

Ipogenesia Gonadica Discordante in Gemelle apparentemente Monozigotiche

Revisione della letteratura e considerazioni patogenetiche

U. Bigozzi,* A. Borghi, M. Salti, G. Giusti **

La «sindrome della gonade rudimentaria», nelle sue diverse varianti cliniche, è stata raramente segnalata in coppie gemellari.

Ci sembra interessante, per tale motivo, l'osservazione di una coppia di gemelle — quasi sicuramente MZ — una delle quali presenta grave ipogenesia gonadica ed altre stigmate malformative (ma non bassa statura), mentre la cogemella è almeno in apparenza perfettamente normale.

Descrizione dei casi

Anamnesi familiare: padre, madre e un fratello maggiore viventi e sani; la madre ha avuto una pubertà relativamente precoce, a 11 anni.

La gravidanza gemellare è decorsa normalmente; parto regolare. Secondo le dichiarazioni della madre, la placenta e le membrane sarebbero state uniche.

A. TINA, di anni 19. Altezza cm. 155, 5, peso Kg 54. Soma perfettamente femminile, con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari: il menarca è comparso a 9 anni e 6/12, ed i flussi sono sempre stati normali per ritmo, quantità e durata.

A. ANNA MARIA, cogemella della precedente. Altezza cm. 159, peso Kg. 63, 2. La paziente, che è più alta della cogemella, presenta soma eunucoide, e quasi completa assenza dei caratteri sessuali secondari; un modesto sviluppo mammario e della pelosità pubica si è avuto solo dopo qualche ciclo, piuttosto disordinato, di terapia estrogeno-progestinica e gonadotropinica. La paziente presenta una amenorrea primaria.

* Inc. della Cattedra di Genetica Medica.

** Inc. della Cattedra di Medicina Costituzionale ed Endocrinologia.



Fig. 1. Le gemelle Tina e Anna Maria all'età di 10 anni. Si noti la spiccata somiglianza

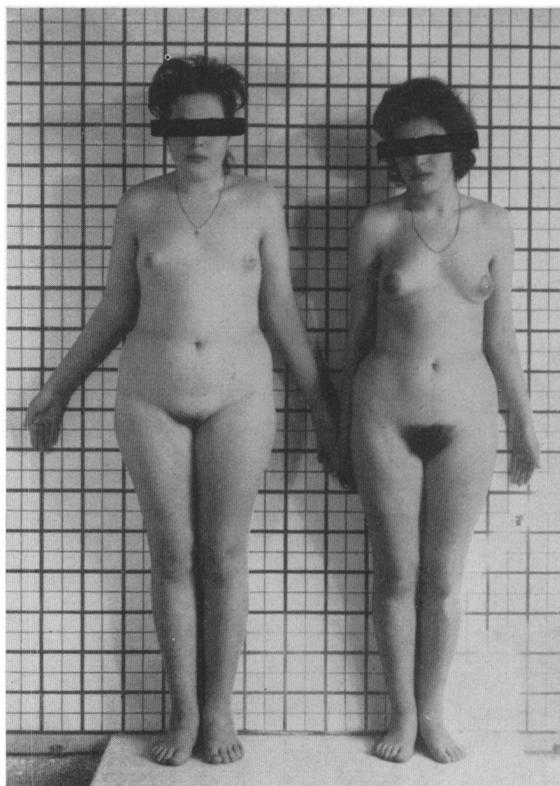


Fig. 2. Le gemelle Anna Maria (a sinistra) e Tina (a destra) all'età di 19 anni. In tale epoca la p. Anna Maria aveva praticato solo qualche ciclo (a dosi insufficienti) di terapia estrogeno-progestinica

Si notano alcune modeste stigmati malformative: lieve turricefalia, ipertelorismo con rime oculari orientate in senso antimongoloide, palato ogivale e dentatura disallineata, torace lievemente scutiforme con capezzoli più distanziati che di norma, modesta cifosi dorsale, cubito valgo.

I comuni esami di laboratorio hanno dato reperti normali; gli esami ormonali hanno evidenziato bassi livelli estrogenici (fenolsteroidi totali gamma 11,2/24 h.) e tassi relativamente elevati di gonadotropine urinarie (40 U. T., secondo Gorbman).

