

# La Genetica della Sterilità\*

L. Gedda

1. Introduzione
2. Sterilità Individuale a Depistaggio Cromosomico
3. Sterilità Individuale a Depistaggio Clinico-Genealogico
  - 3.1. Da endocrinopatia ereditaria con sterilità primitiva
  - 3.2. Da endocrinopatia ereditaria con sterilità secondaria
  - 3.3. Da malformazione ereditaria
  - 3.4. Considerazioni generali
4. Sterilità di Coppia per Incompatibilità Immunitaria
5. Sterilità di Coppia per Letalità del Prodotto del Concepimento
6. Conclusioni

## 1. Introduzione

Circa un anno fa io tenevo una relazione al Congresso Internazionale di Ostetricia e Ginecologia di Sydney sul tema: «Genetic Perspectives in Obstetrics and Gynecology» (Gedda, 1967). La presente relazione è, in qualche modo, il negativo fotografico della relazione di Sydney perchè riguarda la genetica della condizione opposta, cioè della non gravidanza e della generazione non vitale. Con la differenza che, mentre la gravidanza dopo il concepimento è fenomeno che riguarda soltanto la donna, la sterilità è fenomeno che può riguardare tanto la donna quanto l'uomo, e con una seconda differenza, che la genetica della gravidanza riguarda anzitutto la genetica umana normale, mentre la genetica della sterilità riguarda soprattutto la genetica medica, cioè l'eredità morbosa.

La sterilità genetica è un fenomeno molto complesso, almeno per quattro motivi:

1. Per la sua equivocità, nel senso che il termine sterilità può essere riferito ad un individuo oppure ad una coppia, dove un solo coniuge può essere sterile, ma la coppia è sterile anche se l'altro coniuge non lo è. Perciò si tratta di «sterilità assoluta» per il primo coniuge, mentre si tratta soltanto di «sterilità relativa» per il secondo coniuge che, in altro matrimonio, può essere fertile. Eccezionalmente, entrambi i coniugi sono individualmente sterili.

---

\* Relazione tenuta al "Primer Congreso Argentino de Esterilidad" - Rosario, 30 Ottobre 1968.

2. Per la sua natura « ereditaria », che ci porta ad escludere i tipi di sterilità non ereditaria, siano essi di natura volontaria (contraccezione, continenza, etc.), artificiale (castrazione traumatica oppure operatoria, irradiazione, vasectomia, salpingectomia, etc.), o patologica (tossici, parotite epidemica, difterite, tubercolosi, lue, trichomonas, tumori, etc.).

3. Per il fatto che la sterilità genetica non è un carattere ereditario puntuale nel senso mendeliano della parola, ma piuttosto un fenomeno che dipende dalla presenza di un danno ereditario primitivo in un coniuge (o in entrambi, o nel *conceptus*), il quale viene rivelato dalla mancata funzione generativa.

4. Perché la sterilità può essere varia nel suo meccanismo fenotipico, in quanto può dipendere da impossibilità di fecondare, da impossibilità di concepire, da incapacità della donna di portare a termine la gravidanza, oppure da non vitalità del *conceptus*.

Alcuni riservano il termine di « sterilità » per il maschio o la femmina che non sono in grado di generare (sterilità assoluta) e quello di « infertilità » per il genitore o per la coppia che dà origine soltanto a uno o più *conceptus* non vitali per abortività, natimortalità, o neonatimortalità. Io però uso nei due casi il termine sterilità (individuale o di coppia) perché il ricorso al medico è motivato dalla sterilità e spetta all'indagine specialistica di stabilire se si tratta di sterilità individuale o di coppia, ereditaria o non ereditaria.

Per trattare della sterilità genetica, cioè della sterilità provocata da un danno ereditario, mi sembra che la migliore via sia quella di prendere come punto di partenza il materiale ereditario che noi conosciamo ed i vari tipi di sterilità che dipendono dal danneggiamento di questo materiale.

Con il termine di « materiale ereditario » indico il contenuto nucleare e precisamente le macromolecole di acido desossiribonucleico (ADN) a cui sono affidati i caratteri ereditari. L'ADN ha il compito di: (1) conservare l'informazione specifica; (2) trascrivere tale informazione nelle molecole del fenotipo mediante l'operazione di trasporto dell'acido ribonucleico (ARN); (3) duplicare l'informazione stessa nel patrimonio ereditario delle cellule figlie somatiche e gametiche. Assolvendo questo triplice compito l'ADN opera come unità ereditaria, attraverso innumerevoli geni che posseggono un'informazione specifica.

Quando una sindrome sterile è caratterizzata da una compromissione del materiale ereditario vi è ragionevole motivo di pensare alla natura genetica di tale sterilità, anche se l'individuazione delle unità ereditarie coinvolte e dei meccanismi di trasmissione o di fenogenesi non è ancora possibile.

Perciò « sterilità genetica » significa, nella mia relazione, sterilità derivante da un danno del patrimonio ereditario.

Del contenuto nucleare responsabile del fenomeno ereditario conosciamo due aspetti: i cromosomi e i geni. Non si tratta di materiale diverso, ma di presentazione diversa del medesimo materiale ereditario. I cromosomi rappresentano una manifestazione tipica e specifica dell'ADN nucleare a livello citologico, una formula ereditaria approssimata, cioè piuttosto sommaria e globale, ma di grande significato. Questa formula si chiama « cariotipo ».

I geni rappresentano dei gruppi di molecole di ADN che corrispondono a unità ereditarie dettagliate e puntuali. I geni sono contenuti nei cromosomi, e perciò li consideriamo come unità ereditarie subcromosomiche. Ordinariamente i geni non possono essere raggiunti sperimentalmente, ma indirettamente attraverso l'analisi matematica dei fenomeni che essi determinano, come fece, fin dall'inizio, Gregorio Mendel.

La patologia ereditaria può essere conseguenza di mutazioni, tanto a livello cromosomico, quanto a livello genico. La mutazione è dunque all'origine dei fenomeni morbosi ereditari che possono produrre la sterilità. Il danno può essere prodotto dall'agente mutageno nell'individuo in esame, oppure ricevuto da questo per via ereditaria. In ogni caso, il danno mutazionale viene trasmesso ai discendenti.

La diversa possibilità che abbiamo per diagnosticare il danno ereditario nel caso delle sterilità con danno cromosomico, oppure con danno genico, giustifica lo schema che mi propongo di seguire nel trattare della sterilità individuale ereditaria, distinguendola in sterilità individuale a depistaggio cromosomico e sterilità individuale a depistaggio genico. Sottolineo che si tratta solo di una distinzione pratica, relativa al depistaggio oggi possibile, e non di una contrapposizione di natura, perché anche le aberrazioni cromosomiche sono prodotte da una mutazione dei geni che regolano i processi di maturazione dei gameti o il processo riproduttivo dello zigote.

Oltre a considerare la sterilità genetica individuale caratterizzata da un danno cromosomico oppure da un danno genico, dovremo considerare la sterilità di coppia dovuta a incompatibilità immunitaria e poi la sterilità di coppia dovuta a letalità ereditaria del prodotto del concepimento.

Ancora, prima di affrontare l'argomento bisogna intendersi sopra tre concetti relativi alla definizione di sesso. Parliamo di *sesso genetico* rispetto alla formula cromosomica del sesso determinata dai gonosomi X e Y (XY per il sesso maschile; XX per il sesso femminile) e al reperto della cromatina nucleare (o corpo di Barr, positivo nelle femmine e negativo nei maschi). Parliamo di *sesso gonadico* rispetto alla produzione di spermatozoi o di ovuli da parte delle gonadi. Parliamo di *sesso genitale* rispetto alla condizione dei genitali esterni.

## 2. Sterilità Individuale a Depistaggio Cromosomico

Ritengo giustificata la suddivisione della sterilità individuale ereditaria in due gruppi di sindromi, rispettivamente a depistaggio cromosomico e a depistaggio clinico-genealogico, non solo per la metodologia della ricerca praticabile nei due casi, ma anche per le seguenti ragioni: (1) perché la sterilità prodotta da un'aberrazione cromosomica trova la sua origine in un danno della gametogenesi o delle prime suddivisioni dello zigote, mentre nella sterilità prodotta da un danno genico, la gametogenesi e le prime mitosi dello zigote sono apparentemente normali; (2) perché la sterilità da aberrazione cromosomica riveste di solito una maggiore gravità clinica, cioè un'estensione che oltrepassa la funzione generativa e si presenta come una malattia cosiddetta costituzionale; (3) perché nei casi di aberrazione cromosomica la presenza degli equiva-

---

lenti genetici nei consanguinei è meno puntuale ed il meccanismo di trasmissione meno aderente agli schemi mendeliani.

Un classico quadro di sterilità con danno dei gonosomi è quello della *disgenesia ovarica*. L'aberrazione cromosomica consiste nell'assenza di un gonosoma X, e dunque è rappresentata da un cariotipo 45,X. Corrispondente è il reperto negativo della cromatina nucleare. Il sesso gonadico è femminile ma rudimentale, senza presenza di ovuli. Il sesso genitale è femminile ma infantile. Il fenotipo è femminile e può presentare tre varianti: (1) pura disgenesia ovarica con statura normale e senza anomalie somatiche; (2) disgenesia ovarica con statura bassa come unica anomalia somatica; (3) «sindrome di Turner», cioè disgenesia ovarica, descritta da Morgagni nel 1749 e da Turner nel 1938.

La ragazza di 17 anni indicata nella Fig. 1 è venuta all'Istituto Mendel preoccupata della statura bassa (147 cm), dell'assenza di mestruazioni e del seno non sviluppato. Inoltre presentava valgismo del gomito, pochi peli al pube, sesso genitale infantile, pterigium al collo. Nel cariotipo (Fig. 2) 45 cromosomi per la presenza di un solo gonosoma X. Diagnosi: Sindrome di Turner.

La natura genetica del Turner è indicata anche dalla familiarità della sindrome sottolineata da qualche autore (Aslev e Reinwein, 1958; Josso, 1963), e dalla presenza di sindromi di Turner e di Klinefelter nella medesima fratria (Bassoe, 1956; Padeh, 1964), di trisomia 13 in sorella (Therman et al, 1961) e di altre aberrazioni cromosomiche in famiglia. Lejeune (1963) ha trovato una traslocazione bilanciata senza anomalie fenotipiche in 6 consanguinei di un caso di Turner, fra cui la madre che aveva avuto 5 aborti su 10 gravidanze. Anche noi abbiamo osservato la comparsa di un caso di mongolismo nel nipote di un soggetto con sindrome di Turner. Serban et al (1966) descrivono un caso familiare di disgenesia gonadica che consiste in una femmina con ipoplasia del tratto genitale, mosaico 45,X/46,XX/48,XXX e 3% di cellule con doppio corpo di Barr; nel fratello cariotipo, cromatina sessuale maschile e totale anorchia confermata con laparatomia.

La disgenesia ovarica è accompagnata da sterilità. Fa eccezione il caso di Bahner et al (1960), con mestruazioni regolari e un figlio.

Un secondo quadro di sterilità da aneuploidia gonosomica riguarda la *disgenesia testicolare*, più nota come «sindrome di Klinefelter». L'aberrazione gonosomica, dovuta probabilmente a una non disgiunzione meiotica, consiste nell'aggiunta di una X alla formula del sesso gonosomico maschile, e perciò nel cariotipo 47,XXY. Corrispondentemente, il reperto della cromatina nucleare è positivo. Il sesso gonadico è maschile ma con segni di atrofia e degenerazione del tessuto esocrino ed endocrino; assenza di cellule germinali. Il sesso genitale è maschile e presenta microrchia. Il fenotipo è maschile con il noto quadro di ginecomastia, aumento delle gonadotropine urinarie, azoospermia, spesso aumento di statura, voce acuta, ritardo mentale, etc.

Il giovane di 16 anni indicato nella Fig. 3 fu mandato all'Istituto Mendel per sospetto di Klinefelter. Infatti, si nota sviluppo staturale accentuato (cm 179), ipoplasia dei testicoli e del pene, disposizione femminile dei peli al pube, ginecomastia (Fig. 4). Allo studio dei cromosomi il 9% delle piastre sono 47,XXY (Fig. 5); dunque non

si tratta di Klinefelter puro, ma di un mosaico 46,XY/47,XXY; però si può notare come basti 1/10 di cariotipi XXY per configurare la sindrome.

