

## Il Fenomeno Gemellare nelle Famiglie di Pazienti Affetti da Disgenesia Gonadica con Fenotipo Femminile

U. Bigozzi, E. Montali, F. Salti

È stato più volte segnalato che nelle fratrie di pazienti affette da disgenesia gonadica si verificano parti multipli in numero più elevato del normale. Nelle casistiche riportate (Boyer et al, 1961; Lindsten, 1963; Nance e Uchida, 1964), l'incidenza dei parti gemellari oscilla dal 25% al 63%; considerando globalmente tutti i casi degli autori citati (524 nascite), la frequenza risulta del 32%. Un'elevata incidenza di parti gemellari è segnalata anche fra ascendenti e collaterali delle pazienti.











Il fenomeno viene attribuito a fattori, probabilmente in parte ereditari, che possono provocare un'instabilità nei meccanismi che regolano le divisioni cellulari, tanto nella gametogenesi che nell'embriogenesi (Root et al, 1964). Si deve tuttavia segnalare che nelle fratrie dei pazienti con sindrome di Down, nonostante un errore meiotico nell'ovogenesi e l'età materna più elevata della media, non si osserva un numero di gemelli superiore al normale (Øster, 1953; Allen e Baroff, 1955).

Il quadro clinico e quello carilogico delle disgenesi gonadiche con fenotipo femminile sono alquanto variabili (Giusti et al, 1966). Si possono distinguere: (1) sindrome di Turner tipica, con bassa statura, quadro malformativo completo, compreso il tipico pterigium colli; (2) sindrome di Turner attenuata, con quadro malformativo attenuato, generalmente senza pterigium; (3) casi senza alcuna malformazione, eccettuata la bassa statura; (4) casi con disgenesia gonadica pura che presentano un aspetto somatico completamente regolare, salvo l'infantilismo. Nella sindrome di Turner tipica il kariogramma rivela quasi sempre il caratteristico ipoploidismo XO; nei casi di disgenesia gonadica pura il cariotipo è molto spesso normale; negli altri casi il quadro è variabile: fra i soggetti con mosaicismo di tipo XO/XX prevalgono quadri di sindrome di Turner attenuata; fra quelli di tipo XO/XY sono abbastanza frequenti le neoplasie gonadiche del tipo del gonadoblastoma.

Scopo del presente lavoro è, oltre che controllare l'alta frequenza della gemellarità nelle fratrie delle pazienti con disgenesia gonadica in genere, anche di verificare se l'incidenza del fenomeno varia a seconda del cariotipo e quindi delle manifestazioni fenotipiche delle pazienti.

La ricerca è stata condotta su 71 pazienti affette da disgenesia gonadica di vario tipo, provenienti dalle più diverse regioni italiane. Abbiamo avuto notizie attendibili sulla composizione delle fratrie, compresi aborti e nati-morti, in 67 casi. Abbiamo anche ricercato

Tab. I

Pazienti	Diagnosi	Cromatina sessuale	Cariotipo	Fratrìa	Gemelli nella genealogia
<i>Gruppo 1</i>					
P. R.	T	—	XO	?	?
L. E.	T	—	XO	■ ○	?
M. M.	T	—	XO	?	?
S. S.	T	—	XO	△ ○ □	No
G. E.	T	—	XO	□ ○ ○	?
P. P.	T	—	XO	○ △ ○	No
B. M.	T	—	XO	○	?
L. L.	T	—	XO	△ ○ △	No
D. G. L.	T	—	XO	○ ○	Si
Z. M. L.	T	—	XO	□ □ ○	?
S. A.	T	—	XO	□ ○ □ □ ○ ○ ○   △ ○	?
S. E.	T	—	XO	○  □	Si
R. C.	T	—	XO	○ ○ ○ ○  ○ ○ ○ ○ △	No
S. V.	T	—	XO	○ ○	?
D. C. G.	T	—	XO	□ ○	?
P. M. L.	T	—	XO	○ □	Si
M. S.	T	—	XO	■ □ □ □ ■ ○ ○	Si
S. G.	T	—	XO	□ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	?
G. C.	T	—	XO	□ ○ □ ○ ○	?
S. G.	T	—	XO	○ ○	No
S. M.	T	—	XO	?	?
M. M.	T	—	XO	○ ○ △	?
L. I.	TA	—	XO	○ △ ○	?
S. P.	TA	—	XO	□ ○	Si
V. M. G.	TA	—	XO	□ □ ○	Si
<i>Gruppo 2</i>					
N. I.	T	—	XO/XX	■     □ ○ ○ □	Si
G. F.	T	±	XO/XX	?	?
M. M.	T	+	XO/XXX	■ □ □ ○	Si
C. V.	TA	±	XO/XX	□ ○	No
I. G.	TA	—	XO/XX	□ □ ○ ○	?
G. S.	TA	+	XO/XX	■  □ ○	Si
N. D.	TA	±	XO/XX	□ ○	Si
D. R. M.	TA	±	XO/XX	□ □ ○ ○	?
P. L.	BS	—	XO/XX	○ □	No
C. E.	DP	+	XO/XX	■ □ ○	?
F. P.	TA	—	XO/XY	○	?
M. M.	DP	—	XO/XY	○ ○ ○ ○	?
A. F.	GB	—	XO/XY	○	?
F. M. C.	GB	—	XO/XY	△ ○ ○  △	Si

