

**Università di Verona**  
**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**  
**Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo**  
**Anno Accademico 2008/2009**

# **Iperandrogenismo**

**Prof. Enzo Bonora**

**14 Maggio 2009**

# Iperandrogenismo

Sindrome clinicamente eterogenea determinata da un eccesso di androgeni circolanti o da una ipersensibilità tissutale agli androgeni

# Principali androgeni

- DHEA

essenzialmente surrenalico  
circola in gran parte come  
solfato

- Androstenedione

principalmente ovarico

- Testosterone

principalmente ovarico in  
gran parte legato a SHBG e  
albumina

- Diidrotestosterone

prodotto di conversione  
periferica

# Cause di iperandrogenismo (1)

## Ovariche

Sindrome ovaio policistico (PCOS)

Ipertecosi (variante di PCOS)

Neoplasia ovarica secernente androgeni

## Surrenaliche

Iperplasia congenita non classica

Sindrome di Cushing

Resistenza ai glucocorticoidi

Neoplasia surrenalica secernente androgeni

# Cause di iperandrogenismo (2)

Condizioni specifiche della gravidanza

Luteoma

Hypereaction luteinalis

Deficit aromatasi nel feto

Altre cause

Iperprolattinemia

Ipotiroidismo

Farmaci (anabolizzanti)

Irsutismo idiopatico

# Prevalenza dell'iperandrogenismo nella donna in età fertile

Tutte le cause	~10%
- PCOS	5-7%
- Irsutismo idiopatico	2-3%
- Iperandrogenismo surrenalico funzionale	1-2%
- Deficit enzimatici surrenalici	~ 0.1%
- Tumori	assai rari

# Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (1)

## Alterazioni a carico di cute e annessi cutanei

- irsutismo
- acne
- alopecia androgenica

## Alterazioni riproduttive

- infertilità
- alterazioni del ciclo mestruale
- iperestrogenismo relativo cronico (rischio di neoplasie endometriali)

# Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (2)

## Alterazioni metaboliche

- insulinoresistenza e alterazioni della tolleranza ai carboidrati
- alterazioni del profilo lipidico  
(↓ colesterolo HDL, ↑ colesterolo LDL, ipertrigliceridemia)

## Virilizzazione

- calvizie bitemporale
- ipertrofia clitoridea
- modificazione del timbro della voce (ipertrofia laringea)
- ipotrofia delle ghiandole mammarie
- aumento delle masse muscolari



# Markers della sede di iperproduzione degli androgeni

- Ovaio  
Testosterone  
Androstenedione
- Surrene  
17-OH-Progesterone  
DHEAS
- Periferia  
3 $\alpha$ -androstenediolo  
glicuronide

# Livelli di androgeni suggestivi di patologia organica

Testosterone  $>2$  ng/ml  $\rightarrow$  Tumore ovarico

DHEAS  $>8$   $\mu$ g/ml  $\rightarrow$  Tumore surrenalico

17-OH-progesterone  $>8$  ng/ml  $\rightarrow$  Iperplasia surrenalica

17-OH-progesterone  $>10$  ng/ml 30' dopo ACTH e.v.  
 $\rightarrow$  Iperplasia surrenalica

17-OH-progesterone  $<2$  ng/ml  $\rightarrow$  no iperplasia  
surrenalica

# Eccesso di peli: definizioni

**Ipertricosi** eccessiva crescita di peli in sedi normali per la donna

**Irsutismo** eccessiva crescita di peli in sedi caratteristiche del sesso maschile

# Classificazione dei peli

## Peli non sessuali

capelli, ciglia, sopracciglia

## Peli ambosessuali

ascella, triangolo pubico, avambraccio, gamba

## Peli sessuali maschili

guancia, labbro superiore, mento, torace, linea alba, regione lombo-sacrale, coscia

# Metodi per la quantificazione dell'irsutismo

Metodo

Misura

---

Punteggio di Ferriman-Gallwey  
(semiquantitativo)

clinica

Diametro del pelo  
(dopo asportazione)

microscopica

Densità dei peli  
(dopo rasatura)

fotografica

Velocità di crescita dei peli  
(dopo rasatura)

fotografica

---

# Principali cause di irsutismo

## Eccesso di androgeni surrenalici

Iperandrogenismo surrenalico funzionale

Sindrome di Cushing, deficit enzimatici congeniti

Tumori androgeno-secernenti

## Eccesso di androgeni ovarici

Sindrome dell'ovaio policistico

Iperandrogenismo ovarico funzionale

Tumori androgeno-secernenti

## Ipersensibilità periferica agli androgeni

Aumentata attività 5 $\alpha$ -reduttasi

Altri meccanismi ?

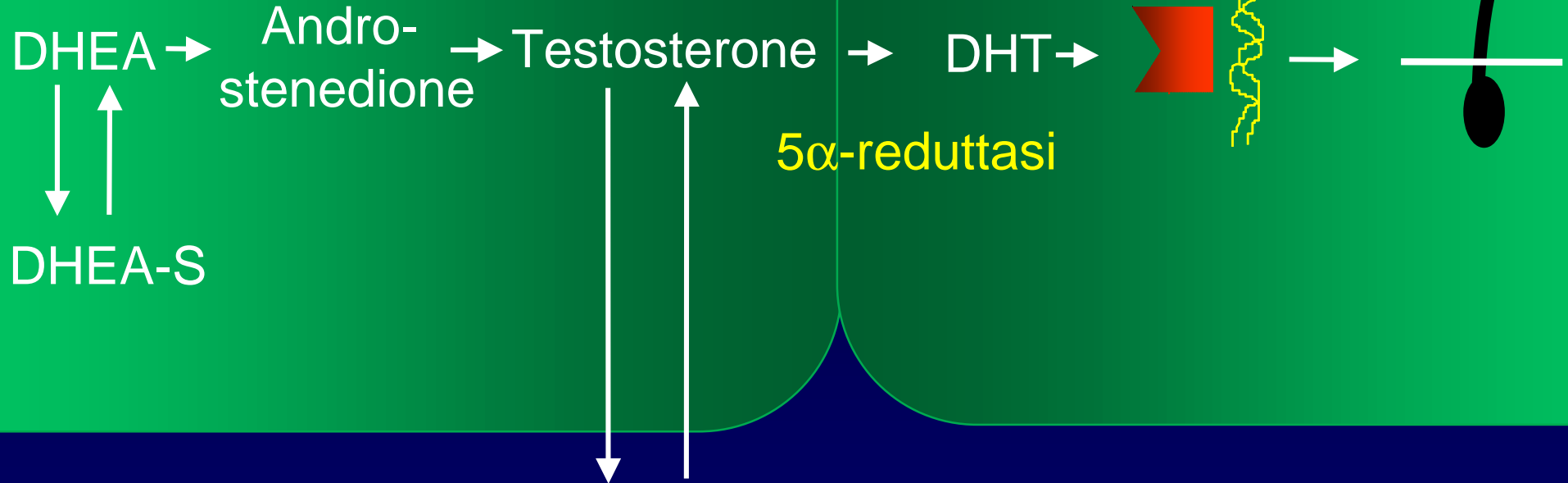
## Farmaci, iperprolattinemia, ipotiroidismo

sintesi androgenica

attivazione

interazione  
con il  
recettore

risposta  
biologica



legame  
alla SHBG

# Tumori responsabili di iperandrogenismo

Ovarici (producono testosterone o androstenedione)

Tumore a cellule di Sertoli-Leydig

Tumore a cellule ilari

Tumore a cellule lipoidi

Tumori della granulosa-teca

Surrenali (producono DHEAS o androstenedione)

Adenomi

Carcinomi



# Irsutismo idiopatico

Irsutismo

Cicli mestruali normali (ovulatori nell'80% casi)

Normale testosterone e altri androgeni nel plasma

Mancanza di virilizzazione

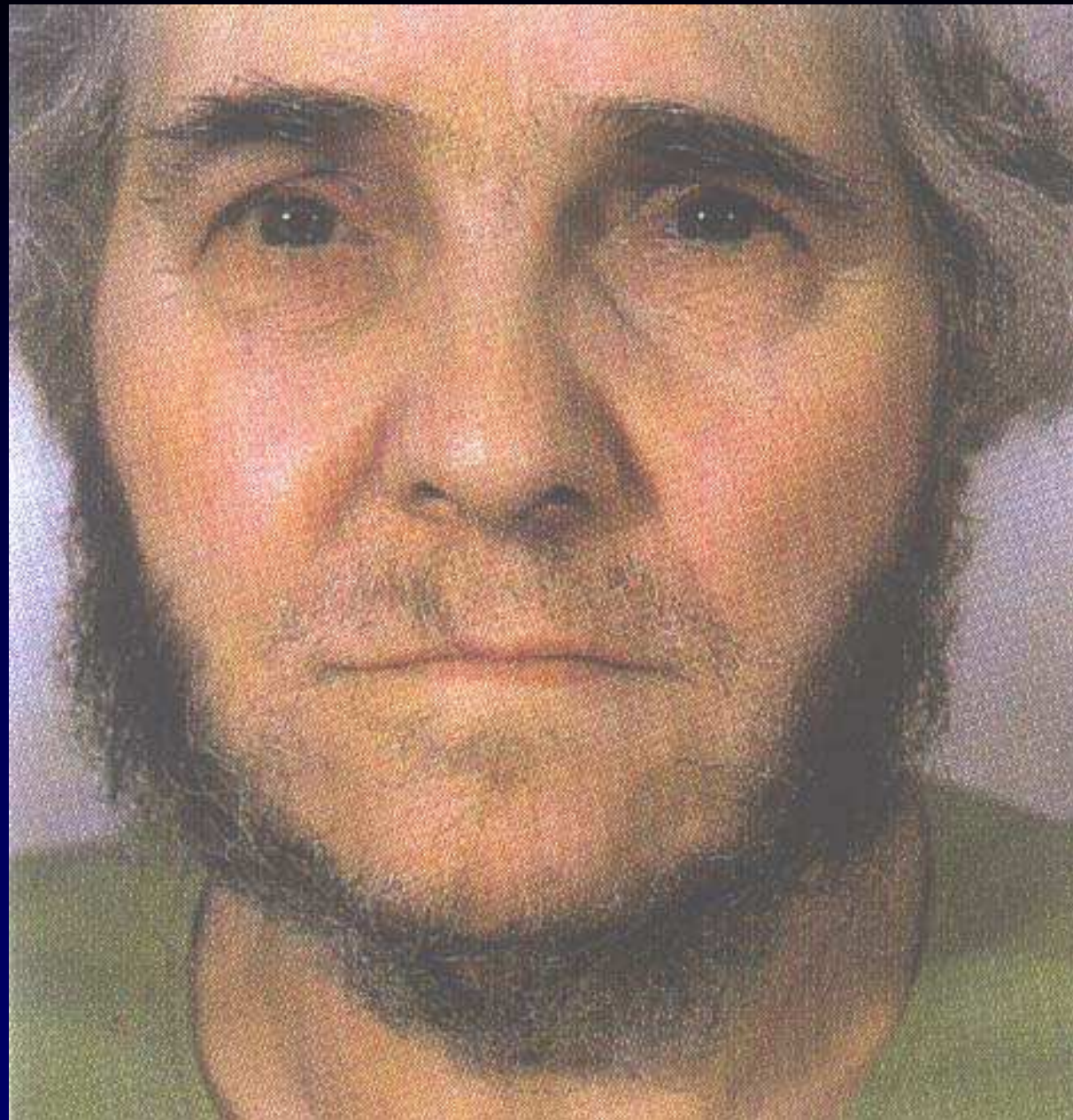
Normale prolattina e ormoni tiroidei nel plasma

