Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 22 - Novembre 1986 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

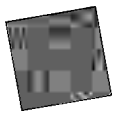
ISSN 0394 3291

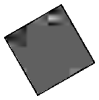
Caleidoscopio *Italiano*

Marco Filicori
Carlo Bulletti
Gianfranco Bolelli
Carlo Flamigni

Il testicolo

Aspetti morfo-funzionali e clinici





22

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

Caleidoscopio
Italiano

Marco Filicori
Carlo Bulletti
Gianfranco Bolelli
Carlo Flamigni

Servizio di Fisiopatologia della Riproduzione
Cattedra di Endocrinologia Ginecologica
Università di Bologna

Il testicolo

Aspetti morfo-funzionali e clinici

22

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Presentare in poche righe gli autori di questo volume, il Professor (Cado Flamingi e alcuni degli Allievi della Sua Scuola è impresa impossibile e di questo mi scuso ben sapendo che quanto da me omesso per brevità è ai più noto.

Il curriculum di ciascuno è infatti notevole.

Il dottor Marco Filicori si è specializzato in Ginecologia ed Ostetricia all'Università di Bologna ed in Endocrinologia della Riproduzione all'Università di Haward, Massachusetts General Hospital. E' stato abilitato alla pratica della Medicina nello stato del Massachusetts (dopo aver superato gli esami ECFMG, VQE e FLEX).

Ha lavorato presso l'Università del Tennessee a Memphis, la Harvard University e al Massachusetts GeneraI Hospital di Boston. Attualmente ricercatore confèrmato presso il Servizio di Fisiopatologia della Riproduzione dell'Università di Bologna.

I Suoi studi si sono concentrati sulla secrezione pulsatile delle gonadotropine e degli steroidi gonadici in condizioni normali e patologiche, l'uso del GnRH per l'induzione dell'ovulazione e della pubertà, l'applicazione degli analoghi superattivi del GnRH.

II dottor Gianfranco Bolelli, lavora per il CNR, con la qualifica di Assistente Tecnico Professionale, sin dal 1963 presso il Laboratorio del Servizio di Fisiopatologia della Riproduzione dell'Università di Bologna.

Anche il dottor Bolelli ha maturato numerose importanti esperienze di lavoro all'estero. E' stato al King's College di Londra, presso l'istituto di Endocrinologia dell'Università di Gand in Belgio e al Weizman Institute of Scienze di Rehovot in Israele.

Dopo essersi interessato del metabolismo dei lipidi con tecniche colorimetriche e cromatografiche, ha esteso i Suoi interessi alla determinazione, mediante il dosaggio radioimmunologico, degli ormoni steroidei e proteici, alla preparazione dei sieri policlonali e dal 1981 è Responsabile, per gli ormoni steroidei, del Controllo di Qualità Nazionale Interlaboratori organizzato dal CNR.

Il Dottor Carlo Bulletti, specialista in Ginecologia e Ostetricia, ha lavorato inizialmente per il CNR con la qualifica di Collaboratore Tecnico Professionale collaborando nella Unità operativa dei Progetti Finalizzati "Controllo della crescita neoplastica" e "Oncologia" quindi assumendo la Responsabilità del Progetto bilaterale con gli U.S.A su "Effetti istologici ed ultrastrutturali degli ormoni steroidei sull'endometrio di uteri umani perfusi in vitro" sempre del CNR. È stato in qualità di Vi-

siting Fellow presso il Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Scienza della Riproduzione della Mount Sinai Medical School di New York. Attualmente è Ricercatore Universitario Confermato presso l'Università di Bologna.

Il professor Carlo Flamigni si è specializzato in Ostetricia e Ginecologia a Bologna. Assistente ospedaliero, ha conseguito la Libera Docenza in Clinica Ostetrica e Ginecologica. Passato all'Università di Bologna, è stato prima Assistente e poi Aiuto presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica.

Vincitore di una Borsa di Studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lavorato presso la Endocrine Unit del Chelsea Hospital for Women dell'Università di Londra.

Nel 1972 ***è*** *stato chiamato dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia a ricoprire l'incarico della Cattedra di Endocrinologia Ginecologica e dal Gennaio del 1984 è Professore Ordinario.*

Le qualità del lavoro del Professor Flamigni (oltre 350 memorie scientifiche originali e nove monografie) ha avuto e continua ad avere riconoscimenti in Italia ed all'Estero: è stato invitato come Relatore Ufficiale di numerosi Congressi in tutto il mondo (New York, Buenos Aires. Melbourne, Alicante, Norfolk, Barcellona, Sydney. Murcia, Memphis, Boston) e fa parte del Comitato di Redazione di numerose Riviste scientifiche tra cui: Acta Europea Fertilitatis, Obstetrical and Gynecological Survey, Gynecologic Endocrinology, Contraccezione-Fertilità-Sterilità. Ma soprattutto ha saputo raccogliere intorno a sè un gruppo di ricercatori di indubbie qualità e farne un'unità di prestigio per la Ricerca Italiana.

Sergio Rassu

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è assistito ad un rapido progresso nella comprensione della fisiologia della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi femminili e dei disturbi endocrini ed organici che possono indurre alterazioni dell'attività riproduttiva nella donna. Parallelamente, si sono notevolmente ampliate le possibilità di trattamento delle cause di sterilità femminile, ed in particolare dei disturbi su base endocrina.

Nell'ambito maschile, tuttavia, è da sottolineare come siano stati più limitati e modesti i progressi verso la comprensione dei meccanismi di base che regolano l'attività riproduttiva ed in particolare l'identificazione delle cause specifiche di alterazione della funzione testicolare.

Nella gonade maschile hanno luogo due processi essenziali per il regolare sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie e della capacità procreativa: la produzione e secrezione degli steroidi sessuali e la maturazione delle cellule della linea seminale. Mentre non è difficile stimolare la componente endocrina del testicolo o sostituirsi ad essa per mezzo della somministrazione di androgeni esogeni, molto più limitate sono le armi terapeutiche nell'ambito dello stimolo della spermatogenesi.

E' evidente quindi come nei prossimi anni sarà necessario uno sforzo particolare nel campo della ricerca di base e clinica per aumentare la nostra conoscenza dei processi che regolano l'attività gonadica maschile.

Questo breve volume vuole essere una trattazione sintetica e schematica dell'anatomo-fisiologia del testicolo e del modo più appropriato per studiare e correggere le alterazioni della funzione endocrina e riproduttiva maschile.

Marco Filicori
Carlo Bulleiti
Gianfranco Bolelli
Carlo Flamigni
Bologna Settembre 1986

CAPITOLO I

CENNI DI ANATOMIA FUNZIONALE DEL TESTICOLO

Il testicolo si trova all'interno della borsa scrotale. Dal punto di vista funzionale il testicolo può venire diviso in due strutture principali: i tubuli seminiferi e il tessuto interstiziale *(Fig. 1)*.

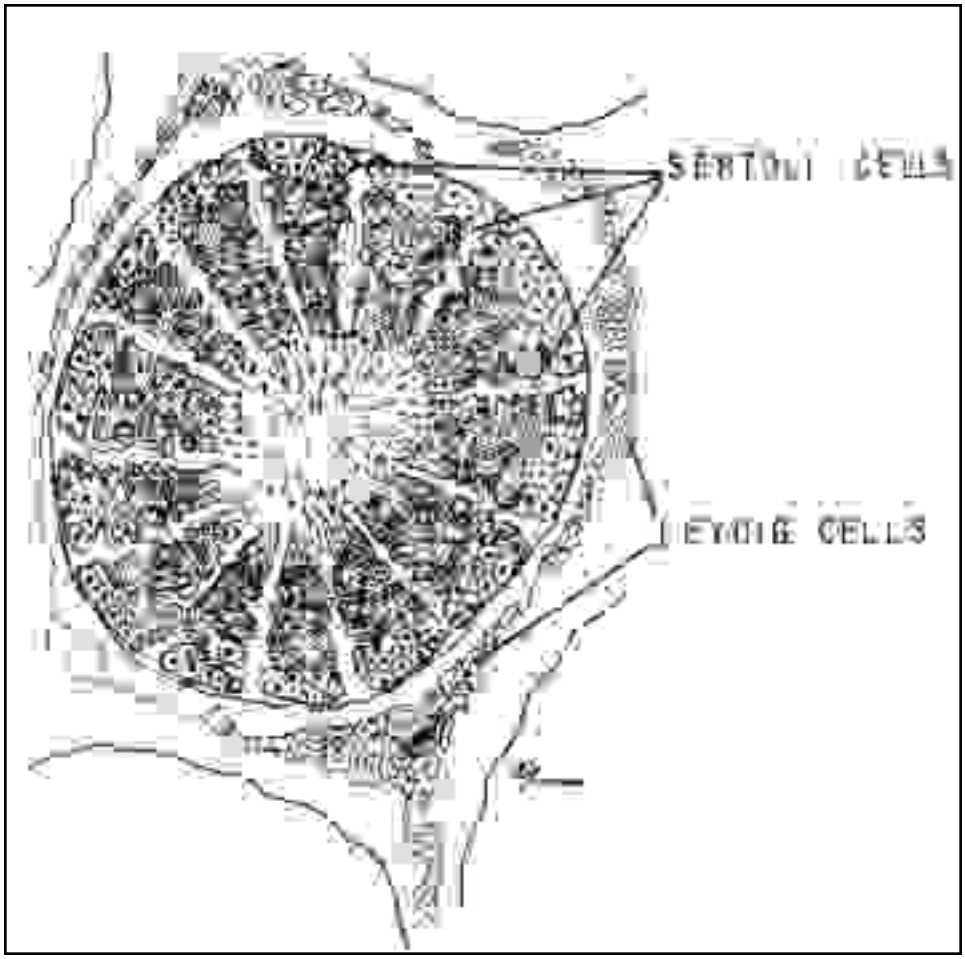


Figura 1. Struttura microscopica del testicolo. Le frecce indicano le cellule di Sertoli e di Leydig.

L'interstizio contiene le cellule di Leydig, addette alla produzione e secrezione di testosterone. I tubuli seminiferi contengono le cellule della linea spermatogenetica nei diversi stadi di maturazione e le cellule di Sertoli. Le cellule di Sertoli svolgono funzioni diverse: la produzione di piccole quantità di estrogeni, una funzione trofica nei confronti delle cellule della linea spermatogenetica, la formazione della barriera emato-testicolare. I tubuli seminiferi, nel cui lume si gettano le cellule più mature della linea spermatogenetica, si collegano alla rete testis e da qui ai duttoli efferenti, all'epididimo e al dotto deferente.

