

Su di un Caso di Sindrome di Turner con Raro Reperto Cromosomico (Mosaico Parziale) *

C. Zara, A. Mannini, U. Magrini

Segnalata per primo da Morgagni nel 1749, delineata da Turner nel 1938, e successivamente studiata a fondo da numerosi altri AA., quella che va comunemente sotto il nome di «sindrome di Turner» può essere intesa come una entità clinica caratterizzata essenzialmente dall'aplasia gonadica con aspetto femminile, bassa statura e malformazioni associate, con diversa frequenza, somatiche e viscerali. Fra quelle frequentemente riscontrate sono lo pterygium colli, il cubitus valgus, i nevi cutanei, le malformazioni auricolari ed oculari con deficit dell'udito e della vista, le malformazioni urinarie e cardiache ed il deficit psichico.

La grande variabilità di questi sintomi spiega i diversi aspetti clinici che sono stati riscontrati ed il tentativo di considerare separatamente alcune di queste entità; ciò appare attualmente superato se si tengono presenti i limiti sopra delineati che permettono un preciso inquadramento clinico anche in assenza di stigmate malformative numerose ed accentuate.

Le recenti acquisizioni della citogenetica, oltre a permettere di collocare la «sindrome di Turner» nel capitolo della patologia cromosomica, possono in qualche caso spiegare la variabilità di diversi aspetti fenotipici (Lindsten e Fraccaro, 1965).

I reperti cromosomici che si riscontrano sono molteplici: accanto a casi di monosomia (XO) sono noti casi con anomalie strutturali del cromosoma X; altre volte invece sono presenti due o più popolazioni cellulari con corredo cromosomico differente (mosaici).

Non è sempre possibile dimostrare una correlazione sicura tra un determinato quadro citogenetico ed un altrettanto preciso aspetto malformativo; se si escludono le caratteristiche comuni, l'incidenza delle varie malformazioni varia da caso a caso (Lindsten, 1963; Lindsten e Fraccaro, 1965). Anche la determinazione della cro-

* Comunicazione preventiva sul presente caso è stata fatta alla Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia nell'adunanza del 16 dicembre 1965, in Milano.

matina del sesso non dà reperti costanti; nell'80% circa dei casi è negativa, mentre nel rimanente 20% risulta positiva (Moracci, 1962).

Il caso che ci accingiamo a descrivere si riferisce ad una paziente ricoverata nella sezione ginecologica della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Pavia per amenorrea primaria.

Caso clinico

S. M. G. (ced. gin. n. 199/65), di anni 17, ricoverata per amenorrea primaria (Fig. 1).

ANAMNESI FAMILIARE

Genitori viventi e sani. Gemellarità assente. Terzogenita di 4 figli. Due sorelle, di cui una di età inferiore, con menarca in epoca regolare. Un fratello con pubertà regolare. Età della madre e del padre alla nascita della paziente: rispettivamente anni 24 e 33. Decorso della gravidanza fisiologico.

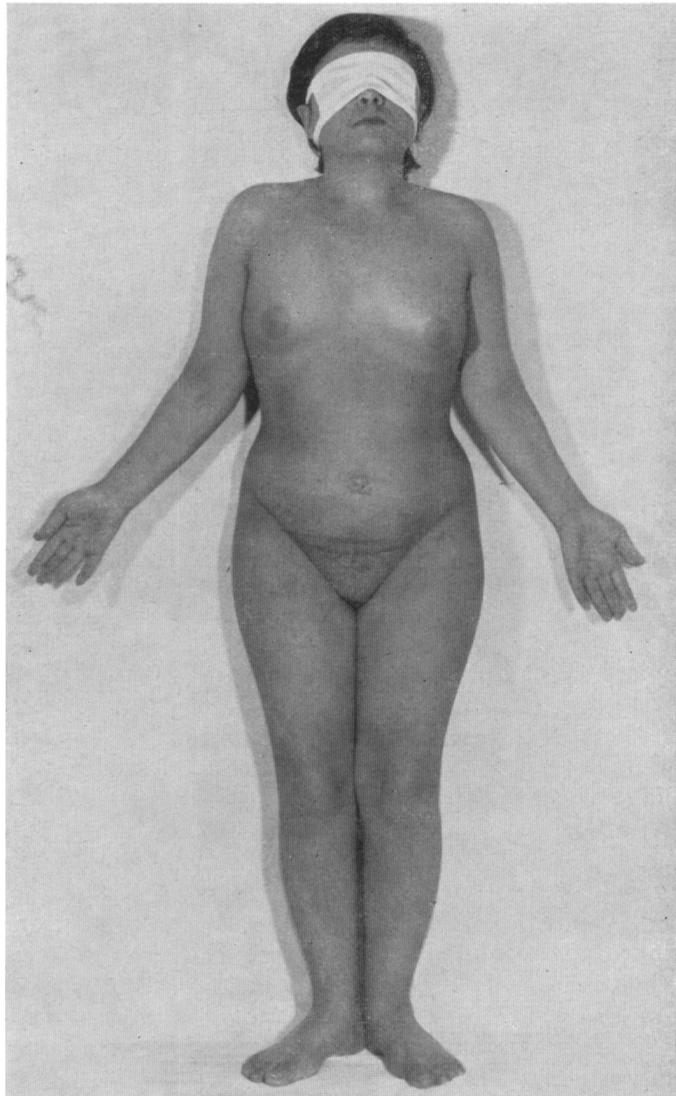
ANAMNESI PERSONALE

Nata a termine da parto eutocico. Allattamento materno. Dentizione ritardata (11 mesi). Deambulazione ritardata (18 mesi). Parola in epoca normale. Crisi puberale accennata all'età di 14 anni e limitata alla comparsa dei peli alle ascelle ed al pube con disposizione di tipo femminile ed una accentuazione del pannicolo adiposo alle mammelle, ai fianchi e alle cosce. Sviluppo psichico normale. Psicosessualità di tipo infantile. Assenza di malattie degne di nota.