Anamnesi negativa per farmaci che aumentano i peli

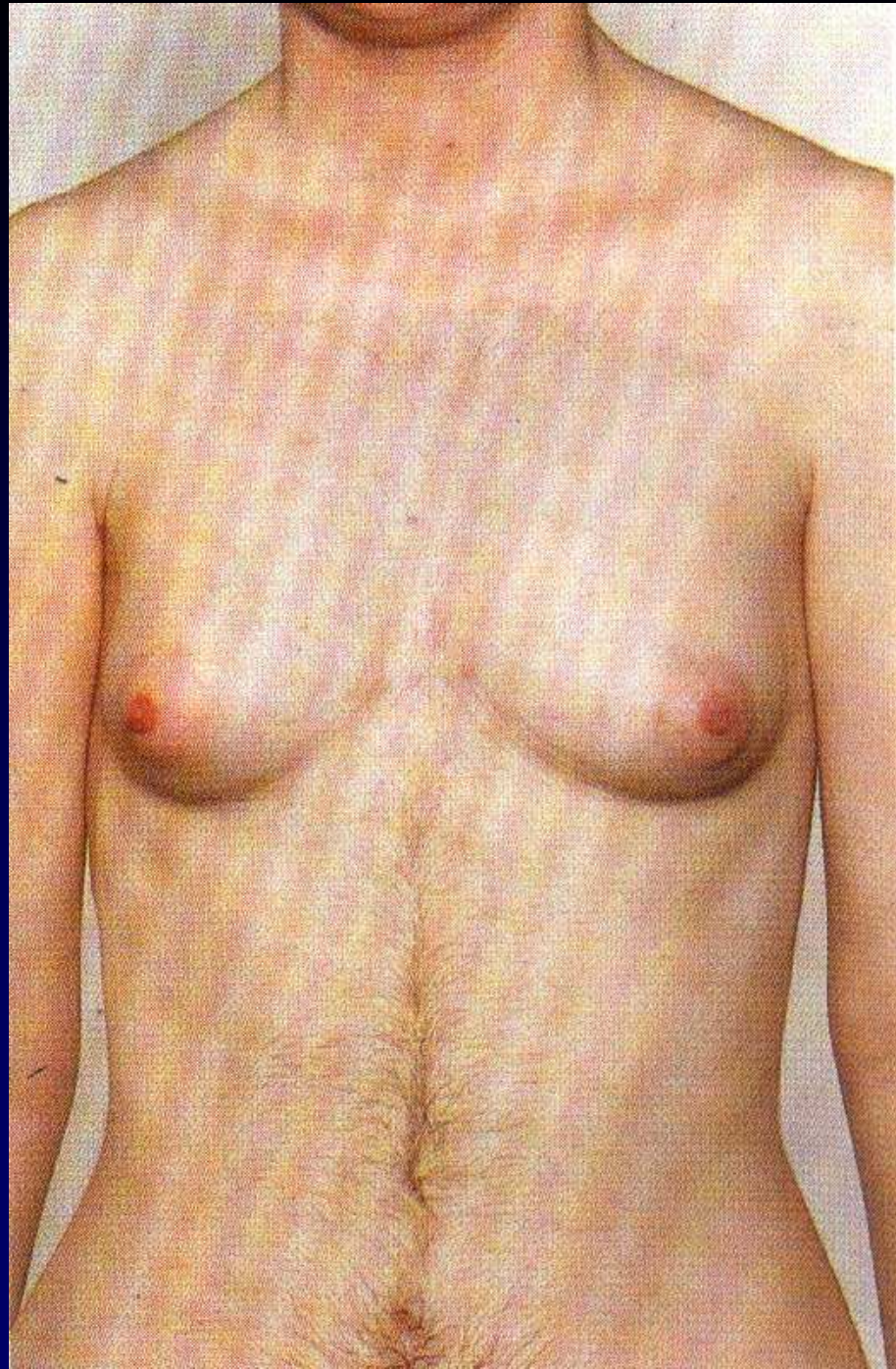
Diagnosi posta per esclusione

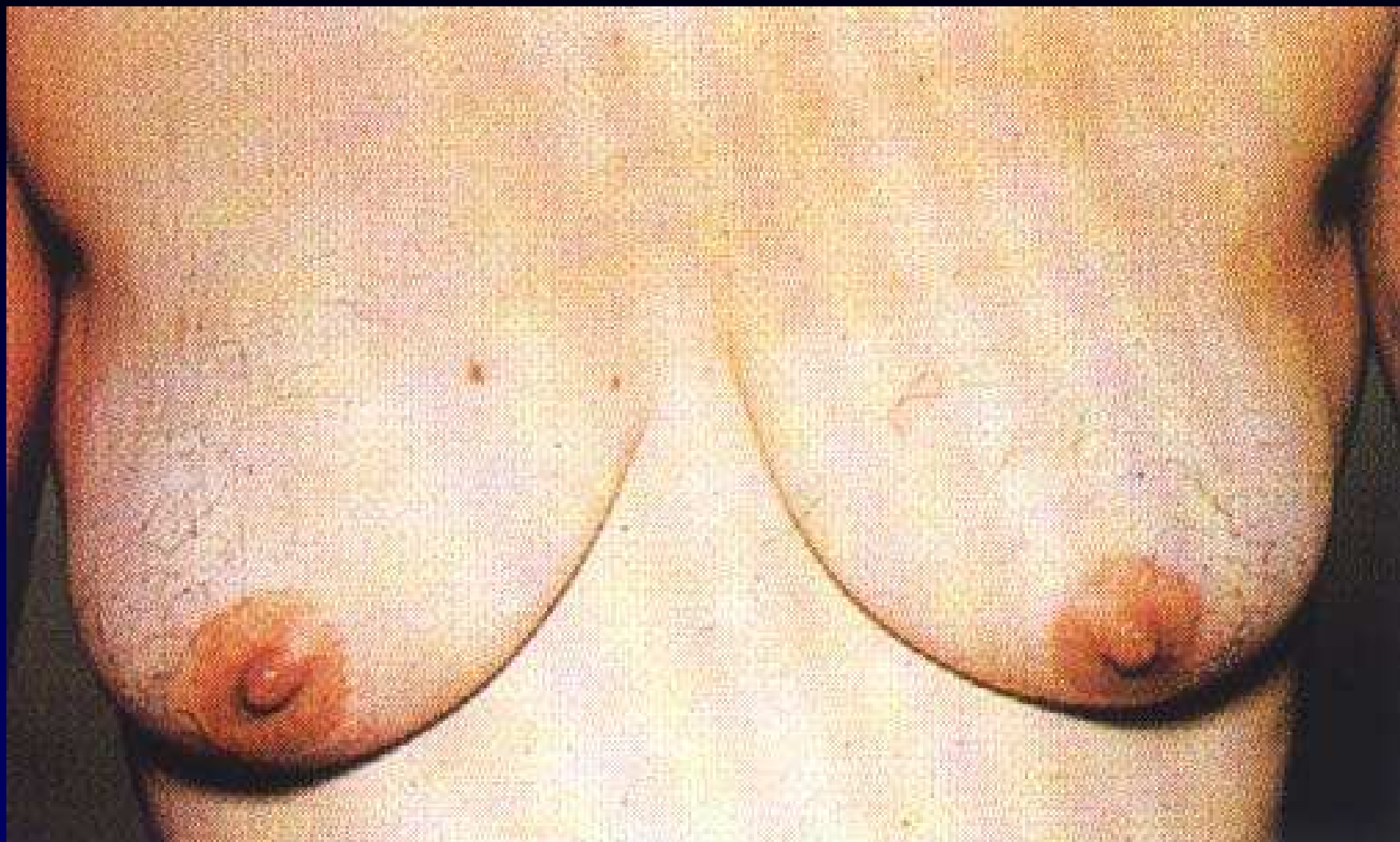


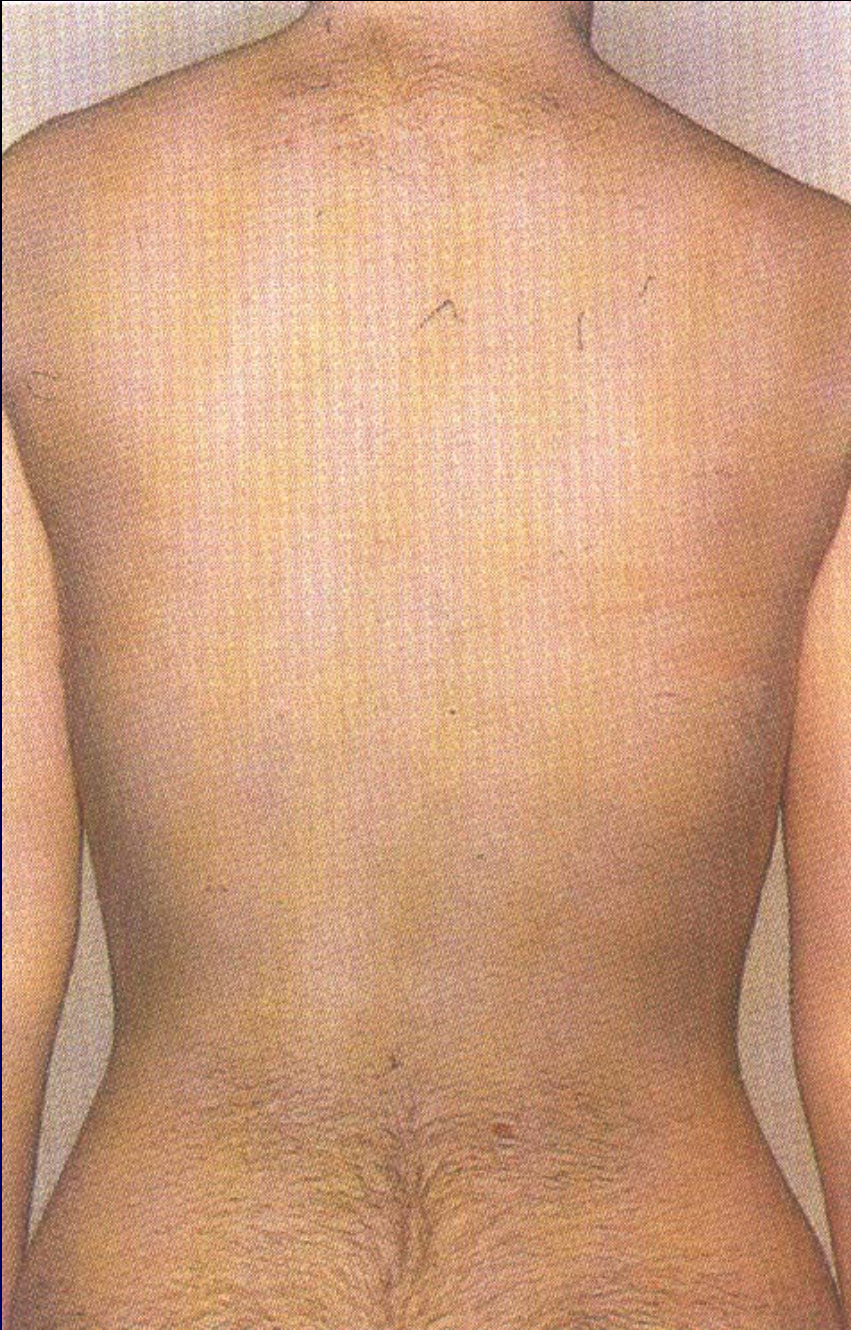










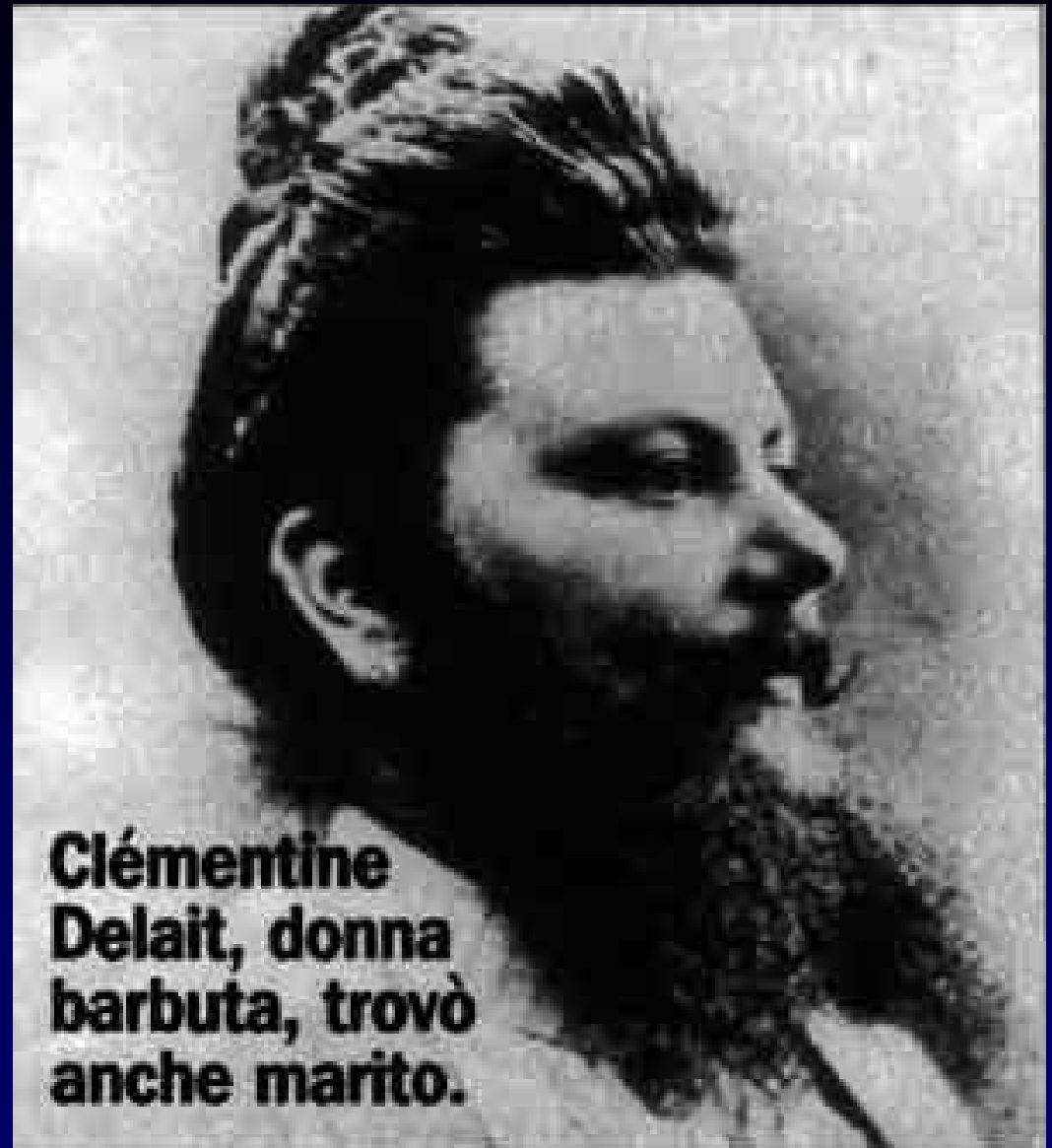