CAPITOLO II

REGOLAZIONE IPOTALAMO-IPOFISARIA DELLA FUNZIONE GONADICA

Asse ipotalamo-ipolisi-testicolo. - L'asse endocrino riproduttivo maschile è composto da varie strutture: l'ipotalamo che secerne il GnRH; l'ipofisi da cui derivano le gonadotropine; il testicolo, sede della produzione dei principali steroidi sessuali maschili e della spermatogenesi *(Fig. 2).*

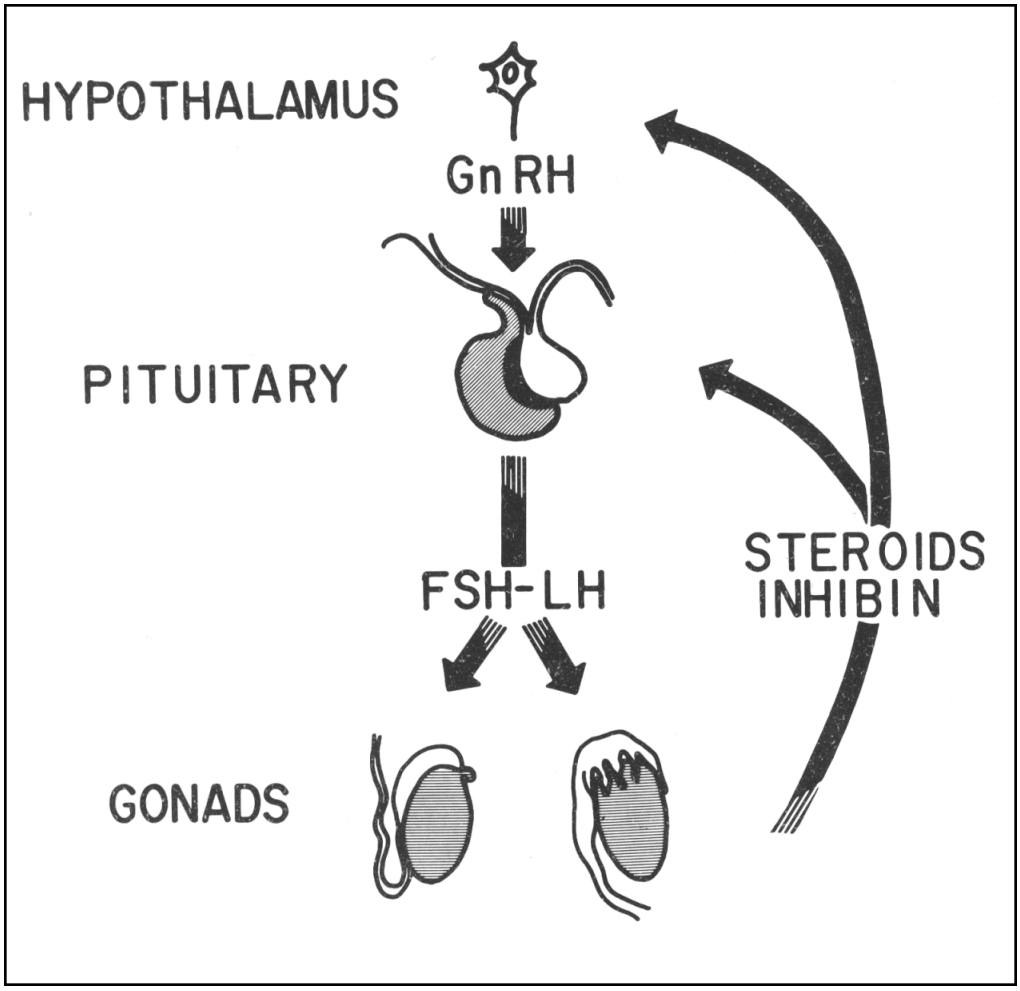


Figura 2. Schema della regolazione dell'asse endocrino riproduttivo.

La normale secrezione degli ormoni testicolari ed una regolare funzione spermatogenetica sono strettamente dipendenti da un'adeguata stimolazione da parte delle gonadotropine ipofisarie (LH ed FSH). L'azione precipua della gonadotropina LH (luteinizing hormone o interstitial cell stimulating hormone) è quella di indurre la secrezione delle cellule di Leydig, produttrici di testosterone. D'altra parte l'FSH (follicle-stimulating hormone) stimola principalmente le cellule di Sertoli e quindi la maturazione della linea spermatogenetica *(Tab. 1).*

CELLULE DI LEYDIG:	- produzione di testosterone
CELLULE DI SERTOLI:	- barriera emato-testicolare - produzione di ABP - aromatizzazione degli androgeni in estrogeni - funzione trofica per le cellule seminali - fagocitosi delle cellule germinali danneggiate

Tabella I. Funzioni delle cellule di Leydig e Sertoli del testicolo.

A loro volta, le gonadotropine vengono secrete in seguito alla stimolazione dell'ipofisi da parte dell'ormone gonadotropin-releasing hormone (GnRH o LHRH). Il GnRH, prodotto principalmente da neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo, viene liberato in corrispondenza dell'eminenza mediana. Da questa zona il GnRH si riversa nella circolazione portale ipotalamo-ipofisaria e attraverso questo particolare sistema vascolare giunge all'adenoipofisi (ipofisi anteriore). Il GnRH si lega a specifici recettori sulla membrana basale delle cellule gonadotrope e, attraverso l'aumento della concentrazione intracellulare dello ione calcio, induce la liberazione di LH ed FSH già sintetizzati dalla cellula *(Fig. 3).* Le gonadotropine, attraverso la circolazione sistemica, giungono poi a stimolare la funzione gonadica.

Una corretta attività del testicolo dipende quindi da una regolare funzione dell'intero asse endocrino riproduttivo. Ad esempio, una insufficiente attività dell'ipotalamo si accompagna ad una inadeguata secrezione gonadotropinica a cui conseguono alterazioni della funzione gonadica.

Secrezione pulsatile.- La secrezione degli ormoni dell'asse riproduttivo è tuttavia più complessa che un semplice rapporto quantitativo tra le attività secretorie di queste strutture. E' stato infatti dimostrato che il GnRH ipotalamico viene secreto in maniera intermittente (pulsatile) e che questo tipo di secrezione è indispensabile per una normale attività dell'ipofisi e quindi della gonade stessa. Infatti, se in condizioni di bassa o assente secrezione endogena di GnRH questo ormone viene somministrato ritmicamente, ad intervalli di 1-2 ore, si giunge ad una normale stimolazione dell'ipofisi e della gonade. Se, tuttavia, le stesse dosi di GnRH vengono date per infusione continua, dopo un breve periodo di stimolazione, l'ipofisi perde la capacità di essere stimolata e le concentrazioni di gonadotropine calano rapidamente. Ulteriori studi hanno permesso inoltre di dimostrare come ad ogni pulsazione di GnRH corrisponda un picco di LH. Questo dato è di grande importanza poiché, non essendo possibile misurare il GnRH nella circolazione periferica a causa delle sue bassissime concentrazioni, la secrezione pulsatile dell'LU può essere utilizzata per la valutazione indiretta delle caratteristiche della secrezione del GnRH.

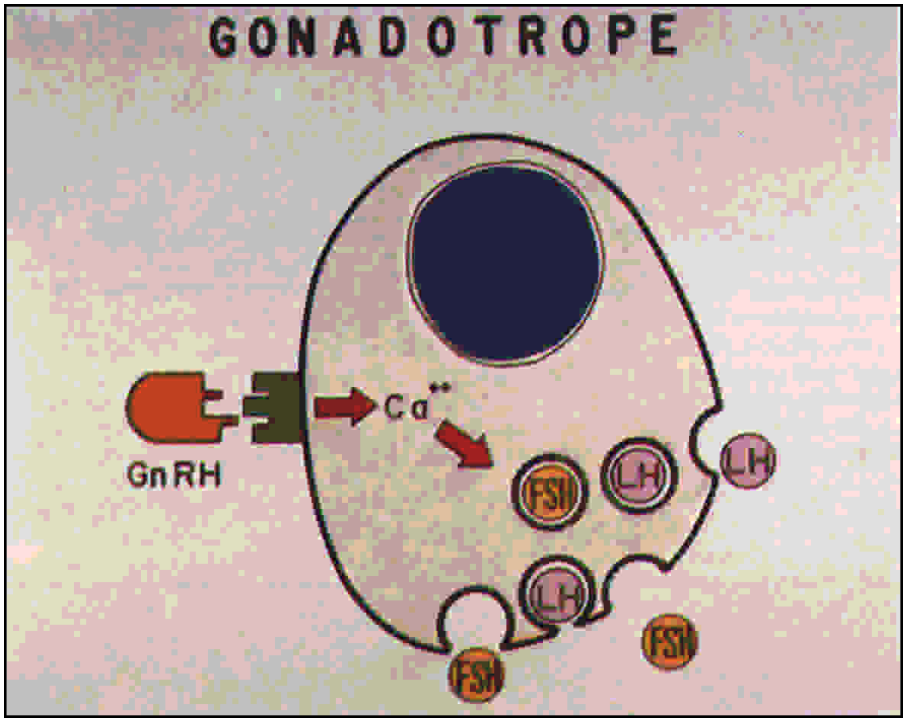


Figura 3. Azioni del GnRH a livello delle cellule gonadotrope dell'ipofisi. L'accoppiamento tra GnRH e recettore di membrana induce l'aumento delle concentrazioni citoplasmatiche di ioni calcio che a loro volta stimolano la liberazione delle molecole di LH e FSH accumulate nella cellula.

Negli uomini con normale funzione endocrina e riproduttiva le pulsazioni di LH si ripetono ad intervalli di circa 2 ore lungo il corso di tutta la giornata *(Fig. 4)*. Esiste tuttavia una certa eterogeneità, per cui è possibile il reperto di periodi abbastanza prolungati (alcune ore) senza attività secretoria pulsatile delle gonadotropine. Soggetti con insufficienze patologiche dell'asse ipotalamo-ipofisi (ipogonadismo ipogonadotropo) possono presentare una completa assenza dell'attività pulsatile del GnRH e delle gonadotropine.

A livello gonadico la stimolazione intermittente da parte dell'LH induce una secrezione anch'essa pulsatile. Nell'uomo normale la secrezione pulsatile del testosterone non è facilmente valutabile a causa della presenza di picchi di LH molto ravvicinati (2 ore) che mantengono la concentrazione media del testosterone a livelli stabili.

Nell'uomo questo fenomeno dipende anche dalla presenza della proteina legante SHBG (sex hormone binding globulin) che ritarda l'escrezione del testosterone e ne stabilizza i livelli. La secrezione pulsatile del testosterone è però chiaramente evidente in alcuni animali e, nell'uomo, in particolari condizioni sperimentali o fisiopatologiche che rallentano la pulsatilità dell'LH.

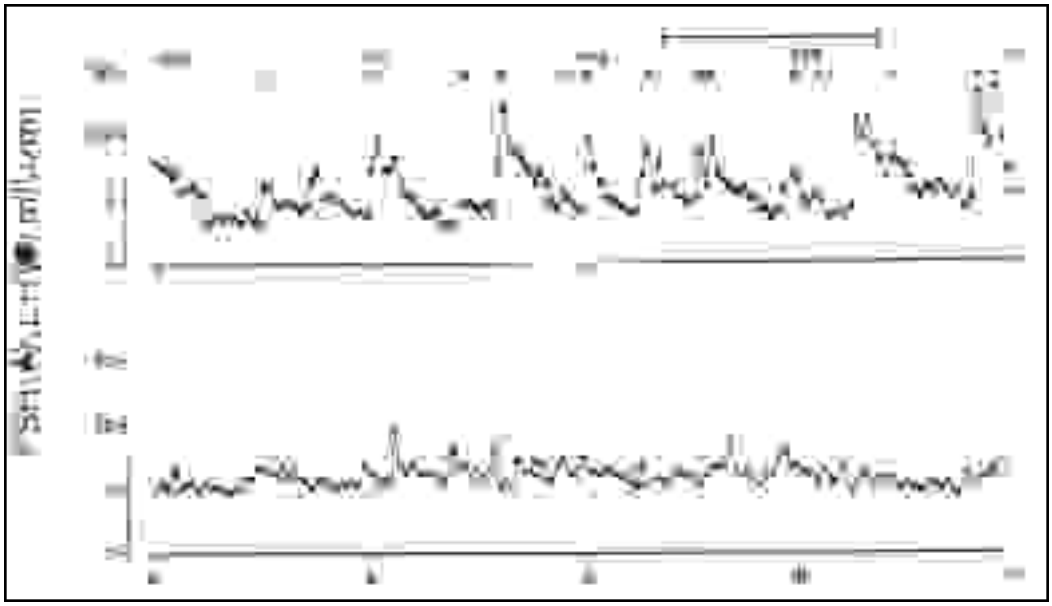


Figura 4. Secrezione pulsatile delle gonadotropine LH ed FSH in un uomo normale. I campioni di sangue sono stati ottenuti ad intervalli di 10 minuti per 24 ore. Da: Crowley WF, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) secretion in men and women. Recent Progress in Hormone Research. 41: 473-531, 1985.

