

# 'O SURDATO 'NNA MMURATO



VII  
CORSO  
NAZIONALE AME  
DI ENDOCRINOLOGIA  
CLINICA



*Dott. Stefano Scarcella - Dr. Agostino Specchio*

17/19 MARZO 2016

# Antonio Soldato di Carriera

- Paziente di 27 anni, coniugato con donna di 25 anni da cui ha avuto un figlio quando entrambi erano giovanissimi( lui 19 e lei 17 anni), in corso di "fuitina".
- La ragazza all'epoca era contesa dal paziente e da suo fratello di un anno più grande, ed era stata a tratti la fidanzata dell'uno o dell'altro, ma lui aveva avuto la meglio;
- Aveva convinto Maria a fuggire con lui che le assicurava un futuro sicuro a differenza del volubile fratello.
- La fuga d'amore, fu coronata dal concepimento del piccolo Paolino.



# Da allora, il Buio

- Da circa 3 anni, tentativi infruttuosi di avere un altro figlio, condizione che crea in entrambi apprensione e disagio.



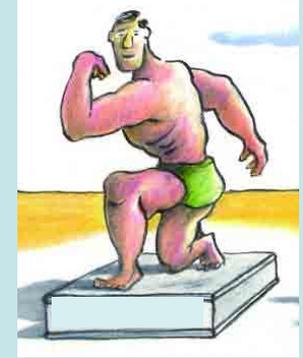
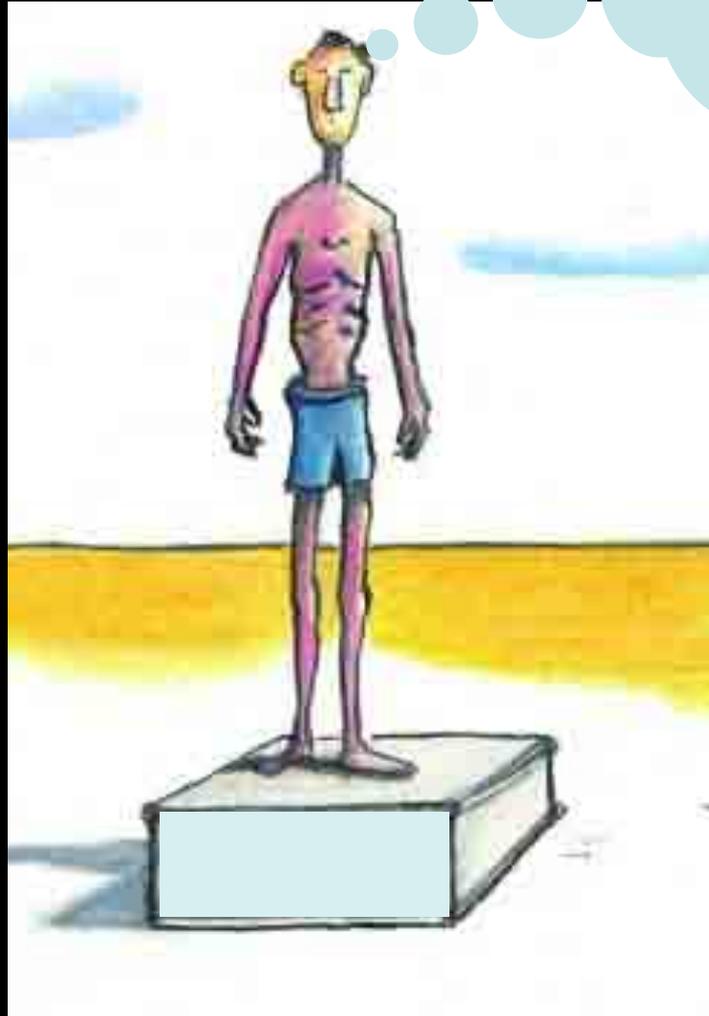
# Maria

- Seconda di tre fratelli, il maggiore maschio, la minore femmina, entrambi con prole.
- Nulla di particolare nella storia familiare (entrambi i genitori sono sani e alquanto giovani, cinquantenni).
- Non ha mai avuto problemi di salute; regolarmente mestrata.
- Ha partorito naturalmente l'unico figlio, Paolino.
- Ha una licenza liceale.



# Antonio

- Secondogenito di due fratelli; Ha sempre invidiato suo fratello per la prestanza fisica naturale, che lui invece deve conquistarsi con strenui allenamenti, che però non sortiscono gli stessi effetti che ottengono invece gli altri uomini che frequentano la sua stessa palestra.





# I Ricordi (Fratelli-Coltelli !!)

- Riferisce normali performances sessuali sempre e solo con la stessa partner (Maria), con normale libido, normale la quantità dell'eiaculato che non ha modificato nel tempo le caratteristiche cui egli è abituato.
- Nell'anamnesi patologica, ricorda di essersi fratturato due costole ed il capitello radiale dx in seguito a trauma da colluttazione con il fratello maggiore a circa 18 anni e di avere scoperto una frattura del 3° metatarso al piede dx dopo 15 giorni da una partita di calcetto (dolore al piede che non migliorava).



I parenti  
sono come le scarpe:  
più sono stretti  
e più ti fanno male.

Totò

# IL LAVORO

- Dopo la licenza liceale, spinto dalla sua ammirazione nei confronti di uomini "Decisi e Autorevoli" cui lui ambiva assomigliare e affascinato dalla "Divisa", fa il concorso da Sottoufficiale nell'esercito in cui riesce ad entrare, superando le visite mediche e psicoattitudinali(SIC!!)

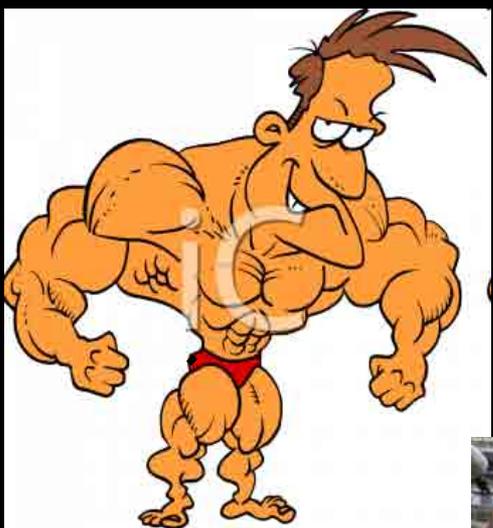
## Sturmtruppen



# BOCCA CUCITA - LA PALESTRA



- Da anni frequenta una palestra dove si pratica prevalentemente body-building per cercare di ipertrofizzare la sua scarsa massa muscolare; Riferisce di assumere, consigliato dal Maestro, integratori alimentari di cui non "sa" riferire la composizione, da ormai diversi anni (appare comunque alquanto reticente).



- La palestra che frequenta, molto nota nella città, è gestita da maestro body-builder, con il supporto del fratello "Ufficiale Medico", che era colui che curava l'aspetto "sanitario" della palestra e che lavorava presso la stessa caserma di Antonio.
- Il Paziente manifestava profonda stima e fiducia nei confronti di questo collega, che definiva molto esperto di Medicina dello Sport, Alimentazione e uso di "Integratori".

# GLI ESAMI

- Reca con se' esami consigliati dal collega militare cui Antonio aveva confidato la volonta' della coppia di avere un altro bambino.
- Routine Ematochimica: nella norma;
- **Ormoni:** FSH 1.2 (1.3-12), ed LH 1.5 (1.2-8.6) mIU \ml,  
Testosterone Totale 7 ng \ml(v.n.4-10),  
Prolattina **normale**,  
Estradiolo 105 pg\ml (v.n. 15 - 50),  
TSH, Ft3, Ft4, **n.n.**



# LA V



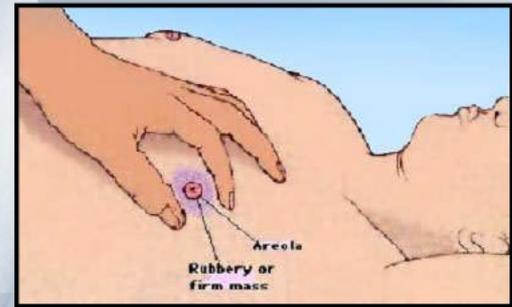
- All'esame obiettivo, il paziente presenta:
- Fenotipo maschile;
- Span nella norma;
- Distribuzione pilifera nella norma;
- Lieve ginecomastia bilaterale;
- Pene di dimensioni nella norma e.....
- **Testicoli Piccoli.**
- All'eco, la Ginecomastia e' "Vera" ma "Minima", ed il volume dei testicoli di circa 3 ml a SX e 6 ml a Dx, ipoecogeni.

