



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

L-13 SCIENZE BIOLOGICHE

SINDROME DA COMPLETA INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI E MOSAICISMO 45,X/46,XY.

COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME AND MOSAICISM 45,X/46,XY.

Tesi di laurea di:

MENNUNI BRUNELLA

Docente referente:

prof. MARADONNA FRANCESCA

Sessione FEBBRAIO 2024

Anno Accademico 2022/2023

PRESENTAZIONE DEL CASO

Bambina Y affetta da mosaicismo 45,X/46,XY e mutazione nel gene del recettore per gli androgeni AR, che presenta la sindrome da insensibilità completa agli androgeni (CAIS).

Il soggetto è nato a 39 settimane mediante parto vaginale spontaneo con un peso alla nascita di 3,52kg.

Nel primo trimestre di gestazione è stato effettuato un test per lo screening delle trisomie, questo ha mostrato un cariotipo 46,XY (maschio).

Ecografie prenatali svolte nei mesi successivi hanno mostrato una sotto virilizzazione dei genitali esterni.

L'esame postnatale dei genitali esterni ha rivelato:

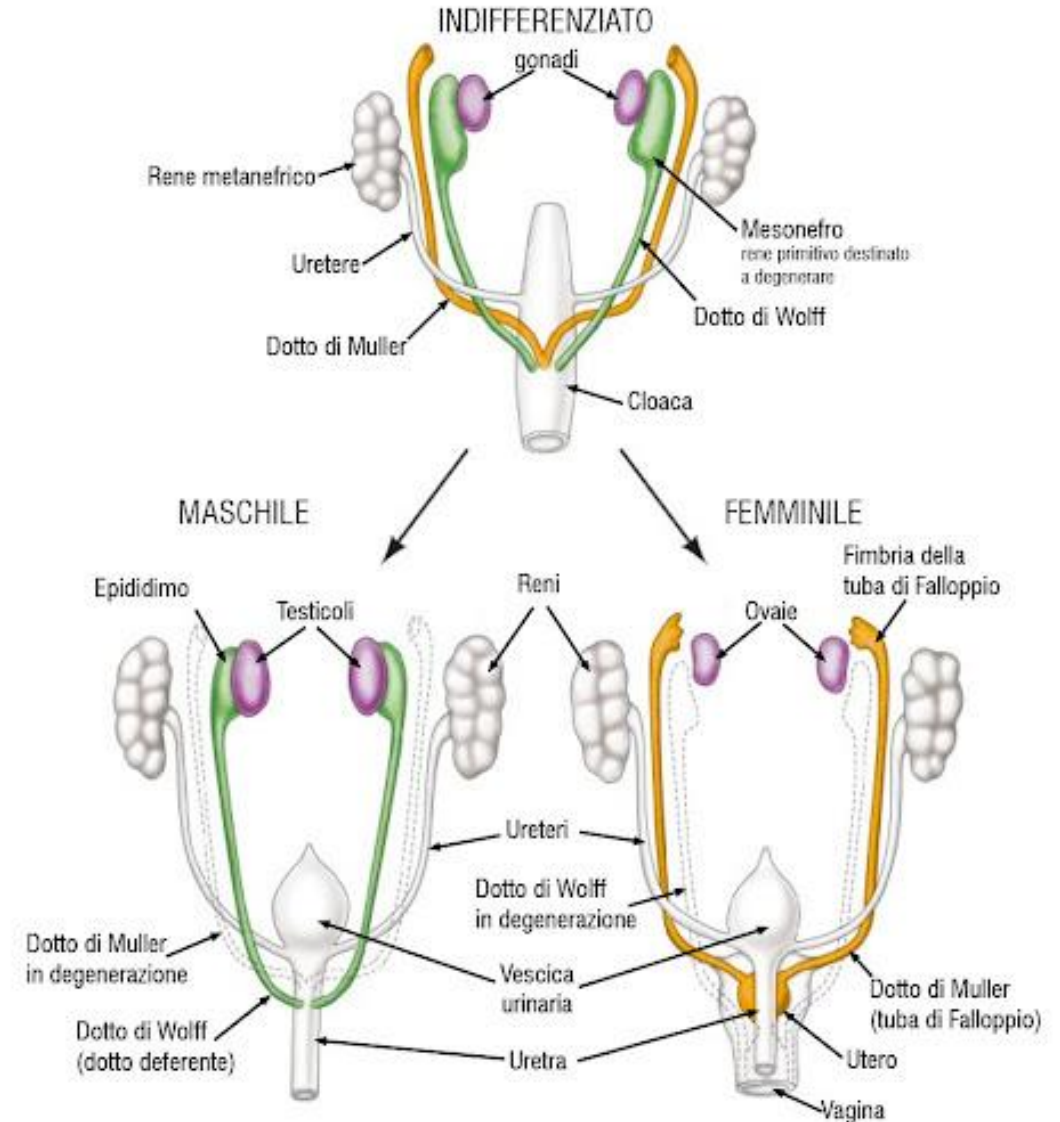
- Pieghe labioscrotali non fuse.
- Fallo impalpabile.