Infanzia e pubertà.- Alla nascita e nei primi 2-3 mesi di vita la secrezione delle gonadotropine (nel maschio sopratutto dell'LH) è presente a sufficienti livelli per stimolare la produzione di testosterone da parte del testicolo. Dopo questo primo periodo i livelli di LH e testosterone calano rapidamente e si mantengono soppressi durante tutto il periodo prepuberale. Al momento della pubertà la secrezione di LII e di testosterone prevalgono durante il sonno. La presenza di una attivazione dell'asse riproduttivo prevalentemente notturna è in grado di spiegare le discrepanze esistenti tra alcune caratteristiche dello sviluppo puberale già presenti in questi bambini e la presenza durante la giornata di livelli di LU e di steroidi gonadici ai limiti inferiori della sensibilità dei metodi di dosaggio. Dopo questo primo periodo la secrezione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo si estende a tutto il giorno e le caratteristiche sessuali secondarie progrediscono rapidamente.

Modulazione della secrezione gonadotropinica. - La secrezione dell'FSH da parte dell'ipofisi è modulata dagli steroidi gonadici e dall'inibina. L'inibina è una sostanza proteica prodotta dalle cellule di Sertoli del testicolo che specificamente inibisce la secrezione dell'FSH. Recentemente sono stati compiuti notevoli progressi nell'identificazione e caratterizzazione di questa sostanza.

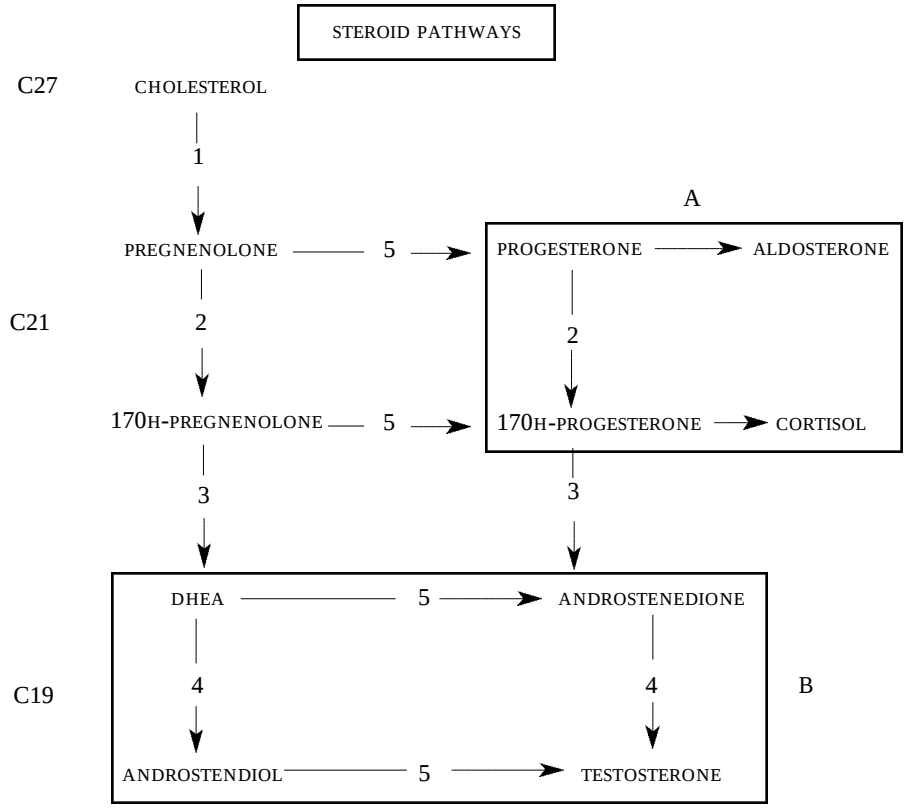
L'inibina è una sostanza glicoproteica dotata di due subunità, alfa e beta. Lo sviluppo di dosaggi specifici per la determinazione dell'inibina nel sangue periferico permetterà in futuro di valutare con grande precisione la condizione delle cellule di Sertoli e della spermatogenesi in soggetti affetti da disturbi riproduttivi.

Anche gli steroidi testicolari modificano la secrezione di GnRH e di gonadotropine. Nei soggetti con danno testicolare primitivo (ad esempio le disgenesie gonadiche quali la sindrome di Klinefelter) i livelli di gonadotropine sono elevati e caratterizzati da numerose e ampie pulsazioni. In questi casi, tuttavia, la somministrazione di testosterone è in grado di ridurre la secrezione di gonadotropine, ed in particolare di LH, e di diminuire i parametri di ampiezza e frequenza di queste pulsazioni. E quindi evidente come l'asse riproduttivo ipotalamo-ipofisi-gonadi mantenga un equilibrio dinamico estremamente delicato. Alterazioni della funzione ad un qualunque livello dell'asse provocano alterazioni ormonali facilmente evidenziabili che permettono di diagnosticare l'origine specifica del disturbo.

CAPITOLO III

LA SECREZIONE ENDOCRINA DEL TESTICOLO

La gonade maschile, il testicolo, svolge due funzioni principali, la produzione delle cellule della linea seminale, e la sintesi e secrezione degli steroidi sessuali, (nell'uomo principalmente il testosterone). Il testicolo contiene tre gruppi di cellule: le cellule di Leydig, le cellule di Sertoli, e le cellule della linea seminale. Le cellule di Leydig sono la sede di produzione del testoste-



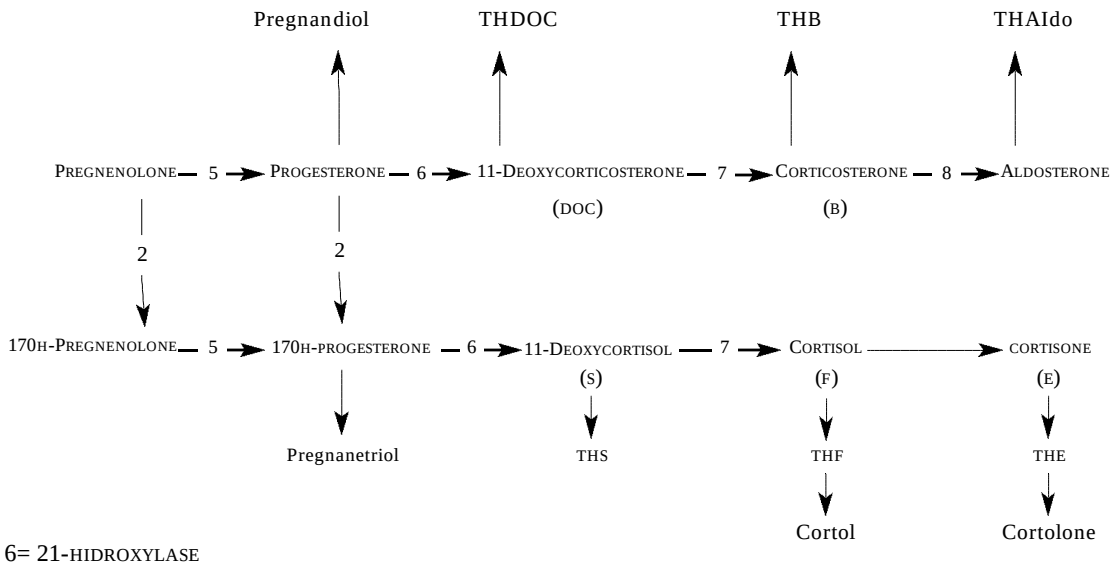
1= 20-22 Desmolase/20--Hydroxylase
2= 17α - Hydroxylase
3= 17-20 Desmolase
4= 17β - Hydroxysteroid dehydrogenase
5= 3β Ol-Dehydrogenase - Isomerase

Tabella 2. Vie biosintetiche della steroidogenesi. Rappresentazioni più dettagliate delle trasformazioni dei riquadri A e B sono illustrate nelle Tavole III e IV.

rone e di altri ormoni steroidei. La concentrazione e la cinetica dei recettori per l'LH presenti sulle cellule di Leydig gioca un ruolo importante nella regolazione della produzione di testosterone. L'aumento delle concentrazioni di LH o la somministrazione di LU o hCG esogeni aumenta il numero dei recettori per l'LU. Tuttavia, dosaggi eccessivi di LU o hCG possono accelerare la degradazione dei recettori LH (down-regulation) Il fenomeno della down-regulation può portare ad una desensibilizzazione delle cellule di Leydig, che divengono refrattarie ad ulteriori stimolazioni con LH o hCG. Questo meccanismo è causa di alcune risposte anomale presenti in corso di trattamento con gonadotropine.

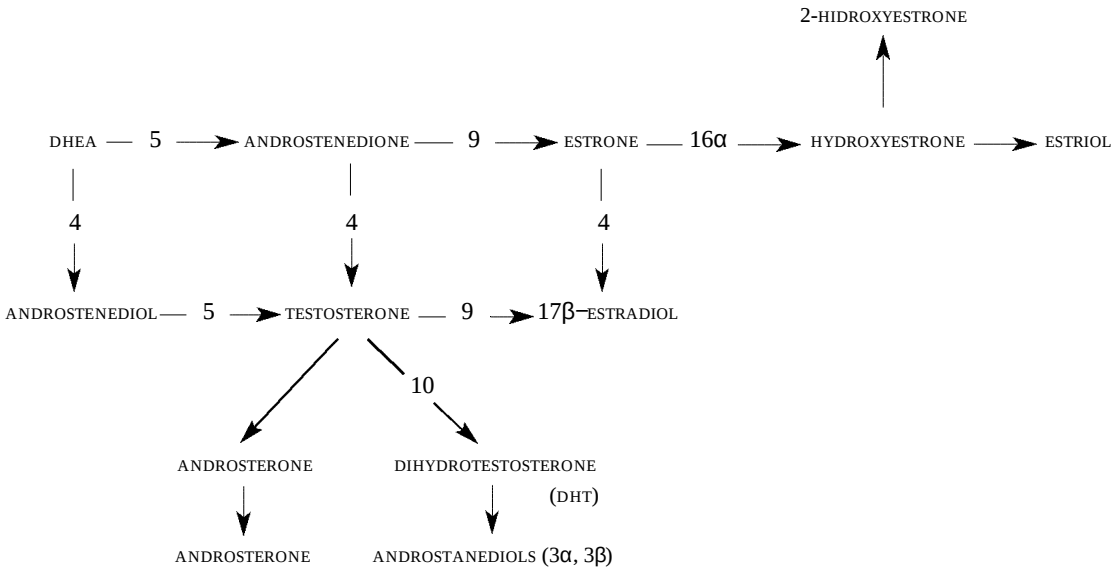
Il testosterone, come altri steroidi deriva dal colesterolo (Tabella 2).

Da questa sostanza originano gli steroidi della linea dei cosiddetti "delta cinque", così denominati a causa della presenza di un doppio legame tra gli atomi di carbonio in posizione quattro e cinque nella sua molecola. Gli steroidi "delta cinque" vengono trasformati in steroidi "delta quattro" (cioè con doppio legame tra il carbonio in posizione tre e in progressiva trasformazione di questi ormoni, riassunta e sintetizzata nelle tabelle 2-4, porta alla formazione di testosterone e degli altri androgeni.