ESAME OBIETTIVO

Peso Kg. 56. Altezza cm. 138,5. Perimetro toracico cm. 76, 5. Altezza gran trocantere cm. 67. Diametro bitrocanterico cm. 32. Diametro biomerale cm. 36,5. Morfogramma secondo Decourt e Doumic: dissociazione staturponderale. Cute lassa, di colorito roseo pallido, con pannicolo adiposo abbondante. Mucose ischemiche. Ipotonia muscolare. Peli abbondanti al pube (distribuzione di tipo femminile) ed alle ascelle. Attaccatura cervicale bassa di capelli. Fronte piccola. Impianto basso delle orecchie. Padiglioni auricolari regolari. Palpebre ed occhi normali. Naso regolare. Palato ogivale. Agenesia del secondo incisivo inferiore di destra. Collo corto. Tiroide nei limiti. Assenza di pterigio e di pieghe cutanee. Mammelle piccole e lateralizzate, di tipo areolare, prevalentemente costituite da tessuto adiposo. Areole poco pigmentate. Capezzoli poco sporgenti. Cubito valgo. Genu valgo di modico grado. Sublussazione mediale del primo dito e laterale del terzo dito di entrambe le mani. Torace a corazza. Apparato polmonare indenne. Aia cardiaca ingrossata con itto della punta spostato a sinistra. Toni puri. Frequenza cardiaca 80'. Addome piano, trattabile, con organi ipocondriaci nei limiti.

Fig. 1. La paziente all'età di 17 anni



APPARATO GENITALE

Genitali esterni da pubere con modesto sviluppo delle piccole labbra che risultano di ampiezza inferiore alla norma. Clitoride normale. Imene frangiato, invalidabile. Lunghezza vagina cm. 9,3. All'esplorazione rettale si riscontra nella sede uterina un piccolo corpicciolo fibroso del volume di un cece, che si continua con due ispessimenti bilaterali. Non si palpano formazioni riferibili agli ovari.

ESAMI PRATICATI

Esame emocromocitometrico: emazie 3.170.000. Hb 56%. V.G. 0,80%. Leucociti 6100. Gruppo sanguigno: O Rh+. P.A. 120/80. Esame urina: negativo. Glicemia: gr. 0,79‰. Azotemia: gr. 0,28‰. Esame audiometrico: normale. Esame campo visivo: normale. E.C.G.: sofferenza miocardica ventricolare. Calcio nel siero: mg. 7,2% (N. 9-11 mg%). Fosforo nel siero: mg. 6,7% (N. 2, 5-4, 6 mg%). Fosfatasi alcalina: 24,5 U.K.A. (N. 2-12 U.K.A.). Tracciante diagnostica tiroidea con J¹³¹: curva di captazione che depone per una funzionalità tiroidea nei limiti della norma, con tiroide di forma e volume normale e con radioattività uniformemente distribuita. Urografia: vie urinarie normali. Radiografia base cranica: aditus della sella turcica lievemente ristretto; tendenza iniziale alla calcificazione dei legamenti clino-petrosi. Radiografia radici denti: agenesia del secondo incisivo inferiore di destra. Radiografia colonna vertebrale: schisi dell'arco posteriore della prima vertebra sacrale. Radiografia gomiti e ginocchi: atteggiamento in valgismo sia dei gomiti che dei ginocchi. Presenza di iniziali esostosi cartilaginee a carico del ginocchio destro (margine esterno della diafisi distale) e della tibia sinistra (margine interno della diafisi prossimale). Plateau tibiale con dissimmetria dell'ampiezza della rima articolare. Radiografia mani: sublussazione mediale del primo dito e laterale del terzo dito, bilateralmente. Nessuna tendenza alla saldatura delle cartilagini epifisarie (N. a 20 anni). La struttura dei segmenti scheletrici esaminati è generalmente a larghe maglie e denota lieve ed uniforme diminuzione del tenore calcico. Formula colpocitologica: Cellule basali: 43, parabasali: 31, intermedie: 21, cariopicnotiche: 5, granulose: 0, corneificate: 0; indice colpocitologico: 0,05; indice cariopicnotico: 5. Bilancio endocrino: gonadotropine urinarie totali: mg. 110, 4/24 h, come proteine (N. 20-60 mg/24 h); dopo separazione cromatografica: F.S.H.: mg. 86,2/24h, L.H.: mg. 24,2/24 h. Estrogeni urinari: 197/24 h. Pregnanidiolo urinario: tracce/24 h. 17-chetosteroidi urinari: mg. 1,80/24 h. Riscontro celioscopico: corpo dell'utero rudimentale, tube ipoplasiche, assenza di ovari. Laparotomia esplorativa (op. Prof. E. Moracci): corpo dell'utero rudimentale con aplasia del fondo; in tal sede una plica peritoneale si continua ai lati con le tube ipoplasiche. Nella sede degli ovari si riscontrano due piccole rilevatezze sulla superficie del peritoneo; su una di esse si procede al prelievo biptico. Il successivo esame istologico ha dimostrato trattarsi di « gonadal streak ».

Esame istologico (prep. istol. n. 148/65): tessuto costituito in gran parte da stroma fibroso, rivestito da una albuginea molto spessa, riccamente vascolarizzato e con vasi a pareti sclerotiche. A livello della porzione midollare ed in corrispondenza della regione dell'ilo si notano isole di cellule Leydig-simili. Sempre nel contesto dello stroma fibroso si nota anche qualche rara formazione pseudo-tubolare, a lume ristretto, rivestita da un unico strato di epitelio cilindrico basso (Fig. 2). Non è stata osservata alcuna struttura classificabile come follicolo, nè sono stati identificati elementi germinali.