**Clémentine  
Delait, donna  
barbata, trovò  
anche marito.**

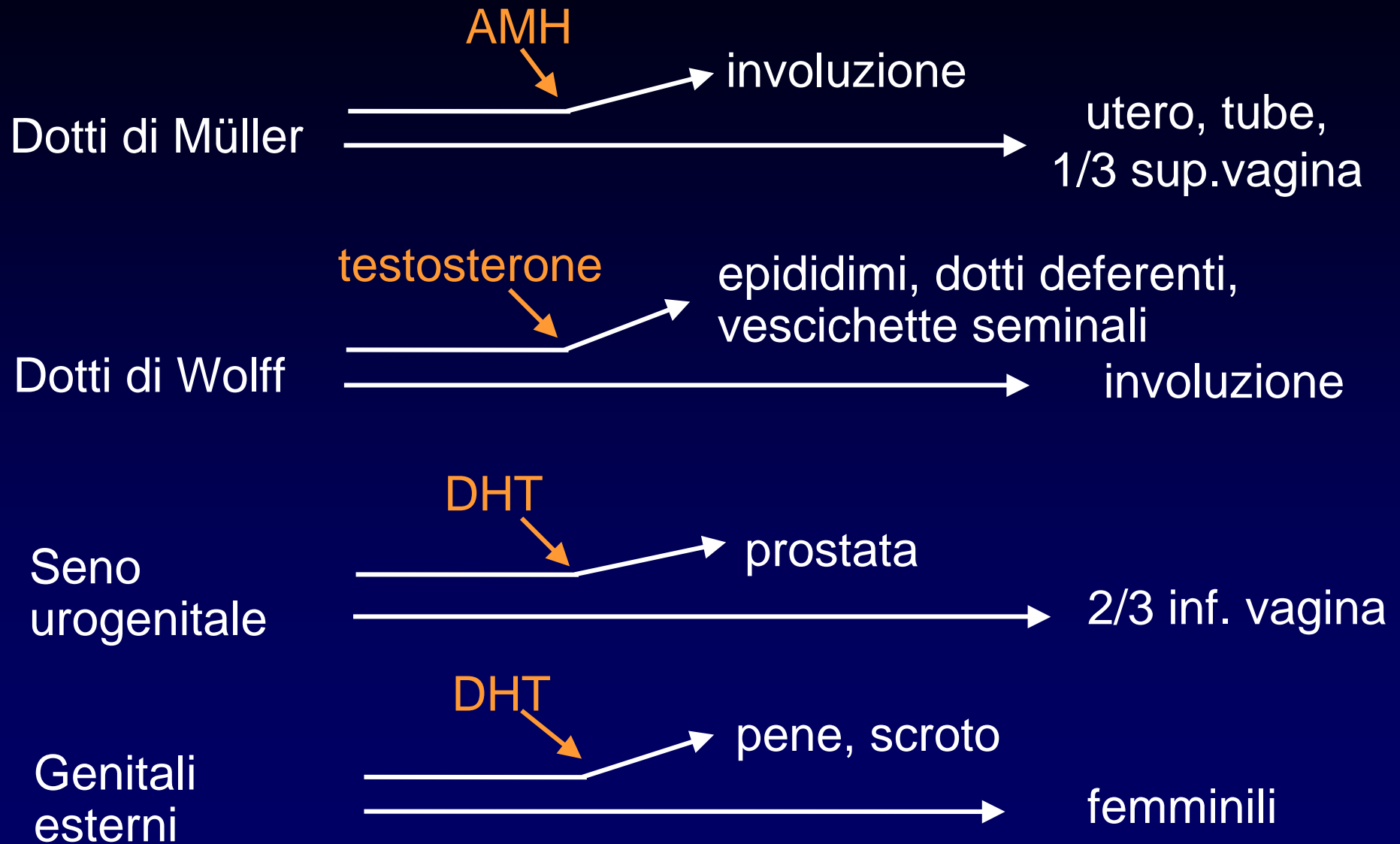
**Università di Verona**  
**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**  
**Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo**  
**Anno Accademico 2008/2009**

