



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



Il ruolo della genetica nei Difetti dello Sviluppo Sessuale

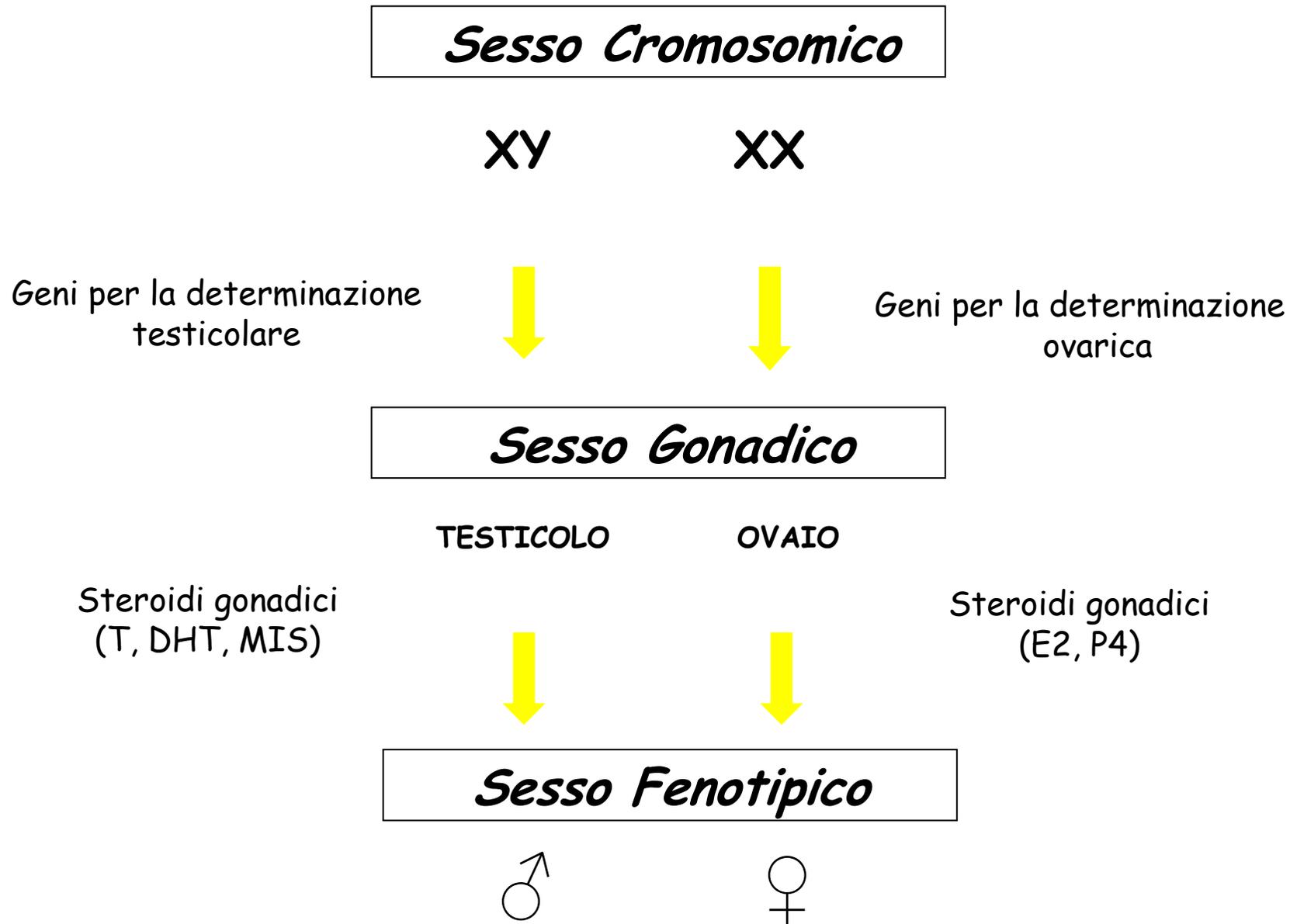
Paola Grammatico
U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica
Università degli Studi “La Sapienza”,
Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini
paola.grammatico@uniroma1.it



DETERMINAZIONE E DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

Serie di eventi, soggetti a controllo genetico, attraverso i quali un embrione, sessualmente indifferenziato, acquisisce caratteristiche maschili o femminili nelle **gonadi**, nei **dotti genitali** e nei **genitali esterni**

SVILUPPO SESSUALE





Difetti dello Sviluppo Sessuale (DSS)

Patologie genetiche nelle quali vi è un anomalo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o fenotipico



AVVISO

SI fa sapere, che è arrivato in questa Città una Persona delle più curiose, che possansi esser vedute nell' Europa. La detta Persona è un' Ermafrodito d' anni 21. nativa di Parigi, la quale dopo d' aver trascorsi i Regni principali, ed essendo stata esaminata da molti Monarchi, e Medici, ancora è venuta in questa Città per soddisfare la curiosità di quelli, che desidereranno vederla. Ella s' offre pure di portarsi alla Casa di ciascheduno.