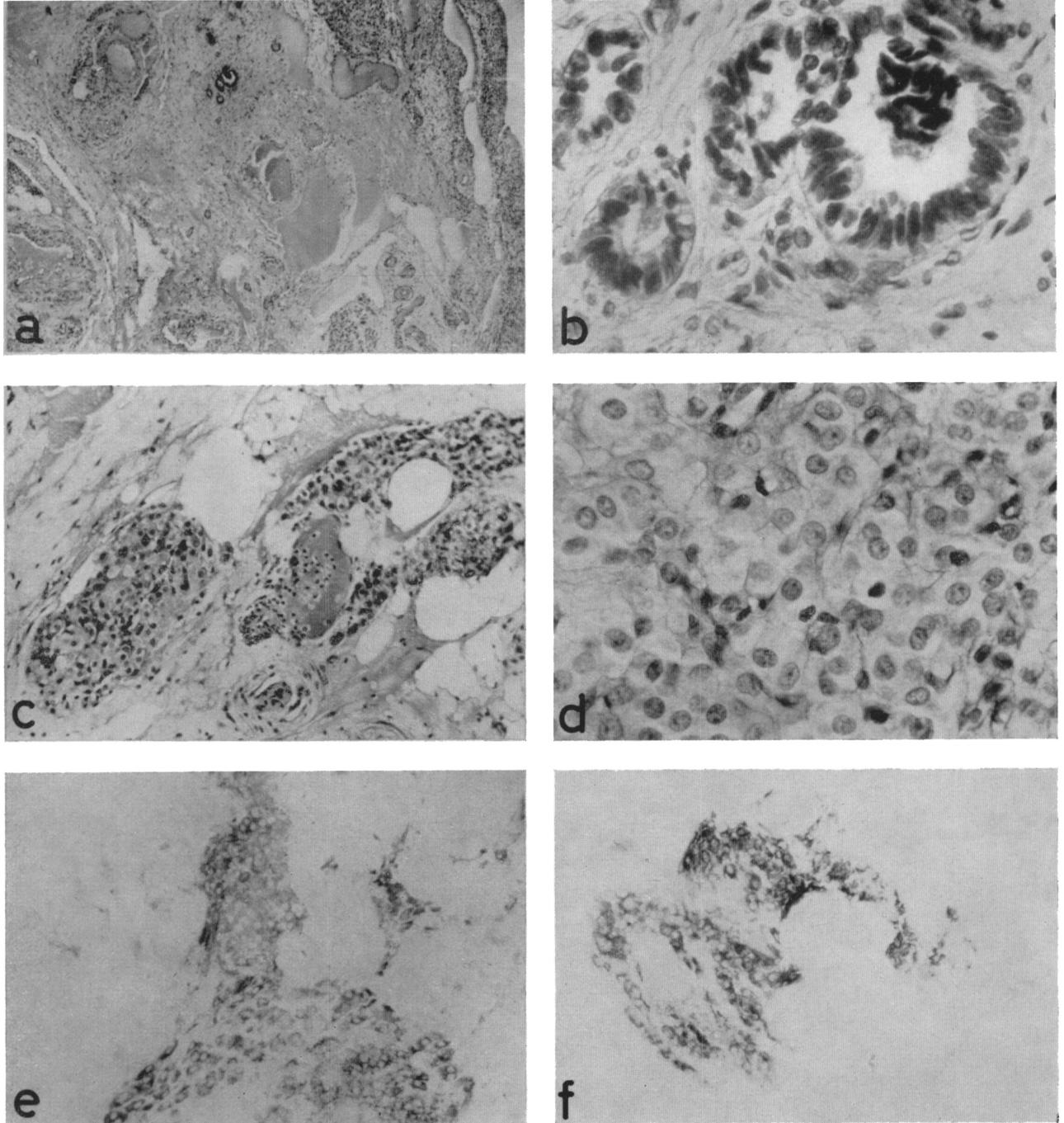


Fig. 2

a. « Streak » gonadico. Ampio stroma connettivale contenente una rete vascolare, nidi di cellule Leydig-simili e strutture tubulari. Ematoss.- eos. $30\times(26)$

b. Particolari di *a*

Strutture tubulari interpretabili come residui mesonefrici. Ematoss.-eos. $400\times(350)$

c. « Streak » gonadico. Gruppi di cellule Leydig-simili contornati da tessuto adiposo. Ematoss.- eos. $100\times(90)$

d. Particolare di *c*

Si apprezzano caratteri citologici sovrapponibili a quelli delle cellule di Leydig (cellule poligonali, cosinofile, a limiti netti, con nuclei rotondi, nucleolati). Ematoss.-eos. $400\times(350)$

e. Attività 3β -Idrossisteroide deidrogenasica (3β -HSD) in una isola di cellule Leydig-simili analoga a quella rappresentata in *c*. L'attività enzimatica è dimostrata dalla deposizione di formazani nei citoplasmii cellulari. I nuclei appaiono negativi. $100\times(90)$

f. Attività glucosio-6-fosfato deidrogenasica (G-6-PD) dimostrata dalla deposizione di formazani nei citoplasmii cellulari a livello di un'isola di cellule Leydig-simili. $100\times(90)$

L'indagine è stata completata con un accurato studio citogenetico ed enzimo-istochimico di cui riferiamo.

La paziente è stata dimessa in data 14-4-65, con le prescrizioni terapeutiche che saranno più oltre discusse.

Indagini citogenetiche ed enzimo-istochimiche

ESAME CITOGENETICO

L'analisi cromosomica su coltura di sangue periferico è stata eseguita secondo una modificazione del metodo di Moorhead *et al.* (1960). Le colture dell'aponevrosi anteriore dei muscoli retti dell'addome sono state allestite col metodo dei frammenti in coagulo di plasma su terreno composto dal 50% di soluzione salina di Hanks, dal 25% di 199 (Wellcome) e dal 25% di siero umano. L'alone di crescita sviluppatosi attorno ai frammenti è stato tripsinizzato e le cellule ottenute trasferite su vetrino. I preparati cromosomici sono stati allestiti mediante trattamento in ipotonica per 45' a 37°C e fissaggio per 3 volte in fissativo (1 parte di acido acetico e 3 parti di alcool metilico assoluto). Le cellule della mucosa boccale sono state esaminate per la cromatina del sesso secondo una modificazione del metodo di Klinger *et al.* (1957). I « drumsticks » sono stati ricercati nei polimorfonucleati di strisci di sangue colorati con May-Grunwald-Giemsa.

ESAME ISTOCHIMICO

Lo « streak » gonadico è stato immediatamente congelato con CO₂ gassoso. Sono state ottenute in criostato (—20°C) sezioni di 10 μ. Su tali sezioni è stata ricercata istochimicamente l'attività 3β-idrossisteroide deidrogenasica (3β-HSD) secondo il metodo di Levy *et al.* (1959), utilizzando come substrati sia il DHA (Δ⁵-androstene-3β-ol, 17-one) che il 4-androstenediolo (Δ⁴-androstene-3β-ol, 17β-ol) secondo quanto proposto da Goldberg *et al.* (1964). L'incubazione è stata protratta per 90'. Su alcune sezioni è stata operata l'estrazione dei lipidi in acetone freddo (4°C) per 5'. Sezioni parallele sono state impiegate come controllo, incubando nel mezzo privo di substrato. Su sezioni contigue è stata eseguita la ricerca delle NADH e NADPH diaforasi secondo Scarpelli, Hess e Pearse (Pearse, 1960) e della glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G-6-PD) secondo Cohen (1959).

Risultati

L'analisi cromosomica del sangue (sono state esaminate 80 piastre metafasiche) ha dimostrato mitosi a soli 45 cromosomi (XO) (Fig. 3). Nelle colture di aponevrosi dei muscoli retti dell'addome sono state esaminate 24 cellule, di cui 20 sono risultate essere a costituzione XO e 4 a costituzione X + frammento centrico (Fig. 4).

È stata inoltre riscontrata l'assenza della cromatina del sesso nelle cellule della mucosa boccale e dei « drumsticks » nei polimorfonucleati del sangue.

