



**“III JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN
SALUD INTEGRAL DEL ADOLESCENTE”
LIMA - 27 DE FEBRERO DEL 2015**



Andrologia dell'Adolescente

Giovanni Farello

**Prof. Aggr. Clinica Pediatrica – Università dell'Aquila
Responsabile Centro Regionale di riferimento Auxologia e Disordini
della Crescita**



Ministerio de Salud del Perú <http://www.minsa.gob.pe/>

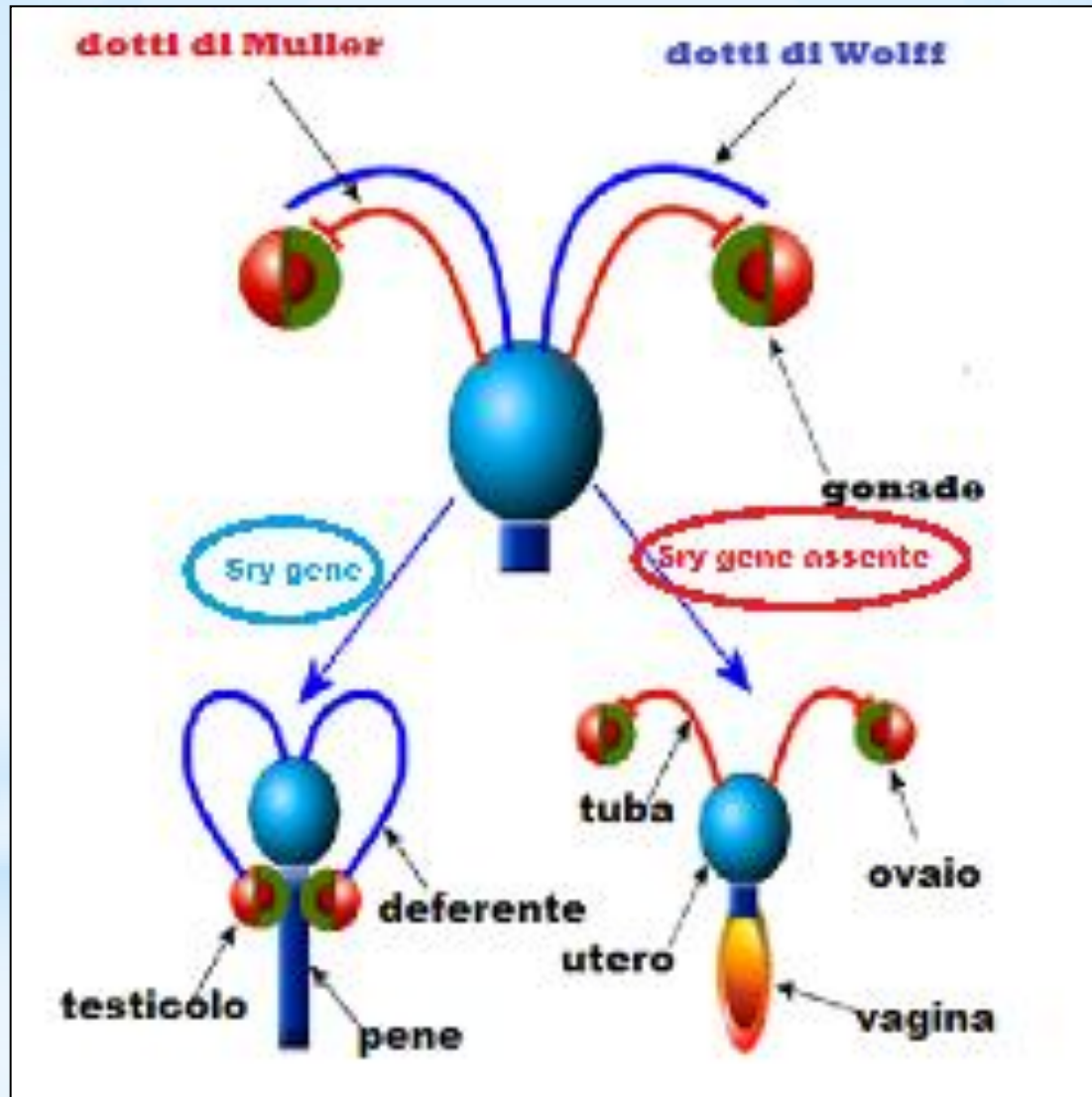
Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza (SIMA)
<http://www.medicinadelladolescenza.com/>

