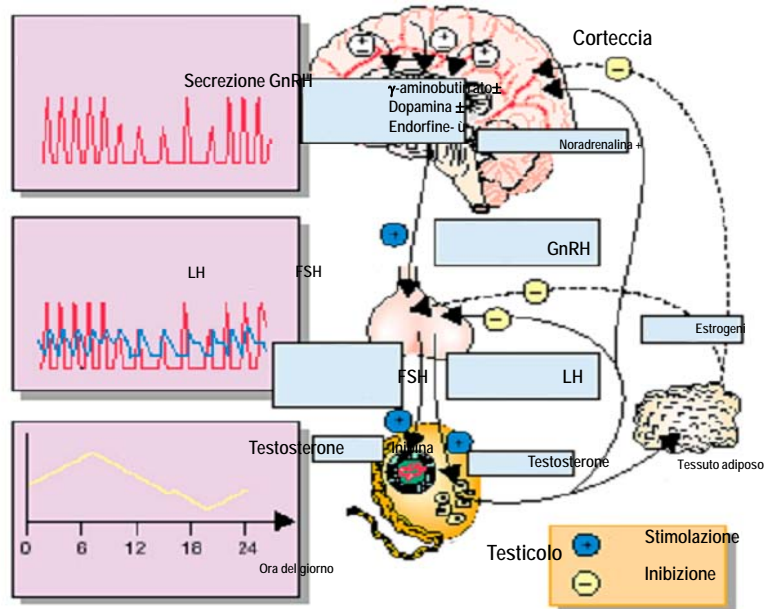
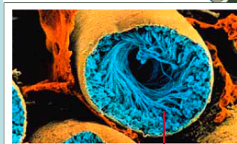
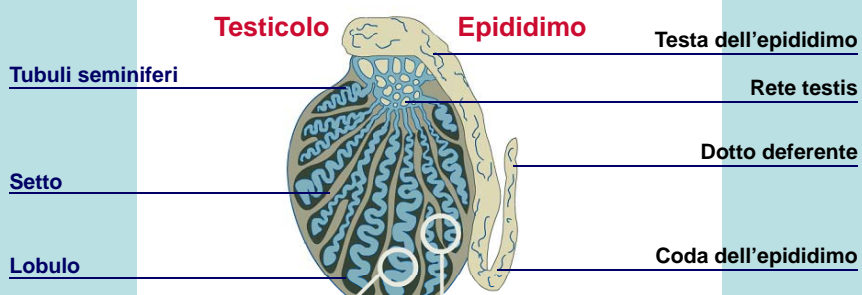


## Controllo e regolazione asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

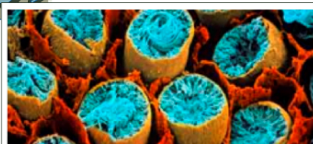


## Il testicolo

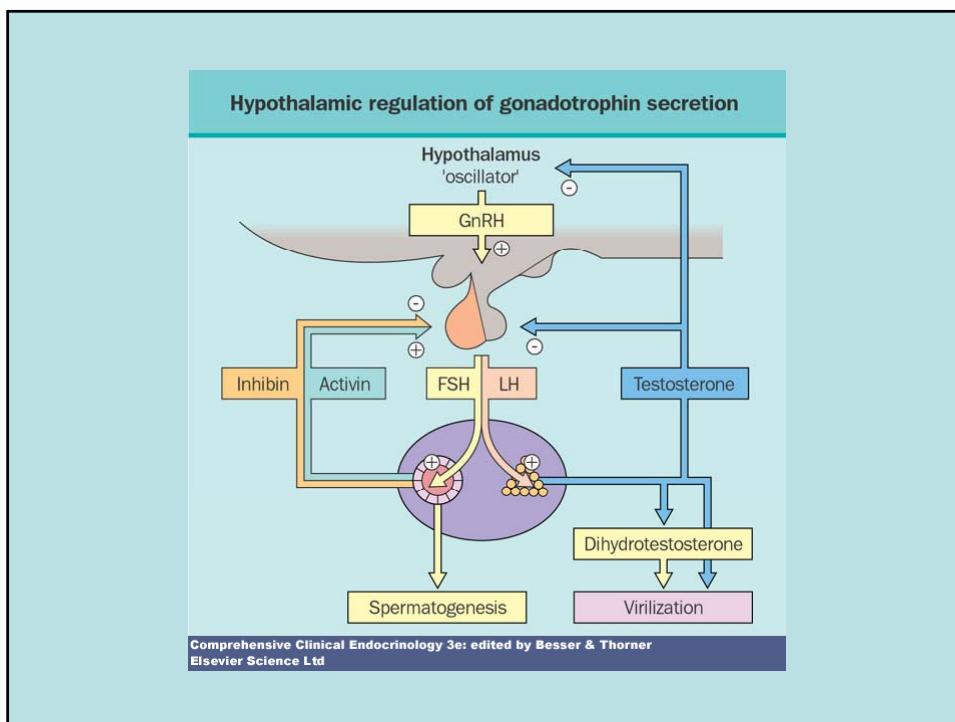
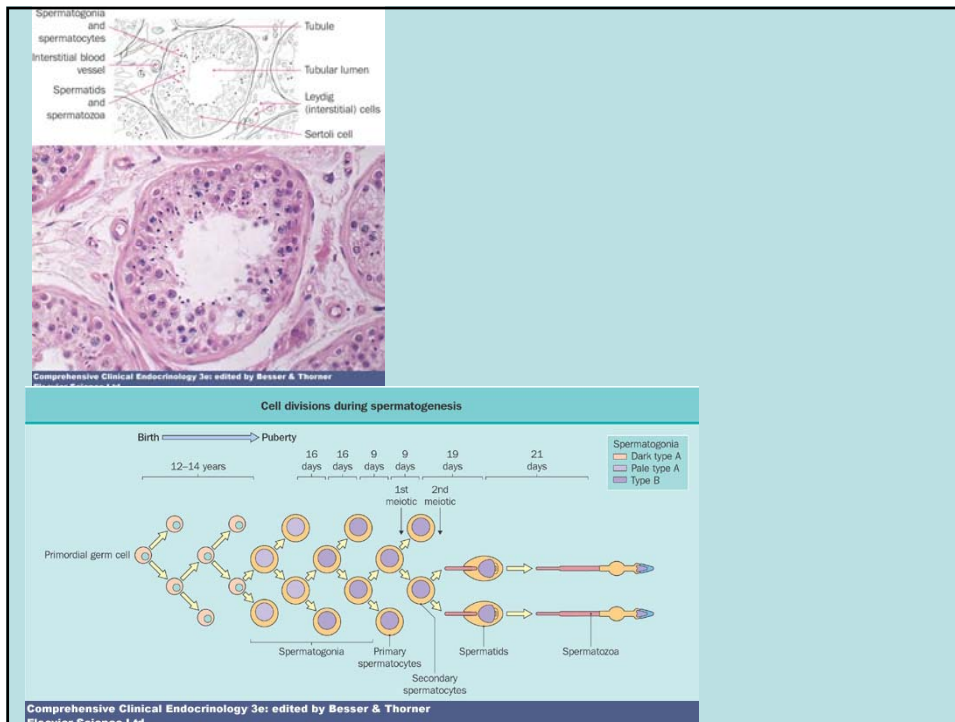
Funzione endocrina ⇒ produzione ormonale  
 Funzione esocrina ⇒ spermatogenesi