Alla nascita **GENITALI ESTERNI TIPICI DI UN FENOTIPO FEMMINILE**



COME AVVIENE LA DETERMINAZIONE DEL SESSO?

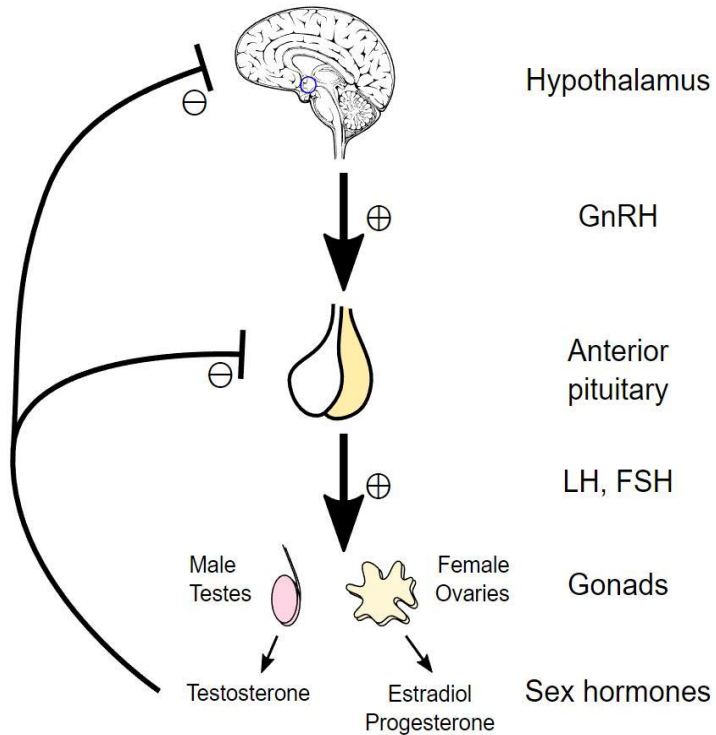
- Il sesso genetico è determinato dai cromosomi sessuali al momento della fecondazione.
- Le gonadi embrionali inizialmente sono bipotenti.
- Durante lo sviluppo pre-natale una complessa cascata di eventi porta al differenziamento in senso maschile o femminile delle strutture sessuali interne e esterne.
- Si differenziano in testicoli se è presente il gene SRY sul cromosoma Y (Maschio 46, XY), altrimenti si differenziano in ovaie (Femmina 46,XX).
- Successivamente si sviluppano i genitali esterni nelle morfologie rispettive se presenti gli ormoni maschili (androgeni) o gli ormoni femminili (estrogeni).
- **Alterazioni delle cascate di differenziamento** possono causare discordanze tra il sesso genetico, gonadico e dei genitali esterni di un individuo. Questi sono descritti collettivamente come **DSD «Disturbi dello sviluppo sessuale»**, che colpiscono circa 1/4.500 nati vivi.