La presenza di una particolare variabilità citogenetica nella famiglia dei Klinefelter viene denunciata da una più alta frequenza della gemelliparità (Hoefnagel e Bernirschke, 1962), che talora interessa anche il soggetto con il Klinefelter come nel caso di Holub et al (1958), in cui il cogemello è normale, o in quello di Nowakowski et al (1963), in cui il cogemello presentava anch'esso la sindrome. Sono state descritte due coppie MZ con concordanza di sindrome di Klinefelter e trisomia 21 (Hustinx et al, 1961; Turpin et al, 1964); anche Ford et al (1959) segnalò un caso con 48 cromosomi per la presenza di due gonosomi X e di una trisomia 21. Fra le aberrazioni cromosomiche dei consanguinei sono stati descritti una donna che ebbe da un marito un figlio con sindrome di Klinefelter e da un altro marito una figlia mongoloide

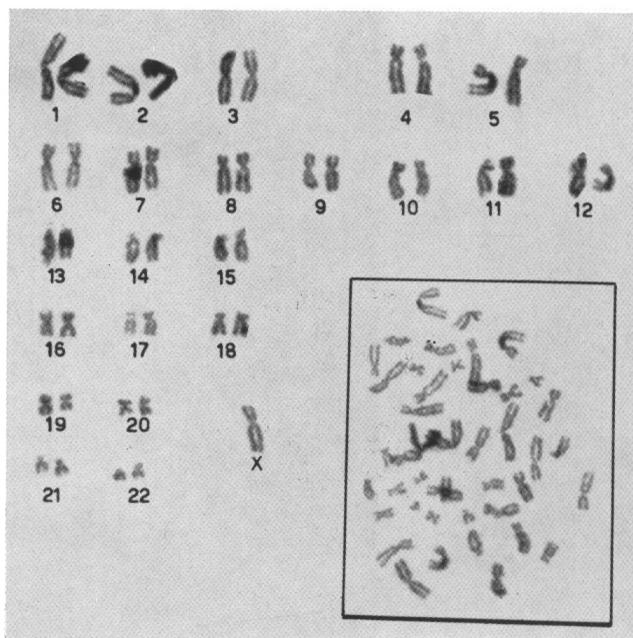
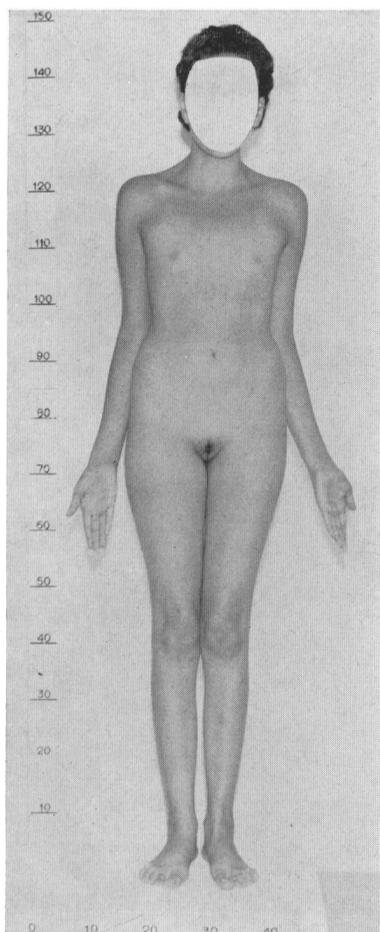


Fig. 2

← Fig. 1

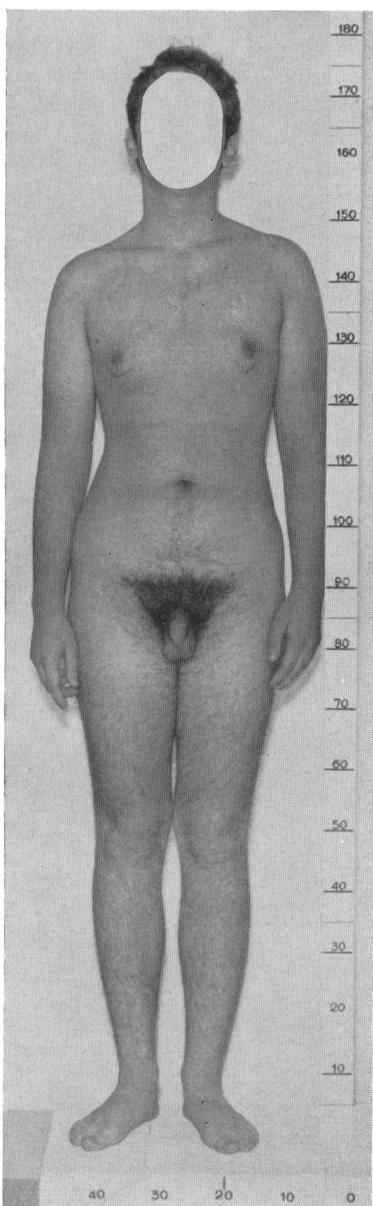


Fig. 3

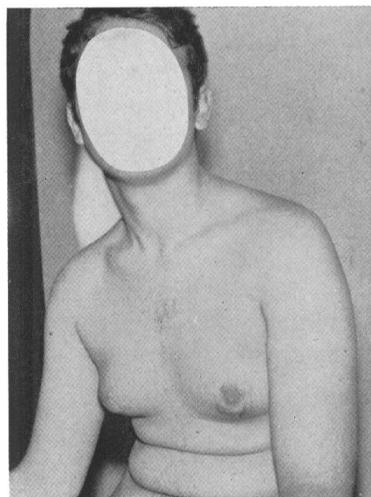


Fig. 4

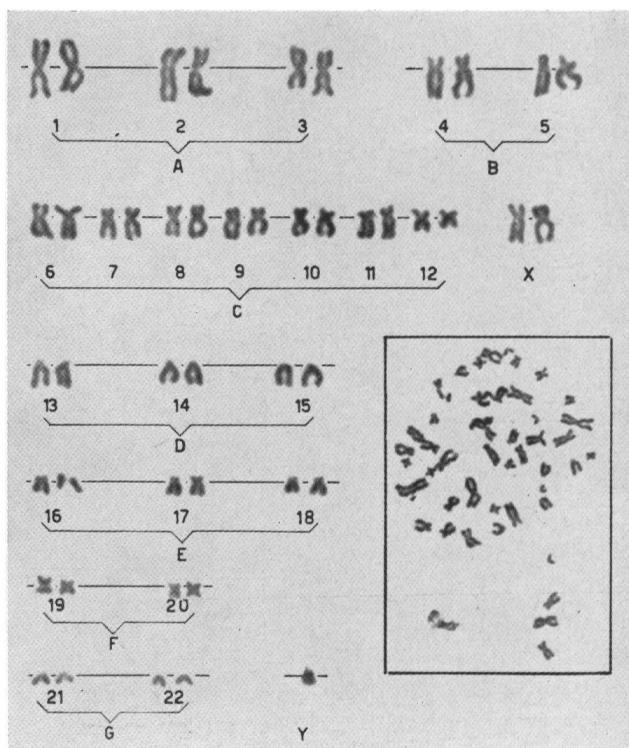


Fig. 5

(Bernischke et al, 1962); inoltre due casi di sindrome di Klinefelter con un fratello mongoloide per ciascuno di essi (Mosier et al, 1960) e due casi familiari analoghi di Wright et al, (1963); in queste ultime quattro famiglie presenza anche di gemelliparità. Turpin (1965) ha segnalato un padre Klinefelter con traslocazione bilanciata. Analogamente altri casi sottolineano la variabilità citogenetica patologica di queste famiglie (Hernden et al, 1960; Lanman et al, 1960; Lehmann e Forssman, 1960; van Gelderen e Hustinx, 1961; Hamerton et al, 1962; Maclean et al, 1962).

La sterilità di questi soggetti sarebbe eccezionalmente violata dai casi di Frøland e Ulrich (1963), Warburg (1963) e Kaplan et al (1963); ma Turpin osserva che in questi casi le due prove necessarie (probabilità di paternità e assenza di mosaico) sono difficilmente conclusive.

Una terza sindrome in cui l'aneuploidia non è stabilizzata come nelle sindromi di Turner e Klinefelter è quella dell'ermafroditismo vero, dove è frequente il mosaico dei gonosomi oppure l'anomalia cariotipica consiste nell'assenza del gonosoma Y pur esistendo del tessuto testicolare.

I veri ermafroditi sono caratterizzati dalla presenza di tessuto testicolare immaturo o degenerato e da tessuto ovarico rudimentale variamente collocati. Il sesso genetico nella maggioranza dei casi è 46,XX e nel 38% dei casi la cromatina nucleare è positiva.

Sono stati descritti mosaici di vario tipo. Il sesso genitale è ambiguo. Nella metà dei casi si nota ernia inguinale con un testicolo nel sacco erniario. Nei 2/3 dei casi i soggetti presentano sviluppo mammario e mestruazioni. La familiarità è indicata da Clayton et al (1958) e da Rosenberg et al (1963), che hanno descritto tre fratelli « maschi » con ermafroditismo vero, dei quali due avevano ipospadia e il terzo ginecomastia; sesso genetico 46,XX e cromatina nucleare positiva; i genitori normali. Anche Milner et al (1958) hanno descritto l'ermafroditismo vero in una fratria. Borges e Wald (1963) hanno descritto l'ermafroditismo vero in un ragazzo che nel cariotipo presentava un satellite contenente materiale Y; il padre possedeva un satellite analogo.

Le grandi sindromi di sterilità da aneuploidia gonosomica sono rare. Infatti la frequenza delle femmine cromatino-negative alla nascita si aggira su 0.4‰ (Maclean, 1964) e quella dei maschi cromatino-positivi alla nascita è stata valutata fra 2.1 (Court-Brown, 1962) e 2.65 (Bergemann, 1961). Non mi fermo sulle forme minori e specialmente sulle svariate forme di cariotipo a mosaico né sulle aneuploidie autosomiche, per esempio sulla sterilità da impotenza nel mongolismo maschile. Per la rara evenienza della riproduzione da parte di femmine mongoloidi rimando al lavoro di Stiles et al (1961). Però mi sono intrattenuto sulle forme classiche di aneuploidia gonosomica per i seguenti motivi:

1. Per sottolineare, dal punto di vista della sterilità, la gravità dell'impatto mutazionale sui gonosomi, che di solito produce mancata differenziazione delle gonadi;
2. Perché nei consanguinei delle aneuploidie gonosomiche si può trovare disseminazione di aberrazioni meno gravi e di forme cliniche, subcliniche (cioè microforme e metaforme) di malattie ereditarie subcromosomiche (cioè geniche) che in-

dicano la fondamentale unità della patologia ereditaria a depistaggio cromosomico e a depistaggio genico. Per esempio, Turpin (1965) segnala nella famiglia dei malati di sindrome di Klinefelter: l'atireosi, la distrofia miotonica, l'atassia cerebellare, la retinite pigmentaria, la schizofrenia;

3. Perché sembra che queste forme possano aumentare di frequenza. Ferguson-Smith (1963) per la sindrome di Klinefelter ha fatto presente che possono avere importanza le radiazioni ionizzanti sui genitori, radiazioni che sono in aumento nell'ambiente. Anche altre condizioni, come la protrazione dell'età generativa e il continuato uso di contraccettivi progestinici sembrano aumentare il carico di aberrazioni cromosomiche sul prodotto del concepimento (Carr, 1967; de Grouchy, 1967). Witschi e Laguens (1963) hanno dimostrato sull'animale che i fattori che causano una sovraturazione degli ovuli producono fenomeni di non disgiunzione meiosica e mitotica;

4. Perché l'impossibilità di realizzare una cura efficace aumenta la frequenza clientelare relativa di questi soggetti nelle cliniche e nei centri per la cura della sterilità. Per esempio la frequenza dei portatori della sindrome di Klinefelter che chiedono di essere curati va dall'8.5% (Ferguson-Smith et al, 1957) al 20% (Nowakowsky et al, 1959).

### 3. Sterilità Individuale a Depistaggio Clinico-Genealogico

Già si è accennato alle ragioni per cui è opportuno tenere distinte le forme di sterilità individuale a depistaggio cromosomico da quelle a depistaggio clinico-genealogico. A proposito di queste ultime devo aggiungere due criteri clinici che consigliano ulteriormente la trattazione a parte delle forme subcromosomiche. Anzitutto il criterio dell'incidenza non assoluta della sterilità nel senso che certe sindromi ereditarie a depistaggio genico possono produrre sterilità in certi casi, mentre in altri casi può esistere una fertilità ridotta (ipofertilità) o normale. Inoltre il criterio della curabilità, nel senso che qualche sindrome di queste, abbandonata a se stessa, produrrebbe sterilità, mentre se convenientemente trattata permette la fertilità.

Si tratta di un gruppo molto più vasto di soggetti sterili in cui l'eredità è presente con danni che incidono variamente su strutture e funzioni e specialmente con sindromi ereditarie endocrinopatiche e malformative.

#### 3.1. DA ENDOCRINOPATIA EREDITARIA CON STERILITÀ PRIMITIVA

##### *Pseudoermafroditismo maschile*

Il pseudoermafroditismo maschile nella sua varietà femminilizzante ha una spiccata tendenza alla familiarità, cosicché Mishell (1938) gli diede il nome di «intersessualità familiare», Witschi et al (1957) di «pseudo-ermafroditismo ereditario maschile», Prader (1957) di «tipo di intersesso ereditario».

Il sesso genetico è normale, cioè maschile 46,XY, la cromatina nucleare è negativa.

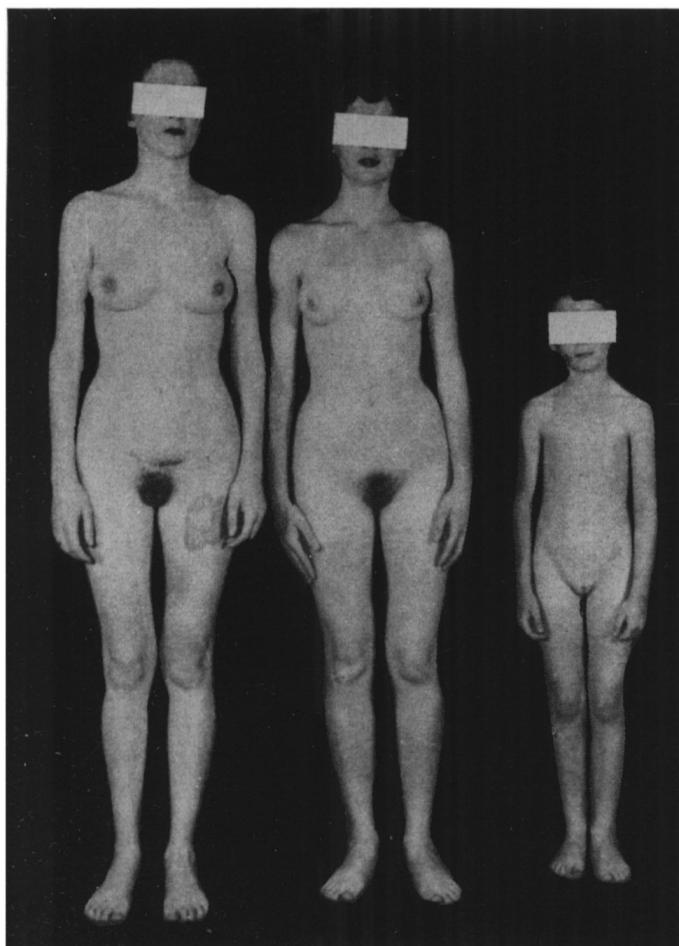


Fig. 6 (da Bartalos e Baramki, 1967)

Il sesso gonadico è maschile, ma le gonadi sono immature.

Il sesso genitale è ambiguo. Nella varietà femminilizzante i genitali esterni sono femminili, come anche i caratteri sessuali secondari. Questi soggetti possono avere sorelle e zie con anamnesi di stato intersessuale. Nella Fig. 6 vengono presentate tre sorelle affette, descritte da Bartalos e Baramki (1967).

Il pseudoermafroditismo maschile trova la sua causa nella mutazione del gene che controlla la secrezione endocrina del testicolo fetale, e perciò viene considerato come un disordine dell'endocrinologia fetale (Federman, 1967).

La fenogenesi dello pseudoermafroditismo si sviluppa attraverso l'insufficienza secretoria del testicolo fetale, per cui viene costruito un fenotipo femminile fino a quando la ritardata increzione degli androgeni interviene e sollecita caratteri ma-

---

schili. L'increzione androgena di solito è assente nella varietà femminilizzante che è la più frequente (1:2000 maschi; Hauser, 1963) ed è sempre accompagnata da sterilità.