L'esame radiografico del cranio ha permesso di rilevare l'esistenza di lievi note dismorfiche (asimmetria delle ossa cranio-facciali, aplasia del seno frontale sinistro), mentre quello dello scheletro ha evidenziato un lieve ritardo della maturazione ossea; ciò è in accordo col fatto che negli ultimi tempi la paziente ha avuto un aumento in altezza di circa 2 cm., mentre la cogenella non è cresciuta affatto.

La pneumopelvigrafia ha permesso di evidenziare un utero infantile deviato a destra, e una grave ipoplasia ovarica bilaterale.

La paziente ha rifiutato la laparotomia esplorativa; peraltro, la completa inefficienza della terapia gonadotropinica successivamente instaurata, e la necessità di

Fig. 3. Esame pneumopel-
vigrafico della paziente A.
Anna Maria. L'utero e le
gonadi appaiono nettamente
ipoplasici



una terapia sostitutiva *continua* affinché i flussi si verificino, sembrano dimostrare l'assenza di elementi germinali in grado di maturare a livello delle ovaie ipoplasiche.

Oltre al dato anamnestico della monocorialità, numerosi elementi sembrano dimostrare il *monozigotismo* delle due gemelle: la concordanza dei gruppi sanguigni (A_2B , N, CDe), dei dermatoglifi delle 10 dita delle mani, della forma del naso e degli orecchi; la identità del colore degli occhi e del potere inibente paradossale della sa-

liva (Morganti *et al.*, 1963); ed inoltre la dimostrazione che le probande erano « non-tasters » concordanti alla PTC in soluzione satura. Va rilevato infine che le fotografie eseguite in età prepubere dimostrano una spiccatissima rassomiglianza dei soggetti in esame.

Ambedue le gemelle hanno una *cromatina nucleare positiva*, ed una formula cromosomica femminile normale, 44 A + XX.

L'esame carilogico, eseguito sui linfociti del sangue periferico, ha dato i seguenti risultati:

A. Anna Maria: 21 cellule in metafase sono state studiate e fotografate:

numero dei cromosomi	43	44	45	46	47
numero delle cellule	1	1	2	15	2

Le cellule con 46 cromosomi hanno mostrato costantemente un cariotipo femminile; normale, 44 A + XX.

A. Tina: 20 cellule in metafase sono state studiate e fotografate:

numero dei cromosomi	44	45	46	47
numero delle cellule	1	3	15	1

Le cellule con 46 cromosomi hanno mostrato costantemente un cariotipo femminile normale, 44 A + XX.

Discussione

Si è detto che la cosiddetta « sindrome della gonade rudimentaria » è stata infrequentemente segnalata nelle coppie gemellari; rarissimi sono, in particolare, i casi nei quali l'anomalia si presenta *concordante*.

La prima osservazione di Natoli e De Petrini risale al 1957 (casi IV e V). Si tratta di due gemelle di 16 anni con stigmati turneriane perfettamente sovrapponibili (bassa statura, infantilismo genitale con ipergonadotropinuria, torace ampio, numerosi nei cutanei, ecc.); in questi casi non venne però ricercata la cromatina sessuale, nè ovviamente fu studiato il cariotipo.

Nel 1962 Turner e Zanartu hanno descritto due gemelle quindicenni con quadro turneriano tipico e cariotipo 44 A + XO; peraltro, il fatto che esse fossero Barr-negative e Davidson positive fa fondatamente ritenere che si tratti in realtà di mosaici XO/XX (o simili).

Lemli e Smith, nel 1963, osservarono due gemelle di 7 anni (casi IX e X), con cariotipo 44 A + XO e malformazioni somatiche e viscerali quasi perfettamente sovrapponibili (eccettuata la pervietà del setto interatriale, presente nel caso IX e assente nel caso X); anche le gemelle quarantanovenni descritte da Decourt *et al.* nel 1964 mostravano stigmati turneriane e cariotipo 44 A + XO.

Klempman (1964) infine ha recentemente segnalato due gemelle MZ con stigmati turneriane e cariotipo 44 A + X + « frammento » cromosomico non meglio identificato; ma l'Autore non fornisce ulteriori particolari.