6= 21-HIDROXYLASE
7= 11-HIDROXYLASE
8= 18-HIDROXYLASE / 180H-DEHYDROGENASE

Tabella 3. Vie biosintetiche della steroidogenesi.Gli enzimi numerati 1-5 sono elencati nella Tabola II.



9= AROMATASE
10= 5A REDUCTASE

Tabella 4. Vie biosintetiche della steroidogenesi. Gli enzimi numerati 1-8 sono elencati nelle Tavole II e III.

Il testosterone, formato dalle cellule di Leydig, viene rapidamente emesso all'esterno della cellula per diffusione, facilitata dalla concentrazione di macromolecole presenti nel compartimento extracellulare del testicolo. Da qui il testosterone può diffondere nel compartimento vascolare e raggiungere attraverso la circolazione le varie zone dell'organismo dove svolge la sua azione. Bisogna tuttavia ricordare che le concentrazioni di testosterone nel sangue periferico non riflettono appieno le concentrazioni di testosterone presenti all'interno del testicolo e di particolari strutture quali i tubuli seminiferi. Infatti, la presenza di proteine leganti quali l'androgen binding protein (ABP) fa in modo che alte concentrazioni di testosterone possano essere raggiunte in alcune sedi del testicolo (ad esempio lo spazio intraluminale del tubulo seminifero). In questo modo gli androgeni prodotti dalle cellule di Leydig svolgono con maggiore efficacia la loro azione di stimolo della funzione spermatogenetica *(Tab. 5).*

ANDROGEN BINDING PROTEIN (ABP)

— Simile alla TeBG
— Prodotta dalle cellule di Sertoli
— Riassorbita e degradata nel caput epididimis
— L'FSH ne stimola la produzione
— Il Testosterone ne aumenta la stabilità
— Aumenta la concentrazione androgenica nel lume dei tubuli seminiferi e nell'epididimo

Tabella 5. Caratteristiche e funzioni dell'androgen binding protein.

Come indicato in precedenza, le concentrazioni di testosterone nel sangue periferico sono discretamente elevate in alcune fasi della vita fetale ed in particolare nei primi mesi dopo la nascita. I livelli di testosterone si mantengono molto bassi durante tutto il periodo prepuberale a meno che non intervengano fenomeni patologici quali la pubertà precoce. All'insorgere della pubertà vera le concentrazioni di testosterone aumentano e provocano lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. I livelli di testosterone raggiungono concentrazioni elevate nei soggetti giovani e diminuiscono progressivamente durante la senescenza. Non è chiaro se questa diminuzione delle concentrazioni di testosterone nelle persone anziane sia legata ad un processo di invecchiamento delle cellule di Leydig stesse o se sia dovuta ad una insufficiente o inappropriata stimolazione del testicolo da parte dell'ipofisi. Si è infatti visto che l'attività biologica dell'LH diminuisce progressivamente nell'anziano e la presenza di alterazioni nella molecola dell'LU potrebbe spiegare la diminuita funzionalità delle cellule di Leydig.

Come per altri ormoni (ad es. cortisolo), anche i livelli plasmatici di testosterone variano nel corso delle 24 ore. Il testosterone raggiunge livelli massimi nelle prime ore del giorno e durante la mattina, per poi diminuire progressivamente fino ad un minimo nelle ore della tarda serata e della notte. Questo fenomeno fa in modo che sia indispensabile conoscere l'ora di esecuzione di un prelievo plasmatico per la determinazione di testosterone per poterne interpretare clinicamente i risultati.

Infine, come già precedentemente ricordato, anche i livelli di testosterone fluttuano rapidamente nel corso della giornata sotto lo stimolo della secrezione pulsatile di LU. Solitamente, tuttavia, i livelli di testosterone non variano con la stessa estensione dei livelli di LU e nella maggior parte dei soggetti si mantengono a concentrazioni al di sopra del minimo della normalità durante il corso di tutta la giornata.

Anche nell'uomo vengono prodotte discrete quantità di estrogeni che derivano dalla trasformazione steroidogenetica degli androgeni. Solitamente, nel maschio le concentrazioni di estrogeni sono piuttosto ridotte. In particolari condizioni, tuttavia, il rapporto tra i livelli di testosterone e quelli di estrogeni si modifica e questo può dare origine a disturbi chimici quali la ginecomastia e la diminuzione o la modifica di alcune caratteristiche sessuali prettamente maschili quali la disposizione del pelo sul corpo ed il tono della voce.

CAPITOLO IV

LA CELLULA DI SERTOLI E LA SPERMATOGENESI

Il tubulo seminifero contiene due tipi di cellule, dotate di compiti e destini diversi: le cellule di Sertoli e le cellule della linea germinale. Le cellule di Sertoli svolgono una funzione particolarmente importante per il trofismo delle cellule della linea seminale e per la normale maturazione degli spermatozoi. Le cellule di Sertoli infatti compongono la barriera emato-testicolare che separa le forme più immature delle cellule della linea germinale da quelle più mature *(Fig. 5)*.

La barriera emato-testicolare è formata dai contatti fra le cellule di Sertoli presenti all'interno del tubulo seminifero. Le cellule della linea seminale mano a mano che progrediscono nelle loro fasi maturative si portano inizialmente tra i processi giunzionali delle cellule di Sertoli e poi, progressiva-

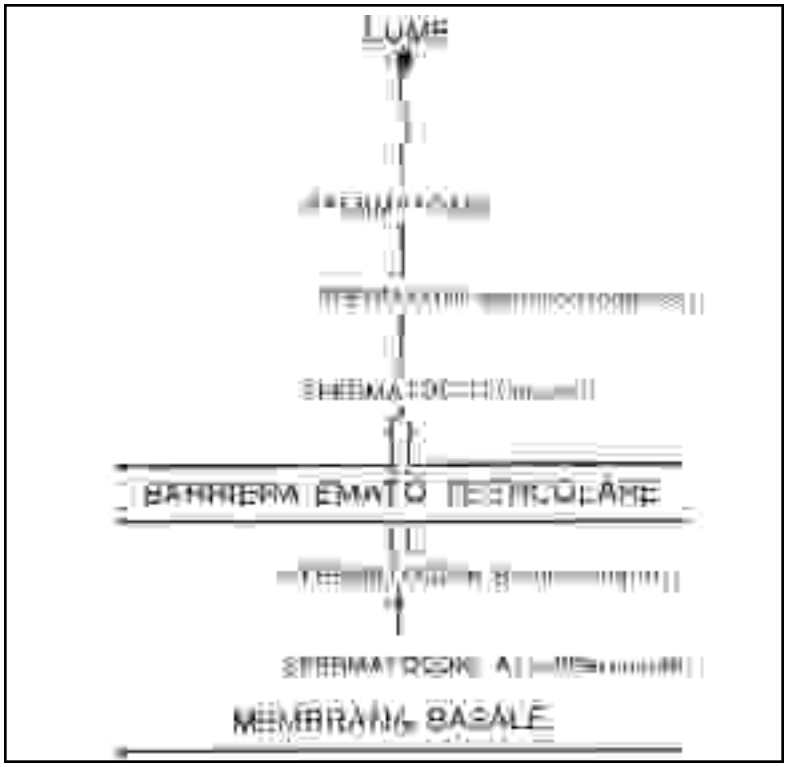


Figura 5. Rappresentazione schematica della barriera emato-testicolare del tubulo seminifero. La barriera è una struttura funzionale formata dalle cellule di Sertoli e che divide le cellule più immature della linea germinale da quelle più mature.

mente, al di sopra di esse fino a sbucare nel lume del tubulo seminifero *(Fig. 5).* Le cellule immature della linea seminale (spermatogoni fino allo stadio del leptotene) si trovano quindi tra la lamina basale del tubulo seminifero e la barriera emato-testicolare, mentre le cellule più mature cioè gli spermatociti, gli spermatidi e gli spermatozoi sono presenti tra la barriera ed il lume del tubulo. Nel corso della maturazione le cellule della linea seminale acquisiscono progressivamente nuove caratteristiche immunogenetiche, estranee all'organismo maschile normale. La barriera emato-testicolare evita quindi la formazione di anticorpi specifici nei confronti delle cellule più mature della linea seminale. Alterazioni e danni della barriera emato-testicolare possono essere causa di sterilità su base immunologica.

Le funzioni delle cellule di Sertoli comprendono inoltre la produzione dell'androgen binding protein (ABP), una sostanza simile al testosterone binding globulin (TeBG), la proteina che lega con particolare affinità il testosterone nella circolazione periferica. L'ABP permette di mantenere livelli di androgeni elevati all'interno del tubulo seminifero, con effetti di stimolo della spermatogenesi. All'interno delle cellule di Sertoli ha luogo inoltre la trasformazione di una certa quantità di testosterone in estrogeni attraverso gli enzimi aromatasi. Questa funzione, che è influenzata dall'azione dell'FSH sulle cellule del Sertoli, fa in modo che una piccola quantità di estrogeni sia sempre prodotta all'interno del tubulo seminifero.

Infine, le cellule di Sertoli svolgono un'importante azione trofica nei confronti delle cellule della linea seminifera e per mezzo di fenomeni di fagocitosi eliminano le cellule germinali danneggiate.

Le cellule di Sertoli sono specificatamente stimolate dall'FSH ipofisario. Questa gonadotropina induce varie funzioni della cellula di Sertoli quali la produzione della ABP e l'aromatizzazione del testosterone in estradiolo, Le cellule di Sertoli producono inibina, una sostanza ancora non ben caratterizzata, che agisce con meccanismo di feedback negativo sulla secrezione dell'FSH. Per questa ragione, lesioni specifiche delle cellule di Sertoli o lesioni più estese del testicolo che coinvolgono anche le cellule di Sertoli provocano un aumento selettivo delle concentrazioni di FSH, un indice di danno testicolare particolarmente grave a livello del tubulo seminifero.

La spermatogenesi è il meccanismo attraverso il quale avviene la maturazione progressiva delle cellule della linea seminale fino alla formazione degli spermatozoi, i gameti maschili che sono in grado di indurre il concepimento. Gli spermatogoni di tipo A rappresentano le cellule più indifferenziate della linea spermatogenetica. *(vedi Fig. 5).* Queste cellule si trasformano in spermatogoni di tipo B, ancora al di sotto della barriera emato-testicolare, e quindi in spermatociti nella fuse del preleptotene. Durante la maturazione degli spermatociti ha luogo la meiosi seguita dalla trasformazione in spermatidi. Gli spermatidi progressivamente si trasformano in cellule sempre più differenziate che assumono la struttura e la forma degli spermatozoi. Gli spermatozoi vengono liberati nel lume del tubulo seminifero, giungono all'epididi-

mo e di qui all'esterno attraverso il dotto deferente e gli altri canali dell'apparato urogenitale.

Dal punto di vista endocrino l'inizio della spermatogenesi è legata ad una adeguata stimolazione da parte delle gonadotropine LU ed FSH. Mentre l'FSU agisce direttamente sul tubulo seminifero, l'azione dell'LU è prevalentemente indiretta e mediata dal testosterone prodotto dalle cellule interstiziali di Leydig. Nel periodo postpuberale, una volta avviata la spermatogenesi, il ruolo dell'FSU è meno chiaro. Infatti, anche in assenza di FSU il testosterone è in grado da solo di mantenere la spermatogenesi, anche se ridotta dal punto di vista quantitativo *(Fig.* 6). Nei soggetti normali la spermatogenesi può essere bloccata solo inibendo totalmente la secrezione delle gonadotropine con la somministrazione di analogi del GnRH o di dosi massicce di androgeni. Nella donna, piccole dosi di steroidi sessuali (estroprogestinici) contenute negli anticoncezionali orali sono in grado di bloccare la funzione riproduttiva, senza effetti sulla libido. Nell'uomo, invece, la soppressione completa della secrezione delle gonadotropine e di testosterone endogeno, che si ottiene con gli analoghi dcl GnRH, porta ad una condizione di impotenza, mentre l'uso di androgeni ad alti dosaggi per periodi di tempo prolungati provoca gravi effetti collaterali. Per queste ragioni non è per ora disponibile un efficace approccio contraccettivo nel maschio.

