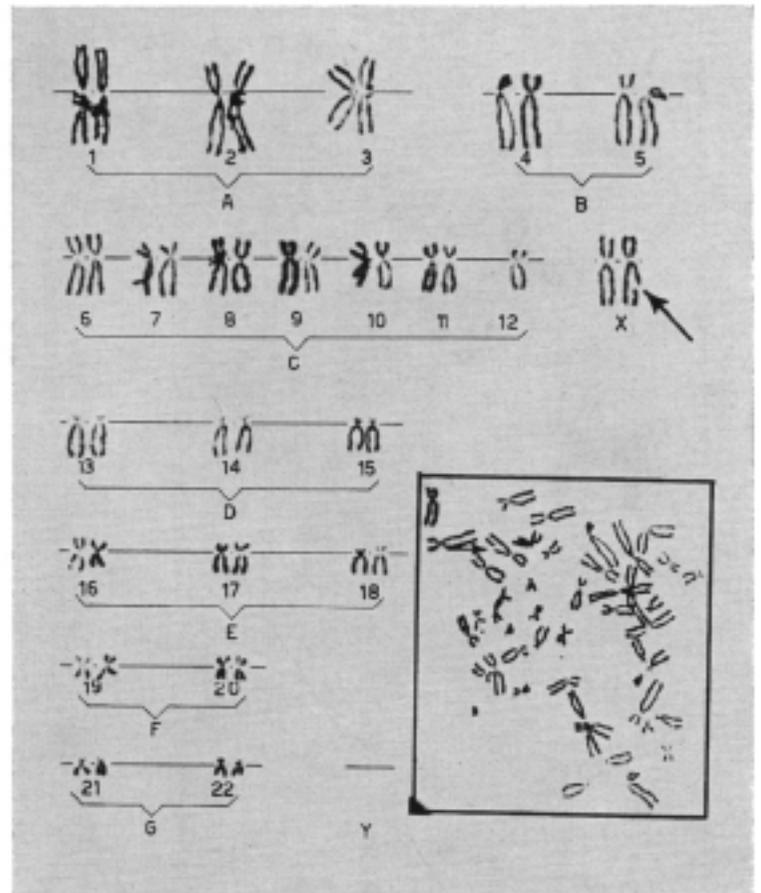


Fig. 9. Madre del candidato: cariotipo 45, XX; C—.

Discussione

Lo studio del caso clinico e del suo cariotipo così polimorfo solleva due problemi, riguardanti: (1) la causa e il meccanismo patogenetico del polimorfismo in esame, e (2) come questo possa aver determinato la malformazione descritta. Sarà esaminato prima il secondo punto, d'interesse clinico, e poi il primo, d'interesse strettamente genetico.

Il candidato presenta, come risulta dall'esame obiettivo, un fenotipo con patologia quasi esclusivamente genitale. Non sarà presa in esame l'incontinenza sfinterica, poiché difficilmente correlabile alle alterazioni delle vie genito-urinarie, in quanto riconosce meccanismi etiopatogenetici ben più complessi.

Come indicato nella Tab. I, l'esame cromosomico ha dato 50% di cellule 46, Xy normali e 26% di cellule Xy con aberrazioni autosomiche varie, cioè non sufficientemente incisive e puntualizzanti su un determinato cromosoma, perché ciò possa essere considerato direttamente causa delle alterazioni fenotipiche.

Un caso clinicamente simile è stato pubblicato da Gedda et al (1967b), ma l'aberrazione cromosomica riguardava esclusivamente il cromosoma 1, al quale era, quindi, probabilmente correlata.

Le restanti piastre presentano, invece, aberrazioni *gonosomiche* di tipo XO, XX e XXy (cf Tab. II): queste, anche se raggiungono percentuali di mosaicismo inferiori a quelle degli autosomi, possono essere considerate responsabili della patologia genitale presentata dal paziente, essendo noto che tali alterazioni si manifestano fenotipicamente.

Infatti, in questo caso, pur presentando nel complesso il 40% delle piastre aberrazioni autosomiche, queste non sono sufficienti a mettere in evidenza a livello clinico alcuna patologia, mentre il solo 24% delle piastre con aberrazioni gonosomiche riesce a modificare sensibilmente il quadro genitale del paziente.

È stato esaminato un solo tessuto e non è noto, quindi, quale sia il peso di queste aberrazioni nell'organismo del candidato, ma la negatività della cromatina sessuale fa ritenere che neanche negli altri organi e tessuti venga raggiunta una percentuale di cellule XX e XXy tale da manifestarsi a livello dei corpi di Barr, in maniera significativa.

In rapporto alla situazione gonadica del ragazzo, i risultati degli esami di laboratorio mostrano un quadro di ipogenitalismo e non è sembrato opportuno consigliare un' esplorazione laparatomica del piccolo bacino, né un esame istologico delle piccole formazioni, dall'apparenza di testicoli, ritenuti in sede inguinale, poiché non vi sono motivi validi per indicarne la necessità.

Nel prendere in considerazione il meccanismo patogenetico, si possono prospettare due ipotesi:

- 1) Un'alterazione della meiosi nel padre e nella madre.
- 2) La trasmissione, da parte dei genitori, di geni mutanti del controllo della mitosi, con il risultato di una sequenza di errori clonali nella mitosi ontogenetica di uno zigote Xy.

Nei riguardi della prima ipotesi, pur non essendovi dubbio che il processo meiotico sia sotto il diretto controllo genetico, come peraltro è stato già largamente dimostrato in campo animale e vegetale, non sembra che possa essere invocato in questo caso. Pur essendo possibile, è poco probabile, infatti, che l'errore possa essersi verificato in entrambi i genitori.

