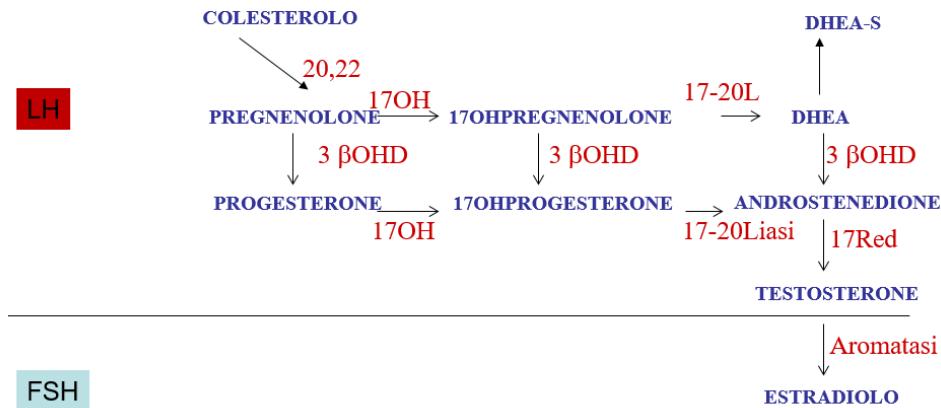


# Ipogonadismo femminile

## Steroidogenesi ovarica



### Steroidogenesi

La prima parte della steroidogenesi ovarica, che arriva fino alla sintesi del testosterone, avviene ad opera delle **cellule della teca**, cellule interstiziali sotto il controllo dell'LH. Il testosterone, sempre a livello intraovarico, viene poi attivato in estradiolo (principale estrogeno femminile) grazie all'azione **dell'aromatasi**, che è invece un enzima FSH dipendente.

Quando si parla di **ipogonadismo femminile** si identifica il blocco temporaneo o permanente della funzione gonadica, inteso in termini di steroidogenesi. L'ovaio è il principale produttore di estrogeni (estradiolo), quindi, se c'è una ridotta/blocco della funzionalità gonadica femminile si avrà una situazione ipoestrogenismo. Invece per quanto riguarda gli androgeni, sono sì prodotti dall'ovaio ma non solo. Quindi la donna con ipogonadismo femminile avrà anche una riduzione degli androgeni che però vengono parzialmente mantenuti dagli altri organi.

Anche la **donna in menopausa**, che è un ipogonadismo ipergonadotropo fisiologico, presenta un quadro simile: l'ovaio perde la sua funzione di produzione dell'estradiolo e perde quasi completamente la produzione androgenica però gli androgeni sono mantenuti ad esempio dal surrene, dalla sintesi extragonadica, ecc..., quindi sulla parte androgenica c'è tanta variabilità.

Quello che viene totalmente a perdere nell'ipogonadismo e quindi anche nella menopausa è la produzione di estradiolo, principale estrogeno femminile, e inoltre con l'ipogonadismo si ha anche la perdita dello sviluppo follicolare, quindi della funzione ovulatoria, quindi della funzione riproduttiva.

## Ruolo degli estrogeni nei tessuti bersaglio metabolici

SITO D'AZIONE	EFFETTO
<b>Ipotalamo (POMC / VMN)</b>	↓ Assunzione di cibo ↑ Dispendio energetico Regolazione della BFD
<b>Tronco encefalico (NTS)</b>	↓ Assunzione di cibo
<b>Tessuto adiposo</b>	↓ Accumulo di tessuto adiposo bianco (WAT) ↑ Lipolisi
<b>Cellule <math>\beta</math> pancreatiche</b>	Protezione contro danni vari ↑ Sintesi di insulina glucosio-stimolata
<b>Fegato</b>	Mantenimento dell'azione insulinica
<b>Muscolo scheletrico</b>	↓ Uptake di acidi grassi ↑ Ossidazione di acidi grassi Mantenimento dell'azione insulinica
<b>Macrofagi</b>	↓ Infiammazione tissutale ↑ Sensibilità periferica all'insulina

### Funzioni degli estrogeni

Gli estrogeni, ed in particolare **l'estradiolo**, l'ormone che ha la funzione di stimolazione sui recettori estrogenici più importante, ha molteplici funzioni, oltre a quelle già citate, anche su diversi organi tanto da essere definito **pleiotropico**.

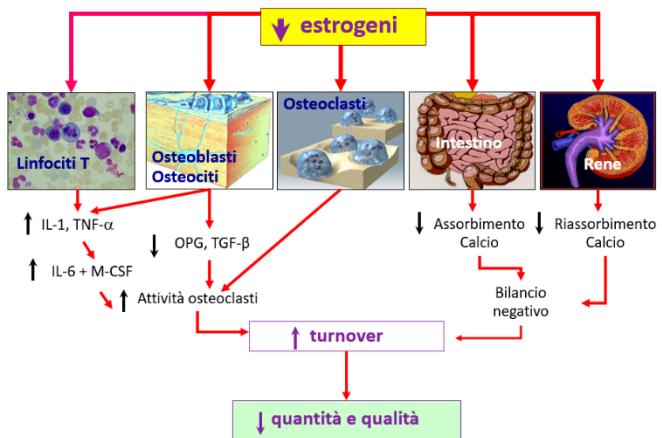
- **SN:** azione sui centri regolatori della fame e dell'energia, riduce l'intake di cibo, aumenta il dispendio energetico.
- Regolazione della **funzione adiposa**: riduce la lipolisi e l'accumulo di grasso sottocutaneo.
- Azione sulla **Beta cellula pancreatica**: aumenta la secrezione di insulina glucosio stimolata.
- Azione di **Insulino-sensibilità**: migliora la sensibilità all'insulina a livello del fegato, del muscolo scheletrico.
- **Riducono l'infiammazione tissutale** agendo a livello dell'attività macrofagica.

Negli ultimi anni c'è stata una rivalutazione della **terapia sostitutiva ormonale post-menopausa**, ed al contrario di quanto si potesse pensare precedentemente, gli estrogeni non facilitano la comparsa di eventi cardiovascolari, ma anzi, hanno effetto protettivo: riducono l'infiammazione, migliorano la funzionalità del tessuto adiposo e la sensibilità all'insulina.

Letto al contrario la donna con ipogonadismo, sia fisiologico, dovuto alla menopausa, sia patologico, sviluppa una serie di **complicanze** che non sono solo quelle dell'ipoestrogenismo classico ma sono anche dovute alla mancanza di questi effetti protettivi: aumenta di peso, è iperfagica, può sviluppare un diabete latente se presenta una predisposizione familiare o anche manifestazione di malattie infiammatorie come malattie reumatiche che magari erano rimaste latenti fino a quando l'ovaio funzionava da un punto di vista ormonale.

Un'azione nota protettiva degli estrogeni è **sull'osso** dove riducono l'infiammazione, aumentano l'attività osteoblastica, riducono quella osteoclastica e facilitando l'assorbimento intestinale del calcio. Pertanto la carenza estrogenica o l'assenza degli estrogeni nell'ipogonadismo porta la mancanza/riduzione di tutti questi fattori protettivi che portano la donna ad avere un **turnover osseo aumentato**:

### Effetti della carenza estrogenica sul metabolismo osseo



**aumentato:** un'aumentata attività osteoclastica una ridotta attività osteoblastica, un'aumentata flogosi intraossea, un ridotto assorbimento di calcio intestinale che porta poi ad una facilitazione all'osteoporosi.

L'osso più sensibile è l'**osso trabecolare** (colonna vertebrale), ed in particolare il massimo della carenza estrogenica si esprime a due anni dall'inizio dell'assenza degli estrogeni. Ad esempio nella menopausa il massimo di azione negativa della carenza estrogenica sull'osso si veda a due anni di distanza, così come su una donna che ha sviluppato ipogonadismo per altri motivi.

Questo concetto è molto importante. infatti se vogliamo guardare l'osso per capire da quanto tempo la donna è affetta dalla condizione e quanto può essere stato il danno d'osso da carenza estrogenica, bisogna fare una **valutazione densitometrica** della parte trabecolare dell'osso, meglio a due anni dall'inizio della carenza, perché è lì che si vede la massima espressione. Non è vietato farla prima, ma c'è il rischio di sottostimare il deficit: vedo una carenza che non è ancora osteoporosi, non imposto la terapia perché non vi è stata ancora l'espressione massima della carenza estrogenica.

# Menopausa

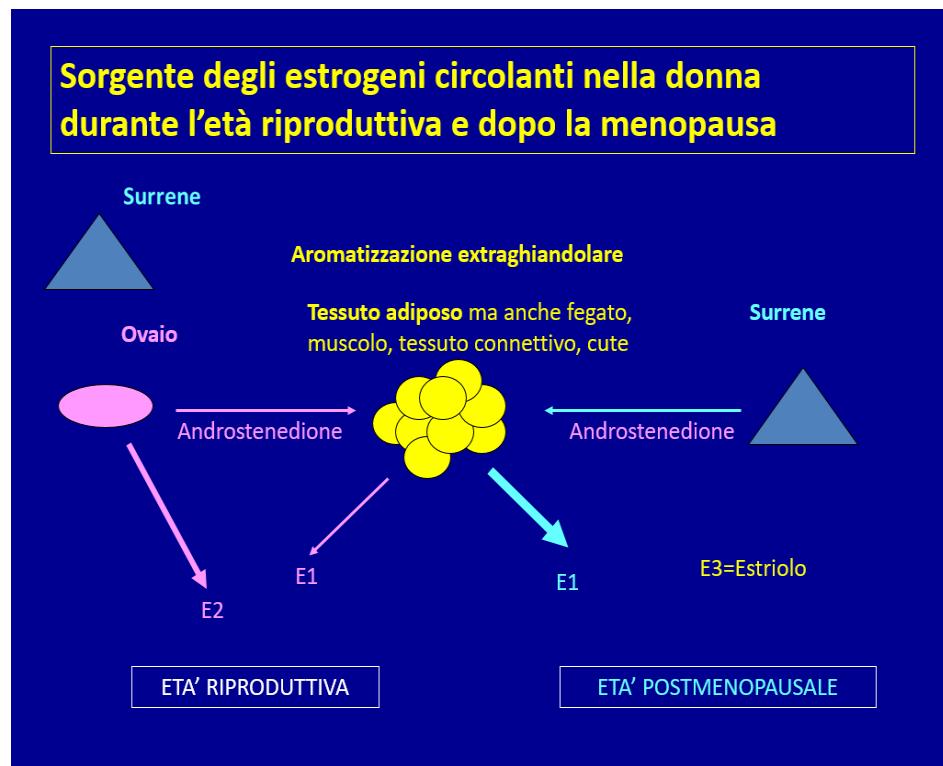
Sorgente degli estrogeni circolanti nella donna durante l'età riproduttiva e dopo la menopausa

## *Età riproduttiva*

- **Ovaio:**
  - Produce **androstenedione**, che può:
    - Essere convertito direttamente in **estradiolo (E2)**
    - Essere trasformato in **estrone (E1)** tramite **aromatizzazione extragliandolare** nel:
      - Tessuto adiposo
      - Fegato
      - Muscolo
      - Tessuto connettivo
      - Cuta

## *Età postmenopausale*

- **Surrene:**
  - Produce **androstenedione** → aromatizzato nel **tessuto adiposo** (e altri) in **estrone (E1)**
  - **E1** può essere ulteriormente convertito in **estriolo (E3)**



L'ipogonadismo a cui tutte le donne, fisiologicamente; vanno incontro è la **menopausa**.