Società Peruviana di Adolescenza e
Gioventù (SPAJ) <http://www.spaj.org.pe/>

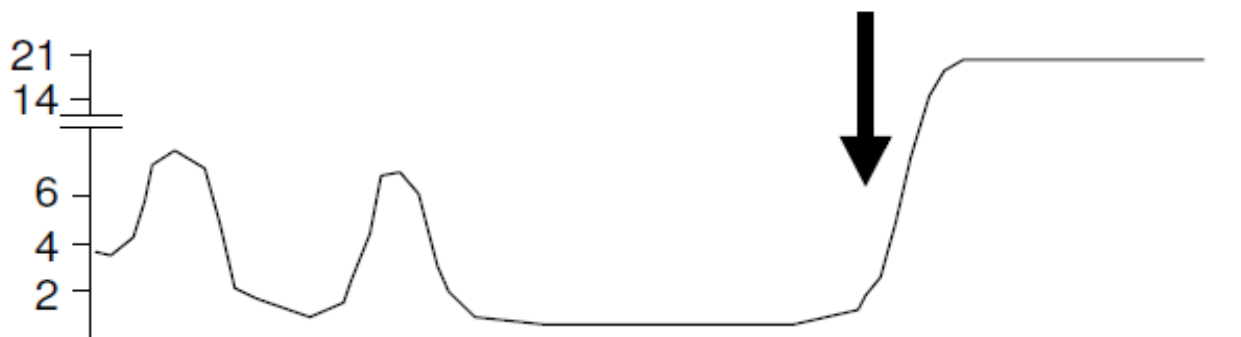
Confederazione di Adolescenza e Gioventù
in IberoAmerica Italia e Caraibi (CODAJIC)
<http://www.codajic.org>



