

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)

Iperandrogenismo (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 α -androstenediolo
glicuronide

Livelli di androgeni suggestivi di patologia organica

Testosterone >2 ng/ml \rightarrow Tumore ovarico

DHEAS >8 μ 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 α -reduttasi

Altri meccanismi ?

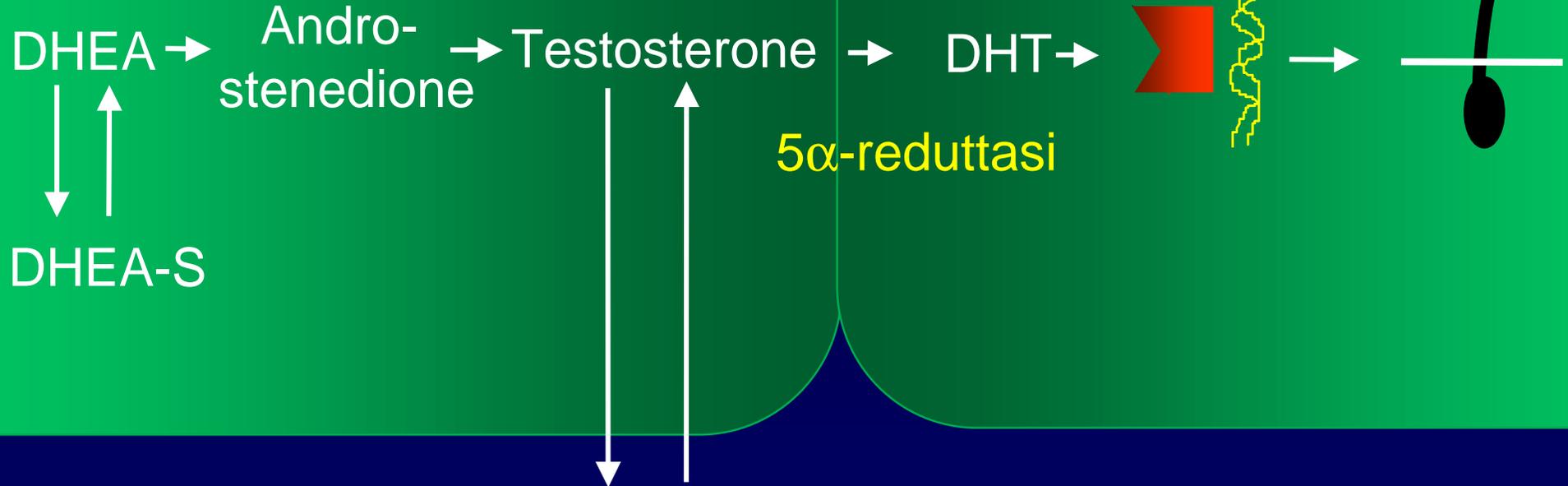
Farmaci, iperprolattinemia, ipotiroidismo

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

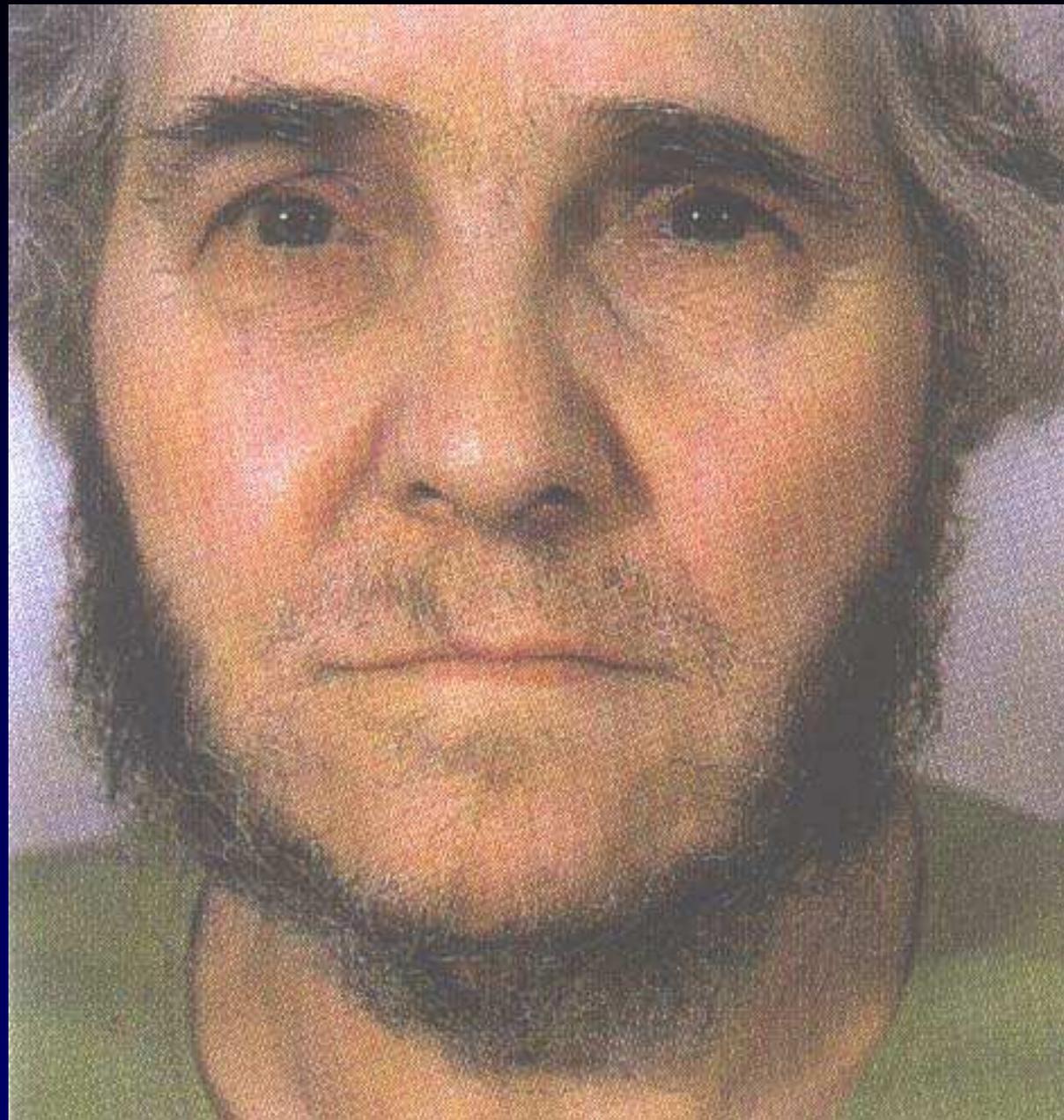
Normale prolattina e ormoni tiroidei nel plasma

