

Deficit di SF1

Lilia Baldazzi¹, Rita Ortolano², Soara Menabò¹, Antonio Balsamo²

¹Laboratorio di Genetica Molecolare, Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Programma Endocrinologia Pediatrica, AOU S.Orsola-Malpighi, Bologna; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità Operativa di Pediatria, Programma di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, Bologna.

Lo Steroidogenic Factor 1 (SF-1), codificato dal gene *NR5A1* sul cromosoma 9q33, è uno dei principali regolatori trascrizionali dello sviluppo surrenale/gonadico, della funzione riproduttiva, dell'espressione tessuto-specifica degli enzimi steroidogenici e del metabolismo energetico nei mammiferi; è espresso anche durante lo sviluppo dell'ipotalamo ventro-mediale, delle cellule gonadotrope dell'ipofisi e della milza (1,2).

Presente nella gonade indifferenziata, SF1 mostra un pattern di espressione dimorfico durante lo sviluppo testicolare o ovarico: persiste nel primo, dove stimola l'espressione di SOX9/AMH nelle cellule del Sertoli e degli enzimi steroidogenici nelle cellule del Leydig; sparisce nelle ovaie per riapparire all'inizio della follicologenesi ed esprimersi nell'ovaio adulto nelle cellule della granulosa, della teca e del corpo luteo (3). Nella specie umana il gene *NR5A1* venne inizialmente studiato nei 46,XY DSD con disgenesia gonadica (GD) e le prime mutazioni furono descritte in casi con GD e insufficienza surrenale (4). Successivamente diverse mutazioni di *NR5A1* sono state associate ad un ampio spettro fenotipico di casi 46,XY DSD con/senza insufficienza surrenalica, che varia da fenotipi PAIS-like (spesso femminile alla nascita con clitoride ipertrofico e segni suggestivi quali seno uro-genitale ed eventuale virilizzazione progressiva), a forme lievi di disgenesia gonadica e alterata androgenizzazione, a forme di ipospadia grave, sino a maschi fenotipicamente "normali", ma sterili (5). Nelle donne 46,XX il deficit di SF1 si può associare a *Premature ovarian failure* (POF), confermando il ruolo di questo fattore nella follicologenesi ovarica (6).

L'**inquadramento diagnostico** dei pazienti con sospetto deficit di SF1 include l'anamnesi (familiare, gravidica e personale) e la ricerca di eventuali segni dismorfici. Alloesame obiettivo dei genitali esterni, oltre all'ispezione, è importante la ricerca di eventuali gonadi palpabili e l'attribuzione dell'external masculinization score (EMS) per il grado di ipovirilizzazione

Punteggio mascolinizzazione esterna (Ahmed SF et al, BJU Int 2000; 85:120-4)

3	SI	No	Normale			
2			Glande			
				Scroto	Scroto	
1			Pene	Inguine	Inguine	1.0
				Addome	Addome	0.5
0	No	Si	Perineo	Assente	Assente	0
	Fusione scrotale	Micropene	Meato uretrale	Gonade destra	Gonade sinistra	

Punteggio: (>11= virilizzazione normale; da 0 a 11 ipovirilizzazione)

Contestualmente dovrebbero essere eseguiti:

- ecografia pelvica per la valutazione dei genitali interni con eventuali residui Mülleriani (le gonadi sono difficilmente visualizzabili);
- cariotipo e PCR per SRY;
- dosaggio di testosterone, cortisolo, 4-androstenedione, FSH/LH, AMH, inibina B (androgeni generalmente ridotti, AMH e inibina B ridotti/normali, cortisolo ridotto se c'è insufficienza surrenalica);
- test di funzionalità gonadica (hCG test) con risposta normale o subnormale/assente.

Gli esami di secondo livello includono:

- cisto-uretrografia minzionale per l'eventuale presenza di seno uro-genitale;
- RMN per migliorare la visualizzazione di gonadi/genitali interni;
- eventuale laparoscopia esplorativa e biopsia gonadica (tubuli seminiferi ipoplasici, rari spermatogoni, cellule di Leydig con citoplasma vacuolare);
- test genetici: sequenziamento di *NR5A1* e *MLPA* (identifica delezioni/duplicazioni in eterozigosi anche di altri geni per GD inclusi nel kit); eventuale sequenziamento dei geni *SR5A2* ed *AR* in assenza di GD.

