

Sezione II: Quadri Clinici

3. Disordini della differenziazione sessuale

Vito A. Giagulli

3.a. Generalità e classificazione

Antonio Agostino Sinisi

Giuseppe Bellastella & Antonio Bellastella

I disordini dello sviluppo sessuale (DSS) comprendono condizioni congenite in cui lo sviluppo fetale del sesso di un individuo si indirizza in una via differente da quella tipicamente maschile o femminile.

Lo sviluppo sessuale (*fig 3.a.1*) è un processo complesso che coinvolge diverse componenti che si coordinano temporalmente e funzionalmente:

- il sesso cromosomico, cioè la presenza di un determinato cariotipo;
- il sesso gonadico, cioè la formazione del testicolo o dell'ovaio dalla gonade primordiale bipotenziale;
- il sesso fenotipico, cioè l'aspetto dei genitali interni ed esterni;
- il sesso psicologico, che si esprime attraverso il ruolo e la personalità sessuale.

La **determinazione sessuale**, regolata da fattori cromosomici e genetici, porta allo sviluppo della gonade in senso maschile (testicolo) o femminile (ovaio).

A questa fase segue la **differenziazione sessuale**, cioè lo sviluppo dei genitali interni ed esterni per effetto dell'appropriata secrezione di ormoni fetali (testosterone, AMH, INSL3) da parte della gonade. Alla **pubertà**, l'incremento di ormoni gonadici induce lo sviluppo dei caratteri secondari propri di ciascun sesso.

La **differenziazione psico-sessuale** risulta sia dalle influenze ormonali prenatali, sia da fattori post-natali di tipo ambientale, educativo e culturale.

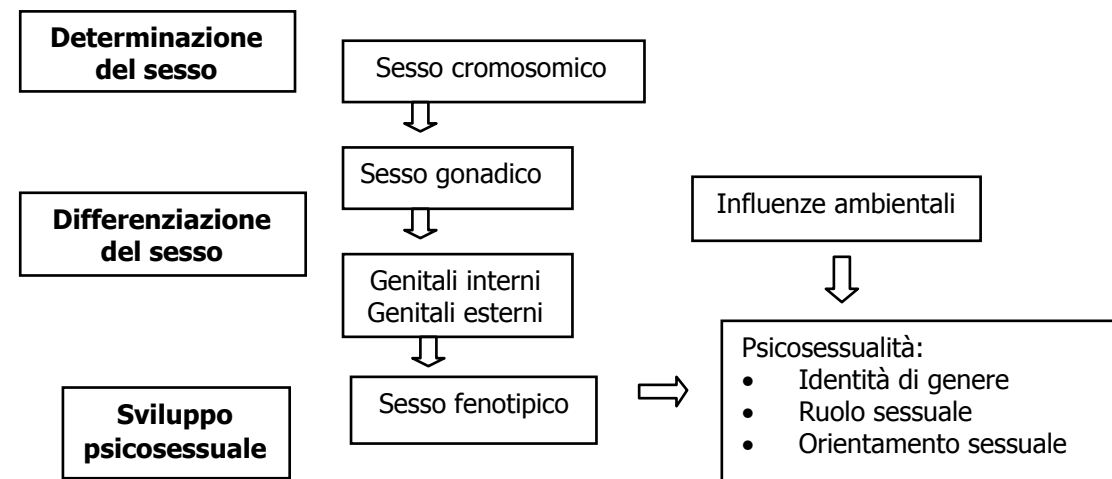


Figura 3.a.1
Componenti del processo di sviluppo sessuale

Il sesso di appartenenza sarà, pertanto, maschile o femminile se, in accordo con il sesso genetico, si sia verificata una differenziazione armonica e concordante di tutte le suddette componenti in un determinato senso. Allorché si verificano anomalie in una delle diverse fasi dello sviluppo sessuale si determinano modifiche del sesso fenotipico che possono variare da stati di ambiguità dei genitali alla nascita fino a lievi alterazioni che si evidenziano soltanto in età adulta.

Determinazione e differenziazione sessuale

Tabella 3.a.1
Sviluppo gonadico embrionale

Settimana	Tappe di sviluppo		
4°	Formazione delle creste genitali		
6°	Migrazione delle cellule germinali dal sacco vitellino (endoderma) alle creste genitali e formazione dei dotti genitali paramesonefrici (dotti di Müller) e mesonefrici (dotti di Wolff).		
8°	Inizio della differenziazione gonadica		
		Femmina (o assenza di cromosoma Y)	Maschio (o presenza di un cromosoma Y normale) Il gene SRY, posto sul braccio corto del cromosoma Y, produce TDF (<i>testis determining factor</i>), che attiva i geni <i>SOX9</i> e <i>AMH</i> (<i>anti müllerian hormone</i>).
	Gonade indifferenziata	Ovaio.	<i>SOX9</i> attiva la differenziazione in cellule di Sertoli.
	Dotti di Müller	Utero, tube e terzo superiore della vagina.	Regression per azione <i>AMH</i> .
	Dotti di Wolff	Epooforon, parooforon e cisti di Gartner.	Sviluppo di epididimo, dotti deferenti e vescichette seminali per la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig e la conseguente attivazione del recettore per il testosterone.
11-12°	Completamento della differenziazione delle gonadi.		

Il gene *AMH*, espresso nelle cellule di Sertoli fetali, produce un fattore paracrina che inibisce i dotti mulleriani nel maschio. La funzione steroidogenetica delle cellule di Leydig coincide con la comparsa del recettore per l'LH e degli enzimi della via biosintetica degli steroidi. In assenza dei geni maschili, la gonade si sviluppa in senso ovarico, mentre la presenza di geni femminili determina una limitata attività steroidogenetica e bassi livelli di testosterone (T) ed estrogeni nel feto femmina. Il T prodotto dalle cellule di Leydig stabilizza i dotti di Wolff omolateralmente; il T sistemico non stabilizza i dotti di Wolff, ma virilizza il feto.

Le strutture bipotenziali genitali (*tab 3.a.2*) differenziano in senso maschile dalla 9° settimana di gestazione nel feto XY, per effetto del diidro-testosterone (DHT), derivato dal T ad opera della 5α -reduttasi tipo 2 presente in queste strutture fetali. Le azioni del DHT e del T sono mediate dal recettore per gli androgeni (AR), codificato da un gene presente sul cromosoma X. La compromissione della secrezione e dell'azione degli androgeni determina ambiguità dei genitali e femminilizzazione nel feto XY. Le alterazioni della steroidogenesi possono interessare il surrene in quanto alcune tappe enzimatiche sono comuni alla steroidogenesi surrenalica e gonadica (*cfr cap 1*).

Tabella 3.a.2
Differenziazione genitali esterni

Strutture bipotenziali	Maschio	Femmina
Tubercolo genitale	Glande	Clitoride
Pieghe uretrali	Corpi cavernosi	Piccole labbra
Pieghe labio-scrotali	Scroto	Grandi labbra
Seno uro-genitale	Uretra peniena	Parte inferiore vagina

Tabella 3.a.3
Classificazione dei disordini dello sviluppo sessuale (DSS)

DSS	46 XY	46XX
Anomalie dello sviluppo gonadico	Disgenesia gonadica 46,XY completa o parziale (mutazioni di <i>SRY</i> , <i>SOX9</i> , <i>SFI</i> , <i>WT1</i> , <i>DHH</i>) DSS ovotesticolare XY Regressione testicolare	Disgenesia gonadica 46,XX DSS ovotesticolare XX DSS testicolare XX (<i>SRY+</i> , duplicazione <i>SOX9</i> , <i>RSPO1</i>)
Disordini della sintesi degli androgeni	Mutazioni del recettore dell'LH Mutazioni di: - proteina StAR - enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo (<i>CYP11A1</i>) - 3 β -OH-steroido-deidrogenasi-2 (<i>HSD3B2</i>) - 17 α -idrossilasi/17,20-liasi - P450 ossido-reduttasi (POR) - 17 β -OH-steroido-deidrogenasi (<i>HSD17B3</i>) - 5 α -reduttasi 2 (<i>SRD5A2</i>)	Eccesso di androgeni di origine: a. Fetale: - deficit 3 β -OH-steroido-deidrogenasi-2 (<i>HSD3B2</i>) - deficit 21-idrossilasi (<i>CYP21A2</i>) (<i>cf. cap 4</i>) - deficit P450-ossidoreduttasi (POR) b. Feto-placentare: - deficit aromatasi (<i>CYP19</i>) - deficit POR c. Materna: - tumori materni virilizzanti - farmaci
Disordini dell'azione degli androgeni	Insensibilità agli androgeni Resistenza agli androgeni (deficit 5 α -reduttasi 2) Farmaci e modulatori ambientali	
Disordini dell'azione degli androgeni		Deficit aromatasi
Altro	Anomalie sindromiche Persistenza dei dotti mulleriani Sindrome del testicolo evanescente Ipospadi isolata Ipogonadismo ipogonadotropo isolato Criptorchidismo (<i>cf. cap 5</i>)	Anomalie sindromiche Agenesia Mulleriana Anomalie uterine Atresia vaginale Fusione labiale

Clinica dei disordini dello sviluppo sessuale

Le anomalie dello sviluppo sessuale possono essere suddivise in:

- **disordini dello sviluppo gonadico**, che derivano da anomalie dei cromosomi sessuali che compromettono l'organogenesi e la differenziazione gonadica;
- **disordini della differenziazione sessuale**, che derivano da difetti genici, ambientali o casuali che compromettono la differenziazione dei genitali.

Attualmente si cerca di abbandonare in campo clinico la terminologia che fa riferimento all'ambiguità sessuale (stato intersessuale, pseudoermafroditismo o ermafroditismo), mentre si raccomanda di utilizzare la definizione generica di **disordini dello sviluppo sessuale** (DSS), classificandoli sulla base dell'assetto cromosomico e dell'anomalia gonadica ed endocrino-fetale. Pertanto, i DSS possono essere raggruppati in tre grandi categorie (*tab 3.a.3*):

- **DSS associati ad alterazioni cromosomiche**: s. di Turner (*cf cap 3b*), s. di Klinefelter (*cf cap 3c*), disgenesia gonadica mista
- **DSS a cariotipo XY**
- **DSS a cariotipo XX**

identificando poi in ogni gruppo disordini dello sviluppo gonadico e disordini dell'endocrinologia fetale.

Bibliografia

- Acherman JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: HN Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky, PR Larsen, Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders 2008: pp 783-836.
- Capel B. Sex in the 90s: SRY and the switch to the male pathway. *Annu Rev Physiol* 1998, 60: 497-501.
- Committee on Genetics, Section on Endocrinology and Section on Urology. *Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia*. *Pediatrics* 2000, 106: 138-42.
- Consortium on the management of disorders of sex development. *Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood*. Intersex Society of North America, 2008.
- Faggiano M, Sinisi AA, Perrone L, Bellastella A. Fisiologia e Clinica della differenziazione sessuale. In: A. Pinchera, G Faglia G Giordano, L Martini Eds. *Endocrinologia e Metabolismo. Fisiopatologia e Clinica*. Edizioni Ambrosiana, Milano 1991: pp 603-33.
- Nikolova G, Vilain E. Mechanisms of disease: transcription factors in sex determination-relevance to human disorders of sex development. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2006, 2: 231-8.
- Quigley CA, De Bellis A, Marscke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995, 16: 271-321.
- Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. In: *Bailliere's Clin Endocrinol Metabolism* 1998, 12: pp 7-33.
- Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (3 Suppl): 23-8.
- Vilain E, Sarafoglou K, Yehya N. Disorders of sex development. In: Sarafoglou K, Hoffman GF, Roth KS, Eds. *Pediatric endocrinology and Inborn errors of metabolism*. Mc Graw Hill Medical, New York 2009: pp 227-555.

3.b. Disgenesie ovariche

Vincenzo Toscano

Chiara Pascucci & Maurizio Poggi

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

S. di Turner: 1:3000 femmine nate vive

Ermafroditismo (forma pura e forma mista): 1:100.000 neonati vivi

Eziologia

- Mosaicismi ed aberrazioni strutturali e numerarie dei cromosomi X o Y
- Mutazioni, delezioni o duplicazioni dei geni implicati nella differenziazione sessuale: *SRY*, *WT-1*, *SF-1*, *SOX-9*, *DMRT1*, *DAX-1*, *WNT*
- Forme familiari a trasmissione autosomica dominante o diagenica (*X-linked*)

Contesto clinico

Nella sindrome di Turner si evidenziano:

- pubertà ritardata (gli ovociti vanno incontro ad una rapida involuzione ed il tessuto gonadico viene sostituito da tessuto connettivo così da far assumere alle ovaie un aspetto definito a “banderella fibrosa” - *streak gonads*);
- amenorrea primaria (talvolta vi può essere un menarca normale con successivo sviluppo di amenorrea secondaria) e assenza di comparsa dei caratteri sessuali secondari da assente secrezione degli steroidi gonadici;
- ritardo staturale (altezza media = 146 cm, con deficit di accrescimento specie del segmento inferiore del corpo);
- linfedema congenito del dorso delle mani e dei piedi da ipoplasia dei vasi linfatici (nell'adolescenza può interessare anche la regione retronucleare);
- *pterygium* del collo (per ipoplasia delle vertebre cervicali), impianto basso dei capelli e presenza di pliche cutanee;
- *facies* tipica (epicanto, ptosi palpebrale, micrognazia, orecchie prominenti posizionate in basso spesso con alterazioni dell'orecchio medio, palato ogivale e fissurato, strabismo);
- alterazioni congenite malformative renali (soprattutto rene a ferro di cavallo);
- alterazioni congenite malformative cardiache che interessano prevalentemente il cono di efflusso del cuore sinistro (coartazione aortica, valvola aortica bicuspidale, stenosi dell'arco aortico, ecc.) e frequente presenza di ipertensione arteriosa;
- maggiore frequenza di malattie autoimmunitarie (tiroidite cronica autoimmune, malattie infiammatorie croniche intestinali, diabete mellito);
- alterata tolleranza glucidica;
- alterazioni della funzionalità epatica (con il passare degli anni);
- frequente alterazione della massa ossea.

Le restanti forme di disgenesia gonadica sono molto più rare rispetto alla s. di Turner e presentano quadro clinico e biochimico estremamente variabile.

Esami di base e test dinamici

- Dosaggio basale di LH e FSH (*cfr cap 2e*) (alte a causa dell'insufficienza gonadica) e del 17 β -estradiolo (*cfr cap 2a*) (basso)
- Dosaggio basale annuale di FT₄, TSH, Ab anti-TPO, GH, ACTH e cortisolo
- Dosaggio glicemia e insulinemia basali e dopo carico di glucosio alla diagnosi e successivamente secondo giudizio clinico
- Monitoraggio annuale del quadro lipidico e della funzionalità renale
- Test GHRH + Arginina per GH e dosaggio basale IGF-I (utile trattamento con rhGH per raggiungimento di una maggiore altezza definitiva)
- Esame del Cariotipo (*cfr cap 19b*) (il 50% delle pazienti ha un cariotipo XO, circa ¼ mosaicismo 46 XX/45 XO, e ¼ presenta anomalie ad uno dei due cromosomi X)
- Valutazione, se presenti segni di iperandrogenismo, di eventuali mosaicismi del cromosoma Y (ove fossero presenti, è consigliabile la ricerca e la rimozione delle gonadi, per l'aumentata incidenza di gonadoblastomi)

Esami strumentali

- Ecografia pelvica trans-vaginale
- TC Pelvi
- RM pelvi e addome
- Mineralometria ossea computerizzata

Criteria diagnostici

Amenorrea primaria, presenza di banderelle fibrose nelle gonadi, infantilismo sessuale alla pubertà ed anomalie congenite multiple in associazione ad un tipico quadro ematocimico.

Bibliografia

Kolon TF. Disorders of sexual development. *Curr Urol Rep* 2008 9: 172-7.

Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008 22: 119-34.

3.c. Sindrome di Klinefelter

Antonio Agostino Sinisi

Giuseppe Bellastella & Antonio Bellastella

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

1 su 500 maschi.

Eziologia

Ipogonadismo e disgenesi dei tubuli seminiferi dovuta alla presenza di un cromosoma X sovrannumerario (nell'80% dei casi cariotipo 47, XXY) e meno frequentemente a mosaicismi e polisomie più complesse.

Contesto clinico

- Anomalie genitali: testicoli piccoli e duri, criptorchidismo, pene piccolo o micropene, azoospermia
- Ginecomastia (*cf* cap 6)
- Aspetto eunucoide: alta statura, rapporto arti/tronco aumentato, apertura delle braccia (*span*) aumentata, distribuzione ginoide dell'adipe, peluria scarsa soprattutto al pube
- Alterazioni ossee: iperostosi frontale, cubito valgo, sindattilia, piede piatto, anomalie delle vertebre lombari
- Alterazioni cutanee: angiomi multipli, anomalie dei dermatoglifi
- Altro: alterazioni renali, ritardo mentale, sordità, strabismo

Sintomi e segni sono **correlati all'età**:

- alla nascita: mancano segni clinici di certezza, per cui spesso il bambino sfugge alla diagnosi, a meno che non presenti anomalie genitali (criptorchidismo, ipospadia o micropene);
- nell'infanzia: possibili segni aspecifici, come ritardo del linguaggio, disturbi dell'apprendimento e comportamentali;
- nell'età adolescenziale: ritardo dello sviluppo puberale, comparsa di aspetto eunucoide, ridotta circonferenza del cranio, ginecomastia e testicoli < 3 mL;
- in età adulta: arrivano all'osservazione per infertilità e testicoli piccoli (raramente fino a 10 mL) e, nel 60% dei casi, per ginecomastia.

Il segno clinico più costante in età adulta è il testicolo piccolo e di consistenza aumentata, mentre la virilizzazione è variabile in rapporto alla secrezione del testosterone: se è basso, statura alta, peluria facciale scarsa, raramente acne e recessione temporale dei capelli, scarso sviluppo muscolare, disposizione ginoide dell'adipe e ginecomastia.

Per quanto riguarda la fertilità (*cf* cap 14), la presenza di azoospermia è la regola, ma una limitata percentuale di casi può presentare spermatozoi nell'eiaculato (*cf* cap 19c). In qualche raro caso è stata riportata una fertilità spontanea, ma nel 70% dei casi si può ottenere una quantità sufficiente di spermatozoi con recupero di gameti dal testicolo per l'iniezione intracitoplasmatica nell'ovulo (TESE-ICSI).

Malattie associate e complicanze

Il rischio di sviluppare il cancro della mammella è 200 volte superiore rispetto al maschio normale, probabilmente per uno sbilanciamento del rapporto E/T. Sono molto più frequenti le malattie autoimmuni endocrine (tiroidite, ipoparatiroidismo) e non (LES, artrite reumatoide, malattia di Sjögren). È molto alta la prevalenza di diabete mellito, varici ed ulcere varicose. Il 25% dei casi presenta osteoporosi.

Biochimica

- Gonadotropine (*cfr cap 2e*), soprattutto FSH, aumentate dopo la pubertà
- Inibina e AMH basse (ma raramente è disponibile il dosaggio) (*cfr cap 2g*)
- Testosterone (*cfr cap 2d*) basso o normale, con declino precoce dopo i 40 anni
- Tiroidite autoimmune, ipotiroidismo subclinico
- Alterazioni metaboliche: intolleranza al glucosio, diabete mellito, sindrome metabolica

Esami di base e test dinamici

Livelli ormonali:

- prima della pubertà: livelli di testosterone e gonadotropine nel *range* dei valori normali per l'età;
- fasi iniziali della pubertà: ormoni testicolari ancora sovrapponibili alla popolazione normale;
- stadi avanzati della pubertà ed età giovanile: aumento di FSH ed LH, rapido declino di testosterone, che coincide con l'arresto dello sviluppo dei caratteri sessuali.

Cariotipo:

- polisomia della X: cariotipo 47,XXY;
- mosaicismi: 46,XY/47,XXY; 46,XY/polisomie più complesse;
- anomalie più complesse: 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY

Esami strumentali

- Mineralometria ossea computerizzata

Criteri Diagnostici

L'esame del cariotipo da sangue periferico permette di evidenziare il cromosoma X sovrannumerario (e le altre possibili varianti). La ricerca della cromatina sessuale su striscio di mucosa orale è un utile test di screening in quei casi in cui alcuni i dati clinici (testicoli piccoli, infertilità, ginecomastia, eunucoidismo, difficoltà psico-comportamentali) o/e i livelli elevati di FSH ed LH e basso-normali di testosterone siano suggestivi.

Bibliografia

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364: 273-83.

4. Sindromi Adreno-Genitali

Antonio Stigliano & Vincenzo Toscano

Generalità

È un gruppo di patologie genetiche, dipendenti dal difetto di una delle tappe biosintetiche della steroidogenesi (*cf. cap 1*). La maggior parte è di interesse eminentemente pediatrico. Alcune caratteristiche sono comuni a tutto il gruppo:

- trasmissione autosomica recessiva;
- **ipocortisolismo relativo con aumento dell'ACTH** (per la mancanza del *feed-back* negativo) e quindi **esaltata sintesi dei precursori o degli ormoni la cui via biosintetica è intatta**;
- **ambiguità dei genitali femminili** (mentre quelli maschili possono essere interessati in vario modo) nelle forme classiche;
- **velocità di crescita staturale aumentata nell'infanzia**, ma precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento e **bassa statura nell'adulto**;
- livelli bassi di aldosterone (mentre quelli di renina sono differenti a seconda dei tipi).

Le tabelle 4.1 e 4.2 mettono a confronto in modo sinottico le caratteristiche cliniche e biochimiche di tutte queste sindromi.

Deficit di 21-idrossilasi (forma classica)

Prevalenza/Incidenza

È la forma più frequente, con grande variabilità in rapporto all'etnia e all'area geografica.

Eziologia

Si associa ad un particolare aplotipo del sistema HLA (A3, Bw47, DR7 e Bw60).

Il difetto enzimatico deriva da delezioni o mutazioni puntiformi in omozigosi o in eterozigosi composta (mutazioni uguali o diverse in loci differenti) del gene *CYP21A2*.

Contesto clinico

Si identificano gradi diversi della malattia in rapporto alla severità del difetto genetico.

- La **forma più grave, con perdita salina**, si contraddistingue per un fenotipo caratterizzato in entrambi i sessi da:
 - o disidratazione con ipotensione e possibile shock ipovolemico per perdita salina da deficit di ormoni mineraloattivi verso la fine della 1° o nella 2°-3° settimana di vita, oppure durante i primi anni di vita in coincidenza di situazioni stressanti;
 - o ambiguità dei genitali:
 - nella femmina chiusura delle grandi labbra (aspetto scrotale) e ipertrofia clitoridea;
 - nel maschio aumento di dimensioni del pene;
 - o orientamento del comportamento sessuale di tipo maschile.
- Alla **forma meno grave**, senza perdita salina, corrisponde un fenotipo con semplice virilizzazione, spesso di non precoce individuazione per l'esordio più tardivo:

- o nella femmina gradi diversi di ambiguità genitale alla nascita, fino ad un aspetto apparente di un maschio ipospadico e criptorchide; pubarca precoce ed eventuale ipertrofia clitoridea; irsutismo, acne, disturbi del ciclo mestruale, infertilità;
 - o nel maschio iperpigmentazione dello scroto alla nascita, pubarca prematuro con sviluppo del pene in contrasto con il volume testicolare che rimane di tipo prepuberale, sviluppo delle masse muscolari (aspetto di macrogenitosomia).
- In entrambi i sessi, la **pubertà** compare in forte anticipo, a causa di una precoce sensibilità ipotalamica indotta dagli aumentati livelli circolanti di androgeni.

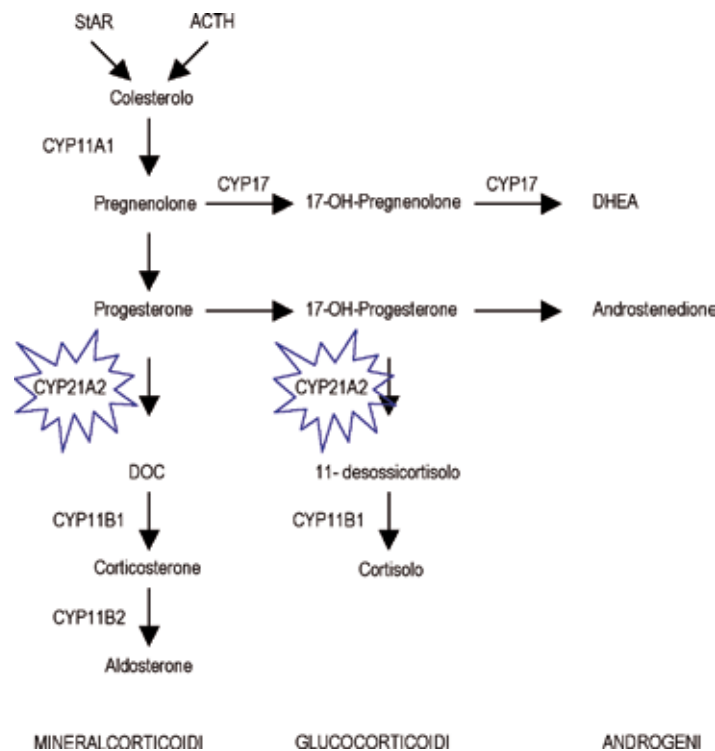


Figura 4.1

Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento di androgeni (testosterone, DHEA-S, androstenedione) (*cfr cap 2d*), 17-OH-progesterone (*cfr cap 2c*).

Solo nella forma con perdita di sali si ha aumento di renina e potassio e diminuzione di sodio.

Il test all'ACTH (*cfr cap 18a*) non è necessario se i valori di 17-OH-progesterone sono già molto elevati (circa 1000 ng/dL) in condizione di base.

Può essere eseguita l'analisi molecolare del gene *CYP21A2*, che dimostra delezioni o mutazioni puntiformi in omozigosi o in eterozigosi composta.

Nel caso di genitore affetto è opportuno effettuare la diagnosi prenatale sul feto mediante analisi del DNA estratto dai villi coriali.

Criteri Diagnostici

- Comparsa di sintomi secondari a deficit di aldosterone (sindrome da perdita di sale) nel periodo neonatale (verso la fine della prima settimana di vita o nella 2°-3° settimana) e durante i primi anni di vita in coincidenza di situazioni stressanti.
- Anamnesticamente possono risultare familiari affetti da irsutismo, disturbi mestruali, pubertà anticipata e bassa statura finale.
- La forma con semplice virilizzazione, senza perdita salina, può esser sospettata più tardivamente e presenta caratteristiche cliniche diverse fra femmina e maschio.
- La diagnosi differenziale va posta con le altre forme di sindrome adrenogenitale e con il pubarca prematuro idiopatico: l'incremento annuale dell'età ossea è maggiore rispetto all'età cronologica ($\Delta BA/\Delta CA = 3.2 \pm 0.6$), mentre nel pubarca prematuro è intorno all'unità o poco superiore ($\Delta BA/\Delta CA = 1.03 \pm 1.1$).

Bibliografia

- Miller WI. Genetic, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 241-6.
- Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997, 12: 511-5.
- Premawardhana LDKE, Hunbest IA, Read GF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol* 1997, 46: 327-32.
- Dacau-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1570-5.
- Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, et al. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: Results of CYP21 molecular genetic analysis. *J Pediatr* 1997, 131: 328-31.
- Olney RC, Mougey EB, Wang J, et al. Using real-time, quantitative PCR for rapid genotyping of the steroid 21-hydroxylase gene in a north Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 735-41.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Lancet* 2005, 365: 2125-36.

Deficit parziale di 21-idrossilasi (forma non classica)

Prevalenza/Incidenza

La prevalenza varia a seconda del gruppo etnico (0.3% nei bianchi americani, 1.6% negli slavi, 1.9% negli spagnoli, 3.7% negli ebrei dell'Est europeo).

Eziologia

Si associa ad un particolare aplotipo del sistema HLA (B14 e DR1).

Il difetto enzimatico deriva da mutazioni puntiformi in eterozigosi del gene *CYP21A2*.

Contesto clinico

- Nella femmina acne pre- e post-puberale, alopecia androgenetica, oligomenorrea, amenorrea primitiva o secondaria, modesta ipertrofia clitoridea
- In entrambi i sessi pubarca prematuro.

Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento degli androgeni e dei loro precursori della via $\Delta 4$ e $\Delta 5$

Esami di **1° livello**: dosaggio di androgeni (testosterone, DHEA-S, androstenedione) (*cf. cap 2d*) e 17-OH-progesterone (valori < 200 ng/dL escludono la diagnosi) (*cf. cap 2c*).

Esami di **2° livello**: test con ACTH (*cf. cap 18a*) (da eseguire se 17-OH-progesterone 200÷500 ng/dL); analisi molecolare del gene *CYP21A2*, che dimostra conversioni o mutazioni puntiformi in eterozigosi.

Criteri Diagnostici

- Sia nel maschio che nella femmina il deficit parziale dell'enzima comporta la comparsa di segni e sintomi di iperandrogenismo meno importanti rispetto a quelli che caratterizzano la forma classica. È assente la perdita salina.
- Anche la storia anamnestica di questa forma può risultare positiva per irsutismo, disturbi mestruali, pubertà anticipata e bassa statura finale.
- In entrambi i sessi l'incremento annuale dell'età ossea è maggiore rispetto all'età cronologica.
- L'iperandrogenismo di origine surrenalica va monitorizzato e trattato, poiché molte donne sviluppano secondariamente un iperandrogenismo di origine ovarica, fino al quadro completo di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) (*cf. cap 11*).
- La diagnosi differenziale va posta con tutte le forme di irsutismo/virilismo nella femmina (*cf. cap 12*) e con la pseudopubertà precoce di origine surrenalica nel maschio (*cf. cap 8*).

Bibliografia

- Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993, 2: 105-39.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000, 21: 245-91.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital Adrenal Hyperplasia. *Lancet* 2005, 365: 2125-36.

Deficit di 11-idrossilasi

Prevalenza/Incidenza

È la seconda causa di sindrome adrenogenitale.

Eziologia

Difetto del gene *CYP11B1*.

Contesto clinico

- Nella femmina genitali ambigui (clitoridomegalia, chiusura delle grandi labbra), oligomenorrea, irsutismo
- Nel maschio ambiguità dei genitali con aumento di sviluppo del pene, pubertà precoce, acne
- In entrambi i sessi ipertensione arteriosa e ipopotassiemia.

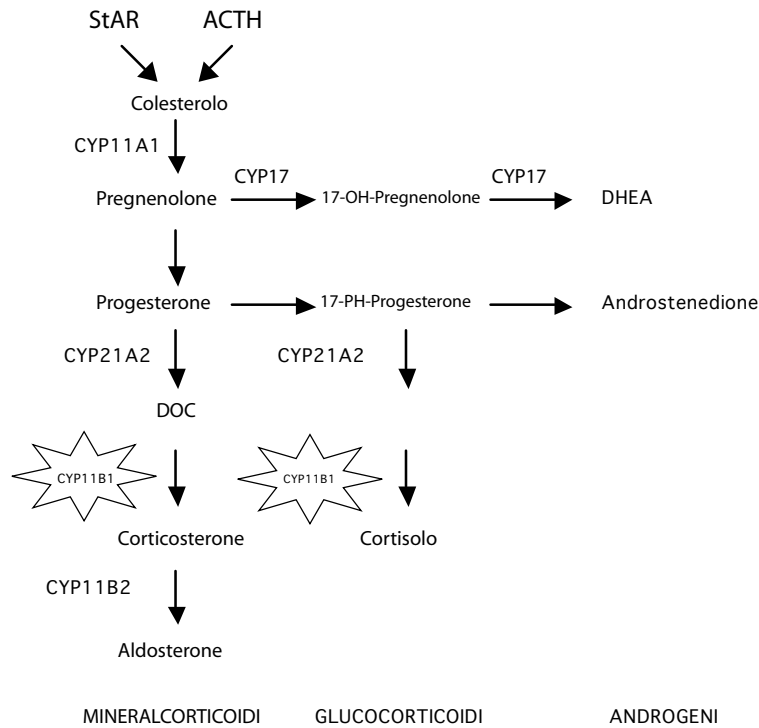


Figura 4.2

Esami di base e test genetici

Aumento degli androgeni e dei loro precursori della via $\Delta 4$ e $\Delta 5$ (testosterone, DHEA-S, androstenedione, 17-OH-progesterone) (cfr cap 2c e 2d), di 11-desossicorticosterone e 11-desossicortisolo.

Diminuzione di renina e potassio, perché, pur in assenza di aldosterone, il DOC ha azione mineraloattiva, quindi aumenta l'escrezione di potassio, sopprime la renina e causa ipertensione. Può essere eseguita l'analisi molecolare del gene *CYP11B1*, che dimostra delezioni o mutazioni puntiformi.

Criteri Diagnostici

L'ipertensione e l'ipopotassiemia sono le manifestazioni cliniche più evidenti che distinguono questa forma dal difetto di 21-idrossilasi

Bibliografia

- Cathelineau G, Brerault JL, Fiet J, et al. Adrenocortical 11-beta-hydroxylation defect in adult women with postmenarcheal onset of symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 287-91.
- Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 222-9.
- Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, et al. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 840-8.
- Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, et al. Mutations in the *CYP11B1* gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 4552-6.
- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11-beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev* 1994, 15: 421-38.
- Krone N, Riepe FG, Gotze D, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency: functional characterization of two novel point mutations and a three-base pair deletion in the *CYP11B1* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3724-30.

Deficit di 3-β-Idrossisteroide-Deidrogenasi

Prevalenza/Incidenza

Rara nella popolazione caucasica.

Eziologia

Difetto completo (forma classica) o parziale (non classica) dell'enzima 3-β-idrossisteroide-deidrogenasi di tipo II, espresso nelle gonadi e nel surrene, per delezioni, mutazioni puntiformi o inserzioni del gene *3β-HSD BII*.

Contesto clinico

- Nella femmina modesto grado di virilizzazione alla nascita, pubarca prematuro, irsutismo, oligomenorrea
- Nel maschio ambiguità dei genitali (ipospadia, femminilizzazione, criptorchidismo alla nascita)
- In entrambi i sessi disidratazione per perdita salina alla fine della prima settimana di vita neonatale (nella forma classica).

Biochimica

- Aumento degli androgeni (*cf. cap 2d*) e dei loro precursori della via $\Delta 5$
- Ridotta produzione di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e androgeni $\Delta 4$: la formazione periferica degli steroidi della via $\Delta 4$ (androgeni in particolare, come androstenedione) è possibile e questo può essere responsabile della virilizzazione della femmina, ma non è sufficiente a mascolinizzare il maschio.

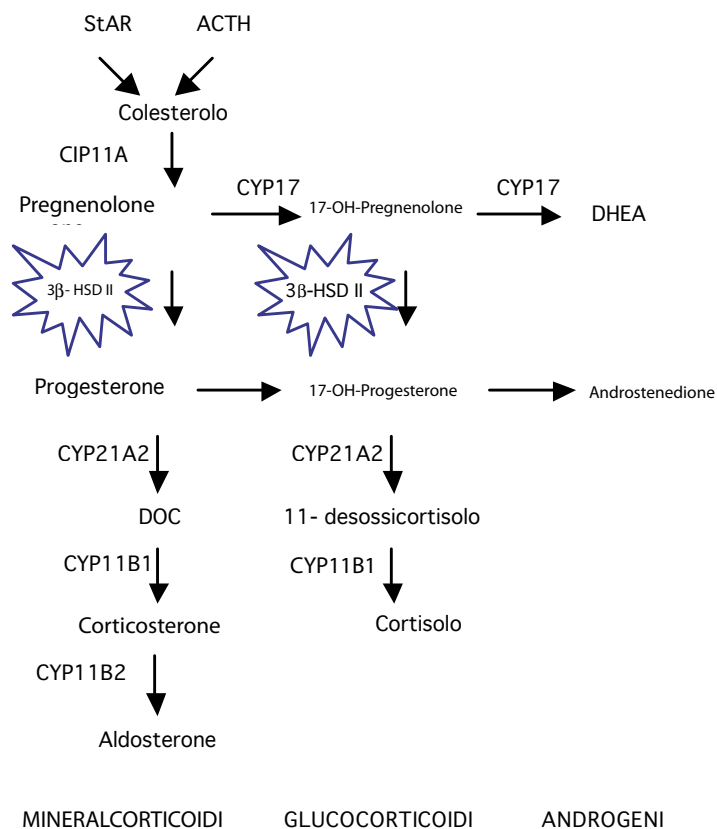


Figura 4.3

Esami di base, test dinamici e test genetici

Esami di **1° livello**: dosaggio di 17-OH-progesterone (*cf*r cap 2c) (generalmente normale o moderatamente elevato), 17-OH-pregnenolone (> 300 ng/dL, con rapporto 17-PGN:17OHP > 3), DHEA, DHEA-S ($> 700-800$ ng/dL, con rapporto DHEA/DHEA-S $> 5-6$) (*cf*r cap 2d).

Esami di **2° livello**

- test con ACTH (*cf*r cap 18a), dopo il cui stimolo
 - o 17-OH-pregnenolone > 1500 ng/dL (vn < 966 ng/dL)
 - o rapporto 17-PGN/17OHP > 9.5 (vn 4.2 ± 2)
 - o rapporto 17-PGN/cortisolo 68 ± 24 (vn 29 ± 11).
- analisi molecolare del gene 3- β -HSD BII, che dimostra delezioni, mutazioni puntiformi o inserzioni.