Nella varietà virilizzante l'increzione testicolare è meno ritardata e qualche carattere sessuale maschile può manifestarsi alla pubertà. Anche questi casi sono ordinariamente sterili. La formula cariotipica può presentare mosaico; sono stati descritti due casi fertili (Wulfsohn, 1951; Young, 1951).

La trasmissione della tara avviene attraverso lo stipite materno mediante femmine che possono presentare delle metaforme, come scarsità di peli ascellari e pubici, menarca ritardato (Puck et al, 1960). Essendo i soggetti sterili, è difficile stabilire se questo si deve al danno di un gene del gonosoma X che agisce come recessivo, oppure di un gene di un autosoma, dominante e legato al sesso (Bartalos e Baramki, 1967).

Recentemente si è presentata al Consultorio Eugenio dell'Istituto Mendel una coppia preoccupata di non aver figli. La moglie, che ovviamente veste come una donna, non ebbe mai mestruazioni, il tono della voce è basso, assenza di ghiandole mammarie e modico sviluppo del capezzolo; diametri somatici di tipo maschile; assenza di peli al volto, scarsi peli ascellari, abbondanti peli al pube, clitoride più sviluppato che di norma. Grandi e piccole labbra normali. Vagina a fondo cieco. Assenza di utero. L'esame cariologico mostra al 100% piastre di tipo 46,XY. Diagnosi: pseudoermafroditismo maschile.

### *Sindrome Adrenogenitale*

Una seconda forma di sterilità individuale a depistaggio genico, dovuta alla mutazione di un genotipo che controlla la ghiandola surrenale, è la sindrome adrenogenitale. È opportuno dire subito che questa sterilità può essere trattata con successo nelle femmine.

Il maschio dall'età di sei mesi può sviluppare il quadro della macrogenitosomia precoce e poi del ragazzo erculeo. Il sesso gonadico è maschile, ma i testicoli sono ipotrofici o iperplastici, senza spermatogenesi.

La femmina sviluppa un quadro conosciuto come « pseudoermafroditismo femminile ». Il sesso gonadico è femminile, ma l'ovaio è immaturo. Il sesso genitale è ambiguo: fin dalla nascita presenta ipertrofia del clitoride e varia coalescenza delle labbra vulvari. I genitali interni sono femminili.

L'eziologia genetica della sindrome adrenogenitale viene riferita a un gene recessivo autosomico, ma circa l'80% dei soggetti colpiti sono femmine forse perché i casi maschili, come pensa Fanconi, non vengono diagnosticati. La familiarità si può manifestare attraverso la ripetizione della sindrome nella fratria, dove i maschi presentano macrogenitosomia e le femmine pseudoermafroditismo femminile; è significativa la presenza di fratelli morti durante l'infanzia. I sintomi sono marcatamente familiari; per esempio, per quanto riguarda quelli relativi al metabolismo salino, che talora è compromesso, i malati di una stessa famiglia sono tutti « salt-losers » o « non-salt-losers ».

Nella famiglia R.-167 della nostra casistica (Fig. 7) la sindrome adrenogenitale colpisce due sorelle e causa la morte di una di esse.

La fenogenesi della malattia si sviluppa attraverso un difetto di enzimi necessari alla sintesi del cortisolo (21-idrossilasi, oppure 11-idrossilasi, oppure 3-idrossisteroide-deidrogenasi) e alla conseguente mancata inibizione dell'ipofisi che aumenta la se-

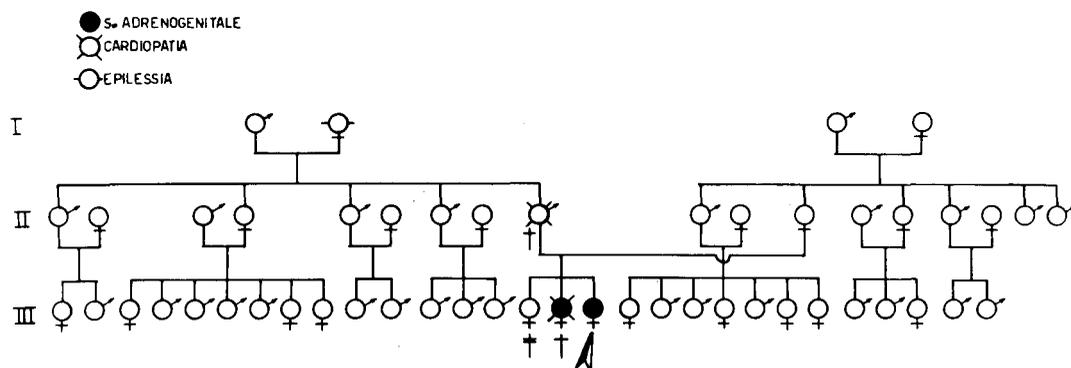


Fig. 7

crezione dell'ormone corticotropo (ACTH) ipertrofizzando il surrene e provocando un eccesso di androgeni e di precursori del cortisolo. Gli androgeni sono responsabili della virilizzazione e gli steroidi della perdita di sale e dell'ipertensione.

Se la diagnosi è sufficientemente precoce, se in base a un'attenta diagnosi differenziale è stato possibile escludere che si tratti del tumore surrenalico oppure di influenza materna virilizzante durante la gravidanza, se inoltre il trattamento soppressivo degli androgeni è tempestivo, la sindrome può essere corretta procurando ai soggetti femminili mestruazioni e fertilità.

### *Ipogonadismo*

Sotto il nome di ipogonadismo raggruppiamo delle sindromi note che hanno un'eziologia genetica e possono produrre sterilità e anche delle condizioni patologiche che non presentano un quadro clinico definito, ma possono avere in comune l'eziologia ereditaria e la responsabilità dello stato sterile.

Anzitutto ricordiamo il cosiddetto *eunucoïdismo ipogonadotropico* che appartiene agli ipogonadismi dovuti alla mancanza della normale secrezione di gonadotropine ipofisarie nel maschio. Considerato sul piano ereditario, vi è motivo di cambiare questo nome in quello più generico di « ipogonadismo ipogonadotropico » perché l'eredità che provoca l'eunucoïdismo nei maschi può colpire nella stessa famiglia anche le femmine; così nel caso di Le Marquand (1954) dove tre fratelli e due sorelle della medesima fratria presentano ipogonadismo ipogonadotropico. Un altro caso fami-

liare è descritto da Biben et al (1955). Nei maschi i testicoli si mantengono prepuberali anche in età avanzata e l'azoospermia è permanente se la malattia non viene trattata. L'ipogonadismo ipogonadotropico può essere associato con ittiosi (Lynch, 1960). La sindrome dipende da un genotipo recessivo, data la sua comparsa preferenziale in matrimoni fra consanguinei, legato al sesso.

L'ipogonadismo ipogonadotropico può dipendere, a sua volta, da un'insufficiente maturazione delle aree ipotalamiche che regolano le gonadotropine. Questo ipogonadismo neurogenico si verifica nella *displasia olfattorio-genitale* o *sindrome di Kallmann*, descritta nel 1944 e dovuta ad un cattivo sviluppo dell'ipotalamo. Questa sindrome nella quale l'ipogonadismo è associato ad anosmia familiare, viene ereditata attraverso un gene del cromosoma X a dominanza incompleta. Altri casi di ipogonadismo associati ad atassia cerebellare (Matthews et al, 1964; Volpe et al, 1963), epilessia e deficienza mentale (Borjeson et al, 1962), microcefalia, sindattilia e ipoplasia dei nuclei talamici (Kraus-Ruppert, 1958), fanno pensare ad un meccanismo simile alla sindrome di Kallmann.

Nelle forme più comuni di ipogonadismo ipopituitario la sensibilità olfattiva è normalmente sviluppata e questo criterio diagnostico è considerato importante per stabilire una diagnosi differenziale tra le forme di ipogonadismo genetico secondario a malattia pituitaria e quelle dipendenti da una malattia dell'ipotalamo.

Più nota è la *sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl*, nella quale la sterilità da ipogonadismo è accompagnata da obesità, retinosi pigmentaria, ritardo mentale, polidattilia o sindattilia. La lesione gonadica non è sempre la stessa: la maggior parte dei malati presentano ipogonadismo ipogonadotropico (Reinfrank e Nichols, 1964) mentre talora esiste un ipogonadismo primario caratterizzato da aplasia dei testicoli (Oettle et al, 1960).

Dopo il caso di Laurence e Moon (1866) che comprendeva 4 fratelli, Eckhardt (1940) raccolse 25 casi familiari e Macklin (1936) ne raccolse 53. Blumel e Kniker, (1959) descrissero una famiglia con 3 ammalati. Secondo Rubin (1967) la sindrome presenta familiarità nel 48% dei casi; la sua frequenza è più alta fra gli eschimesi del Canada (Thompson e Thompson, 1967).

Noi abbiamo descritto (Gedda e Di Raimondo, 1964) una coppia di gemelli DZ bimaschile di 13 anni con sindrome di L.M.B.B. (Figg. 8, 9, 10); concordanza per obesità, ginecomastia, ipoplasia del pene e ipotrofia dei testicoli, sindattilia, diminuzione dei 17 chetosteroidi urinari, nistagmo, ipermetropia. Discordanza per oligofrenia e piccolezza della sella turcica, presenti solo nel secondo nato. Assenza in entrambi della retinosi pigmentaria che secondo Schachter (1963) colpisce solo l'82% dei casi. Presenza concordante di polifagia e polidipsia che sembra denunciare un danno diencefalico primitivo. Ho controllato questi gemelli all'età di 18 anni (Fig. 11). Nell'albero genealogico presenza sporadica di elementi della sindrome: obesità, sindattilia (Fig. 12).

La sindrome viene ereditata come carattere recessivo con variazioni considerevoli di espressività e penetranza e con sex-ratio prevalente nei riguardi dei soggetti maschili; però, a differenza della sindrome di Kallmann, viene riferita ad un genotipo

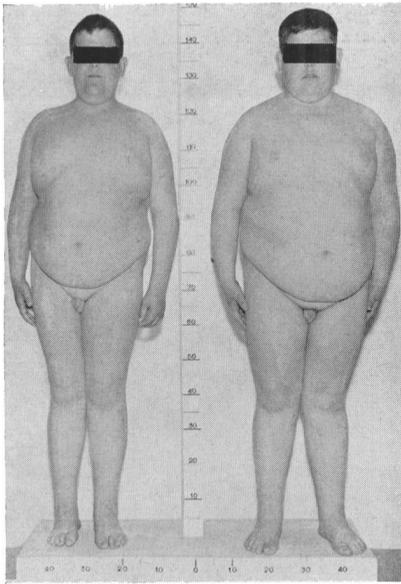


Fig. 8

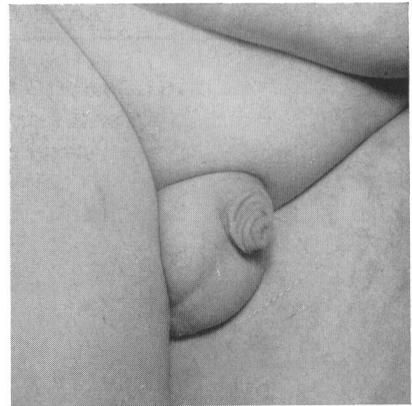


Fig. 9



Fig. 10

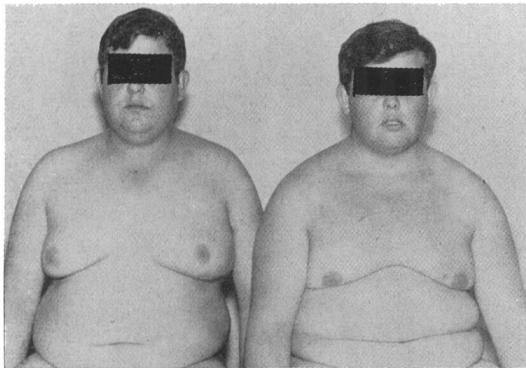
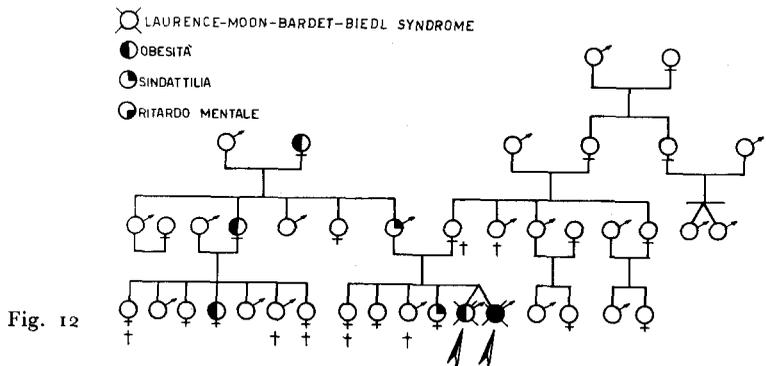


Fig. 11



a sede autosomica. Un caso di L.M.B.B. in femmine con 3 fratelli affetti da retinosi pigmentaria è stato descritto da Romei e Joli-Spada (1959).

Vari autori descrivono casi familiari in cui la sindrome compare in modo frammentario nei consanguinei dei soggetti colpiti. Per esempio, sindrome completa in tre fratelli e oligofrenia in altro fratello (Lamy, 1941), sindrome in due fratelli, oligofrenia in 2 consanguinei, obesità e ipogonadismo in altri 2, retinite pigmentaria in altri 4 (van Bogaert, 1938). Sono note delle sindromi che consistono in quella di L.M.B.B. più idiozia mongoloide (sindrome di Pause), più malformazioni, emeralopia, ambliopia, nistagmo (sindrome di Curtius), più schizofrenia (sindrome di Steinert). Bigozzi et al (1966), descrivendo una coppia MZ femminile con ipogenesia gonadica discordante da probabile embriopatia, passano in rassegna l'interessante bibliografia che riguarda l'ipogenesia gonadica in gemelli.

Alle sterilità ereditarie endocrinopatiche appartiene anche la forma che descrivo con Del Porto (1969), la quale si è verificata 11 volte nelle gravidanze di due sorelle fra il 2° e il 3° mese di gravidanza (Fig. 13). Due volte si è potuto controllare che l'aborto faceva seguito a caduta della gonadotropinuria corionica. Sulla base del reperto abortivo comune alle due sorelle si è potuto affermare che l'alterato funzionamento del chorion può essere riferito ad una causa materna ereditaria probabilmente legata ad alterata funzione del corpo luteo.