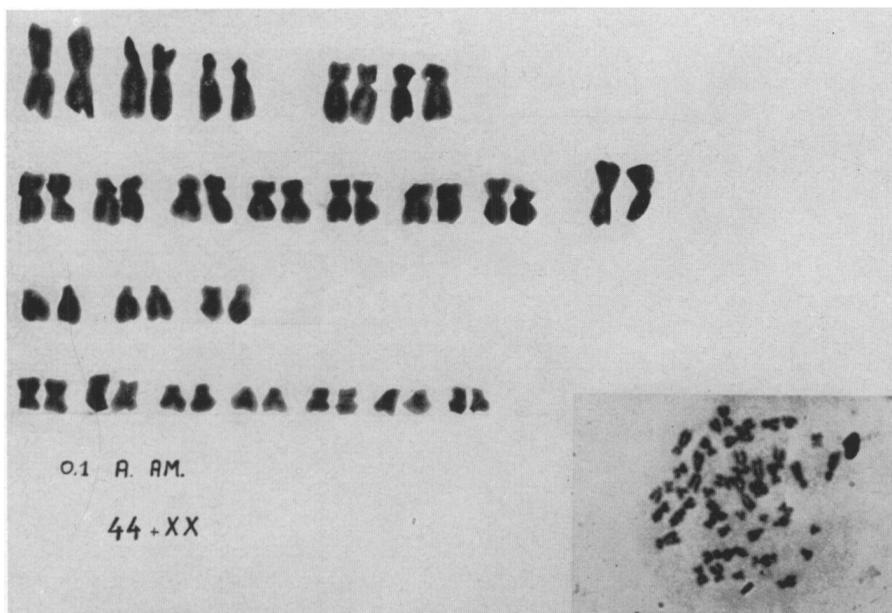


Fig. 4. Cariotipo della p. A. Anna Maria (44 A + XX)

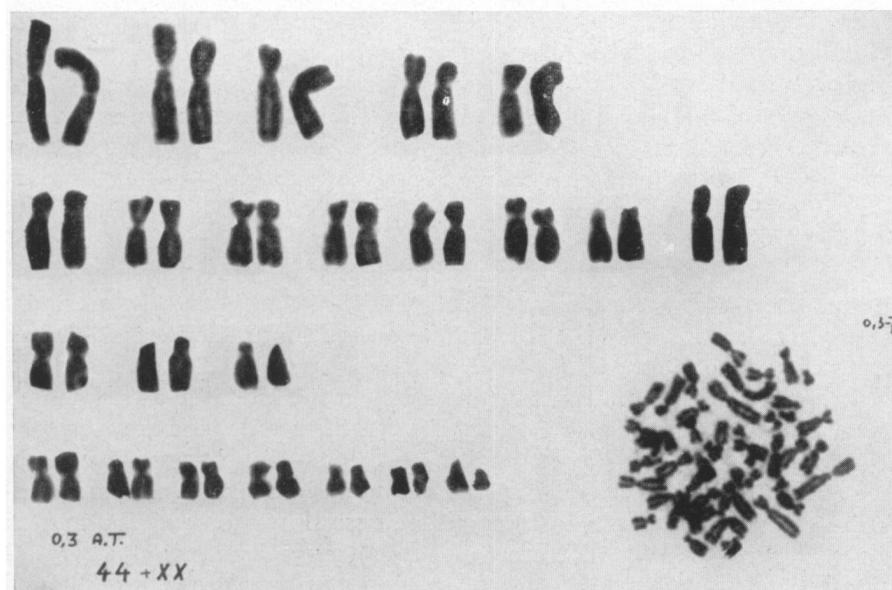


Fig. 5. Cariotipo della cogenella normale A. Tina (44 A + XX)

Mentre nei casi di Lemli e Smith (1963), di Decourt *et al.* (1964) e di Klempman (1964) le « gemelle » sembrano avere avuto origine da un unico zigote anomalo, risultante dall'unione di un gamete normale con uno anormale, in quello di Turner e Zanartu (1962) si può fondatamente ritenere che la separazione delle due gemelle abbia avuto luogo *dopo la prima mitosi* di uno zigote XX, quando cioè, per semplice perdita di un cromosoma X, si era già formato un clono cellulare XO.

Un interesse particolare presenta la coppia descritta da Frasier *et al.* (1961-1964). Si tratta di due gemelle MZ di 6 anni e 6/12, senza alcuna stigmata malformativa, ma con cromatina nucleare negativa e cariotipo 44 A + XY. Fu evidenziata la presenza di utero (normale in una e bicorni nell'altra), di tube impervie con estremità non fimbriate, e di gonadi « a striscia » nei ligamenti larghi.

