

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVII, 11

SECTIO D

1962

Katedra i II Klinika Pediatria. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr med. Antoni Gębala

i

Katedra i Zakład Histologii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Krakowie
Kierownik: prof. dr Jadwiga Ackermann

Antoni GĘBALA i Jadwiga ACKERMANN

**Patogeneza zespołu *Bonnevie-Ullrich-Turner-Albright*
w świetle spostrzeganego przypadku**

**Патогенез синдрома *Bonnevie-Ullrich-Turner-Albright* в свете
описанного случая**

**The Pathogenesis of the *Bonnevie-Ullrich-Turner-Albright*
Syndrome, on the Strength of Observed Case**

W r. 1950 Ullrich (40) wykazał, że zespół wad rozwojowych u dzieci, opublikowany przez niego w roku 1930, jako *status Bonnevie-Ullrich* (39), jest identyczny z opisanym przez Turnera w r. 1938 u dorosłych (38). W r. 1942 Albright (cyt. wg 34) zwrócił uwagę na występowanie cech hipogonadyzmu hipergonadotropinowego u osobników z cechami zespołu *Bonnevie-Ullrich-Turnera*. Stąd uzasadnione jest używane przez nas określenie: zespół *Bonnevie-Ullrich-Turner-Albrighta* (*B.U.T.A.*). Jeden z ogłoszonych ostatnio przypadków Drakowej i Burdzińskiej (6) dotyczący 7-letniej dziewczynki z „płcią chromosomalną męską” jest typowym przykładem chromatyno-ujemnego zespołu *B.U.T.A.* Pojęcie chromatyno-ujemności wprowadzili w roku 1954 Polani z wsp. (28) oraz Wilkins z wsp. (46). Autorzy ci stwierdzili, że jądra komórek nabłonkowych u chorych z zespołem Turnera nie zawierają charakterystycznego dla płci żeńskiej brzeźnie położonego ciała chromatynowego Barra (czyli są „chromatyno-ujemne”). W dalszych badaniach okazało się, że część przypadków tego zespołu jest chromatyno-dodatnią. Lenz (25) zebrał z piśmiennictwa 821 przypadków tego zespołu i stwierdził, że 647 z nich było chromatyno-ujemnych, a 174 chromatyno-dodatnie (stosunek 3,7:1). Uwzględniając tylko 91 przypadków z pletwistością szyi (*pterygium colli*), odsetek chromatyno-dodatnich okazał się znacznie mniejszy (81 chromatyno-ujemnych, 10 chromatyno-dodatnich, czyli stosunek 8,1:1). Grumbach z wsp. (15) wysunęli przypuszczenie, że osobnicy z chromatyno-ujemnym zespołem *B.U.T.A.* i fenotypem żeńskim mają płeć genetyczną męską. W następstwie zniszczenia gonad we wczesnym okresie życia embrionalnego drogi płciowe oraz zewnętrzne narządy płciowe rozwinęły

się u nich w kierunku żeńskim. Hipoteza ta została oparta na doświadczeniach Josta (18) wykonanych na zarodkach króliczych. Usunięcie gonad u płodu męskiego przed 20 dniem życia embrionalnego, tzn. przed początkiem różnicowania zawiązków przewodów płciowych, powoduje rozwój i dojrzewanie przewodów Müllera z wytworzeniem jajowodów, macicy i pochwy oraz zanik przewodów Wolffa. Niemniej u płodów zdeterminowanych w kierunku żeńskim, niezależnie od okresu, w którym wykonano gonadektomię, rozwój zawiązków przewodów płciowych przebiega zawsze w kierunku żeńskim. W świetle tej hipotezy za pewną odmianę oryginalnego zespołu B. U. T. A. można uważać przypadki dotyczące osobników z fenotypem męskim, u których nie nastąpiło zupełne zniszczenie gonad.

Poglądy na patogenezę zespołu B. U. T. A. uległy zmianie przed 2 laty, gdy Ford z wsp. (10) wykazał u osobników z fenotypem żeńskim brak jednego chromosomu płciowego, czyli kariotyp XO. Prawdopodobnie w związku z „*non disjunctio*” w okresie matczynej lub ojcowskiej gametogenezy zapłodnione jajo jest pozbawione albo chromosomu Y, albo drugiego chromosomu X. Powstałe z podziału wszystkie komórki potomne będą przedstawiały ten sam kariotyp XO. Badanie chromatyny płciowej w jądrach komórek somatycznych wykaże brak ciała Barra, czyli chromatyno-ujemność. Jeśli jednak zjawisko „*non disjunctio*” wystąpi we wczesnych stadiach dzielenia się zapłodnionego jaja (*segmentatio*) powstaną typy komórek o niejednakowym kariogramie. Niektóre z nich będą zawierały pełny garnitur chromosomów płciowych, lub nawet ich nadmiar (jak np. w zespole Klinefeltera kariotyp XXY lub nawet XXXY), inne wykażą układ XO. W 2 opisanych przez Forda (cyt. wg 25) chromatyno-dodatnich przypadkach zespołu B. U. T. A. niektóre komórki szpiku zawierały 45 chromosomów z jednym tylko chromosomem X, inne zaś 46 chromosomów, w tym 2 chromosomy X. Analiza kariogramów w hodowlach tkanek może tłumaczyć rozbieżność między wynikami badań chromatyny płciowej w krwi obwodowej, a uzyskanymi w rozmazach błony śluzowej jamy ustnej lub w preparatach nabłonka skóry. Jacobs z wsp. (17) opublikował przypadek, w którym obraz krwi był chromatyno-ujemny, a jądra komórek błony śluzowej jamy ustnej zawierały pojedyncze, a nawet podwójne ciała chromatynowe Barra. Podobna mozaika chromatynowa została opisana przez Kosenowa (21) oraz przez Sachsa i Krima (cyt. wg 25). W badaniach jednego z nas (G) stwierdzono również rozbieżność w wynikach uzyskanych metodą Davidsona i Smitha w krwi obwodowej oraz Ludwiga i Klingera w rozmazach błony śluzowej jamy ustnej w zespole B. U. T. A. oraz w innych stanach prawdziwego i rzekomego obojnactwa (11, 12, 13).

Zespół B. U. T. A. i dysgeneza gonad nie są synonimami, jak wynikałoby to z doniesień niektórych autorów (3, 29, 32, 35, 36, 44). Szczątkowe gonady mogą wystąpić także niezależnie od typowych cech tego zespołu (25). W przypadkach takich nie stwierdza się karłowatości oraz innych wad rozwojowych. Chromatyna płciowa może być dodatnia lub ujemna, np. w obserwowanym przez nas przypadku (14) była ujemna. Tego rodzaju przypadki są uwarunkowane prawdopodobnie autosomalnym genem recesywnym (9, 19, 27, 41, 42).

OPIS PRZYPADKU

Chora S. L., lat 11, pozostaje w obserwacji Kliniki Dziecięcej oraz Poradni Endokrynologicznej od 25 VI 1959 r. (nr karty chorobowej dziecka 171170/2049).

Wywiad: trzecie z kolei uziecko młodych, zdrowych rodziców. Matka zachodziła 8-krotnie w ciążę, nie roniła. Przebieg ciąży bez powikłań. Dwoje dzieci zmarło w wieku niemowlęcym, jedno w 3 mies. z powodu zapalenia płuc,



Ryc. 1. Chora S. L., lat 11 i jej zdrowa rówieśniczka. Wzrost niższy o około 32 cm, waga mniejsza o około 14 kg (odpowiednie raczej dla dziewczynki 6-letniej). Budowa ciała krępa, przysadzista; duża głowa i krótka szeroka szyja z bocznymi fałdami skórnymi (*pterygium colli*) sprawiają wrażenie „sfinksowate”. Klatka piersiowa krótka, szeroka, koślawość łokci

S. L., age 11, and a healthy child of the same age. Height less by c. 32 cm, weight less by c. 14 kg (corresponding rather to the height and weight of a 6-year old child). Stocky, squat build, with a large head and short broad neck with folds of skin at the sides (*pterygium colli*) giving a sphinx-like appearance.

Short broad chest, *cubitus valgus*

drugie w 7 mies. z przyczyn nieznanых. Pozostałe dzieci w wieku od 2 mies. do 7 lat zdrowe. Poród o czasie, prawidłowy. Waga dziecka po urodzeniu 3 700 g. Karmione piersią do 3 mies., później sztucznie. Dziecko zaczęło siadać w 9 mies., stawać na nóżki w 10 mies., chodzić w 11 mies. Pierwsze zęby w 7 mies.

Choroby przebyte: płonica, krztusiec i zapalenie przyusznic.

Szczepienia ochronne: przeciw gruźlicy, ospie i durowi.

Rodzice zgłaszają się z dzieckiem z powodu jego niskiego wzrostu i skłonności do omdleń.