Criteri Diagnostici

- La forma classica è riconoscibile per la crisi di disidratazione da perdita salina, in età neonatale, anche se questo pone dei dubbi interpretativi rispetto al difetto completo di 21-idrossilasi, soprattutto nella femmina.
- La diagnosi differenziale nei confronti della SAG da deficit di 21-idrossilasi è più facile dopo il periodo neonatale. Tuttavia tassi di 17OHP > 5000 ng/dL in 4°-5° giornata di vita indicano un deficit di 21-idrossilasi; al contrario valori elevati, che tendono a ridursi durante le prime settimane di vita depongono per un deficit di 3- β -idrossisteroide-deidrogenasi.
- Nel maschio l'ambiguità dei genitali esclude il difetto di 21-idrossilasi, anche in presenza di valori plasmatici elevati di 17OHP.
- La forma parziale va considerata nella diagnostica differenziale del pubarca prematuro, specie in quei soggetti in cui durante un anno di osservazione la maturazione ossea procede più velocemente della crescita staturale con perdita progressiva della prognosi della statura definitiva.

Bibliografia

- Pang S, Levine LS, Stoner E, et al. Non salt-losing congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency with normal glomerulosa function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 808-18.
- Pang S, Lerner AJ, Stoner E. Late-onset adrenal steroid 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 60: 428-39.
- Mason JI. The 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase gene family of enzymes. *Trend Endocrinol Metabol* 1993, 6: 199-203.
- Simard J, Rheume E, Sanchez R, et al. Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Mol Endocrinol* 1993, 7: 716-28.
- Lutfallah C, Wang W, Mason JI, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2611-22.
- Codner E, Okuma C, Iniguez G, et al. Molecular study of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 957-64.

Deficit di 17 α -idrossilasi/17,20 liasi

Prevalenza/Incidenza

Molto rara.

Eziologia

Difetto isolato a carico dell'enzima 17 α -idrossilasi o dell'enzima 17,20 liasi. Più comunemente il difetto coinvolge ambedue le attività enzimatiche, per mutazioni del gene *CYPc17* che codifica per il citocromo microsomiale P450c17.

Contesto clinico

- Nella femmina mancato pubarca o amenorrea
- Nel maschio ambiguità dei genitali con gradi diversi di pseudoermafroditismo, mancato pubarca o ritardo puberale con comparsa di ginecomastia
- Ipertensione ed ipopotassiemia

Biochimica

- A livello surrenalico aumento dei livelli di desossicorticosterone e corticosterone, ridotta produzione di androgeni
- A livello gonadico ridotta sintesi di androgeni e di estrogeni
- Ipotassiemia

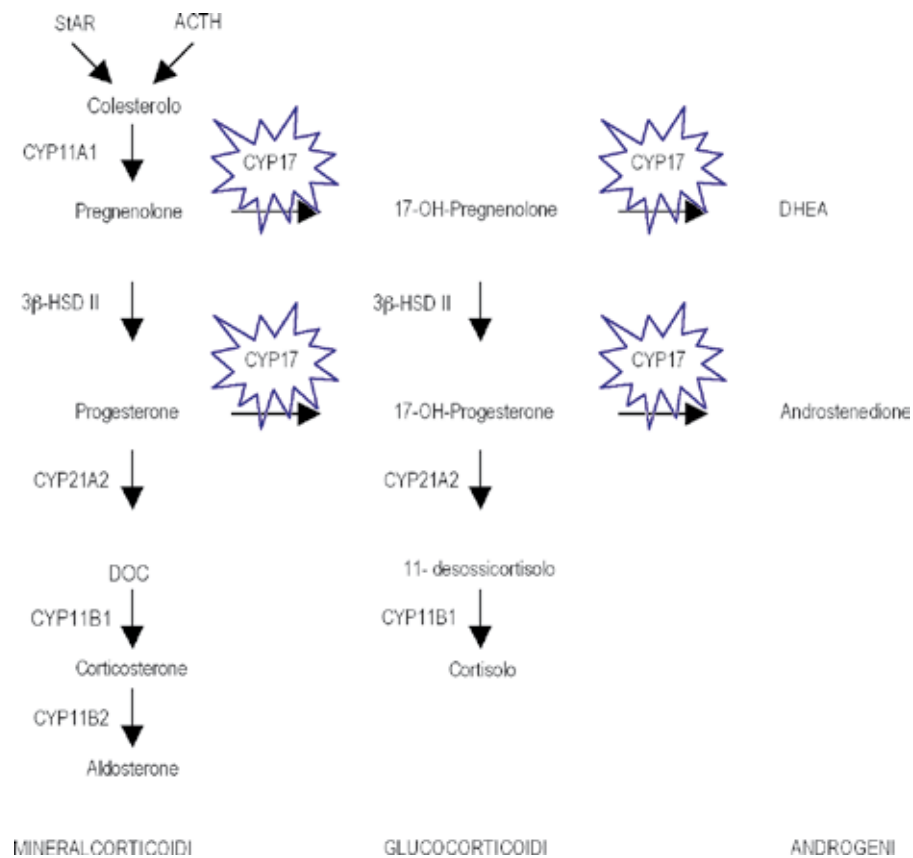


Figura 4.4

Esami di base, test dinamici e test genetici

Aumento di corticosterone, DOC, progesterone (*cf*r cap 2b), pregnenolone, diminuzione di testosterone (non stimolabile dopo hCG, *cf*r cap 18e), renina, DHEA, DHEA-S, androstenedione (*cf*r cap 2d), 17-OH-progesterone (*cf*r cap 2c).

È possibile eseguire l'analisi molecolare del gene *CYPc17*, che dimostra mutazioni puntiformi.

Criteri Diagnostici

- In entrambi i sessi il pubarca è assente o fortemente ritardato.
- Nel maschio è frequente il riscontro di ginecomastia e ambiguità genitale.

Bibliografia

- Winter JSD, Couch RM, Muller J, et al. Combined 17-hydroxylase and 17,20-desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 309-16.
- Fardella CE, Hum DW, Homokij J, Miller WL. Point mutation of Arg 440 to His in cytochrome P450 c17 causes severe 17 alfa hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 160-4.
- Kater C A, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alfa hydroxylase deficiency. *Endocr Metab N Amer* 1994, 23: 341-57.
- Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Nat Genet* 1997 17: 201-5.
- Arlt W, Walker EA, Draper N, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 2004, 363: 2128-35.

Sindrome adrenogenitale lipoidea congenita

Prevalenza/Incidenza

Molto rara in Europa e Nord America, nei Paesi Asiatici la sua prevalenza è di circa 1:300.000 nati.

Eziologia

Il più grave tra i difetti della steroidogenesi surrenalica. Il difetto è a carico della proteina mitocondriale di regolazione acuta della steroidogenesi per mutazioni puntiformi del gene *StAR*.

Contesto clinico

Insufficienza surrenalica severa (vomito, diarrea, disidratazione, iponatremia, ipopotassiemia).

Biochimica

Mancata sintesi di tutte le classi degli ormoni steroidei.

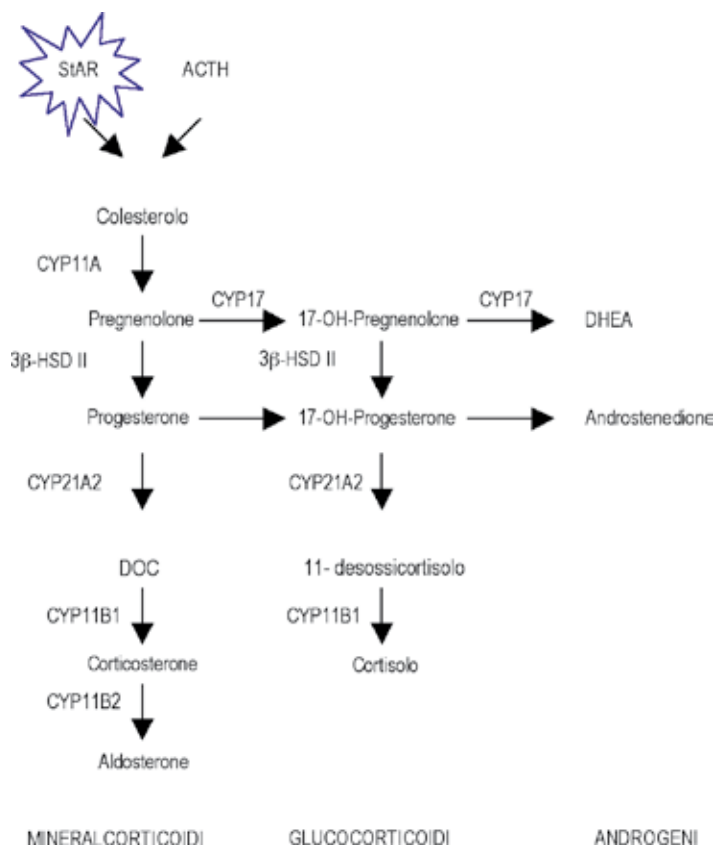


Figura 4.5

Esami di base e test genetici

Sono aumentate le gonadotropine (*cf. cap 2e*) (oltre all'ACTH) e indosabili tutti gli steroidi. L'analisi molecolare del gene *StAR* dimostra mutazioni puntiformi

Criteri Diagnostici

- Questa condizione andrebbe considerata nei neonati con segni e sintomi gravi di insufficienza surrenalica o pseudoermafroditismo nel genotipo maschile.
- La diagnosi è confermata dalla assenza di attività biosintetica surrenalica e gonadica.

Bibliografia

- Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995, 267: 1828-31.
- Sugawara T, Holt JA, Driscoll D, et al. Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 4778-82.
- Bose HS, Sugawara T, Strauss III JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996, 335: 1870-9.
- Fujieda K, Okuhara K, Abe S, et al. Molecular pathogenesis of lipoid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003, 85: 483-9.

5. Criptorchidismo

Alberto Ferlin & Carlo Foresta

Definizione e classificazione

Il **testicolo normale** (in sede) è in posizione scrotale e non risale mai nel canale inguinale, nemmeno per riflesso cremasterico o con manipolazione.

Per **criptorchidismo** si intende l'assenza alla nascita di uno o entrambi i testicoli nella borsa scrotale, con arresto lungo il fisiologico tragitto di discesa dall'addome.

I testicoli criptorchidi vengono classificati in base alla loro **posizione** lungo il tragitto di discesa (sede addominale alta/bassa, sede inguinale, sede sopra-scrotale, sede alto-scrotale) (tab 5.1 e fig 5.1) e vengono quindi distinti dai testicoli ectopici, che sono localizzati al di fuori della fisiologica via di discesa. Tuttavia, nella pratica clinica e per indirizzare la terapia risulta utile anche una semplice distinzione tra testicoli palpabili e non palpabili e tra forme bilaterali e monolaterali.

Il criptorchidismo alla nascita va anche distinto da:

- testicolo **retrattile**: normalmente disceso alla nascita, che risale nel canale inguinale e può essere riportato manualmente in sede scrotale, da dove risale per riflesso cremasterico;
- **criptorchidismo acquisito**: testicolo normalmente disceso alla nascita e poi risalito nel canale inguinale, da dove non è più riposizionabile manualmente nello scroto;
- testicolo **mobile**: non criptorchide alla nascita, che si muove facilmente per effetto del muscolo cremastere fuori dal sacco scrotale, ma vi ritorna altrettanto facilmente.

Una condizione particolare è rappresentata dall'assenza di uno o entrambi i testicoli, nota come **anorchia** o sindrome del testicolo evanescente.

Tabella 5.1
Classificazione dei difetti di posizione testicolare

Criptorchidismo congenito	Assenza di uno o entrambi i testicoli nello scroto
Testicolo in ascensore (<i>ascending testis</i> o criptorchidismo acquisito)	Testicolo non criptorchide alla nascita o testicolo criptorchide disceso spontaneamente e poi risalito stabilmente in canale inguinale (difficile manipolazione)
Gliding testis	Testicolo appena sotto l'anello inguinale esterno e posizionabile manualmente solo in sede alto-scrotale, da dove risale immediatamente
Testicolo retrattile o alto-scrotale	Testicolo in posizione scrotale alta, posizionabile manualmente in sacca scrotale, dove può rimanere per un certo periodo, e retrattile in sede alta per riflesso cremasterico
Testicolo mobile o migrante	Testicolo in posizione scrotale, risale in canale inguinale spontaneamente (riflesso cremasterico, rapporti sessuali, freddo, ecc) o con manipolazione e ritorna in sacca scrotale spontaneamente o con manipolazione

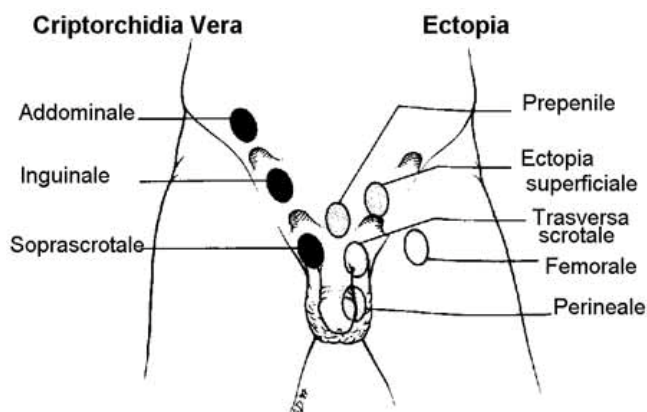


Figura 5.1.

Classificazione del criptorchidismo (arresto lungo il normale tragitto di discesa testicolare) e dell'ectopia testicolare (posizionato fuori dal normale tragitto di discesa).

Tabella 5.2
Cause principali di criptorchidismo

Idiopatico	<p>Fattori di rischio maggiori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • basso peso alla nascita • prematurità • piccolo per età gestazionale (SGA)
Cause endocrine: non sono frequenti, ma alcuni Autori sostengono che tutti i bambini criptorchidi abbiano un certo grado di ipogonadismo relativo	<ul style="list-style-type: none"> • ipogonadismo ipogonadotropo (idiopatico, sindrome di Kallmann, altri difetti genetici) • ipogonadismo ipergonadotropo
Cause genetiche: circa il 5-10% dei casi non associati ad altre anomalie dell'apparato uro-genitale; più frequenti nei casi di criptorchidismo bilaterale, non si associano a discesa spontanea dei testicoli dopo la nascita	<ul style="list-style-type: none"> • monogeniche: <ul style="list-style-type: none"> - mutazioni del gene <i>INSL3</i> e del suo recettore (RXFP2) - mutazioni del gene per il recettore degli androgeni - mutazione del gene per il recettore dell'LH • cause cromosomiche e sindromi genetiche complesse: <ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Klinefelter (<i>cfr cap 3c</i>) - maschio 46,XX - sindrome da insensibilità agli androgeni - sindrome di Down - sindrome di Noonan - sindrome di Beckwith-Wiedemann - sindrome di Prader-Willi - FG <i>syndrome</i> (o s. di Opitz-Kaveggia) - del 22q11.2 - del 1p36
Fattori materni	<ul style="list-style-type: none"> • diabete • fumo • alcool • assunzione di sostanze ad attività estrogenica o antiandrogenica in gravidanza
Anomalie anatomiche (frequenti)	<ul style="list-style-type: none"> • impervietà del canale inguinale • ernia inguinale • brevità del funicolo spermatico

Dati Clinici

Epidemiologia

3-5% dei bambini nati a termine.

Fattori di rischio:

nascita pretermine (9-30%) e basso peso alla nascita (20-25% dei nati con peso < 2.5 kg).

In Italia si possono quindi ipotizzare dai 25.000 ai 75.000 casi all'anno.

Poiché circa la metà dei testicoli criptorchidi alla nascita discende spontaneamente nei primi mesi di vita (entro i 4-6 mesi), soprattutto nei nati pretermine, la prevalenza del criptorchidismo ad un anno di vita è circa 1-2%.

Eziopatogenesi

Le cause sono molteplici (tab 5.2), ma nella maggior parte dei casi non si riscontrano fattori eziologici certi. I fattori di rischio più importanti sono rappresentati da prematurità e basso peso alla nascita, ma sembrano avere un ruolo anche il diabete in gravidanza ed il fumo.

Il criptorchidismo può essere un'anomalia isolata o più raramente associata ad altre malformazioni dell'apparato uro-genitale, oppure può far parte di sindromi genetiche più complesse.

Contesto clinico

Il criptorchidismo è monolaterale nei due terzi dei casi e bilaterale in un terzo.

Sebbene sia spesso considerato una patologia di lieve entità, in realtà è il più importante fattore di rischio per infertilità e tumore del testicolo in età adulta.

Rischio di infertilità (*cfr cap 14*). Uomini con storia di criptorchidismo sono frequentemente infertili, ed una storia di criptorchidismo si riscontra in circa il 10% dei soggetti infertili e nel 20% di quelli azoospermici. Anche se i danni alla spermatogenesi sono più gravi nelle forme di criptorchidismo bilaterale e addominale, ci può essere un danno spermatogenetico nel testicolo controlaterale anche nei casi di criptorchidismo monolaterale: circa il 70-80% dei soggetti con criptorchidismo bilaterale ed il 40-50% dei soggetti con criptorchidismo monolaterale presenta oligozoospermia o azoospermia. L'età all'orchidopessi influenza il successivo deterioramento della spermatogenesi, soprattutto nelle forme monolaterali. Infatti, la malposizione testicolare induce danni precoci e progressivi all'epitelio seminiferi, secondari a diversi fattori, tra i quali la più elevata temperatura rispetto alla sede fisiologica scrotale. Tuttavia, anche l'orchidopessi precoce non annulla il rischio di infertilità. È quindi utile informare i soggetti con criptorchidismo (e i familiari) circa il rischio di infertilità in età adulta ed eseguire controlli periodici del liquido seminale dai 16-18 anni, con eventuale crioconservazione dello stesso prima che il danno spermatogenetico sia definitivo.

Rischio di tumore testicolare (*cfr cap 17b*). Il criptorchidismo rappresenta uno dei principali fattori di rischio per il tumore del testicolo, essendo il rischio relativo 4-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Le due patologie vengono da alcuni Autori associate nella sindrome della disgenesia testicolare, secondo la quale alcuni fattori genetici e ambientali inducono un alterato sviluppo della gonade durante la vita fetale, che si manifesta con criptorchidismo alla nascita (associato o meno ad ipospadia), infertilità e tumore del testicolo in età adulta. Questa ipotesi è supportata da evidenze epidemiologiche e dall'evidenza che il tumore del testicolo si può sviluppare anche nel testicolo controlaterale nei casi di criptorchidismo monolaterale. Un'altra ipotesi è che il tumore del testicolo sia una

conseguenza diretta del criptorchidismo, perchè l'orchidopessi precoce riduce il rischio di carcinogenesi, ma non lo annulla. È quindi utile eseguire un *follow-up* dei soggetti con storia di criptorchidismo, tenendo presente che il tumore del testicolo ha un picco di incidenza tra i 15 e i 40 anni.

Esami di base e test dinamici

La diagnosi è volta soprattutto a differenziare il criptorchidismo dal testicolo mobile, dall'anorchia e dall'ectopia.

L'anamnesi e l'esame obiettivo possono abbastanza facilmente individuare il testicolo mobile. L'esame obiettivo, da eseguire con il bambino rilassato, in ambiente caldo come la mano del medico, è indirizzato all'individuazione della posizione del testicolo, del suo volume e consistenza e della sua mobilità verso il sacco scrotale.

Quando non si riesce a palpare il testicolo e quindi bisogna differenziare tra criptorchidismo, ectopia e anorchia congenita, sono necessari ulteriori accertamenti endocrinologici e/o genetici:

- testosterone (*cf*r cap 2*d*), gonadotropine (*cf*r cap 2*e*), 17 α -OH-progesterone (*cf*r cap 2*c*), o altre indagini ormonali secondo l'indicazione clinica;
- cariotipo (*cf*r cap 19*b*);
- test al GnRH (*cf*r cap 18*b*) e all'hCG (*cf*r cap 18*e*), necessari solo in una minoranza di casi;
- analisi del gene per il recettore degli androgeni, del gene *INSL3* e del suo recettore possono essere utili, ma non vi è ancora accordo sul loro uso di routine. In casi selezionati potranno essere utili altre analisi genetiche in base al sospetto clinico (per esempio geni dell'ipogonadismo ipogonadotropo).

L'anorchia congenita bilaterale, da sospettare in caso di coesistenza di micropene e marcata ipoplasia dello scroto, va confermata con il test all'hCG che documenta una assente risposta del testosterone (*cf*r cap 18*e*) e rende superflua l'esplorazione chirurgica alla ricerca dei testicoli. L'esplorazione chirurgica è invece, di regola, determinante per distinguere fra l'agenesia di un solo testicolo ed un criptorchidismo monolaterale completo.

Esami strumentali

- Primo livello: ecografia.
- Solo quando il testicolo non è dimostrabile con l'ecografia: RMN o, meglio ancora, laparoscopia o esplorazione chirurgica.
- Per il *follow-up*, informare i ragazzi ex-criptorchidi (e i familiari) sull'utilità dell'autopalpazione dei testicoli e di periodici controlli clinici: visita ed ecografia testicolare con cadenza annuale.

Bibliografia

- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004, 363: 1264-9.
- Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 2008, 179: 314-8.
- Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008, 300: 2271-6.
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008, 29: 560-80.
- Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008, 159 Suppl 1: S87-90.
- Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008, 14: 49-58.

6. Ginecomastia

Ferdinando Valentini

Definizione ed epidemiologia

Per ginecomastia si intende l'aumento del tessuto ghiandolare mammario nel maschio. Va distinta dalla pseudoginecomastia, legata al semplice aumento dell'adipe della regione mammaria, evidente in soggetti in sovrappeso o obesi.

La ginecomastia si osserva **fisiologicamente** nel periodo neonatale e durante la pubertà, provocata in entrambe le situazioni da un temporaneo incremento del rapporto estrogeni/androgeni circolanti. La ginecomastia **peripuberale** si osserva nel 60-70% dei ragazzi normali e in genere regredisce dopo 1-2 anni, così che solo il 20% dei soggetti a 20 anni presenta tessuto mammario palpabile. Successivamente si assiste ad un lento ma graduale incremento della prevalenza della ginecomastia, fino al 30-40% circa di uomini di media età ed al 50-60% di uomini più anziani (1-3). Sembra esserci una correlazione positiva con il grado di obesità dei soggetti e con la presenza di patologie sistemiche: infatti, circa il 70% degli uomini ospedalizzati tra i 60 e i 70 anni presenta ginecomastia (3).

Tabella 6.1
Principali cause di ginecomastia

Deficit di testosterone	<ul style="list-style-type: none"> • Andropausa (ADAM, <i>cfr cap 16</i>) • Insufficienza renale cronica in trattamento dialitico • Ipopituitarismo in corso di patologia neoplastica ipotalamo-ipofisaria (es. craniofaringioma)
Eccesso di estrogeni	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento della secrezione testicolare di estrogeni: neoplasie maligne polmonari o testicolari con produzione ectopica di β-hCG • Aumento della aromatizzazione extraghiandolare: cirrosi epatica, obesità
Farmaci	<ul style="list-style-type: none"> • Estrogeni o con attività estrogeno-simile: digitale • Incrementano la produzione endogena di estrogeni: clomifene, gonadotropine • Incrementano il substrato per l'aromatizzazione: androgeni • Inibiscono sintesi o attività degli androgeni: ciproterone, flutamide, spironolattone, chetoconazolo e altri antimicotici di sintesi, cisplatino, agenti alchilanti • Meccanismo non noto: calcio-antagonisti, ACE-inibitori, triciclici, diazepam

Fisiopatologia ed eziopatogenesi

In tutti i casi di ginecomastia si verifica sempre uno squilibrio, spesso intratissutale, tra androgeni ed estrogeni, con eccesso dell'attività degli ormoni femminili e successiva stimolazione del tessuto duttulare mammario. Questo squilibrio può essere provocato da incremento dell'azione stimolante degli estrogeni e/o decremento dell'azione inibente degli androgeni. **I livelli circolanti degli ormoni attivi sul tessuto mammario non sempre riflettono l'attività a livello tissutale:** produzione o inibizione locale di ormoni steroidei potrebbero avere un ruolo rilevante nella genesi della maggioranza di casi di ginecomastia.

Il tessuto adiposo è una sorgente di estrogeni, poiché gli adipociti sono ricchi di aromatasi, enzima che converte gli androgeni in estrogeni. Il ruolo delle malattie sistemiche gravi, tali cioè da comportare l'ospedalizzazione, è meno chiaro. Si pensa a una riduzione della attività testicolare in corso di patologie severe. Gli anziani inoltre presentano con maggior frequenza un quadro di ipogonadismo con ridotti livelli circolanti di testosterone (ADAM, *cf*r cap 16). La tabella 6.1 sintetizza le principali cause di ginecomastia

Approccio clinico al paziente con ginecomastia

La ginecomastia rappresenta sempre un sintomo da valutare nel contesto della situazione clinica del paziente. In particolare, nel paziente anziano è essenziale distinguere tra un quadro di ginecomastia inserita in una patologia endocrina o extraendocrina sistemica, da una ginecomastia senile, modesta e progressiva spesso presente da anni, che può essere semplicemente correlata con l'età del soggetto e far parte della sindrome da deficit di androgeni (ADAM, *cf*r cap 16). Il dolore spontaneo e/o alla palpazione della regione mammaria, è segno di ginecomastia di recente insorgenza.

L'iter diagnostico deve comprendere alcune tappe fondamentali:

- anamnesi personale, in particolare farmacologica dettagliata;
- esame obiettivo, compresa la valutazione dei genitali esterni, specie del volume e delle caratteristiche dei testicoli: la ginecomastia vera è caratterizzata da un incremento di tessuto ghiandolare che superi almeno i 4 cm di grandezza; la pseudoginecomastia è inserita sempre in un contesto di obesità ed incremento dell'adipe corporeo;
- valutazione della funzionalità epatica e renale;
- valutazione endocrina di base:
 - o testosterone totale (*cf*r cap 2d), FSH, LH (*cf*r cap 2e) (per la diagnosi differenziale tra ipogonadismo primario con elevati livelli di gonadotropine e secondario con livelli di gonadotropine bassi o inappropriatamente nella norma);
 - o TSH, PRL (*cf*r cap 2f), 17 β -estradiolo (*cf*r cap 2a);
 - o β -hCG: importante per escludere sindromi paraneoplastiche a volte associate a neoplasie broncogene o testicolari (*cf*r cap 17b).

Il **carcinoma mammario maschile** è causa di circa lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne del maschio, ed è circa 150 volte meno frequente rispetto al sesso femminile (4). Nonostante la sua rarità, un incremento, specie se monolaterale, del volume mammario maschile deve sempre porre il sospetto di neoplasia. È assolutamente fondamentale la palpazione della mammella, che in caso di carcinoma appare di consistenza aumentata e non dolente, spesso aderente ai piani sotto e sovrastanti, con una crescita asimmetrica associata a volte ad linfadenopatia ascellare omolaterale. In casi quindi di ginecomastia ad esordio rapido e di sospetto di neoplasia è utile effettuare un esame **ecografico** e mammografico con eventuale biopsia associata.

Bibliografia

1. Abaci A, Buyukgebiz A. Gynecomastia: review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007, 5: 489-99.
2. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007, 357: 1229-37.
3. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984, 77: 633-8.
4. Mabuchi K, Brass DJ, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985, 74: 371-5.

7. Varicocele

Ferdinando Valentini

Definizione ed epidemiologia

Il **varicocele** (detto anche *cirsocele* o, rarissimamente, *pampinocele*) è una dilatazione varicosa patologica ed irreversibile delle vene reflue del testicolo.

Il massimo picco di insorgenza della patologia interessa soggetti di età compresa tra 15 e 25 anni; prima dei 15 anni l'insorgenza di tale condizione è da considerarsi eccezionale ed è molto rara anche in età senile. Con indagini basate sulla semplice valutazione clinica si calcola che la patologia colpisce circa il 15% della popolazione maschile; con l'introduzione di indagini diagnostiche come l'ecodoppler, che permettono di documentare forme subcliniche non rilevabili con il solo esame obiettivo, si è riscontrata una percentuale di soggetti affetti da varicocele vicina al 35%.

Eziopatogenesi

In condizioni normali il sangue venoso dal testicolo imbocca la vena spermatica, che lo trasporta verso l'alto con un complesso sistema di valvole che ne impedisce il reflusso verso il basso. In alcuni soggetti queste valvole non funzionano correttamente a causa di una debolezza delle pareti venose; il conseguente reflusso di sangue verso il basso provoca una condizione ipertensiva delle vene, che, a lungo andare, si allungano, si dilatano e si ingrossano dando origine al varicocele.

Si ritiene che la stragrande maggioranza dei casi di varicocele sia di natura idiopatica (varicocele primario). È molto probabile che vi siano fattori costituzionali che portano ad una cronica debolezza delle pareti venose, che progressivamente si sfiancano causando un malfunzionamento delle valvole che dovrebbero impedire il reflusso sanguigno. L'anatomia maschile fa sì che le forme di varicocele primario interessino soprattutto il testicolo sinistro (85% dei casi); nell'11% dei casi si ha interessamento di entrambi i testicoli, nel 4% dei casi solo del destro. La comparsa di un varicocele in età adulta o localizzato a destra potrebbe essere dovuta a patologie di tipo espansivo che interessano la zona retroperitoneale o quella pelvica. In alcuni casi si è osservata la comparsa di varicocele in soggetti che avevano eseguito terapie a base di gonadotropine.

Sintomatologia

Molto spesso la patologia è asintomatica. I sintomi più frequentemente avvertiti dai soggetti affetti da varicocele sono sostanzialmente due: la sensazione di pesantezza e una modesta dolenzia a carico della regione scrotale. Questi sintomi tendono ad accentuarsi quando si mantiene molto a lungo la posizione eretta e anche dopo intensi sforzi fisici.

Viene generalmente utilizzata una classificazione del varicocele in quattro gradi (sec. Hudson):

- grado 0 (subclinico): non si apprezza nessuna dilatazione del plesso pampiniforme e la affezione può essere diagnosticata solo con l'impiego di particolari tecniche strumentali;
- grado 1°: si apprezza una modestissima, dubbia dilatazione del plesso, più evidente con la manovra di Valsalva, che consente di apprezzare un reflusso;
- grado 2°: la dilatazione del plesso, talvolta già evidente in posizione supina, raggiunge i 2 cm di diametro;
- grado 3°: la dilatazione del plesso è ben apprezzabile anche in posizione supina; nella stazione eretta l'ingorgo venoso produce una tumefazione voluminosa, talvolta più grande dello stesso testicolo, che dà al tatto la sensazione di una matassa vermicolare.

La presenza di un testicolo (in genere il sinistro) più piccolo e/o meno consistente del contro-laterale deve far sospettare l'esistenza di un varicocele.

Diagnosi

La diagnosi di varicocele non presenta particolari difficoltà. Tenendo presente che è più importante la ricerca del reflusso nella vena spermatica che non la dilatazione del plesso pampiniforme, nel 70% dei casi la diagnosi di varicocele con relativo reflusso è possibile all'esame clinico, mentre nel 10% dei casi il reperto è dubbio e nel restante 20% la diagnosi di reflusso può essere fatta solo con mezzi strumentali. I più usati sono l'eco-color-doppler, la flussimetria doppler, l'ecografia, la flebografia. Altre metodiche usate, invero raramente, sono la termografia e la termometria a infrarossi a livello scrotale e la scintigrafia.

Un esame che viene spesso consigliato in presenza di varicocele è lo **spermiogramma** (cfr cap 19c), che consente di valutare numero e qualità degli spermatozoi; molti ritengono infatti che, a causa dell'alterazione dei valori termici endotesticolari provocata dal varicocele, esista il forte rischio di un deterioramento qualitativo e quantitativo degli spermatozoi, anche se il varicocele come causa di infertilità maschile (cfr cap 14) è da tempo una questione estremamente dibattuta in campo andrologico (vedi oltre).

Per quantizzare l'eventuale danno testicolare è utile la determinazione di FSH, LH (cfr cap 2e) e testosterone totale (cfr cap 2d).

Varicocele ed infertilità maschile

Il ruolo del varicocele nell'infertilità maschile è attualmente uno degli argomenti più controversi in campo andrologico. Molteplici argomentazioni possono essere addotte a favore e contro il suo coinvolgimento nella compromissione della qualità del liquido seminale:

- contro sta il fatto che il varicocele può essere presente in soggetti con normali caratteristiche seminali;
- a favore il dato della maggiore prevalenza nei soggetti con caratteristiche seminali alterate (dati del 1992 di uno studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità). Altri numerosi studi hanno documentato un effetto negativo della presenza del varicocele sulla motilità e sulla morfologia degli spermatozoi; i meccanismi patogenetici coinvolti possono essere l'effetto termico per l'aumentata temperatura scrotale, l'incrementata pressione legata all'ostacolato deflusso ematico, l'eccesso di radicali liberi.

La questione focale è, però, se la correzione chirurgica del varicocele comporti il miglioramento delle caratteristiche seminali nei maschi con tali alterazioni ed il conseguente aumento

della probabilità di concepimento, valutata tramite il cosiddetto “*pregnancy rate*”. Per quanto riguarda l’effetto della correzione del varicocele sui parametri seminali, gli studi controllati (che effettuano cioè un confronto con una popolazione “di controllo” in cui il varicocele non viene corretto) giungono a conclusioni contraddittorie: alcuni dimostrano un miglioramento della qualità del seme ed altri non evidenziano modificazioni significative. Tra i sette studi randomizzati e controllati sugli effetti della correzione del varicocele nei confronti della *pregnancy rate*, soltanto uno evidenzia un miglioramento statisticamente significativo del concepimento spontaneo.

Bibliografia

Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane Review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006, 49: 258-63.

8. Disordini puberali

Piernicola Garofalo

8.a. Pubertà precoce

Definizione

L'età di inizio della pubertà fisiologica è influenzata da fattori endogeni (genetici) ed esogeni (ambientali).

Nel corso dell'ultimo secolo vi è stato un progressivo abbassamento dell'età media di comparsa dell'evento puberale. Attualmente si definisce **precoce** la comparsa di caratteri sessuali secondari prima degli **otto anni** nelle femmine e dei **nove anni** nei maschi (pari a 2.5-3 DS rispetto all'età di comparsa normale).

Si intende come pubertà **anticipata** (*early puberty*), che è usualmente una variante non patologica, un evento puberale che si collochi fra otto e dieci anni nella femmina e fra nove e undici anni nei maschi.

Esistono infine delle forme puberali incomplete o parziali, solitamente autolimitanti, caratterizzate da **telarca** (sviluppo mammario) **isolato** nella femmina e/o da **pubarca** (comparsa di peluria pubica) **isolato** in entrambi i sessi. Si presentano molto precocemente nella prima infanzia ed abitualmente non progrediscono verso una forma completa di pubertà precoce.

Dati clinici

Prevalenza/Incidenza

Prevalenza nella popolazione generale <1%, con rapporto F/M circa 10:1. Il rapporto F/M è 1:1 nelle forme che esordiscono **al di sotto dei cinque anni, quando la causa è prevalentemente neoplastica** o secondaria a condizioni sindromiche che includono la pubertà precoce, per es. s. di McCune-Albright, sindromi adreno-genitali (*cf. cap 4*), sclerosi tuberosa.

Le **forme idiopatiche**, di gran lunga le più frequenti (circa l'80%), sono a quasi esclusivo appannaggio del sesso femminile, con **età di esordio fra sei ed otto anni**.

Eziologia

- **Cause centrali: pubertà precoce vera o centrale isosessuale (gonadotropino-dipendente)**
 - **neoplastiche:** amartomi, astrocitomi, gliomi, germinomi, ependimomi, pinealomi
 - **non neoplastiche**
 - o idiopatica (nel 90% delle femmine e nel 50% dei maschi)
 - o alterazioni del SNC
 - congenite: neurofibromatosi, idrocefalo, cisti aracnoidee, mielo-meningocele
 - acquisite: malattie infiammatorie, encefaliti, meningiti, traumi
 - o ipotiroidismo primario
 - o pregressa irradiazione del SNC
- **Cause periferiche: pseudopubertà precoce (GnRH e gonadotropino-indipendente)** isosessuale e contrasessuale
 - **neoplastiche:** tumori hCG-secernenti delle gonadi, fegato, retro-peritoneo, mediastino; tumori surrenalici androgeno- o estrogeno-secernenti

- **non neoplastiche:** s. di McCune-Albright, s. adreno-genitale (*cf* cap 4), cisti ovariche, testotossicosi (mutazione congenita attivante del recettore per LH); estrogeni esogeni
- È possibile infine che **forme originariamente periferiche inneschino una pubertà precoce vera centrale** (s. adreno-genitale (*cf* cap 4), s. di McCune-Albright, tumori surrenalici steroido-secermenti).

Contesto clinico

- Comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari (la loro maturazione è armonica solo nelle forme centrali gonadotropino-dipendenti)
 - o nella femmina telarca;
 - o in entrambi i sessi pubarca;
 - o nel maschio gonadarca (aumento bilaterale del volume testicolare, limite minimo 4 mL) solo nelle forme centrali;
- Aumento della velocità di crescita;
- Accelerazione della maturazione ossea.

Esami ormonali di base e test dinamici (*cf* oltre: iter diagnostico)

I dati di laboratorio raramente consentono una diagnosi di certezza; vanno comunque sempre normalizzati per stadio puberale.

Gli ormoni sessuali indirizzano alla diagnosi di pubertà precoce e le gonadotropine alla loro sede.

- Estradiolo (*cf* cap 2a), testosterone (*cf* cap 2d)
- Livelli basali di FSH e LH (*cf* cap 2e):
 - o fisiologicamente in fase prepuberale FSH > LH
 - o con l'inizio della pubertà LH diventa maggiore di FSH
 - o con il progredire della pubertà aumenta la pulsilità di LH
 - o un valore di LH > 4 mU/L è indicativo di attivazione puberale
 - o un rapporto LH/FSH > 0.7 nelle femmine e > 1 nei maschi è indicativo di attivazione puberale

Valori sovrapponibili a quelli fisiologici si riscontrano nelle forme gonadotropino-dipendenti; al contrario, nelle forme gonadotropino-indipendenti i valori di gonadotropine possono essere non dosabili.

