

Prevenzione, diagnosi e cura  
delle patologie andrologiche  
dall'età pediatrica al giovane adulto





Quaderni  
del Ministero  
della Salute



*Ministero della Salute*

Ministro della Salute: **Beatrice Lorenzin**

Direttore Editoriale: **Gaetana Ferri**

Direttore Responsabile: **Paolo Casolari**

#### **Comitato di Direzione**

**Silvio Borrello** (Direttore Generale Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica); **Giuseppe Celotto** (Direttore Generale del Personale, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Luciano Fassari** (Capo Ufficio Stampa); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale della Comunicazione e dei Rapporti Europei e Internazionali); **Ranieri Guerra** (Direttore generale della Prevenzione Sanitaria); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità); **Romano Marabelli** (Segretario Generale); **Marcella Marletta** (Direttore Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale della Sicurezza degli Alimenti e della Nutrizione); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Andrea Urbani** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale della Vigilanza sugli Enti e della Sicurezza delle Cure)

Quaderni del Ministero della Salute © 2017

Testata di proprietà del Ministero della salute

A cura della Direzione Generale della Comunicazione e dei Rapporti Europei e Internazionali, Lungotevere Ripa 1, 00153 Roma  
Registrato dal Tribunale di Roma, Sezione per la stampa e l'informazione, al n° 82/2010 del Registro della Stampa, Decreto del 16.03.2010, Direttore responsabile Dott. Paolo Casolari (DM del 12.2.2010)

ISSN: 2038-5293

Chiuso e pubblicato on line sul portale del Ministero [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) e sul sito [www.quadernidellasalute.it](http://www.quadernidellasalute.it) nel mese di maggio 2017

Editing e grafica: NanoShare srl

Riproduzione e stampa: Centro stampa del Ministero della salute

Pubblicazione fuori commercio; tutti i diritti sono riservati compresi quelli di traduzione in altre lingue; nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, comprese fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione informazioni, senza il permesso scritto dell'Editore

**PANEL SCIENTIFICO**

***Coordinatori***

**Ranieri Guerra**, direttore generale della Prevenzione del Ministero della salute,  
**Andrea Lenzi**, professore ordinario di Endocrinologia Università degli Studi di Roma La Sapienza e presidente della Società Italiana di Endocrinologia - SIE  
**Giuseppe Saggese**, professore ordinario di Pediatria dell'Università degli Studi di Pisa  
**Carlo Foresta**, professore ordinario di Endocrinologia dell'Università degli Studi di Padova

***Hanno collaborato:***

**Alberto Ferlin**, presidente della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità SIAMS;  
**Emmanuele Angelo Jannini**, past president SIAMS;  
**Alberto Villani**, presidente della Società Italiana di Pediatria SIP;  
**Giovanni Corsello**, past president SIP;  
**Daniele Gianfrilli**, ricercatore in Endocrinologia - Università degli Studi La Sapienza di Roma;  
**Gianluigi Laccetta**, pediatra - Università degli Studi di Pisa





Prevenzione, diagnosi e cura  
delle patologie andrologiche  
dall'età pediatrica al giovane adulto.

## Indice

---

Prefazione	pag. VII
Introduzione	pag. IX
Stato dell'arte e prospettive	pag. XI
Difetti di discesa e posizione del testicolo	pag. 1
Varicocele, idrocele e tumefazioni scrotali	pag. 11
Sindrome di Klinefelter	pag. 23
Sovrappeso e obesità	pag. 33
Ipogonadismo maschile	pag. 39
Malformazioni congenite del pene, micropene e fimosi	pag. 53
Infezioni sessualmente trasmissibili, comportamenti a rischio e abuso di sostanze (fumo, alcol, droghe)	pag. 67
Disfunzioni sessuali e disforia di genere	pag. 83
Time-table: Prevenzione andrologica	pag. 89
Bibliografia	pag. 101
Dizionario andrologico	pag. 113





## Prefazione

**N**egli ultimi anni, in Italia, la diagnosi precoce in ambito andrologico si è molto ridotta. Ciò è accaduto, in particolare, dopo la scomparsa della “visita di leva” che, di fatto, ha eliminato l’unica forma di screening su vasta scala delle maggiori patologie andrologiche della popolazione giovanile.

I dati ci dicono che oggi, tra i giovani maschi italiani, meno del 5% si sottopone ad una visita andrologica prima dei venti anni. Diversamente, le ragazze della stessa età eseguono controlli ginecologici con adesione anche dieci volte superiore. Siamo, insomma, di fronte ad una oggettiva “discriminazione di genere” sulla prevenzione. Ciò comporta un aumento di malattie andrologiche non diagnosticate che rimangono tali fino all’età adulta, quando diventano incurabili o la cui cura diventa complessa per il paziente e costosa per il SSN. Queste malattie sarebbero facili da prevenire e da curare se venissero diagnosticate precocemente.

Parliamo di vere patologie sociali: i numeri ci dicono che un uomo su tre, in età adulta, è affetto da un disturbo di natura andrologica (in particolare riduzione della fertilità e disturbi della sfera sessuale). Molte di queste malattie derivano da patologie che sono presenti già in età pediatrica ed adolescenziale (criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, anomalie congenite del tratto genito-urinario e malattie sessualmente trasmesse).

Dal punto di vista della politica di prevenzione è, quindi, fondamentale considerare che la gran parte delle patologie che maggiormente spingono l’uomo adulto a rivolgersi all’andrologo ha origine proprio in giovane età. Questo accade a causa dell’estrema suscettibilità della gonade maschile agli insulti esterni e allo sviluppo di patologie, già a partire dall’epoca gestazionale e durante tutte le fasi di crescita: dall’infanzia, passando per lo sviluppo puberale.

Da queste premesse risulta evidente l’urgenza della presente monografia “Prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche dall’età pediatrica al giovane adulto” che delinea i percorsi diagnostici terapeutici ed assistenziali per l’identificazione precoce delle patologie, la loro cura nell’età corretta e, soprattutto, per la transizione dall’età pediatrica all’età adulta.

Occorre, infatti, promuovere la consapevolezza dei genitori e dei loro figli: sottoporsi a visite di controllo andrologiche periodiche, secondo le giuste tempistiche, è fondamentale non solo per identificare precocemente eventuali problemi, ma anche



*per mantenere l'apparato sessuale e riproduttivo in salute grazie a informazioni complete che possono derivare solo dal medico, evitando altresì che genitori e giovani, anche qui, siano coinvolti dai "falsi miti" che circolano nel passa-parola o sulla rete web.*

*In quest'ottica, per salvaguardare la salute riproduttiva e sessuale dei giovani uomini, assume un ruolo fondamentale la collaborazione tra il pediatra di libera scelta, il medico di medicina generale, i medici dei consultori e gli andrologi dell'adulto, unitamente alla creazione di reti territoriali integrate tra queste discipline. Ciò è particolarmente vero soprattutto in una finestra di vita estremamente vulnerabile, che si verifica in genere tra i 14-18 anni circa, caratterizzata dalla transizione verso la vita adulta e la maturità dal punto di vista riproduttivo e sessuale. In questo periodo il giovane adolescente effettua il passaggio dal pediatra al medico di medicina generale e la mancanza, a volte, di un reale ed adeguato percorso condiviso tra i professionisti dell'assistenza di base, può compromettere quella "continuità assistenziale e presa in carico" che permette di non perdere informazioni indispensabili per la prosecuzione della cura, spesso indispensabile per le patologie dell'apparato genitale.*

*Tutto questo si realizza anche attraverso una sistematica informazione ed educazione della popolazione, nonché mediante un'approfondita formazione degli operatori sanitari che agiscono sul territorio nazionale. In questo senso le campagne e gli interventi di prevenzione primaria messi in atto dal Ministero sono mirati ad educare ed informare i giovani e le famiglie sui rischi per la salute derivanti da abitudini di vita scorrette (fumo, alcol, droghe, sedentarietà, rapporti sessuali a rischio), sulle azioni utili alla prevenzione delle principali patologie andrologiche (ad esempio per la diagnosi precoce del tumore testicolare) e sull'importanza, anche nel maschio, della vaccinazione anti-HPV, la cui estensione recente, nel piano nazionale vaccini, anche ai giovani maschi, costituisce un'ulteriore opportunità per il rafforzamento del percorso integrato descritto.*

*Il presente Quaderno, quindi, si propone di promuovere, mediante l'analisi di tutti gli elementi descritti, la salute andrologica delle generazioni future, essenziale non solo per il benessere del singolo individuo, ma anche delle coppie di domani e della loro salute sessuale e riproduttiva e della salute della società, con una importante riduzione di costi sanitari di cura, ma soprattutto con una maggiore consapevolezza del proprio corpo dei cittadini di domani.*

**Beatrice Lorenzin**  
Ministro della salute

## Introduzione

L'androgologia è quella branca della medicina che si occupa del maschio e del suo apparato riproduttivo sotto l'aspetto genitale, ormonale, riproduttivo, sessuale e psicologico dall'età pediatrica fino all'età adulta. Sottoporsi a visite di controllo andrologiche periodiche è fondamentale non solo per rivelare eventuali problemi ma anche, attraverso consigli e informazioni complete, per mantenere l'apparato sessuale e riproduttivo in salute.

È stato stimato che circa un italiano su tre risulta affetto da patologie di natura andrologica, con percentuali variabili in rapporto all'età: il 27% dei soggetti di sesso maschile in età pediatrica presenta problematiche riproduttive e/o sessuali, soprattutto criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, anomalie congenite del tratto genito-urinario e malattie sessualmente trasmesse; in età adulta il 40% degli uomini risulta affetto da patologie andrologiche, in particolare infertilità e problematiche sessuali.

Molte delle patologie andrologiche che si manifestano in età adulta hanno origine prima dei 18 anni e talvolta addirittura durante la gestazione. La gonade maschile infatti è estremamente suscettibile agli insulti esterni già in epoca gestazionale

e anche dopo la nascita, fino alla pubertà. Fondamentale è dunque la valutazione andrologica già durante l'infanzia per evidenziare anomalie negli organi genitali che si manifestano molto precocemente quali le alterazioni che riguardano il pene o le posizioni anomale del testicolo e per evidenziare fattori di rischio per la salute andrologica e sessuale del soggetto. Durante la pubertà è utile monitorare il timing di inizio dello sviluppo puberale e testicolare, valutare l'eventuale presenza di habitus eunucoide, ginecomastia e ipotrofia testicolare o infine il varicocele, patologia quest'ultima diffusissima nei giovani. Anche in questa fase della vita la valutazione dei fattori di rischio, quali quelli connessi agli stili di vita, è di fondamentale importanza ai fini di una prevenzione primaria e per fornire informazioni adeguate ai ragazzi e alle famiglie. Nell'età tardo adolescenziale questo si traduce anche nell'informazione su come difendersi dalle malattie sessualmente trasmissibili, oppure come affrontare eventuali disagi legati alla sfera sessuale.

Oltre a questo monitoraggio continuo che permette di diagnosticare precocemente l'insorgenza di patologie e/o condizioni dell'apparato genitale maschile, in ambito andrologico grande attenzione merita anche la prevenzione primaria volta



a ridurre l'incidenza della malattia stessa. Gli studi e gli interventi di prevenzione primaria in andrologia devono essere focalizzati in particolare sulle fasi cruciali di vulnerabilità di sviluppo della gonade maschile che possono essere alterate da molteplici agenti esterni: la fase intrauterina (quinta settimana di gestazione); la fase neonatale, corrispondente al momento della discesa dei testicoli all'interno della sacca scrotale; la pubertà, corrispondente al raggiungimento della maturità riproduttiva e sessuale. In tutte le fasi, anche se in maniera maggiore in epoca intrauterina, un ruolo patogenetico fondamentale associato sia all'incremento dell'incidenza delle malformazioni urogenitali, sia al peggioramento della qualità del liquido seminale nelle popolazioni dei Paesi industrializzati, è svolto dall'esposizione ad agenti tossici ambientali anche a basse dosi. In età infantile e durante lo sviluppo puberale, fattori di rischio per l'infertilità e le disfunzioni dell'apparato sessuale sono rappresentati dall'eccesso ponderale e da uno stile di vita sedentario, associato quest'ultimo a scorrette abitudini alimentari. Superata la soglia dell'età infantile, con la pubertà e il raggiungimento dell'età adulta i fattori di rischio maggiormente lesivi per la salute sessuale e riproduttiva dell'uomo sono rappresentati dalle abitudini sessuali e di vita quali il rischio di contrarre malattie a trasmissione sessuale, il tabagismo, l'assunzione di sostanze d'abuso quali droghe e di steroidi anabolizzanti.

Preservare la salute genitale e sessuale dei giovani vuol dire anche tutelarne la fertilità, un'azione molto importante nell'ambito degli interventi da intraprendere per contrastare il fenomeno della denatalità. Purtroppo, in Italia, la prevenzione e la diagnosi precoce in ambito andrologico sono state trascurate davvero troppo a lungo e questo ha favorito l'aumento dell'incidenza e della prevalenza di patologie altrimenti facili da prevenire e curare se diagnosticate precocemente.

In questa ottica il ruolo del pediatra diventa fondamentale nel salvaguardare la salute riproduttiva e sessuale dei futuri uomini.

Da queste premesse nasce il seguente documento, che affronta le principali problematiche andrologiche in età pediatrica: all'inquadramento di ogni patologia seguono una scheda riassuntiva e un'altra contenente gli interventi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria da attuare in età pediatrica; al termine del documento è quindi presente una time-table in cui sono illustrati i principali interventi da effettuare nelle varie fasi dell'epoca pediatrica per la prevenzione e il follow-up delle patologie andrologiche. Tali semplici interventi potrebbero giovare enormemente alla salute sessuale e riproduttiva dei nostri giovani.



## Stato dell'arte e prospettive

### La situazione in Italia

In Italia, l'approccio di genere alla salute non è equo. Il genere femminile, a seguito dei propri ritmi biologici, alle gravidanze e alla menopausa è più sensibile agli argomenti legati alla riproduzione. Risulta infatti che le donne sono informate e ricorrono più precocemente alle cure sanitarie. Al contrario, i maschi e soprattutto i più giovani, hanno una scarsa consapevolezza dell'importanza della salute andrologica. I dati di una ricerca condotta con un progetto permanente patrocinato dal Ministero della Salute e finalizzato all'informazione, prevenzione e allo screening delle patologie della riproduzione e della sessualità, rivolto agli studenti maschi delle scuole secondarie, "Amico Andrologo", sottolineano che quasi nell'80% dei casi il maschio diciottenne dichiara di non aver mai effettuato prima di allora una visita andrologica di controllo e che, addirittura, quasi la metà degli intervistati non conosce il significato del termine "andrologo". Ne consegue che si ricorre all'andrologo solo tardivamente, incidendo negativamente sul decorso della patologia e sul potere riproduttivo stesso.

Da tutte queste premesse appare chiaro che il rischio reale di minare il potenziale riproduttivo delle generazioni future. Ma da dove nasce tale

carenza nei riguardi dello sviluppo sessuale e riproduttivo dei giovani maschi? Negli ultimi anni è venuta meno la visita di leva, che fino a qualche anno fa rappresentava una valutazione andrologica di primo livello e uno screening su vasta scala delle patologie andrologiche maggiori sulla popolazione giovanile.

Inoltre, in ambito territoriale, nei Consultori familiari non è prevista una figura andrologica di riferimento ed il pediatra di libera scelta, pur essendo la figura di riferimento fino all'epoca della pubertà e spesso anche oltre, non si occupa appieno di queste problematiche in età infantile e nell'adolescenza.

Inoltre, la presa in carico dell'adolescente da parte del medico di medicina generale, figura altamente professionale ma con una formazione e competenze specifiche per un'età più matura, avviene senza un reale ed adeguato percorso condiviso con il pediatra. Purtroppo, la perdita della continuità delle cure che ne deriva e che inficia qualitativamente sull'adeguatezza assistenziale si verifica proprio nel periodo più vulnerabile della vita qual è quello di transizione verso la vita adulta e la maturità che corrisponde all'età compresa tra i 14-18 anni circa.



## Progettualità per il futuro

Gli insegnamenti che vengono dai ragazzi ci dicono che i programmi intrapresi per sostenere concretamente il loro sviluppo fisiologico riproduttivo e sessuale sono i benvenuti. Infatti, le esperienze derivate dalle precedenti campagne di prevenzione e screening sostenute dalle Istituzioni nazionali e regionali e dalle Società scientifiche del settore si sono rivelate utili sotto molti punti di vista. Nelle numerose scuole e realtà di aggregazione giovanile che hanno aderito ai vari progetti è stato riscontrato un grande interesse ed una forte partecipazione da parte dei ragazzi. Se da un lato i progetti hanno rappresentato strumenti epidemiologici e di screening per l'identificazione precoce delle varie patologie andrologiche, dal punto di vista dei giovani sono stati intesi sia come validi strumenti di informazione su argomenti considerati ancora tabù, che momenti importanti per essere rassicurati o al contrario essere messi a conoscenza su un problema riguardante la propria situazione andrologica.

Alla luce della situazione italiana, per perseguire gli obiettivi di eventuali programmi futuri bisognerà sviluppare innanzitutto linee di intervento focalizzate a riprogettare le funzioni assistenziali attuali, sia esse ospedaliere che territoriali, attraverso la formazione, l'aggiornamento e la riorganizzazione dei servizi in maniera multidisciplinare.

Tali interventi dovranno essere sviluppati a partire già dagli ambienti scolastici attraverso l'informazione, la sensibilizzazione e la divulgazione di materiale informativo supportate non soltanto dai dirigenti scolastici e/o docenti referenti op-

portunamente formati ma anche dagli studenti. Un maggiore coinvolgimento dei ragazzi stessi può essere utile, ad esempio, all'individuazione mirata delle tematiche andrologiche e sessuali da loro particolarmente percepite come problematiche.

Campagne di aggiornamento dovrebbero invece coinvolgere gli operatori sanitari del territorio ovvero i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e i medici dei consultori al fine di creare o potenziare le reti di assistenza già esistenti e valorizzare le esperienze loco-regionali già avviate. Gli aggiornamenti potrebbero avvalersi di corsi di perfezionamento, di corsi di formazione specifici o di una qualificata attività editoriale. Al fine invece di facilitare e promuovere l'intervento sul ragazzo, sarebbe utile la creazione di una rete territoriale integrata che partendo dalla scuola, passando per i medici di medicina generale, i pediatri e i consultori familiari arrivi infine alle strutture di secondo livello, quali i servizi di andrologia, percorrendo una via preferenziale. Infine, sarebbe auspicabile una cooperazione attiva tra le varie società scientifiche per approfondire tematiche interdisciplinari, per sviluppare o implementare linee guida e/o protocolli diagnostico-assistenziali.

Queste progettualità, seppur molto ambiziose, potranno giovare ai ragazzi coinvolgendo nel contempo e in maniera adeguata tutti i vari interlocutori del sistema che si occupano a più livelli direttamente o indirettamente della salute e della promozione della vita andrologica delle generazioni future.

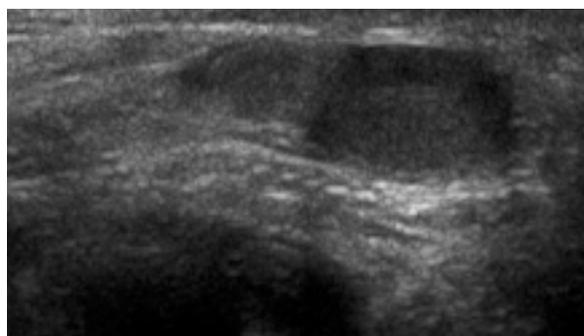


## Le Patologie



## Difetti di discesa e di posizione del testicolo

I testicoli sono fisiologicamente posizionati nello scroto già alla nascita e non dovrebbero risalire mai nel canale inguinale, nemmeno attraverso manipolazioni o evocazione del riflesso cremasterico; quando questo non accade si parla di difetto di discesa o di posizione testicolare. Tra i difetti di discesa e di posizione del testicolo il più comune è il criptorchidismo congenito (dal greco *kryptos* e *orchis*, “testicolo nascosto”) ossia l’assenza di uno o entrambi i testicoli nella borsa scrotale alla nascita dovuta ad arresto della gonade in un punto qualsiasi del suo fisiologico tragitto di discesa dall’addome verso lo scroto. Il criptorchidismo congenito costituisce una delle patologie andrologiche più frequenti nel bambino nonché uno dei principali fattori di rischio per infertilità e neoplasia testicolare in età adulta ed è il campanello d’allarme di una possibile condizione di ipogonadismo sottostante (*Figura 1*).



*Figura 1. Testicolo in sede inguinale*

Si definisce invece ectopia testicolare il difetto di posizione che si verifica quando il testicolo non si trova nello scroto e nemmeno in un punto qualsiasi del fisiologico tragitto di discesa dall’addome verso lo scroto ma in qualunque altra sede, per esempio a livello addominale o perineale. Di seguito si riportano le definizioni dei vari difetti di discesa e di posizione testicolare:

- 1) Criptorchidismo congenito: Assenza di uno o entrambi i testicoli nello scroto alla nascita per arresto lungo il fisiologico tragitto di discesa testicolare;
- 2) Testicolo in ascensore o Ascending testis o Criptorchidismo acquisito: Testicolo non criptorchide alla nascita o testicolo criptorchide disceso spontaneamente e poi risalito stabilmente nel canale inguinale;
- 3) Gliding testis: Testicolo appena al di sotto dell’anello inguinale esterno e posizionabile manualmente in sede alto scrotale, da dove risale immediatamente;
- 4) Testicolo retrattile o alto scrotale: Testicolo in posizione scrotale alta, posizionabile manualmente nella sacca scrotale, dove può rimanere per un certo periodo e poi risalire in sede scrotale alta per riflesso cremasterico;
- 5) Testicolo mobile o migrante: Testicolo in posizione scrotale che risale nel canale inguinale spontaneamente (riflesso cremasterico,



- rapporti sessuali, freddo, etc.) o con manipolazione e ritorna nella sacca scrotale spontaneamente o con manipolazione;
- 6) Testicolo ectopico: Assenza di uno o entrambi i testicoli nello scroto con localizzazione al di fuori del fisiologico tragitto di discesa testicolare;
  - 7) Anorchia o sindrome del testicolo evanescente: Agenesia di uno o entrambi i testicoli.

Il criptorchidismo colpisce il 3-5% dei bambini nati a termine ed il 9-30% dei pretermine: in Italia, dove si contano ogni anno circa 300.000 bambini nati a termine e 200.000 nati pretermine, si stimano in media 10.000-60.000 casi/anno. Ad un anno di vita la prevalenza di criptorchidismo è dell'1,5% nei nati a termine e del 7,1% nei nati pretermine. La discesa testicolare spontanea si verifica, in genere, entro il sesto mese di vita ed è molto rara dopo 12 mesi dalla nascita. L'incidenza del criptorchidismo è in aumento, probabilmente a causa dell'esposizione a fattori ambientali con attività simil-ormonale (endocrine disruptors) di tipo estrogenico o anti-androgenico: queste sostanze sono implicate nella cosiddetta sindrome da disgenesia testicolare in cui cause ambientali e genetiche interagiscono determinando un alterato sviluppo gonadico con conseguenti ipogonadismo, criptorchidismo, ipospadia, aumentato rischio di infertilità e incrementata incidenza di tumore testicolare.