Anamnesi negativa per farmaci che aumentano i peli

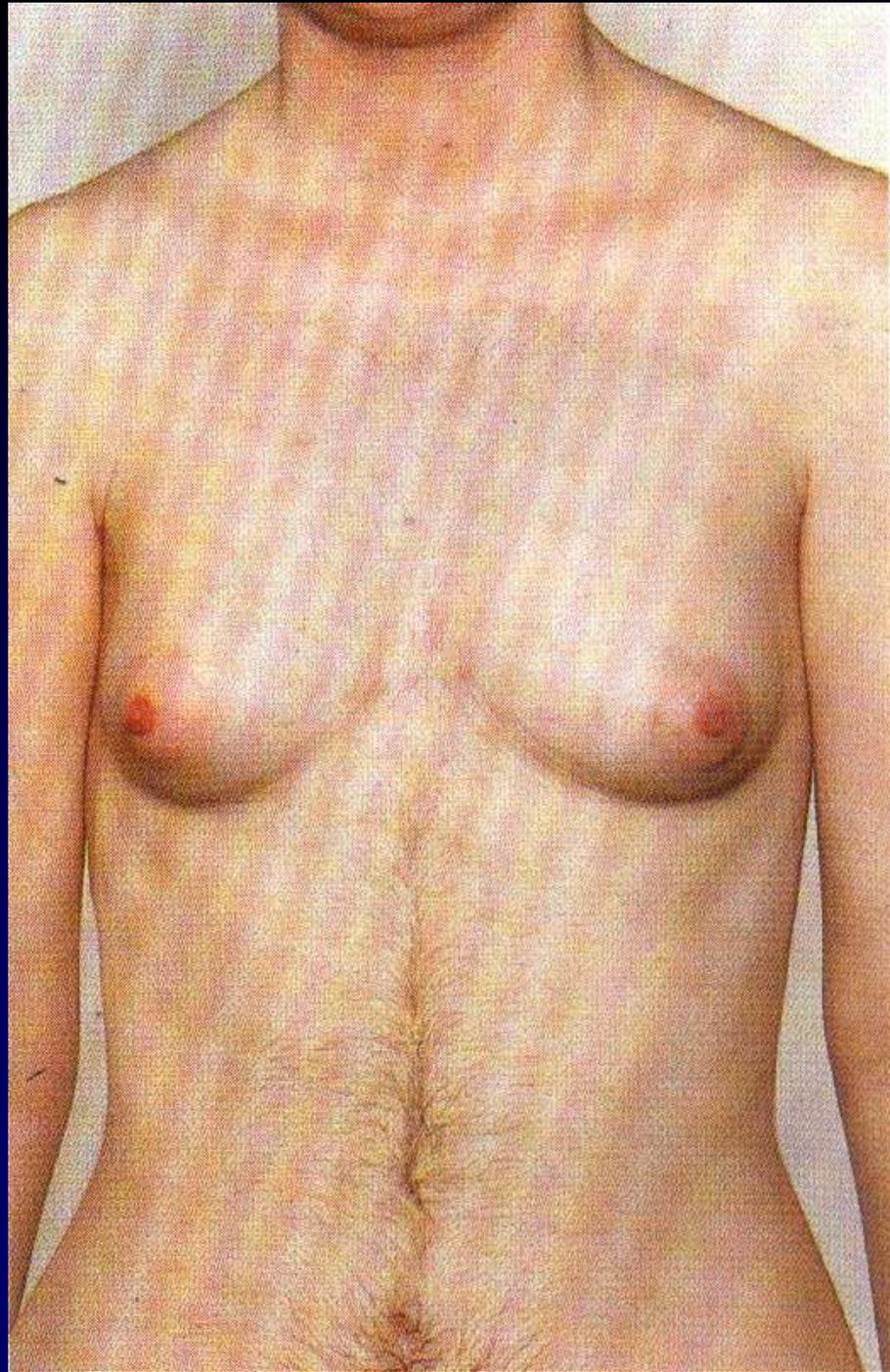
Diagnosi posta per esclusione

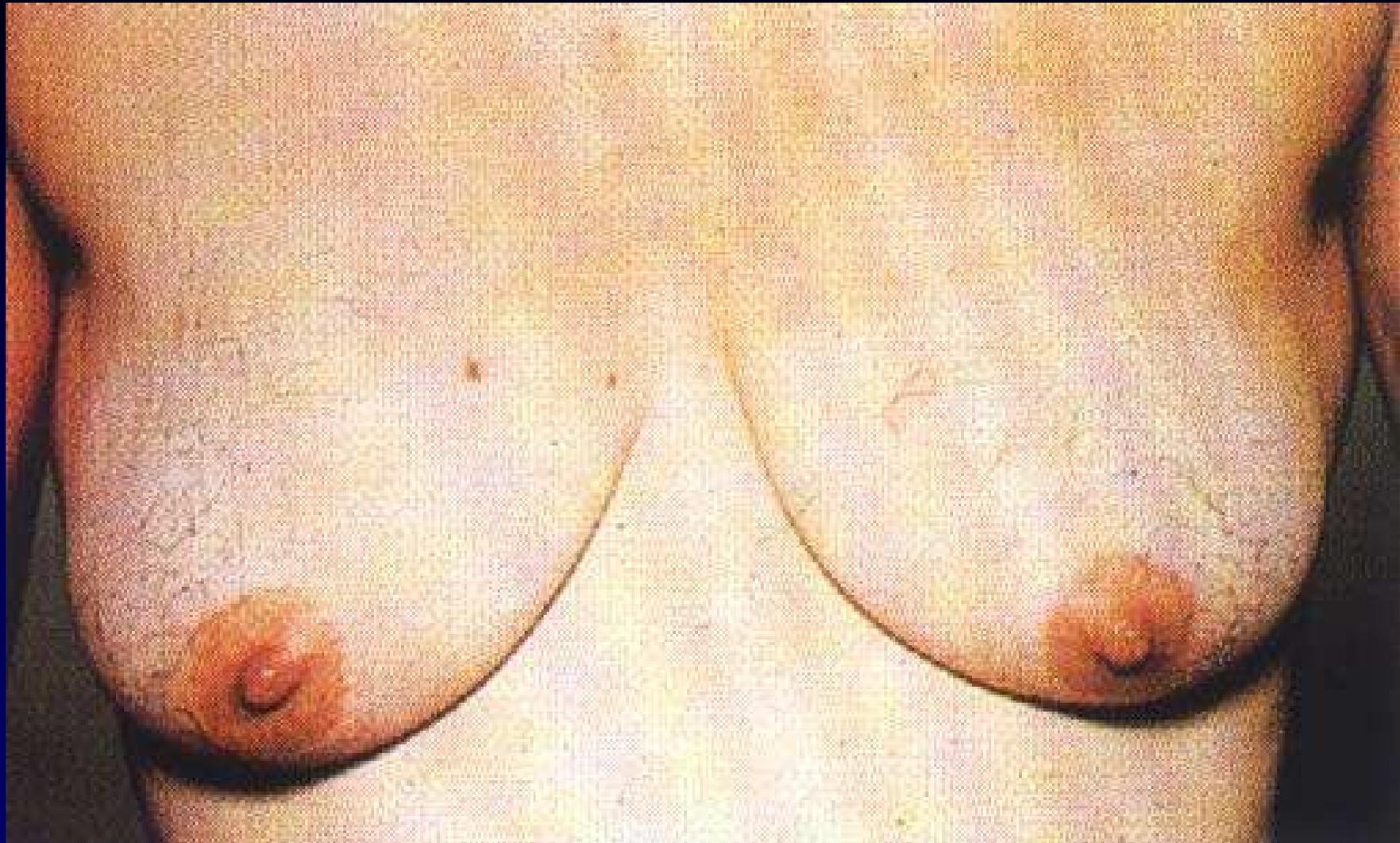


