

Anomalie dei genitali

Normale differenziazione sessuale

Le primitive cellule germinali originano dall'ectoderma; la formazione di gonadi bipotenziali è determinata da molti fattori ed influenzata da molti geni.

Nei maschi le cellule germinali XY si dividono per mitosi mentre migrano verso le gonadi primordiali; appena raggiunte le gonadi la proteina codificata dal gene SRY agisce sul gene SOX9 nella formazione dei prodotti da esso generati determinando la formazione delle cellule del Sertoli e determinando il passaggio da gonade indifferenziate a testicolo. Le cellule germinali restano nel testicolo bloccate alla fase G0 fino alla nascita; poi riprende il processo mitotico di divisione e differenziazione dando luogo a spermatogoni aploidi che completano la spermatogenesi alla pubertà sotto l'influenza di FSH e LH.

Nelle femmine le cellule germinali XX si dividono per mitosi durante la migrazione verso le gonadi primitive.

In assenza del gene SRY (o quando esso è mutato) il gene SOX9 è silente, si formano cellule follicolari e la gonade si differenzia in ovaio. Tali cellule progrediscono nella loro divisione e differenziazione fino alla prima fase meiotica arrestandosi alla profase I. A questo punto le cellule germinali vengono circondate da un singolo strato di cellule della granulosa dando luogo ai follicoli primordiali. Alla pubertà i restanti follicoli primordiali vengono stimolati (FSH- LH) a formare follicoli primari secondari e preovulatori.

Il sesso fenotipico è determinato dalla influenza ormonale sui genitali esterni ed interni.

Nei maschi i dotti di Wolff danno origine agli epididimi, deferenti, vescicole seminali e dotti eiaculatori; i dotti di Muller regrediscono sotto l'azione del MIF (Mullerian inhibiting factor).

Nelle femmine i dotti di Muller si sviluppano e danno origine alle tube utero ed il terzo superiore della vagina. I dotti di Wolff persistono sotto forma di residui vestigiali.

Per quanto riguarda i genitali esterni: nei maschi i testicoli producono testosterone che viene ridotto a di-idrotosterone dalla 5alfa-reduttasi: si forma scroto e pene. Nelle femmine l'assenza di androgeni determina la formazione di genitali esterni femminili.

In pratica la differenziazione sessuale è determinata da tre fattori:

- 1) sesso cromosomico, determinato alla fertilizzazione (XY o XX)

- 2) sesso gonadico, formazione di testicoli o ovaie (6°-7° settimana di sviluppo)
- 3) sesso fenotipico determinato dalla produzione di ormoni e dalla loro azione sui genitali esterni.

Maschi: i testicoli non scendono nello scroto prima delle 25 settimane; sono presenti nello scroto nello 86% tra 32 e 34 settimane; in realtà sono evidenziabili ecograficamente nel 97% a partire dalle 32 settimane

Femmine:vi sono alcuni studi che hanno evidenziato e misurato ovaie e utero fetale; diametro trasv utero: 6 mm a 19 w; 20 mm a termine; tra 32 e 34 settimane evidenziate nel 85% e nel 95-100%

Interspazio retrovescicale.

Rappresenta un metodo ecografico per stabilire l'eventuale presenza/assenza dell'utero nel feto. La presenza dell'utero nei feti femmine causa un aumento dello spazio tra vescica e retto:

si esegue la misura; la distanza in mm= $(0,26 \times \text{sett.di gestazi}) - 2,17$

i maschi sono sempre sotto tale valore; il 99% delle femmine sopra tale valore (es. trovare 6 mm a 28 settimane depone più per la femmina che per il maschio).

Quadri patologici- Disturbi dello sviluppo sessuale (DSD)

Oggi quando si ha una discrepanza tra sesso cromosomico e fenotipico si parla genericamente di disordini dello sviluppo sessuale piuttosto che ermafroditismo/pseudoermafroditismo etc

Un feto cromosomicamente maschio ma con ambiguità dei genitali (pseudoermaf. Maschile) viene definito XY DSD; viceversa per le femmine XX DSD.

PRIMO STEP

Amniocentesi o CVS

Da quanto detto risulta evidente che il primo step per l'inquadramento dei DSD è il riconoscimento del sesso cromosomico; infatti una severa mascolinizzazione di un feto XX per deficit di 21 idrossilasi dà un feto fenotipicamente indistinguibile da un maschio normale; un feto XY con sindrome da insensibilità agli androgeni risulta indistinguibile da una femmina normale

SECONDO STEP

Non dimentichiamo che un' anomalia dei genitali può essere associata a: cromosomopatia; sindrome genetica; disordini da imprinting; associazioni (CHARGE; OEIS; MURCS)

TERZO STEP

Anamnesi: malattie materne con virilizzazione; esposizione ad androgeni/teratogeni. Non dimentichiamo che bassi livelli di estriolo non coniugato sono associati non solo

a S. di Down ma anche a: Smith-Lemli-Opitz; iperplasia surrenalica congenita (CHA); deficit di aromatasi placentare; trisomia 18

QUARTO STEP

Indagini particolari: se vi è diagnosi di ambiguità genitale o in caso di discordanza tra sesso cromosomico/fenotipico su liquido amniotico andrebbero dosati anche: 17OHprogesterone; testosterone; androstenedione; 11desossicortisolo; 7deidrocolesterolo.

Indagini sui genitori: deficit di 21 idrossilasi, di 5alfareduttasi e mutazione SRY.

XX DSD

Le anomalie fetali nel gruppo delle XX DSD sono riconducibili in gran parte ad esposizione ad alti livelli di androgeni durante la gestazione. I motivi possono essere sostanzialmente.

- a) consumo materno di androgeni (farmaci)
- b) produzione materna di androgeni
- c) deficit di aromatasi placentare
- d) CAH (congenital adrenal hyperplasia) fetale (<90% dei casi; ed il 90% di questi per deficit di 21 idrossilasi): USG: surreni grandi (III trim) con corticale ipercogena; deficit meno frequenti: 11betaidrossilasi; 3betaidrosteroidi deidrogenasi. In caso di CAH la somministrazione alla madre di desametasone riduce la virilizzazione del feto femmina: quindi è fondamentale riuscire ad eseguire la diagnosi.

XY DSD

Condizioni più complesse.

I primi step sono cariotipo normale (XY) e l'esistenza del normale gene SRY. I motivi possono essere:

- a) mosaicismo (45X/46XY)
- b) mutazione o delezione del gene SRY
- c) sindrome di regressione testicolare o testes vanishing syndrome (etiologia sconosciuta per entrambe)
- d) anomala produzione di testosterone per assenza di LH o mancanza di risposta testicolare alle gonadotropine
- e) anomala produzione di testosterone: deficit di 3betaidrossisteroidi deidrogenasi; 17betaidrossisteroidi deidrogenasi; 17liasi
- f) anomala conversione di testosterone in DHT per deficit di 5alfareduttasi
- g) incompleta o assente risposta al testosterone (insensibilità congenita agli androgeni)