Il Prezzo è

Alloggia

Rimarrà sei giorni

Questa Persona si può vedere a tutte l' ore.

Fig. 1. — Riproduzione dell'Avviso settecentesco conservato nella Biblioteca della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Firenze. Si tratta di un vero e proprio invito ad assistere all'esibizione di un soggetto ermafrodita in Firenze.

Questo comparve nel 1755. all' Albergo del Duanto, o delle Chiavi d' oro. All' aspetto del Vizio pareva un Fivine di prima lanuzine, aveva le mammelle di vera Femmina, i Fianchi e le coscie similmente di Donna aveva il membro virile ottimamente formato ff uomo, ma non pervio, ed aveva pure il gube e lo Scroto intieramente d' apparenza virile, senonchè quest' ultimo minore del dovere, e piccioli erano i testicoli. Nel pervio vedevasi il Septo Lemminino ma molto ristretto e corto, d' onde orinava, e di dove ff quello che aperiva egli medesimo gravava periodicamente de' suoi mensurii. Concorse molto gente a vederlo ff il prezzo di un Paolo, ma prima del terzo giorno dal nostro Sifcale fu espiato.

Fig. 2. — Nel retro dell'Avviso settecentesco della fig. precedente appare, manoscritta da un contemporaneo, la descrizione del soggetto.

ESTRATTO

ARCHIVIO "DE VECCHI,"

PER L'ANATOMIA PATOLOGICA

E

LA MEDICINA CLINICA

DIRETTORE
ANTONIO COSTA
(Firenze)

Vol. XXVI

Agosto 1957

Fasc. 3

ROMEO E. DEL VIVO - PIERO TUCI

Sesso cromosomico e disgenesia delle gonadi nell'interpretazione patogenetica dell'intersessualità (con alcune Osservazioni di ermafroditismo falso e vero)

Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Firenze

Direttore: Prof. ANTONIO COSTA

Clinica Chirurgica Generale dell'Università di Pisa

Direttore: Prof. A. TRIVELLINI

Arch. de Vecchi

EDIZIONI SCIENTIFICHE SALPIETRA

830

R. E. Del Vivo - P. Tuci

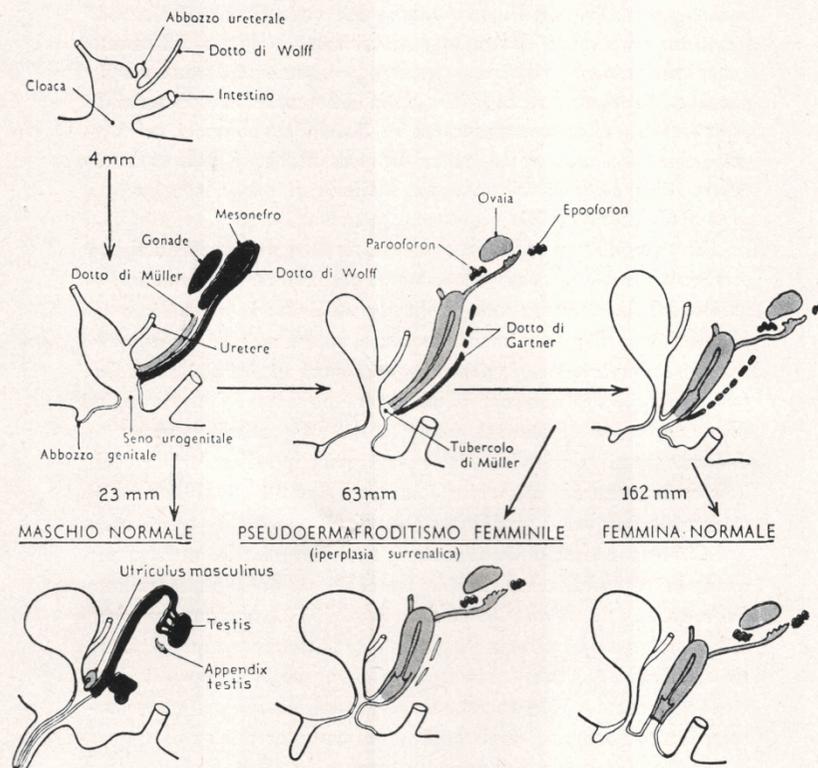


Fig. 19. — Differenziazione sessuale del canale genitale; effetti dell'iperplasia surrenale congenita nella femmina.