A carico delle gonadi disgenetiche fu dimostrata l'esistenza di un tumore coi caratteri del gonadoblastoma, da un solo lato in un caso e da ambedue nell'altro; in quest'ultimo era presente, a destra, anche una massa teratomatosa pedunculata.

Frasier *et al.*, (1964) ritengono che queste gemelle siano da considerare affette da « agenesia gonadica pura »; ma la presenza nelle gonadi di tumori costituiti fra l'altro da elementi leydighiani e sertoliani fa ritenere più probabile che si tratti in realtà di particolari forme di pseudoermafroditismo maschile (Borghesi e Giusti, 1965).

Un po' più frequenti sono le coppie nelle quali l'anomalia è *discordante*: ciascuna di queste sembra presentare però dei problemi interpretativi diversi.

In certi casi i soggetti affetti, con malformazioni turneriane tipiche (Granrud, 1952; Turpin *et al.*, 1961; Christiaens *et al.*, caso V, 1961; Edwards *et al.*, 1963) o attenuate (osservazione personale G. S.) erano *cogemelli di maschi apparentemente normali*.

A prima vista, sembrerebbe di potere affermare che le coppie in questione sono DZ. Peraltro Turpin *et al.* (1961), in base allo studio di vari caratteri somatici e biologici, dei gruppi sanguigni, e soprattutto in seguito all'attecchimento di trapianti cutanei crociati, sono giunti alla conclusione che la coppia da loro osservata sia MZ, nonostante che nel soggetto turneriano il cariotipo sia 44 A + XO, e nel maschio normale 44 A + XY. Il fenomeno sarebbe imputabile alla delezione del cromosoma Y nel corso della prima mitosi di uno zigote XY, con formazione di una cellula XO e di una XY, ognuna delle quali avrebbe dato origine a un individuo diverso. Un caso perfettamente sovrapponibile a quello di Turpin *et al.* (1961) è stato osservato da Edwards *et al.* (1963), ma questi AA. non hanno fornito alcuna precisazione ulteriore.

Pertanto l'idea che le coppie costituite da un soggetto « turneriano » e da un maschio normale siano DZ per definizione, non può essere ritenuta attualmente valida; infatti, anche quella descritta da Granrud (1952) (di cui mancano dati precisi), e l'altra segnalata da Christiaens *et al.* (1961) (costituita da un soggetto con sindrome di Turner classica e cromatina negativa, e da un maschio apparentemente normale deceduto a 4 mesi per malattia intercorrente), potrebbero forse riconoscere la stessa origine di quelle osservate da Turpin *et al.* (1961), e da Edwards *et al.* (1963).

Anche nel caso da noi osservato, il cogemello della paziente G. S. (la quale presenta stigmati turneriane e bassa statura, *cromatina nucleare positiva e cariotipo XO* = pro-

babile mosaicismo XO/XX?), è deceduto per malattia imprecisata all'età di un anno; ciò potrebbe far pensare a una certa labilità dei cogemelli maschi dei soggetti con disgenesia gonadica. Comunque, nel caso da noi osservato, sembrerebbe di dover concludere che la coppia gemellare fosse DZ.

Nessuna illazione, su questo particolare aspetto del problema, può essere fatta a proposito della coppia descritta da Solis e Schwarz nel 1951 (femmina fenotipica con sindrome di Turner pressochè completa, e maschio fenotipico con ipogonitismo spiccato, bassa statura, e testicoli istologicamente «rudimentali»), nella quale non fu praticato alcun accertamento cromatinico o cromosomico, data l'epoca dell'osservazione.

Un interesse del tutto particolare riveste il caso S. E., da noi studiato. Si tratta di un soggetto venticinquenne con sindrome di Turner classica, cromatina sessuale negativa e cariotipo XO, *cogemella di una mostruosità fetale di sesso indeterminato*. In via del tutto presuntiva si potrebbe avanzare l'ipotesi che quest'ultima sia stata causata da una aberrazione cromosomica diversa, ma in qualche modo correlata, con quella esistente nella paziente S. E.

Esistono finalmente poche coppie, costituite da un soggetto affetto da disgenesia gonadica e da una femmina apparentemente normale (Heni, caso III, 1951; Guaraldi, 1962; Lindsten *et al.*, caso I, 1963; Mikkelsen *et al.*, 1963). Nessuna illazione può essere fatta a proposito dei casi di Heni (1951) e di Guaraldi (1962), che non sono corredati dalle ricerche sulla cromatina sessuale nè sul cariotipo.