Embriologia organi genitali



**Testosterone
(nmol/L)**



**LH
(mIU/dL)**

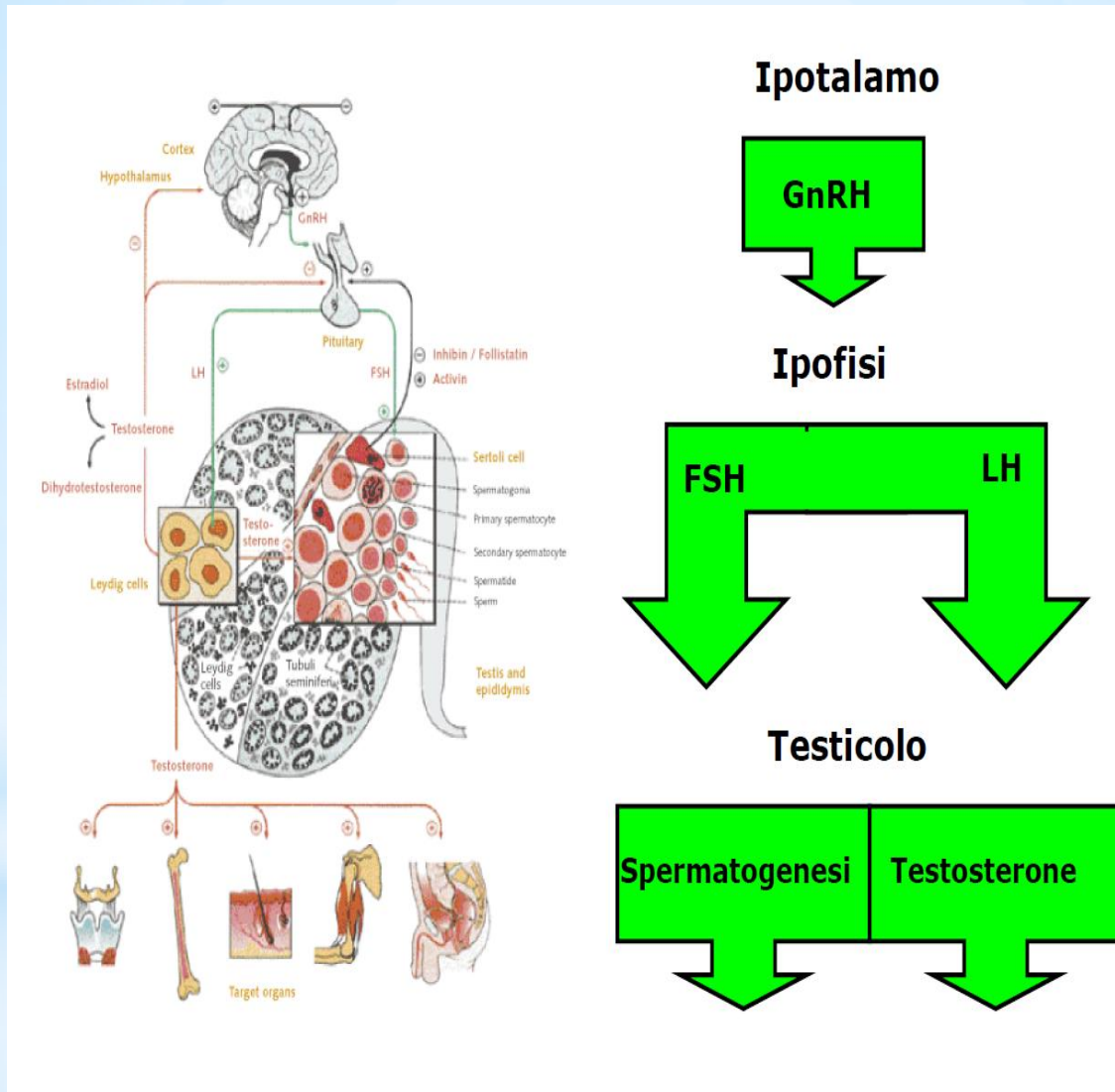


**FSH
(mIU/dL)**



Feto I Infanzia II Infanzia **Pubertà** Adulto

Asse ipotalamo-ipofisi-testicolare



Androgeni testicolari

- **Testosterone: 95% di produzione testicolare**
- Androstenedione
- Deidroepiandrosterone
- Diidrotestosterone (DHT)
- Estradiolo (E2)



80%: conversione periferica da precursori sia testicolari che surrenalici

20%: origine testicolare

Azioni biologiche degli androgeni testicolari

Vita prenatale: differenziazione in senso maschile genitali interni ed esterni

Eta' prepuberale: sviluppo genitali interni ed esterni; effetti comportamentali di tipo maschile.

Pubertà:

- ***genitali esterni*** : aumento di volume del pene e dello scroto, comparsa pliche rugose e pigmentazione dello scroto, crescita dei peli, sviluppo peli pubici, ascellari, perianali, al tronco e all'estremità)

- ***crescita lineare*** : Interazione con GH con conseguente aumento di IGF-1  SPURT PUBERALE.

Azioni biologiche degli androgeni testicolari

PUBERTA'

- **Organi sessuali accessori:** aumento volume prostata e vescicole seminali con inizio della loro attività secretoria
- **Voce:** abbassamento tono vocale per allargamento della laringe ed ispessimento delle corde vocali
- **Massa Muscolare:** aumento massa e comparsa bilancio azotato positivo
- **Psiche:** attitudini più aggressive; sviluppo della libido.

...il cervello e l'adolescenza...

Cervello Maschile



CERVELLO FEMMINILE



Ipogonadismo

- **Deficit della componente germinale**
Infertilità senza deficit androgenico
- **Deficit della componente steroidogenica**
Deficit androgenico senza infertilità
- **Deficit di entrambe**
Deficit androgenico ed infertilità

Ipogonadismo

- ❖ **Primario o ipergonadotropo**
Causa disfunzione testicolare: Testosterone ↓, LH ed FSH ↑
- ❖ **Secondario o ipogonadotropo**
Causa disfunzione ipotalamo-ipofisaria: Testosterone ↓, LH ed FSH ↓

Ipogonadismo Ipergonadotropo: Aspetti clinici

Le manifestazioni cliniche dipendono da:

- epoca dello sviluppo sessuale in cui si instaura il deficit androgenico
- tipo e grado di gravità dell'insufficienza gonadica

- ✓ Primo trimestre di gravidanza: deficit di androgeni determina una serie di alterazioni che vanno dall'ambiguità genitale allo pseudoermafroditismo maschile.
- ✓ Terzo trimestre di gestazione: criptorchidismo e micropene.
- ✓ Prima della pubertà: lesioni regressive a carico del compartimento sia interstiziale che tubulare → eunucoidismo prepuberale.