La menopausa è un **ipogonadismo ipergonadotropo** anche chiamato **insufficienza gonadica primaria**, una condizione in cui l'ovaio cessa quasi completamente la produzione estrogenica. "Quasi" perché con i metodi di laboratorio che abbiamo a disposizione, quando si dosa l'estradiolo in una donna in menopausa, questo risulta indosabile, ciò non significa che non vi sia una minima produzione ma solo che le concertazioni sono ai limiti della valutabilità, nonostante ciò l'ovaio continua a produrre un minimo di estrogeni ed androgeni ma perde completamente la sua funzione di sviluppo follicolare quindi la sua funzione riproduttiva.

La donna che va in menopausa ha un minimo di attività estrogenica data dall'estradiolo quindi la conserva, però ha comunque una sua attività estrogenica, cioè una donna in menopausa **non è una donna completamente senza estrogeni**. Il grosso della funzione che si viene a mantenere è legato ad un altro estrogeno molto più debole dell'estradiolo, che è **l'estrone**: è sintetizzato negli organi periferici a partire dall'androstenedione, principalmente a livello intra adiposo.

Quindi nella persona ipogonadica in generale: si perde la funzione quasi completa dell'estradiolo ma i valori estrogenici circolanti non si azzerano, c'è una certa esposizione agli estrogeni principalmente a carico dell'estrone molto più debole dell'estradiolo. (Ripete: sintetizzato a livello di diversi organi, prevalentemente a livello intra adiposo a partire dall'androstenedione, grazie sempre all'attivazione dell'aromatasi).

Vuol dire che se ci fermiamo al benessere osseo è sicuramente più a rischio di osteoporosi menopausale una donna magra che rimane magra anche durante la menopausa, mentre invece **l'aumento di peso** post menopausale può essere un fattore protettivo sia a livello osseo, ma anche per attenuare quella serie di segni e sintomi dovuti all'ipoestrogenismo, perché vi è un'aumentata produzione maggiore di estrone a livello adiposo. Viceversa se si contrasta l'aumento ponderale si rischia di avere più sintomi e più osteoporosi. L'estrone non si può dosare con i metodi di laboratorio, ma in generale si deve sapere che se la donna in menopausa o ipogonadica ha un po' di tessuto adiposo è meglio proprio per la maggiore riserva estrogenica.

Questo è il **profilo ormonale di una donna menopausa** che è anche lo stesso dell'ipogonadismo ipergonadotropo primario franco:

Caratterizzazione biochimica dello stato menopausale		
Parametro	Peri-menopausa	Post-menopausa
E2	< 10 pg/dl	< 10 pg/dl
LH	10-30 mIU/ml	> 30 mIU/ml
FSH	15-40 mIU/ml	> 50 mIU/ml
Progesterone	<1 ng/ml	< 1 ng/ml

- **Estradiolo:** indosabile <10 pg/dl, non vuol dire che non ci sia in circolo ma che raggiunge valori al di sotto di quelli rilevabili in laboratorio
- **LH:** rialzo >30 mIU/ml, si riduce molto la funzione androgenica
- **FSH:** rialzo >50 mIU/ml perdita della funzione follicolare

Lo stesso quadro lo ritroviamo **anche negli ipogonadismi ipergonadotropi** chiamati anche insufficienze ovariche precoci cioè delle menopause anticipate dovuto a patologie che colpiscono l'ovaio: congenite, autoimmuni ecc...

## Segni e sintomi menopausa

**AMENORREA** (almeno 12 mesi)

**ALTRE:**

secchezza vaginale, irritabilità,  
depressione  
dispareunia, vampane di calore, calo libido  
Secchezza della pelle, variazioni di peso

**COMPLIANZE METABOLICHE/CV:**

Insulino-resistenza  
Aumento adiposità addomino-viscerale  
IFG/IGT/Diabete  
Dislipidemia (aumento LDL/HDL)  
Ipertensione arteriosa  
Aumento Rischio eventi CV

Qual è il **marcatore clinico** di un ipogonadismo? L'**amenorrea**, una donna che smette di mestruare va studiata per la funzione ovarica in quanto la mancanza del ciclo mestruale può essere espressione clinica di un ipogonadismo ma anche di un iperandrogenismo.

La menopausa fisiologica ha come criterio diagnostico, insieme al rialzo ormonale di FSH e LH, **un'amenorrea da almeno 12 mesi**. Quindi se la donna ha quel profilo ormonale ma non è in amenorrea da almeno 12 mesi allora non si può etichettare come tale, a volte ci può essere la ripresa della funzionalità ovarica, e quando si presenta gli esami ormonali cambiano completamente. Riassumendo: la menopausa si definisce come assenza del ciclo per almeno 12 mesi più quel profilo ormonale di cui sopra.

La carenza estrogenica ma anche la riduzione degli androgeni da una serie di segni e sintomi:

- Secchezza cutanea e vaginale
- Disturbi dell'umore
- Insulino resistenza
- Dislipidemie
- Ipertensione Arteriosa

Legati al venir meno di quell'effetto protettivo che hanno gli estrogeni sui vari organi.

## WHO Type 1 amenorrhea

	<b>Amenorrhoea</b>	<b>BMI</b>	<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>E2</b>	<b>USS</b>
HA (anoressia/funzionale)	Secondary	Usually low	Normal/low	Low	Low	Small, quiescent ovaries. MCO or sometime polycystic in appearance in 30-50%
HH (congenito)	Primary	Variable	Low	Low	Low	Small ovaries, difficult to visualize. Small uterus, thin endometrium
HP (acquisito)	Primary/secondary	Variable	Low	Low	Low	Usually small ovaries and uterus, thin endometrium

## Classificazione

La menopausa si classifica come un ipogonadismo ipergonadotropo caratterizzato da bassi livelli di estrogeni ed un rialzo delle gonadotropine (FSH e LH), esistono però degli ipogonadismi anche centrali, dove l'ovaio smette di funzionare o si blocca perché non è stimolato dalle gonadotropine. Quali possono essere le cause di ipogonadismo centrale:

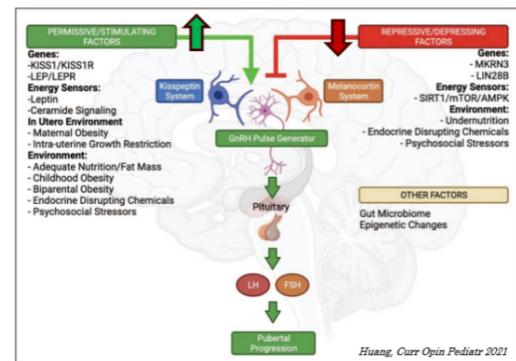
- **Congeniti:** patologie genetiche in cui il gene RH o le gonadotropine non vengono prodotte. Si caratterizzano per un'amenorrea primaria cioè mancanza delle prime mestruazioni, questo perché essendo geneticamente determinate compiano da subito. Importante nella diagnosi perché sicuramente una donna che non ha la prima mestruazione con un quadro di gonadotropine ed estradiolo basso può essere espressione di un ipogonadismo centrale congenito.
- **Acquisiti:** neoplasie, adenomi. A seconda dell'epoca di esordio posso avere un'amenorrea primaria, se il problema è nato molto presto oppure un'amenorrea secondaria, la ragazza mestrua fino ad un certo punto poi la mestruazione scompare.
- **Funzionale:** anoressia, stress con conseguente blocco della secrezione gonadica.

Ripete: l'ipogonadismo si caratterizza sempre con l'amenorrea, se non c'è amenorrea non ci può essere ipogonadismo e dietro all'amenorrea ci sono tante possibili cause tra cui l'ipogonadismo. Se è un'amenorrea primaria mi posso orientare, nell'ambito di ipogonadismi centrali, verso una forma genetica o una forma acquisita molto precoce, se invece ho un'amenorrea secondaria escludo le forme congenite e possono essere tutta una serie di forme acquisite.

## Pubertà

L'insieme dei mutamenti somatici e funzionali che conducono al raggiungimento della statura definitiva e alla maturazione riproduttiva. Sono coinvolti tanti aspetti: ormonali, clinici, auxologici e psicologici, ma quello che identifica l'inizio della pubertà sia nell'uomo che nella donna è **l'attivazione dell'asse GnRH-gonadotropine**. Si iniziano a produrre FSH ed LH perché maturano i neuroni che producono GnRH.

## Fattori Influenzanti il Timing Puberale



Ci sono tanti geni che regolano la maturazione e la funzione del GnRH, e quindi mutazioni di questi geni possono portare ad un ipogonadismo centrale da mancata attivazione dell'asse. Tra i fattori che bloccano il sistema anche mal nutrizione e stress psicologici o psi-fisici, dall'altro lato invece attivazione dall'asse anticipata può essere causata dall'obesità.

## Aspetti clinici

Qual è il parametro che ci permette di capire se una **donna** ha attivato l'asse GnRH?

