

Sindrome adrenogenitale ereditaria (Pseudoermafroditismo femminile)

Effetti della surrenectomia parziale

Prof. I. Gatto

Dott. A. La Grutta

Assistente e Libero Docente di Clinica Pediatrica

L'eccesso di produzione di steroidi androgeni corticosurrenali è responsabile dei quadri morbosi che vanno designati col termine di sindrome adrenogenitale, la quale può avere inizio durante la vita intrauterina o dopo la nascita prima della pubertà, può essere isosessuale (nei maschi), eterosessuale (nelle femmine).

La iperfunzione ad inizio intrauterino nel maschio determina la macrogenitosomia precoce con scarso sviluppo testicolare, nella femmina lo pseudoermafroditismo femminile.

Quando la iperfunzione inizia dopo la nascita prima della pubertà si determina la pseudopubertà precoce isosessuale nel maschio, eterosessuale con mascolinizzazione nella femmina.

Nelle femmine la differenza fra la sindrome adrenogenitale ad inizio intrauterino (pseudoermafroditismo) e quella ad inizio prepuberale (mascolinizzazione) risiede sostanzialmente nel fatto che nella prima forma le modificazioni degli organi sessuali sono già presenti alla nascita, mentre nella seconda forma si riscontra una configurazione vulvare normale con uretra e vagina separate.

Lo pseudoermafroditismo femminile è determinato nella vita intrauterina dall'azione di un eccesso di androgene surrenale (per iperplasia embrionale dei surreni) su un feto geneticamente femminile.

Tale azione si esplica sullo sviluppo del seno urogenitale dopo la X-XI settimana di vita intrauterina, quando la differenziazione del dotto genitale è completa e prima del quinto mese, perchè allora i normali rapporti fra uretra e vagina sono già costituiti.

L'eccessiva secrezione di androgene nell'embrione femminile determina lo sviluppo del seno urogenitale verso la linea maschile e lo sviluppo del tubercolo genitale in un fallo simile al pene anzichè al clitoride.

Per il resto l'apparato genitale si differenzia lungo la via femminile per cui si hanno ovaie, trombe, utero.

Le aperture vaginale ed uretrale non sono separate, ma sono costituite da un unico canale urogenitale, che si biforca a circa un centimetro al di sopra del meato in uretra e vagina.

Le grandi labbra carnose ed ipertrofiche sono simili ad uno scroto vuoto; all'unione delle grandi labbra vi è il fallo, già ipertrofico alla nascita, usualmente composto dai corpi cavernosi e che non contiene corpo spongioso ed uretra.

Le piccole labbra sono poco sviluppate. L'unica apertura esterna è l'orificio del seno urogenitale, che alle volte è più largo ed imbutiforme.

Questa descrizione corrisponde al tipo più frequentemente osservato ma si può osservare tutta una gamma di aspetti dei genitali esterni, che sono stati classificati in cinque tipi da Prader. Il tipo genitale è tanto più lontano dalla norma quanto più precocemente si è determinata nel periodo fetale la iperproduzione di androgene.

Per i singoli tipi Prader calcola l'inizio dell'abnorme sviluppo genitale come segue: tipo I dopo la 20^a settimana, tipo II attorno alla 16^a, tipo III attorno alla 14^a, tipo IV attorno alla 12^a, tipo V fra la 10^a e la 11^a. La forma più frequentemente descritta corrisponde ai tipi III e IV.

I soggetti affetti da pseudoermafroditismo femminile si accrescono più rapidamente del normale e mostrano stato di ossificazione di età ulteriore. Ma la precoce chiusura delle cartilagini di accrescimento determina la fine di esso prima che sia raggiunta l'età adulta, per cui questi soggetti raggiungono in definitiva stature inferiori alla norma.

I peli del pube compaiono a due-quattro anni ed all'adolescenza le pazienti appaiono chiaramente virilizzate (marcato sviluppo muscolare, voce profonda, laringe largo, irsutismo).

Anche le forme corporee sono di tipo maschile con marcato sviluppo delle masse muscolari.

In contrasto con la precoce comparsa dei caratteri sessuali secondari si ha un arresto dello sviluppo delle gonadi, perchè l'eccesso di androgeni corticosurrenali ostacola la produzione della gonatropina ipofisaria.

Il reperto istologico dei surreni mostra evidente iperplasia della zona reticolare.

La sindrome adrenogenitale congenita è sempre dovuta ad iperplasia, quella ad inizio prepuberale può essere dovuta ad iperplasia o tumore (adenoma, carcinoma).

In alcuni casi di sindrome adrenogenitale possono essere riscontrati sintomi che denotano l'interessamento delle altre funzioni corticosurrenali sia nel senso della iperfunzione sia in senso opposto.

La coesistenza di iperproduzione di androgene e di ormone glicoattivo si osserva frequentemente nelle forme di sindrome adrenogenitale ad inizio prepuberale.

La iperproduzione di androgene e la ipoprodotzione di ormone mineraloattivo (sindrome corticale mista) possono coesistere nei casi di iperproduzione di androgene ad inizio intrauterino o prepuberale in entrambi i sessi.

Lo studio delle famiglie con figli affetti da iperplasia corticosurrenale congenita

ha fatto rilevare la notevole incidenza familiare, manifestandosi la malattia nelle femmine come pseudoermafroditismo, negli uomini come macrogenitosomia precoce.

La malattia non si rileva nelle generazioni precedenti ed i genitori appaiono del tutto sani, senza alcuna evidenza di disturbi ormonici ed il decorso delle gravidanze relative ai figli ammalati ha decorso normale (Wilkins).

Knudson sottopose ad indagine statistica 34 famiglie (8 di osservazione personale) fino allora pubblicate nelle quali si erano verificati 32 casi di malattia surrenale mista (iperplasia dei surreni, pseudoermafroditismo o precocità sessuale, insufficienza corticosurrenale). Lo studio di questo materiale nel quale alla iperfunzione dell'ormone androgene si associava la deficienza di quello mineraloattivo dimostrò che le percentuali di figli ammalati rispetto ai sani corrispondevano con buona probabilità alle percentuali aspettate per un gene recessivo.

Bentinck e coll. studiarono 54 casi raccolti nella letteratura, richiamarono l'attenzione sulla notevole familiarità della malattia, essendo sani i genitori, rilevarono la consanguineità dei genitori in alcune famiglie e sospettarono che la malattia fosse controllata da un gene recessivo raro.

Gli Autori sottolinearono la maggiore frequenza della malattia nel sesso femminile. Di questa prevalenza potrebbe essere responsabile da una parte la maggiore evidenza della anomalia quando essa si presenta come pseudoermafroditismo femminile e quindi la più facile diagnosi esatta, dall'altra la maggiore incidenza nei maschi della insufficienza corticosurrenale postnatale nelle forme miste con deficienza di ormone mineraloattivo, potendo questi soggetti morire nei primi periodi della vita senza che venga posta la diagnosi esatta.

