

## « Disgenesia Gonadica Pura », con Cariotipo 44 A + XX in Sorelle Figlie di Cugini

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

La possibilità che la disgenesia delle gonadi possa verificarsi in due o più membri di una stessa famiglia, è nota ormai da tempo. Le osservazioni di questo genere, divenute sempre più numerose negli ultimi anni, presentano un notevole interesse sia sul piano strettamente genetico che su quello della interpretazione etiopatogenetica delle forme suddette.

Va rilevato peraltro che le indagini carilogiche hanno permesso uno smembramento di quell'eterogeneo gruppo di anomalie sessuali congenite designato fino a pochi anni or sono col termine generico di «sindrome di Turner», e che oggi sembra preferibile indicare con la denominazione di *sindrome della gonade rudimentaria*.

Ci sembra indispensabile premettere che, allo stato attuale delle conoscenze, le disgenesie gonadiche con fenotipo femminile possono essere suddivise in quattro gruppi principali:

a) *Sindrome di Turner completa* (malformazioni somatiche tipo Ullrich-Turner + bassa statura). Generalmente i soggetti affetti presentano cromatina nucleare negativa, e cariotipo 44 A + XO.

b) *Sindrome di Turner attenuata* (malformazioni somatiche meno numerose ed evidenti + bassa statura).

c) Cosiddetta *Sindrome di Roessle* (con sola bassa statura).

I soggetti dei gruppi b) e c) possono avere cromatina nucleare positiva o negativa, con cariotipi di tipo diverso (XO/XX, XX, Xx; mosaicismi correlati, ecc.).

d) Cosiddetta « *Disgenesia gonadica pura* », con statura normale o elevata, ed assenza di malformazioni evidenti. La cromatina può essere positiva o negativa, e alle due possibilità rispettivamente corrisponde — di solito ma non obbligatoriamente — un cariotipo 44 A + XX, o 44 A + XY.

È chiaro che la interpretazione dei casi familiari è notevolmente diversa a seconda del quadro clinico e della costituzione cromosomica dei soggetti affetti. Poichè d'altro

\* Prof. Incaricato della Cattedra di Medicina Costituzionale ed Endocrinologia.

\*\* Prof. Incaricato della Cattedra di Genetica Medica.

lato i casi familiari studiati dal punto di vista citogenetico sono per ora estremamente scarsi, ci è sembrato opportuno segnalare due sorelle (una con agenesia gonadica completa, l'altra con ipogenesia gonadica del III grado di Stange (1963)), nate da genitori consanguinei, che sono state studiate anche sotto questo profilo.

### Descrizione dei casi

*Anamnesi familiare:* Genitori cugini di primo grado (figli di fratelli). Nessuna anomalia genitale o stigmata malformativa fra gli ascendenti e collaterali; tuttavia la madre e le due sorelle maggiori delle pazienti hanno avuto il menarca a 15 anni.

La madre, attualmente quarantaseienne, aveva 27 anni al momento della nascita della paziente A. M., e 29 anni alla nascita della paziente A. L.

*Caso I: A. Margherita*, di anni 19.

Nata a termine di terza gravidanza normalmente decorsa; parto eutocico, allattamento materno, sviluppo fisico e psichico regolari.

Nessuna malattia degna di nota; solo negli ultimi tempi la paziente ha presentato epistassi e vertigini con conati di vomito. Questi ultimi, peraltro, sono spesso conseguenza di eccessi alimentari, perchè la paziente è forte mangiatrice.

La paziente si ricovera una prima volta nel nostro Istituto all'età di 16 anni, per il *mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari e amenorrea primaria*.

All'esame obiettivo, la paziente dimostra un'età di circa 14 anni, con impubertismo completo e lieve macroschelia. Altezza cm. 150,8, peso Kg. 58.

Cute e mucose visibili ben sanguificate, pannicolo adiposo piuttosto abbondante, localizzato prevalentemente al tronco. Lassità ligamentosa generalizzata: cubito e ginocchio valgo bilaterale.

Palato ogivale; torace ampio con capezzoli più distanziati che di norma. Assenza completa dello sviluppo mammario; genitali esterni ipoplasici, con vulva lievemente anteversa. La scarsissima pelosità pubica sembra sia comparsa in seguito a terapia imprecisata (estrogenica?), praticata in precedenza.

I comuni esami di laboratorio erano tutti normali; i dosaggi ormonali davano i seguenti risultati: 17-chetosteroidi urinari mg. 2,7; 17-idrossicorticosteroidi mg. 4, 6; fenolsteroidi gamma 19, 4; gonadotropine urinarie (sec. Gorbman) = 5 U. T.

La cromatina nucleare (ricercata sui neutrofilo e sulle cellule di desquamazione della mucosa orale) risultava *positiva*.

All'esame radiografico, l'età scheletrica appariva praticamente corrispondente alla cronologica; la pneumopelvigrafia metteva in evidenza una estrema ipoplasia delle gonadi e delle tube; nella opacità falciforme riferibile ai ligamenti larghi, non era praticamente riconoscibile l'utero.

Dimessa dal nostro Istituto con diagnosi di *agenesia gonadica*, la p. ha praticato a domicilio una terapia ciclica estrogeno/progestinica. Tale trattamento è stato effettuato con sufficiente regolarità e con buon esito: la paziente ha infatti presentato discreto sviluppo pilifero e mammario, e — dal secondo ciclo di cura — flussi mensili

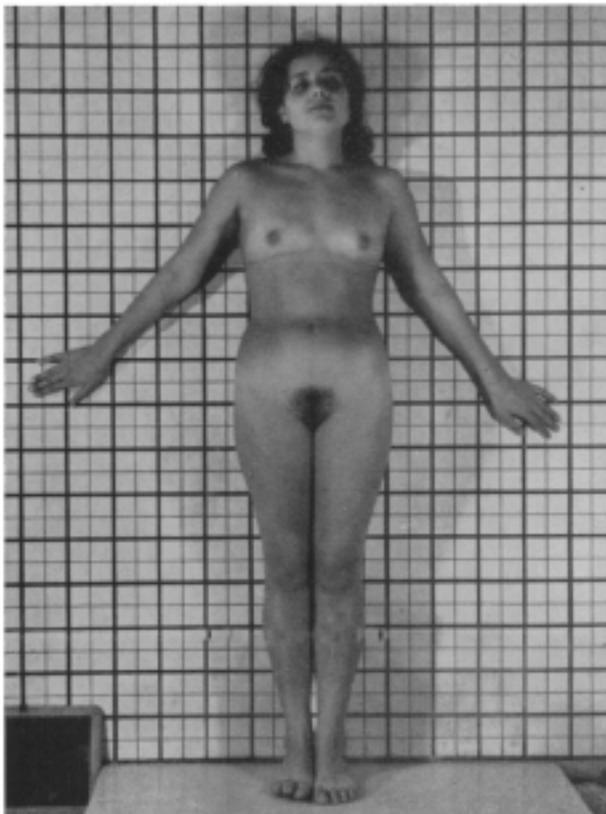


Fig. 1. A. Margherita, anni 19. Il modesto sviluppo mammario e della pelosità pubica è dovuto al trattamento sostitutivo progressivo