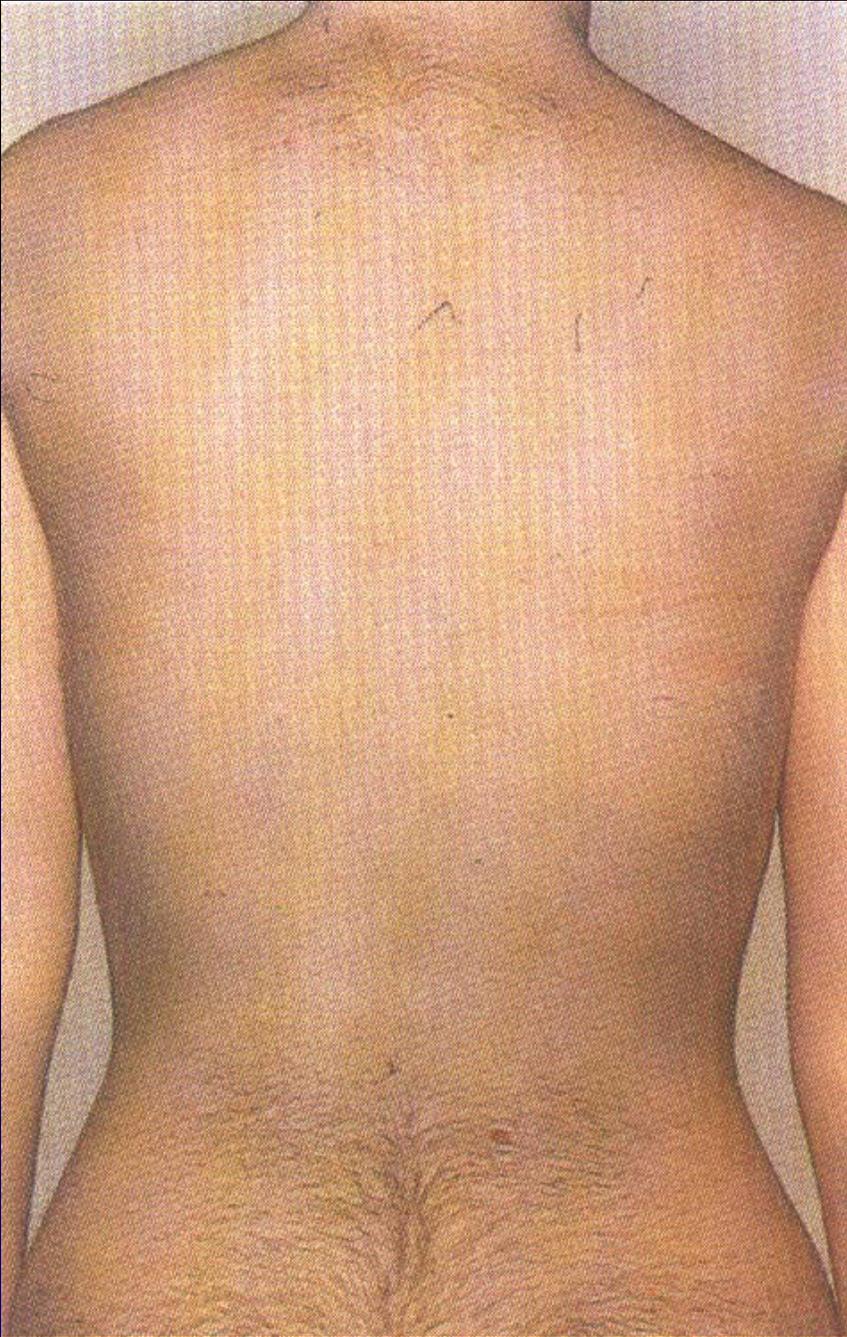




















**Clémentine
Delait, donna
barbata, trovò
anche marito.**

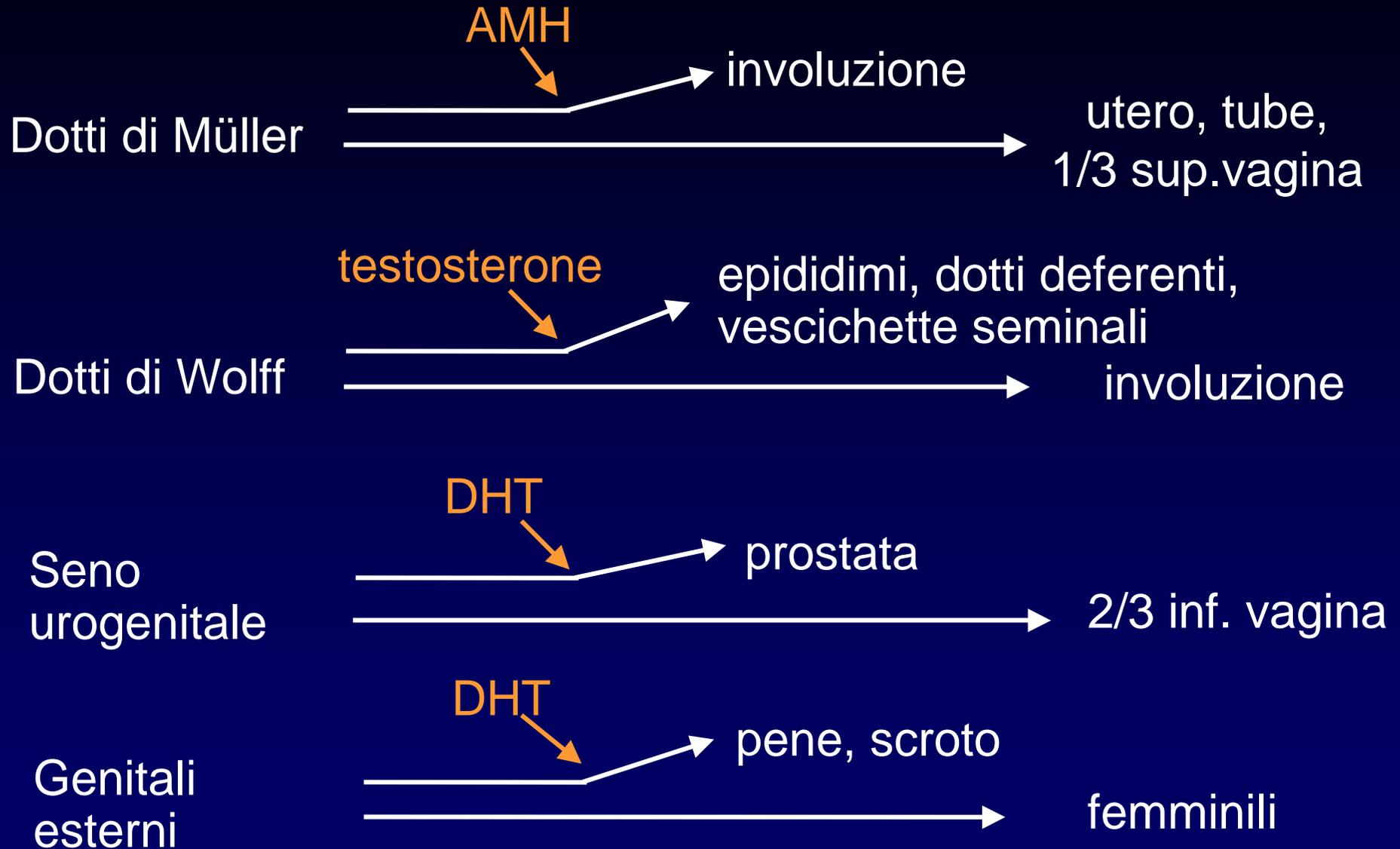
Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2008/2009