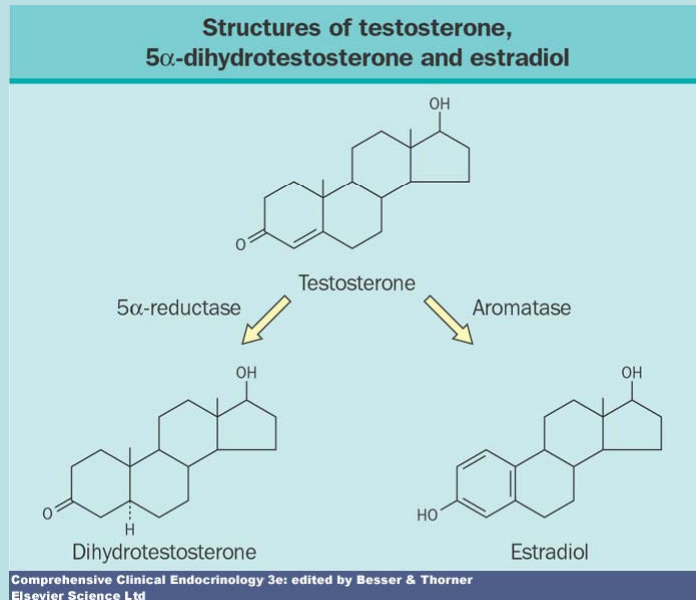
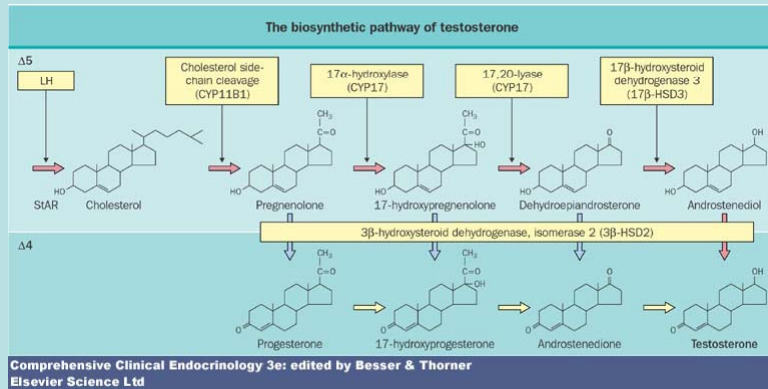