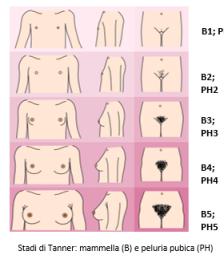
Lo sviluppo della ghiandola mammaria e dei peli pubici tenendo conto che però i peli pubici, come gli ascellari, dipendono sia dagli steroidi ovarici (attivazione asse gonadico) che dagli androgeni surrenalici, mentre i peli ascellari sono solo espressione degli androgeni surrenalici: il così detto adrenarca.

Ripete: l'attivazione dell'asse gonadico del GnRH, nella donna si identifica con lo sviluppo della ghiandola mammaria che anticipa di circa due anni la prima mestruazione.

Importate perché anche a seconda dello sviluppo della ghiandola mammaria posso datare la comparsa dell'ipogonadismo: se ho una ragazza che ha avuto le mestruazioni fino ad un certo punto, poi è andata in amenorrea ma con sviluppo mammario completo so già che non è un ipogonadismo congenito, per fare tutti questi passaggi ho bisogno di almeno 5 anni dalla comparsa del bottoncino mammario. Viceversa se ho una donna con amenorrea primaria con fase di sviluppo mammario B1-B3, è già più probabile che l'ipogonadismo sia comparso presto.

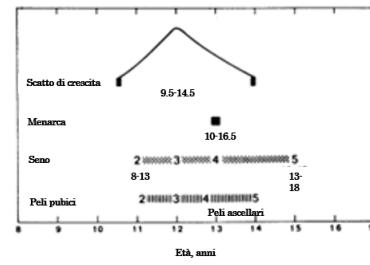
Se nella donna, come detto, la ghiandola mammaria è espressione di attività estrogenica e di attivazione dell'asse gonadico, **nell'uomo** ciò è rappresentato dal volume testicolare ed in particolare il passaggio da un volume sotto 2,5 ad un volume di 3,4 indica il passaggio da una fase pre-puberale ad una fase puberale. Si misura con l'orchidometro di Prader e serve per capire quando può essere comparso l'ipogonadismo maschile, se l'uomo ha un testicolo di dimensioni normali sicuramente non avrà un ipogonadismo che è comparso prima della pubertà, viceversa volumi molto piccoli può essere espressione di una mancata pubertà e quindi un esordio molto precoce.

## Pubertà: Aspetti Clinici



Stadi di Tanner: mammella (B) e peluria pubica (PH)

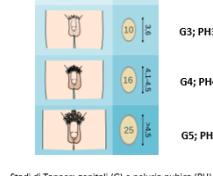
Tanner, Oxford 1962



Marshall & Tanner, Arch Dis Child 1970

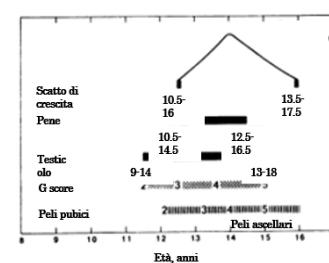
I androgeni surrenalici sono corresponsabili della comparsa e sviluppo dei peli pubici (pubarca) ed ascellari (ircarca) e dello sviluppo delle ghiandole sebacee ed apocrine

## Pubertà: Aspetti Clinici



Stadi di Tanner: genitali (G) e peluria pubica (PH)

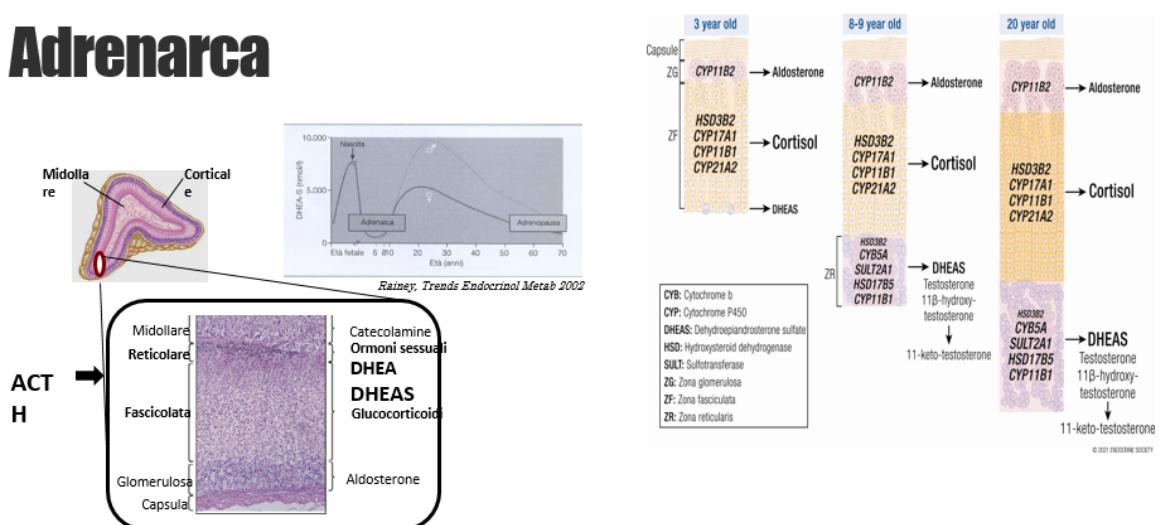
Tanner, Oxford 1962



Marshall & Tanner, Arch Dis Child 1970

I androgeni surrenalici sono corresponsabili della comparsa e sviluppo dei peli pubici (pubarca) ed ascellari (ircarca), dello sviluppo delle ghiandole sebacee ed apocrine, della crescita del pene e delle masse muscolari e della modifica del timbro della voce

# Adrenarca



**Adrenarca=** Inizio di funzionalità della zona reticolare e quindi di produzione degli androgeni (marcatore DHEAS) da parte della corticale del surrene

*Rosenfield, Endocr Rev 2021*

## Adrenarca

Per completare il quadro due parole sull'adrenarca.

Mentre la pubertà viene identificata dall'attivazione del GnRH e nella donna. Anche gli androgeni surrenalici hanno un loro sviluppo, l'adrenarca quindi identifica l'inizio della maturazione della corticale del surrene ed in particolare di quella porzione che produce gli androgeni surrenalici, e quindi l'adrenarca si identifica con l'aumento di questi androgeni.

Questa porzione di corticale che produce androgeni a tre anni non è sviluppata, la corticale presenta solo la zona che produce cortisolo e quella che produce aldosterone e neanche queste due, seppur presenti sono completamente espresse come in età adulta, mentre la parte che produce androgeni è zero. Crescendo, già dagli 8-9 anni si inizia a sviluppare, per poi raggiungere la completa maturazione verso i 18-20 anni, ciò si identifica con la produzione del **DHEAS** nella donna e nell'uomo che per l'appunto prende il nome di adrenarca.

Quadro molto complesso, ma mettendo insieme la clinica e la biochimica non solo si riesce a fare diagnosi ma anche a datare il problema, importante per orientarci verso una possibile causa che poi servirà per capire in che modo fare le indagini: se è genetica si faranno delle analisi genetiche, se invece si ipotizza una forma acquisita ad esempio una forma centrale si potrà fare una RM.

Un'altra cosa che nell'ipogonadismo centrale ci permette di capire se si tratta di una forma funzionale o no, è il test al GnRH.

## GnRH test

È uno stimolo con il GnRH analogo in cui si vanno a dosare in tempi ben definiti le concentrazioni di FSH ed LH. Permette di escludere una forma centrale organica da una forma funzionale:

- **Forma centrale organica:** nessuna risposta allo stimolo o risposta ridotta.
- **Forma funzionale** (anoressia o da stress): la risposta delle gonadotropine allo stimolo massimale con il GnRH è sempre presente

Quindi è importante perché, tenendo conto che gli ipogonadismi centrali acquisiti, possono derivare anche da situazioni funzionali, posso richiedere un GnRH test per eseguire diagnosi differenziali negli ipogonadismi centrali, che ricordiamo essere caratterizzati da un quadro di gonadotropine ed estradiolo ridotti.

## Insufficienza ovarica precoce

Si tratta di una situazione in cui l'ipogonadismo parte dall'ovaio, è una forma di un'insufficienza ovarica primaria che si manifesta con una menopausa anticipata. Presenta una biochimica che è uguale a quella della menopausa (estradiolo indosabile più rialzo di FSH e LH) solo che è **anticipata nel tempo** ed in alcuni casi può essere talmente anticipata da precedere la prima mestruazione quindi essere **un'amenorrea primaria**. In questi casi solitamente la causa è genetica ed una delle più frequenti è la sindrome di Turner.

La **sindrome di Turner** è la più frequente disgenesi gonadica. Si tratta di un'alterazione dello sviluppo delle gonadi ed è una causa da considerare nei casi di insufficienza ovarica precoce sia che sia molto anticipata (amenorrea primaria), sia che sia più avanzata (amenorrea secondaria), questo perché esistono i mosaici, cioè forme in cui non tutte le cellule presentano il cariotipo specifico della sindrome di Turner 45X0, ma c'è una parte di cellule germinali o somatiche che possono avere cariotipo normale o altre alterazioni del cromosoma X ma meno severe di quelle X0. I mosaici quindi **clinicamente sono sempre più lievi della patologia pura**, discorso che vale per la Tuner ma anche per tutte le altre patologie genetiche, quindi in questo caso il mosaico si può presentare come insufficienza ovarica precoce ma dopo un periodo di mestruazioni, non è infrequente anzi che donne con mosaico abbiano avuto un periodo di fertilità in cui siano addirittura riuscite ad avere figli e che solo in secondo momento vadano incontro ad insufficienza ovarica.

Quindi **l'analisi del cariotipo in caso di insufficienza ovarica precoce è sempre indicata**, anche perché la Turner è una sindrome che si porta dietro anche altre patologie associate: valvola aortica bicuspidate, coartazione dell'aorta, dilatazione dell'aorta ascendente tutti fattori di rischio per la **dissecazione aortica acuta**. Quindi i pazienti con sindrome di Tuner e bicuspidia dell'aorta, vengono messi in terapia preventiva con beta-bloccanti, soprattutto se

c'è un inizio di dilatazione dell'aorta ascendente. Oltre a ciò ovviamente la sindrome predispone maggiormente a malattie autoimmuni e neoplasie.