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

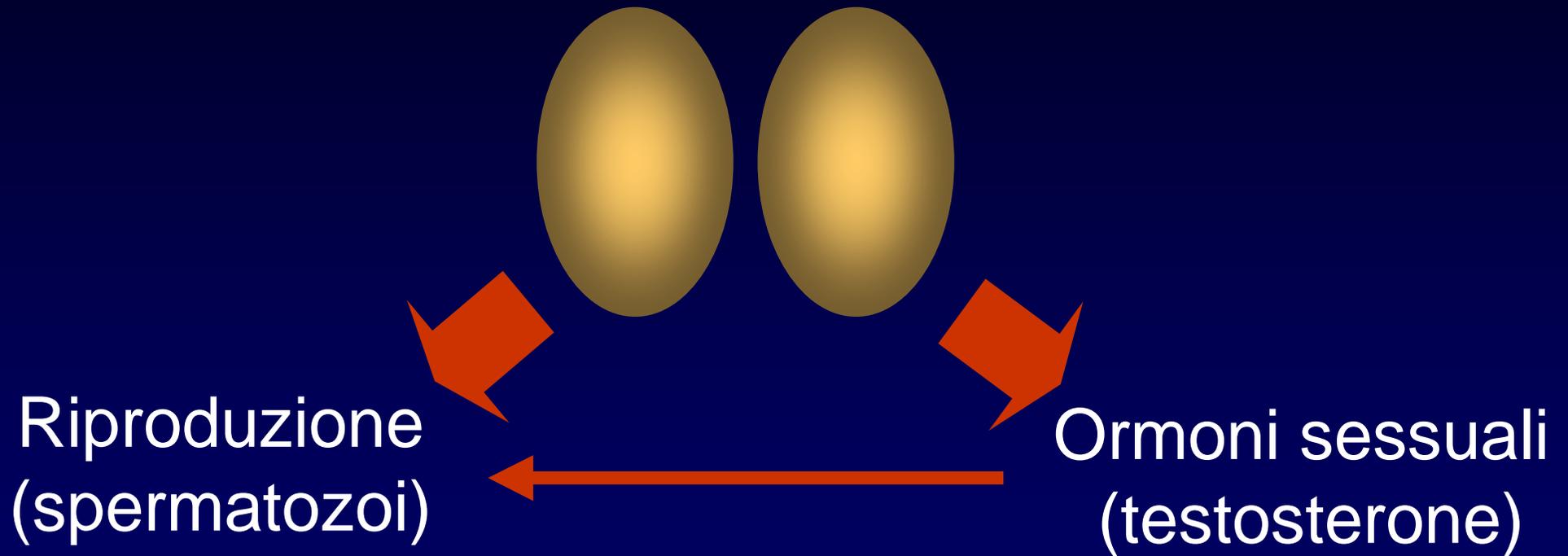
Deficit di testosterone fetale

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

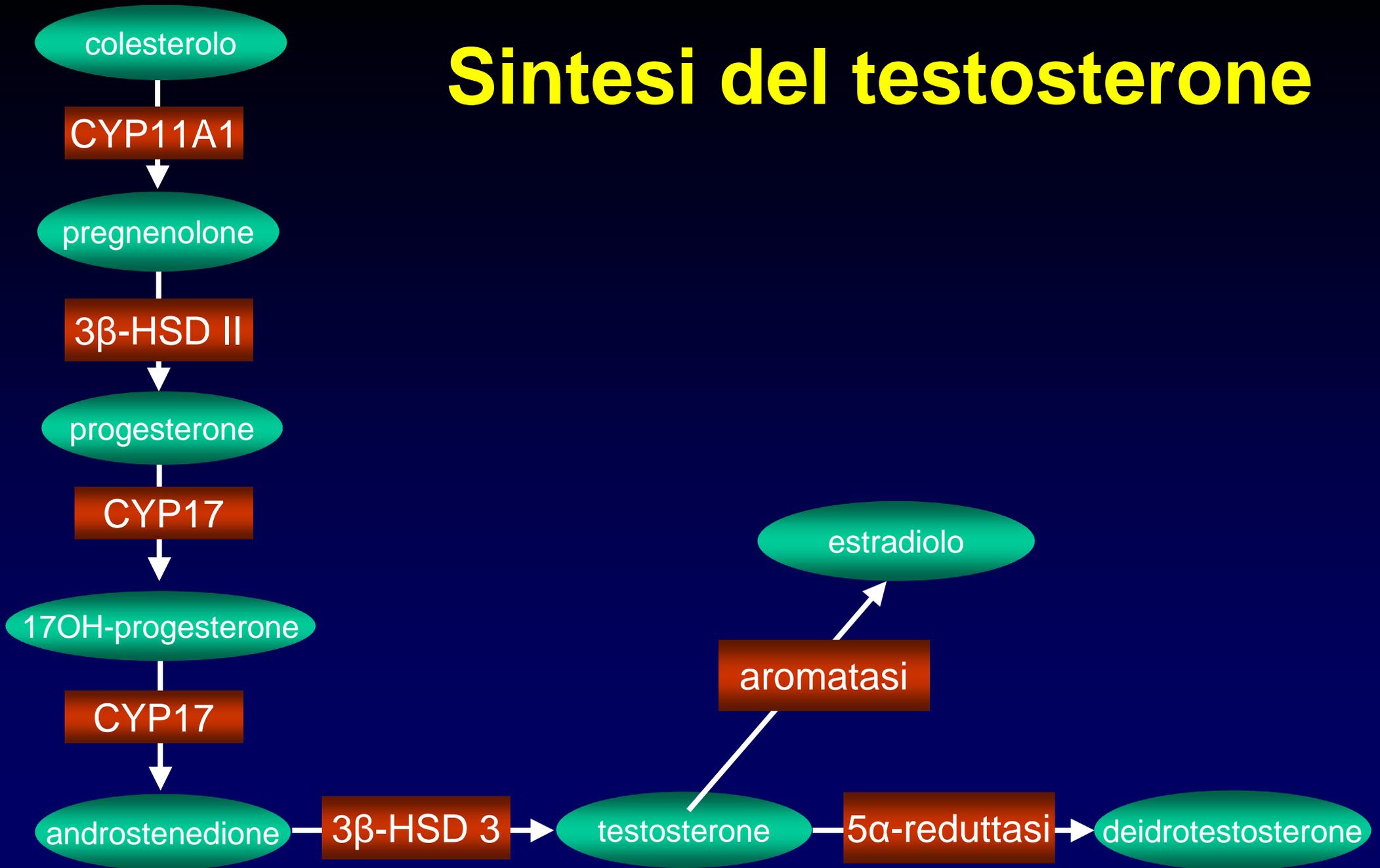


Ipogonadismo

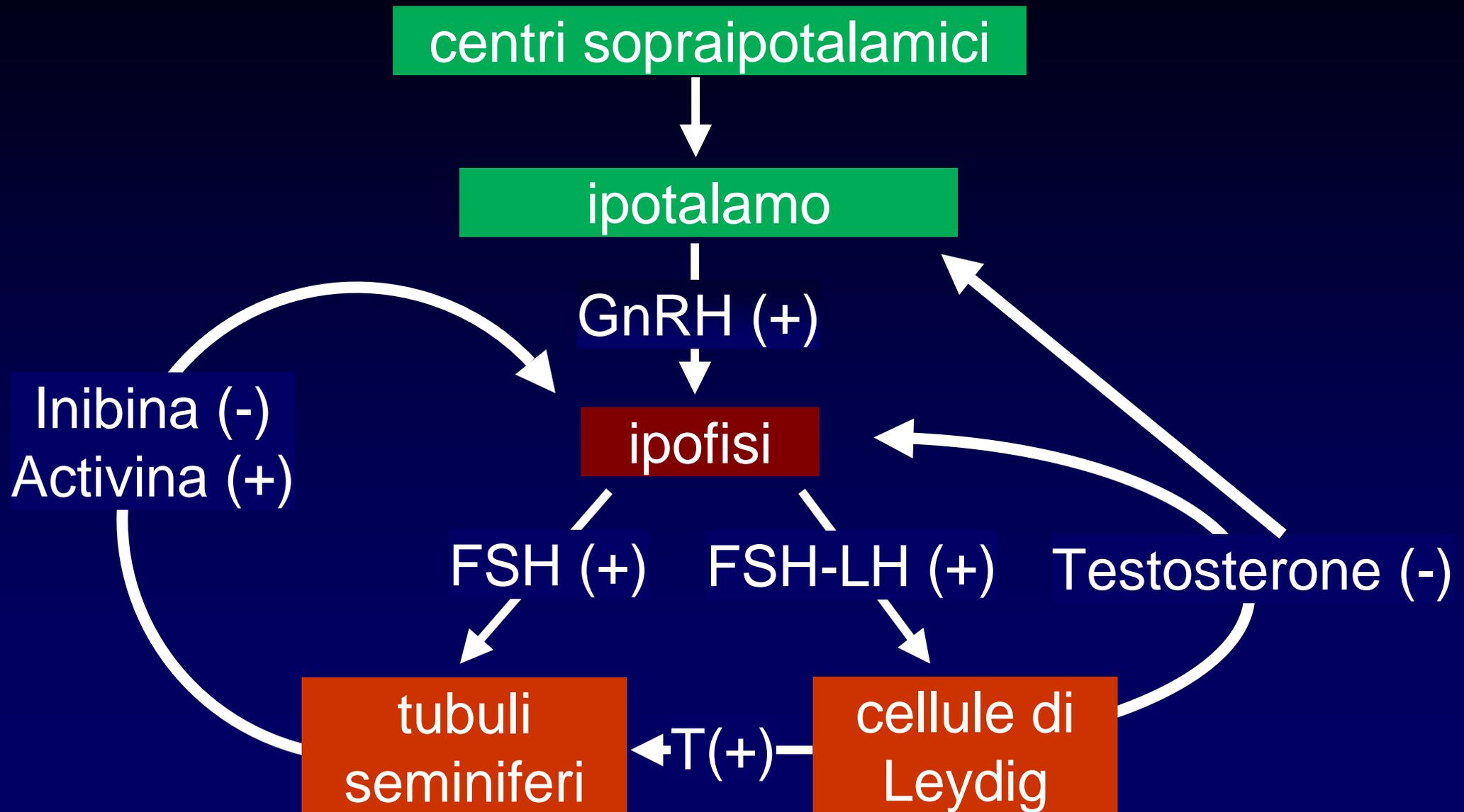
Infertilità maschile ~5%
>18 anni

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)