# **Alterazioni della funzione gonadica nell'uomo**

**Prof. Enzo Bonora**

**14 Maggio 2009**

# Differenziazione dell'apparato genitale



AMH=anti-mullerian hormone

# Cause di non completa mascolinizzazione del feto maschio

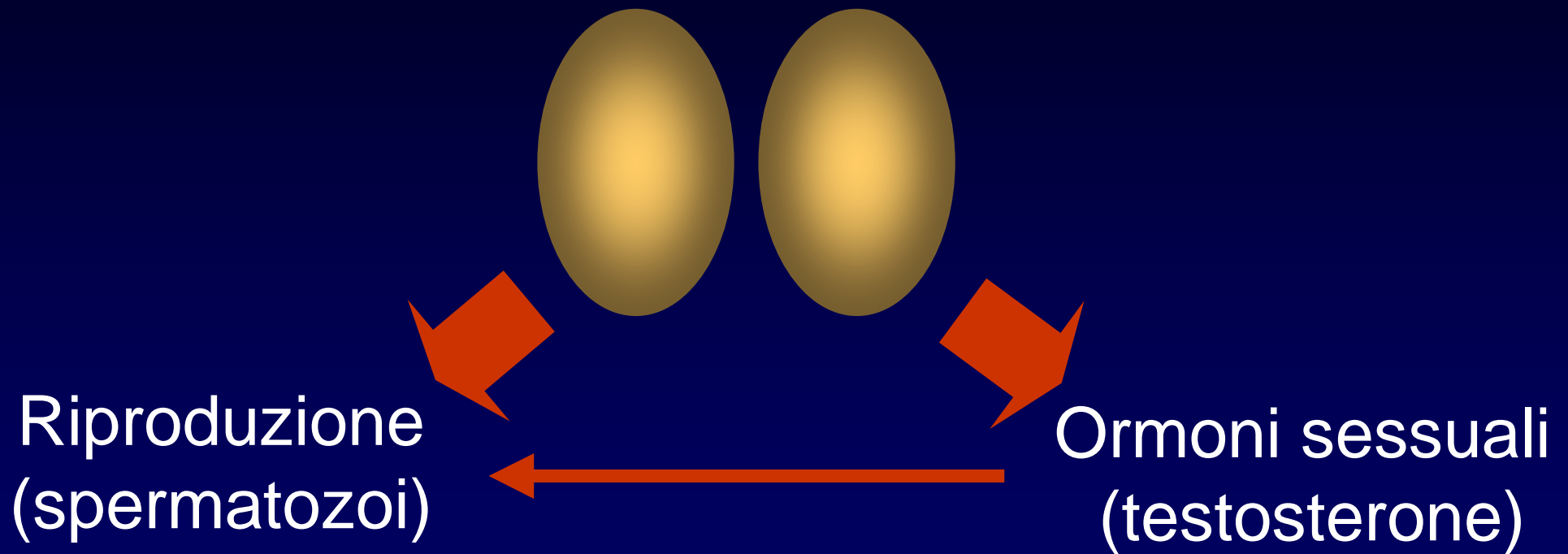
Deficit di testosterone fetale

Deficit di conversione del testosterone a DHT

Difetto del recettore per il DHT (codificato dal cromosoma X)

Difetto del fattore inibente i dotti di Müller (AMH) (c. Sertoli - azione ipsilaterale)

# Funzioni della gonade maschile





# Ipogonadismo

Infertilità maschile

~5%

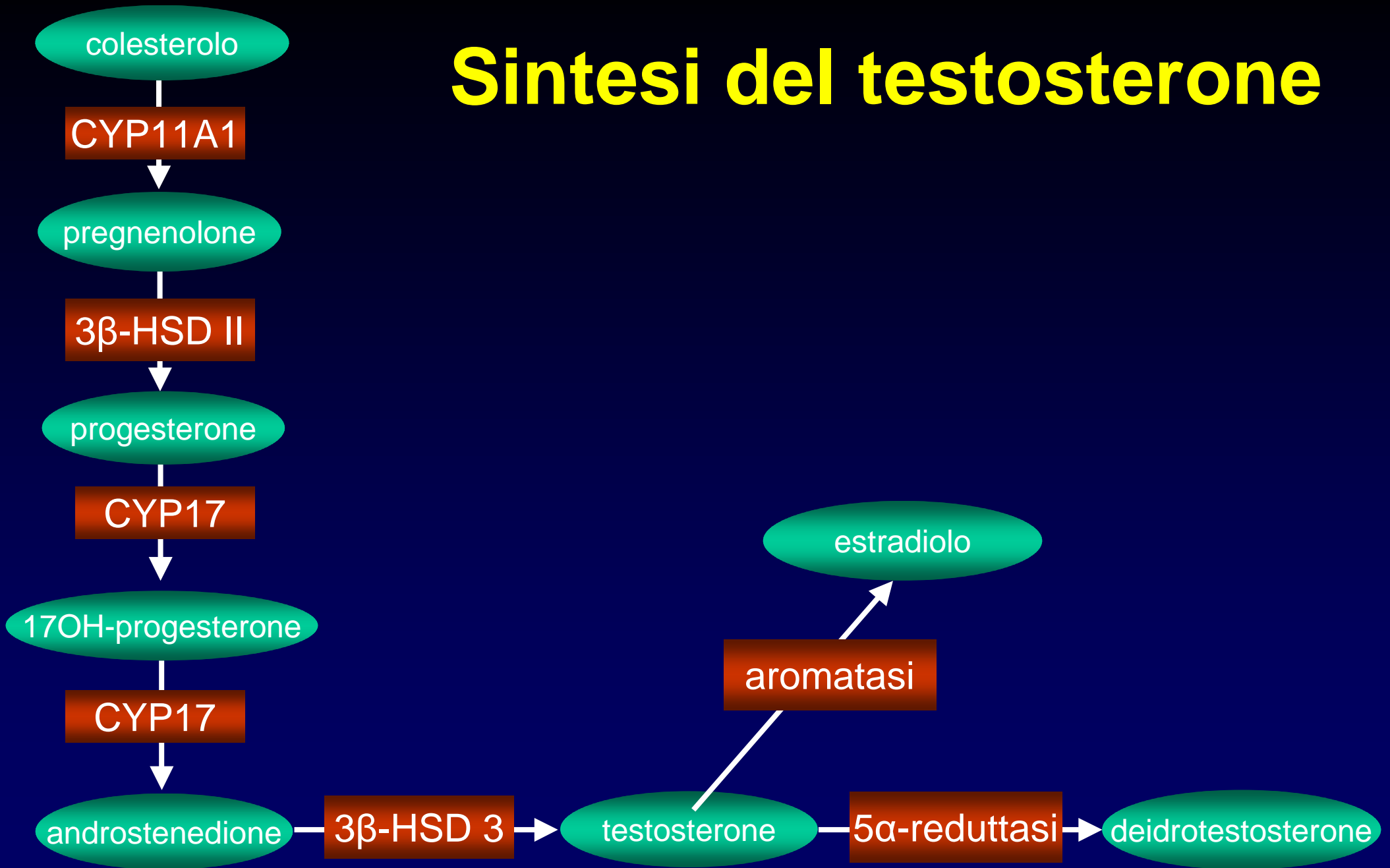
>18 anni

Disfunzione erettile

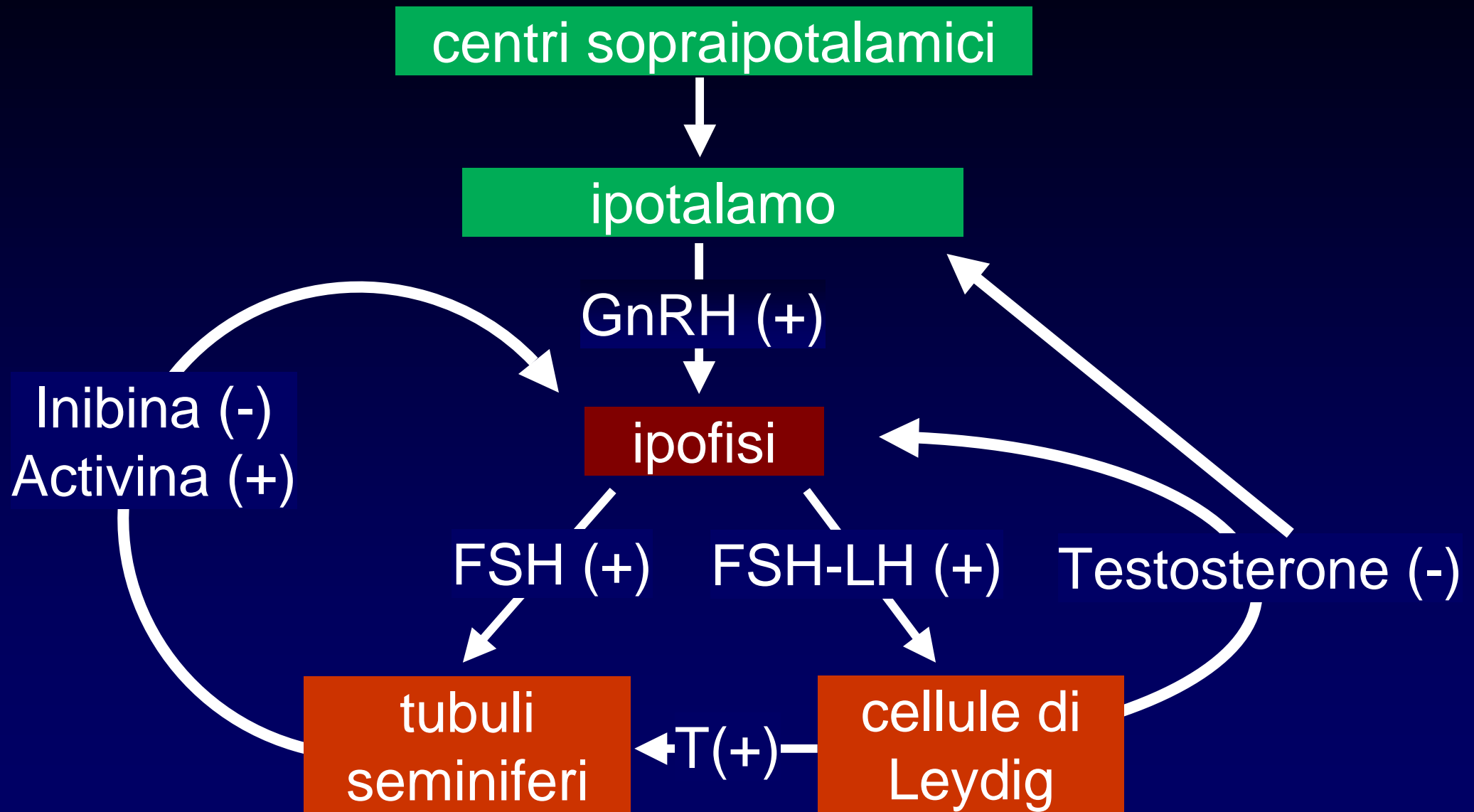
~15%

>40 anni

# Sintesi del testosterone



# Asse Encefalo-Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi



# Manifestazioni indotte dal testosterone in epoca puberale

## Genitali esterni

sviluppo e pigmentazione del pene e dello scroto  
sviluppo di rughe sulla cute scrotale