Baroldi e Carletti hanno descritto la malattia in due gemelle venute a morte in 17^a giornata di vita per insufficienza surrenale.

In un più recente studio di Childs e coll. è stato preso in esame il comportamento di 56 famiglie. È risultato che la malattia non fu mai riscontrata nei genitori, ascendenti e collaterali e che lo studio statistico a mezzo del metodo di correzione di Hogben dimostrava che il numero dei figli ammalati rispetto ai sani corrispondeva a quello sospettato per una malattia controllata da un gene recessivo.

Gli AA. hanno calcolato che la malattia è presente nel Maryland in 1 su 67.000 nascite e che la frequenza del gene è di 0,0039, per cui si può ritenere che nella popolazione vi sia 1 eterozigote su 128 individui.

Proseguendo le loro ricerche i suddetti AA. si sono occupati della possibilità di svelare i portatori della anomalia allo stato eterozigotico, che come abbiamo detto sono del tutto sani. L'impostazione degli esperimenti fu fondata sulle seguenti acquisizioni, per le quali poteva ritenersi: che il primo difetto metabolico nella iperplasia surrenale virilizzante (sindrome adrenogenitale) fosse, secondo Failer, la incapacità di convertire il 17 alfa idrossi-progesterone nel composto F di Kendal (idro cortisone), che il pregnanetriolo è un metabolite del 17 idrossiprogestosterone (Bongiovanni e coll.), che il 3 alfa-17 alfa-20 alfa pregnanetriolo è lo steroide che si trova in maggiore quantità nelle urine degli ammalati di cui ci occupiamo (Wilkins e coll., Bongiovanni e coll.) e che la somministrazione di ACTH aumenta l'eliminazione di

pregnanetriolo in questi stessi ammalati, aumenta dunque il blocco metabolico su detto. Childs e coll. pensarono di studiare l'eliminazione del pregnanetriolo negli eterozigoti in seguito a somministrazione di ACTH in confronto con i normali nell'intento di riuscire a svelare l'esistenza del più lieve grado di quella alterazione, che negli omozigoti, per la doppia dose del carattere morboso, determina poi la più grave alterazione metabolica responsabile della malattia manifesta.

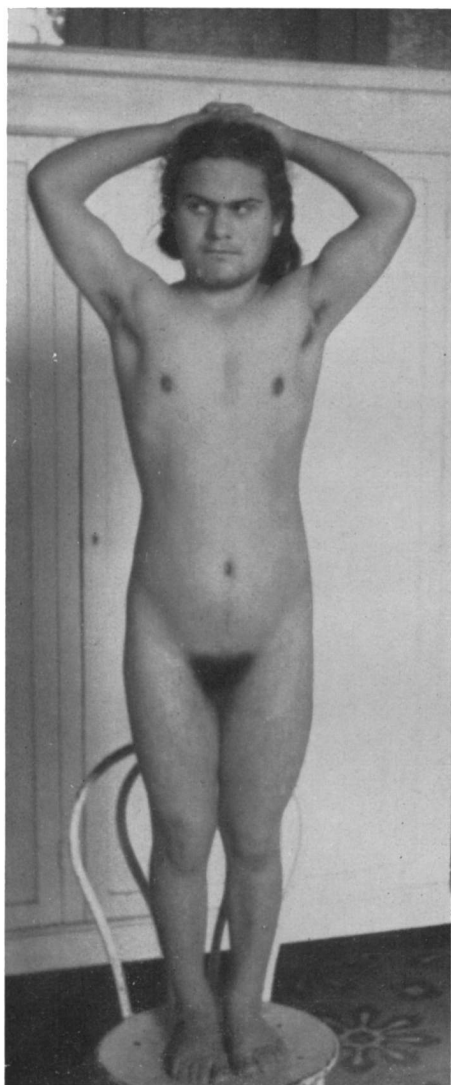


Fig. 1

In queste ricerche risultò che in seguito a somministrazione di ACTH in 20 genitori di ammalati affetti da iperplasia surrenale virilizzante l'aumento della eliminazione di pregnanetriolo nelle urine fu maggiore che nei soggetti normali. La differenza, sebbene non molto elevata, fu statisticamente significativa. Anche in base a queste ricerche gli AA. conclusero che la malattia in discussione è controllata da un gene autosomico recessivo.

Tutte le ricerche su esposte, che hanno avvalorato la natura ereditaria della malattia, hanno indotto Prader ed includere anche nella denominazione il termine di ereditaria, definendola *sindrome adrenogenitale congenita ereditaria*.

Due casi studiati nella Clinica Pediatrica di Palermo ci danno occasione per discutere alcuni risultati delle ricerche metaboliche ed ormonali e di valutare l'effetto terapeutico della surrenectomia parziale.

CASO I

R. CALOGERA di anni 11 da Agrigento (fig. 1).
Entra nella Clinica Pediatrica di Palermo il 15/1/1950.

Gentilizio tarato per malattie nervose: la nonna paterna soffre di attacchi convulsivi diagnosticati come epilessia. Il padre è morto 4 anni fa per malattia cardiaca. La madre è vivente ed apparentemente sana, ha avuto tre gravidanze condotte a termine e seguite da parto fisiologico. Un

fratellino è morto all'età di sette mesi per malattia acuta, l'altra sorella dell'inferma è il nostro caso II.

Primi denti e passi in epoca normale, prime parole a due anni.

Sin dalla nascita l'inferma ha presentato un esagerato sviluppo del clitoride, che è gradualmente aumentato di volume fino a raggiungere quello di un piccolo pene.

All'età di tre anni fu notata la comparsa dei primi peli al pube, che rapidamente sono diventati folti fino a raggiungere l'aspetto proprio di un adulto. All'età di cinque anni si è notata la comparsa dei primi peli ai cavi ascellari ed a nove anni la comparsa dei peli alla faccia. Questi ultimi sono diventati così folti che da circa un anno l'inferma è stata costretta a radersi ogni due giorni.

La madre ha notato negli ultimi anni che l'inferma ha presentato accessi caratterizzati da tremore e senso di paura e di costrizione alla gola.

E. O. — Aspetto della faccia di tipo maschile, presenza di acne. L'inferma è costretta a radersi ogni due giorni, se tralascia presenta folta barba (fig. 2). L'accrescimento corporeo staturale è normale ma le proporzioni del corpo sono quelle di un maschio adulto con notevole sviluppo muscolare.

Presenza di peli folti come in un maschio adulto ai cavi ascellari ed al pube. I genitali sono caratterizzati dalla presenza di piccolo fallo senza meato urinario (fig. 3). Alla base del fallo si nota una apertura imbutiforme dal quale fuoriesce l'urina.

Grandi labbra molto sviluppate rassomigliano ad uno scroto.

Pannicolo adiposo scarso, micropoliadenia generalizzata. Muscoli notevolmente sviluppati. Scheletro normalmente accresciuto.