Cause Ipogonadismo Ipergonadotropo

- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome 47,XYY
- Sindrome del Maschio 46,XX
- Anorchia Congenita
- Atrofia/Ipofrofia dei Testicoli
- Miotonia Distrofica
- Emocromatosi
- Sindrome a sole Cellule di Sertoli
- Sindrome del Testicolo Rudimentale
- Sindrome da Disgenesia Testicolare
- Sindrome da Deficit dei Recettori degli Androgeni
- Sindrome da Deficit dell'Enzima 5 Alfa-Reduttasi
- Sindrome di Noonan

Si tratta di condizioni il cui riconoscimento in epoca prepubere è difficile, in relazione soprattutto allo stato di relativa quiescenza che le gonadi presentano fino al momento della pubertà.

Ipogonadismo Ipergonadotropo

ACQUISITI: Sono forme conseguenti all'azione di un fattore lesivo che è intervenuto su una gonade normale soprattutto dal punto di vista embriologico

- POST-ORCHITICI
- TRAUMATICI
- IATROGENI
- GRAVI MALATTIE SISTEMICHE
- SENILE

Sindrome da Deficit dei recettori degli androgeni

Cariotipo XY e fenotipo variabile (tipicamente femminile nella sd di Morris , più vicina a fenotipo maschile in sd di Reifenstein) .

Sindrome da Deficit dell'enzima 5 Alfa- Reduttasi

Pseudoermafroditismo a trasmissione AR , 46XY

Clinica : fenotipo femminile fino alla pubertà , poi virilizzazione e maturazione genitali in senso maschile . Testosterone plasmatico normale , ↓ ↓ DHT , 5 Alfa – reduttasi inattiva .

Sindrome di Noonan

Cariotipo normale , sia maschi che femmine . Anomalie simili a Turner.

Malattia sporadica

Clinica : facies caratteristica (pterigio del collo) , bassa statura , microorchidia e/o criptorchidismo . Pubertà ritardata di 2aa rispetto alla media

Sindrome del maschio 46,XX

- Incidenza: 1/20.000-30.000
- Clinica: fenotipo maschile, testicoli e pene di piccole dimensioni e nessun residuo di tessuto ovarico dei dotti mulleriani (dd da vero ermafrodita), statura più bassa rispetto al Klinefelter a causa dell'assenza di geni che controllano la crescita. Nel 10% dei casi si associa a iposadia, criptorchidismo e ambiguità genitale.
- Infertilità determinata sia dalla presenza di una doppia X sia dalla mancanza di geni della spermatogenesi su Y.
- Diagnosi: alla pubertà per ginecomastia e assenza/ritardo dello sviluppo puberale

Caso clinico

Anamnesi

- Anni 14.6
- Viene inviato per alta statura comparsa all'età di 8 anni

Esame obiettivo e diagnostica

- statura: cm 178 (>97° centile)
- peso: kg 71.3 (90° centile)
- SPAN > 2 cm rispetto statura
- non segni dismorfici
- G3
- PH3
- volume testicolare: 4-5 ml
- ipogonadismo-ipergonadotropo
- TT e E₂: nella norma

Aspetti generali della SK

La sindrome di Klinefelter è stata descritta la prima volta nel 1942 come una entità clinica caratterizzata da:

- Ipogonadismo
 - Testicoli piccoli e di consistenza aumentata
 - Ginecomastia
 - Elevati livelli di FSH urinario (JCE 2: 615, 1942).
-
- Prevalenza **1:660** su 76.000 casi esaminati da Bojensen; in Italia 50.000-60.000 soggetti

 - Nell' 80–90% dei casi, la sindrome è caratterizzata dal cariotipo 47XXY, mentre nel restante 10–20% si trovano mosaicismi 46XY/47XXY e aneuploidie dei cromosomi sessuali (48XXXXY, 48XXYY, 49XXXXXY) (Lanfranco F. Lancet 2004; 364:273).