### Difetti di discesa del Testicolo

#### Criptorchidismo

- Addominale Alta
- Addominale Bassa
- Inguinale
- Soprascrotale
- Scrotale Alta

Tabella 1. Classificazione del criptorchidismo in base alle sede

Il criptorchidismo è bilaterale in un terzo dei casi e monolaterale in due terzi dei pazienti. I testicoli criptorchidi vengono classificati in base alla loro posizione lungo il fisiologico tragitto di discesa dall'addome allo scroto. (Tabella 1)

La discesa testicolare dalla sua posizione originaria in prossimità del rene fino alla borsa scrotale avviene fisiologicamente durante la vita fetale, richiede l'integrità e l'interazione di fattori anatomici, meccanici ed ormonali ed avviene attraverso 2 fasi, di seguito schematizzate:

- 1) Fase trans-addominale (7<sup>a</sup>-23<sup>a</sup> settimana di gestazione), in cui il testicolo discende dall'addome fino all'orifizio inguinale interno;
- 2) Fase inguino-scrotale (26<sup>a</sup>-35<sup>a</sup> settimana di gestazione), in cui il testicolo, passando attraverso il canale inguinale, giunge nella sua posizione definitiva, all'interno della borsa scrotale omolaterale.

La discesa del testicolo avviene anche grazie a 2 legamenti: il legamento sospensore craniale, che connette la gonade alla parete addominale posteriore, e il gubernaculum testis o legamento genito-femorale caudale, che connette il testicolo e l'epididimo all'anello inguinale interno. La discesa è controllata da alcuni ormoni: il Testosterone e l'Insulin-like Factor 3 (INSL-3), prodotti dalle cellule di Leydig; l'Ormone Anti-Mulleriano (AMH), prodotto dalle cellule di Sertoli; il Calcitonin-Related Peptide (CGRP), prodotto dal nervo genito-femorale. Nella fase trans-addominale, in cui il testicolo giunge fino in prossimità dell'anello inguinale interno, favorito dall'allargamento della cavità addominale e dall'aumento della pressione viscerale, è fondamentale la regressione del legamento sospensore craniale e lo sviluppo del gubernaculum testis grazie all'INSL-3. Nella fase inguino-scrotale il gubernaculum testis si ritrae trascinando il testicolo nel canale inguinale; il Testosterone, oltre

a determinare lo sviluppo in senso maschile del feto e dei genitali esterni, agisce sul legamento sospensore craniale e sul gubernaculum testis durante la fase inguino-scrotale della discesa testicolare. La regressione del legamento sospensore craniale è soprattutto sotto il controllo del Testosterone, mentre l'INSL-3 agisce principalmente sul gubernaculum testis; su quest'ultimo agiscono anche, seppure in misura minore, l'AMH ed il testosterone, verosimilmente attraverso il nervo genito-femorale, ed il CGRP. L'AMH determina anche la regressione dei dotti di Muller.

I maggiori fattori di rischio per il criptorchidismo sono il basso peso alla nascita, la prematurità e la condizione di "small for gestational age" (SGA); esistono poi fattori eziologici di natura endocrina (non molto frequenti), cause genetiche (circa il 5-10% dei casi non associati ad altre anomalie dell'apparato uro-genitale e più frequenti nei casi di criptorchidismo bilaterale), fattori materni e anatomici. Una quota dei casi di criptorchidismo viene, infine, definito idiopatico. Un elenco delle cause e dei fattori predisponenti del criptorchidismo viene di seguito riportato :

- 1) Idiopatico;
- 2) Fattori di rischio maggiori: basso peso alla nascita (<2500 g; il 20-25% dei bambini con basso peso alla nascita sono criptorchidi), prematurità, small for gestational age (SGA);
- 3) Cause endocrine: ipogonadismo ipogonadotropo (idiopatico, sindrome di Kallmann, altri difetti genetici), ipogonadismo ipergonadotropo;
- 4) Cause genetiche: monogeniche (mutazioni del gene INSL-3 e del suo recettore RXFP2, mutazioni del gene per il recettore degli androgeni e mutazioni dei geni Hoxa10 e Hoxa11), cause cromosomiche e sindromi genetiche complesse (sindrome di Klinefelter, maschio 46 XX, sindrome da insensibilità

agli androgeni, sindrome di Down, sindrome di Noonan, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Opitz-Kaveggia, del 22q11.2, del 1p36);

- 5) Fattori materni (diabete gestazionale, fumo, alcol, caffeina, esposizione ad endocrine-disruptors con azione estrogenica o anti-androgenica in gravidanza come ftalati, pesticidi, erbicidi, PBDEs);
- 6) Anomalie anatomiche (impervietà del canale inguinale, ernia inguinale, brevità del funicolo spermatico).

La diagnosi di criptorchidismo si basa innanzitutto sull'anamnesi e sull'esame obiettivo che permettono spesso di differenziare tale patologia dalle altre anomalie di discesa e dalle anomalie di posizione. L'esame obiettivo deve essere condotto con il bambino rilassato in un ambiente caldo e disposto in posizione supina con le gambe addotte: attraverso la palpazione, che il medico effettuerà con mano possibilmente non fredda, si deve individuare la posizione del testicolo, il suo volume, la sua consistenza e la sua mobilità verso il sacco scrotale. Quando il testicolo non è palpabile (20% dei casi) si pone il problema della diagnosi differenziale tra criptorchidismo, ectopia testicolare ed anorchia congenita: in questo caso sono necessari ulteriori accertamenti (test all'hCG, ecografia, RMN, laparoscopia o esplorazione chirurgica).

In caso di assente risposta del Testosterone al test all'hCG si pone diagnosi di anorchia congenita bilaterale e il ricorso alle metodiche di imaging e l'esplorazione chirurgica alla ricerca dei testicoli sono superflue in quanto l'assenza dell'aumento del Testosterone al test all'hCG ha un valore predittivo negativo del 100% e un valore predittivo positivo dell'89%; questa condizione è quasi costantemente associata a micropene e marcata ipoplasia dello scroto. L'ecografia, la RMN e l'esplorazione chirurgica, anche me-



dianche laparoscopia, sono indispensabili quando è necessario distinguere tra criptorchidismo monolaterale e agenesia di un solo testicolo. L'ecografia ha una sensibilità del 45% e una specificità del 78% nell'identificare un testicolo in posizione addominale mentre la RMN ha una sensibilità dell'85-86% e una specificità del 79-87%, ma è una tecnica costosa e richiede la sedazione del paziente pur non esponendolo a radiazioni ionizzanti; l'esplorazione chirurgica o mediante laparoscopia ha una sensibilità e una specificità prossima al 100% e permette in genere di valutare la possibilità di ricondurre il testicolo nello scroto e l'approccio chirurgico più indicato. In caso di criptorchidismo bilaterale o criptorchidismo associato a genitali ambigui, micropene o ipospadia è necessario un approfondimento endocrinologico e genetico (esame del cariotipo; analisi di mutazione del gene per il recettore degli androgeni, del gene INSL-3 e del gene per il suo recettore RXFP2; dosaggio del testosterone, FSH, LH, 17-OH-Progesterone; test al GnRH; test all'hCG).

L'analisi genetica del gene per il recettore degli androgeni, del gene INSL-3 e del gene per il suo recettore RXFP2 possono essere utili anche in alcuni casi di criptorchidismo monolaterale; in casi selezionati è giustificato il ricorso ad ulteriori analisi genetiche in base al sospetto clinico (es. analisi dei geni dell'ipogonadismo ipogonadotropo).

La terapia del criptorchidismo mira a riportare entrambi i testicoli nella borsa scrotale allo scopo di preservare la fertilità e prevenire la degenerazione testicolare, l'ipogonadismo e l'aumentato rischio di neoplasie testicolari e di torsione del testicolo.

La terapia ideale del criptorchidismo è chirurgica (orchidopessi); tale intervento va effettuato dopo il sesto mese di vita (prima esiste una buona probabilità di discesa spontanea della gonade) ma

entro il compimento del primo anno di vita per ridurre al minimo il rischio di degenerazione testicolare.

La terapia ormonale si basa sull'utilizzo di diversi schemi a base di GnRH e/o gonadotropine per contrastare quello stato di lieve ipogonadismo spesso presente nei bambini criptorchidi e favorire la proliferazione e la maturazione delle cellule germinali: per questo motivo alcuni Autori sottopongono a terapia ormonale anche i bambini che hanno subito l'intervento di orchidopessi. La sola terapia ormonale è spesso sufficiente nei casi meno gravi (criptorchidismo monolaterale, in posizione inguinale, palpabile); le percentuali di successo sono del 25% per la terapia ormonale con hCG e del 18-19% in caso di somministrazione di GnRH. Sia la terapia con hCG che con GnRH sono gravate da un tasso di recidiva del 24% e secondo alcuni Autori, sono in grado di danneggiare la componente germinale del testicolo per cui non sono state più raccomandate nella Nordic Consensus on Treatment of Undescended Testis del 2007.

L'orchidopessi costituisce il gold standard della terapia del criptorchidismo (percentuale di successo >95%, complicanze 1%), e sono da considerarsi indicazione assoluta al trattamento chirurgico il criptorchidismo dopo insuccesso di terapia ormonale, l'ectopia testicolare e il criptorchidismo associato a patologie del canale inguinale (Tabella 2).

Il 70-80% dei soggetti con criptorchidismo bilaterale e il 40-50% dei soggetti con criptorchidismo monolaterale sono affetti da oligozoospermia: quest'ultimo dato indica che nelle forme monolaterali è presente il rischio di un danno concomitante anche a carico del testicolo controlaterale.

È opportuno informare i pazienti e le famiglie che l'orchidopessi precoce riduce ma non annulla il rischio di infertilità per cui è opportuno

un controllo periodico del liquido seminale dai 16-18 anni ed è giustificato il ricorso alla crio-preservatione del liquido seminale prima che il danno progressivo spermatogenico diventi definitivo.

I soggetti ex-criptorchidi hanno un rischio di neoplasia testicolare 4-8 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale, soprattutto in caso di criptorchidismo bilaterale e addominale.

Nel 15-20% dei casi di criptorchidismo monolaterale la neoplasia (in particolare il tumore a cellule germinali) si sviluppa anche a carico del testicolo controlaterale. Anche in questo caso è opportuno informare il paziente e la famiglia che l'orchidopessi riduce ma non annulla il rischio di neoplasia testicolare per cui è necessario eseguire periodicamente l'autopalpazione del testicolo e sottoporsi annualmente a visita andrologica ed esame ecografico, in particolare tra i 15 e i 40 anni.

Nonostante l'orchidopessi precoce, si può verificare un danno permanente delle componenti endocrina e spermatogenica del testicolo con conseguente infertilità ed ipogonadismo (l'ipogonadismo è primario ipergonadotropo nel 70% dei casi circa, ipergonadotropo subclinico nel 30% dei casi circa e secondario ipogonadotropo nel 2% dei casi circa). Alla luce di tali considerazioni è opportuno valutare eventuali ritardi nello sviluppo puberale, la presenza di ginecomastia e la crescita testicolare mediante esame ecografico; è utile anche l'esecuzione periodica di dosaggi ormonali (FSH, LH, Testosterone, 25-OH-vitamina D), lo screening del metabolismo glucidico e lipidico e la valutazione della massa ossea attraverso una densitometria. In casi selezionati è giustificata una terapia sostitutiva con Testosterone e vitamina D.

### Criptorchidismo: gestione diagnostico-terapeutica

- Esame obiettivo
- Test all'hCG → diagnosi differenziale tra criptorchidismo, ectopia testicolare ed anorchia congenita (assente risposta del Testosterone al test all'hCG → anorchia congenita bilaterale)
- EcocolorDoppler regione inguino-scrotale
- RMN addome pelvi
- Terapia ormonale con hCG/GnRH → percentuali di successo 25% e 18-19% rispettivamente; tasso di recidiva 24%
- Esplorazione chirurgica - laparoscopia → Orchidopessi (GOLD STANDARD percentuale di successo >95%, complicanze 1%)

Tabella 2. Gestione diagnostico-terapeutica del criptorchidismo

## **Scheda Riassuntiva:**

# **DIFETTI DI DISCESA E POSIZIONE DEL TESTICOLO**

### **Difetti di discesa:**

- 1) Criptorchidismo congenito: assenza di uno o entrambi i testicoli nello scroto alla nascita per arresto lungo il fisiologico tragitto di discesa testicolare (più frequente)
- 2) Testicolo in ascensore o ascending testis o criptorchidismo acquisito: testicolo non criptorchide alla nascita o testicolo criptorchide disceso spontaneamente e poi risalito stabilmente nel canale inguinale
- 3) Gliding testis: testicolo appena al di sotto dell'anello inguinale esterno e posizionabile manualmente in sede alto scrotale, da dove risale immediatamente;
- 4) Testicolo retrattile o alto scrotale: testicolo in posizione scrotale alta, posizionabile manualmente nella sacca scrotale, dove può rimanere per un certo periodo e poi risalire in sede scrotale alta per riflesso cremasterico
- 5) Testicolo mobile o migrante: testicolo in posizione scrotale che risale nel canale inguinale spontaneamente (riflesso cremasterico, rapporti sessuali, freddo, etc.) o con manipolazione e ritorna nella sacca scrotale spontaneamente o con manipolazione

### **Difetti di posizione:**

- 1) Testicolo ectopico: assenza di uno o entrambi i testicoli nello scroto con localizzazione al di fuori del fisiologico tragitto di discesa testicolare

Anorchia o sindrome del testicolo evanescente: agenesia di uno o entrambi i testicoli

### **Classificazione del criptorchidismo:**

- 1) Bilaterale (1/3 dei casi) o monolaterale (2/3 dei casi)
- 2) Posizione dei testicoli: addominale alta, addominale bassa, inguinale, soprascrotale, scrotale alta

### **Epidemiologia:**

- 3-5% dei nati a termine e 9-30% dei nati pretermine (10.000-60.000 nuovi casi/anno in Italia)
- 1,5% dei nati a termine e 7,1% dei nati pretermine a un anno di vita
- incidenza in aumento (esposizione in utero ad endocrine disruptors di tipo estrogenico o anti-androgenico con conseguente sindrome da disgenesia testicolare)

### **Discesa testicolare fisiologica:**

- Fase trans-addominale (7-23 sett. di gestazione): il testicolo, dalla cavità addominale, giunge in prossimità dell'anello inguinale interno. Ruolo dell'INSL-3 e del Testosterone prodotti dalle cellule di Leydig (regressione del legamento sospensore craniale e sviluppo del gubernaculum testis)
- Fase inguino-scrotale (26-35 sett. di gestazione): il testicolo attraversa il canale inguinale e si posiziona nella borsa scrotale omolaterale. Ruolo dell'INSL-3 e del Testosterone prodotti dalle cellule di Leydig (regressione del legamento sospensore craniale e sviluppo del gubernaculum testis)

### **Fattori di rischio per il criptorchidismo:**

- Peso alla nascita < 2500 g
- Small for Gestational Age (SGA)
- Ipogonadismo ipo/ipergonadotropo
- Fattori genetici: mutazioni del gene INSL-3 o del gene per il recettore di INSL-3 (RXFP2), mutazioni del gene per il recettore degli androgeni (RA) o dei geni HOXA10 e HOXA11; cause cromosomiche o sindromi genetiche complesse (sindrome di Klinefelter, maschio 46XX, sindrome da insensibilità agli androgeni, sindrome di Down, sindrome di Noonan, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Opitz-Kaveggia, del 22q11.2, del 1p36)
- Fattori materni: diabete gestazionale, fumo, alcol, caffeina, endocrine disruptors (per esempio ftalati, pesticidi, erbicidi, PDEs)
- Anomalie anatomiche: impervietà del canale inguinale, ernia inguinale, brevità del funicolo spermatico

### **Diagnosi:**

- Anamnesi ed esame obiettivo (sufficienti nell'80% dei casi cioè quando il testicolo è palpabile)
- Test all'hCG (in caso di assente incremento del Testosterone: anorchia congenita bilaterale)
- Ricerca della gonade o delle gonadi mediante metodiche di imaging: ecografia (sensibilità 45%, specificità 78%), RMN (sensibilità 85-86%, specificità 79-87%), esplorazione chirurgica o laparoscopica (sensibilità e specificità prossime al 100%)
- Dosaggi ormonali nei primi 6 mesi di vita per valutare l'adeguatezza della minipubertà (FSH, LH, Testosterone) ed eventuale test di stimolo con hCG o GnRH
- Eventuali indagini genetiche

### **Terapia:**

- Attendere l'eventuale discesa spontanea del testicolo nei primi 6 mesi di vita
- Orchidopessi tra 6 e 12 mesi di vita
- Terapia ormonale a base di GnRH e/o gonadotropine (bassa percentuale di successo rispetto all'orchidopessi, ampiamente dibattuta)

### **Complicanze:**

- Infertilità
- Ipogonadismo (in genere ipergonadotropo)
- Aumentato rischio neoplasia testicolare

## **Summary Sheet:**

# **TESTICULAR DESCENT AND POSITION DEFECTS**

### **Descent defects:**

- 1) Congenital cryptorchidism: Absence of one or both testicles in the scrotum at birth due to incomplete descent along the normal path (most common)
- 2) Ascending testis or acquired cryptorchidism: previously normal testicle or cryptorchid testicle which descended spontaneously and then re-ascended the inguinal canal
- 3) Gliding testis: testicle just below the external inguinal ring which can be manipulated into upper scrotum, from which it immediately descends;
- 4) Retractable or high scrotal testicle: Testicle in the upper scrotum which can be manipulated into the scrotal sac, where it may remain for some time before ascending to the upper scrotum through the cremasteric reflex
- 5) Mobile or migrating testicle: testicle in scrotal position which spontaneously ascends the inguinal canal (cremasteric reflex, sexual intercourse, cold, etc.) and returns to the scrotal sac spontaneously or on manipulation

### **Positional defects:**

- 1) Ectopic testicle: absence of one or both testicles in the scrotum located outside the normal path of testicular descent

Anorchia: agenesis of one or both testicles

### **Classification of cryptorchidism:**

- 1) Bilateral (1/3 of cases) or unilateral (2/3 of cases)
- 2) Position of testicles: high abdominal, low abdominal, inguinal, suprascrotal, high scrotal

### **Epidemiology:**

- 3-5% in term infants and 9-30% in preterm infants (10,000-60,000 new cases/year in Italy)
- 1.5% in term infants and 7.1% in preterm infants at age one year
- Incidence increasing (in utero exposure to oestrogenic or anti-androgenic endocrine disruptors with consequent testicular dysgenesis syndrome)

### **Normal testicular descent:**

- Trans-abdominal phase (7-23 gestation weeks): the testicle migrates from the abdominal cavity to the internal inguinal ring. Role of INSL-3 and testosterone produced by the Leydig cells (regression of cranial suspensory ligament and development of gubernaculum testis)
- Inguinal-scrotal phase (26-35 gestation weeks): the testicle crosses the inguinal canal and takes its normal position in the ipsilateral scrotal sac. Role of INSL-3 and testosterone produced by the Leydig cells (regression of cranial suspensory ligament and development of gubernaculum testis)

### **Risk factors for cryptorchidism:**

- Weight at birth <2500 g
- Small for Gestational Age (SGA)
- Hypo/hypergonadotropic hypogonadism
- Genetic factors: mutations of INSL-3 or INSL-3 (RXFP2) receptor gene, mutations of androgen receptor (AR) gene or HOXA10 and HOXA11 genes; chromosomal causes or complex genetic syndromes (Klinefelter syndrome, 46XX male syndrome, androgen insensitivity syndrome, Down syndrome, Noonan syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, Prader-Willi syndrome, Opitz-Kaveggia syndrome, 22q11.2 syndrome, 1p36 syndrome)
- Maternal factors: gestational diabetes, smoking, alcohol, caffeine, endocrine disruptors (e.g. phthalates, pesticides, herbicides, PDEs)
- Anatomic abnormalities: inguinal canal imperviousness, inguinal hernia, short spermatic cord

### **Diagnosis:**

- Medical history and physical exam (sufficient in 80% of cases, i.e. when testicle is palpable)
- hCG test (if no increase in testosterone: bilateral congenital anorchia)
- Localisation of testis or testes by imaging techniques: ultrasound (sensitivity 45%, specificity 78%), MRI (sensitivity 85-86%, specificity 79-87%), surgical exploration or laparoscopy (sensitivity and specificity near 100%)
- Hormone therapy in first 6 months of life to assess adequacy of mini-puberty (FSH, LH, testosterone) and possible hCG or GnRH stimulation test
- Genetic investigations, if indicated

### **Treatment:**

- Wait for any spontaneous testicular descent in first 6 months of life
- Orchidopexy between 6 and 12 months of age
- GnRH and/or gonadotropin-based hormone therapy (low success rate in comparison with orchidopexy, widely debated)

### **Complications:**

- Infertility
- Hypogonadism (generally hypergonadotropic)
- Increased risk of testicular tumour

## **PREVENZIONE DEI DIFETTI DI DISCESA E POSIZIONE DEL TESTICOLO**

(criptorchidismo congenito, testicolo in ascensore o ascending testis o criptorchidismo acquisito, gliding testis, testicolo retrattile o alto scrotale, testicolo mobile o migrante, testicolo ectopico, anorchia o sindrome del testicolo evanescente) **E DELLE RELATIVE CONSEGUENZE**

- 1) Eliminare, se possibile, i fattori di rischio per il criptorchidismo:
  - Peso alla nascita < 2500 g
  - Small for Gestational Age (SGA)
  - Fattori materni: diabete gestazionale, fumo, alcol, caffeina, endocrine disruptors come ftalati, pesticidi, erbicidi, PDEs
- 2) Diagnosi precoce del criptorchidismo: esaminare la posizione dei testicoli alla nascita e ad ogni visita pediatrica mediante ispezione e palpazione a livello scrotale, soprascrotale, inguinale e perineale; osservare eventuali malformazioni genitali associate (es. ipospadia)
- 3) Valutare la possibile presenza di cause cromosomiche o sindromi genetiche complesse (sindrome di Klinefelter, maschio 46XX, sindrome da insensibilità agli androgeni, sindrome di Down, sindrome di Noonan, sindrome di Beckwith-Wiedemann, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Opitz-Kaveggia, del 22q11.2, del 1p36) ed esecuzione di test genetici (analisi del cariotipo, FISH, Array-CGH)
- 4) Considerare la possibilità di specifiche alterazioni genetiche: mutazioni del gene INSL-3 o del gene per il recettore di INSL-3 (RXFP2), mutazioni del gene per il recettore degli androgeni (RA) o dei geni HOXA10 e HOXA11
- 5) Esecuzione di dosaggi ormonali nei primi 6 mesi di vita per valutare l'adeguatezza della minipubertà (FSH, LH, Testosterone, AMH, Inibina B) ed eventuale test di stimolo con hCG per evidenziare una possibile condizione di ipogonadismo
- 6) Dopo i primi 6 mesi di vita esecuzione di un dosaggio dell'AMH e dell'Inibina B e test all'hCG per evidenziare una eventuale condizione di ipogonadismo
- 7) Esecuzione di dosaggio ormonale (FSH, LH, Testosterone) dall'età della pubertà allo scopo di diagnosticare un'eventuale condizione di ipogonadismo
- 8) Verificare l'eventuale discesa spontanea del testicolo nei primi 6 mesi di vita
- 9) In caso di mancata discesa testicolare spontanea durante i primi 6 mesi di vita, esecuzione di orchidopessi tra 6 e 12 mesi di vita
- 10) Esecuzione di spermioγραμμα non appena viene raggiunto lo stadio V di Tanner ed eventuale criopreservazione dello sperma
- 11) Visita ed ecografia testicolare annuale negli ex-criptorchidi
- 12) Istruire l'adolescente all'autopalpazione testicolare
- 13) Istruire l'adolescente sui comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droghe)

## Varicocele, idrocele e tumefazioni scrotali

Il varicocele è la dilatazione delle vene del plesso pampiniforme; è presente in circa il 15% dei soggetti di sesso maschile e nel 40% degli uomini infertili. Il varicocele interessa generalmente l'emiscroto sinistro (78-93% dei casi) a causa dello sbocco ad angolo retto della vena spermatica sinistra nella vena renale sinistra piuttosto che nella vena cava inferiore, come nel caso della vena spermatica destra.