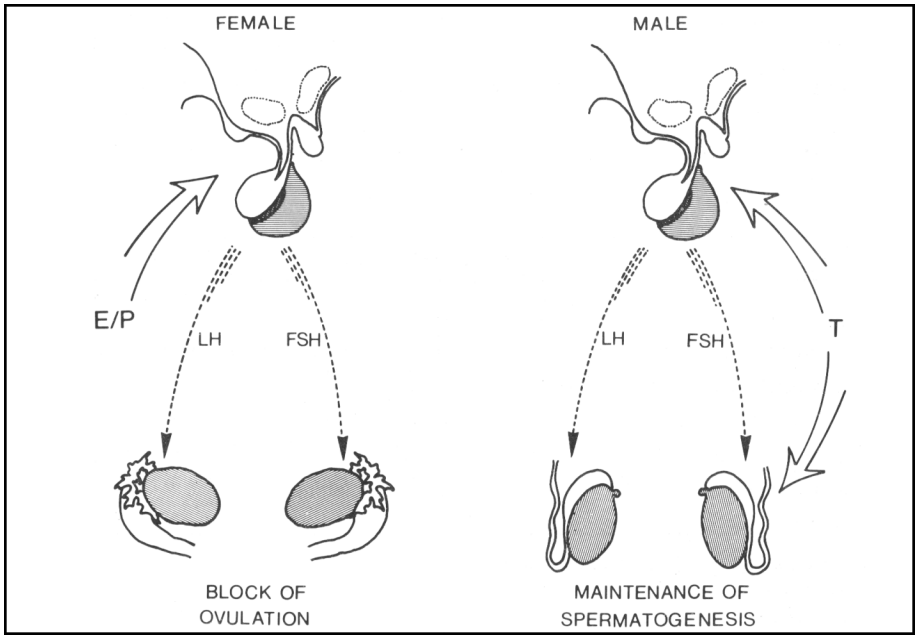


Figura 6. Schema del diverso meccanismo d'azione degli estroprogestinici (E/P) nella donna e del testosterone (T) nell'uomo. Mentre nella donna dosi relativamente modeste di E/P sono in grado di bloccare l'ovulazione, nel maschio sono necessarie dosi massicce di androgeni per inibire la spermato - genesi.

CAPITOLO V
GLI IPOGONADISMI

Gli ipogonadismi sono caratterizzati da una ridotta funzione testicolare; queste disfunzioni possono dipendere da una incapacità del testicolo a rispondere alla normale stimolazione gonadotropinica proveniente dall'ipofisi (ipogonadismi primitivi) o da una insufficiente produzione di GnRH ipotalamico e/o di gonadotropine ipofisarie a cui consegue ipofunzione testicolare (ipogonadismi secondari). La stessa natura di queste alterazioni permette di identificare con relativa facilità il livello del disturbo, per mezzo della determinazione dei livelli delle gonadotropine nei liquidi biologici (sangue e urine). Infatti gli ipogonadismi primitivi (o ipergonadotropi) presentano livelli elevati di LU ed FSU, mentre negli ipogonadismi secondari (ipogonadotropi) le gonadotropine sono basse o indosabili. Esistono inoltre difetti della capacità degli ormoni androgeni di svolgere la loro attività sui tessuti periferici, a causa di difetti più o meno completi dei recettori androgenici. In questi soggetti si associa un genotipo maschile normale ad un fenotipo ambiguo o francamente femminile.

Le disfunzioni endocrine testicolari si possono raggruppare secondo la tabella 6.

In questo capitolo prenderemo brevemente in esame i vari disturbi della funzione endocrina e riproduttiva del testicolo e ne identificheremo le specifiche caratteristiche.

IPOGONADISMI MASCHILI	
Primitivi	**Secondari**
a. Sindrome di Klinefelter	f. Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico
b. Sertoli cell only syndrome	g. Sindrome di Kallmann
c. Criptorchidismo	h. Pubertà ritardata
d. Orchite da radiazioni ionizzanti	i. Deficit isolato di LH
e. Orchite postparotitica	l. Iperprolattinemia
Disturbi del recettore androgenico	
m. Femminizzazione testicolare	
n. Sindrome di Reifenstein	

Tabella 6. Classificazione degli ipogonadismi maschili.

1. Ipogonadismi primitivi.
-a) Sindrome di Klinefelter (Tavola VII).

SINDROME DI KLINEFELTER	
— Eunocoidismo	— Oligo-azoospermia
— Ginecomastia	— Gonadotropine, estrogeni e TeBG alti
— Intelligenza subnormale	
— Ipogonadismo	— Testosterone basso

Tabella 7. Segni e sintomi della sindrome di Klinefelter.

La sindrome di Klinefelter è una alterazione genetica legata alla presenza di un cromosoma sessuale sovranumerario cosicché il cariotipo di questi soggetti risulta essere 47, XXY. Nei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter non sempre tutte le cellule sono tuttavia caratterizzate da questo genere di cariotipo; esistono infatti dei mosaicismi, cioè soggetti nei quali convivono cellule con un cariotipo normale e cellule con un cariotipo anomalo.

La diagnosi di mosaicismo è importante in quanto questi pazienti possono presentare disturbi ormonali e clinici meno marcati. I soggetti affetti da sindrome di Klinefelter hanno dimensioni testicolari notevolmente ridotte, una spermatogenesi diminuita o assente e livelli plasmatici di testosterone bassi o ai limiti inferiori della norma. La spermatogenesi è ridotta e l'analisi del liquido seminale mostra grave oligoastenospermia o azoospermia. Talora è presente ritardo dello sviluppo intellettuale e ginecomastia.

Le concentrazioni di gonadotropine e sopratutto dell'FSH sono elevate, ad indicare il danno primitivamente testicolare. La maggior parte dei pazienti affetti da sindrome di Klinefelter sono sterili a causa della grave lesione presente a livello testicolare. Dal punto di vista istologico la biopsia testicolare mostra una marcata sclerosi e ialinosi dei tubuli con gravi danni a carico delle cellule seminali. Le cellule di Leydig sono solitamente presenti e anzi, a causa della distruzione del tessuto dei tubuli seminiferi, possono apparire più concentrate rispetto a soggetti normali.

b) Sertoli cell only syndrome. - La sindrome di Serroli cell only è, come dice il nome, caratterizzata dalla presenza all'interno dei tubuli seminiferi di sole cellule di Sertoli. Questa alterazione tissutale è associata ad azoospermia ed ad una riduzione del volume testicolare ma solo digrado intermedio (6-8 ml). Questi pazienti presentano una regolare produzione di testosterone e concentrazioni di LH talora normali. D'altra parte,invece, le concentrazioni della gonadotropina FSH sono elevate. Alla biopsia testicolare si può notare la completa assenza delle cellule della linea seminifera mentre i tubuli sono occupati solo da cellule di Sertoli. Normali sono le cellule di Leydig.

c) Criptorchidismo - Il criptorchidismo consiste nella mancata o ritardata discesa dei testicoli nel sacco scrotale. Questo disturbo può essere causato da una alterazione anatomica dei condotti inguinali o da alterazioni primitive della struttura testicolare. In altri casi, tuttavia, non è possibile identificare una eziologia specifica di questo disordine. Nei maschi normali alla nascita entrambi i testicoli sono solitamente nella sacca scrorale, in alcuni casi tale discesa è ritardata di alcune settimane. Nel criptorchidismo i testicoli possono essere repertati in sede pelvica o lungo il canale inguinale. In alcuni casi sono presenti testicoli ad ascensore, cioè testicoli che solitamente si trovano nella sacca scrotale ma che possono con facilità risalire all'interno del canale inguinale. Il criptorchidismo, se non corretto entro i primissimi anni di vita, può indurre alterazioni istologiche e seminologiche incompatibili con una normale fertilità. Dal punto di vista endocrino non sono presenti disturbi della secrezione degli steroidi gonadici; le gonadotropine ed in particolare l'FSH possono essere elevate, soprattutto quando il criptorchidismo abbia dato origine ad una lesione primitiva dei tubuli seminiferi. Dal punto di vista istologico sono spesso presenti diffuse alterazioni a carico della componente tubulare del testicolo con ipospermatogenesi o arresto della spermatogenesi ed una relativa indennità delle cellule di Leydig.

d) Orchite da radiazioni ionizzanti - Le radiazioni ionizzanti possono indurre danni molto severi delle cellule della linea seminifera. Le cellule più sensibili all'esposizione a queste radiazioni sono gli spermatogoni di tipo B in fase premeiotica. Le cellule della linea seminale vanno incontro a degenerazione e l'esposizione a radiazioni per un lungo periodo di tempo può portare ad una eliminazione quasi completa di queste cellule con un aspetto dei tubuli seminiferi simile a quello della sindrome di Sertoli cell only. Questo genere di danni è di particolare interesse in soggetti che si sottopongono a terapia radiante a causa di tumori maligni. In questi casi è naturalmente consigliabile una criopreservazione del seme precedentemente all'esposizione a queste radiazioni per poter avere una buona potenzialità di gravidanza anche dopo il trattamento. Se le lesioni a carico dell'epitelio seminifero sono sufficientemente gravi le concentrazioni plasmatiche di FSH risultano elevate.

e) Orchite postparotirica — La parotite epidemica è una malattia infettiva frequente fra i bambini in età prepuberale. In questo periodo della vita questa infezione non è tuttavia associata ad alterazioni testicolari. Se la parotite viene però contratta dopo la pubertà si può avere un coinvolgimento del testicolo con vera e propria orchite.

Da queste infiammazioni testicolari possono risultare dei danni estesi e irreversibili che sono spesso incompatibili con una normale fertilità. Dal punto di vista endocrino questi soggetti non presentano disturbi della secrezione di testosterone naturalmente, se il danno testicolare è grave, si nota l'aumento delle concentrazioni della gonadotropina FSH.

2. Ipogonadismi secondari.

f) Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico. - L'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico, un disturbo poco frequente nel maschio, è caratterizzato dalla presenza di bassi livelli di gonadotropine senza alterazioni dei livelli degli altri ormoni ipofisari.

Nella maggior parte di questi soggetti è presente una assente o ridotta secrezione ipotalamica dell'ormone GnRH con conseguente iposecrezione delle gonadotropine e ipogonadismo. In alcuni casi può essere presente un deficit secretivo primitivamente a livello ipofisario.

In questi soggetti non si ha un normale sviluppo puberale. La diagnosi differenziale tra ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico e ritardo puberale non è possibile prima dei 18 anni di età. A questa età, infatti, i soggetti con un semplice ritardo puberale andranno incontro ad un normale sviluppo, mentre i pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico manterranno la loro condizione di ipogonadismo secondario. Dal punto di vista endocrino sono presenti bassi livelli di testosterone e gonadotropine.