Sicuramente il soggetto in esame è affetto da DSD.

INDAGINI PER ACCERTARE LA DIAGNOSI:

- Funzione dell'asse IPOTALAMO-IPOFISI-GONADE.



Valori di LH, FSH, ESTRADIOLO E TESTOSTERONE nella norma per il sesso maschile

Giorni di vita	Test	Risultato	Riferimento
5	LH	1,1 UI/L	M: 0,2-3,8 UI/L; F: < 2,4 UI/I
	FSH	1,3 UI/I	N/A al di sotto dei 30 giorni di vita
	Testosterone	1,43 nmol/l	M: <6,5 nmol/L; F: <0,8 nmol/L
	Estradiolo	49 µmol/l	N/A al di sotto dei 15 giorni di vita
	Cortisolo	285 nmol/l	171-536 nmol/l
	Sodio	137 mmol/l	133-146 mmol/l
	Potassio	5,2 mmol/l	3,7-5,9 mmol/l
	Androstenedione	0,7 nmol/l	<2,5 nmol/l
	DHEAS	7,1 umol/L	2,9-16,5 µmol/l

AD UN MESE DALLA NASCITA E' STATA OSSERVATA LA FUNZIONE TESTICOLARE:

- **TEST DI STIMOLAZIONE LHRH** (ormone rilasciante l'ormone luteinizzante) e misura **ORMONE ANTI-MULLERIANO (AMH)**

Giorni di vita	Test	Risultato	Riferimento
35	Test LHRH	Picco LH 5,3 UI/l	
		Picco LH 3,1 UI/l	
	AMH	1.335 pmol/l	M: 287-1.242 pmol/L; F: 0,5-38,58 pmol/l

Buona risposta alla mini pubertà, **senza evidenza di ipogonadismo ipogonadotropo.**