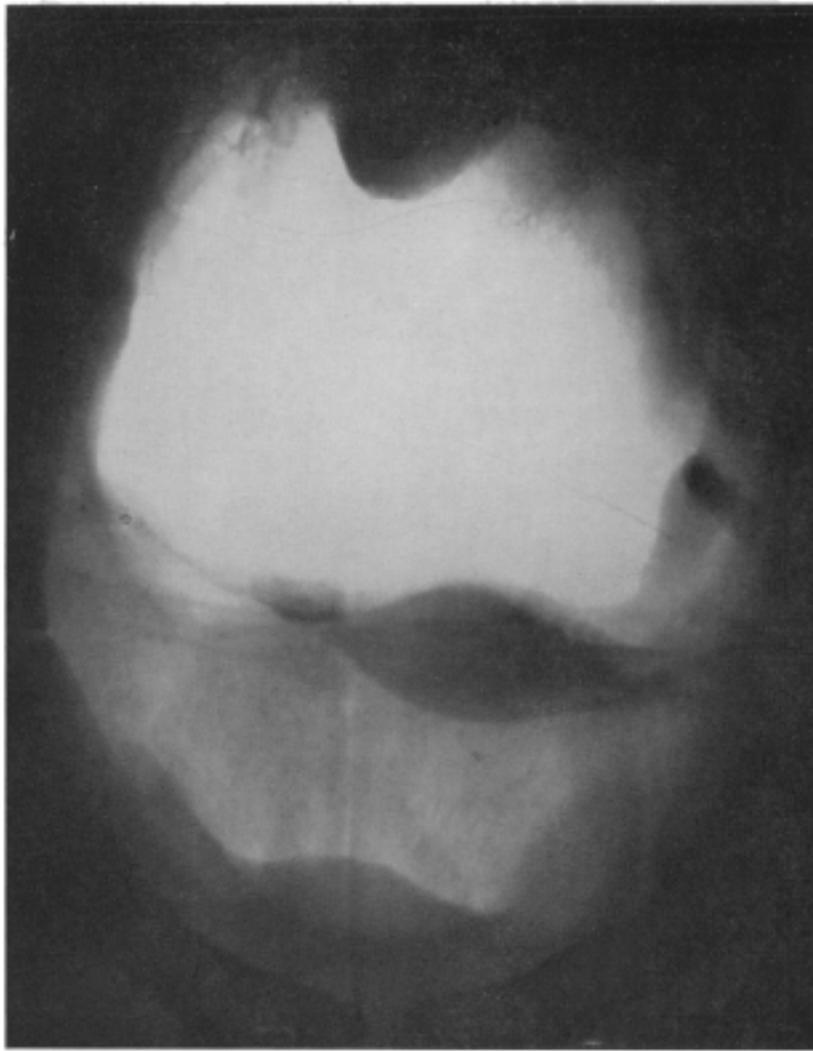


Fig. 2. Esame pneumopelvigrafico della p. A. Margherita, all'età di 19 anni. L'utero, sebbene nettamente ipoplasico, appare assai più sviluppato di quanto risultava nell'esame eseguito all'età di 16 anni, prima dell'inizio della terapia estrogeno-progestinica. L'opacità caratteristica delle ovaie non è praticamente riconoscibile, da ambedue i lati

regolari fino a quando ha proseguito la terapia, cioè fino all'ottobre del 1964. Con la sospensione del trattamento, i flussi si sono arrestati.

Rientra in clinica nel gennaio 1965, per nuovi accertamenti e cure. Rispetto al precedente esame obiettivo si notano le seguenti modificazioni:

Sviluppo somatico abbastanza armonico, ad eccezione di una modestissima macroschelia (altezza cm. 158, peso Kg. 57). Torace ampio, ma non cilindrico; triangolo della taglia poco evidente; sviluppo del bacino inferiore alla norma. Mammelle di tipo prepubere, con scarsa componente ghiandolare; areole discretamente sviluppate, ma capezzolo destro introflesso. Vulva lievemente anteversa; peli pubici di tipo puberale, peli ascellari scarsi. Per il resto n. d. n.

I comuni esami ematochimici sono normali. Le prove di funzionalità tiroidea hanno dato i seguenti risultati:

M. B. + 12%

P. B. I. = gamma 5%

Captazione tiroidea dell' $I^{131}$ : massimo di captazione (alla 24<sup>a</sup> ora) = 63,3%; tempo di dimezzamento 7 giorni.

Esami ormonali	Condiz. basali	Dopo ACTH 40 U./e.v.
Corticoidi plasmatici	$\gamma$ 14,2	$\gamma$ 49,2
17-chetosteroidi urin.	mg. 8,5	mg. 10,8
17-idrossicorticoster.	mg. 2,1	mg. 12,4
Fenolsteroidi	$\gamma$ 26,2	$\gamma$ 24,7
Gonadotropine	40 U.T.	

Gli esami radiografici dello scheletro, del cranio, del torace e dell'apparato urinario hanno dato reperti normali.

L'esame pneumopelvigrafico ha confermato l'estrema ipoplasia delle gonadi, mentre al centro della opacità falciforme tesa trasversalmente nello scavo pelvico, si nota attualmente una formazione tondeggianti riferibile al corpo di un utero ipoplasico (terapia estrogeno/progestinica progressa).

*Caso II: A. Lia*, di anni 17, sorella di A. Margherita.

Nata a termine di quarta gravidanza normalmente decorsa; parto regolare, allattamento materno. Sviluppo somatico e psichico regolare; si nota peraltro un certo infantilismo del comportamento.

Ha sofferto le comuni malattie dell'infanzia, ed ha presentato diversi episodi tonsillitici febbrili.

La paziente non ha avuto alcun accenno di sviluppo spontaneo dei caratteri sessuali secondari, ed è in amenorrea primaria. Negli ultimi due anni ha praticato qualche ciclo di terapia sostitutiva senza alcun risultato.

All'esame obiettivo, il soggetto appare di età inferiore alla cronologica, ma strutturalmente armonico. Altezza cm. 151,7, peso Kg. 50.

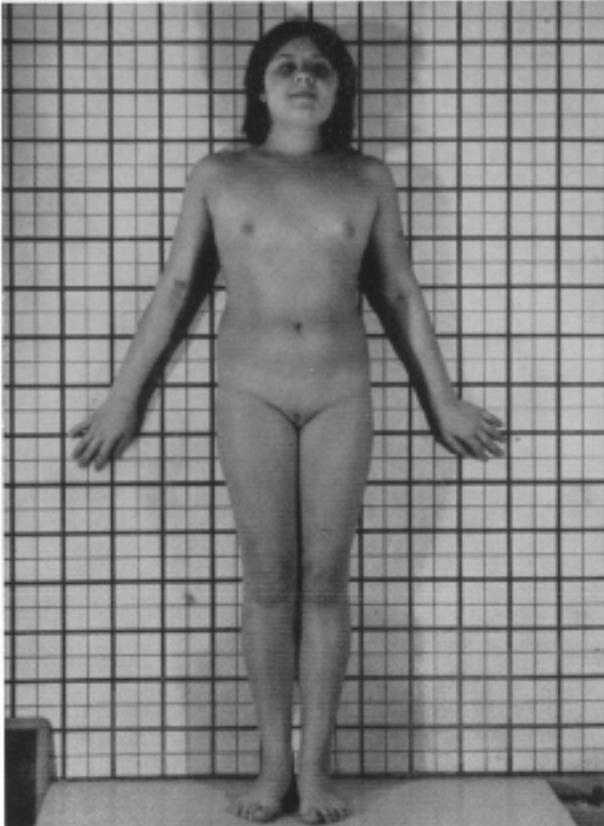


Fig. 3. A. Lia, anni 17. Si noti il completo impuberismo della paziente



Fig. 4. Esame pneumopelvigrafico della p. A. Lia, all'età di 17 anni. Utero ipoplastico, ovaie allungate, con il caratteristico aspetto « a striscia »

Cute e mucose visibili ben sanguificate, pannicolo adiposo piuttosto abbondante, specialmente all'addome. Torace ampio, triangolo della taglia poco evidente, sviluppo del bacino inferiore alla norma. Rime palpebrali lievemente « antimongoloidi »; altre stigmati malformative assenti.

Mammelle praticamente non sviluppate, e costituite quasi esclusivamente da tessuto adiposo; areole piccole ipopigmentate. Vulva lievemente anteversa, genitali esterni infantili; pelosità pubica e ascellare scarsissima.

I comuni esami di laboratorio sono normali. Le prove di funzionalità tiroidea hanno dato i seguenti risultati:

M. B. + 10%

P. B. I. gamma 5,2%

Captazione tiroidea dell'I<sup>131</sup>: massimo di captazione (alla 24<sup>a</sup> ora) 71,7%; tempo di dimezzamento effettivo 7 giorni.

Esami ormonali	Condiz. basali	Dopo ACTH 40 U./e.v.
Corticoidi plasmatici	γ 15,6	γ 52,4
17-chetosteroidi urinari	mg. 5,6	mg. 8,8
17-idrossicorticosteroidi	mg. 5,6	mg. 10,8
Fenolsteroidi	γ 23,2	γ 15,6
Gonadotropine	40 U.T.	

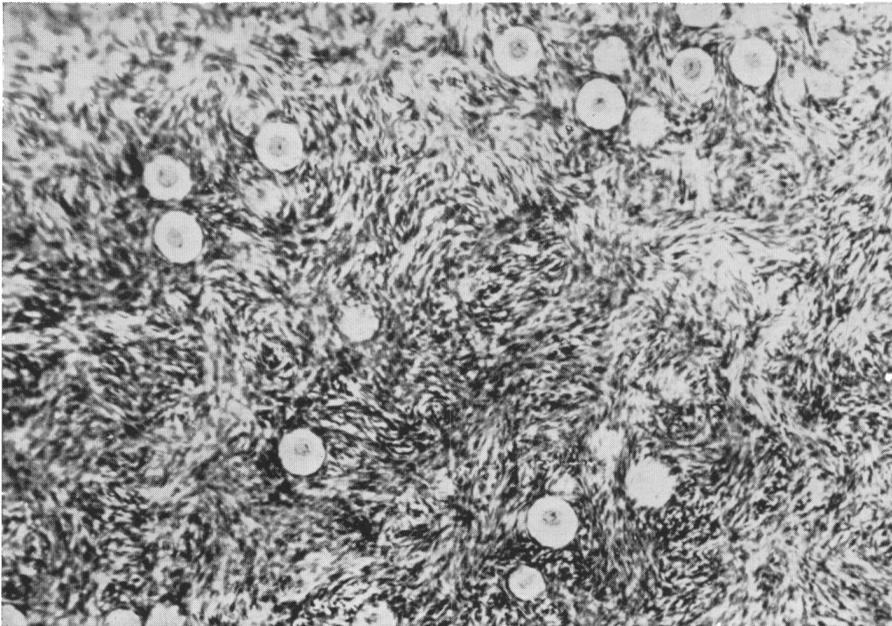


Fig. 5. Biopsia della gonade destra della p. A. Lia. Si noti la ricchezza delle cellule stromali, e la scarsità dei follicoli primordiali, i quali non presentano alcun segno di evoluzione maturativa.

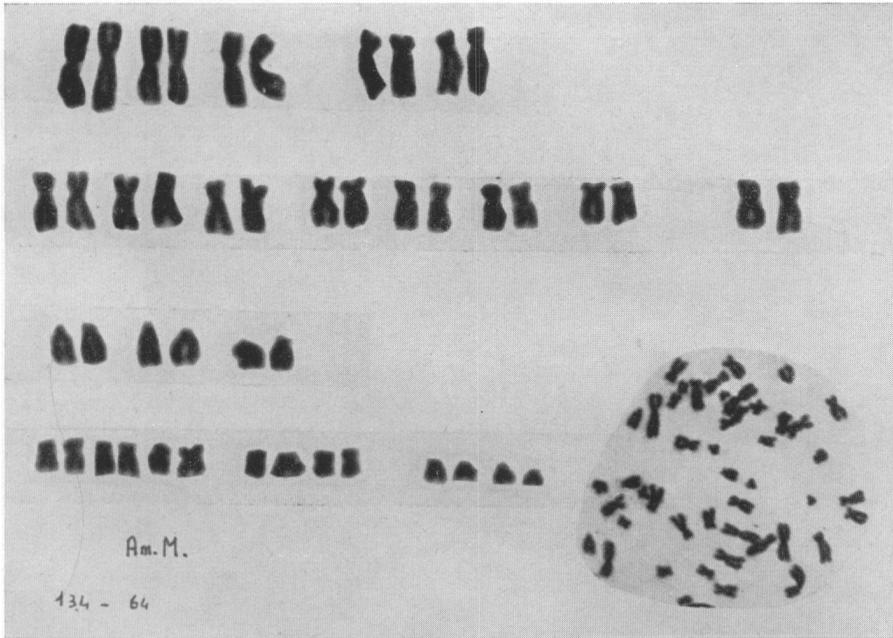


Fig. 6. Cariotipo della p. A. Margherita (44 A + XX)

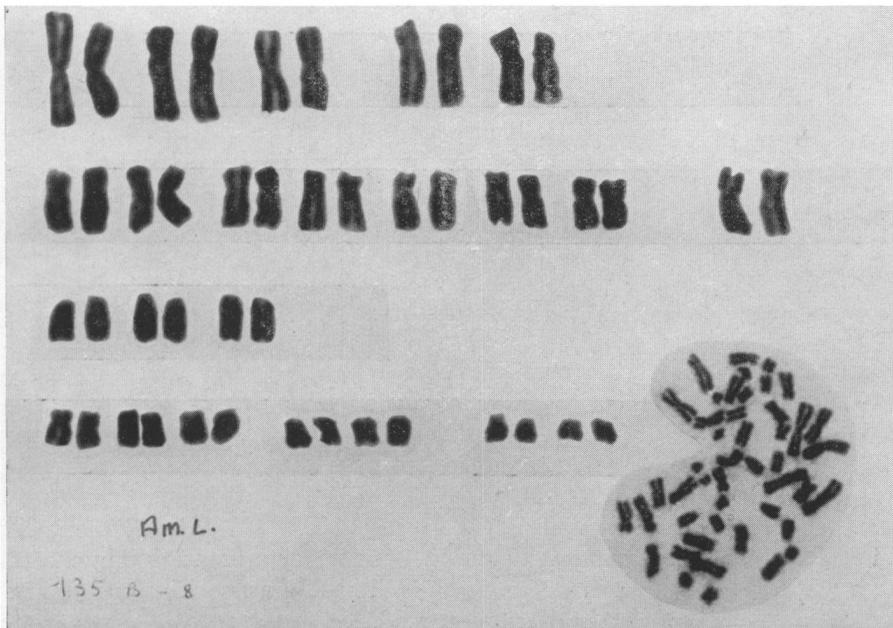


Fig. 7. Cariotipo della p. A. Lia (44 A + XX)

Gli esami radiografici dello scheletro, del cranio, del torace e dell'apparato urinario sono risultati normali.

La pneumopelvigrafia ha evidenziato un utero marcatamente ipoplasico, spostato verso sinistra. In sede ovarica, bilateralmente, è visibile una formazione opaca allungata, di cm.  $4,0 \times 0,6$ , sormontata dalla salpinge.

La p. è stata sottoposta a laparotomia esplorativa, nel corso della quale è stata confermata l'ipoplasia utero-ovarica. In particolare, le gonadi avevano il caratteristico aspetto «a striscia», con superficie bianco-madreperlacea regolare, al di sotto della quale si intravedevano peraltro alcune piccole formazioni evidentemente follicolari.

L'esame istologico dei frammenti ovarici prelevati biopticamente ha evidenziato l'esistenza, nello stroma di tipo chiaramente ovarico, di un discreto numero di follicoli primordiali e di Graaf, con assenza peraltro di segni di evoluzione maturativa; non è stato possibile osservare, nè macroscopicamente nè microscopicamente, la presenza di corpi lutei o albicanti.

Ambedue le sorelle sono *Barr-* e *Davidson-positive*, ed il loro cariotipo è risultato 44 A + XX, uguale cioè a quello della femmina normale.

Nella p. A. Margherita furono studiate 32 cellule in metafase, di cui 18 fotografate, con i seguenti risultati:

numero dei cromosomi	38	44	45	46	47
numero delle cellule	1	1	2	14	0

Le cellule con 46 cromosomi, mostrarono tutte un corredo cromosomico 44 A + XX.

Della p. A. Lia furono studiate 36 cellule in metafase, 20 delle quali fotografate, con i seguenti risultati:

numero dei cromosomi	39	44	45	46	47
numero delle cellule	1	1	0	17	1

Anche in questo caso, le cellule contenenti 46 cromosomi mostrarono un cariotipo 44 A + XX.

### Discussione

Si è detto all'inizio che l'esistenza di due o più casi di sindrome della gonade rudimentaria in una stessa famiglia è nota ormai da tempo.

Nella loro monografia sulla «sindrome dello pterigio», Rossi e Caflish (1951) hanno riportato numerose genealogie (personali o tratte dalla letteratura precedente), nelle quali è stata notata l'incidenza di malformazioni, bassa statura e «insufficienza genitale» — variamente combinate fra loro — in diversi membri di una stessa famiglia. Questi casi non sono sufficientemente documentati (almeno alla luce delle attuali conoscenze), e non permettono quindi alcuna conclusione sicura.

Lo stesso può dirsi a proposito delle genealogie sottoelencate, molte delle quali sono state ricostruite solo in base ai dati anamnestici, spesso frammentari ed incerti.

- 1925, Frawley: soggetto di 12 anni con S. di Turner classica; una sorella di 8 anni con pterigio e assenza di due vertebre cervicali.
- 1952, Granrud: soggetto di 13 anni con S. di Turner classica; una sorella della nonna materna, e una zia di questa, avrebbero avuto le medesime alterazioni somato-sessuali.
- 1952, Desclaux: soggetto di 44 anni con S. di Turner classica; due cugine (dal lato paterno) con « ritardo di sviluppo puberale ».
- 1952, Russel e Swyer: soggetto di 14 anni, con S. di Turner classica; due zie paterne con bassa statura e pterigio (non specificata la situazione genitale).
- 1953, Zunin: (caso III): soggetto di 14 anni, con S. di Turner attenuata; due zie con bassa statura e amenorrea. I genitori erano cugini di primo grado.
- 1955, Del Sol: (caso III): soggetto di 16 anni, con S. di Turner attenuata; sembra che una sorella, di cui non viene specificata l'età, presenti il medesimo aspetto somatico e amenorrea primaria.
- 1955, Orcoyen: due sorelle, di cui una presenta utero ipoplasico e ovaie rudimentali, l'altra una « tumefazione » inguinale, risultata poi un testicolo. Una zia aveva « un quadro simile » (non specificato a quale dei due). In tutti e tre i soggetti, lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari era normale (??).
- 1957, Silver e Kempe: (caso II): soggetto di 9 anni, con sola bassa statura. 3 zie materne di bassa statura e sterili.

In molti casi di Sindrome di Turner — così numerosi che il loro elenco sarebbe troppo lungo — è stato osservato che nel ramo paterno o materno (o in ambedue) diversi soggetti sono di bassa statura. Alcuni Autori hanno ritenuto in passato di potere attribuire a questo fenomeno un preciso significato sul piano genetico. Klotz (1952) in particolare ha sostenuto il concetto della cosiddetta *eredità peggiorativa*, secondo cui determinate stigmate malformative (fra le quali egli comprende la bassa statura) tenderebbero a rendersi sempre più evidenti di generazione in generazione, associandosi successivamente a nuove malformazioni, rappresentate nel caso particolare dalla disgenesia della gonadi.

Le attuali conoscenze di ordine citogenetico sembrano rendere poco probabile una simile interpretazione; sarebbero necessarie comunque precise ed estese indagini cromosomiche nelle famiglie con bassa statura, prima di trarre conclusioni definitive in questo senso.

Così pure non può essere attribuito un preciso significato a quei pochi casi in cui è stato osservato un ritardo dello sviluppo puberale nelle ascendenti e collaterali dei soggetti affetti:

- 1942, Varney e Kenyon: (caso I): soggetto di 22 anni, con agenesia gonadica e bassa statura; madre e nonna materna mestruate a 20 anni;
- 1952, Lovel: soggetto di 15 anni con sindrome di Turner classica; madre di bassa statura e con scarsità dei peli pubici e ascellari, mestruate a 18 anni;
- 1958, Conte *et al.*: soggetto di 31 anni, con « agenesia gonadica pura », cromatin-negativo; madre mestruate a 19 anni.
-

A nostro parere, qualche indicazione sull'eventuale ruolo dei fattori genetici nel determinismo della « sindrome della gonade rudimentaria » può essere fornita soltanto dai casi familiari sufficientemente documentati, che sono in pratica notevolmente rari; rarissimi poi sono quelli studiati dal punto di vista cromosomico.

Lasciando da parte le coppie gemellari, concordanti e discordanti, di cui abbiamo ampiamente discusso in un altro lavoro (Bigozzi *et al.*), riteniamo che i casi familiari rispondenti ai requisiti suddetti siano soltanto i seguenti;

1949, Kaijser: (casi I, II, III): due sorelle, rispettivamente di 43 e 28 anni, con S. di Turner attenuata; una loro nipote di 15 anni con S. di Turner classica. I soggetti II e III sono successivamente risultati cromatin-negativi.

1950, Shermann e Renzo: due sorelle, rispettivamente di 24 e 19 anni; la prima con S. di Turner classica, la seconda con agenesia gonadica, e bassa statura. Un fratello con infantilismo ipofisario (?), ed un altro con acromicria.

1951, Perrault *et al.*: due sorelle, rispettivamente di 24 e 16 anni, sordomute. La prima presentava bassa statura e qualche stigmata turneriana; aveva avuto però mestruazioni spontanee per 2 anni.

La seconda, di altezza solo di poco inferiore alla norma (cm. 151) e senza malformazioni evidenti, aveva avuto anch'essa un flusso mestruale spontaneo. Ambedue presentavano notevole ipergonadotropinuria; nell'anamnesi risultava l'esistenza di consanguineità nel ramo materno.