La somministrazione pulsatile di GnRH esogeno è in grado di indurre un normale sviluppo puberale nei soggetti con ipofisi normale in cui l'ipogonadismo sia secondario ad un deficit di secrezione di GnRH endogeno. Nei soggetti portatori di difetti a livello delle cellule gonadotrope dell'ipofisi il trattamento di elezione è rappresentato invece dalla somministrazione di gonadotroping esogene. Nei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico la somministrazione di GnRH pulsatile, oltre che dal punto di vista terapeutico, è utile anche per la diagnosi differenziale tra difetti ipotalamici e ipofisari. Infatti la somministrazione di GnRH pulsatile indurrà un normale rilascio di gonadotropine solo in quei soggetti in cui il disturbo è rappresentato da una carenza di secrezione di GnRH endogeno ipotalamico. Nessuna risposta si avrà invece nelle forme di patologia ipofisaria.

g) Sindrome di Kallmann. - La sindrome di Kallmann è un ipogonadismo ipogonadotropo associato ad ipoosmia o anosmia, cioè un'insufficiente o assente capacità olfattiva. In questi soggetti è presente una ipotrofia congenita dei bulbi olfettivi posti alla base del cervello, che è causa dei disturbi dell'olfatto. Nella sindrome di Kallmann l'ipogonadismo ipogonadotropo dipende da un'iposecrezione di GnRH a livello ipotalamico. Questi soggetti solitamente presentano azoospermia ed assente sviluppo dei caratteri sessuali secondari. La spermatogenesi e lo sviluppo puberale possono essere indotte per mezzo della somministrazione di GnRH pulsatile odi gonadotropine.

h) Pubertà ritardata. - La pubertà ritardata è un ipogonadismo secondario caratterizzato dalla mancanza di sviluppo sessuale prima dell'età di 18 anni. Mentre nei soggetti con sindrome di Kallmann o ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico la spermatogenesi e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari possono essere ottenuti solo con adeguate terapie, nella pubertà

ritardata si assiste allo sviluppo sessuale spontaneo entro i 18 anni di età. Prima di questa età non è possibile, come già ricordato in precedenza, distinguere fra la pubertà ritardata e l'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico per mezzo di test clinici. Alcuni soggetti presentano una iniziale produzione di gonadotropine e di steroidi gonadici limitati al periodo notturno, come solitamente avviene nei normali processi di sviluppo puberale.

i) Deficit isolato di LH ("Eunuco fertile"). — In questo raro gruppo di pazienti esiste una carenza isolata della secrezione della gonadotropina LH, mentre l'FSH è prodotta normalmente Per questa ragione è spesso presente un ridotto sviluppo sessuale con ginecomastia mentre la spermatogenesi è pressocchè normale. La terapia di questa condizione consiste nella somministrazione di gonadotropine esogene, ed in particolare di hCG.

l) Iperprolartinemia - Le sindromi iperprolattinemiche sono caratterizzate da una eccessiva produzione dell'ormone ipofisario prolattina solitamente causata dalla presenza di un adenoma ipofisario prolattino-secernente La prolattina induce disturbi del la funzione gonadica per la sua azione di interferenza sulla secrezione fisiologica del GnRH e, secondariamente delle gonadotropine e degli steroidi gonadici. E' possibile che la prolattina svolga anche un'azione negativa direttamente a livello gonadico. Le sindromi iperprolattinemiche sono molto più frequenti nella popolazione femminile. Nei soggetti maschili, tuttavia, queste sindromi possono assumere una particolare gravità con adenomi invasivi che richiedono un energico intervento terapeutico. Dal punto di vista endocrino questi soggetti sono caratterizzati dalla presenza di elevate concentrazioni plasmatiche dell'ormone prolattina, frequentemente associate ad insufficienti livelli di testosterone e normali o basse concentrazioni di gonadotropine Dal punto di vista clinico questi pazienti solitamente presentano riduzione della libido o impotenza oligospermia emicrania e disturbi visivi quali emianopsia provocati dalla compressione del tumore ipofisario sul chiasma ottico. In questi soggetti la somministrazione di farmaci che riducono la produzione di prolattina o l'asportazione chirurgica dell'adenoma ipofisario possono produrre una normalizzazione delle concentrazioni di gonadotropine e degli steroidi gonadici. Nel maschio è tuttavia più elevata la percentuale di resistenza alla terapia farmacologica o di recidive dopo l'intervento chirurgico.

3. I difetti dell'azione periferica del testosterone

m) Femminizzazione testicolare - La femminizzazione testicolare o sindrome di Morris è una condizione caratterizzata dall'assenza parziale o completa dei recettori per gli androgeni nel citoplasma cellulare. Nonostante una normale concentrazione di ormoni maschili prodotti dal testicolo, l'assenza dei recettori specifici fasi che in questi soggetti gli androgeni non possano

svolgere la loro azione sui tessuti e gli organi periferici. Di conseguenza le caratteristiche sessuali secondarie di questi pazienti si sviluppano in maniera anomala. Sebbene questi soggetti siano geneticamente di sesso maschile e producano un'elevata quantità di androgeni, l'assenza completa dei recettori induce lo sviluppo di un fenotipo femminile e di buona parte dei caratteri sessuali secondari femminili. Nella femminizzazione testicolare vi è lo sviluppo della vagina nei suoi due terzi prossimali ed un aspetto dei genitali esterni di tipo femminile senza sviluppo dell'utero e del terzo distale della vagina (vagina a fondo cieco). Assente è lo sviluppo del pelo corporeo, anche in zone non specificamente dipendenti dall'azione degli steroidi gonadici, quali il cavo ascellare, I testicoli sono localizzati nell'addome o nel canale inguinale.

Nelle forme incomplete è presente pseudoermafroditismo con ambiguità dei genitali esterni più o meno marcata a seconda della gravità dell'alterazione recettoriale. Le concentrazioni di testosterone plasmatico sono di tipo maschile e le gonadotropine sono elevate a causa del difetto recettoriale che impedisce agli androgeni di svolgere il normale ruolo di "feed-back" negativo a livello ipotalamo-ipofisario Sebbene l'incidenza di questo disturbo sia abbastanza rara, la femminizzazione testicolare ci permette di comprendere meglio il ruolo degli androgeni nello sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie nell'uomo.

n) Sindrome di Reifenstein. - I soggetti affetti da sindrome di Reifenstein solitamente presentano ipospadia, criprorchidismo, ipogonadismo, ginecomastia, scarsi segni di virilizzazione, oligoastenospermia. A differenza della femminizzazione testicolare in cui è presente un'alterazione qualitativa più o meno severa dei recettori androgenici, nella sindronie di Reifenstein il difetto recettoriale è solo di natura quantitativa. Istologicamente i testicoli mostrano fibrosi o ialinizzazione dei tubuli seminiferi con gravi alterazioni della spermatogenesi. Le concentrazioni plasmatiche ditestosterone sono normali o elevate, l'LH è alto, mentre i livelli di FSH sono variabili ma solitamente alti. A differenza della femminizzazioiie testicolare la somministrazione di androgeni esogeni può indurre un aumento della virilizzazione nella sindrome di Reifenstein.

CAPITOLO VI

NOTE DI TERAPIA DELLE DISFUNZIONI ENDOCRINE TESTICOLARI

La terapia delle disfunzioì~i endocrine testicolari è legata innanzitutto ad una diagnosi appropriata del disturbo specifico del paziente oggetto di studio. In seconda istanza ènecessario determinare quali siano le esigenze del paziente, cioè scsi desideri una terapia di ripristino della fertilità oppure se lo scopo del trattamento sia la correzione di disturbi della potenza sessuale o la progressione a stadi più avanzati dello sviluppo puberale. Tra i vari farmaci che possono essere utilizzati per il trattamento delle disfunzioni endocrine del testicolo i più importanti sono gli androgeni, gli antiestrogeni le gonadotropine, il GoRI-I, la brornocriptina

Uno schema del livello d'azione di alcuni di questi composti è illustrato nella fig. 7.

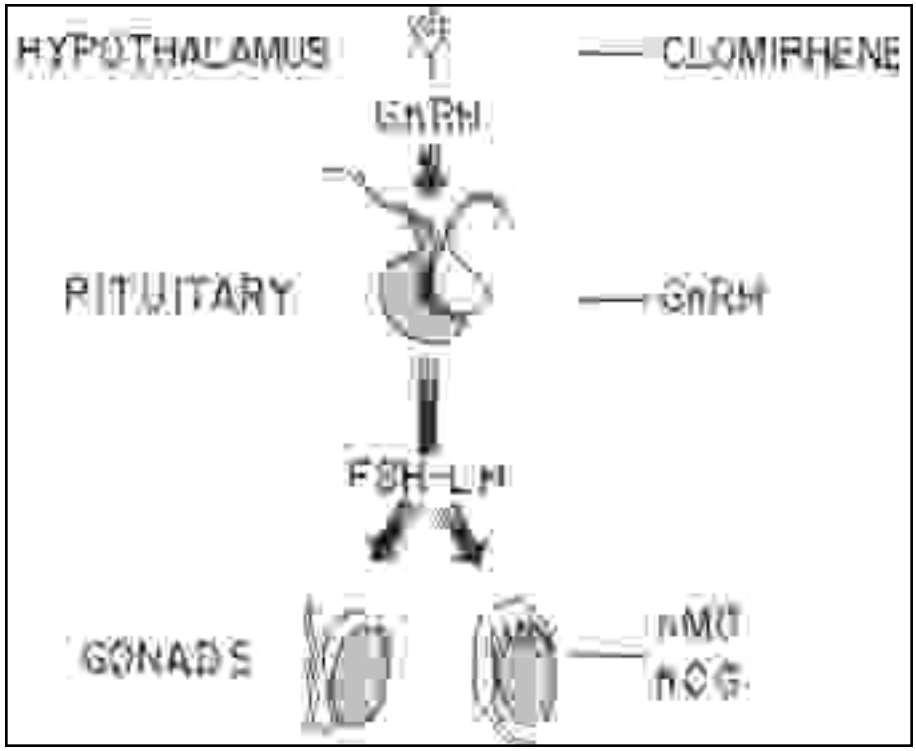


Figura 7. Schema dell'azione di diversi farmaci sull'asse endocrino riproduttivo ipotalamo-ipofisi gonadi.

a) ANDROGENI - Vari steroidi androgenici sono disponibili per il trattamento degli ipogonadismi. Questi composti sono particolarmente utili quando si vogliono correggere solo i sintomi dipendenti dall'ipogonadismo (impotenza, iposviluppo dei caratteri sessuali) senza stimolare la funzione testicolare. Queste sostanze possono essere assunte ad intervalli abbastanza ravvicinati (ogni giorno o settimanalmcntte) oppure è possibile somministrare dei composti deposito da ripetere ad intervallio di circa 3 settimane. La via di somministrazione può essere orale o parenterale. Questi farmaci, la loro posologia, il nome commerciale e la formulazione sono riassunti nelle Tabelle 8 e 9.

FARMACI ANDROGENI - VIA ORALE			
Composto	**Posol. suggerita**	**Nome commerciale**	**Formulazione**
Fluoxymesterone	5-10 mg / die (dose mantenimento)	Oralsterone, Halotestin	2 mg, 5 mg
Metiltestosterone	20-40 mg / die (dose mantenimento)	Testovis compresse	10 mg
Mesterolone	50-100 mg / die	Proviron	50 mg
Testosterone undecanoato	120-160 mg / die (per 2-3 sett.) 40-120 mg / die (dose mantenimento)	Andriol	40 mg

Tabella 8. Farmaci androgeni da somministrare per via orale.

FARMACI ANDROGENI - VIA PARENTERALE			
Composto	**Posol. suggerita**	**Nome commerciale**	**Formulazione**
Testosterone cristallino	250-500 mg / die	Hydrotest	250 mg, 500 mg
Testosterone propionato	50 mg 3 volte alla settimana	Testoviron Testovis fiale (soluzione lipidica)	10 mg, 25 mg 50 mg, 100 mg
Testosterone esaidrobenzoato	50 mg ogni 3-4 settimane	Tevit	50 mg
Testosterone cipionato	50 mg ogni 3-4 settimane	Testosterone depositum	50 mg
Testosterone enantato	100-250mg ogni 3-4 settimane	Testo Enant, Testoviron depot (contiene anche T. Propionato)	50 mg, 100 mg, 250 mg

Tabella 9. Farmaci androgeni da somministrare per via parenterale.