Badanie ogólne

Wzrost 109 cm (norma 140,7 cm, niedobór około 27%), waga 21,5 kg (norma 35,6 kg, niedobór około 32%) (ryc. 1). Dziecko przytomne, stoi



Ryc. 2. Zdjęcie tej samej chorej z bliska. Widoczne: *hypertelorismus*, *epicanthus*, *ptosis palpebrarum*, maskowatość twarzy, rybi kontur ust, niskie usadowienie małżowin usznych, zagłębienie okolicy mostka i niedokształcone, wgłębione i szeroko rozstawione brodawki sutkowe

Photograph of the same patient taken closer. Visible: *hypertelorism*, *epicanthus*, drooping eyelids, mask-like face, fish-like mouth, low-set ears, depression in region of *sternum* and hypoplastic, inverted, widely spaced nipples

i chodzi prawidłowo, łatwo nawiązać z nim kontakt, polecenia wykonuje sprawnie. Wstępna obserwacja nie wykazuje odchyłeń od stanu prawidłowego w jego zachowaniu się.

Jama ustna i gardło: śluzówki blade, próchnica zębów. Węzły chłonne kątowe nieznacznie powiększone, pozostałe bez zmian. Tarczycza nie powiększona. Głowa wydaje się w proporcji do tułowia większa, obwód 50 cm (odpowiada normie). Gałki oczne nieco szerzej rozstawione (*hypertelorismus*), w kącikach przynosowych widoczne fałdziki o pionowym przebiegu (*epicanthus*). Powieki obustronnie symetrycznie opadnięte przykrywają górną część rogówki. Rysy twarzy jak u znacznie starszej dziewczynki, zaznaczony rybi kontur ust (ryc. 2). Mażowiny uszne nisko osadzone, źle wymodelowane. Szyja krótka, szeroka, skóra po obu jej bocznych stronach układa się w postaci szerokich dość luźnych fałdów przechodzących na wyrostki barkowe (*pterygium colli*) (ryc. 1 i 3). Głowa i szyja w całości mają wygląd zbliżony do sfinkso-



Ryc. 3. Dokładniejsza ilustracja *pterygium colli* u tej samej chorej
More detailed illustration of *pterygium colli* in the same patient

watego. Linia wzrostu włosów na karku wyraźnie obniżona (ryc. 4). Tułów niski i krępy. Koślawe ustawienie obu stawów łokciowych (*cubitus valgus*). Klatka piersiowa krótka, szeroka i głęboka, wyglądem przypomina tarczę. Okolice mostka nieco zagłębiona, brodawki sutkowe niewykształcone, w ich miejscu widoczne dość głębokie wcięcia

skóry. Odległość między nimi nieco większa niż w warunkach prawidłowych (ryc. 2). Na skórze, która układa się bardziej luźno w okolicy stawów (*cutis laxa*) widoczne dość liczne drobne znamiona barwnikowe.

Badanie fizykalne narządów oddechowego, krążenia oraz jamy brzusznej nie wykazało odchyłeń od stanu prawidłowego.

Narząd moczowo - płciowy: wargi większe bardzo słabo wykształcone, mniejsze również znacznie słabiej rozwinięte niż u zdrowych dziewczynek w tym samym wieku. Łechtaczka wydaje się nieco powiększona w proporcji do słabo wykształconych warg. Okolice ujścia cewki moczowej i pochwy bez zmian (ryc. 5 i 6).



Ryc. 4. Linia wzrostu włosów na karku wyraźnie obniżona, typu „męskiego”
Low hairline at the nape of the neck, of masculine type

Badania laboratoryjne i dodatkowe

Badanie radiologiczne czaszki (Dr A. G z y ł — I Klinika Chorób Dzieci A. M. w Krakowie): zdjęcia tylnoprzodnie i boczne zmian nie

wykazują. Zdjęcie celowane siodełka tureckiego radiologicznie w granicach normy. Zdjęcia kości długich i kręgosłupa: kościec rąk — poza stosunkowo małymi rozmiarami — w granicach normy. Wiek kostny oceniany na podstawie rozwoju jąder kostnienia odpowiada dziecku 9-letniemu. Asymetria jąder kostnienia nasad proksymalnych oraz szyjek kości udowych. Spłaszczenie i grzybiaste zniekształcenie główki kości udowej lewej. Szyjka po tej stronie krótsza i szersza, obrysy panewki stawowej o zatartej strukturze, nadwichnięcie lewego stawu biodrowego (ryc. 7). Miednica ustawiona skośnie, obniżona po lewej stronie. W zakresie kręgosłupa stwierdza się lewostronną skoliozę lędźwiową oraz rozszczep łuków L-V, S-I, S-II. Prześwietlenie i zdjęcie klatki piersiowej poza nieznaczną hipotonią mięśnia sercowego bez zmian. Zdjęcia przeglądowe jamy brzusznej: cień wątroby w granicach normy, cień śledziony oraz cienie nerek widoczne tylko fragmentarycznie, pokryte cieniami i przejaśnieniami treści jelitowej.



Ryc. 5. Słabo wykształcone wargi większe oraz przerosła łechtaczka
Weakly developed *labia majora* and hypertrophic *clitoris*

Urografia zstępująca: cień nerki prawej wyraźnie mniejszy od cienia nerki lewej, oś nerki prawej bardziej skośna, prawie równo-

legła do XII żebra. Cień nerki prawej znajduje się na wysokości Th-XII do L-II, a lewej na wysokości Th-XII do L-III. Podwójna miedniczka po stronie lewej. Układ miedniczkowo-kielichowy prawy widoczny na wysokości Th-XII i L-I, wzdłuż XI żebra, powiększony. Obrysy układu zatarte. Moczowody wypełnione fragmentarycznie zmian nie wykazują. Pęcherz moczowy prawidłowej wielkości. Obrysy pęcherza gładkie. Na zdjęciu po 60 min. obrysy pęcherza wielolukowe.

Ciśnienie tętnicze krwi 100/65 mm Hg. EKG w granicach prawidłowych.



Ryc. 6. Słabo wykształcone wargi mniejsze oraz wejście do pochwy
Weakly developed labia minora and vaginal orifice

Badanie okulistyczne (Klinika Okulistyczna A.M. w Krakowie): *ptosis palpebrarum congenita oculi utriusque*, ruchomość gałek ocznych prawidłowa. Refleks z dna czerwony. Tarcze nerwów wzrokowych bez zmian. Okolice plamek żółtych pozbawione refleksu, przyprószone barwnikiem. Badanie ostrości wzroku: *hypermetropia oculi utriusque*. P. o. = 6/18, L. o. = 6/24.

Badanie neurologiczne bez zmian.

Badanie psychologiczne (mgr A. Ślebodzińska, I Klinika Chorób Dzieci A. M. w Krakowie): wynik badania testowego wskazuje na lekką ociężałość umysłową przy zaniedbaniu środowiskowym. Przebieg procesów myślowych prawidłowy w stosunku do wieku. Wysilek umysłowy podejmuje chętnie i jest wytrwała, tym nadrabia pewien brak samodzielności w myśleniu i bystrości. Równie dobrze wykonuje próby bezsłowne, odtwarza wzory bezpośrednio i z pamięci. O ile to można stwierdzić jednorazowym badaniem, jest charakterologicznie pozytywna.



Ryc. 7. Spłaszczona i grzybiasto zniekształcona nasada lewej kości udowej. Szyjka krótka, szeroka, szczelina stawowa poszerzona, zatarte obrysy panewki stawowej, nadwichnięcie lewego stawu biodrowego

Flattened, fungiform maldeveloped *epiphysis* of the left *femur*. Short broad neck, enlarged articular groove, blurred outlines of the acetabulum, subluxation of the left hip joint

Odczyny tuberkulinowe ujemne. Mocz chemicznie i mikroskopowo bez zmian, bakteriologicznie: wyhodowano *bacterium coli*. Odczyn Wa ujemny. OB: 30/65 mm. Morfologia krwi obwodowej: miernego stopnia niedokrwistość niedobarwliwa. Chemizm krwi: azot pozabiałkowy, białko oraz frakcje albuminowe i globulinowe, bilirubina, próby wątrobowe, kreatyna, kreatynina, rezerwa alkaliczna, chlorki, K, Ca, frakcje fosforowe oraz fosfor nieorganiczny, wykazują wartości mieszczące się w gra-

nicach norm przyjętych dla tego wieku. Krzywe poziomu cukru w krwi po obciążeniu glukozą, insuliną i adrenaliną bez odchyień od stanu prawidłowego.

Badania hormonalne moczu (inż. K. Macioł, I Klinika Ginekologiczno-Położnicza A.M. w Krakowie): gonadotropiny wg metody Zondeka - Asheima 65 j. m./24 h. Obojętne 17-ketosterydy (wg metody Zimmermanna w modyfikacji Drektera-Waltera) 4,1 mg/ h., 11-oksy-17-hydroksykortikosterydy (według met. Portera - Silbera) 4,8 mg/24 h. Frakcje estrogenowe (według met. Browna): estradiol O, estron 8 j. m./24 h, estriol 11 j. m./24 h. Pregnandiol (wg met. Bongiovanni - Eberlein) 0,8 mg/24 h, pregnantriol 0,8 mg/24 h.