Nell'embrione di 23 mm le gonadi sono ancora indifferenziate. Sono presenti i canali di Müller e di Wolff, che nascono dal seno urogenitale. Allo stadio di 63 mm le gonadi e i dotti genitali sono ormai differenziati in uno dei due sensi. Nella femmina il dotto di Müller si è evoluto in utero e tube e il dotto di Wolff si è distrutto, lasciando solo pochi residui noti come dotto di Gartner. Dopo tale stadio la differenziazione femminile ulteriore consiste nella canalizzazione del tubercolo di Müller per far comunicare la vagina col canale urogenitale. La parete anteriore della vagina si prolunga spostando il punto di comunicazione verso il perineo. Allo stadio di circa 162 mm gli orifici vaginale e uretrale sono separati. Poiché nella femmina con iperplasia congenita della surrenale non si rinviene traccia del condotto genitale mascolino, ma persiste tuttavia il seno urogenitale, è probabile che l'azione virilizzante della disfunzione si manifesti dopo lo stadio di 63 mm e prima dello stadio di 162 mm.

(Da L. WILKINS, *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Thomas, Springfield, 1950).

ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE E DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

Patologie con anomalie dei genitali accompagnate
ad uno stato intersessuale: **1/4.500 nati vivi**

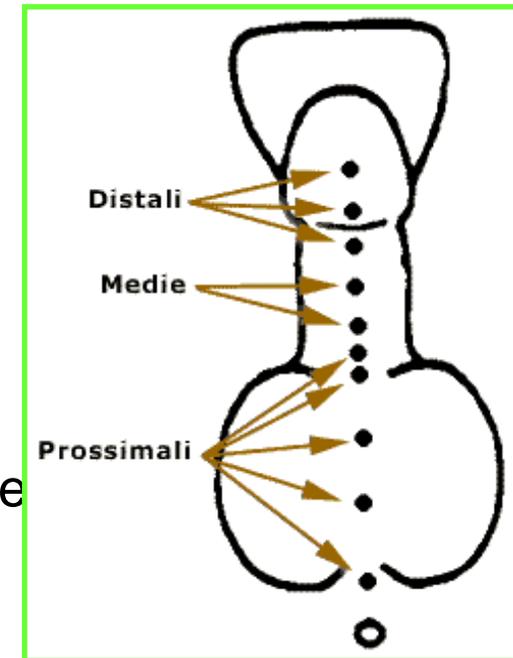
Fenotipo sessuale ambiguo (evidente alla nascita)

Discordanza tra sesso cromosomico, gonadico e/o
fenotipico (manifestazione tardiva)

Forme isolate/quadri sindromici

IPOSPADIA

- ✓ Anomalia congenita del pene dovuta ad un incompleto sviluppo dell'uretra.
- ✓ Il meato urinario può essere situato in posizioni variabili dell'asta, dal glande sino al perineo.
- ✓ Forme **distali** 65%;
Forme **medie** 15%;
Forme **prossimali** 20%.
- ✓ L'ipospadia rappresenta una delle più comuni patologie congenite dell'apparato genitale maschile
- ✓ **Incidenza** compresa tra il **3 e l'8 per 1000 nati**



CLASSIFICAZIONE DEGLI STATI INTERSESSUALI

- 1) **Pseudoermafroditismo maschile:** *non disgenetico*: 46,XY; testicoli sviluppati normalmente; genitali esterni ambigui (discordanza tra sesso gonadico e fenotipico);
disgenetico: presenza di gonade streak e/o testicolo disgenetico

- 2) **Pseudoermafroditismo femminile:** 46,XX; ovaie e utero presenti; genitali esterni ambigui (discordanza tra sesso gonadico e fenotipico)

- 3) **Ermafroditismo vero:** individuo con tessuto gonadico ovarico e testicolare

- 4) **Sex reverse:** discordanza tra sesso cromosomico e sesso gonadico e fenotipico

1. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO CROMOSOMICO

Mosaicismi :

- 45,X/46,XY
- 45,X/46,X,i(Y)
- 46,XX/46,XY
- 46,XX/47,XXY



Perdita di un cromosoma Y durante lo sviluppo embrionale



Questi 2 mosaicismi possono dare origine ad **Ermafroditismo vero (DSS ovotesticolare)**

2. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO GONADICO

Mutazioni in:

- SRY
- SOX9
- WT-1
- WNT4
- DAX1
- SF1
- RSPO1

Disgenesia Gonadica Completa

Disgenesia Gonadica Parziale

Sex reverse

Ermafroditismo vero (DSS ovotesticolare)



3. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO FENOTIPICO

- Corredo cromosomico normale
- Normale differenziazione gonadica
- Sviluppo ambiguo dei genitali esterni