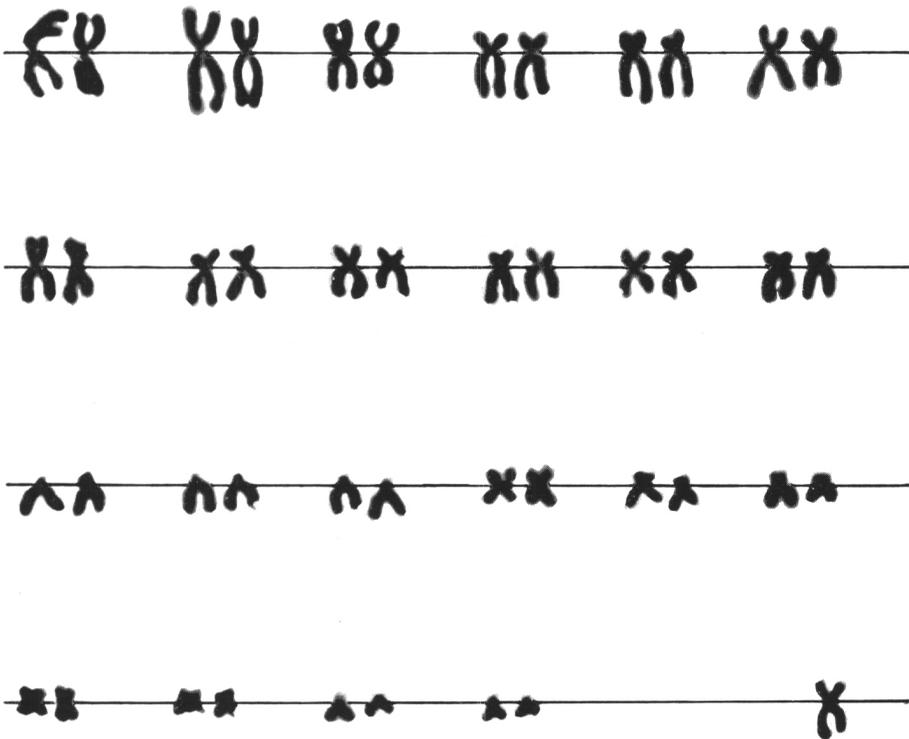
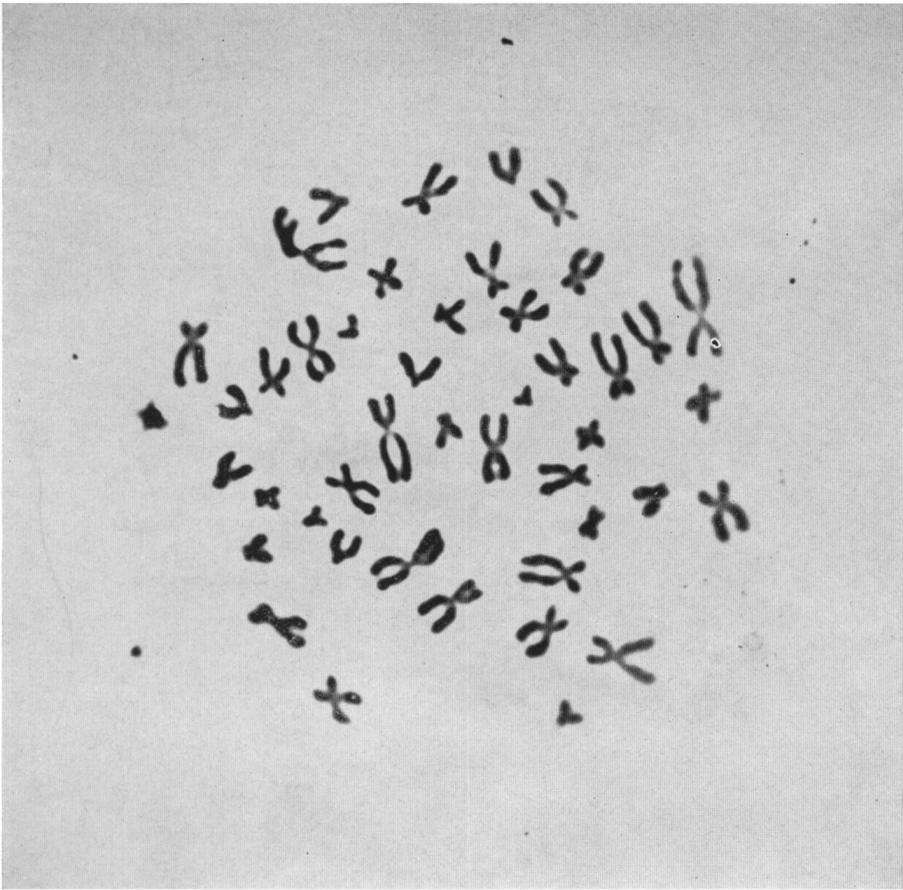


Fig. 3. Piastra e cariotipo di una mitosi di coltura di sangue periferico: XO

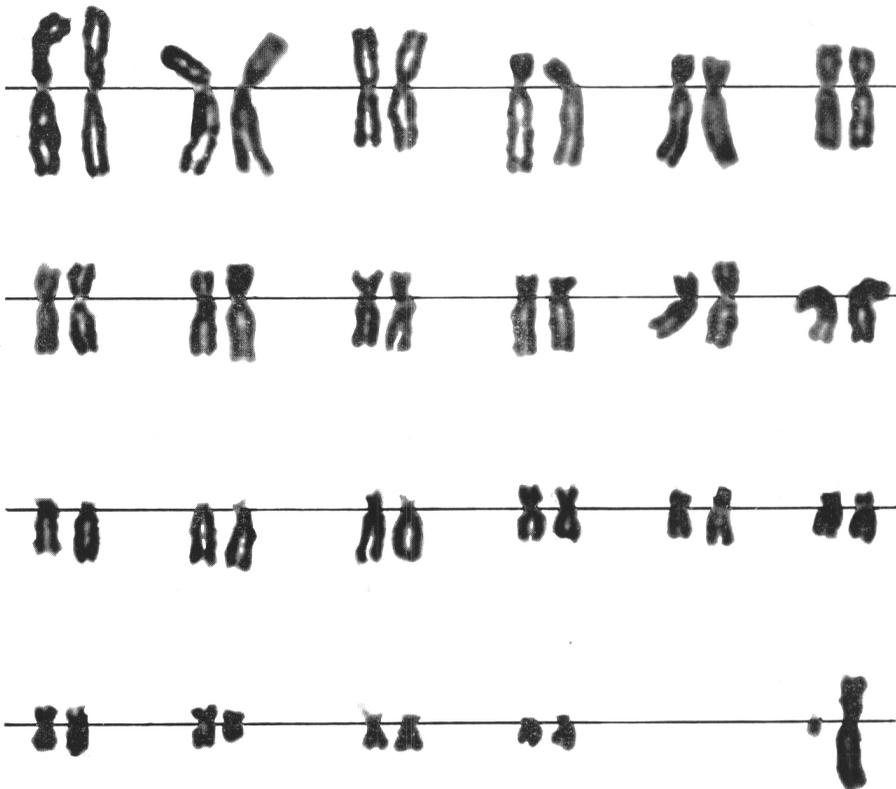


Fig. 4. Piastra e cariotipo di una mitosi di cultura di aponevrosi anteriore dei muscoli retti dell'addome: XO + frammento centrico (indicato dalla freccia)