Voce di timbro maschile. Sviluppo psichico valutato con i tests di Binet e Simon corrispondentemente a quello di sette anni.

T. 36,8, P. 98, R. 26.

Nulla degno di nota all'apparato cardiovascolare e respiratorio ed al sistema nervoso. Pressione arteriosa massima 100 mm Hg, minima 60.

Esami del sangue: Hb (Sahli) 100. Globuli rossi 4.480.000. Leucociti 8.300. Neutrofili 62, Linfociti 33, Monociti 5.

Volume eritrocitario μ^3 92.

Proteinemia (Howe)

Proteine totali gr 5,165%

Albumina gr 2,995%

Euglobulina gr 0,271%

Pseudoglobulina I gr 0,977

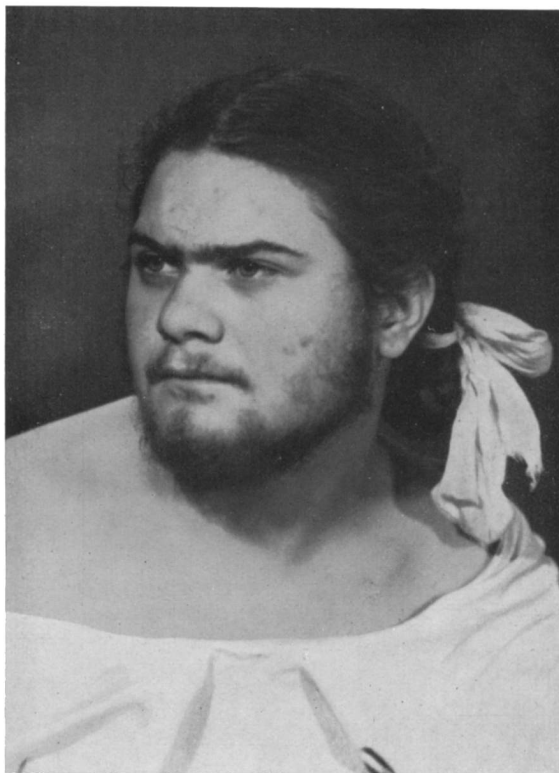


Fig. 2

Pseudoglobulina II gr 0,434%
 Globuline totali gr 1,682%
 Fibrinogeno gr 0,488%

N residuo gr 0,067%
 Indice Albumina-Globuline 1,78

Cl. (Rappaport) del sangue totale mg 280,45; del plasma mg 347,9; dei globuli rossi mg 166,85; Na (Rourke) mg 303,00; K (Rappaport) mg 26,34; Ca (Rappaport) mg 8,5; P (Siwe) mg 5,0. Fosfatasi alcalina (Jenner Kay) 10 U.

Colesterina (Schoenheimer e Sperry) totale mg 106; combinata mg 81; libera mg 25.

Glicemia (Hagedorn-Jensen) gr 1,04‰.

Le curve glicemiche da carico di glucosio e da adrenalina hanno avuto decorso normale.

Curva glicemica dopo somministrazione di 11 U. di insulina.

Glicemia basale 1,04‰ - dopo 15' 0,99‰ - dopo 30' 0,70‰ - dopo 60' 0,55‰ - dopo 90' 0,55‰ - dopo 120' 0,59‰ - dopo 180' 0,68‰.

Metabolismo basale + 1; azione dinamico-specifica degli alimenti (dopo ingestione di gr 120 di carne lessa) + 23.

Esame delle urine. Peso specifico 1020. Reazione acida. Albumina tracce minime. Glucosio, acetone, pigmenti biliari assenti. Sedimento microscopico: rari leucociti.

Prova di Robison-Power-Kepler: A = 16,72.

17-chetosteroidi urinari (Holtorff-Koch) mg 18.16 pro die.

Dati antropometrici:

Peso Kg 41 + 40
 Statura cm 135 + 2
 Arto inferiore cm 55,5 — 9
 Circonferenza toracica cm 75,5 + 20

Bisiliaca cm 24 + 11
 Circonferenza cranica cm 53 + 0
 Indice di Manouvrier 0,69 (normale 0,83).

Esame radiologico dello scheletro

Mano: sono presenti gli otto nuclei delle ossa del carpo. Linee di accrescimento dei metacarpi, delle falangi e dell'epifisi del radio e dell'ulna saldate (fig. 4).

Ginocchio: linee di accrescimento del femore, radio ed ulna già saldate (fig. 5).



Fig. 3

Pielografia discendente: Le pelvi appaiono normali; la sinistra tra la 12^a vertebra toracica e la 1^a lombare, la destra a livello della 1^a lombare.

Il giorno 10/4/50 viene sottoposta ad intervento chirurgico (Operatore prof. P. Leone).



Fig. 4

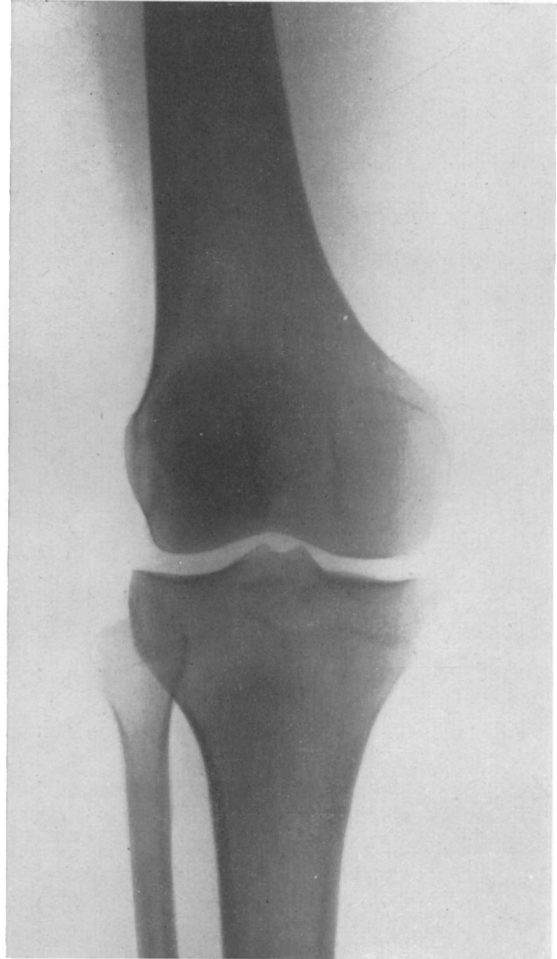


Fig. 5

L'esplorazione chirurgica delle surrenali mise in evidenza che il surrene sinistro era di volume circa quattro volte superiore al normale; il surrene destro era di volume normale. Si procedette all'amputazione di $\frac{1}{3}$ di entrambi i surreni.