Pazienti	Diagnosi	Cromatina sessuale	Cariotipo	Fratria	Gemelli nella genealogia
----------	----------	--------------------	-----------	---------	--------------------------

*Gruppo 3*

R. G.	BS	+	XX	○ □ □ □	Si
F. P.	BS	+	XX	○	?
A. L.	DP	+	XX	} Δ ○ ○ Δ ○ ○	Si
A. M.	DP	+	XX		
A. A.	DP	+	XX	□ ○ <sup>^</sup> ○	Si
C. M.	DP	+	XX	○ □	No
C. N.	DP	+	XX	□ ○ □ ○ □ □ Δ	Si
M. P.	DP	+	XX	○ ○ □	?
F. A.	DP	+	XX	○ ○	?
G. E.	DP	+	XX	□ ○ Δ □	No
P. L.	DP	+		○ □ ○	?
R. L.	DP	+		○	?
B. M. A.	DP	+		■ ○ □ Δ Δ □ Δ ○ Δ	No
P. A.	DP	+		○ ○	?
G. M.	DP	+		□ ○	?
M. M. T.	DP	+		○ ○	?
C. N.	DP	+		○ ○ □ ○ □	?

*Gruppo 4*

P. M.	T	+	XX	○ □	?
C. G.	TA	+	XX	○	?
B. G.	TA	—	XX	□ ○ □ □	Si
C. P.	TA	—	XX	○ □	?
P. A.	TA	±	XX	○ □	No
P. A.	TA	+		□ ○ ○	No
F. M. A.	TA	—		□ ○	?
A. R.	TA	—		□ ○ □ ○ □	No
B. L.	TA	—		○ □ □	?
B. C.	TA	—		○ <sup>^</sup> ○	Si
R. M.	TA	—		□ ○ ○	?
S. R.	TA	—		○ □	?
T. A.	TA	±		□ ○	?
G. L.	DP	—		○	?
M. L.	DP	—		○ □	?

- T = Sindrome di Turner tipica;  
 TA = Sindrome di Turner attenuata;  
 BS = Bassa statura senza malformazioni;  
 DP = Disgenesia gonadica pura;  
 GB = Gonadoblastoma;  
 ± = Cromatina sessuale discordante fra leucociti e mucosa orale;  
 ○ = Probanda;  
 ■ ⊙ = Nato-morto o morto nei primi giorni di vita;  
 △ = Aborto.

l'esistenza di eventuali coppie gemellari nell'ambito familiare fino ai nonni, zii e cugini; ciò è stato possibile in 30 casi. Le pazienti sono state poi divise — in base a sintomatologia, reperto della cromatina sessuale e cariotipo — in tre gruppi più caratteristici: (1) 25 pazienti con sindrome di Turner tipica (4 delle quali mancanti del cariotipo, ma cromatin-negative) o attenuata, con cariotipo XO; (2) 14 con mosaicismo XO/XX, XO/XXX o XO/XY, comprendenti una casistica clinica variabile, di cui 2 con gonadoblastoma; (3) 17 casi con bassa statura senza malformazioni o con disgenesia gonadica pura, con cariotipo XX o comunque cromatin-positivi.

Rimane un quarto gruppo di 15 casi, male classificabili, perché con quadro clinico non tipico e mancanti del cariotipo, o con cromatina sessuale contrastante con il reperto cromosomico; di questo non si tiene conto nel confronto fra gruppi.

Considerando globalmente tutte le fratrie si sono trovate 9 gravidanze gemellari su 212, pari al 42.25‰, cioè oltre tre volte superiore al tasso medio di parti multipli in Italia che negli anni 1948-1952, nei quali sono nate oltre 2/3 delle nostre pazienti, era del 12.54‰. La differenza è statisticamente significativa ( $\chi^2 = 15.30$ ;  $P < 0.001$ ). Dal confronto dei tre gruppi sopra menzionati risulta:

1) Cariotipo XO: coppie 3/84 parti = 36.60‰;

2) Mosaici: coppie 4/41 parti = 97.56‰;

3) Cariotipo XX: coppie 1/54 parti = 18.51‰;

Solo per i mosaici la differenza rispetto al valore normale è significativa ( $\chi^2 = 24.78$ ;  $P < 0.001$ ).

L'età media dei genitori, particolarmente della madre, non è significativamente diversa nei tre gruppi: da anni 37.6 a 30.5.