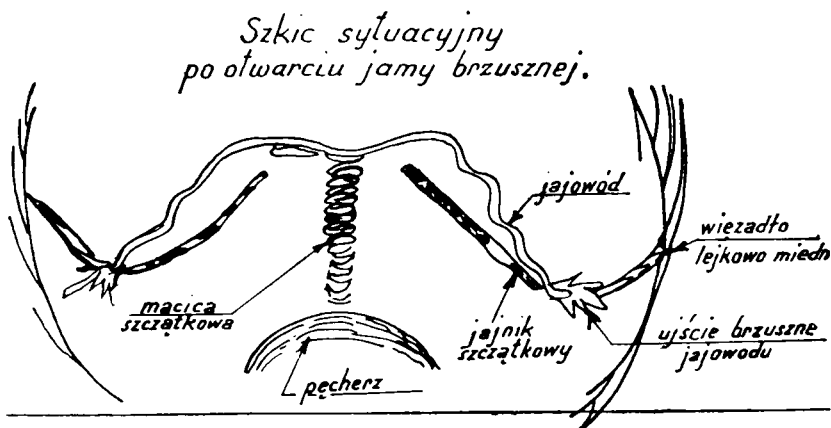
Ryc. 8. Laparotomia. Widoczny jajowód, który wskutek pociągania uległ wyprostowaniu oraz szczątkowy jajnik w postaci cienkiej białawej blaszki

Laparotomy. Fallopian tube, which as result of stretching has undergone straightening, and rudimentary ovary in the form of a whitish ridge

Badanie chromatyny płciowej w wymazach błony śluzowej jamy ustnej (met. Ludwiga i Klingera): na 100 liczonych nieuszkodzonych jąder komórkowych tylko w jednym stwierdzono brzęnie położone ciało Barra, co pozwala na ustalenie męskiej płci chromatynowej, czyli tzw. chromatyno-ujemności. Badanie rozmazów krwi obwodowej według met. Davidsona i Smitha: wielojądrzaste 460, twory uszypułowane 3, twory szypułko-podobne 3, twory guzkowate 6, twory pręcikowate 28, twory raketowate 0 (nomenklatura wg 16). Z uwagi na obecność tylko 3 form szypułkowatych oraz 28 form

pręcikowatych nie ma podstawy do rozpoznania płci chromatynowej żeńskiej, czyli chromatyno-dodatności.

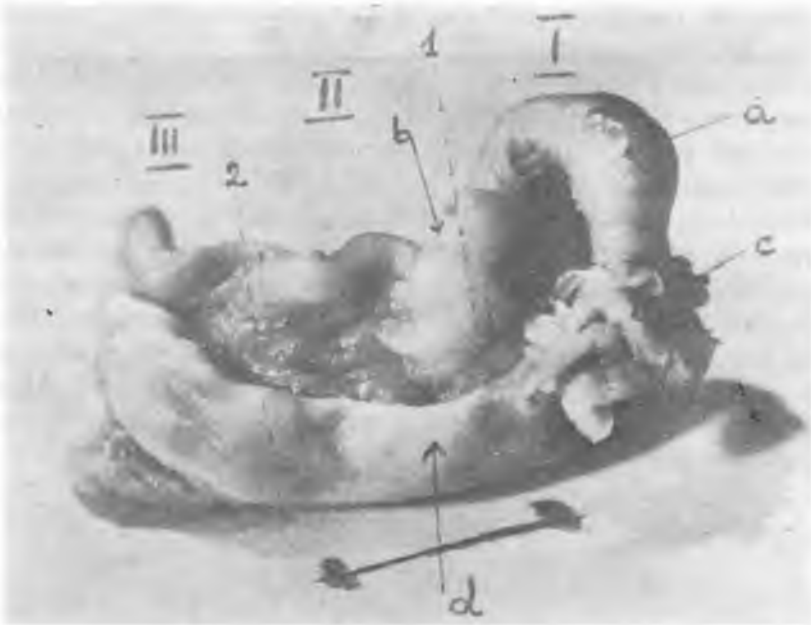
Badanie ginekologiczne: srom w stosunku do wieku hipoplastyczny. Wargi sromowe większe i mniejsze niedorozwinięte. Badaniem *per rectum* stwierdza się w linii środkowej miednicy małej podłużne zgrubienie, którego nie można dokładnie zidentyfikować. Gonady niebadalne. Rozmaz cytologiczny z pochwy — obfita proliferacja nabłonków o znamionach wpływów androgenowych. Cytoplazma nabłonka jest bardzo cienka i podlega łatwo czynnikom cytolizującym, stąd obecne liczne skupienia „gołych” jąder komórkowych. Ponadto komórki tego nabłonka mają niejednakową wielkość i nie są bynajmniej podobne do nabłonków atroficznych, lecz przedstawiają raczej obraz nabłonka śluzówki, która nie okazuje wpływów hormonalnych charakterystycznych dla 11-letniego osobnika płci żeńskiej.



Ryc. 9. Schematyczne przedstawienie stanu w obrębie miednicy małej po otwarciu jamy brzusznej

Diagram of the condition in the region of the true pelvis on laparotomy

Laparotomia (ryc. 8, 9): małe cięcie w linii środkowej podbrzusza. W linii środkowej władza szerokiego stwierdza się nieznaczne podłużne zgrubienie, które przypomina niedorozwiniętą macicę. Zgrubienie to kończy się tworem, który mógłby odpowiadać szczątkowej szyjce. W bocznej części władza szerokiego stwierdza się jajowody z otwartym ujściem brzuszным i szczątkowymi strzępkami jajowodowymi. Przebieg jajowodów kręty. W miejscu jajników widoczne 2 cienkie białawe blaszki, które odpowiadają szczątkowym jajnikom. Poza tym stosunki w miednicy małej nie odbiegają od normy. W sposób typowy zresekowano prawe przydatki, ranę speritonizowano, jamę brzuszną zamknięto warstwowo na głucho. Na skórę nałożono klamerki.



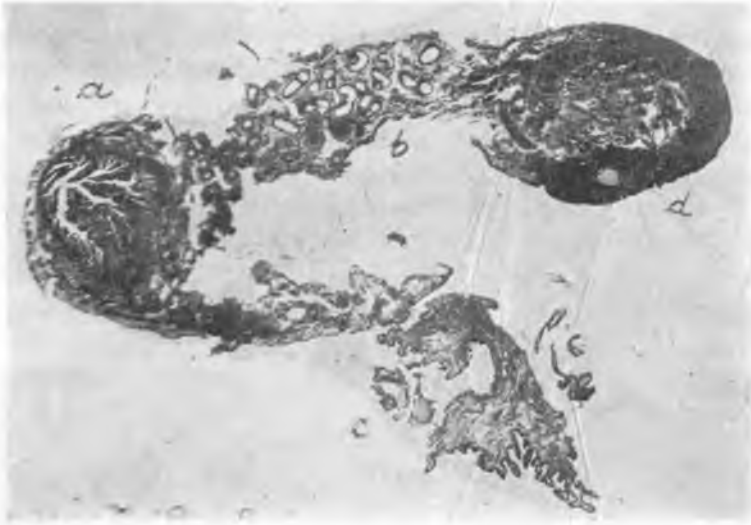
Ryc. 10. $2\frac{1}{2}$ -krotne powiększenie pobranych do badania prawych przydatków. Zaznaczono płaszczyzny cięcia, które dzielą preparat operacyjny na 3 fragmenty przydatków: I, II, III; 1 i 2: płaszczyzny przekroju; a) jajowód, b) najądrze, c) strzępki jajowodu (*fimbriae*), d) szczątkowy jajnik

The right adnexae taken for examination. Planes of incision dividing the surgical preparation into three parts: I, II, III (fragments of the adnexae). 1, 2: planes of section: a) Fallopian tube, b) epididymis, c) *fimbriae tubae*, d) rudimentary ovary. Magnification: $\times 2\frac{1}{2}$

Badanie histologiczne

Materiał operacyjny podzielono na 3 fragmenty (ryc. 10) i zatopiono w parafinie. Wykonano seryjne badania skrawków histologicznych. Obraz histologiczny przekroju w płaszczyźnie pierwszej przedstawia ryc. 11. Na górze widać przekrój jajowodu z typowym obrazem labiryntu — z charakterystyczną obfitością drugorzędnych fałdów (a). Nieco z boku i poniżej spostrzega się szereg kanałów o budowie charakterystycznej dla najądrza (b). Na lewo z boku widnieje przekrój strzępki (c), a na dole słabo wykształcony jajnik z wyraźnie odcinającą się od rdzennej istotą korową i z jednym pęcherzykiem wzrastającym (d). Jajowód (ryc. 12) cechuje budowa zgodna z wiekiem osobnika. Fałdy błony śluzowej pokrywa nabłonek walcowaty, nie okazujący znamion wydzielania. Mięśniówka gładka w typowym układzie pęczków tworzących sieciowate zespoły mięci się w ścianie jajowodu. Natomiast

strzępki pokrywa nabłonek wysoki, walcowaty, ze stereociliami i komórkami gwoździkowymi. W śluzówce widać wapniejące konkrementy, podobne do opisanych w pracy T e t e r a (37). Skupienie przewodów (b) nosi znamiona kanałów najądrza osobnika młodocianego. Między kanałami mieści się tkanka łączna wiotka, obficie unaczyniona i zaopatrzona



Ryc. 11 .Obraz histologiczny przekroju w płaszczyźnie 1: a) jajowód z typowym obrazem labiryntu i obfitymi fałdami drugorzędowymi; b) najądrze z typowymi kanałami; c) *fimbriae*; d) jajnik z wyraźnie odcinającą się od rdzennej istoty korową i z jednym pęcherzykiem wzrastającym. Barw.: hematoks. + eozyną.

