

Prof. Gabriele Saccone  
Università degli Studi di Napoli Federico II

### Definizione:

Nel contesto prenatale, si parla di **genitali ambigui** quando all'ecografia prenatale l'aspetto dei genitali esterni fetali risulta atipico o non riconducibile con certezza a un fenotipo maschile o femminile (1). Si tratta di un reperto ecografico raro, ma di forte impatto emotivo per i genitori, che può rappresentare il primo segno di un disordine dello sviluppo sessuale (DSD).

L'ambiguità può manifestarsi come:

- assenza del **segno delle tre linee** (tipico del fenotipo femminile),
- **tubercolo genitale prominente** non orientato chiaramente in senso craniale o caudale,
- ipertrofia delle grandi labbra
- genitali esterni con morfologia intermedia,
- **discordanza tra il sesso fenotipico ecografico** e quello **genotipico** eventualmente già noto (es. da test genetico su DNA fetale o da villocentesi/amniocentesi).

La valutazione ecografica deve includere:

- lo studio del **tubercolo genitale**, del **perineo** e della morfologia delle **labbra/scroto**,
- Una accurata valutazione dell'anatomia dei reni, surreni, vie urinarie oltre che dei restanti distretti corporei al fine di escludere associazioni che incrementano il rischio di anomalie sindromiche.

Il riscontro di genitali ambigui in epoca prenatale impone un approfondimento diagnostico integrato, che pone indicazione ad approfondimenti invasivi per lo studio del cariotipo e del CGH-array oltre che, in casi selezionati, l'eventuale analisi molecolare di geni coinvolti nella determinazione e differenziazione sessuale.

### Incidenza

L'identificazione prenatale di genitali ambigui mediante ecografia è un'evenienza rara, ma di crescente rilevanza clinica grazie al miglioramento della risoluzione ecografica e all'introduzione dello screening genetico non invasivo (2).

Le stime di incidenza sono complesse da definire, poiché:

- molte condizioni vengono riconosciute solo in epoca **postnatale**,
- non tutti i casi con genitali ambigui ecografici corrispondono a reali disordini dello sviluppo sessuale (DSD),
- alcuni casi minori o isolati possono rappresentare **varianti anatomiche** senza significato patologico.

Nella popolazione generale, l'incidenza complessiva dei DSD clinicamente significativi è stimata tra **1:4.500 e 1:5.500 nati vivi**, ma solo una **piccola percentuale** di questi viene sospettata in **epoca prenatale**.

La presenza di **discordanza tra il sesso ecografico e il sesso genetico** (es. sesso maschile ecografico in un feto 46,XX) viene segnalata nello **0,01–0,05%** dei casi con test prenatale non invasivo (NIPT), mentre l'ambiguità genitale riscontrata ecograficamente nel secondo trimestre ha una prevalenza stimata inferiore a **1 su 10.000 feti (3)**.

### Eziologia

L'ambiguità genitale identificata in epoca prenatale può essere espressione di un ampio spettro di condizioni note come *Disordini dello Sviluppo Sessuale* (DSD), caratterizzati da un'alterazione della normale determinazione o differenziazione sessuale. Le principali eziologie si distinguono in base al **cariotipo fetale (4)**.

#### 1. Feti 46,XX (Sesso cromosomico femminile):

- **Iperplasia surrenalica congenita (CAH)**: è la causa più frequente di virilizzazione genitale nel feto femmina, dovuta a un deficit enzimatico (più comunemente della 21-idrossilasi) che comporta un'eccessiva produzione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali.
- **Esposizione fetale ad androgeni esogeni** (materni o da tumori virilizzanti): causa rara.

#### 2. Feti 46,XY (Sesso cromosomico maschile):

- **Disgenesia gonadica parziale o totale**: sviluppo anomalo delle gonadi, con ridotta produzione di testosterone e/o AMH.
- **Difetti della sintesi o dell'azione degli androgeni**:
  - deficit enzimatici nella sintesi del testosterone (es. 5 $\alpha$ -reduattasi)
  - **Sindrome da insensibilità agli androgeni** (completa o parziale): i genitali esterni risultano femminilizzati nonostante livelli adeguati di testosterone.
- **Anomalie testicolari** con secrezione ormonale insufficiente.

#### 3. Cariotipo anomalo o mosaicismi:

- **Mosaicismo 45,X/46,XY** o altri **riarrangiamenti sessuali**: frequentemente associati a disgenesia gonadica, ambiguità genitale e rischio aumentato di gonadoblastoma.
- **Sindrome di ovotesticular DSD**: presenza contemporanea di tessuto ovarico e testicolare, spesso associata a fenotipi genitali ambigui.

#### 4. Malformazioni urogenitali complesse:

- Difetti anatomici del perineo, della cloaca, del setto urogenitale o dell'uretra possono mimare o determinare genitali esterni atipici pur in assenza di DSD genetico-endocrino.

Questa classificazione orienta gli accertamenti successivi (studio del cariotipo, analisi molecolari, dosaggi ormonali su liquido amniotico) e la comunicazione con i genitori (5).