L'esame enzimistico dimostra che le cellule Leydig-simili presenti a livello della porzione midollare della gonade ed attorno alle strutture nervose ilari, possiedono notevole positività per la 3β -HSD allorchè viene utilizzato il 4-androstenediolo come substrato. Con il DHA non si ottiene positività. Gli stessi elementi cellulari rispondono positivamente alla ricerca della G-6-PD e delle NADH e NADPH diaforasi (Fig. 2).

Discussione

Nel caso descritto sono state riconosciute le caratteristiche fondamentali della «sindrome di Turner»: si tratta di un soggetto di bassa statura, con dissociazione staturò-ponderale, con fenotipo femminile, con ipoplasia vulvo-vaginale, grave insufficienza di sviluppo dell'utero e della vagina, gonade rudimentale senza formazioni follicolari di qualsiasi tipo, nè seminifere, e con amenorrea primaria.

Il quadro malformativo è completato dallo stato lasso della cute, dell'attaccatura cervicale bassa dei capelli, dalla fronte piccola, dall'impianto basso delle orecchie, dal collo corto, dalle mammelle piccole e lateralizzate, dal torace a corazza, dal cubito valgo.

I peli al pube ed alle ascelle sono ben sviluppati. I genitali esterni sono di donna impubere ed il clitoride è normale. L'utero è rudimentale, le tube sono ipoplasiche, le gonadi sono indifferenziate.

La tonalità della voce è di tipo femminile, lo sviluppo psichico normale, la psicosessualità di tipo infantile.

Il metabolismo salino Ca/P è alterato; il tasso della fosfatasi alcalina elevato. La struttura delle ossa lunghe è a larghe maglie e denota un impoverimento della componente inorganica. La funzione tiroidea è normale. Il quadro ormonico è caratteristico con l'alto tasso della gonadotropina follicolo-stimolante urinaria, cui fa riscontro la scarsità della escrezione degli steroidi. Ciò è segno della insufficienza gonadica primaria, mentre non è in causa l'insufficienza gonadotropica ipofisaria.

La formula colpocitologica rivela una incapacità maturativa delle cellule vaginali degli strati profondi.

L'esame istologico conferma l'assenza di follicoli e dimostra la presenza di formazioni mesonefriche unitamente a cellule Leydig-simili nel contesto della porzione midollare della gonade ed attorno alle strutture nervose ilari.

La localizzazione della 3β -HSD consente di attribuire alle cellule Leydig-simili presenti nella gonade rudimentale una potenzialità secretiva di tipo steroideo, in quanto tale enzima, NAD dipendente, condiziona unitamente ad una Δ^5 - Δ^4 isomerasi, una tappa obbligatoria della sintesi ormonale, cioè l'ossidazione del gruppo Δ^5 - 3β idrossilico a Δ^4 -3 chetonico.

Questa interpretazione è avvalorata dalla presenza in misura cospicua, a livello delle medesime cellule, di alcune attività enzimatiche indirettamente connesse con la biosintesi degli steroidi, quali la G-6-PD e le NADH e NADPH diaforasi. Va ricordato che la G-6-PD catalizza, attraverso lo «shunt» degli esosomonofosfati la

sintesi di coenzimi piridinici ridotti (NADPH) essenziali sia per i meccanismi di demetilazione che accompagnano il passaggio dello squalene a colesterolo, sia per le tappe idrossilative delle molecole steroidee (Marks e Bangs, 1960). I coenzimi ridotti (NADH e NADPH), a loro volta vengono riossidati per azione delle diaforasi. Tutte le attività enzimatiche riportate si rivelano presenti in misura particolarmente elevata a livello degli organi steroideo-genetici (Kelly *et al.*, 1955; Fields *et al.*, 1960).

Le caratteristiche enzimo-istochimiche degli elementi Leydig-simili presenti nello « streak » risultano del tutto sovrapponibili a quelle della cellula di Leydig del testicolo umano; infatti come queste ultime (Maeir, 1965; Deane e Rubin, 1965) rispondono negativamente alla ricerca della 3β -HSD utilizzando il DHA come substrato e positivamente allorchè viene impiegato il 4-androstenediolo, secondo quanto proposto a Goldberg *et al.* (1964). Questo dato depone quindi a favore di quelle interpretazioni che indicano tali cellule come cellule di Leydig (Gordan *et al.*, 1955; Greenblatt *et al.*, 1956). L'ipotesi invece, che questi elementi cellulari appartengano a tessuto corticosurrenale aberrante (Del Castillo *et al.*, caso II, 1947) non appare accettabile, in quanto, a differenza della cellula di Leydig, allorchè viene ricercata l'attività 3β -HSD, la cellula corticosurrenale umana utilizza facilmente il DHA (Cavallero e Chiappino, 1962; Magrini e Bertoli, 1963).

Nello stesso tempo, il particolare sviluppo delle isole di tessuto leydigiano nei casi che presentano segni di mascolinizzazione (Gordan *et al.*, 1955; Bergada *et al.*, 1962; Teter, 1963), rende accettabile la interpretazione che possano secernere androgeni.

Lo studio dei cromosomi ha messo in evidenza una monosomia del cromosoma X nelle cellule del sangue ed un mosaico XO/X + frammento centrico nelle cellule connettivali dell'aponevrosi anteriore dei muscoli retti dell'addome. Tale indagine è stata condotta prima di sottoporre la paziente ad alcuni degli esami sopra elencati (indagini radiografiche e con J^{131}).

Questo caso è il secondo segnalato nella letteratura con presenza del frammento solo nelle cellule di uno dei tessuti esaminati. Il primo caso, descritto nel 1962 da Fraccaro *et al.*, presenta reperto cromosomico XO/X_y nel sangue e XO/X_y/XXX_y nella cute. La cromatina del sesso è negativa. Si tratta di un soggetto di 61 anni, con fenotipico femminile, sviluppo pilifero scarso, clitoride ipertrofico e vagina stretta e corta; il riscontro autoptico (Pennock e Whitehead, 1965) ha accertato la presenza di un utero rudimentale e di gonadi costituite da tessuto testicolare a sinistra e streak a destra.