## Apparato pilifero

sviluppo di barba e baffi  
arretramento della linea di impianto dei capelli  
crescita dei peli con forma romboidale nell'area pubica  
aumento dei peli alle ascelle, al tronco, agli arti e al perineo

**Sviluppo somatico** accelerazione della crescita

## Apparato vocale

ingrossamento del laringe con ispessimento delle corde vocali (abbassamento del timbro della voce)

**Prostata** aumento di volume e inizio della secrezione

**Psiche** aggressività, libido, potenza sessuale

# Principali azioni del testosterone nel maschio

Età della vita	Funzione	Conseguenze fenotipiche del difetto
Embrione	Differenziazione in senso maschile	Pseudoermafroditismo
Pubertà	Sviluppo dei caratteri sessuali secondari	Eunucoidismo
Adulto	Mantenimento di libido e potenza	Riduzione dei peli sessuali, aspetto vecchieggiante

# Pseudo-ermafroditismo maschile (46, XY)

Agnesia o ipoplasia cellule Leydig (es. difetto recettore LH)

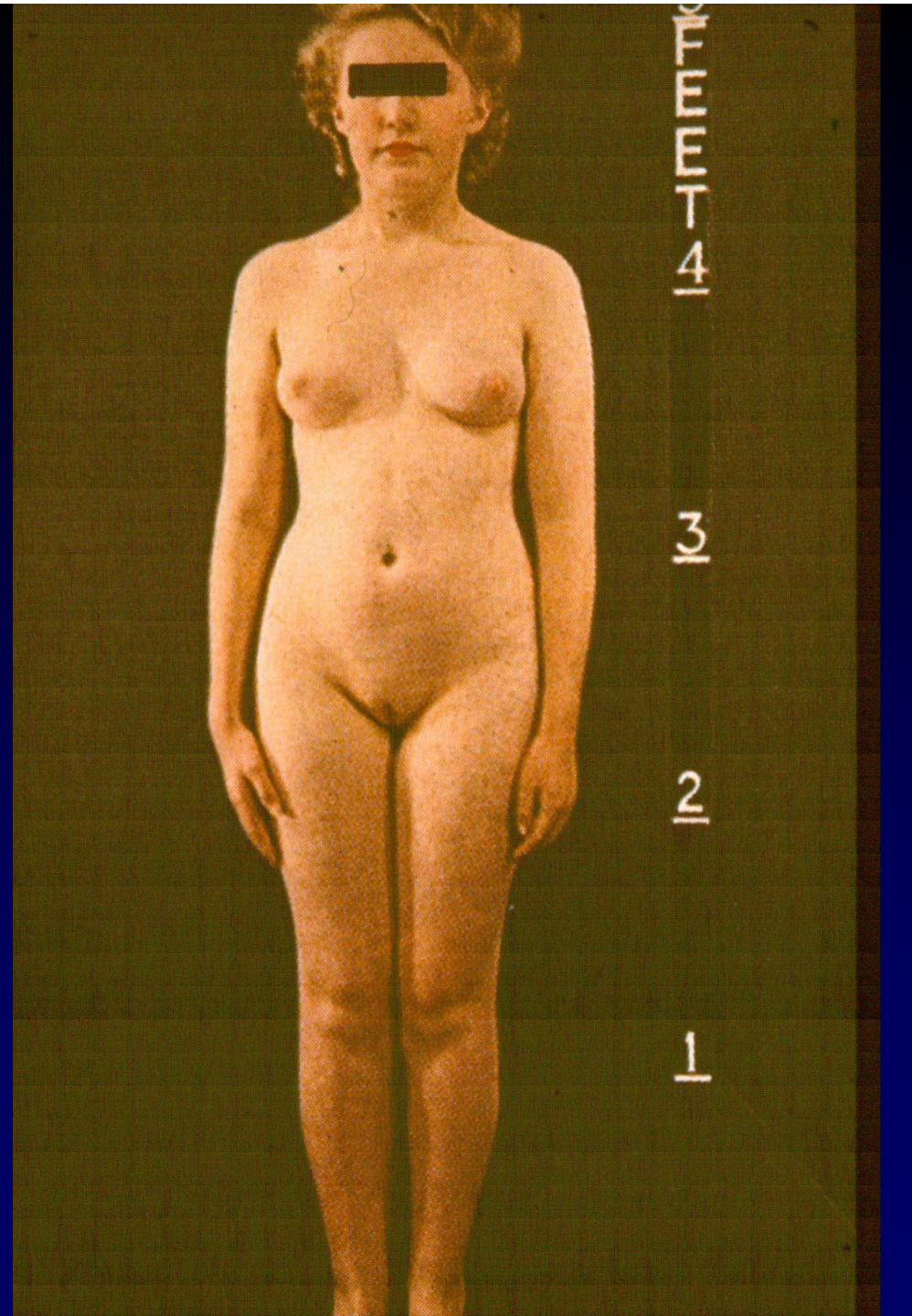
Difetti congeniti sintesi testosterone (es. difetti enzimatici)

Resistenza agli androgeni (es. difetto 5-alfa reduttasi, difetto recettore DHT)

Disgenesia gonadica

Difetto nella sintesi, secrezione o risposta a AMH

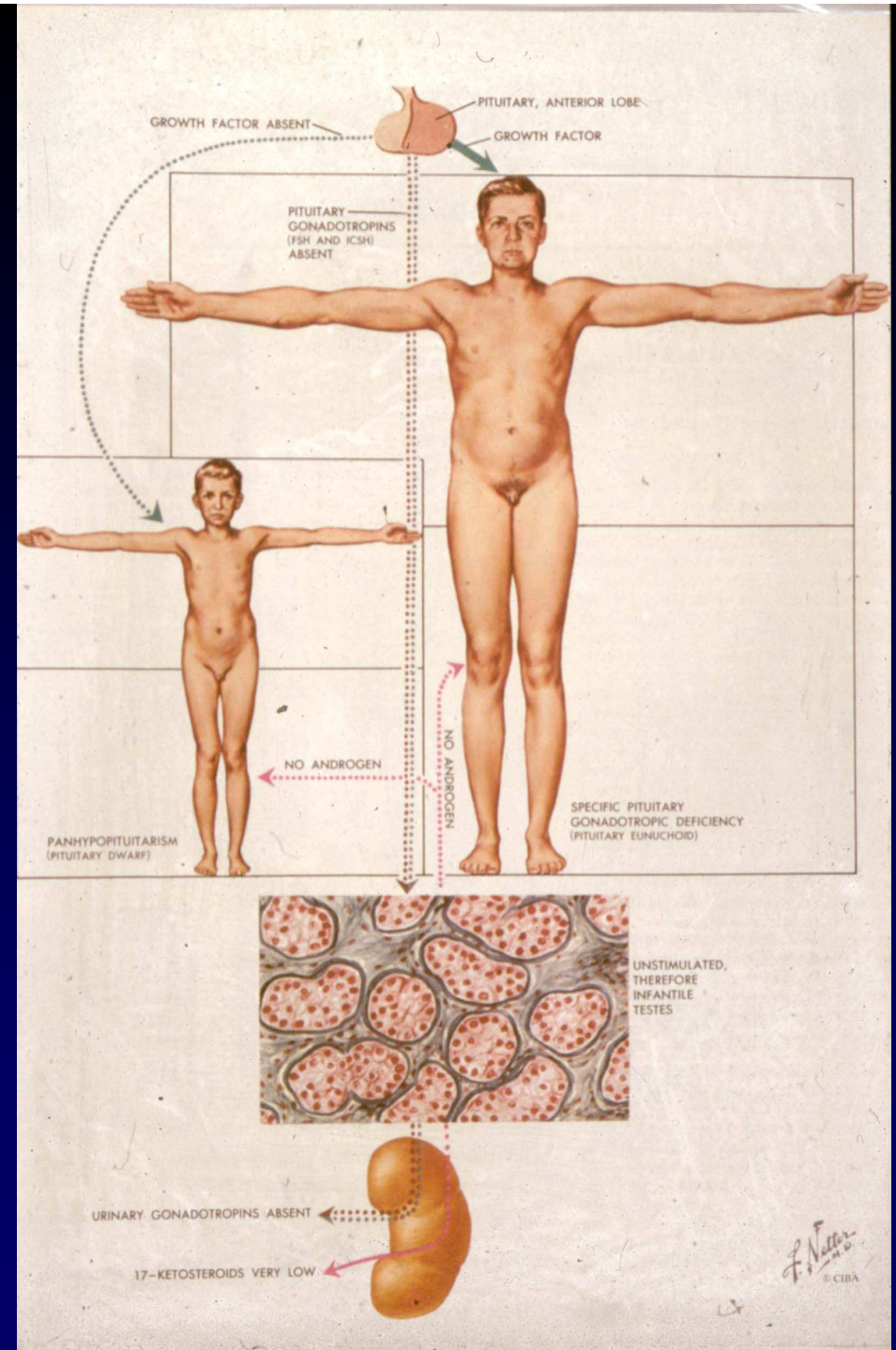
Ingestione materna di estrogeni o progesterone