La prevalenza del varicocele aumenta con l'avanzamento dello stadio di maturazione puberale: nei ragazzi di età inferiore ai 10 anni (stadio I di Tanner) la prevalenza del varicocele non supera il 3%; tra 11 e 14 anni (stadi II-IV di Tanner) risultano affetti il 3-7% dei ragazzi mentre in età superiore ai 15 anni (stadio V di Tanner) la prevalenza del varicocele si attesta al 15%, percentuale sovrapponibile a quella dell'adulto (Tabella 3).

Età	Stadio di maturazione puberale (Tanner)	Prevalenza Varicocele
<10 anni	stadio I	<3%
11- 14 anni	stadi II-IV	3-7%
>15 anni	stadio V	15%

Tabella 3. Prevalenza del varicocele in base allo stadio di maturazione puberale

Questi dati, inoltre, suggeriscono la natura progressiva della patologia.

I fattori favorevoli all'insorgenza del varicocele sono l'anatomia della vena spermatica sinistra (che sbocca ad angolo retto nella vena renale sinistra piuttosto che direttamente nella vena cava inferiore), l'incompetenza del sistema valvolare venoso, una pressione idrostatica più elevata nella vena spermatica sinistra rispetto alla controlaterale, l'effetto "schiaccianoci" dato dalla compressione sulla vena renale sinistra da parte dell'arteria mesenterica superiore e dell'aorta e l'incremento del flusso arterioso testicolare durante la pubertà che supera la capacità del sistema venoso determinandone l'ectasia. L'occlusione dei piccoli vasi dovuta alla stasi venosa determina una condizione di ipossia testicolare con disfunzione delle cellule germinali e delle cellule di Leydig; la stasi venosa favorisce anche un aumento della temperatura a livello scrotale e testicolare. Il danno testicolare è favorito anche dal reflusso di metaboliti renali e surrenalici lungo la vena spermatica, dalle alterazioni della lamina propria e della matrice extra-cellulare dell'epitelio germinale e dall'aumentata secrezione di ossido nitrico (NO) nella vena spermatica ectasica e si associa ad una ridotta secrezione di androgeni.

Il varicocele è spesso asintomatico e pertanto diagnosticato casualmente nel corso di una vi-

sita di routine o dal paziente stesso, insospettito dalla presenza di una massa simile ad una “sacca di vermi” avvertita all’autopalpazione del testicolo o addirittura visibile all’ispezione scrotale nei casi più gravi. Meno del 5% dei pazienti avverte un senso di peso o algie scrotali che si accentuano in caso di ortostatismo prolungato o in seguito ad attività sportiva; tali soggetti riferiscono una regressione della sintomatologia con il riposo o con il clinostatismo. L’esame obiettivo deve essere eseguito dapprima con il paziente in clinostatismo, per valutare la posizione e la dimensione delle gonadi, e quindi in ortostatismo a riposo e durante la manovra di Valsalva in modo da evidenziare anche varicoceci di piccole dimensioni e procedere alla stadiazione. Il varicocele appare come una “sacca di vermi” in stretto rapporto anatomico con il testicolo che tende a decomprimersi con il passaggio al clinostatismo.

Sulla base dell’esame obiettivo il varicocele viene suddiviso in gradi secondo la classificazione di Dubin e Amelar:

Grado 0: varicocele subclinico evidenziabile solo attraverso esame ecografico o venografico;

Grado I: varicocele evidenziabile durante manovra di Valsalva in ortostatismo;

Grado II: varicocele evidenziabile anche senza manovra di Valsalva;

Grado III: varicocele molto voluminoso, ben evidenziabile anche alla sola ispezione della borsa scrotale.

Il 78-93% dei pazienti con varicocele presenta interessamento dell’emisacroto sinistro; nel 3% dei casi il varicocele è invece bilaterale. L’interessamento del solo emisacroto destro è molto raro: in questi casi bisogna sempre sospettare la presenza di una massa retroperitoneale, soprattutto in presenza di una mancata decompressione delle

vene del plesso pampiniforme in clinostatismo, e quindi ricorrere all’ecografia addominale; l’interessamento del solo emisacroto destro può anche essere dovuto a cause ostruttive venose congenite o acquisite.

La gestione clinica dell’adolescente con varicocele si basa sulla misurazione del volume testicolare: questo parametro incrementa lentamente in età pre-adolescenziale mentre, dall’inizio della pubertà, aumenta notevolmente fino a raggiungere le dimensioni dell’adulto. La rapida crescita volumetrica dei testicoli che si ha tra 11 e 16 anni di età può essere ostacolata dalla presenza del varicocele con conseguente asimmetria tra le due gonadi. Il volume di entrambi i testicoli deve essere misurato ad ogni visita ambulatoriale utilizzando l’orchidometro di Prader o mediante ecografia testicolare; quest’ultima è molto sensibile nel rilevare differenze volumetriche anche minime tra le due gonadi e pertanto dovrebbe essere eseguita annualmente nei pazienti con varicocele.

L’esame ecografico dello scroto con valutazione color-Doppler costituisce il gold standard per confermare la presenza di ectasie a carico delle vene del plesso spermatico e per valutare l’entità e la localizzazione dei reflussi venosi patologici, nonché per la determinazione del volume testicolare.

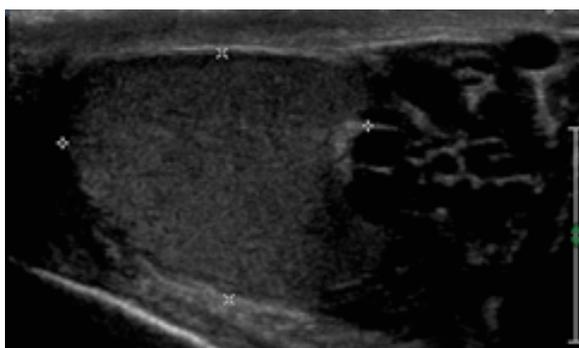
Dal punto di vista ecografico è possibile suddividere il varicocele in gradi secondo la classificazione di Sarteschi:

Grado I: prolungato reflusso venoso rilevato mediante ecografia con color-Doppler posizionando la sonda all’emergenza scrotale;

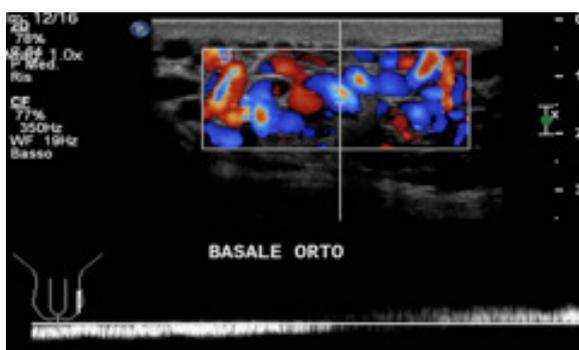
Grado II: piccole varicosità posteriori, spesso accompagnate da un tronco venoso rettilineo ventrale, che non scendono mai al di sotto del polo superiore del testicolo; tali varicosità aumentano di diametro in maniera più o meno evidente durante la manovra di Valsalva. Lo studio ecografico con color-Doppler mette in evidenza un reflusso venoso nella regione sovratesticolare;

Grado III: in ortostatismo i vasi venosi si dilatano in maniera evidente durante la manovra di Valsalva e raggiungono il polo inferiore del testicolo. Allo studio ecografico con color-Doppler il reflusso venoso non appare evidente in condizioni basali ma diventa prolungato durante la manovra di Valsalva;

Grado IV: i vasi venosi del funicolo appaiono dilatati e il diametro vasale aumenta durante la manovra di Valsalva. Allo studio ecografico con color-Doppler i reflussi patologici sono ben evidenti già in condizioni basali e aumentano durante la manovra di Valsalva. Può essere presente una ipotrofia del testicolo omolaterale (*Figura 2-3*);



*Figura 2. Immagine B-Mode che evidenzia ectasie venose peritesticolari*



*Figura 3. Immagine color-Doppler che mostra reflussi patologici ben evidenti in condizioni basali in ortostatismo*

Grado V: i vasi venosi sono dilatati in maniera abnorme a livello funicolare e peritesticolare. Allo studio ecografico con color-Doppler si evidenzia

un reflusso patologico, presente già in condizioni basali, che aumenta poco o non aumenta affatto durante la manovra di Valsalva e durante l'esecuzione di altre manovre funzionali. Talvolta sono presenti varici intratesticolari ed ipotrofia del testicolo omolaterale.

Nel caso venga rilevato un varicocele monolaterale destro bisogna studiare il reflusso venoso nel canale inguinale omolaterale: se in questa sede sono presenti vasi venosi con segnali di reflusso è possibile escludere che il varicocele destro sia sostenuto da rami venosi collaterali prepubici o transrettali. Nel sospetto di un varicocele secondario è necessario uno studio ecografico di tutto l'addome alla ricerca di cause ostruttive venose, congenite o acquisite, o masse comprimenti la vena spermatica destra.

La gestione clinica del varicocele è finalizzata a preservare la fertilità: si stima che circa l'80% degli adolescenti con varicocele saranno fertili in età adulta per cui è necessario un approccio selettivo alla terapia chirurgica. In letteratura l'importanza del grado del varicocele nell'identificazione dei pazienti che possono trarre beneficio dalla terapia chirurgica di tale patologia è controverso: allo stato attuale la maggior parte degli Autori ritiene che il grado del varicocele non influenzi né l'asimmetria testicolare né i parametri seminali quindi, in questa ottica, l'alto grado del varicocele non costituisce un'indicazione al trattamento dello stesso. Negli adolescenti da cui non è possibile ottenere un campione di liquido seminale da analizzare, l'asimmetria testicolare rappresenta la principale indicazione al trattamento del varicocele; tuttavia, seguendo nel tempo i soggetti con asimmetria testicolare, si può rilevare negli anni successivi una riduzione o un'accentuazione di tale parametro. Sulla base di questi dati l'orientamento della maggior parte degli Autori prevede un'osservazione di almeno un anno in attesa di una eventuale riduzione dell'asimmetria testicolare prima di intervenire chirurgicamente.



Uno studio eseguito presso il Children Hospital di Boston su adolescenti in stadio V di Tanner ha evidenziato che il 59% dei ragazzi con asimmetria testicolare superiore al 20% per oltre un anno ha problemi di motilità spermatica; tale percentuale si riduce all'11% quando l'asimmetria testicolare è compresa tra il 10 e il 20%: per questo motivo si tende a trattare chirurgicamente i soggetti con varicocele e asimmetria testicolare maggiore del 20% per oltre un anno. Tuttavia, qualora fosse possibile, prima di trattare un varicocele sarebbe meglio analizzare un campione di liquido seminale: la presenza di uno spermogramma normale giustifica, in questi casi, un approccio osservazionale; non vi è inoltre alcuna evidenza in letteratura che posticipare di alcuni anni il trattamento del varicocele nell'adolescente possa determinare un peggior recupero funzionale.

L'aumentato utilizzo dell'ecografia con color-Doppler ha permesso di diagnosticare un maggior numero di casi di varicocele subclinico: per questi pazienti è indicata una valutazione ecografica annuale in quanto il varicocele subclinico evolve, nel 28% dei casi, in un varicocele clinicamente apprezzabile ed in grado di influenzare la fertilità del soggetto.

Se dalla raccolta dei dati anamnestici, dall'esame obiettivo e dallo studio ecografico scrotale con color-Doppler emergono i segni di una possibile endocrinopatia e/o di uno sviluppo testicolare bilateralmente ridotto per l'età, è necessario eseguire un dosaggio ematico dell'FSH, dell'LH, del Testosterone, dell'Estradiolo e della Prolattina.

Nell'ottica della prevenzione dell'infertilità correlata al varicocele, il pediatra dovrebbe valutare ad ogni visita di controllo la posizione e la dimensione delle gonadi in clinostatismo e ricercare la presenza di un eventuale varicocele in ortostatismo a riposo e durante manovra di Valsalva; in caso di sospetto varicocele è indicato lo studio ecografico con color-Doppler e, nel dubbio di una concomitante endocrinopatia, anche l'esecuzione di dosaggi ormonali.

## IDROCELE

L'idrocele è una raccolta di liquido sieroso tra gli strati viscerale e parietale della tunica vaginale ed è la causa più comune di tumefazione scrotale nel bambino. L'idrocele può dar fastidio ma non è doloroso ed è bilaterale solo nel 7-10% dei casi; esso è più comune a livello dell'emiscroto destro in quanto il testicolo destro sembra raggiungere la sacca scrotale tardivamente rispetto al testicolo sinistro per cui l'obliterazione del dotto peritoneo-vaginale e del processo vaginale avvengono in ritardo rispetto a quanto accade in sede controlaterale.

L'idrocele nel bambino piccolo e nel neonato è in genere congenito ed è associato a pervietà del dotto peritoneo-vaginale con conseguente ingresso di una parte del liquido peritoneale nel sacco scrotale. L'idrocele congenito può essere di tre tipi:

- 1) Idrocele non comunicante: in questo caso il fluido in sede scrotale non va incontro a riassorbimento spontaneo, la tumefazione rimane di dimensioni costanti nel tempo;
- 2) Idrocele del dotto deferente: è una forma di idrocele non comunicante localizzato in sede scrotale alta e spesso confuso per un'ernia inguinale;
- 3) Idrocele comunicante: il liquido sieroso responsabile della tumefazione scrotale può passare spontaneamente in sede peritoneale per cui questa forma di idrocele si caratterizza per un cambiamento volumetrico della tumefazione (in genere il volume è minore al mattino e maggiore la sera). L'idrocele comunicante è associato ad un maggior rischio di ernia inguinale.

L'80% dei casi di idrocele congenito va incontro a risoluzione spontanea entro i primi 2 anni di vita.

Nei bambini più grandi e negli adolescenti l'idrocele è più spesso acquisito e si manifesta in seguito

a processi infiammatori, torsione testicolare, infarto testicolare, radioterapia, traumi e tumori.

La diagnosi di idrocele si basa innanzitutto sull'anamnesi e sull'esame obiettivo e si caratterizza come una tumefazione scrotale, più spesso monolaterale, indolore, evidenziata attraverso transilluminazione e confermata mediante esame ecografico.

Il trattamento dell'idrocele include l'approccio conservativo, l'idrocelectomia, l'aspirazione e la scleroterapia oltre che la prevenzione dell'ernia inguinale: nel paziente pediatrico con idrocele in genere si predilige l'approccio conservativo nei primi 2 anni di vita in attesa di un riassorbimento della raccolta sierosa quindi, se questo non accade, si procede con l'approccio chirurgico.

L'idrocele è associato ad un maggior rischio di infertilità in quanto sembra interferire con la spermatogenesi: la pressione idrostatica della raccolta liquida può superare quella dei vasi sanguigni scrotali e può rendersi quindi responsabile di un ridotto apporto ematico con conseguente riduzione del volume testicolare fino all'atrofia.

### Cause di Tumefazione scrotale

- Neoplasie testicolari
- Cisti testicolari
- Cisti epididimarie
- Ernie inguino-scrotali
- Malformazioni (fusione spleno-gonadica, poliorchidia)
- Orchite o epididimite
- Idrocele
- Vasculite
- Torsione testicolare o torsione dell'idatide di Morgagni
- Ipertrofia testicolare compensatoria
- Macrorchidismo monolaterale
- Varicocele di alto grado

Tabella 3. Cause di tumefazione scrotale

### TUMEFAZIONI SCROTALI

Le cause di tumefazione scrotale possono essere molteplici: tumori testicolari, torsione testicolare, torsione dell'idatide di Morgagni, epididimite, orchite, vasculiti, cisti testicolari, ernie inguino-scrotali, malformazioni (poliorchidia, fusione spleno-gonadica) e alcune condizioni come l'asimmetria idiopatica benigna testicolare, l'ipertrofia testicolare compensatoria e il macrorchidismo monolaterale benigno adolescenziale. (Tabella 3)

**Tumori testicolari:** masse visibili all'ispezione o palpabili, di consistenza aumentata, circoscritte dal parenchima circostante, in genere non dolenti, con superficie irregolare, non transilluminabili; talvolta associati a idrocele reattivo e, nelle forme secernenti ormoni, a ginecomastia e comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari. La diagnosi si basa sull'anamnesi, che deve indagare i fattori predisponenti, in particolare criptorchidismo ed ectopia testicolare (Tabella 4), sull'esame obiettivo e sull'ecografia; la TC toraco-addominale viene eseguita per la ricerca di eventuali metastasi. Utile è anche il dosaggio dei marcatori neoplastici ( $\alpha$ -fetoproteina e  $\beta$ -hCG) e in particolare nel monitoraggio di eventuali recidive: l' $\alpha$ -fetoproteina risulta elevata nel disgerminoma, nel carcinoma embrionale, nel teratocarcinoma e nel tumore del sacco vitellino oltre che nei tumori a cellule ger-

### Fattori di rischio di neoplasia testicolare

- Criptorchidismo
- Sindrome disgenetica testicolare
- Interferenti endocrini
- Familiarità per neoplasia testicolare
- Ipofrofia testicolare
- Infertilità
- Sindromi genetiche

Tabella 4. Fattori di rischio di neoplasia testicolare

minali extragonadici, nell'epatoblastoma, nelle epatopatie, nella tirosinemia e nell'atassia-teleangectasia mentre l'innalzamento della  $\beta$ -hCG si verifica nel seminoma, nel disgerminoma, nel carcinoma embrionale, nel corioncarcinoma e nel tumore a cellule di Leydig. Sono possibili anche tumori secernenti estrogeni (tumore a cellule di Sertoli) e Testosterone (tumore a cellule di Leydig) mentre l'infiltrazione testicolare di leucemie e linfomi e il rhabdomyosarcoma non sono associati all'aumento di alcun marker neoplastico. Tra i tumori testicolari in età prepuberale prevalgono il teratoma benigno e il tumore del sacco vitellino, maligno ma con scarsa tendenza alla metastatizzazione; in età adolescenziale e nel giovane adulto prevale il seminoma che tende a metastatizzare precocemente. Nei pazienti con disgenesia gonadica è più frequente il gonadoblastoma mentre i tumori a cellule di Sertoli e a cellule di Leydig sono rari (Tabella 5). Difficilmente il tumore te-

sticolare può palesarsi con un quadro di scroto acuto dovuto ad una complicanza (per esempio un sanguinamento o un infarto). Il trattamento si basa sull'orchietomia, sulla chemioterapia e sulla radioterapia; la prognosi è comunque buona, con una sopravvivenza a 5 anni pari al 90%. I soggetti giovani con pregresso tumore testicolare, sottoposti quindi a orchietomia e chemioterapia e/o radioterapia, devono essere seguiti in un'ottica di preservazione della fertilità con crioconservazione del liquido seminale prima del trattamento e spermioigrammi al termine della terapia.

**Torsione testicolare:** frequente in età pediatrica, in particolare in età neonatale e tra i 12 e i 18 anni. Si manifesta con dolore violento e improvviso, tumefazione testicolare con iperemia della cute sovrastante, nausea e vomito; il testicolo colpito appare sollevato e in posizione trasversale. All'ecocolor Doppler il flusso ematico testicolare è

Tumori a cellule germinali	Tumori stromali e dei cordoni sessuali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGCNU</li> <li>• <b>Seminoma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tipico</li> <li>- anaplastico</li> <li>- spermatocitico</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma embrionale</li> <li>• <b>Tumore del sacco vitellino (o del seno endodermico)</b></li> <li>• <b>Teratoma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maturo</li> <li>- immaturo</li> <li>- con trasformazione maligna</li> </ul> </li> <li>• Corioncarcinoma</li> <li>• Tumori misti                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- carcinoma embrionale+teratoma</li> <li>- corioncarcioma + altro istotipo</li> <li>- altre combinazioni</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori a cellule di Leydig</li> <li>• Tumore a cellule di Sertoli</li> <li>• Tumore a cellule della granulosa</li> <li>• Gonadoblastoma</li> <li>• Tumori di tipo non classificato</li> </ul>

Nota: in età prepuberale prevalgono il teratoma benigno e il tumore del sacco vitellino, in età adolescenziale e nel giovane adulto prevale il seminoma

Tabella 5. Classificazione tumori testicolari

scarso o abolito. La detorsione chirurgica seguita da orchidopessi va eseguita entro 6 ore per evitare la necrosi: se quest'ultima dovesse verificarsi sarà necessaria l'orchiectomia del testicolo colpito con impianto di una protesi e l'orchidopessi della gonade controlaterale. I soggetti sottoposti a orchiectomia avranno una fertilità ridotta per cui può essere utile la crioconservazione del liquido seminale. La torsione testicolare rientra in diagnosi differenziale con la torsione dell'idatide di Morgagni, frequente tra 7 e 14 anni: quest'ultima si manifesta con dolore e tumefazione del polo superiore del testicolo, idrocele reattivo e riflesso cremasterico conservato. La diagnosi definitiva è ecografica e il trattamento si basa sull'utilizzo di anti-infiammatori e analgesici e sul riposo.

**Epididimite:** si manifesta con dolore scrotale spesso irradiato all'addome o al testicolo controlaterale, idrocele reattivo, aumento di volume e consistenza dell'epididimo interessato, febbre, nausea, vomito, linfadenopatia reattiva. La conferma diagnostica si basa sull'ecocolordoppler e il trattamento sull'uso di anti-infiammatori, impacchi freddi, riposo con sollevamento del testicolo colpito. Alcune forme di epididimite possono dare riduzione della fertilità.

**Orchite:** in genere associata a epididimite. La forma isolata più frequente è quella correlata alla parotite, in particolare dopo la pubertà: si manifesta con dolore scrotale, tumefazione e aumento della consistenza testicolare della durata di 3-10 giorni; può esitare in sterilità.

**Altre cause di tumefazione testicolare** sono le vasculiti (porpora di Schönlein-Henoch e sindrome di Kawasaki), le cisti del testicolo e dell'epididimo, le ernie inguino-scrotali, la presenza di testicoli sovranumerari, la presenza di tessuto splenico a livello testicolare (fusione spleno-gonadica), l'asimmetria idiopatica benigna dei testicoli, l'ipertrofia testicolare compensatoria (il testicolo controlaterale è assente o ipoplasico; associata ad aumentato rischio di infertilità) e il macrorchidismo monolaterale benigno dell'adolescente.