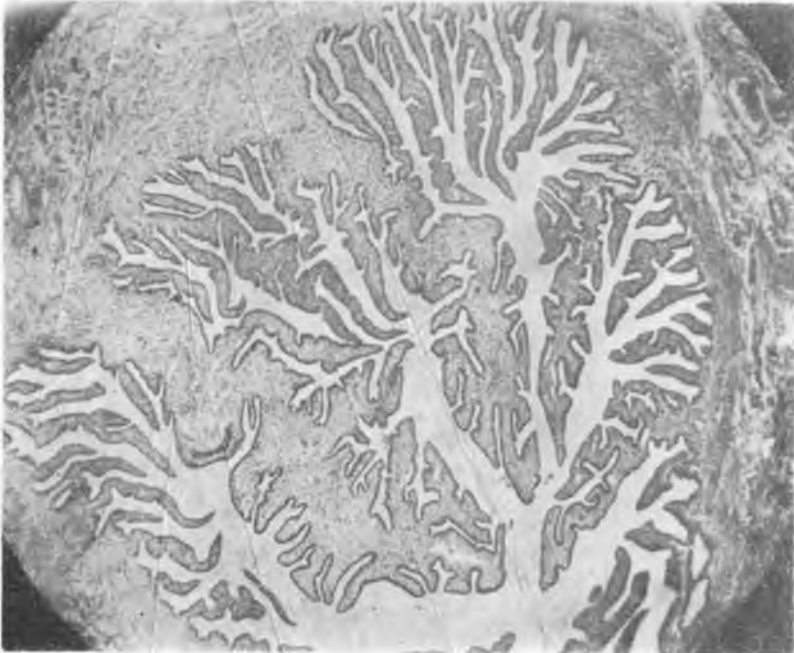
Powiększenie $7\frac{1}{2}$ x

Histological picture of the section in plane 1: a) Fallopian tube, with the typical labyrinth picture and abundant secondary folds, b) *epididymis* with typical tubules, c) *fimbriae*, d) ovary with a cortical formation distinct from the medulla and with one developing follicle. Stain: haematoxylin and eosin.

Magnification: x $7\frac{1}{2}$

w mięśnie gładkie. Delikatność budowy tej tkanki, bogactwo jej różnorodnych form komórkowych i unaczynienia upodabniają tę tkankę do utkania *conus vasculosus*. Nabłonek w poszczególnych kanałach jest różnej wysokości, tu i ówdzie okazuje on dążność do tworzenia skupień komórek na przemian wyższych i niższych, jak to ma miejsce w *ductuli efferentes* (ryc. 13). Na terenie dysgenetycznego jajnika cechy narządu zachowane są właściwie tylko w układzie i rozmieszczeniu tkanki łącznej. Unaczyniona obficie strefa środkowa odpowiada istocie rdzennej, bardziej natomiast zbitą część korową z rzadka tylko i miejscami pokrywa powierzchniowy nabłonek. Brak prajajek i pęcherzyków wzra-

stających. Widoczny na ryc. 14 pęcherzyk jest w fazie zanikania. Zwracającą uwagę cechę narządu stanowią obecne w okolicy przywnękowej jajnika skupienia komórkowe. Liczne te twory, niekiedy pokaźnych rozmiarów, o charakterze elementów dokrewnych, układają się przeważnie wzdłuż pęczków nerwowych (ryc. 15, 16). Jest to tzw. gruczoł ekstragonadalny (*Hiluszwischenzellen* Kohna (20) i Bergera (1)) o typie męskiego gruczołu śródmiaższowego, zaliczany przez Kohna (20) razem ze sznurami rdzennymi, *rete ovarii* i *paroophoron* oraz z nadnerczami Marchanda do tworów heteroseksualnych. Według Dohma (5) komórki te występują zawsze w zwiększonej ilości w mniej wartościowych jajnikach ludzkich. W normalnie rozwijającym się jajniku gruczoł ten ulega zanikowi właśnie pod wpływem oddziaływania jajnika. W opisywanym przypadku zachowane gruczoły ekstragonadalne mają wszelkie cechy aktywności. Obecność ich mogłaby ewentualnie tłumaczyć wpływy wywierane na narząd rodny żeński przez hormony o charakterze seksualnie przeciwnym, a więc androgennym (obraz roz-

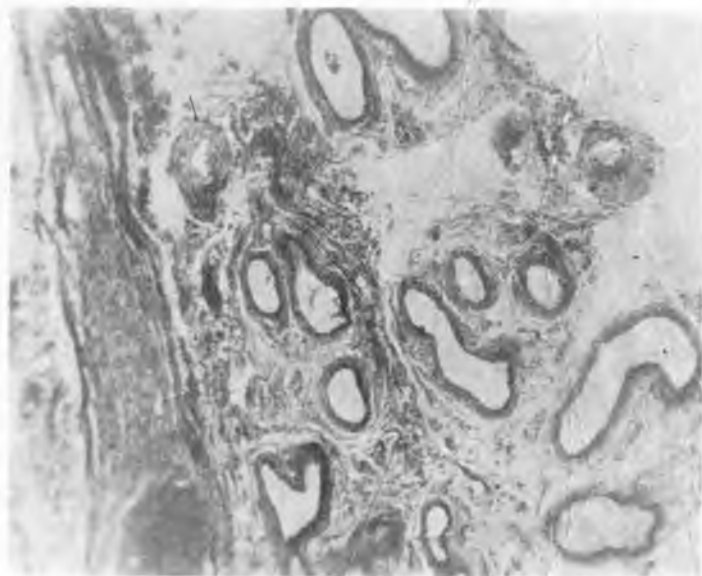


Ryc. 12. Jajowód: budowa zgodna z wiekiem chorej, fałdy błony śluzowej pokryte walcowatym nabłonkiem bez cech wydzielania. Barw.: hematoks. + eozyną.

Powiększ. 56 x

Fallopian tube; structure consonant with patient's age; folds of mucosa covered with cylindrical epithelium without characters of secretion. Stain: haematoxylin and eosin. Magnification: x 56

mazu pochwy). Na podstawie seryjnych obrazów histologicznych resztkowego narządu płciowego rozpoznano szczątkowy jajnik z gruczołem ekstragonadnym o typie męskiego gruczołu śródmiąższowego, jajowód ze strzępkami (*fimbriae*) oraz najądrza. W całości wyniki badań przemawiają za dysgenezją gonad w okresie wczesno- płodowym, typową dla zespołu B. U. T. A. Obraz cytologiczny rozmazu z pochwy pozwala przypuszczać, że komórki gruczołów skupiające się w części przywnękowej jajnika wykazują pewną czynność androgenną.



Ryc. 13. Najądrze: między kanałami o nabłonku różnej wysokości widoczna wiotka, obficie unaczyniona i zaopatrzona w mięśnie gładkie tkanka łączna.

Barw.: hematoks. + eozyna. Powiększ. 150 x

Epididymis: between the tubules with epithelium varying in depth is seen flaccid connective tissue, abundantly vascularized and supplied with the smooth muscle.

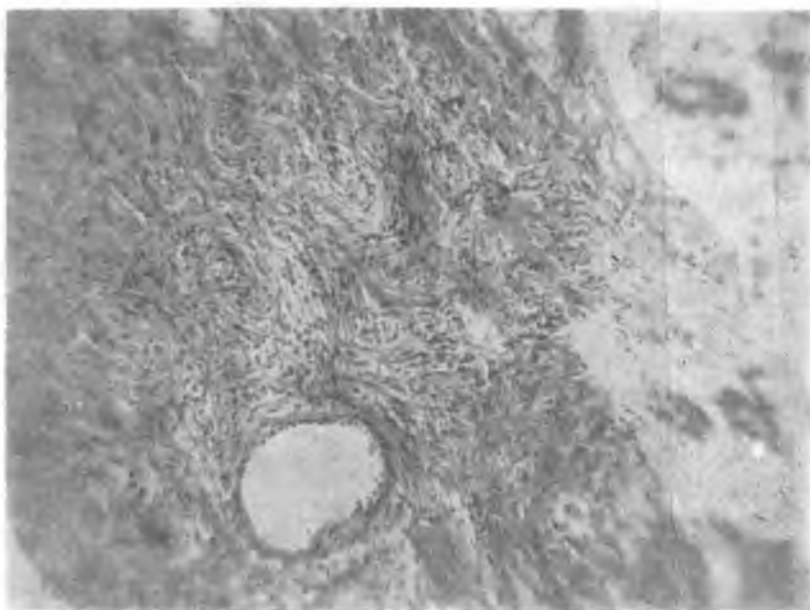
Stain: hematoxylin and eosin. Magnification: x 150

OMÓWIENIE PRZYPADKU I Dyskusja

Rozpoznanie w naszym przypadku ustalono dopiero po przyjęciu do Kliniki, mimo że w ciągu 11-letniego okresu życia chora była kilkakrotnie badana przez różnych lekarzy, między innymi i pediatrów. Wskazuje to na małą jeszcze znajomość zilustrowanego na ryc. 1—6 zespołu objawów, mimo dość licznych publikacji na ten temat nie tylko w piśmiennictwie zagranicznym, ale i polskim (2, 4, 7, 22, 23, 24, 26, 33). W opisanym przez nas przypadku zespoliły się dość liczne zmiany

zwyrrodnieniowe i wady rozwojowe, które dotyczą zarówno tkanek somatycznych, jak i narządu płciowego.