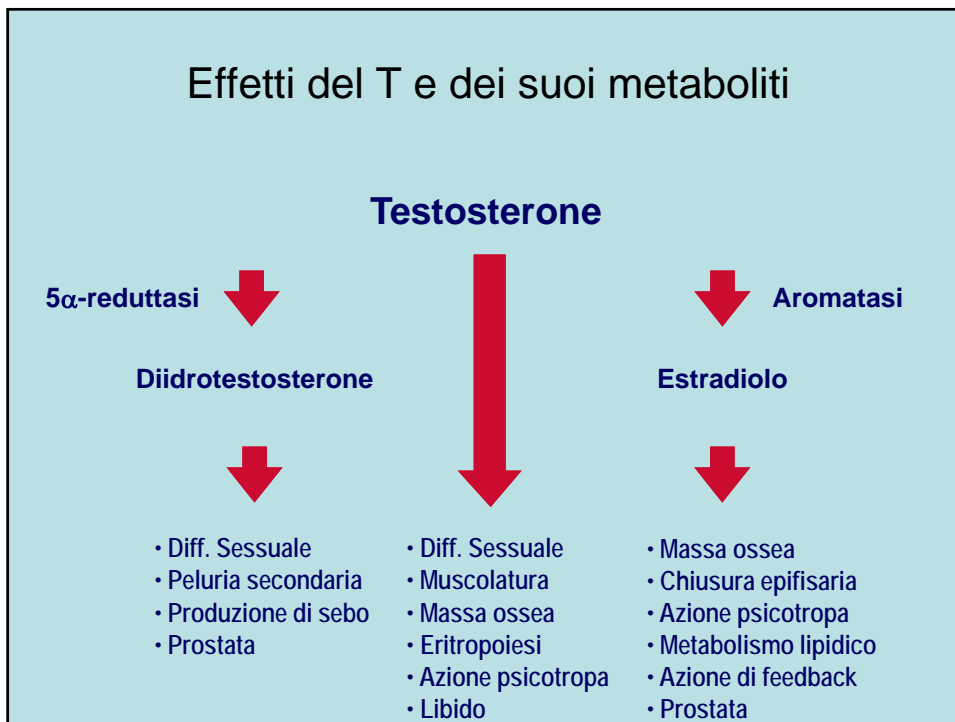
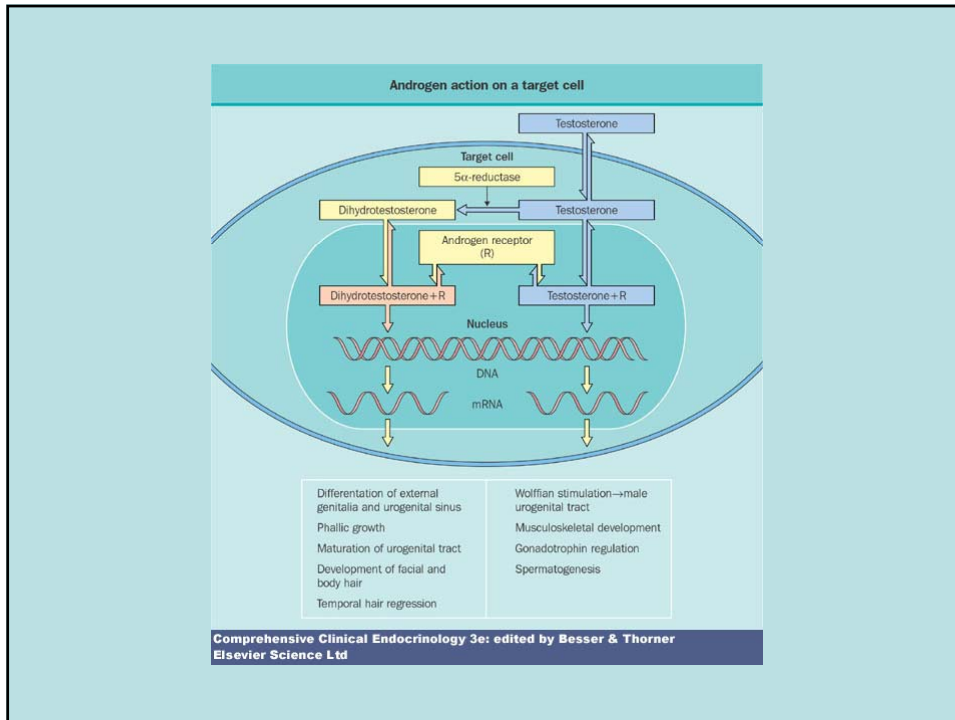
Tubuli seminiferi con epitelio germinale

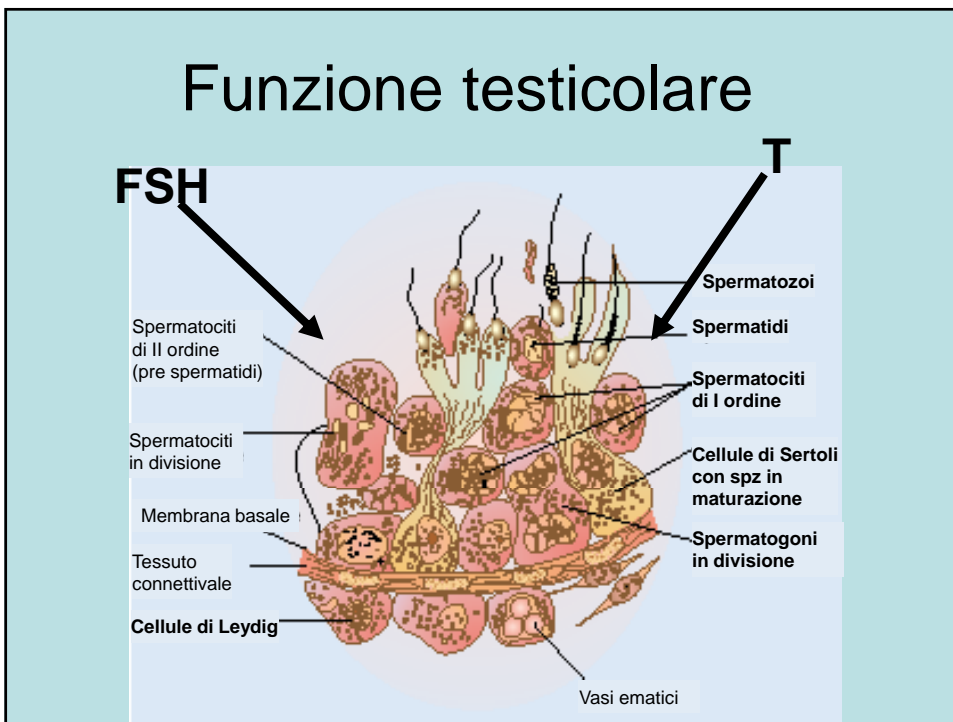
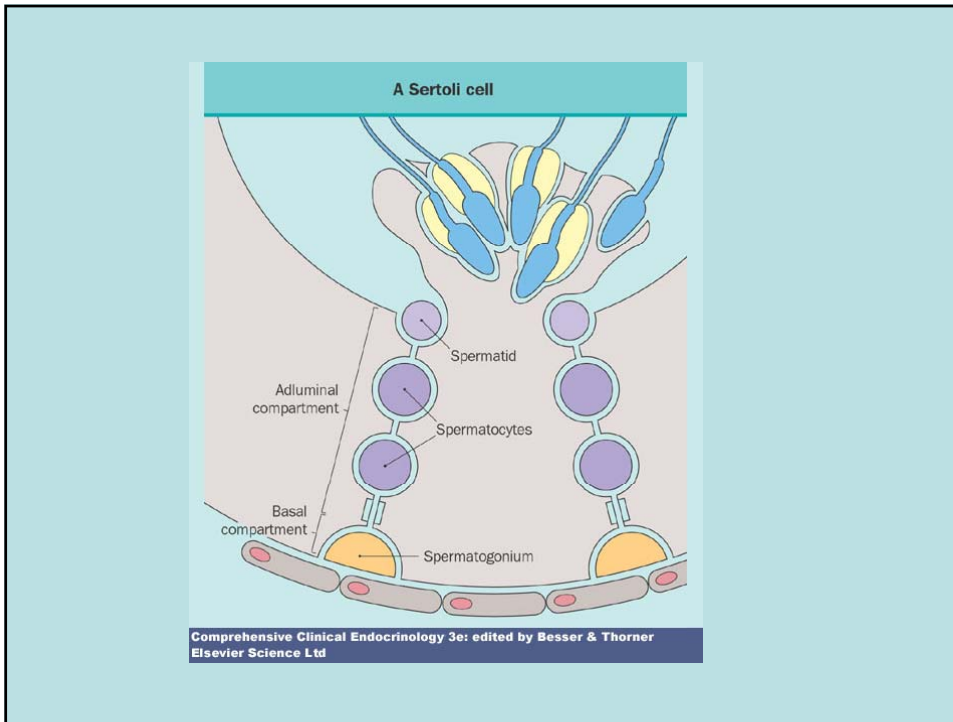