## **Scheda Riassuntiva:** **VARICOCELE, IDROCELE E TUMEFAZIONI TESTICOLARI**

Varicocele: dilatazione delle vene del plesso pampiniforme

### **Epidemiologia:**

- 15% dei soggetti di sesso maschile
- 40% degli uomini infertili
- 3% dei bambini in stadio I di Tanner (<10 anni)
- 3-7% dei ragazzi negli stadi II-IV di Tanner (11-14 anni)
- 15% dei ragazzi in stadio V di Tanner (>15 anni)
- 78-93% dei casi interessa l'emiscroto sinistro, 3% bilaterale
- L'interessamento del solo emiscroto destro è raro (sospettare una massa retroperitoneale)

### **Fattori favorenti:**

- Sbocco della vena spermatica sinistra ad angolo retto nella vena renale, mentre la vena spermatica destra sbocca direttamente nella vena cava inferiore: maggiore pressione idrostatica nella vena spermatica sinistra
- Incompetenza del sistema valvolare venoso
- Effetto "schiaccianoci" dato dalla compressione sulla vena renale sinistra da parte dell'arteria mesenterica superiore e dell'aorta
- Incremento del flusso arterioso testicolare durante la pubertà che supera la capacità del sistema venoso determinandone l'ectasia

### **Patogenesi:**

- Aumento della temperatura testicolare e scrotale
- Ristagno di sangue venoso e ipossia
- Reflusso di metaboliti renali e surrenalici lungo la vena spermatica
- Alterazioni della lamina propria e della matrice extra-cellulare dell'epitelio germinale e aumentata secrezione di NO dalla vena spermatica ectasica
- Disfunzione delle cellule germinali e delle cellule di Leydig

### **Diagnosi:**

- Anamnesi (eventuale senso di peso, algie scrotali che si accentuano in ortostatismo prolungato o durante l'attività sportiva e regrediscono in clinostatismo)
- Esame obiettivo (nel varicocele clinicamente evidente l'emiscroto interessato appare simile ad una "sacca di vermi", in particolare in ortostatismo e durante la manovra di Valsalva)
- Esame ecografico con Doppler testicolare

### **Trattamento:**

- Legatura chirurgica della vena spermatica in tutti i soggetti sintomatici, nei pazienti con alterazioni allo spermogramma e in quelli in cui non è possibile ottenere un campione di liquido seminale da analizzare con asimmetria testicolare maggiore o uguale al 20% documentata ecograficamente per oltre un anno, soprattutto se progressiva
- Visita ed ecodoppler annuale in tutti i pazienti asintomatici senza alterazioni dello spermogramma e in quelli in cui non è possibile ottenere un campione di sperma da analizzare con asimmetria testicolare minore del 20% documentata ecograficamente da oltre un anno o maggiore o uguale al 20% ma stabile nel tempo
- Se dalla raccolta dei dati anamnestici, dall'esame obiettivo e dallo studio ecografico emergono segni di una possibile endocrinopatia e/o di uno sviluppo testicolare bilateralmente ridotto per l'età: dosaggio ematico di FSH, LH, Testosterone, Estradiolo, Prolattina

**Idrocele:** raccolta di liquido tra gli strati viscerale e parietale della tunica vaginale, più comune a livello dell'emiscroto destro (bilaterale nel 7-10% dei casi).

Nel neonato e nei bambini più piccoli l'idrocele è in genere congenito ed è spesso causato da una mancata oblitterazione del dotto peritoneo-vaginale: in questo caso si parla di idrocele comunicante; l'idrocele congenito può essere anche non comunicante: questa forma può insorgere a livello scrotale, in corrispondenza del testicolo, o in sede scrotale alta, in prossimità del dotto deferente.

Nei bambini più grandi e negli adolescenti l'idrocele è in genere acquisito in seguito a processi infiammatori, torsione testicolare, infarto testicolare, radioterapia, traumi e tumori.

**Diagnosi:** tumefazione scrotale in genere monolaterale, più frequente a carico dell'emiscroto destro, non dolente, evidenziata mediante transilluminazione e confermata attraverso esame ecografico.

**Terapia:** nei primi 2 anni di vita attendere un eventuale riassorbimento spontaneo della raccolta fluida, in seguito idrocelectomia, aspirazione, scleroterapia.

La pressione idrostatica della raccolta liquida può superare quella dei vasi sanguigni scrotali con riduzione dell'apporto ematico e del volume testicolare fino all'atrofia e alterazione della spermatogenesi.

## TUMEFAZIONI SCROTALI

Tumori testicolari: masse visibili all'ispezione o palpabili, di consistenza aumentata, circoscritte dal parenchima circostante, in genere non dolenti, con superficie irregolare, non transilluminabili; talvolta associati a idrocele reattivo, raramente a scroto acuto. Nelle forme secernenti ormoni si verificano ginecomastia e comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari. Diagnosi: anamnesi (criptorchidismo ed ectopia testicolare), esame obiettivo, ecografia, TC toraco-addominale, dosaggio dei marcatori neoplastici ( $\alpha$ -fetoproteina,  $\beta$ -hCG, Testosterone, estrogeni). Trattamento: orchietomia, chemioterapia, radioterapia. Prognosi: sopravvivenza a 5 anni pari al 90%.

Torsione testicolare: frequente in età pediatrica, in particolare in età neonatale e tra i 12 e i 18 anni. Diagnosi: dolore violento e improvviso, tumefazione testicolare con iperemia della cute sovrastante, nausea e vomito; il testicolo colpito appare sollevato e in posizione trasversale. All'ecocolordoppler il flusso ematico testicolare è scarso o abolito. Terapia: detorsione chirurgica seguita da orchidopessi entro 6 ore; in caso di necrosi: orchietomia del testicolo colpito con impianto di una protesi e orchidopessi della gonade controlaterale. I soggetti sottoposti a orchietomia avranno una fertilità ridotta. La torsione testicolare rientra in diagnosi differenziale con la torsione dell'idatide di Morgagni.

Epididimite: dolore scrotale spesso irradiato all'addome o al testicolo controlaterale, idrocele reattivo, aumento di volume e consistenza dell'epididimo interessato, febbre, nausea, vomito, linfadenopatia reattiva. La conferma diagnostica si basa sull'ecocolordoppler. Trattamento: anti-infiammatori, impacchi freddi, riposo con sollevamento del testicolo colpito. Alcune forme di epididimite possono dare riduzione della fertilità.

Orchite: in genere associata a epididimite. La forma isolata più frequente è quella correlata alla parotite. Dolore scrotale, tumefazione e aumento della consistenza testicolare della durata di 3-10 giorni; può esitare in sterilità.

Altre cause di tumefazione testicolare sono le vasculiti (porpora di Schönlein-Henoch e sindrome di Kawasaki), le cisti del testicolo e dell'epididimo, le ernie inguino-scrotali, la presenza di testicoli sovrannumerari, la presenza di tessuto splenico a livello testicolare (fusione spleno-gonadica), l'asimmetria idiopatica benigna dei testicoli, l'ipertrofia testicolare compensatoria (il testicolo controlaterale è assente o ipoplasico; associata ad aumentato rischio di infertilità) e il macrorchidismo monolaterale benigno dell'adolescente.

## Summary Sheet:

# VARICOCELE, HYDROCELE AND TESTICULAR SWELLINGS

Varicocele: dilation of the veins of the pampiniform plexus

### **Epidemiology:**

- 15% of male subjects
- 40% of infertile men
- 3% of boys in Tanner stage 1 (<10 years)
- 3-7% of boys in Tanner stages II-IV (11-14 years)
- 15% of boys in Tanner stage V (>15 years)
- 78-93% of cases affect the left scrotum, 3% are bilateral
- Involvement of the right scrotum alone is rare (suspicious for retroperitoneal mass)

### **Predisposing factors:**

- Left spermatic vein connects to renal vein at right angle, while right spermatic vein drains directly into the inferior vena cava: greater hydrostatic pressure in left spermatic vein
- Incompetence of venous valve system
- "Nutcracker" effect caused by compression of the left renal vein
- Increased testicular artery flow during puberty which exceeds the capacity of the venous system, causing ectasia

### **Pathogenesis:**

- Increased testicular and scrotal temperature
- Pooling of venous blood and hypoxia
- Reflux of renal and adrenal metabolites along the spermatic vein
- Changes to the lamina propria and extracellular matrix of the germinal epithelium and increased NO secretion from the distended spermatic vein
- Germ cell and Leydig cell dysfunction

### **Diagnosis:**

- Medical history (feeling of scrotal heaviness and/or pain increasing on prolonged standing or during physical activity and regressing when sitting)
- Physical exam (in clinically evident varicocele the affected scrotum looks like a "bag of worms", especially when standing and during Valsalva's manoeuvre)
- Testicular Doppler ultrasound

### **Treatment:**

- Surgical ligation of the spermatic vein in all symptomatic subjects, in patients with abnormal semen parameters and in patients for whom a semen sample cannot be obtained with testicular asymmetry  $\geq 20\%$  as documented by ultrasound for more than one year, especially if progressive
- Annual examination and colour Doppler in all asymptomatic patients without abnormal semen parameters and in patients for whom a semen sample cannot be obtained and with testicular asymmetry  $\leq 20\%$  as documented by ultrasound for more than one year or of 20% but stable over time
- If medical history, physical examination and US exam reveal signs of possible endocrine disease and/or bilaterally small-for-age testicular development: blood tests for FSH, LH, testosterone, oestradiol, prolactin

**Hydrocoele:** fluid collection between the visceral and parietal layers of the tunica vaginalis, most commonly in the right scrotum (bilateral in 7-10% of cases).

In infants and babies, hydrocoele is generally congenital and often caused by non-closure of the processus vaginalis: this is known as communicating hydrocoele. Congenital hydrocoele may also be non-communicating: this form may arise in the scrotum, near the testicle, or in the high scrotal area, near the deferent duct.

In older children and adolescents hydrocoele is generally acquired, following an inflammatory process, testicular torsion, testicular infarction, radiotherapy, trauma or tumour.

**Diagnosis:** scrotal swelling, generally unilateral, more frequent in the right scrotum, non-painful, revealed by transillumination and confirmed by ultrasound.

**Treatment:** in first 2 years of life, wait for any spontaneous reabsorption of the fluid collection, thereafter hydrocoelectomy, aspiration, sclerotherapy.

The hydrostatic pressure of the fluid collection may exceed that of the scrotal blood vessels, with reduced blood flow and testicular volume potentially leading to atrophy and impaired spermatogenesis.

## SCROTAL SWELLINGS

Testicular tumours: masses which are visible on inspection or palpable, with increased consistency, delineated by the surrounding parenchyma, generally non-painful, with an irregular surface, not seen on transillumination; sometimes associated with reactive hydrocoele, rarely with acute scrotum. Hormone-secreting forms give rise to gynaecomastia and early onset of secondary sexual characteristics. Diagnosis: medical history (cryptorchidism and testicular ectopy), physical examination, ultrasound, chest and abdominal CT, tumour markers ( $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -hCG, testosterone, oestrogens). Treatment: orchiectomy, chemotherapy, radiotherapy. Prognosis: 5-year survival 90%.

Testicular torsion: common in children, especially in infants and adolescents aged 12 to 18. Diagnosis: sudden violent pain, testicular swelling with hyperaemia of the overlying skin, nausea and vomiting; the affected testicle is raised and in a transversal position. Testicular blood flow is reduced or missing on colour Doppler. Treatment: surgical detorsion followed by orchidopexy within 6 hours; in event of necrosis: orchiectomy of the affected testicle and implantation of a prosthesis and orchidopexy of the contralateral testis. Patients undergoing orchiectomy will have reduced fertility. Differential diagnosis of testicular torsion includes torsion of the hydatid of Morgagni.

Epididymitis: scrotal pain often radiating to the abdomen or contralateral testicle, reactive hydrocoele, increased volume and consistency of affected epididymis, fever, nausea, vomiting, reactive lymphadenopathy. Diagnostic confirmation is based on colour Doppler. Treatment: Anti-inflammatories, cold packs, rest with elevation of the affected testicle. Some forms of epididymitis can cause reduced fertility.

Orchitis: generally associated with epididymitis. The most common isolated form is mumps orchitis. Scrotal pain, swelling and increased testicular consistency lasting 3-10 days; may result in sterility.

Other causes of testicular swelling include vasculitis (Schönlein-Henoch purpura and Kawasaki syndrome), cysts of the testicle and epididymis, inguinoscrotal hernia, supernumerary testicle, spleen tissue in the testicle (splenogonadal fusion), benign idiopathic testicular asymmetry, compensatory testicular hypertrophy (contralateral testicle is absent or hypoplastic; associated with increased risk of infertility) and benign unilateral macro-orchidism in adolescents.

## **PREVENZIONE DEI DANNI CORRELATI AL VARICOCELE, ALL'IDROCELE E ALLE CAUSE DI TUMEFAZIONE TESTICOLARE**

- 1) Esame obiettivo dei genitali esterni nel neonato: ricercare l'eventuale presenza di un idrocele; nel caso venga diagnosticato un idrocele attendere per un possibile riassorbimento spontaneo dello stesso fino a 2 anni di vita, in seguito intervenire chirurgicamente
- 2) Ricercare un idrocele nei bambini più grandi e negli adolescenti che hanno avuto orchite, torsione o traumi testicolari, radioterapia, infarto o tumori testicolari
- 3) Esecuzione dello spermioγραμμα nei soggetti con idrocele riassorbito spontaneamente o trattato chirurgicamente: in caso di alterazioni si raccomanda la crioconservazione del liquido seminale
- 4) Esame obiettivo dei testicoli ad ogni visita pediatrica in clinostatismo, ortostatismo e durante l'esecuzione della manovra di Valsalva: osservare l'eventuale presenza di varicocele e masse; valutare possibili asimmetrie testicolari mediante orchidometro di Prader ed esame ecografico
- 5) Nel sospetto di varicocele eseguire un ecocolordoppler scrotale allo scopo di dimostrare la presenza del varicocele, determinarne il grado e stimare l'eventuale l'asimmetria testicolare
- 6) In caso di varicocele a carico dell'emiscroto destro eseguire un'ecografia addominale allo scopo di valutare eventuali masse retroperitoneali
- 7) Asimmetria testicolare maggiore o uguale al 20% documentata ecograficamente da oltre un anno: intervento chirurgico oppure se il soggetto è asintomatico e l'asimmetria è stabile al follow-up ecodoppler annuale è possibile attendere lo stadio V di Tanner per eseguire uno spermioγραμμα
- 8) Simmetria testicolare o asimmetria testicolare inferiore al 20% documentata ecograficamente: follow-up ecodoppler annuale ed attendere lo stadio V di Tanner per eseguire uno spermioγραμμα
- 9) Esecuzione di spermioγραμμα allo stadio V di Tanner in tutti i soggetti con varicocele e crioconservazione del liquido seminale in caso di alterazioni
- 10) Asimmetria testicolare maggiore o uguale al 20% documentata ecograficamente e spermioγραμμα alterato: intervento chirurgico
- 11) Asimmetria testicolare maggiore o uguale al 20% documentata ecograficamente e spermioγραμμα normale: follow-up ecodoppler e spermioγραμμα annuali
- 12) Asimmetria testicolare inferiore al 20% documentata ecograficamente e spermioγραμμα alterato: intervento chirurgico
- 13) Asimmetria testicolare inferiore al 20% documentata ecograficamente e spermioγραμμα normale: follow-up ecodoppler e spermioγραμμα annuali
- 14) Simmetria testicolare documentata ecograficamente e spermioγραμμα alterato: intervento chirurgico
- 15) In caso di varicocele subclinico: follow-up ecodoppler e spermioγραμμα annuali
- 16) Istruire gli adolescenti all'autopalpazione testicolare per l'identificazione precoce del varicocele
- 17) Istruire gli adolescenti sui comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droghe)

## Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter è il più comune disordine a carico dei cromosomi sessuali, con un'incidenza pari a circa 1:600 maschi nati vivi ed è caratterizzata dalla presenza di uno o più cromosomi X in eccesso: nell'80% dei casi il cariotipo è 47,XXY mentre nel rimanente 20% dei soggetti affetti si riscontrano aneuploidie cromosomiche di grado maggiore (48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY), mosaicismi (46,XY/47,XXY) o cromosomi X strutturalmente anomali. La causa della presenza di uno o più cromosomi X sovrannumerari è una non-disgiunzione paterna o materna durante la meiosi delle cellule germinali oppure, meno frequentemente, un errore durante le prime divisioni mitotiche dell'embrione.

Il quadro clinico della sindrome di Klinefelter è estremamente variabile e spesso tale patologia viene diagnosticata troppo tardi, in età adulta o addirittura mai diagnosticata: si stima che circa il 70% dei casi di sindrome di Klinefelter non vengano diagnosticati mentre il 25% dei pazienti ricevono la diagnosi in età adulta; nel 5-10% dei casi la diagnosi di sindrome di Klinefelter avviene durante la gestazione, mediante il ricorso all'esame del cariotipo su cellule fetali prelevate attraverso amniocentesi, villocentesi o cordocentesi. La diagnosi in età pediatrica viene effettuata molto raramente impedendo così di migliorare l'outcome di questi soggetti.

La sindrome di Klinefelter si manifesta con ipogonadismo ipergonadotropo, ginecomastia, ipotrofia testicolare, azoospermia, aumentato rischio di malattie sistemiche (neoplasie, osteoporosi, tromboembolismi venosi, insulino-resistenza, diabete, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari). Il bambino affetto da sindrome di Klinefelter di solito inizia lo sviluppo puberale normalmente o con lieve ritardo, tuttavia, nonostante la secrezione di Testosterone possa essere adeguata ai fini dell'acquisizione dei caratteri sessuali secondari maschili, la crescita testicolare è compromessa e il volume testicolare non supera i 4-8 ml a fronte dei 20-30 ml degli uomini sani.

Durante la vita fetale i livelli di androgeni sono adeguati per cui alla nascita non si configura un quadro di ambiguità genitale non essendo inoltre noti quadri ecografici suggestivi della sindrome che potrebbero permetterne una identificazione in utero, ne consegue che durante l'epoca gestazionale la diagnosi di sindrome di Klinefelter può essere posta solo in maniera casuale attraverso l'esecuzione di indagini citogenetiche.

Alla nascita il bambino con sindrome di Klinefelter non manifesta generalmente alcuna anomalia, mentre la cosiddetta "minipubertà" avviene normalmente con livelli ormonali adeguati all'età; gli unici campanelli d'allarme che devono far so-



spettare la sindrome di Klinefelter in un neonato sono il criptorchidismo e il micropene, presenti nel 20% circa degli affetti. Circa l'1,1% dei pazienti con criptorchidismo è affetto da sindrome di Klinefelter.

Nell'infanzia i bambini affetti da sindrome di Klinefelter presentano frequentemente difficoltà del linguaggio e dell'apprendimento e appaiono timidi ed introversi; questi pazienti possono manifestare ritardo del linguaggio, problemi dell'attenzione e dell'apprendimento, difficoltà nel verbalizzare e nel gestire le emozioni, disturbi dello spettro dell'autismo, disturbi delle funzioni esecutive (difficoltà di giudizio e nel prendere decisioni) e della motricità (ritardo della deambulazione, riduzione della coordinazione, delle competenze motorie fini, del tono muscolare e della forza, tremori, difficoltà alla corsa). È raro che la sindrome di Klinefelter venga diagnosticata in età pediatrica ma ciò sarebbe molto utile per avviare precocemente un supporto psico-pedagogico e logopedico.

La sindrome di Klinefelter deve altresì essere sospettata in un bambino di statura elevata con un rapporto tra segmento corporeo superiore ed inferiore ridotto e disturbi dell'apprendimento e del linguaggio. Durante l'infanzia la crescita del bambino con sindrome di Klinefelter è generalmente normale e, intorno ai 3 anni di vita, si assiste ad un incremento della velocità di crescita che determina un'alta statura già a 5-6 anni di età, superiore al target di crescita previsto dal substrato genetico; questo fenomeno è legato all'aumentata lunghezza del segmento corporeo inferiore.

È stato ipotizzato che il gene SHOX, presente sui cromosomi sessuali in una regione che sfugge all'inattivazione dell'X, possa determinare un effetto dose-dipendente responsabile dell'alta statura del bambino con sindrome di Klinefelter.

Il bambino affetto da sindrome di Klinefelter sembra inoltre avere un rischio aumentato di circa 50 volte rispetto alla popolazione generale di tumori a cellule germinali del mediastino: si tratta di una rara neoplasia, con un'incidenza stimata di 1,1 casi/milione di bambini tra 0 e 9 anni e di 1,5 casi/milione di ragazzi tra 10 e 19 anni; tuttavia l'8% dei soggetti affetti da tale neoplasia sono bambini con sindrome di Klinefelter. In considerazione di questo rischio, la sindrome di Klinefelter andrebbe sospettata anche nei bambini che presentano pubertà precoce centrale e negli adolescenti con dolore toracico, dispnea e tosse in associazione ad altri elementi clinici di sospetto.

L'esordio della pubertà nel bambino con sindrome di Klinefelter di solito avviene regolarmente o in lieve ritardo; la produzione del Testosterone è inizialmente sufficiente allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e permette una completa saldatura epifisaria anche se circa 3-4 anni dopo rispetto ai coetanei 46,XY.

Questi ragazzi in genere presentano un aspetto eunucoide, aumentata lunghezza delle gambe, apertura delle braccia superiore all'altezza, diametro biacromiale ridotto, ginecomastia (50-80% dei casi, legata ad una riduzione dei livelli di Testosterone con aumento compensatorio dell'LH ed un eccesso relativo di estrogeni) e arresto dello sviluppo testicolare.

A partire dall'età puberale si verifica la degenerazione delle cellule germinali a livello testicolare, che progredisce fino alla ialinizzazione testicolare per cui, prima che l'adolescente diventi un adulto azoospermico, è opportuno effettuare la crioconservazione dello sperma; quando l'ejaculato è già fortemente compromesso si utilizzano tecniche invasive di raccolta diretta degli spermatozoi dal testicolo andando a ricercare isole di cellule germinali non ancora degenerate da poter crioconservare. L'ormone Anti-Mulleriano e l'Inibina B

possono aiutare ad identificare il momento giusto per crioconservare.

La ridotta produzione di androgeni al momento della pubertà può determinare una riduzione della densità minerale ossea e del picco di massa ossea per cui è necessario identificare i soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare osteoporosi in assenza di una adeguata stimolazione androgenica.

I soggetti con sindrome di Klinefelter presentano anche un rischio aumentato di circa 5 volte di sindrome metabolica in età adulta e già in età pediatrica presentano un aumento della massa grassa in presenza di una massa magra e un BMI normali. In considerazione dell'aumentato rischio di sindrome metabolica i bambini Klinefelter dovrebbero essere incoraggiati a seguire un corretto regime alimentare e a praticare attività fisica.

Quando la diagnosi viene posta in età adulta, il motivo che più frequentemente spinge a ricercare un consulto medico è l'infertilità legata all'oligo-azoospermia nel momento in cui la coppia decide di avere un figlio. All'esame obiettivo un uomo con sindrome di Klinefelter presenta testicoli di consistenza aumentata e dimensioni ridotte.