Evoluzione della compromissione delle gonadi nei bambini ed adolescenti con SK

- La funzione delle cellule di Sertoli è normale nella vita fetale e nel periodo prepuberale.
- Una lieve riduzione del numero di cellule germinali è presente nella vita fetale (Aksglaede L, Hum Repr Update, 2006). La deplezione delle cellule germinali inizia in una fase precoce di pubertà. Inizialmente si associa a modificazioni della inibina B, successivamente si osserva una riduzione della inibina B e marcato incremento dell'FSH
- La funzione delle cellule di Leydig, nel feto, è sufficiente per la virilizzazione dei genitali esterni. La precoce disfunzione delle cellule di Leydig (Ross JL et al, Horm. Res, 2005) si associa a bassi livelli di Pro- α C. La ridotta funzione delle cellule del Leydig persiste anche in tempi successivi

QUALI SONO LE CAUSE PIU' COMUNI CHE RITARDANO LA DIAGNOSI ?

Variabilità del fenotipo

Il medico non ci pensa

Il paziente non si cura il problema di salute (sterilità/ipoandrogenismo)

Perché il medico “non ci pensa” ?

- Normale inizio e progressione della pubertà
(Wikstrom AM et al, Pediatr Res 2006; 59:854)
- Età ossea non ritardata e con regolare progressione
- Perché ha poco valorizzato alcuni segni/sintomi presenti in età prepuberale.

Caroline Cossey (XXXY)

- * Cossey was raised as a boy, but changed lifestyle to live as a girl.
- * She became a famous model.
- * She underwent sex-reassignment surgery.
- * Cossey was a James Bond girl in the movie "For Your Eyes Only."