Do najbardziej typowych należą: znaczne opóźnienie wzrostu, które w braku innych objawów należy różnicować z karłowatością przysadkową oraz o innej etiologii, jak niedoczynność tarczycy, kretynizm, krzywica nerkowa; niska krępa budowa ciała z tarczowatą klatką piersiową, pletwistość szyi jako najbardziej charakterystyczny wyraz „luźnej skóry” (*cutis laxa*), szeroko rozstawione, niewykształcone, a nawet wgłębione brodawki sutkowe, koślawość łokci oraz niedorozwój warg sromowych. Stwierdzenie wymienionych objawów jest dostępne dla każdego lekarza, który umie patrzeć i do 1938 r. wystarczało do ustalenia rozpoznania „*status Bonnevie-Ullrich*”. Wykonane w naszym przypadku badania umożliwiły wykrycie — niedostępnych bezpośrednio oglądaniu — zmian ocznych (nadwzroczność oraz drobne złogi barwnika w okolicy plamek żółtych), zmian kostnych w lewym stawie biodrowym o typie *osteochondrosis deformans coxae juvenilis* Perthesa (nie opisywanym w tym zespole, jak wynika z dostępnych nam danych z piśmiennictwa polskiego) oraz w kręgosłupie (rozszczip ostatniego kręgu lędźwiowego i dwu pierwszych krzyżowych) i zmian w narządzie moczowym stwierdzonych urografią dożylną (pomniejszenie cienia nerki prawej wraz ze zmianą położenia oraz podwójną miedniczką po stronie lewej). Narząd płciowy w naszym przypadku został przebadany metodami pośrednimi oraz bezpośrednimi. Niedorozwój warg sromowych większych i mniejszych oraz przerost łechtaczki pozwalał przypuszczać upośledzenie czynności gonad i zmuszał do różnicowania z rzekomym obojnactwem męskim względnie z feminizacją jądrową. W badaniu przez odbytnicę stwierdzono w linii środkowej miednicy małej podłużne zgrubienie. Badanie cytologiczne pochwy wykazało obraz nietypowy dla śluzówki 11-letniego dziecka płci żeńskiej: obfitą proliferację nabłonka o znamionach wpływów androgenowych. Badania hormonalne moczu wykazały: prawidłowy poziom 17-ketosterydów, nieznaczne ilości dwu mniej aktywnych frakcji estrogenowych (estron 8 j. m., estriol 11 j. m./24 h) oraz bardzo wysoki poziom gonadotropin (65 j. m./24 h). Ten wynik badania wskazuje na hipogonadyzm hipergonadotropinowy. Dopiero operacyjne otwarcie jamy brzusznej i dokładne badania histologiczne prawych przydatków dostarczyły bardzo interesujących danych dla poznania stopnia uszkodzenia gonad i wyjaśniły niektóre dokonane już uprzednio w tym przypadku spostrzeżenia. Jak wynika z ryc. 8 i 9 najlepiej stosunkowo rozwinięte były jajowody, macica przedstawiała znaczny niedorozwój, a w miejscu jajników widoczne były 2 wydłużone cienkie białawe blaszki. Analiza histologiczna seryjnych skrawków nie



Ryc. 14. Jajnik: cechy narządu zachowane są właściwie tylko w układzie i rozmieszczeniu tkanki łącznej. Brak prajajek, widoczny jeden pęcherzyk w fazie zanikania. Barw.: hematoks. + eozyna. Powiększ. 56 x

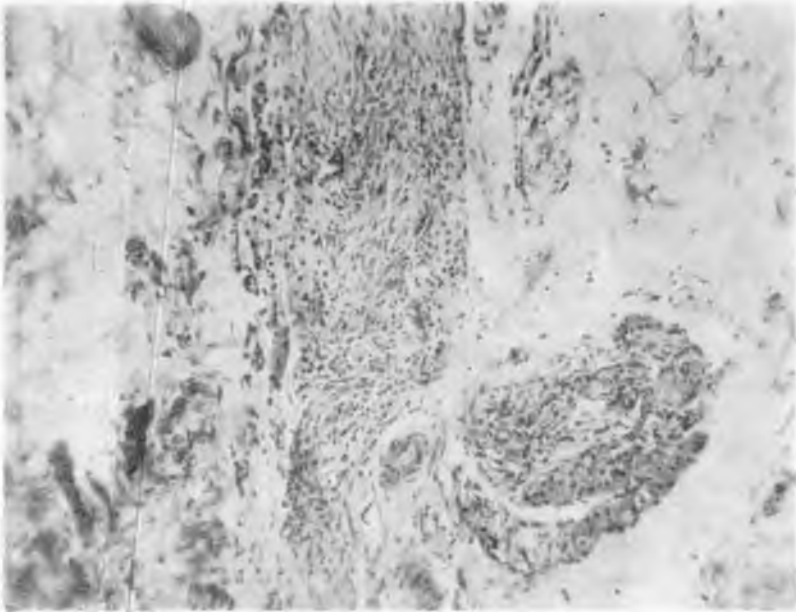
Ovary: normal features of the organ are preserved only in the structure and the distribution of connective tissue. Absence of primordial follicles, 1 Graafian follicle visible in the phase of atrophy. Stain: haematoxylin and eosin.

Magnification: x 56

wykazała w szczątkowym jajniku prajajek i pęcherzyków wzrastających, a cechy jajnika zachowane były tylko w układzie i rozmieszczeniu tkanki łącznej. Budowa histologiczna jajowodu jest zgodna z wiekiem osobnika. Stwierdzono ponadto obecność przewodów najądrza, których nabłonek miejscami wykazuje dążność do tworzenia skupień komórek na przemian wyższych i niższych, przypominających *ductuli efferentes*. Szczególną uwagę zwracamy na znajdujące się we wnętrzu jajnika liczne twory o typie męskiego gruczołu śródmiąższowego, który wykazuje wszelkie cechy aktywności. Fakt ten mógłby naszym zdaniem wyjaśniać przerost łechtaczki, prawidłowy poziom 17-ketosterydów, obraz cytologiczny nabłonka pochwy oraz obecność dobrze rozwiniętego najądrza obok jajowodu. Wynik badania histologicznego wskazuje na daleko posuniętą dysgenezję jajników, w związku z czym dość dobrze zachowały się skupienia komórek zaliczanych do tworów heteroseksualnych, które w normalnie rozwijającym się jajniku ulegają zanikowi.

Oddzielnego omówienia wymagają wyniki badań chromatyny płciowej w krwi obwodowej i w błonie śluzowej jamy ustnej. Obecność

jednego ciała brzeżnego Barra na 100 liczonych nie uszkodzonych jąder komórkowych jest typowa dla osobników męskich, natomiast nietypowa jest obecność 3 prawidłowych i 3 nieprawidłowych tworów uszypułowanych. Można powiedzieć, że jądra obojętnochnonnych granulocytów nie są ani typowo męskie, ani typowo żeńskie. Ponieważ nie jest to spostrzeżenie odosobnione (11, 12, 13, 14) sądzimy, że w określaniu tzw. płci chromatynowej należy brać pod uwagę tego rodzaju nieprawidłowości w rozmazach krwi obwodowej względnie rozbieżności powstałe przy określaniu płci chromatynowej dwoma lub więcej metodami.