Esame istologico delle biopsie surrenali

Surrene destro: I tre strati della corteccia surrenale sono visibili però è da rilevare che sia lo strato glomerulare che il fascicolare sono meno spessi che di norma. Essi hanno normale contenuto di sostanze lipoidee. Lo strato reticolare invece è nettamente più spesso

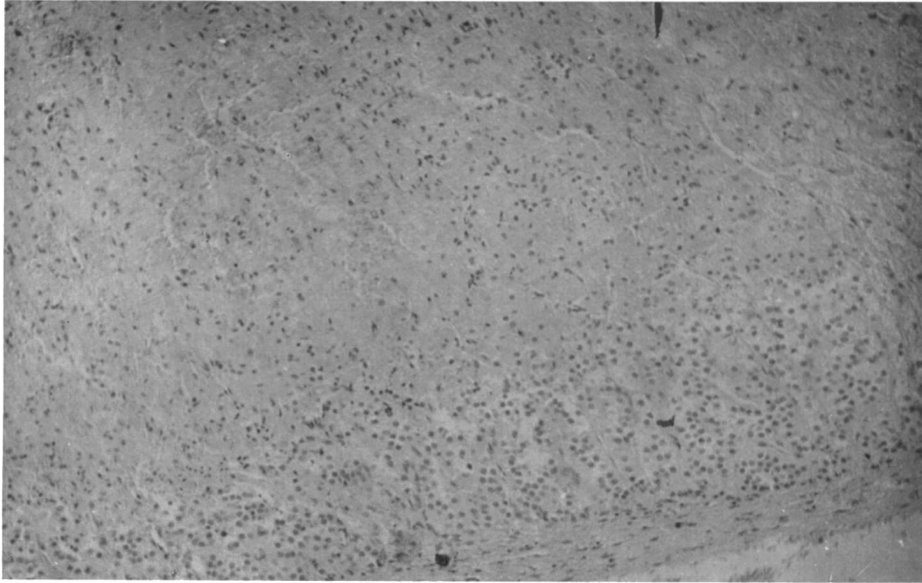


Fig. 6

che in condizioni normali, è composto da cellule piuttosto grosse eosinofile, granulose, prive di goccioline lipoidee e di pigmento. Si osservano, a tratti, uno scarso numero di altre cellule più piccole, con protoplasma più compatto e nucleo più piccolo. Nulla da rilevare alla midollare.

Surrene sinistro: È costituito in grande prevalenza dallo strato reticolare, gli strati fascicolare e glomerulare, solo a tratti, sono nettamente visibili (fig. 6).

L'aspetto morfologico dello strato reticolare è sovrapponibile a quello del surrene destro. 25/IV/950. 17-chetosteroidi urinari mg 9,07 pro die.

29/XI/950. Si nota un certo cambiamento del timbro della voce e delle tendenze affettive verso il tipo femminile.

Esame del sangue:

Proteinemia (Howe).

Proteine totali	gr 7,368%	Globuline	gr 2,875%
Albumina	gr 4,062%	Fibrinogeno	gr 0,431%
Euglobulina	gr 0,544%	N residuo	gr 0,0448
Pseudoglobulina I	gr 1,137%	Indice Albumina-Globuline	1,41
Pseudoglobulina II	gr 1,194%		

Decorso delle curve glicemiche da carico di glucosio, da adrenalina e da insulina: normali.

Curva da insulina (11 U).

Glicemia basale	gr	0,86‰	Dopo 90'	0,61‰
Dopo 15'		0,82‰	Dopo 120'	0,66‰
Dopo 30'		0,72‰	Dopo 150'	1,39‰
Dopo 60'		0,68‰	Dopo 180'	1,27‰

Cl. del sangue mg 280,45, globulare mg 177,50, plasmatico mg 367,9 11-ossicorticoidi urinari (steroidi formaldeidogeni (Dangaday e coll.) mmgr 1,76 pro die.

17-chetosteroidi urinari: mg 12,87 pro die.

2/II/1952 (anni 13). 17-chetosteroidi urinari mg 25,21 pro die.

Gonadotropine urinarie: 1-2 U ratto pro die (dosaggio eseguito dal dott. Donini dell'Istituto Sersono).

Dati antropometrici

Peso	Kg	45 + 30	Bisiliaca	cm	24 — 2
Statura	cm	136,5 — 5	Circonferenza cranica	cm	55,5 + 3
Arto inferiore	cm	55,7 — 13	Indice di Manouvrier		0,68 (normale 0,80).
Circonferenza toracica	cm	82 + 18			

Nel mese di giugno 1952 si presentò il menarca.

CASO II

R. GIOVANNA (fig. 7) nata il 17/X/1944 di anni 5, 3/12. Sorella del caso I. Entra in clinica il 15/1/1950.

Primi denti e primi passi in epoca normale, prime parole a 18 mesi.

Fin dalla nascita ha presentato esagerato sviluppo del clitoride, che è gradualmente aumentato di volume fino a raggiungere le proporzioni attuali. All'età di tre anni sono comparsi peli al pube, che si sono poi gradualmente infoltiti.

E. O. — Presenza di pelurie ben evidente al labbro superiore (fig. 8).

Accrescimento corporeo superiore alla norma. Sistema muscolare ben sviluppato.

Presenza di fallo di dimensioni considerevoli senza meato urinario; alla sua base si nota apertura imbutiforme dalla quale fuoriesce l'urina. Grandi labbra sviluppate come due emisroti vuoti. Piccole labbra assenti. Presenza di ciuffo di peli al pube, scarsi attorno all'orificio anale (fig. 9 e 10).

Pannicolo adiposo scarso. Micropoliadenia periferica generalizzata. Muscoli notevolmente sviluppati. Scheletro normalmente accresciuto.

Sviluppo psichico valutato con i tests di Binet e Simon corrisponde a quello di 4 anni.

Temperatura 36,8, Polso 80, Respiro 24.

Nulla degno di nota agli esami dell'apparato circolatorio, respiratorio e del sistema nervoso.

Pressione arteriosa massima 98 mm Hg, minima 60.