La prevalenza di mutazioni *NR5A1* nei 46, XY DSD non CAIS varia dal 5 al 20%. Le mutazioni identificate includono tutte le tipologie (da missenso a larghe delezioni), distribuite su tutto il gene (5) e riscontrate prevalentemente in eterozigosi. In diversi studi si è confermato che l'aplo-

insufficienza di SF1 è, nella maggior parte dei casi, sufficiente per alterare lo sviluppo genitale dei feti 46, XY (7) e rendere le donne 46,XX a rischio di POF (alcune mamme portatrici presentano poli-abortività). Il 90% circa delle mutazioni ha origine de novo o materna, ma sono descritti anche casi di ereditarietà paterna (penetranza incompleta/mosaicismo non identificato), per cui la ricerca delle mutazioni identificate è da effettuarsi in entrambi i genitori. Sono rare famiglie con alleli a bassa penetranza, in cui il fenotipo si manifesta solo nei probandi omozigoti e non nei genitori portatori. Le mutazioni di *NR5A1* mostrano perciò espressività fenotipica complessa con diversa penetranza, che non consente di stabilire una correlazione genotipo-fenotipo diretta (8). Una migliore comprensione del meccanismo patogenetico di SF1 potrà venire dall'identificazione sia di nuovi geni target (9) sia della regolazione epigenetica (10), nonché dalle evidenze che il legame con specie chimicamente distinte di fosfolipidi gli consente di essere accoppiato/disaccoppiato al signaling di diverse molecole (11).

Il **management** dei pazienti 46,XY con mutazione del gene *NR5A1* risulta complessa, in quanto in passato molti pazienti, considerati PAIS nonostante gene AR normale, venivano gonadectomizzati ed allevati come femmine, per cui sono esigui i dati sullo sviluppo della funzionalità gonadica nonché sul rischio tumorale. Tale rischio, intrinseco alla GD, è maggiore in gonadi ritenute in sede addominale e inguinale (5), pertanto è necessaria la valutazione dell'istologia gonadica con marcatori tumorali (OCT3/4; TSPY) (12) e un lungo follow-up. L'**assegnazione del sesso** di allevamento è controversa e tiene conto, oltre al già citato rischio, di numerosi fattori, tra cui il potenziale sviluppo puberale, le problematiche chirurgiche, l'espressione dell'orientamento individuale e le aspettative dei genitori. Alcuni casi descritti allevati come maschi (13-15) hanno mostrato sufficiente produzione di testosterone con sviluppo puberale maschile normale, ma successivo ipogonadismo ipogonadotropo e oligo-azoospermia: è pertanto necessario monitorare la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Per il rischio di insufficienza surrenalica è necessario inoltre eseguire un ACTH test.

Bibliografia

1. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* [1994, 77: 481-690](#).
2. Hoivik EA, Lewis AE, Aumo L, Bakke M. Molecular aspects of steroidogenic factor 1 (SF1). *Mol Cell Endocrinol* [2010, 315: 27-39](#).
3. Buaas FW, Gardiner JR, Clayton S, et al. In vivo evidence for the crucial role of SF1 in steroid-producing cells of the testis, ovary and adrenal gland. *Development* [2012, 139: 4561-70](#).

4. Achermann JC, Ito M, Ito M, et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nature Genet* [1999, 22: 125-6](#).
5. El-Khairi R, Achermann JC. Steroidogenic Factor-1 and human diseases. *Semin Reprod Med* [2012, 30: 374-81](#).
6. Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* [2009, 360: 1-11](#).
7. Achermann J, Ozisik G, Ito M, et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor 1 in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* [2002, 87: 1829-33](#).
8. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs). An update *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1503-9](#).
9. Mizutani T, Kawabe S, Ishikane S, et al. Identification of novel steroidogenic factor 1 (SF1)-target genes and components of the SF1 nuclear complex. *Mol Cell Endocrinol* [2015, 408: 133-7](#).
10. Hoivik EA, Bjanesoy TE, Bakke M. Epigenetic regulation of the gene encoding steroidogenic factor-1. *Mol Cell Endocrinol* [2013, 371: 133-9](#).
11. Blind RD. Disentangling biological signaling networks by dynamic coupling of signaling lipids to modifying enzymes. *Adv Biol Regul* [2014, 54: 25-38](#).
12. Loojienga LHJ, Stoop H, Biermann K. Testicular cancer: biology and biomarkers. *Virchows Arch* [2014, 464: 301613](#).
13. Tantawy S, Lin L, Akkurt I, et al. Testosterone production during puberty in two 46,XY patients with disorders of sex development and novel NR5A1 (SF-1) mutations. *Eur J Endocrinol* [2012, 167: 125630](#).
14. Ciaccio M, Costanzo M, Guercio G, et al. Preserved fertility in a patient with a 46,XY disorder of sex development due to a new heterozygous mutation in the NR5A1/SF-1 gene: evidence of 46,XY and 46,XX gonadal dysgenesis phenotype variability in multiple members of an affected kindred. *Horm Res Paediatr* [2012, 78: 119626](#).
15. Philibert P, Polak M, Colmenares A, et al. Predominant Sertoli cell deficiency in a 46,XY disorders of sex development patient with a new NR5A1/SF-1 mutation transmitted by unaffected father. *Fertil Steril* [2011, 95: 1788.e5-9](#).