Nel 65-85% degli adulti la concentrazione sierica di Testosterone è inferiore alla norma, con livelli di Inibina B indosabile. Il sospetto di sindrome di Klinefelter implica una conferma della diagnosi mediante esecuzione di una mappa cromosomica. Per quanto riguarda il quadro ormonale dei soggetti con sindrome di Klinefelter, dalla nascita alla pubertà i livelli di Testosterone, FSH, LH, AMH e Inibina B sono nella norma; le alterazioni compaiono dall'età puberale: in questa fase il Testosterone è ridotto a livelli medio-bassi ma in grado di indurre un normale inizio e progressione della pubertà e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, l'Estradiolo è aumentato, la concentrazione sierica della SHBG è alta in modo da

ridurre ulteriormente la quota del Testosterone libero biologicamente attivo, FSH e LH sono entrambi aumentati, l'Inibina B e l'AMH sono ridotti a causa della degenerazione delle cellule di Sertoli che si accompagna alla scomparsa delle cellule germinali e l'INSL-3 è ridotto al di sotto dei valori fisiologici.

L'eiaculato dei soggetti con sindrome di Klinefelter mostra azoospermia o rara presenza di spermatozoi e solo in casi eccezionali si è verificata una paternità spontanea. A livello testicolare il quadro caratteristico è rappresentato da fibroialinosi dei tubuli seminiferi, assenza di spermatozoi ed iperplasia relativa delle cellule di Leydig, mentre raramente sono stati descritti tubuli caratterizzati da foci residui di spermatogenesi con arresto meiotico allo stadio di spermatocita primario o di spermatidi e foci di normale spermatogenesi. Negli ultimi anni lo sviluppo della microchirurgia e delle tecniche di fecondazione assistita ha permesso a oltre il 50% dei soggetti con sindrome di Klinefelter di avere figli mediante l'estrazione spermatica per microchirurgia testicolare (TESE) con crioconservazione e utilizzo degli spermatozoi estratti per la fecondazione in vitro.

È ragionevole pensare che la maggior parte degli uomini con sindrome di Klinefelter presentavano alla nascita un numero normale di spermatogoni che sono poi andati incontro ad apoptosi massiccia durante la fase precoce puberale quando si verifica l'incremento dei livelli di FSH. Alla luce di queste considerazioni sarebbe opportuno ottenere liquido seminale attraverso la masturbazione nei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter a partire dai 14 anni di età, prima di cominciare un eventuale trattamento sostitutivo con androgeni.

La sindrome di Klinefelter rientra in diagnosi differenziale con la "sindrome del maschio XX", condizione caratterizzata da fenotipo maschile, compresa la presenza di testicoli e l'assenza di



strutture mülleriane a livello dei genitali interni, in soggetti con cariotipo femminile. La causa più frequente è una traslocazione del gene SRY sul cromosoma X o su un autosoma. La diagnosi può essere posta alla nascita per il riscontro di genitali esterni maschili in neonati con cariotipo 46,XX evidenziato all'amniocentesi o in età pre-pubere per la presenza di anomalie dei genitali esterni (ipospadia, criptorchidismo, microrchidia, micropene). Nei soggetti con "sindrome del maschio XX" è inoltre presente ginecomastia in assenza di anomalie cognitive e comportamentali; lo sviluppo puberale è ritardato o assente, i testicoli appaiono di dimensioni ridotte ma di normale consistenza ed è presente azoospermia.

La diagnosi si basa sull'esecuzione dell'esame del cariotipo e sull'analisi del gene SRY; gli esami ormonali evidenziano ridotti livelli di Inibina B, AMH e Testosterone, scarsa risposta del Testosterone all'hCG-test e aumentati livelli di gonadotropine mentre allo spermogramma è sempre presente azoospermia. La terapia si basa sul trattamento sostitutivo con Testosterone.

Per quanto riguarda la terapia della sindrome di Klinefelter, la somministrazione di Testosterone è indicata nelle forme associate ad ipogonadismo mentre altri farmaci impiegati con successo sono gli antiestrogeni e gli inibitori dell'aromatasi. Nei casi in cui non c'è risposta alla terapia medica è necessario ricorrere alla terapia chirurgica (posizionamento di protesi testicolari, mastectomia e ricostruzione mammaria).

Oltre ad un'alimentazione corretta e ad una costante attività fisica, in caso di sindrome di Klinefelter si raccomanda anche l'assistenza all'apprendimento linguistico, la prevenzione degli eventi tromboembolici, delle neoplasie mammarie e a cellule germinali, la supplementazione con calcio e vitamina D per prevenire la perdita di massa ossea e l'esecuzione periodica di una DEXA per diagnosticare precocemente una condizione di osteopenia/osteoporosi.

## **Scheda Riassuntiva: SINDROME DI KLINEFELTER**

È il più comune disordine a carico dei cromosomi sessuali ed è caratterizzato dalla presenza di uno o più cromosomi X in eccesso: nell'80% dei casi il cariotipo è 47,XXY mentre nel 20% sono presenti aneuploidie di grado maggiore (48,XXX; 48,XXYY; 49,XXXXY) o mosaicismi (46,XX/47,XXY) o cromosomi X strutturalmente anomali.

**Epidemiologia:** la sindrome di Klinefelter ha un'incidenza di 1/600 nati vivi

**Patogenesi:** Non-disgiunzione paterna o materna durante la meiosi delle cellule germinali oppure, meno frequentemente, un errore durante le prime divisioni mitotiche dell'embrione

**Quadro clinico:** estremamente variabile (70% dei casi mai diagnosticati, 20-25% diagnosi in età adulta in seguito ad approfondimenti per infertilità, 5-10% diagnosi mediante esame del cariotipo in epoca prenatale)

- Non alterazioni ecografiche durante la gravidanza né ambiguità dei genitali alla nascita, talvolta micropene e criptorchidismo (20% dei casi di sindrome di Klinefelter)
- Nella mini-pubertà - livelli ormonali adeguati all'età
- Durante l'infanzia difficoltà del linguaggio e dell'apprendimento, temperamento timido e introverso, ritardo del linguaggio, deficit dell'attenzione, difficoltà a verbalizzare e gestire le emozioni, disturbi dello spettro autistico, difficoltà nel giudizio e nel prendere decisioni, ritardo nella deambulazione, riduzione della coordinazione e delle competenze motorie fini, ridotto tono muscolare, tremori, difficoltà nella corsa
- Crescita normale fino a 3 anni poi incremento della velocità di crescita che determina un'alta statura già a 5-6 anni, superiore al target genetico: tale crescita è dovuta soprattutto all'aumentata lunghezza degli arti inferiori
- Aumentato rischio, in età infantile, di tumori a cellule germinali del mediastino
- Esordio della pubertà normale o in lieve ritardo; il Testosterone è inizialmente sufficiente allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari ma la saldatura epifisaria avviene in ritardo di 3-4 anni
- Aspetto eunucoide, ginecomastia, atrofia testicolare (volume testicolare 4-8 ml) da degenerazione delle cellule germinali e ialinizzazione con aumentata consistenza testicolare
- Riduzione della densità minerale ossea
- Aumentato rischio di sindrome metabolica
- Aumentato rischio di neoplasia mammaria
- Infertilità, oligo-azoospermia

### **Dosaggi ormonali:**

- Dalla nascita alla pubertà: normali livelli di Testosterone, FSH, LH, AMH e Inibina B
- Dall'età puberale: Testosterone è a livelli medio-bassi, Estradiolo aumentato, SHBG aumentata, FSH aumentato, LH aumentato, Inibina B ridotta, AMH ridotto, INSL-3 ridotto

**Esame del liquido seminale:** azoospermia; rarissimi casi di paternità spontanea

**Biopsia testicolare:** fibroialinosi dei tubuli seminiferi, assenza degli spermatozoi, iperplasia relativa delle cellule di Leydig; raramente tubuli con foci residui di spermatogenesi con arresto meiotico allo stadio di spermatocita primario o di spermatidi e foci di normale spermatogenesi

**Diagnosi:** anamnesi, esame obiettivo, ecografia testicolare, dosaggi ormonali, esame del liquido seminale, cariotipo

**Diagnosi differenziale:** sindrome del maschio 46,XX

**Trattamento:**

- Estrazione spermatica per microchirurgia testicolare (TESE) con criopreservazione degli spermatozoi e loro utilizzo per la fecondazione in vitro
- Testosterone nelle forme associate ad ipogonadismo
- Antiestrogeni
- Inibitori dell'aromatasi
- Mastectomia e ricostruzione mammaria
- Alimentazione corretta
- Attività fisica
- Assistenza all'apprendimento linguistico
- Prevenzione degli eventi trombo-embolici
- Diagnosi precoce della neoplasia mammaria
- Diagnosi precoce della neoplasia a cellule germinali
- Supplementazione con calcio e vitamina D per prevenire la riduzione della massa ossea
- Esecuzione periodica di una DEXA per diagnosticare precocemente un'eventuale condizione di osteopenia/osteoporosi

## Summary Sheet: KLINEFELTER SYNDROME

Klinefelter Syndrome is the most common sex chromosome disorder. It is characterised by an excessive number of X chromosomes: the karyotype is 47,XXY in 80% of cases, while in the remaining 20% there is a greater degree of aneuploidy (48,XXX; 48,XXYY; 49,XXXXY) or mosaicism (46,XX/47,XXY) or structurally abnormal X chromosomes.

**Epidemiology:** The incidence of KS is 1 in 600 live-born boys.

**Pathogenesis:** Paternal or maternal nondisjunction during germ cell meiosis or, less frequently, an error during the embryo's first mitotic divisions

**Clinical picture:** extremely variable (70% of cases never diagnosed, 20-25% diagnosed in adulthood following investigations for infertility, 5-10% diagnosed by prenatal karyotype testing)

- No ultrasound abnormalities during pregnancy nor genital ambiguity at birth, sometimes micropenis and cryptorchidism (20% of KS cases)
- Hormone levels in mini-puberty adequate for age
- In childhood, speech and learning difficulties, timid and introverted temperament, speech delay, attention disorder, difficulty in articulating and managing emotions, autistic spectrum disorders, judgement and decision-making difficulties, delayed walking, reduced coordination and fine motor skills, reduced muscle tone, tremors, difficulty in running
- Normal growth up to 3 years, then increased growth rate leading to high stature at 5-6 years, above genetic target: this growth is above all due to increased length of lower limbs
- Increased risk of mediastinal germ cell tumours in paediatric age
- Normal or slightly delayed onset of puberty delayed; testosterone is initially sufficient for the development of secondary sex characteristics but epiphyseal fusion is delayed by 3-4 years
- Eunuchoid appearance, gynaecomastia, testicular atrophy (testicular volume 4-8 mL) due to germ cell degeneration and hyalinisation, with increased testicular consistency.
- Reduced bone mineral density
- Increased risk of metabolic syndrome
- Increased risk of breast cancer
- Infertility, oligo/azoospermia

### Hormone levels:

- From birth to puberty: normal testosterone, FSH, LH, AMH and inhibin B levels
- From puberty: Low-moderate testosterone, increased oestradiol, increased SHBG, increased FSH, increased LH, reduced inhibin B, reduced AMH, reduced INSL-3

**Semen exam:** azoospermia; very rare cases of spontaneous fatherhood

**Testicular biopsy:** fibro-hyalinosis of seminiferous tubules, absence of sperm, relative hyperplasia of Leydig cells; rarely, tubules with residual foci of spermatogenesis with meiotic arrest in primary spermatocyte stage or of spermatids and foci of normal spermatogenesis

**Diagnosis:** medical history, physical examination, testicular ultrasound, hormone tests, semen examination, karyotype

**Differential diagnosis:** 46,XX male syndrome

**Treatment:**

- Testicular sperm extraction (TESE) with sperm cryopreservation and its use for in vitro fertilisation
- Testosterone in forms associated with hypogonadism
- Anti-oestrogens
- Aromatase inhibitors
- Mastectomy and breast reconstruction
- Correct diet
- Physical activity
- Language learning assistance
- Prevention of thromboembolic events
- Early diagnosis of breast cancer
- Early diagnosis of germ cell tumours
- Calcium and vitamin D supplementation to prevent bone mass reduction
- Regular DEXA scan for early diagnosis of any osteopenia/osteoporosis

## PREVENZIONE DEI DANNI CORRELATI ALLA SINDROME DI KLINEFELTER

- 1) Esaminare la presenza di micropene, ipospadia e criptorchidismo alla nascita
- 2) Porre attenzione, durante l'infanzia, alla presenza di difficoltà del linguaggio e dell'apprendimento in bambini timidi e introversi; non sottovalutare l'eventuale presenza di: disturbi dell'attenzione, difficoltà a verbalizzare e gestire le emozioni, disturbi dello spettro autistico, difficoltà nel giudizio e nel prendere decisioni, ritardo nella deambulazione, riduzione della coordinazione e delle competenze motorie fini, ridotto tono muscolare, tremori, difficoltà nella corsa
- 3) Osservare l'eventuale presenza di un'alta statura già a 5-6 anni, superiore al target genetico del bambino, soprattutto quando si accompagna ad un'umentata lunghezza degli arti inferiori
- 4) Monitorare timing di inizio e sviluppo puberale e testicolare
- 5) Osservare l'eventuale presenza di habitus eunucoide, ginecomastia, atrofia testicolare
- 6) Nel sospetto di una sindrome di Klinefelter è indicata l'esecuzione di un esame del cariotipo
- 7) Data l'associazione costante della sindrome di Klinefelter con l'infertilità e l'oligo-azoospermia, è indicata l'esecuzione di uno spermogramma al raggiungimento dello stadio V di Tanner e quindi è giustificato il ricorso alla crioconservazione o, più spesso, all'estrazione spermatica mediante microchirurgia testicolare con utilizzo degli spermatozoi per PMA di II livello
- 8) I dosaggi ormonali evidenziano una condizione di ipogonadismo ipergonadotropo a partire dalla pubertà (Testosterone medio-basso, Estradiolo aumentato, SHBG aumentata, FSH aumentato, LH aumentato, Inibina B ridotta, AMH ridotto, INSL-3 ridotto)
- 9) Nelle forme associate ad ipogonadismo è indicata la somministrazione di Testosterone e, data la condizione di relativo iperestrogenismo, è giustificato l'uso di anti-estrogeni e inibitori dell'aromatasi
- 10) Allo scopo di prevenire i disturbi del linguaggio, è indicata l'assistenza all'apprendimento linguistico
- 11) Determinare peso, altezza, BMI, circonferenza addominale, volume testicolare e stadio puberale ogni 3 mesi
- 12) Nei soggetti ex-criptorchidi è raccomandata l'esecuzione di una visita e di un'ecografia testicolare annuale
- 13) Valutare la glicemia e l'assetto lipidico a digiuno, la funzione tiroidea, l'emocromo, la calcemia, la fosforemia e i livelli di vitamina D annualmente
- 14) Si raccomanda l'esecuzione di una visita cardiologica con ECG ed ecocardiogramma annuali
- 15) Dato l'elevato rischio di sindrome metabolica, è raccomandata un'alimentazione corretta e l'esecuzione di attività fisica
- 16) Si raccomanda la prevenzione degli eventi trombo-embolici
- 17) Mastectomia e ricostruzione mammaria in caso di ginecomastia; è altresì raccomandata la prevenzione della neoplasia mammaria
- 18) Considerare l'aumentato rischio di neoplasia a cellule germinali del mediastino
- 19) Supplementazione con calcio e vitamina D per prevenire la riduzione della massa ossea
- 20) Esecuzione di una DEXA ogni 2 anni per prevenire l'osteopenia/osteoporosi
- 21) Rispondere alle domande sulle condizioni generali di benessere, attività fisica, energia, sessualità
- 22) Istruire gli adolescenti riguardo comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droghe)





## Sovrappeso e obesità

Il sovrappeso e l'obesità costituiscono un problema estremamente frequente: negli Stati Uniti l'obesità ha una prevalenza del 15% in età compresa tra 2 e 11 anni e del 18% in età adolescenziale; un trend simile è presente anche in Europa, dove il 31,8% dei soggetti in età scolare sono in sovrappeso o obesi. In Italia nel 2001-2002 il 30,9% delle bambine e il 32,4% dei bambini erano in sovrappeso o obesi. Nel 2014, secondo il Sistema di sorveglianza OKkio alla salute, circa il 22,2% dei soggetti in età pediatrica è in sovrappeso e il 9,8% risulta obeso. Le femmine in sovrappeso e obese sono rispettivamente il 21,2% e il 9,4%, mentre i maschi sono il 20,7% e il 10,3%. La percentuale di bambini in sovrappeso o obesi è maggiore nelle regioni del Sud e del Centro. La drammaticità di questi dati pone l'Italia ai primi posti tra i Paesi europei per quanto riguarda l'impatto epidemiologico del sovrappeso e dell'obesità in età pediatrica.

L'obesità, se insorta nell'età evolutiva, tende a persistere anche in età adulta nel 40-80% dei casi. Tale condizione si associa, inoltre, ad una lunga serie di complicanze, soprattutto di tipo metabolico, come la dislipidemia, l'intolleranza glucidica, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nonché di natura ortopedica, respiratoria, ormonale e psicologica. È stato, inoltre, ampiamente

dimostrato che l'aterosclerosi è un fenomeno che inizia già in età adolescenziale, favorito dall'ipertensione arteriosa e dalle alterazioni tipiche della sindrome metabolica, e che aumenta in maniera importante il rischio di morte prematura in età adulta. Il Bogalusa Heart Study e lo Young Finns Study hanno evidenziato che il solo valore del BMI è un indice affidabile nel predire lo spessore carotideo e lo sviluppo del diabete mellito di tipo II in età adulta, in maniera analoga al valore predittivo della sindrome metabolica; è stato tuttavia dimostrato che l'indicatore predittivo più significativo di ispessimento intimale carotideo negli adolescenti obesi è la misurazione del grasso viscerale tramite RMN.

L'obesità ha notevoli ripercussioni sul funzionamento del sistema endocrino nella sua complessità: nei bambini obesi si repertano livelli aumentati di fT3 e TSH, iperinsulinemia, iperleptinemia, riduzione della concentrazione ematica di adiponectina e aumento del cortisolo libero urinario; importanti alterazioni sono presenti anche a livello ipofisario e gonadico con ripercussioni sulla crescita e sullo sviluppo puberale.

Durante l'infanzia e l'adolescenza l'accrescimento è controllato da fattori genetici e ambientali, compreso lo stato di nutrizione e lo stato psicologico del bambino, dall'integrità dell'asse GH/



IGF-1, dagli ormoni tiroidei e dagli steroidi sessuali. I bambini obesi presentano una velocità di crescita superiore ed un'età ossea maggiore rispetto ai coetanei normopeso; il vantaggio di crescita in età prepuberale si assottiglia progressivamente durante la pubertà in quanto i bambini obesi presentano un ridotto picco di crescita rispetto ai bambini normopeso: questo effetto tardivo, insieme alla precoce maturazione sessuale, rende ragione del fatto che non ci sono differenze significative tra la statura definitiva dei soggetti obesi e quella dei controlli normopeso.

Nei bambini obesi in età prepubere è presente una ridotta concentrazione ematica di GH conseguente ad una riduzione della sua emivita, della frequenza dei suoi picchi secretori e della sua quota di produzione giornaliera in presenza di valori normali di IGF-1. La secrezione quotidiana di GH si riduce del 6% per ogni incremento di una unità del BMI; a livello periferico però è presente un'aumentata espressione del recettore del GH: sulla base di questi riscontri è stato dimostrato che la crescita normale dei soggetti obesi con riduzione della concentrazione ematica di GH è dovuta ad un'aumentata espressione dei recettori di tale ormone.

La ridotta secrezione di GH nei bambini obesi è probabilmente dovuta alla leptinoresistenza: l'obesità si associa tipicamente ad iperleptinemia; quest'ultimo ormone nei roditori stimola la secrezione di GH per cui è possibile ipotizzare che lo stesso avvenga anche nell'uomo e che l'iperleptinemia dell'obesità si associ ad una ridotta secrezione di GH a causa della resistenza alla leptina.

Nei bambini obesi la crescita è quindi un fenomeno in prevalenza GH-indipendente e legato principalmente alla conversione degli androgeni in estrogeni da parte dell'aromatasi del tessuto adiposo, all'iperinsulinemia e all'iperleptinemia:

l'insulinoresistenza provoca un aumento dell'azione dell'insulina sul recettore dell'IGF-1, sopprime i livelli di IGFBP-1 e IGFBP-2 e aumenta così la biodisponibilità dell'IGF-1, che stimola la crescita lineare. La leptina agisce anche come fattore di crescita scheletrico in grado di stimolare la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

Nei bambini obesi è presente una tendenza ad una più precoce epoca di comparsa della pubertà e ad un precoce raggiungimento degli stadi puberali più tardivi: il BMI prepuberale sembra essere inversamente correlato all'età di comparsa della pubertà e alla fine della pubertà.

Alcuni studi sostengono invece che l'obesità è associata ad una comparsa precoce della pubertà solo nelle bambine mentre l'obesità maschile infantile è associata ad un'età di comparsa della pubertà tanto più tardiva quanto maggiore è il BMI del bambino: la relazione tra BMI e pubertà precoce sembra dunque non essere univoca e lineare; la maggior parte dei lavori è comunque concorde nell'assegnare un ruolo determinante sull'esordio precoce della pubertà al rapido incremento di peso ed alla maggior percentuale di massa grassa acquisita nei primi anni di vita.

Le conseguenze dell'obesità sulla funzione gonadica del bambino sono strettamente correlate all'epoca di comparsa dell'obesità stessa: i bambini obesi già in età prepuberale presentano livelli di Testosterone, DHEAS ed Androstenedione più elevati rispetto ai coetanei normopeso e tendono a manifestare un inizio precoce della pubertà; quando l'obesità si manifesta in età puberale i livelli di Testosterone totale e libero e di SHBG sono invece ridotti mentre le concentrazioni ematiche di Estradiolo e gonadotropine sono simili a quelle dei controlli normopeso. Questi ultimi dati suggeriscono uno stato di relativo ipogonadismo ipogonadotropo, non estrogeno-dipendente, nei soggetti in cui l'obesità compare in età puberale.

La conseguente parziale soppressione della funzione testicolare, oltre che dalla ridotta concentrazione di Testosterone, è ulteriormente confermata anche dalla ridotta produzione di INSL-3 da parte delle cellule di Leydig.

La leptina è prodotta dagli adipociti del tessuto adiposo bianco presente a livello sottocutaneo e viscerale; la concentrazione di leptina è direttamente proporzionale al grasso corporeo e la sua produzione è maggiore a livello del tessuto adiposo sottocutaneo.