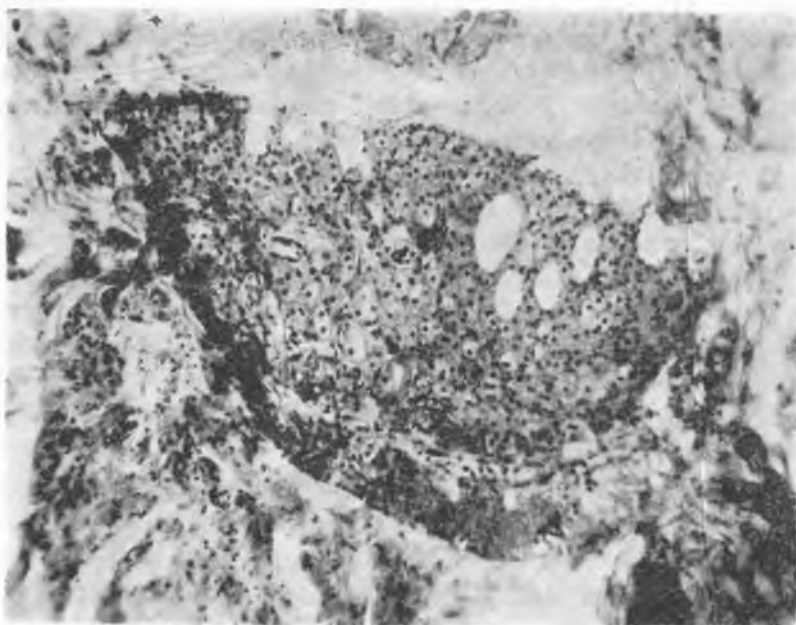


Ryc. 15. Skrawek z okolicy przywnękowej jajnika. Skupienie komórek gruczołu ekstragonadalnego z cechami aktywności hormonalnej. Barw.: hematoks. + eozyna.
Powiększ. 150 x

Section from the hilar region of the ovary. Accumulation of extragonadal gland cells with features of hormonal activity. Stain: haematoxylin and eosin.
Magnification: x 150

Na podstawie całości przedstawionych badań oraz wymienionych na wstępie zmian zwyrodnieniowych i wad rozwojowych, rozpoznajemy w naszym przypadku zespół B. U. T. A. u 11-letniej dziewczynki z płcią chromatynową męską (według powszechnie do niedawna jeszcze używanego określenia), czyli chromatyno-ujemny zespół *Bonnevie-Ullrich-Turner-Albrighta*. Określenie chromatyno-ujemny uważamy za lepsze, gdyż nie przesądza o genetycznej płci osobnika, aczkolwiek w większości

przypadków jest ona zgodna z fenotypem. Ostatnio opisano jednak przypadki zespołu Turnera, w których chromatyno-ujemność była zgodna z genotypem męskim — kariotyp XY (34). Opierając się na danych z piśmiennictwa, przytoczonych we wstępnych rozważaniach, zespół B. U. T. A. u osobników z fenotypem żeńskim można określić jako chromosomopatię związaną z aberacją jednego chromosomu płciowego w stadium gametogenezy lub meiozy. U osobnika z fenotypem żeńskim i niektórymi cechami zespołu B. U. T. A. wyniki badań histologicznych stają się bardziej zrozumiałe, gdy chromatyno-ujemność nie jest uważana za wyraz płci genetycznej męskiej, lecz tylko niekompletnego genotypu żeńskiego. Nie zawsze jednak chromatyno-ujemność i kariotyp XO dają podstawę do ujawnienia fenotypu żeńskiego. Bloise z wsp. (3) ogłosił przypadek dotyczący 8-letniego chłopca, u którego męska płeć chromatynowa badana we krwi, jamie ustnej i skórze, łączyła się z jednoznacznym we wszystkich komórkach szpiku kariotypem XO. Natomiast zewnętrzne narządy płciowe przypominały chłopca, a w obrębie jamy brzusznej wykazano obok szczątkowego jajnika i macicy również jądro, którego obraz histologiczny składał się z komórek Sertoliego, kilku niezróżnicowanych komórek płciowych,



Ryc. 16. Skupienie komórek gruczołu ekstragonadalnego przypominających męski gruczoł śródmiąższowy. Barw.: hematoks. + eozyna. Powiększ. 150 x
Accumulation of extragonadal gland cells resembling the male interstitial gland.
Stain: haematoxylin and eosin. Magnification: x 150

spermatogonii i skąpej ilości komórek interstycjalnych. Autorzy ci jednak zastrzegają się, że mozaikę chromosomalną wykluczają jedynie na podstawie jednoznacznego kariotypu komórek szpiku. Komórki innych tkanek nie były badane.

Badania histologiczne gonad w zespole B. U. T. A. wykonywane były u chorych w różnym wieku. Zwraca uwagę dość duże podobieństwo opisywanych obrazów, np. Sacrez z wsp. (31) opisuje podobne do stwierdzonych w naszym przypadku zmiany histologiczne u 15-létniej pacjentki.

Laparotomia i badania histologiczne, wykonane u chorych z zespołem B. U. T. A. w różnym wieku po okresie dojrzewania odślaniały obraz zbliżony do opisanego w naszym przypadku. Potwierdza to przypuszczenie wysunięte przez jednego z nas (G.) w poprzedniej pracy, że gonada uszkodzona we wczesnym okresie życia płodowego nie wykazuje dążności rozwojowej, a nawet może ulegać zanikowi (14). Zaburzenia rozwojowe opisane w naszym przypadku stanowią tylko część tych, które różni autorzy w różnych przypadkach wymieniali (2, 4, 7, 24, 26, 32, 33, 35, 38, 39, 40). Odwrotnie — w wielu przypadkach zespołu B. U. T. A. nie podawano objawów, które obserwowaliśmy w naszym przypadku. Płetwistość szyi, uważana za jeden z najbardziej typowych objawów tego zespołu, nie występowała w pewnej części przypadków Lissera, Grumbacha i Wilkinsa (cyt. wg 33) oraz Robinsona z wsp. (30). O przeroście łechtaczki wspominają Ehrenfeldt i Bromberg (8), Van Wyck (43), Drakowa i Burdzińska (6). Tylko w naszym przypadku objaw ten powiązано przyczynowo z obecnością w badaniu histologicznym jajnika, komórek typowych dla gruczołu śródmiaższowego. Hipergonadotropinuria obserwowana w większości przypadków zespołu B. U. T. A. nie była stwierdzona w przypadku Bittel - Dobrzyńskiej (2) i w jednym z przypadków Wergera i wsp. (44). Zespół B. U. T. A. może łączyć się z innymi zespołami chorobowymi, jak np. Jaffe - Lichtenstein (*osteofibromatosis cystica*) (44), lub mongolizmu i niebieskich twardówek (33).

Bogactwo obrazu klinicznego zaburzeń rozwojowych, ich rodzaj, zmienne nasilenie, możliwość występowania w różnych zestawieniach, wskazują na to, że ich etiopatogeneza jest nieco odmienna od etiopatogenezy samej dysgenезji gonad, z którą dość często się łączą, aczkolwiek nie są one warunkiem nieodzownym dla ujawnienia się dysgenезji gonad. Patogeneza poszczególnych objawów zespołu Turnera, zwłaszcza zaś płetwistości szyi, była już wielokrotnie dyskutowana w piśmiennictwie obcym i polskim na marginesie opisywanych przypadków.

Dlatego też pomijamy w naszych rozważaniach postawioną przez *Bonnevie* i *Ullricha* oraz wielokrotnie powtarzaną hipotezę o zaburzeniach w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Zwrócimy natomiast uwagę na przyczyny bardziej nadrzędne, dyskutowane w ostatnich kilku latach. 13 wymienianych przez *Lenza* (25) i 5 przez *Steikera* z wsp. (34) przypadków zespołu *B. U. T. A.* u osobników z genotypem męskim dowodzi, że brak chromosomu Y nie jest koniecznym warunkiem dla dysgenezji gonad. Być może, że mutacja genu w tym chromosomie może dawać podobny obraz kliniczny, jak przy kompletnym braku chromosomu Y, który stwierdza się w chromatyno-ujemnych zespołach *B. U. T. A.* Występowanie rodzinne dysgenezji gonad niezależnie od typowych cech zespołu *B. U. T. A.* u osobników z genotypem męskim lub żeńskim pozwala wysnuć przypuszczenie, że czysta dysgenезja gonad jest uwarunkowana raczej genem recesywnym, znajdującym się w obrębie jednego z autosomów.

Brak danych z piśmiennictwa odnośnie występowania wad rozwojowych typowych dla zespołu *B. U. T. A.* przy prawidłowej budowie histologicznej gonad. Wydaje się więc, że chromosom Y oprócz funkcji determinującej i pobudzającej rozwój części rdzennej pragonady w kierunku jąder, ma również inne właściwości morfogenetyczne; jego brak lub zmutowanie może upośledzać wzrost i prawidłowy rozwój somatyczny. Za takim przypuszczeniem mogłoby również przemawiać to, że nie opisano dotąd typowego zespołu objawów *B. U. T. A.* u osobników z jednolitą we wszystkich badanych komórkach somatycznych płcią chromatynową żeńską i prawidłowym kariogramem o 46 chromosomach z 2 chromosomami X. W przypadkach tych zawsze wykazywano rozbieżność w wynikach badań płci chromatynowej w różnych komórkach somatycznych oraz mozaikę chromosomalną w komórkach hodowli różnych tkanek. Należy przypuszczać, że dalsze badania kariogramów w przypadkach zespołu *B. U. T. A.* o zmiennej kombinacji somatycznych wad rozwojowych, łącznie z dokładną analizą histologiczną gonad, dostarczą dalszych dowodów dla wyjaśnienia wzajemnego powiązania uszkodzenia gonad i uszkodzeń różnych tkanek somatycznych.