- FT₄, TSH
- DHEA-S (*cf* cap 2d), 17-OH-progesterone (*cf* cap 2c), cortisolemia, ACTH
- β-hCG, CEA, α-fetoproteina.
- test di stimolo con GnRH (*cf* cap 18b)

Esami strumentali

- Radiografia polso e mano sinistra per determinazione dell'età ossea (metodi consigliati Greulich & Pyle e Tanner TW2)
- Ecografia pelvica per studio volumetrico di utero ed ovaie
 - o diametro longitudinale dell'utero: bambina prepubere 26-34 mm; pubertà precoce >34 mm;
 - o rapporto corpo/collo dell'utero: bambina prepubere 1/3-1/2; pubertà precoce 1/1-2/1;
 - o volume uterino (< 2.3 mL), rima endometriale;
 - o volume ovarico: bambina prepubere <3 mL; pubertà precoce >3 mL;

- o numero follicoli ovarici: bambina prepubere <4; pubertà precoce multifollicolare;
- o volume dei follicoli: bambina prepubere fino a 9 mm³; pubertà precoce >9 mm³ o follicoli cistici.
- Ecografia scrotale: sempre utile per valutare morfologia, volume, ecogenicità dei testicoli e la presenza di eventuali masse testicolari
- RMN cranio-encefalica con m.d.c.: indispensabile nei casi ad esordio molto precoce (< 5 anni), utile in tutti i casi con rapida progressione e dopo traumi cranici
- Rx scheletro: solo nel sospetto di s. di McCune-Albright, per ricerca di displasia ossea
- Rx torace/TC torace: solo nel sospetto di tumori hCG-secernenti
- Ecografia surrenalica: raramente utile, tranne che nei casi di s. adreno-genitale

Iter Diagnostico

Anamnesi

- familiarità
- età di insorgenza e rapidità della progressione puberale
- pregressa patologia neoplastica o flogistica del SNC, pregressi trattamenti farmacologici (estrogeni, gonadotropine, androgeni, steroidi anche per uso topico, anabolizzanti steroidei, chemioterapici) o radioterapici (per neoplasia SNC), pregressi traumi cranici

Esame obiettivo

- peso, altezza (espressa in centili, sia per popolazione generale che per *target* parentale), BMI
- stadio puberale secondo classificazione di Tanner con particolare attenzione alla presenza di **telarca** nella femmina (stadio **B2**) e di **gonadarca** nel maschio (testicoli > 4 mL, stadio **G2**). Il pubarca (stadio PH2) in entrambi i sessi è raramente il primo segno puberale e quasi sempre esprime un'attivazione puberale periferica
- segni clinici accessori: presenza di macchie caffè-latte (neurofibromatosi, s. di McCune-Albright), alterazioni neurologiche e/o oftalmologiche (patologia espansiva del SNC), ipotiroidismo

Esami biochimici e strumentali

Prima tappa: definizione di pubertà precoce

- nella femmina aumento di 17β-estradiolo: *cut-off* 13.6 pg/mL
- nel maschio aumento di testosterone: *cut-off* >19 ng/dL
- età ossea

Seconda tappa: definizione di gonadotropino-dipendenza/indipendenza

- FSH, LH basali (*cf* cap 2e)
- nei casi dubbi di gonadotropino-dipendenza: test di stimolo con GnRH per FSH e LH (*cf* cap 18b)
- nel caso in cui i livelli di FSH dopo stimolo con GnRH non consentono una chiara distinzione, è indicativo il livello di picco di LH dosato con metodi di nuova generazione (chemiluminescenza, ICMA) superiore a 5-6.9 U/L nella femmina e > 9.6 U/L nel maschio
- ecografia pelvica

Terza tappa: definizione eziologica

- *forme gonadotropino-dipendenti o centrali:*
 - nel sospetto di ipotiroidismo: FT₄, TSH
 - β-hCG
 - RM encefalo con Gadolinio
- *forme gonadotropino-indipendenti o periferiche:*
 - nel sospetto di una s. adreno-genitale (*cfr cap 4*) con fenotipo lieve: 17-OH-progesterone, cortisolo e ACTH basali ed eventuale test di stimolo con ACTH per 17-OH-progesterone (*cfr cap 18a*)
 - nel sospetto di patologia neoplastica surrenalica: CLU, cortisolo, ACTH, DHEA-S, 17-OH-progesterone, ecografia addominale
 - nel sospetto di patologia neoplastica gonadica: ecografia scrotale
 - nel sospetto di patologia neoplastica disembrionogenetica: β-hCG, α-fetoproteina, Rx torace, TC torace
 - nel sospetto di s. di McCune-Albright: Rx scheletro

Quarta tappa: diagnostica molecolare genetica (in centri di riferimento)

- nel sospetto di s. adreno-genitale: CYP21
- nel sospetto di s. di McCune-Albright: G_s α
- nel sospetto di testotossicosi: recettore LH

8.b. Pubertà ritardata

Definizione

Assenza di caratteri sessuali secondari ad un'età **cronologica oltre le 2 DS** rispetto all'età media di comparsa dell'evento puberale nella popolazione generale:

- nelle **ragazze** mancata comparsa del telarca a **13 anni** o del menarca a **15 anni**;
- nei **ragazzi** mancata comparsa della peluria pubica o mancato aumento volumetrico dei testicoli (ancora < 4 mL) a **14 anni**.

Qualora all'età di 16 anni lo sviluppo mammario e pubico fossero normali, ma non fosse ancora comparso il menarca, si parlerà di amenorrea primaria e non di ritardo puberale.

Dati clinici

Prevalenza/Incidenza

Può interessare fino al 3% della popolazione.

Rapporto **M/F** fino a **10:1** (esattamente l'inverso di quanto avviene per la pubertà precoce, *cfr cap 8a*).

Eziologia

- **Il ritardo costituzionale della crescita e dello sviluppo puberale (RCCP)** è di gran lunga la più frequente causa di pubertà ritardata, che copre fino all'80% dei casi.
- Forme **secondarie** a patologia cronica:
 - endocrina: ipotiroidismo, iperprolattinemia, deficit di GH;
 - extra-endocrina: celiachia, fibrosi cistica, talassemia, m. di Crohn.
- Condizioni di **stress fisico** (ballerine, maratonete), **psichico** (disagio affettivo-emozionale), con o senza **malnutrizione** clinicamente evidente (es. anoressia).
- Cause propriamente organiche di **ipogonadismo** (condizioni di solito permanenti):
 - **primario - ipergonadotropo**: es. s. di Turner (*cfr cap 3b*) o s. di Klinefelter (*cfr cap 3c*);
 - **secondario – ipogonadotropo**:
 - s. di Kallmann;
 - panipopituitarismo: post-chirurgico, post-irradiazione, da difetti genetici della morfologia o della funzione ghiandolare.

Contesto clinico

- Familiarità
- Altezza maggiore di – 2 DS rispetto sia all'età cronologica che al *target* parentale
- Velocità di crescita ridotta (10° centile)
- Età ossea ritardata rispetto all'età cronologica, ma in armonia con l'età staturale
- Anche l'attivazione surrenalica (adrenarca) che precede la pubertà risulta ritardata
- L'avvio puberale correla con l'età ossea e non con l'età cronologica

- Fenomeno transitorio, con inizio puberale usualmente entro 14 anni nella femmine e 16 anni nel maschio, a prognosi spontaneamente benigna

Iter Diagnostico

Anamnesi

Deve riportare il maggior numero di informazioni possibili:

- modalità dello sviluppo puberale dei genitori
- curva di crescita nel corso degli ultimi anni
- precedenti stati patologici gravi e/o trattamenti medico-chirurgici (per es. cardiopatie congenite)
- ridotto apporto calorico
- riduzione recente del peso corporeo
- turbe dell'alvo
- cefalea
- disturbi del *visus*
- ipo-anosmia (anche nei familiari: s. di Kallmann)
- attività fisica intensa
- stress emotivi (es. separazione dei genitori)
- rendimento scolastico ridotto.

Esame obiettivo

- statura espressa in centili (se possibile anche apertura delle braccia e rapporto tronco/arti)
- stadio puberale secondo classificazione di Tanner
- presenza di adrenarca
- peso e BMI
- pressione arteriosa (elevata nei deficit enzimatici di 17 α -idrossilasi e 17/20-liasi, *cfr cap 4*)
- utile valutare l'odorato, la vista, l'udito, alterazioni morfologiche cranio-facciali e del palato (patologia della linea mediana), oltre ad eventuali ritardi mentali

Va ricordato che in genere il paziente con **ritardo puberale** costituzionale ha anche **bassa statura**, mentre quello con **ipogonadismo ipogonadotropo**, sia maschio che femmina, **ha statura normale per l'età anagrafica**. Inoltre il paziente ipogonadico frequentemente presenta fenotipo eunucoide (arti lunghi rispetto al tronco), anche se ciò può non essere rilevabile nelle valutazioni iniziali.

Esami di laboratorio

- *routine* completa
- urinocoltura
- anticorpi anti-transglutaminasi
- FT₄, TSH
- PRL
- estradiolo (*cfr cap 2a*), testosterone (*cfr cap 2c*), FSH, LH (*cfr cap 2e*)
- test di stimolo della secrezione di GH e dosaggio di IGF-I nei casi in cui sia presente il sospetto clinico di deficit dell'accrescimento
- cortisolemia, ACTH
- test con GnRH (*cfr cap 18b*) ove i valori basali di entrambe le gonadotropine siano estremamente ridotti e quindi vi sia un fondato sospetto di ipogonadismo ipogonadotropo: in tali casi la risposta di FSH/LH dopo stimolo è non oltre 3-4 mU/mL

- genetica molecolare alla ricerca di eventuali mutazioni a carico dei principali geni coinvolti nell'organo-genesi della regione ipotalamo-ipofisaria: *KAL*, *Hesx1*, *Prop1*, *LHX3*, *DAX1*
- cariotipo nei casi con fenotipo sospetto per disgenesia gonadica (cfr cap 3) e gonadotropine elevate

Tabella 8.2.1
Diagnosi differenziale

	Ritardo di sviluppo puberale	Ipogonadismo ipogonadotropo
Familiarità	Positiva per ritardo puberale	Positiva (incostante) per deficit olfattivi
Statura	Bassa	Buona
Età ossea	Fortemente arretrata	In armonia con l'età anagrafica o comunque con la statura
Progressione puberale	Ritardata ma continua fino alla fine	Arresto
Genetica	Normale	Alterata (non sempre)

Esami strumentali

- età ossea (TW2, Greulich-Pyle): da ricordare che l'età ossea "puberogena" è di solito 11.5 anni nella femmina e 13 anni nel maschio
- ecografia addomino-pelvica e/o scrotale per valutare il grado di attivazione epitelio-stromale (ecogenicità) del testicolo, il reclutamento ed il grado di maturazione follicolare dell'ovaio
- RMN ipotalamo-ipofisi ove indicata

Bibliografia

- Bernasconi S, Predieri B, Forese S, Mughetti L. Ritardo dello sviluppo puberale: quando e come trattare? Collana monografica "Endocrinologia Pediatrica" Pacini Ed, Ospedaletto-Pisa 2000: 165-9.
- Boscherini B, Scirè G. Prontuario di terapia per il pediatra endocrinologo. Carocci Ed, Roma 2005.
- Buzi F, et al. Pubertà precoce. *Minerva Pediatrica* 2001, 53: 37-41.
- De Sanctis V. Segni e sintomi in medicina dell'adolescenza. *Scripta Manent Ed, Milano* 2005.
- Hochberg Z. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Karger Ed, Basel 1999.
- Pescovitz OH, Eugster EA. *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations, and Management*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
- Prabhakaran R, Misra M. *Disorders of Puberty in Current Pediatric Therapy*. 18th Edition Saunders Elsevier, Philadelphia 2006: 341-6.
- Ranke MB. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Karger Ed, Basel 2003.
- Traggiai C, Stanhope R. *Delayed Puberty*. *Best Pract Res: Endocrinology of Puberty*, 2002, 16: 153-64.

9. Gravidanza, Allattamento & Menopausa

9.a. Gravidanza & Allattamento

Roberto Castello

Francesca Zambotti

Fisiologia della gravidanza

Dopo la fecondazione, l'embrione entra nell'utero allo stadio di blastocisti (1). I blastomeri della periferia della blastocisti, detti trofo-ectoderma, sono destinati a formare la placenta. L'unità funzionale principale della placenta sono i villi corionici, che garantiscono una grande superficie di assorbimento per gli scambi fra madre e feto. Il sangue materno proviene dalle arterie spirali e circola nello spazio intervilloso, mentre il sangue fetale si trova nei vasi villosi al centro del villo. Sangue fetale e materno non giungono mai in contatto diretto fra loro, perché separati dal sincizio-trofoblasto. La decidua è l'endometrio della gravidanza, sede di impianto dell'embrione e sito di produzione ormonale, implicata nella protezione della gravidanza dalle reazioni immunitarie materne.

Nel corso della gravidanza tutti gli organi e i sistemi dell'organismo materno devono attuare una serie di adattamenti della propria fisiologia, la maggior parte dei quali regredisce dopo il parto.

Sistema cardiovascolare

La gittata cardiaca aumenta del 30-50% a partire dalla 6^a settimana di gestazione e raggiunge il massimo tra la 16^a e la 28^a (in genere alla 24^a circa); resta elevata sino oltre la 30^a settimana, quindi può leggermente diminuire perché l'utero, aumentato di volume, comprime la vena cava. Durante il travaglio la gittata cardiaca aumenta di un altro 30%, scende drasticamente dopo il parto ad un valore comunque superiore alla norma e poi diminuisce più lentamente dalla 3^a-4^a settimana *post-partum*, fino a raggiungere i livelli di prima della gravidanza. L'aumento della gittata è dovuto, verosimilmente, ai cambiamenti che si verificano nella circolazione utero-placentare. Mano a mano che la placenta e il feto si sviluppano, l'utero necessita di un flusso di sangue sempre maggiore, tanto che al termine della gravidanza il flusso ematico che giunge all'utero è pari a circa il 20% della gittata cardiaca totale. Inoltre, la circolazione nell'ambito dello spazio intervilloso agisce in parte come uno *shunt* artero-venoso. Questo e la ingente richiesta di sangue da parte dell'utero rendono necessario un maggiore volume ematico ed un'aumentata gittata cardiaca. All'aumento della gittata si accompagna un aumento della frequenza cardiaca a 80-90 battiti/min, ed un proporzionale aumento della gittata sistolica. La pressione arteriosa diminuisce (con un aumento della differenziale), in genere non appena si espande la circolazione utero-placentare nel corso del 2° trimestre, ma può ritornare a valori normali nel corso del 3° trimestre.

La circolazione iperdinamica della gravidanza aumenta la frequenza dei soffi funzionali e accentua i suoni cardiaci. Una radiografia o un ECG possono mostrare che il cuore è dislocato in una posizione orizzontale, ruotato verso sinistra e con un diametro trasverso aumentato. I battiti prematuri di origine atriale o ventricolare sono di comune riscontro. Tutte queste sono modificazioni fisiologiche e non devono indurre ad una diagnosi errata di cardiopatia. Tuttavia, nelle donne gravide si verifica con maggior frequenza la tachicardia atriale parossistica, che può richiedere la digitalizzazione profilattica.

Sistema ematico

La volemia aumenta proporzionalmente alla gittata cardiaca, ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore (vicino al 50%) di quello della massa eritrocitaria (25% circa), quindi l'emoglobina può risultare diminuita per diluizione.

La conta dei globuli bianchi aumenta leggermente (da 5-7.000/ μ L sino a 9-12.000/ μ L). La massa totale dei globuli bianchi deve aumentare anche per compensare l'aumento della volemia. Una marcata leucocitosi (20.000/ μ L) si verifica al travaglio e nei primi giorni del *post-partum*. La necessità di ferro aumenta fino a circa 1 g durante l'intera gravidanza ed è più elevata durante la seconda metà della gestazione (6-7 mg/die). Il feto e la placenta usano circa 300 mg di ferro e l'aumentata concentrazione materna di globuli rossi richiede un ulteriore apporto di 500 mg. L'escrezione incide in ragione di 200 mg. Può risultare quindi necessario un apporto supplementare di ferro.

Sistema urinario

Le modificazioni della funzione renale si affiancano a quelle della funzione cardiaca. La velocità di filtrazione glomerulare aumenta del 30-50%, raggiunge il massimo tra la 16^a e la 24^a settimana di gestazione e permane a tali livelli fino quasi al termine, quando può leggermente diminuire a causa della stasi da posizione dovuta alla compressione sulla vena cava. Il flusso plasmatico renale aumenta in maniera corrispondente. Questo aumento della funzione renale provoca una caduta dell'azotemia (di solito < 10 mg/dL e della creatininemia (< 0.7 mg/dL). Gli ureteri sono molto dilatati a causa delle influenze ormonali (soprattutto del progesterone) e per l'ostacolo esercitato dalla pressione esercitata dall'utero aumentato di volume.

La funzionalità renale è molto influenzata dalla postura, come quella cardiaca. Normalmente, la funzione renale è maggiore nella posizione supina e diminuisce in quella eretta e questa variazione è accentuata durante la gravidanza. Le funzioni renale e cardiaca sono marcatamente aumentate anche nella posizione laterale, perché questa posizione elimina la compressione dell'utero gravido sui grossi vasi. Questo incremento posturale della funzione renale è una delle ragioni per cui la donna gravida ha bisogno di urinare spesso quando sta cercando di addormentarsi.

Sistema respiratorio

Le variazioni della funzione respiratoria sono dovute in parte al progesterone e in parte ai problemi posturali provocati dall'aumento di volume dell'utero. Aumentano il volume corrente e il volume/minuto, la frequenza respiratoria, il pH plasmatico e il consumo di O₂, mentre diminuiscono le riserve inspiratoria ed espiratoria, il volume residuo, la capacità funzionale residua e la pCO₂ plasmatica; la capacità vitale e la pO₂ plasmatica non subiscono variazioni. Si verificano una considerevole iperemia ed un considerevole edema delle vie respiratorie, che a volte determinano un'ostruzione naso-faringea asintomatica e una rinite, le trombe di Eustachio sono temporaneamente bloccate e il tono e la qualità della voce si modificano. Si nota compatibilmente una modesta dispnea da sforzo.

Sistemi gastro-intestinale ed epato-biliare

Mano a mano che la gravidanza procede, la pressione dell'utero sul retto e sull'ultimo tratto del colon può causare stipsi. Inoltre, gli elevati livelli di progesterone determinano il rilassamento della muscolatura liscia e quindi una diminuzione della motilità gastro-intestinale. La piroisi gastrica e le eruttazioni sono di riscontro comune, dovute, verosimilmente, al ritardato svuotamento gastrico ed al reflusso gastro-esofageo, a sua volta causato dal rilassamento dello sfintere esofageo inferiore. La produzione di HCl diminuisce e quindi l'ulcera peptica è poco frequente in gravidanza, mentre le ulcere preesistenti spesso migliorano.

L'incidenza di affezioni a carico della colecisti è in qualche modo aumentata: infatti, le multipare hanno più frequentemente problemi a carico di questo organo rispetto alle nullipare. Il livello della fosfatasi alcalina aumenta progressivamente durante il 3° trimestre (fino a 2 o 3 volte quello normale al termine della gravidanza), ma questo aumento è dovuto alla produzione placentare di questo enzima piuttosto che ad una disfunzione epatica.

Cute

Il cloasma (maschera della gravidanza) è una pigmentazione a macchie di colorito bruno che si manifesta sulla fronte e sugli zigomi.

Aumenta la pigmentazione delle areole mammarie e compare una linea scura longitudinale al centro dell'addome.

Aumenta anche l'incidenza di tele-angectasie (in genere soltanto al di sopra della vita) e di capillari dilatati con pareti sottili (specialmente a livello degli arti inferiori).

Endocrinologia della gravidanza

La gravidanza altera la funzione della maggior parte delle ghiandole endocrine, in parte perché la placenta produce ormoni e in parte perché la gravidanza aumenta la concentrazione delle proteine circolanti di legame.

L'interfaccia fra feto e madre, ossia l'unità feto-placentare, è il sito principale responsabile delle modificazioni endocrine e metaboliche. Le cellule del cito-trofoblasto (all'interno del villo corionico) e quelle del sincizio-trofoblasto (alla sua superficie) funzionano in modo simile ad un asse ipotalamo-ipofisi, con meccanismi di *feed-back* stimolatori e inibitori, dove il cito-trofoblasto produce GnRH, CRH e TRH, mentre il sincizio-trofoblasto produce hCG, ACTH e hCT (2). Il sincizio-trofoblasto è il principale sito di produzione ormonale della placenta, esposto direttamente al sangue materno nel quale secerne la maggior parte della sua produzione.

La **placenta** produce ormoni steroidei: è dotata di spiccata attività aromatasica, ma presenta alcuni deficit enzimatici (17 α -idrossilasi, 17/20 liasi e 16 α -idrossilasi), pertanto deve utilizzare alcuni precursori prodotti dalla madre. Fra gli **ormoni steroidei**, i principali prodotti della placenta sono i seguenti.

- Progesterone (*cf. cap 2b*): prodotto a partire dalle LDL materne dalla 7^a-9^a settimana di gestazione, quando la placenta subentra al corpo luteo; i suoi livelli continuano ad aumentare fino al parto. Garantisce il mantenimento della gravidanza, promuove la decidualizzazione dell'endometrio, inibisce la contrattilità della muscolatura liscia, riduce la produzione di prostaglandine, aiutando così mantenere quiescente la muscolatura uterina, inibisce la reazione di rigetto immunitario cooperando in questo con cortisolo e hCG. È inoltre usato dal feto come substrato per la produzione di glucocorticoidi e mineralcorticoidi, dato che il surrene fetale non è dotato dell'enzima 3 β -OH-steroido-deidrogenasi. Nelle donne con minaccia di aborto nel primo trimestre i livelli di progesterone possono essere predittivi dell'esito: l'aborto avviene nel 80% circa delle donne con progesterone < 10 ng/mL (3, 4).
- 17 β -estradiolo (e estriolo e estrone) (*cf. cap 2a*): prodotto dal corpo luteo nel primo trimestre, la placenta ne diventa poi la fonte principale. Poiché la placenta non è capace di convertire il progesterone a estrogeni, la produzione si basa sulla conversione da parte dell'aromatasi placentare di precursori androgeni (DHEA-S) prodotti dal surrene materno e fetale (5). Gli estrogeni favoriscono l'afflusso sanguigno alla placenta, grazie all'azione

vasodilatante sulle arterie uterine, e contribuiscono allo sviluppo della ghiandola mammaria e alla funzionalità surrenalica fetale (6).

Fra gli ormoni **proteici**, i principali prodotti della placenta sono i seguenti.

- GnRH: simile a quello ipotalamico, stimola la secrezione di hCG con meccanismo paracrino (7).
- CRH: è un potente vasodilatatore locale (8), che viene rilasciato nel circolo fetale in risposta a condizioni di stress per il feto. Raggiunge i massimi livelli al parto (9) ed è elevato in caso di pre-eclampsia, asfissia fetale, parto prematuro.
- TRH: diverso in struttura rispetto al peptide ipotalamico (10); può simulare un ipertiroidismo.
- hCG: secreta sia nel circolo fetale sia in quello materno, dove si ritrova precocemente dopo l'impianto, già a 8 settimane dall'ovulazione, per cui la sua ricerca è usata come test di gravidanza. I livelli di hCG sono più alti in donne con feti femminili. La sua secrezione sembra essere correlata al rilascio di GnRH placentare (11), è stimolata dai glucocorticoidi e inibita dal DHEA-S (12). Il suo ruolo è prolungare l'attività del corpo luteo, garantendo livelli di progesterone adeguati a mantenere l'endometrio gestazionale; ha inoltre proprietà immunosoppressive e attività tireotropica (13), può stimolare la steroidogenesi nel testicolo fetale primitivo, causando virilizzazione e differenziazione sessuale nei maschi (14, 15).
- GH: dalla 15°-20° settimana di gestazione il GH placentare sostituisce quello ipofisario, che diventa indosabile per effetto del normale *feed-back* inibitorio. La secrezione placentare non è pulsatile, al contrario di quella ipofisaria (16); è influenzata dalle variazioni della glicemia materna (17) e il tasso di secrezione aumenta all'aumentare del tessuto placentare.
- Lattogeno placentare (hPL): strutturalmente molto simile a prolattina e GH, ha attività principalmente lattogenica. Secreto soprattutto nel circolo materno, agisce attraverso IGF-I, inducendo aumento della secrezione insulinica, che stimola la lipolisi, aumenta gli acidi grassi liberi e inibisce la gluconeogenesi (18). Questi effetti sommati agli aumentati livelli di glucocorticoidi, estrogeni e progesterone alterano il metabolismo del glucosio, provocando insulino-resistenza. Anche l'insulinasi prodotta dalla placenta può aumentare il fabbisogno di insulina, cosicché le pazienti affette da una condizione prediabetica sviluppano spesso forme manifeste di malattia diabetica.
- ACTH: secreto nel circolo materno, ne aumenta i livelli circolanti, stimolando un aumento della cortisolemia che resiste al test di soppressione con desametasone (19). In gravidanza si ha quindi uno stato di relativo ipercortisolismo, con concentrazioni di ACTH normali-alte, dovute alla presenza di un *feed-back* positivo anziché negativo fra glucocorticoidi e secrezione placentare di ACTH e CRH (20). L'aumento degli ormoni surrenalici può essere la causa delle strie cutanee rosate conosciute come smagliature e può contribuire all'edema.
- Tireotropina corionica (hCT): simile al TSH ipofisario.
- Inibina e activina: l'inibina contribuisce alla soppressione delle gonadotropine ipofisarie materne durante la gravidanza e agisce anche sulla secrezione di GnRH e hCG placentare.
- IGF-I e IGF-II.
- SP1 (*Pregnancy-specific β 1-glycoprotein*): ha effetti immuno-soppressivi.
- PAPP-A (*Pregnancy-Associated Plasma Protein-A*): ha ruolo immuno-soppressivo. È ridotta in caso di aborto precoce e può essere usata come *screening* per la sindrome di Down nel primo trimestre di gravidanza, anche se progesterone e hCG restano i migliori marcatori per predire l'esito di una gravidanza negli stadi precoci (21).
- PP5 (*Placental Protein 5*): ha attività antitrombinica e antiplasminica, inibendo la coagulazione al sito di impianto (22).

La **decidua** produce le seguenti sostanze.

- PRL (*cf. cap 2ff*): di struttura e proprietà uguali a quella ipofisaria, ma indipendente dal controllo dopaminergico e non influenzata dalla somministrazione di bromocriptina. Serve a regolare il flusso di liquidi ed elettroliti attraverso le membrane fetali, riducendo la permeabilità in direzione feto-madre. La PRL circolante nel feto è invece prodotta dall'ipofisi fetale, così come quella dosabile nella madre è prodotta nell'ipofisi materna in risposta agli estrogeni (23).
- IGFBP-1.
- PAEP (*Progesteron-Associated Endometrial Protein*): si ritiene abbia proprietà immuno-soppressive.
- Cortisolo: agisce di concerto con hCG e progesterone secreti dal feto per sopprimere la risposta immunitaria materna e conferire al feto il privilegio immunologico (24).

Il **feto** produce dal sacco vitellino, dal tratto gastro-intestinale e dal fegato l' α -fetoproteina, rilevabile nel liquido amniotico e nel sangue materno, che agisce come osmo-regolatore per aiutare ad aggiustare il volume intravascolare fetale (25) e ha funzioni immuno-regolatorie (25, 26). È elevata in associazione a difetti del tubo neurale (27) e ridotta in caso di feto affetto da sindrome di Down (28). Il feto è dotato inoltre del proprio sistema endocrino, che è uno dei primi sistemi a svilupparsi: inizialmente si basa su precursori materni o placentari, maturando via via la propria indipendenza.

Tabella 9.1.1
Ormoni proteici della gravidanza divisi per sede di produzione

Feto	Alfa-fetoproteina	
Placenta	<i>Hypothalamic-like</i> (cito-trofoblasto)	<ul style="list-style-type: none"> • GnRH • CRH • TRH • GHRH • Somatostatina
	<i>Pituitary-like</i> (sincizio-trofoblasto)	<ul style="list-style-type: none"> • hCG • hGH • ACTH • hPL • hCT • Ossitocina
	Fattori di crescita	<ul style="list-style-type: none"> • Inibina • Activina • IGF-I • IGF-II
	Altre proteine	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pregnancy specific β1-glycoprotein</i> • PAPP-A
Madre	Deciduali	<ul style="list-style-type: none"> • Prolattina • IGFBP-1 • PP14
	Corpo luteo	<ul style="list-style-type: none"> • Relaxina

Bibliografia

1. Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, et al. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 1978, 132: 629-34.
2. Al-Timimi A, Fox H. Immunohistochemical localization of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, growth hormone, adrenocorticotrophic hormone and prolactin in the human placenta. *Placenta* 1986, 7: 163-72.
3. Nygren KG, Johansson ED, Wide L. Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 116: 916-22.
4. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, et al. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992, 57: 456-7.
5. Yen SS. Endocrine-metabolic adaptations in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, Eds. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991: pp 947.
6. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, et al. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974, 94: 1192-6.
7. Barnea ER, Kaplan M. Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69: 215-7.
8. Clifton VL, Read MA, Leitch IM, et al. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 666-9.
9. Ruth V, Hallman M, Laatikainen T. Corticotropin-releasing hormone and cortisol in cord plasma in relation to gestational age, labor, and fetal distress. *Am J Perinatol* 1993, 10: 115-8.
10. Taliadouros GS, Canfield RE, Nisula BC. Thyroid-stimulating activity of chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, 47: 855-60.
11. Barnea ER, Kaplan M. Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69: 215-7.
12. Jones SA, Brooks AN, Challis JR. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 825-30.
13. Nisula BC, Ketelslegers JM. Thyroid-stimulating activity and chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 1974, 54: 494-9.
14. Seron-Ferre M, Lawrence CC, Jaffe RB. Role of hCG in the regulation of the fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, 46: 834-7.
15. Huhtaniemi IT, Korenbrot CC, Jaffe RB. HCG binding and stimulation of testosterone biosynthesis in the human fetal testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 963-7.
16. Eriksson L, Frankenne F, Eden S, et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy—lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol* 1989, 96: 949-53.
17. Hauguel-de Mouzon S, Leturque A, Alsat E, et al. Developmental expression of *Glut1* glucose transporter and *c-fos* genes in human placental cells. *Placenta* 1994, 15: 35-46.
18. Handwerker S, Brar A. Placental lactogen, placental growth hormone, and decidual prolactin. *Semin Reprod Endocrinol* 1992, 10: 106.
19. Nolten WE, Rueckert PA. Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 139: 492-8.
20. Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, et al. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85: 5244-8.
21. Dumps I, Meisser A, Pons D, et al. Accuracy of single measurements of pregnancy-associated plasma protein-A, human chorionic gonadotropin and progesterone in the diagnosis of early pregnancy failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 100: 174-80.
22. Salem HT, Seppala M, Chard T. The effect of thrombin on serum placental protein 5 (PP5): is PP5 the naturally occurring antithrombin III of the human placenta? *Placenta* 1981, 2: 205-9.
23. Handwerker S, Brar A. Placental lactogen, placental growth hormone, and decidual prolactin. *Semin Reprod Endocrinol* 1992, 10: 106.
24. Murphy BE. Cortisol and cortisone in human fetal development. *J Steroid Biochem* 1979, 11: 509-13.
25. Habib ZA. Maternal serum alpha-feto-protein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynaecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977, 61 Suppl: 1-92.
26. Murgita RA, Tomasi TB Jr. Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein on the primary and secondary antibody response. *J Exp Med* 1975, 141: 269-86.
27. Ferguson-Smith MA, Rawlinson HA, May HM, et al. Avoidance of anencephalic and spina bifida births by maternal serum-alpha-fetoprotein screening. *Lancet* 1978, 1: 1330-3.
28. Wald N, Cuckle H. AFP and age screening for Down syndrome. *Am J Med Genet* 1988, 31: 197-209.
29. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN, Eds. *Pathology of the human placenta*. Springer, New York 5th edition, 2006.
30. Strauss JF, Barbieri RL, Eds. *Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 5th edition, 2004.

Principali patologie endocrino-metaboliche in gravidanza

IPOFISI

Modificazioni durante la gravidanza fisiologica

L'ipofisi anteriore durante la gravidanza subisce un incremento di volume di 2-3 volte che si ritiene secondario alla stimolazione estrogenica, principalmente attribuibile all'iperplasia/ipertrofia delle cellule lattotrope, mentre le altre cellule secernenti diminuiscono o rimangono invariate. In linea con queste variazioni, in corso di gravidanza i livelli di PRL aumentano, mentre quelli di GH diminuiscono e quelli di TSH restano invariati. I livelli di ACTH aumentano con il procedere della gravidanza, CRH aumenta a causa della secrezione placentare, ma alterazioni anche delle proteine di trasporto impediscono che ciò si traduca in un'aumentata attività biologica. I livelli materni di AVP restano bassi nel corso della gravidanza e non sembrano avere un ruolo di rilievo. L'ossitocina è bassa e non varia molto durante la gravidanza fino al picco di secrezione al momento del parto.

Patologie ipofisarie

Prolattinoma. L'assetto ormonale della gravidanza può causare un significativo aumento di volume dei macroprolattinomi, cosa molto più rara nei microadenomi (tab 9.1.2) (1).

Tabella 9.1.2
Effetti della gravidanza sui prolattinomi

Tipo	Trattamento pregresso	N	Aumento di volume sintomatico *
Micro	Bromocriptina	376	5 (1.3%)
Macro	Bromocriptina	86	20 (23.3%)
Macro	NCH o RT	71	2 (2.8%)

(*) che ha richiesto intervento chirurgico o dopamino-agonisti

Acromegalia. L'infertilità è comune nelle donne con acromegalia come risultato della frequente concomitante iperprolattinemia o dell'effetto massa. La secrezione autonoma di GH nell'acromegalia persiste nel corso della gravidanza in parallelo alla secrezione della variante placentare di GH (2). La diagnosi di acromegalia in corso di gravidanza è resa difficoltosa dal fatto che i normali dosaggi non distinguono i due tipi di GH, materno e placentare, mentre i valori di IGF-I aumentano nella seconda metà della gravidanza sia in gravidanze normali sia nelle acromegaliche. In letteratura è riportato che la gravidanza accentua la condizione di acromegalia preesistente in circa il 17% dei casi (3).

Sindrome di Sheehan. È una necrosi ischemica ipofisaria che si verifica entro alcune ore dal parto (4), secondaria a ipotensione e shock dopo emorragia ostetrica. Le conseguenze dipendono dall'entità della necrosi. Va sospettata dopo un'emorragia ostetrica se insorgono ipotensione e tachicardia persistenti nonostante un adeguato compenso della perdita ematica. Inoltre si ha mancata lattazione e si può verificare ipoglicemia. Vanno quindi dosati ACTH, cortisolo, PRL e FT₄. Nelle forme più lievi la diagnosi può essere molto ritardata.

Tabella 9.1.3
Sintomi e segni della sindrome di Sheehan (11)

Forma acuta	Ipotensione Tachicardia Ipoglicemia Profonda astenia
Forma cronica	Lieve cefalea Astenia Amenorrea persistente Cute secca Calo della libido Intolleranza al freddo
In entrambe le forme	Mancata montata latte Ridotta ricrescita pilifera Nausea e vomito

Ipfosite linfocitaria. Patologia autoimmune che si manifesta con massiva infiltrazione linfocitaria e distruzione del parenchima ipofisario che si verifica durante la gravidanza o nel periodo post-parto. Si manifesta con segni e sintomi di ipopituitarismo. Spesso l'*imaging* non è in grado di distinguere chiaramente da una neoplasia.

TIROIDE

Modificazioni durante la gravidanza fisiologica

La tiroide aumenta lievemente di dimensioni per aumento della vascolarizzazione ed iperplasia, tuttavia non si arriva di solito ad un vero gozzo. T_4 e T_3 totali aumentano, ma aumenta anche la TBG, così che non si arriva ad ipertiroidismo e la madre resta eutiroidea. Parte di T_4 e T_3 può passare la placenta, ma non il TSH.

Patologie tiroidee

Ipertiroidismo. Si riscontra nello 0.2% delle gravidanze, dovuto in circa il 95% dei casi a morbo di Graves (5). L'ipertiroidismo autoimmune spesso migliora in corso di gravidanza, probabilmente grazie alle modificazioni dell'assetto immunitario che permettono la tolleranza del "corpo estraneo" fetale (5, 6). Di contro, l'esacerbazione post-parto della malattia di Graves può essere in parte dovuta alla perdita di tale immuno-soppressione. L'ipertiroidismo non trattato porta importanti conseguenze sulla morbilità sia materna sia fetale, con aumentato rischio di scompenso cardiaco congestizio materno, pre-eclampsia, parto prematuro, basso peso fetale e mortalità perinatale (7, 8). L'ipertiroidismo può essere difficile da riconoscere, a causa dello stato ipermetabolico della gravidanza: la conferma si ha solo dal dosaggio di TSH, FT_4 e FT_3 .

Le tionamidi vengono escrete nel latte materno in piccole dosi che non hanno finora dimostrato di compromettere la funzione tiroidea fetale o lo sviluppo intellettuale (6). È preferibile assumere il farmaco dopo la poppata in dosi refratte (9). I livelli di ormoni tiroidei materni vanno monitorati frequentemente per facilitare la titolazione della posologia del farmaco. Non è necessario monitorare la funzionalità tiroidea fetale se lo sviluppo fetale procede normalmente e se la madre non assume più di 20 mg/die di metimazolo o di 450 mg/die di propiltiouracile.