## GINECOMASTIA

*Esame Fisico:  
come valutare la ginecomastia*

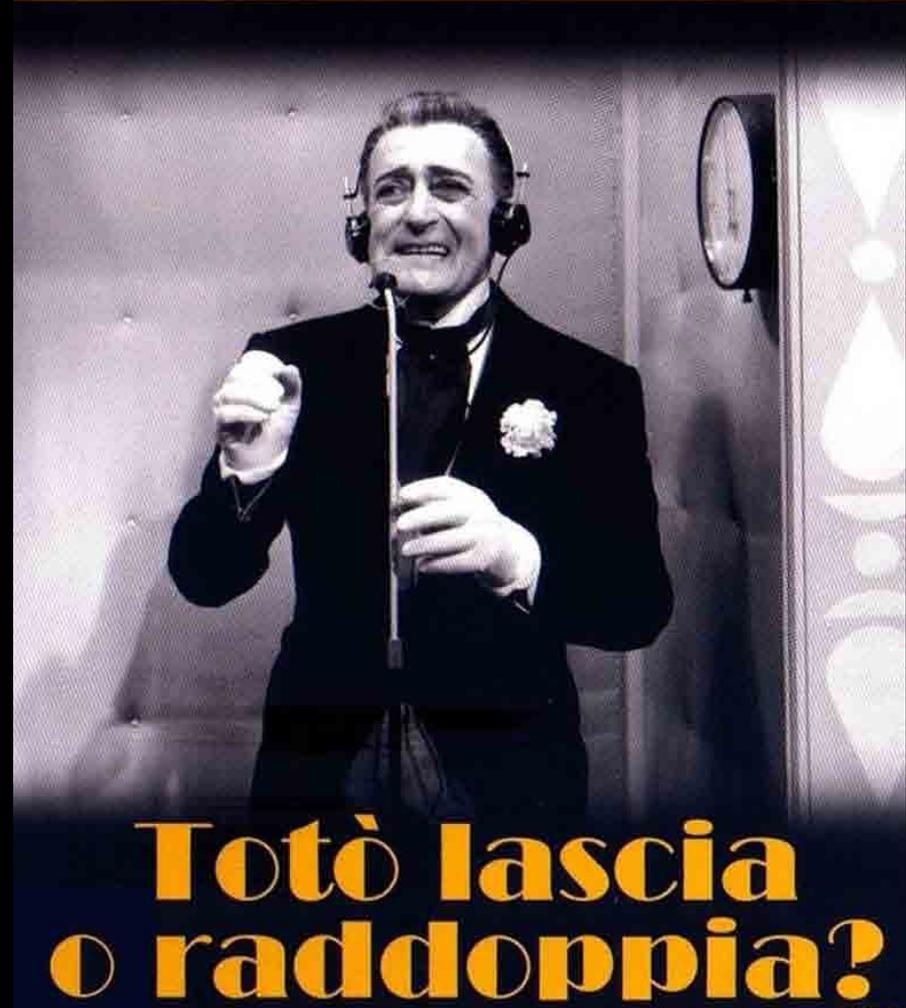
Porre pollice e indice ai lati opposti della mammella per poi avvicinarli lentamente, facendo delicatamente pressione, verso il complesso areola-capezzolo

*La presenza in sede centrale retroareolare di una massa rotondeggiante di consistenza duro-elastica conferma il sospetto di ginecomastia*



# Che fare?

- 1) Ripetere gli esami?.....
- 2) Quali?.....
- 3) Aggiungere altre indagini?.....



**ESAMI RICONFERMATI !**

**ESAME DEL LIQUIDO SEMINALE**

**ALDO SPERMINA**



**LA CONFESIONE DI ANTONIO!!!**

# L'ARMA SEGRETA

# TESTOSTERONE

- DA ANNI ORMAI FACEVA USO DI STEROIDI ANABOLIZZANTI, CHE ACQUISTAVÁ VIA INTERNET, SU CONSIGLI DELL' UFFICIALE MEDICO DELLA PALESTRA CHE FREQUENTAVA



# LA DIVERSITA'

- Dall'adolescenza, si era accorto che qualcosa non andava, ma non sapeva a chi confidare le sue angosce.
- I suoi Testicoli erano molto piu' piccoli di quelli del Fratello maggiore, ma anche in tutto il resto Andrea lo sopravanzava e cio' lo faceva molto soffrire.
- Non si rendeva conto, inoltre, della scarsa quantita' del suo liquido seminale e della diversita' delle sue caratteristiche fisiche (era come acqua), in quanto mai si era confrontato con chicchessia per la vergogna.



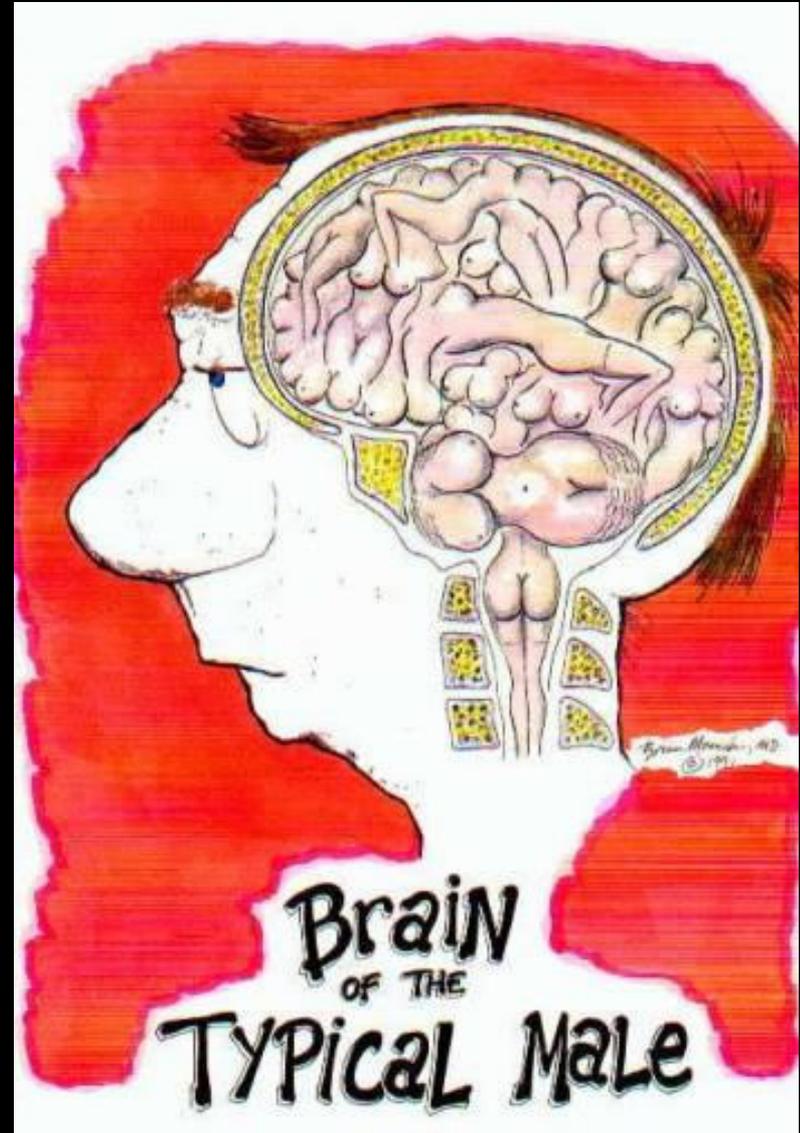
# ALTRO CHE STING

- Anche le "Gesta Amoroze" che raccontavano gli amici, a lui parevano esagerazioni da "Sting dei Police", in quanto le sue "Performances" erano molto al di sotto di quelle vantate dagli altri.



# SODDISFATTO!!

- Non gli erano parsi veri i risvolti delle cure per aumentare la "Massa Muscolare", che gli aveva consigliato il Tenente Medico della palestra.
- Oltre a sentirsi piu' forte, ad essersi liberato della "fiacca" che prima lo perseguitava, ad esercitarsi con vigore e a vedere i muscoli piu' floridi rispetto a prima, aveva notato un incredibile aumento della "voglia di far l'amore" (quasi vergognandosi, non piu' solo con l'amata Maria) e soprattutto, il suo liquido seminale era diventato piu' denso e abbondante.



# GLI "INTEGRATORI ALIMENTARI"

- L'iniezione che doveva fare ogni 15 giorni e le compresse da prendere periodicamente, non costavano poi tanto e su internet erano facilmente reperibili (**Sustanon 250 mg**) e a cicli di 4 settimane, ripetute ogni 3-4 mesi, il **Dianabol-Metandrostenolone**, a 10 mg, 2 cp al di, circa 20 euro x 60 cp su ebay);
- Nessuno sapeva di questo suo "segreto", tranne me a cui si raccomanda vivamente di rispettare il segreto professionale.

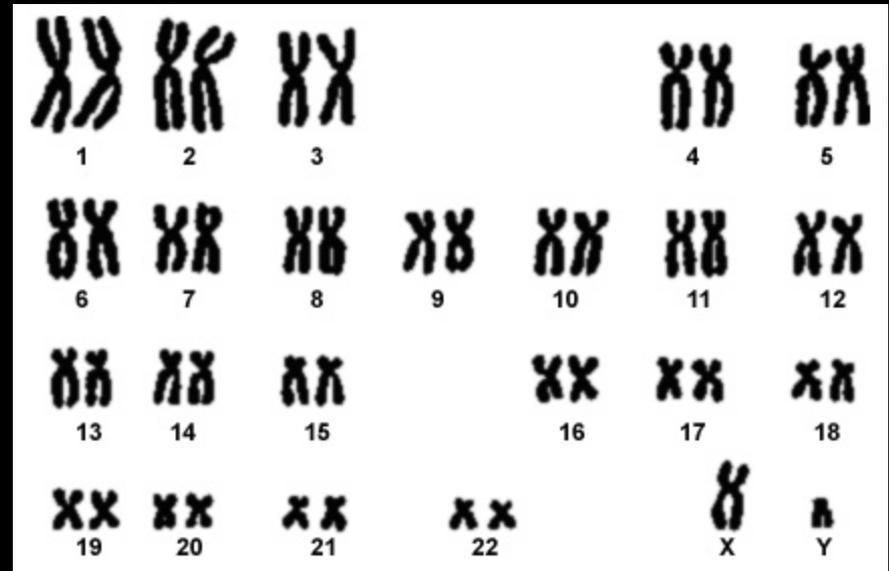


E PAOLINO  
COME SI  
SPIEGAVA?