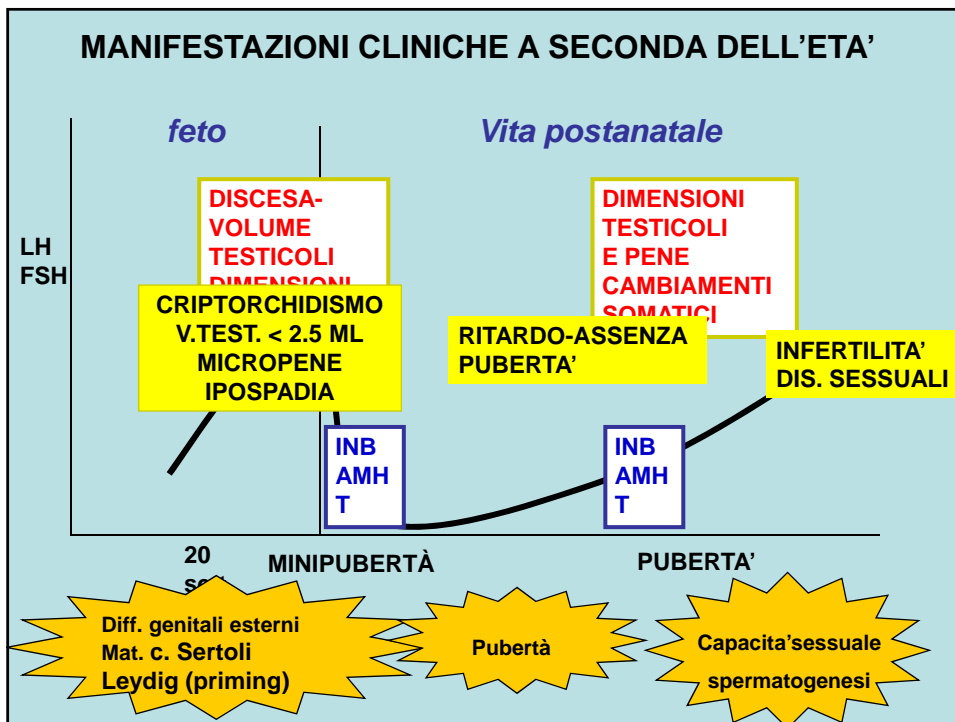
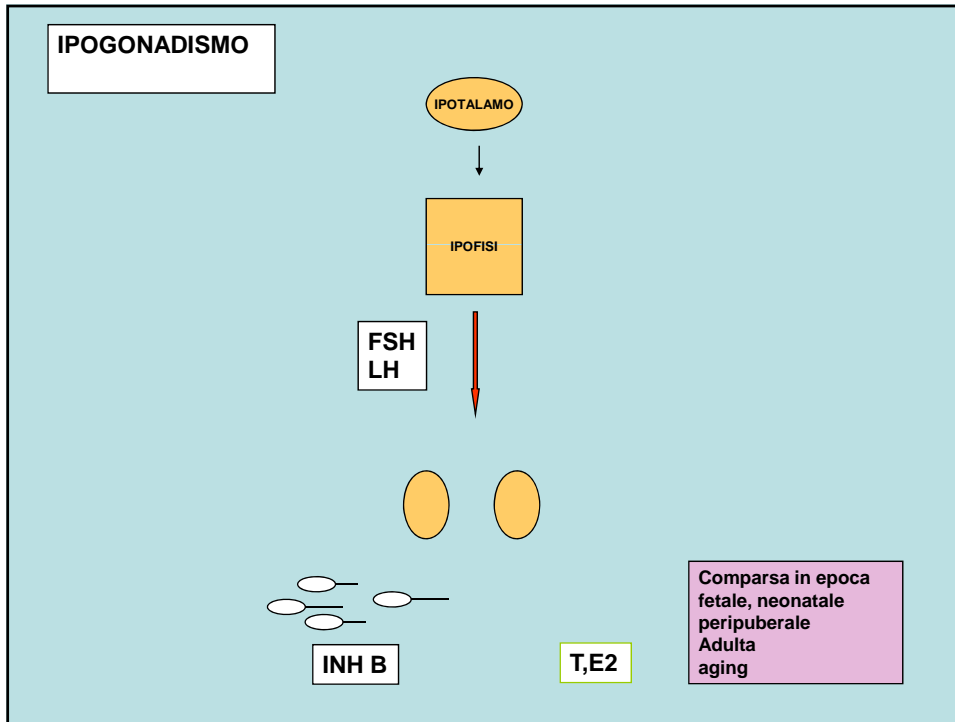
Tra i tubuli seminiferi si riconoscono le cellule di Leydig produttrici di testosterone