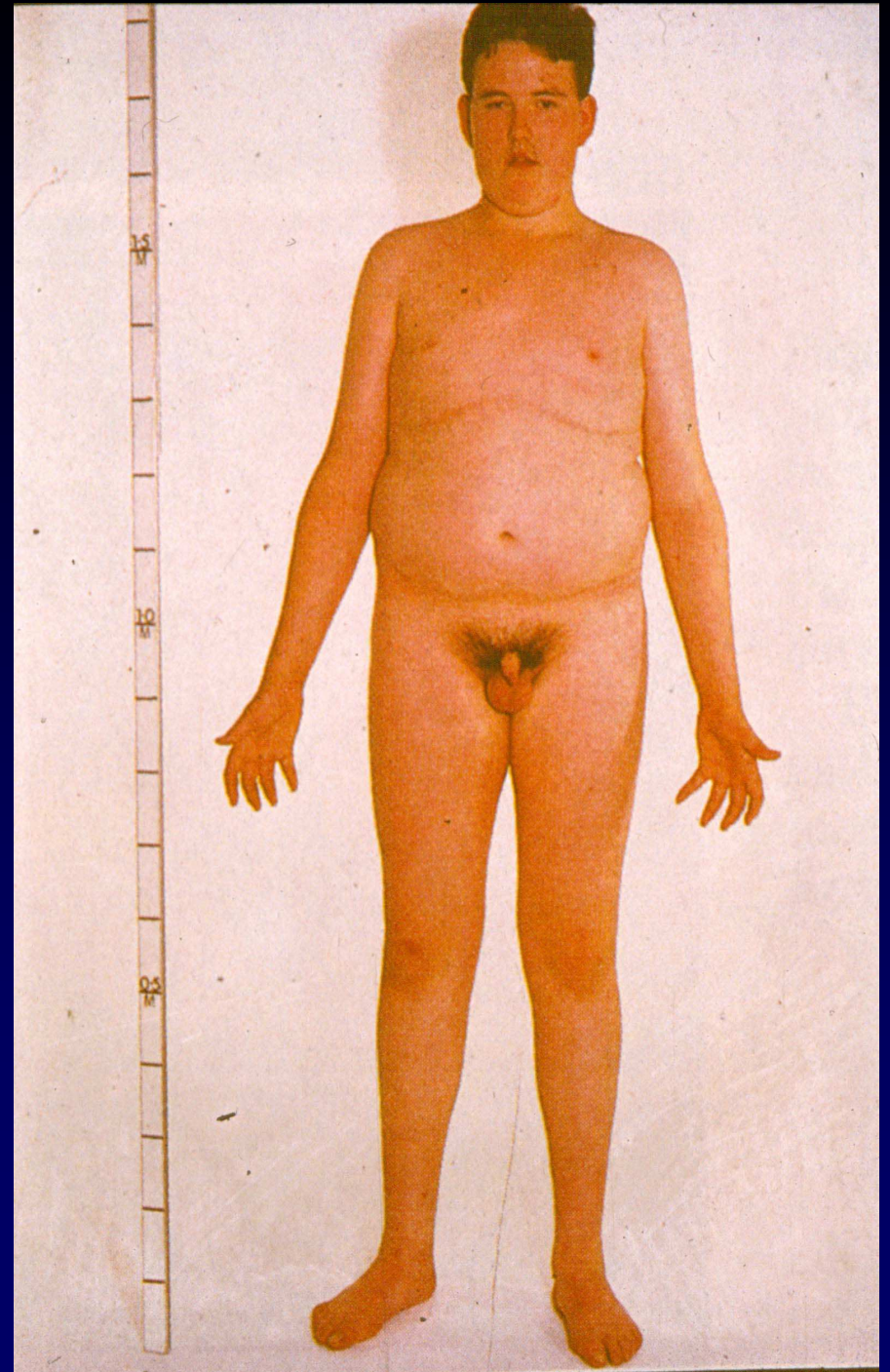
# Eunucoidismo

Ampiezza braccia > altezza

Lunghezza pube-suolo  
> lunghezza pube-vertice



# Eunucoidismo





# Infantilismo genitale



**Severo ipogonadismo  
di lunga durata**

**Aspetto femminile  
e vecchieggiante**



# **Mancanza di peli al viso**



# Ipogonadismo

## Deficit di funzione gonadica

- riproduttiva
- endocrina
- entrambe

# Ipogonadismo

Ipogonadismo primitivo (ipergonadotropo)

Patologia a livello delle gonadi

Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)

Patologia extra-gonadica (ipotalamo, ipofisi)

Ipogonadismo da resistenza agli androgeni

Patologia recettoriale o post-recettoriale

# Classificazione degli ipogonadismi (1)

## Infertilità con ridotta virilizzazione

Patologia ipotalamo-ipofisaria congenita o acquisita

Neoplasie (adenomi, craniofaringiomi, metastasi, ecc.)

Malattie granulomatose, infezioni, tesaurismi

Traumi, chirurgia, radiazioni, cause vascolari

Alterazioni ormonali (S. Cushing, iperprolattinemia)

Deficit congenito gonadotropine (s. di Kallman)

Ipoplasia surrenalica congenita (alterazioni gene DAX-1)

Mutazione congenita recettore GnRH

Mutazioni congenite subunità  $\beta$  gene FSH o LH

S. Prader-Willi (anomalia cromosoma 15)

# Classificazione degli ipogonadismi (2)

## Infertilità con ridotta virilizzazione

Patologia del testicolo congenita o acquisita

Sindrome di Klinefelter

Sindrome del maschio XX

Mutazione recettore LH

Anorchia, orchite (parotite, altri virus)

Trauma, chirurgia, radiazioni, tossici (piombo)

Farmaci (spironolattone, ketoconazolo, ciclofosfamide, anti-convulsivanti, digitale, cimetidina, marijuana, ecc.)

Malattie autoimmuni, granulomatose, croniche gravi, malnutrizione

Resistenza agli androgeni (deficit parziale recettore)

# Classificazione degli ipogonadismi (3)

## Infertilità con normale virilizzazione

Patologia ipotalamo-ipofisaria

Deficit isolato FSH

Iperplasia surrenalica congenita (soppressione delle gonadotropine)



# Classificazione degli ipogonadismi (4)

## Infertilità con normale virilizzazione

Patologia del testicolo

Sindrome delle sole cellule di Sertoli

Criptorchidismo

Varicocele

Sindrome delle ciglia immobili

Infezioni da micoplasma

Farmaci (ciclofosfamide, altri chemioterapici, sulfasalazina)

Radiazioni, tossici (piombo, glicole etilenico, ecc.)

Autoimmunità, malattie sistemiche

Resistenza agli androgeni (mutazione recettore androgeni)

# Classificazione degli ipogonadismi (5)

## Infertilità con normale virilizzazione

Alterazioni nel trasporto dello sperma

Azoospermia ostruttiva

Rene policistico (cisti epididimo)

Fibrosi cistica

Infertilità idiopatica (40% dei casi)

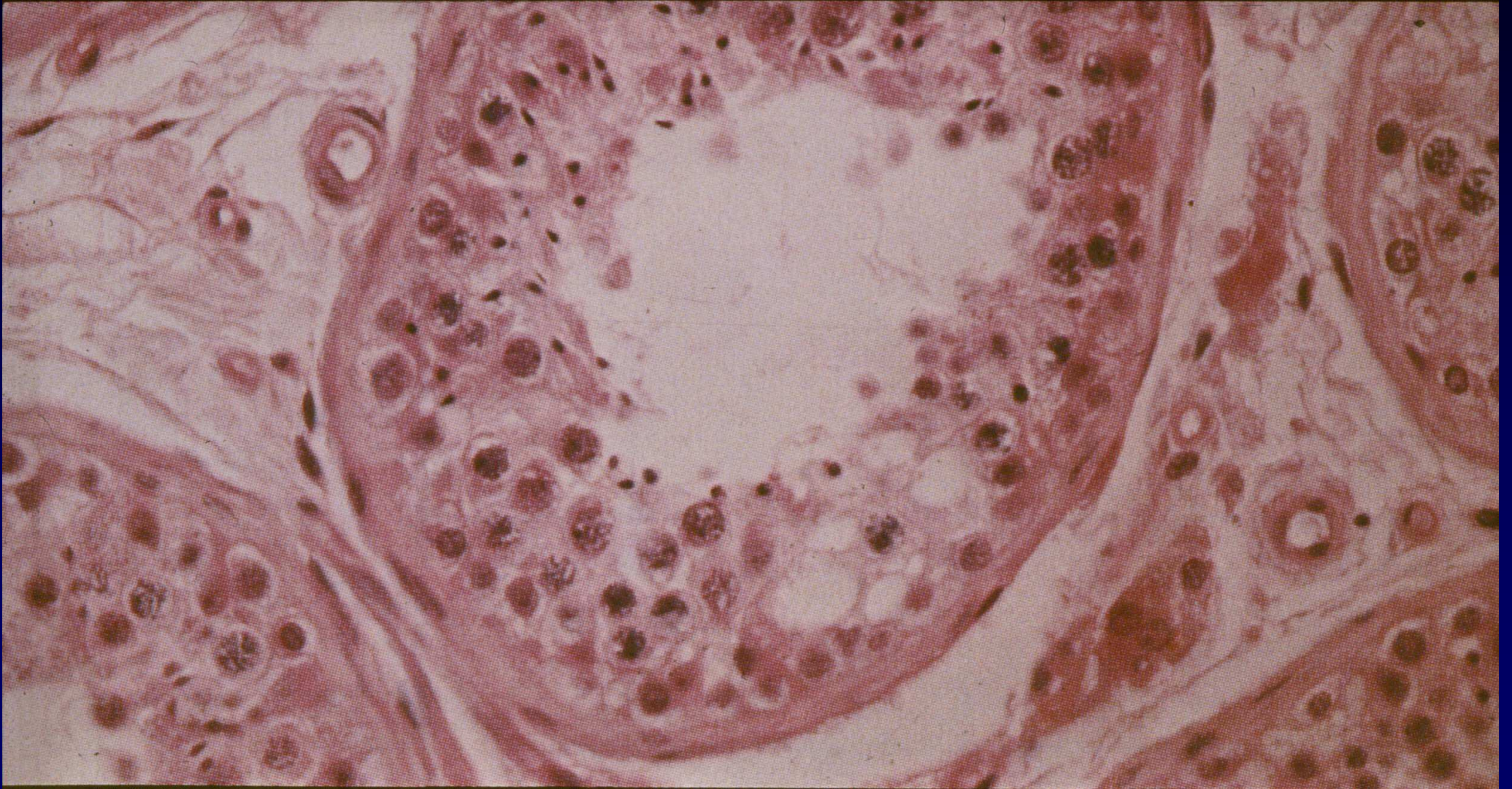
# Cause di infertilità

Forme idiopatiche	43%
Varicocele	40%
Criptorchidismo	5%
Ostruzione epididimo e deferenti	5%
Sindrome di Klinefelter	2%
Orchite virale	2%
Sindrome di Kallman e altre forme da deficit di gonadotropine	1%
Altre cause	2%