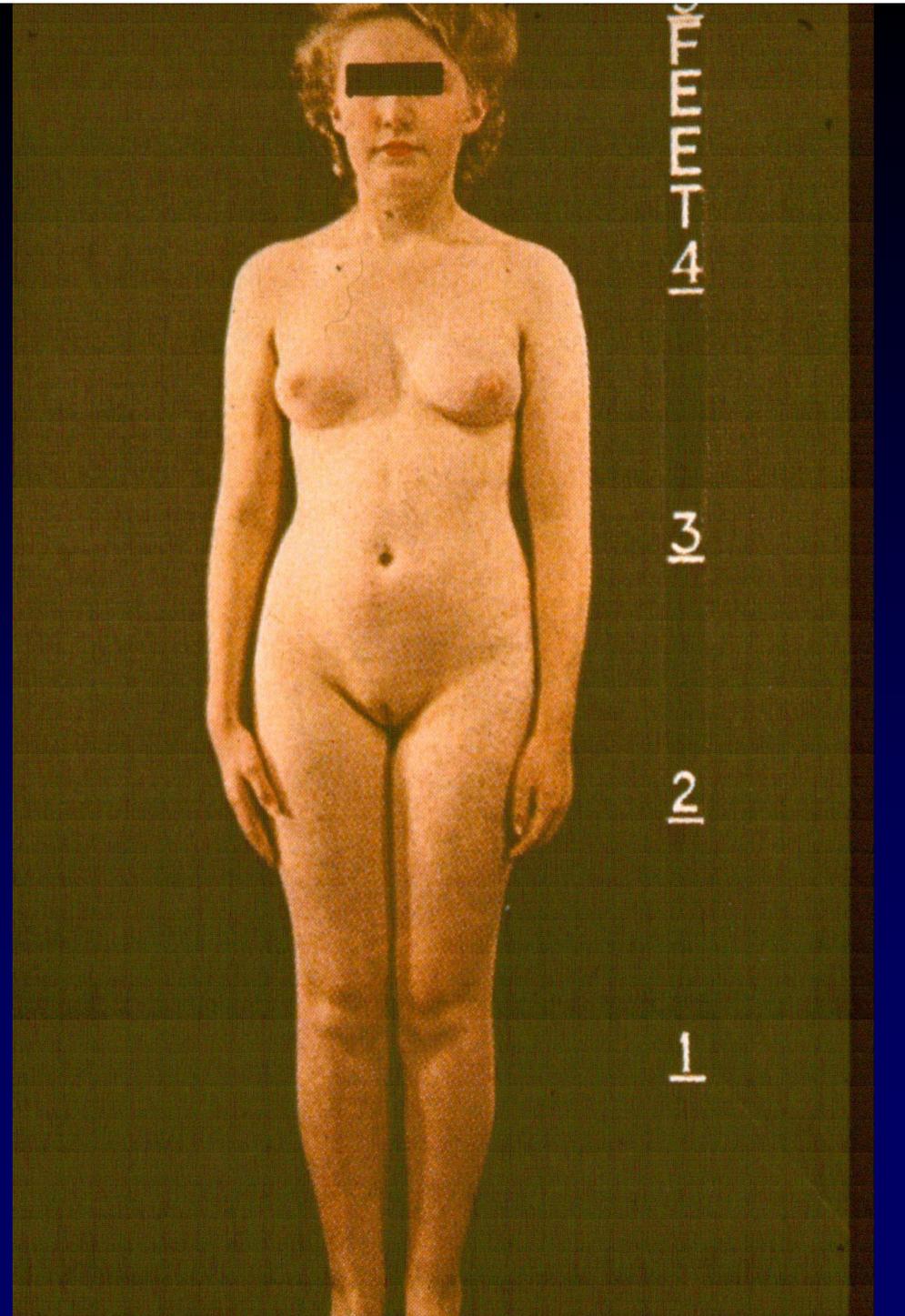
Difetti congeniti sintesi testosterone (es. difetti enzimatici)

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

Disgenesia gonadica

Difetto nella sintesi, secrezione o risposta a AMH

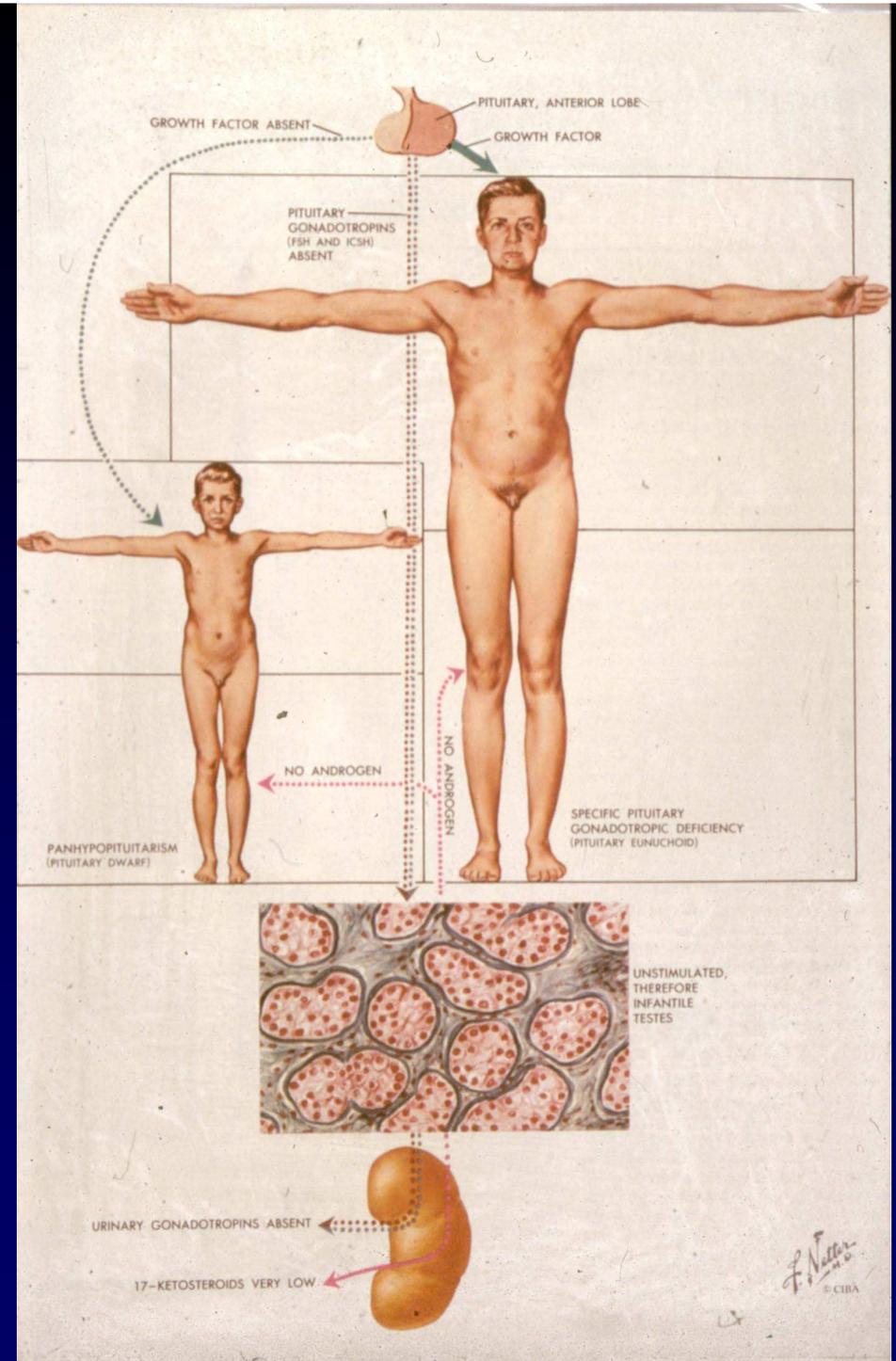
Ingestione materna di estrogeni o progesterone