## Eziologia della POI

### Idiopatica

#### Disordini genetici

Anomalie del cromosoma X, monosomia, mosaicismo X (Sindrome di Turner)  
Trisomia X, delezione del cromosoma X, traslocazione autosomale X,  
Sindrome della X fragile  
Mutazione del gene BMP15  
Disordini autosomali: galattosemia, sindrome blefarofimosi-ptosi-epicanto inverso  
Poliendocrinopatie autoimmuni  
Difetti enzimatici della steroidogenesi  
Disfunzione del recettore delle gonadotropine  
Mutazione del gene dell'inibina

#### Autoimmuni

**Iatogene:** terapia chirurgica, radiante e chemioterapica

**Infettive:** Varicella, CMV, TBC, Malaria, Shigella, etc...

**Tossine:** Fumo di sigaretta

Tornando all'insufficienza ovarica precoce, è un **ipogonadismo ipergonadotropo**, clinicamente si caratterizza per l'amenorrea e le cause possono essere di vario tipo:

- **Congenite:** sindrome di Turner con espressione clinica variabile a seconda della gravità.
- **Acquisito:** tutte le patologie che possono colpire l'ovaio da quelle autoimmuni, tossine, infezioni possono causare un danno ovarico che si manifesta come insufficienza.
- **Idiopatiche:** la maggior parte, arrivano e non si capisce perché la donna va incontro a menopausa e presenta un rialzo delle gonadotropine ed un estradiolo ridotto.

Elenco di tutte le cause possibili (vedi sopra), in cui si pone l'accento sulle **malattie autoimmuni** che possono manifestarsi nel contesto delle poliendocrinopatie autoimmuni, per cui se una paziente presenta una o più malattie autoimmuni e non è ancora presente l'insufficienza ovarica dobbiamo pensare e monitorare la ragazza anche da questo punto di vista. Il bravo medico non è tanto quello che fa una diagnosi quando ormai la paziente è in amenorrea, ma quello che riesce ad identificare la persona a rischio e mettere in atto una serie di procedure per tutelarla come la crioconservazione degli ovociti, impostare una terapia contraccettiva per "mettere a riposo" l'ovaio e far sì che non consumi quei pochi follicoli che ha ancora a disposizione. Tutte strategie che un domani potrebbero permetterle di avere una vita pressoché normale da un punto di vista della fertilità.

# ALGORITMO DIAGNOSTICO POI:

## 1) segni e sintomi

*Deficit di estrogeni*

- Amenorrea (65%)
- Infertilità, anovulatorietà
- secchezza vaginale, irritabilità, depressione
- dispareunia, vampane di calore, calo libido
- Secchezza cutanea, variazioni di peso

*Insorgenza sintomatologica recente ed acuta*

## 2) esami

↑FSH, LH, ↓ estradiolo + ↓ AMH



Ecografia ovarica; anticorpi; Test genetico (cariotipo)

Come si fa quindi ad **identificare precocemente un'insufficienza ovarica precoce?** Identificare le persone a rischio: donne che hanno già una malattia autoimmune si monitorano per FSH, LH ed estradiolo e se iniziamo a vedere che c'è un rialzo dell'FSH, un'irregolarità mestruale in una donna che è sempre stata regolare, un abbassamento dell'LH allora si può mandare a fare criopreservazione degli ovociti.

Segno d'allarme per l'insufficienza ovarica precoce è un rialzo FSH >20 mIU/ml: ragazza che ha un primo episodio di amenorrea, doso FSH non lo trovo altissimo ma comunque ai limiti e un estradiolo dosabile, lo ripeto dopo 9 mesi, se si conferma ho già le indicazioni per sospettare un'insufficienza ovarica ed inviare la ragazza da un ginecologo che si occupa di criopreservazione, perché una volta che l'insufficienza ovarica si è presentata non posso fare nulla se non darle la terapia sostitutiva.

Mutazioni genetiche che possono essere alla base della patologia:

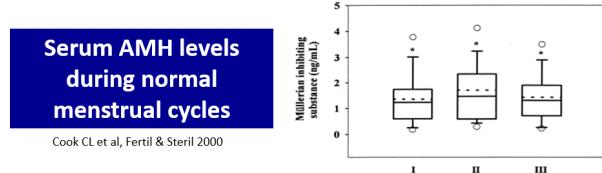
Mutazioni genetiche coinvolte

<b>Gene</b>	<b>Localizzazione cromosomica</b>	<b>Funzione del gene in relazione all'Insufficienza Ovarica Prematura (POF)</b>
<b>FMR1</b>	Xq27.3	Sviluppo degli ovociti e numero di ovociti
<b>SF1</b>	11q13	Regolazione della differenziazione gonadica, maturazione follicolare e regolazione della steroidogenesi ovarica
<b>INHA (Inibina-alfa)</b>	2q33-36	Follicologenesi
<b>LHR (Recettore dell'LH)</b>	2p21	Crescita follicolare e maturazione dell'ovocita
<b>FSHR</b>	2p21	Sviluppo follicolare
<b>FOXL2</b>	3q23	Sviluppo del follicolo ovarico
<b>FOXO3a</b>	6q21	Ruolo regolatorio nell'attivazione follicolare
<b>ER (Recettore degli estrogeni)</b>	6q25	Regolazione della follicologenesi
<b>CYP19A1</b>	15q21.1	Regolazione della follicologenesi e differenziazione ovarica
<b>CXCL12 (Chemochina)</b>	10q11.1	Migrazione, colonizzazione e sopravvivenza delle cellule germinali primordiali; transizione del follicolo primordiale a primario
<b>FMR2</b>	Xq28	Sconosciuta
<b>NOBOX</b>	7q25	Follicologenesi precoce
<b>DIAPH2</b>	Xq22	Sviluppo del follicolo ovarico
<b>MTHFR (Metilentetraidrofolato reduttasi)</b>	1p36.3	Follicologenesi
<b>LAMC1 (laminina gamma 1)</b>	1q31	Elevata espressione durante l'ovulazione

Nell'identificazione precoce può essere d'aiuto l'AMH: l'ovaio policistico che magari è amenorroico ha sempre le gonadotropine normali al massimo un po' di rialzo dell'LH (quello che stimola le ovaie a produrre androgeni) ma l'AMH è sempre alto. Se invece inizio a vedere FSH oltre 20, AMH <2 ng/ml devo iniziare a pensare a un'eventuale evoluzione verso insufficienza ovarica precoce.

**L'AMH è un membro della superfamiglia del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), prodotto nelle donne dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali/piccoli antrali.**

Nelle ovaie, l'AMH controlla la dimensione del pool follicolare inibendone sia la crescita che la riduzione, suggerendo così il suo ruolo come marcatore della riserva ovarica.



# SINDROME DI TURNER

È la più comune disgenesia gonadica del sesso Femminile.

*Slide*

Bassa statura (98%)

 (Grafico della statura, con altezza media inferiore alla norma)

Anomalie somatiche

- Micrognazia (60%)
- Cubitus valgus (47%)
- Attaccatura bassa dei capelli sulla nuca (42%)
- Collo corto (40%)
- Palato ogivale (38%)
- Quarto metacarpo corto (37%)
- Collo alato (25%)
- Linfedema di mani e piedi (22%)
- Displasia ungueale (13%)
- Scoliosi (11%)
- Deformità di Madelung (7%)

---

Insufficienza gonadica (95%)

---

Anomalie congenite

**Cardiovascolari:**

- Valvola aortica bicuspidate (16%)
- Coartazione aortica (11%)
- PAPVC (connessione anomala parziale delle vene polmonari)
- Ipoplasia del ventricolo sinistro
- Intervallo QT prolungato

**Reni:**

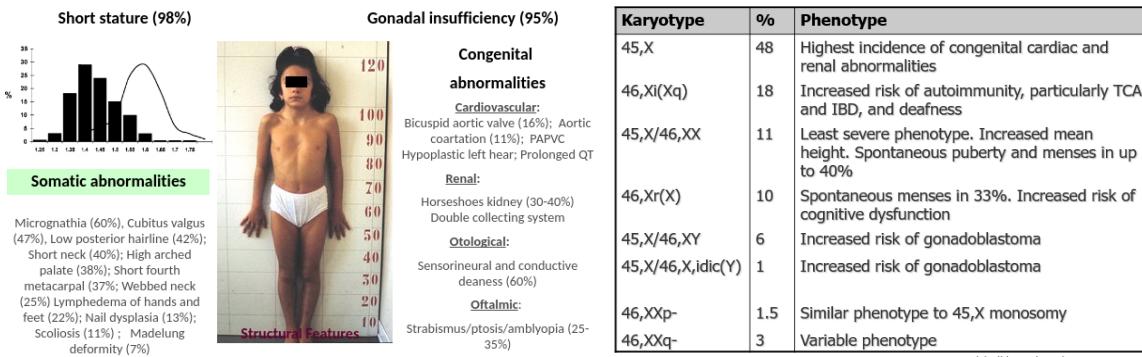
- Reni a ferro di cavallo (30–40%)
- Doppio sistema collettore

**Orecchio:**

- Ipoacusia neurosensoriale e trasmissiva (60%)

**Occhi:**

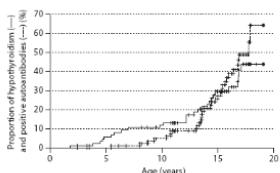
- Strabismo / ptosi / ambliopia (25–35%)



The phenotype of Turner's syndrome is highly variable

## Autoimmune diseases

The incidence of autoimmune thyroid disease in females with TS increases with age (Chiovato et al. Eur J Endocrinol 1996) and is the most frequent autoimmune disorder in TS (prevalence of 30-50%; prevalence of hypothyroidism 23-30%)



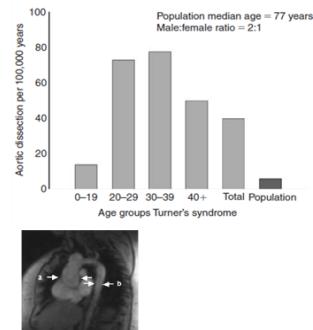
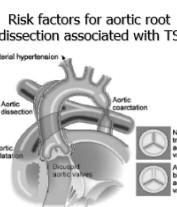
Turner's Syndrome and others autoimmune diseases

Disease	RR (95% CI)
Addison's disease	8.8 (2.4 to 22.6)
Alopecia areata	20.4 (2.5 to 75.0)
Ankylosing spondylitis	5.6 (1.5 to 14.4)
Autoimm. haemolytic anaemia	13.8 (1.7 to 49.9)
Coeliac disease	14.0 (10.2 to 18.8)
Chrohn's disease	5.3 (3.5 to 7.8)
DM type 1	8.2 (6.4 to 10.3)
Pernicious anaemia	3.3 (1.2 to 7.2)
Psoriasis	5.4 (3.5 to 8.0)
Rheumatoid arthritis	1.8 (1.2 to 2.7)
Ulcerative colitis	3.9 (2.3 to 6.1)

Goldacre et al. Arch Dis Child 2014

## Aortic root dissection in Turner's syndrome

Our population: 2 Cases



Elsheikh M et al. Clin Endocrinol 2001

A proposito della sindrome di Turner, siamo abituati a vederla come una condizione estremamente severa, con una serie di manifestazioni somatiche che ci aiutano a identificarla. In realtà la sindrome di Turner si può diagnosticare anche molto avanti e uno dei motivi per cui la si individua può essere un'insufficienza ovarica precoce, poco prima dei 40 anni.