Sebbene la somministrazione di androgeni sia efficace e di azione rapida, queste sostanze possono tuttavia provocare effetti collaterali. Discrete dosi di androgeni possono infatti peggiorare una condizione esistente di iperplasia della prostata ed accelerare il decorso clinico del carcinoma prostatico. Sono stati riportati anche effetti negativi degli androgeni esogeni sul fegato, con lo sviluppo di adenomi epatici e fenomeni di colestasi. La somministrazione di questi composti deve essere monitorizzata con particolare attenzione nei pazienti anziani per diagnosticare prontamente l'eventuale comparsa di complicazioni ed effetti collaterali.

b) CLOMIFENE CITRATO ED ALTRI ANTIESTROGENI - Il clomifene citrato (Clomid) ed il tamoxifene (Nolvadex) agiscono aumentando la secrezione endogena di GnRH e quindi inducendo indirettamente un aumento della secrezione endogena di gonadotropine ed in particolare di LH. Questo meccanismo d'azione è stato sfruttato sopratutto nella stimolazione dell'asse riproduttivo in donne con disturbi dell'ovulazione. Tuttavia, anche nell'uomo la somministrazione di clomifene a dosi di *25-50* mg al giorno e di tamoxifene a dosi di 10-20 mg al dì, sono in grado di aumentare le concentrazioni di gonadotropine endogene e quindi di produrre una stimolazione indiretta della funzione gonadica Questi farmaci sono spesso utilizzati nelle oligoastenospermie e permettono di aumentare il numero degli spermatozoi nel liquido seminale, anche se effetti positivi sulla motilità sono dubbi o assenti. Il clomifene citrato viene somministrato nell'uomo a dosi giornaliere di *25-50* mg. per periodi consecutivi di 3 mesi o più per ottenere un miglioramento della spermatogenesi. Così come nella donna, anche nell'uomo sono stati riportati effetti collaterali legati alla somministrazione di clomifene, quali vampate di calore, scotomi e altri disturbi del visus. Tuttavia, questi disturbi sono solitamente presenti con dosi elevate e raramente a dosaggi sino a 50 mg di clomifene in un giorno.

c) GONADOTROPINE - Vari composti a base di gonadotropine vengono somministrati nella donna per l'induzione dell'ovulazione, nell'uomo per l'induzione della pubertà e della spermatogenesi Questi preparati contengono solo hCG (human Corionic Gonadotropin) oppure gonadotropine postmenopausali LH ed FSH o solo FSH purificato. Queste sostanze agiscono direttamente a livello gonadico (vedi Fig. 7) e stimolano i due compartimenti principali del testicolo: l'hCG e l'LH agiscono sulle cellule di Leydig e inducono la produzione di androgeni; l'FSH stimola le cellule di Sertoli ed indirettamente le cellule della linea spermatogenetica. Un effetto ulteriore della somministrazione di hCG consiste nell'aumento delle concentrazioni intratesticolari di testosterone che agiscono in sinergismo con l'FSH sulle cellule della linea spermatogenetica all'interno del tubulo seminifero. Mentre nella donna la somministrazione di gonadotropine menopausali (hMG o FSH puro), soprattutto se in alte dosi, deve essere monitorizzata con estrema

attenzione per evitare lo sviluppo eccessivo dei follicoli ovarici e sindromi da iperstimolazione, nell'uomo non sono stati riportati effetti collaterali negativi derivanti dalla somministrazione di hMG anche ad alte dosi. La stimolazione soprafisiologica delle cellule di Leydig da parte dell'hCG esogeno induce la produzione di una quantità elevata di androgeni e specifici blocchi enzimatici che possono dare origine ad una eccessiva sintesi di estrogeni.

La somministrazione di hCG in dosi elevate può quindi provocare la comparsa di ginecomastia. Inoltre la somministrazione di hCG in dosi eccessive o troppo ravvicinate nel tempo induce una desensibilizzazione delle cellule di Leydig, con conseguente diminuzione della capacità di produzione di testosterone. La somministrazione di hCG non deve quindi essere nè troppo ravvicinata nè eccessiva per evitare questi effetti negativi.

Il trattamento con hCG negli ipogonadismi ipogonadotropi induce una secrezione di testosterone che in breve tempo può raggiungere i livelli riscontrati in soggetti adulti normali. Solitamente l'hCG da solo non è in grado di indurre la spermatogenesi, ma è necessario associare a questo farmaco FSH purificato o hMG. Tuttavia, una volta attivati i processi della spermatogenesi l'hCG da solo o, in alcuni casi gli androgeni, possono mantenere la funzione delle cellule della linea geminale.

Ciascuna fiala di hMG (Pergonal) o FSH purificato (Metrodin) contiene *75* unità di FSH, mentre l'hMG contiene anche 75 unità di LH. Le fiale di hCG (Profasi) contengono da 500 a 5.000 unità di hCG. Questi preparati vengono somministrati per via intramuscolare. Solitamente le dosi di hMG/FSH purificato variano da 3 a 7 fiale settimanali (ogni 1-3 giorni). Per quanto riguarda l'hCG, questo viene somministrato a dosi di 500-2000 unità ogni 2-3 giorni o 5000 unità settimanalmente. Una risposta dal punto di vista spermatogenetico in genere, si ottiene nel giro di pochi mesi. Purtroppo, non sempre questi farmaci sono efficaci, forse a causa della modalità non fisiologica di somministrazione. Infatti bisogna ricordare che le concentrazioni di LH variano rapidamente nel corso di poche ore (secrezione pulsatile), mentre l'hCG e l'hMG vengono somministrate a dosi elevate ogni 1-7 giorni.

d) GnRH. - Il GnRH è l'ormone endogeno che stimola la produzione di gonadotropine e quindi indirettamente la steroidogenesi e la spermatogenesi. Come indicato precedentemente, nella maggior parte dei soggetti di sesso maschile o femminile affetti da ipogonadismo ipogonadotropo il deficit ormonale di base è rappresentato da una ipoincrezione di questo ormone ipotalamico. E chiaro quindi che la somministrazione di GnRH esogeno è il metodo più fisiologico per trattare questa patologia endocrina. Il maggiore problema delle terapie con GnRH è legato al fatto che questo ormone deve essere somministrato in maniera pulsatile, intermittente, per poter ottenere una adeguata stimolazione dell'ipofisi e delle gonadi. E' quindi necessaria la utilizzazione di pompe automatiche, che per mezzo di un'infusione ritmica di GnRH possono riprodurre fedelmente il partern spontaneo di secrezione gonadotropinica dei soggetti normali. A differenza della donna in cui i cicli

di induzione dell'ovulazione sono solitamente limitati ad uno o pochi mesi, nell'uomo il trattamento con GnRH deve essere eseguito per molti mesi o anni per ottenere una adeguata maturazione puberale. I problemi pratici di questa terapia sono quindi superiori nel maschio rispetto alla femmina. Se, tuttavia, si riescono a superare queste difficoltà, è indubbbio che la somministrazione di GnRH pulsatile riesce ad indurre uno sviluppo puberale ed una spermatogenesi in maniera più efficace e più fisiologica rispetto alla somministrazione di gonadotropine esogene. Il GnRH pulsatile è quindi il trattamento di scelta per pazienti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo legato alla carenza di GnRH endogeno che riescano ad adattarsi con facilità a questo approccio terapeutico. Infine, mentre nella donna sono state riconosciute e descritte numerose condizioni in cui le alterazioni del ciclo mestruale sono legate a disturbi della produzione di GnRH endogeno, nell'uomo l'incidenza degli ipogonadismi ipogonadotropi è molto bassa e quindi il numero di pazienti che richiedono questo trattamento è abbastanza modesto. E' tuttavia da ricordare come negli ultimi anni siano state riconosciute un gruppo di oligoastenospermie idiopatiche caratterizzate da livelli moderatamente elevati di FSH che rispondono positivamente alla somministrazione di GnRH pulsatile. In questi soggetti l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di FSH, che solitamente è un sintomo estremamente infausto per la funzione gonadica, potrebbe dipendere da un disturbo della neuroregolazione della secrezione di GnRH e di gonadotropine od alla carenza di fattori testicolari (inibina?) che verrebbero stimolati dalla soniministrazione del GnRH esogeno. Pochi pazienti in letteratura mondiale sono stati trattati con questa metodica, e sarà necessario espandere questi studi ulteriormente per poter trarre conclusioni definitive sulla efficacia e l'utilità di questa terapia.

Il GnRH pulsatile viene somministrato ogni 90-120 minuti a dosi di 5-20 μg per ogni pulsazione. La somministrazione per via endovenosa è più efficace, ma, considerando il periodo di cura molto prolungato, nei pazienti di sesso maschile solitamente viene scelta la via sottocutanea.

e) LA BROMOCRIPTINA - La bromocriptina è una farmaco dopaminoagonista utilizzato nel trattamento delle iperprolattinemie. Come ricordato in precedenza, alti livelli di prolattina inducono una condizione di ipogonadismo secondario. La iperprolattinemia e gli adenomi prolattino-secernenti sono più rari nel maschio che nella femmina, ma possono risultare più difficili da controllare farmacologicamente. La somministrazione di bromocriptina induce solitamente un pronto calo dei livelli di prolattina, una diminuzione del volume dell'adenoma ipofisario e la remissione della sintomatologia (ipogonadismo e impotenza, sintomi visivi). La bromocriptina (Parlodel) è disponibile in compresse da 2,5 mg e viene assunta a dosi di 5-10 mg al di. Talora dosi superiori sono necessarie per ottenere un risultato terapeutico. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da vertigine, ipotensione, scotomi, nausea.

CAPITOLO VII

APPROCCIO DIAGNOSTICO PRATICO AI DISTURBI DELLA FUNZIONE GONADICA MASCHILE

In questo capitolo verranno riassunti e schematizzati gli esami ed i test diagnostici necessari per valutare i pazienti che giungono ad un ambulatorio andrologico od endocrinologico con disturbi della secrezione ormonale del testicolo o con problemi di sterilità.

CAUSE DI INFERTILITA' MASCHILE	
— anomalie anatomiche congenite e acquisite	
— varicocele	
— infezioni urogenitali	— ipogonadismi ipergonadotropi
— cause immulogiche	— ipogonadismi ipogonadotropi

Tabella 10. Cause di infertilità maschile.

Il primo passo è sempre rappresentato da un'attenta valutazione andrologica, che comprende una dettagliata anamnesi ed esame obiettivo.

VALUTAZIONE ANDROLOGICA	
— anamnesi	— LH, FSH, T, PRL
— esame obiettivo	— post-coital test
— spermiogrammi	

Tabella 11. Valutazione clinica andrologica di base.

ANAMNESI ANDROLOGICA

— sviluppo puberale
— criptorchidismo
— parotite epidemica
— torsioni / traumi testicolari
— apparato respiratorio
— ernia inguinale
— infezioni urogenitali
— chirurgia urogenitale
— disturbi sessuali
— frequenza di rapporti sessuali
— indagini / terapie
— anamnesi ginecologica della partner

ANAMNESI FAMILIARE

— ipogonadismi
— sterilità

ANAMNESI SOCIALE

— lavoro
— esposizione sostanze chimiche
— esposizione radiazioni
— esposizione calore
— stress
— fumo
— alcool
— farmaci

Tabella 12. Punti salienti dell'anamnesi andrologica.