# ALLA RICERCA DELLA VERITA'

- Mi tengo per me i miei dubbi e consiglio ad Antonio, che comunque cerca le cause della sua Infertilita', di eseguire.....

**CARIOTIPO!!**



# CARIOTIPO XXY

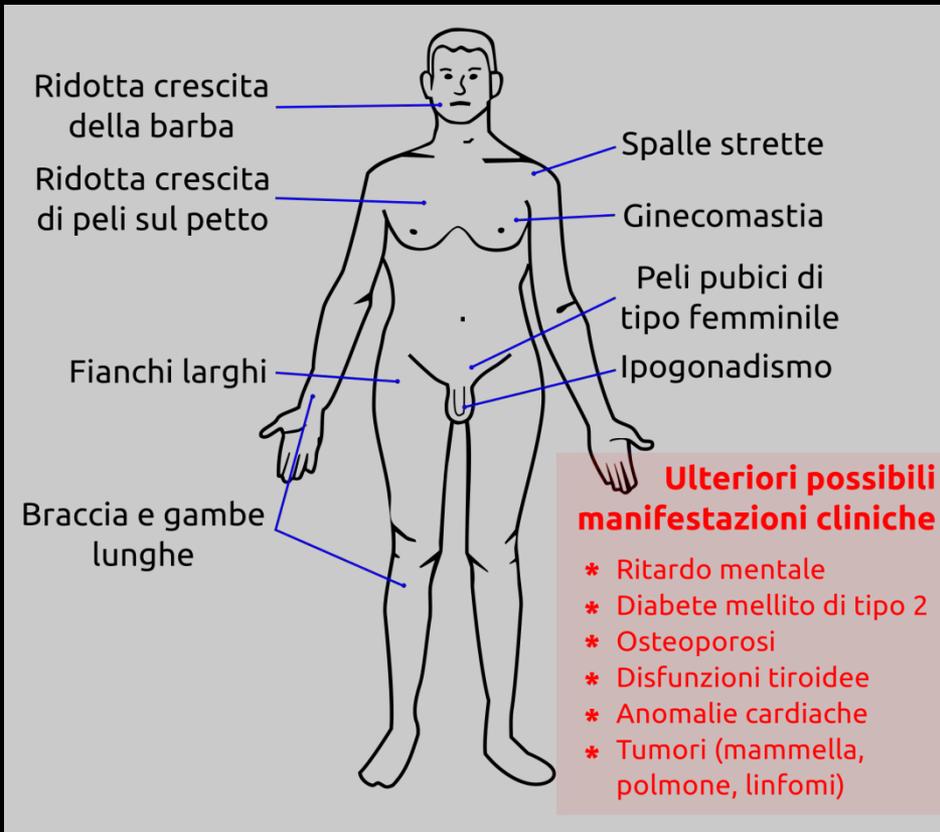


Ci si poteva arrivare prima?

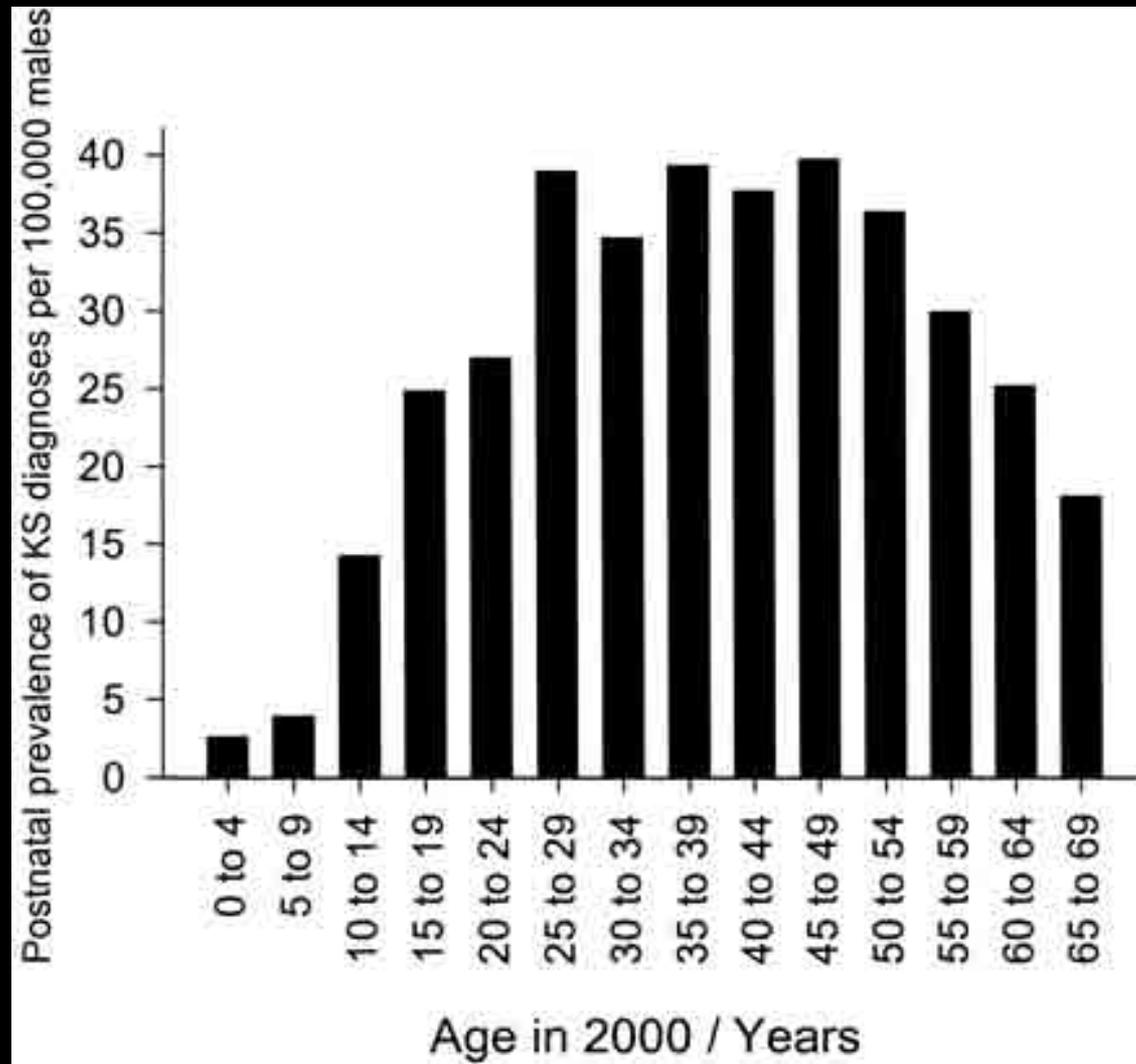
Una diagnosi precoce (prepuberale o adolescenziale) sarebbe stata utile?

# Sindrome di Klinefelter

- Cariotipo 47XXY (80% dei casi, mosaicismo 47XXY/46XY nel 10-20%)
- Prevalenza: da 1: 500 a 1:700 nati maschi
- Fenotipo maschile con vari livelli di ipoandrogenismo. A volte habitus eunucoide.
- Ginecomastia nel 30- 60% dei casi
- Azoospermia
- Testicoli piccoli e duri
- Quadro ormonale: testosterone normale-basso, FSH ed LH elevati (ipogonadismo primitivo),  $E_2 > 0 =$ , **SHBG aumentata**, inibina B bassa.
- Disturbi cognitivi



# Prevalenza post-natale della diagnosi di sindrome di Klinefelter per classi di età in Danimarca



(Bojesen et al, JCEM 88, 622, 2003)