Nel caso di Lindsten *et al.* (1963) il soggetto affetto (con quadro malformativo turneriano attenuato) aveva un cariotipo 44 A + XX (isocromosoma X per il braccio lungo); mentre la cogemella normale aveva un corredo cromosomico 44 A + XX; ciò fa presumere che la coppia sia DZ, anche se la cogemella sana presentava dei dermatoglifi palmari di tipo turneriano.

Nel caso di Mikkelsen *et al.* (1963), invece, ambedue le gemelle presentavano un mosaicismo cromosomico XO/XX; si deve pensare pertanto, che la separazione dei due embrioni abbia avuto luogo *dopo le prime mitosi* di uno zigote XX (con formazione di un clono cellulare XO per semplice perdita del cromosoma X), e che le diverse manifestazioni cromatiche e gonadiche siano in rapporto con la diversa percentuale e distribuzione delle cellule XO e XX presenti nelle due gemelle.

Per quanto concerne infine la coppia da noi osservata e descritta nelle presente nota, si deve rilevare che essa offre lo spunto per alcune interessanti considerazioni.

La paziente Anna Maria presenta infatti una spiccata ipogenesia gonadica, con macroschelia e statura piuttosto elevata (superiore comunque a quella della cogemella Tina), e come la cogemella sana ha un normale cariotipo femminile 44 A + XX. La nostra è quindi la prima segnalazione di «disgenesia gonadica pura», discordante, in una coppia gemellare.

Poichè, come, si è detto, numerosi elementi sembrano dimostrare che si tratta di una coppia MZ, con normale cariotipo femminile, si può ragionevolmente ritenere

che l'anomalia dello sviluppo gonadico non sia legata ad anomalie cromosomiche o geniche, ma piuttosto a fattori peristatici.

A nostro parere, dato che nel soggetto Anna Maria sono presenti lievi stimate malfomative (ipertelorismo, lieve «antimongoloidismo» delle rime palpebrali, palato ogivale, torace scutiforme, ecc.), è presumibile che i fattori lesivi responsabili dell'anomalia gonadica abbiano agito in lei nel corso della vita embrionale o quanto meno fetale, lasciando invece indenne la cogenella Tina.

Questa coppia gemellare costituisce quindi, a nostro avviso, un interessante « esperimento della natura », che dimostra fra l'altro come, accanto ai casi di « disgenesia gonadica pura » presumibilmente legati ad anomalie di ordine genetico, sia genico che cromosomico (Borghi e Giusti, 1965), possono esistere altre quasi sicuramente imputabili all'azione lesiva di fattori peristatici, esplicantesi nel corso della vita intrauterina.

Riassunto

Gli AA. descrivono una coppia di gemelle, verosimilmente MZ, una delle quali presentava una grave ipogenesia gonadica, con macroschelia e modeste note malfomative; mentre l'altra è, almeno in apparenza, del tutto normale. Ambedue le gemelle hanno cromatina nucleare positiva e cariotipo 44 A + XX.

Dopo un rapido esame critico dei casi gemellari di « sindrome della gonade rudimentaria » — la cui genesi può essere molto diversa da caso e caso — gli AA. concludono affermando che nella coppia da loro segnalata le anomalie rilevate in una delle gemelle sono verosimilmente imputabili all'azione di noxae agenti nel corso della vita embrionale o, quanto meno, fetale.

Bibliografia

- BORGHI A., GIUSTI G. (1965). Aberrazioni cromosomiche e anomalie congenite del sesso. Ed. Omnia Medica, Pisa.
- CHRISTIAENS L. *et al.* (1961). Du Status Bonnevie-Ullrich au syndrome de Turner-Albright. (Apport de l'étude caryotypique). *Sem. Hop.*, **37**: 3481.
- DECOURT J. *et al.* (1964). Syndrome de Turner haplo-X typique chez deux jumelles monozygotes. *Ann. Endocr.*, **25**: 438.
- EDWARDS J. H. *et al.* (1963). Dati non pubblicati, In LINDSTEN J. *et al.*, *Lancet*, **1**: 558.
- FRASIER S. D., BASHORE R. (1961). Chromatin-negative twins with female phenotype, gonadal dysgenesis and gonadoblastoma: chromosome evaluation. *Amer. J. Dis. Child.*, **102**: 582.
- *et al.* (1964). Gonadoblastoma with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *J. Pediat.*, **64**: 740.
- GRANRUD H. (1952). Syndrome Turner. Et tilfelle med familiaer belastning. *Nordisk Med.*, **47**: 314.
- GUARALDI G. P. (1962). Complicanza neurologica da cisti aracnoidea in soggetto con «sindrome dello pterigio». *G. Psichiat. Neuropat.*, **90**: 699.
- HENI F. (1951). Die Morgagni-Turner Syndrom. *Klin. Wschr.*, **29**: 75.
- KLEMPMAN S. (1964). The investigation of developmental sexual abnormalities. *S. Afr. Med. J.* **38**: 234.
- LEJEUNE J., TURPIN R. (1961). Détection chromosomique d'une mosaïque artificielle humaine. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **252**: 3148.
-

