

Un raro caso di ermafroditismo vero afferente i disordini dello sviluppo testicolare (Sindrome di De La Chapelle)

M. Ferrari¹, M. Bombonato¹, G. Margiotta¹, S. Cagnina¹, A. Pusterla¹, G. Asinaro², D. Massara³, G.F. Oppezzi⁴, A. Rivarossa⁵, R. Priotto⁶, M. Fortunato⁷, A. Puppo² e L. Gianotti¹

¹SC Endocrinologia Diabetologia Territoriale ASL CN1 Cuneo; ²SC Ginecologia e Ostetricia Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo; ³ Servizio Psicologia ASLTO5 Torino; ⁴SC Urologia Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo; ⁵SSD Chirurgia plastica Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo; ⁶SC Radiologia Ospedale Mondovì ASL CN1 Cuneo; ⁷SC Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo

INTRODUZIONE

La **sindrome di De La Chapelle** o disordine dello sviluppo testicolare 46, XX, è una rara forma di disturbo dello sviluppo sessuale caratterizzata da **fenotipo maschile con genotipo femminile**. Il 90% dei casi è causato dalla traslocazione del locus **SRY** sul cromosoma X e presenta fenotipo maschile caratterizzato da ipogonadismo ipergonadotropo, azoospermia, criptorchidismo e infertilità. Nel restante 10% la traslocazione SRY è assente e il fenotipo presenta variabili gradi di virilizzazione, ipospadia, criptorchidismo, sino a conclamati casi di ermafroditismo veri. I casi più complessi presentano una distribuzione geografica tipica, con oltre il 90% descritti nel continente africano.

PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO

Un paziente di 29 anni, migrato dalla Guinea, giungeva per la prima volta presso il nostro ambulatorio di endocrinologia generale per riscontro di ipertensione arteriosa durante una valutazione eseguita all'arrivo nel centro accoglienza.

Alla ricostruzione della storia clinica emergevano interventi di correzione di ginecomastia bilaterale e ipospadia, venivano riferite periodiche uretrorragie e algie addominali. Tali segni clinici inoltre avevano provocato una profonda sofferenza psicologica e un disagio personale che portava ad abbandono degli studi e ritiro sociale.

All'esame obiettivo: capezzoli ipertrofici e cicatrici mammarie; a livello scrotale sinistro palpabile una piccola formazione di consistenza dura di circa 6 ml di volume; il pene ipotrofico presentava ipospadia; caratteri sessuali secondari prepuberi, sviluppo pilifero assente, valori pressori di norma.

Il quadro ormonale è sintetizzato nella tabella sottostante; in figura 1 e 2 è riportato il quadro imaging

Ormone	Valore (rispetto al range di riferimento)
17-β estradiolo	146 pg/ml (↑)
Testosterone totale	0,22 ng/ml (↓)
SHBG	60,1 nmol/l (=)
Progesterone	12,31 ng/ml (↑)
17-OH progesterone	1,48 ng/ml (=)

Imaging: All'ecografia e RMN addome (**figura 1 e 2**) veniva descritta una formazione compatibile con utero fibromatoso, un ovaio destro e relativa salpinge in sede, assenza di gonadi pelviche controlateralmente, ove in sede scrotale, descritto un verosimile ovotestis.