# Prevalenza Sindrome di Klinefelter (dati Registro Nazionale di citogenetica danese dal 1980-2000)

*Diagnosi prenatale:*

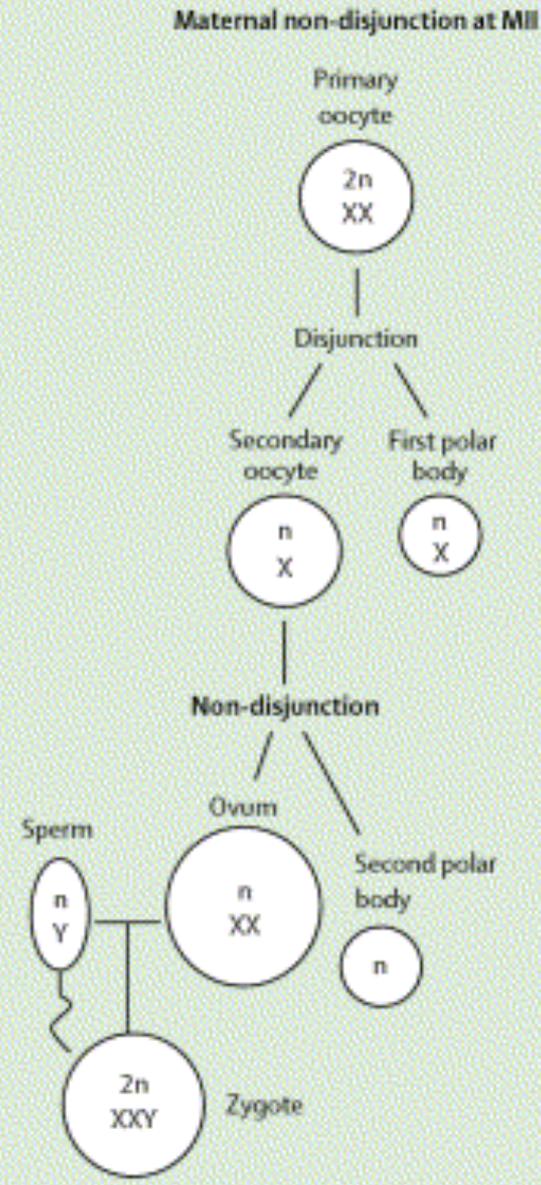
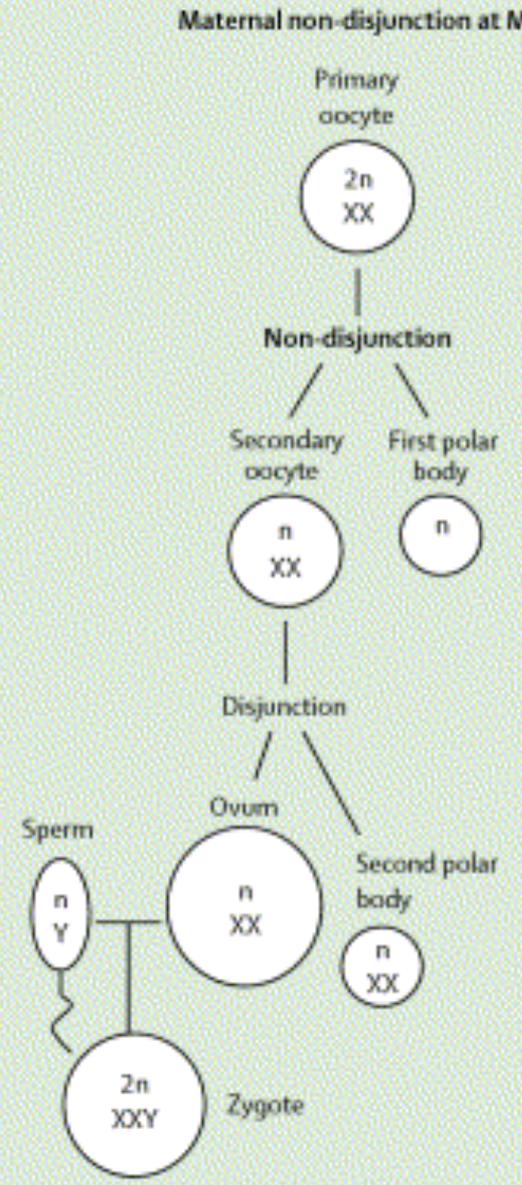
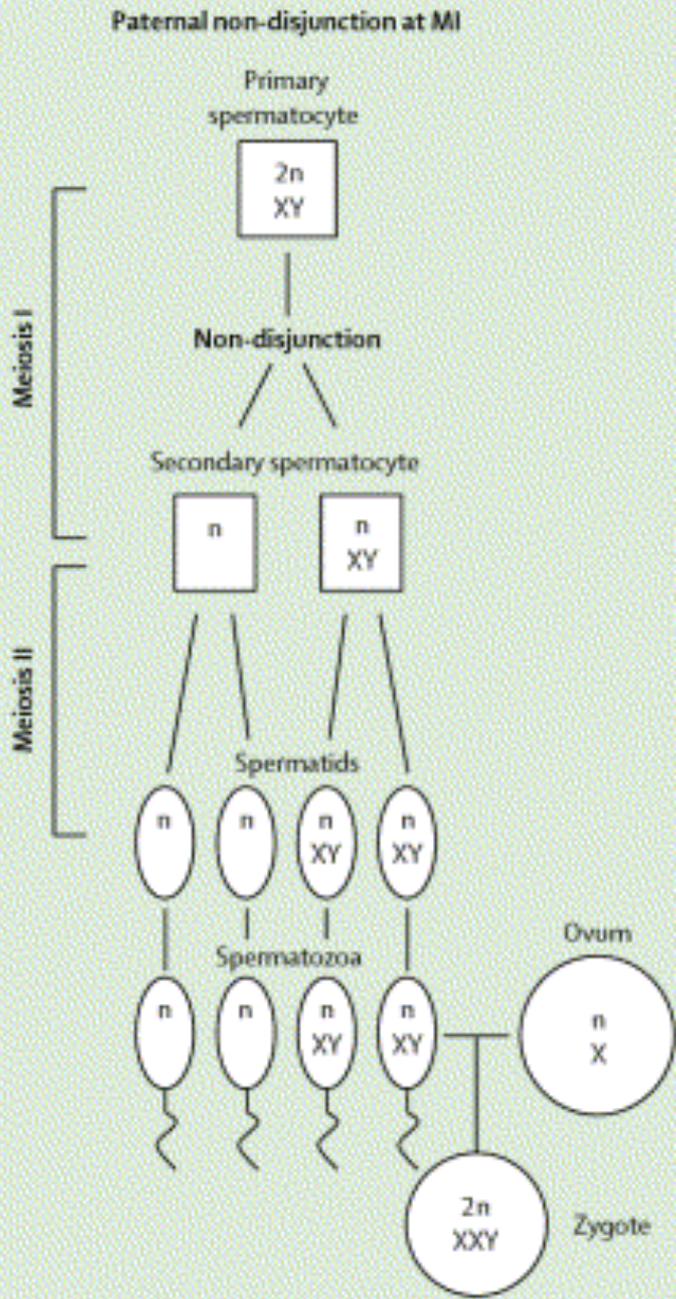
153 casi su 100.000  
(1 caso/650)

***Il 64% dei casi non  
viene mai  
diagnosticato  
(Non tutti gli infertili  
se ne fanno un  
problema!!)***

*Diagnosi post-natale:*

◆ 49 casi su 100.000  
(1 caso/2000)

◆ ***solo il 10% in età  
prepubere***



*(Lanfranco et al. 2004)*

# La diagnosi poteva essere fatta prima?

- Non esistono indici ormonali in grado di predire la diagnosi in età infantile in quanto le **gonadotropine, il testosterone, l'amh e l'inibina b sono normali**. Unica eccezione potrebbe essere la "Minipubertà" che rappresenta un fisiologico rialzo di Gonadotropine e Testosterone che avviene tra i 3 e 6 mesi di vita che sarebbe assente o ridotta nel Klinefelter.
- Maggior frequenza alla nascita di **criptorchidismo e micropene** (espressione di alterata produzione di T-INSL-3? Non confermato da altri lavori che dimostrano normali livelli preuberali di T-FSH-LH-Inibina B-AMH).
- Solo alla **pubertà** appaiono alcuni segni come **la ginecomastia, il mancato incremento volumetrico del testicolo e la scarsa androgenizzazione** che possono portare al sospetto diagnostico.

# Alterazioni cognitive nella S. di Klinefelter:

- QI (verbale) in media più basso
- difficoltà nel linguaggio (memoria verbale, fluidità....)
- difficoltà di apprendimento
- difficoltà in funzioni esecutive ("problem solving", pianificazione, organizzazione, assunzione di decisioni...)
- maggiore rischio di patologie psichiatriche
- meccanismi neurologici e funzionali discussi e controversi (riduzione volume cerebrale totale e/o di aree specifiche, scarsi studi funzionali...)



# Importanza della diagnosi precoce della S. di Klinefelter: ...Tempus Fugit.....

- una adeguata terapia con testosterone può assicurare un migliore sviluppo dei caratteri sessuali secondari, delle funzioni cognitive e dell'attenzione;
- il danneggiamento dei tubuli seminiferi è un fenomeno progressivo.



Nei soggetti con cariotipo classico, la presenza di spermatozoi nell' eiaculato è riportata soprattutto nei soggetti più giovani:  
 Casistica di 57 soggetti di cui 53 erano azoospermici e 4 criptozoospermici di età compresa tra 18.6 e 23.8 anni:

La Diagnosi precoce permette la crioconservazione degli spermatozoi  
 (Kamischke et al. J Androl, 2003)

Table 3. Clinical features of 4 patients with Klinefelter syndrome and spermatozoa in the ejaculate\*

Parameter	Patient 6544	Patient 7179	Patient 9847	patient 10 146
Karyotype	47, XXY	47, XXY	47, XXY	47, XXY
Age (y)	18.6	23.8	19.7	20.2
Virilization	Scant	Virile	Scant	Scant
Bitesticular volume (mL)	2.8	2.8	5.1	5.1
LH (U/L)	19.2	15.4	8.9	28.7
FSH (U/L)	37.5	21.1	16.5	41.2
Testosterone (nmol/L)	9.9	11.1	22.6	19.0
Estradiol (pmol/L)	94	88	69	34
Sexual abstinence time (d)	4	4	4	4
Ejaculate volume (mL)	1.1	1.7	2.7	3.0
Motility (WHO grade a + b)	40	0	40	0
Sperm concentration (million/mL)	0.6	<0.1	0.1	<0.1
Normal sperm morphology (%)	10	0	25	0

\* FSH indicates follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; and WHO, World Health Organization.