- LEMLI L., SMITH D. W. (1963). The XO syndrome: a study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J. Pediat.*, **63**: 577.
- LINDSTEN J. *et al.* (1963). Presumptive isochromosome for the long-arm of X in man. Analysis of five families. *Ann. Hum. Genet.*, **26**: 383.
- MIKKELSEN M. *et al.* (1963). XX/XO mosaicism in a pair of presumably monozygotic twins with different phenotypes. *Cytogenetics*, **2**: 86.
- MORGANTI G. *et al.* (1963). La secrezione paradossale nei gemelli. *Proc. 2nd Intern. Cong. Hum. Genet.*, Ed. Ist. Mendel.
- NATOLI A., DE PETRINI P. (1957). Infantilismo con ipergonadotropinuria da aplasia delle gonadi. *Riforma Med.*, **71**: 917.
- SOLIS J., SCHWARTZ M. M. (1951). Syndrome de gonadas rudimentarias, baja estatura, cuello corto y cubitus valgus (Sindrome de Turner). *Rev. Med.*, Rosario, **41**: 222.
- TURNER H. H., ZANARTU J. (1962). Ovarian dysgenesis in identical twins: discrepancy between nuclear chromatin pattern in somatic cells and in blood cells. *J. Clin. Endocr. Metab.* **22**: 660.
- TURPIN R. *et al.* (1961). Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel: sujet masculin XY et sujet neutre haplo-X. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **252**: 2945.

RÉSUMÉ

Les Auteurs décrivent deux jumelles, très vraisemblablement monozygotiques; l'une présentant une sérieuse hypogénésie ovarienne, macroschélie et quelques malformations congénitales, tandis que l'autre paraît tout-à-fait normale. Toutes les deux ont chromatine sexuelle positive et karyotype féminin normal, 44 A + XX.

Après une revue synthétique des couples jumelaires atteints du « syndrome des gonades rudimentaires » signalés dans la littérature, (dont la pathogénèse peut être très différente selon les cas), les Auteurs envisagent la possibilité que, dans ce cas, les anomalies observées chez l'une des deux jumelles soient imputables à des *noxae* qui auraient expliqué leur action pendant la vie embryonnaire ou fœtale.

SUMMARY

A case of probably MZ twin girls is reported, one of which presenting a serious gonadal hypoplasia, macroschelia and a number of slight malformations, while the other appeared perfectly normal. Both twins presented positive sex-chromatine and a normal karyotype, i. e. 44 A + XX.

After a review of twin cases of the « rudimentary gonad syndrome » — which may differ as to its origin, according to the various cases — the present case, the anomalies exhibited by one of the twins are probably the result of the action of a number of *noxae*, in the course of embryological or fetal life.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreiben ein wahrscheinlich eineiiges weibliches Zwillingpaar: eine davon wies eine schwere Gonadenhypogenesie mit Makroskelie und bescheidenen Missbildungsanzeichen auf, während die andere — wenigstens dem Anschein nach — völlig normal war. Bei beiden Paarlingen war das Kernchromatin positiv und der Karyotyp 44 A + XX.

Nach kurzem kritischem Überblick über die Zwillingfälle mit « Rudimentärgonaden-Syndrom » kommen Verf. zu dem Schluss, dass bei dem von ihnen vorgetragenen Zwillingpaar die bei einem Paarling festgestellten Anomalien wahrscheinlich auf die Aktion von irgendwelchen Noxen im Laufe des Embryonal- oder wenigstens des Fötallebens zurückzuführen sind.