Ipotiroidismo. Si verifica nel 2.5% delle gravidanze (10). L'incidenza è maggiore nelle donne affette da diabete tipo 1 con complicanze microvascolari (11). L'ipotiroidismo aumenta il rischio di aborto spontaneo, malformazioni congenite, pre-eclampsia, ipertensione gravidica, distacco di placenta, parto prematuro, basso peso alla nascita e natimortalità (12). Il trattamento ormonale sostitutivo riduce ma non elimina tali rischi (12). La fase iniziale dello sviluppo cerebrale fetale avviene quando la fonte principale di ormone tiroideo è la tiroide della madre, pertanto l'ipotiroidismo materno nella prima metà della gestazione si associa a difetti neurologici irreversibili nel nascituro (12, 13). Il trattamento sostitutivo va pertanto iniziato il più precocemente possibile. Circa il 75-80% delle donne già in trattamento con L-tiroxina prima della gestazione richiede un incremento delle dosi durante la gestazione (14), a causa dell'aumentato *turn-over* gravidico di T_4 o a causa della contemporanea assunzione di supplementi vitaminici o minerali che ne ostacolano l'assorbimento intestinale. Il TSH va monitorato ad ogni trimestre.

Tiroidite subacuta post-partum. Si verifica nel 5-7% circa delle donne normali (15), ma fino al 25% se coesiste diabete mellito tipo 1 (16) ed è associata con altre malattie autoimmuni. Il *rebound* dopo il parto dell'attività immunitaria dopo il periodo di immuno-tolleranza tipico della gravidanza porta a distruzione acuta autoimmune della tiroide (17). La tiroidite *post-partum* è caratterizzata dalla presenza di Ab anti-TPO. Ha andamento bifasico con ipertiroidismo seguito da ipotiroidismo. Si manifesta di solito dopo 1-6 mesi dal parto, ma la fase di ipertiroidismo può essere asintomatica (15). Anche la fase di ipotiroidismo può passare inosservata o venire confusa con una depressione post-parto. L'ipotiroidismo si risolve spontaneamente in circa l'80% dei casi, ma persiste nel 20%. Fattori predittivi di persistenza dell'ipotiroidismo sono l'alto titolo di Ab anti-TPO e la gravità dell'ipotiroidismo (15). Poiché la patologia è evolutiva, nella fase di ipertiroidismo la scintigrafia con radioiodio (da eseguire solo se la paziente non sta allattando) è in grado di distinguere la tiroidite dal morbo di Graves. In molti casi la positività degli Ab anti-TPO persiste nel tempo (18), ponendo il soggetto ad alto rischio di un futuro ipotiroidismo permanente. Pertanto, è indicato eseguire periodici controlli della funzionalità tiroidea. La frequenza di recidiva della tiroidite post-parto nelle gravidanze successive è del 70% circa.

Noduli tiroidei e carcinoma tiroideo. L'incidenza di patologia nodulare tiroidea non aumenta con la parità (19). Il rischio di neoplasia in un nodulo isolato è del 10% circa, ma aumenta drasticamente se c'è anamnesi positiva per precedente irradiazione della testa e del collo. L'effetto della gravidanza sulla storia naturale del carcinoma tiroideo è controverso: alcuni autori negano qualunque effetto (20), altri per i noduli che si sviluppano in corso di gestazione descrivono un aumentato rischio di malignità e un andamento più aggressivo, attribuito all'effetto tireotropico dell'hCG (21).

SURRENI

Modificazioni durante la gravidanza fisiologica

I livelli plasmatici di steroidi surrenalici aumentano con l'avanzare della gravidanza, principalmente a causa dell'aumento della proteina legante il cortisolo. C'è un lieve incremento del cortisolo libero urinario e plasmatico, che non porta a ipercortisolismo manifesto. Renina e angiotensina aumentano durante la gravidanza, causando aumento anche di angiotensina II e aldosterone.

DIABETE

Modificazioni metaboliche durante la gravidanza fisiologica

La gravidanza si associa a profonde alterazioni del metabolismo materno. La relazione materno-fetale risparmia il glucosio per il feto e forza i tessuti materni ad usare le altre fonti di energia. Il segno distintivo di tale modificazione dell'assetto metabolico è l'insulino-resistenza, della quale sono considerati principali responsabili estrogeni, progesterone, glucocorticoidi e hPL e GH placentari. Rispetto allo stato non gravidico, si osserva una maggiore secrezione insulinica in risposta al carico di glucosio ed una maggiore soppressione del glucagone. Le β -cellule vanno incontro ad ipertrofia e iperplasia. La maggior secrezione insulinica è dovuta alla resistenza insulinica indotta da hPL. Tali alterazioni ormonali fanno sì che le pazienti affette da una condizione prediabetica sviluppino spesso forme manifeste di malattia diabetica.

Bibliografia

1. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999, 44: 1121.
2. Beckers A, Stevenaert A, Foidart J-M, et al. Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71: 725-31.
3. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy outcome in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 727-31.
4. Ozbey N, Inanc S, Aral F, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994, 30: 826-9.
5. Molitch ME. Pituitary, thyroid, adrenal and parathyroid disorders. In: Barron WM, Lindheimer MD, eds. *Medical disorders during pregnancy*. Chicago, Mosby-Year Book, 1991.
6. Burrow G. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993, 14: 194-202.
7. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997, 40: 45-64.
8. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994, 84: 946-9.
9. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2354-9.
10. Klein R, Haddow J, Faix J, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991, 35: 41-6.
11. Soler NG, Nicholson H. Diabetes and thyroid disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979, 54: 318-21.
12. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2349-53.
13. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, del Rey FE. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 3975-87.
14. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990, 323: 91-6.
15. Terry AJ, Hague WM. Postpartum thyroiditis. *Sem Perinatol* 1998, 22: 497-502.
16. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with Type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993, 118: 419-23.
17. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of child-bearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001, 22: 605-30.
18. Premawardhana LD, Lazarus JH, Adams H, Parkes AB. Abnormalities of thyroid function and morphology 7-10 years after postpartum thyroid dysfunction [PPTD]. *J Endocrinol Invest* 1996, 19: 74.
19. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993, 3: 7-9.
20. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994, 120: 1191-3.
21. Kobayashi K, Tanaka Y, Ishiguro S, Mori T. Rapidly growing thyroid carcinoma during pregnancy. *J Surg Oncol* 1994, 55: 61-4.

Allattamento: adattamenti endocrini

La **lattogenesi** si divide in due fasi (1):

- la fase 1 inizia a metà gestazione, quando alcuni dei geni che codificano per le proteine del latte vengono espressi per la prima volta;
- la fase 2 avviene all'incirca al momento del parto ed è caratterizzata da un aumento dell'espressione delle proteine del latte, dalla formazione di giunzioni strette fra la cellule dell'epitelio mammario e dall'espulsione di lipidi e micelle di caseina nel lume ghiandolare (2).

La **prolattina** promuove la fase 1 della lattogenesi ed è necessaria per la fase 2 e per il mantenimento della lattazione. L'uso di dopamino-agonisti, come bromocriptina e cabergolina, abbassa i livelli di PRL, prevenendo la fase 2 della lattazione e sopprimendo la produzione di latte (3, 4).

I livelli di PRL aumentano dopo il parto e la **suzione** ne causa un ulteriore innalzamento, che inizia entro 10 minuti e raggiunge un picco dopo 30-60 minuti (5). Tuttavia, entro 1-2 mesi dal parto i livelli medi di PRL calano, ma la suzione continua a indurre una transitoria elevazione (6). Sembra quindi che il livello persistentemente elevato di PRL del primissimo periodo dopo il parto sia importante per l'inizio della lattazione, ma che, una volta iniziata, questa possa essere mantenuta con una minore elevazione pulsatile. Tuttavia un ulteriore abbassamento dei livelli di PRL usando dopamino-agonisti causa la cessazione della lattazione (7). La suzione del capezzolo induce impulsi nervosi afferenti che causano il rilascio dalla neuroipofisi di **ossitocina** (8), che provoca la contrazione delle cellule mio-epiteliali della ghiandola mammaria e quindi l'espulsione del latte (9).

Il **progesterone**, principalmente prodotto dalla placenta durante la gestazione, è assolutamente necessario per la fase 1 della lattogenesi, mentre ne ostacola la fase 2: è infatti il suo brusco calo al parto che dà il via alla produzione di latte (10). Il calo avviene però solo dopo l'espulsione della placenta, causando così un ritardo di circa 2-4 giorni nell'avvio della lattazione completa (11). L'espressione del recettore del progesterone è *down-regolata* nella parte terminale della gravidanza ed è assente durante la lattazione, accentuando così l'effetto del calo dei livelli di progesterone (12).

Come il progesterone anche l'**estradiolo** aumenta durante la gravidanza e poi crolla. La lattazione è un periodo di deficit estrogenico e in questo senso è simile al periodo post-menopausale. Uno dei maggiori problemi associati con il deficit estrogenico in menopausa è l'osteoporosi ed anche durante la lattazione si verifica un significativo riassorbimento osseo, facendo ipotizzare che la connessione fra estradiolo e riassorbimento osseo sia un adattamento per assicurare un adeguato apporto di calcio al neonato attraverso il latte (13).

Per quanto riguarda gli altri principali ormoni materni, i livelli di tiroxina sono più bassi nelle donne che allattano rispetto alle donne che non lo fanno (14) ed i livelli di cortisolo durante l'allattamento sono inferiori rispetto a quelli precedenti (15).

Bibliografia

1. Hartmann PE. Changes in the composition and yield of the mammary secretion of cows during the initiation of lactation. *J Endocrinol* 1973, 59: 231-47.
2. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001, 48: 35-52.
3. Flint DJ, Vernon RG. Effects of food restriction on the responses of the mammary gland and adipose tissue to prolactin and growth hormone in the lactating rat. *J Endocrinol* 1998, 156: 299-305.
4. Benedek-Jaszmann LJ, Sternthal V. Late suppression of lactation with bromocriptine. *Practitioner*. 1976, 216: 450-4.
5. Widstrom AM, Winberg J, Werner S, Hamberger B, Eneroth P, Uvnas-Moberg K. Suckling in lactating women sti-

- mulates the secretion of insulin and prolactin without concomitant effects on gastrin, growth hormone, calcitonin, vasopressin or catecholamines. Early Hum Dev 1984, 10: 115-22.*
6. Battin DA, Marrs RP, Fleiss PM, Mishell DR Jr. *Effect of suckling on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and estradiol during prolonged lactation. Obstet Gynecol 1985, 65: 785-8.*
 7. Kvist Poulsen H, Rasmussen P, Riber Petersen M, Moller Pedersen S. *Puerperal lactation inhibition with a novel 8 alpha-aminoergoline (CU 32-085). Gynecol Obstet Invest 1984, 17: 139-44.*
 8. Crowley WR, Armstrong WE. *Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. Endocr Rev 1992, 13: 33-65.*
 9. Gimpl G, Fahrenholz F. *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 2001, 81: 629-83.*
 10. Deis RP, Delouis C. *Lactogenesis induced by ovariectomy in pregnant rats and its regulation by oestrogen and progesterone. J Steroid Biochem 1983, 18: 687-90.*
 11. Martin RH, Glass MR, Chapman C, Wilson GD, Woods KL. *Human alpha-lactalbumin and hormonal factors in pregnancy and lactation. Clin Endocrinol (Oxf) 1980, 13: 223-30.*
 12. Haslam SZ, Shyamala G. *Progesterone receptors in normal mammary gland: receptor modulations in relation to differentiation. J Cell Biol 1980, 86: 730-7.*
 13. Kalkwarf HJ. *Hormonal and dietary regulation of changes in bone density during lactation and after weaning in women. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999, 4: 319-29.*
 14. Iwatani Y, Amino N, Tanizawa O, et al. *Decrease of free thyroxin in serum of lactating women. Clin Chem 1987, 33: 1217-9.*
 15. Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. *Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr 1999, 69: 299-307.*

9.b. Menopausa

Roberto Castello & Paolo Moghetti

Definizione

Il termine menopausa indica l'ultima mestruazione nella vita di una donna, che rappresenta l'unica data precisa nell'ambito di un complesso processo fisiologico legato al progressivo esaurimento della funzione ovarica (**climaterio**). Nella vita della donna questo processo si accompagna agli effetti dell'invecchiamento e ad importanti modificazioni socio-affettive. La menopausa spontanea può essere diagnosticata dopo 12 mesi di amenorrea non riferibile a cause patologiche. L'ultimo ciclo mestruale si può verificare in un ampio arco di tempo, in genere tra 40 e 58 anni, con una mediana intorno a 51 anni. Quando la cessazione del ciclo si verifica prima dei 40 anni, si parla di menopausa prematura (*cfr cap 15*).

Eziopatogenesi e Fisiopatologia

La menopausa è dovuta ad una ridotta secrezione degli ormoni ovarici, estrogeni e progesterone, causata dall'esaurimento del patrimonio follicolare ovarico. La menopausa può anche essere indotta da chemioterapia, radioterapia o chirurgia.

In genere la menopausa è preceduta da un periodo caratterizzato da irregolarità mestruali, spesso con anovulazione, in cui sono riconoscibili progressive modificazioni ormonali. Questo periodo di **transizione climaterica** inizia in genere dopo i 45 anni, con una mediana intorno a 47.5 anni, e può durare diversi anni (di solito 4-5). Nella donna con precedenti cicli regolari, tre mesi consecutivi di amenorrea o una lunghezza media del ciclo superiore a 42 giorni sono predittori di menopausa imminente.

Sono state usate diverse modalità per descrivere gli eventi che precedono e seguono la scomparsa del ciclo mestruale. Il modello proposto dallo *Stages of Reproductive Aging Workshop* del 2001 suddivide schematicamente la vita riproduttiva fisiologica della donna in tre fasi:

- periodo riproduttivo, caratterizzato da cicli regolari;
- periodo di transizione menopausale, definito anche come perimenopausa, caratterizzato da cicli di lunghezza variabile ed elevati valori di FSH;
- post-menopausa, che inizia con l'ultimo ciclo mestruale e termina con la fine della vita.

L'età della menopausa appare condizionata da fattori genetici ed ambientali. La frequente ricorrenza familiare suggerisce l'importanza dei fattori genetici. Fra i fattori ambientali, il fumo ed un basso livello socioeconomico sono associati con età più precoce della menopausa, il consumo di alcolici con età più tardiva. Altri fattori associati con l'età della menopausa sono l'etnia, l'età del menarca, la parità, l'indice di massa corporea.

Manifestazioni cliniche

Alle modificazioni endocrine che accompagnano la menopausa sono state attribuite varie manifestazioni cliniche, ma la prevalenza di queste varia enormemente nei diversi studi. È stato osservato che la **percezione e la descrizione dei sintomi variano in rapporto alla lingua ed al contesto culturale**. Inoltre, il climaterio si accompagna al processo di invecchiamento e solo poche manifestazioni cliniche appaiono chiaramente e direttamente associate con il periodo perimenopausale.

I **disturbi vasomotori** (presenti in oltre il 50% dei casi) si manifestano come “vampate” di calore, di solito riferite al tronco e con irradiazione al collo e al volto, associate a ipersudorazione, soprattutto notturna, palpitazioni e ansietà. Questi disturbi durano da pochi secondi a diversi minuti e possono variare notevolmente per frequenza e severità. Spesso appaiono scatenati da stimoli ambientali, cibi caldi o bevande, fattori emotivi. Per alcune donne questi episodi interferiscono pesantemente con la normale attività quotidiana e con il sonno, tanto da richiedere l'intervento medico. La loro patogenesi non è ancora pienamente chiarita. È stato proposto che i ridotti livelli di estrogeni determinino una ridotta concentrazione di endorfine a livello ipotalamico, con aumento della liberazione di serotonina e noradrenalina. Questi neurotrasmettitori scatenerebbero un'inappropriata perdita di calore, abbassando il *set-point* a livello del nucleo termoregolatorio. I disturbi vasomotori si risolvono per la maggior parte entro pochi mesi, ma in circa il 25% dei casi persistono sino ai 60 anni di età.

I **disturbi urogenitali** (lamentati da circa un terzo delle donne) si manifestano con secchezza vaginale, prurito, dispareunia, disuria e incontinenza urinaria da stress. Questi disturbi sono una diretta conseguenza della riduzione delle concentrazioni degli steroidi sessuali (in particolare degli estrogeni). Le strutture che derivano dal seno urogenitale (parte inferiore della vagina, vulva, uretra) sono infatti estrogeno-dipendenti e la diminuzione di questi ormoni provoca riduzione dello spessore della mucosa, delle secrezioni e del flusso ematico vaginale e una modificazione del pH del fluido vaginale, da acido a neutro, conseguenza della riduzione del contenuto cellulare in glicogeno e della formazione di acido lattico ad opera dei lattobacilli. Questi fenomeni rendono la mucosa meno elastica e più suscettibile a microtraumatismi ed infezioni.

Alla menopausa sono stati associati altri sintomi, in particolare **disturbi psico-cognitivi** quali ansietà, depressione, modificazioni dell'umore, disturbi del sonno, modificazioni cognitive. Alcuni di questi disturbi sono verosimilmente secondari ai disturbi vasomotori e urogenitali, altri appaiono legati ad altre cause ancora mal definite. Va ricordata ancora la difficoltà di distinguere a tal proposito tra i segni clinici associati specificamente con la menopausa e quelli associati con l'invecchiamento, anche perchè pochi studi hanno utilizzato metodi standardizzati e riproducibili, tenendo conto dei numerosi possibili fattori confondenti (età, farmaci, patologie concomitanti). In particolare, ancora non è chiaro se la malattia di Alzheimer, che colpisce maggiormente il sesso femminile, abbia o meno un nesso con le modificazioni endocrine della menopausa.

Modificazioni metaboliche

Le modificazioni ormonali che accompagnano il periodo perimenopausale influenzano sensibilmente il metabolismo calcio-fosforico e lipidico.

Il fenomeno metabolico più eclatante associato alla carenza di estrogeni è quello dell'**osteoporosi post-menopausale**. La perdita minerale ossea inizia già nella fase precedente la menopausa, si accentua subito dopo la cessazione dei flussi mestruali ed interessa soprattutto l'osso trabecolare. I segmenti scheletrici più colpiti (che vanno più frequentemente incontro a fratture) sono corpi vertebrali, testa del femore, metafisi distali di radio ed ulna, coste. La patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale è legata ad una serie di alterazioni che interessano varie funzioni che regolano l'omeostasi calcica, alcune legate direttamente alla carenza estrogenica (maggiore reclutamento degli osteoclasti, ridotta vita degli osteoblasti, aumentata produzione di citochine proinfiammatorie nell'osso con aumento del riassorbimento osseo), altre all'invecchiamento in sé (minore assorbimento intestinale di calcio a causa dei ridotti livelli di vitamina D e dei suoi recettori intestinali).

Dopo la menopausa la donna perde la relativa protezione dal **rischio cardiovascolare** che ha nei confronti del maschio in età più giovane. L'origine di questo fenomeno non è ancora chiara, ma è stato ipotizzato che possano esservi coinvolte le modificazioni ormonali che caratterizzano il climaterio. In questa fase si osserva un rapido aumento del **colesterolo LDL**, mentre il colesterolo HDL non mostra rilevanti modificazioni. Un altro fenomeno che accompagna la menopausa e che ha una assai verosimile base endocrina è la modificazione nella distribuzione del grasso, con **aumento dell'adiposità centrale**, noto fattore di rischio per la patologia cardiovascolare. In modelli sperimentali, gli estrogeni esercitano anche effetti diretti vasodilatanti e antiaggreganti, potenzialmente protettivi nei confronti dell'aterosclerosi. Il ruolo della terapia sostitutiva estroprogestinica nella protezione dal rischio cardiovascolare resta comunque assai controverso.

Modificazioni ormonali

Nel corso del climaterio si verifica una serie di progressive modificazioni endocrine. Il *marker* più precoce dell'invecchiamento ovarico è la riduzione dei livelli di inibina B (*cfr cap 2g*), secreta dalle cellule della granulosa dei piccoli follicoli antrali e preantrali. Ad essa seguono la riduzione dell'inibina A (*cfr cap 2g*) e del progesterone (*cfr cap 2b*), mentre la secrezione basale di estradiolo (*cfr cap 2a*) è preservata e addirittura moderatamente aumentata negli stadi precoci di invecchiamento ovarico. L'estradiolo si riduce infatti solo nel corso dell'ultimo anno prima della menopausa. Le modificazioni della secrezione ovarica si riflettono nell'aumento dei livelli di FSH (*cfr cap 2e*), inizialmente rilevabile solo nella fase follicolare precoce. Nelle fasi successive del ciclo la riduzione del *feed-back* dell'inibina è infatti controbilanciata dal persistente *feed-back* negativo da parte dell'estradiolo ed i livelli di FSH non si modificano. In una fase più avanzata del climaterio, anche in presenza di cicli mestruali regolari, i livelli di FSH risultano invece più elevati in ogni fase del ciclo rispetto a quanto si osserva nella donna giovane, mentre quelli dell'LH restano più a lungo nella norma.

Dopo la menopausa si osserva un chiaro aumento delle gonadotropine e in particolare dell'FSH, che supera stabilmente le 40 UI/L. In questa fase anche i livelli degli androgeni si riducono.

Bibliografia

- Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001, 4: 267-72.
- Taffe JR, Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 2002, 9: 32-40.
- Santoro N, Chervenak JL. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004, 33: 627-36.
- Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008, 371: 760-70.
- Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology (Oxf)* 2008, 47 Suppl 4: iv2-8.
- Prentice RL, Anderson GL. The women's health initiative: lessons learned. *Annu Rev Public Health* 2008, 29: 131-50.

10. Disturbi del ciclo mestruale

Piernicola Garofalo

Fabrizio Di Giovanni

Ginecologo Accreditato USL 6, Palermo

Consulente Endocrinologia Ginecologica Ass. per la ricerca Piera Cutino Onlus, Palermo

Sanguinamenti inappropriati per quantità e ritmo

Definizioni

Il ciclo mestruale comincia con il primo giorno di mestruazione e termina con l'inizio del successivo flusso. Mediamente il ciclo dura 28 giorni, ma possono esserci delle variazioni fisiologiche.

Amenorrea è l'assenza del ciclo:

- **primaria** se a 16 anni non è comparso il menarca;
- **secondaria** se, dopo il menarca o in età fertile avanzata, il flusso mestruale è assente per un periodo superiore a tre mesi.

Variazioni del ritmo:

- **oligomenorrea:** intervallo tra i cicli > 35 giorni;
- **polimenorrea:** intervallo tra i cicli < 25 giorni;
- **menorragia:** flusso mestruale di durata maggiore rispetto alla norma della paziente;
- **metrorragia:** sanguinamento di quantità discreta/abbondante comparso nel periodo intermestruale;
- **menometrorragia:** sanguinamento abbondante comparso nel periodo mestruale e protrattosi nel periodo intermestruale
- **spotting:** sanguinamento di lieve entità del periodo intermestruale.

Variazioni della quantità:

- **ipermenorrea:** sanguinamento mestruale di entità maggiore rispetto alla norma (> 80 mL).

Eziopatogenesi

I sanguinamenti uterini anormali possono essere presenti in ogni periodo della vita della donna, ma sono più frequenti nei primi anni dopo la pubertà, fase nella quale è frequente rilevare cicli fortemente oligomenorroidici o anche talvolta flussi polimenorroidici come segno della non completa maturazione dell'asse ipofiso-ovarico. Tale periodo in media può durare 12-24 mesi ed abitualmente non richiede interventi diagnostico-terapeutici specifici.

Anche in fase periclimaterica è frequente osservare irregolarità quali-quantitative del flusso mestruale, secondarie alla perdita del normale ciclo di reclutamento e maturazione dei follicoli ovarici. In tale periodo la desquamazione dell'endometrio perde la normale ciclicità e si verifica dapprima un relativo accorciamento del ciclo, cui si accompagna la comparsa di flussi più abbondanti che possono assumere le caratteristiche della menometrorragia franca e ripetuta.

Diagnostica

- Anamnesi: familiare, fisiologica, patologica
- Esame obiettivo:
 - o generale: con valutazione puberale, BMI, indice Ferriman e Gallway (in caso di irsutismo) (*cf. cap 12*)

- o ginecologico (se possibile): con Pap-test
- Di laboratorio:
 - o I livello: FSH, LH (*cfr cap 2e*), E₂ (*cfr cap 2a*), PRL (*cfr cap 2f*), TSH, emocromo
 - o II livello: Testosterone (*cfr cap 2d*), 17OHP (*cfr cap 2c*), Progesterone (*cfr cap 2b*), DHEA-S, SHBG, Cortisolemia
- Strumentale:
 - o I livello: ecografia pelvica
 - o II livello:
 - colposcopia (tab 10.1);
 - isteroscopia (tab 10.1);
 - esame della cavità uterina (tab 10.1).

Tabella 10.1
Diagnosi differenziale dei sanguinamenti uterini anomali

<p>Gravidanza e condizioni correlate</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Abruptio placentae</i> • Gravidanza ectopica • Abortività • Placenta previa • Patologia trofoblastica 	<p>Patologie sistemiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soppressione ipotalamica (stress, perdita di peso, eccessiva attività fisica) • Adenoma ipofisario od iperprolattinemia. • S. della policistosi ovarica (<i>cfr cap 11</i>) • Iperplasia del surrene (<i>cfr cap 4</i>) e sindrome di Cushing • Discrasie ematiche, comprese leucemia e trombocitopenia • Coagulopatie • Patologie epatiche • Patologie renali • Patologie tiroidee 	<p>Patologie dell'apparato genitale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni: cerviciti, endometriti, metriti, salpingiti • Patologie benigne: adenomiosi, miomatosi, polipi cervicali ed endometriali • displasia della cervice, iperplasia endometriale • Patologie maligne: carcinomi della cervice, carcinomi endometriali, tumori ovarici (<i>cfr cap 17a</i>) secernenti, sarcomi uterini • Traumi: corpi estranei, lacerazioni, abuso sessuale
<p>Farmaci e cause iatrogene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radio-, chemio-terapia per neoplasie • Anticoagulanti • Antipsicotici • Corticosteroidi • Integratori e fito-terapici: ginseng, ginko, soia • Terapia ormonale sostitutiva • Dispositivi intrauterini • Contraccettivi orali • Inibitori selettivi del <i>reuptake</i> della serotonina • SERM • Terapia sostitutiva tiroidea 		<p>Sanguinamenti uterini disfunzionali (diagnosi di esclusione)</p>

Dismenorrea

Definizione

Dolore pelvico associato alla mestruazione, che necessita di trattamento o comunque in grado di alterare il normale svolgimento delle attività quotidiane della donna.

Epidemiologia

La prevalenza della dismenorrea è di circa il 70% nelle adolescenti; tra queste, il 15% sperimenta sintomi gravi.

Tende a ridursi con gli anni, la parità e l'uso di contraccettivi orali.

Fattori di rischio

Nulliparità, giovane età, flussi abbondanti, fumo di sigaretta, depressione e ansietà.

Eziopatogenesi

Si distinguono due forme.

- **Dismenorrea primaria:** dolore periodico associato ai cicli ovulatori, senza alterazioni dimostrabili a carico dell'apparato riproduttivo. Il dolore abitualmente inizia il giorno precedente la comparsa del flusso e dura 1-3 giorni. Deriva dalle contrazioni e dall'ischemia dell'utero, probabilmente mediate dalle prostaglandine prodotte dall'endometrio secretivo; pertanto, la dismenorrea primaria **è sempre associata ai cicli ovulatori**. Fattori predisponenti possono essere: la presenza di un orifizio uterino di diametro ridotto, la retroversione uterina, la mancanza di esercizio fisico e l'ansia nei riguardi delle mestruazioni. Questo disturbo, comune ad oltre il 10% delle adolescenti, inizia, in genere, durante l'adolescenza e tende a diminuire con l'età e dopo una gravidanza (dilatazione del canale cervicale).
- **Secondaria:** dolore periodico coincidente con il flusso mestruale, non necessariamente correlato ai cicli ovulatori, in **presenza di alterazioni dell'apparato genitale**. Cause di dismenorrea secondaria:
 - o stenosi del canale cervicale
 - o malformazioni dell'apparato genitale
 - o endometriosi
 - o malattia infiammatoria pelvica (PID)
 - o fibromi uterini e polipi dell'endometrio
 - o neoformazioni ovariche
 - o varicocele pelvico
 - o sinechie
 - o utilizzo di dispositivi intrauterini (IUD)

Contesto clinico

Il dolore, abitualmente localizzato ai quadranti inferiori dell'addome, è, in genere, crampiforme o di tipo colico, ma può anche presentarsi come un dolore sordo e costante, che si irradia alla schiena o alle gambe. Il dolore può iniziare prima o contemporaneamente alle mestruazioni, tende a raggiungere l'acme dopo 24 h e, in genere, recede entro il secondo giorno del flusso. A volte sono espulsi frammenti di endometrio (dismenorrea membranosa) o coaguli. Sono frequenti cefalea, nausea, stipsi o diarrea e pollachiuria, sporadicamente vomito.

È frequentemente associato con sintomi della sindrome premestruale (*vedi oltre*), che possono persistere per tutto o parte del periodo mestruale.

Diagnostica

- Anamnesi: epoca di comparsa del dolore, intensità e durata, relazione con il flusso mestruale
- Diagnosi differenziale con altre patologie causa di dolore cronico
- Esame obiettivo generale e ginecologico (ove possibile)

- Ecografia pelvica
- II livello:
 - o dosaggio CA-125 (sospetto di endometriosi)
 - o isteroscopia
 - o laparoscopia esplorativa

Diagnosi differenziale delle patologie con dolore pelvico acuto e cronico

- **Apparato genitale:** dismenorrea primaria o secondaria, malattia infiammatoria pelvica (PID), malformazioni ostruttive, gravidanza ectopica, torsione di formazioni annessiali, sindrome premestruale (*vedi oltre*), patologia eteroplastica degli annessi (*cf. cap 17a*).
- **Apparato urinario:** cistiti, cistopieliti, stenosi delle vie urinarie.
- **Apparato digerente:** appendicopatie, sindrome del colon irritabile, gastriti e gastroenteriti, litiasi della colecisti, malattie infiammatorie croniche intestinali.
- **Altre cause:** cause psicogene (incluse le violenze sessuali), disordini del comportamento alimentare, desiderio di attirare l'attenzione dei genitori, desiderio di contraccezione, aderenze post-chirurgiche, traumatismi.

Sindrome premestruale (SPM)

Epidemiologia

Colpisce le donne di tutte le età a partire dai venti anni, con cicli ovulatori, si presenta durante la fase luteale del ciclo ed abitualmente recede entro 2-3 giorni dall'inizio della mestruazione; inoltre è frequentemente associata alla dismenorrea (*vedi sopra*). La sintomatologia può peggiorare ed essere riconosciuta anche a distanza di dieci anni dall'esordio.

Fino all'80% delle donne in età fertile sperimenta sintomi riconducibili ad una forma lieve di SPM.

Solo il 3-8% di esse presenta i sintomi tipici della sindrome.

Sembrano non essere rilevanti lo stato socio-economico, culturale o fattori etnici.

Fattori di rischio

- età fra 35 e i 45 anni
- storia personale o familiare di disturbi dell'umore
- pregressi abusi o violenze domestiche

Eziopatogenesi

Sembra essere correlata alle fluttuazioni degli estrogeni e del progesterone, che possono determinare una momentanea ritenzione di sali e liquidi e determinare parzialmente la sintomatologia. Si ipotizza, inoltre, un'alterazione del metabolismo del progesterone e dei suoi derivati (la sindrome si evidenzia soltanto durante i cicli ovulatori) od una alterazione della secrezione e del catabolismo di alcuni neuromediatori (serotonina, GABA).

Sintomatologia

È caratterizzata dalla comparsa di una sintomatologia non specifica, ma consistente in una accentuazione, di grado variabile e soggettiva, delle normali "sensazioni" che la donna avverte nel periodo precedente la mestruazione. Tale accentuazione, nelle forme più gravi, può essere fortemente invalidante e condizionare la vita sociale dell'individuo ed i suoi rapporti con il mondo esterno.

- Irritabilità e variabilità dell'umore

- Aggressività
- Depressione, riduzione della *libido*
- Difficoltà di concentrazione
- Alterazioni della percezione
- Astenia
- Alterazioni del ritmo sonno/veglia
- Mastodinia
- Edema e sensazione soggettiva di gonfiore
- Cefalea, fotofobia, disturbi della visione
- Disturbi dell'appetito
- Disturbi dell'alvo (diarrea o stitichezza)
- Dolori pelvici e muscolari
- Alterazioni della sensibilità
- Acne e seborrea
- Riacutizzarsi di asma e rinite

Diagnosi

Non esiste una diagnostica specifica, ma essa è volta principalmente ad escludere altre cause organiche o psichiche.

Non esistono test di laboratorio in grado di diagnosticare la sindrome premestruale. La diagnosi è basata essenzialmente sulla ciclicità e sulla coincidenza d'insorgenza della sintomatologia con il periodo premestruale, dopo avere escluso le altre possibili cause anche concomitanti. Esistono dei criteri valutativi clinici, a punteggio, basati sulla presenza di alcuni sintomi: il DSM-IV e l'UCSD.

Esistono poi delle scale cliniche di rilievo soggettivo della sintomatologia, che sono di qualche aiuto specie nella valutazione della risposta al trattamento consigliato: il COPE, il PAF ed il MDQ.

Diagnosi differenziale

Depressione, disturbi d'ansia, attacchi di panico, disturbo affettivo bipolare, disordini della personalità.

Sindrome da affaticamento cronico, abuso d'alcol o di sostanze.

Anemia, ipotiroidismo, iperprolattinemia.

Insufficienza luteinica

Definizione

Condizione caratterizzata dall'insufficiente produzione di progesterone (di non facile e certa diagnosi).

Cenni fisiopatologici

Il ciclo ovarico viene suddiviso in due fasi:

- prima fase, follicolare o estrogenica;
- seconda fase, luteinica, o progestinica.

L'ovulazione separa le due fasi e molte donne possono riconoscere soggettivamente il momento dell'ovulazione in base ad alcuni segni: presenza nei giorni precedenti di muco cervicale filante e trasparente, algie ai quadranti addominali inferiori in corrispondenza dell'ovulazione ed aumento della temperatura basale legato alla secrezione del progesterone.

La fase luteinica ha una durata media di 12-16 giorni: si parla di fase luteinica corta o insufficienza luteinica quando la sua durata è inferiore ai 10-11 giorni ed è caratterizzata generalmente, da una scarsa o ridotta produzione di progesterone.

Presentazione clinica

- Cicli brevi (21-24 giorni)
- Flussi di entità variabile
- Edemi
- Cefalea
- Variazioni del tono dell'umore
- Mastodinia

Molti sintomi sono comuni con la sindrome premestruale (*vedi sopra*).

L'insufficienza luteinica di solito è appannaggio della fase fertile tardiva (quarta e quinta decade di vita).

Diagnosi

- Misurazione della temperatura basale (*cf* cap 19a)
- Valutazione del progesterone (*cf* cap 2b) in 18° giornata (vn > 4 ng/mL)
- Valutazione ecografica dell'aspetto endometriale
- Biopsia dell'endometrio: eseguita tardivamente nella fase luteinica (10-12 giorni dopo l'ovulazione) serve a valutare l'aspetto qualitativo dell'ovulazione. Un ritardo nella maturazione endometriale > 2 giorni (in confronto con l'inizio del ciclo mestruale successivo) indica un'inadeguata fase luteinica (insufficienza luteinica, difetto della fase luteinica) in cui la produzione o l'azione del progesterone sono inadeguate. Per fare questa diagnosi si deve verificare un ritardo perdurante almeno per 2 cicli.

Bibliografia

- Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008, 90: 2269-80.
- Casablanca Y. Management of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008, 35: 219-34.
- Clayton AH. Symptoms related to the menstrual cycle: diagnosis, prevalence, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2008 14: 13-21.
- Sanfilippo J, Erb T. Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 2008 51: 257-67.
- Garofalo P, Di Giovanni F, Gullo D, Fiorino R. L'endometriosi. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2007, 5 Suppl 1.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008 371: 1200-10.
- McGarry KA, Tong IL. *The 5-minute consult. Clinical Companion to women's health.* 2007 by Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldman MB, Hatch MC. *Women & Health.* 2000 by Academic Press
- Ranke MB. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.* 2003 by Karger.

11. Sindrome dell'ovaio policistico

Roberto Castello & Paolo Moghetti

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una condizione clinica complessa, caratterizzata da un quadro anatomo-patologico (ovaie ingrandite e micropolicistiche) e clinico (alterazioni endocrine con iperandrogenismo, disordini del ciclo mestruale con infertilità, frequente presenza di obesità e alterazioni metaboliche), che ha importanti implicazioni estetiche, riproduttive e metaboliche sulla salute della donna.

I criteri diagnostici sono ancora oggetto di controversia e questo condiziona l'espressione fenotipica attribuita alla sindrome e la stima della sua prevalenza. È opportuno ricordare le tre definizioni principali.

- Criteri NIH/NICHD (1990) prevedono la presenza di tutti i seguenti elementi:
 1. iperandrogenismo clinico e/o biochimico;
 2. oligo-anovulazione;
 3. esclusione di altri disordini che causano ovaie policistiche (altre cause di iperandrogenismo, come il deficit della 21-idrossilasi, *cfr cap 4*, o la sindrome di Cushing, iperprolattinemia, disordini funzionali tiroidei).
- Criteri di Rotterdam - ESHRE/ASRM (2003) prevedono la presenza di almeno due dei seguenti 3 criteri, sempre dopo esclusione di altri disordini che possono causare la sindrome:
 1. oligo-anovulazione;
 2. iperandrogenismo clinico e/o biochimico;
 3. ovaie policistiche all'ecografia.
- Criteri *Androgen Excess Society* (2006):
 1. presenza obbligatoria di iperandrogenismo (clinico e/o biochimico), sempre in assenza di cause secondarie di PCOS;
 2. presenza di alterazioni funzionali e/o morfologiche ovariche:
 - oligo-anovulazione;
 - ovaie policistiche all'ecografia.