**Il Testosterone fa bene o fa male alla fertilità?**

Variabilità del Fenotipo=Variabilità dell'inattivazione genica del cromosoma X dipendente da meccanismi Epigenetici

Arm/Span >5 cm

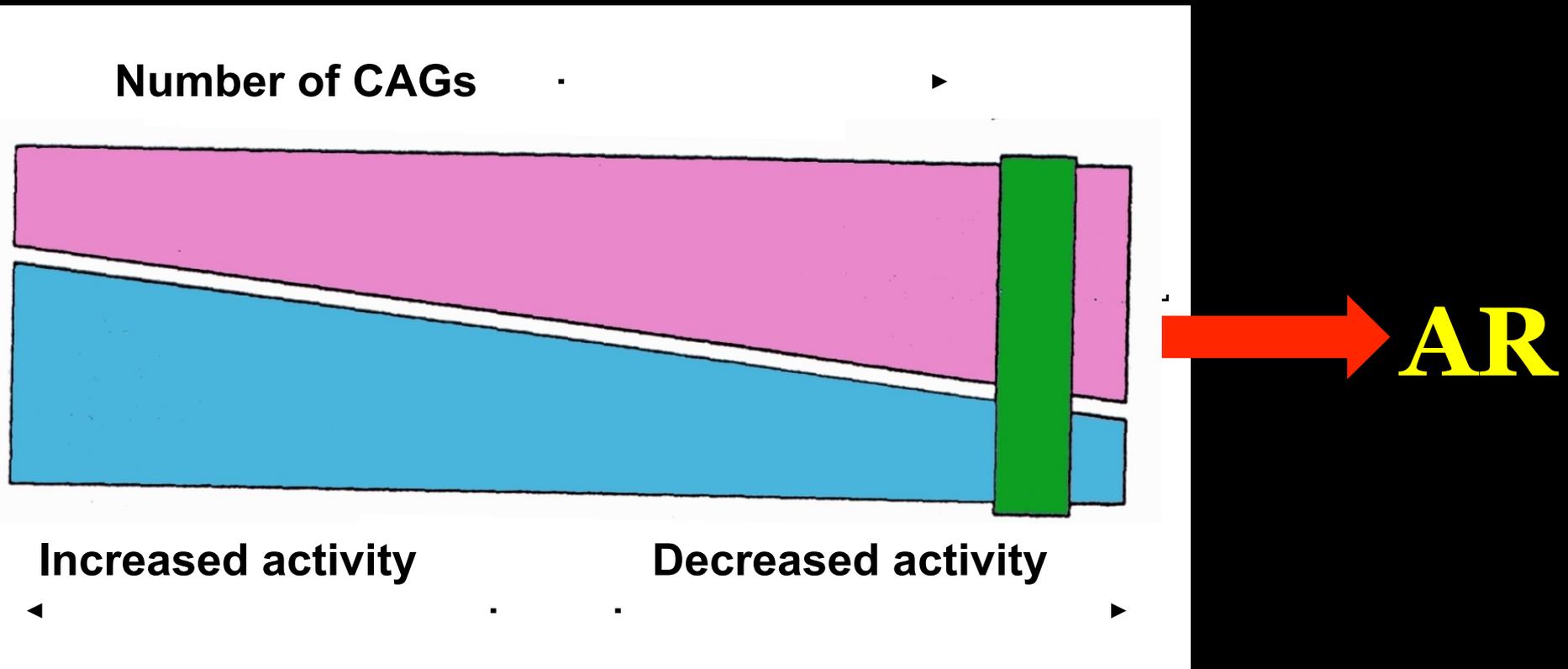
Il gene SHOX (short stature homeobox containing), tenderebbe a sfuggire all'inattivazione dell'X, ed eserciterebbe un effetto importante su crescita e arm/span

# Variabilità del Fenotipo



- -Livelli del Testosterone
- -Polimorfismo CAG del recettore androgenico
- -Inattivazione sbilanciata del cromosoma X sovrannumerario (circa il 15% dei geni sfuggono all'inattivazione) e **numero di X sovrannumerari**
- -Origine parentale del cromosoma X (Materna o Paterna)

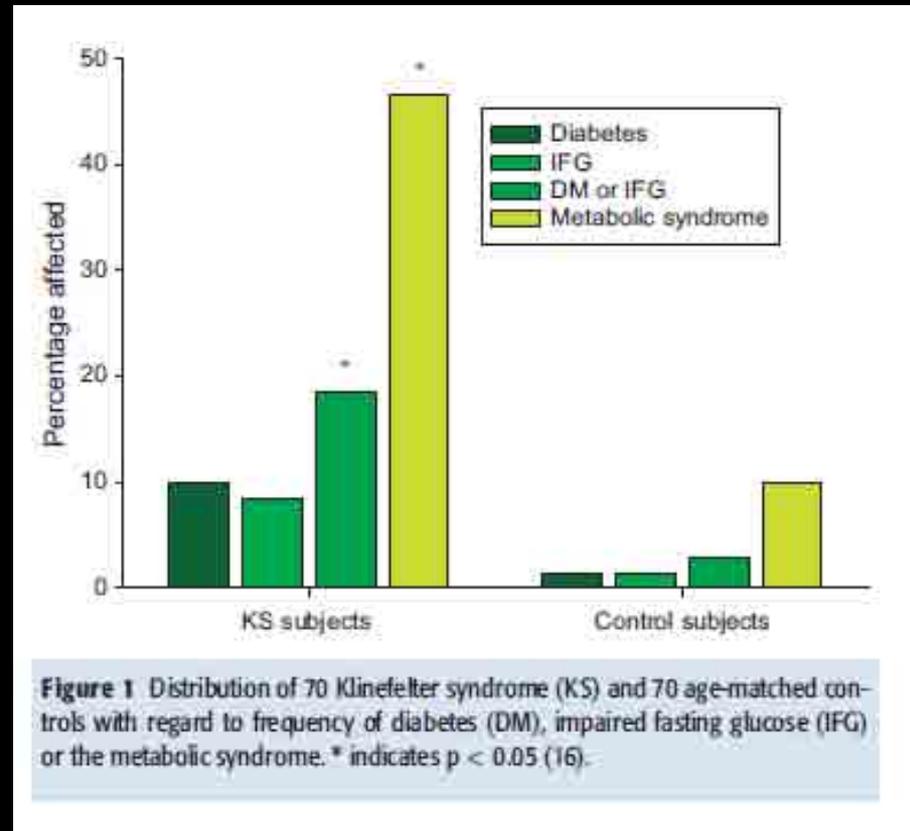
La lunghezza delle ripetizioni della tripletta CAG è inversamente correlata con la capacità di trans attivazione del recettore per gli androgeni(AR)



# Lunghezza dei CAG repeat e Klinefelter Syndrome

- Inattivazione preferenziale dell'Allele che codifica ripetizioni CAG più brevi;
- Lunghezza CAG correla **positivamente** con l'altezza del corpo, con rapporto span/altezza, con la ginecomastia e **negativamente** con ematocrito, unioni stabili e professioni che richiedono maggior grado di istruzione;
- La terapia sostitutiva con Testosterone in uomini con **CAG più breve**: > soppressione del LH, > crescita della prostata e più alte concentrazioni di Hb.

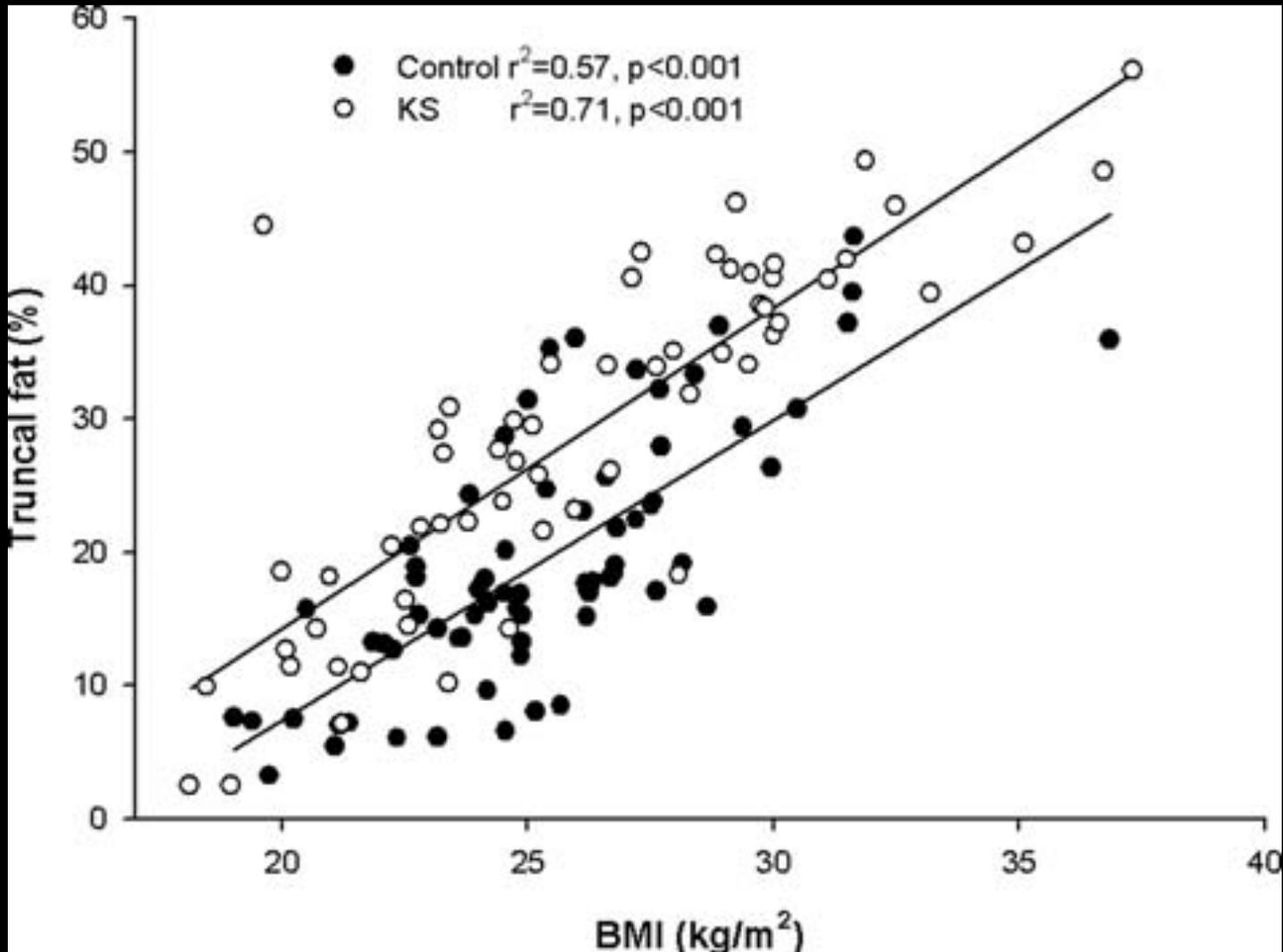
# Prevalenza di diabete, IFG e sindrome metabolica in 70 soggetti KS e 70 controlli



