

# Cisti ovarica in paziente a fenotipo maschile e pseudoermafroditismo femminile



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 329-331

## Caso clinico

Mario Benedetti, Francesco Paolo Tinozzi, Simone Albertario, Carlo Bianchi, Luigi Valenti, Tekla Niebel, Stefano Tinozzi, Stefano Dini, Nirvana Moroni

Università degli Studi di Pavia, Istituto di Chirurgia Generale e dei Trapianti d'Organo, Chirurgia Gastroenterologica e Mammaria, IRCCS Policlinico "S. Matteo", Pavia

## Ovarian cyst in a case of female pseudohermaphroditism in a patient with male phenotype

*Female pseudohermaphroditism is an intersexual state distinguished by virilized external genitals and secondary sex characters in a XX subject.*

*We report a case of female pseudohermaphroditism diagnosed later on the discovery of an abdominal mass, then revealed to be an enormous ovarian cyst. Hormonal dosages suggested the presence of partial surrenalic b-hydroxylase deficiency. For this reason the clinical picture was considered expression of an adreno-genital syndrome, displayed as female pseudohermaphroditism with Prader stage V virilization.*

KEY WORDS: Abdominal mass, Female pseudohermaphroditism, Ovarian cyst.

## Introduzione

Lo pseudoermafroditismo è una condizione caratterizzata dalla presenza di genitali esterni ambigui, ossia che presentano in parte caratteristiche dell'altro sesso, in soggetti con gonadi correttamente differenziate rispetto al sesso cromosomico. Il tipo femminile rappresenta uno degli stati di intersessualità più frequenti ed è contraddistinto dalla mascolinizzazione dei genitali esterni e dei caratteri sessuali secondari in un individuo genotipicamente femmina (XX). Presupposto di questo quadro è l'esposizione di un embrione con corredo cromosomico 46 XX, e quindi gonadi femminili, agli androgeni. Nella maggior parte dei casi è causato da una iperincrizione di androgeni da parte del corticosurrene per un difetto congenito della steroidogenesi da deficit enzimatico, che si verifica nell'iperplasia surrenale congenita. Meno frequentemente la mascolinizzazione dei genitali può essere prodotta dall'assunzione di farmaci ad azione androgena da parte della madre durante la gravidanza o eccezionalmente dall'insorgenza di tumore virilizzante materno.

Descriviamo il caso di un individuo con fenotipo e sviluppo psicosessuale maschile, cui è stata posta diagnosi di pseudoermafroditismo femminile a 51 anni in seguito al riscontro di una massa addominale, rivelatasi essere una voluminosa cisti ovarica.

## Caso clinico

Paziente di 51 anni, maschio, giunge alla nostra attenzione per dolori lombo-sacrali irradiati agli arti inferiori e concomitante voluminosa tumefazione addominale.

Dall'anamnesi patologica remota, si apprende che il paziente è nato a termine, ha avuto uno sviluppo puberale probabilmente regolare, non ha espletato il servizio militare per ipospadia, è celibe. Non riferisce patologie di rilievo, se non l'ipospadia trattata chirurgicamente senza successo. All'esame obiettivo si riscontra tumefazione occupante la parte inferiore dell'addome, di consistenza teso-elastica, non dolente né dolorabile. Presenza di ginecomastia e organi sessuali secondari consistenti in verosimile micropene ipospadico con meato uretrale indovato alla base e borsa scrotale vuota (Fig. 1).

Si decide, pertanto, esecuzione di TC addome che evidenzia massa a contenuto liquido di circa 25 cm di diametro estesa cranio-caudalmente dall'angulus gastrico al margine superiore della vescica e dislocante l'aorta posteriormente in sede paravertebrale dx. Segnalata contem-

Pervenuto in Redazione Ottobre 2005. Accettato per la pubblicazione Aprile 2006.

Per corrispondenza: Dr. Mario Benedetti; via Mincio 14, 27100 Pavia (e-mail: mariobene@libero.it).

poranea presenza di organi sessuali maschili e femminili (vagina, utero, annessi, abbozzo di ghiandola prostatica) e formazione surrenalica sinistra riferibile ad adenoma. Il paziente non viene informato del riscontro di organi sessuali femminili, previo consulto con lo specialista psicologo che lo ritiene pericoloso per la sua integrità mentale, e si decide un trattamento chirurgico. L'intervento chirurgico viene eseguito con accesso laparotomico.

All'apertura del peritoneo si evidenzia formazione derivante dall'annessi destro con le caratteristiche di una neoformazione ovarica a contenuto liquido. La cisti viene quindi svuotata, dando esito a 6 l circa di liquido citrino. Ben evidenti anche se ipotrofici, risultano gli organi sessuali femminili. Si pratica istero-annessiectomia bilaterale con apertura, esplorazione e sutura della cupola vaginale ipoplasica. Previa mobilizzazione spleno-pancreatica completa si procede, inoltre, ad isolamento ed asportazione dell'adenoma surrenalico e ad appendicecemia di convenienza (Fig. 2).

Il decorso post-operatorio è regolare ed il paziente viene dimesso in buone condizioni in IX giornata.

All'esame istologico la formazione asportata risulta essere una cisti mucinosa semplice di origine ovarica; si conferma l'adenoma surrenalico, con estese aree involutive.



Fig. 1: Obiettività genitali esterni.

## Discussione

Le indagini endocrinologiche sono state successivamente condotte mediante lo studio basale e dinamico del sistema renina-aldosterone, dell'asse ipofiso-gonadico e ipofiso-surrenalico (Tab. I).

I risultati ottenuti hanno evidenziato valori normali di aldosterone plasmatico, con elevata attività reninica, valori nettamente aumentati di gonadotropine ipofisarie, livelli deficitari di testosterone totale e di DHT, di 17-b estradiolo e DHEAS, valori plasmatici nettamente aumentati di progesterone e di 17-OH progesterone.

I livelli basali di ACTH sono risultati ai limiti superiori della norma nell'arco delle 24 ore, mentre i valori basali di cortisolo sono apparsi lievemente deficitari, senza evidenza di ritmicità circadiana.

La prova di stimolo mediante CRH (Corticotropin Releasing Hormone) ha determinato risposta positiva di ACTH ipofisario e mancata risposta di cortisolo surrenalico.

Tali risultati suggeriscono la presenza di un deficit parziale di b-idrossilasi surrenalica che giustifica da un lato la ridotta secrezione di cortisolo e dall'altro l'accumulo patologico degli steroidi a monte del deficit enzimatico, in particolare di progesterone e 17-OH progesterone. La catena biosintetica surrenalica si è pertanto indirizzata verso la produzione prevalente di steroidi androgeni, con conseguente virilizzazione fetale <sup>1</sup>.

Il quadro clinico derivante può pertanto essere espressione di una sindrome adreno-genitale, confermata dai

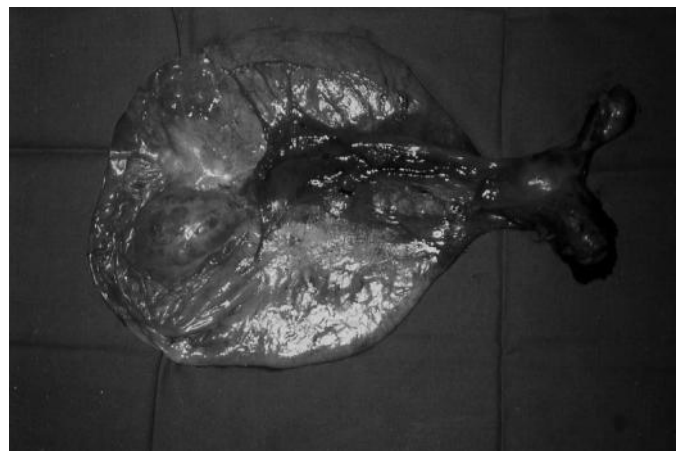


Fig. 2: Pezzo operatorio. Ben evidente l'enorme cisti ovarica destra, l'utero e l'ovaio sinistro in involuzione.

bassi livelli di steroidi glicoattivi e dalla elevata increzione di ACTH ipofisario, e si configura come pseudoermafroditismo femminile con virilizzazione di stadio V sec. Prader <sup>2</sup> (pene ben differenziato con prepuzio circolare, corpi cavernosi ipoplasici, grandi labbra saldate, scroto vuoto).

Si può ipotizzare che, nel periodo di differenziazione gonadica, compreso tra VIII e XII settimana di vita embrionaria, il soggetto, con cariotipo 46XX, sia stato sottoposto all'azione virilizzante di steroidi androgeni.

TABELLA I – *Assetto ormonale.*

Androgeni Surrenalici	Valori Plasmatici
DHEA	1.9 ng/ml (v.n. 0.2-9.8)
DHEAS	0.4 mcg/ml (v.n. 0.35-4.3)
D4ADS	3.8 ng/ml (v.n. 0.21-3.1)
17-OHPG	108 ng/ml (v.n. 0.16-4.3)
Ormoni Gonadici	Valori plasmatici
FSH	48.75 U/L (1-10.5)
LH	22.52 U/L (1-8.4)
Estradiolo	29 pg/ml (<35.4)
Progesterone	8.5 ng/ml (0.22-0.94)
Testosterone	0.6 ng/ml (2.8-9.0)
Diidrotestosterone	0.15 ng/ml (0.25-1.0)

Tale esposizione androgenica è stata verosimilmente responsabile della mancata regressione dei dotti di Wolff (da cui hanno origine epididimo, dotti deferenti e vescicole seminali), alla quale si è associata la persistenza dei dotti di Muller (da cui originano utero, tube e III sup. della vagina) indotta dall'assetto cromosomico femminile, con conseguente formazione di genitali esterni ambigui<sup>3</sup>.

L'incremento dell' ACTH ipofisario non è probabilmente risultato di entità tale da determinare una iperstimolazione delle ghiandole surrenaliche e la successiva insorgenza di una iperplasia surrenalica bilaterale, di comune riscontro nella sindrome adreno-genitale. Il reperto di adenoma surrenalico monolaterale potrebbe tuttavia derivare dalla iperplasia di una zona iper-responsiva di una delle ghiandole surrenaliche.

Una seconda ipotesi, meno probabile, potrebbe essere l'assunzione, a scopo terapeutico, di ormoni androgeni

da parte della madre, prima della XII settimana di vita fetale e per un periodo di tempo indeterminato<sup>4</sup>.

### Riassunto

Lo pseudoermafroditismo femminile rappresenta uno stato di intersexualità contraddistinto da virilizzazione dei genitali esterni e dei caratteri sessuali secondari in un individuo di sesso cromosomico XX. Descriviamo un caso di pseudoermafroditismo femminile diagnosticato in seguito al riscontro di una massa addominale, rivelatasi un'enorme cisti ovarica. I dosaggi ormonali hanno indicato la parziale deficienza di b-idrossilasi surrenalica, per cui il quadro clinico è stato considerato espressione di una sindrome adreno-genitale, manifestatasi come pseudoermafroditismo femminile con virilizzazione di stadio V di Prader.

### Bibliography

- 1) Freitas Filho LG, Carnevale J, Melo CE, Laks M, Calcagno Silva M: *A posterior-based omega-shaped flap vaginoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency.* BJU Int, 2003 ; 91(3):263-67.
- 2) Gallo C, Pancaldi M, Gargano G, Caccarelli PL, Biondini D, Cattani S et al: *A case of female pseudohermaphroditism caused by maternal androluteoma.* Acta Biomed Ateneo Parmense, 2000; 71 (Suppl 1):765-67.
- 3) Lang M, Sinn HP, Heilmann P, Klar E, Ziegler R, Seibel MJ: *Female pseudohermaphroditism in congenital adrenogenital syndrome as an incidental intraoperative finding in a 68 years old patient.* Dtsch Med Wochenschr, 2000; 125(21):660-64.
- 4) Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Calvanese E et al: *Female pseudohermaphroditism and inefficient peak bone mass in an untreated subject affected by 21-hydroxylase congenital adrenal hyperplasia.* J Endocrinol Invest, 2000; 23(5):317-20.