Così considerato questo caso ci mette di fronte ad una forma di sterilità femminile intermedia fra quelle nelle quali il concepimento non può avvenire e quelle in cui la sterilità deriva da letalità del prodotto del concepimento. Qui infatti si verifica la morte del conceptus ma non per la letalità di esso, bensì per una tara ereditaria del genotipo materno che si riflette sulla produzione del progesterone in gravidanza.

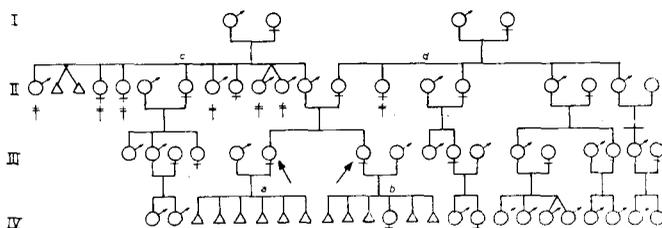


Fig. 13

### 3.2. DA ENDOCRINOPATIA EREDITARIA CON STERILITÀ SECONDARIA

Nelle endocrinopatie prima accennate la sterilità è componente fondamentale del quadro morboso, cioè deriva dal genotipo della malattia. In altri casi invece la sterilità non è di natura genetica, ma piuttosto una conseguenza che può verificarsi a livello somatico per gli squilibri provocati dallo *status* della malattia ereditaria.

La genetica è presente anche in questi casi di sterilità: (1) perché la ghiandola

endocrina o la costellazione endocrina ammalata è sotto controllo genico e quindi anche la sterilità che si inserisce nella malattia della ghiandola, come fenomeno secondario, può assumere un aspetto eredo-familiare; (2) perché in questi casi la sterilità secondaria può dipendere da una predisposizione locale geneticamente condizionata, come spesso avviene per le localizzazioni morbose del fenotipo.

Sterilità secondarie da endocrinopatia ereditaria primitiva sono note nell'ambito delle seguenti sindromi: « morbo di Cushing », nel quale la sterilità da ipercorticosurrenalismo predilige il sesso femminile; « morbo di Basedow », nel quale la sterilità compare nelle donne nelle fasi più avanzate delle forme tossiche mentre nei maschi può causare impotenza; « mixedema ipofisario », nel quale per il sesso femminile la sterilità è frequente, mentre negli uomini si nota impotenza; « acromegalia », nella quale la sterilità femminile è frequente per fenomeni di compressione da parte dell'adenoma eosinofilo.

In modo particolare deve essere sottolineata la sterilità individuale e di coppia procurata dal *diabete*, data la frequenza di questa malattia che presenta forme cliniche o subcliniche nel 10% della popolazione e una frequenza del gene nel 25% (Reed, 1959).

### 3.3. DA MALFORMAZIONE EREDITARIA

Con il termine di malformazioni s'intendono le alterazioni di normale struttura presenti alla nascita, che sono l'effetto di danni di cui soffre il patrimonio ereditario oppure rappresentano l'esito di processi embriopatici vari prodotti da fattori infettivi, chimici e fisici che hanno agito attraverso l'organismo materno e che, in quanto simulano una malformazione ereditaria, vengono chiamati « fenocopie ».

Le malformazioni che accompagnano le aberrazioni cromosomiche che possono causare sterilità sono già state ricordate. Fra le malformazioni dovute a danno ereditario, le quali possono compromettere in modo definitivo la funzione riproduttiva, ricordiamo anzitutto il criptorchidismo.

#### *Criptorchidismo*

Il criptorchidismo, che colpisce circa il 4% dei maschi alla nascita, può essere causa di sterilità permanente nel 90-100% dei casi quando sia bilaterale e non venga trattato per via ormonale o corretto chirurgicamente prima della pubertà (Rütger et al, 1963).

Il criptorchidismo è stato descritto da O'Connor e Corbes (1922) in 6 fratelli, da Heller (1937) in padre e 5 figli che avevano anche ittiosi, da Brimblecombe (1946) in 3 fratelli. Noi abbiamo raccolto la bibliografia del criptorchidismo nei gemelli e descritto 5 coppie MZ, di cui 4 concordanti e 1 discordante; uno dei casi concordanti presenta criptorchidismo in tutti i maschi della fratria (Fig. 14) (Gedda e Di Raimondo, 1964). La familiarità del criptorchidismo è tale che Sohval e Soffer (1953), propongono la denominazione di « congenital familial testicular deficiency ». A questo proposito bisogna tener presente che: (1) il criptorchidismo è più frequente

nei nati prematuri; questi casi possono non essere considerati ereditari; (2) i testicoli ectopici continuano a produrre testosterone essendo conservata la funzione delle cellule di Leydig normalmente controllate dall'ipofisi (LH) anche se l'epitelio seminifero non è in grado di produrre spermatozoi; perciò questo tipo di sterilità ereditaria non è di origine endocrinopatica; (3) l'azoospermia sarebbe secondaria alla posizione ectopica in quanto il calore endoaddominale danneggerebbe l'epitelio seminifero;

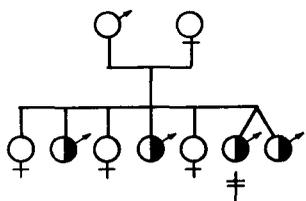


Fig. 14

● CRIPTORCHIDISMO

però è più verosimile l'opinione di Sohval et al (1953, 1954) e di Charny et al (1952, 1957, 1960), che considerano l'azoospermia secondaria a una disgenesia testicolare.

La sindrome della criptorchidia dal punto di vista della sterilità ha motivo di essere considerata come un'insufficienza esocrina ereditaria della gonade maschile. Recentemente Goeminne (1968) presentava il criptorchidismo come uno dei caratteri di una nuova sindrome ereditaria legata al cromosoma X.

### *Ipospadi*

L'ipospadia ha, nel complesso, una frequenza di 1-5 su 1000 nascite ed una frequenza di 2 su 14000 nascite, limitatamente alla forma perineo-scrotale che ci interessa in quanto può tuttora essere causa di sterilità.

Molti casi familiari di ipospadia sono stati raccolti: 8 casi in cinque generazioni (Strong, 1906); 11 casi in tre generazioni (Lesser, 1889); 23 casi in sei generazioni (Lingard, 1884); Neugebauer (1902) ha raccolto 11 fratri con 2 casi, 7 con 3 casi, 2 con 4 casi, 1 con 5 casi, inoltre 9 casi di trasmissione diretta da padre a 1-4 figli, 3 lungo tre generazioni e 2 lungo cinque generazioni. La trasmissione avviene secondo un modello di dominanza regolare o irregolare, in quest'ultimo caso è trasmessa anche dalle donne (Touraine, 1955). Noi abbiamo raccolto la letteratura gemellare sull'argomento e descritto due coppie MZ concordanti per l'ipospadia e una DZ discordante (Gedda e Di Raimondo, 1964).

La forma balano-prepuziale e altre, non impediscono la fertilità dei soggetti, specialmente ora con i progressi della chirurgia plastica. Altre forme come la scrotale possono essere causa di sterilità. In un albero genealogico da noi raccolto si nota un soggetto con ipospadia, pronipote di un soggetto sterile con ipospadia e perciò un meccanismo di recessività o di dominanza irregolare.

Benché l'ipospadia sia responsabile di un'aliquota di sterilità molto bassa, rappresenta una forma di passaggio fra le malformazioni ereditarie e le endocrinopatie ereditarie, in quanto viene sottolineato da Van Wyk et al (1968) che può essere considerata come una microforma di deficiente virilizzazione dei genitali esterni che denuncia una funzione subnormale delle cellule di Leydig *in utero* oppure una refrattarietà dei tessuti-bersaglio.

Ancora, l'ipospadia può rappresentare un ponte fra le malformazioni da mutazione puntuale e le malformazioni da mutazione cromosomica, quando si consideri il caso di Muldal e Ockey (1961) che hanno descritto padre e figlio affetti da ipospadia e da distrofia muscolare tipo Duchenne, ciascuno dei quali presentava nel cariotipo la delezione di un tratto del cromosoma Y.

Rilevo questo per sottolineare di nuovo che le classificazioni sono necessarie, ma, al di là di queste, e soprattutto sull'orizzonte della consanguineità, è necessario tener presente il *continuum* della patologia ereditaria responsabile delle forme di sterilità individuale.

#### *Agenesia uterina*

Ginecologi ed ostetrici denunciano casi di sterilità da ipoplasia o infantilismo dell'utero. In effetti, Delbet (1940) ha descritto agenesia dell'utero in 5 donne appartenenti a tre generazioni della medesima famiglia; McNeil (1954) ha descritto la presenza di utero bicorni in 2 sorelle. Si può pensare che anche l'ipoplasia uterina possa avere un'eziologia genetica.

### 3.4. CONSIDERAZIONI GENERALI

È importante notare che le sindromi ereditarie endocrinopatiche e malformative genotipiche ripetono il quadro della malattia nell'ambito familiare, seppure con variabilità di penetranza e di espressione anche notevoli. La cosiddetta « variabilità di penetranza » significa che l'ambiente interno del genotipo può modificare la manifestazione dei caratteri determinando un quadro clinico ad impronta familiare. Io chiamo « *genius familiaris morbi* » questa concordanza intrafamiliare della malattia ereditaria che si contrappone alla variabilità interfamiliare.

Altra fonte di variabilità è l'ambiente esterno nel quale l'individuo si trova e che può rendere alquanto diversa la malattia. Questa « variabilità di espressione » di solito non è molto grande nell'ambito di una famiglia se il confronto è contemporaneo, ma può diventare notevole quando il confronto avviene fra generazioni successive, specie oggi con il mutamento dell'alimentazione e, più in genere, della vita.

Però tanto le sindromi aneuploidiche, quanto le sindromi endocrinopatiche e malformative a depistaggio clinico-genealogico non coprono che una parte delle sterilità individuali che si manifestano nella pratica.

La difficoltà che s'incontra nel dimostrare l'esistenza di una causa genetica della sterilità non permette di escluderla per un'aliquota dei casi, che ritengo notevole, e ciò per le seguenti ragioni:

1. Il numero dei fattori che influiscono sul fenomeno generale è molto grande e di svariata natura. Prevalgono i fattori endocrini che realizzano il controllo delle varie fasi del ciclo generativo: gametogenesi, ciclo ovarico, annidamento, gravidanza. La funzione generativa nel suo complesso è regolata dall'intervento contestuale o subentrante di tali genotipi che partecipano a meccanismi di repressione, di attivazione o di coordinazione, di cui l'« operon » è un esempio. L'efficienza della funzione è dunque la risultante di molti genotipi monomeri o polimeri o additivi, coordinati attraverso meccanismi che sono sottoposti a loro volta a controllo genico. Benchè esistano dei meccanismi capaci di mantenere un alto grado di solidarietà fra unità ereditarie diverse, le quali possono trasferirsi in blocco da una generazione all'altra, le unità ereditarie obbediscono fundamentalmente alla legge mendeliana dell'indipendenza dei caratteri, per cui le combinazioni uniformi sono limitate; per lo più si verifica una segregazione delle unità ereditarie e una ricombinazione di esse che altera sensibilmente l'effetto fenotipico della tara ereditaria.

2. La variabilità è più notevole nel fenotipo patologico che nel fenotipo normale perché le mutazioni incidono sul gene determinando in esso una variabilità quantitativa dell'energia d'informazione diversa da mutazione a mutazione. Questa variabilità dell'« ergon » produce a sua volta una variabilità dell'azione del gene nel tempo, cioè una variabilità del « chronon ». Facilmente si capisce come la ricombinazione di unità ereditarie mutate aventi « chronon » differenti possa produrre dei quadri morbosi sensibilmente diversi e perciò non facilmente identificabili quanto a derivazione ereditaria. « Ergon » e « chronon » sono stati studiati recentemente da Gedda e Brenci nell'Istituto Mendel di Roma.

Un tipico esempio del danno che può essere arrecato a una costruzione polifenica come quella che sorregge la funzione generativa femminile è rappresentato dalla sindrome di Stein-Leventhal, ossia dall'ovaio policistico che può produrre sterilità congenita o acquisita. Secondo l'ipotesi più attentibile, la sindrome dell'ovaio policistico può derivare da danni che colpiscono a diverso livello l'attività ritmica del circuito ipotalamo-ipofiso-ovarico, la quale dipende, come noto, dall'integrazione di segnali stimolatori e inibitori del circuito (Lloyd, 1968). È facile pensare che una mancanza di sincronizzazione a livello di questi raccordi possa invalidare il sistema e produrre un effetto comune attraverso una diversa fenogenesi. Un'attenta analisi delle unità ereditarie riguardanti le funzioni generative nelle due linee familiari afferenti potrà orientare sul genotipo specifico responsabile della sterilità.

3. La collaborazione fra ginecologi, ostetrici e genetisti, deve mirare alla identificazione delle unità ereditarie nell'intreccio polifenico della funzione generativa. Quando la struttura genetica di questo circuito sarà sufficientemente nota, sarà più facile l'individuazione del danno ereditario responsabile di singole forme di sterilità.

Per questo motivo, di una maggiore conoscenza del settore, e per quello prima accennato di un'interpretazione più autentica del singolo caso clinico di sterilità, vorrei raccomandare ai colleghi ostetrici e ginecologi di non sottovalutare quel metodo modesto e semplice, ma fecondissimo, che consiste nel disegnare, ogni volta, l'albero genealogico del soggetto in esame.

#### 4. Sterilità di Coppia per Incompatibilità Immunitaria

La sterilità genetica individuale produce sterilità di coppia. Il fatto però che esistano numerosi casi di sterilità di coppia senza che sia possibile diagnosticare una sterilità individuale di natura genetica, oppure esogena, a carico dei coniugi, ha condotto a pensare che possa esistere un'incompatibilità generativa reciproca e specifica fra coniugi. Su questa linea di pensiero, il meccanismo che si affaccia è quello di un'incompatibilità di natura immunitaria (Olson, 1967) la quale rientra nelle competenze della genetica essendo ben noto che ogni fenotipo immunitario (antigene e anticorpo) è controllato dal genotipo.