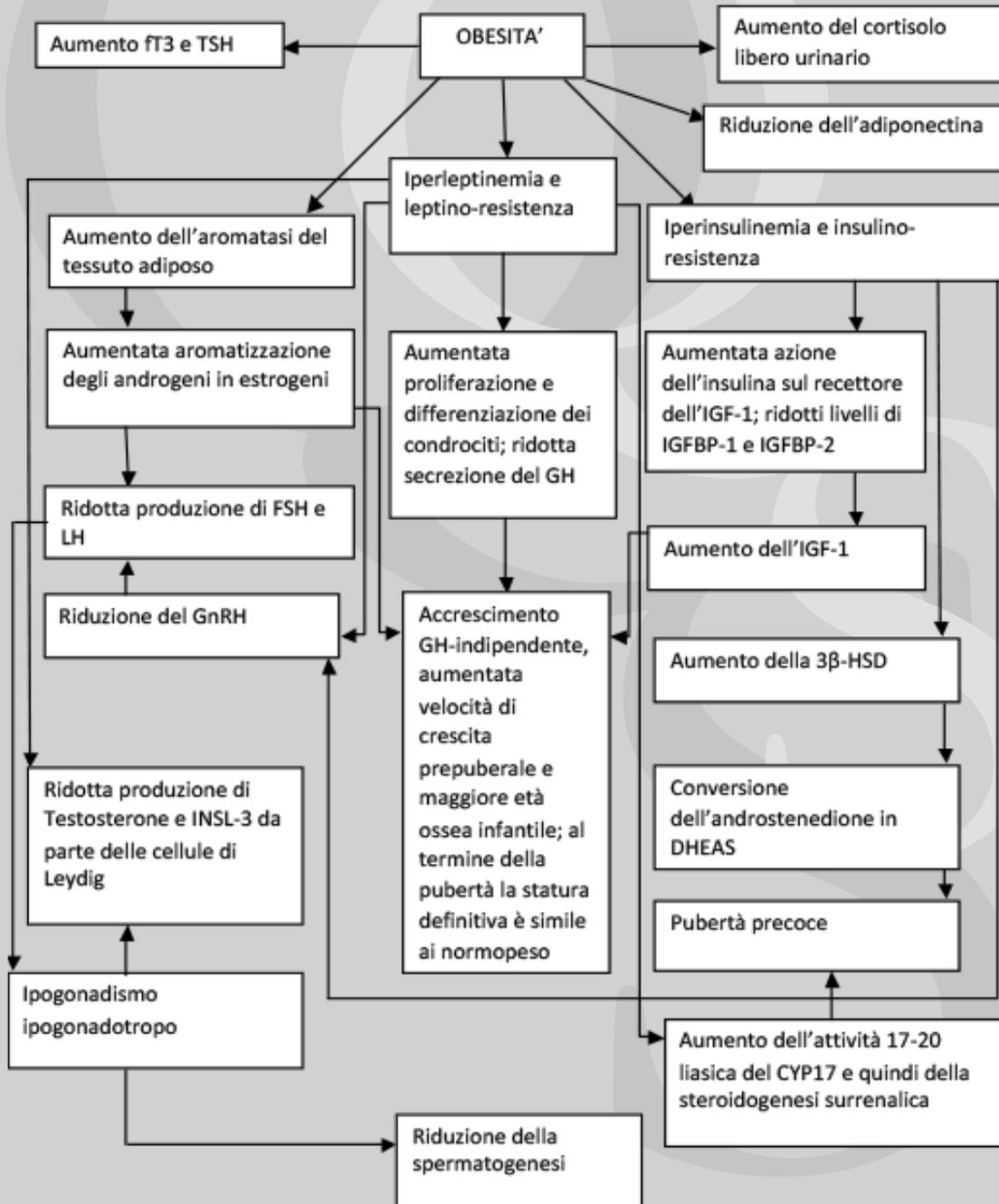
Durante la pubertà i soggetti di sesso maschile presentano una riduzione del grasso corporeo totale, in particolare a livello sottocutaneo, provocando così una fisiologica riduzione dei livelli di leptina: questo non accade negli obesi a causa della maggior quantità di tessuto adiposo rispetto ai controlli normopeso. La leptina a basse concentrazioni stimola il rilascio di GnRH a livello ipotalamico; nel soggetto obeso la leptina è presente ad elevate concentrazioni, inibendo così il rilascio di GnRH e stimolando a livello periferico la steroidogenesi surrenalica agendo direttamente sull'attività 17-20 liasica del CYP17. L'obesità è strettamente associata anche ad iperinsulinemia ed insulinoresistenza e l'iperinsulinemia aumenta l'espressione della  $3\beta$ -HSD con conseguente conversione dell'androstenedione in DHEAS. Alla luce di queste considerazioni è intuibile che l'obesità in età prepuberale è associata ad un ingresso precoce nella pubertà.

Nei soggetti di sesso maschile in età puberale c'è una condizione di iperleptinemia a causa dell'abbondante tessuto adiposo totale; l'iperleptinemia ha un effetto negativo sulla progressione della pubertà. I recettori della leptina sono espressi anche a livello delle cellule di Leydig in maniera inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del Testosterone: livelli elevati di leptina riducono la produzione di testosterone e INSL-3 da parte delle cellule di Leydig. L'insulina, in vitro, stimola il rilascio di GnRH da parte dei neuroni ipotalamici: l'obesità, essendo una condizione di insulinoresistenza, si associa ad una ridotta secrezione di GnRH. Nei soggetti obesi è presente anche un aumento dell'attività aromatasica nel tessuto adiposo in eccesso con conseguente aromatizzazione degli androgeni in estrogeni e soppressione funzionale della produzione delle gonadotropine.

Il pediatra deve considerare l'elevato rischio di anomalie endocrine nel paziente obeso ed effettuare periodicamente una valutazione della velocità di crescita e dello sviluppo puberale; il pediatra è inoltre tenuto a promuovere uno stile di vita sano e a favorire il calo ponderale da parte dei propri assistiti in condizione di sovrappeso e obesità.

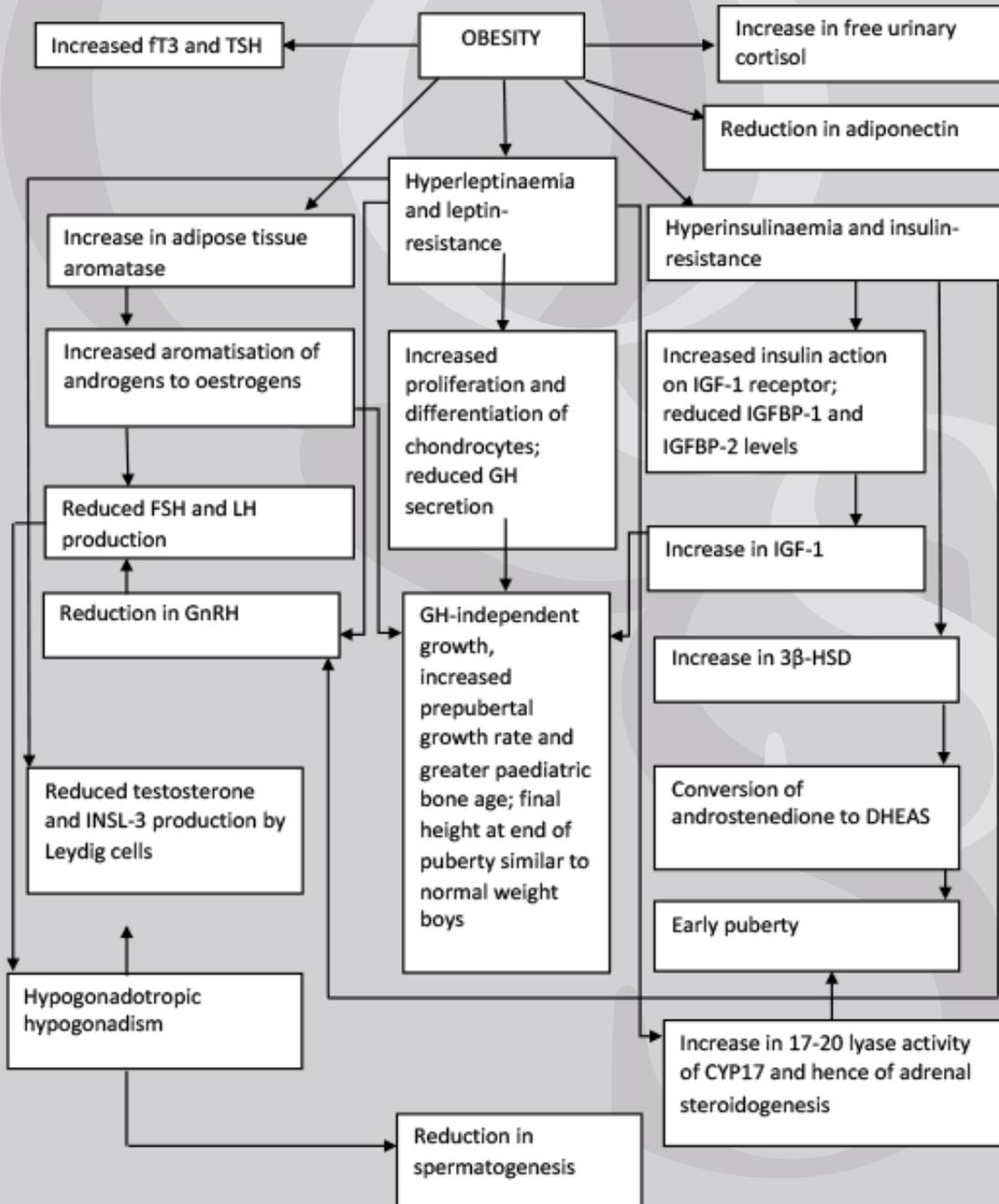
## Scheda Riassuntiva: SOVRAPPESO E OBESITÀ

Epidemiologia: 22,9% dei bambini è in sovrappeso mentre l'11,1% è obeso; la percentuale di bambini in sovrappeso o obesi è maggiore nelle regioni del Sud e del Centro e leggermente maggiore nei maschi piuttosto che nelle femmine. Nel 40-80% dei casi il sovrappeso e l'obesità tendono a persistere in età adulta.



## Summary Sheet: OVERWEIGHT AND OBESITY

Epidemiology: 22.9% of children are overweight and 11.1% are obese. These percentages are highest in central and southern Italy and are slightly higher in boys than girls. In 40-80% of cases overweight or obesity persists in adulthood.



## PREVENZIONE DI SOVRAPPESO E OBESITA' E DEI DANNI CORRELATI

- 1) Identificare i bambini in condizione di sovrappeso o obesità ed intervenire
- 2) Valutare per apnee notturne, sindrome da ipoventilazione, asma, steatosi epatica non alcolica, colelitiasi, malattia da reflusso gastro-esofageo, diabete mellito, ipotiroidismo, sindrome di Cushing, pubertà precoce, pseudotumor cerebri, ipertensione arteriosa, dislipidemia, ansia, depressione, tibia vara, acanthosis nigricans, intertrigo, foruncolosi delle pieghe cutanee
- 3) Determinazione periodica del peso, altezza, BMI e misurazione della massa grassa
- 4) Monitoraggio annuale della pressione arteriosa; valutazione annuale della glicemia, dell'insulinemia, dell'assetto lipidico a digiuno e della funzionalità tiroidea
- 5) Monitorare timing di inizio e progressione dello sviluppo puberale e testicolare mediante ecografia scrotale, dosaggi ormonali (FSH, LH, Testosterone, Prolattina, Estradiolo, precursori del Testosterone) e RX di polso e mano: identificare la pubertà precoce ed intervenire
- 6) Considerare esami ormonali nel sospetto di ipogonadismo (FSH, LH, Testosterone libero e totale, SHBG, Estradiolo, Inibina B, AMH, INSL-3)
- 7) Spermioγραμμα al raggiungimento dello stadio V di Tanner
- 8) Transizione all'endocrinologo dell'adulto/andrologo per valutazione della funzione gonadica (esame del liquido seminale ed eventuale crioconservazione e approfondimenti specifici, ecografia testicolare ed ECD, dosaggio FSH – LH – Testosterone, analisi genetiche)
- 9) Indagare e informare sugli stili di vita; promuovere un'alimentazione corretta e l'esecuzione di attività fisica evitando la progressione da bambino obeso ad adulto obeso
- 10) Istruire gli adolescenti riguardo i danni correlati a fumo, alcol, droghe

## Ipogonadismo maschile

L'ipogonadismo maschile è una condizione caratterizzata da una insufficiente produzione di Testosterone da parte delle cellule di Leydig per cause primitive (testicolari) o secondarie (alterazioni a livello ipotalamico o ipofisario) (Tabella 6 A e B). Poiché l'ipogonadismo può rendersi evidente alla nascita, alla pubertà o in età adulta, questa definizione può considerarsi idonea in caso

di ipogonadismo dell'adulto ma non è abbastanza precisa nel caso del bambino, dove la produzione androgenica è minima e le cellule testicolari più attive sono le cellule di Sertoli. Allo stato attuale l'identificazione di nuovi marcatori della funzione testicolare (quali INSL-3 e AMH) e le nuove conoscenze sulla mini-pubertà permettono una definizione più articolata e precisa dell'ipo-

**Tabella 6A. Eziopatogenesi dell'ipogonadismo congenito (prima parte)**

<b>Primitivo (Ipergonadotropo)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sindrome di Klinefelter</li><li>• Criptorchidismo</li><li>• Anorchia bilaterale</li><li>• Difetti enzimatici della sintesi di testosterone</li><li>• Microdelezioni del cromosoma Y</li><li>• Deficit di 5alfa-reduttasi</li><li>• Maschio 46 XX o 47 XYY</li><li>• Aplasia Leydigiana</li><li>• Mutazioni del recettore per le gonadotropine</li><li>• Distrofia miotonica</li></ul>
<b>Secondario (Ipogonadotropo)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deficit isolato di gonadotropine con anosmia (sindrome di Kallman)</li><li>• Deficit isolato di gonadotropine normosmico</li><li>• Deficit di gonadotropine combinato ad altri deficit ormonali</li><li>• Deficit isolato di LH</li><li>• Sindromi genetiche con ipogonadismo incostante (S. di Prader-Willi, S. di Laurence-Moon-Biendl, S. di Mobius, S. di LEOPARD, S. di Lowe, S. di Carpenter)</li><li>• Associato a atassia cerebellare familiare</li></ul>

**Tabella 6B. Eziopatogenesi dell'ipogonadismo acquisito**

<b>Primitivo (Ipergonadotropo)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni testicolari</li> <li>• Farmaci inibenti la sintesi steroidea</li> <li>• Traumi testicolari</li> <li>• Chemio-radioterapia</li> <li>• Varicocele</li> <li>• Castrazione</li> </ul>
<b>Secondario (Ipogonadotropo)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasie: germinoma, glioma, adenoma ipofisario, metastasi, craniofaringioma, astrocitoma</li> <li>• Processi infiltrativi o infettivi della regione ipotalamo-ipofisaria: sarcoidosi, istiocitosi, encefaliti, ipofisiti</li> <li>• Endocrinopatie: iperprolattinemia, morbo di Addison, Sindrome di Cushing, iperplasia surrenalica congenita, gigantismo e acromegalia, ipotiroidismo e ipertiroidismo, pseudoipoparatiroidismo</li> <li>• Malattie croniche: emocromatosi, insufficienza renale cronica, malattie epatiche, malnutrizione, anoressia</li> <li>• Iatrogeno: interventi neurochirurgici, corticosteroidi, radioterapia, uso di sostanze anabolizzanti, stupefacenti</li> </ul>

gonadismo giovanile, per cui, considerando il livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo dove è presente l'alterazione, la popolazione cellulare principalmente colpita ed il periodo della vita in cui comincia il declino della funzione testicolare, l'ipogonadismo maschile può essere definito come "una ridotta funzione testicolare, rispetto a quanto atteso per l'età, che comporta una alterata produzione di ormoni da parte delle cellule di Leydig (Testosterone, INSL-3) e/o delle cellule di Sertoli (AMH, Inibina B) e/o una alterazione della spermatogenesi".

Subito dopo la nascita e nei primi 3-6 mesi di vita le gonadotropine e gli ormoni testicolari (Testosterone, INSL-3, AMH, Inibina B) sono elevati: durante tale periodo, che prende il nome di "mini-pubertà", la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi può essere valutata mediante il dosaggio delle gonadotropine e degli ormoni testicolari, per cui possiamo disporre di un'importante finestra temporale per diagnosticare una condizione di ipogonadismo.

Per tutta l'infanzia, dal sesto mese di vita all'inizio della pubertà, l'attività dell'asse ipotalamo-ipofi-

si-gonadi è minima e gli unici ormoni che rimangono elevati per un certo periodo sono l'AMH e l'Inibina B, prodotti dalle cellule di Sertoli, unica popolazione cellulare del testicolo attiva durante l'infanzia. In questa fase la valutazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, effettuata mediante questi due ormoni, fornisce solo un'indicazione dell'attività e della proliferazione delle cellule di Sertoli; nel caso sia necessario studiare le cellule di Leydig, l'unica possibilità è costituita dal test di stimolo con hCG.

All'inizio della pubertà l'incremento delle gonadotropine stimola l'ulteriore proliferazione e maturazione delle cellule di Sertoli (FSH) e la differenziazione delle cellule di Leydig nel fenotipo adulto con conseguente aumento dei livelli di Testosterone e INSL-3 (LH). In questa fase si assiste anche ad una riduzione dell'AMH e ad un incremento dell'inibina B in concomitanza con l'inizio della spermatogenesi. L'inizio della pubertà è definito da un aumento del volume dei testicoli oltre i 4 ml, mentre il successivo incremento volumetrico dei testicoli durante la pubertà è dovuto allo sviluppo della spermatoge-

nesi. Lo spermarca avviene normalmente tra 12 e 15 anni, quando il volume testicolare è di circa 10-12 ml e al II-III stadio di Tanner, precedendo il picco di crescita di circa 6 mesi.

In base al livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare dove si verifica l'alterazione, l'ipogonadismo può essere centrale (secondario o ipogonadotropo o ipotalamico-ipofisario), primitivo (iperгона-

dotropo o testicolare o periferico) o misto (combinato). L'ipogonadismo può interessare tutti i compartimenti testicolari o solo alcune funzioni testicolari (cellule di Leydig, cellule di Sertoli o cellule germinali), e, in base al periodo della vita in cui si verifica il declino della funzione testicolare, può essere ad insorgenza fetale, infantile/pre-puberale o puberale (Tabella 7).

### COMPARSА DELL'IPOGONADISMO

I TRIMESTRE DI GRAVIDANZA	II-III TRIMESTRE DI GRAVIDANZA	INFANZIA	ETÀ PRE-PUBERALE	ETÀ PUBERALE
Caratteristiche	Caratteristiche	Caratteristiche	Caratteristiche	Caratteristiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genitali ambigui o femminili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropene e/o criptorchidismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rare manifestazioni cliniche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza/ritardo o arresto dello sviluppo puberale</li> <li>• Alterazioni dello sviluppo testicolare</li> <li>• Habitus eunucoide</li> <li>• Voce infantile</li> <li>• Ritardo sviluppo osseo</li> <li>• Astenia e deficit di concentrazione</li> <li>• Aumento massa grassa, riduzione massa magra</li> <li>• Sindrome metabolica</li> <li>• Ipotrofia Muscolare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni e sintomi scarsi</li> </ul>
ESAMI	ESAMI	ESAMI	ESAMI	ESAMI
Dosaggio di Gonadotropine e ormoni testicolari nei primi sei mesi di vita	Dosaggio di Gonadotropine e ormoni testicolari nei primi sei mesi di vita	Dosaggio AMH e Inibina B, Test da stimolo con hCG	Dosaggio FSH, LH, Testosterone totale	Dosaggio FSH, LH, Testosterone totale, esame del liquido seminale

Tabella 7. Caratteristiche cliniche e diagnosi di ipogonadismo in base all'età di insorgenza



Se l'ipogonadismo insorge nel primo trimestre di gravidanza si manifesta alla nascita come un disordine dello sviluppo sessuale con genitali ambigui o femminili, mentre se si stabilisce nella seconda metà della gravidanza, il nascituro presenta micropene e/o criptorchidismo. In caso di genitali ambigui o femminili, micropene e criptorchidismo, e quindi nel sospetto di una condizione di ipogonadismo ad insorgenza durante la gravidanza, la diagnosi di certezza è possibile mediante il dosaggio delle gonadotropine e degli ormoni testicolari durante i primi 6 mesi di vita.

Un ipogonadismo insorto durante l'infanzia non si associa a manifestazioni cliniche in quanto durante questa fase proliferano solo le cellule di Sertoli e il volume testicolare non si modifica molto, per cui non viene in genere diagnosticato precocemente. La diagnosi di certezza dell'ipogonadismo insorto durante l'epoca infantile si basa sul dosaggio dell'AMH e dell'Inibina B e sul test da stimolo con hCG.

L'ipogonadismo insorto in età pre-puberale si manifesta con assenza, ritardo o arresto dello sviluppo puberale, alterazioni nello sviluppo testicolare e dei caratteri sessuali secondari, proporzioni corporee di tipo eunucoide con arti inferiori lunghi e span delle braccia maggiore di oltre 6 cm rispetto all'altezza, voce infantile, ritardo dello sviluppo osseo, compromissione della spermatogenesi, segni e sintomi del deficit androgenico (astenia, aumento della massa grassa, riduzione della massa magra, sindrome metabolica, ipotrofia muscolare). In questi casi, la diagnosi definitiva dell'ipogonadismo si basa sul dosaggio di FSH, LH e Testosterone.

L'ipogonadismo insorto in età puberale si associa spesso a segni e sintomi scarsi, evidenziabili solo da esami di laboratorio (esame del liquido seminale, dosaggio delle gonadotropine e del Testosterone).

L'ipogonadismo insorto in epoca fetale può essere primitivo in quanto dovuto ad alterazioni testicolari, altrimenti può essere di origine centrale (ipotalamica o ipofisaria) o misto. In caso di ipogonadismo primitivo ad insorgenza fetale la testicolopatia può essere globale (es. disgenesie gonadiche su base genetica, anorchia, sindrome di Klinefelter, maschio XX, sindrome da insensibilità agli androgeni, criptorchidismo), oppure l'alterazione può interessare in maniera esclusiva solo le cellule di Leydig (es. ipoplasia delle cellule di Leydig, resistenza all'LH, difettosa sintesi degli enzimi implicati nella steroidogenesi) o le cellule di Sertoli (es. resistenza all'FSH). L'ipogonadismo di origine centrale ad insorgenza fetale può determinare una ipofunzione di tutte le popolazioni cellulari del testicolo (es. difetto di sviluppo dell'ipofisi, HH isolato normo/anosmico) oppure può coinvolgere solo le cellule di Leydig (es. mutazioni LHB) o solo le cellule di Sertoli (es. mutazioni FSHB), mentre in caso di ipogonadismo misto la testicolopatia è globale (es. sindrome di Prader-Willi).

L'ipogonadismo ad insorgenza in epoca post-natale può essere primitivo, centrale (ipotalamico-ipofisario) o misto. In caso di ipogonadismo primitivo possono essere danneggiate tutte le popolazioni cellulari testicolari (es. orchiti, traumi, torsioni, varicocele, malattie croniche, radioterapia, chemioterapia, farmaci) oppure possono essere alterate solo le cellule germinali (es. microdelezione Yq), mentre la testicolopatia è globale, con coinvolgimento di tutte le popolazioni cellulari presenti a livello testicolare, nei casi di ipogonadismo ad insorgenza in epoca post-natale di origine ipotalamica-ipofisaria (es. lesioni/traumi a carico del distretto ipotalamo-ipofisi, lesioni iatrogene) e nei casi di origine misto (es. chemioterapia, radioterapia del cranio e total-body).

In caso di disgenesie gonadiche di origine genetica, alla nascita i genitali appaiono ambigui

o femminili, durante l'infanzia si assiste ad una riduzione dei livelli di AMH e inibina B, si manifesta inoltre ritardo puberale associato ad un aumento della concentrazione delle gonadotropine e ad una riduzione del Testosterone in età adulta è presente azoospermia ed ipotrofia testicolare.