Nelle 30 genealogie delle quali abbiamo l'anamnesi, si sono trovate una o più coppie gemellari in 17, con una percentuale del 56.66%. Per valutare questo dato abbiamo eseguito un'indagine di controllo sulle genealogie di 40 ragazze normali, nelle quali abbiamo trovato gemelli in 16, cioè nel 40%. La differenza non è statisticamente significativa. Il confronto fra gruppi indica, anche in questo caso, una maggior frequenza di gemelli nel secondo gruppo, ma la differenza non è statisticamente significativa:

1) Cariotipo XO: gemelli in 6/11 = 54.54%;

2) Mosaici: gemelli in 5/7 = 71.43% ( $P > 0.30$ );

3) Cariotipo XX: gemelli 4/7 = 57.14%.

Riguardo alla stima dello zigotismo abbiamo rilevato i seguenti dati:

	Coppie		
	Sesso concordante	Sesso discordante	Sesso ignoto
Nelle fratrie	6	2	1
Nelle genealogie	15	2	3
Totale	21	4	4

Applicando il metodo di Weinberg alle 25 coppie con sesso noto, possiamo stimare che le coppie DZ siano 8 e le MZ 17, cioè il 68%; la differenza con la percentuale normale (30%) è statisticamente significativa ( $\chi^2 = 17.19$ ;  $P < 0.001$ ).

La nostra ricerca conferma che nelle fratrie delle pazienti con disgenesia gonadica si ha un'alta incidenza di parti gemellari.

Riteniamo che il fenomeno sia strettamente legato alla presenza di un'aneuploidia gonosomica, com'è dimostrato dal rilievo che nelle fratrie delle pazienti con disgenesia gonadica pura e cariotipo normale non si può mettere in evidenza nessun aumento significativo di gemelli. Una conferma ci viene offerta dalla segnalazione di un analogo aumento della gemellarità tra i fratelli di pazienti affetti da sindrome di Klinefelter con cariotipo XXY o con mosaicismo (Nielsen, 1966, 1968) in confronto a una frequenza normale nelle fratrie di pseudo-Klinefelter con cariotipo normale (Stewart e Barber, 1963).

Ai fini di un'ipotesi interpretativa dell'associazione fra aneuploidia gonosomica e gemellarità ci sembra di particolare importanza il reperto che la massima concentrazione di gemelli si trova nelle fratrie delle pazienti con mosaico, le quali sembrano contribuire da sole a determinare il fenomeno. Del resto, anche tra le non abbondanti segnalazioni di disgenesia gonadica in gemelle i reperti di mosaicismo sono frequenti (Turner e Zanartu, 1962; Mikkelsen et al, 1963; Turpin et al, 1965).

La predisposizione ad un precoce errore mitotico nell'embriogenesi può spiegare tanto la comparsa di due diversi stipiti cellulari nello stesso individuo (Root et al, 1964), quanto il fenomeno gemellare MZ. Ci sembra significativa a questo riguardo la rilevante eccedenza di coppie MZ riscontrabile nel nostro materiale.

## Bibliografia

- ALLEN G., BAROFF G. S. (1955). Mongoloid twins and their siblings. *Acta Genet. (Basel)*, **5**: 294.
- BOYER S. H., FERGUSON-SMITH M. A., GRUMBACH M. M. (1961). The lack of influence of parental age and birth order in the aetiology of nuclear sex chromatin-negative Turner's syndrome. *Ann. Hum. Genet.*, **25**: 215.
- GIUSTI G., BORCHI A., BIGOZZI U. (1966). Le disgenesi gonadiche con fenotipo femminile. *Atti XI Congr. Soc. Ital. Endocr.*, Firenze.
- LINDSTEN J. (1963). The Nature and Origin of X Chromosome Aberrations in Turner's Syndrome. *Almqvist & Wiksell*, Stockholm.
- MIKKELSEN M., FRÖLAND A., ELLEBJERD J. (1963). XO/XX mosaicism in a pair of presumably monozygotic twins with different phenotypes. *Cytogenetics (Basel)*, **2**: 86.
- NANCE W. E., UCHIDA I. (1964). Turner's syndrome, twinning and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Amer. J. Hum. Genet.*, **16**: 380.
- NIELSEN J. (1966). Twins in sibships with Klinefelter's syndrome. *J. Med. Genet.*, **3**: 114.
- (1968). Twins and Klinefelter's syndrome. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **17**: 385.
- ØSTER J. (1953). *Mongolism*. Danish Science Press, Copenhagen.
- ROOT A. W., BONGIOVANNI A. M., BREIBART S., MELLMANN W. J. (1964). Double aneuploidy: trisomy 21 and XO/XX sex chromosome mosaicism. *J. Pediat.*, **65**: 937.
- STEWART A., BARBER R. (1963). Data on parental age, sibship size and twins. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 1.

- 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.*, **22**: 660.
- TURPIN R., SALMON C., LEJEUNE J., ROUX C. (1965). Le mosaïcisme des jumeaux monozygotes hétéroca-ryotes. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **260**: 4121.

Prof. U. BIGOZZI, Via Jacopo da Diacceto 8, Firenze, Italy.