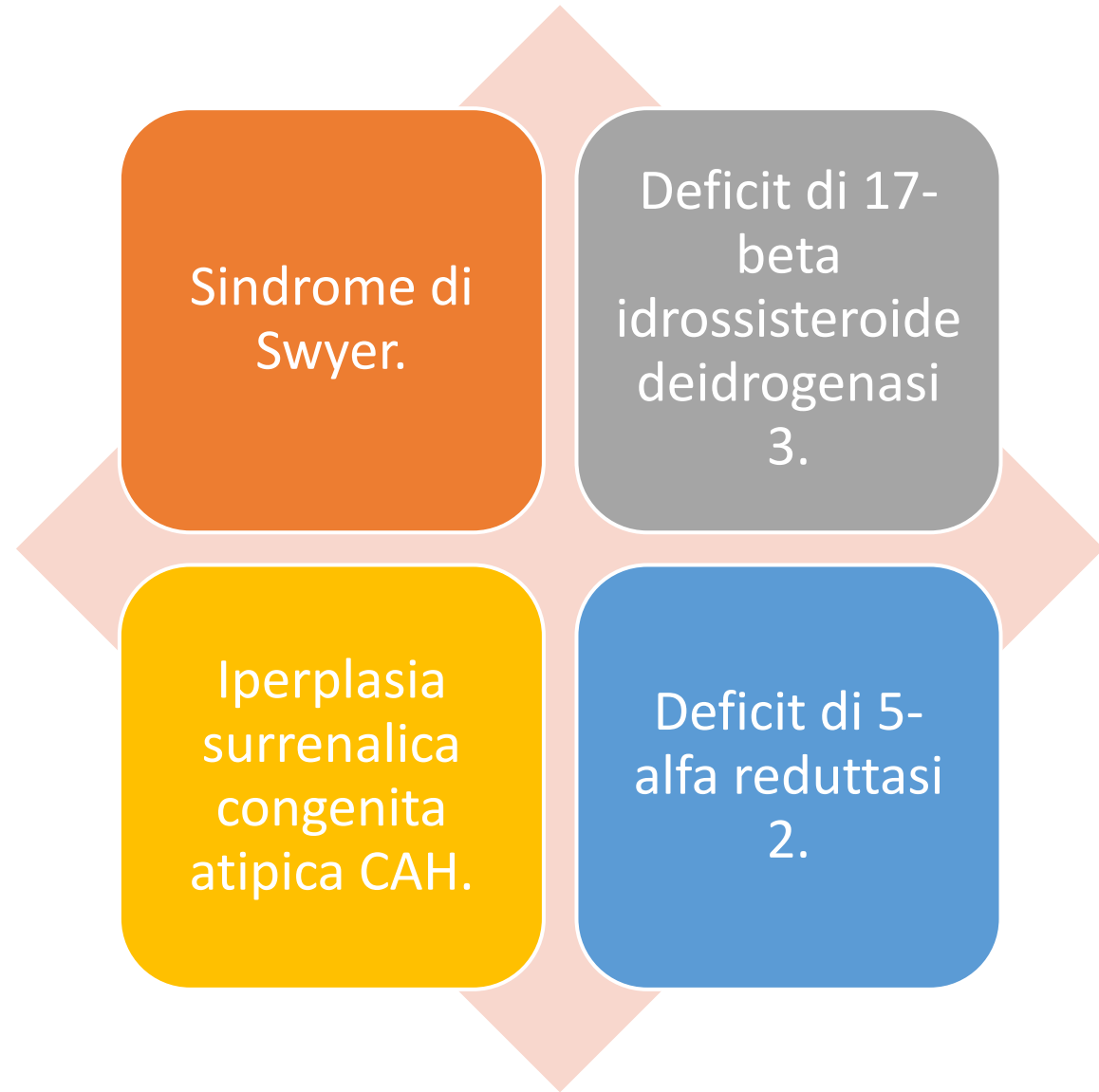
Funzione normale delle cellule del Sertoli.

- **TEST DI STIMOLAZIONE DELLA GONADOTROPINA CRONICA UMANA (HCG)**

Test di stimolazione HCG prolungato	Giorno 1	Giorno 4	Giorno 21
Testosterone	<0,5 nmol/L	23,2 nmol/l	44,6 nmol/l
Androstenedione	1,4 nmol/l	1,4 nmol/l	2,7 nmol/l
Testosterone: androstenedione	N / A	16.5	16.5

Funzione normale delle cellule di Leyding.

**Dai risultati
ottenuti sono
state escluse
diverse
patologie per
spiegare la
mancanza di
correlazione
tra sesso
cariotipico e
fenotipico :**



IMAGING DEI GENITALI INTERNI

L'ecografia della pelvi è stata eseguita il sesto giorno di vita e ha identificato:

- Testicoli nei canali inguinali inferiori bilaterali con dimensioni comparabili e normale ecogenicità parenchimale.
- Canale vaginale presente.
- Assenti utero e ovaie, riflettendo la regressione mulleriana.
- Derivati wolffiani assenti.
- Sistema urinario normale con meato uretrale nel perineo e aperture urogenitali separate.

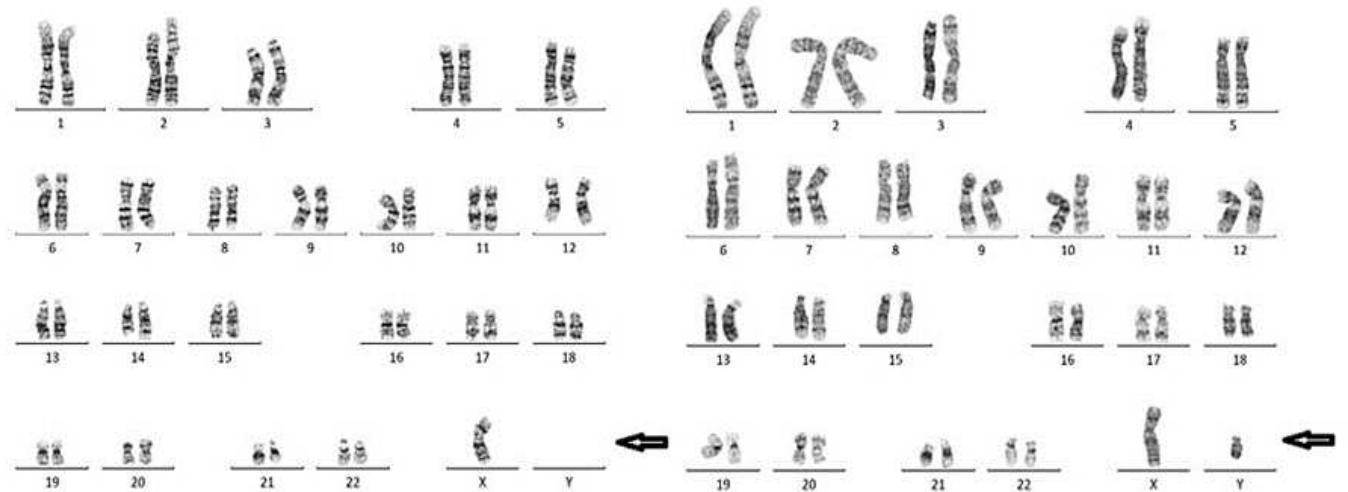
CARIOTIPO SU 50 LEUCOCITI

Con sorpresa ha rivelato un modello a mosaico 45,X/46,XY.

Ma La bambina Y aveva testicoli bilaterali di **dimensioni** infantili normali e **funzione** testicolare normale.

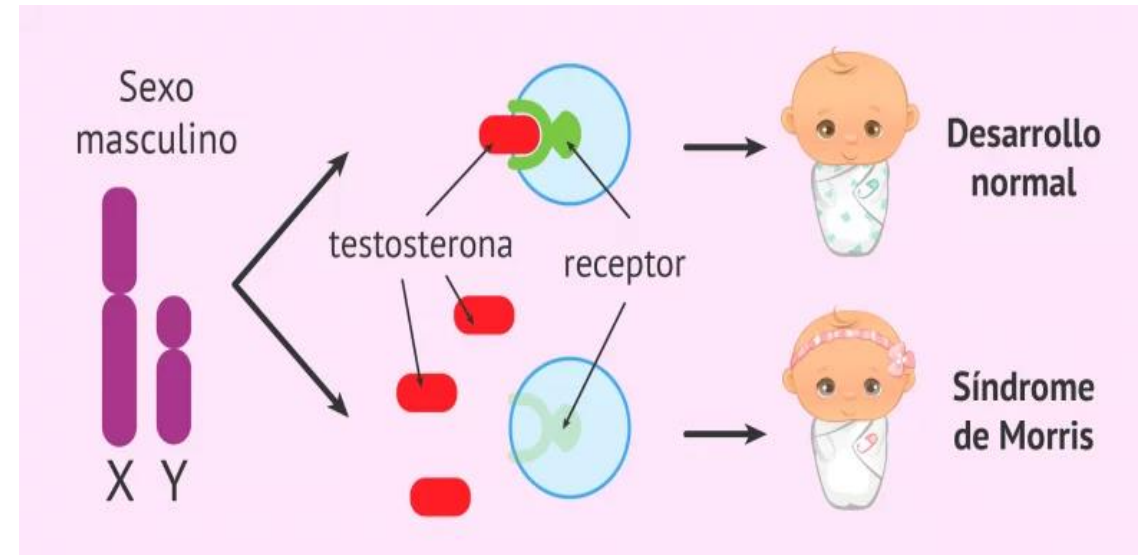


Si è ipotizzato che l'entità della sotto virilizzazione non potesse essere spiegata solo dal **cariotipo anormale**.