### Diagnosi:

La diagnosi prenatale di genitali ambigui è complessa e si basa principalmente sull'**esame ecografico morfologico**, di norma eseguito tra la **19<sup>a</sup> e la 21<sup>a</sup> settimana** di gestazione. In questa fase, l'ecografia permette la valutazione del fenotipo dei genitali esterni, che normalmente consente una corretta identificazione del sesso fetale (4).

#### Segni ecografici suggestivi:

- **Assenza del tipico segno delle tre linee** (fenotipo femminile)
- **Tubercolo genitale prominente** o con angolazione intermedia (non chiaramente diretto in senso craniale o caudale)
- **Scroto bifido, labbra fuse, clitoridomegalia o pene ipoplasiche**
- **Discordanza tra il sesso ecografico e quello noto da test genetico prenatale (NIPT o villocentesi/amniocentesi)**

#### Ecografia mirata:

- Studio dettagliato del **perineo fetale**, del tubercolo genitali e dei genitali esterni (Figura 1)
- Valutazione di eventuali **anomalie associate** renali, surrenaliche, ano-genitali o a carico di altri distretti
- Ecografia 3D/4D: utile per la **ricostruzione dei genitali esterni** in caso di dubbi ( Figura 2)

#### Accertamenti diagnostici integrativi:

- **Cariotipo fetale**: indicato in presenza di genitali ambigui ecografici, soprattutto in caso di discordanza con il sesso genetico atteso
- **Array-CGH**: per la ricerca di microdelezioni o duplicazioni non visibili al cariotipo convenzionale
- **Analisi molecolari mirate** (es. geni SRD5A2, AR, CYP21A2), in base al sospetto clinico e al cariotipo
- **Dosaggi ormonali su liquido amniotico**: raramente indicati ma possibili (es. 17-idrossiprogesterone per CAH)

La diagnosi prenatale definitiva di un DSD può essere **non definitiva in epoca fetale**: in molti casi è necessario attendere l'esame postnatale (fisico, genetico, ormonale e imaging) per definire il quadro in modo esaustivo.

#### Figura 1. Ecografia dei genitali esterni di feto di sesso maschile



#### Figura 2. Ricostruzione 3D con crystal view che mostra ipertrofia del clitoride a 33 settimane di gestazione.

Fonte: Pires P, Ferreira AC, Souza GD, Queiroz PS, Araujo Júnior E. Prenatal Diagnosis of Ambiguous Genitalia by 3-Dimensional Ultrasonography Using the Crystal View Technique. J Ultrasound Med. 2017 Sep;36(9):1963-1966. doi: 10.1002/jum.14224. Epub 2017 May 8. PMID: 28480590. (5)



### Diagnosi differenziale:

Il riscontro ecografico di genitali ambigui in epoca prenatale impone un'attenta valutazione differenziale, poiché può essere espressione di condizioni eterogenee, non tutte necessariamente patologiche. La diagnosi differenziale deve comprendere il **cariotipo fetale con CGH-array**, l'aspetto ecografico dei genitali esterni, l'anamnesi familiare e l'eventuale presenza di anomalie associate.

#### Nei feti 46,XX:

- **Iperplasia surrenalica congenita (CAH)**
  - È la causa più frequente di virilizzazione prenatale nel feto femmina.
  - L'ecografia può mostrare clitoridomegalia, genitali esterni scroto-like, gonadi non visibili.
  - Può essere sospettata in caso di storia familiare positiva per CAH, consanguineità o genitori portatori.
- **Esposizione ad androgeni esogeni**
  - Rara, legata all'assunzione materna di farmaci androgenici o alla presenza di tumori ovarici/placentari ormono-secerntenti.

#### Nei feti 46,XY:

- **Sindrome da insensibilità agli androgeni (CAIS o PAIS)**
  - Genitali esterni femminili o ambigui, con assenza di utero e gonadi non identificabili.
  - Fenotipo discordante rispetto al sesso genetico (XY).
- **Deficit della sintesi del testosterone (es. 5 $\alpha$ -reduattasi)**
  - Genitali esterni ambigui (pene ipoplasiche, scroto bifido, ipospadia grave).

#### Disgenesia gonadica parziale o completa (es. sindrome di Swyer)

- Genitali ambigui o con fenotipo femminile, assenza di virilizzazione.

#### Mosaicismi o anomalie cromosomiche complesse:

- **Mosaicismo 45,X/46,XY o altre anomalie del cromosoma Y**
  - Genitali ambigui, disgenesia gonadica, rischio tumori gonadici.
  - Spesso associate a malformazioni renali o cardiache.

#### Anomalie anatomiche complesse (non DSD):

- **Malformazioni ano-genitali e cloacali**
  - Possono mimare genitali ambigui in assenza di disordine dello sviluppo sessuale.
  - Ricercare megavesiccia, uropatie, ascite
- **Varianti anatomiche normali**
  - In epoca precoce (<18-19 settimane), il tubercolo genitale può risultare fisiologicamente ambiguo. In tali circostanze la valutazione dinamica e il follow-up possono supportare una corretta diagnosi.