L'accertamento della presenza di iperandrogenismo poggia su valutazioni che nella pratica clinica soffrono di serie limitazioni (*cfr cap 24d*).

L'oligo-anovulazione non può essere esclusa dalla presenza di cicli regolari.

La diagnosi ecografica su cui poggiano le definizioni di Rotterdam e dell'AES richiede il rispetto di criteri stringenti che spesso non sono quelli adoperati nella pratica clinica.

Questi problemi contribuiscono a confondere i limiti fra PCOS e altre condizioni simili.

La presenza di cisti ovariche non è una condizione necessaria per effettuare la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico e, viceversa, la presenza di microcisti ovariche (ovaio policistico) non necessariamente implica la presenza di una sindrome dell'ovaio policistico: l'ovaio policistico e la sindrome dell'ovaio policistico sono due termini che vanno tenuti chiaramente distinti.

Dati clinici

Prevalenza/Incidenza

La prevalenza stimata, con i limiti sopra ricordati, è del 6-8%. È quindi il disordine ormonale più comune nelle donne in età riproduttiva e rappresenta la causa più frequente di infertilità legata ad anovulatorietà cronica.

Eziopatogenesi

Anche questo aspetto è ancora oggetto di discussione. La PCOS è probabilmente il risultato finale comune di meccanismi patogenetici differenti che generano un **circolo vizioso**, anche se non è ancora chiaro quale ne sia l'eziologia. A prescindere dall'evento iniziale, si realizza una condizione di **iperandrogenismo** ovarico cui può contribuire una iperproduzione di androgeni anche da parte del surrene. La stimolazione ovarica da parte dell'LH è aumentata sia per un aumento della secrezione di questo ormone che per una iper-risposta ovarica allo stimolo, cui può contribuire il frequente **eccesso di insulina** che appare fungere da amplificatore per questo stimolo. L'insulina riduce anche i livelli di SHBG e quindi contribuisce all'iperandrogenismo anche attraverso un aumento della quota libera di androgeni. L'insulino-resistenza che sottende l'aumento dei livelli di insulina gioca probabilmente un ruolo chiave nella patogenesi delle frequenti anomalie metaboliche di queste pazienti. L'**obesità** è un aspetto presente solo nel 50% dei casi, ma l'eccesso di grasso viscerale viene oggi considerato un aspetto assai rilevante, sia in termini di patogenesi che di espressione clinica della sindrome.

L'aspetto morfologico dell'**ovaio micropolicistico**, spesso presente, appare legato all'arresto della maturazione follicolare, che rende anche conto dei disturbi della fertilità. I meccanismi alla base di questo fenomeno restano poco chiari.

Alcuni studi indicano che sia la presenza di **pubarca prematuro** che il **basso peso alla nascita** sono da considerare possibili fattori di rischio per lo sviluppo di PCOS.

Contesto clinico

Il quadro clinico è assai eterogeneo e in molti casi non vi è una piena espressione della sindrome. Le diverse manifestazioni tendono inoltre a caratterizzare in modo differente le diverse fasi della vita di queste pazienti: i disturbi endocrini sono prevalenti in giovane età e tendono poi spesso ad attenuarsi, mentre quelli metabolici diventano via via più importanti con il progredire del tempo, fino a divenire predominanti dopo la menopausa.

I disturbi clinici più frequenti costituiscono la classica triade.

- Irregolarità mestruali (nel 66-75% dei casi): compaiono tipicamente già in età puberale e presentano spesso un'accentuazione nel tempo fino a sfociare nell'amenorrea; in circa il 25% dei casi sono presenti sanguinamenti disfunzionali; altri aspetti riproduttivi comuni sono infertilità e aborto spontaneo ricorrente.
- Iperandrogenismo clinico (in circa il 60% dei casi): soprattutto irsutismo, ma anche seborrea (legata alla produzione sovralfisiologica di sebo da parte delle ghiandole sebacee, iperstimolate dalle elevate concentrazioni di androgeni), acne, alopecia androgenetica.
- Obesità (40-60% dei casi): è spesso associata ad un quadro clinico più severo sia in termini metabolici che endocrini.

Talora è anche presente *acanthosis nigricans* (ipertrofia del derma con iperpigmentazione, soprattutto in regione nucale e ascellare).

I disturbi metabolici più frequenti sono:

- ridotta tolleranza glucidica o diabete mellito tipo 2;
- dislipidemia (aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL, spesso lieve ipercolesterolemia);

- difetti fibrinolitici con iperfibrinogenemia;
- ipertensione arteriosa.

Le alterazioni metaboliche sono assai più comuni nei soggetti obesi e vengono considerate potenziale causa di un aumentato rischio cardiovascolare delle donne affette da PCOS. Le evidenze di questo aumento sono tuttavia basate solo su elementi surrogati e non vi sono ancora prove definitive in tal senso. Va tenuto presente che le alterazioni metaboliche sono spesso sfumate nelle giovani donne e si fanno evidenti solo dopo la menopausa. Per tal motivo vengono spesso a lungo sottovalutate ed è ancora dibattuto se sia opportuno o meno un loro trattamento precoce.

Esiste infine un aumentato rischio di **cancro endometriale**, legato al cronico eccesso relativo di estrogeni conseguente allo stato di anovulazione.

Anatomia patologica

L'ovaio policistico è tipicamente ingrandito e con un aumentato spessore corticale. A livello sottocapsulare sono presenti numerose microcisti ovariche, di diametro variabile (2-9 mm), con iperplasia delle cellule tecali. Le microcisti non sono altro che follicoli antrali, bloccati nel loro stadio di sviluppo e che non sono andati incontro ad atresia. Occasionalmente possono essere presenti corpi lutei o corpi albicanti, a testimoniare la possibilità di cicli ovulatori.

Esami di base e test dinamici

L'unico parametro biochimico rilevante per la diagnosi di PCOS è il riscontro di un aumento degli **androgeni** e in particolare del testosterone libero. Le problematiche insite in questo dosaggio (*cf* cap 24d), in particolare alle basse concentrazioni dell'ormone presenti nella donna, limitano tuttavia l'utilità pratica di questo dato. Varie società scientifiche raccomandano in ogni caso di non utilizzare, per la sua assoluta inaccuratezza, il dosaggio diretto con metodi *routinari* del testosterone libero, suggerendo di ricorrere eventualmente alla stima di questo dato attraverso le concentrazioni di testosterone totale e di SHBG. Collegandosi al sito dell'*International Society for the Study of the Aging Male* (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) è possibile ricavare da questi dati la misura del testosterone libero fornita dalla formula di Vermeulen, che è quella utilizzata in genere a questo scopo. Anche il dosaggio di altri androgeni, in particolare dell'androstenedione, può essere di utilità quando il dato clinico dell'iperandrogenismo è sfumato.

Con i criteri attuali il dosaggio delle gonadotropine (*cf* cap 2e) non viene considerato un elemento utile per la diagnosi, anche se spesso in queste donne vi è un aumento relativo di LH rispetto ad FSH.

I parametri metabolici non sono utili a scopo diagnostico, ma sono importanti nell'inquadramento complessivo della paziente con PCOS. A tal fine si raccomanda un dosaggio di colesterolo totale e HDL e dei trigliceridi e una valutazione della tolleranza ai carboidrati con OGTT. Va tenuto presente che la sola glicemia a digiuno spesso non permette di cogliere le alterazioni iniziali di questa sfera.

Un test discusso è quello con GnRH (*cf* cap 18b), che spesso documenta in queste pazienti una iper-risposta del 17-idrossi-progesterone. Questa anomalia sembra però riguardare solo un sottogruppo di queste pazienti. In ogni caso il test non viene raccomandato per la diagnosi di PCOS. Vanno infine ricordate le indagini necessarie a **escludere le forme secondarie**: è bene includere a tal fine nella routine 17-idrossi-progesterone basale (*cf* cap 2c) (con eventuale ACTH-test, *cf* cap 18a, se i valori basali risultassero sospetti per un deficit tardivo della 21-idrossilasi, *cf* cap 4), PRL (*cf* cap 2f) e TSH.

Esami strumentali

L'unico esame strumentale necessario è l'ecografia ovarica, possibilmente transvaginale. Per una diagnosi corretta è importante applicare a tale valutazione i criteri formulati nella *Consensus* di Rotterdam (*vedi oltre*), che sono quelli richiesti dalle attuali definizioni di PCOS. Va comunque tenuto presente che anche su questi criteri vi è discussione.

Criteri Diagnostici

I criteri oggi maggiormente utilizzati sono quelli di Rotterdam - ESHRE/ASRM (2003): presenza di almeno due dei seguenti 3 criteri, dopo esclusione di altri disordini che possono causare la sindrome:

- oligo-anovulazione;
- iperandrogenismo clinico e/o biochimico;
- ovaie policistiche all'ecografia (≥ 12 follicoli, \varnothing 2-9 mm, in ciascun ovaio e/o volume ovarico > 10 mL).

Bibliografia

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935, 29: 181-91.
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell, Boston 1992: 377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19: 41-7.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4237-45.
- Porter MB. Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound. *Semin Reprod Med* 2008, 26: 241-51.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997, 18: 774-800.
- Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007, 18: 266-72.
- Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 270-80.
- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A Prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2434-8.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 2745-9.
- Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2-6.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352: 1223-36.

12. Iperandrogenismi e irsutismo

Roberto Castello & Paolo Moghetti

Dati clinici

Definizione ed epidemiologia

L'iperandrogenismo è la più comune patologia endocrina femminile, con prevalenza tra il 5-10% nella popolazione generale di donne in età fertile (1). Tipiche manifestazioni cliniche sono irsutismo (spesso usato quale segno patognomonico di iperandrogenismo), acne, seborrea, alopecia androgenica e virilizzazione, che ne è il quadro clinico più estremo. Possono essere o meno accompagnate da manifestazioni di anovulazione (oligo-amenorrea) o sanguinamenti uterini disfunzionali.

Eziopatogenesi

Varie sono le possibili cause (tab 12.1): la grande maggioranza delle donne con segni di iperandrogenismo risulta affetta da PCOS (2-5).

Tabella 12.1
Cause di iperandrogenismo e loro frequenza

Patologia		Frequenza
Sindrome dell'ovaio policistico (<i>cf</i> cap 11)		80%
Irsutismo idiopatico		15%
Surrenaliche	Iperplasia surrenalica congenita a insorgenza tardiva (<i>cf</i> cap 4)	1-5%
	Deficit di 3 β -idrossisteroide-deidrogenasi (<i>cf</i> cap 4)	
	Sindrome di Cushing	
	Tumori surrenalici androgeno-secerntenti	
	Resistenza ai glucocorticoidi e altre rare alterazioni del metabolismo degli steroidi	
Ovariche	Difetti della steroidogenesi ovarica	
	Tumori ovarici androgeno-secerntenti (<i>cf</i> cap 17a): t. a cellule di Leydig, t. cistici benigni, t. a cellule steroidee, t. a cellule ilari	
	Ipertricosi, luteoma	
Ipofisarie	Acromegalia	
	Iperprolattinemia	
Tiroidee	Ipertiroidismo	
	Ipotiroidismo	
Sindromi iperinsulinemiche e stati di insulino-resistenza	Insulinoma	
	Diabete lipoatrofico, leprecaunismo, s. di Rabson Mendenhall	
	Insulino-resistenza tipo B con iperandrogenismo	
	Diabete mellito tipo 2 e obesità	
Iatrogene	Androgeni esogeni, anticonvulsivanti	

Diagnosi

Per arrivare alla diagnosi clinica di iperandrogenismo e delle sue cause sono necessari un'attenta raccolta anamnestica, un accurato esame clinico, alcuni esami di laboratorio e di *imaging*.

Valutazione clinica

All'anamnesi vanno valutate modalità di insorgenza e di progressione:

- insorgenza perimenarcale: cause verosimilmente benigne (PCOS, irsutismo idiopatico o deficit di 21-idrossilasi);
- a distanza dal menarca: sospettare una causa maligna, che si manifesta con una rapida progressione clinica, a differenza delle forme benigne.

Indagare la storia mestruale.

Escludere: uso di sostanze con effetto androgeno o di irritanti cutanei, galattorrea e disfunzioni tiroidee.

All'esame obiettivo è necessario verificare con attenzione la presenza di irsutismo, seborrea, acne, alopecia ed, eventualmente, virilizzazione.

Valutazione laboratoristica

Nell'inquadramento dell'eziologia di un iperandrogenismo clinico risultano utili alcuni dosaggi.

- Prolattina (*cf* cap 2f): il dosaggio andrebbe eseguito in tutte le pazienti con anovulazione. Un singolo dosaggio elevato non è dirimente, a causa dell'andamento pulsatile e circadiano della secrezione; è più accurato il risultato in corso di infusione di fisiologica. Il dosaggio deve essere eseguito in fase follicolare. In caso di valori elevati è necessario escludere la presenza di macroprolattina (*cf* cap 24f).
- Funzionalità tiroidea: il dosaggio del solo TSH permette uno *screening* iniziale di eventuali patologie tiroidee.
- Cortisolemia e cortisolemia: per escludere la sindrome di Cushing. In presenza di elementi di sospetto è di particolare utilità il test di soppressione con desametasone *overnight*, per la sua praticità ed efficacia.
- GH e IGF-I: in presenza di un sospetto di acromegalia, va eseguito test di soppressione del GH con carico orale di glucosio e dosaggio di IGF-I.
- Testosterone (*cf* cap 2d): il dosaggio del testosterone nella donna pone notevoli difficoltà al laboratorio, poichè i livelli sono molto bassi. È bene affidarsi a metodi ad alta sensibilità ed a laboratori di riconosciuta affidabilità (6). Nessuno dei metodi automatici è accettabile per la determinazione del testosterone nelle donne e pertanto la loro imprecisione ed inaccuratezza ne precludono l'uso. Il prelievo va eseguito in fase follicolare precoce o dopo un periodo di 2 mesi di amenorrea. Il dosaggio del testosterone permette di escludere la presenza di un tumore androgeno-secerne. A porre tale sospetto è il quadro clinico (modalità di insorgenza e progressione dei segni clinici), mentre i livelli di testosterone sierico sono di solito > 300 ng/dL (o almeno due volte superiori al limite di normalità), anche se si possono trovare sovrapposizioni fra i livelli di testosterone riscontrati in presenza di neoplasie e quelli dosabili in casi gravi di PCOS od ipertecosi (7). Il testosterone libero correla meglio del testosterone totale con il quadro clinico. Il *free androgen index* (FAI) può essere usato come stima del testosterone libero, ma è fortemente dipendente dall'accuratezza e sensibilità dei metodi per la determinazione del testosterone totale e SHBG, che sono i parametri da cui viene calcolato.
- 17-OH-progesterone (*cf* cap 2c): è secreto normalmente dal corpo luteo, quindi non

bisogna dosarlo in fase luteinica. Il riscontro di valori > 200 ng/dL è sospetto per deficit di 21-idrossilasi (*cfr cap 4*) (8). La conferma della diagnosi si ottiene con il test di stimolazione con ACTH (*cfr cap 18a*).

- DHEA-S (*cfr cap 2d*): livelli nella norma escludono l'origine surrenalica della produzione di androgeni; è elevato in caso di iperplasia surrenale congenita (*cfr cap 4*), sindrome di Cushing, iperprolattinemia cronica. Livelli > 700 µg/dL suggeriscono fortemente la presenza di una neoplasia surrenalica secernente, indipendentemente dai livelli di testosterone, ma livelli inferiori non escludono la possibilità di una neoplasia: una cospicua elevazione del DHEA-S, infatti, si riscontra solo in circa la metà delle pazienti con tumori virilizzanti surrenalici (7).
- DHEA e androstenedione (*cfr cap 2d*): il loro dosaggio può fornire informazioni aggiuntive a quelle ricavate da testosterone e DHEA-S.

Esami strumentali

Nel sospetto di policistosi e di eventuali patologie neoplastiche: ecografia pelvica per valutare l'aspetto delle ovaie.

Nel sospetto clinico e laboratoristico di un tumore: eseguire sia ecografia ovarica che TC surrenalica.

Nei casi dubbi, può essere utile il cateterismo delle vene surrenaliche.

Cenni su alcuni quadri

IRSUTISMO

Fisiologia del pelo

Negli esseri umani si distinguono tre tipi di pelo:

- *lanugo*: peluria che ricopre il feto;
- *vello*: pelo sottile, di solito non più lungo di 2 mm, scarsamente o non pigmentato, che ricopre le aree cutanee apparentemente prive di peli;
- *pelo terminale*: lungo, duro, pigmentato, si trova sia in aree non steroide-dipendenti (cuoio capelluto, ciglia e sopracciglia), che in aree dipendenti dagli steroidi sessuali. Tipici esempi di pelo terminale sono quelli a livello di ascelle, pube, torace, dorso, addome.

Densità dei follicoli piliferi sulla superficie corporea e velocità di crescita del pelo variano a seconda del gruppo etnico di appartenenza: gli asiatici hanno una minor densità di follicoli piliferi rispetto alla popolazione caucasica.

Il pelo ha un proprio ciclo vitale, suddivisibile nelle fasi:

- *anagen*, di crescita;
- *catagen*, fase stazionaria di progressivo rallentamento della crescita;
- *telogen*, fase finale di quiescenza dopo la quale avviene la caduta.

Gli androgeni sono importanti nel determinare sia il tipo, sia la distribuzione del pelo sulla superficie corporea, inducendo nelle aree ad essi sensibili la trasformazione irreversibile del vello in pelo terminale, fenomeno che accade normalmente alla pubertà. La sensibilità dei follicoli piliferi agli androgeni è diversa nelle diverse aree cutanee: ascelle e pube richiedono basse concentrazioni di androgeni per la trasformazione da vello a pelo terminale, altre aree

tipicamente maschili di pilificazione richiedono concentrazioni maggiori. Gli androgeni allungano la fase *anagen* dei peli corporei in maniera direttamente proporzionale alla loro concentrazione sierica, mentre accorciano l'*anagen* dei capelli. Anche altri ormoni, fra cui GH e ormoni tiroidei, influenzano la crescita dei peli (1).

Eziopatogenesi

Varie sono le possibili cause (tab 12.1): la grande maggioranza delle donne con segni di iperandrogenismo risulta affetta da PCOS (2-5).

Definizione

L'**irsutismo** è definito come eccessiva produzione di pelo terminale a distribuzione maschile. Si sviluppa quando i follicoli piliferi presenti in aree cutanee androgeno-sensibili iniziano a produrre pelo terminale al posto del vello normalmente presente in tali aree nella donna (9). L'irsutismo deve essere distinto dall'**ipertricosi**, che si definisce come eccessiva crescita di vello su tutta la superficie corporea, la cui presenza è influenzata soprattutto da fattori ereditari o indotta da fattori iatrogeni (fenitoina, diazossido, minoxidil, ciclosporina, glucocorticoidi), squilibri metabolici (anoressia nervosa) o irritazioni cutanee. L'irsutismo idiopatico è l'eccessiva presenza di pelo terminale a *pattern* maschile in presenza di normali livelli ematici di androgeni e regolari cicli ovulatori (10) e potrebbe essere secondario ad un'aumentata attività dell'enzima 5α -reduttasi a livello della cute o dei suoi annessi, aumentata sensibilità dei recettori degli androgeni o alterazioni nel metabolismo degli androgeni (10).

Epidemiologia

L'irsutismo colpisce il 2-10% delle donne fra 18 e 45 anni (4, 9, 11). Poiché il 70-80% delle donne con iperandrogenismo presenta irsutismo (10), questo è spesso usato come criterio clinico per la diagnosi di eccesso androgenico, assieme ad acne, alopecia androgenica e virilizzazione. L'irsutismo idiopatico è la seconda causa più frequente di iperandrogenismo dopo la PCOS e si riscontra in circa il 15% delle donne irsute (10).

Clinica

Molte donne che si lamentano di un eccesso di peli non soffrono in realtà di vero irsutismo: si può considerare nella norma la presenza di pochi peli terminali visibili sul volto, attorno alle areole mammarie, sulla parte inferiore del dorso e dell'addome, mentre è indice di iperandrogenismo la presenza di peli terminali sulla parte superiore del dorso, spalle e torace (1). Il metodo più diffuso di valutazione clinica nel sospetto di irsutismo è il punteggio di Ferriman-Gallwey (12,13). La versione modificata, attualmente la più utilizzata (fig 12.1 e tab 12.2), prevede la valutazione di 9 aree (labbro superiore, mento, torace, parte superiore e inferiore del dorso, addome superiore e inferiore, braccio, coscia), assegnando ad ognuna un punteggio da 0 (assente crescita) a 4 (estesa presenza). Gamba ed avambraccio sono esclusi dalla valutazione, poiché sono zone di scarsa sensibilità agli androgeni: la presenza di pelo terminale su queste due aree non concorre alla definizione di irsutismo, benché una donna possa lamentarsene. Nonostante sia il metodo più usato in clinica, ha molte limitazioni, fra le quali il fatto di essere un metodo soggettivo, semiquantitativo, con notevole variabilità inter-individuale e che non esiste ancora esplicito accordo sul valore da considerare patologico, anche in considerazione delle notevoli differenze etniche nella pilificazione corporea. In generale si considera quale *cut-off* un punteggio > 6 (14).

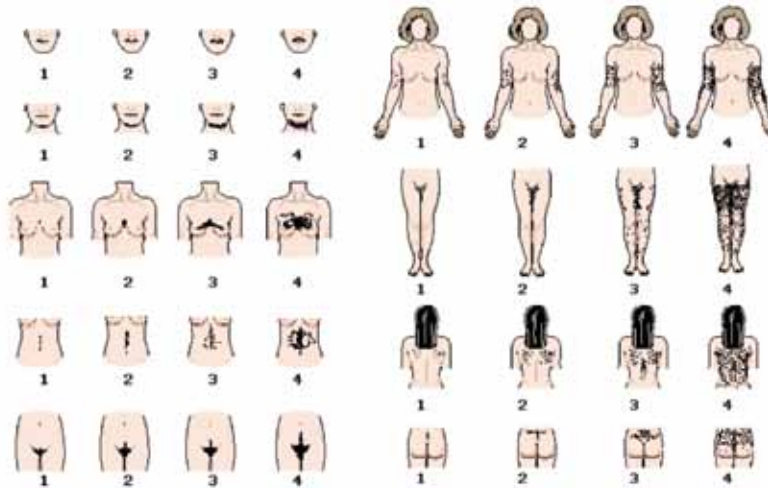


Figura 12.1
Punteggio di Ferriman e Gallwey

Tabella 12.2
Punteggio di Ferriman e Gallwey modificato (13)

Zona	Punteggio	Descrizione
Labbro superiore	1	Qualche pelo alle commessure labiali
	2	Piccoli baffi verso le commessure labiali
	3	Baffi a partenza dalle commessure, occupanti metà del labbro
	4	Baffi completi
Mento	1	Qualche pelo isolato
	2	Idem più qualche zona di peluria più concentrata
	3 e 4	Barba leggera o fitta
Petto	1	Qualche pelo periareolare
	2	Come il precedente più qualche pelo sulla linea mediana
	3	Fusione delle 2 zone con copertura di $\frac{3}{4}$ del petto
	4	Copertura completa
Parte superiore dorso	1	Peli isolati
	2	Peli isolati più numerosi
	3 e 4	Vello leggero o spesso
Parte inferiore dorso	1	Ciuffo sacrale di peli
	2	Idem con estensione laterale
	3	Estensione di $\frac{3}{4}$
	4	Copertura completa
Parte superiore addome	1	Qualche pelo sulla linea mediana
	2	Idem più marcato
	3 e 4	Vello parziale o totale
Parte inferiore addome	1	Qualche pelo sulla linea mediana
	2	Fila di peli sulla linea mediana
	3	Strisce di peli
	4	Pelosità a forma di triangolo inverso
Braccia	1	Peli sparsi per $< \frac{1}{4}$ della superficie
	2	Peli sparsi per $> \frac{1}{4}$ della superficie (ma non su tutta)
	3 e 4	Pelo su tutta la superficie (copertura leggera o fitta)
Coscia	1,2,3,4	Copertura completa della faccia dorsale: 1 e 2 leggera, 3 e 4 fitta

ALOPECIA ANDROGENICA

È la perdita di capelli mediata dagli androgeni, i quali riducono la durata dell'*anagen*, causando così il progressivo assottigliamento (miniaturizzazione) del follicolo pilifero fino alla caduta del pelo. Le aree più colpite sono le zone frontali e parietali. L'alopecia comporta ripercussioni psicologiche importanti nella donna. Benché riconosciuta come manifestazione di effetto androgenico, le donne con alopecia non mostrano in genere elevati livelli circolanti di androgeni, ma aumentata espressione della 5α -reduttasi e di recettori per gli androgeni. Sono inoltre ridotti i livelli di citocromo P450 necessario alla conversione degli androgeni in estrogeni. Non bisogna dimenticare che esistono altre cause di alopecia, quali infezioni, malattie autoimmuni, traumi, neoplasie. Per una classificazione clinica dell'entità del problema si utilizza la scala di Ludwig (fig 12.2)(15, 16).

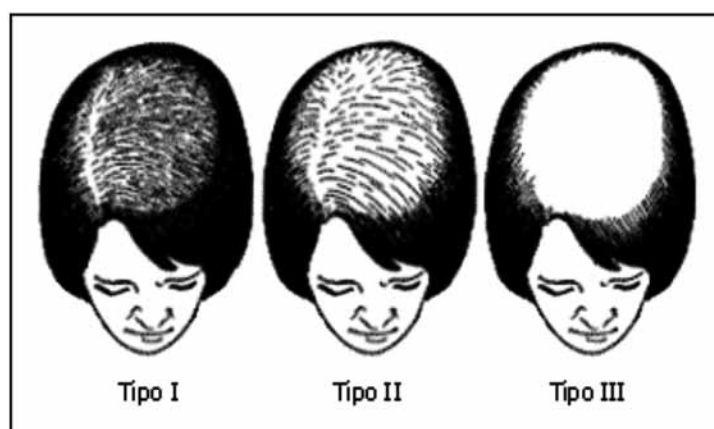


Figura 12.2
Scala di Ludwig per la classificazione della calvizie

VIRILIZZAZIONE

Manifestazione clinica rara, causata da livelli sierici di androgeni marcatamente elevati. Irsutismo ed acne sono invariabilmente presenti, associati ad alopecia ed a vari gradi di ipertrofia clitoridea (prodotto del diametro trasverso e sagittale del glande del clitoride $> 35 \text{ mm}^2$), approfondimento della voce, aumento delle masse muscolari, atrofia mammaria. Quasi sempre è presente amenorrea. In presenza di virilizzazione va sempre sospettata ed esclusa la presenza di una neoplasia androgeno-secrente (17).

SEBORREA E ACNE

Definizioni

La **seborrea** è la produzione sovra-fisiologica di secreto da parte delle ghiandole sebacee ed è un problema estetico, ma anche la base per altri problemi come l'acne *vulgaris*. L'**acne** è una patologia dell'unità pilo-sebacea (follicolo pilifero + ghiandola sebacea), che insorge in età adolescenziale e può protrarsi in età adulta. I follicoli sebacei compaiono alla pubertà per trasformazione dei follicoli vestigiali ad opera degli androgeni e sono localizzati soltanto su volto e parte superiore del tronco, sedi elettive dell'acne.

Epidemiologia

Il 30-40% della popolazione italiana di ambo i sessi tra 15 e 20 anni è colpito da acne moderata e circa il 3% da acne grave (18, 19).

Eziopatogenesi

È multifattoriale ed ancora non del tutto compresa: un'aumentata produzione di sebo, associata ad infezione batterica da *Propionibacterium acnes* ed infiammazione porta allo sviluppo delle lesioni dell'acne (comedoni, papule, pustole, noduli, cisti).

Gli ormoni sessuali svolgono un'azione di primo piano sulle ghiandole sebacee (18, 19):

- gli estrogeni inibiscono la sintesi dei lipidi, con una sensibilità individuale variabile;
- il progesterone possiede attività sebotrofica a dosi molto elevate;
- gli androgeni stimolano la proliferazione dei sebociti ed inducono l'aumento delle dimensioni delle ghiandole sebacee e della produzione di sebo.

Nei soggetti affetti da acne si può riscontrare un aumento degli androgeni rispetto agli estrogeni e l'acne può essere aggravata dalla somministrazione di testosterone, agenti anabolizzanti e corticosteroidi.

I fattori psicologici sono molto importanti: nell'adolescenza gli stimoli emozionali altererebbero l'equilibrio all'interno del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene e gonadi, con liberazione di ormoni attivi, capaci di stimolare la ghiandola sebacea.

Clinica

Le lesioni follicolari non flogistiche dell'acne volgare sono i comedoni, comunemente definiti punti neri quando sono aperti, o punti bianchi quando sono parzialmente aperti o chiusi. Le lesioni flogistiche derivano per lo più da comedoni chiusi preesistenti: papule e pustole sono superficiali, mentre pustole incassate, noduli e cisti sono lesioni più profonde. I vari tipi di lesione possono sovrapporsi e coesistere nello stesso individuo, anche se, qualche volta, una di esse predomina sulle altre (18, 19). Possono coinvolgere una superficie più o meno estesa ed i noduli possono essere particolarmente profondi, pur mostrandosi di piccole dimensioni in superficie. Le lesioni flogistiche più profonde possono spesso avere esiti cicatriziali, più raramente si formano dei cheloidi. Frequentemente gli esiti cicatriziali vanno incontro ad iperpigmentazione infiammatoria.

La gravità dell'acne si valuta con apposite scale di punteggio (18, 19).

La presenza di acne isolata non è sufficiente quale criterio di iperandrogenismo, ma l'associazione con irsutismo e/o irregolarità mestruali deve far sempre sorgere tale sospetto.

IPERTECOSI

Definizione

È un termine utilizzato per indicare un quadro anatomico-patologico caratterizzato dalla presenza di gruppi di cellule tecali luteinizzate distribuiti in tutto lo stroma ovarico (20). Alcuni autori includono tale quadro nella PCOS (*cfr cap 11*), sulla base del fatto che aspetti istologici di questo tipo possono essere talora riscontrati in donne con tale condizione. Altri autori utilizzano il termine solo per i quadri clinicamente eclatanti, che sono inusuali, e considerano ipertecosi e PCOS come due entità distinte.

Clinica e diagnosi

Il quadro clinico tipico è quello di un'intensa androgenizzazione (che può arrivare alla virilizzazione), con livelli di androgeni circolanti chiaramente elevati, ovaie ingrandite e di consistenza aumentata, in genere senza follicoli.

I livelli di LH (*cfr cap 2e*) tendono ad essere meno elevati rispetto a quanto si riscontra nella PCOS. In questi casi spesso è presente anche una severa insulino-resistenza con alterazioni metaboliche. In molti casi vi è obesità centrale e talora *acanthosis nigricans*. Questo quadro si può osservare anche in epoca post-menopausale e va differenziato dai tumori ovarici androgeno-secernenti (*cfr cap 17a*).

La diagnosi definitiva è anatomo-patologica.

Bibliografia

1. Yildiz BO. *Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20: 167-76.
2. Randall B, Barnes MD, et al. *Hyperandrogenism, hirsutism and polycystic ovary syndrome. 2003* <http://www.endotext.org/female/female6/femaleframe6.htm>
3. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. *A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. Clin Endocrinol (Oxf)* 1994, 41: 231-6.
4. Azziz R, Sanchez LA, et al. *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 453-62.
5. *The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. Fertil Steril* 2006, 86 (S4): 241-7.
6. Rossner W, Auchus RJ, et al. *Position statement: utility and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 405-13.
7. Stanczyk FZ. *Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006, 20: 177-91.
8. White PC, Speiser PW. *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev* 2000, 21: 245-91.
9. Rosenfield RL. *Hirsutism. N Engl J Med* 2005, 353: 2578-88.
10. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. *Idiopathic hirsutism. Endocr Rev* 2000, 21: 347-62.
11. Deplewski D, Rosenfield RL. *Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev* 2000, 21: 363-92.
12. Ferriman D, Gallwey JD. *Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab* 1961, 21: 1440-7.
13. Hatch R, Rosenfield RL, et al. *Hirsutism: implications, etiology and management. Am J Obstet Gynecol* 1981, 140: 815-30.
14. Azziz R. *The evaluation and management of hirsutism. Obst Gynecol* 2003, 101: 995-1007.
15. Rebora A. *Pathogenesis of androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 777-9.
16. Ludwig E. *Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol* 1977, 97: 247-54.
17. Marshburn PB, Carr BR. *Hirsutism and virilization. A systematic approach to benign and potentially serious causes. Postgrad Med* 1995, 97: 99-102.
18. Shaw JC. *Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. Am J Clin Dermatol* 2002, 3: 571-8.
19. James WD. *Acne. N Engl J Med* 2005, 352: 1463-72.
20. Culliner A, Shippel S. *Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary: a syndrome. J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1949, 56: 439-45.

13. Disfunzione erettile

Emmanuele A. Jannini & Andrea Lenzi

Introduzione

L'internista in generale e l'endocrinologo in particolare è chiamato, prima e più di qualsiasi altro specialista, a "utilizzare" il sintomo disfunzione erettile (DE) come:

- sintomo sentinella di altre patologie internistiche, endocrine e metaboliche che vengono diagnosticate proprio a partire da questo;
- per il *follow-up* di varie patologie (come il diabete, le cui complicanze sono ben monitorate utilizzando la funzione erettile);
- per migliorare la *compliance* del paziente a interventi medici difficili che richiedono una completa "presa in carico", che comprende anche la cura della sua salute sessuale.

Fisiologia dell'erezione e dell'eiaculazione

L'erezione è un fenomeno dinamico dovuto ai meccanismi locali di rilassamento della muscolatura liscia dei sinusoidi del corpo cavernoso. Tale rilassamento, aumentando il volume delle cavernule, richiama sangue al loro interno e contemporaneamente comprime i collettori venosi sulla tunica albuginea inestensibile: aumenta quindi l'afflusso di sangue e diminuisce l'efflusso.

Perché il meccanismo, che è un fenomeno squisitamente idraulico, funzioni, occorre che siano integre le vie nervose che lo innescano e lo mantengono. Queste sono di due tipi:

- discendenti dal SNC, responsabili dell'erezione "psicogena", indotta cioè dalla memoria, dalla fantasia e dai cinque sensi;
- locali (arco riflesso), che provocano l'erezione "tattile", dovuta alla stimolazione del glande.

Alle cellule endoteliali dei sinusoidi dei corpi cavernosi spetta il ruolo principale nell'indurre la vasodilatazione peniena, mediata dalle cellule muscolari lisce che tappezzano la parete dei sinusoidi. L'Acetilcolina (Ach), rilasciata dalle terminazioni nervose colinergiche, provoca rilasciamento della miocellula del corpo cavernoso, agendo direttamente sulla produzione dell'ossido nitrico (NO) da parte della cellula endoteliale e indirettamente inibendo il rilascio di noradrenalina (NA) (1). L'Ach, il VIP e la terminazione nervosa non-adrenergica e non-colinergica (NANC) attivano quindi le NO-sintetasi (NOS). L'NO, attraverso una guanil-ciclastasi solubile, converte il GTP in cGMP. L'aumento di questo è responsabile dell'apertura dei canali del K^+ e della conseguente iperpolarizzazione della membrana della cellula muscolare liscia. Contemporaneamente, l'inattivazione dei canali del Ca^{2+} riduce i livelli intracellulari di Ca^{2+} , provocando quindi miorilassamento. Anche il cAMP, indotto da VIP e prostaglandine, favorisce l'apertura dei canali del K^+ , pur non riuscendo a vicariare del tutto la via del cGMP, che risulta la principale. Il sistema NO-cGMP viene inattivato da un enzima idrolitico citoplasmatico, la fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE₅), localizzata nel corpo cavernoso (2).

Perché il meccanismo biochimico sia perfettamente funzionante, è necessaria la presenza del

testosterone (T), che stimola sia la produzione di NOS che di PDE₅. Per questo motivo la risposta clinica agli inibitori della PDE₅ è ridotta se non assente negli ipogonadici.

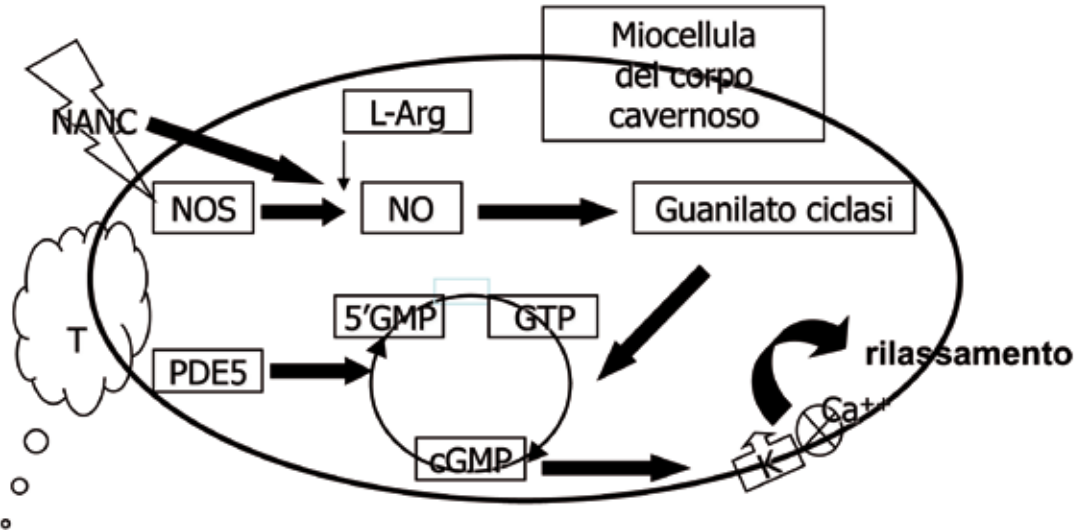


Figura 13.1.