*Noi recentissimamente l'abbiamo diagnosticata a una donna di 38 anni che non riusciva ad avere figli, è andata a fare la fertilizzazione in vitro con suo marito, le hanno fatto il cariotipo ed è risultata una Turner. Ovviamente in questo caso si tratta di un mosaico, ma con un sacco di caratteristiche anche di comorbidità da Turner.*

La sindrome di Turner è associata a una predisposizione a tante malattie autoimmunitarie, fra queste la tiroidite cronica autoimmune in ipotiroidismo è quasi sempre presente.

Sicuramente, appena diagnosticata la patologia, indipendentemente dal cariotipo, occorre fare una valutazione ecocardiografica per escludere la presenza della bicuspidia della valvola aortica e anche della dilatazione dell'aorta ascendente. Queste ultime sono due fattori di rischio per la dissecazione aortica, che rappresenta la causa più frequente di mortalità della Turner, se non diagnosticata e non trattata in maniera adeguata. Nella slide si evidenzia una incidenza di dissecazione aortica molto alta a un'età estremamente giovane.

## **TERAPIA IPOGONADISMO FEMMINILE**

L'ipogonadismo femminile, che sia centrale o periferico, si cura con gli estrogeni se non c'è l'utero oppure gli estroprogestinici se c'è l'utero. Questo accade perché il progesterone è importante per proteggere l'utero dall'effetto di stimolazione eccessiva estrogenica.

*Slide*

### **La regole basilari per l'HRT**

- Dovrebbe essere prescritta presto e continuativamente fino all'età della menopausa
- Gli ES debbono essere combinati con progestinici a meno di assenza di utero
- In ogni protocollo terapeutico, i PROG dovrebbero essere somministrati per almeno 10 gg, preferibilmente per 12-14 gg.
- Il regime combinato sequenziale (E in continuo con P sequenziale) è il trattamento standard
- Il dosaggio di progestinico dovrebbe essere il più basso possibile
- Un PROG non-androgenico è preferibile

## **TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA**

### **ESTROGENI**

#### **Naturali**

- estriolo (E3)
- estradiolo valerato
- estradiolo (E2)
- estrogeni coniugati equini

#### **Sintetici**

- Etinil-Estradiolo (EE)

### **PROGESTINICI**

#### **Naturali**

- Progesterone

#### **Sintetici derivati del**

- 17-idrossiprogesterone
- 19-nortestosterone
- progesterone
- 19-norprogesterone
- spironolattone

Senza entrare troppo in dettaglio, quando si sceglie una terapia ormonale sostitutiva, si può optare per l'Etinil-Estradiolo (è quello della pillola contraccettiva), in realtà non si usa mai perché è meno efficace sul benessere osseo e può avere più effetti collaterali.

Concettualmente è anche meno logico l'utilizzo dell'Etinil-Estradiolo per una donna che è andata in menopausa o che ha un ipogonadismo, perché si cerca di trattarla con l'estrogeno che è più simile a quello che l'ovaio produce. Quindi si opta per l'estradiolo naturale oppure per le varianti dell'estradiolo naturale tra cui ci sono per esempio l'estradiolo valerato e recentemente è stato introdotto anche l'estriolo, che però si usa solo nel post-menopausa dato che è più debole. Questi ultimi sono i due estrogeni che si usano nelle terapie sostitutive, possono essere dati per bocca o per via transdermica (cerotto o gel).



**Effetti epato-mediati della somministrazione di Estrogeni**

**Aumento delle HDL e dei trigliceridi**

**Aumento dell'angiotensinogeno**

**Modificazione di fattori della coagulazione/fibrinolisi**

**Aumento del rapporto colesterolo/ac.biliari nella bile**

**Aumento delle SHBG**

**Diminuzione delle IGF-I**

**Aumento delle IGFBP-I**

Da considerare che l'estradiolo dato per bocca ha un effetto epatico, questo perché non solo viene metabolizzato a livello epatico come primo passaggio ma regola anche molte funzioni del fegato. Infatti, come effetto positivo, aumenta il colesterolo HDL quindi migliora il profilo lipidico, ma dall'altra parte attiva i fattori della coagulazione, questo può facilitare gli eventi trombotici. Quindi, se la donna non ha controindicazioni particolari, possiamo scegliere la via orale, che è sempre meglio accettata dalla donna perché più facile e anche perché, soprattutto per le giovanissime donne, la fa sentire meno diversa dalle coetanee che nella maggior parte dei casi prendono il contraccettivo. L'assunzione tramite cerotto invece fa sentire la giovane donna diversa dalle coetanee, questi aspetti psicologici sono molto importanti.

Con l'estradiolo per bocca non si possono raggiungere dosaggi particolarmente alti, mentre con il cerottino si possono raggiungere dosaggi più alti che possono essere utili per esempio per preparare l'utero a un'eventuale gravidanza.

A proposito del progesterone, da considerare che, per le donne che hanno l'utero, va sempre aggiunto. Si può optare per una terapia giornaliera in cui si somministrano sia gli estrogeni che i progestinici oppure lasciare il progesterone solo in una parte del mese. Si possono usare dei progesteroni che assomigliano al progesterone naturale o altri che hanno delle lievi differenze.



La minima dose di estradiolo che è necessaria per tutelare il benessere anche osseo di una donna è: 2mg di estradiolo orale o 50 µg di estradiolo transdermico. Nell'insufficienza ovarica precoce non si può scendere sotto questi valori perché non si riesce a tutelare neppure il benessere dell'osso.

- HRT is aimed at induce adequate uterine and endometrial development (when Hypo starts before puberty), at maintain adequate uterine and endometrial growth (when Hypo starts before puberty) and at prepare endometrium for implantation and early stages of pregnancy (the luteal endometrial response to progesterone is dependent on adequate estrogen priming of the endometrium).
- Earlier is started HRT better is the uterine development
- OCPs fails to induce a fully mature uterus in many patients
- Transdermal 17-β estradiol resulted in faster and better uterine development than the oral conjugated 17-β estradiol
- A daily dose of 2 mg of oral estradiol valerate or 50µg of transdermal estradiol is usually required. Higher daily dosages (up to 8mg of estradiol valerate or 150 µg of transdermal estradiol may lead to better results but it is essential to monitor for associated side effects)

## *Slide*

### **HRT in menopausa**

#### **Quali obiettivi:**

- per ridurre i sintomi
- per prevenire/curare l'osteoporosi
- per prevenire T2DM e CVDs (?)

#### **Fattori che controindicano l'HRT**

- Storia di tumori ormoni-dipendenti
- Familiarità per tumori ormono-dipendenti (?)

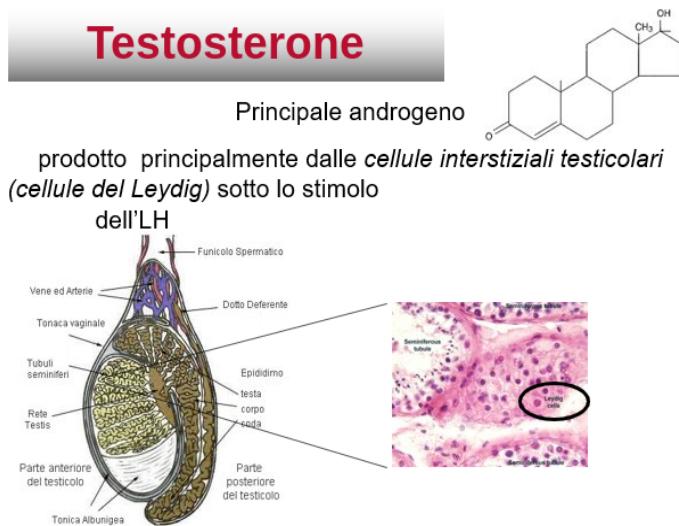
*Nessuno vi verrà a chiedere nel dettaglio quali sono tutte le cause degli ipogonadismi centrali e periferici. L'importante è che abbiate capito il concetto e la differenza tra una forma e l'altra.*

*Risposta a una domanda sulla terapia:* Solo gli estrogeni si somministrano per una donna che non ha l'utero, negli altri casi (se c'è l'utero) si somministra anche il progesterone e si può decidere come somministrarlo. La terapia tipica è quella sequenziale in cui si fa l'estrogeno giornaliero e il progesterone nelle ultime due settimane del mese, in questo modo, finite le due settimane, la donna mestrua. In merito alla donna giovane, solitamente questa vuole vedere la mestruazione perché vuole essere uguale alle altre; per la donna in menopausa, spesso non vuole la mestruazione perché viene da una lunga storia di mestruazioni. Inoltre la terapia orale è sempre vista meglio dalla giovane donna, ma la terapia transdermica è più efficace, permette di raggiungere dosaggi più elevati e quindi avere un beneficio maggiore.