(Gravholt et al, Acta Paed. 100, 871-877, 2011)

## Che Rischio corre?

I soggetti con KS a parità di BMI hanno  
circa l'8% di grasso in più rispetto  
ai controlli a livello del tronco



(Bojesen et al. 2006)

ORIGINAL ARTICLE

## Reduced artery diameters in Klinefelter syndrome

C. Foresta,\* N. Caretta,\* P. Palego,\* A. Ferlin,\* D. Zuccarello,\* A. Lenzi† and R. Selice\*

\*Department of Molecular Medicine, Section of Clinical Pathology and Center for Human Reproduction Pathology, University of Padova, Padova, Italy, and †Department of Experimental Medicine, Section of Medical Pathophysiology and Endocrinology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

**Le donne hanno diametri vasali minori rispetto agli uomini ed i Klinefelter presentano diametri vasali sovrapponibili a quelli delle donne(implicati geni che regolano lo sviluppo vascolare)**

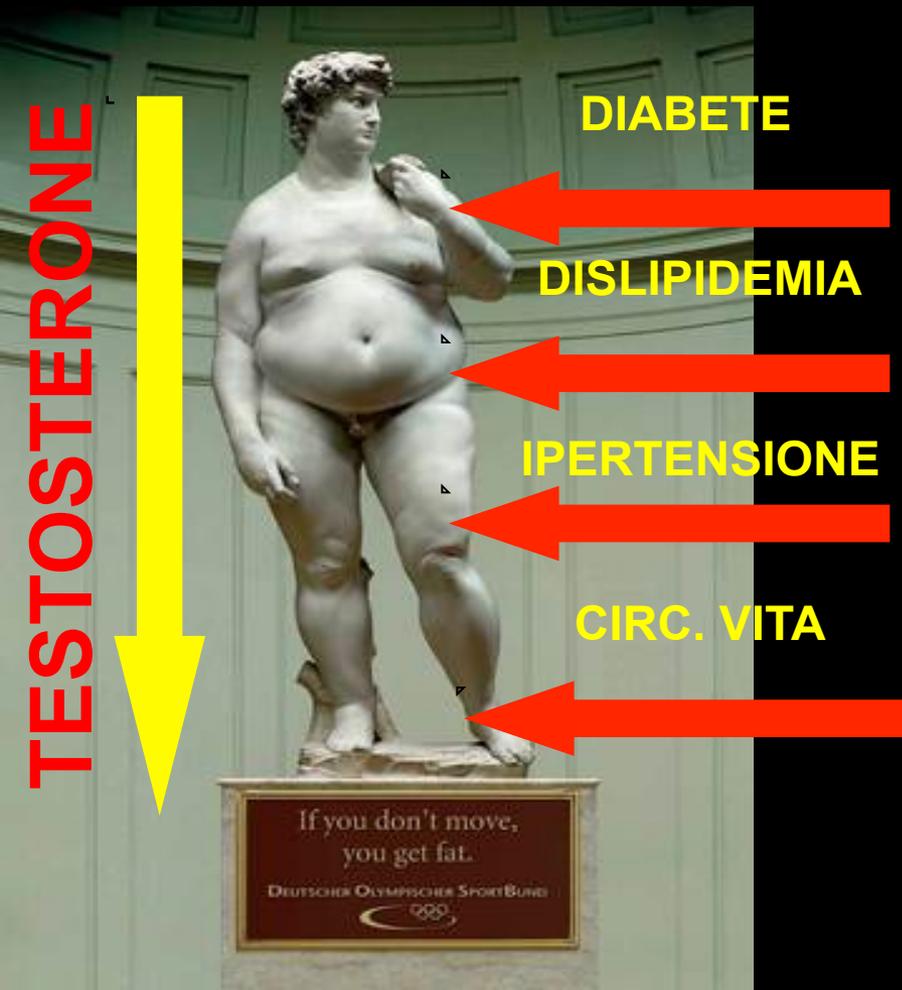
**Nelle Turner(X0) vi è una dilatazione delle arterie**

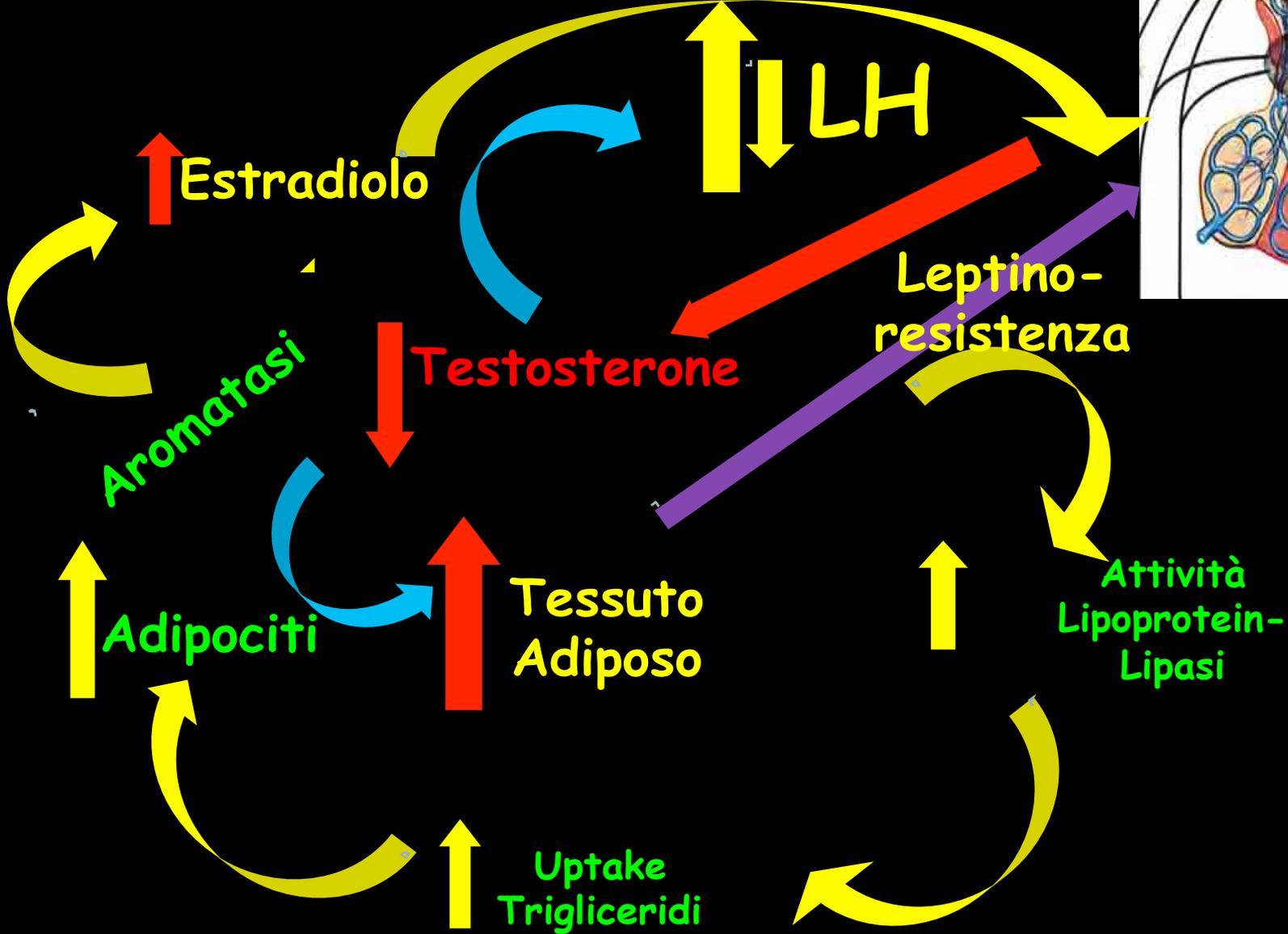
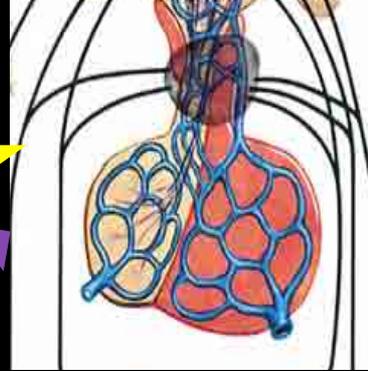
**E' probabile che il diametro vasale venga correttamente regolato da un equilibrio tra geni presenti sull'X e sull'Y e che la sola presenza del gene sull'X porterebbe a Dilatazione mentre tre copie di esso(XXY) porterebbe ad insufficiente crescita vasale.**