Josso *et al.* hanno successivamente stabilito che queste due sorelle avevano cromatina positiva e cariotipo 44 A + XX.

1956, Klotz *et al.*: due sorelle, rispettivamente di 26 e 23 anni, con disgenesia gonadica, bassa statura e cromatina positiva. I genitori erano cugini di I° grado.

1956, Larizza *et al.*: (casi III e IV): due sorelle, rispettivamente di 44 e 34 anni, di statura normale; la prima presentava un aspetto eunucoide, la seconda lievi note androidi.

1956, Vague *et al.*: due sorelle, con ipergonadotropinuria, lieve ipertricosi, aumento di volume del clitoride, e numerosi nœi. La prima era di statura lievemente inferiore alla norma (cm. 150), la seconda normale (cm. 162).

1957, Schöenberg *et al.*: (casi XIII e XV): due « sorelle » di 18 e 30 anni, con statura più o meno normale (rispettivamente cm. 165 e 150 circa), infantilismo sessuale e ipergonadotropinuria; all'esame della mucosa buccale, la prima risultò cromatin-negativa, la seconda cromatin-positiva.

1958, Vague *et al.*: due sorelle, rispettivamente di 20 e 15 anni, con disgenesia gonadica, statura molto bassa e cromatina positiva. Anche la madre era di bassa statura.

1959, Elliott *et al.*: tre sorelle, rispettivamente di 23, 25 e 27 anni, con statura normale, lieve eunucoidismo e cromatina nucleare positiva. Esse facevano parte di una fratria composta da 3 maschi e 7 femmine; le tre sorelle affette provenivano da tre gravidanze consecutive.

1959, Klotz *et al.*: (caso IV): soggetto di 19 anni, con statura normale (cm. 164),

---

lieve macroschelia, infantilismo sessuale e deficit psichico. L'utero era ipoplasico, le ovaie piccole, bianche e lisce, con ispessimento corticale e numerosissimi follicoli primordiali, senza alcun segno di maturazione. La cromatina nucleare era negativa; *anche una sorella di 6 anni risultò cromatin-negativa.*

(Il soggetto diciannovenne è stato incluso da Klotz nella casistica caratterizzata da « cromatina negativa, ovaie non-funzionanti e aplasia delle piccole labbra »).

1960, Hauser *et al.*: (caso I): soggetto di 32 anni, con elevata statura (cm. 180), lieve macroschelia e normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari nonostante l'amenorrea primaria. Alla laparotomia fu evidenziata la presenza di un utero ipoplasico e di gonadi « a striscia »; peraltro nella fossa iliaca destra era presente una massa della grandezza di un mandarino che risultò essere un tumore costituito da elementi tecali e della granulosa; alla attività ormonale di quest'ultimo viene attribuito lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. La cromatina nucleare era positiva, ed il cariotipo 44 A + XX.

Una sorella di 28 anni, di alta statura, era in amenorrea primaria. Successive indagini dimostrarono l'esistenza, in quest'ultima, di una agenesia gonadica; mentre la cromatina nucleare si dimostrò positiva, ed il cariotipo risultò 44 A + XX (caso II).

1960, Izakovič: due sorelle di 40 e 23 anni, con statura normale (rispettivamente cm. 160 e 158) e infantilismo sessuale. In ambedue la cromatina nucleare risultò *negativa* nelle cellule della mucosa orale, e *positiva* nei granulociti.

1961, Boehncke e Lenz: due sorelle (la maggiore deceduta a 9 mesi, la minore osservata a 4 anni), con S. di Turner classica e cromatina negativa.

1961, Bompiani *et al.*: (casi V e VI): due sorelle di 18 e 19 anni, con statura normale (rispettivamente cm. 154 e 161), iperlordosi lombare e cromatina positiva.

1961, Bompiani *et al.*: casi IX e X): due sorelle di 18 e 20 anni, con statura normale (rispettivamente cm. 162 e 163), eunuoidismo, e cromatina nucleare positiva.

1961, Lenz: soggetto di 50 anni, con statura normale, infantilismo sessuale e cromatina positiva; una sorella con amenorrea primaria e assenza di sviluppo mammario. I genitori erano cugini.

1962, Fine *et al.*: soggetto cromatin-negativo di 22 anni, di altezza normale (cm. 165) e senza stigmate malformative, ma con segni di virilizzazione iniziati dall'età di 12 anni. Alla laparotomia fu riscontrato un piccolo utero con tube normali, a destra una gonade rudimentale, e a sinistra una massa di cm. 4 × 2, risultata essere un gonadoblastoma tipico con calcificazioni.

Una sorella minore, senza alcuna stigmata malformativa, presentava amenorrea primaria e cromatina negativa.

1963, Hauser: (casi IV, V e VI): tre sorelle di 31, 34 e 37 anni, alte rispettivamente cm. 163, 152½ e 162, tutte senza malformazioni e con cromatina nucleare positiva.

1963, Hauser: (casi IX e X): due sorelle, una di 24 anni e alta 160 centimetri, l'altra di 23 anni con bassa statura; ambedue cromatin-positiva.

---

1963, Josso *et al.*: soggetto di 15 anni con S. di Turner attenuata, e una nipote (figlia di una sorella), di 6 anni, con S. di Turner classica; ambedue con cromatina nucleare negativa e cariotipo 44 A + XO.

1965, Brøgger e Strand: (casi I e II): due «sorelle» di 21 e 18 anni, alte rispettivamente cm. 168 e 164. La prima, con lieve pterigio del collo a sinistra, presentava una agenesia gonadica completa; nella seconda, invece, le gonadi erano sostituite da tumori solidi (disgerminomi con calcificazioni).

Ambedue erano cromatin-negative, con cariotipo 44 A + XY.

Se si tiene conto della eterogeneità della casistica suesposta, appare chiaro che la interpretazione dei casi familiari di «sindrome della gonade rudimentaria» non può essere unica, nè sul piano clinico nè su quello genetico.

In un primo gruppo di genealogie (Kaijser, 1949; Boehncke e Lenz, 1961; Josso *et al.*, 1963,<sup>1</sup> con quadro turneriano più o meno tipico, cromatina negativa (ed eventualmente cariotipo XO), si può giustificatamente pensare — in accordo con Josso *et al.* (1963) — ad una tendenza familiare alla non-disgiunzione cromosomica nel corso della gametogenesi materna o paterna. In questi casi essa sarebbe sempre del medesimo tipo, mentre in altri può essere anche di tipo diverso nei vari membri di una stessa famiglia (trisomia 21 in un soggetto e sindrome di Turner in un altro (Zellweger e Mikamo, 1961; Johnston e Petrakis, 1963); trisomia 13-15 e sindrome di Turner (Therman *et al.*, 1961); eccetera.

In questo gruppo non riteniamo di potere comprendere — per mancanza di dati sufficientemente dimostrativi, la genealogia di Bassøe *et al.* (1956, 1958), comprendente una femmina fenotipica con sindrome di Turner attenuata, e un fratello di questa con quadro «klinefelteriano», ambedue con *cataratta congenita* e *distrofia muscolare progressiva*; la prima era cromatin-positiva, e il secondo cromatin-negativo.