NANC = meccanismo non-adrenergico non-colinergico.

Il meccanismo dell'erezione è, localmente, un meccanismo di mio-rilassamento.

In condizioni di salute sessuale emissione, eiaculazione e orgasmo funzionano in modo coordinato con l'interazione sia del simpatico toraco-lombare che del sistema nervoso somatico (3).

- L'**emissione** è la conseguenza della stimolazione meccanica dei genitali: un centro specifico tra T₁₂ ed L₂ attiva un arco riflesso parzialmente sotto il controllo volontario, mediato dalla stimolazione di fibre α -adrenergiche, che provoca la peristalsi di tutto il tratto endopelvico dell'albero eiaculatorio. La chiusura del collo vescicale è sotto il controllo α - e β -adrenergico; il rilasciamento dello sfintere interno e le contrazioni vescicali sono mediati dal parasimpatico.
- L'**eiaculazione** è dovuta alla stimolazione dei muscoli del pavimento pelvico, innervati dai nervi somatici spinali che provengono da S₂-S₄, attraverso il nervo pudendo. È caratterizzata da 2-3 contrazioni violente e da altrettante più deboli, ad intervalli di 0.8 secondi, avviene grazie all'elevata pressione del bolo seminale, alla contrazione ritmica di tutti i dotti e le ghiandole dell'albero seminale ed alle contrazioni cloniche della muscolatura scheletrica perineale.
- Il piacere orgasmico è legato alle prime energiche contrazioni cloniche. L'intensità dell'**orgasmo** è funzione di diverse variabili: il volume dell'eiaculato, il tempo di astinenza, la durata e l'intensità dell'eccitazione sessuale e lo stato mentale del soggetto.

Il SNC controlla con un meccanismo inibitorio tonico serotonergico l'intera risposta finale dell'atto sessuale.

Durante la **fase di risoluzione** nel maschio esiste il cosiddetto periodo refrattario, durante il quale non è normalmente capace di rientrare nella fase di eccitazione. Si sa che a noradrenalina ed endotelina è affidato un ruolo di mantenimento dello stato di flaccidità.

Patologia dell'erezione

Definizione di disfunzione erettile

La DE si definisce come la cronica impossibilità di avere o mantenere l'erezione in presenza di congrui stimoli erotici (4). Il termine impotenza è considerato spregiativo e obsoleto. Se si tratta solo di ridotto grado di turgidità, si utilizza il termine di "diminuzione della *vis*" (o impotenza subclinica).

Si distingue la DE:

- **primitiva** quando il soggetto non è mai stato in grado di penetrare;
- **secondaria** quando è conseguente a un'altra disfunzione sessuale (es. desiderio sessuale ipoattivo, turbe eiaculatorie, ecc);
- **assoluta** se indipendente da qualsiasi variabile;
- **relativa** quando si manifesta solo o preferibilmente in determinate situazioni o con particolari persone.

La DE si classifica, in base alla severità attraverso un breve test psicometrico, in **grave, moderata e lieve**.

Epidemiologia

I più importanti studi epidemiologici sulla DE sono stati il *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS)(5) e il *Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors* (6). La DE è un sintomo con una prevalenza del tutto età-dipendente (il che non significa che giovani e giovanissimi non ne siano affetti) e estremamente elevata (35-65% degli adulti > 50 anni), con un tasso medio globale del 52% e un incremento netto di 25-60/1000/anno.

È una condizione largamente non diagnosticata e non trattata, che incide pesantemente sulla qualità della vita. Può essere la prima presentazione di malattie tra le più diffuse e di comune osservazione da parte del medico, quali diabete mellito, patologia aterosclerotica e depressione.

Eziologia

Se l'erezione è un meccanismo psiconeuroendocrino che si esplica attraverso il letto vascolare penieno, i momenti etiologici non potranno che riguardare le dinamiche psico-relazionali che amministrano la risposta eccitatoria maschile, il sistema vascolare che porta e drena il sangue ai/dai corpi cavernosi, gli eccessi e i difetti ormonali, la conduzione nervosa e gli aspetti morfo-funzionali del pene stesso.

Il già citato MMAS evince quattro principali fattori di rischio: età (soprattutto se associata alla vita sedentaria), fumo (OR 1.97), alcol (> 600 mL/settimana), assunzione di farmaci erettolitici. I primi tre fattori tendono ad essere cause irreversibili.

Cause internistiche. Tutte le malattie sistemiche provocano DE, anche se sono ben poche le cause per le quali sia riscontrabile un diretto e univoco rapporto di causa-effetto. La DE è un sintomo multifattoriale, la cui patogenesi va interpretata considerando i fattori di rischio, sia fisici che psicologici, che si manifestano in quel sintomo in un determinato contesto. C'è quindi una componente psicologica sempre rappresentata.

Cause psicologiche e relazionali. Si distinguono quattro grandi capitoli (7):

- cause psichiatriche, sia per la malattia di base che per la sua terapia farmacologica;
- cause intrapsichiche (traumi, tabù, stress), che si manifestano con DE primitiva oppure esordio improvviso, evoluzione capricciosa, e relazione con situazioni o persone (8);
- cause relazionali, con DE relativa ad un particolare partner oppure ansia da prestazione;

- cause psiconeuroendocrine, in cui l'atto sessuale è vissuto come evento negativo (minaccia, stress). La fonte di stress può essere ambientale (familiare o lavorativa), capace di inibire specificamente il desiderio sessuale e/o la risposta eccitatoria maschile. A seguito dei primi fallimenti sessuali, vi è una tipica previsione di insuccesso, con l'atto sessuale vissuto non come gratificante, ma come frustrante e causa esso stesso di stress. Ciò innesca una risposta adrenergica: il paziente riferisce sintomi neurovegetativi caratteristici del tentativo di ottenere o mantenere un'erezione (fluttuazioni pressorie, arrossamenti, sudorazione, tachicardia, dispepsia, ecc). A questo quadro neurovegetativo si accompagnano reazioni psicologiche di ansia o depressione, caratterizzate dalla sensazione di perdita del controllo.

Cause endocrine. Gli ormoni, controllando le funzioni neurovegetative, sono i primi regolatori dei meccanismi riproduttivi e sessuali. La maggior parte delle iper- e ipofunzioni endocrine sono in grado quindi di alterare il processo della risposta sessuale, ma, nonostante l'importanza degli ormoni sul piano fisiologico, i casi di DE su base esclusivamente endocrina sono relativamente rari. Le fasi più colpite sono quelle del desiderio e, in minor misura, dell'eccitazione. I principali ormoni coinvolti sono PRL, GH, ormone tiroideo e ormoni sessuali (*tab 13.1*)(9).

Tabella 13.1
Patogenesi della DE da cause endocrine

Iperprolattinemia	Soppressione della secrezione pulsatile di GnRH e quindi delle gonadotropine, con ipogonadismo. Alterazione dell'attività dopaminergica centrale, con disregolazione dei centri di attivazione centrale dell'erezione, cui consegue desiderio sessuale ipoattivo.
Patologia del GH	Non è ancora nota una patologia della funzione sessuale nelle condizioni di carenza di GH dell'adulto. Nell'acromegalia è stato aneddoticamente descritto un aumento del desiderio sessuale nelle prime fasi di malattia, che lascia il passo ad una successiva impotenza multifattoriale, cui concorrono diabete mellito, distruzione dell'immagine corporea, ipogonadismo e squilibrio dopaminergico centrale.
Tireopatie	Iper e ipofunzione tiroidea hanno profondi effetti comportamentali e sul tono dell'umore capaci da soli di alterare la risposta sessuale (10); inoltre vi sono desiderio sessuale ipoattivo e DE: <ul style="list-style-type: none"> • nell'ipertiroidismo eiaculazione precoce; • nell'ipotiroidismo eiaculazione ritardata. Pieno recupero di una normale attività sessuale con il ripristino di eutiroidismo (11).
Patologie surrenaliche	<ul style="list-style-type: none"> • Nell'ipercortisolismo soppressione della secrezione ipofisaria di gonadotropine, desiderio sessuale ipoattivo e depressione (12). Si è inoltre osservato in questi pazienti un aumentato rischio cardiovascolare capace di provocare una DE vasculogenica. • Anche l'iposurrenalismo può determinare DE (nell'animale da esperimento il surrene sostiene l'attività della NOS).
Patologia degli ormoni sessuali	L'ipogonadismo maschile inibisce la <i>libido</i> (vedi sotto), mentre l'iperandrogenismo nella donna non raramente si accompagna ad aumento del desiderio sessuale.

Gli steroidi sessuali prodotti in primo luogo dal testicolo sono importanti per la *libido*, l'*imprinting* sessuale, la predisposizione e l'indirizzo sessuale. Il comportamento sessuale dell'adulto è dunque steroido-dipendente. La soglia sotto la quale una carenza di ormoni sessuali si

rende sintomatica sul piano comportamentale risulta però estremamente variabile da individuo ad individuo e comunque molto bassa per quel che riguarda l'erezione. Sembra evidente infatti che il settore maggiormente influenzato in tal senso sia quello del desiderio. L'esperienza clinica conferma che l'ipogonadismo, e perfino la castrazione, non sono necessariamente associati a disturbi dell'attività erettile. Infine, studi recenti, hanno dimostrato che l'attività sessuale medesima stimola la produzione androgenica (13), verosimilmente attraverso una riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (14). In analogia, gli uomini con un'attività sessuale più intensa mostrano livelli di testosterone biodisponibile più elevati di uomini con attività sessuale saltuaria (15) e uno studio epidemiologico aveva notato un'associazione tra bassi livelli di testosterone biodisponibile e ridotta frequenza di rapporti sessuali (16). Si tratta con tutta probabilità di un meccanismo adattativo: il testosterone prodotto durante l'atto sessuale serve per mantenere alto il desiderio per il prossimo atto sessuale.

Il ruolo degli androgeni non è solo limitato alla sfera sessuale. Gli ormoni sessuali maschili agiscono, infatti, sull'aggressività e sullo stato di benessere generale (17). Appaiono molto più complesse e di difficile valutazione le variazioni androgeno-dipendenti della funzione sessuale e sociale degli uomini adulti, dopo il completo sviluppo genitale e socio-sessuale. In questi casi l'insorgenza di disfunzioni sessuali è estremamente variabile e dipende da molteplici fattori: rapidità ed età di insorgenza dell'ipoandrogenismo, presenza di altre comorbilità, situazione socio-sessuale e relazionale individuale.

Un aspetto particolarmente complesso e controverso in sessuologia medica e in endocrinologia è costituito dalla relazione tra i livelli di androgeni e la riduzione età-dipendente della funzione sessuale maschile (*cf. cap 16*). Una revisione sistematica degli studi di intervento ha recentemente dimostrato che la terapia con androgeni negli uomini ipogonadici determinava invariabilmente un incremento della frequenza, della forza, della durata e della qualità delle erezioni notturne (11).

Cause metaboliche. I pazienti diabetici, in considerazione della malattia di base e delle patologie ad essa correlate, presentano DE su base organica molto più frequentemente della popolazione generale:

- la prevalenza di DE nella popolazione diabetica è 35%-75% (media 50%), significativamente maggiore che nella popolazione generale (15%);
- gli uomini affetti da DM hanno un rischio triplo di DE paragonati ai controlli normali;
- l'inizio della DE nella popolazione diabetica avviene circa 10-15 anni prima della popolazione generale, ed è correlata alla durata del diabete.

I fattori che maggiormente predispongono a questa complicanza sono la durata del diabete, il grado di controllo metabolico, la presenza di altre complicanze micro- e macroangiopatiche ed in particolare la neuropatia autonoma (18).

Il diabete può essere considerato un vero e proprio paradigma dei vari meccanismi patogenetici della DE: la DE del diabetico può essere infatti vasculogenica, neurogenica, endocrina e psicogena.

Cause vascolari. L'eziopatogenesi vascolare è da considerarsi la causa prevalente di DE, perchè le indagini epidemiologiche le attribuiscono la responsabilità del 25-50% dei casi.

La metanalisi degli studi clinici pubblicati dimostra che l'incidenza di DE nei pazienti **fumatori** è del 40% rispetto al 28% della popolazione generale (19), anche se il MMAS fornisce dati ancora più pessimistici (56% vs 21%)(5).

Anche l'**ipertensione** è causa o concausa di DE vasculogenica (il 68.3% dei pazienti ipertesi soffre di DE)(20).

La **dislipidemia**, ancora attraverso il meccanismo aterosclerotico, può essere alla base della DE (ad ogni incremento di 1 mmol/L dei livelli di colesterolo totale corrisponde a un incremento di 1.32 volte del rischio di sviluppare DE) (21).

Il 60-65% dei maschi sottoposti a *by-pass* coronarico e degli infartuati di tutte le età presenta una DE di grado variabile, sovrapponibile a quanto riscontrato nelle vasculopatie periferiche e cerebrali (22). Il 16-42% dei pazienti ultra 45enni con DE vasculogenica, ma totalmente asintomatici per altre patologie cardiovascolari, presenta alterazioni elettrocardiografiche all'ECG da sforzo (23).

Il meccanismo principale ritenuto alla base della DE vasculogenica è la **disfunzione endoteliale**, con accelerazione del processo aterosclerotico provocata da riduzione della disponibilità di NO, che agisce da vasodilatatore e vasoprotettore, riducendo l'adesione dei leucociti sulla cellula endoteliale (inibendo citochine, chemochine e molecole di adesione), l'adesione e l'aggregazione piastrinica, e la proliferazione della cellula muscolare liscia nella tunica media vasale (24).

Cause neurologiche. Sono molteplici, ma non frequenti. Quella che incide maggiormente sul meccanismo dell'erezione è probabilmente la patologia della sensibilità; meno frequente la sclerosi multipla e, particolarmente importanti, soprattutto nel giovane, le lesioni midollari traumatiche. Il DE può essere il risultato di patologie sacrali, come il mielo-meningocele e la sindrome da cauda equina. Questa è anche la sede anatomica di lesioni acquisite ben più frequenti, come il diabete mellito, la neuropatia alcolica, i traumi del bacino con lesione del pudendo, gli esiti di chirurgia pelvica (prostatectomia radicale).

Le lesioni midollari possono essere complete, ove non vi è né l'erezione psicogena né quella riflessa, oppure incomplete, con migliori prospettive di recupero.

Cause urologiche e chirurgiche (25). La prostatite subacuta è stata messa in relazione con l'eiaculazione precoce (26) e la sintomatologia del tratto urinario inferiore, solitamente conseguente all'ipertrofia prostatica benigna, alla DE (con un RR 1.5-2 volte) (27). DE può essere provocata da *Induratio Penis Plastica*, ma soprattutto essere presente nel dializzato, dove agiscono fattori psicologici, ma soprattutto organici e multifattoriali (dall'angiopatia, alla neuropatia, all'iperprolattinemia, all'ipogonadismo).

La prostatectomia radicale per via retropubica utilizzata per la terapia del carcinoma prostatico è gravata da DE nella quasi totalità degli operati, per lesione dei fasci neurovascolari penieni, senza alterazione della sensibilità peniena e della sensazione orgasmica poiché le fibre somatiche afferenti seguono la via dei nervi pudendi (28). Attualmente si mira ad utilizzare un altro tipo di chirurgia, cosiddetta *nerve-sparing*, che mira a offendere meno possibile il fascio vascolo-nervoso.

Anche la chirurgia del carcinoma rettale e quella vascolare dell'addome sono ad elevato rischio.

Cause iatrogene. Moltissimi farmaci (psicofarmaci, anti-ipertensivi, antagonisti dei recettori H_2 , procinetici, nonché sostanze ormonali o farmaci ad azione anti-ormonale) attraverso vari meccanismi alterano profondamente la funzione sessuale maschile (tab 13.2). La maggior parte di questi agisce indirettamente sulla potenza. Si tratta in genere di molecole che riducono primariamente il *drive* sessuale. L'impotenza, in questi casi è un effetto secondario al desiderio sessuale ipoattivo. In altri casi sembra esserci un effetto lesivo diretto sul meccanismo erettile (29).

Tabella 13.2
Effetto dei farmaci sulla funzione sessuale maschile

Psicofarmaci	Benzodiazepine e Barbiturici	Potenziano la trasmissione GABAergica, inibendo le vie noradrenergiche, dopaminergiche, colinergiche e serotoninergiche. Possono provocare desiderio sessuale ipoattivo e DE.
	Neurolettici e sali di Litio	Bloccano il sistema dopaminergico con o senza aumento di PRL. Possono provocare desiderio sessuale ipoattivo, anorgasmia, riduzione del volume eiaculato, ginecomastia/galattorrea e, spessissimo, DE. Alcuni neurolettici provocano l'effetto collaterale paradossale del priapismo.
	Triciclici e SSRI	Meccanismo serotoninergico/antidopaminergico. La potenza è indirettamente colpita attraverso l'inibizione dei meccanismi centrali del desiderio (30). Effetti collaterali più frequenti sono ritardo e blocco dell'eiaculazione.
Anti-ipertensivi (31) (poiché l'erezione è un fenomeno di ipertensione endo-cavernosa peniena, è difficile che un farmaco anti-ipertensivo non costituisca un limite al manifestarsi di un'erezione perfetta)	Simpatico-litici centrali	Denervano farmacologicamente l'attività noradrenergica, ritenuta importante per l'erezione. α -metil-DOPA e reserpina hanno spiccata attività antidopaminergica e iperprolattinemizzante che ulteriormente aggrava l'effetto erettolitico.
	β -bloccanti	Effetto anti-noradrenergico centrale, squilibrio adrenergico periferico, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi suggeriscono un chiaro effetto erettolitico.
	Spironolattone	Desiderio sessuale ipoattivo e DE.
	α_1 -bloccanti e antagonisti angiotensina	Dovrebbero favorire l'erezione.
Gastro-enterici	Anti- H_2 e prokinetici	DE, per effetto iperprolattinemizzante sia diretto che indiretto, come nel caso del blocco H_2 , che forse interferisce con il metabolismo degli estrogeni, i cui livelli circolanti possono aumentare.
Ormoni e anti-ormoni	Analoghi del GnRH	Inibiscono l'attività pulsatile ipotalamica.
	Ciproterone acetato	<i>Feed-back</i> negativo a livello ipofisario e azione anti-androgena periferica.
	Inibitori della 5- α -reduttasi, finasteride	Blocco della conversione di testosterone in DHT.
	Corticosteroidi	Inibizione di ACTH (che ha azione pro-erettile).
	Chetoconazolo	Riduzione dei livelli degli androgeni per inibizione della steroidogenesi gonadica e surrenalica.
Altri	Fibrati e statine	Potenzialmente in grado di limitare la biosintesi del testosterone, ma i dati clinici finora prodotti non sono sufficienti a scoraggiarne l'uso nei pazienti con DE, che al contrario potrebbero essere avvantaggiati dall'uso costante.

In conclusione, numerosissimi e di uso comune (tab 13.3) sono i farmaci capaci di interferire negativamente con la funzione sessuale maschile in generale e con l'erezione in particolare. Il compito del clinico è quindi di prescriberli con oculatezza, discutendo francamente i possibili effetti collaterali, prevedendo sostituzioni e approntando antidoti capaci di ripristinare la *functio* sessuale lesa (32).

Tabella 13.3
Meccanismi dell'interferenza farmacologica dei farmaci a rischio di DE

FARMACO	EFFETTO			
	A (centrale)	DA	Serotonina	Testosterone
PSICOFARMACI				
MAO-inibitori: fenelzina, iproniazide, isocarbossiazide	↑	↓	↑	↓
Neurolettici: aloperidolo, clorpromazina, pimozide, sulpiride		↓		
Antimaniacali: litio		↓	↑	
Antidepressivi triciclici: amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina	↑	↓	↑	↓
SSRI: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina		↓	↑	↓
ANTI-IPERTENSIVI				
Diuretici: spironolattone				↓
Simpaticolitici: clonidina, guanetidina, α-metil-DOPA	↓	↓		↓
β-bloccanti: atenololo, propranololo	↓			↓
GASTRO-ENTEROLOGICI				
H₂-antagonisti: cimetidina, zolantadina, ranitidina, famotidina		↓		↓
Metoclopramide		↑		↓
ORMONI E ANTI-ORMONI				
Analoghi del GnRH				↓
Antiandrogeni: ciproterone				↓
Corticosteroidi				↓
ALTRI				
Chetoconazolo				↓
Clofibrato				↓
Statine				↓
Digossina				↓

Le **sostanze d'abuso**, alcol compreso, vengono spesso assunte per superare un reale o presunto problema sessuale e per migliorare la *performance*, ma, contrariamente a quanto atteso, tutte agiscono invece negativamente sulla funzione sessuale maschile (tab 13.4).

Tabella 13.4
Effetto delle sostanze d'abuso sulla funzione sessuale maschile

Alcool	Effetti acuti: vasodilatazione generalizzata e ridotta pressione endocavernosa. Effetti cronici: accelerazione della conversione del testosterone a estradiolo, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, vasculopatia e neuropatia alcoliche.
Cannabis	L'uso regolare e prolungato provoca una riduzione dei livelli di testosterone.
Cocaina	Accelera il <i>turn-over</i> della dopamina, con effetti iniziali positivi su desiderio, erezione e controllo dell'eiaculazione, ma drammaticamente negativi non appena si instaura la dipendenza (desiderio sessuale ipoattivo e DE da riduzione della dopamina stessa e iperprolattinemia).
Oppioidi	I recettori degli oppioidi mediano una specifica risposta centrale inibitoria dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, che provoca nell'eroinomane desiderio sessuale ipoattivo e DE.
Ecstasy	Riduzione del desiderio, dell'erezione e dell'orgasmo (molti ragazzi abituali utilizzatori di ecstasy sono costretti ad associarvi la somministrazione di sildenafil) (33).

Diagnosi

L'endocrinologo nella diagnosi della DE ha molteplici compiti: deve facilitare il colloquio, educare il paziente e la sua partner (*counselling*), incoraggiare la comunicazione, caratterizzare il problema, riconoscere le patologie associate e i fattori di rischio, indagare e modificare lo stile di vita (abusi di sostanze, ecc). La tabella 13.5 indica il percorso diagnostico ideale della DE.

Tabella 13.5
Passaggi diagnostici nella disfunzione erettile

Colloquio	Identificazione del problema
Anamnesi	Prima valutazione DE (psico-organica): <ul style="list-style-type: none"> • epoca di insorgenza del sintomo • modalità di insorgenza • situazione relazionale • situazione sessuale attuale • erezioni notturne • disturbi disurici • uso di farmaci Patologie organiche correlate e misconosciute? Correzione di fattori di rischio e stili di vita (<i>patterns</i> relazionali)
I livello diagnostico	Esame obiettivo Esami di laboratorio Questionari
Prospetto opzioni	Terapia e <i>follow-up</i>

Tabella 13.6
Esame obiettivo

Generale	Struttura corporea Distribuzione dei peli Massa muscolare e adiposa Pressione arteriosa Polsi periferici Tono e riflessi anali Radicolopatia lombo-sacrale Epato e splenomegalia
Andrologico	Stato di androgenizzazione generale Caratteri sessuali secondari Dimensioni, forma e consistenza del pene Prepuzio Sede, volume e consistenza dei testicoli Dimensioni e consistenza della prostata

Diagnostica di laboratorio

È ovviamente indispensabile valutare in tutte le età glicemia, profilo lipidico e asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, almeno col semplice dosaggio del testosterone totale mattutino ed eventualmente della PRL.

Il dosaggio di TSH o altri ormoni è da prescrivere ai pazienti con segni clinici di tireopatia o di altre malattie endocrine.

Diagnostica strumentale

Ove esistano fattori di rischio vascolari di qualsiasi genere (compreso il fumo di sigaretta), il *gold standard* diagnostico è costituito dall'ecocolor-doppler penieno con test alla prostaglandina (*cfr cap 19e*).

Il Rigiscan è uno strumento con un *software* computerizzato, che dispone di due anelli da applicare alla base ed al vertice del pene. Il paziente si applicherà questo apparecchio per tre notti consecutive al suo domicilio e ciò consentirà di valutare per ogni notte il numero e la durata degli episodi erettivi. I parametri che si prendono in considerazione sono la tumescenza e la rigidità raggiunte dal pene. Il Rigiscan – o altre tecniche di studio delle erezioni notturne – è un esame costoso di scarsissima utilità per il paziente o per il medico che vuole effettuare una diagnosi eziologica.

Conclusione

L'endocrinologo svolge un ruolo centrale nella diagnosi e nel trattamento delle disfunzioni sessuali in generale e della DE in particolare. Ciò non solo per l'oggettiva importanza degli ormoni (molecole di cui l'endocrinologo e non l'ostetrico, né tantomeno l'urologo, è l'esperto) nel differenziamento sessuale, nell'ontogenesi dell'identità di genere, nello stesso appetito sessuale e nel meccanismo dell'erezione medesimo. La cultura endocrinologica è alla base della neonata medicina della sessualità, anche perché l'endocrinologo, per formazione e cultura, possiede gli strumenti per colloquiare sia con le scienze psicologiche e umanistiche, sia con le altre branche della medicina (psichiatria, angiologia, neurologia, tradizionalmente coinvolte nella patogenesi delle malattie endocrine), sia con quelle chirurgiche come la ginecologia e l'urologia. Appare quindi evidente che la medicina della sessualità possa e debba ormai essere considerata un capitolo della medicina interna in generale e dell'endocrinologia molecolare e clinica in particolare.

Bibliografia

1. Andersson KE, Wyllie MG. Ejaculatory dysfunction: why all alpha-blockers are not equal. *BJU Int* 2003, 92: 876-7.
2. Dolci S, Belmonte A, Santone R, Giorgi M, Pellegrini M, Carosa E, Piccione E, Lenzi A, Jannini EA. Subcellular localization and regulation of type-1C and type-5 phosphodiesterases. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 341: 837-46.
3. Jannini EA, Simonelli C, Lenzi A. Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 2002, 25: 1006-19.
4. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Jama* 1993, 270: 83-90.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994, 151: 54-61.
6. Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED Jr, Paik A, Gingell C. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004, 64: 991-7.
7. Leiblum SR, Rosen RC. Principles and practice of sex therapy. The Guilford Press, New York 3rd ed, 2000.
8. Manara F. Le disfunzioni psicosessuali. SIRFS, Brescia, 1983.
9. Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, Gandini L, Jannini EA. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2003, 26: 72-6.
10. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiendo M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev* 1995, 16: 443-59.
11. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6472-9.
12. Lombardo F, Gandini L, Jannini EA, Sgro P, Gilio B, Toselli L, Dondero F, Lenzi A. Diagnosing erectile dysfunction: instruments for endocrine diagnosis. *Int J Androl* 2005, 28 Suppl 2: 53-5.
13. Jannini EA, Screponi E, Carosa E, Pepe M, Lo Giudice F, Trimarchi F, Benvenega S. Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl* 1999, 22: 385-92.
14. Carosa E, Benvenega S, Trimarchi F, Lenzi A, Pepe M, Simonelli C, Jannini EA. Sexual inactivity results in reversible reduction of LH bioavailability. *Int J Impot Res* 2002, 14: 93-9; discussion 100.
15. Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wuster C, Haack D, Ziegler R. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 2534-40.
16. Nilsson PM, Moller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Intern Med* 1995, 237: 479-86.
17. Carosa E, Volpe R, Martini P, Brandetti F, Di Stasi SM, Lombardo F, Salacone P, Sgro P, Gandini L, Lenzi A, Jannini EA. Psychosocial issues of ART in aging male. *J Endocrinol Invest* 2005, 28: 117-21.
18. Consensus. Approccio semplificato alla diagnosi e al trattamento della disfunzione erettile nel soggetto con Diabete Mellito. *Il Diabete* 2000, 1: 79-83.
19. Reffelmann T, Klöner RA. Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2006, 12: 3485-94.
20. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, de la Taille A, Hayek OR, Shabsigh R. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000, 164: 1188-91.
21. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994, 140: 930-7.
22. Wabrek AJ, Burchell RC. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. *Arch Sex Behav* 1980, 9: 69-75.
23. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Koizumi T, Nakatsuji H, Kojima K, Yamamoto A, Numata A, Sogou T. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 2001, 13: 100-3.
24. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003, 108: 2049-53.
25. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol* 1989, 141: 437-43.
26. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001, 58: 198-202.
27. Braun MH, Sommer F, Haupt G, Mathers MJ, Reiffenrath B, Engelmann UH. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical "Aging Male" symptoms? Results of the "Cologne Male Survey". *Eur Urol* 2003, 44: 588-94.
28. Seidman SN, Roose SP, Menza MA, Shabsigh R, Rosen RC. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psych* 2001, 158: 1623-30.
29. Meinhardt W, Kropman RF, Vermeij P, Nijeholt AA, Zwartendijk J. The influence of medication on erectile function. *Int J Impot Res* 1997, 9: 17-26.
30. Wein AJ, Van Arsdalen KN. Drug-induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988, 15: 23-31.

31. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP. *The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. Curr Med Res Opin* 2002, 18: 103-7.
32. Meinhardt W, Kropman RF, Vermeij P. *Comparative tolerability and efficacy of treatments for impotence. Drug Saf* 1999, 20: 133-46.
33. Smith KM, Romanelli F. *Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. J Am Pharm Assoc* 2005, 45: 63-72; quiz 73-65.

14. Infertilità

Felice Francavilla e Arcangelo Barbonetti

Definizione ed epidemiologia

Nonostante ci sia ancora una certa confusione terminologica, la definizione clinica correntemente più accettata di infertilità è la **mancata gravidanza dopo un anno di rapporti non protetti nella fase fertile del ciclo mestruale**. Con tale definizione la prevalenza delle coppie infertili è nei paesi occidentali di circa il 10-15%.

La definizione di infertilità include sia le condizioni di **sterilità**, maschile o femminile (impossibilità assoluta di ottenere una gravidanza spontanea), sia la più frequente condizione di **ipofertilità di coppia**, in cui possono rilevarsi alterazioni in uno o ambo i *partner*, che non sono incompatibili con la possibilità di una gravidanza spontanea.

Si stima che circa il 50% delle coppie che non hanno ottenuto una gravidanza entro 12 mesi, la ottengono entro i successivi 36 mesi. La probabilità di gravidanza continua a diminuire con l'aumentare della durata dell'infertilità e con l'aumentare dell'età (una correlazione anche se molto meno stringente si è rilevata anche per l'età dell'uomo) ed è negativamente influenzata dalla presenza di cause diagnosticabili di ipofertilità, soprattutto se presenti in ambo i partner, e dalla loro gravità, ma anche dagli stili di vita (come il fumo, specialmente nella donna).

Si stima che in circa il 35% dei casi l'infertilità sia dovuta principalmente ad una causa femminile, nel 30% ad una causa maschile, nel 20% ad una combinazione di cause sia maschili che femminili, mentre nel 15% dei casi l'infertilità rimane inspiegata dopo approfondimento diagnostico.

Infertilità femminile

EZIOLOGIA

Infertilità da disfunzione ovulatoria

La causa principale è rappresentata da anovulazione cronica in donne con oligo-amenorrea, come mostrato dalla tabella 14.1. Quella che si riscontra più frequentemente nelle donne con problemi di fertilità è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Il ripristino della fertilità è possibile in tutte le forme di disfunzione ovulatoria, con l'eccezione dell'ipogonadismo primitivo.

Tabella 14.1
Cause di infertilità da disfunzione ovulatoria

Anovulazione cronica con ipoestrogenismo	Ipogonadismo ipogonadotropo	Deficit congeniti isolati o combinati di gonadotropine Ipopituitarismi acquisiti Iperprolattinemie Forme funzionali: <ul style="list-style-type: none"> • stress • eccessivo calo ponderale (anoressia nervosa, malnutrizione) • eccessiva attività fisica
	Ipogonadismo ipergonadotropo	Congenito: disgenesie gonadiche con e senza anomalie dei cromosomi sessuali (<i>cf. cap 3b</i>) Acquisito <ul style="list-style-type: none"> • menopausa precoce (idiopatica o associata a poliendocrinopatia autoimmune) (<i>cf. cap 15</i>) • iatrogeno • sindrome dell'ovaio resistente
Anovulazione cronica senza ipoestrogenismo	Sindrome dell'ovaio micropolicistico (<i>cf. cap 11</i>) Altre forme di iperandrogenismi (<i>cf. cap 12</i>)	
Insufficienza della fase luteinica	Occasionale ma con aumentata frequenza nell'iperprolattinemia e nell'ipotiroidismo	
Sindrome del follicolo persistente luteinizzato (luteinized unruptured follicle, LUF)	Occasionale ma con aumentata frequenza in donne con endometriosi, in trattamento con FANS o con clomifene citrato	

Infertilità tubo-peritoneale

Comprende l'infertilità tubarica post-infettiva, da aderenze post-chirurgiche e l'endometriosi. L'**endometriosi** è una condizione clinica in cui cellule endometriali vengono depositate in aree al di fuori della cavità uterina e continuano a rispondere alle modificazioni cicliche degli ormoni gonadici femminili. Le lesioni endometriosiche in fase di attività producono mediatori infiammatori, che causano dolore e infiammazione, che può esitare in cicatrici, fibrosi e aderenze. Tali lesioni sono classificabili laparoscopicamente in 4 stadi, da endometriosi minima (lesioni superficiali e solo sottili aderenze) a grave (voluminosi endometriomi ed estese aderenze, riscontrabili nel 20-50% delle donne infertili). Il nesso causale con l'infertilità è chiaro quando comporta distorsioni anatomiche o aderenze con disfunzione/occlusione tubarica, mentre è molto meno chiaro nelle forme lievi.

Infertilità da fattore cervicale

Alterazioni del muco cervicale, che lo rendono inadatto alla penetrazione nemaspermica, possono derivare da **flogosi** acute o croniche cervicali e da pregressi interventi di diatermo-coagulazione, conizzazione, *curettaggio*, che ne riducono la secrezione e/o ne alterano le caratteristiche chimico-fisiche. Le cause cervicali di infertilità includono anche la presenza di **anticorpi anti-spermatozoi**, che inducono l'aderenza degli spermatozoi alle micelle del muco cervicale, impedendone la progressione.

Infertilità da anomalie dell'utero

Con l'eccezione dei casi di ipoplasia/agenesia dell'utero, la relazione tra difetti uterini congeniti o acquisiti (leiomiomi, aderenze uterine, polipi) e difficoltà al concepimento è controversa. D'altra parte, anomalie uterine certamente giocano un ruolo importante nell'aborto ricorrente (12-15%).

Infertilità maschile

Cause di sterilità:

- azoospermia: assenza persistente di spermatozoi nell'eiaculato;
- criptoospermia: rari spermatozoi nell'eiaculato;
- gravi difetti strutturali (monomorfi) su base genetica degli spermatozoi: rara causa di infertilità, comprendono la globozoospermia, la displasia del rivestimento fibroso della coda, la discinesia ciliare primitiva (s. di Kartagener);
- disturbi dell'eiaculazione: eiaculazione retrograda e raramente aneiaculazione;
- disturbi del coito: ipospadia o disfunzione erettile grave (*cf* cap 13).

Cause di ipofertilità:

- oligo-asteno- e/o teratozoospermia;
- anticorpi anti-spermatozoi.

AZOOSPERMIE

Rilevabili nel 15-20% dei soggetti infertili.

Azoospermie secretorie

Sono dovute ad un'alterazione della spermatogenesi.

La forma più frequente, riscontrabile in circa il 10% dei soggetti infertili, è il **danno isolato primitivo della spermatogenesi**: clinicamente si rileva spesso, ma non necessariamente, ridotto volume testicolare e/o aumento di FSH. Nella maggioranza dei casi si tratta di forme idiopatiche, talora rappresenta l'esito di orchite bilaterale da parotite epidemica in età adulta, di chemio- o radioterapia. Il criptorchidismo è fattore di rischio, ma solo se bilaterale, specialmente se l'orchidopessi è stata tardiva (*cf* cap 5).

In circa il 10% dei casi sono rilevabili **microdelezioni del cromosoma Y**, della parte prossimale, non ricombinante del braccio lungo, detta AZF (*azoospermia factor*), deputata al controllo della spermatogenesi.

In una minoranza di casi è associata a **ipogonadismo**.

- La forma più frequente di azoospermia da ipogonadismo **primitivo** è la sindrome di Klinefelter (*cf* cap 3c), che nei soggetti infertili ha una prevalenza stimata del 3%. Cause acquisite di ipogonadismo primitivo sono rappresentate da: torsione bilaterale dei testicoli, cause iatrogene, quali devascularizzazione accidentale testicolare durante interventi inguino-scrotali (soprattutto ernioplastica inguinale ed orchidopessi) e, soprattutto in passato, castrazione chirurgica in pazienti con carcinoma prostatico.
- L'ipogonadismo **secondario** (< 1% dei soggetti infertili) può essere:
 - o congenito, quasi sempre dovuto a deficit isolato delle gonadotropine (la forma più frequente è la sindrome di Kallmann associata a ipo/anosmia), essendo molto rare le forme da deficit combinati di tropine ipofisarie. In tutte le forme congenite di ipogona-

dismo secondario la diagnosi viene solitamente posta in età puberale, quando il deficit di testosterone determina un *habitus* eunucoide con persistenza di infantilismo sessuale e mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari;

- o acquisito, in genere nell'ambito di panipopituitarismo o secondario a iperprolattinemia, in relazione all'entità del deficit gonadotropinico. Il quadro clinico di ipoandrogenismo ha espressione variabile, come pure il deficit spermatogenetico, che non necessariamente arriva all'azoospermia.