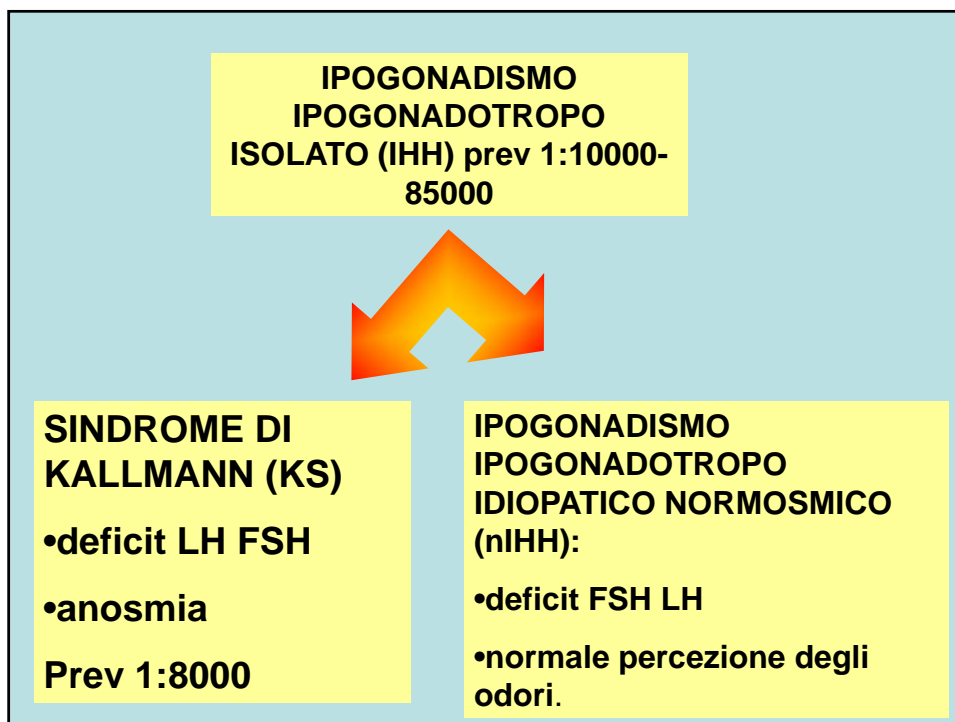
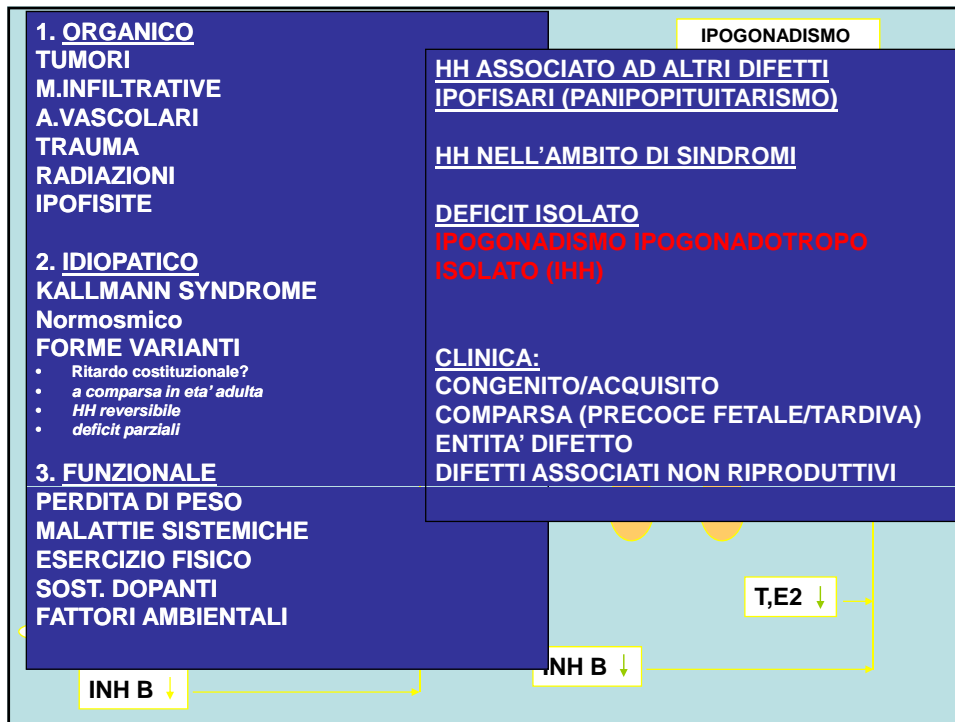
# IPOGONADISMO MASCHILE

- FORMA CLASSICA A COMPARSA PRECOCE (AMBIGUITA' DEI GENITALI)
- FORMA CLASSICA A COMPARSA IN EPOCA ADOLESCENZIALE O IN ETÀ ADULTA
- FORMA NON CLASSICA A COMPARSA TARDIVA (LOH)

## Ipogonadismo

Ipogonadismo secondario		Ipotalamico pituitario
Ipogonadismo primario		Testicoli
Resistenza organo target	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alterazione recettore per gli androgeni</li><li>• Carenza 5<math>\alpha</math>-riduttasi</li><li>• Carenza aromatasi</li></ul>	Tessuti target per testosterone, estradiolo e DHT