### Management ostetrico

La gestione prenatale di un sospetto di genitali ambigui richiede un approccio **multidisciplinare**, accurato e tempestivo, orientato non solo alla diagnosi differenziale, ma soprattutto a un **counseling precoce e informato**

#### 1. Ecografia di II livello

- Conferma della presenza di genitali atipici
- Valutare la morfologia dettagliata dei **genitali esterni** (angolazione del tubercolo, presenza scroto/labbra, perineo)
- Ricerca di **anomalie associate**

#### 2. Approfondimento genetico, da eseguire previa valutazione con Genetista

- **Amniocentesi o villocentesi** (se non già effettuata): per eseguire
  - **Cariotipo fetale**
  - **Array-CGH** per microdelezioni o duplicazioni submicroscopiche
  - **Indagini molecolari mirate** nei casi con alta sospensione clinica (es. CYP21A2 per CAH, AR per insensibilità agli androgeni)

#### 3. Valutazione ormonale fetale (possibile ma raramente indicata)

- **Dosaggi su liquido amniotico**: raramente eseguiti, ma possibili in centri di riferimento per valutare androgeni, 17-OH-progesterone, ecc.
- Considerare solo in caso di forte sospetto di CAH con cariotipo 46,XX.

#### 4. Pianificazione del parto

- Il parto deve avvenire in **centro di III livello** con:
  - genetista clinico
  - endocrinologo pediatrico
  - neonatologo esperto in DSD
  - psicologo per il supporto familiare

• La presenza di genitali ambigui **non è indicazione al parto cesareo né a una modifica della gestione ostetrica standard**.

### Counseling

Il riscontro prenatale di genitali ambigui è un evento raro ma emotivamente impattante, che richiede un **counseling ostetrico accurato, empatico e multidisciplinare**. L'obiettivo è fornire ai genitori un'informazione chiara e comprensibile, sostenendoli nella gestione dell'incertezza e nella presa di decisioni informate.

#### 1. Tempestività e setting del counseling

- Comunicare con i genitori in tempi brevi e in un ambiente riservato, con la presenza di entrambi i genitori.
- Utilizzare un linguaggio comprensibile

#### 2. Aspetti comunicativi (da effettuare con team multidisciplinare)

Riconoscere e accogliere l'impatto emotivo, normalizzando i vissuti di confusione, ansia e senso di colpa.

- Spiegare la **distinzione tra sesso genetico, gonadico e fenotipico** con esempi semplici.
- Chiarire che nella maggior parte dei casi la **diagnosi definitiva sarà postnatale**, e che nel frattempo si intraprendono indagini orientative.

• Rafforzare il concetto che **l'attribuzione del sesso alla nascita può richiedere tempo**, ma che questo è parte di un approccio prudente e rispettoso del benessere del bambino.

#### 3. Coinvolgimento dell'équipe multidisciplinare

- Presentare ai genitori le incontrae per incontrare gli in gravidanza specialisti (genetista, neonatologo, endocrinologo pediatrico, psicologo), per prepararli al percorso postnatale.
- Offrire, se desiderato, un supporto psicologico individuale o di coppia.

#### 4. Aspetti etici e culturali

- Rispettare le convinzioni religiose, etiche e culturali dei genitori senza giudizio.
- Evitare pressioni su decisioni prenatali (es. richiesta di interruzione), ma sostenere l'autonomia della coppia in un quadro informato.

#### 5. Documentazione e continuità assistenziale

- Annotare le informazioni trasmesse, il piano diagnostico-terapeutico condiviso e gli eventuali desideri della coppia.
- Garantire la **continuità del team ostetrico e medico** nella gestione delle visite successive e, se possibile, del parto.

### Bibliografia

1. López Soto Á, Bueno González M, Urbano Reyes M, Carlos Moya Jiménez L, Beltrán Sánchez A, GarvÍ Morcillo J, Velasco Martínez M, Luis Meseguer González J, Martínez Rivero I, García Izquierdo O. Imaging in fetal genital anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Apr;283:13-24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.035. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36750003.
2. López Soto Á, Velasco Martínez M, Ferrández Martínez M, Díaz García A, García Izquierdo O, Marín Sánchez P. Prenatal ambiguous/atypical genitalia: why are we still missing it and how can we improve diagnosis? Ultrasound Obstet Gynecol. 2024 May;63(5):581-585. doi: 10.1002/uog.27507. Epub 2024 Apr 1. PMID: 37773980.
3. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. Horm Res. 2006;66(4):195-203. doi: 10.1159/000094782. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16877870.
4. van Bever Y, Groenenberg IAL, Knapen MFCM, Dessens AB, Hannema SE, Wolfenbuttel KP, Diderich KEM, Hoefsloot LH, Srebnik MI, Bruggenwirth HT. Prenatal ultrasound finding of atypical genitalia: Counseling, genetic testing and outcomes. Prenat Diagn. 2023 Feb;43(2):162-182. doi: 10.1002/pd.6205. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35808910.
5. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Wame GL, Josso N, Drop SL, Grumbach MM. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians. Semin Reprod Med. 2012 Oct;30(5):339-50. doi: 10.1055/s-0032-1324717. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23044870.