Azoospermia escretorie

Sono dovute ad ostruzione delle vie seminali, che possono realizzarsi a qualunque livello, dall'epididimo ai dotti eiaculatori, ma danno azoospermia quando bilaterali e complete (in < 5% dei soggetti infertili).

Le cause possono essere flogistiche, traumatiche, iatrogene (chirurgia inguino-scrotale, vasectomia) e malformative congenite da difetti genetici specifici, quali l'assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (BCAV) con associata agenesia delle vescicole seminali, in cui nel 50-70% dei casi si riscontrano mutazioni del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), responsabile della fibrosi cistica.

OLIGO-ASTENO E/O TERATOZOOSPERMIA (OAT)

L'**oligozoospermia** (ridotto numero di spermatozoi nell'eiaculato) è la condizione più frequentemente riscontrata nella ipofertilità di coppia. Può essere lieve (concentrazione nemaspermica tra 5 e 20 milioni/mL) o grave (< 5 milioni/mL). All'oligozoospermia è solitamente associata anche una riduzione della motilità nemaspermica (**astenozoospermia**) ed un incremento delle forme morfologicamente anormali (**teratozoospermia**). In altri casi si rileva solo asteno e/o teratozoospermia.

In circa il 50% dei casi l'alterata qualità del seme risulta idiopatica. Negli altri casi è possibile diagnosticare diverse condizioni che possono avere un ruolo causale o contributivo (tab 14.2).

Tabella 14.2
Cause di oligo-asteno-teratozoospermia

Varicocele (<i>cf</i> cap 7): 25% dei casi
Infezioni delle vie seminali
Pregresso criptorchidismo bilaterale (<i>cf</i> cap 5)
Pregressi traumi testicolari
Pregresse orchiti
Malattie sistemiche: insufficienza epatica o renale, iper- o ipotiroidismo
Traslocazioni autosomiche, aneuploidie dei cromosomi sessuali e microdelezioni del cromosoma Y: < 5% di oligozoospermie gravi
Farmaci antitumorali e radioterapia: danno spermatogenetico fino all'azoospermia, transitorio o persistente, in relazione al tipo di farmaco ed alla dose complessiva di radiazioni
Tossine, farmaci (salazopirina) o malattie intercorrenti (episodi febbrili), abuso di steroidi: effetto reversibile
Esposizione a calore o sostanze chimiche: l'associazione è raramente così chiara da prospettare un cambio di lavoro.

ANTICORPI ANTI-SPERMATOZOI

Rappresentano una causa relativa di infertilità, correlata con l'entità dell'autoimmunizzazione: questa ha rilevanza clinica se più del 50% di spermatozoi ha anticorpi adesivi. La prevalenza è di circa il 5-6% nell'infertilità maschile.

Il principale meccanismo di interferenza con la fertilità è l'impedimento alla penetrazione nemaspermica attraverso il muco cervicale, ma si possono avere possibili effetti anche a livello dell'interazione con l'ovocita ed i suoi rivestimenti.

Approccio diagnostico alla coppia infertile

(cfr flow-chart cap 24b)

In generale l'approccio diagnostico si inizia dopo 12 mesi di rapporti non protetti, durante i quali non si è ottenuta una gravidanza. Un approccio più precoce può essere giustificato sulla base di dati anamnestici suggestivi di infertilità.

Nell'iniziale approccio diagnostico vanno **esaminati entrambi i partner**, prendendo in considerazione:

- età, soprattutto nella donna;
- durata dell'infertilità;
- se si tratta di infertilità primaria o secondaria;
- pregressi aborti;
- anamnesi sessuologica: frequenza dei rapporti, corretto *timing*, uso di lubrificanti, uso di contraccezione;
- abitudine al fumo;
- uso di farmaci o droghe;
- dati anamnestici o sintomi e segni suggestivi di ipogonadismo o di altre possibili condizioni di infertilità.

OBIETTIVI DIAGNOSTICI

1. Distinguere forme di sterilità potenzialmente trattabili con ripristino della fertilità spontanea con approcci convenzionali, farmacologici o chirurgici, e forme non trattabili.
2. Nell'ipofertilità di coppia, individuare alterazioni femminili o maschili potenzialmente trattabili, per aumentare la probabilità di gravidanza spontanea.
3. Dato il notevole sviluppo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), che consentono la possibilità di procreare anche in casi di sterilità irreversibile, stabilire sulla base della valutazione clinica della coppia, *se* e quando ricorrere a PMA e quale opzione scegliere, con l'obiettivo sia di evitare il ricorso a procedure inappropriatamente precoci o invasive, sia di evitare inutili attese o trattamenti inefficaci.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA NELLA DONNA

Valutazione della funzione ovulatoria

Dal punto di vista **anamnestico**, una disfunzione ovulatoria è suggerita da irregolarità della durata del ciclo mestruale (< 23 o > 35 giorni), da alterata quantità del flusso mestruale, da *spotting* premestruale, da vampate di calore (ipoestrogenismo), da importante perdita di peso

per disturbi alimentari, da galattorrea spontanea (iperprolattinemia). Vanno indagati possibili effetti negativi sulla fertilità da parte di malattie sistemiche, l'uso di farmaci che possono causare iperprolattinemia, trattamenti citostatici o irradiazioni pelviche che possono aver determinato insufficienza ovarica permanente.

Poiché una disfunzione ovulatoria può essere associata anche a cicli mestruali apparente normali, anche se non c'è un metodo sicuro per accertare il completamento di un normale processo ovulatorio, un accettabile compromesso è il dosaggio del **progesterone** (*cfr cap 2b*) a **metà fase luteinica** (sette giorni prima dell'aspettata mestruazione), che deve essere > 5.8 ng/mL, ed il **monitoraggio della temperatura basale** (*cfr cap 19a*).

Negli ultimi anni, il monitoraggio della temperatura basale è stato largamente sostituito dall'uso meno fastidioso di kit per la determinazione urinaria domiciliare del **picco di LH** (*cfr cap 2e*), che inizia mediamente 36 ore prima dell'ovulazione. Una durata della fase luteinica non < 12 giorni, associata ad adeguati livelli di progesterone, è suggestiva anche di normale fase luteinica, anche se non ci sono metodi diagnostici pienamente validati.

Un utile completamento è il dosaggio di **TSH** e **PRL** (*cfr cap 2f*) in fase follicolare precoce.

Il **monitoraggio ecografico dell'ovulazione** può essere utile per escludere una LUF *syndrome*. Per la diagnostica dell'oligo/amenorrea (*cfr cap 10*) è utile il **MAP test** (*cfr cap 18c*):

- la risposta positiva indica anovulazione normoestrogenica. L'associazione con iperandrogenismo clinico o biochimico e/o con aspetto micropolicistico delle ovaie all'ecografia trans-vaginale comporta una diagnosi di sindrome dell'ovaio micropolicistico (*cfr cap 11*), dopo aver escluso altre cause di iperandrogenismo (*cfr cap 12*);
- la risposta negativa documenta una condizione di ipoestrogenismo, dovuto ad ipogonadismo che può essere primitivo (da causa ovarica) o secondario a deficit di gonadotropine. Livelli di **FSH** (*cfr cap 2e*) > 20 mUI/mL indicano un ipogonadismo primitivo, nel cui ambito indirizzare le ulteriori indagini per la diagnosi differenziale (genetiche nelle amenorree primarie; menopausa precoce, ovaio resistente, forme autoimmunitarie nelle amenorree secondarie); livelli di FSH non aumentati o bassi devono indirizzare la diagnostica successiva per la diagnosi differenziale tra le varie forme di ipogonadismo ipogonadotropo (organiche, funzionali, da iperprolattinemia).

Valutazione della morfologia dell'utero e della pervietà tubarica

L'integrità dell'utero è usualmente valutata con **ecografia pelvica** o **trans-vaginale**.

La valutazione della pervietà tubarica può essere considerata un'indagine di primo livello in donne con cicli mestruali regolari, in presenza di normozoospermia del partner o con storia di dismenorrea e/o dispareunia, malattia infiammatoria pelvica o chirurgia addominale, presenza di anticorpi anti-Chlamydia. Le opzioni principali sono rappresentate dalla **isterosalpingografia** (ISG) e dalla laparoscopia con cromosalpingografia: le due procedure sono complementari, ma la valutazione del rapporto costo/beneficio è a favore dell'ISG.

L'ISG, che va eseguita in fase follicolare precoce, ha una minore accuratezza nel rilevare ostruzioni tubariche (sensibilità del 65% e specificità dell'83%), mentre la laparoscopia non fornisce informazioni sulla morfologia endoluminale utero-tubarica. In alternativa all'ISG, sempre più frequentemente si ricorre alla più semplice e meno invasiva **istero-salpingo-sonografia** (ISSG), che si sta dimostrando ugualmente efficace.

La valutazione della pervietà tubarica non è necessaria in presenza di un grave fattore maschile, in cui l'unica possibile opzione terapeutica è rappresentata da tecniche di fecondazione in vitro.

Valutazione dell'interazione seme-muco cervicale

Si effettua analizzando la qualità del muco cervicale prelevato in fase preovulatoria, even-

tualmente associata a **post-coital test** (PCT) (*cf* cap 19d). Sebbene l'inserimento del PCT nell'approccio diagnostico alla coppia infertile sia controverso, per il suo scarso significato prognostico indipendente sull'evenienza di gravidanze spontanee, la sua normalità permette di escludere anomalie della deposizione del seme in vagina, l'interferenza di una cattiva qualità del muco, la congruità del numero di spermatozoi mobili in caso di moderata alterazione della qualità del seme. In caso di esito negativo, in presenza di uno *score* favorevole della qualità del muco e di un normale pH, di normozoospermia senza infertilità immunologica maschile, andrebbero ricercati anticorpi anti-spermatozoi nel muco cervicale.

Indagini diagnostiche di secondo livello

Fattori cervicali. In presenza di secrezioni vaginali, cattiva qualità/alterato pH del muco cervicale o sintomatologia dolorosa del basso ventre andrebbero eseguiti esami batteriologici del secreto vaginale per escludere infezioni (germi Gram+ o -, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureoplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). In donne con cervicitì ricorrenti una colposcopia può escludere metaplasie/displasie cervicali.

Anormalità dell'utero. In caso di infertilità altrimenti inspiegabile o di abortività ripetuta, l'isteroscopia serve ad escludere anomalie della cavità uterina, non dimostrate con ecografia o ISG.

Patologia tuboperitoneale. La laparoscopia è da riservare ai casi in cui risultino anomalie all'ISG/ISSG, ma può trovare indicazione come indagine di primo livello, in sostituzione delle precedenti, in presenza di dati anamnestici, obiettivi, laboratoristici (aumentati livelli sierici di Ca-125), ecografici (cisti ovarica di sospetta natura endometriosa – endometrioma) di sospetta endometriosi, di patologia infiammatoria pelvica attuale o pregressa, di altre cause di aderenze pelviche. La laparoscopia possiede anche una valenza terapeutica: escissione di cisti endometriosiche, cauterizzazione di focolai endometriosici, sbrigliamento di aderenze. La laparoscopia trova anche indicazione come indagine finale in caso di infertilità di coppia altrimenti inspiegabile.

Indagini genetiche. Il cariotipo (*cf* cap 19b) trova indicazione nelle donne con amenorrea primaria o secondaria con alti livelli di FSH e nell'abortività ricorrente.

Indagini immunologiche. Uno *screening* per celiachia e anticorpi antifosfolipidi trova indicazione nell'abortività ricorrente, mentre non è accertata un'augmentata prevalenza di queste patologie nelle altre forme di infertilità.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA NELL'UOMO

L'esame obiettivo deve valutare:

- il volume testicolare, utilizzando possibilmente l'orchidometro di Prader:
 - o volume testicolare ridotto (<15 mL) è suggestivo di significativa compromissione della spermatogenesi;
 - o testicoli estremamente piccoli (< 5 mL) e duri, associati o meno ad *habitus* eunucoide e ginecomastia devono far sospettare la sindrome di Klinefelter (*cf* cap 3c);
- la presenza di varicocele (*cf* cap 7) va indagata con la manovra di Valsalva;
- vanno palpati gli epididimi per rilevare la presenza di cisti;
- la palpazione scrotale eseguita da mani esperte può suggerire l'assenza dei vasi deferenti;
- l'esplorazione prostatica trans-rettale non si considera necessaria in assenza di anamnesi o rilievi clinici di patologia della prostata e delle vescicole seminali;
- va infine rilevata l'eventuale presenza di ipospadia.

Spermiogramma (cfr cap 19c)

L'esame **convenzionale** del liquido seminale è l'indagine basilare per la valutazione del potenziale di fertilità maschile nell'approccio diagnostico alla coppia infertile. Trattandosi di esame non automatizzato, deve essere eseguito rispettando rigorosamente le procedure raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ne definisce anche i rilievi normali e patologici.

Se l'esame del primo liquido seminale è normale, non c'è generalmente bisogno di ripetere l'analisi. **In caso di risultato anormale, deve essere analizzato almeno un altro campione dopo un intervallo di 6-12 settimane**, data l'ampia variabilità spontanea intra-individuale dei parametri seminali ed il possibile effetto transitorio di patologie intercorrenti (es malattie febbrili) che può ripercuotersi sulla qualità del seme fino a quasi tre mesi (durata della spermatogenesi).

In accordo con le raccomandazioni dell'OMS, nello spermiogramma dovrebbe essere incluso uno *screening* immunologico, con *IgG-mixed antiglobulin reaction (MAR) test* o *immunobead-binding test (IBT)*, perché anche in campioni seminali peraltro normali può essere rilevata la presenza di anticorpi anti-spermatozoo.

L'esame **computerizzato** del liquido seminale (*CASA – computer aided semen analysis*) non è stato validato come test sostitutivo per l'impiego clinico, non aggiunge sostanziali informazioni diagnostiche ed il suo impiego va riservato a finalità di ricerca.

Il risultato dello spermiogramma, tenendo conto anche dei dati anamnestici e obiettivi, orienta il successivo iter diagnostico-terapeutico.

- In caso di **azoospermia**, va effettuata una valutazione di **testosterone, FSH ed LH**.
 - Bassi livelli di testosterone e gonadotropine indicano una condizione di ipogonadismo secondario (ipogonadotropo), indirizzando ad ulteriori indagini per la diagnosi differenziale delle forme comprese in tale ambito, tenendo conto anche dei dati anamnestici e clinici.
 - Bassi livelli di testosterone e gonadotropine aumentate indicano un ipogonadismo primitivo (testicolare). Nella Sindrome di Klinefelter, i livelli di testosterone possono abbassarsi anche tardivamente (dopo la terza decade di vita), ma i livelli di LH risultano comunque aumentati.
 - Un aumento isolato di FSH associato a normali livelli di LH e testosterone indica un danno isolato primitivo della spermatogenesi, che rappresenta l'evenienza più frequente. In tali casi il volume testicolare è spesso, ma non necessariamente, ridotto.
 - Alti livelli sia di testosterone che di LH, associati a rilievi obiettivi di ipoandrogenismo e ipospadia indicano la rara possibilità di un'androgeno-resistenza.
 - Normali livelli di FSH, LH e testosterone, associati a normale volume testicolare, comportano la necessità di una diagnosi differenziale tra azoospermia ostruttiva e danno isolato primitivo della spermatogenesi, poiché questo non è necessariamente associato ad aumentati livelli di FSH o ridotto volume testicolare. La semplice valutazione degli altri parametri seminali può talora essere dirimente.
 - Il rilievo in un campione azoospermico di ipospermia (volume dell'ejaculato < 0.5 mL), pH acido e assenza di coagulazione depongono fortemente per un'azoospermia ostruttiva distale (da agenesia vescicolo-deferenziale bilaterale o dalla più rara ostruzione dei dotti eiaculatori), poiché il secreto delle vescicole seminali rappresenta circa il 70% del volume dell'ejaculato, è più alcalino di quello prostatico e contiene il substrato della sua coagulazione. La diagnosi sarà confermata dal dosaggio del fruttosio nel plasma seminale (estremamente basso, perché prodotto dalle vescicole seminali).

- In caso di aspermia o meno frequentemente di ipospermia, la presenza di spermatozoi nel sedimento di urine raccolte dopo masturbazione fa diagnosticare un'eiaculazione retrograda.
- Se il volume dell'eiaculato è normale, la diagnosi differenziale tra azoospermia ostruttiva e quella da danno isolato primitivo della spermatogenesi potrà essere formulata solo in base al citoaspirato testicolare con ago sottile (*cf. cap 19f*) o con la biopsia testicolare (*cf. cap 19g*), che però attualmente deve essere eseguita solo se c'è la possibilità di congelare spermatozoi eventualmente recuperati per la sua valenza terapeutica.
- In caso di **oligozoospermia**, dosare FSH (il suo aumento ha valore prognostico negativo nelle forme gravi), testosterone e prolattina (per individuare forme di ipogonadismo secondario acquisito o da patologie sistemiche), TSH (per escludere disfunzioni tiroidee).

Indagini di secondo livello

Spermicoltura e ricerca della *Chlamydia trachomatis*. Da effettuarsi in presenza di leucocitospermia e di sintomi suggestivi di flogosi urogenitali. È controverso il ruolo di infezioni sub-cliniche delle ghiandole sessuali accessorie nel determinismo dell'infertilità maschile.

Ecocolor-doppler scrotale. Da eseguirsi in caso di qualunque anomalia rilevata alla palpazione dello scroto o di pregresso criptorchidismo, che è associato ad un incrementato rischio di neoplasia testicolare, o prima di citoaspirato o biopsia testicolare. Dato che in alcuni studi epidemiologici è stata rilevata una maggiore incidenza di tumori testicolari negli uomini infertili rispetto alla popolazione maschile generale, alcuni indicano l'ecografia scrotale come indagine di primo livello da eseguirsi in tutti i soggetti con alterata spermatogenesi.

Ecografia trans-rettale. In soggetti con leucocitospermia ed esami batteriologici positivi, alcuni criteri ecografici sono considerati indicativi di prostatite cronica (asimmetria ghiandolare, aree di calcificazione, dilatazione del plesso venoso periprostatico) o di vescicolite (dilatazione e asimmetria, ispessimento e calcificazioni dell'epitelio ghiandolare), ma l'indicazione è controversa, poiché tali reperti non influenzano il trattamento antibiotico.

Indagini genetiche

- **Il cariotipo** (*cf. cap 19b*) andrebbe eseguito in caso di azoospermia secretoria da causa testicolare e di grave oligozoospermia, dato che in tali categorie di pazienti le alterazioni cromosomiche sono molto più frequenti che nella popolazione generale (5.3% vs 0.6%). L'alterazione più frequentemente riscontrata è il cariotipo 47, XXY (s. di Klinefelter), meno frequentemente il 47, XYY, traslocazioni Robertsoniane o altre traslocazioni. È obbligatorio nella diagnostica pre-ICSI.
- **Microdelezioni del cromosoma Y** vanno ricercate in caso di azoospermia secretoria da causa testicolare e di grave oligozoospermia. Lo *screening* è richiesto anche nell'ambito di un *counseling* genetico, in previsione di trattamento ICSI, perchè con questo trattamento si trasmettono obbligatoriamente al feto maschio con possibili conseguenze sulla futura fertilità. Le microdelezioni si rilevano più frequentemente nella regione AZFc (fino all'80% dei casi), coinvolgendo il gene *DAZ*, con fenotipo variabile dall'azoospermia alla grave oligozoospermia. Meno frequenti sono le microdelezioni delle regioni AZFb e AZFa che, quando complete, si associano invariabilmente ad azoospermia e ai più gravi quadri istopatologici. Ciò può avere un significato prognostico sulla probabilità di recupero di spermatozoi con TESE finalizzata al loro impiego per ICSI.

- **Mutazioni del gene CFTR** (*screening* per la fibrosi cistica) dovrebbero essere ricercate nei casi di azoospermia escretoria, specialmente se da agenesia vescicolo-deferenziale, che si considera una forma lieve di fibrosi cistica, in quanto mutazioni del gene si rilevano nel 70-80% dei casi. Data l'alta frequenza della condizione di portatore sano della mutazione (1:25), lo *screening* genetico deve essere eseguito anche nella partner femminile, quando si voglia procedere all'impiego per ICSI di spermatozoi recuperati dal testicolo o dall'epididimo di soggetti ostruiti.

Citoaspirato testicolare (*cfr cap 19f*): vedi diagnostica dell'azoospermia.

Indagini di terzo livello

Biopsia testicolare (*cfr cap 19g*).

Esame ultrastrutturale dell'eiaculato con elettromicroscopio a trasmissione. È indicato solo nei casi di gravissima astenozoospermia isolata persistente con normale percentuale di spermatozoi vitali, per identificare i rari casi di difetti monomorfi della coda su base genetica.

Test di funzione nemaspermica. Erano stati sviluppati per identificare alterazioni funzionali dello spermatozoo non svelate dallo spermiogramma, con indicazione nell'infertilità di coppia inspiegabile e in caso di pregressi fallimenti FIVET. Comprendono l'*hamster egg penetration test* (test di penetrazione di spermatozoi capacitati in ovociti di criceto denudati della zona pellucida), l'*hemizona assay* (test che valuta la capacità degli spermatozoi di legarsi alla zona pellucida), l'inducibilità delle reazioni acrosomiali con calcio-ionoforo o progesterone. Tuttavia la loro complessità, l'insufficiente standardizzazione ed il limitato effetto predittivo non ne hanno consentito una validazione clinica, per cui essi vengono riservati a finalità di ricerca.

Tabella 14.3
Valutazione diagnostica dell'infertilità

Livello	Donna	Uomo	Coppia
I	Funzione ovulatoria: anamnesi, progesterone (<i>cfr cap 2b</i>), temperatura basale (<i>cfr cap 19a</i>), picco LH (<i>cfr cap 2e</i>), TSH, PRL (<i>cfr cap 2f</i>), monitoraggio ecografico, MAP-test (<i>cfr cap 18c</i>), FSH (<i>cfr cap 2e</i>) Funzione utero-tubarica: ecografia, ISG (ISSG)	Esame obiettivo Spermiogramma (<i>cfr cap 19c</i>) Testosterone (<i>cfr cap 2d</i>), gonadotropine, PRL, TSH	Post-coital test (<i>cfr cap 19d</i>)
II	Fattori cervicali: esami batteriologici e colposcopia Fattori uterini: isteroscopia Fattori tubo-peritoneali: laparoscopia Indagini genetiche: cariotipo (<i>cfr cap 19b</i>) Indagini immunitarie: Ab per celiachia e antifosfolipidi	Spermiocoltura Ecocolor-doppler scrotale (<i>cfr cap 19e</i>) Ecografia trans-rettale Indagini genetiche: cariotipo, microdelezioni cromosoma Y, mutazioni <i>CTFR</i> Citoaspirato testicolare (<i>cfr cap 19f</i>)	
III		Biopsia testicolare (<i>cfr cap 19g</i>) Esame ultrastrutturale dell'eiaculato	

Tabella 14.4
Tecniche di procreazione assistita

Tecnica	Metodica	Indicazioni
Inseminazione intrauterina (IUI)	Spermatozoi mobili selezionati e concentrati vengono iniettati in cavità uterina in fase ovulatoria (generalmente dopo moderata stimolazione ovarica).	Trattamento di prima scelta in assenza di danno tubarico, di grave OAT e senza evidenza di endometriosi moderata/grave.
Fecondazione <i>in vitro</i> con trasferimento dell'embrione (FIV-ET)	Dopo stimolazione ovarica controllata, i follicoli vengono aspirati sotto guida ecografica trans-vaginale e gli ovociti vengono inseminati con gli spermatozoi <i>in vitro</i> . Gli embrioni vengono successivamente trasferiti in utero.	Infertilità tubarica, endometriosi, insuccesso di IUI o, in alternativa a IUI, nell'infertilità inspiegabile e nelle OAT non gravi.
Iniezione intracitoplasmatica di singolo spermatozoo (ICSI), applicata alla FIV-ET	Iniezione diretta di singoli spermatozoi in singoli ovociti.	Infertilità da grave OAT (recuperabili <1 milione di spermatozoi mobili o grave teratozoospermia), fallimento delle altre tecniche di PMA. La ICSI è anche impiegata in pazienti con azoospermia dopo estrazione di spermatozoi dal testicolo (TESE) mediante biopsia, e nelle azoospermie ostruttive anche dopo aspirazione microchirurgica di spermatozoi dall'epididimo (MESA) o dal testicolo (TESA).

Bibliografia

- World Health Organization. *WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of infertile couple*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2000.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility*. *Hum Reprod* 1996, 11: 1775-807.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments*. *Hum Reprod* 2000, 15: 723-32.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Diagnosis and management of the infertile couple: missing information*. *Hum Reprod Update* 2004, 10: 295-307.
- Bhasin S. *Approach to the infertile man*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 1995-2004.
- Collins JA, Burrows EA, Willan AR. *The prognosis for live birth among untreated infertile couples*. *Fertil Steril* 1995, 64: 22-8.
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. *The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study*. *Hum Reprod* 1997, 12: 1582-8.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. *Y chromosome microdeletions and spermatogenesis*. *Endocrine Rev* 2001, 22: 226-39.
- Forti G, Krausz C. *Evaluation and treatment of the infertile couple*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 4177-88.
- Krausz C, Forti G, McElreavey K. *The Y chromosome and male fertility and infertility*. *Int J Androl* 2003, 26: 70-5.
- Jarzabek K, Zbucka M, Pepinski W, et al. *Cystic fibrosis as a cause of infertility*. *Reprod Biol* 2004, 4: 119-29.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Endometriosis and infertility*. *Fertil Steril* 2006, 86 (5 Suppl): S156-60.
- Vogt PH. *AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence*. *Hum Reprod Update* 2005, 11: 319-36.

15. Insufficienza ovarica prematura (POF)

Roberto Castello & Paolo Moghetti

Definizione

Sotto il termine insufficienza ovarica prematura (POF) si comprende qualsiasi quadro di insufficienza ovarica che si manifesti prima dei 40 anni. Nelle forme più precoci il difetto della funzione ovarica può dar luogo ad amenorrea primaria, con mancato sviluppo puberale e quadro endocrino di ipogonadismo ipergonadotropo.

La POF include la menopausa prematura. Vi sono però alcuni elementi che vanno tenuti presenti:

- il termine menopausa (*cf* cap 9) indica l'ultimo ciclo mestruale, ma diverse donne con POF (circa il 25%) possono presentare occasionali cicli mestruali;
- dopo la menopausa non vi è virtualmente possibilità di avere una gravidanza, ma le donne con POF hanno una probabilità, assai ridotta ma non inesistente (8-10%), di concepire.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

La POF colpisce circa l'1% delle donne. La prevalenza diminuisce nelle fasce di età più giovani: è di un caso ogni 1000 entro i 30 anni e di un caso ogni 10000 entro i 20 anni.

Eziologia

La eziopatogenesi della POF è molto eterogenea e spesso resta sconosciuta. Tra i meccanismi coinvolti vanno ricordati:

- **cause iatrogene** (asportazione chirurgica delle ovaie, terapia radiante, chemioterapia, altri farmaci);
- **infezioni** (ad opera di virus che hanno tropismo ovarico - herpes zoster, parotite, citomegalovirus) e **cause tossiche**;
- **forme autoimmuni**, oggi considerate la causa più comune (da sospettare soprattutto quando la POF si associa a patologie autoimmuni);
- **cause genetiche**, suggerite talora da una storia familiare di POF (5-10% dei casi). Questa categoria, assai eterogenea, è attualmente oggetto di estese investigazioni.
 - o **Alterazioni cromosomiche**, in particolare a carico del **cromosoma X**: i geni contenuti nel cromosoma X sono indispensabili per un corretto funzionamento ovarico. Fra le patologie in cui sono presenti alterazioni di questo tipo vanno ricordate la sindrome di Turner (*cf* cap 3b), la trisomia X e le delezioni della X.
 - o **Mutazioni**: in questa categoria va ricordata in particolare la **sindrome** dell'X fragile, legata ad una premutazione del gene *FMRI*. Mentre il difetto completo si associa a ritardo mentale, in particolare nei maschi, la presenza della premutazione nelle femmine portatrici si associa ad un ridotto numero di ovociti e ad un elevato rischio di insufficienza ovarica prematura, con menopausa che si manifesta generalmente 6-8 anni prima dell'età fisiologica.

- Fra le cause genetiche va ricordata anche una patologia metabolica, la **galattosemia**.
- Inoltre, è stato osservato che mutazioni a carico dei geni dei **recettori per le gonadotropine** possono ridurre la sensibilità dell'ovaio allo stimolo ormonale e causare il quadro dell'ovaio resistente.
- Nella **grande maggioranza** dei casi la diagnosi resta comunque quella di forma **idiopatica**. Al momento non c'è alcuna evidenza scientifica che le donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali, anche per molto tempo, possano avere una modificazione dell'età di comparsa della menopausa.

Contesto clinico

Il più comune sintomo iniziale nella POF è l'irregolarità del ciclo mestruale, che precede l'amenorrea. Talora vi è amenorrea primaria con quadro di ipogonadismo. In generale, i sintomi sono poi quelli che caratterizzano la menopausa fisiologica (*cf. cap 9*): vampate di calore, sudorazioni, irritabilità, scarsa concentrazione, alterazioni dell'umore, riduzione della libido, secchezza vaginale, ecc.

Per quanto concerne l'infertilità, va ancora tenuto presente che talora si possono manifestare occasionali ovulazioni, con ricomparsa transitoria della mestruazione e persino possibilità di concepimento. Non vi sono strumenti che consentano di prevedere tale eventualità, che si può manifestare persino in corso di terapia estroprogestinica.

La POF può comportare il **rischio di alcune patologie secondarie**:

- osteoporosi;
- insufficienza surrenalica (circa il 3-5% di donne con POF possono sviluppare il morbo di Addison).

Inoltre, non vanno sottovalutate le conseguenze psicologiche di questa condizione, specie nelle forme ad esordio più precoce. Va anche tenuto presente che con la menopausa vi può essere la perdita anticipata della protezione che il sesso femminile ha dal rischio di alterazioni cardiovascolari. Anche se tale ipotesi richiede conferme, è opportuna una sorveglianza anche di questi aspetti.

Biochimica

Deficit di estrogeni (*cf. cap 2a*).

Aumento di gonadotropine (*cf. cap 2e*).

Esami di base e test dinamici

Nella diagnostica dobbiamo distinguere le indagini necessarie ad accertare la POF da quelle che servono a caratterizzarne l'eziopatogenesi.

La **documentazione della POF** è basata sul riscontro, in una donna di età inferiore a 40 anni, di bassi livelli di estradiolo ed elevati livelli di FSH. Il riscontro di queste alterazioni richiede sempre una conferma. Schematicamente possiamo interpretare così i **riscontri ormonali**:

Tabella 15.1

	Estradiolo (pg/mL)	FSH (U/L)
Valori normali	30-75	3-10
Iniziale insufficienza ovarica (ma possibilità di avere ancora ciclo mestruale)	30-50	10-18
Indicativi di insufficienza ovarica (se confermati)	≤ 30 (in associazione a livelli alti di FSH)	> 30

- **Testosterone** (*cfr cap 2d*): valori bassi di testosterone sono indicativi di deficienza ovarica, anche se nella donna l'accuratezza della misura con i metodi commerciali è spesso limitata. La riduzione del testosterone ha ricevuto una particolare attenzione negli ultimi anni per il ruolo di questo ormone nella libido.
- **LH** (*cfr cap 2e*): nella donna regolarmente mestrata la sua concentrazione è in genere di 5-15 mU/mL. Valori > 25 mU/mL sono da considerarsi elevati e suggestivi, in un appropriato contesto clinico, di insufficienza ovarica. Importante è valutarlo sempre in rapporto con l'FSH, perché il riscontro di LH>FSH in una donna con amenorrea suggerisce condizioni diverse dalla insufficienza ovarica (es. PCOS, *cfr cap 11*).
- **Inibina B e ormone anti-mulleriano (AMH)** (*cfr cap 2g*): le concentrazioni di questi ormoni si riducono e il loro dosaggio può essere di ausilio nel valutare la riserva follicolare nelle fasi precoci della POF.

Una volta posta la diagnosi di insufficienza ovarica prematura, la ricerca delle possibili cause, spesso difficili da individuare, ha in genere un significato limitato. La diagnosi etiopatogenetica è utile solo nei termini in cui permette di individuare rischi aggiuntivi (diagnosi di malattie genetiche, presenza di possibili **patologie autoimmuni associate**). Dato che la terapia della POF è limitata al controllo sintomatico delle conseguenze dell'insufficienza ovarica precoce, non è invece utile la ricerca sistematica delle possibili cause note di POF, al di fuori dei contesti di ricerca.

Una forma genetica di cui in genere si raccomanda lo *screening* è la **premutazione dell'X fragile**, che va ipotizzata in particolare nelle forme familiari di menopausa prematura. La eterozigosi per questo difetto genetico è stata infatti osservata in circa il 3% delle forme sporadiche e il 13% di quelle familiari. La diagnosi in questo caso può essere utile soprattutto per individuare i familiari su cui effettuare, in occasione di futuri concepimenti, uno *screening* prenatale per la sindrome dell'X fragile clinicamente espressa. Fra le forme genetiche che è possibile indagare vanno ricordate anche quelle cromosomiche, come i **mosaicismi della sindrome di Turner** (*cfr cap 3a*), che possono manifestarsi con insufficienza ovarica a comparsa precoce, prima dei 30 anni di età.

La presenza della rara **sindrome di Savage** (ovaio resistente allo stimolo ormonale) può essere sospettata quando l'ecografia mostri la persistenza di follicoli e vi siano livelli normali di inibina B, malgrado i bassi livelli di estradiolo e l'aumento delle gonadotropine. La diagnosi di certezza richiede la biopsia ovarica. Tuttavia, non essendovi differenze nell'approccio terapeutico rispetto a quello della comune POF, tale diagnosi differenziale non viene raccomandata nella pratica clinica.

Sono riportati rari casi di "menopausa temporanea", nella quale si ha un periodo di 3-4 mesi di amenorrea, con quadro endocrino di insufficienza ovarica, e successiva ripresa del ciclo mestruale. In questi casi si può ipotizzare una *noxa* che agisca transitoriamente sull'ovaio.

La diagnosi differenziale deve prendere infine in considerazione tutte quelle patologie che possono determinare amenorrea e in particolare:

- iperprolattinemia
- PCOS (*cfr cap 11*)
- alterazioni ipotalamo-ipofisarie, organiche e funzionali.

Tali diagnosi differenziali sono comunque assai agevoli.

Esami strumentali

Ecografia ovarica per ricercare la presenza di follicoli.

Criteria Diagnostici

- Sospettare la POF di fronte a donne con periodi protratti di oligospaniomenorrea che insorgono dopo i 30 anni di età.
- Sono necessari il dosaggio delle gonadotropine (in particolare FSH) e dell'estradiolo (come indicatore della funzione ovarica residua).
- Il dosaggio di questi parametri deve essere ripetuto nel tempo, perché sono frequenti episodi di fluttuazione dei loro valori.

Bibliografia

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2004, 82 Suppl 1: S33-9.*
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005, 11: 391-410.*
- Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. Orphanet J Rare Dis 2006, 1: 9-13.*
- Mahmoud MS, Merhi ZO, Yelian FD. Mechanisms of premature ovarian failure: reappraisal and overview. J Reprod Med 2007, 52: 623-9.*
- Nelson HD. Menopause. Lancet 2008, 371: 760-70.*
- Laissue P, Vinci G, Veitia RA, Fellous M. Recent advances in the study of genes involved in non-syndromic premature ovarian failure. Mol Cell Endocrinol 2008, 282: 101-11.*

16. Ipogonadismo acquisito maschile

Giovanni Corona

Definizione

L'ipogonadismo maschile è una condizione clinica caratterizzata da un difetto della produzione di testosterone (T) e/o spermatozoi, usualmente definito in relazione alla sede di origine in:

- primitivo, quando causato da patologie testicolari;
- secondario, quando il difetto è di tipo centrale ipotalamo-ipofisario;
- misto, quando risultato della combinazione di entrambi i problemi.

Inoltre, in relazione all'epoca di comparsa, è possibile distinguere forme congenite ed acquisite.

Dati clinici

Eziologia

La tabella 16.1 descrive le principali cause.

Tabella 16.1
Cause di ipogonadismo acquisito maschile

Primitivo	Orchiti (compreso parotite e disordini autoimmuni) Torsione bilaterale Trauma Chemioterapia: agenti alchilanti, metotrexate Irradiazione testicolare Farmaci inibenti la sintesi di testosterone: chetoconazolo, aminoglutetimide, mitotane, metopirone Malattie sistemiche: compresi insufficienza renale cronica, cirrosi epatica, diabete mellito, sindrome metabolica Invecchiamento	
	Secondario	Malattie ipotalamiche
Malattie ipofisarie		Tumori: adenomi secernenti e non, craniofaringiomi, metastasi Processi infettivi o infiltrativi: ipofisiti primitive, sarcoidosi, tubercolosi, sifilide, virus, parassiti e miceti Trauma cranico Sella vuota Vascolari Radiazioni ionizzanti
Farmaci		GnRH agonisti e antagonisti, estrogeni, steroidi anabolizzanti, progesterone

Quadro clinico

L'ipogonadismo primitivo è molto più frequente rispetto al secondario.

Sintomi e segni che accompagnano l'ipogonadismo maschile sono molto simili, indipendentemente dalla sede di origine, eccezion fatta per maggiore frequenza del danno spermatogenetico e maggiore prevalenza di ginecomastia (*cf. cap 6*) (secondaria all'effetto di stimolo sull'aromatasi testicolare indotto dagli aumentati livelli di gonadotropine) nell'ipogonadismo primario.

Il fenotipo del paziente ipogonadico dipende principalmente dall'epoca di comparsa piuttosto che dalla sede di origine (fig 16.1).