A.Sinisi 06



## SINDROME DI KALLMANN

**PREVALENZA** 1:7500

**EREDITARIETA'**

Casi sporadici o familiari

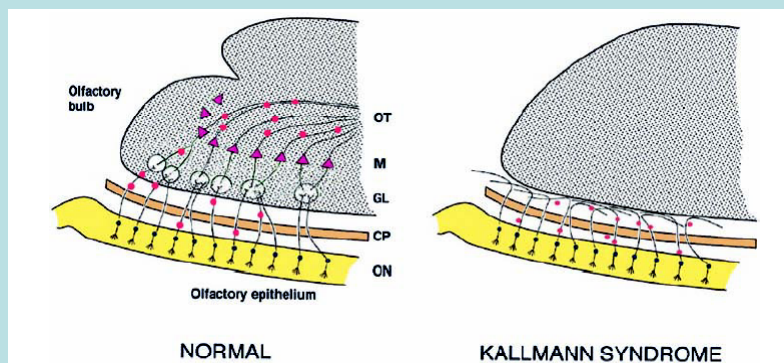
X-linked recessiva-Delezione Xp22.3

Autosomica dominante o recessiva

**CLINICA**

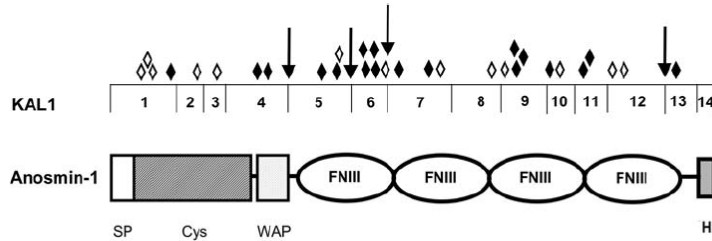
- ASSENZA DI SVILUPPO PUBERALE
- ANOSMIA-IPOSMIA
- MICROPENE, CRIPTORCHIDISMO
- TESTICOLI PICCOLI (<2.5 MI)
- Ht NORMALE
- PROPORZIONI SCHELETRICHE EUNUCOIDI
- ETA' OSSEA RITARDATA
- ADRENARCA NORMALE
- MALFORMAZIONI ASSOCIATE (labbro leporino, a. cranio-faccial)
- LH,FSH E T BASSI
- RMN: ANOMALIE BULBO OLFATTORIO

### KS: DEFICIT GN-RH ED ANOSMIA Difetto di migrazione neuronale

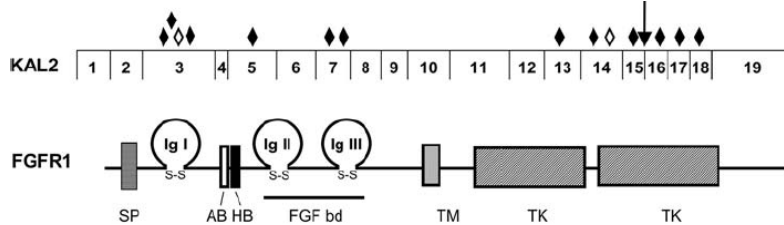


NELF	KAL1	FGFR1/FGF8	PK2/PKR2
	KAL1	KAL2	KAL3
	X-KS	AD-KS	AR-KS

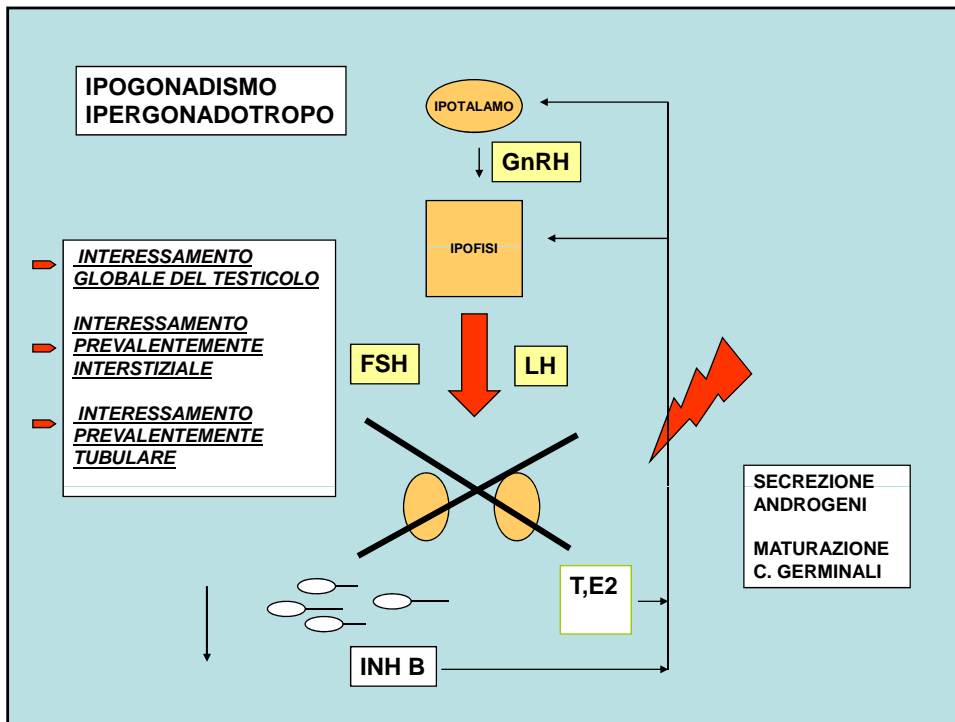
**KAL 1 X-linked: HH, A, ittiosi, CB, agenesia renale, sincinesie**



**KAL 2(FGFR1) AD: HH, A, difetti linea mediana**



FENOTIPO	GENE	EREDITARIETA'	%
S.KALLMANN	KAL-1	X-Linked	5%
	FGFR1	AD	10
	FGF8	AD	
	PROKR2	AD/AR	5%
	PROK2	AD/AR	?
	NELF	AD	
nIHH	FGFR1	AD	<5%
	PROK2	AD/AR	?
	GnRHR	AR	5-10%
	GPR54	AR	2-5%
	KISS1	AR	?
	LEP	AR	
	LEPR	AR	
	betaLH, betaFSH	AR	
	GHRH	AR	



## SK: ANOMALIE CROMOSOMICHE

**ANOMALIE CROMOSOMICHE**

47,XXY	80%
46,XY/47XXY	16%
48,XXXY	4%
48,XXYY	
49,XXXXY	
ANOMALIE Y	

**Citogenetica**

mosaics

47/XXY

## EPIDEMIOLOGIA

(Bojesen et al. 2003, Nielsen & Wohlerl 2001, Lanfranco et al. 2004 )