ESAME OBIETTIVO ANDROLOGICO

generale
— altezza / peso / span
— virilizzazione
— ginecomastia

genitale
— volume, conformazione e sede testicolare
— epididimo
— vas deferens
— varicocele
— pene
— volume e consistenza prostata e vescicole seminali
— linfonodi inguinali

Tabella 13. L'esame obiettivo andrologico.

Sebbene siano disponibili molti esami anche sofisticati, il primo approccio con questi pazienti deve essere finalizzato alla identificazione del livello del disturbo dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo. In pratica è necessario distinguere tra soggetti affetti da ipogonadismo primitivo e secondario. Infatti, mentre negli ipogonadismi secondari è possibile ristabilire integralmente la funzione testicolare con cure efficaci anche per il ripristino della capacità riproduttiva (gonadotropine, GnRH), negli ipogonadismi primitivi la terapia può essere rivolta solo a correggere un'eventuale sintomatologia (impotenza, mancato sviluppo) con la somministrazione di androgeni esogeni. Come indicato nella tab. 14, gli esami di prima istanza nella valutazione del soggetto con disturbi andrologici sono rappresentati da alcune determinazioni ormonali (misurazione delle concentrazioni plasmatiche di LH, FSH, T, PRL) e lo spermiogramma.

a. Esami di prima istanza
— spermiogramma
— dosaggio ormonale di LH, FSH, testosterone, prolattina

b.Ulteriori esami più sofisticati
— cariotipo
— work-up ipofisario (test al TRH, test all'insulina, test all'ACTH, test al GnRH, valutazione della secrezione pulsatile delle gonadotropine)
— biopsia testicolare
— TAC (tomografia assiale computerizzata)
— stratigrafia della sella turcica
— campi visivi

c. Valutazione femminile
— temperatura basale
— isterosalpingografia
— laparoscopia

Tabella 14. Esami per lo studio della capacità riproduttiva della coppia.

SPERMIOGRAMMA

— durata astinenza
— terapie
— volume / pH / viscosità
— conta (milioni / ml)
— motilità (a 30' e 2h)
  a. % rapidamente progressivi
  b. % debolmente progressivi
  c. % "in situ"
  d. % immobili
— test di vitalità
— morfologia
— leucociti / eritrociti / cellule immature
— fruttosio
— agglutinazione / MAR / test

Tabella 15. Parametri essenziali da valutare nello spermiogramma.

L'esame del liquido seminale dovrebbe venire eseguito in almeno 3 occasioni distanziate fra loro da un periodo di tempo di 15-20 giorni. La valutazione delle concentrazioni delle gonadotropine (sopratutto FSH) e degli steroidi gonadici permette di porre la diagnosi tra ipogonadismo primitivo o secondario.

Vediamo ora di inquadrare dal punto di vista diagnostico e prognostico alcuni dei quadri ormonali più frequentemente incontrati in soggetti maschili affetti da disturbi della fertilità.

LH ↑, FSH ↑, PRL →, T →↓

Nell'ipogonadismo primitivo il deficit riproduttivo ed ormonale è dipendente da un disturbo a livello testicolare, mentre è intatta la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi. In questi soggetti, a livelli bassi o normali di testosterone si associano concentrazioni molto elevate di gonadotropine ed in particolare di FSH. Nell'ipogonadismo primitivo ulteriori esami permettono di identificare disturbi specifici quali alterazioni cromosomiche (ad esempio la sindrome di Klinefelter) e altri disturbi congeniti (sindrome di Sertoli cell only) o acquisiti (orchiti). Ai fini diagnostici può essere indicato eseguire una biopsia testicolare per valutare l'eventuale presenza di Sertoli cell only syndrome e di un cariotipo per l'identificazione di soggetti affetti di sindrome di Klinefelter o altri disturbi cromosomici. A questo riguardo, è sempre importante richiedere al laboratorio che eseguirà la mappa cromosomica di studiare un numero di cellule abbastanza elevato (non meno di 30-40) per poter identificare i casi di mosaicism o.

LH ↓, FSH ↓, PRL →, T ↓

La presenza di gonadotropine basse e steroidi gonadici e prolattina normale orienta la diagnosi verso un problema di ipogonadismo secondario, cioè dipendente da un'insufficiente stimolazione da parte dell'ipotalamo e/o dell'ipofisi sulla gonade. L'identificazione di questa patologia è estremamente importante in quanto questi pazienti hanno le migliori probabilità di rispondere ad una terapia sostitutiva con gonadotropine o GnRH. In questi pazienti è solitamente assente o solo parziale la comparsa di segni di sviluppo puberale spontaneo. Ulteriori tests consigliabili in questi soggetti comprendono quello dell'olfatto per identificare la presenza di anosmia (tipica della sindrome di Kallmann) un test al GnRH con il quale si può diagnosticare un eventuale ritardo puberale in via di risoluzione e un work-up ipofisario con test all'insulina, al TRH e all'ACTH per l'identificazione di difetti associati della secrezioìle di altri ormoni ipofisari.

LH ↓→, FSH ↓→, PRL ↑, T ↓→

Quando ad una ridotta concentrazione di testosterone plasmatico si associano livelli bassi o normali di gonadotropine ed un'elevazione significativa delle concentrazioni di prolattina la diagnosi volge verso l'ipogonadismo secondario a iperprolattinemia. Questa condizione, relativamente rara nel maschio e più comune nella donna, è solitamente associata alla presenza di un adenoma ipofisario prolattino-secemnente. Questi tumori, sebbene non pre-

sentino le caratteristiche dei tumori maligni (invasività e metastatizzazione) possono espandersi notevolmente e comprimere le strutture nervose circostanti. Pcr questa ragione possono essere presenti disturbi visivi quali emianopsia bitemporale legata al caratteristico decorso dei nervi ottici al livello del chiasma. In questi soggetti è indicata la misurazione dei campi visivi per valutare l'eventuale compromissione del nervo ottico, una stratigrafia della sella turcica e/o una tomografia assiale computerizzata per caratterizzare le dimensioni e l'espansività del tumore. Se la presenza del tumore ipofisario viene confermata da questi studi è naturalmente necessario instaurare urgentemente una terapia medica (bromocriptina) o chirurgica (asportazione del tumore ipofisario). Anche nell'uomo questi tumori solitamente rispondono in maniera discreta al trattamento farmacologico o chirurgico ed è possibile il ripristino della normale funzione gonadica e riproduttiva.

LH →, FSH →, PRL →,T →

Infine, bisogna ricordare che molti dei pazienti di un ambulatorio andrologico con problemi di oligo-astenospermia non presentano disturbi grossolani delle concentrazioni ormonali. Uniche alterazioni presenti in questi soggetti sono riduzioni più o meno marcate della conta e/o della motilità degli spermatozoi. In questi pazienti è naturalmente indispensabile una attenta valutazione andrologica per escludere la presenza di disturbi non primitivamente ormonali che possono indurre oligoastenospermia. I disturbi più frequentemente causa di alterazioni della conta e sopratutto della motilità degli spermatozoi sono il varicocele, la flogosi delle vie genitali (in particolare dell'epididimo, delle vescicole seminali o della prostata), il criptorchidismo e la parotite epidemica in età postpuberale. Solitamente, tuttavia, il criptorchidismo non corretto precocemente e la parotite epidemica sono associati ad alterazioni ormonali tipiche dell'ipogonadismo primitivo. Dopo l'esclusione di eventuali cause specifiche di ipospermatogenesi in numerosi pazienti si deve porre diagnosi di oligoastenospermia su base idiopatica. Per questa condizione non esiste un iter diagnostico e terapeutico standardizzato trattandosi di una diagnosi di esclusione, non basata su uno specifico riconoscimento del meccanismo eziopatogenetico della disfunzione. In questi soggetti può essere indicata l'esecuzione di una biopsia testicolare per caratterizzare meglio il livello e l'estensione dei disturbi della spermatogenesi.

Infine, in un ristretto numero di pazienti la presenza di gravi alterazioni della spermatogenesi, solitamente azoospermia, è legata ad una alterazione anatomica del decorso delle vie che trasportano il seme dal testicolo all'uretra. In questi soggettivi può essere una atresia parziale o completa dei deferenti con possibile associazione di agenesia delle vescicole seminali. L'azoospermia è quindi su base meccanica, cioè non dipendente da una disfunzione testicolare. E' quindi indicata l'esecuzione di una deferento-vescicolografia per confermare il sospetto di agenesia parziale o totale dei deferenti e per la scelta dell'eventuale intervento chirurgico correttivo di queste alterazioni morfologiche.

BIBLIOGRAFIA

1) Treatment of Male inferiility. Bain J., Schill WB., Schwarzstein L. (Eds). Springer-Verlag, Heidelberg. 1982.

2) Infertility in the Male. Lipshultz LI., Howards SS. (Eds.) Churchill Livingstone New York, 1983.

3) Male Reproductive Dysfunction. Santen RJ., Swerdloff RS (Eds.). Marcel Dekker. New York. 1986.

4) Bremner WJ., Matsumoto AM.. Sussman AM., Paulsen CA. Follicle-stimulating hormone aod humacn spermatogenesis, Journal of Clinical Investigation 68; 1044-1052, 1981.

5> Conn PM., Marian J., McMillian M. Stern .. Rogers D., Hamby M., Penna A.. Grant E. Gonadotropin Releasing Hormone action in the pituitary: A three step mechanism. Endocrine Reviews 2:174-185, 1981.

6) Crowley WF., Filicori M., Spratt DI., Santoroi NF. The physiology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) secretion in men and women. Recent Progress in Hormone Research 41:473-53l, 1985.

7) Knobil E. The neuroendocrine control of the mestrual cycle. Recent Progress in Hormone Research 36:53-88, 1980.

8> Lincoln GA., Sbort RV. Seasonal breeding: nature's contraceptive. Recent Progress in Hormone Research 36:1-52, 1982.

9> Matsumoto AM., Karpas AE., Paulsen CA., Bremner WJ. Reinitiation of sperm production in gonadotropin-suppressed normal men by administration of follicle-stimulating hormone.Journal of Clinical Investigation 72:1005-1015. 1983.

10) Matsumoto AM., Paulsen CA., Bremner WJ. Stimulation of sperm production by human luteinizing hormone in gonadotropin-suppressed normal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 59:882-887. 1984.

11)Matsumoto AM., Karpas AE.. Bremner WJ. Chronic human chorionic gonadotropin administration in normal men: Evidence that follicle-stimolating hormone is necessary for the maintenance of qualitatively normal spermatogenesis in man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 62:1184-1192, 1986.

12)Santoro N., Filicori M., Crowley WF. Hypogonadotropic disorders in neb and women: diagnosid and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. Endocrine Reviews 7:11-23, 1986.

13)Wetizman ED. Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. Annual Review of Medicine 27:225-243, 1976.

INDICE

Editoriale
Introduzione
1. Cenni di Anatomia funzionale
2. Regolazione ipotalamo-ipofisaria della funzione gonadica
3. Secrezione endocrina del testicolo
4. La cellula di Sertoli, la spermatogenesi
5. Gli ipogonadismi
6. Note di terapia delle disfunzioni testicolari
7. Approccio diagnostico pratico ai disturbi della funzione gonadica maschile
Bibliografia
Indice
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio”

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83**
2. **Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83**
3. **Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84**
5. **Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.**
7. **Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1).* Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.**
15. **Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.**
17. **Nuti R.: *Fisiologia della Vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-me - nopausale.* Febbraio '86.**
18. **Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.**
19. **Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.**
21. **Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.* Novembre '86.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 4, numero 22

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Novembre 1986
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano