

45,X/46,XY - disgenesia gonadica mista.

Gianni Russo G, Silvia Meroni

UO Pediatria e Medicina dell'adolescenza, Università "Vita e Salute", Ospedale San Raffaele, Milano.

Le disgenesie gonadiche (DG) rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche in cui lo sviluppo fetale delle gonadi è anomalo, talvolta asimmetrico; tale situazione è causata sia da anomalie strutturali o numeriche dei cromosomi sessuali, sia da mutazioni nei geni coinvolti nello sviluppo della gonade. La gonade può essere costituita solamente da tessuto fibroso, in assenza di tessuto endocrinologicamente attivo e gameti (streak gonadico), oppure svilupparsi in modo incompleto (gonade disgenetica). Il fenotipo dei pazienti con DG è pertanto molto variabile e dipende dall'entità di ormoni prodotti dalla gonade disgenetica, che a sua volta riflette la quantità di tessuto gonadico funzionante (1).

Nella pratica clinica, in accordo con la nuova classificazione proposta dalla "Consensus Statement", il termine disgenesia gonadica mista (DGm) è riservato ai casi di disgenesia gonadica in soggetti con mosaicismo 45,X/46,XY o sue varianti. Il **cariotipo** è quindi caratterizzato dalla presenza simultanea di una linea cellulare con monosomia del cromosoma X e una o più linee cellulari con un cromosoma Y strutturalmente normale o anomalo (isocromosoma, delezione, cromosoma ad anello, traslocazione, ...). Le alterazioni strutturali del cromosoma nella linea cellulare 46,XY possono determinare fenotipi differenti: la delezione del braccio corto del cromosoma Y, contenente SRY, interferisce direttamente con lo sviluppo del testicolo; la delezione del braccio lungo del cromosoma Y, contenente le regioni "Azoospermia Factor regions", determina infertilità maschile.

È una condizione rara (incidenza 1.5 per 10.000 neonati), ma probabilmente sotto diagnosticata. Tali persone possono presentare un **fenotipo** estremamente eterogeneo: individui con fenotipo maschile normale, individui con ambiguità genitale (ipospadia e criptorchidismo mono/bilaterale) e individui con fenotipo femminile e caratteristiche turneriane. Lo sviluppo degli **organi genitali interni** è anch'esso eterogeneo: le strutture mulleriane possono essere normalmente sviluppate, parzialmente sviluppate o assenti, in base al grado di disgenesia testicolare. Questa ampia eterogeneità clinica, ormonale e gonadica potrebbe riflettere la diversa distribuzione delle linee cellulari 45,X e 46,XY nei diversi tessuti del singolo individuo (2).

La **diagnosi** può avvenire:

Copyright It.DSD Gruppo di Studio – "Tutti i diritti sono riservati"

www.gruppodistudio-it-dsd.org

- in epoca pre-natale: esecuzione di esami diagnostici pre-natali per fattori fetali o materni;
- in epoca neonatale: presenza di genitali ambigui;
- in età pediatrica: presenza di bassa statura o della combinazione bassa statura e ritardo puberale;
- in età adulta: presenza d'infertilità.

I pazienti maschi con mosaicismo 45,X/46,XY possono presentare caratteristiche turneriane e bassa statura (3). Devono essere quindi sottoposti a screening malformativo cardiologico, renale e audiologico e, se presente bassa statura, possono beneficiare del trattamento con ormone della crescita ricombinante (4). Un normale fenotipo dei genitali in senso maschile alla nascita è predittivo di una buona funzione testicolare, tale da permettere un normale sviluppo puberale spontaneo.

I soggetti con cromosoma Y (o sue porzioni) e disgenesia gonadica presentano un rischio aumentato di sviluppare **tumori** a cellule germinali (intorno al 10-15%), come il gonadoblastoma o il carcinoma in situ (CIS), con la possibilità di trasformazione maligna. Lo sviluppo di tumori avviene prevalentemente dalla seconda decade di vita. In letteratura non c'è un consenso univoco in merito ai tempi di esecuzione della gonadectomia. In passato era raccomandata la gonadectomia precoce con possibilità di attendere fino all'epoca puberale, essendo il rischio di neoplasia accettabilmente basso in epoca pre-puberale. Gli studi più recenti suggeriscono un approccio più individualizzato e conservatore che tenga in considerazione diversi fattori, quali la localizzazione delle gonadi (addominale, inguinale o scrotale), il fenotipo dei genitali interni ed esterni e il sesso assegnato. La localizzazione addominale delle gonadi così come la scarsa virilizzazione dei genitali esterni si associano a maggior rischio neoplastico. Pertanto, nei soggetti con fenotipo maschile e gonadi in sede scrotale è possibile optare per un attento monitoraggio mediante un'auto-palpazione testicolare regolare e un'ecografia testicolare annuale. Al contrario, nelle femmine con sindrome di Turner, anche in considerazione dell'insufficienza gonadica, è indicata la gonadectomia.

Bibliografia

1. Lindhardt Johansen M, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: E1540-9](#).

2. McCann-Crosby B, Mansouri R, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. Int J Pediatr Endocrinol [2014, 2014: 4](#).
3. Martinerie L, Morel Y, Gay CL, et al. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. Eur J Endocrinol [2012, 166: 687-94](#).
Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kasper S, et al. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. Eur J Pediatr [2004, 163: 251-6](#)