RISCONTRATA SINDROME DA INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI AIS (chiamata anche Sindrome di Morris)

- Sono stati eseguiti **test genetici** per verificare la presenza di una mutazione recessiva a livello del **gene AR** situato nella regione Xq11-q12.
- I pazienti CAIS hanno tipicamente testicoli normali presenti nella cavità intra-addominale, nell'anello inguinale interno o nelle grandi labbra.
- In **assenza di risposta al testosterone** nel tessuto bersaglio, le strutture wolffiane non si sviluppano.
- A causa della **normale secrezione di AMH** le strutture mulleriane regrediscono e portano all'assenza dell'utero e delle tube di Falloppio.
- I soggetti avranno genitali esterni femminili con vagina a fondo cieco.



TEST GENETICO:

- ➔ La bambina Y presenta a livello del cromosoma X una variante emizigote missenso nel gene del recettore degli androgeni.
- ➔ Sostituzione del 694esimo codone dalla **GLUTAMMINA** alla **PROLINA**, nella regione del dominio di legame del ligando della proteina AR.

Il **mosaicismo 45,X/46,XY** è stato probabilmente un **risultato fortuito che non ha portato alcun effetto sul fenotipo genitale**, in quanto il riscontro concomitante del mosaicismo e della mutazione AR è un risultato nuovo che non è mai stato riportato in precedenza.

Il soggetto è sottovirilizzato a causa della mutazione recessiva del gene AR, **ma produce androgeni adeguati che consentono l'inizio puberale spontaneo.**

La bambina Y avrà:



RISCHIO DI NEOPLASIE E GESTIONE DELLE GONADI



- **Diversi studi hanno dimostrato un basso rischio di neoplasie maligne nei pazienti affetti da AIS in età prepuberale.**
- **Mentre per quanto riguarda il mosaicismo 45,X/46,XY e le sue varianti, il rischio di tumore gonadico è stato stimato tra il 15% e il 40%.**

La valutazione del rischio di tumore gonadico e, di conseguenza, la determinazione della gestione gonadica, è meno ovvia nella bambina Y.

La presenza del mosaicismo 45,X/46,XY è complicata dalla concomitante CAIS.

- La bambina Y ha gonadi nelle pieghe labiali con caratteristiche testicolari normali all'ecografia e con idonea produzione di androgeni e AMH, **suggerendo che ha un'appropriata differenziazione testicolare con un basso rischio di trasformazione maligna.**
- **Tuttavia**, la corretta produzione ormonale non può riflettersi nel grado di virilizzazione dei genitali esterni a causa della concomitante CAIS.

DECISIONE DEI MEDICI:

Allevare il paziente come un individuo di sesso femminile.

Considerare una gonadectomia per evitare futuri tumori maligni.

RIASSUNTO ESTESO

- I disturbi dello sviluppo sessuale (DSD) sono causati da difetti nella complessa cascata di differenziazione sessuale, con conseguente discordanza tra i sessi genetici, gonadici e genitali di un individuo. Colpisce uno su 4.500 nati vivi. È possibile riscontrare un ampio spettro di fenotipi genitali a seconda del meccanismo patogeno sottostante e dello stadio di sviluppo interessato.
- Riportiamo qui un neonato con genitali esterni femminili ma gonadi palpabili alle grandi labbra con normale funzione e struttura testicolare, tipica della sindrome da insensibilità completa agli androgeni (CAIS).
- Lo studio genetico ha rivelato mosaicismo 45,X/46,XY e mutazione del gene del recettore missenso degli androgeni c.2081A>C, indicando la probabilità di coesistenza di CAIS.
- Questo caso ha dimostrato l'importanza di correlare il fenotipo genitale e il meccanismo patogeno sottostante, per fornire una gestione adeguata del DSD. Vengono inoltre discusse importanti considerazioni sulla gestione delle gonadi sui rischi di neoplasie gonadiche.