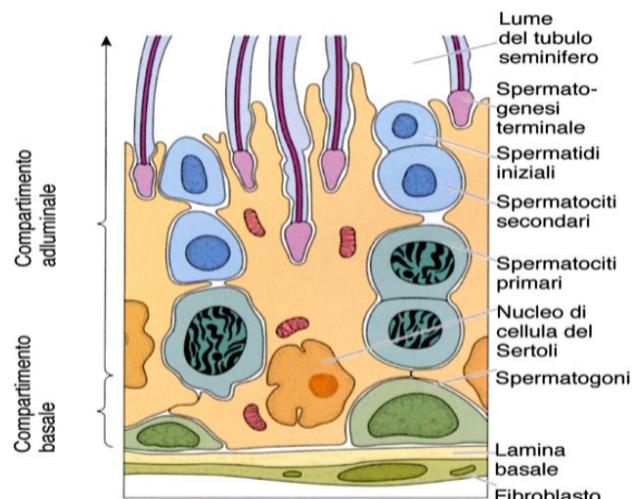
# IPOGONADISMO MASCHILE

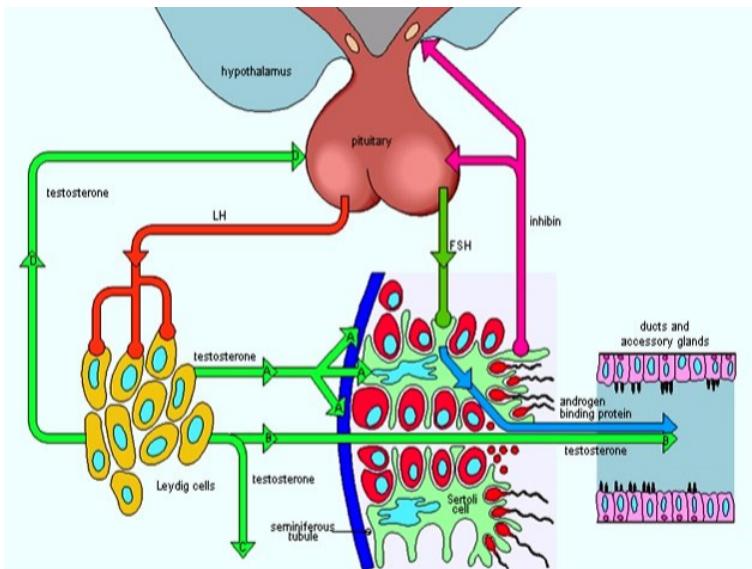
Con ipogonadismo maschile si identifica la mancanza o il difetto di produzione del testosterone da parte della gonade maschile, ovvero del testicolo.

Nella donna, le ghiandole che producono androgeni sono costituite dalle cellule tecali (sotto il controllo dell'LH), per il testicolo ci sono sempre delle cellule interstiziali, ovvero le cellule del Leydig, anche queste controllate dall'LH.



Il testicolo ha una parte ormonale, che è quella che sintetizza il testosterone e una parte germinale, che si occupa della produzione di spermatozoi, che nello specifico avviene all'interno della cellula del Sertoli, a livello della quale si hanno tutte le fasi di sviluppo degli spermatozoi (a partire dagli spermatogoni) e si crea il microambiente idoneo per la maturazione degli spermatogoni in spermatozoi maturi. Questa cellula funziona grazie all'azione dell'FSH, quindi la cellula del Sertoli è l'equivalente della cellula della granulosa dell'ovaio, ma funziona anche grazie al testosterone. Quindi il testosterone, prodotto dalle cellule del Leydig controllate dall'LH, svolge la sua funzione di androgeno, ma anche svolge un'azione importante come stimolante della cellula del Sertoli, che però è una cellula tipicamente sotto il controllo dell'FSH.



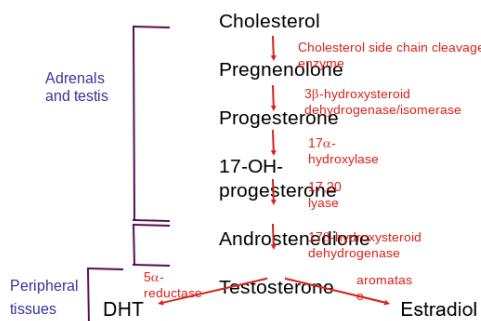


Quando c'è un ipogonadismo maschile, quindi un difetto di produzione del testosterone, c'è un risentimento sempre anche della linea spermatica. Infatti, in alcuni casi, l'ipogonadismo può arrivare all'attenzione dell'andrologo per esempio per un problema di oligoastenospermia, cioè un'alterazione della fertilità.

Per avere una corretta produzione di spermatozoi ci vuole un'adeguata produzione di testosterone, ma non è vero il contrario, nel senso che la maggior parte delle infertilità maschili interessano la parte spermatica senza intaccare la parte di produzione di testosterone. Quindi, tutti gli ipogonadici sono ipofertiili/infertiili, non tutti i maschi infertiili/ipo fertili sono ipogonadici. Se c'è un testosterone normale, si esclude ovviamente l'ipogonadismo. Se invece c'è il testosterone basso con, per esempio, le gonadotropine aumentate mi oriento verso un ipogonadismo primario. Se c'è per esempio un LH e un testosterone normale con un rialzo solo dell'FSH (che è l'ormone che regola le cellule del Sertoli), vuol dire che il testicolo in qualche modo è danneggiato a livello della linea spermatica. Il testicolo produce testosterone come principale androgeno, inoltre la produzione di estradiolo non avviene, a differenza dell'ovaio, dentro il testicolo, ma avviene negli organi periferici.

## Produzione e trasporto del testosterone

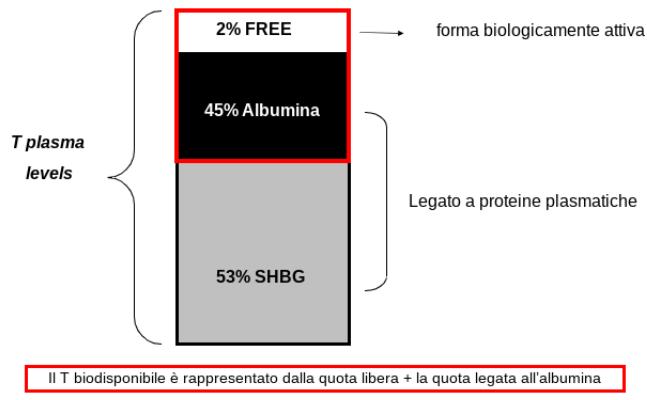
### Testosterone biosintesi a livello testicolare e sua conversione a metaboliti attivi



Biosintesi	Trasporto	Metabolismo
•Testicolo (95%)	Legato alle proteine (98%) ↑	Metaboliti inattivi
T (5-6 mg/die)	Libero (2%) (0,2nM)	T
•Periferia (5%)		DHT, E2

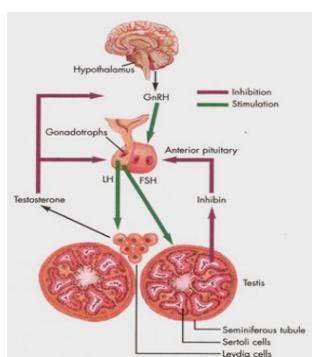
L'altro androgeno importante è il diidrotestosterone, molto più potente del testosterone, viene prodotto a livello periferico grazie all'enzima 5-alfa-reduttasi e agisce localmente, quindi non si ritrova in circolo e non è un ormone da dosare per fare diagnosi di ipogonadismo. Non ha senso dosarlo perché si troverebbero dei valori sempre estremamente bassi, anche quando c'è un'iperproduzione.

## Livelli plasmatici di testosterone



Anche il testosterone è veicolato principalmente dall'SHBG, quindi per avere una misurazione reale del testosterone occorre dosare anche l'SHBG e calcolare il testosterone libero.

### Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ♂ regolazione



### Ritmo Circadiano del Testosterone



Il testosterone nel giovane ha un bioritmo, ovvero ha dei valori molto alti nelle prime ore del mattino e poi decresce la sera per poi rialzarsi nuovamente a partire dalle primissime ore del mattino. Questo è dovuto al fatto che l'LH nell'uomo ha questo bioritmo. Con l'avanzare dell'età dell'uomo, questo bioritmo crolla, non c'è più. Questo è importante nelle terapie sostitutive, quindi nel giovane che ha un ipogonadismo per cui è necessario andare a sostituire il testosterone. A differenza della donna in cui l'estradiolo non ha un bioritmo da mimare, nel giovane adulto è importante mimarlo perché altrimenti si possono avere delle conseguenze cliniche. A proposito di queste, se si somministra troppo testosterone si può

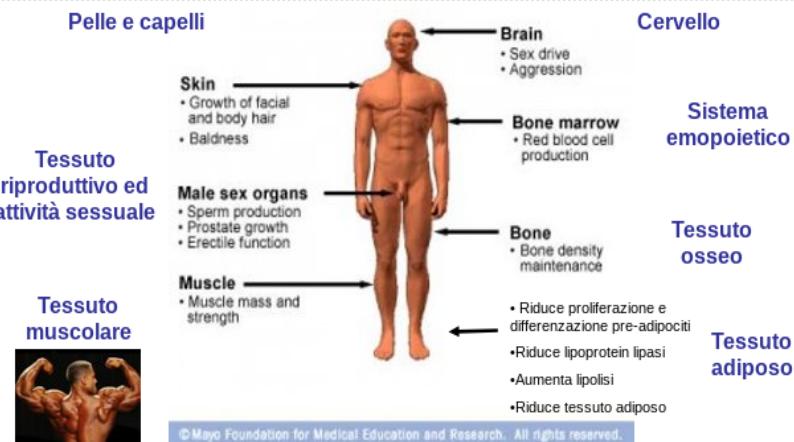
avere una situazione di agitazione e rabbia eccessiva. Se invece si tiene il testosterone troppo basso quando dovrebbe essere alto, si può avere un riflesso per esempio sul desiderio sessuale e sulla erezione.

Si può somministrare testosterone in gel, proprio come la terapia sostitutiva per la donna. L'uomo deve applicare il gel sulla cute pulita la sera, questo viene assorbito lentamente ed è l'unico modo per garantire il picco di testosterone al mattino presto, quindi ripristinare il bioritmo. Nel soggetto più anziano, il bioritmo del testosterone si perde fisiologicamente, quindi potrà non essere considerato.

## Effetti biologici degli androgeni dopo la pubertà

➤ Controllo funzione riproduttiva e la comparsa/mantenimento dei caratteri sessuali secondari

➤ Effetti anabolici, stimola la crescita e maturazione dei tessuti



Questa slide illustra **gli effetti biologici degli androgeni dopo la pubertà**, cioè gli effetti principali del testosterone e dei suoi derivati sui diversi tessuti dell'organismo maschile.