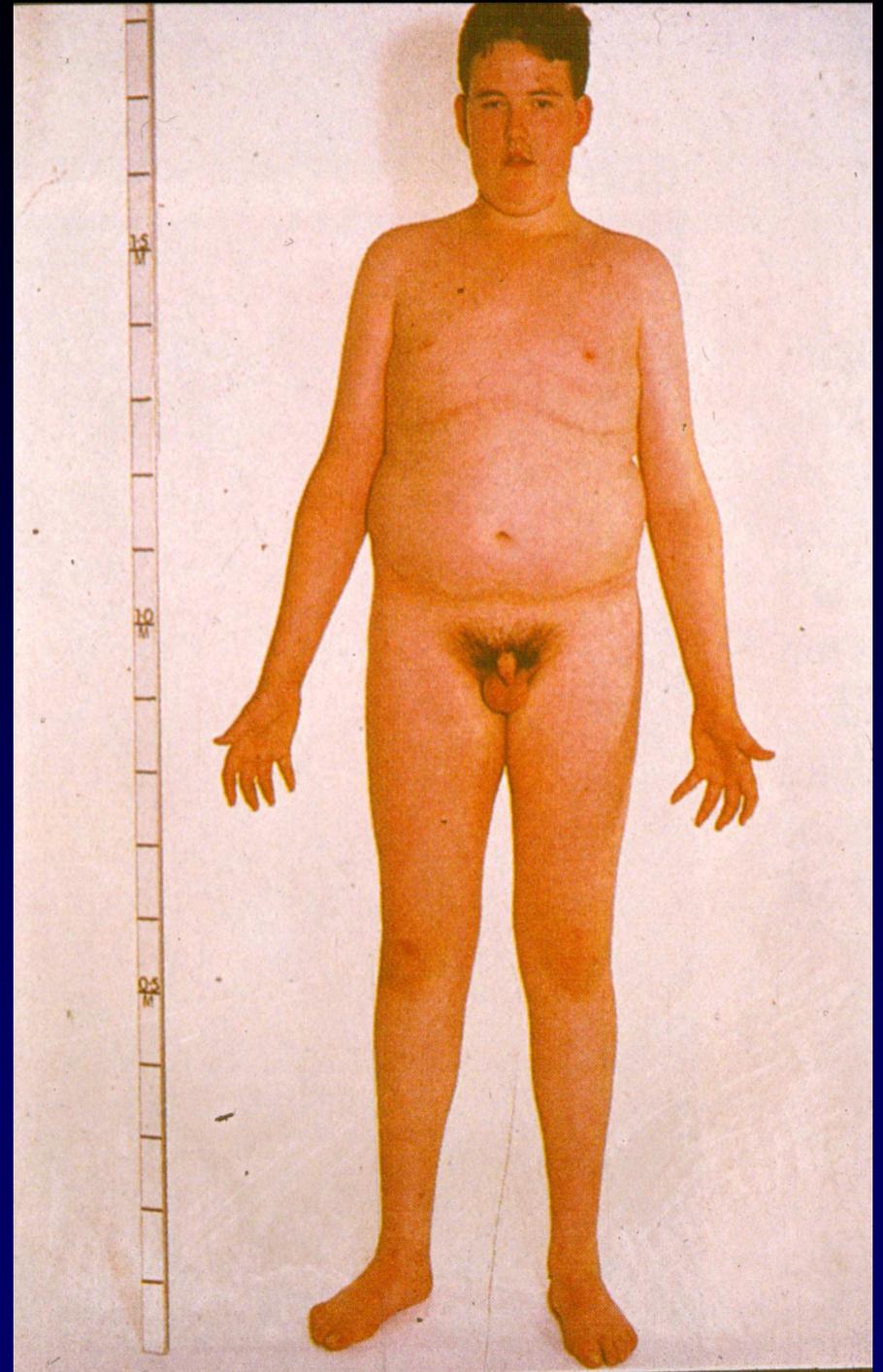
Eunucoidismo

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 β 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)