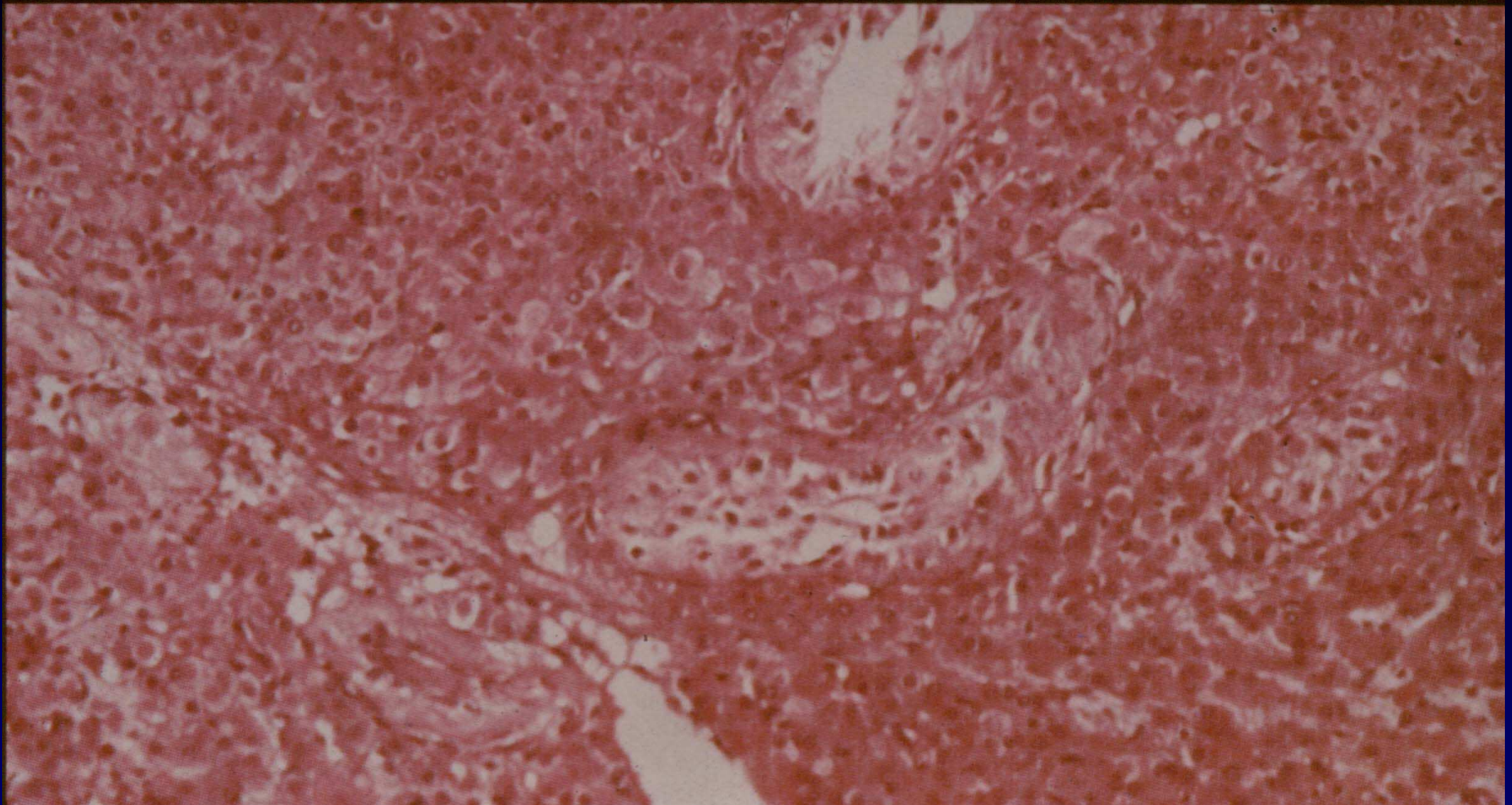
# Sindrome di Klinefelter

- Cariotipo più comune: 47,XXY
- Incidenza: 1:500-1000
- Ialinizzazione dei tubuli seminiferi con azoospermia
- Fenotipo maschile, testicoli piccoli e duri, ipospadia
- Possibili segni di carenza di androgeni (ridotta libido, disunzione erettile, ginecomastia, abito eunucoide)
- Deficit mentale
- Aumento delle gonadotropine e riduzione del testosterone

# Normali tubuli seminiferi



# Istologia del testicolo nella S. di Klinefelter



# Sindrome del maschio XX

- Cariotipo: 46,XX (scambio genetico fra X e Y, mosaicismo negli autosomi, inattivazione geni che sopprimono sviluppo testicolare, aumento funzione di geni autosomici)
- Incidenza: 1:20.000
- Inalazione dei tubuli seminiferi e azoospermia
- Fenotipo maschile con bassa statura, testicoli piccoli e duri, ipospadia
- Possibili segni di carenza di androgeni (ginecomastia, riduzione peli, disfunzione erettile, ridotta libido)
- Aumento delle gonadotropine e riduzione del testosterone

# Sindrome di Kallman

## Aspetti clinici

Ipogonadismo (da deficit GnRH)

Microfallo

Criptorchidismo

Iposmia o anosmia

Labbro leporino e palatoschisi

Sordità congenita

Cecità ai colori, abnormi movimenti oculari



# Manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo nell'età evolutiva

## Comparsa in epoca pre-natale

Mancata differenziazione sessuale in senso maschile

## Comparsa in epoca pre-pubere

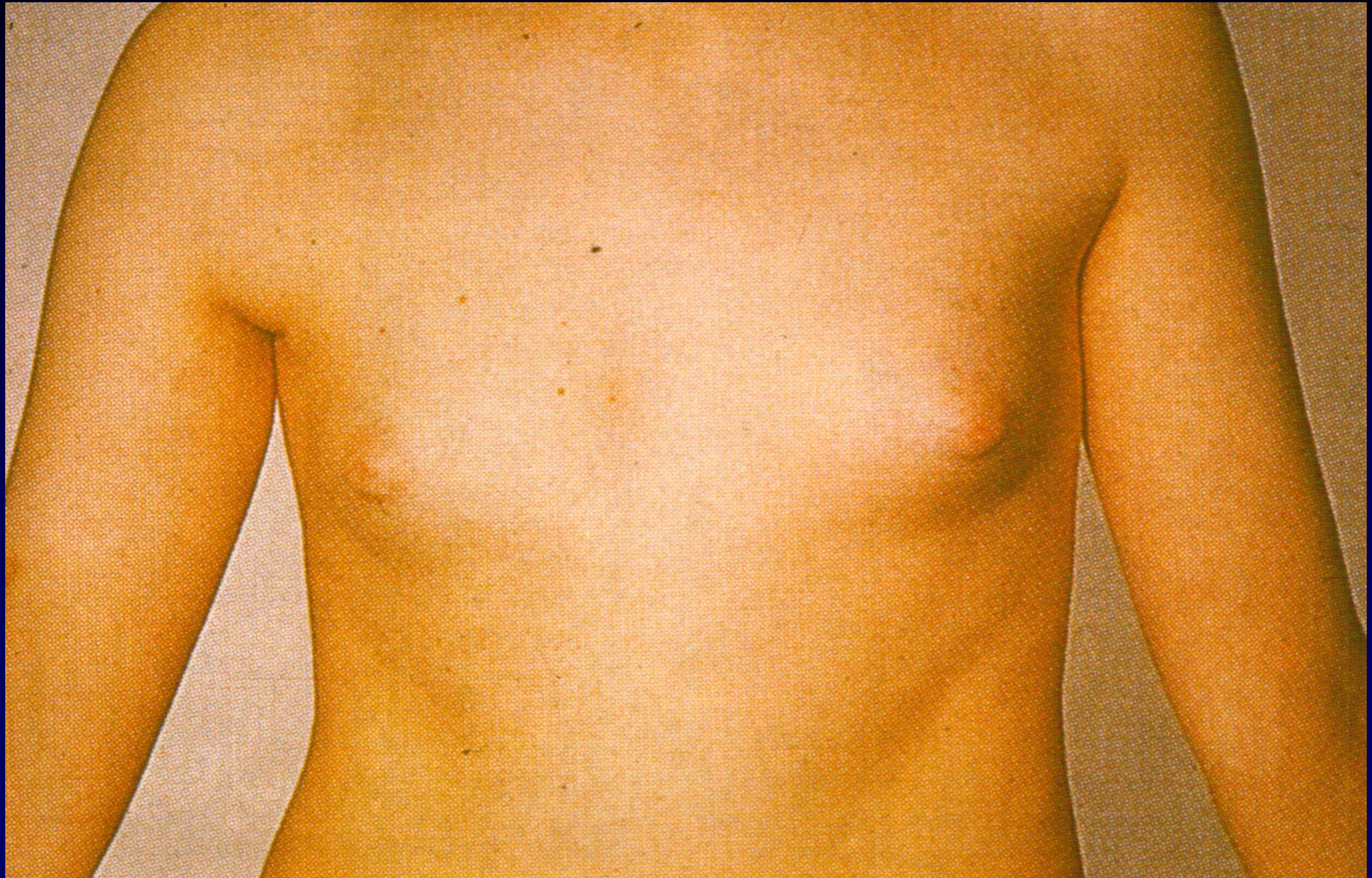
Alterata maturazione sessuale (eunucoidismo)