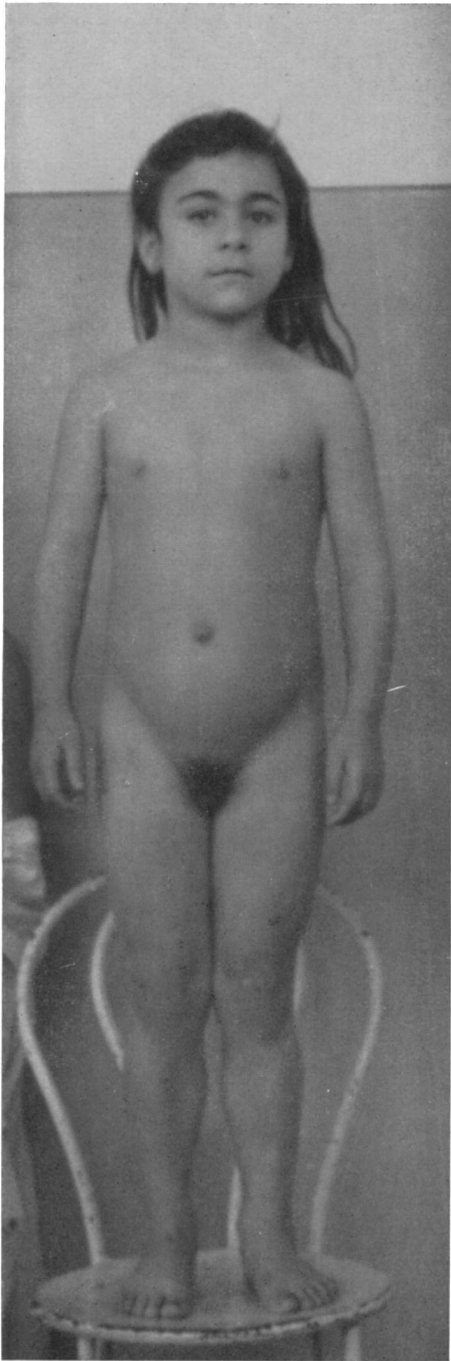


Fig. 7



Fig. 8

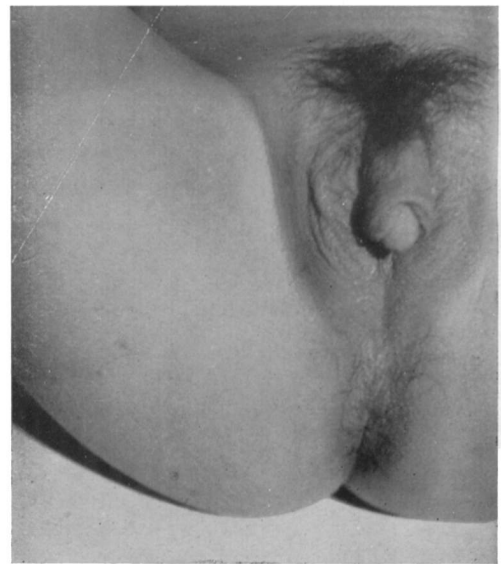


Fig. 9

Esami del sangue :

Hb (Sahli) 82%. Globuli rossi 4.170.000, Leucociti 7.900, Neutrofilii 35, Linfociti 61, Monociti 5. Volume eritrocitario medio μ^3 95.

Proteinemia (Howe).

Proteine totali	gr 5,615%	Globuline totali	gr 1,843
Albumina	gr 3,607%	Fibrinogeno	gr 0,165
Euglobulina	gr 0,830%	N residuo	gr 0,0564
Pseudoglobulina I	gr 0,742%	Indice Albumina-Globuline	1,95
Pseudoglobulina II	gr 0,261%		

Cloro del sangue totale mg 291,1; del plasma mg 347,9; dei globuli rossi mg 145,55.

Na mg 286; K mg 24,14; Ca mg 9; P mg 5,6. Fosfatasi alcalina 16,1.

Colesterina totale mg 115; combinata mg 82, libera mg 32.

Glicemia gr 0,90‰.

Curve glicemiche da carico di glucosio e da adrenalina normali.

Curva glicemica dopo somministrazione di 6,5 U di insulina:

Glicemia basale gr 0,95‰ - dopo 15' 0,75‰ - dopo 30' 0,50‰ - dopo 60' 0,55‰ - dopo 90' 0,55‰ - dopo 120' 0,48‰ - dopo 180' 0,45‰.

Metabolismo basale — 5. Azione dinamico-specifica degli alimenti (dopo ingestione di 75 gr. di carne lessa) + 24.

Esame delle urine: Peso specifico 1022. Reazione acida. Albumina tracce minime. Glucosio, acetone, pigmenti biliari: assenti.

Sedimento: rari leucociti.

Prova di Robison-Power-Kepler $A = 6,82$.

17-chetosteroidi urinari mg 13,48 pro die.

Gonadropine urinarie: 7 U. ratto pro die (dosaggio seguito dal dott. Donini dell'Istituto Serono).

Dati antropometrici:

Peso	Kg 25,100 + 42	bisiliaca	cm 21 + 21
Statura	cm 115,5 + 12	circonferenza cranica	cm 49,5 — 2
Arto inferiore	cm 48,2 + 8	Indice di Manouvrier	0,71 (normale 0,75).
Circonferenza toracica	cm 65 + 20		

Esame radiologico dello scheletro:

Mano: sono presenti gli otto nuclei di ossificazione del carpo; le linee di accrescimento dei metacarpi, delle falangi e della epifisi distali del radio e dell'ulna sono ancora aperte (fig. 11).

Ginocchio: Le linee di accrescimento del femore, tibia e perone sono ancora aperte (fig. 12).