Pseudoermafroditismi maschili

Pseudoermafroditismi femminili

Anomalie nella determinazione del sesso cromosomico

Mosaicismi :

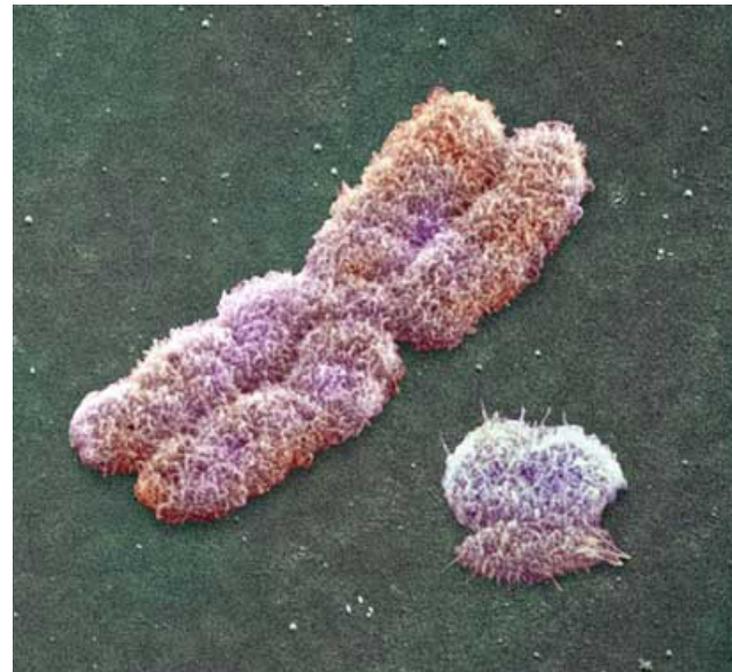
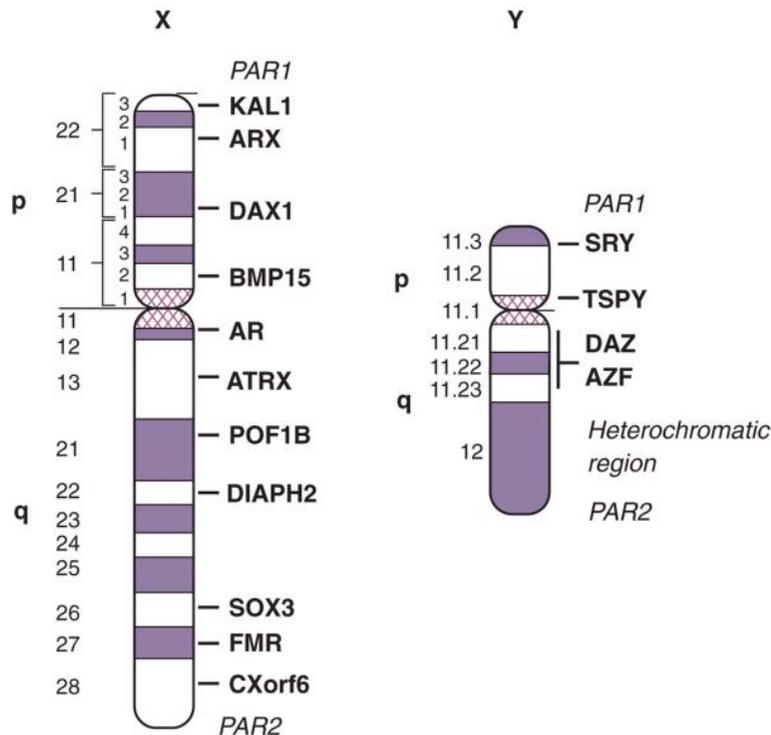
- 45,X/46,XY
- 45,X/46,X,i(Y)
- 46,XX/46,XY
- 46,XX/47,XXY



Perdita di un cromosoma Y durante lo sviluppo embrionale



Questi 2 mosaicismi possono dare origine ad ***Ermafroditismo vero (DSS ovotesticolare)***





U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, Università “La Sapienza”,
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini



2. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO GONADICO

Mutazioni in:

- SRY
- SOX9
- WT-1
- WNT4
- DAX1
- SF1
- RSPO1

Disgenesia Gonadica Completa

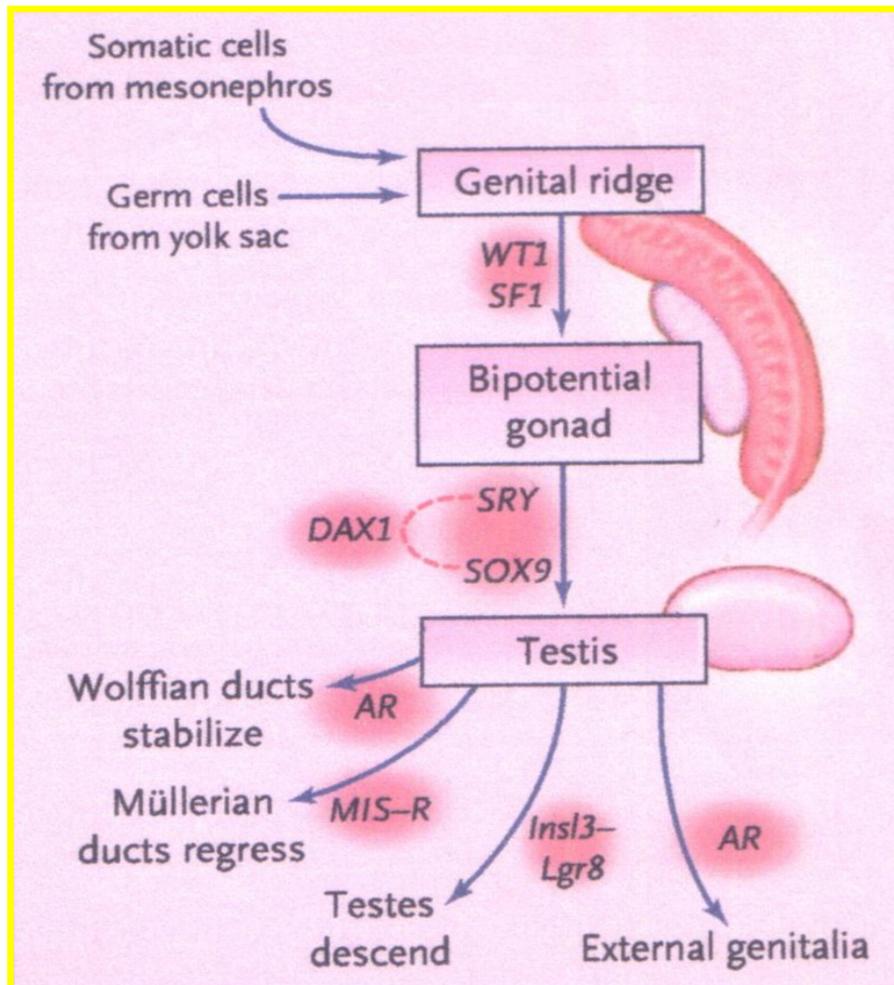
Disgenesia Gonadica Parziale

Sex reverse

Ermafroditismo vero (DSS ovotesticolare)

GENI COINVOLTI NELLO SVILUPPO TESTICOLARE

Difetti in questi geni causano Sindromi da discenesia gonadica.
Sesso costitutivo nello sviluppo fetale del mammifero è femminile.
Un fallimento della differenziazione del gonade in testicolo, mentre
è necessario allo sviluppo del prototipo femminile (senso maschile)



(Modif. da Hughes I. A., 2004)

SRY: sex-determining region on the Y chromosome

SOX9: SRY-related high-mobility group (HMG) box 9

SF-1: steroidogenic factor 1

WT-1 :Wilms tumor gene 1

DAX-1: dosage-sensitive sex reversal (DSS)-adrenal hypoplasia congenita (ACH) critical region on the X chr, gene 1

GENI COINVOLTI NELLO SVILUPPO OVARICO

WNT-4

Gene **anti-testis**: attiva una cascata di segnali intracellulari, mediante la stabilizzazione della β -catenina e di SF1 e la *up-regulation* di DAX1

Coinvolto in **sex reverse**: mutazioni missenso causano mascolinizzazione in pz. XX (Biason-Lauber); duplicazioni causano sex reverse XY

DAX-1

durante lo sviluppo ovarico agisce come fattore di repressione trascrizionale con attività **anti-SRY**