In caso di anorchia lo scroto appare vuoto alla nascita mentre durante il periodo dell'infanzia i livelli di AMH e Inibina B sono ridotti; è inoltre presente un ritardo puberale accompagnato ad aumentati livelli di gonadotropine e riduzione della concentrazione del Testosterone. Il soggetto è ovviamente infertile.

I pazienti affetti da sindrome di Klinefelter e i maschi 46,XX presentano genitali maschili e talvolta criptorchidismo e/o ipospadia alla nascita, mentre lo sviluppo puberale va incontro ad arresto con contestuale aumento dei livelli delle gonadotropine e concentrazione del Testosterone normale o ridotta. Questi soggetti, diventati adulti, presentano azoospermia e ipotrofia testicolare.

Nella sindrome da insensibilità agli androgeni i genitali alla nascita appaiono da femminili ad ambigui con ipospadia, criptorchidismo o micropene e solo in rari casi possono essere maschili normali. Inoltre si verifica ritardo dello sviluppo puberale e livelli aumentati di gonadotropine e Testosterone; gli adulti affetti da tale patologia manifestano ipotrofia testicolare e azoospermia.

Nei soggetti affetti da criptorchidismo congenito non corretto precocemente e quindi in caso di danno testicolare permanente, durante la pubertà si verifica un aumento dei livelli delle gonadotropine associato ad una concentrazione di Testosterone normale o ridotta, mentre nell'adulto è possibile riscontrare ipotrofia testicolare e oligo-azoospermia.

In caso di ipoplasia delle cellule di Leydig, re-

sistenza all'LH e difetti nella sintesi degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi, i genitali alla nascita appaiono femminili oppure è presente micropene e/o ipospadia; durante l'infanzia è possibile riscontrare una ridotta risposta all'hCG e/o deficit degli ormoni surrenalici. La pubertà è poi caratterizzata da aumentati livelli di gonadotropine e ridotta concentrazione di Testosterone mentre l'adulto presenta azoospermia e ipotrofia testicolare.

Nei pazienti con resistenza all'FSH è possibile riscontrare, durante l'infanzia, livelli ridotti di AMH e Inibina B, mentre in età puberale è presente un aumento dell'FSH. Questi soggetti, da adulti, presentano oligo-azoospermia e ipotrofia testicolare.

In caso di difettoso sviluppo ipofisario e HH isolato normo/anosmico, si riscontrano micropene e/o criptorchidismo alla nascita; livelli di AMH e Inibina B ridotti durante l'infanzia e concentrazioni di gonadotropine e Testosterone inferiori alla norma in età puberale. Gli adulti affetti da tali patologie presentano ipotrofia testicolare e azoospermia.

In caso di mutazioni a carico dell'LHB alla nascita è presente micropene e/o criptorchidismo, mentre durante la pubertà si riscontrano aumentati livelli di FSH aumentati e ridotti livelli di LH e Testosterone. Gli adulti con mutazione dell'LHB presentano oligo-azoospermia.

I soggetti affetti da mutazioni dell'FSHB presentano solo una riduzione della concentrazione dell'FSH in età puberale e un quadro di oligo-azoospermia da adulti.

Nei pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi alla nascita è possibile riscontrare la presenza di micropene e/o criptorchidismo, mentre si verifica riduzione dei livelli di AMH e Inibina B durante



l'infanzia e bassa concentrazione di Testosterone durante la pubertà. Gli adulti con sindrome di Prader-Willi presentano oligo-azoospermia.

Nei soggetti che hanno riportato un danno testicolare in seguito ad orchiti, traumi, torsione testicolare, varicocele, malattie croniche, assunzione di farmaci, chemioterapia o radioterapia, i livelli di AMH e Inibina B sono ridotti durante l'infanzia. Questi pazienti possono manifestare un ritardo o un arresto dello sviluppo puberale con un aumento delle concentrazioni delle gonadotropine e livelli normali o ridotti di Testosterone e da adulti spesso presentano ipotrofia testicolare e oligo-azoospermia.

In caso di microdelezione Yq, le alterazioni riscontrate comprendono esclusivamente un'aumentata concentrazione di FSH in età puberale ed ipotrofia testicolare associata ad oligo-azoospermia in età adulta.

Nei soggetti con lesioni traumatiche o iatrogene a carico del distretto ipotalamo-ipofisario i livelli di AMH e Inibina B sono ridotti durante l'infanzia, mentre in età puberale è possibile apprezzare basse concentrazioni di gonadotropine e Testosterone con ritardo o arresto puberale. Negli adulti si riscontra generalmente ipotrofia testicolare ed oligo-azoospermia.

In caso di danno testicolare e a carico del distretto ipotalamo-ipofisario da chemioterapia o radioterapia, le alterazioni riscontrabili comprendono ridotti livelli di AMH e Inibina B durante l'infanzia, ritardo o arresto dello sviluppo puberale, riduzione delle concentrazioni di gonadotropine e Testosterone durante la pubertà, oligo-azoospermia e ipotrofia testicolare negli adulti.

Nella valutazione clinica in caso di sospetto ipogonadismo, è necessario valutare alla nascita la presenza di anomalie dei genitali (micropene,

criptorchidismo, ipospadia, ambiguità genitale). La fase della mini-pubertà rappresenta una finestra temporale utile per identificare alcune forme di ipogonadismo, anche se clinicamente difficile sospettare una forma di ipogonadismo nei primi 6 mesi di vita, pur in presenza di elementi di sospetto quali le anomalie dei genitali. L'ipogonadismo generalmente non si rende evidente fino al momento della pubertà e pertanto risulta fondamentale osservare il corretto timing e la progressione dello sviluppo puberale (sviluppo dei caratteri sessuali primari e secondari, presenza di libido, incremento delle masse muscolari).

L'esame obiettivo dovrebbe includere un'attenta valutazione dei genitali esterni, con ricerca di eventuali anomalie dei genitali alla nascita.

L'esame obiettivo dei genitali assume una maggiore importanza. al momento della pubertà, per cui risulta fondamentale l'utilizzo dell'orchidometro di Prader al fine di determinarne il volume dei testicoli, come anche la valutazione dell'aspetto fisico, la constatazione di adeguati caratteri secondari maschili e di presenza di eventuale ginecomastia. Particolare attenzione deve essere posta all'eventuale aspetto eunucoide del ragazzo, oggettivabile attraverso la misurazione del rapporto fra il segmento corporeo superiore e quello inferiore e lo span delle braccia.

Grande importanza riveste anche l'anamnesi: è necessario indagare sempre su possibili cause di ipogonadismo ipogonadotropo (anoressia nervosa, droghe, farmaci, malnutrizione, malattie croniche, iperprolattinemia, neoplasie ipofisarie, infarto ipofisario, istiocitosi, sarcoidosi, emosiderosi, traumi, radiazioni, etc.) e di ipogonadismo ipergonadotropo (chemioterapia, radioterapia, infezioni, traumi testicolari, infarti testicolari).

La diagnosi definitiva di ipogonadismo si basa sull'esecuzione di esami di laboratorio (dosaggio

dell'FSH, LH, Testosterone, DHT, PRL, AMH, Inibina B).

Talvolta possono essere necessari un test da stimolo con hCG, la valutazione della funzione tiroidea e l'esame del cariotipo, mentre nel sospetto di una forma sindromica possono essere utilizzate indagini genetiche specifiche. L'esecuzione di una radiografia del polso e della mano può essere utile per valutare il grado di maturazione scheletrica del paziente, mentre l'ecografia testicolare può fornire informazioni preziose sull'ecostruttura testicolare e una stima precisa del volume gonadico.

La densitometria ossea consente di valutare la mineralizzazione dell'osso che potrebbe essere ridotta a causa dell'ipoandrogenismo e nei casi di ipogonadismo non attribuibile ad una causa specifica è indicata l'esecuzione di una RMN encefalica per valutare eventuali anomalie o lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria.

La terapia dell'ipogonadismo al momento della pubertà consiste nella somministrazione esogena di steroidi sessuali e mira a mantenere livelli ematici adeguati di steroidi sessuali in modo da sopperire al deficit e indurre la comparsa e la progressione della pubertà, oltre a prevenire le complicanze metaboliche associate all'ipoandrogenismo e permettere una adeguata mineraliz-

zazione ossea, ma non produce né una crescita volumetrica testicolare né rende fertili. In età adulta la fertilità può essere ottenuta attraverso la somministrazione di FSH/LH, tranne nel caso dell'ipogonadismo ipergonadotropo in cui la fertilità non può essere preservata o ottenuta attraverso la terapia ormonale.

La terapia sostitutiva a base di Testosterone può essere eseguita anche alla nascita, nella cosiddetta fase della mini-pubertà, qualora venga riscontrato un ipogonadismo legato ad alterazioni dei genitali: in questo caso la terapia verrà eseguita per alcuni mesi, al fine di mimare la mini-pubertà, e quindi sospesa fino alla pubertà.

La terapia sostitutiva al momento della pubertà prevede la somministrazione, a dosi incrementali, di Testosterone in forme coniugate disponibili sia per via iniettiva intramuscolare sia in gel con assorbimento transcutaneo e, una volta raggiunta l'età adulta, dovrà essere proseguita regolarmente per il mantenimento di normali livelli degli ormoni sessuali. Durante la terapia sostitutiva a base di Testosterone si può verificare una ginecomastia a causa di un'eccessiva aromatizzazione del Testosterone a Estradiolo.

## **Scheda Riassuntiva: IPOGONADISMO MASCHILE**

Ridotta funzione testicolare, rispetto a quanto atteso per l'età, che comporta una alterata produzione di ormoni da parte delle cellule di Leydig (Testosterone, INSL-3) e/o delle cellule di Sertoli (AMH, Inibina B) e/o alterazione della spermatogenesi

Primi 3-6 mesi di vita: attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con rilascio di gonadotropine e quindi di ormoni testicolari (Testosterone, INSL-3, AMH, Inibina B). La funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi viene valutata mediante dosaggio delle gonadotropine e degli ormoni testicolari. Questo periodo è detto mini-pubertà e costituisce un'importante finestra per la diagnosi di ipogonadismo

Sesto mese di vita-inizio della pubertà: l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è minima; gli unici ormoni che rimangono elevati per un certo periodo di tempo sono quelli prodotti dalle cellule di Sertoli (AMH, Inibina B). La funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi può essere valutata solo mediante dosaggio dell'AMH e dell'Inibina B che indicano l'attività delle cellule di Sertoli, l'unica popolazione cellulare del testicolo che rimane attiva durante l'infanzia. Nel caso sia necessario studiare l'attività delle cellule di Leydig si può ricorrere al test di stimolo con hCG

Pubertà: aumento dei livelli di gonadotropine; l'FSH stimola la proliferazione e la maturazione delle cellule di Sertoli, l'LH provoca la differenziazione delle cellule di Leydig nel fenotipo adulto con conseguente produzione di Testosterone e INSL-3. In concomitanza con l'inizio della spermatogenesi si verifica una riduzione dell'AMH e un aumento dell'Inibina B e del volume testicolare. Lo spermarca si verifica intorno ai 12-15 anni, quando il volume testicolare è 10-12 ml (stadio di Tanner II-III) e precede il picco di crescita di circa 6 mesi

### **Tipi di ipogonadismo:**

- Centrale (secondario o ipogonadotropo o ipotalamico-ipofisario)
- Periferico (primitivo o ipogonadotropo o testicolare)
- Misto (combinato)

L'ipogonadismo può interessare: tutti i compartimenti testicolari o solo alcune funzioni della gonade (cellule di Sertoli, cellule di Leydig, cellule germinali)

### **Se l'ipogonadismo insorge nel primo trimestre di gravidanza:**

- Genitali ambigui o femminili alla nascita
- La diagnosi di ipogonadismo è possibile mediante dosaggio delle gonadotropine e degli ormoni testicolari nel periodo della mini-pubertà

### **Se l'ipogonadismo insorge nel secondo-terzo trimestre di gravidanza:**

- Micropene e/o criptorchidismo
- La diagnosi di ipogonadismo è possibile mediante dosaggio delle gonadotropine e degli ormoni testicolari nel periodo della mini-pubertà

### **Se l'ipogonadismo insorge durante l'infanzia:**

- Manifestazioni cliniche molto scarse in quanto, in questa fase, l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è fisiologicamente minima
- La diagnosi di ipogonadismo è possibile solo mediante dosaggio dell'AMH e dell'Inibina B e attraverso test da stimolo con hCG

### **Se l'ipogonadismo insorge in età pre-puberale:**

- Assenza, ritardo o arresto dello sviluppo puberale
- Alterazioni nello sviluppo testicolare e dei caratteri sessuali secondari

- Proporzioni corporee di tipo eunucoide con arti inferiori lunghi e span delle braccia maggiore di oltre 6 cm rispetto all'altezza
- Voce infantile
- Ritardo dello sviluppo osseo
- Compromissione della spermatogenesi
- Astenia
- Aumento della massa grassa
- Riduzione della massa magra
- Sindrome metabolica
- Ipofonia muscolare
- Diagnosi definita basata sul dosaggio dell'FSH, dell'LH e del Testosterone

#### **Se l'ipogonadismo insorge in età puberale:**

- Segni e sintomi scarsi
- Diagnosi definitiva mediante dosaggio dell'FSH, dell'LH e del Testosterone ed esame del liquido seminale

#### **Cause di ipogonadismo ad insorgenza in epoca fetale:**

- Origine periferica (forme testicolari o primitive): A) con interessamento testicolare globale: disgenesi gonadica su base genetica, anorchia, sindrome di Klinefelter, maschio XX, sindrome da insensibilità agli androgeni, criptorchidismo; B) con interessamento esclusivo delle cellule di Leydig: ipoplasia delle cellule di Leydig, resistenza all'LH, difettosa sintesi degli enzimi implicati nella steroidogenesi; C) con interessamento esclusivo delle cellule di Sertoli: resistenza all'FSH
- Origine centrale (forme ipotalamo-ipofisarie o secondarie): A) con ipofunzione di tutte le popolazioni cellulari testicolari: difetto di sviluppo dell'ipofisi, HH isolato normo/anosmico; B) con coinvolgimento esclusivo delle cellule di Leydig: mutazione LHB; C) con coinvolgimento esclusivo delle cellule di Sertoli: mutazioni FSHB
- Forme miste (combinare): sindrome di Prader-Willi (testicolopatia globale)

#### **Cause di ipogonadismo ad insorgenza in epoca post-natale:**

- Origine periferica (forme testicolari o primitive): A) con danno a carico di tutte le popolazioni cellulari testicolari: orchiti, traumi, torsioni, varicocele, malattie croniche, radioterapia, chemioterapia, farmaci; B) con danno delle cellule germinali: microdelezione Yq
- Origine centrale (forme ipotalamo-ipofisarie o secondarie): A) con interessamento di tutte le popolazioni cellulari testicolari: lesioni/traumi a carico del distretto ipotalamo/ipofisi, lesioni iatrogene
- Forme miste (combinare): A) con interessamento di tutte le popolazioni cellulari testicolari: chemioterapia, radioterapia del cranio e total-body

Disgenesi gonadica di origine genetica: alla nascita genitali ambigui o femminili, durante l'infanzia riduzione dei livelli di AMH e Inibina B, ritardo puberale con aumento delle gonadotropine e riduzione del Testosterone; nell'adulto azoospermia ed ipofonia testicolare

Anorchia: alla nascita scroto vuoto, durante l'infanzia ridotti livelli di AMH e Inibina B, ritardo puberale con aumentati livelli di gonadotropine e riduzione del Testosterone; nell'adulto infertilità

Sindrome di Klinefelter e maschi 46,XX: alla nascita genitali maschili e talvolta criptorchidismo e/o ipospadia, arresto dello sviluppo puberale con aumentati livelli di gonadotropine e concentrazione del Testosterone normale o ridotta; nell'adulto azoospermia e ipofonia testicolare

Sindrome da insensibilità agli androgeni: genitali alla nascita femminili o ambigui con ipospadia e/o

criptorchidismo e/o micropene; in rari casi i genitali alla nascita possono essere maschili normali. Ritardo dello sviluppo puberale con livelli aumentati di gonadotropine e Testosterone; nell'adulto ipotrofia testicolare e azoospermia

Criptorchidismo congenito non corretto precocemente: durante la pubertà aumento dei livelli di gonadotropine e Testosterone normale o ridotto; nell'adulto ipotrofia testicolare e oligo-azoospermia

Ipoplasia delle cellule di Leydig, resistenza all'LH, difetti degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi: alla nascita genitali femminili o micropene e/o ipospadia, durante l'infanzia ridotta risposta all'hCG e/o deficit degli ormoni surrenalici, durante la pubertà livelli di gonadotropine aumentati e Testosterone ridotto; nell'adulto azoospermia e ipotrofia testicolare

Resistenza all'FSH: nell'infanzia livelli ridotti di AMH e Inibina B e aumento dell'FSH; nell'adulto: oligo-azoospermia e ipotrofia testicolare

Difettoso sviluppo ipofisario e HH normo/anosmico: alla nascita micropene e/o criptorchidismo, durante l'infanzia livelli di AMH e Inibina B ridotti, in età puberale ridotte concentrazioni di gonadotropine e Testosterone; nell'adulto: ipotrofia testicolare e azoospermia

Mutazioni a carico dell'LHB: alla nascita micropene e/o criptorchidismo, durante la pubertà livelli di FSH aumentati e livelli ridotti di LH e Testosterone; nell'adulto: oligo-azoospermia

Mutazioni a carico dell'FSHB: durante la pubertà riduzione dei livelli di FSH; nell'adulto oligo-azoospermia

Sindrome di Prader-Willi: alla nascita micropene e/o criptorchidismo, durante l'infanzia riduzione dei livelli di AMH e Inibina B, durante la pubertà riduzione del Testosterone; nell'adulto oligo-azoospermia

Orchiti, traumi e torsioni testicolari, varicocele, malattie croniche, farmaci, chemioterapia, radioterapia: ridotti livelli di AMH e Inibina B durante l'infanzia, ritardo o arresto dello sviluppo puberale con aumento della concentrazione delle gonadotropine e livelli normali o ridotti di Testosterone; da adulti ipotrofia testicolare e oligo-azoospermia

Microdelezione Yq: aumentata concentrazione di FSH in età puberale; nell'adulto ipotrofia testicolare associata ad oligo-azoospermia

Lesioni traumatiche o iatrogene del distretto ipotalamo-ipofisario: durante l'infanzia i livelli di AMH e Inibina B sono ridotti, ritardo o arresto puberale con basse concentrazioni di gonadotropine e Testosterone; nell'adulto ipotrofia testicolare ed oligo-azoospermia

Danno testicolare e/o del distretto ipotalamo-ipofisario da chemioterapia e/o radioterapia: durante l'infanzia ridotti livelli di AMH e Inibina B, ritardo o arresto puberale con ridotte concentrazioni di gonadotropine e Testosterone; nell'adulto oligo-azoospermia ed ipotrofia testicolare

### **Diagnosi:**

- Anamnesi: anomalie dei genitali alla nascita, ritardo o arresto puberale, possibili cause di ipogonadismo ipogonadotropo e ipergonadotropo
- Esame obiettivo: ricercare anomalie dei genitali, misurazione del volume testicolare con orchidometro di Prader, valutare l'aspetto fisico e i caratteri sessuali secondari maschili
- Esami di laboratorio: dosaggio dell'FSH, LH, Testosterone, DHT, PRL, AMH, Inibina B; test da stimolo con hCG; valutazione della funzione tiroidea; esame del cariotipo o indagini genetiche specifiche
- Radiografia di polso e mano per determinazione dell'età ossea
- Ecografia testicolare
- Densitometria ossea
- RMN encefalica

**Terapia:** trattamento sostitutivo con Testosterone

## Summary Sheet: MALE HYPOGONADISM

Testicular function less than expected for age, leading to altered hormone production by Leydig cells (testosterone, INSL-3) and/or Sertoli cells (AMH, inhibin B) and/or impaired spermatogenesis

First 3-6 months of life: activation of hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis with release of gonadotropins and then testicular hormones (testosterone, INSL-3, AMH, inhibin B). HPG axis function is assessed by measurement of gonadotropins and testicular hormones. This period is called mini-puberty and is an important time window for the diagnosis of hypogonadism

Six months - start of puberty: Minimal HPG axis activity; the only hormones remaining at a high level for some time are those produced by the Sertoli cells (AMH, inhibin B). HPG axis function can only be assessed through measurement of AMH and inhibin B levels, which indicate the activity of the Sertoli cells, the only testicular cell population remaining active during childhood. hCG stimulation test can be used for investigation of Leydig cell activity

Puberty: elevated gonadotropin levels; FSH stimulates the proliferation and maturation of Sertoli cells; LH causes Leydig cell differentiation into adult phenotype, with consequent testosterone and INSL-3 production. Concomitantly with start of spermatogenesis there is a reduction in AMH and increase in inhibin B and testicular volume. Spermatogenesis occurs at around 12-15 years, when testicular volume is 10-12 mL (Tanner stage II-III) and precedes growth spurt by about 6 months

### **Types of hypogonadism:**

- Central (secondary or hypogonadotropic or hypothalamic-pituitary)
- Peripheral (primary or hypergonadotropic or testicular)
- Mixed (combined)

Hypogonadism may affect: all testicular compartments or just some functions (Sertoli cells, Leydig cells, germ cells)

### **If hypogonadism occurs in first trimester of pregnancy:**

- Ambiguous or female genitals at birth
- Hypogonadism can be diagnosed by measurement of gonadotropin and testicular hormone levels in mini-puberty

### **If hypogonadism occurs in second-third trimester of pregnancy:**

- Micropenis and/or cryptorchidism
- Hypogonadism can be diagnosed by measurement of gonadotropin and testicular hormone levels in mini-puberty

### **If hypogonadism occurs during infancy:**

- Very few clinical signs, as HPG axis activity is physiologically minimal in this phase
- Hypogonadism can only be diagnosed through measurement of AMH and inhibin B levels and through hCG stimulation test

### **If hypogonadism occurs in pre-pubertal age:**

- Absence, delay or arrest of pubertal development
- Impaired development of testicles and secondary sexual characteristics
- Eunuchoid body proportions, with long lower limbs and arm span more than 6 cm greater than height
- Childlike voice

- Retarded bone development
- Impaired spermatogenesis
- Asthenia
- Increased body fat
- Reduced lean mass
- Metabolic syndrome
- Muscle hypotrophy
- Definitive diagnosis based on FSH, LH and testosterone levels

**If hypogonadism occurs in pubertal age:**

- Few signs and symptoms
- Definitive diagnosis based on FSH, LH and testosterone levels and semen exam

**Causes of hypogonadism arising in fetal life:**

- Peripheral origin (testicular or primary forms): A) with global testicular involvement: gonadal dysgenesis with genetic basis, anorchia, Klinefelter syndrome, XX male, androgen insensitivity syndrome, cryptorchidism; B) involving the Leydig cells only: Leydig cell hypoplasia, resistance to LH, faulty synthesis of enzymes involved in steroidogenesis; C) affecting the Sertoli cells only: resistance to FSH
- Central origin (hypothalamus-pituitary or secondary forms): A) with hypofunction of all testicular cell populations: pituitary development defect, isolated hypogonadotropic hypogonadism with or without anosmia; B) affecting the Leydig cells only: LHB mutation; C) affecting the Sertoli cells only: FSHB mutations
- Mixed (combined) forms: Prader-Willi syndrome (global testicular dysfunction)