La seconda ipotesi è la più probabile, se si riflette che l'aberrazione cromosomica del paziente non interessa solo i gonosomi, ma anche gli autosomi.

I genitori, come si è visto, presentano entrambi un cariotipo apparentemente normale; ma quando si esaminano le percentuali di cellule euploidi e aneuploidi, si va ben oltre il solito 10-15% di aneuploidia per difetti di tecnica, presentando il padre il 25% di aneuploidia, per perdita di uno o più cromosomi, e la madre il 28% di cellule aneuploidi e con alterazioni dei singoli cromosomi o frammenti acrocentrici, fratture del centromero etc. Ciò suggerisce l'ipotesi che in entrambi i genitori vi sia una notevole labilità del sistema fusale.

Inoltre, è possibile ipotizzare che, presentando i due genitori alterazioni minori del controllo genetico della mitosi, essi possono manifestare solo uno stato di instabilità cromosomica, che non giunge a dare un quadro patologico nel fenotipo. Nel prodotto del concepimento, invece, l'aggravarsi delle alterazioni del controllo genetico della mitosi può permettere la manifestazione della serie di errori mitotici constatati e, conseguentemente, della patologia relativa alle alterazioni gonosomiche.

Riassunto

Viene presentato un caso di apparente pseudoermafroditismo, ma in realtà inquadrabile in un nuovo gruppo di patologia genitale. Le alterazioni fenotipiche (genitali ambigui) e genotipiche (mosaicismo a livello sia degli autosomi che dei gonosomi) vengono interpretate nel senso di una sequenza di errori clonali della mitosi ontogenetica dello zigote Xy, in seguito alla trasmissione di geni mutanti del controllo della mitosi.

Bibliografia

- BAIN A. D., SCOTT J. S. (1965). Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. *Lancet*, **7394**: 1035.
- BOSCHETTI R., GILBERTAS A., NOEL B., QUACK B. (1968). Pseudo-hermaphroditisme masculin et mosaïque 45, X/46, XY de 46, XX q. *Ann. Genet. (Paris)*, **11**: 62-65.
- CHICAGO CONFERENCE 1966. Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects Original Article Series II, 2. The National Foundation, New York.
- ERIKSSON B., FRACCARO M., HULTEN M., LINDSTEN J., TIEPOLO L. (1968). Unusual chromosomal mosaic (46, XX/46, XX Cp +) in a girl with multiple malformations. *Ann. Genet. (Paris)*, **11**: 6-10.
- FERRIER P. E., KELLEY V. C. (1967). Influence of the Y chromosome on gonadal differentiation: asymmetrical gonads in an XO/XY mosaic. *J. Med. Genet.*, **4**: 288.
- GEDDA L., CALABRESI F., DEL PORTO G., DEL PORTO-MERCURI A., ALFIERI A., TORRIOLI-RIGGIO G., ROMEI L. (1967a). On a case of rare chromosomal aberration. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **16**: 1.
- TORRIOLI-RIGGIO G., ROMEI L., ALFIERI A., CALABRESI F., DEL PORTO G., GENTILE R. (1967b). A case of familial chromosomal aberration with A group mosaic. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **16**: 8.
-

- JOB J. C. (1966). 20 observations XO/XY variabilité du phénotype. *Pediatric*, **23**: 297.
— CANLORBE P., DE GROUCHY J., CENDRON J., ROSSIER A. (1966). Mosaïques cellulaires XO/XY. *Arch. Franc. Pediat.*, **23**: 297.
MARIGOLD J., THORBURN C., MILLER G., DOVEY P. (1967). Anomalies of development in a girl with unusual sex chromosomal mosaicism. *J. Med. Genet.*, **4**: 283.
NICOLETTI B. (1968). Il controllo genetico della meiosi. *Atti A.G.I.*, **3**: 71.

SUMMARY

A case of apparent pseudo-hermaphroditism is described, which seems to represent a new kind of genital pathology. The phenotypic (genital ambiguity) and genotypic (mosaicisms of both autosomes and gonosomes) alterations are interpreted as the result of a series of clonal errors of mitosis in the ontogenetic development of a Xy zygote, due to mutant genes for the control of mitosis.

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent un cas de pseudo-hermaphroditisme apparent, qui représenterait, en effet, un nouveau type de pathologie génitale. Les altérations phénotypiques (organes génitaux ambigus) et génotypiques (mosaïcisme autosomique et gonosomique) sont interprétées comme résultant d'une série d'erreurs clonales de la mitose au cours du développement ontogénique d'un zygote Xy, à la suite de la transmission de gènes mutants du contrôle de la mitose.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. bringen einen Fall, der anscheinend ein Pseudohermaphroditismus ist; in Wirklichkeit ist er aber als eine neue Gruppe der Genitalerkrankungen anzusehen. Die Veränderungen des Phänotyps (zweideutige Genitalien) und des Genotyps (Mosaizismus sowohl der Autosome als der Gonosome) werden als eine Reihe klonaler Fehler der ontogenetischen Mitose einer Zygote Xy aufgefasst, infolge Vererbung von Genen, die eine Mutation der Mitosekontrolle bedingen.

Prof. Luigi Gedda, Istituto Mendel, Piazza Galeno 5, Roma, Italia.
Prof. G. Del Porto, Prof. G. Torrioli-Riggio, Dr. L. Silvani: *id.*