Anche i casi di Schneider e McCullagh (1943) (femmina fenotipica con disgenesia gonadica e bassa statura; un fratello «eunucoide»), e di Aslev e Reinwein (1958) (soggetto con S. di Turner attenuata; un fratello con ipogenitalismo e criptorchidismo) non possono essere interpretati, perchè non corredati dalle ricerche sulla cromatina nucleare, nè sul cariotipo.

Neppure l'osservazione di Reiner e Grnja (1951) (femmina con S. di Turner attenuata; un fratello con «sindrome di Turner maschile»), infine, può essere considerata in questo gruppo, perchè come è noto i soggetti con il quadro clinico della cosiddetta S. di Turner maschile hanno un normale cariotipo 44 A + XY, e non presentano quindi anomalie cromosomiche (Borghesi e Giusti, 1965).

La interpretazione dei casi con disgenesia gonadica, bassa statura e cromatina *positiva*, segnalati da Klotz *et al.* (1956) e da Vague *et al.* (1958), è molto incerta, dato che non se ne conosce la costituzione cromosomica. Tenendo conto però che i soggetti con questo quadro clinico presentano quasi di regola anomalie gonosomiche

---

<sup>1</sup> Fra queste può essere forse compreso anche il caso di SHERMANN e RENZO (1950).

del tipo XO/XX (o XX, Xx, mosaicismi correlati, eccetera), si potrebbe avanzare l'ipotesi che anche in queste famiglie sia presente una tendenza alla ripetizione di particolari anomalie cromosomiche.

Anche le sorelle descritte da Perrault *et al.* (1951), nelle quali Josso *et al.* (1963) hanno successivamente evidenziato una cromatina nucleare *positiva* ed un *cariotipo* 44 A + XX, potrebbero essere forse dei mosaicismi XO/XX. Ciò spiegherebbe — oltre che la comparsa di flussi mestruali spontanei nelle due sorelle — la presenza di bassa statura e stigmati turneriane nella prima, mentre la seconda aveva statura pressochè normale. È noto infatti che nei mosaicismi di questo tipo il quadro clinico e anche genitale può essere differente da caso a caso in ragione della diversa percentuale e distribuzione dei due cloni cellulari nell'organismo. Identiche considerazioni possono essere fatte per i casi IX e X di Hauser (1963).

Noi riteniamo probabile che anche il caso IV di Klotz *et al.* (1959), *cromatin-negativo* come la sorella di 6 anni, possa essere interpretato come un mosaicismo XO/XX (o di tipo analogo); infatti la esistenza nelle ovaie di follicoli primordiali (seppure non maturanti) fa presumere l'esistenza di un clono cellulare XX almeno a livello delle gonadi.

Quasi sicuramente la medesima interpretazione è valida infine per quanto riguarda le due sorelle descritte da Izaković (1960), le quali presentavano il quadro clinico della cosiddetta « agenesia gonadica pura ». Poichè questi due soggetti erano Barr-negativi e Davidson-positivi, si può fondatamente ritenere che si tratti di mosaicismi del tipo XO/XX (o di tipi consimili).

Un gruppo abbastanza numeroso è finalmente costituito dai casi familiari di « disgenesia gonadica pura », in grande maggioranza con cromatina nucleare *positiva* (Vague *et al.*, 1958; Elliott *et al.*, 1959; Hauser *et al.*, 1960; Bompiani *et al.*, 1961, casi V e VI, e casi IX e X; Lenz; Hauser, 1963, casi IV, V e VI, e casi IX e X; osservazioni personali). Il cariotipo è stato studiato solo nei soggetti di Hauser *et al.* (1960) e nelle due sorelle da noi osservate, ed è risultato 44 A + XX; per quanto finora si conosce circa la costituzione cromosomica di queste forme, è possibile che anche le altre pazienti abbiano un normale corredo cromosomico femminile.

Esistono però le due « sorelle » di Schöenberg *et al.* (1957), con « disgenesia gonadica pura », la prima delle quali risultò cromatin-negativa e la seconda cromatin-positiva. In questo caso, oltre alla possibilità di mosaicismi di vario tipo, si può ammettere che la prima avesse un cariotipo 44 A + XY, e la seconda 44 A + XX.

Infine nelle « sorelle » di Fine *et al.* (1952) la cromatina nucleare è risultata negativa come in quelle di Brøgger e Strand (1965), nelle quali ultime è stato evidenziato un cariotipo 44 A + XY; dato che in uno dei soggetti descritti da Fine *et al.* (1952) fu riscontrato un gonadoblastoma tipico, è presumibile che in esso sia presente almeno un clono cellulare XY (Borghi e Giusti, 1965).

Per la interpretazione patogenetica dei casi di « disgenesia gonadica pura » familiare possono essere considerate diverse possibilità.

Josso *et al.* (1963) ammettono che l'affezione possa essere trasmessa come *carattere*

---

*recessivo autosomico*; ciò spiegherebbe la sua estrinsecazione anche in soggetti con corredo gonosomico diverso, e potrebbe essere convalidato dal fatto che in alcuni casi è stata segnalata la *consanguineità* dei genitori (Lenz; osservazioni personali).

Quest'ultimo elemento tuttavia non può essere considerato definitivo; infatti consanguineità fra i genitori è stata osservata anche in casi di sindrome di Turner classica, sia familiari (Zunin, 1953) che isolati (Huguenin, 1950; Conca e Kehyayan, 1960; Lindsten, 1963), e in casi familiari di disgenesia gonadica con sola bassa statura (Klotz *et al.*, 1956), il cui determinismo genetico è evidentemente diverso.

Si potrebbe pensare anche, ma in via del tutto ipotetica, ad una mutazione genica a livello di un cromosoma sessuale, e conseguente perdita (completa o parziale) della azione determinante di ques'ultimo in senso femminile o eventualmente maschile.

Infine si può prospettare la possibilità di una azione lesiva a livello delle gonadi da parte di fattori paratipici agenti nel corso della vita embrionale (e fetale). Ciò sarebbe del resto in accordo col fatto che — per quanto finora noto — l'affezione è *fraternale*: una stessa noxa specifica presente nella madre potrebbe agire ripetutamente nel corso di più gravidanze, anche in soggetti con corredo gonosomico diverso.

Allo stato attuale delle conoscenze, tuttavia, non è possibile stabilire quale delle varie possibilità sia la più attendibile. Sarebbe opportuno che i casi familiari precedentemente descritti venissero riesaminati e studiati dal punto di vista della costituzione cromosomica, per avere a disposizione degli elementi di giudizio più precisi, e non semplici ipotesi interpretative.

### *Addendum*

Dopo la consegna della nota in Redazione, è stato possibile raccogliere nella letteratura altri casi familiari di «sindrome della gonade rudimentaria».

Engel e Forbes (1965) hanno descritto due sorelle (casi XIV e XXXI) con malformazioni turneriane. La prima era cromatin-negativa, con cariotipo XO, mentre la seconda era Barr-positiva e Davidson-negativa; pertanto, nonostante che il cariotipo sia risultato anche in questo caso XO, è presumibile che si tratti di un mosaicismismo.

Baron *et al.* (1962) hanno segnalato un caso in parte sovrapponibile a quello di Fine *et al.* (1962): nella stessa fratria furono osservati un maschio fenotipico, cromatin-negativo, con macroschelia e anorchia; una femmina fenotipica, cromatin-negativa, con virilizzazione, disgenesia gonadica e presenza di gonadoblastoma unilaterale; e infine una femmina fenotipica, cromatin-negativa, con «disgenesia gonadica pura».