Gli altri casi con frammento sino ad ora conosciuti non sono numerosi: di questi, alcuni presentano una popolazione cellulare con un patrimonio cromosomico sessuale costituito da un X più un frammento, altri invece più linee cellulari (mosaici) delle quali una analoga alla precedente.

I casi fino ad ora accertati sono riportati nella Tab. 1. Le caratteristiche morfologiche di questi soggetti sono in molti casi dissimili; i paragoni risultano oltremodo difficili per lo scarso ed eterogeneo materiale a disposizione e per il frequente disconoscimento della reale situazione genitale specie per ciò che concerne le gonadi.

Tab. 1

	Età	Altezza cm.	Peso Kg.	Mammelle	Sviluppo pilifero	Genitali esterni	Gonadi	Utero	Cromatina del sesso	Cromosomi	Ipotesi sull'origine del frammento	Tessuti esaminati		
Jacobs <i>et al.</i> , 1960	37	155		Poco sviluppate	Scarso	Infantili			« Streaks »	Ipoplasico	7% positiva	X+frammento	Delezione braccio lungo dell'X	Sangue, midollo, cute
Conen <i>et al.</i> , 1961	13	147	46		Normale	Ipertrofia del clitoride	Sn.: tessuto testicolare ed epididimale. Dx.: tessuto stromale corticale ovarico	Rudimentale	Negativa	XO/X+frammento	Delezione braccio lungo dell'Y	Sangue, midollo		
De Grouchy <i>et al.</i> , 1961	27	160				Normali			« Streaks »	Ipoplasico	15% positiva	X+frammento	Delezione braccio lungo dell'X	Aponevrosi addominale
Jacobs <i>et al.</i> , 1961	30	137		Poco sviluppate							30% positiva	X+frammento	Delezione braccio corto dell'X	Sangue, cute
Vaharu <i>et al.</i> , 1961	4½	85,7	10,4			Ipertrofia del clitoride					Negativa	X+frammento	Delezione dell'Y	Sangue
De La Chapelle, 1962	16	137	52	Non sviluppate	Assente	Infantili	Non palpabili	Vestigiale	Negativa	XO/X+frammento	Frammento dell'X	Sangue		
Ferrier <i>et al.</i> , 1962	13½	135	55,7	Non sviluppate	Abbondante	Infantili			« Streaks »	Ipoplasico	Negativa	XO/X+frammento	Delezione dell'Y	Sangue
Fraccaro <i>et al.</i> , 1962	61	150		Poco sviluppate	Scarso	Ipertrofia del clitoride. Vagina stretta e corta *	Sn.: tessuto testicolare. Dx.: « streaks » *	Rudimentale *	Negativa	XO/Xy/XXXy Sangue: XO/Xy Cute: XO/Xy/XXXy	Y delecto o isocromosoma del braccio corto dell'Y	Sangue, cute		
Becker <i>et al.</i> , 1963	22	175		Poco sviluppate	Normale	Normali			« Streaks »	Ipoplasico	4% positiva	X+frammento	Delezione braccio lungo dell'X	Sangue
Naujoks <i>et al.</i> , 1963	43	130				Ipertrofia del clitoride. Vulva atrofica. Vagina stretta				Ipoplasico	7% positiva	XO/XX/XX ₁ /X+frammento	Y o X rotto	Sangue
Clerkin <i>et al.</i> , 1964	17	133	36,3	Poco sviluppate	Scarso	Infantili	Non palpabili	Infantile	Negativa	XO/X+frammento	Frammento dell'X	Sangue		
Ferguson-Smith <i>et al.</i> , 1964	13	119		Non sviluppate	Assente	Ipertrofia del clitoride. Parziale fusione delle grandi labbra	Sn.: testicolo rudimentale. Dx: testicolo rudimentale e « streak »	Infantile	Negativa	X+frammento	Delezione dell'Y	Sangue		
Hirsch <i>et al.</i> , 1964	18	139		Poco sviluppate	Scarso	Normali					Negativa	XO/X+frammento	Delezione dell'X	Sangue
Quinodoz <i>et al.</i> , 1964	5½	103	16,4			Normali					Negativa	XO/X+frammento	Delezione due braccia dell'X	Sangue
Lo <i>et al.</i> , 1965	28	150		Non sviluppate	Normale	Ipertrofia del clitoride. Vagina cm. 11,4	Non palpabili	Non palpabile	Negativa	XO/X+frammento	Delezione dell'Y	Sangue		
Hart <i>et al.</i> , 1965	3½	76,2	7,9			Normali					0-3% positiva	X+frammento	Delezione dell'X o dell'Y, delezione di autosoma	Sangue, cute
Harteman <i>et al.</i> , 1965	15	132	56,7	Non sviluppate	Scarso	Infantili			« Streaks »	Ipoplasico	Negativa	XO/X+frammento	Frammento dell'X	Sangue, cute
Destine <i>et al.</i> , 1965	13	139		Non sviluppate	Normale	Normali					6-8% positiva	XO/X+frammento	Delezione dell'X o dell'Y	Sangue
Fraccaro <i>et al.</i> , 1966	33	174				Normali			Indifferenziate	Ipoplasico	Negativa	X+frammento	Delezione dell'Y	Sangue, cute, gonade

* Pennock e Whitehead, 1965.

Anche il comportamento della cromatina del sesso non è costante: accanto ad alcuni casi Barr-negativi ne sussistono altri Barr-positivi, con corpi eterocromatici più piccoli ed in percentuale diversa da caso a caso.

Nel nostro caso, l'assenza di « drumsticks » nei polimorfonucleati del sangue concorda pienamente con il quadro cromosomico osservato negli elementi del sangue. La negatività della cromatina del sesso osservata nelle cellule della mucosa boccale potrebbe invece essere dovuta al fatto che tali elementi siano degli XO oppure che i corpi di Barr siano talmente piccoli ed in percentuale trascurabile da sfuggire ad una attenta ricerca.

Difficile è stabilire l'esatta natura dei frammenti centrici: nei casi simili della letteratura alcuni AA. li considerano parte di un X, altri parte di un Y.

Studi autoradiografici, almeno nella nostra esperienza personale, non hanno portato alcuna delucidazione circa la natura dei vari frammenti studiati.