Fig. 10



Fig. 11

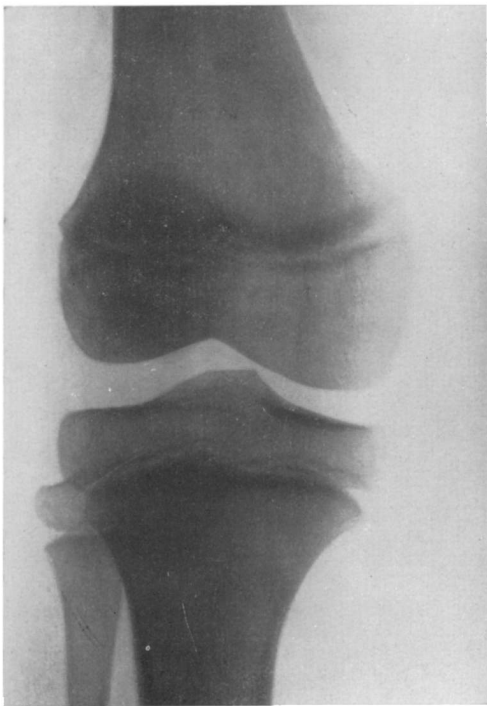


Fig. 12

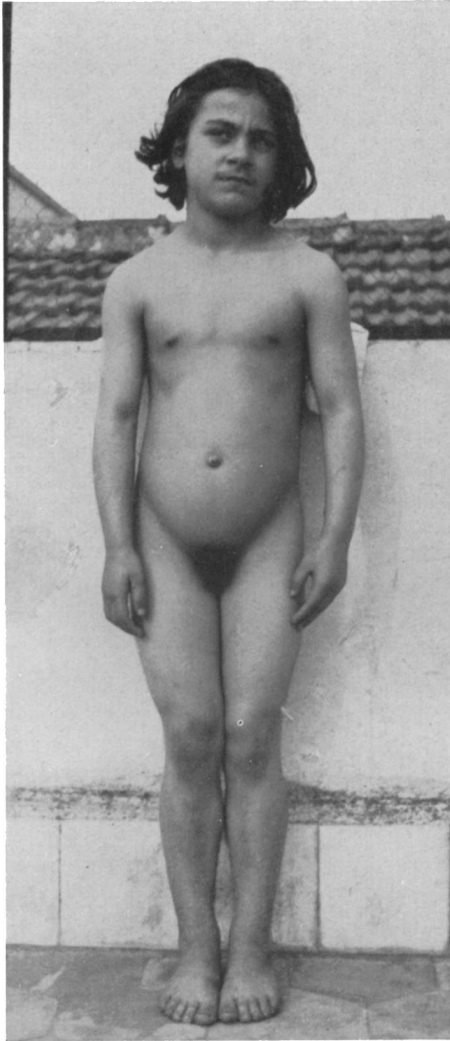


Fig. 13

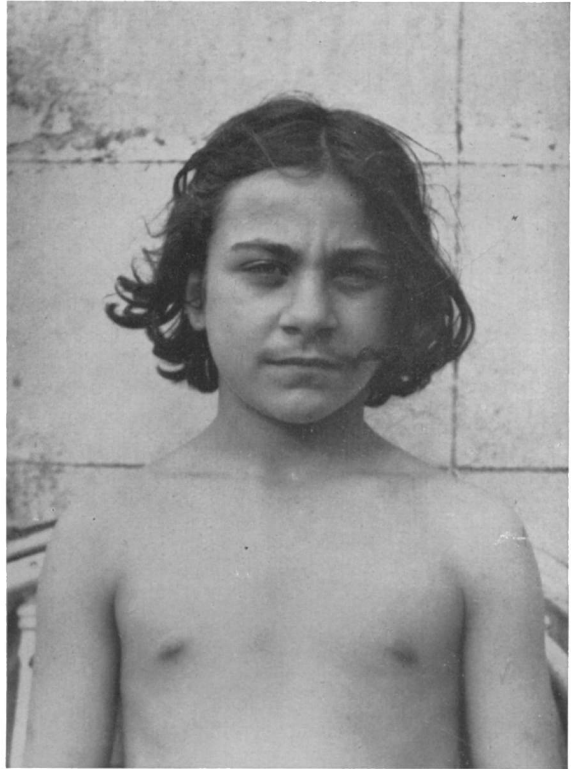


Fig. 14



Fig. 15

Pielografia discendente: Le pelvi appaiono normali a livello fra la 12^a vertebra dorsale e la 1^a lombare.

12/3/1957 - Anni 7, 5/12 (fig. 13). Aspetto della faccia a tipo maschile. Presenza evidente di baffi (fig. 14). Marcato sviluppo delle masse muscolari. Il pube è ricoperto da folti peli, che si notano anche molto evidenti attorno all'orificio anale (fig. 15).

Esame radiografico dello scheletro - Rispetto al reperto del 15/1/50 si nota la saldatura della linea di accrescimento del femore (fig. 16 e 17).



Fig. 16

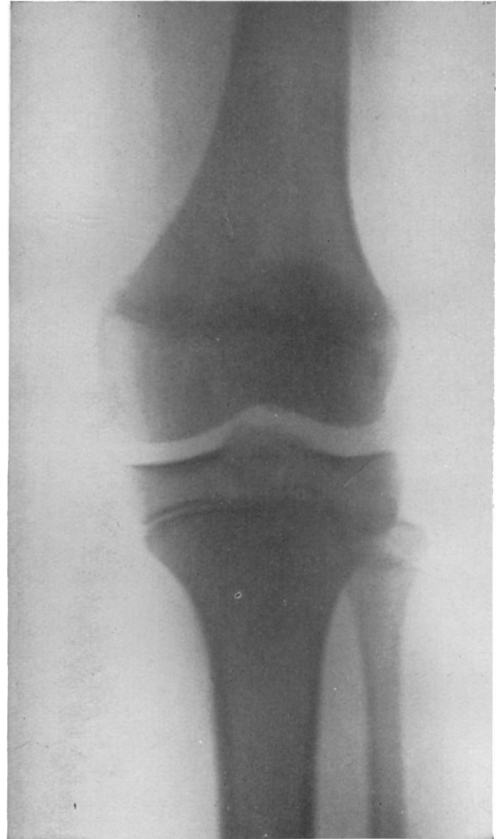


Fig. 17

Dati antropometrici:

Peso	Kg	34,4	+ 38	Bisiliaca	cm	23	+ 18
Statura	cm	134	+ 14	Circonferenza cranica	cm	54	+ 5
Arto inferiore	cm	58,5	+ 10	Indice di Manouvrier		0,76	(normale 0,77).
Circonferenza toracica	cm	71,6	+ 22				

La sindrome osservata nelle due sorelle è stata essenzialmente caratterizzata da anomalie dei genitali esterni, rilevabili già alla nascita (presenza di piccolo fallo privo di meato urinario, apertura urogenitale unica imbutiforme al disotto di esso, grandi labbra rilevate, scrotiformi, vuote). Tale aspetto dei genitali è il più frequentemente osservato nella sindrome adrenogenitale nei soggetti di sesso femminile. Esso denota l'inizio della eccessiva secrezione di androgene surrenale attorno alla 13^a settimana di vita intrauterina (Prader, Bierich). Alle alterazioni dei genitali esterni nei nostri casi in proseguito dello sviluppo si aggiunsero altri segni evidenti di mascolinizzazione precoce (comparsa di abbondanti peli al pube, alle ascelle ed alla faccia). Tutti i sintomi osservati depongono per l'esistenza di una precoce ed eccessiva produzione di ormone androgene, che abbia determinato già nella vita intrauterina l'orientamento in senso maschile dei genitali esterni e poi nella stessa direzione la comparsa dei caratteri sessuali secondari.

Tale comportamento è proprio della sindrome adrenogenitale con pseudopubertà precoce eterosessuale, cioè della virilizzazione ormonica ad inizio intrauterino di un individuo geneticamente femminile.

Pertanto già chiaramente poteva porsi diagnosi di pseudoermafroditismo femminile da iperplasia congenita delle surrenali. Verso la diagnosi di iperplasia indirizzava la comparsa congenita e familiare, perchè è noto che le sindromi simili da tumori surrenali si iniziano sempre dopo la nascita e quindi determinano pseudopubertà precoce eterosessuale, ma non lo pseudoermafroditismo, lo stesso vale per i rari casi di arrenoblastomi ovarici.

Lo studio clinico e le indagini metaboliche, anche dei cataboliti ormonali, ci ha permesso di riconoscere tutti i sintomi, che sono determinati dalla iperproduzione di ormone androgene.

Oltre alla precoce comparsa di acne e di peli (la prima delle nostre inferme all'età di 11 anni era costretta a radersi ogni due giorni), anche il comportamento dello sviluppo ne era caratteristico.

Infatti nelle sorelle R. si ebbe un rapido accrescimento staturale (proinotrofia di Rössle), seguito poi da rallentamento. Il comportamento della statura risulta chiaramente comparando i dati antropometrici raccolti in entrambi i soggetti. Infatti mentre in età di 7 anni (Giovanna) si notava una eccedenza della statura del 14%, ad 11 anni (Calogera) essa si era già ridotta al 2%, a 13 anni (Calogera) la statura al contrario era diventata deficiaria del 5%.

Tale azione dell'androgene è ancora avvalorata dal comportamento dell'accrescimento delle proporzioni e caratterizzata dal più marcato ritardo di accrescimento a carico degli arti.

L'indice di Manouvrier infatti, che poteva ritenersi normale fino all'età di 7 anni, appariva chiaramente inferiore dall'età di 11 anni in su, ed al 13^o anno si rilevava la deficienza della bisiliaca che denotava il marcato orientamento al tipo maschile dello scheletro.

Lo sviluppo scheletrico presentava i segni di una accelerata maturazione per precoce e più avanzato sviluppo dei nuclei di ossificazione del carpo, ma anche di

una precoce fine delle possibilità di accrescimento, fenomeno già presente ad 11 anni (Giovanna).

L'esagerata produzione di androgene spiegava l'eccessivo sviluppo muscolare che determinò il cosiddetto *tipo di ercole infantile*, ed anche il timbro della voce a tipo maschile. La documentazione dell'eccesso di ormone androgene ci venne poi fornita dall'eccessiva eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi, che nei due soggetti al momento della prima osservazione ammontava rispettivamente a 18, 16 e 13, 48 mg pro die.

L'esattezza della diagnosi venne poi in modo assoluto confermata dalla esplorazione chirurgica delle surrenali e dal reperto biptico del caso primo. Infatti si documentò l'eccessivo sviluppo della surrenale destra (circa 4 volte maggiore del normale) ed il reperto istologico di una notevole iperplasia dello strato reticolare, il quale si ritiene deputato alla produzione di ormone androgene.

È ben noto che nelle ipertrofie corticali surrenali che decorrono con iperproduzione di androgene possa coesistere interessamento degli altri due ormoni (glicoattivo e mineraloattivo) in vario senso.

I risultati del biochimismo ematico, malgrado non fossero rilevabili sintomi clinici riferibili ad alterata produzione dei due ormoni, ne dimostrarono la esistenza.

Infatti i bassi valori di Na e gli alti valori di K e di N residuo rilevati nel siero svelavano l'esistenza di ipoprodotto di ormone mineraloattivo; la marcata sensibilità della curva glicemica all'insulina indicava la ipoprodotto di ormone glicoattivo.

Il primo soggetto (Calogera) fu sottoposto all'amputazione di $\frac{1}{3}$ di entrambe le surrenali.

Non si ritenne opportuno determinare una maggiore riduzione del tessuto surrenale perchè, come abbiamo detto, gli esami del ricambio deponessero per una ipofunzione dell'ormone mineraloattivo, e pertanto una cospicua riduzione del tessuto sarebbe potuta riuscire pregiudizievole per la vita dell'inferma.

Le modificazioni ottenute in seguito all'intervento dimostrarono chiaramente in primo tempo una riduzione di produzione di ormone androgene, documentata dalla minore eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e manifestatasi con una meno rapida crescita della barba ed una certa femminilizzazione del timbro della voce e delle tendenze affettive. Contemporaneamente il comportamento della glicemia da insulina, che divenne normale e la eliminazione degli 11-ossicorticoidi urinari, che si dimostrò di grado lievemente superiore alla norma deponessero per una migliore increzione di ormone glicoattivo.

La riduzione della increzione di androgene si dimostrò però transitoria, perchè i valori di 17-chetosteroidi eliminati con le urine a due anni di distanza dall'intervento risultarono superiori a quelli rilevati prima dell'atto operativo.

Dopo l'intervento si ottenne anche la normalizzazione del quadro proteico del siero di sangue, che prima aveva mostrato ipoproteinemia.

Dopo due anni dall'intervento si presentò il menarca (la ricerca delle gonatropine urinarie eseguita 4 mesi prima aveva dimostrato una eliminazione urinaria pro die di 1-2 U ratto).

Complessivamente valutati i risultati della surrenectomia parziale ottenuti nella nostra paziente possono ritenersi molto modesti e niente affatto paragonabili a quelli ottenuti con la cura cortisonica (Wilkins e coll., Prader, Decourt e coll. Bastenil e coll., Armstrong, Carletti) ed in complesso paragonabili a quelli ottenuti da Bayer e Spiegelhoff in seguito ad adrenalectomia unilaterale e successiva emiadrenalectomia dell'altro lato.

I reperti osservati nelle nostre pazienti ci inducono ad inquadrarli in quella che si ritiene sia la patogenesi della sindrome adrenogenitale. Abbiamo già detto che le indagini sul dosaggio nel sangue e nelle urine degli steroidi surrenali hanno indotto a ritenere che la prima alterazione non sia la iperproduzione di androgene, ma la mancata sintesi dei glicocorticoidi (Prader). Infatti i 17-idrossicorticoidi ed i singoli metaboliti del cortisol (idrocortisone) sono stati trovati scarsi nel sangue e nelle urine mentre l'ACTH, è normale (Bongiovanni e coll., Kelley e coll.).

Poichè l'ormone glicoattivo ostacola la produzione di ACTH, quest'ultimo viene prodotto in eccesso ogni qual volta il primo ormone è deficiente. A questo eccesso di ACTH la corteccia, che non può produrre ormone glicoattivo, reagisce con una eccessiva produzione di androgene.

L'eccesso di androgene ostacola la produzione di gonadotropine per cui nei casi classici le gonadi non raggiungono la maturità sessuale.

I risultati delle nostre indagini non si inquadrano completamente nella teoria patogenetica suesposta. Infatti prima dell'intervento in verità si ottenne un comportamento della glicemia da insulina, che deponava a favore di una deficiente increzione di ormone glicoattivo, ma la riduzione di volume delle surrenali, determinata dall'intervento, normalizzò il decorso della glicemia da insulina, fatto che deponava per una migliore produzione di ormone glicoattivo, avvalorato dal comportamento della escrezione degli 11-ossicorticoidi.

Riesce non facile ritenere che una riduzione della sostanza produttrice di ormoni possa determinare un aumento dell'ormone increto, nel nostro caso il glicoattivo.

I risultati della eliminazione urinaria di gonadotropine nei nostri soggetti (nel primo 1-2 U ratto e nel secondo 7-8 U ratto pro die), valori che non sono inferiori a quelli normali per l'età delle nostre malate, ben dimostrano che l'assenza di gonadotropine urinarie riscontrata da alcuni ricercatori non è un fenomeno che si determina in tutti i casi, infatti le ricerche di Lelong e coll., Seckel, Escamilla, citati da dell'Acqua, e quelli più recenti di Decourt e coll. e di Carletti hanno dimostrato, che nei soggetti da loro esaminati si rinveniva normale od aumentato contenuto di gonadotropine.

La reale produzione di gonadotropine dei nostri soggetti venne poi dimostrata dalla comparsa del menarca nel soggetto primo, malgrado l'eccessiva eliminazione di 17 chetosteroidi contemporaneamente osservata.

Conclusioni

In due sorelle è stato riscontrato pseudoermafroditismo femminile da iperplasia surrenale congenita. Alle tipiche alterazioni dei genitali esterni già presenti alla nascita si associava precoce comparsa di caratteri sessuali secondari a tipo maschile ed esagerata eliminazione dei 17-chetosteroidi urinari. Si rilevavano segni di deficienza degli ormoni mineraloattivo e glicoattivo, non di tale entità però da dare manifestazioni cliniche.

In un soggetto la amputazione di un terzo di entrambe le surrenali determinò transitorio miglioramento.

La familiarità osservata nei nostri casi ben depone per la trasmissione ereditaria a tipo recessivo.

Bibliografia

- ARMSTRONG C. N.: Treatment of adrenogenital syndrome. *Lancet*, 1955, pag. 1051.
- BAROLDI G., CARLETTI B.: Sindrome adrenogenitale in due gemelle monocoriali. *Minerva Pediatrica*, 7, 271, 1955.
- BENTINCK R. C., HINMAN F., LISSER H., TRAUT H. F.: The familial congenital adrenal syndrome: Report of two cases and review of the literature. *Postgraduate Medicine*, 11, 301, 1952.
- BIERICH J. H.: Das adrenogenitale Syndrom. *Seine Klinik und seine Pathogenese*. *Monat. Kindh.*, 104, 170, 1950.
- Entstehung und Symptomatik des Kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. 3 Symposium. *Deut. Ges. Endocr.*, Bonn, 1955.
- BAYER J. M., SPIEGELHOFF W.: Hormonelle und Klinische effecte nach Dreiviertel Resektion der Nebennieren beim angeborenen adrenogenitalen Syndrom. *Langebecks Arch. u. Deut. Zeits. Chirurg.*, 285, 86, 1957.
- BONGIOVANNI AM., EBERLEIN W. T.: Clinical and metabolic variations in the adrenogenital syndrome. *Pediatrics*, 16, 688, 1955.
- CARLETTI B.: Un caso di pseudoermafroditismo femminile da iperplasia surrenale congenita. *Minerva pediatrica*, 8, 862, 1956.
- CHILDS B., GRUMBACH M. M., VAN WYK J. H.: Virilizing adrenal hyperplasia: a genetic and hormonal study. *J. Clin. Inv.*, 35, 213, 1956.
- DECOURT L., YAYLE M. F., GUILLEMIN G., LOUCHART J.: Effets de la cortisone dans trois cas de virilisme d'origine corticosurrenale. *Ann. Endocr.*, 13, 959, 1952.
- DELL'ACQUA e Coll.: Le sindromi iperfunzionali del surrene. *Atti del 56° Congresso della Società Italiana di Medicina interna*, Roma, 1955.
- EBERLEIN W. R., BONGIOVANNI A. M.: Partial characterization of urinary adrenocortical steroids in adrenal hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, 34, 1337, 1955.
- FRANKSON J. R. M., VERBIEST M., KOVACS L., FLAMOND Ch.: Cortisone treatment in adrenogenital syndrome. *Lancet*, 1953, p. 915.
- KNUDSON A. G., Jr.: Mixed adrenal disease in infancy. *J. Ped.*, 39, 408, 1951.
- PRADER A.: Die Cortisondauerbehandlung des Kongenitalen Adrenogenitalen Syndroms. *Helvetica Paed. Acta*, 8, 386, 1953.
- Der genitalbefund beim Pseudoermafroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helvetica Ped. Acta*, 9, 231, 1954.
- Das adrenogenitale Syndrom, in Labhart, *Klinik der inneren Sekretion*, Springer, Berlin, 1957.
- SACCOMANI: Pseudoermafroditismo femminile. Ipertrofia congenita delle surrenali con manifestazioni addisoniane, 49, 77, 1956.
- SALAMONE P.: Precocità sessuale corticosurrenale. *Minerva Pediatrica*, 9, 1143, 1957.
-

- WILKINS L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in Childhood and adolescence. Thomas, Springfield, 1956.
- WILKINS L., LEWIS R. A., KLEIN R., ROSENBERG E.: Die Wirkung von Cortison auf die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und anderer Steroide bei Patienten mit Kongenitaler Nebierenhyperplasie. *Helvetica Paed., Acta* 5, 418, 1950.
- WILKINS L., LEWIS R. A., KLEIN R., GARDNER L. I., CRIGLER J. F., ROSENBERG E., MIGEON C. L.: Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. *J. Clin. End.*, 11, 1, 1951.
- — — Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. *J. Clin. End.*, 12, 257, 1952.

RÉSUMÉ

On a remarqué chez deux sœurs un pseudohermaphroditisme féminin dû à hyperplasie congénitale du cortex surrénal. Une précoce apparition de caractères sexuels secondaires de type masculin et une exagérée élimination des 17-chétostéroïdes s'associaient aux altérations typiques des génitaux extérieurs, déjà présentes dès la naissance.

On relevait aussi des signes de déficience des hormones minéralo-actif et glico-actif, dont l'entité n'était pas telle à donner des manifestations cliniques.

L'amputation d'un tiers de chacune des glandes surrénales détermina chez un sujet une amélioration temporaire.

La familiarité observée dans nos cas témoigne bien pour la transmission héréditaire de type récessif.

SUMMARY

In two sisters a female pseudohermaphroditism was found, due to constitutional hyperplasia of the adrenal glands. The typical alterations of external genitals already present at birth were associated with an early appearance of secondary sexual characters of the male type and exaggerated expulsion of the 17 urinary ketosteroids.

There were signs of a deficiency of mineral and glycogen-active hormones, but they were not such as to give clinic manifestations.

In one of the patients the amputation of one third of both adrenal glands caused a transitory improvement.

The familiarity observed in these cases leads the authors to assume a hereditary transmission of the recessive type.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei zwei Schwestern wurde Pseudohermaphroditismus Femininus durch congenitale adrene hyperplasie hervorgerufen, festgestellt.

Ausser den typischen Veränderungen der äusseren Genitalen, die schon bei Geburt anwesend waren, beobachtete man frühzeitige Erscheinung von sekundären sexuellen Charakteren und übertriebene Ausscheidung der 17 Ketosteroiden in dem Harn.

Man beobachtete Zeichen von Mangel der mineralo-und glikoaktiven Hormone ohne klinische Erscheinungen dieses Mangels.

Die Amputation von einem Drittel beider Nebennieren hat in einem Fall eine transitorische Verbesserung hervorgerufen.

Die Familiarität die bei unseren Fällen beobachtet wurde, weist auf eine rezessive hereditäre Übertragung hin.