Duplicazione: disgenesia gonadica in pazienti **sex reverse XY**

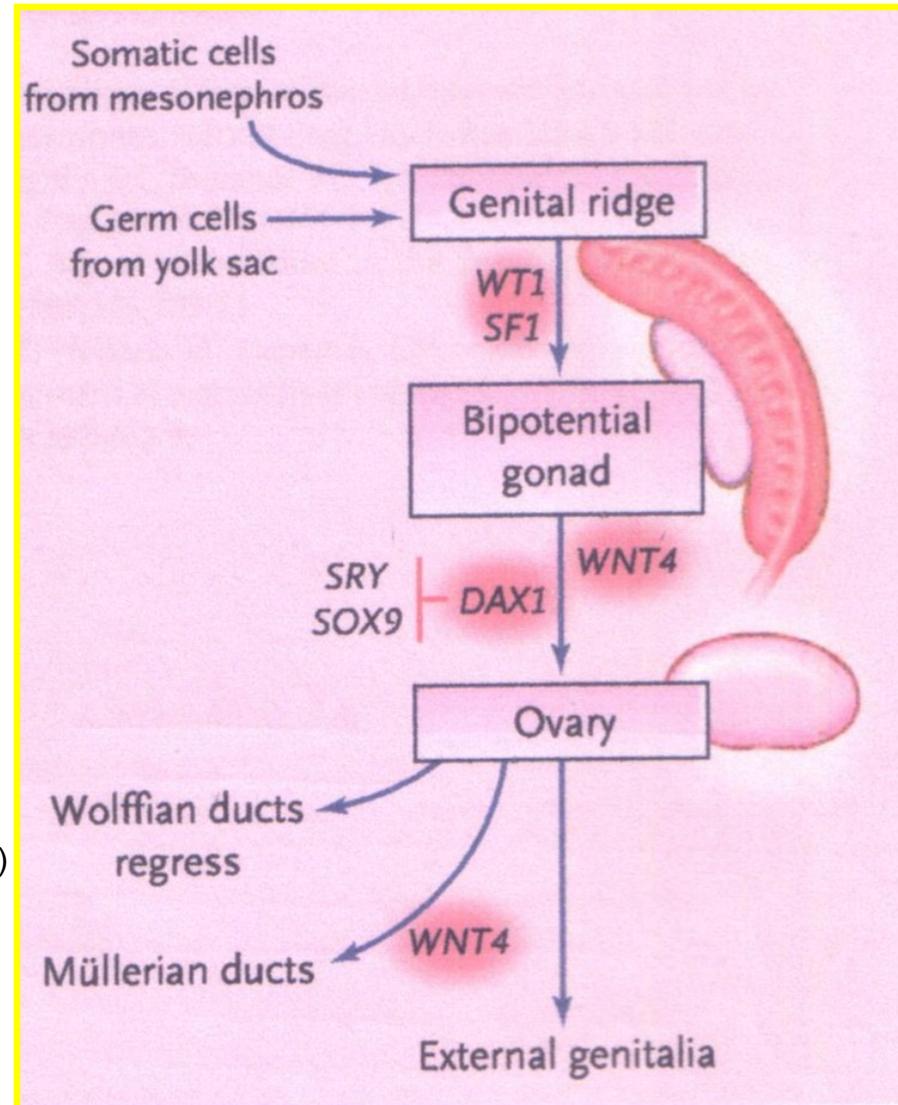
Foxl2

Necessario per la formazione dei follicoli ovarici (mutato nella **POF**)

Necessario anche nello stabilizzare la differenziazione gonadica femminile in diversi momenti

Rspo-1

Ruolo nella differenziazione epidermica (**cheratodermia palmoplantare**) e sessuale (**sex reverse XX**)



R-spondin1

Un nuovo gene coinvolto
nella determinazione sessuale

RSPO1 gene mutations in XX sex reversal
patients with palmoplantar keratoderma
(Parma et al., *Nature Genetics*, 2006)



1. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO CROMOSOMICO

Mosaicismi:

- 45,X/46,XY
- 45,X/46,X,i(Y)
- 46,XX/46,XY
- 46,XX/47,XXY



Perdita di un cromosoma Y durante lo sviluppo embrionale



Questi 2 mosaicismi possono dare origine ad **Ermafroditismo vero (Ovotestis DSS)**

2. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO GONADICO

Mutazioni in:

- SRY
- SOX9
- WT-1
- WNT4
- DAX1
- RSPO1



Disgenesia Gonadica Completa

Disgenesia Gonadica Parziale

Sex reverse

Ermafroditismo vero (Ovotestis DSS)

3. ANOMALIE NELLA DETERMINAZIONE DEL SESSO FENOTIPICO

- Corredo cromosomico normale
- Normale differenziazione gonadica
- Sviluppo ambiguo dei genitali esterni



Pseudoermafroditismi maschili

Pseudoermafroditismi femminili

PSEUDOERMAFRODITISMO MASCHILE

(Difetti di 'traduzione' del sesso gonadico in sesso fenotipico)

"Incompleta virilizzazione dei genitali esterni in un individuo geneticamente maschio"

