QUIZ 124

Mamma… perché non ho ancora il ciclo?

L.G., 14 anni, viene inviata presso i nostri ambulatori per amenorrea primaria.
L'anamnesi familiare è negativa per pubertà ritardata o menarca dopo i 15 anni, infertilità, malattie genetiche.
All'età di 2 mesi è stata operata per ernia inguinale bilaterale.
I genitori riferiscono un regolare accrescimento staturo-ponderale.
L.G. nega cefalea, disturbi visivi, algie addominali; riferisce solo algie pelviche periodiche.
All'esame obiettivo: peso 56 kg, altezza 165 cm, BMI 20,6 kg/m², telarca 4-5 secondo Tanner, pubarca 5, ircarca presente, irsutismo severo (Hormonal Score secondo Ferriman–Gallwey=21) e clitoridomegalia (indice clitorideo 47 mm²).
All'ecografia pelvica: agenesia dell'utero e della vagina; nella fossa iliaca destra e in quella sinistra riconoscibili due formazioni compatibili con gonadi di tipo maschile.
Il cariotipo è risultato 46,XY (+ SRY).
E' stata inoltre eseguita l'analisi del gene che codifica per il recettore degli androgeni (AR): nessuna mutazione rilevata.
Gli esami di laboratorio hanno mostrato:

ESAMI		VALORI DI RIFERIMENTO
Estradiolo	42 pg/ml	F: 35-169; M: 25-107
LH	14.27 mUI/mL	F: 1.8-11.78; M: 0.57-12.07
FSH	4.1 mU/ml	F: 3.35-21.63; M: 1.37-13.5
DHEAS	3.4 mcg/ml	1.2-3.6
Testosterone Totale	2.01 ng/ml	F: 0.1-0.57; M: 2.7-9.6
Δ4-androstenedione	7.7 ng/ml	F: 0.21-3.08; M:0.3-3.1
17-OHProgesterone	1.9 ng/ml	
AMH	19.12 ng/ml	0.9-9.5
β-HCG	<1.2 mIU/ml	<5
α-fetoproteina	1.5 ng/ml	0-9
CEA	1.3 ng/ml	0-5

La paziente è stata inoltre sottoposta a Test ACTH con 250 mcg im:
17-OHProgesterone basale 2.2 ng/ml e dopo 90 minuti 2.4 ng/ml.

Qual è la diagnosi più plausibile fra questi Disordini dello Sviluppo Sessuale (DSS)?

1) Sindrome da Insensibilità agli Androgeni
2) Sindrome di Rokitansky
3) Iperplasia surrenale congenita da deficit della 21- α-idrossilasi
4) Deficit della 17-beta-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 3

La Risposta corretta è la n°4

Deficit della 17-beta-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 3.

Perché:

Secondo la *Consensus* di Chicago del 2006, con la dizione Disordini dello Sviluppo Sessuale (DSS) si intendono tutte quelle condizioni congenite nelle quali il sesso cromosomico, gonadico o anatomico risulta non conforme rispetto agli usuali processi di sviluppo embrionario delle gonadi e/o dei genitali. Sono identificate tre categorie principali di DSS: quelli dovuti ad anomalie dei cromosomi sessuali, quelli associati al cariotipo 46,XY (Differenze dello sviluppo testicolare, Differenze della sintesi o dell'azione degli androgeni) e quelli associati al cariotipo 46,XX (Differenze dello sviluppo gonadico ovarico, Eccesso di androgeni).

Ci sono dati limitati sull'incidenza dei DSS; si stima che l'incidenza complessiva dei DSS sia di uno su 5.500: l'iperplasia surrenale congenita da deficit della 21-α-idrossilasi e la disgenesia gonadica mista sono le cause più comuni di genitali ambigui alla nascita e rappresentano circa il 50% di tutti i casi di ambiguità genitale nel periodo neonatale.

Alternativamente, i DSS si possono presentare con segni di virilizzazione, pubertà ritardata o amenorrea primaria nell'adolescenza o infertilità in età adulta.
Nella nostra paziente viene esclusa la Sindrome da Insensibilità agli Androgeni (dovuta a mutazioni a carico del gene che codifica per il recettore degli androgeni, AR) dato il risultato dell'analisi genetica a carico del gene AR. Inoltre in questo caso avremmo dovuto avere livelli più elevati di testosterone totale. Ricordiamo anche che la paziente presenta un notevole grado di irsutismo.
Si esclude la Sindrome di Rokitansky per il cariotipo 46,XY e non 46,XX come questa condizione richiede.
Si esclude l'iperplasia surrenale congenita da deficit della 21-α-idrossilasi sia per il cariotipo 46,XY che per il risultato del Test ACTH 250 mcg (17-OHProgesterone dopo stimolo con ACTH 250 mcg < 10 ng/ml).
Il Deficit della 17-beta-idrossisteroido deidrogenasi di tipo 3 viene trasmesso con modalità autosomica recessiva e rappresenta il più frequente dei 46,XY DSS da alterata sintesi del testosterone: tale deficit altera il passaggio critico da Δ4-androstenedione a testosterone e l'analisi molecolare del gene HSD17/B3 permette la diagnosi di certezza. Nella nostra paziente il basso rapporto Testosterone/Δ4-androstenedione (0,26) suggerisce pertanto la diagnosi di Deficit da 17-β-HSD3.

Sebbene l'esatta frequenza del deficit di 17β-HSD3 non sia nota, è stata descritta una diversa incidenza in rapporto alle varie popolazioni.
Alla nascita, i neonati presentano usualmente un fenotipo esterno femminile o modesta clitoridomegalia e fusione posteriore delle grandi labbra; i testicoli sono endo-addominali o a volte localizzati nelle grandi labbra; borsa vaginale perineale a fondo cieco. Date le caratteristiche fenotipiche, usualmente viene assegnato un sesso femminile. Sono assenti la prostata e le strutture Mülleriane.
Alla pubertà, nelle bambine non diagnosticate e con gonadi intatte, si ha usualmente una virilizzazione del fenotipo: crescita di peluria, abbassamento del timbro della voce, crescita delle masse muscolari di tipo maschile, incremento delle dimensioni del clitoride. La ginecomastia è variabile.

Biliografia di riferimento

1. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY, 13TH EDITION
2. S. Faisal Ahmed et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex developement (revised 2015). Clinical Endocrinology (2016) 84, 771-788
3. Kun Suk Kim et al. Disorder of Sex Development. The Korean Urological Association, 2012
4. Ieuan A. Hughes. Disorders of sex development: a new definition and classification. Best practice e reserch Clinical Endocrinology e Metabolism, Vol. 22, N° I, pp. 119-134, 2008
5. Bertelloni S., et al. 17β-Hydroxysteroid-dehydrogenase-3 deficiency: From pregnancy to adolescence. J. Endocrinol. Invest. 32: 666-670, 2009
6. C.A. Sullivan et al. 17-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: Identifying a rare cause of 46, XY female phenotype in adulthood. Journal of Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports 7 (2018) 5–7

AUTORE

Giulia Giusti
Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania. U.O.C. Endocrinologia ARNAS Garibaldi, Catania.
giustiausilua@gmail.com