In questa prospettiva si affacciano due possibilità che devono essere tenute presenti separatamente: (1) che la sterilità da incompatibilità reciproca si manifesti a livello dei gameti impedendo la fusione di questi, e cioè la formazione dello zigote, oppure (2) che l'incompatibilità si manifesti a livello zigotico o post-zigotico per una reazione di rigetto del prodotto del concepimento da parte dei tessuti materni.

Qualora una o entrambe queste ipotesi si avverassero, avrebbe luogo una sterilità genetica secondaria, nel senso che l'individuo eredita un tale genotipo immunitario e che il fenotipo corrispondente può reagire con il fenotipo immunitario del coniuge provocando la sterilità della coppia. Non si tratta di una sterilità genetica primitiva perché i coniugi possono risultare fertili in un diverso incrocio.

Avendo così impostato il problema, bisogna anche dire che le ipotesi enunciate non hanno finora il sostegno di fatti sufficienti per elaborare una fondata interpretazione.

Tuttavia esistono diverse osservazioni fra cui citiamo le seguenti:

1. Nel Simposio tenutosi a Brno nel 1965 per ricordare il centenario delle scoperte mendeliane, Gedda e Milani-Comparetti comunicavano di aver osservato un fatto singolare: che donne sottoposte a trapianto di cornea perfettamente riuscito e funzionante, essendo diventate successivamente gravide, durante questo periodo avevano presentato una opacizzazione del trapianto per cui erano state sottoposte a cure di desensibilizzazione. Ulteriori reperti di malattie da lembo sono stati segnalati da Restivo Manfredi e Milani-Comparetti (1965, 1966); si deve notare che in questi casi non vi era incompatibilità nell'ambito dei gruppi sanguigni.

2. Diverse ricerche sono state rivolte a verificare l'ipotesi che l'incompatibilità di coppia fosse dovuta all'azione di anticorpi presenti nei secreti dell'apparato genitale femminile e diretti contro eventuali antigeni portati dagli spermatozoi oppure dal plasma seminale.

In particolare gli antigeni del sistema ABO furono rilevati negli spermatozoi da Gullbring (1957), da Popivanov e Vulchanov (1962), da Shahani e Southam (1962), e nel plasma seminale da Boettcher (1965, 1967), mentre anticorpi nei secreti dell'apparato genitale femminile furono trovati da Gershowitz et al (1958) e da Moghissi et al (1964).

Tuttavia Boettcher e Hay hanno recentemente (1968) sostenuto che non vi è relazione diretta fra incompatibilità da ABO ed infertilità, avendo trovato che 8 donne su 42, selezionate per infertilità di coppia, avevano anticorpi agglutinanti antispermatozoi, ma solo 4 casi presentavano incompatibilità da ABO.

3. Il siero delle donne plurigravide è molto ricco di anticorpi dell'istoincompatibilità, al punto che da esso vengono prelevati i sieri per il tipaggio dei leucociti per la determinazione della compatibilità fra i tessuti del donatore e del ricevente nei casi di trapianto d'organo. A quanto sembra, i sieri di donna plurigravida sono particolarmente ricchi in anticorpi dell'istoincompatibilità se le gravidanze furono abortive.

Su questi pochi fatti è difficile costruire una teoria dottrina della sterilità da incompatibilità immunitaria. Volendo ricavarne qualche conclusione provvisoria si può stabilire:

1) se un'incompatibilità coniugale di natura immunitaria esiste è più probabile che sia dovuta agli istoanticorpi che agli isoanticorpi;

2) l'incompatibilità va ricercata sia rispetto agli spermatozoi che al plasma seminale;

3) precise ricerche sperimentali debbono affiancarsi ad estesi studi statistici.

Per quanto riguarda l'ipotesi che considera la gravidanza come un trapianto, nel settembre scorso, in occasione del II Congresso Internazionale dei Trapianti (New York, 1968), vi fu un Simposio specificatamente dedicato a questo argomento, dove però fatti nuovi non furono accertati.

Per altro è noto che anticorpi di origine materna, particolarmente i microglobulinici, attraversano la placenta e raggiungono il feto. Ciò ha una funzione protettiva, in quanto si costituisce il cosiddetto « ombrello immunitario », che dota il nuovo organismo di mezzi di difesa immunitaria fino a quando non sia capace di produrli autonomamente.

Questo fenomeno positivo può avere due derivazioni: una quando gli anticorpi sono prodotti dalla madre contro antigeni fetali (vedi malattia emolitica neonatale e relative conseguenze che possono produrre ipofertilità) ed una, viceversa, quando gli anticorpi sono prodotti dal feto contro i caratteri antigenici degli anticorpi materni, abolendo così il relativo « ombrello immunitario » ed esponendo il feto ad ulteriori possibili danni procurati da complessi antigene-anticorpo.

In questa prospettiva ricorderemo anche il caso recente di una donna di Roma che, dopo ripetute gravidanze abortive da sospettato meccanismo immunologico, ha potuto portare a termine una gravidanza dopo somministrazione di cortisonici a scopo immunodepressivo. Tuttavia, in questo campo, le migliori prospettive sono quelle legate all'introduzione nella pratica clinica delle globuline antilinfocitarie.

---

## 5. Sterilità di Coppia per Letalità del Prodotto del Concepimento

La sterilità da incompatibilità di coppia potrebbe manifestarsi fino a livello dell'annidamento e oltre, essendo la gravidanza considerata come un trapianto che può essere accettato o rigettato. Superato l'ostacolo dell'accettazione, si apre il grosso problema della gestazione, che richiede la vitalità del prodotto del concepimento. Incominciando il periodo dell'accrescimento endouterino entrano impetuosamente in azione le batterie dei geni secondo la programmazione stabilita dal genotipo. È durante questo impegnatissimo periodo che si possono manifestare gli effetti negativi delle aberrazioni cromosomiche letali, oppure dei genotipi letali che non si erano manifestati presso i coniugi perché allo stato eterozigotico o per altri motivi. La ricombinazione genica dell'anfimixi può rendere operanti queste potenziali letalità. Le tare ereditarie possono manifestarsi a cominciare dal preimpianto e dal primo impianto ma spesso in forma subclinica. Sono soprattutto l'abortività, la natimortalità e la neonatimortalità che denunciano la morte del prodotto del concepimento.

Quando questi avvenimenti si compiono e si ripetono, ci possiamo trovare di fronte ad un'altra forma di sterilità che non dipende dalla sterilità o dall'incompatibilità dei coniugi, ma da un'impossibilità di vita insita nel patrimonio ereditario dell'embrione, del feto o del neonato, e quindi derivata da quella particolare combinazione genotipica a cui i gameti dei coniugi hanno dato origine.

In uno studio molto accurato compiuto alle Hawaii, Bierman et al (1965), poterono stabilire una percentuale generale di aborti del 23,7%. In questa statistica esiste una punta del 10,8% fra la 4<sup>a</sup> e la 7<sup>a</sup> settimana, un'altra del 7% fra l'8<sup>a</sup> e la 11<sup>a</sup> settimana, e poi una riduzione graduale allo 0,3% fra la 32<sup>a</sup> e la 35<sup>a</sup>. Gli autori pensano che l'aborto nel periodo dell'impianto può anche presentare una frequenza più alta. In effetti Hertig et al (1956) avevano accertato che il 35% delle uova umane impiantate erano anormali e probabilmente sarebbero state abortite.

Altri autori su casistiche vaste, ma più approssimative, avevano stabilito minori percentuali di aborto: 8,3% (Javert, 1957), 15% (Warburton e Fraser, 1964). Questi ultimi hanno calcolato che una donna che abortisce affronta il rischio del 25-30% di avere un secondo aborto e che il rischio aumenta di poco dopo 2, 3, 4 aborti. Questo calcolo è suggerito dal fatto che esistono delle donne che abortiscono ripetutamente fino al punto di configurare una forma di sterilità da aborti ripetuti.

Theobald (1965) in Inghilterra ha calcolato che su 1000 donne giovani sposate 120 saranno sterili, 150 avranno aborti e 21 nati o neonatimortalità. In complesso circa 300 matrimoni su 1000 si dimostrano sterili.

Si tratta di accertare se e quanto una causa genetica possa essere all'origine delle aliquote di abortività, natimortalità e neonatimortalità denunciati da Theobald. I dati di cui disponiamo non ci permettono di rispondere in modo esauriente, ma solo di tentare un approccio del problema. Warburton e Fraser (1964) hanno notato che le abortrici abituali tendono ad abortire ogni volta pressappoco nel medesimo periodo; analogamente Rowley et al (1963) hanno osservato che in queste donne la maggior parte degli aborti si verifica fra la 10<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana, oppure fra la 20<sup>a</sup> e la 26<sup>a</sup>

settimana. Questi fatti, secondo le idee suggerite dalla teoria del chronon, si accordano con l'eziologia ereditaria più che con l'eziologia esogena perché possono corrispondere a degli esaurimenti genici puntuali, mentre le cause esogene agiscono più facilmente a caso.

Il fattore letale di natura genetica può essere ricercato tanto in un'aberrazione cromosomica quanto in un genotipo letale. Jacobs (1964), in uno studio del cariotipo su 36 individui sani, trovò nel 3.3% delle anomalie cromosomiche (rottura di cromosomi, variazioni di grandezza dei piccoli acrocentrici, o del 16). Inhorn et al (1964) riassume le ricerche di vari autori sugli aborti di donne abortrici abituali e nota che l'incidenza di anomalie cromosomiche è del 9.4%, ma giudica che il loro significato non è chiaro. Può essere interessante citare il caso familiare di Schmid (1962), che nel marito di un'abortrice abituale notò un'aberrazione cromosomica di un piccolo acrocentrico, come pure nel padre di questi. Lo studio di Inhorn et al (1964) sugli aborti spontanei ha permesso di riscontrare 100 aberrazioni cromosomiche su 466 casi di aborto; prevalgono le trisomie (55 casi) nei gruppi D, E, G; seguono le monosomie di un gonosoma (25 casi) e le tetraploidie (9); in complesso 1/4 degli aborti spontanei sarebbe dovuto ad aberrazione cromosomica.

Dal plafond della statistica portiamo l'attenzione su alcuni casi clinici.

Consideriamo, a guisa di esempi, alcuni casi studiati nell'Istituto Mendel di Roma. Anzitutto il caso di una donna (Gedda et al, 1967) la quale ebbe tre gravidanze, due concluse con aborto ed una con morte neonatale di un soggetto mongoloide. Un cugino del marito è mongoloide (Fig. 15). Il cariotipo della donna presenta cariotipo 45,XX,G-G-t ( $G_q G_q$ ) + (Fig. 16), probabilmente dovuto ad un'aberrazione dinamica da riarrangiamento  $21/21$ . Da una madre con tale aberrazione anche in condizioni di normalità cariotipica del marito non possono nascere che soggetti con trisomia 21 (mongoloidi) oppure con monosomia 21 che non sono vitali. Con ciò si spiega l'infertilità della donna per letalità del prodotto del concepimento.

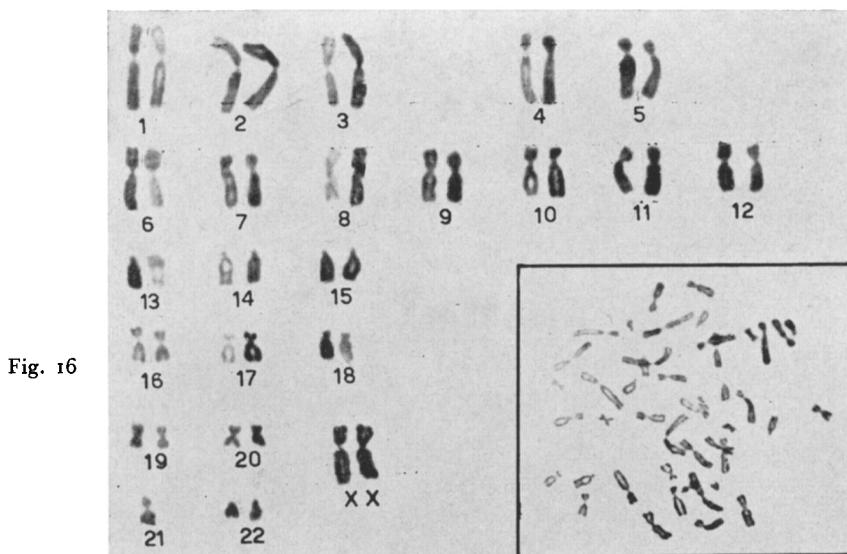
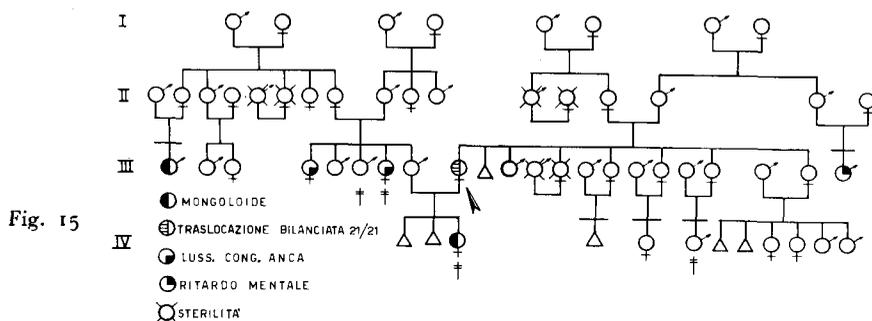
Passando a casi di sterilità di coppia da letalità subcromosomica, consideriamo alcuni effetti della consanguineità.

L'albero genealogico della Fig. 17 rispecchia il caso di due cugini primi (segnati con la freccia) che si sono sposati ed hanno avuto due figli morti per ittero neonatale e un aborto. La carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi controllata nel padre, aggravata dal rapporto consanguineo, spiega la sterilità della coppia.

La coppia segnata con le frecce nell'albero di cui alla Fig. 18 è composta di due cugini, in più la moglie è figlia a sua volta di due cugini. Questa coppia dà alla luce due figli affetti da meningocoele, che muoiono alla nascita. Nel padre si nota enuresi e numerose tare ereditarie in famiglia.

Dalla coppia indicata nella Fig. 19 nascono due figli affetti da mucoviscidosi, che muoiono nei primi giorni di vita. Il padre presenta allergia, che può essere considerata una microforma della tara, la quale, resa più grave dal rapporto consanguineo, provoca la morte dei figli.

Due genitori (Fig. 20) su cui pesa una doppia consanguineità danno alla luce tre aborti e quattro figli che muoiono alla nascita, di cui tre affetti da meningocoele.