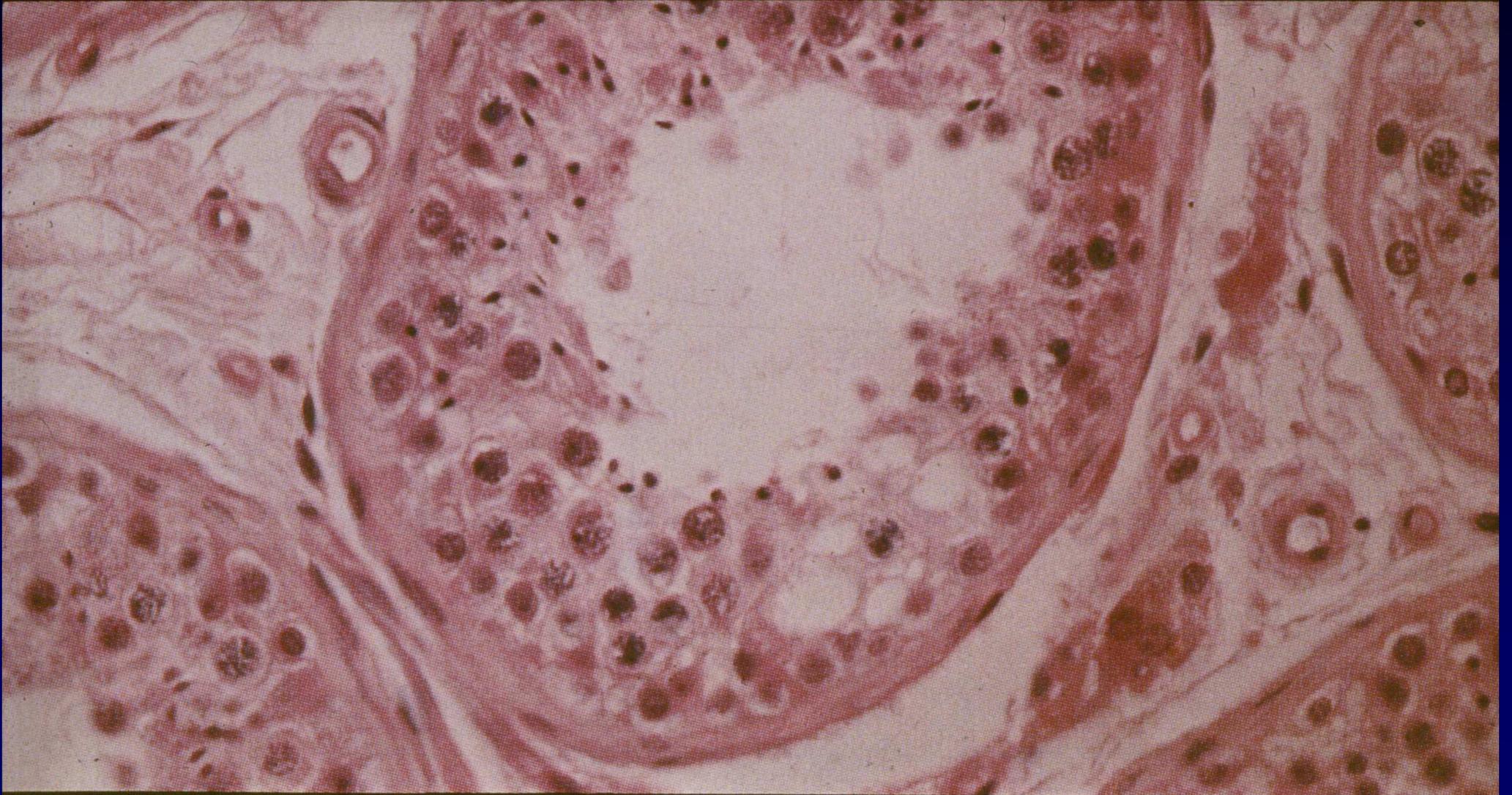
Cause di infertilità

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%

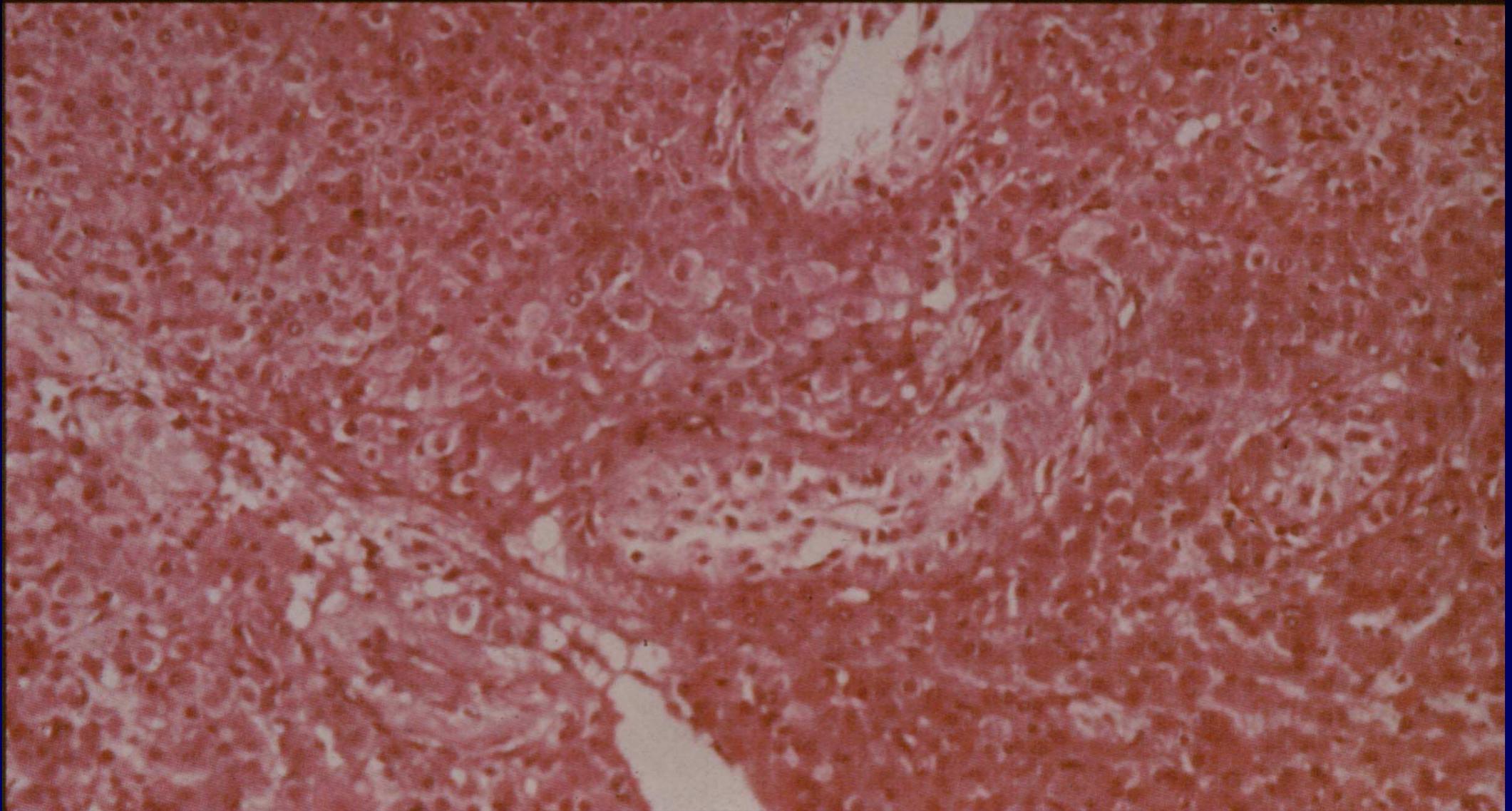
Sindrome di Klinefelter

- Cariotipo più comune: 47,XXY
- Incidenza: 1:500-1000
- Inalazione dei tubuli seminiferi con azoospermia
- Fenotipo maschile, testicoli piccoli e duri, ipospadia
- Possibili segni di carenza di androgeni (ridotta libido, disfunzione 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
- Inattivazione 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

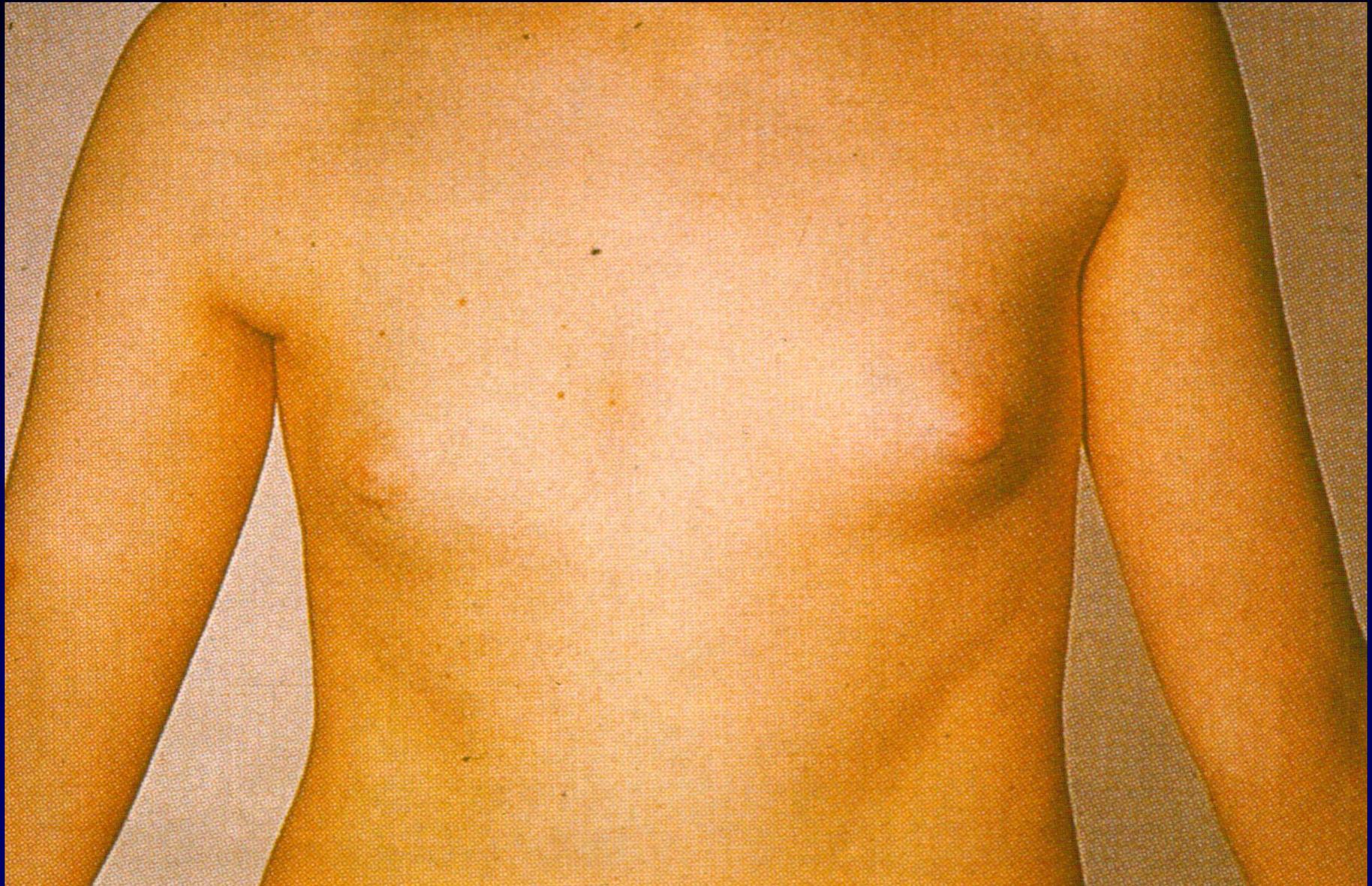
Alterata maturazione sessuale (eunucoidismo)