Finalmente Cohen e Shaw (1965) hanno descritto due «sorelle», con fenotipo perfettamente femminile e con gonadoblastoma bilaterale; in ambedue la cromatina nucleare era negativa ed il cariotipo XY, ma nel caso II fu osservato un mosaicismismo XO/XY a carico della gonade sinistra (!).

### Riassunto

Gli Autori descrivono due sorelle, figlie di cugini, la prima delle quali presenta una «disgenesia gonadica pura», e la seconda una grave ipogenesia ovarica. Ambedue le pazienti hanno cromatina nucleare positiva, e cariotipo femminile normale, 44 A + XX.

Dopo una rapida revisione dei casi familiari di « sindrome della gonade rudimentaria », gli AA. affermano che l'interpretazione di questi non può essere unica; i meccanismi genetici sono evidentemente diversi secondo il quadro clinico e la costituzione cromosomica dei soggetti affetti.

Nei pochi casi familiari di Sindrome di Turner classica con cariotipo XO si può ammettere la ripetizione di una non-disgiunzione cromosomica nel corso della gametogenesi materna o paterna; nei casi di mosaicismo (accertato o presunto) si può pensare che l'anomala divisione mitotica di zigoti normali possa verificarsi, in una stessa donna, nel corso di più gravidanze.

Per quanto riguarda infine i casi di « disgenesia gonadica pura » familiare, le possibilità interpretative sono diverse. Poichè di solito i soggetti affetti hanno un normale cariotipo femminile o maschile, è stata avanzata l'ipotesi che l'anomalia sia determinata da un *gene recessivo autosomico*, tanto più che nel caso di Hauser et al. (1960) e nella osservazione presente i genitori erano consanguinei.

Non si possono escludere tuttavia altre possibilità, fra le quali assai suggestiva appare quella di una lesione precoce delle gonadi per fattori peristatici, anche in soggetti di sesso genetico diverso.

### Bibliografia

- ASLEV J., REINWEIN H. (1958). Ueber das familiäres Vorkommen des sogenannten Ullrich-Turner Syndroms und Vorhandensein eines Pterygium colli, eines Kryptorchismus und des Meiges Syndroms bei zwei Brüdern mit kongenitalen Vitien. *Deutsch Med. Wschr.*, **83**: 601.
- BARON J. et al. (1962). Familial gonadal malformations. *Gynaecologia*, **153**: 298.
- BASSØE H. H. (1956). Familial congenital muscular dystrophy with gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocr. Metab.*, **16**: 1614.
- et al. (1958). Nuclear sex in familial gonadal dysgenesis. *Acta Endocr.*, **28**: 389.
- BIGOZZI U. et al. (1965). Ipogenesia gonadica discordante in gemelle monozigotiche. *A.Ge.Me.Ge.* In corso di pubblicazione.
- BOHNCKE H., LENZ W. (1961). Ullrich-Turner Syndrom bei zwei Schwestern. *Z. Kinderheilk.*, **85**: 197.
- BOMPIANI A. (1961). La sindrome della gonade rudimentale congenita in soggetti a fenotipo femminile. *Ann. Ostet. Ginec.*, **83**: 595.
- BORCHI A., GIUSTI G. (1965). Aberrazioni cromosomiche e anomalie congenite del sesso. Ed. Omnia Medica, Pisa.
- BRØGGER A., STRAND A. (1965). Contribution to the study of the so-called pure gonadal dysgenesis. *Acta Endocr.*, **48**: 490.
- COHEN M. M., SHAW M. W. (1965). Two XY siblings with gonadal dysgenesis and a female phenotype. *New Engl. J. Med.*, **272**: 1083.
- CONCA G., KEHYAYAN E. (1960). Un caso di sindrome di Turner. *Minerva Pediat.*, **12**: 1187.
- CONTE M. et al. (1958). Impubérisme avec eunuchoidisme hypergonadotrophique, dystrophies associées, sexe gonophorique féminin, agénésie gonadique et sexe génétique mâle. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop.*, **74**: 596.
-

- DEL SOL J. (1955). Syndrome de Turner (presentación de tres casos). *Tokoginec Pract.*, **14**: 242.  
 — (1955). Agenesia ovarica con alteración somática y del desarrollo. *Acta Ginec.*, **6**: 211.  
 DESCLAUX P. *et al.* (1952). Syndrome de Turner avec troubles mentaux. *Ann. Endocr.*, **13**: 670.  
 ELLIOTT G. A. *et al.* (1959). Gonadal dysgenesis in three sisters. *J. Clin. Endocr. Metab.*, **19**: 995.  
 ENGEL E., FORBES A. P. (1965). Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries. *Medicine*, **44**: 135.  
 FINE G. *et al.* (1962). Gonadoblastoma occurring in a patient with familial gonadal dysgenesis. *Amer J. Clin. Path.*, **38**: 615.  
 FRAWLEY J. M. (1925). Congenital webbing of the neck in sisters. *Amer J. Dis. Child.*, **28**: 781.  
 GRANRUD H. (1952). Syndrome Turner. Et tilfelle med familiaer belastning. *Nordisk Med.*, **47**: 314.  
 HAUSER. G. A. *et al.* (1960). XX-chromosomale Gonadendysgenese mit Granulosa-Thekazell-Tumor und Feminisierung. *Schweiz. Med. Wschr.*, **90**: 1486.  
 — in OVERZIER C. (1963). Intersexuality. Academic Press - London & New York.  
 HUGUENIN A. (1950). Agénésie utéro-ovarienne et dystrophies osseuses congénitales (syndrome de Turner). *Algerie Med.*, **54**: 161.  
 IZAKOVIĆ (1960). Gonadal dysgenesis in two sisters with male sex pattern and female characteristic in morphonuclear leukocytes. *J. Clin. Endocr. Metab.* **20**: 1301.  
 JOHNSTON A. W., PETRAKIS J. K. (1963). Mongolism and Turner's syndrome in the same sibship. *Ann. Hum. Genet.* **26**: 407.  
 JOSSO N. *et al.* (1963). Le syndrome de Turner familial. Etude de deux familles avec caryotypes XO et XX. *Ann. Pediat.*, **39**: 163.  
 KAJJSER K. (1949). Sexual infantilism with rudimentary ovaries. *Acta Endocr.*, **3**: 351.  
 — *et al.* (1959). Gonadal dysgenesis. An analysis of 15 cases. *Acta Soc. Med. Upsaliensis*, **64**: 502.  
 KLOTZ P. (1952). Phénomènes de progression et de régression au cours de l'évolution phylogénique des endocrinopathies héréditaires. *Sem. Hop.*, **28**: 925.  
 — *et al.* (1956). Syndrome de Turner chez deux sœurs issues de cousins germains. Considérations pathogéniques. *Ann. Endocr.*, **17**: 43.  
 — *et al.* (1959). Le syndrome « ovaires non fonctionnels, infantilisme génital et sexe chromosomique mâle ». *Sem. Hop.*, **35**: 3230.  
 LARIZZA P. *et al.* (1956). La sindrome di Turner (sindrome dell'ovaio rudimentario). *Medicina*, **6**: 1.  
 LENZ W. Osservazioni non pubblicate.  
 LINDSTEN J. (1963). The nature and origin of X-chromosome aberrations in Turner's syndrome. A cytogenetical study of 57 patients. Almqvist & Wiksell, Stockholm.  
 LOVEL K. (1952). Dwarfism, microcephaly and splenomegaly. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **45**: 589.  
 ORCOYEN: in discussione con DEL SOL J.  
 PERRAULT M. *et al.* (1951). Deux cas de syndrome de Turner avec surdimutité chez une même fratrie. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop.*, **67**: 79.  
 REINER I., GRNJA S. (1955). Familiäres und männliches Vorkommen des Turner-Albright-Syndroms. *Aerzt. Wschr.*, **10**: 1039.  
 ROSSI E., CAFLISH A. (1951). Le syndrome du pterygium. *Helv. Paediat. Acta*, **6**: 119.  
 RUSSEL A., SWYER G. I. (1952). Congenital ovarian aplasia with minimal evidence of Ullrich-Bonnevie syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **45**: 596.  
 SCHNEIDER R. W., Mc CULLAGH E. P. (1943). Infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus (Turner's syndrome). *Clev. Clin. Quart.*, **10**: 112.  
 SCHÖNENBERG H. *et al.* (1957). Das klinische Bild und das chromosomale Geschlecht der Gonadendysgenese an Hand von 15 eigenen Beobachtungen. *Z. Kinderheilk.*, **79**: 383.  
 SHERMANN J., RENZO M. (1950). Turner's syndrome in two sisters. *J.A.M.A.*, **144**: 484.  
 SILVER H. K., KEMPE C. H. (1953). Ovarian agenesis (congenitally aplastic ovaries). *Amer J. Dis. Child.*, **85**: 5.  
 STANGE H. H. (1963). Die Morphologie der fehlgebildeten und fehlgesteuerten weiblichen Keimdrüsen. *Arch. Gynäk.*, **198**: 329.  
 TEODORI U. (1957). Problemi di genetica medica in campo endocrinologico. VII Congr. Soc. Ital. Endocr. Firenze.