Prendiamo ora in considerazione alcuni casi di sterilità in coniugi non consanguinei per genotipo letale del *conceptus*.

In questo caso (Fig. 21) la coppia che si è presentata al nostro Consultorio Eugenio è sterile per neonatimortalità di una femmina affetta da idrocefalia e di altra femmina affetta da idrocefalia, rachischisi e meningocele. Nel padre e nella famiglia della madre si nota presenza di microforme di queste malformazioni (spina bifida occulta, enuresi).

Nella famiglia riprodotta nella Fig. 22 si nota la sterilità di una coppia non consanguinea per neonatimortalità di un maschio e di una femmina causata da cardiopatia congenita.

Nell'albero genealogico della Fig. 23 la coppia indicata è sterile per neonatimortalità di quattro figli (di cui due gemelli) affetti dalla malattia di Werdnig-Hoffmann, di cui si trova traccia nella madre che presenta alterazione dell'aldolasi.

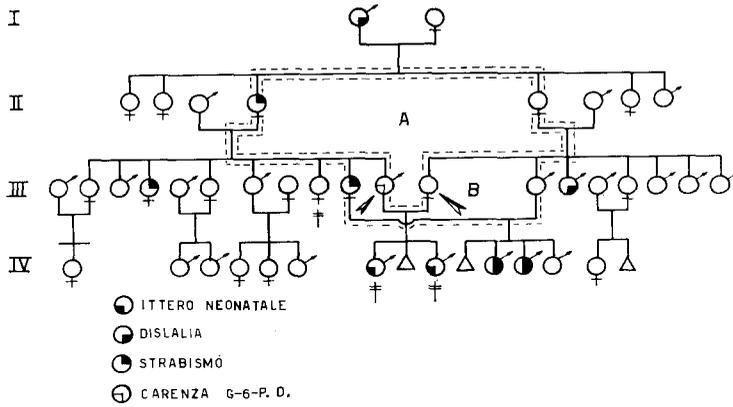


Fig. 17

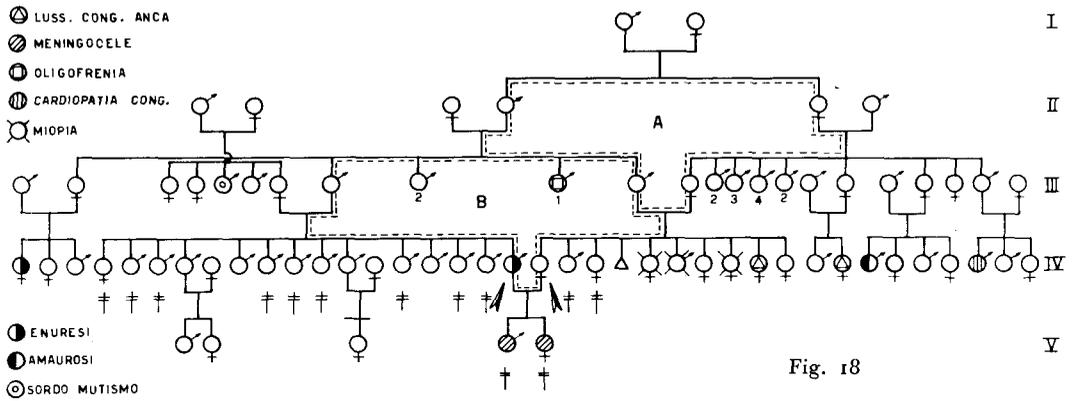


Fig. 18

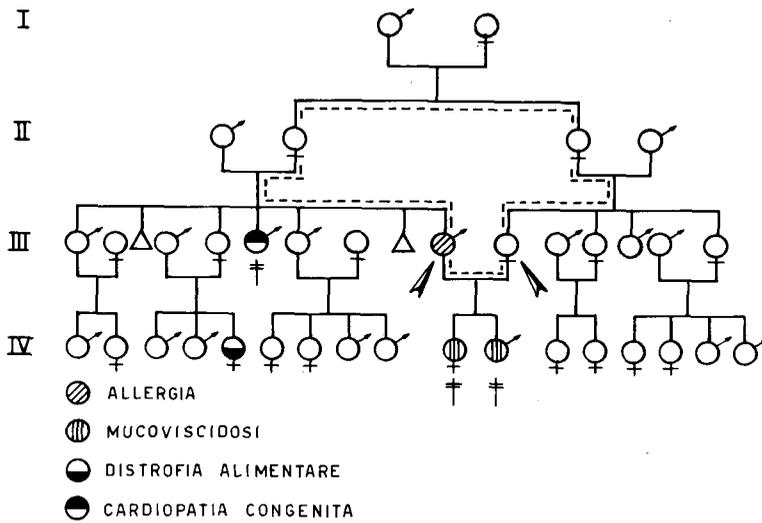
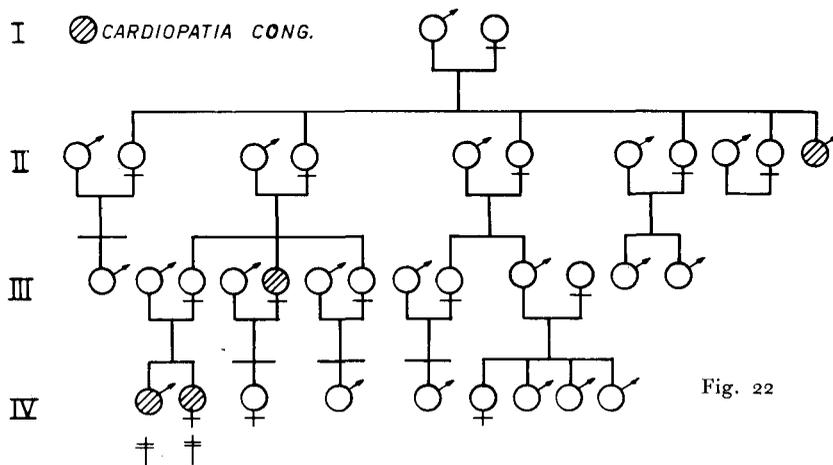
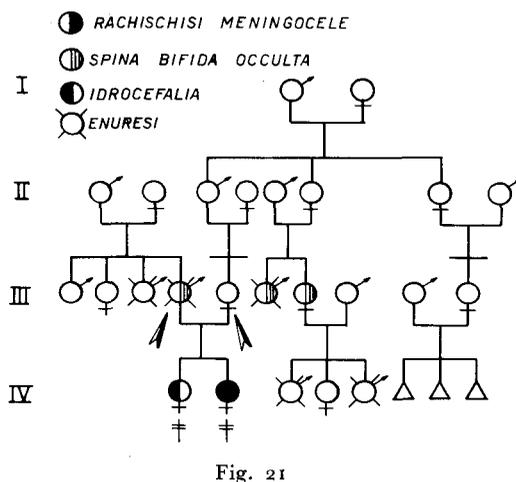
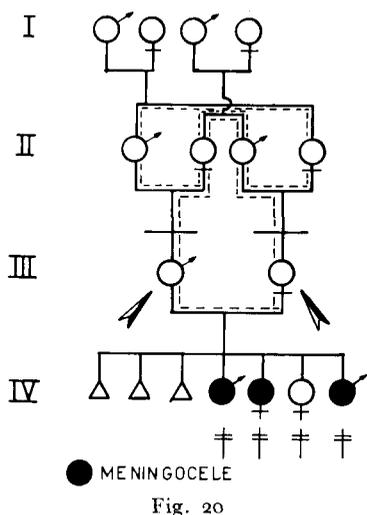


Fig. 19



Nella famiglia di cui alla Fig. 24 due casi di neonatimortalità per idrocefalia derivano da padre con spina bifida occulta e da madre con casi di aborto, neonatimortalità e malformazioni ossee in famiglia.

Quanto alla letalità del periodo fetale e neonatale possiamo trovare qualche riferimento nei dati di Stevenson et al (1950), che si riferiscono alle percentuali dei diversi tipi di malformazione congenita nella natimortalità e nella neonatimortalità osservate in un ospedale di Boston.

Sul totale di 29024 nascite si ebbero 787 nati morti e 638 morti entro i primi 10 giorni di vita, e questo corrisponde al 2.71% di natimortalità totale e al 2.20% di

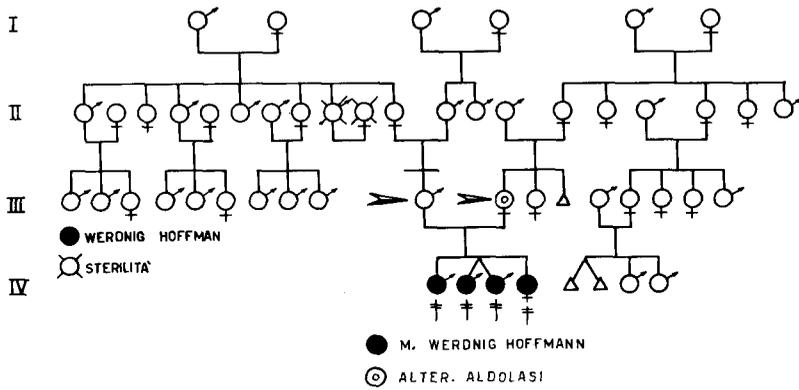
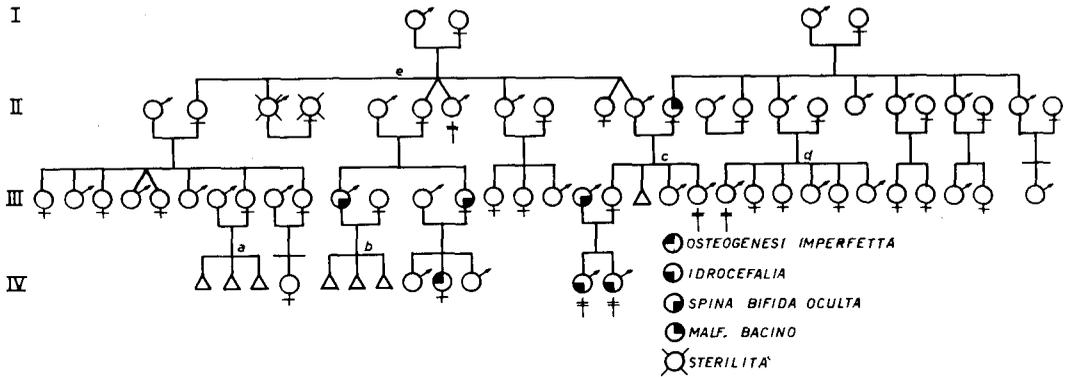


Fig. 23



↑ Fig. 24

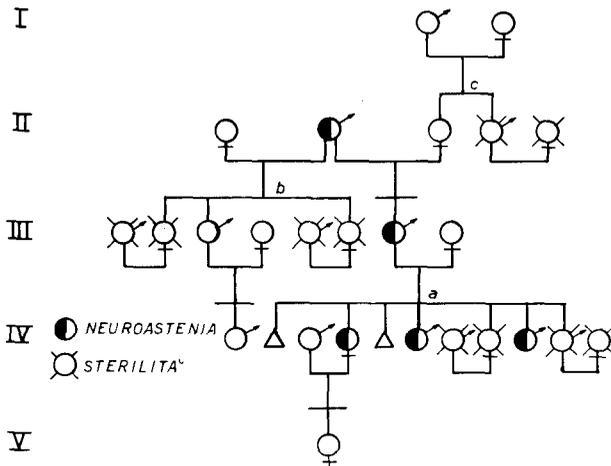


Fig. 25

neonatomortalità totale. La percentuale dei malformati su questi totali è rispettivamente del 15,9% per la natimortalità e del 13,2% per la neonatomortalità.

Quale sia il significato eziologico di queste morti non è dato di sapere. Stevenson e collaboratori analizzano la loro casistica e concludono che nella natimortalità prevalgono le malformazioni del sistema nervoso (79,2%), mentre nella neonatomortalità prevalgono le malformazioni cardiovascolari (32,5%).

## 6. Conclusioni

Le forme di sterilità ereditaria che abbiamo ricordato e ordinato secondo uno schema genetistico appartengono alla categoria della sterilità « *cum materia* », cioè sono forme che hanno un substrato somatico.

Esistono inoltre delle forme di sterilità in cui il substrato somatico non è noto, ma in cui la funzione generativa può risultare abolita per cause di natura psicogena « *sine materia* ». Si tratta di forme che sfuggono ancora al rilievo obiettivo, ma che possono presentare una familiarità aspecifica, cioè anche senza ripetizione della sterilità psicogena, ma caratterizzata da tare psichiche di vario genere.

Per esempio questa famiglia (Fig. 25) che presenta cinque casi di grave nevrosi, presenta anche cinque casi di coppie sterili. Una famiglia con quattro casi di sterilità, uno dei quali da accertata azoospermia (Fig. 26), presenta anche cinque casi di oligofrenia. La famiglia di cui all'albero genealogico riprodotto nella Fig. 27 presenta tre casi di psicosi ossessiva, un caso di suicidio e quattro matrimoni sterili.

Non posso fermarmi su queste forme se non per classificarle nell'ambito delle psicopatie ereditarie con sterilità secondaria in quanto, come per le forme patologiche che interessano altri apparati, la sterilità non appartiene al genotipo della malattia di cui rappresenta un epifenomeno; cioè la sterilità è un derivato a livello somatico di un genotipo che non riguarda primitivamente la funzione generativa.

In questo gruppo possiamo raccogliere la sterilità da inibizione psichica nelle sue varie forme di fobia, repulsione, paura, complesso d'inferiorità, cinesofobia, vaginismo, omosessualità, etc. La competenza genetica di queste forme è documentata dall'incidenza di psicopatie di vario genere nella consanguineità: schizofrenia, psicosi maniaco-depressiva, distonie, nevrosi, fobie e anomalie del comportamento di vario genere. Caratteristica la frequente concordanza dell'omosessualità nei gemelli MZ, la quale denuncia la radice ereditaria dell'anomalia in quanto si è potuto dimostrare che la condizione gemellare per se stessa non aumenta ma diminuisce la percentuale dei soggetti omosessuali, ed anche perché si è constatato la presenza di omosessualità concordante in gemelli allevati separatamente (Dalla Volta e Zecca, 1953; Gedda, 1963).