Funzioni principali degli androgeni:

- 1. Effetti riproduttivi e sessuali**
  - Regolano **la funzione riproduttiva e la comparsa/mantenimento dei caratteri sessuali secondari** (es. barba, voce profonda).
- 2. Effetti anabolici**
  - Stimolano **la crescita e maturazione dei tessuti**, contribuendo alla composizione corporea maschile.

Effetti specifici sui tessuti (con illustrazione centrale):

- **Cervello:**
  - Aumentano **desiderio sessuale** (libido) e **aggressività**.
- **Pelle e capelli:**
  - Stimolano la **crescita di peli corporei e facciali**, ma possono anche causare **calvizie** (alopecia androgenetica).
- **Sistema emopoietico (midollo osseo):**
  - Stimolano la **produzione di globuli rossi** (eritropoiesi).
- **Tessuto osseo:**
  - Mantengono la **densità ossea**, prevenendo l'osteoporosi.
- **Tessuto muscolare:**
  - Aumentano **massa e forza muscolare**.
- **Tessuto adiposo:**
  - ↓ **Proliferazione e differenziamento** dei pre-adipociti
  - ↓ **Attività della lipoprotein lipasi** (enzima che favorisce accumulo di grasso)
  - ↑ **Lipolisi** (degradazione dei grassi)
  - ↓ **Deposito di tessuto adiposo**
- **Tessuto riproduttivo (organi sessuali maschili):**
  - Stimolano **produzione di spermatozoi, crescita della prostata, funzione erettile**.

---

In sintesi, **gli androgeni hanno un ruolo chiave nello sviluppo sessuale maschile, nella regolazione della composizione corporea (massa magra vs. grassa) e in diverse funzioni metaboliche e comportamentali.**

Quindi...

Il *testosterone*, oltre ai noti effetti sul tessuto riproduttivo e attività sessuale:

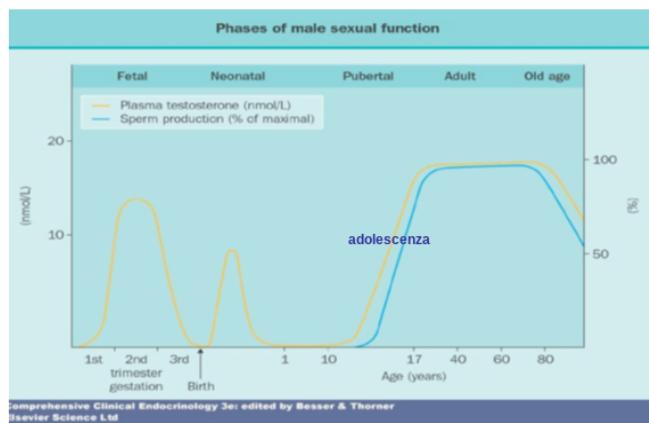
- **Migliora le facoltà cognitive** diminuendo rischio di depressione
- **Aumenta anabolismo osseo** diminuendo il rischio di osteoporosi
- **Riduce la massa grassa ed aumenta la massa muscolare**
  - regola le funzioni metaboliche riducendo il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (migliorando l'insulino-sensibilità)

Quando si parla di funzioni del testosterone, si fa riferimento anche al diidrotestosterone e in parte anche all'estradiolo che viene convertito dall'aromatasi in alcuni organi. Sicuramente il testosterone è importante per lo sviluppo degli organi sessuali, differenziazione dei genitali, discesa dei testicoli nelle sedi scrotali, sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari, tutti quei cambiamenti somatici che si accompagnano alla pubertà, funzione sessuale, mantenimento della spermatogenesi e anche per la giusta composizione corporea (sviluppo e mantenimento della massa muscolare e della massa adiposa). Ha anche un ruolo importante per il benessere neuropsichico, per il controllo del sistema emopoietico (produzione dell'eritropoietina e dei globuli rossi), per il benessere osseo.

Il soggetto ipogonadico non avrà solo un impatto sulla sfera sessuale, con riduzione della spermatogenesi, del desiderio sessuale e peggioramento dell'erezione, ma presenterà una serie di impatti a tanti livelli. Si potrà osservare depressione, aumento della massa grassa, riduzione della massa muscolare, debolezza muscolare, anemia (per esempio per una ridotta stimolazione dell'eritropoietina), osteoporosi e osteopenia.

# ANDROPAUSA

## Andamento del T in base all'età



## Fattori che determinano la riduzione del testosterone nell'età senile

- **Modificazioni a livello testicolare**
  - Ridotto numero delle cellule del Leydig
  - Riduzione della vascolarizzazione locale
- **Modificazioni della regolazione neuroendocrina**
  - Perdita della ritmicità circadiana dell'LH e del T
  - Riduzione dell'ampiezza dei pulsanti di LH
  - Riduzione del rilascio ipotalamico di GnRH
  - Aumentata sensibilità ipotalamo-ipofisaria al feedback negativo
- **Altri fattori**
  - Malattie (diabete, IRC, epatiche e cardiache, ecc)
  - Farmaci (glucocorticoidi, antidepressivi, statine, etc)

La menopausa per l'uomo si chiama andropausa, è un processo lento e progressivo che può essere dovuto a cause testicolari, cioè il testicolo fondamentalmente invecchia. Tra i fattori che determinano la riduzione del testosterone in età senile ci saranno: riduzione del numero delle cellule del Leydig che vanno incontro ad atrofia progressiva, riduzione della vascolarizzazione testicolare oppure riduzione della stimolazione da parte dell'LH o ancora più a monte del GnRH. Ci sono anche una serie di fattori acquisiti, come malattie croniche o uso di farmaci. Mentre nella donna la menopausa segna un evento acuto, che compare a un'età ben precisa, tra i 50-54 anni, nell'uomo il processo è più lento e progressivo ed è più avanti nel tempo. Come nella donna esiste la menopausa precoce, anche nell'uomo esiste l'andropausa precoce. Ci sono situazioni in cui l'uomo può non avere delle cause organiche particolari, ma si sviluppa un ipogonadismo dovuto a una andropausa precoce. Quest'ultima rimane una condizione abbastanza frequente, che però richiede una diagnosi differenziale dalle cause organiche.

Quindi esiste l'ipogonadismo primario (di origine testicolare),  
l'ipogonadismo secondario (ovvero la forma centrale)  
e anche l'andropausa.

## IPOGONADISMI

### MASCHILI

#### DEFINIZIONE

**Insufficienza testicolare a carico del  
compartimento interstiziale e/o tubulare con  
conseguente alterazione della steroidogenesi  
(difetto di produzione di androgeni) e della  
spermatogenesi (infertilità)**

#### SEGNI E SINTOMI TIPICI DEL SOGGETTO IPOGONADICO

### Diagnosi di ipogonadismo

La *diagnosi di ipogonadismo* richiede la presenza di sintomi e segni suggestivi di deficit di testosterone in associazione a ridotti livelli ormonali

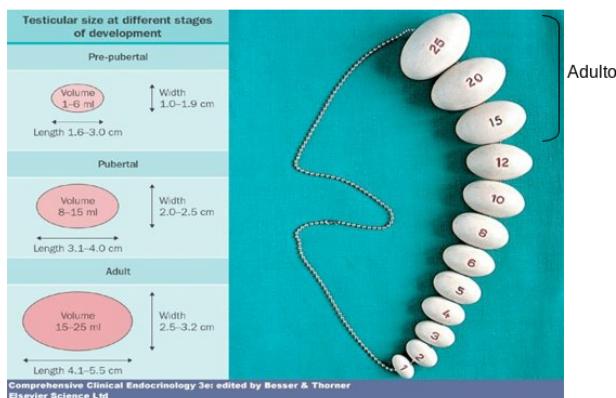
Sintomi: calo della libido e/o disfunzione erettile,  
riduzione massa/forza muscolare,  
aumento della massa grassa,  
ridotta densità minerale ossea/osteoporosi,  
ridotta vitalità/umore depresso,  
ridotta crescita pilifera, etc

*I sintomi sono aspecifici e devono essere sempre  
supportati da bassi livelli circolanti di T*

Il soggetto ipogonadico ha sempre una riduzione del desiderio sessuale, quasi sempre una disfunzione erettile, sempre una riduzione della crescita dei peli (paziente che ha necessità di radersi la barba con meno frequenza), spesso un umore depresso e, se l'ipogonadismo è di una durata sufficiente, anche una riduzione della mineralizzazione ossea, quindi osteopenia/osteoporosi.

## IPOGONADISMO AD ESORDIO PRE-PUBERALE O POST-PUBERALE

### ORCHIDOMETRO DI PRADER



### MANIFESTAZIONI DI IPOGONADISMO

#### AD ESORDIO PRE-PUBERALE

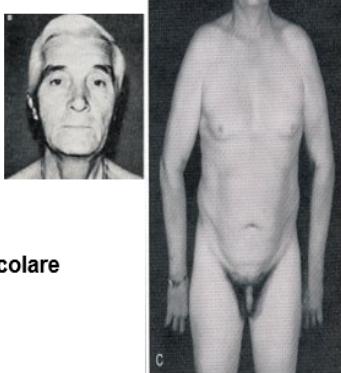
- Scarsa peluria sessuale e facciale
- Ridotta massa muscolare
- Disposizione ginoide del tessuto adiposo
- Tono di voce acuto (timbro alto)
- Proporzioni eunucoidi (rapporto tra segmento Superiore/segmento inferiore <1)
- Spam aumentato (apertura alare delle braccia sup. di 5cm rispetto alla statura)
- Testicoli volume < 5ml
- Pene lunghezza < 5 cm
- Riduzione libido/potenza sessuale
- Prostata ipoplasica
- Ginecomastia; Azoospermia



### MANIFESTAZIONI DI IPOGONADISMO

#### AD ESORDIO POST-PUBERALE

- Perdita della libido e della potenza sessuale
- Barba presente ma a lenta crescita
- Peluria sessuale ridotta nel tempo
- Tono di voce normale
- Testicoli > 10 ml
- Pene di lunghezza normale
- Normali proporzioni corporee
- Normale spam
- Normale volume prostatico
- Riduzione della massa e forza muscolare
- Riduzione massa ossea
- Oligospermia



Il volume testicolare dell'ipogonadico non necessariamente è ridotto, dipende dal momento in cui insorge l'ipogonadismo. Se l'ipogonadismo arriva in epoca prepuberale o peripuberale, ci saranno dei testicoli piccoli; se l'ipogonadismo è arrivato quando il soggetto ha già raggiunto lo sviluppo puberale, il testicolo sarà normale. In una persona adulta, il testicolo normale è tra i 15-25 ml. La valutazione del volume testicolare può essere effettuata obiettivamente oppure tramite ecografia.