# Sindrome di Klinefelter e Sindrome Metabolica

- *Mi sottoporro alle analisi del sangue perchè penso di avere la sindrome di Klinefelter" poichè ho testicoli piccoli e grandi mammelle "*.
- Prevalenza di SM in Klinefelter: 28-46% versus 20% normali:
- **SK-Ipogonadismo relativo-** ( gonadotropine alte e testosterone normale) o - **assoluto-**(gonatropine alte e testosterone basso);

# I livelli di Testosterone diminuiscono in funzione del numero delle componenti della SM





**Insulino-Resistenza**

# Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone

A. Bojesen • N. Birkebæk • K. Kristensen •  
L. Heickendorff • L. Mosekilde • J. S. Christiansen •  
C. H. Gravholt



Il 25-48% dei soggetti con KS presenta ridotta massa ossea ed il 6-15% una Osteoporosi conclamata!

- 1) Basso Testosterone? Ma la terapia sostitutiva non ripristina la normale massa ossea!
- 2) Polimorfismo delle triplette CAG del recettore AR?
- 3) Anomalie funzionali di recettore AR sugli osteoblasti e ruolo di INSL-3 e Vit-D

# STRETTISSIMA RELAZIONE TRA TESTICOLAIO E OSSO

**Testosterone**



**Osteocalcina:**



**Leydig: Star, CYP11A, 3 beta-HSD e CYP17 ;**

INSL-3 è un ormone prodotto principalmente dalle cellule di Leydig sotto l'influenza di LH, con un importante ruolo nel metabolismo osseo.

**INSL-3**



## INSL-3 E VIT D

- I suoi livelli sembrano essere più sensibili del Testosterone nel discriminare lo stato di salute o di sofferenza del testicolo;
- Riduzione dell' INSL-3 si riscontrano:
  - 1) Obesi
  - 2) Infertili (Klinefelter)
  - 3) Invecchiamento.

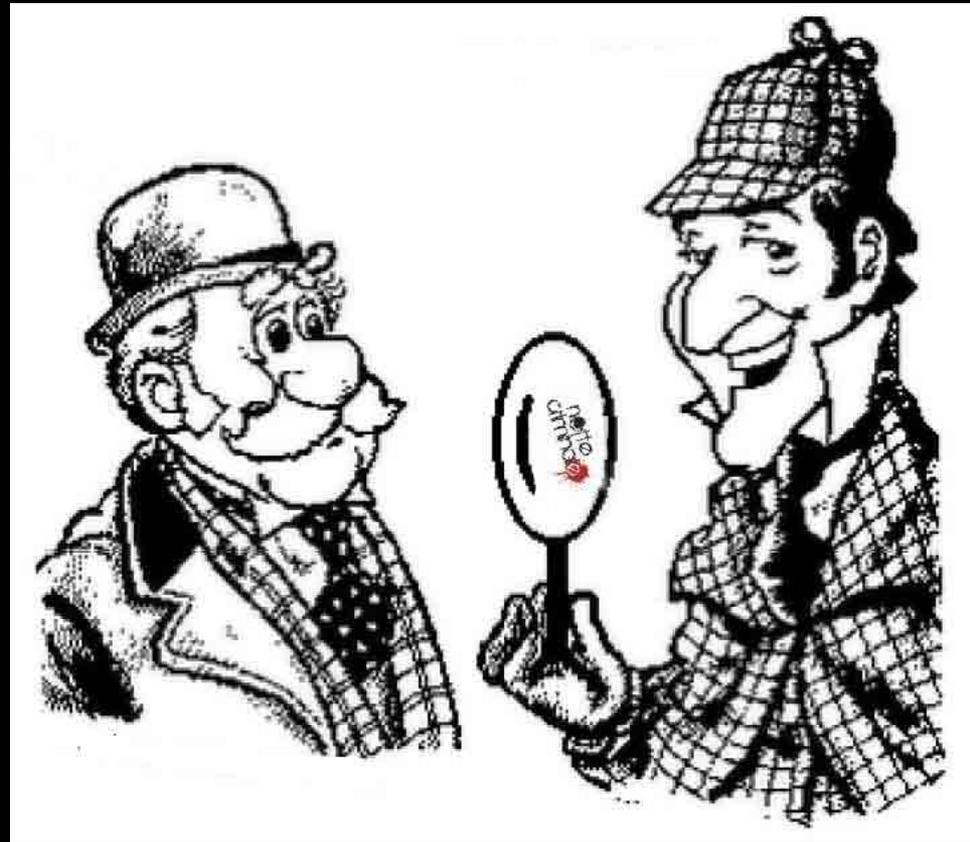
Biomarkers precoci della cellula di Leydig

# Oltre il Testosterone: Vit-D



# ELUCERU'

- Grazie alla terapia da Body-BUILDER, Antonio in pratica stava eseguendo una terapia sostitutiva per il suo Ipogonadismo.
- Le sue Gonadotropine erano basse a causa del feedback negativo esercitato dagli steroidi, ma sarebbero state alte naturalmente, così come il Testosterone sarebbe stato basso.
- L'Estradiolo era alto a causa della trasformazione ad opera delle Aromatasi degli steroidi anabolizzanti, specie il Metandrostenolone.



# E ORA??

- Spiego ad Antonio con tutta l'empatia di cui sono capace, le cause della sua infertilità, di natura genetica e quindi congenita;
- Gli occhi di Antonio vagano, angosciati e confusi alla ricerca di una speranza che pian piano diviene rassegnazione.



# LE IMBARAZZANTI SPIEGAZIONI

- Gli spiego che potrebbe rivolgersi a qualche centro per la **fecondazione assistita per intraprendere una PMA**;
- 
- Gli dico che dovrà fare una **terapia sostitutiva** per l'ipogonadismo, che sia ben fatta e non più con i prodotti da body-builder usati finora;
- E' utile fare una **densitometria ossea** per la verosimile presenza di osteoporosi e intraprendere terapia del caso.

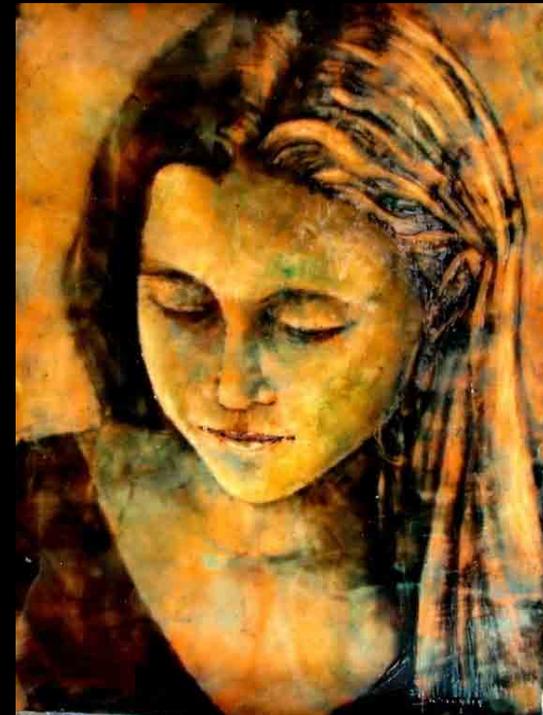


CICOGNA  
MECCANICA



# LA TATTICA DEL CUCULO

E MARIA??



- Piangeva..... mentre Arrossiva

# Diagnostic algorithm for hypogonadism

## Symptoms or signs suggestive of Testosterone Deficiency (TD)

Measure total testosterone

TT < 12 nmol/L (3.5 ng/ml): Low or borderline

Repeat TT, add LH and PRL, + SHBG if TT borderline (8 to 12 nmol/L) to calculate Free Testosterone (cFT)

**T < 8 nmol/L: Confirmed T deficiency**  
**T < 12 nmol/L and/or cFT < 225 pmol/L (65 pg/ml): Possible testosterone deficiency**

High LH

**Primary T deficiency**

**Trial of testosterone therapy**

TT > 12 nmol/L (3.5 ng/ml): Normal

**No T deficiency: seek other causes**

T > 12 nmol/L and cFT > 225 pmol/L (65 pg/ml)

Low or normal LH

**Secondary T deficiency**

Fertility NOT desired

Fertility desired

**Gonadotropins**

Adapted from: Buvat J, et al. J Sex Med 2010;7:1627;  
Corona G, et al. Expert Opin Emerg Drugs 2012;17:239.