### PREVALENZA

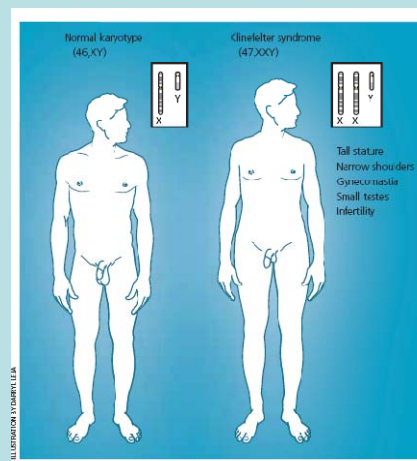
**Prenatale 150/100000 maschi  
(1 ogni 667 maschi)**

**Postnatale 40/100000 maschi**

**Maschi infertili 2-3%**

## Sindrome di Klinefelter aspetti clinici

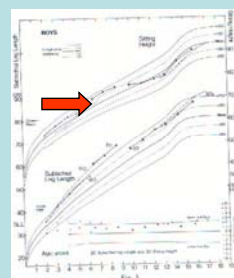
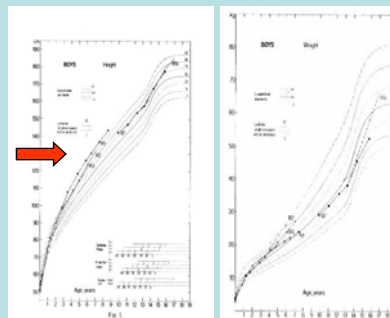
***Ipogonadismo ipergonadotropo***  
***Ipotrofia testicolare***  
***Infertilita'***  
***Ginecomastia***  
***Statura aumentata, arti allungati,***  
***Osteoporosi***  
***Ritardo motorio***  
***Difficolta' di linguaggio e***  
***di apprendimento***  
***Dislessia***  
***Problemi psicosociali e***  
***comportamentali***



## S. DI KLINEFELTER: PRESENTAZIONE CLINICA

### PREPUBERE

- NESSUN SEGNO
- AUMENTATA LUNGHEZZA ARTI
- GENITALI PICCOLI, CRIPTORCHIDISMO
- PUBERTA' RITARDATA

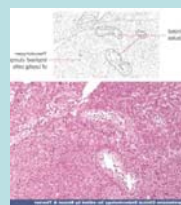
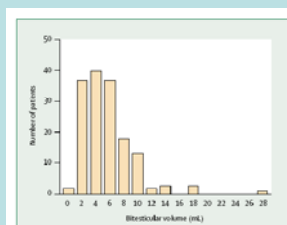


## S. DI KLINEFELTER: PRESENTAZIONE CLINICA

### ADOLESCENTE

### ADULTO

- IPOPLASIA TESTICOLI (95%)
- PROPORZIONI EUNUCOIDI
- DIMINUITA LIBIDO
- GINECOMASTIA (62%)
- INFERTILITA' (95%)
- ANOMALIE FISICHE



**ALTERAZIONI TESTICOLARI PRIMITIVE**  
**AD INTERESSAMENTO PREVALENTEMENTE**  
**TUBULARE**

FORME CONGENITE :

- MICRODELEZIONE DEL CROMOSOMA Y
- APLASIA DELLE CELLULE GERMINALI (S. A SOLE CELLULE DEL SERTOLI O DI DEL CASTILLO)
- DEGENERAZIONE TUBULARE IDIOPATICA

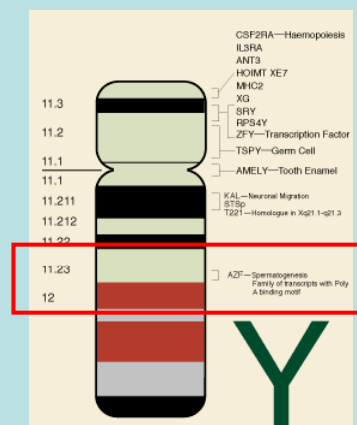
FORME ACQUISITE :

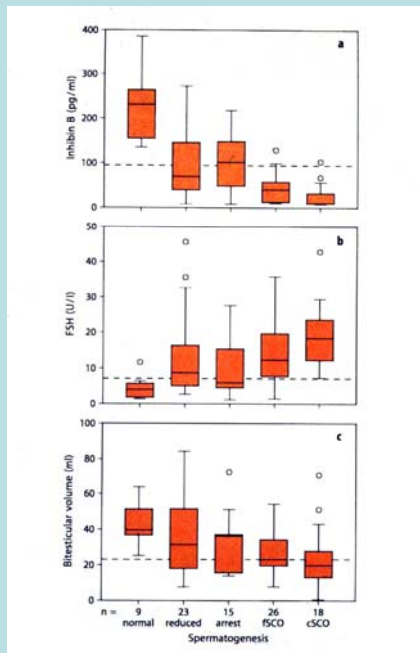
- INFEZIONI (ORCHITE POSTPAROTITICA)
- RADIAZIONI, CHEMIOTERAPICI, SOSTANZE CHIMICHE TOSSICHE
- AUTOIMMUNITÀ (ORCHITE AUTOIMMUNE)

**GENES ASSOCIATED WITH SPERMATOGENESIS**

- HLA region
- Cytochrome P4501A1
- Androgen receptor
- FSH receptor
- **Y-chromosome genes**