Se c'è un volume testicolare normale, il soggetto ha un ipogonadismo che si è sviluppato dopo la pubertà, quindi già si escludono tutte le forme congenite. Il soggetto che ha un ipogonadismo che è insorto in epoca pre-puberale o anche durante la pubertà, avrà dei testicoli ridotti, questo è l'elemento più importante da guardare.

Un altro segnale di ipogonadismo esordito molto precocemente è un pene di dimensioni ridotte, perché gli androgeni iniziano a stimolare la crescita peniena già dai due anni di età.

Valutare il testicolo è importante perché da un lato permette di stabilire quando è comparso l'ipogonadismo e dall'altro permette anche di capire, qualora ci sia un ipogonadismo primario, se c'è un problema anatomico al testicolo, come il varicocele. Quest'ultimo è una causa possibile di ipogonadismo ipergonadotropo. Un uomo può arrivare a fare gli esami per tantissimi motivi, fra cui un'osteoporosi con fratture ossee, desiderio sessuale che sparisce, testicoli ridotti, mancanza o riduzione dei caratteri sessuali secondari.

### Altri segni e sintomi di ipogonadismo

- Ridotta energia, motivazione, iniziativa,
- Sensazione di tristezza, depressione, distimia
- Ridotta concentrazione e memoria
- Disturbi del sonno, aumentata sonnolenza
- Lieve anemia
- Aumento del grasso corporeo (e del BMI)
- Ridotta performance fisica

## DIAGNOSI DI IPOGONADISMO

L'ormone che identifica nell'uomo l'ipogonadismo è il testosterone. Questi sono i cut off del testosterone totale. Un uomo che ha raggiunto lo sviluppo puberale e che ha un testosterone al di sotto dei 2,3 nanogrammi/mL è dal punto di vista biochimico un ipogonadico. Se il testosterone supera i 3,20 ng/mL, si esclude l'ipogonadismo.

Il parametro più largamente accettato per stabilire la diagnosi di ipogonadismo è la misurazione del **testosterone totale sierico** (prelevato al mattino)

T > 3,20 ng/ml (>11 nmol/l)
T range 2,3 – 3,2 ng/ml (8,0-11 nmol/l)
T <2,3 ng/ml (<8 nmol/l)

Mancano dati normativi in funzione dell'età (senile)

T sierico nella **zona grigia oppure quando si sospetta alterazione SHBG** è utile ripetere il dosaggio del testosterone con la misurazione di SHBG ed albuminemia al fine di calcolare la quota di testosterone libero mediante due formule:

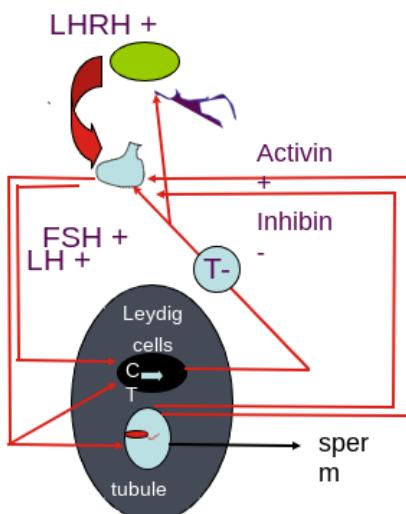
- **FAI (free-androgen index):**  
 $T(\text{nmol/L}) \times 100 / \text{SHBG}(\text{nmol/L})$
- **Free and bioavailable testosterone calculator**  
(ISSAM) [www.issam.ch](http://www.issam.ch)

*Non esiste un cutt-off accettato per i livelli di T libero nella diagnosi di ipogonadismo. Tuttavia valori di T libero < a 225 pmol/l (65 pg/ml) sono suggestivi di una insufficienza gonadica*

Esiste anche una zona grigia, quindi può essere importante calcolare il testosterone con il dosaggio delle SHBG. Nell'uomo il cut-off per definire l'ipogonadismo è un testosterone libero, calcolato con il metodo di Vermeulen, al di sotto dei 65 picogrammi/mL. Se ho un uomo, per esempio obeso, che ha una SHBG molto bassa, posso avere un testosterone totale molto basso, ma il testosterone libero normale. Quindi prima di etichettare un ipogonadismo, è corretto effettuare il calcolo del testosterone libero. È logico che il testosterone non va mai dosato da solo, si dosa sempre insieme all'LH e all'FSH, perché l'LH e l'FSH danno l'idea dell'origine dell'ipogonadismo e possono dare supporto al testosterone ridotto.

# Diagnosi di laboratorio

- La misurazione del **T sierico totale** è generalmente accurata e riflette la sua secrezione
- La determinazione del **T sierico libero** ha valore quando si sospetta una anomalia dell'SHBG (rapporto T/SHBG)
- La misurazione di **FSH e LH** consente di distinguere l'IPOG primario dal secondario



## IPOGONADISMI PRIMITIVI

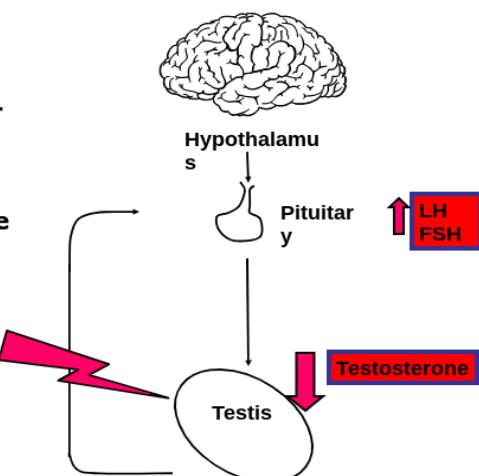


Primary  
testicular  
failure

↓ Testosterone

↑ LH ( $\pm$  FSH)

Insul  
t



Se c'è un testosterone ridotto e ho un LH/FSH aumentato, ci si orienta verso un ipogonadismo primario. L'ipogonadismo primario si identifica con un rialzo delle gonadotropine, quindi lo stesso fenomeno che accade nella donna. Nella donna si dosa l'estradiolo, qui si dosa il testosterone. Nell'ipogonadismo primario si ha un rialzo delle gonadotropine, nel secondario si hanno delle gonadotropine che sono basse o inappropriatamente normali.

## Ipogonadismi primitivi (ipergonadotropi)

### Congeniti

- Criptorchidismo
- Anorchia
- Aplasia delle cell del Sertoli
- *S. Klinefelter*
- Sindrome di Noonan (S. Turner maschile)
- Sindrome di Down
- Distrofia miotonica

Si distinguono in:

- *Congeniti* derivano da vizi di formazione delle gonadi
- *Acquisiti* sono accomunati dal riscontro di una gonade originariamente normale, solo secondariamente danneggiata da noxae patogene

---

### Acquisiti

- Orchiti virali
- Post-traumatici
- Iatrogeni (*Orchidectomy*)
- Autoimmunitari
- **Esposizione a sostanze tossiche**  
(chemioterapia oncologica o radioterapia, tossici ambientali)
- **Farmaci** (*citotossici, spironolattone*)
- Varicocele
- **Malattie sistemiche** (*insuff. renale, cirrosi epatica, diabete etc.*)

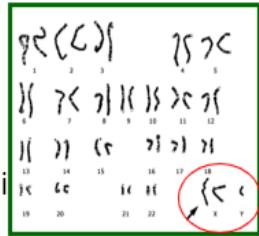
Gli ipogonadismi primitivi nell'uomo possono essere acquisiti, con una serie di malattie che colpiscono il testicolo tra cui criptorchidismo, ovvero la mancata discesa dei testicoli nella sacca scrotale. Da ricordare che il criptorchidismo va corretto entro i 5 anni, altrimenti è più rischioso per un ipogonadismo. In passato il criptorchidismo (ma anche i varicoceli più gravi), si individuava durante la visita della leva militare, c'era un'attenzione familiare molto minore. Oggi è difficile che questa condizione non venga trattata entro l'età giusta.

Per gli ipogonadismi primitivi congeniti, si tratta di una condizione che è presente da sempre. Alcune forme congenite possono essere sfumate, come accade nella sindrome di Turner per la donna. Esiste un equivalente nell'uomo della Turner che è la sindrome di Klinefelter.

# SINDROME DI KLINEFELTER

## Sindrome di Klinefelter

Disgenesia gonadica associata ad uno o più cromosomi X soprannumerari per mancata disgiunzione dei cromosomi sessuali durante la prima o la seconda fase meiotica:



- 80-90% cariotipo classico 47,XXY
- 10-20% mosaicismi ,46,XY/47,XXY, polisomie (48,XXX/48,XXYY, 49,XXXXY) o anomalie strutturali del cromosoma X

Prevalenza: 0,1-0,2% nella popolazione maschile generale

**KS è la causa genetica più comune di ipogonadismo**

**KS è la causa genetica più frequente di infertilità maschile**  
(3-4% pazienti inferti e 10-12% pazienti azoospermici)

## DIAGNOSI DI S. KLINEFELTER

Laboratorio: ↑ FSH e LH      ↓ Testosterone

↓ Inibina ed INSL3

Spermiogramma: azoospermia o oligozoospermia

Cariotipo: 47XXY (80% forma classica);  
mosaicismi o polisomie + complesse

**TERAPIA :** Testosterone a scopo sostitutivo

Questa patologia è stata tolta dalle malattie rare qualche anno fa. Nella sua variante più lieve, ovvero il mosaico, si può manifestare o essere diagnosticata in età adulta. Esistono dei Klinefelter, per esempio, che hanno una vita fertile, poi sviluppano a un certo punto un ipogonadismo. Negli ipogonadismi ipergonadotropi, l'analisi del cariotipo per escludere la sindrome di Klinefelter è raccomandata da linee guida, indipendentemente dall'età del paziente. Questo accade anche nella donna, per cui invece si fa un'analisi del cariotipo per escludere la sindrome di Turner.

Anche il Klinefelter, come la Turner, ha delle predisposizioni maggiori ad alcune forme di neoplasia, ad alcune patologie autoimmuni, quindi comunque fare diagnosi è importante, anche se il soggetto ha un'età avanzata.