1. DIFETTI NELLA SINTESI DEL TESTOSTERONE

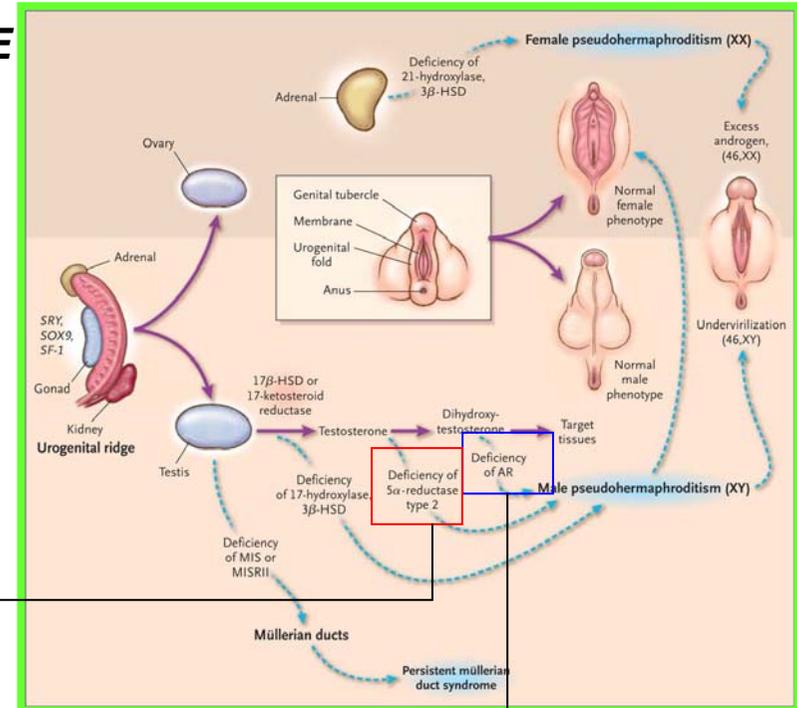
- Deficit di StAR
- Deficit di 3 β HSD
- Deficit di P450c17
- Deficit di P450c11

2. DIFETTI DEL METABOLISMO DEL TESTOSTERONE

- Deficit di SRD5A2

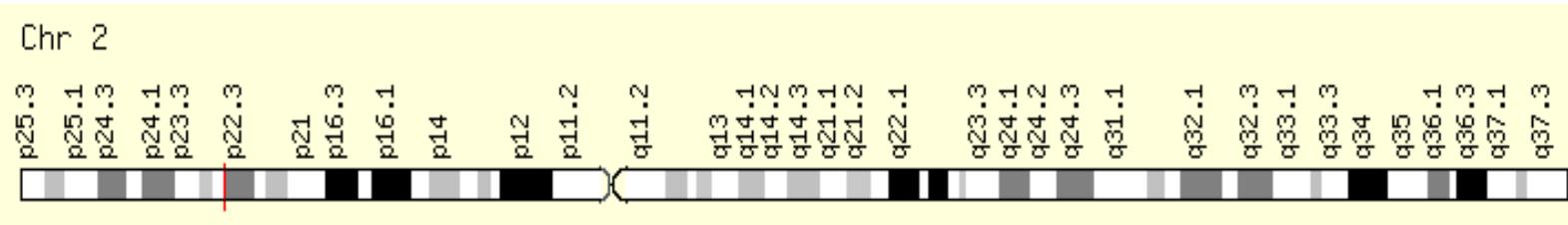
3. DIFETTI NELL'AZIONE DEGLI ANDROGENI

- Sindrome di insensibilità completa agli androgeni (CAIS)
- Sindrome di insensibilità parziale agli androgeni (PAIS)



“Difetti di ‘traduzione’ del sesso gonadico in sesso fenotipico”

DEFICIT DELL'ENZIMA 5- α -REDUTTASI TIPO 2



- **Gene SRD5A2:** chr 2p23;
5 esoni;
catalizza la conversione di T in DHT
- **La patologia è caratterizzata da:**
 - Trasmissione autosomica recessiva
 - Individui 46,XY
 - Normale sviluppo dei testicoli e dei dotti genitali
 - Presenza di genitali esterni ambigui
 - Virilizzazione alla pubertà

Deficit di SRD5A2

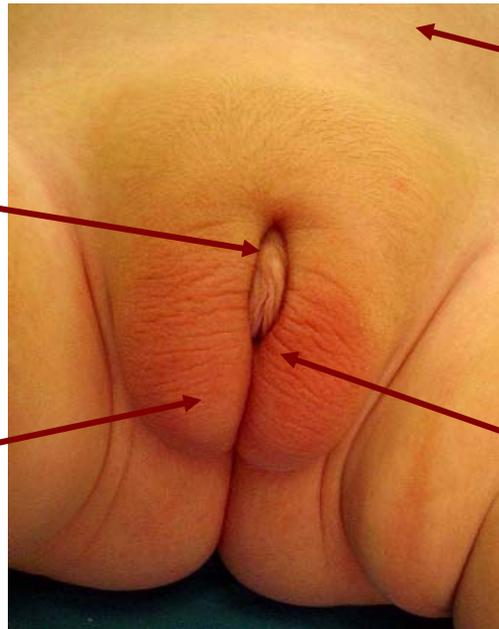
ALLA NASCITA

PICCOLO
FALLO
IPOSPADICO

TESTICOLI A
LOCALIZZAZIONE
PREVALENTEMENTE
INGUINALE

SCROTO BIFIDO

VAGINA A FONDO
CIECO, SENO
UROGENITALE



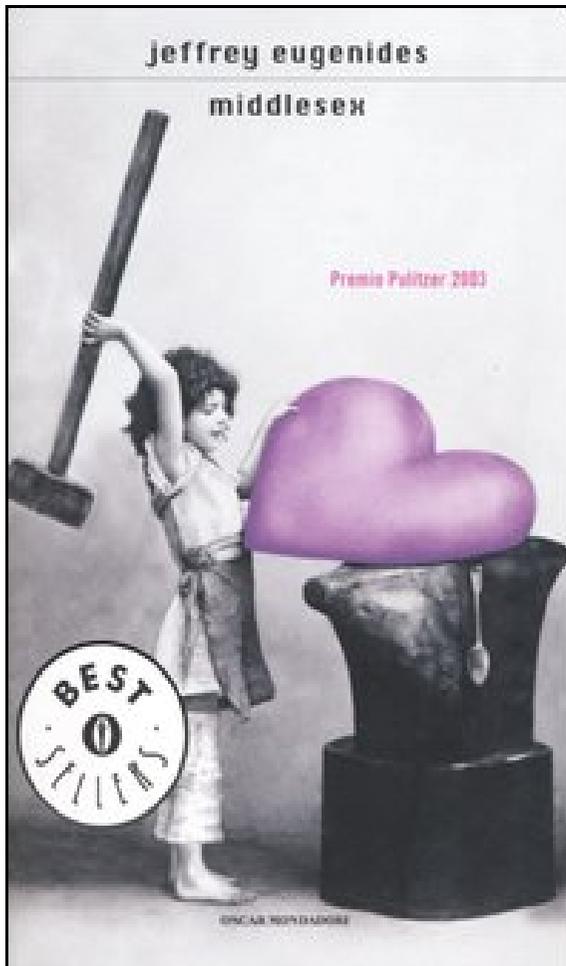
Deficit di SRD5A2

ALLA PUBERTÀ,
COSTANTE VIRILIZZAZIONE CON

APPROFONDIMENTO DELLA VOCE
COMPARSA DI PELURIA MASCHILE
AUMENTO DI DIMENSIONI DELL'ASTA E DEI TESTICOLI
IPERTROFIA MUSCOLARE

Paziente 2003/272

15 ANNI VISSUTI COME FEMMINA E ORA
LA RAGAZZA HA SAPUTO DI ESSERE MASCHIO
E DEVE FARE UNA SCELTA



"I was born twice: first, as a baby girl, on a remarkably smogless Detroit in January of 1960; and then again, as a teenage boy, in a emergency room near Petoskey, in August of 1974"

PSEUDOERMAFRODITISMO FEMMINILE

“Mascolinizzazione dei genitali esterni in individui geneticamente femminili con normale sviluppo ovarico”

Classificazione ed eziologia:

Iperplasie Surrenaliche Congenite (CAH) o Sindromi Adreno-Genitali (SAG):

- **Patologie monogeniche a trasmissione autosomica recessiva**
- **Difetto enzimatico nel pathway biosintetico degli ormoni surrenalici**
- **Causa più frequente di ambiguità dei genitali nel neonato**



DEFICIT DI 21 – IDROSSILASI

Responsabile del 90-95% dei casi di SAG

✓ DEFICIT DELL'ENZIMA 21 - IDROSSILASI

- **Gene CYP21A2** → **6p21.3; 10 esoni; 60 mutazioni**
- **Presenza dello pseudogene** → **CYP21P**
- **2 forme di CAH da Deficit di 21 – idrossilasi:**

1) Forma Classica

Con Perdita di Sali (75%)

Semplice Virilizzante (25%)

Nelle femmine si manifesta virilizzazione alla nascita causata dall'eccesso di androgeni

2) Forma Non Classica

Ad insorgenza Tardiva

Criptica

Manifestazioni conseguenti all'iperandrogenismo in epoca sempre posteriore alla nascita

- **Incidenza della Forma Classica** → **1/15.000 nati**



CONCLUSIONI

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO MULTIDISCIPLINARE

IDENTIFICAZIONE DEL DIFETTO GENETICO

TRATTAMENTO CHIRURGICO

FOLLOW-UP CLINICO

SUPPORTO PSICOLOGICO