- infantilismo genitale, deficit libido e potenza
- allungamento arti (ampiezza braccia > altezza; lunghezza pube-suolo > pube-vertice); età ossea < età anagrafica
- mancanza o scarsità della barba e dei peli
- ipotrofia muscolare
- voce infantile
- ginecomastia

# Manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo nell'adulto

- Riduzione libido
- Riduzione potenza sessuale (disfunzione erettile)
- Oligo-azoospermia
- Ginecomastia
- Riduzione barba e peli
- Vampate di calore
- Osteoporosi
- Ipotrofia prostatica e dei genitali
- Allargamento della sella turcica (ipertrofia cellule gonadotrope)

# Ginecomastia



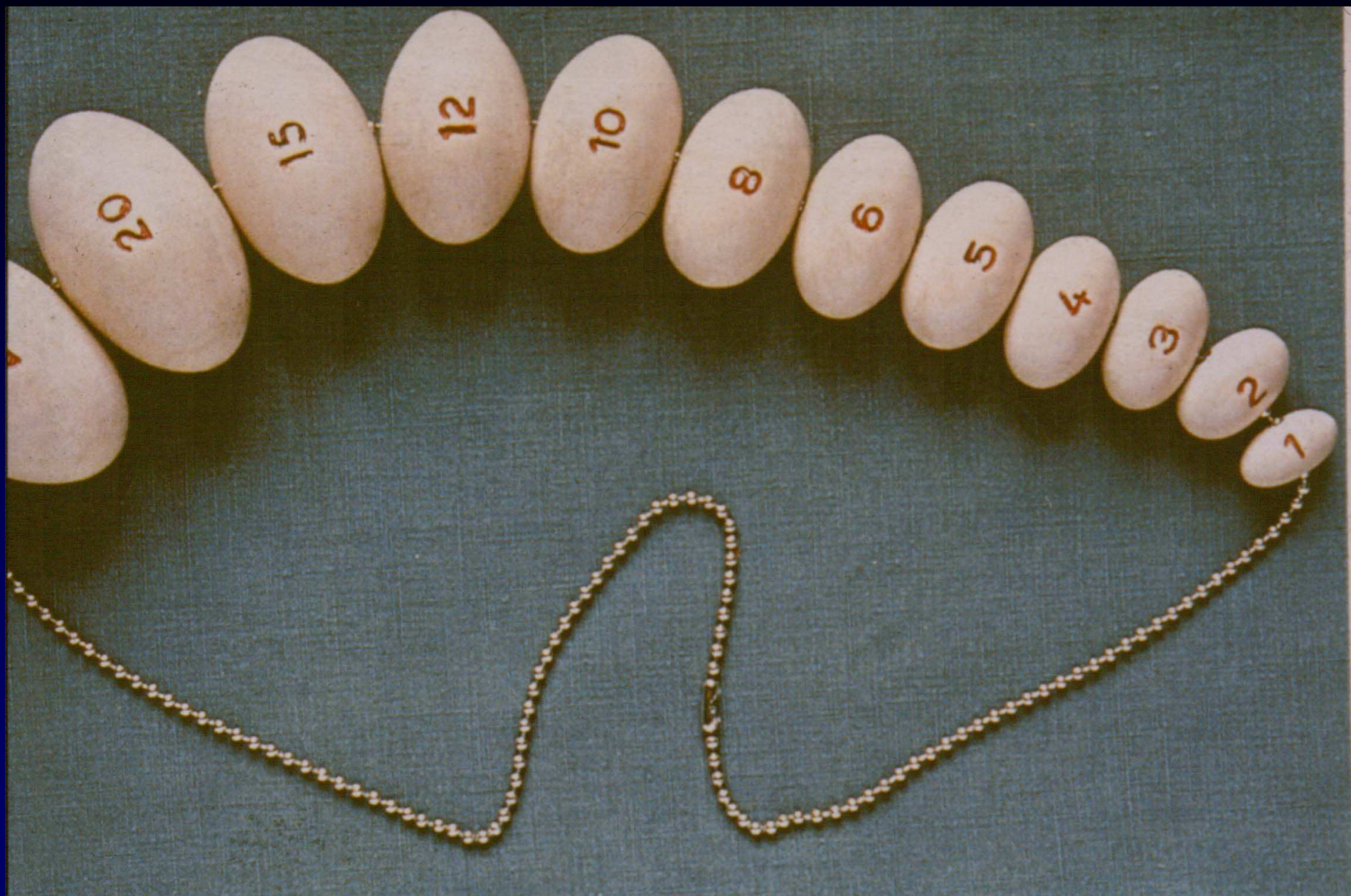
# Resistenza completa agli androgeni (Femminilizzazione Testicolare)

- da difetto recettoriale e post-recettoriale
- genotipo 46, XY
- fenotipo femminile
- caratteri sessuali secondari di tipo femminile
- "amenorrea" primaria
- gonadi maschili (nel canale inguinale o nelle grandi labbra)
- ↑↑ LH, testosterone; ↑ estradiolo

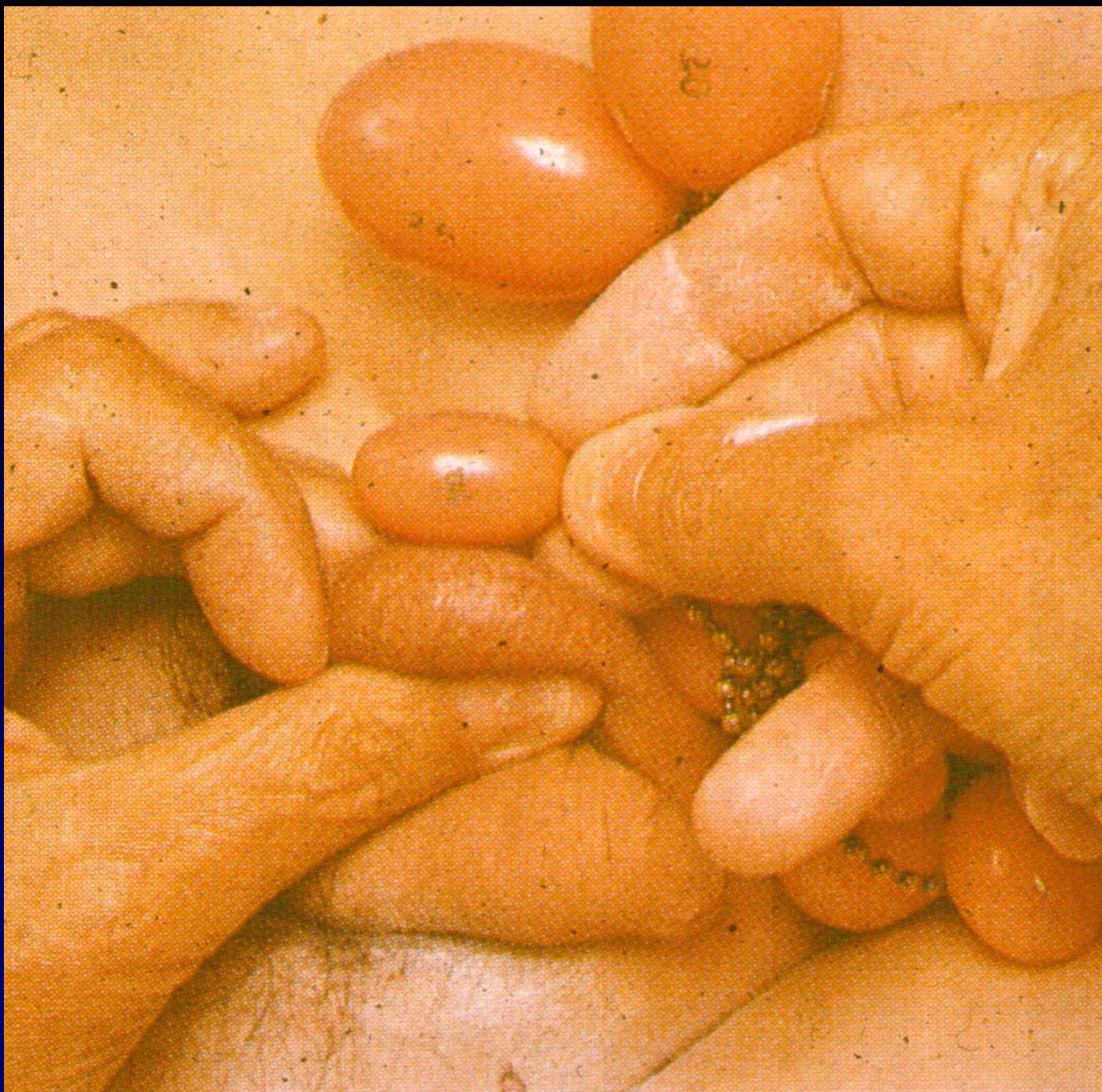
# Diagnostica degli ipogonadismi

- esame dei testicoli
- esame dei caratteri sessuali secondari
- antropometria ed età ossea
- dosaggio testosterone (DHT, estradiolo)
- dosaggio gonadotropine (basali e dopo stimolo con GnRH o con clomifene)
- dosaggio testosterone dopo hCG
- dosaggio prolattina ed ormoni tiroidei
- esame del liquido seminale (volume eiaculato, quantità di spermatozoi, motilità e morfologia degli spermatozoi)
- cariotipo (mappa cromosomica)

# Orchiometro



# Orchimetria



# Neoplasie del testicolo

## Epidemiologia

- Incidenza 2-3 per 100.000 per anno
- 1% di tutte le morti per cancro
- bambini, giovani adulti, anziani
- bilaterali (concomitanti, sequenziali)
- Fattori favorenti
  - criptorchidismo
  - anomalie cromosomiche
  - esposizione ad alte o basse temperature
  - disgenesie gonadiche



# Neoplasie del testicolo

## Tipi istologici

- Seminoma
- Carcinoma embrionale
- Coriocarcinoma
- Teratoma
- Gonadoblastoma
- Tumore a cellule di Leydig
- Tumore a cellule di Sertoli
- Adenocarcinoma

# Neoplasie del testicolo

## Clinica

- Pesantezza dello scroto
- Dolore
- Ingrandimento testicolo
- Irregolarità testicolo