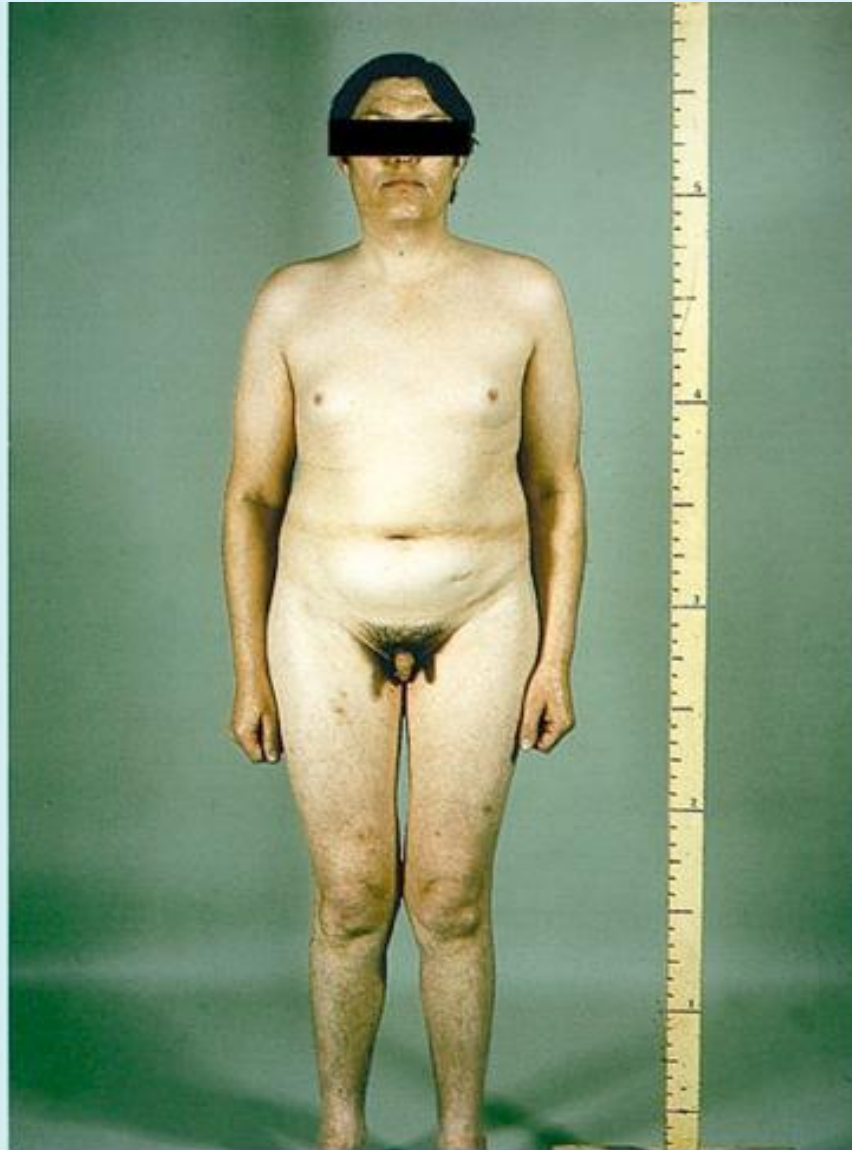


Lili Elbe

Elbe allegedly had Klinefelter's. She was one of the first identifiable recipients of male to female sex reassignment surgery. Elbe was a fashion model. She was transsexual and underwent experimental surgeries, her first surgery was orchiectomy (removal of testicles). Elbe was written about in David Ebershoff's best seller, *The Danish Girl*.

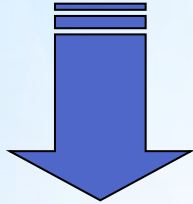


Sd di Klinefelter



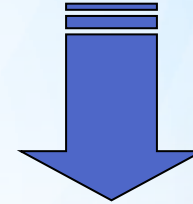
Ipogonadismo Ipogonadotropo

acquisito



Alterata secrezione di gonadotropine
e/o di GnRH

congenito



Alterata secrezione di GnRH

Forme Congenite

- **Isolato**

→ Sd. di Kallmann

→ IHH normosomico

- **Associato ad altre endocrinopatie:**

Panipopituitarismo

Deficit della leptina

Deficit del proormoneconvertasi-1

Ipoplasia dei surreni

- **In contesti sindromici:**

Prader-Willi

Bardet-Biedl

Laurence-Moon

CHARGE

Sindrome di Kallmann (displasia olfatto genitale)

Mutazione del gene KAL a livello di Xp22.3 . L'alterazione associata riflette l'incapacità degli assoni olfattori dei neuroni esprimenti il gene Rh di migrare dalla loro origine comune nel placode olfattorio del cervello .

Seconda causa di ipogonadismo dopo SK , caratterizzata da deficit isolato di gonadotropine con anosmia o ipoosmia.

Deficit isolato di LH (Sindrome dell'eunuco fertile)

Sindrome caratterizzata da presenza di eunucoidismo in pazienti che hanno una modesta secrezione di FSH e una selettiva deficienza di LH e testosterone. La fertilità può essere presente .

Forme Acquisite

- Tumori della regione ipotalamo-ipofisaria (ad es. prolattinoma)
- Malattie infiltrative (sarcoidosi, istiocitosi..)
- Infezioni (meningiti croniche...)
- Traumi (danni del peduncolo ipofisario)
- Malattie croniche (cirrosi, insufficienza renale.....)
- Terapia cortisonica cronica
- Terapia con analoghi del GnRH
- Anoressia nervosa

IPOGONADISMO?

RITARDO
COSTITUZIONALE
DI CRESCITA E
PUBERTA'?



RITARDO PUBERALE

Assenza di caratteri sessuali secondari

Maschio: dopo i 14 anni

Femmina: dopo i 13 anni

**Arresto o alterata progressione dello sviluppo
puberale OVVERO mancato completamento
entro 5 anni dai primi segni puberali**

Maschio: volume testicoli >4 ml

Femmina: bottone mammario

CAUSE DI RITARDO PUBERALE

A. Primitivo

Ritardo Costituzionale

B. Secondario

Malattie Croniche

Deficit nutrizionali

Eccessiva attività fisica

Endocrinopatie

FREQUENZA DELLE CAUSE DI RITARDO PUBERALE

| CAUSE | MASCHI | FEMMINE |
|------------------------|--------|---------|
| Ritardo costituzionale | 40% | 20% |
| Ipotalamo-ipofisarie | 30% | 30% |
| Patologie gonadiche | 10% | 40% |
| Malattie sistemiche | 10% | 10 % |

Ritardo Costituzionale di crescita e pubertà

- Bassa statura armonica
- Ritardo puberale
- Età ossea ritardata (~ 2 anni), pari all'età staturale
- Anamnesi familiare positiva per ritardo puberale
- Normale progressione della pubertà una volta iniziata
- Assenza di patologie sistemiche, endocrine, genetiche, ecc.