- 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



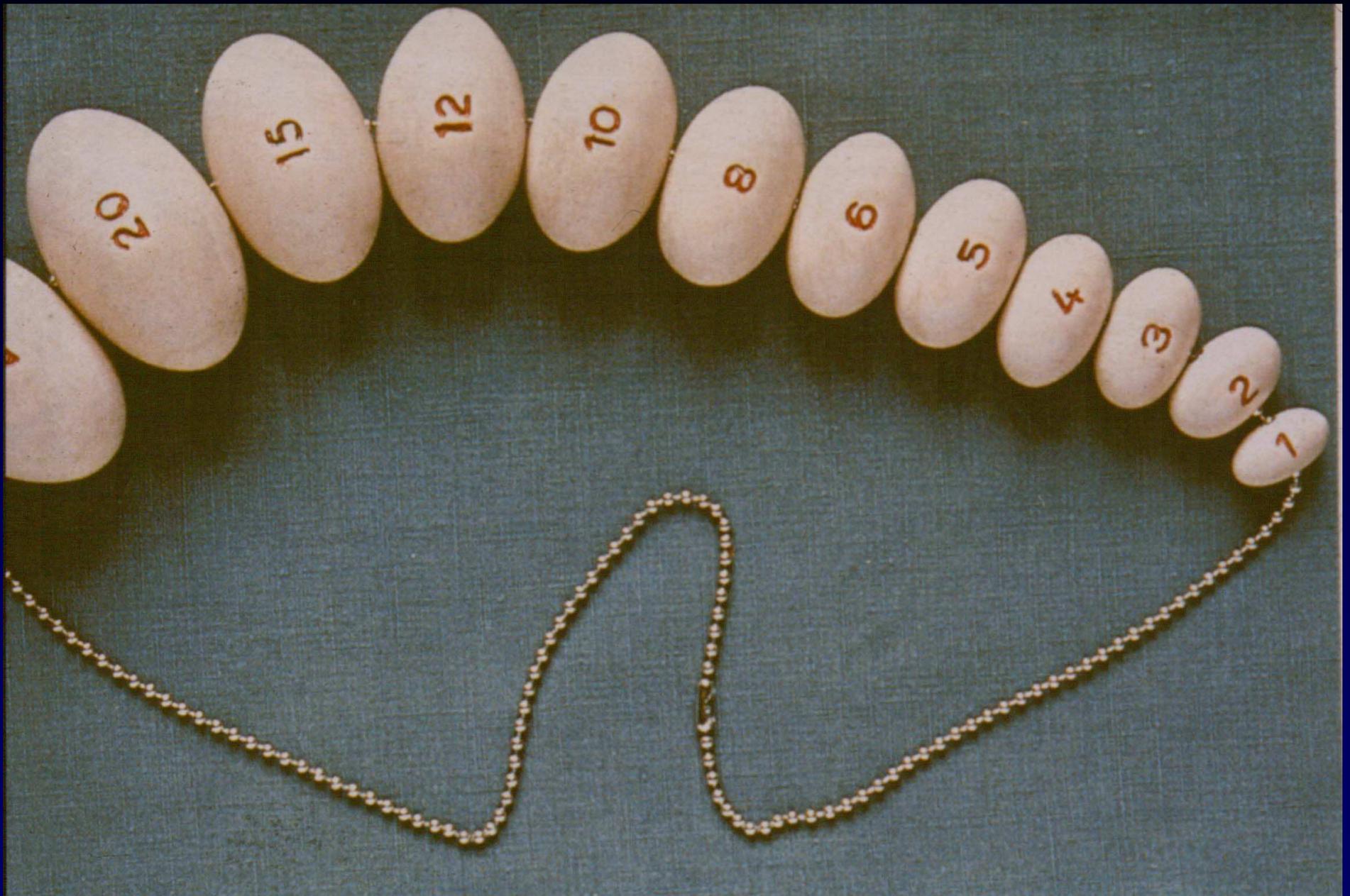
Resistenza completa agli androgeni (Femminilizzazione Testicolare)

- 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

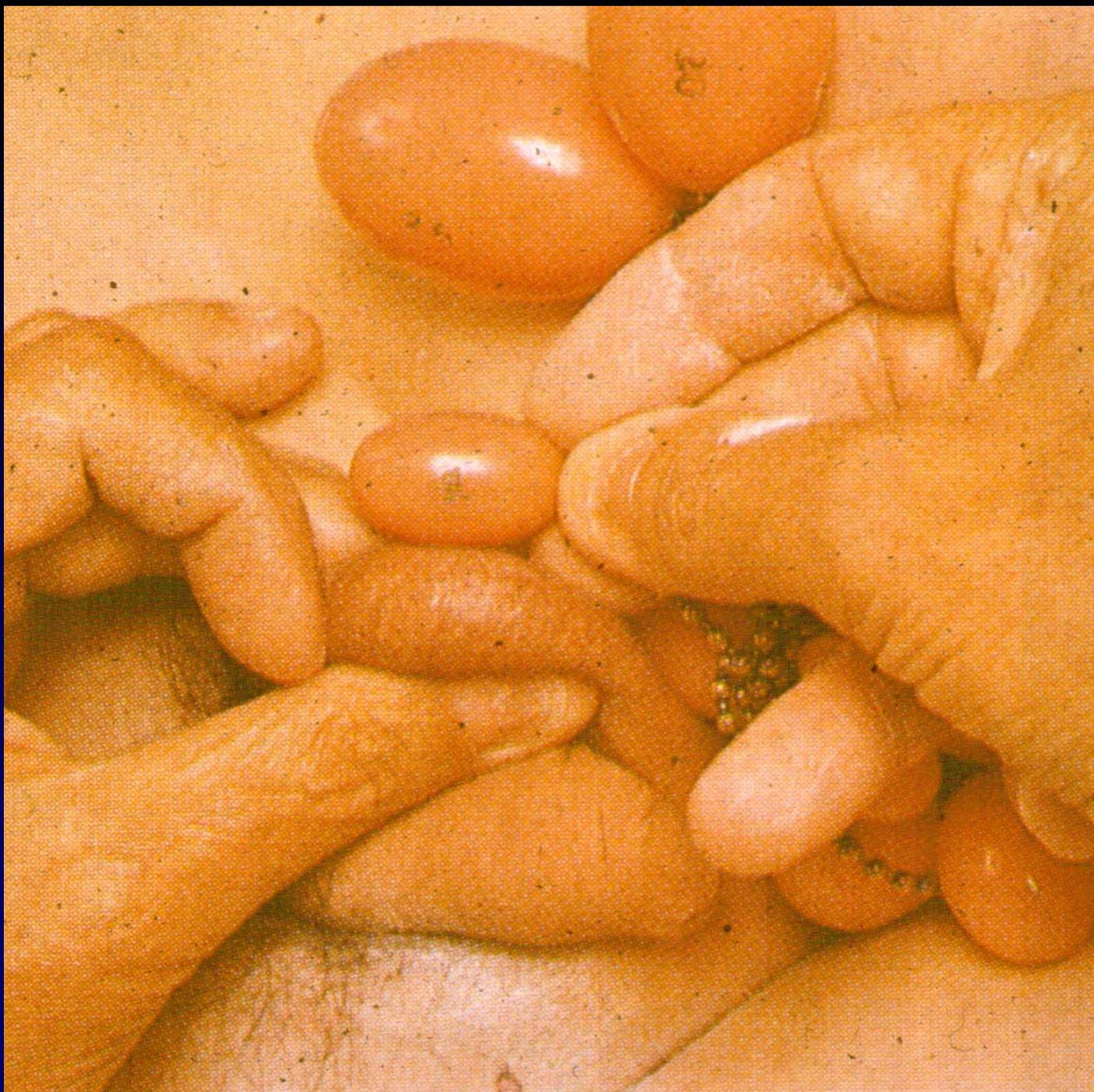
Diagnostica degli ipogonadismi

- 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