- THERMAN E. et al. (1961). The D-trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in two sisters. *Amer. J. Hum. Genet.*, 13: 193.
- VAGUE J. et al. (1956). Agénésie gonadale avec ébauche de hypertrichose et de hyperclitoridie, et chromatine sexuelle femelle chez deux sœurs. *Ann. Endocr.*, 17: 863.
- et al. (1958). Infantilo-nanisme chez deux sœurs. Ovaires filiformes et agénésie germinale chez l'une, ovaires infantiles chez l'autre. *Ann. Endocr.*, 19: 139.
- VARNEY R. F. et al. (1942). An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. *J. Clin. Endocr.*, 2: 137.
- ZELLWEGER H., MIKAMO K. (1961). Autosomal cytogenetics. *Helv. Paediat. Acta*, 16: 670.
- ZUNIN C. (1953). Lo status Bonnevie-Ullrich. Considerazioni cliniche e patogenetiche di 12 casi. *Minerva Paediat.*, 5: 1177.

### SUMMARY

A case of two daughters of consanguineous parents, one with « pure gonadal dysgenesis », and the other with severe ovarian hypogenesis are reported. Both patients have positive nuclear pattern, and normal feminine karyotype, i e. 44 A + XX.

After reviewing the literature on familiar cases of « rudimentary gonads syndrome », the AA. suggest that the genetic mechanisms involved are different, according to the clinical picture and the chromosomal constitution.

In the few cases of classical Turner's syndrome with XO karyotype, a repetition of a chromosomal nondisjunction, during maternal or paternal gametogenesis, can be accepted. The cases of chromosomal mosaicism are probably related

to an anomalous mitotic division of normal zygotes which takes place in the same woman, in the course of more than one pregnancy.

Various interpretations can be given to the cases of familiar pure gonadal dysgenesis. Since the patients show more often a normal feminine or masculine karyotype, the possibility that the anomaly is bound to an autosomal recessive gene has been suggested (see Hauser's case, 1960, in which, as well as in the one here reported, the parents were consanguineous).

Other possibilities are not to be underestimated: an early lesion of the gonads by environmental maternal factors, also in subjects with different genetic sex, should be taken into account.

### RÉSUMÉ

Deux sœurs issues de cousins germains, la première atteinte de « dysgénésie gonadique pure », la deuxième d'une sérieuse hypogénésie ovarienne ont été observées par les Auteurs. Chez ces jeunes filles, la chromatine sexuelle était positive, et le caryotype 44 A + XX.

Après une revue synthétique des cas familiaux du « syndrome des gonades rudimentaires », les AA. envisagent que les facteurs génétiques à considérer sont évidemment différents d'après le tableau clinique et la constitution chromosomique des sujets atteints.

Dans les cas familiaux de syndrome de Turner

classique avec caryotype XO (qui sont assez rares), on peut penser à une non-disjonction chromosomique répétée pendant la gamétogénèse maternelle ou paternelle. Les cas de mosaïcisme chromosomique sont vraisemblablement imputables à une anomalie mitotique de zygotes normaux au cours de plusieurs grossesses chez la même femme.

Des interprétations différentes peuvent être envisagées à propos des cas familiaux de « dysgénésie gonadique pure ». Puisque les sujets atteints ont le plus souvent un caryotype féminin ou masculin normal, on a pensé que l'ano-

malie soit liée à l'action d'un gène autosomique récessif; la consanguinité des parents, signalée dans quelques observations (Hauser, 1960) pourrait confirmer cette hypothèse.

Néanmoins, on ne peut pas écarter d'autres

interprétations: la possibilité d'une lésion précoce des ébauches gonadiques par des facteurs périnataux maternels, même chez des sujets à sexe génétique différent, doit être particulièrement considérée.

### ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreiben 2 Schwestern, deren Eltern Kousin und Kousine sind, von denen eine an «Dysgenesia gonadica pura» und die andere an einer schweren Eierstocks-Hypogenesie leiden. Beide haben positives Kernchromatin und normalen weiblichen Karyotyp, 44 A + XX.

Nach kurzem Überblick über das Familienvorkommen des «Rudimentärgonaden-Syndroms», behaupten Verf., dass die Deutung dieser Fälle nicht einstimmig sein kann; es zeigt sich, dass die Erbmechanismen je nach klinischem Bild und Chromosomenkonstitution der Patienten verschieden sind.

In den wenigen Familienfällen des klassischen Turnersyndroms mit Karyotyp XO lässt sich die Wiederholung einer Nicht-Trennung der Chromosomen im Laufe der mütterlichen oder väterlichen Gametogenese zugeben; bei den Fällen von (festgestelltem oder vermutetem) Mosaizismus lässt sich denken, dass bei einundderselben Frau im Laufe verschiedener Schwangerschaften die anormale Mitoseteilung der normalen Zygoten vorkommen kann.

Was schliesslich die Familienfälle von «Dysgenesia gonadica pura» betrifft, so sind die Deutungsmöglichkeiten verschieden. Da diese Kranke gewöhnlich normalweiblichen oder männlichen Karyotyp aufweisen, kam man zur Vermutung, dass die Anomalie durch ein rezessives autosomes Gen bedingt sei, umso mehr als im Falle von Hauser u. a. (1960), sowie im vorliegenden Falle die Eltern blutsverwandt miteinander waren.

Es lassen sich jedoch auch andere Möglichkeiten nicht ausschliessen, unter denen diejenige, dass es sich auch bei Patienten verschiedenen Erbgeschlechts um eine vorzeitige Läsion der Gonaden durch perinatale Faktoren handele, recht eindrucksvoll erscheint.