Date infatti le loro dimensioni generalmente molto limitate, sia che i frammenti risultino duplicare il loro DNA alla fine del periodo di sintesi (frammento caldo) sia che risultino duplicarlo in un tempo precedente (frammento freddo), non è possibile affermare nè escludere che si tratti di una porzione dell'X: è noto infatti che l'X della femmina pur essendo caldo « in toto », non lo è uniformemente per tutta la sua lunghezza e che d'altra parte esistono porzioni di altri cromosomi nelle quali la duplicazione del DNA avviene molto tardi in S. (Fraccaro *et al.*, 1966).

Nel nostro caso il riscontro di un reperto genitale femminile, di caratteri sessuali secondari femminili, di gonadi indifferenziate non esclude che il frammento possa essere parte di una Y: si tratta infatti di un mosaico e le gonadi potrebbero essere formate da cellule XO. La lunghezza del frammento depone per una sua possibile origine da un cromosoma Y per semplice delezione di una sua parte e ciò perchè si tratta di un frammento centrico più piccolo di un 21-22 (Fig. 5).

L'assenza di fattori mascolinizzanti potrebbe in tal caso essere spiegata oltre che dalla costituzione a mosaico, dal fatto che l'Y potrebbe avere perso la porzione contenente i fattori mascolinizzanti. È stato anche suggerito che un X ed un Y strutturalmente anormali possano avere lo stesso effetto fenotipico, e questo presupporrebbe l'esistenza di loci omologhi nell'X e nell'Y (Ferguson-Smith *et al.*, 1964; Ferguson-Smith, 1965).

Per quanto riguarda gli eventi che a livello cromosomico hanno portato alla situazione descritta nel nostro caso, l'ipotesi più semplice è che la formazione del frammento sia avvenuta durante la gametogenesi di uno dei genitori e che nello zigote risultante, il frammento stesso abbia potuto per le sue piccole dimensioni, essere perduto durante alcune divisioni, dando così origine a linee cellulari XO.

Questa ipotesi, che pur essendo la più semplice non è certo l'unica possibile, è compatibile con la derivazione del frammento sia dall'X che dall'Y: nel secondo caso è sufficiente che nella gametogenesi del genitore sia avvenuta una sola rottura a livello delle braccia lunghe dell'Y, mentre nel primo caso bisogna pensare che si sia verificata una rottura in ciascun braccio dell'X, eventualità questa che, seppur rara, è già stata riscontrata (X ad anello).



Fig. 5. Frammento centrico e cromosomi 21-22 in quattro mitosi di coltura di aponevrosi anteriore dei muscoli retti dell'addome

Naturalmente i frammenti acentrici, formati in seguito alla rottura, vanno perduti nelle divisioni cellulari successive.

Accertata pertanto la natura della malformazione ed esclusa ogni possibilità terapeutica atta a correggere il quadro malformativo si è ritenuto opportuno praticare una cura ormonica sostitutiva, allo scopo di migliorare le condizioni psichiche del soggetto ed evitare l'insorgenza di disturbi di tipo carenziale. Con somministrazioni cicliche di estrogeni e di progesterone abbiamo ottenuto tale duplice effetto provocando mestruazioni apparenti (emorragie da privazione).

Conclusioni

Il caso descritto, per le caratteristiche morfologiche, cliniche, ormonologiche, citogenetiche ed enzimo-istochimiche, va inquadrato nella sindrome di Turner ed è caratterizzato da mosaico cromosomico $XO/X +$ frammento centrico; esso rappresenta il secondo caso segnalato in cui il frammento è presente nelle cellule di uno solo dei tessuti esaminati.

Le considerazioni che si possono ricavare sottolineano l'importanza di un'accurata indagine che si deve sempre conseguire nell'intento di una precisa classificazione di questi quadri malformativi.

Accanto all'intervento laparotomico che permette una diretta osservazione dell'apparato genitale interno ed offre la possibilità di un prelievo bioptico sulle gonadi, è necessario condurre una altrettanto accurata indagine citogenetica.

Sussiste la possibilità di mosaici che potrebbero spiegare determinate varianti cliniche. Pertanto si sottolinea la importanza di analizzare le cellule di più tessuti; ciò facendo si potrebbe verificare l'eventualità che molti casi di Turner erroneamente creduti XO in realtà non siano tali. Tali aspetti malformativi non sono frequenti e pertanto devono essere attentamente vagliati.

L'indirizzo terapeutico in questi casi non può che limitarsi ad un trattamento palliativo, ormonico sostitutivo.

Riassunto

Gli AA. descrivono un caso di « sindrome di Turner » con mosaico cromosomico XO/X + frammento centrico, Barr-negativo e con assenza di « drumsticks » osservato in una paziente di anni 17 con utero rudimentale, tube ipoplasiche e « gonadal streak », ricoverata per amenorrea primaria nella Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Pavia.

Dopo aver passato in rassegna i casi riferiti dalla letteratura gli AA. sottolineano la rarità del reperto cromosomico osservato (mosaico parziale).

Viene sottolineata la possibilità di una secrezione di tipo steroideo a livello delle cellule Leydig-simili, presenti nello « streak » gonadico.

Bibliografia

- BECKER K. L., ABERT A. (1963). Ovarian dysgenesis due to deletion of the X chromosome. *Proc. Mayo Clin.*, **38**: 389.
- BERGADA C. et al. (1962). Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis; relation to theories of sex differentiation. *Acta Endocr.*, **40**: 493.
- CAVALLERO C., CHIAPPINO G. (1962). Histochemistry of steroid- 3β -ol-dehydrogenase in the human adrenal cortex. *Experientia*, **18**: 119.
- CLERKIN E. P., MEISMER L. (1964). Gonadal dysgenesis: a review and report of a case with an unusual chromosomal aberration. *Lahev Clin. Bull.*, **13**: 181.
- COHEN R. B. (1959). Histochemical localization and metabolic significance of glucose-6-phosphate dehydrogenase system in adrenal cortex. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **101**: 405.
- COHEN P. E. et al. (1961). A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex patient. *Lancet*, ii: 294.
- DEANE H. W., RUBIN B. L. (1965). Identification and control of cells that synthesize steroid hormones in the adrenal glands, gonads and placentae of various mammalian species. *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.*, **54**: 49.
- DE GROUCHY J. et al. (1961). Further abnormalities of the X chromosomes in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea. *Lancet*, ii: 777.
- DE LA CHAPELLE A. (1962). Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta Endocr.*, **40** (suppl.): 61.
- DEL CASTILLO E. B. et al. (1947). Syndrome of rudimentary ovaries with estrogenic insufficiency and increase in gonadotrophins. *J. Clin. Endocr.*, **7**: 385.
- DESTINE M. L., MONTELEONE P. M. (1965). XO/X-plus-fragment mosaicism. *Lancet*, ii: 746.
- FERGUSON-SMITH M. A. (1965). Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J. Med. Genet.*, **2**: 142.
- et al. (1964). Clinical and cytogenetical studies in female gonadal dysgenesis and their bearing on the cause of Turner's syndrome. *Cytogenetics*, **3**: 355.
-