- Nel caso in cui l'ipogonadismo si instauri molto precocemente, come ad esempio durante il periodo fetale (*Very Early Onset Hypogonadism*, VEOH), i sintomi possono essere estremamente drammatici, variando da una completa femminilizzazione testicolare (come nel caso della resistenza completa agli androgeni) a difetti minori della virilizzazione (micropene, ipospadia, criptorchidismo), come nel caso di una alterata secrezione o azione di GnRH.
- Un'origine peripuberale (*Early Onset Hypogonadism*, EOH), come nel caso della sindrome di Klinefelter (*cf. cap 3c*), si caratterizza per la presenza di ritardo puberale con fenotipo eunucoide, assenza o scarso sviluppo dei caratteri sessuali secondari, micropene e ridotto volume testicolare e prostatico.
- Un'insorgenza più tardiva in epoca adulta (*Late Onset Hypogonadism*, LOH), si accompagna invece ad una sintomatologia sfumata e spesso confusa con il processo di invecchiamento. In quest'ultimo caso, il sintomo più frequente è rappresentato dalla riduzione del desiderio sessuale. Altre manifestazioni includono disfunzione erettile (DE, *cf. cap 13*), ridotta massa e forza muscolare, incremento del grasso viscerale, ridotta densità ossea e osteoporosi, oltre ad alterazioni del tono dell'umore e depressione. I disturbi della sfera sessuale rappresentano pertanto i sintomi più frequentemente associati a LOH e sicuramente costituiscono la casa più frequente di consultazione medica. La tabella 16.2 riassume le condizioni cliniche e i sintomi che più frequentemente si associano a LOH, derivati da una serie consecutiva di 1647 pazienti valutati presso gli ambulatori di Andrologia dell'Università di Firenze.

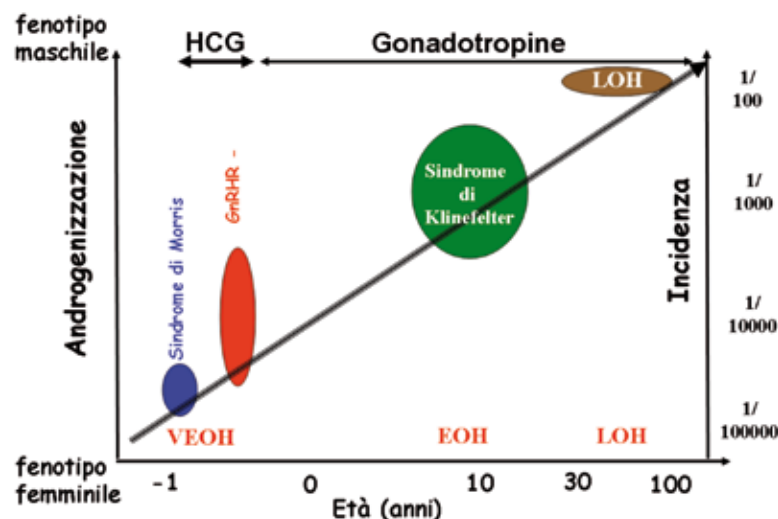


Figura 16.1.

(adattata da Morelli et al, J Endocrinol Invest 2007)

Caratteristiche fenotipiche dell'ipogonadismo maschile in funzione dell'età di comparsa del problema. L'incidenza del problema è riportata sull'asse di destra. La dimensione dell'ellissi riflette, in ascissa, l'età di comparsa (scala logaritmica) e sulle ordinate l'incidenza del problema (a destra) e il fenotipo (scala arbitraria di androgenizzazione a sinistra). Alcuni esempi sono riportati in cima a ciascuna ellissi; GnRH-R-, mutazione del recettore del GnRH.

Tabella 16.2
Frequenza di condizioni cliniche, sintomi e segni associati a LOH

		Testosterone totale	
		< 12 nmol/L (350 ng/dl)	< 8 nmol/L (231 ng/dl)
Storia clinica	Criptorchidismo	+	++
	Malattie ipofisarie	+++	+++
Sintomi sessuali	Ridotta frequenza sessuale	+	+
	Ridotta frequenza di masturbazione	+	+
	Riduzione del volume dell'eiaculato	+	+
	Riduzione delle erezioni notturne	+	++
	Disfunzione erettile severa	++	++
	Riduzione del desiderio sessuale	++	++
	Eiaculazione ritardata	-	++
Parametri obiettivi e strumentali	Riduzione del volume testicolare	+	++
	Circonferenza vita > 102 cm	+++	+++
	Trigliceridi ≥150 mg/dl	++	++
	VPS al doppler penieno < 25 cm/sec	++	+++
	Severa sintomatologia depressiva	+	+

Il numero dei simboli + indica la frequenza del sintomo.

VPS= velocità di picco sistolico massimo dopo somministrazione di PGE₁ all'ecocolordoppler penieno (*cf. cap 19e*).

LOH e rischio cardiovascolare

Indipendentemente dagli effetti esercitati dal T sulla funzione sessuale, negli ultimi anni è stato ipotizzato come i maggiori livelli di T nel maschio possano giocare un ruolo causale nel determinare un'aspettativa di vita inferiore a quella femminile. Studi pubblicati negli ultimi anni hanno notevolmente modificato questa visione. Dati derivanti dal *Massachusetts Male Aging Study* e dal *Caerphilly Study* non hanno dimostrato alcuna associazione tra livelli di T e mortalità globale, mentre i dati longitudinali dello studio Rancho Bernardo suggeriscono che i soggetti con livelli di T totale nel quartile più basso (< 8.1 nmol/L, 240 ng/dL) siano caratterizzati da un aumento di mortalità globale e cardiovascolare (CV) del 40% e del 38% rispettivamente, quando confrontati con il resto della popolazione. Risultati simili sono stati riportati nell'*European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk Prospective Population Study*. Infine, più recentemente è stato riportato come l'ipogonadismo possa rappresentare un fattore di rischio per mortalità CV nella popolazione diabetica ed aumentare il rischio di ictus conclamato o attacchi ischemici transitori nella popolazione generale.

Nonostante i dati a disposizione siano limitati, il T sembra esercitare effetti positivi sulla reattività vascolare, sull'infiammazione, sulla produzione di citochine, sull'espressione di molecole di adesione e sui livelli sierici di lipidi e di fattori della coagulazione, suggerendo un suo ruolo protettivo sullo sviluppo dell'aterosclerosi e delle complicanze cliniche ad essa correlate.

Diagnosi

Per la diagnosi di LOH sono necessari sia la presenza di sintomi sia il riscontro di bassi livelli circolanti di T.

La raccolta di un'accurata **anamnesi** rimane il punto cruciale per porre il sospetto di LOH. Alcuni questionari come il *St Louis University Androgen Deficiency in Aging Males* (ADAM), l'*Aging Male Scales* (AMS) e il questionario derivato dal *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) possono essere di ausilio in tal senso, sebbene la loro specificità sia risultata piuttosto bassa. Recentemente il nostro gruppo ha pubblicato e validato un'intervista strutturata per lo screening di LOH in pazienti con disturbo della sessualità (ANDROTEST, Appendice): si tratta di 12 domande che hanno mostrato specificità, sensibilità ed accuratezza di circa il 70% nell'identificare un ipogonadismo. Tale strumento può pertanto essere di aiuto nella diagnosi di LOH, che tuttavia richiede sempre una conferma biochimica.

Non esistono **criteri biochimici** universalmente accettati di LOH. Recentemente una *Consensus Conference* delle principali società andrologiche internazionali (l'*European Academy of Andrology*, l'*International Society of Andrology*, l'*International Society for the Study of the Aging Male*, l'*European Association of Urology* e l'*American Society of Andrology*) ha rivisto i criteri diagnostici di LOH.

- Vi è unanime accordo sul fatto che la terapia sostitutiva con T sia necessaria quando i livelli circolanti di T totale sono < 8 nmol/L (231 ng/dL = ipogonadismo grave).
- Parimenti vi è indicazione al non trattamento per valori di T > 12 nmol/L (350 ng/dL).
- Esiste un'area grigia compresa tra 8 e 12 nmol/L (ipogonadismo lieve) in cui è indicato il calcolo del T libero circolante secondo la formula di Vermeulen (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Occorre infatti sottolineare che il T totale circola legato per circa il 50% ad SHBG (*cf* cap 2d). La solidità di tale legame impedisce che la quota di T trasportata dall'SHBG sia disponibile per l'attività biologica dell'ormone. L'SHBG è, a sua volta, influenzata da diversi fattori tra cui si sottolineano l'invecchiamento e l'insulino-resistenza (tab 16.3). Ne derivano possibili conseguenze negative sulla stima del grado di ipogonadismo (inteso come quota biologicamente attiva di T totale circolante) dal semplice dosaggio del T totale. Pertanto in presenza di valori di T totale *borderline*, ovvero compresi tra 8 e 12 nmol/L, viene suggerita la valutazione del testosterone libero calcolato secondo la formula di Vermeulen: per valori al di sotto di 225 pmol/L (6.5 ng/dL) è indicata una terapia sostitutiva. Viceversa la valutazione del T libero attraverso i normali metodi immunometrici è del tutto inattendibile e non dovrebbe essere mai eseguita (*cf* cap 24d).

Tabella 16.3
Principali fattori coinvolti nelle modificazioni dei livelli circolanti di SHBG

Aumentati da	Farmaci: antiepilettici, estrogeni, ormoni tiroidei Ipertiroidismo Malattie epatiche Invecchiamento
Diminuiti da	Obesità Insulino-resistenza Ipotiroidismo Acromegalia

I criteri diagnostici di LOH proposti dalla *Endocrine Society* e dall'*American Association of Clinical Endocrinologists* differiscono lievemente (tab 16.4).

Tabella 16.4
Criteri diagnostici per LOH proposti dalle diverse società internazionali

	Testosterone totale nmol/L (ng/dL)	Testosterone libero calcolato pmol/L (ng/dL)
Consensus Conference	Grave < 8 (231) Lieve 8-12 (231-340)	<225 (6.5)
Endocrine Society	<10.4 (300)	<170 (5)
AACE	<7 (200)	-

Bibliografia

- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006, 3: 706-15.
- Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 799-808.
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl* 2009, Feb 10 [Epub ahead of print].
- Corona G, Ferruccio N, Morittu S, Forti G, Maggi M. Recognizing late-onset hypogonadism: a difficult task for sexual health care. *J Mens Health Gend* 2009 in press.
- Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients - 2002 Update. *Endocr Pract* 2002, 8: 440-6.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-13.
- Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L, Maggi M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest* 2007, 30: 880-8.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol* 2008, 159: 507-14.

Appendice: ANDROTEST

Istruzioni per la compilazione e interpretazione risultati

ANDROTEST è un'intervista strutturata breve, versatile e semplice da applicare, utile per individuare il paziente affetto da probabile ipogonadismo di qualsivoglia natura. Il test è applicabile a soggetti che si rivolgono al medico per un disturbo della sessualità, riferendo almeno un rapporto sessuale negli ultimi 3 mesi.

L'intervista è costituita da 12 *items* che il medico deve ottenere dal paziente, ognuno dei quali prevede un punteggio precodificato (0-3). La modalità con cui il medico deve attribuire il punteggio è riportata dopo ogni *item*. Il test deve essere somministrato nell'ordine riportato. Un punteggio finale totale ≥ 8 indica, con circa il 70% di sensibilità e specificità, la presenza di ipogonadismo (T totale < 10.4 nmol/L o 300 ng/dL).

1) Età

Si attribuisce un punteggio progressivo in base agli anni compiuti dal paziente, al momento della visita.

- 0 se < 40 anni
- 1 se 40-49 anni
- 2 se 50-59 anni
- 3 se ≥60 anni

2) A che età ha avuto lo sviluppo sessuale?

A CHE ETÀ SI È SVILUPPATO? SI È SVILUPPATO COME TUTTI GLI ALTRI RAGAZZI DELLA SUA ETÀ? HA NOTATO CHE LA COMPARSA DEI PELI AL PUBE, L'INGROSSAMENTO DEI GENITALI È AVVENUTO IN ARMONIA CON I SUOI COETANEI?

Se il paziente ci dice che è sviluppato prima dei 14 anni, ovvero come gli altri ragazzi, la risposta si considera = 0; se invece riferisce un ritardo si attribuisce un punteggio 3.

- 0 = 9-14 anni (normale)
- 3 > 14 anni (ritardato)

3) Ha avuto diagnosi di patologia ipofisaria?

HA AVUTO RICOVERI CON INTERVENTI CHIRURGICI PER PATOLOGIA IPOFISARIA? HA FATTO TERAPIE MEDICHE PER PATOLOGIA IPOFISARIA ?

Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non riferisce una qualsiasi diagnosi di patologia ipofisaria; si attribuisce un punteggio 3 nel caso di risposta positiva.

- 0 = No
- 3 = Sì

4) Ha avuto diagnosi di testicolo ritenuto (criptorchidismo)?

HA AVUTO RICOVERI CON INTERVENTI CHIRURGICI PER CRIPTORCHIDISMO?

HA FATTO TERAPIE MEDICHE PER CRIPTORCHIDISMO?

Si attribuisce un punteggio di 0 se il paziente non riferisce una qualsiasi forma di criptorchidismo (anche monolaterale); si attribuisce un punteggio 3 nel caso di risposta positiva.

- 0 = No
- 3 = Sì

5) Ci descriva cosa le succede durante il rapporto sessuale: quante volte è capitata un'assenza completa d'erezione?

La descrizione del problema va riferita agli ultimi tre mesi. Per qualche volta si intende < 25% dei casi; abbastanza spesso 25-50%; spesso 50-75%; sempre oltre 75% dei casi.

- 0 = qualche volta
- 1 = abbastanza spesso
- 2 = spesso
- 3 = sempre

6) Le capita mai di svegliarsi con un'erezione?

QUANTO SPESSO NEGLI ULTIMI TRE MESI? QUANTO SPESSO LE SUCCEDEVA IN PASSATO?

Si attribuisce punteggio 1 se il paziente riferisce che si è accorto che non sempre l'erezione spontanea notturna è presente ma con una frequenza ridotta di meno del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 2 se è presente ma con una frequenza ridotta di più del 50% rispetto a prima negli ultimi tre mesi; 3 se non è più presente.

- 0 = Sì, come sempre
- 1 = Sì, ma meno frequenti di prima
- 2 = Sì, ma molto meno frequenti
- 3 = Mai

7) Con quale frequenza ha praticato autoerotismo (masturbazione) nel corso degli ultimi 3 mesi?

- 0 > 8 volte al mese
- 1 = 3-7 volte al mese
- 2 = 1-2 volte al mese
- 3 = Mai

Nel caso di risposta 3 (mai) alla domanda 7, la domanda 8 non può ovviamente essere posta. Perciò si attribuisce ad essa punteggio 1 e si passa alla domanda successiva (domanda 9).

8) Come vive il rapporto masturbatorio?

Si formula la domanda sopra riportata, attribuendo il seguente punteggio:

- 0 = bene
- 1 = con qualche senso di colpa
- 2 = con molto senso di colpa
- 3 = con profondo senso di colpa

9) Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?

HA AVUTO PIÙ O MENO DESIDERIO RISPETTO A PRIMA?

Si attribuisce punteggio 0 se il paziente non riferisce un calo del desiderio; punteggio 1 se il paziente riferisce qualsiasi riduzione del desiderio sessuale.

- 0 = Come o più di prima
- 1 = Sì, ma meno rispetto a prima

10) Ha notato una riduzione della quantità di eiaculato?

Chiediamo al paziente di riferire quello che gli è successo negli ultimi tre mesi riguardo a tale problema. L'eiaculazione può essere riferita molto ridotta (punteggio 2) o assente (punteggio 3) perché il paziente lo ha notato. Il punteggio 1 viene dato al paziente che ci riferisce, solo perché gliel'abbiamo chiesto, che in effetti ha notato una riduzione dell'eiaculato, ma di entità lieve.

- 0 = No
- 1 = Sì, un po' ridotto
- 2 = Sì, molto ridotto
- 3 = Assente

11) Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante il rapporto sessuale?

RIESCE A RAGGIUNGERE L'ORGASMO QUANDO FA L'AMORE CON LA PENETRAZIONE, RIESCE A RAGGIUNGERLO CON LA STIMOLAZIONE MANUALE OD ORALE DA PARTE DELLA PARTNER?

Si attribuisce punteggio 0 se il paziente non ha problemi a raggiungere l'orgasmo durante il rapporto; punteggio 1 se il paziente riesce comunque a raggiungere l'orgasmo durante un rapporto sessuale (di qualsivoglia natura: penetrazione oppure stimolazione orale o manuale) insieme alla partner, ma con tempi eiaculatori più lunghi. N.B. Si attribuisce punteggio 0 anche in quei rari casi in cui vi è inabilità di raggiungere l'orgasmo insieme alla partner o aneiaculazione/anorgasmia.

- 0 = No
- 1 = Sì

12) Quanto pesa, quanto è alto?

Dopo avere chiesto al paziente il suo peso ed altezza, si attribuisce un punteggio progressivo in base al calcolo del BMI (Body Mass Index = peso (kg)/((altezza (m))²).

- 0 se < 25 kg/m²
- 1 se 25-29.9 kg/m²
- 2 se 30-34.9 kg/m²
- 3 se ≥ 35 kg/m²

17. Tumori gonadici

17.a. Tumori Ovarici

Vincenzo Toscano

Chiara Pascucci & Maurizio Poggi

Dati clinici

Epidemiologia

Ci sono circa 1-2 nuovi casi ogni 10.000 donne/anno. Il rischio di sviluppare un tumore ovarico nel corso della vita è di circa 1.8% e l'incidenza aumenta con l'età (la fascia d'età più colpita è 40-65 anni). Donne con familiarità positiva per tumori ovarici hanno rischio aumentato e presentano forme ad insorgenza precoce.

La mortalità è elevata.

Eziologia

Sconosciuta di tipo multifattoriale. Sono stati evidenziati fattori di rischio come (1):

- nulliparità;
- età precoce del menarca e menopausa ritardata;
- positività per i geni *BRCA-1* e *BRCA-2* associati a forme con trasmissione autosomica dominante (il primo sembra rivestire un ruolo molto più importante);
- uso di sostanze stimolanti l'ovulazione;
- traumi e stimoli mitotici;
- alimentazione ricca di grassi.

Tipi istologici

Gli istotipi epiteliali rappresentano il 90% dei casi. Fra questi distinguiamo:

- sierosi;
- endometrioidi;
- mucinosi;
- a cellule chiare.

Tra i tumori di altro tipo si distinguono:

- tumori a cellule della granulosa (4%);
- tumori dello stroma gonadico (3%);
- forme indifferenziate (2%).

Clinica

Il quadro clinico può comprendere:

- dolore gravativo ai quadranti addominali inferiori;
- aumento di volume dell'addome per la presenza di liquido;
- presenza di massa pelvica solida e fissa alla pelvi;
- sintomi da compressione (pollachiuria e stipsi);
- distensione addominale;
- calo ponderale e astenia.

La diagnosi è il più delle volte tardiva, a causa della sintomatologia aspecifica, silente fino alle fasi più avanzate. Avviene quasi sempre in seguito all'insorgenza di dolore di tipo gravativo ai quadranti addominali inferiori (2). Per questi motivi il riscontro di un tumore ovarico è

spesso una situazione estremamente impegnativa, in cui si affronta una patologia già in fase avanzata (3).

Esami di base e test dinamici

Quando viene individuata una massa addominale, specie se solida, fissa ed irregolare, è utile:

- investigare accuratamente l'anamnesi (familiarità positiva, nulliparità, ecc.);
- visita ginecologica bimanuale retto-vaginale (le ovaie per la loro posizione anatomica sono palpate più facilmente con questo approccio);
- dosaggio marcatori tumorali (4) (tab 17.1.1):
 - o CA-125 (buona sensibilità ma specificità limitata);
 - o β -hCG (neoplasie a cellule germinali);
 - o inibina (lesioni a cellule della granulosa);
 - o α -fetoproteina;
 - o LDH (alcuni disgerminomi);
 - o CEA.

Tabella 17.1.1
Dosaggio dei marcatori tumorali

Prognosi	α -FP (kU/L)	β -hCG (U/L)	LDH (multipli di vn)
Buona	< 1000	< 5000	< 1,5
Intermedia	1000-10.000	5000-50.000	1,5-10
Cattiva	> 10.000	> 50.000	> 10

Esami strumentali

- Ecografia pelvica: sensibilità > 80% con specificità anche maggiore (l'accuratezza dell'approccio trans-vaginale è maggiore di quello trans-addominale); lo studio doppler non sembra aggiungere accuratezza diagnostica.
- Ecografia addome superiore.
- RMN e TC addome e pelvi.
- PET.
- Laparoscopia con biopsia.

Criteri Diagnostici

- Una massa annessiale è altamente sospetta di malignità quando la paziente presenta concomitante presenza di ascite, eventuali metastasi addominali o a distanza (ossa e mammella) o vi è una storia familiare positiva per tumori ovarici o mammari, aumento dei livelli sierici di CA-125 (se la paziente è in menopausa > 35 U/mL, se in età fertile > 200 U/mL).
- La specificità e il potere predittivo del CA-125 raggiungono livelli elevati se usato in associazione all'esame ecografico della pelvi.
- Valori di α -fetoproteina > 1000 kU/L e/o di β -hCG > 10.000 U/L conferiscono una prognosi negativa ai tumori germinali

Bibliografia

1. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995, 273: 491-7.
2. NCCC Practice Guidelines in Oncology. 2009, v.1.
3. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih IeM. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198: 351-6.
4. Zhang Z, Yu Y, Xu F, et al. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007, 107: 526-31.

17.b. Tumori testicolari

Francesco Lombardo

Barbara Gilio, Loredana Gandini

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Rappresenta l'1-2% di tutti i tumori maschili e il 4-10% di tutti i tumori del tratto genito-urinario.

Esiste un andamento trimodale con un picco in età infantile (1/100.000 sotto i 15 anni), uno in età giovane-adulta (1/100.000 tra 15 e 29 anni) ed uno nell'anziano (1/100.000 a 70 anni). L'incidenza nella popolazione maschile è in reale aumento, pari a 3-4 casi ogni anno per 100.000 abitanti, ed è massima in Danimarca. In Italia si registrano 500-600 nuovi casi all'anno.

Eziologia

L'eziopatogenesi è sconosciuta, anche se sono stati individuati vari fattori di rischio:

- criptorchidismo (*cf* cap 5), che incrementa il rischio da 20 a 40 volte (da notare che circa il 20% dei tumori testicolari associati a criptorchidismo originano nel testicolo regolarmente disceso nello scroto, suggerendo un condizionamento genetico e non solo da incremento termico);
- disgenesia testicolare (*cf* cap 3c).

Contesto clinico

La sintomatologia d'esordio in più del 75% dei pazienti affetti è rappresentata da un aumento volumetrico del testicolo, generalmente non associato a dolenzia locale.

Una dolorabilità acuta del testicolo interessato dalla neoplasia si può manifestare più frequentemente quando alla patologia tumorale si associano emorragia, torsione o infezione epididimaria.

Per la diagnosi di un tumore testicolare, pertanto, è fondamentale l'esame obiettivo: alla palpazione si apprezza generalmente una massa, distinguibile dall'epididimo, di consistenza teso-elastica, di dimensioni variabili, contenuta in un sacco scrotale di solito indenne.

Al momento della visita è importante valutare la presenza di linfonodi patologici a livello inguinale, di masse epatiche o addominali e di edema agli arti inferiori.

Alla presenza della massa si può associare ginecomastia (*cf* cap 6) (come nel caso di tumori non seminomatosi), che può essere utile nell'orientare la diagnosi verso una patologia tumorale che non ha una sintomatologia prodromica importante. Per questo motivo, talvolta, si giunge alla diagnosi occasionalmente (incidentaloma), nell'ambito di controlli routinari eseguiti per infertilità (*cf* cap 14).

Circa il 5-10% dei pazienti si presenta con sintomi legati a metastasi a distanza: dolore dorsale, dolori scheletrici, gastro-intestinali e addominali, alterazioni neurologiche e sintomi polmonari e pleurici (dolore, dispnea, emottisi).

La diagnosi differenziale deve essere fatta con infezioni (epididimiti, orchiti, tubercolosi e ascessi scrotali), varicocele (*cf* cap 7), idrocele, ematocele, spermatocele e torsione del funicolo.

Classificazione

I tumori del testicolo comprendono una grande varietà di tipi istologici:

- oltre il 90% origina dall'epitelio germinativo dei tubuli seminiferi e costituisce il gruppo dei tumori a cellule germinali, con comportamento di tipo maligno;
- il restante 10% (tumori non germinali) comprende i tumori dello stroma e dei cordoni sessuali, che possono originare dalle cellule stromali specializzate interstiziali (cellule di Leydig), o dalle cellule stromali dei cordoni sessuali delle prime fasi di differenziazione della gonade (cellule del Sertoli);
- molto rari sono i linfomi extranodali del testicolo.

Tabella 17.2.1
Classificazione e stadiazione dei tumori testicolari

TNM (UICC 2002)	Estensione del tumore primitivo (pT)	pTx: non definibile pT0: non evidenziabile pTis: tumore esclusivamente intratubulare (<i>in situ</i>) pT1: limitato al testicolo, compresa la rete testis pT2: supera l'albuginea o invade l'epididimo pT3: invasione del funicolo spermatico pT4: invasione dello scroto
	Linfonodi regionali (N)	Nx: linfonodi regionali non definibili N1-3: metastasi linfonodali con dimensioni da 2 a 5 cm
	Metastasi a distanza (M)	Mx: metastasi non definibili M1 (1a o 1b): metastasi a distanza, viscerali e non, polmonari e non
Royal Marsden Hospital	Stadio I: tumore limitato al testicolo senza evidenza di linfoadenopatie Stadio IV: presenza di metastasi linfatiche ed extra-linfatiche sopra e sotto-diaframmatiche	
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (per i tumori germinali non seminomatosi)	Stadio A, B (1, 2, 3) e C, con interesse soprattutto alle stazioni linfonodali interessate	
Seminomi e tumori non seminomatosi	Stadio I: tumore localizzato al solo testicolo, senza diffusione a linfonodi o altri organi Stadio IIa: interessamento dei linfonodi addominali con diametro ≤ 2 cm Stadio IIb: interessamento dei linfonodi addominali con diametro > 2 cm Stadio IIc: interessamento dei linfonodi addominali con diametro > 5 cm Stadio III: estensione extra-addominale, con interessamento di altri linfonodi o organi	

Esami di base e test dinamici

La valutazione di β -hCG, α -FP, NSE, LDH, CEA e PLAP è in grado di fornire importanti informazioni riguardanti la certezza di diagnosi, la stadiazione di malattia oltre che il successivo controllo della risposta alla terapia.

I livelli dei marcatori tumorali vanno determinati periodicamente dopo l'intervento di orchietomia, in quanto il tempo di dimezzamento dell'hCG è di circa 24 ore, mentre quello dell' α FP è di cinque giorni; è indispensabile, quindi, valutare se la normalizzazione di tali parametri avviene in tempi più o meno lunghi, mentre la ricomparsa di livelli elevati o la mancata caduta indica la persistenza o la recidiva del tumore.

Esami strumentali

L'algoritmo diagnostico più corretto di fronte alla presenza di una massa testicolare inizia con l'**esame ecografico con color-doppler eseguito bilateralmente**. Questa indagine è, da sola, in grado di differenziare un processo maligno da uno benigno con elevate specificità e sensibilità. Da un solo esame non invasivo e di esecuzione relativamente facile giungono indicazioni preziose riguardanti:

- ecogenicità della massa rispetto al restante parenchima tissutale e rispetto al testicolo controlaterale;
- presenza di capsula;
- irregolarità dei margini;
- presenza di calcificazioni;
- vascolarizzazione peri od intralesionale (quest'ultima suggestiva di crescita tissutale).

L'esito negativo dell'ecografia esclude la malattia con un buon margine di precisione.

Nel caso in cui l'esame ecografico fornisca esito positivo o dubbio, e comunque al fine di stadiare la patologia, si prosegue con l'esecuzione di TC e RMN sia locali (addominale e pelvica), che volte all'individuazione di eventuali ripetizioni metastatiche e di scintigrafia ossea. Per confermare la diagnosi, l'ultima fase prevede l'esplorazione chirurgica del testicolo.

Sistematica

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Vengono suddivisi in due categorie: i seminomi e i tumori non seminomatosi. Tale distinzione risulta fondamentale per motivi prognostici e terapeutici.

Seminoma

È il tumore germinale più comune (35-55%), bilaterale nel 2-5% dei casi, associato con maggiore frequenza al criptorchidismo, insorge prevalentemente nella 4° e 5° decade (praticamente assente nell'infanzia).

È classificato in tipico (85%), anaplastico (10%) e spermatocitico (5%).

I caratteri macroscopici del seminoma tipico sono quelli di nodulo o massa, che sostituisce in parte o totalmente il parenchima testicolare (nei confronti del quale è nettamente delimitato ma non incapsulato), raggiungendo un volume notevole (fin oltre 10 volte le normali dimensioni dell'organo). Il testicolo si presenta di consistenza aumentata, per la tensione della tonaca albuginea. Il tumore è in genere localmente limitato al testicolo e solo in fasi tardive infiltra l'albuginea, l'epididimo ed il funicolo spermatico.

I livelli sierici di PLAP ed NSE costituiscono importanti marcatori. Nel 15% dei casi il livello sierico di hCG è elevato.

Dal punto di vista ecografico, il seminoma puro si presenta come massa ovalare o rotondeggiante, solida, omogenea e uniformemente ipoecogena; solo occasionalmente assume caratteristiche multinodulari e/o margini policiclici; solo raramente le lesioni focali più voluminose possono andare incontro a fenomeni necrotici e assumere un aspetto cistico.

In circa il 75% dei casi il seminoma è confinato al testicolo e solo il 10% dei pazienti presenta sintomatologia provocata da localizzazioni metastatiche. L'evoluzione è più lenta degli altri tumori a cellule germinali. È altamente radiosensibile. Tutto ciò rende la prognosi favorevole in oltre il 90% dei casi.

Tumori non seminomatosi

Sono più frequenti nel terzo decennio e possono manifestare il completo spettro della differenziazione cellulare embrionale e adulta.

Comprendono quattro tipi istopatologici (carcinoma embrionale, tumore del sacco vitellino, coriocarcinoma e teratoma), ma solo circa il 40% presenta un singolo tipo istologico (tumori puri), mentre nel rimanente 60% si osserva una commistione di due o più tipi istologici (tumori misti), con prognosi in parte dipendente dai vari istotipi che costituiscono il tumore.

Il **carcinoma embrionale** è il tumore germinale più frequente dopo il seminoma; insorge preferenzialmente fra la 2° e la 3° decade, mentre è raro nell'infanzia. Si presenta più spesso come componente di tumori misti (45% dei tumori germinali) piuttosto che in forma pura (3%). Circa un terzo dei pazienti affetti presenta metastasi linfonodali, para-aortiche, epatiche e polmonari già alla diagnosi. Occasionalmente i soggetti colpiti presentano ginecomastia. α FP e hCG sieriche possono risultare positive, ma la loro presenza è più che altro indicativa di un tumore misto. Dal punto di vista ecografico, appare ipoecogeno ma più eterogeneo rispetto al seminoma, per la presenza di degenerazioni cistiche, aree di infarcimento emorragico e calcificazioni; la tunica albuginea appare spesso distorta. È una neoplasia aggressiva, a rapida crescita, poco sensibile al trattamento radioterapico.

Il **tumore del sacco vitellino**, detto anche carcinoma embrionale infantile o tumore del seno endodermico, è il tumore testicolare più comune nei bambini al di sotto dei 2-3 anni e presenta, almeno in questa fascia d'età, una prognosi molto buona. Per le forme infantili non hanno valore i fattori di rischio validi per l'adulto come il criptorchidismo. Negli adulti è raro che si presenti come forma pura. Dal punto di vista ecografico, si presenta come massa solida, disomogenea, con lacune anecogene.

Il **coriocarcinoma** è il più raro tumore a cellule germinali del testicolo (1% nella sua forma pura), mentre è più frequente la presenza di focolai di coriocarcinoma in forme miste. L'incidenza maggiore è tra la 2° e la 3° decade. Dal punto di vista ecografico, si presenta come massa solida eterogenea, con aree di emorragia, necrosi e calcificazioni.

Il **teratoma** è formato da una varietà di tessuti derivati dai tre foglietti embrionali, ectoderma, endoderma e mesoderma. Costituisce il 40% circa di tutti i tumori testicolari nel bambino; nell'adulto rappresenta il 3% circa dei tumori a cellule germinali nella forma pura, mentre è molto frequente in associazione con altri tipi istologici (45% dei tumori germinali). Tutte le età possono essere colpite, ma la maggiore frequenza si ha nelle prime tre decadi. La prognosi è buona nei bambini e anche nell'adulto è più favorevole rispetto ad altri tumori a cellule germinali non seminomatosi. Va tuttavia prestata molta attenzione nelle fasi diagnostiche, perché anche tumori apparentemente ben differenziati e maturi possono nascondere piccoli focolai cancerosi e devono perciò essere trattati come tumori maligni. In un terzo dei casi, infatti, il teratoma metastatizza entro 5 anni dalla diagnosi, solitamente attraverso il sistema linfatico. Dal punto di vista ecografico, l'aspetto è differente a seconda della composizione istologica: lesioni solide intratesticolari o più frequentemente aspetto cistico con *spot* iperecogeni all'interno.

Tumori germinali misti

Il 60% dei tumori a cellule germinali risulta formato dalla combinazione di due o più tipi istologici: il carcinoma a cellule embrionali è il componente più frequente, seguito dal teratoma e dal seminoma. La più frequente combinazione (14% dei tumori germinali) è quella tra carcinoma embrionale, teratoma, tumore del sacco vitellino e sincizio-trofoblasto contenente hCG. Alla combinazione di carcinoma embrionale e teratoma si dà il nome di teratocarcinoma. La prognosi è in parte influenzata dai singoli tipi istologici; da ciò deriva l'estrema

importanza che riveste la specifica degli istotipi che compongono la neoplasia con la loro relativa percentuale. L'aspetto ecografico di queste neoplasie riflette la diversa composizione istologica, presentando pertanto elementi cistici, necrotici, emorragici e/o calcifici.

TUMORI NON A CELLULE GERMINALI O TUMORI DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI

Originano dalle cellule di Leydig, dalle cellule di Sertoli o da una comune cellula indifferenziata progenitrice, la stessa da cui traggono origine nell'ovaio le cellule della granulosa e della teca.

Sono complessivamente rari (circa il 3-6% di tutti i tumori testicolari dell'adulto).

Possono insorgere in qualsiasi età, ma sono più frequenti nell'età infantile (10-30% di tutti i tumori) e sono benigni nel 90% dei casi; mancano tuttavia caratteri morfologici sicuramente predittivi di un eventuale comportamento maligno. L'unico indizio sicuro di malignità è costituito dalla presenza di metastasi.

Tumori a cellule di Leydig

Sono i più frequenti della categoria e rappresentano circa il 3% di tutti i tumori testicolari. Nel 90% dei casi sono benigni. Sono più frequentemente solitari, di piccole dimensioni, unilaterali (bilaterali solo nel 3% dei casi).

Dal punto di vista ecografico si presentano solitamente come lesione solida, ipoecogena, a margini ben delimitati.

Tumori a cellule di Sertoli

È l'istotipo testicolare più raro (meno dell'1% di tutti i tumori testicolari). I principali fattori di rischio sono: criptorchidismo, s. da femminilizzazione testicolare, s. di Klinefelter e s. di Peutz-Jeghers. Clinicamente sono spesso associati a ginecomastia.

Ecograficamente si presentano come masse singole o multiple, ipo o iperecogene con possibili calcificazioni (le macrocalcificazioni e l'iperecogenicità caratterizzano un particolare sottotipo, più frequente in età pediatrica e spesso associato alle s. di Peutz-Jeghers e di Carney).

Carcinoide testicolare

È una neoplasia estremamente rara (0,23% di tutte le neoplasie testicolari). Si possono distinguere forme pure, miste (più spesso associate a teratomi) e secondarie.

Linfomi e leucemie testicolari

I linfomi rappresentano il 25% di tutti i tumori testicolari negli uomini di età > 50 anni, possono essere primari o secondari, spesso sono bilaterali (con un coinvolgimento sincrono o asincrono del testicolo controlaterale nell'8-18% dei casi).

Dal punto di vista clinico, si presentano generalmente con rigonfiamento marcato del testicolo e meno frequentemente con sintomi aspecifici, quali calo ponderale, anoressia, febbre e astenia. L'epididimo e il funicolo spermatico sono spesso interessati.

All'esame ecografico, appaiono come lesioni ipoecogene di varia grandezza, con linee parallele a più marcata ipoecogenicità che si irradiano perifericamente nel testicolo a partire dall'istmo (rappresentano vasi sanguigni che attraversano la lesione neoplastica).

I principali criteri diagnostici sono: età del paziente, quadro clinico, molteplicità e bilateralità delle lesioni.

Bibliografia

- Greenspan FS, Strewler GJ. *Endocrinologia generale e clinica*, V Edizione, 2000: pag. 406-37.
- Isidori AM, Lenzi A. *Scrotal Ultrasound: Morphological and functional Atlas*, Accademia Nazionale di Medicina, 2008: pag 47-75.
- Kasper DL, Braunwald E, et al. *Harrison - Principi di Medicina Interna*, 16° Edizione, 2005.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG)*. *Eur Urol* 2008, 53: 478-513.
- Mazzeo F, Forestieri P. *Trattato di Chirurgia oncologica*. Piccin 2003, Vol. III Cap. 71.
- Molinatti GM, Fontana D. *Andrologia, Fisiopatologia e Clinica*. 1997.
- van de Geijn GJ, Hersmus R, Looijenga LH. *Recent developments in testicular germ cell tumor research*. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009, 87: 96-113.