AZF  
Haplogroups

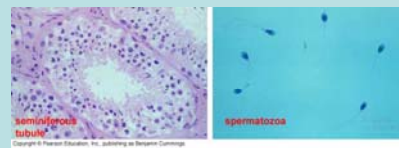




Von Eckardstein et al.1999



- VOLUME TESTICOLARE RIDOTTO
- IPOSERMATOGENESI
- OLIGO-AZOOSPERMIA
- INIBINA B BASSA
- FSH ELEVATO



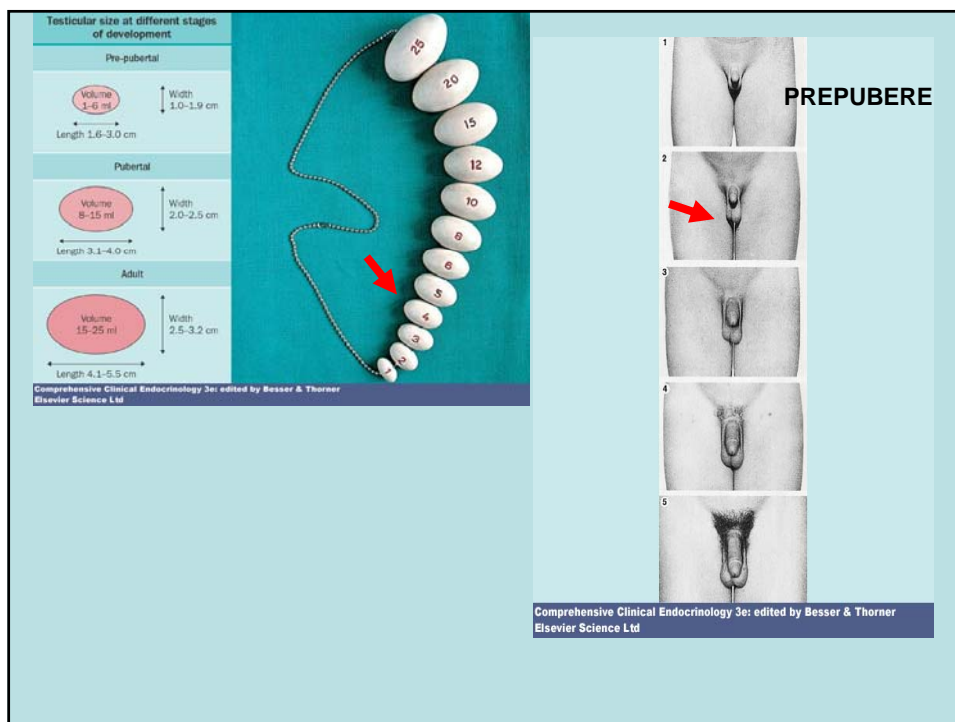
## IPOGONADISMO Late Onset

Sintomi da  
Deficit di T

DIMINUZIONE DELLA LIBIDO  
DEPRESSIONE  
AUMENTO DELLA CV  
DISFUNZIONE ERETTILE  
DIMINUZIONE PELI AL VISO E SUL  
CORPO  
FINI RUGHE AL VISO, ANEMIA  
TESTICOLI PICCOLI E MOLLI  
INFERTILITA'  
OSTEOPOROSI

## DIAGNOSI

- **SINTOMI E SEGNI:**  
ETA' (**PREPUBERALE ADULTO ANZIANO**)  
ENTITA'  
CAUSA
- **LABORATORIO DI BASE:**  
**E2, T, SHBG**  
FSH, LH  
INIBINA B, AMH  
ES. SEMINALE (MASCHIO)
- **DIAGNOSTICA EZIOLOGICA:**  
D. IMMAGINE  
D. GENETICA



## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

### RITARDO COSTITUZIONALE

- VARIANTE DELLO SVILUPPO NORMALE
- STORIA FAMILIARE DI RITARDO DELLO SVILUPPO PUBERALE
- ALTEZZA < 3 C.LE, VC NORMALE PER L'ETÀ OSSEA
- ADRENARCA RITARDATO
- ALTEZZA FINALE PIU' BASSA DI QUELLA PREDETTA

### IPOGONADISMO-IPOGONADOTROPO

- PREVALENZA NEL MASCHIO
- FAMILIARE O SPORADICO
- HT NORMALE, AUMENTATA SENZA TERAPIA
- PROPORZIONI SCHELETRICHE EUNUCOIDI
- ETÀ OSSEA RITARDATA

## LOH: Indicatori di ipogonadismo nell'uomo anziano

- Diminuzione o perdita della libido e DE
- Diminuzione o perdita dei caratteri sessuali secondari
- Diminuzione dell'energia e depressione
- Aumento della massa grassa e del grasso viscerale
- Diminuzione della massa magra e della forza muscolare
- Diminuzione della BMD ed osteoporosi

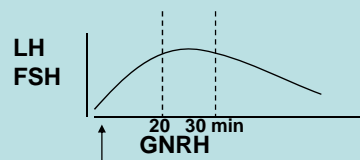
*Recommendations ISA,ISSAM, EAU 2005*

## IPOGONADISMO

E2  
T totale e biodisponibile  
LH FSH basali  
PRL

Inibina B  
AMH

### •Test dinamici GnRH ?



### IPOGONADISMO IPOGON




- LH bas.  $\leq$  o N
- T  $\leq$  2 ng/mL (7 nmol/L)
- E2 < 160 pmol/L

### IPOGONADISMO IPERGON

- LH FSH bas. AUMENTATI
- T  $\leq$  2 ng/mL (7 nmol/L)
- INH B < 50 pg/mL

## LIVELLI DIAGNOSTICI PER IPOGONADISMO LOH

Recommendations ISA, ISSAM, EAU 2005

	T ng/ml	FT pg/mL
	> 3,46	> 72
	2,31 - 3,46	52 - 72
	< 2,31	< 52

Il T libero viene calcolato dal T totale e dall' SHBG ([www.issam.ch](http://www.issam.ch))

## VALUTAZIONE ORMONALE DINAMICA

- TEST GnRH
- PROFILO SECREZIONE RITMICA LH
- TEST HCG

## DIAGNOSI EZIOLOGICA

- **DIAGNOSTICA D'IMMAGINE**  
ECOGRAFIA  
RM,TC
  - **ANTICORPI ANTIPOFISI**
  - **GENETICA**  
CROMOSOMI  
GENETICA MOLECOLARE
- **STUDIO MOLECOLARE PER MUTAZIONI GENI LHR,FSHR,PROP1,DAX1,**
  - **KAL,GNRHR,**
  - **AR,ER,ARO**

## TERAPIA

- **Testosterone: induzione puberta',  
normalizzazione attivita' sessuale**
- **Gonadotropine: induzione puberta'  
Normalizzazione fertilita'**