Il tema che mi avete affidato, « La Genetica della Sterilità », in un primo momento poteva sembrare paradossale e quasi contraddittorio, come se dove esistere una sterilità non potesse aver luogo la trasmissione del carattere. Forse è per questo che l'argomento è stato finora trattato solo di scorcio o brevemente (Miller, 1965). Ci voleva l'intuizione degli ostetrici e ginecologi argentini per impostare un argomento

---

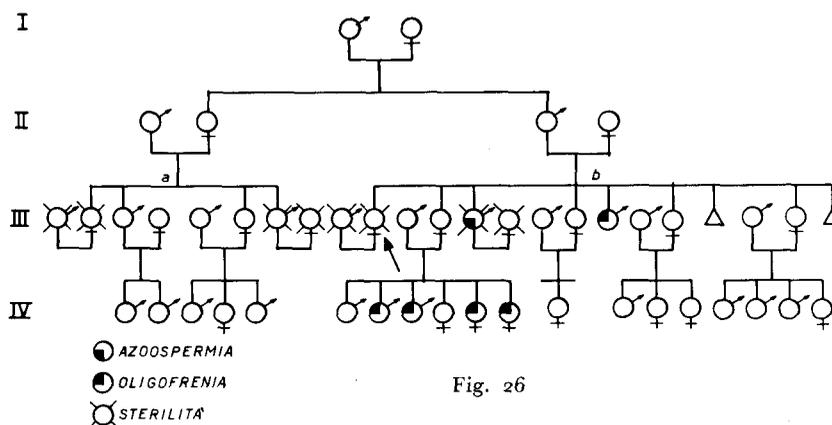


Fig. 26

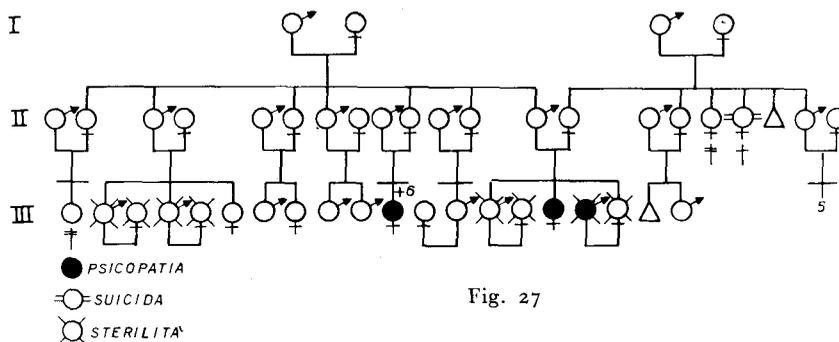


Fig. 27

così ardito e stimolante. Assieme abbiamo visto che la sterilità si trasmette di generazione in generazione attraverso svariati meccanismi. Vi ringrazio di aver creato questa occasione e di averla circondata di simpatia.

Ora però che abbiamo documentato l'esistenza di una sterilità ereditaria, dobbiamo impegnarci ad ascoltare la genetica quando ci parla della prevenzione della sterilità. La posizione conclusiva che la genetica deve prendere nei riguardi della sterilità consiste nel sottolineare la necessità dell'eugenica, cioè della genetica preventiva. Questa prevenzione consiste, ancora una volta e anzitutto, nell'evitare i matrimoni consanguinei, perché è in questi incroci che le malattie ereditarie aumentano la frequenza e la gravità delle loro conseguenze e quindi anche l'incidenza della sterilità.

L'endogamia, cioè il matrimonio fra consanguinei, provoca la strage degli innocenti che avete potuto constatare e, prima ancora, moltiplica i casi individuali di sterilità. Inoltre, bisogna sconsigliare i matrimoni tra famiglie non consanguinee, dove sono

frequenti l'infertilità, l'abortività, la natimortalità e la neonatimortalità. Ancora, sono sconsigliabili i matrimoni tra famiglie che presentano la medesima patologia ereditaria.

Mi auguro che la strada della ricerca genetica e dell'applicazione eugenica per la conoscenza, la prevenzione e la cura della sterilità ereditaria venga tracciata e percorsa assieme dagli ostetrici-ginecologi e dai genetisti.

Una profonda convinzione mi anima in questo augurio e desidero esprimerla commentando l'affermazione di un letterato francese del secolo scorso: François Auguste René de Chateaubriand. Io ammiro Chateaubriand ma trovo che ha peccato di troppo romanticismo il giorno in cui scrisse «Après le malheur de naître, je n'en connais pas de plus grand que celui de donner le jour à un homme» (*Mémoires d'outre-tombe*, I, 92).

Mi rincresce di osservare che l'autore del «Génie du Christianisme» è questa volta in contraddizione con se stesso, perchè il genio del cristianesimo è favorevole alla ripetizione del progetto di Dio che desidera creare uomini a sua immagine e somiglianza.

Infatti, la più sana e forte tendenza istintiva dell'uomo e della donna, istinto che il medico può testimoniare ogni giorno, depone in senso contrario. L'essere umano desidera riprodurre se stesso e il suo coniuge nel corpo e nell'anima del figlio. È il suggello e il coronamento della sua scelta e della sua vita. Per questo ideale umano e per questo progetto divino, noi lavoriamo.

### Riassunto

Avendo sottolineato la complessità del tema, l'A. riferisce che, per quanto riguarda i genitori, la genetica della sterilità può essere affrontata secondo i metodi di depistaggio a disposizione. Infatti vi sono delle forme di sterilità individuale rilevabili in base al cariotipo (disgenesia ovarica e testicolare, ermafroditismo vero), mentre altre forme non hanno un fenotipo cromosomico e perciò devono essere depistati i genotipi corrispondenti con i metodi clinico-genealogici in uso (pseudoermafroditismo maschile, sindrome adrenogenitale, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, malformazioni ereditarie).

Si rileva che il problema da incompatibilità immunitaria non è ancora sufficientemente chiaro.

Altre forme di sterilità dipendono da letalità del *conceptus* e ne vengono presentati alcuni esempi. In questa direzione assume particolare gravità l'incrocio fra consanguinei. Dopo aver accennato ai casi di sterilità nelle famiglie di psicopatici, l'A. illustra l'importanza della genetica preventiva attraverso il consultorio prematrimoniale.

## Bibliografia

- ASLEV J., REINWEIN H. (1958). Über das familiäre Vorkommen des sogenannten Ulrich-Turner Syndroms und das Vorkommen eines pterigium colli, eines Kryptorchismus und des Meiges Syndroms bei zwei Brüdern mit Kongenitalen vitien. *Deutsch. Med. Wschr.*, **85**: 601.
- BAHNER F., SCHWARZ G., HARNDEN D. G., JACOBS P. A., HIENZ H. A., WALTER K. (1960). A fertile female with XO sex chromosome constitution. *Lancet*, **2**: 100.
- BARTALOS M., BARAMKI T. A. (1967). *Medical Cytogenetics*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- BASSÖE H. H. (1956). Familial congenital muscular dystrophy with gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocr. Metab.*, **16**: 1614.
- BEHRMAN S. J. (1965). Immunological aspects of fertility and infertility. In "Symposium on Agents Affecting Fertility". Churchill, London.
- BERGEMANN E. (1961). Geschlechtsschromatinbestimmungen am Neugeborenen. *Schweiz. Med. Wschr.*, **91**: 292.
- BERNISCHKE K., BROWNHILL L., HOEFNAGEL D., ALLEN F. H. Jr. (1962). Langdon Down anomaly (mongolism) with 21/21 translocation and Klinefelter's syndrome in the same sibship. *Cytogenetics*, **1**: 75.
- BIBEN R. L., GORDON G. S. (1955). Familial hypogonadotropic eunuchoidism. *J. Clin. Endocr.*, **15**: 931.
- BIERMAN J. M., SIEGEL E., FRENCH F. E., SIMONIAN K. (1965). Analysis of the outcome of all pregnancies in a community. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **91**: 37.
- BIGOZZI V., BORGHI A., SALTI M., GIUSTI G. (1966). Ipogenesia gonadica discordante in gemelle apparentemente monozigotiche. *A.Ge.Me.Ge.*, **15**: 199.
- BLUMEL J., KNIKER M. R. (1959). Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: review of the literature and a report of five cases including a family group with three affected males. *Texas Rep. Biol. Med.*, **17**: 391.
- BOGAERT VAN L. (1938). Ein Stammbaum einer Familie mit Laurence-Moon-Bardetscher Krankheit. *Z. Menschl. Vererb. Konstitutionsl.*, **21**: 314.
- BORGES W. H., WALD N. (1963). A diminutive satellited chromosome in a father and one of two true hermaphrodite progeny. *J. Pediat.*, **63**: 474.
- BORJESON M., FORSSMAN H., LEHMANN O. (1962). An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med. Scand.*, **171**: 13.
- BRIMBLECOMBE S. (1946). *Brit. Med. J.*, **526**.
- BULLOCH W. (1909). Hereditary malformation of the genital organs. In Pearson: *Hermaphroditism. Treasury of Human Inheritance*, **3**: 947.
- CARR D. H. (1967). Chromosomes after oral contraceptives. *Lancet*, **2**: 830.
- CEPELLINI R., LANDY M. (1963). Suppression of blood group agglutinability of human erythrocytes by certain bacterial polysaccharides. *J. Exp. Med.*, **117**: 321.
- CHARNY C. W., COUSTON A. S., MERAUZE D. R. (1952). Testicular developmental histology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **55**: 597.
- WOLGIN W. (1957). *Cryptorchism*. Hoeber, New York.
- (1960). Spermatogenic potential of undescended testis before and after therapy. *J. Urol.*, **83**: 697.
- CLAYTON G. W., SMITH J. D., ROSENBERG H. S. (1958). Familial true hermaphroditism in pre- and postpuberal genetic females. Hormonal and morphologic studies. *J. Clin. Endocr.*, **18**: 1349.
- COURT BROWN W. M. (1962). Sex chromosomes and the law. *Lancet*, **2**: 508.
- DALLA VOLTA A., ZECCA G. (1953). Tendenze incestuose e distacco di una coppia gemellare di diverso sesso. *A.Ge.Me.Ge.*, **2**: 181.
- DELBERT P. (1940). *Academ. Med.*, **5**.
- ECKHARDT H. (1940). Körperliche Missbildungen. In A. Gütt: *Handbuch der Erbkrankheiten*. Georg Thieme Verlag, Leipzig.
- FEDERMAN D. (1967). *Abnormal Sexual Development*. Saunders Co., Philadelphia.
- FERGUSON-SMITH M. A., LENNOX B., MACK W. S., STEWART J. S. S. (1957). Klinefelter's syndrome: frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet*, **2**: 167.
- (1963). Chromosome studies in Klinefelter's syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **56**: 577.
- FORD C. E., JONES K. W., MILLER D. J., MITTWOCH U., PENROSE L. G., RIDLER M., SHAPIRO A. (1959). The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **1**: 709.

- FROLAND A., ULRICH K. (1963). Cit. Kaplan H. et al.
- GEDDA L. (1963). Aspetti genetici dell'omosessualità. *Sessuologia*, **4**: 108.
- DI RAIMONDO F. (1964). The contribution of the "Clinical Twin Method" to the study of sex-anomalies in childhood. *A.Ge.Me.Ge.*, **13**: 217.
- MILANI-COMPARETTI M. (1965). Immunogenetical considerations in corneal transplantation. *A.Ge.Me.Ge.*, **14**: 3.
- CALABRESI F., DEL PORTO G., DEL PORTO-MERCURI A., ALFIERI A., TORRIOLI-RIGGIO G., ROMEI L. (1967). On a case of rare chromosomal aberration. *A.Ge.Me.Ge.*, **16**: 1.
- (1968). Genetic perspectives in obstetrics and gynecology. *J. Internat. Feder. Gynaec. Obstet.*, **6**: 1.
- DEL PORTO G. (1969). In corso di stampa.
- GELDEREN H. H. VAN, HUSTINX T. W. J. (1961). Casuistische mededelingen. *Nederl. T. Geneesk.*, **105**: 1925.
- GERSHOWITZ H. G., BEHRMAN S. J., NEEL J. V. (1958). Hemagglutinins in uterine secretions. *Science*, **128**: 719.
- GOEMINNE L. (1968). A new probably X-linked inherited syndrome (congenital torticollis, multiple keloids, cryptorchism and renal dysplasia). *A.Ge.Me.Ge.*, **17**: 439.
- GROUCHY J. DE (1967). Le risque des produits anticonceptionnels par voi orale. *Sem. Hop. Paris*, **52**: 3336.
- GULLBRING B. (1957). Investigation on the occurrence of blood group antigens in spermatozoa from man, and serological demonstration of the segregation of characters. *Acta Med. Scand.*, **159**: 3.
- HAMERTON J. L., JAGIELLO G. M., KIRMAN B. H. (1962). Sex chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. *Brit. Med. J.*, **1**: 220.
- HELLER O. (1937). *Med. Klin.*, **1**: 271.
- HERNDEN D. G., MILLER O. J., PENROSE L. S. (1960). The Klinefelter-mongolism type of double aneuploidy. *Ann. Hum. Genet.*, **24**: 165.
- HERTIG A. T., ROCK J., ADAMS E. C. (1956). A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Amer. J. Anat.*, **98**: 435.
- HOEFNAGEL D., BERNISCHKE K. (1962). Twinning in Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **2**: 1282.
- HOLUB D. A., GRUMBACH M. M., JAILER J. W. (1958). Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) in identical twins. *J. Clin. Endocr.*, **18**: 1359.
- HUSTINX T. W. J., EBERLE P., GEERTS S. J., TEN BRINK J., WOLTRING L. M. (1961). Mongoloid twins with 48 chromosomes. *Ann. Hum. Genet.*, **25**: 111.
- KAGAMI T. (1967). Study on sperm, semen and testis immunity and sterility. Mechanism of sterility in female animals immunized by homologous testis emulsion. *J. Jap. Obstet. Gynec.*, **19**: 479.
- KALLMANN F. J., SCHOENFELD W. A., BARRERA S. E. (1944). The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Amer. J. Ment. Defic.*, **48**: 203.
- KAPLAN H., ASPILLAGA M., SHELLEY T. F., GARDNER L. I. (1963). Possible fertility in Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **2**: 506.
- KEMP T. (1940). Erbbiologie und Erbpathologie des Geschlechtsapparates. Erbpathologie des Männlichen Geschlechtsapparates. In K. H. Bauer, E. Hanhart, J. Lange, G. Just: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin.
- KRAUS-RUPPERT R. (1958). Zur frage erbter diencephaler Störungen (Infantiler Eunochoidismus so wie Mikrocephalie bei recessiven Erbgang). *Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl.*, **34**: 643.
- KRIEG H. et al (1964). Immunology and sterility. *Gynaec. Rundsch.*, **1**: 243.
- JACOBS P. A. (1964). Chromosome studies in the general population. *Symp. Internat. Soc. Cell. Biol.*, **3**: 111.
- JAVERT C. T. (1957). *Spontaneous and Habitual Abortion*. McGraw-Hill, New York.
- INHORN S. L., THERMAN E., PATAU K. (1964). Cytogenetic studies in spontaneous human abortions. *Amer. J. Clin. Path.*, **42**: 528.
- JOSSO N. (1963). Le syndrome de Turner familial. Etude de deux familles avec caryotypes XO et XX. *Ann. Pediat. (Paris)*, **23**: 163.
- LAMY M. (1941). *Soc. Med. Hop.*, **10**: 703.
- LANG C. A. (1966). The immunological aspects of fertility. *Conn. Med.*, **31**: 690.
- LANMAN J. T., SKLARIN B. S., COOPER N. L., HIRSCHHORN K. (1960). Klinefelter's syndrome in a ten-month-old mongolian idiot. Report of a case with chromosome analysis. *New Eng. J. Med.*, **263**: 887.
- LEHMANN O., FORSSMAN H. (1960). Klinefelter's syndrome and mongolism in the same person. *Acta Paediat.*, **49**: 536.

- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., SALMON C., TURPIN R. (1963). Translocation familiale 2~22 association à un syndrome de Turner haplo-X. *Ann. Genet.*, **6**: 3.
- LE MARQUAND H. S. (1954). Congenital hypogonadotrophic hypogonadism in five members of a family, three brothers and two sisters. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **47**: 442.
- LESSER E. (1889). Beitrag zur Vererbung der Hypospadie. *Virchow. Arch. Path. Anat.*, **64**: 949.
- LINGARD (1884). *Cit. T. Kemp.*
- LLOYD C. W. (1968). The Ovaries. *In* R. H. Williams: *Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia.
- LYNCH H. T. (1960). Secondary male hypogonadism and congenital ichthyosis: association of two rare genetic diseases. *Amer. J. Hum. Genet.*, **12**: 440.
- MACLEAN N., MITCHELL J. M., HARNDEN D. G., WILLIAMS J., JACOBS P. A., BUCKTON K. A., BAIKIE A. G., COURT BROWN W. M., MCBRIDE J. A., STRONG J. A., CLOSE H. G., JONES D. C. (1962). A survey of sex chromosomes abnormalities among 4 514 mental defectives. *Lancet*, **1**: 293.
- MATTHEWS W. B., RUNDLE A. T. (1964). Familial cerebellar ataxia and hypogonadism. *Brain*, **87**: 463.
- MCNEIL A. T. (1954). Uterine abnormalities in sisters with associated android features. *Brit. Med. J.*, **8**: 1078.
- MILLER J. R. (1965). Some genetic factors in human infertility. *Fertil. Steril.*, **16**: 455.
- MILNER W. A., GARLIK W. B., FINK A. J., STEIN A. A. (1958). True hermaphrodite siblings. *J. Urol.*, **79**: 1003.
- MISHELL D. R. (1938). Familial intersexuality: a report of three unusual cases. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **35**: 960.
- MOGHISSI K., DABICH D., LEVINE J. (1964). Mechanism of sperm migration. *Fertil. Steril.*, **15**: 15.
- MOSIER H. D., SCOTT L. W., COTTER (1960). The frequency of positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. *Pediatrics*, **25**: 291.
- MULDAL S., OCKEY C. H. (1961). Muscular dystrophy and deletion of Y chromosome. *Lancet*, **2**: 601.
- NEUGEBAUER F. v. (1902). Über Vererbung von Hypospadie und Scheinzwitterum. *Mscrh. Geburtsh.*, **15**: 3.
- NOWAKOWSKI H., LENZ W., PARADA J. (1959). Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und Genetischen Geschlecht beim Klinefelter-Syndrom. *Acta Endocr.*, **30**: 296.
- — (1961). Genetic aspects in male hypogonadism. *Rec. Progr. Hormone Res.*, **17**: 53.
- — BERGMAN S., REITALU J. (1963). Chromosome studies in identical twins with Klinefelter's syndrome. *Path. Biol. (Paris)*, **11**: 1239.
- O'CONNOR V. J., CORBUS B. C. (1922). Familial occurrence of undescended testes. Report of 6 brothers with testicular anomalies. *Surg. etc.*, **34**: 237.
- OETTL A. G., RABINOWITZ D., SEFTEL H. C. (1960). The Laurence-Moon-syndrome with germinal aplasia of the testes. *J. Clin. Endocr.*, **20**: 683.
- OLSON L. E. (1967). Immunologic studies in infertility. *Conn. Med.*, **31**: 690.
- PADEH B. (1964). Klinefelter's syndrome, with emphasis on a family with Klinefelter's syndrome and Turner's syndrome in half siblings. *Proc. Tel Hashomer Hosp.*, **3**: 147.
- POPIVANOV R., VULCHANOV V. (1961). On the nature and interrelationship in the species specificity of antigens (agglutinins) of human spermatozooids and erythrocytes. *Izv. Mikrobiol. Inst. (Sofia)*, **13**: 81.
- PRADER A. (1957). Gonadendysgenese und testiculare Feminisierung. *Schweiz. Med. Wschr.*, **87**: 278.
- PUCK T. T., ROBINSON A., TIJO J. H. (1960). Familial primary amenorrhea due to testicular feminization: a human gene affecting sex differentiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103**: 192.
- REED S. C. (1959). Consulenza in Genetica Medica. *In* L. Gedda: *Analecta Genetica*. Ed. Istit. Mendel, Roma.
- REINFRANK R. F., NICHOLS F. L. (1964). Hypogonadotrophic hypogonadism in the Laurence-Moon syndrome. *J. Clin. Endocr.*, **24**: 48.
- RESTIVO MANFRIDI M. L., MILANI COMPARETTI M. (1965). Cheratoplastica e malattia da lembo: casistica e considerazioni. *Atti IV Congr. Soc. Oftalm. Ital.*, **23**.
- — (1966). Ulteriori reperti di malattia da lembo in gravidanza. *Ann. Oftalm. Clin. Oculist.*, **92**: 12.
- ROMEI L., IOLI-SPADA G. (1959). Considerazioni su di una famiglia con retinosi pigmentaria e sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl. *A.Ge.Me.Ge.*, **8**: 487.
- ROSENBERG H. S., CLAYTON W., HSU T. C. (1963). Familial true hermaphroditism. *J. Clin. Endocr.*, **23**: 203.
- ROWLEY J., MULDAL S., GILBERT C. N., LAITHA L. G., LINDSTEN J., FRACCARO M., KAIJSER K. (1963). Synthesis of desoxyribonucleic acid on X chromosome of an XXXXY male. *Nature*, **197**: 251.
- ROWLEY P. T., MARSHALL R., ELLIS J. R. (1963). A genetical and cytological study of repeated spontaneous abortion. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 87.

- RUBIN A. (1967). Handbook of Congenital Malformations. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- RYBCZYNSKY J. et al (1965). Infertility on the basis of a serological conflict between male and female. *Bibl. Haemat.*, **23**: 765.
- SCHACHTER M. (1963). Maladies des Glandes Endocrines. In L. Gedda: *De Genetica Medica. Pars IV.* Ed. Istit. Mendel, Roma.
- SCHMID W. (1962). A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions. *Cytogenetics (Basel)*, **1**: 199.
- SERBAN A. M. D., IONESCU B., GIOVÎRNACHE M., DAMIAN A., MAXIMILIAN C. (1966). Gonadal dysgenesis with a familial character. *A.Ge.Me.Ge.*, **15**: 386.
- SHAHANI S., SOUTHAM A. L. (1962). Immunofluorescent study of the ABO blood group antigens in human spermatozoa. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **84**: 660.
- SOERSON H. R. (1953). Hypospadias with Special Reference to Aetiology. Munksgaard, Copenhagen.
- SOHVAL A. R., SOFFER L. J. (1953). Congenital familial testicular deficiency. *Amer. J. Med.*, **14**: 328.
- (1954). Histopathology of cryptorchism: study based upon comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. *Amer. J. Med.*, **16**: 347.
- STEVENSON S. S., WORCESTER J., RICE R. G. (1950). 677 congenitally malformed infants and gestational characteristics. *Pediatrics*, **6**: 208.
- STILES K. A., GOODMAN H. O. (1961). Reproduction in a mongoloid. *A.Ge.Me.Ge.*, **10**: 457.
- STRONG T. J. (1906). *Vermont Med. Month.*, **12**: 125.
- THEOBALD G. W. (1965). Reproductive ability in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **92**: 332.
- THERMAN E., PATAU K., SMITH D. W., DE MARS R. I. (1961). The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in two sisters. *Amer. J. Hum. Genet.*, **13**: 193.
- THOMPSON J. S., THOMPSON M. W. (1967). *Genetics in Medicine.* Saunders, Philadelphia.
- TOURAINÉ A. (1955). *Hérédité in Médecine.* Masson et Cie Ed., Paris.
- TURPIN R., THOYER-ROZAT J., LAFOURCADE J., LEJEUNE J., CAILLE B., KESSLER A. (1964). Coincidence de mongolisme et de syndrome de Klinefelter chez l'un et l'autre jumeaux d'une paire monozygote. *Pediatric*, **19**: 43.
- LEJEUNE J. (1965). *Les Chromosomes Humains.* Gauthier-Villars, Paris.
- VAN WYK J. J., GRUMBACH M. M. (1968). Disorders of Sex Differentiation. In R. H. Williams: *Textbook of Endocrinology.* Saunders, Philadelphia.
- VOLPE R. M., NETZLER W. X., JOHNSTON M. W. (1963). Familial hypogonadotropic eunuchoidism with cerebellar ataxia. *Clin. Endocr.*, **23**: 107.
- WARBURG E. (1963). A fertile patient with Klinefelter's syndrome. *Acta Endocr. (Kobenhavn)*, **43**: 12-27.
- WARBURTON D., FRASER F. C. (1964). Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Amer. J. Hum. Genet.*, **16**: 1.
- WERNER M. (1940). Erbologie und Erbpathologie des Harnapparates. In K. H. Bauer, E. Hanhart, J. Lange, G. Just: *Handbuch der Erbologie des Menschen.* Springer Verlag, Berlin.
- WITSCHI E., NELSON W. O., SEGAL S. J. (1957). Genetic, developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, **58**: 830.
- LAGUENS R. (1963). Chromosomal aberrations in embryos from over-ripe eggs. *Develop. Biol.*, **7**: 605.
- WOOLMAN (1967). *Advances in Teratology. Vol. II.* Logos-Academic Press.
- WRIGHT S. W., DAY R. W., MOSIER H. D., KOONS A., MUELLER H. (1963). Klinefelter's syndrome, Down's syndrome (mongolism) and twinning in the same sibship. *J. Pediat.*, **62**: 217.
- WULFSOHN N. L. (1951). Uterus and adnexa in a male inguinal hernia. *S. Afr. Med. J.*, **24**: 317.
- YOUNG D. (1951). Hernia uteri inguinales in the male. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, **58**: 830.

## SUMMARY

The genetic study of sterility, although rather complex, may be carried out, as far as the parents are concerned, on the basis of existing detection methods. A number of forms of individual sterility may be detected on the basis of the karyotype (ovarian and testicular dysgenesis, hermaphroditism), while a chromosomal pathologic phenotype is missing for others, and the corresponding genotypes must be detected through clinico-genealogical methods (pseudohermaphroditism, adrenogenital syndrome, Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome, hereditary malformations). It is noted that the problem of immunitary incompatibility is not sufficiently clear. Examples are presented of others forms of sterility depending on a lethal load of the *conceptus*, for which consanguineous marriages may be held largely responsible. Cases of sterility may also be found in relation to mental diseases. The importance of eugenic counseling is stressed.

## RÉSUMÉ

Après avoir souligné la complexité du sujet, l'A. remarque que, en ce qui concerne les parents, l'étude génétique de la stérilité peut être effectuée sur la base des méthodes de dépistage dont on dispose. Il existe des formes de stérilité individuelle que l'on peut dépister par l'étude caryotypique (dysgénésie ovarienne et testiculaire, hermaphroditisme), tandis que d'autres formes n'ont pas un phénotype chromosomique pathologique ce qui fait que les génotypes correspondants doivent être dépistés par les méthodes clinico-généalogiques en usage (pseudohermaphroditisme, syndrome adrénogénitale, syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, malformations héréditaires). Ayant remarqué que le problème de l'incompatibilité immunologique n'est pas encore clair, l'A. présente quelques exemples de formes de stérilité dépendant d'une léthalité du *conceptus*, dont les mariages consanguins sont sérieusement responsables. Des cas de stérilité se vérifient aussi bien dans les familles des psychopathes. En conclusion, l'A. souligne l'importance de la génétique préventive, au niveau du service de conseils eugéniques.

## ZUSAMMENFASSUNG

Verf. betont die Vielseitigkeit des Arguments und berichtet, dass man, soweit es sich um die Eltern handelt — der Genetik der Sterilität mit den zur Verfügung stehenden « Dépistage » — Methoden näher kommen kann. Es gibt in der Tat individuelle Formen von Sterilität (Eierstocks- oder Testikeldysgenese, echter Hermaphroditismus), die sich aus dem Karyotyp erkennen lassen; andere Formen hingegen (Pseudohermaphroditismus des Mannes, Adrenogenitalsyndrom, Laurence-Moon-Bardet-Biedl) treten in den Chromosomen nicht phänotypisch in Erscheinung, und man muss den entsprechenden Genotypen daher mit Hilfe der üblichen klinisch-genealogischen Methoden auf den Grund zu gehen versuchen.

Es wird betont, dass das Problem der Immun-Inkompatibilität noch nicht genügend geklärt ist.

Andere Formen von Sterilität werden durch die Letalität des *Conceptus* bedingt, wie aus einigen Beispielen hervorgeht. Diesbezüglich ist vor allem die Kreuzung zwischen Blutsverwandten besonders belastend. Verf. deutet noch Fälle von Sterilität in den Familien von Psychopathen an und betont sodann die Notwendigkeit einer Präventiv-Genetik durch entsprechende Eheberatungsstellen.

Prof. L. Gedda: Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italia.