# Classification of hypogonadism based on age of symptom onset

## Phenotype/incidence

- Very Early Onset Hypogonadism (VEOH)  
(foetal hypogonadism)

Male ≈ Female  
≈ intersex  
1/10-100.000

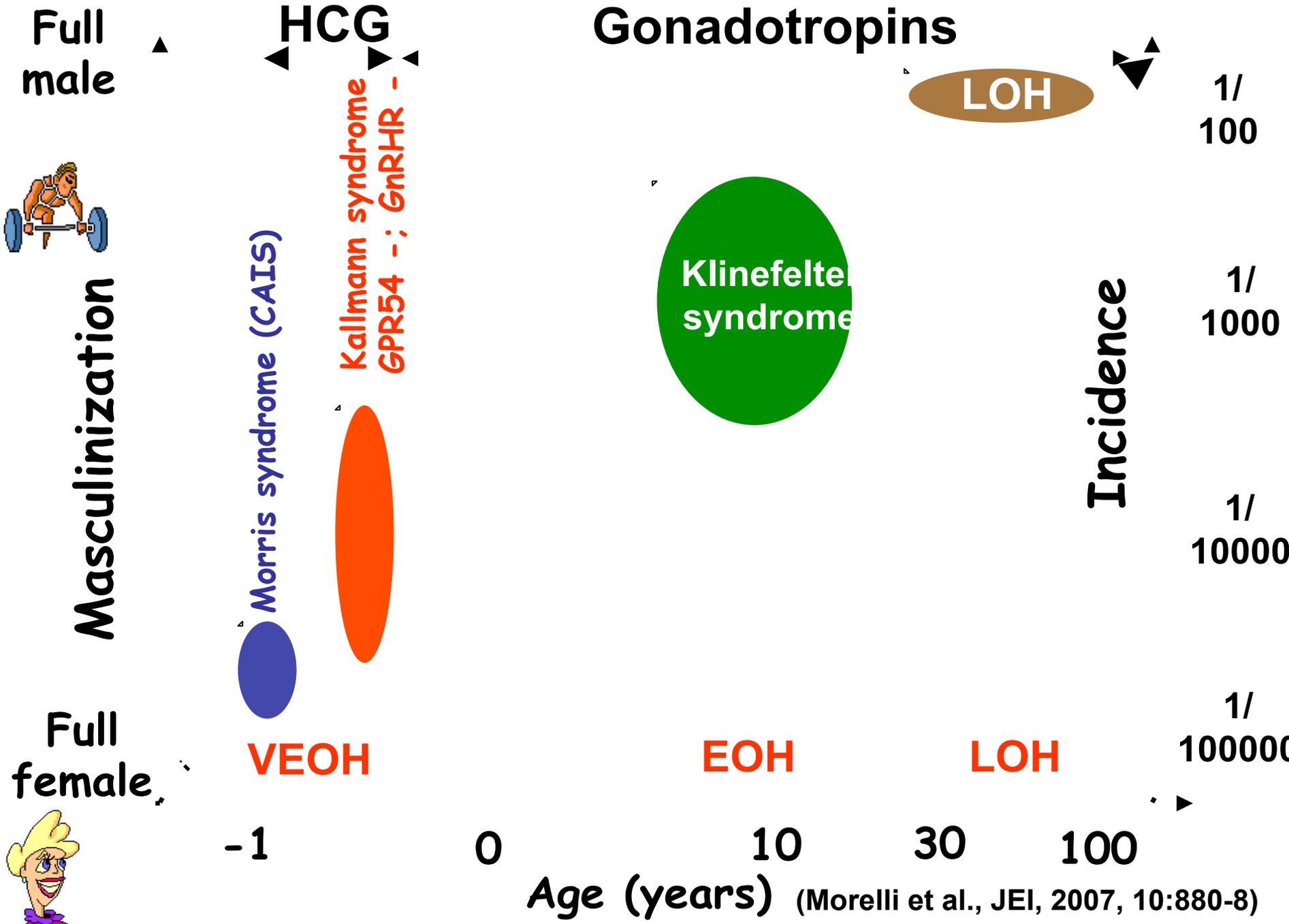
- Early Onset Hypogonadism (EOH)  
(prepubertal hypogonadism)

Male ≈ Kid  
≈ eunuchoid  
1/1.000

- Late Onset Hypogonadism (LOH)  
(andropause, ADAM, TDS)

Male = Male (-)  
no phenotype  
1/100





LOH

Klinefelter syndrome

VEOH

Kallmann syndrome

Morris syndrome (CAIS)

GPR54 -; GnRHR -

HCG

Gonadotropins

LOH

1/100

1/1000

1/10000

1/100000

-1

0

10

30

100

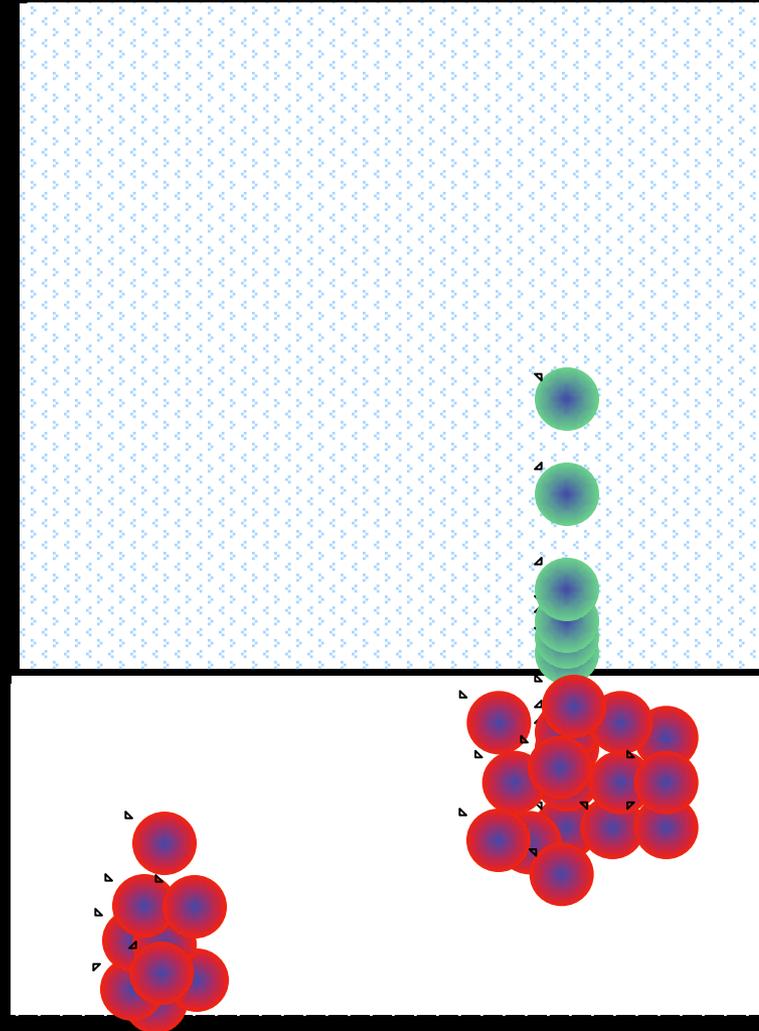
Age (years) (Morelli et al., JEI, 2007, 10:880-8)

# Gonadotropine elevate = danno componente tubulare ed interstiziale

- **Inibina B**: prodotta dalle cellule di Sertoli di cui ne riflette la funzionalità nel periodo prepuberale, mentre dipende dalla funzionalità delle cellule germinali durante la pubertà.
- Fisiologicamente Inibina B incrementa progressivamente all'insorgere della Pubertà;
- Nei Klinefelter dopo iniziale aumento, mostra una repentina caduta, espressione di apoptosi germinale;
- Dosare l'Inibina B per rilevarne il momento della sua caduta, potrebbe rappresentare il miglior indice per individuare il timing per crioconservare il tessuto testicolare.

# Livelli di testosterone in soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo congenito e con S. di Klinefelter

Testosterone nm\l



Range di normalità

Ipog. Ipog.

Klinefelter

**I soggetti con KS hanno una durata  
mediana della vita ridotta di 5.6 anni**

*(Bojesen et al JCEM 2011)*

**30% cause cardiovascolari**

**21% neoplasie**

**22% malattie respiratorie**

# Take Home Messages

- Pazienti con Klinefelter possono avere i propri figli biologici di TESE/ICSI.
- La diagnosi precoce permette la crioconservazione dello sperma (soggetti più giovani hanno maggiore probabilità di avere gli spermatozoi nel liquido seminale o testicolo);
- La Terapia sostitutiva con Testosterone è importante sia per il benessere sessuale che quello generale dell'organismo (sindrome metabolica, osteoporosi, anemia ecc).
- Il Follow-up è obbligatorio: più alto tasso di morbilità e mortalità.

VERBAZON

presenta

 CANNES 2007  
SETTIMANA DELLA CRITICA  
MIGLIOR FILM

 CANNES 2007  
PRIX JEUNESSE

 CANNES 2007  
BAU D'OR

# XXX

Uomini, donne o tutti e due?

un film di  
**Lucía PUENZO**

Ricardo Darín  
Valeria Bertuccelli  
Germán Palacios  
Carolina Pelleriti  
Martín Piroyansky  
Inés Efron

 **TEODORA FILM**

[www.teodorafilm.com](http://www.teodorafilm.com)