Ritardo Costituzionale di crescita e pubertà

- Variante normale del “tempo” della pubertà
- Prognosi benigna
- Nella maggioranza dei casi non è indicato alcun trattamento farmacologico
- Rassicurare paziente e genitori
- Follow-up clinico ogni 6 mesi

Diagnosi

Anamnesi familiare:

- **Valutazione TZ**
- **Età menarca materno e adrenarca paterno**
- **Bassa/Alta statura familiare**
- **Deficit ipofisari familiari**

Diagnosi

- Età ossea
- Esami ematochimici
- Gonadotropine ipofisarie
- Ormoni sessuali
- Test da stimolo (LHRH test)
- Indagini Genetiche

Caratteristiche Auxologiche

| | RCP | Klinefelter | Ipogonadismo Ipogonadotropo |
|--------------|--|--|--|
| Infanzia | Statura inferiore alla media, normale rispetto al TZ | Prima dei 2 anni statura nella norma. Successivamente: incremento della velocità di crescita e progressiva comparsa di sproporzioni corporee | Statura normale o notevolmente inferiore alla media ed al TZ (se GHD o panipo) |
| Peri-Pubertà | Deflessione v di crescita | Alta statura con sproporzione SS/SI | Persiste velocità di crescita inferiore alla media |
| Pubertà | Ritardo Spurt Puberale | Spurt puberale minimo con persistenza di alta statura. | Mancato spurt puberale. Statura definitiva notevolmente inferiore alla media. |

Età ossea

| | RCP | Klinefelter | Ipogonadismo Ipogonadotropo |
|--------------|--|----------------------------------|---|
| Infanzia | Età ossea concordante o lievemente ritardata rispetto all'età cronologica. | Età ossea adeguata | Età ossea concordante o lievemente ritardata rispetto all'età cronologica |
| Peri-Pubertà | Età ossea ritardata rispetto all'età cronologica, ma concordante con l'età staturale | Età ossea adeguata | Età ossea ritardata |
| Pubertà | Con l'inizio dello spurt puberale progressiva riduzione del ritardo. | Iniziale ritardo dell'età ossea. | Età ossea ritardata |

Aspetti fenotipici

| | RCP | Klinefelter | Ipogonadismo Ipogonadotropo |
|------------------|---|---|---|
| Infanzia | Fenotipo maschile; genitali in ordine. | Fenotipo maschile. Eventuale criptorchidismo. Maggior incidenza di pene piccolo ma non micropene. Occasionalmente ambiguità dei genitali. | Fenotipo maschile; Micropene e/o criptorchidismo. |
| Peri- Pubertà | Adrenarca ritardato. | Normale inizio adrenarca. | Adrenarca generalmente normale. |
| Pubertà | Con l'inizio dello spurt puberale regolare comparsa dei caratteri sessuali secondari.. | Ipotrofia testicolare (vol- < 6-8 ml). Capelli e peli pubici radi. Azoospermia. Ginecomastia. Ritardo del linguaggio e deficit attenzione. | Mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari e modificazioni corporee (timbro della voce, proporzioni corporee, etc...) |

Esami di laboratorio

| | RCP | Klinefelter | Ipogonadismo Ipogonadotropo |
|--------------|---|--|---|
| Infanzia | FSH, LH: Normali Androgeni: normali | FSH, LH: Normali Androgeni: normali | FSH, LH: Normali Androgeni: normali |
| Peri-Pubertà | * FSH, LH: bassi * Testosterone: basso | * FSH, LH elevati * Testosterone <2 ng/ml * Inibina B < 50 pg/ml | * FSH, LH: normali o ridotti; * Testosterone <2 ng/ml |
| Pubertà | * LH basale >3mUI/ml; * picco LH dopo LHRH >15; * T > 0, 3 ng/ml. | * FSH, LH elevati * Testosterone <2 ng/ml * Inibina B < 50 pg/ml | Mancata risposta al test da stimolo con * FSH, LH: Normali o ridotti * Testosterone < 2 ng/ml |

Conclusioni :

- **Solo attraverso un attento esame dei genitali è possibile eseguire una diagnosi precoce delle diverse forme di ipogonadismo.**
- **La diagnosi precoce permette di istituire una corretta terapia sostitutiva e in casi selezionati consente la fertilità.**
- **Ancora oggi sono frequenti i casi di ipogonadismo non diagnosticato o diagnosticato tardivamente**



"That's all Folks!"