Badania nasze nie są wprawdzie pierwsze na ten temat w piśmiennictwie polskim, są jednak pierwsze, w których wykonano szeroki zakres badań. Nawet w przypadkach opisywanych przez autorów zagranicznych nie wykonano — jak wynika z dostępnych nam danych — badań cytologicznych nabłonka pochwy u 11-letniego dziecka. Nie wykonano również u dzieci przed okresem dojrzewania badań histologicznych gonad i przydatków. Zaś badania hormonalne w znanych nam przypadkach ograniczały się tylko do 17-ketosterydów i gonadotropin.

W naszym przypadku zostały one uzupełnione badaniami frakcji estrogenowych, pregnandiolu i pregnantriolu. W badaniach histologicznych i cytologicznych zwróciliśmy uwagę na obecność komórek z grupy twórców heteroseksualnych, dość dobrze zachowanych we wnętrzu szczątkowego jajnika oraz ich wpływ nie różniący się od typowego działania androgennego. Zmniejszone wydalenie frakcji estrogenowych oraz pregnandiolu i pregnantriolu pozwala przyjąć łącznie z innymi badaniami biochemicznymi krwi i moczu, że w naszym przypadku czynność kory nadnerczy nie odbiegała od normy, co potwierdzałoby nasze przypuszczenie, że obecność pewnych cech typowych dla osobnika męskiego, zależała tylko od wspomnianych twórców ekstragonadalnych. Brak działania estrogennego na nabłonek pochwy przy obecności frakcji estrogenowych w moczu mógłby potwierdzać przypuszczenie wielu autorów (2, 7, 24) o braku oddziaływania nabłonka pochwy jako jednego z objawów prawidłowego „odbioru” bodźców ośrodkowych neurohormonalnych na narządy końcowe.

Przypadek nasz zasługuje również na uwagę ze względu na stwierdzone w nim zmiany radiologiczne w nasadzie kości udowej o typie *osteochondrosis deformans coxae juvenilis* Perthesa i zniekształcenie panewki stawu biodrowego. Może on w związku z tym stanowić przyczynek do diagnostyki różnicowej zespołu Calvé—Legg—Perthesa. Wreszcie ogłaszając nasz przypadek pragniemy zwrócić uwagę na konieczność zespołowych oznaczeń chromatyny płciowej nie tylko w granulocytach krwi obwodowej według metody Davidsona i Smitha, co może dawać niepewne, a nawet błędne wyniki, ale również w nabłonku błony śluzowej jamy ustnej wg metody Moora i Barra oraz Ludwiga i Klingera. Badanie to daje nam większą pewność w określaniu chromatyno-dodatności, czy chromatynoujemności. Zespołowe oznaczania płci chromatynowej są na razie w naszych warunkach jedyną drogą do powzięcia podejrzenia aberacji chromosomalnych i tzw. mozaiki chromosomalnej.

PIŚMIENICTWO

1. Berger L.: La glande sympathicotrope du hile de l'ovaire; ses homologues avec la glande interstitielle du testicule. Archives d'Anatomie, 2, 255—306, 1923.
2. Bittel - Dobrzyńska N.: Zespół Turnera z prawidłowym poziomem gonadotropin. Pediatria Polska, 30, 559—565, 1955.
3. Bloise W., De Assis L. M., Bottura C., Ferrari J.: Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome) with Male Phenotype and XO Chromosomal Constitution. Lancet, 2, 1059—1060, 1960.
4. Bober S.: Zespół Turnera. Pol. Tyg. Lek., 8, 1236—1239, 1953.

5. Dhom G.: cyt. wg 45, s. 119.
6. Drakowa D., Burdzińska J.: Zespół *Bonnevie—Ullricha*. *Endokrynologia Polska*, **12**, 137—150, 1961.
7. Dux K., Ruszkarski M., Graczykowska A., Materlik H.: O zespole szcążkowych jajników. *Endokrynologia Polska* **3**, 283—298, 1952.
8. Ehrenfeld E. N., Bromberg Y. M.: Syndrome of Gonadal Dysgenesis with Enlarged Clitoris in Chromosomal Males. *Acta Endocrinol.*, **28**, 540—546, 1958.
9. Ferguson-Smith M. A., Johnston A. W., Handmaker S. D.: Primary Amentia and Microrchidism Associated with an XXXY Sex-Chromosome Constitution. *Lancet*, **2**, 184—187, 1960.
10. Ford C. E., Jones K. W., Polani P. E., De - Almeida J. C., Briggs J. H.: A Sex Chromosome Anomaly in a Case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet*, **1**, 711—713, 1959.
11. Gębala A., Hanicka M., Kret B.: Investigations on the Sex Chromatin in Oral Mucosa Smears in Children. *Folia Biologica*, **8**, 97—104, 1960.
12. Gębala A., Ackermann J., Modelski W.: A Case of True Hermaphroditism. *Folia Biologica*, **8**, 299—316, 1960.
13. Gębala A., Hanicka M.: Obrazy morfologiczne chromatyny płciowej u osobników interseksualnych. *Przegląd Lekarski*, **16**, 342—343, 1960.
14. Gębala A., Sokołowska - Pituchowa J., Modelski W.: Dysgeneza gonad u dziecka 3-letniego. *Endokrynologia Polska*, **12**, 447—464, 1961.
15. Grumbach M. M., Van Wyck J. J., Wilkins L.: Chromosomal Sex in Gonadal Dysgenesis: Relationship to Male Pseudohermaphroditism and Theories of Human Sex Differentiation. *J. Clin. Endocrinol.*, **15**, 1161—1193, 1955.
16. Hanicki Z., Hanicka M.: Obraz chromatyny granulocytów jako podstawa do ustalenia płci. *Pol. Tyg. Lek.*, **12**, 564—567, 1957.
17. Jacobs P. A., Harnden D. G., Court Brown W. M., Goldstein J., Close H. G., Mac Gregor T. N., Mac Lean N., Strong J. A.: Abnormalities Involving the X Chromosome in Women. *Lancet*, **1**, 1213—1216, 1960.
18. Jost A.: L'analyse experimentale de l'endocrinologie foetale. Z książki: Nowakowski H.: *Probleme der Fetalen Endocrinologie*. Springer Verlag. Berlin—Göttingen—Heidelberg 1956, s. 14—38.
19. Klotz H. P., Merger R., Avril J.: Syndrome de Turner chez deux soeurs issues de cousins germains. *Considérations pathogeniques*. *Ann. Endocrin. (Paris)*, **17**, 43—46, 1956.
20. Kohn A.: cyt. wg 45, s. 120 i 121.
21. Kosenow W.: Abweichende Ergebnisse bei der Geschlechtsbestimmung an Leukozyten und Mundepithelkernen. *Klin. Wschr.*, **35**, 75—76, 1957.
22. Kosowicz J.: Skeletal Changes in Turner's Syndrome and Their Significance in the Differential Diagnosis. *Pol. Med. Hist. and Science Bull.*, **2**, 23—26, 1959.
23. Kosowicz J.: Obraz radiologiczny zmian kostnych w zespole Turnera. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, **29**, 1203—1212, 1959.
24. Kosowicz J., Graczykowska - Koczorowska A.: O wczesnym rozpoznawaniu zespołu Turnera. *Pol. Tyg. Lek.*, **15**, 1113—1116, 1960.
25. Lenz W.: Störungen der primären Geschlechtsentwicklung. *Monatschr. f. Kinderhkl.*, **109**, 131—139, 1961.

26. Mikułowski W.: Zespół Bonnevie—Ullricha u dziewczynki 6-letniej. *Pediatrics Polska*, **27**, 1339—1344, 1952.
 27. Perrault M., Klotz B., Housset E.: Deux cas de syndrome de Turner avec surdi-mutité dans une même fratrie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **67**, 79—84, 1951.
 28. Polani P. E., Hunter W. F., Lennox B.: Chromosomal Sex in Turner's Syndrome with Coarctation of the Aorta. *Lancet*, **2**, 120—121, 1954.
 29. Prader A.: Intersexualität. Habilitationsschrift. H. Stürtz AG. Würzburg 1957, s. 668—678.
 30. Robinson A., Puck T., Tjio J. A.: Studies of Cells Cultivated *in vitro* from Persons with Genetic Diseases. *Am. J. Dis. Child.*, **98**, 109/629, 1959.
 31. Sacrez R., Friedrich E., Bernardy L. Syndrome de Turner. *Arch. Franç. de Péd.*, **15**, 707—709, 1958.
 32. Silver H. K., Dodd S. G.: Gonadal Dysgenesis. *Am. Journ. Dis. Child.*, **94**, 702—707, 1957.
 33. Stein W., Kozubkiewicz R.: Zespół Turnera—Albrighta skojarzony z mongolizmem i niebieskimi twardówkami. *Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska*, **7**, 955—964, 1957.
 34. Steiker D. D., Mellmann W. J., Bongiovanni A. M., Eberlein W. R., Leboeuf G.: Turner's syndrome in the male. *Journ. of Ped.*, **58**, 320—341, 1961.
 35. Teter J., Tarłowski R.: La dysgénésie gonadique chez les sujets ayant les traits caractéristiques du syndrome de Turner. *Bull. Soc. Royale Belge Gynec. et Obstetr.*, **28**, 297—319, 1958.
 36. Teter J., Tarłowski R.: Brak dojrzewania płciowego z cechami zespołu Turnera. *Ginekologia Polska*, **29**, 211—224, 1958.
 37. Teter J., Tarłowski R.: Tumors of the Gonads in Cases of Gonadal Dysgenesis and Male Pseudohermaphroditism. *Am. Journ. of Obst. and Gynecol.*, **79**, 321—329, 1960.
 38. Turner H. H., A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck and *Cubitus valgus*. *Endocrinology*, **23**, 566—575, 1938.
 39. Ullrich O.: Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Ztschr. Kinderhkl.*, **49**, 271—286, 1930.
 40. Ullrich O.: cyt. wg 32.
 41. Vague J., Témime - Morhange A., Favier G.: Agénésie gonadale avec ébauche d'hyperbrichose et d'hyperclitoridie et chromatine femelle chez deux soeurs. *Ann. Endocrin. Paris*, **17**, 863—867, 1956.
 42. Vague J., Miller G., Codaccioni J. L., Favier G.: Infantilonanisme chez deux soeurs. Ovaïres filiformes et agénésie germinale chez l'une, ovaïres infantiles chez l'autre. *Ann. Endocrin. Paris*, **19**, 139—144, 1958.
 43. Van Wyck J.: Discussion. *Am. Journ. Dis. Child.*, **98**, 109/629, 1959.
 44. Verger P., Guinard J., Oyhénart J.: Trois observations de syndrome de Turner—Albright. *Arch. Franç. de Péd.*, **16**, 484—499, 1959.
 45. Watzka M.: Handbuch d. mikr. Anat. des Menschen. VII Bd. Dritter Teil, Erg. zu Bd. VII/1. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1957.
 46. Wilkins L., Grumbach M. M., Van Wyck J. J.: Chromosomal Sex in „Ovarian Agenesis”. *J. Clin. Endocrinol.*, **14**, 1270—1271, 1954.
-

РЕЗЮМЕ

11-летняя девочка, умственное развитие которой приближалось к нижнему пределу нормы, характеризовалась ростом и весом шестилетней и девятилетней костным возрастом. У этой девочки были также обнаружены следующие аномалии *hypertelorismus*, *epicanthus*, *ptosis palpebrarum*, пониженное положение линии оволосения шеи, форма рта, характерная для рыб, маскообразное лицо, которое при наличии обустороннего *pterygium colli* и большой по сравнению с туловищем головой придавало ребенку свинкообразный вид. На дискообразной грудной клетке с запавшей грудиной видны плохо развитые и вплюснутые грудинные соски. Локти вагусные, вульва гипопластическая с гипертрофированным *clitoris*. Офтальмоскопические пигментные изменения в районе желтого пятна, а также гиперметрофия. В левом подвздошно-бедренном суставе найдены радиологические изменения похожие на те, которые описал Perthes. Цитологический анализ мазков из влагалища обнаружил андрогенные влияния. Гистологические исследования выявили рудиментарный яичник при отсутствии оогоний и новообразовавшихся фолликулов, хорошо сформировавшийся яйцевод с клочками и придатком семенной железы. В околояичниковой части яичника имеются скопления клеток характерных для *glandula interstitialis*. Обнаружен повышенный уровень гонадотропинов и нормальный семнадцати кетостеридов; уровень эстрогеновых фракций а также прегнандиола и прегнатриола пониженный. Хроматиновый пол, определяемый в мазках слизистой оболочки ротовой полости — мужской, в периферийной крови — неопределенный (три ножки и три ножкообразные образования на 500 гранулоцитов). В итоге проведенных исследований авторы распознали хроматино-отрицательный синдром *Bonnevie-Ulrich-Turner-Albright*. Здесь же на основании новейших данных из литературы и проведенных исследований рассматривается патогенез этого синдрома.

Рис. 1. Больная S. L., 11 лет и её здоровая ровесница, ростом около 32 см, весом 14 кг (что могло бы характеризовать 6-ти летнюю девочку). Строение тела плотное; большая голова и короткая широкая шея с боковыми складками кожи (*pterygium colli*) придают девочке вид „свинкообразный”, грудная клетка короткая, широкая, локти вагусные.

Рис. 2. Снимок этой же больной на более близком расстоянии. Заметны: *hypertelorismus*, *epicanthus*, *ptosis palpebrarum*, масковидное лицо, рот типа рыбы, низкое расположение ушных раковин, углубление в районе грудины; грудинные соски плохо сформированы, запавшие вдавленные и широко расставлены.

Рис. 3. Более точная иллюстрация „*pterygium colli*” у этой же больной.

Рис. 4. Линия оволосения шеи заметно понижена — мужского типа.

Рис. 5. Слабо выделяющиеся большие губы а также гипертрофированный клитор.

Рис. 6. Слабо заметные малые губы и вход во влагалище.

Рис. 7. Сплюснутый и грибообразно деформированный эпифиз левой бедренной кости. Шейка короткая, широкая, суставная щель расширенная. Плохо заметны контуры суставной впадины, подвывих левого подвздошно-бедренного сустава.

Рис. 8. Лапаротомия. Виден яйцевод, который вследствие подтягивания выпрямился, а также остаточный яичник в виде тонкой белесоватой пластинки.

Рис. 9. Схематическое изображение состояния в области малого таза после вскрытия брюшной полости.

Рис. 10. 2,5 кратное увеличение взятых для исследований правых придатков. Отмечены плоскости разрезов, которые разделяют операционный препарат на три фрагмента придатков: I, II, III. 1 и 2: плоскости разреза, а) яйцевод, б) надшюлятник, в) ворсинки фаллопиевой трубы, д) остаточный яичник.

Рис. 11. Гистологическая картина сечения в плоскости I: а) яйцевод с типичной картиной лабиринта и многочисленными вторичными складками; б) надшюлятник с типичными канальцами, в) *fimbriae*, д) яичник с хорошо различимым корковидным содержимым на фоне мозгового содержимого. Заметен также один новообразовавшийся фолликул. Окрашивание: гематоксилин, эозин. Увеличение 56 х.

Рис. 12. Яйцевод; строение соответствует возрасту больной, складки слизистой оболочки покрыты цилиндрическим эпителием без признаков выделения. Окрашивание гематоксилин, эозин. Увеличение 56 х.

Рис. 13. Надшюлятник: между канальцами с эпителием различной толщины заметра эластичная, хорошо снабжена кровеносными сосудами и гладкими мышцами соединительная ткань. Окрашивание: гематоксилин, эозин. Увеличение 150 х.

Рис. 14. Яичник: очертания органа четко заметны лишь в пределах соединительной ткани. Отсутствие оогониев, заметен один фолликул в фазе исчезновения. Окрашивание: гематоксилин, эозин. Увеличение — 56 х.

Рис. 15. Срез, полученный поблизости ворот яичника. Скопление клеток экстрагонадальной железы с признаками гормональной активности. Окрашивание: гематоксилин, эозин. Увеличение: 150 х.

Рис. 16. Скопление клеток экстрагонадальной железы, напоминающих мужскую *glandula interstitialis*. Окрашивание: гематоксилин, эозин. Увеличение 150 х.

SUMMARY

An 11-year old girl with a mental development near the lower limit of normal has the height and weight of a 6-year old girl, and the bone age of a 9-year old. She presents the following congenital defects: hypertelorism, *epicanthus*, drooping eyelids, low hairline on the nape of the neck, a fish-like mouth and a mask-like face, which, together with bilateral *pterygium colli* and the large size of the head in relation to the neck, give the child the appearance of a sphinx. Hypoplastic, widely spaced, introverted nipples are visible on the broad, shield-shaped chest with a depressed *sternum*. *Cubitus valgus* and hypoplastic *pudenda* with an enlarged *clitoris* are also present. Changes in colour in the region of the *macula lutea* and *hypermetropia* were ascertained by oculistic examination. Radiological changes of the type described by *Pertthes* were found in the left hip-joint. Cytological examination

of vaginal smears showed androgenic influences. Histological examination showed a rudimentary ovary with absence of primordial follicles and developing Graafian follicles, a well-developed Fallopian tube with *fimbriae* and an *epididymis*. In the hilar region of the ovary was an accumulation of cells characteristic of an interstitial gland. The gonadotropin level was raised, the 17-ketosteroids normal, the estrogen, pregnandiole and pregnantriolo fractions lowered. The chromatin sex from the oral cavity was male and from the peripheral blood indeterminate (3 drumstick cells and 3 drumstick-like forms per 500 granulocytes). On the basis of the examinations as a whole, the *Bonnevie—Ullrich—Turne—Albright's* chromatin-negative syndrome has been diagnosed and discussed with reference to the most recent data from the literature and personal investigations on its pathogenesis.