- FERRIER P. *et al.* (1962). Abnormal sexual development associated with sex chromosome mosaicism. *Pediatrics*, **29**: 703.
- FIELD J. B. *et al.* (1960). Studies of pathways of glucose metabolism of endocrine tissue. *Endocrinology*, **67**: 801.
- FRACCARO M. *et al.* (1962). Triple chromosomal mosaicism in a woman with clinical evidence of masculinisation. *Lancet*, **i**: 1379.
- *et al.* (1966). Cytogenetical and clinical investigations in four subjects with anomalies of sexual development. *Ann. Hum. Genet.*, **29**: 281.
- GOLDBERG B. *et al.* (1964). A histochemical study of substrate specificity for the steroid 3 β -ol dehydrogenase and isomerase system in human ovary and testis. *J. Histochem. Cytochem.*, **12**: 880.
- GORDAN G. S. *et al.* (1955). A syndrome of gonadal dysgenesis: a variety of ovarian agenesis with androgenic manifestations. *J. Clin. Endocr.*, **15**: 1.
- GREENBLATT R. B. *et al.* (1956). Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall eunuchoid female. *J. Clin. Endocr.*, **16**: 235.
- HART Z. H. *et al.* (1965). A sex chromatin negative individual with chromosomes (XO) plus a persistent centric fragment. *J. Pediat.*, **66**: 120.
- HARTEMANN P. *et al.* (1965). Syndrome de Turner avec mosaïque (XO/X et fragment centromérique). *Ann. Genet.*, **8**: 50.
- HIRSCH M., NEUHAUSER G. (1964). An XO mosaic in a case of primary amenorrhoea with one stem line including a minute centric fragment. *Hum. Chrom. Newsletter*, **13**: 14.
- JACOBS P. A. *et al.* (1960). Abnormalities involving the X chromosome in women. *Lancet*, **i**: 1213.
- *et al.* (1961). Cytogenetics studies in primary amenorrhoea. *Lancet*, **i**: 1183.
- KELLY T. L. *et al.* (1955). Glucose-6-phosphate dehydrogenase of adrenal tissue. *J. Biol. Chem.*, **212**: 545.
- KLINGER H. P., LUDWIG K. S. (1957). A universal stain for the sex chromatin body. *Stain Techn.*, **32**: 235.
- LEVY H. *et al.* (1959). Visualization of steroid-3 β -ol-dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology*, **65**: 932.
- LINDSTEN J.: (1963). The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome. A cytogenetical and clinical study of 57 patients. *Almqvist & Wiksells*. Stockholm, Göteborg, Uppsala.
- LINDSTEN J., FRACCARO M. (1965). Turner's syndrome (in stampa).
- LO M. T., KOBERNICK S. D. (1965). XY/XO mosaicism in a phenotypic intersex. *Ann. J. Clin. Pathol.*, **43**: 251.
- MAEIR D. M. (1965). Species variation in testicular Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity: absence of activity in primate Leydig cells. *Endocrinology*, **76**: 463.
- MAGRINI U., BERTOLI G. (1963). Histological and enzymatic histochemical indices of adreno-cortical steroid production. Research on Steroids. *Trans. 1st Meet. Int. Study Group. for Steroid Hormones*, Rome.
- MARKS P. A., BANKS J. (1960). G-6-PD: relation to pyridine nucleotides and effect of certain hormones. *Acta Endocr. (Suppl.)*, **51**: 967.
- MOORHEAD P. S. *et al.* (1960). Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.*, **20**: 613.
- MORACCI E. (1962). Ostetricia e Ginecologia. 2^a Ed., II: 999, *Idelson*, Napoli.
- MORGAGNI G. B. (1765). De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venetiis, ex *Typographia Remondiniana*.
- NAUJOKS H. *et al.* (1963). Chromosomenaberrationen bei einem Turner-Fall. *Arch. Gynäk.*, **198**: 398.
- PEARSE A. G. E. (1960). Histochemistry, theoretical and applied. *II Ed. I. & A. Churchill, Ltd.*, London.
- PENNOCK C., WHITEHEAD R. (1965). Turner's syndrome. *Lancet*, **ii**: 853.
- QUINODOZ J. M. *et al.* (1964). Le syndrome de Turner: à propos de six observations. *Helv. Med. Acta*, **31**: 1.
- TETER J. (1963). Morfologia gonad w zespola Turnera. *Pat. Pol.*, **14**: 201.
- TURNER H. H. (1938). A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, **23**: 566.
- VAHURU T. *et al.* (1961). Gonadal dysplasia and enlarged phallus in a girl with 45 chromosomes plus « fragment ». *Lancet*, **i**: 1351.

SUMMARY

Clinical and chromosomal studies of a case of gonadal dysgenesis. The patient presented primary amenorrhea, rudimentary uterus, ipoplastic tubes and gonadal streak. No Barr bodies or drumsticks were found, and the chromosome analysis revealed a mosaic of the type XO/X+centric fragment. The pertinent literature is reviewed, and attention is drawn to the possible existence of a secretion of the steroid type in the Leydig-like cells present in the gonadal streak.

RÉSUMÉ

Description d'un cas de « syndrome de Turner » avec mosaïque chromosomique XO/X+ fragment centromérique, Barr-négatif et avec absence de « drumsticks », observé chez une jeune-fille de 17 ans avec utérus rudimentaire, trompes hypoplasiques et « gonadal streak », hospitalisée pour amenorrhée primaire. Après l'exposée des cas rapportés dans la littérature, les AA. discutent la rareté de l'aspect chromosomique observé (mosaïque partiel). On discute de même la possibilité d'une sécrétion stéroïdienne dans les cellules de type Leydig du « gonadal streak ».

ZUSAMMENFASSUNG

Der vorliegende Fall war mit primärer Amenorrhoe, rudimentärem Uterus, hypoplastischen Tuben und « gonadal streak ». Geschlechtschromatinkörperchen (Barr) und « drumsticks » konnten nicht gefunden sein. Die Chromosomenuntersuchung ergab eine Mosaikstruktur vom Typus XO/X und einem zentrischen Fragment. Nach der Übersicht der zugänglichen Literatur ist die Möglichkeit für eine steroidale Sekretion der Leydig-artigen, vorliegenden in dem « gonadal streak » Zellen hervorgehoben.