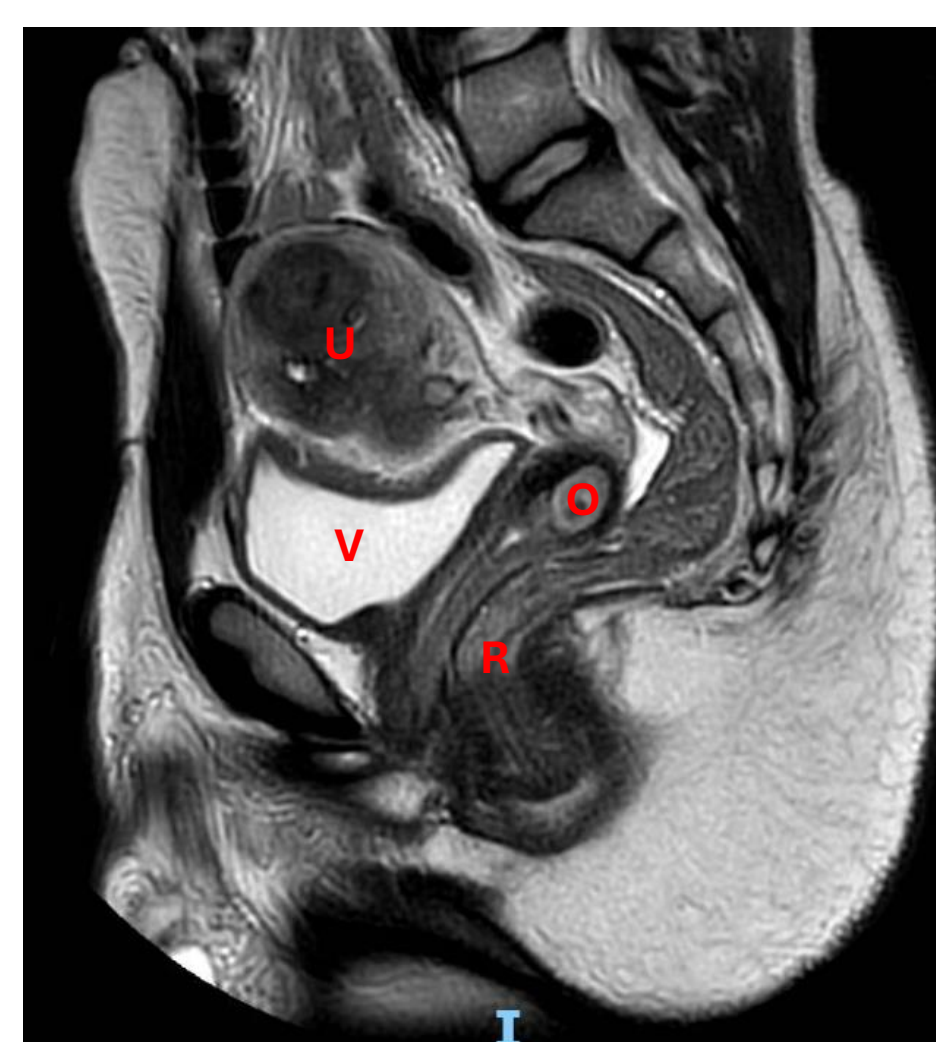


Figura 1: sezione sagittale. U=utero; V= vescica; R= retto; O=ovaio



Figura 2: sezione coronale. P= pene; OT= ovotestis

Analisi genetica: cariotipo XX, esame FISH negativo per traslocazione gene SRY. Ulteriori indagini genetiche (FISH su tessuto ovotestis sono tutt'ora in corso di esecuzione ed in attesa di esito

Previa valutazione psicologica che attestava l'identità maschile di genere, come percepito dal paziente, veniva proposto, accettato e condotto **l'intervento chirurgico** combinato ginecologico-urológico-plastico di **isterectomia, annessiectomia destra, asportazione formazione scrotale sinistra, posizionamento di protesi testicolari e ricostruzione bilaterale dei capezzoli**.

L'esame istologico (**figura 2 e 3**) descriveva:

- utero con cisti di Naboth
- a destra un ovaio con corpo luteo cistico-emorragico, corpi albicanti e follicoli cistici
- a sinistra una struttura anatomica ovoidale costituita da parenchima testicolare con presenza di tubuli costituiti prevalentemente da cellule di Sertoli, aspetti di iperplasia delle cellule di Leydig, diffusa fibrosi peritubulare con marcato ispessimento delle membrane basali tubulari ed area di struttura simil-rete testis in continuità con parenchima ovarico con corpo luteo cistico e follicolo cistico in rapporto a campo di struttura anatomica riferibile a tessuto del tipo dell'epididimo, compatibile con **ovotestis**

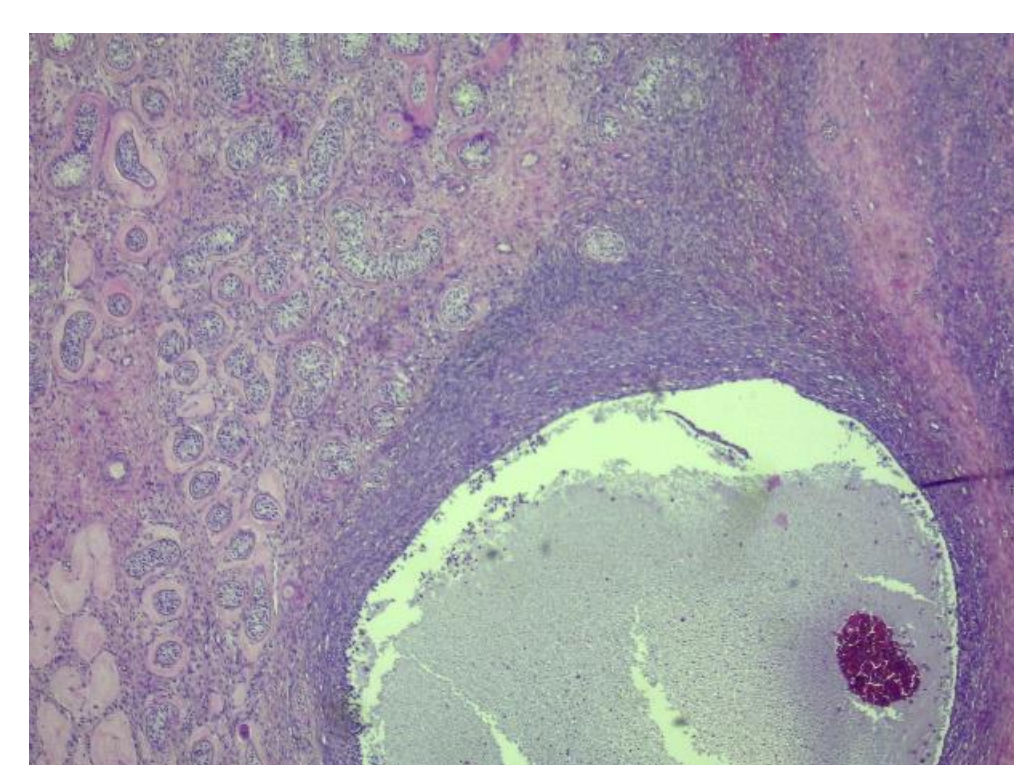


Figura 3: parenchima testicolare con tubuli dotati di membrane basali ialine ispessite in continuità con parenchima ovarico in cui si osserva un follicolo maturo

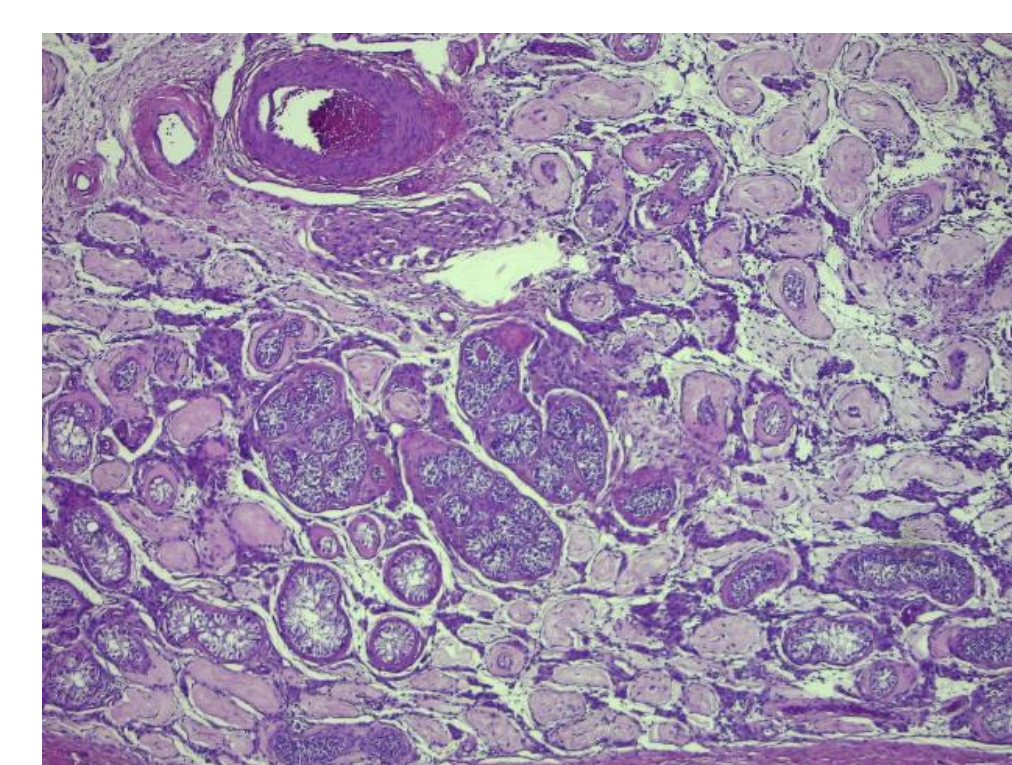


Figura 4: parenchima testicolare con riduzione del diametro tubulare, presenza prevalentemente di cellule di Sertoli, obliterazione di alcuni tubuli ed ispessimento ialino delle membrane basali

Il paziente ha espresso soddisfazione nei confronti dell'intervento chirurgico ed è stato successivamente avviato a terapia ormonale con testosterone gel 10 mg/die, da aumentare a 20 mg/die dopo una settimana.

A 3 mesi dall'intervento il paziente riferiva benessere soggettivo e miglioramento generale della condizione clinica.

Il dosaggio di testosterone totale (4 ng/ml) e il miglioramento dei valori di Hb (13,9 g/dl) e di HCT (41,8%) rispetto al pre-intervento (Hb intorno a 11 g/dl e HCT 33%) dimostravano un adeguato compenso di terapia sostitutiva.

CONCLUSIONI

Questo raro caso di disturbo dello sviluppo sessuale associato ad un cariotipo 46,XX, caratterizzato da genitali esterni atipici e vero ermafroditismo, associato ad un assetto ormonale femminile adulto, presenta la peculiarità di una percezione di genere maschile fortemente sostenuta dall'educazione e dal riconoscimento sociale in tale direzione. Il caso descritto conferma i dati della letteratura circa la distribuzione geografica e l'epidemiologia del disordine. Considerato l'impatto psicologico, personale e sociale ed anche il rischio oncologico gonadico associato, questi casi impongono una gestione integrata multidisciplinare e un adeguato follow-up nel tempo.