**Causes of hypogonadism arising in postnatal life:**

- Peripheral origin (testicular or primary forms): A) damage affecting all testicular cell populations: orchitis, trauma, torsion, varicocele, chronic diseases, radiotherapy, chemotherapy, medicines; B) damage to germ cells: Yq microdeletions
- Central origin (hypothalamus-pituitary or secondary forms): A) damage affecting all testicular cell populations: lesions/damage to hypothalamus/pituitary region, iatrogenic lesions
- Mixed (combined) forms: A) damage affecting all testicular cell populations: chemotherapy, cranium and total body radiotherapy

Gonadal dysgenesis of genetic origin: ambiguous or female genitalia at birth; reduced AMH and inhibin B levels during infancy; delayed puberty with increased gonadotropins and reduced testosterone; azoospermia and testicular hypotrophy in adults

Anorchia: empty scrotum at birth; reduced AMH and inhibin B levels during infancy; delayed puberty with increased gonadotropins and reduced testosterone; infertility in adults

Klinefelter syndrome and 46,XX males: male genitalia and occasionally cryptorchidism and/or hypospadias at birth; delayed pubertal development with increased gonadotropins and normal or reduced testosterone; azoospermia and testicular hypotrophy in adults

Androgen insensitivity syndrome: ambiguous or female genitalia and/or hypospadias and/or cryptorchidism and/or micropenis at birth; in rare cases genitals at birth may be normal male. Delayed pubertal development with increased gonadotropin and testosterone levels; testicular hypotrophy and azoospermia in adults

Congenital cryptorchidism not promptly corrected: increased gonadotropin and normal or reduced

testosterone during puberty; testicular hypotrophy and oligo/azoospermia in adults

Leydig cell hypoplasia, LH resistance, reduction in enzymes involved in steroidogenesis: female genitals or micropenis and/or hypospadias at birth, reduced hCG response and/or adrenal hormone deficiency during infancy; increased gonadotropin and reduced testosterone levels during puberty; azoospermia and testicular hypotrophy in adults

Resistance to FSH: reduced AMH and inhibin B and increased FSH in infancy; oligo/azoospermia and testicular hypotrophy in adults

Faulty pituitary development and hypogonadotropic hypogonadism with or without anosmia: micropenis and/or cryptorchidism at birth; reduced AMH and inhibin B levels during infancy; reduced gonadotropin and testosterone levels in pubertal age; testicular hypotrophy and azoospermia in adults

LHB mutations: micropenis and/or cryptorchidism at birth; increased FSH and reduced testosterone levels during puberty; oligo/azoospermia in adults

FHSB mutations: reduced FSH levels during puberty; oligo/azoospermia in adults

Prader-Willi syndrome: micropenis and/or cryptorchidism at birth; reduced AMH and inhibin B levels during infancy; reduced testosterone during puberty; oligo/azoospermia in adults

Orchitis, testicular trauma and torsion, varicocele, chronic diseases, medicines, chemotherapy, radiotherapy: reduced AMH and inhibin B levels during infancy; delayed or arrested pubertal development with increased gonadotropins and normal or reduced testosterone; testicular hypotrophy and oligo/azoospermia in adults

Yq microdeletions: increased FSH in pubertal age; testicular hypotrophy associated with oligo/azoospermia in adults

Traumatic or iatrogenic lesions of the hypothalamus-pituitary district: reduced AMH and inhibin B levels during infancy; pubertal delay or arrest with low gonadotropin and testosterone concentrations; testicular hypotrophy and oligo/azoospermia in adults

Chemotherapy- and/or radiotherapy-induced testicular or hypothalamus-pituitary damage: reduced AMH and inhibin B levels during infancy; pubertal delay or arrest with reduced gonadotropin and testosterone concentrations; testicular hypotrophy and oligo/azoospermia in adults

### **Diagnosis:**

- Medical history: Genital abnormalities at birth, pubertal delay or arrest, possible causes of hypo- or hypergonadotropic hypogonadism
- Physical exam: check for genital abnormalities, measure testicular volume with Prader orchidometer, assess physical appearance and male secondary sexual characteristics
- Laboratory tests: FSH, LH, testosterone, DHT, PRL, AMH, inhibin B: hCG stimulation test; thyroid function tests; karyotype or specific genetic investigations
- Hand and wrist radiography to determine bone age
- Testicular ultrasound
- Bone densitometry
- Brain MRI

**Treatment:** testosterone replacement therapy

## PREVENZIONE DELL'IPOGONADISMO E DANNI CORRELATI

- 1) Valutare alla nascita la presenza di genitali ambigui o femminili, di micropene e/o criptorchidismo; in tal caso eseguire dosaggio ormonale (FSH, LH, Testosterone, INSL-3, AMH, Inibina B) nel periodo della mini-pubertà
- 2) Nel sospetto di ipogonadismo durante l'infanzia la diagnosi è possibile solo mediante dosaggio dell'AMH e dell'Inibina B e attraverso test da stimolo con hCG
- 3) In età puberale porre attenzione ai seguenti sintomi e segni: assenza, ritardo o arresto dello sviluppo puberale, alterazioni nello sviluppo testicolare e dei caratteri sessuali secondari, proporzioni corporee di tipo eunucoide con arti inferiori lunghi e span delle braccia maggiore di oltre 6 cm rispetto all'altezza, voce infantile, ritardo dello sviluppo osseo, compromissione della spermatogenesi, astenia, aumento della massa grassa, riduzione della massa magra, sindrome metabolica; in questi casi eseguire un dosaggio dell'FSH, dell'LH e del Testosterone e, se possibile, un esame del liquido seminale
- 4) Misurazione del volume testicolare con orchidometro di Prader, valutazione dell'aspetto fisico e dei caratteri sessuali secondari maschili ad ogni visita pediatrica
- 5) Nel sospetto di una forma di ipogonadismo su base genetica è indicata l'esecuzione di indagini genetiche (cariotipo, FISH, Array-CGH, analisi di geni specifici)
- 6) Indagare l'eventuale presenza di orchiti, traumi, torsioni, varicocele, malattie croniche, radioterapia, chemioterapia, farmaci, lesioni/traumi a carico del distretto ipotalamo/ipofisi
- 7) Prendere in considerazione l'esecuzione di una radiografia del polso e della mano, un'ecografia testicolare, una densitometria ossea e una RMN encefalica in casi selezionati
- 8) Istruire gli adolescenti riguardo i comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droghe)

## Malformazioni congenite del pene, micropene e fimosi

L'identificazione delle anomalie congenite durante la vita intrauterina ha un enorme impatto sulla riduzione della mortalità e della morbilità dei neonati affetti da tali patologie in quanto permette di pianificare con i genitori il preciso follow-up da seguire. In particolare, l'apparato genito-urinario è agilmente visualizzabile in ultrasonografia prenatale.

Al raggiungimento dell'età adolescenziale e adulta è fondamentale valutare, nei pazienti con pregresse anomalie a carico dell'apparato genito-urinario, la funzione erettiva, la fertilità, la sfera psichica e sociale, l'esito funzionale post-chirurgico.

### **Estrofia vescicale e “complesso estrofia-epispadia”**

È una patologia rara, con un'incidenza pari a 3 casi ogni 100.000 nati vivi e maggiormente frequente nel sesso maschile (M:F=3:1). L'estrofia consiste in uno sviluppo incompleto della porzione anteriore della vescica, dell'uretra e della parete addominale anteriore con un'ampia separazione mediana della sinfisi pubica. Attualmente questo spettro di anomalie viene descritto più correttamente come “complesso estrofia-epispadia”.

Nella patogenesi dell'estrofia vescicale e del “complesso estrofia-epispadia” giocano un ruolo fondamentale fattori genetici e fattori ambientali;

si stima che la probabilità che si verifichi un caso di estrofia in un fratello o in una sorella di un paziente estrofico è dell'1%, mentre la probabilità che tale difetto si trasmetta ai figli è 1:70.

L'estrofia vescicale classica si presenta come un difetto della porzione anteriore della parete addominale dovuto alla prematura rottura della membrana cloacale con conseguente estrofia della vescica e dell'uretra posteriore e si associa a diastasi delle ossa pubiche e rotazione esterna di vario grado della cresta iliaca, della giunzione sacro-iliaca e dell'acetabolo. Nell'82% dei maschi e nell'11% delle femmine si riscontrano anche ernie inguinali concomitanti.

Nel maschio estrofico si osserva anche la presenza del micropene, dovuto alla diastasi della sinfisi pubica e alla marcata alterazione della porzione posteriore del tessuto cavernoso e caratterizzato da una riduzione della lunghezza dell'asta peniena in media del 50% rispetto al valore normale. Oltre il 20% dei pazienti con estrofia presenta livelli molto elevati di FSH ed una quota considerevole è infertile: l'azoospermia è riscontrabile nel 50% dei soggetti, l'oligoastenoteratozoospermia nel 40% e una condizione di normozoospermia è presente in una quota di pazienti estrofici non superiore al 10%. La riduzione della fertilità è multifattoriale ed è determinata dall'associazione tra anomalie dello sbocco uretrale e criptorchidismo, neoplasie testicolari e infertilità secondo



la teoria della “sindrome della disgenesia gonadica” di Skakkabaek, e dall'ostruzione iatrogena che può costituire un esito dell'intervento di ricostruzione e che interferisce con il collo vescicale, il collicolo seminale e il muscolo bulbo-spongioso e che può, a sua volta, favorire l'eiaculazione retrograda, le orchiti e le orchiepididimiti.

### **Ipospadi**

È una patologia andrologica molto comune in età neonatale, causata da un'incompleta fusione delle pieghe uretrali che provoca una incompleta tubularizzazione dell'uretra, uno sbocco ventrale dell'uretra nel glande, nello scroto o nel perineo. In caso di ipospadia, la cute peniena è scarsa ventralmente e abbondante dorsalmente e in circa un quarto dei casi è presente una caratteristica curvatura ventrale detta “corda peniena”.

L'ipospadia ha un'incidenza di 1:300 nati vivi e costituisce un riscontro sempre più comune; i fattori di rischio comprendono un'età materna avanzata al momento del concepimento, una dieta ricca di fitoestrogeni (es. dieta vegetariana) e la familiarità. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di ipospadia avviene alla nascita o durante la gravidanza per mezzo degli ultrasuoni, mentre nei casi più lievi la diagnosi può avvenire anche in età puberale o post-puberale.

I pazienti che subiscono l'intervento chirurgico per l'ipospadia nel periodo dell'infanzia presentano soprattutto turbe eiaculatorie, caratterizzate da dolore eiaculatorio, dribbling (gocciolamento post-eiaculatorio) e ritardo dell'eiaculazione con conseguente dissociazione dalla sensazione orgasmica. Le turbe dell'eiaculazione sono presenti in circa il 24% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e hanno un impatto negativo sulla vita di relazione di questi pazienti.

I pazienti con ipospadia isolata non presentano significative variazioni dei parametri seminali rispetto alla popolazione generale, mentre, qualora questa si associ ad altri disordini dell'apparato urogenitale si verifica aumento delle gonadotro-

pine (in particolare l'FSH), riduzione del rapporto Inibina B/FSH e riscontro di parametri seminali (tranne il volume) al di sotto dei valori normali. Tuttavia, anche una quota considerevole dei pazienti con ipospadia isolata può presentare un incremento significativo dell'FSH rispetto ai controlli ed una ridotta percentuale di paternità. Alla luce di queste considerazioni, tutti i pazienti affetti da ipospadia devono essere seguiti in un'ottica di preservazione della fertilità.

### **Corda peniena**

Tale patologia rientra nel gruppo delle anomalie della curvatura peniena, tra cui, secondo la classificazione di Perovic, sono presenti il recurvatum congenito isolato e la corda peniena con o senza ipospadia. La corda peniena consiste in un iposviluppo dei tessuti parauretrali che agiscono come vere e proprie “corde” di trazione determinando un'anomala curvatura peniena.

La corda peniena fu inizialmente descritta nei bambini affetti da ipospadia, per cui le teorie eziologiche comprendevano un difettoso sviluppo del piatto uretrale, la presenza di tessuto fibrotico di origine mesenchimale a livello dell'uretra peniena o uno sproporzionato rapporto ventrale/dorsale a carico dei corpi cavernosi. La corda peniena non è sempre associata ad ipospadia e in questi casi l'eziopatogenesi è riconducibile ad un difetto dello sviluppo penieno avvenuto durante la vita intra-uterina (fibrosi del dartos o della fascia di Buck nel 33% dei casi, fibrosi dei tessuti sottocutanei nel 32%, sproporzionato rapporto ventrale/dorsale dei corpi cavernosi nel 28% e ipoplasia congenita dell'uretra peniena prossimale nel 7%). La curvatura peniena determinata dalla presenza della corda è ventrale nell'84% dei casi, dorsale nell'11% e laterale nel 5%.

La correzione chirurgica della corda peniena isolata è indicata se la curvatura ventrale, dorsale o laterale supera i 30° in erezione ed è indicata in tutti i casi se la corda è associata ad ipospadia.

**Torsione peniena**

Tale anomalia consiste nella rotazione del pene lungo il suo asse longitudinale che, in genere, avviene in senso antiorario e può arrivare fino a 180° nei casi più gravi: in quest'ultima situazione il meato risulta orientato obliquamente e il rafe assume un andamento spiraliforme. In assenza di anomalie dei corpi cavernosi, le cause della torsione comprendono la disgenesia dei fasci fibrosi degli involucri penieni e le complicanze post-chirurgiche (es. dopo intervento di circoncisione). La torsione del pene, se congenita, si associa spesso all'ipospadia e alla corda peniena senza ipospadia. Il riscontro di torsione peniena è comunque raro. La correzione chirurgica della torsione peniena va effettuata quando la rotazione è maggiore di 60° (quando la rotazione raggiunge i 90° è possibile l'insorgenza di problemi di dinamica coitale) ed offre ottime probabilità di successo, sia in termini estetici che funzionali.

**Valvole uretrali posteriori**

Le valvole uretrali posteriori consistono in un anomalo sviluppo della mucosa uretrale e conseguente tendenza all'ostruzione dell'uretra prossimale e dilatazione dell'uretra prossimale stessa e delle vie urinarie a monte fino all'idroureteronefrosi con predisposizione ad infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Alcuni studi che evidenziavano un'aumentata viscosità del liquido seminale e un'aumentata percentuale di astenozoospermie oltre che turbe eiaculatorie nei pazienti con valvole uretrali posteriori, non sono stati confermati. Allo stato attuale si crede che le valvole uretrali posteriori non siano associate ad alterazioni dei parametri seminali ma solo ad infezioni ricorrenti delle vie urinarie e a disfunzione erettile lieve o moderata nel 28,5% dei soggetti affetti. La terapia è chirurgica.

Altre anomalie peniene rare comprendono l'agenesia peniena, la difallia, il pene o glande bifido; più frequente è invece il riscontro della fimosi e

del micropene.

**Micropene**

Per micropene si intende un pene di lunghezza inferiore a -2,5 DS per l'età in assenza di alterazioni della posizione del meato uretrale esterno. L'incidenza stimata è di 1,5:10.000 nati vivi e in alcuni casi può essere associato ad altre anomalie della sfera genitale (criptorchidismo, ipospadia, genitali ambigui).

La formazione e la crescita del pene sono processi androgeno-dipendenti in quanto a 12 settimane di gestazione l'hCG placentare stimola la produzione di Testosterone e DHT, responsabili della differenziazione del pene e successivamente, fino alla 38a settimana, sotto l'azione degli androgeni stimolati dalle gonadotropine fetali, si ha la crescita del pene.

Un deficit dell'azione androgenica durante la fase della differenziazione può determinare quindi ipospadia e micropene alla nascita o in età puberale per un'alterazione della fase di programmazione del potenziale di crescita penieno, mentre un'alterazione dell'azione androgenica durante la fase di crescita fetale del pene determina una ridotta lunghezza del pene stesso alla nascita.

La lunghezza media del pene alla nascita è di circa 3 cm ed in seguito aumenta fino ai 3 anni, con un picco di crescita intorno il terzo mese di vita ossia nel periodo della mini-pubertà. Durante la fase della mini-pubertà la secrezione delle gonadotropine e degli ormoni sessuali deve essere adeguata ai fini della crescita del pene, in quanto i livelli di Testosterone correlano positivamente con la velocità di crescita del pene. La misurazione della distanza ano-genitale nel neonato e nel lattante correla direttamente con la lunghezza del pene e può essere utilizzata come indice di esposizione androgenica in utero.

Il micropene può essere dovuto ad un deficit di produzione o di azione degli androgeni oppure ad anomalie dello sviluppo su base genetica o morfostrutturali: il deficit di Testosterone può essere di



origine centrale (ipogonadismo ipogonadotropo, come nella sindrome di Kallmann), periferico (ipogonadismo ipergonadotropo, come in caso di anorchia e nella sindrome di Klinefelter) o misto (per esempio nella sindrome di Prader-Willi); in alcuni soggetti, invece, la secrezione di Testosterone può essere normale ma può esservi un deficit dell'azione androgenica come accade, per esempio, nelle forme di resistenza parziale agli androgeni o nelle forme incomplete di deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi. Infine, quando non è identificabile nessuna alterazione endocrinologica, il micropene è definito idiopatico.

La diagnosi di micropene è clinica e si basa sulla misurazione della lunghezza del pene, che deve avvenire a pene stirato (SPL: Stretched Penile Length) dalla base fino alla punta del glande, esercitando una trazione completa dopo aver afferrato il glande fra il pollice e l'indice di una mano e comprimendo quindi il più possibile il grasso sovrapubico verso l'osso pubico. Un metodo alternativo di misurazione del pene consiste nel modificare una siringa da 10 ml tagliando l'estremità dove è posto l'ago e inserendo il pistone al contrario; lo strumento viene posto sul pene comprimendo adeguatamente il grasso sovrapubico ed esercitando una suzione tramite il pistone della siringa: in questo modo è possibile ottenere la misura della lunghezza del pene attraverso la lettura di una scala centimetrica riportata sul corpo della siringa. Il valore ottenuto viene quindi confrontato con lo standard per l'età e viene posta diagnosi di micropene quando la lunghezza registrata sia inferiore a -2,5 SD per l'età. Attualmente esistono anche valori di riferimento specifici per le diverse etnie in quanto la misura del pene alla nascita dipende anche da fattori genetici. Nel caso dei nati pretermine esistono inoltre valori di riferimento specifici per l'età gestazionale. Spesso la valutazione clinica per micropene avviene nel periodo pre/peripuberale. Di seguito è illustrata una tabella che riporta i valori medi e patologici della lunghezza del pene in rapporto all'età (*Ta-*

*bella 8*). Una volta posta la diagnosi di micropene sulla base dell'esame obiettivo è necessario identificarne la causa quanto più precocemente possibile poichè le terapie disponibili sono tanto più efficaci quanto prima vengono intraprese. La valutazione endocrinologica deve esaminare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi per mezzo di dosaggi ormonali (FSH, LH, Testosterone, DHT, precursori del Testosterone, Inibina B, AMH), mentre per esplorare la funzione testicolare può essere utile eseguire anche un hCG test.

L'esame del cariotipo è necessario per determinare il sesso cromosomico del bambino e per escludere forme sindromiche ed è indicato soprattutto in presenza di anomalie associate e nei nati pretermine.

Tra le indagini strumentali è molto utile l'esecuzione di una ecografia pelvica al fine di identificare l'eventuale presenza di genitali interni femminili o di residui embrionali (come nel caso della rara sindrome da persistenza dei dotti mülleriani); nel caso sia identificabile una alterazione ipotalamo-ipofisaria è necessario eseguire una RMN dell'encefalo per identificare eventuali anomalie della linea mediana come un'ipoplasia ipofisaria o alterazioni del peduncolo ipofisario. Qualora al micropene siano associate crisi ipoglicemiche in età neonatale è necessario prendere in considerazione l'ipotesi di ipopituitarismo e quindi di deficit dell'ormone della crescita, che rappresenta una causa di micropene.

La diagnosi differenziale del micropene deve essere posta in particolare con lo pseudo-micropene (altrimenti detto inconspicuous penis o concealed penis); in età pediatrica una varietà di pseudo-micropene è il cosiddetto "pene sepolto" o buried penis: quest'ultima condizione è più comune nei bambini obesi o in sovrappeso in cui il pene risulta apparentemente piccolo in quanto affondato nel grasso sovrapubico, per cui, comprimendo adeguatamente il grasso sovrapubico, il pene risulta evidenziabile e di dimensioni normali. Una condizione di buried penis si può avere anche

Età	Media±1 SD (cm)	-2,5 SD (cm)
Neonato (30 settimane e.g.)	2,5±0,4	1,5
Neonato (34 settimane e.g.)	3,0±0,4	2,0
0-5 mesi	3,9±0,8	1,9
6-12 mesi	4,3±0,8	2,3
1-2 anni	4,7±0,8	2,6
2-3 anni	5,1±0,9	2,9
3-4 anni	5,5±0,9	3,3
4-5 anni	5,7±0,9	3,5
5-6 anni	6,0±0,9	3,8
6-7 anni	6,1±0,9	3,9
7-8 anni	6,2±1,0	3,7
8-9 anni	6,3±1,0	3,8
9-10 anni	6,3±1,0	3,8
10-11 anni	6,4±1,1	3,7
Tanner II	8,8±1,2	5,8
Tanner III	11,8±1,3	8,5
Tanner IV	13,6±1,3	10,3
Tanner V	14,5±1,4	11,0

Tabella 8. Valori medi e patologici lunghezza del pene in rapporto all'età

quando la fascia dartoica e la fascia scrotale, non aderendo alla fascia sottostante, non vengono a creare l'angolo peno-pubico e peno-scrotale con il risultato che la cute dell'asta si continua in alto e in basso con la cute circostante non rendendo visibile. Anche in questo caso, comunque, comprimendo la cute a livello della branca pubica è possibile evidenziare un'asta peniena di dimensioni normali. Nel caso del pene palmato o webbed penis, la cute scrotale si inserisce sulla

porzione ventrale dell'asta peniena riducendo la dimensione dell'asta del pene oggettivamente mediante esame obiettivo. Il "pene intrappolato" o trapped penis è una forma iatrogena di pseudo-micropene che si forma quando, in seguito ad un intervento chirurgico o di circoncisione, la cicatrice circonferenziale sull'asta si ancora a livello del grasso sovrappubico o a livello scrotale e altera quindi il profilo visibile dell'asta del pene. La terapia del micropene è mirata a permettere al



futuro uomo di poter avere una normale vita sessuale e ad evitare imbarazzo e disagi nel confronto con altre persone.

Nel caso del micropene presente alla nascita, la terapia consiste nella somministrazione di Testosterone per via intramuscolare o topica (in genere Testosterone enantato per via intramuscolo), ma allo stato attuale non c'è un consenso unanime sulla dose da somministrare, né sulla modalità di somministrazione né sulla durata della terapia. Il principale effetto collaterale di questo trattamento è una transitoria accelerazione della velocità di crescita e della maturazione ossea e generalmente si considera una risposta adeguata alla terapia un aumento della lunghezza peniena del 100%; in caso di insuccesso il trattamento può essere ripetuto per un breve periodo. Le applicazioni topiche di Testosterone (creme al 5%) per 30 giorni sono efficaci nell'infanzia: il Testosterone è assorbito a livello a livello cutaneo e stimola quindi l'asse GH/IGF-1 permettendo la crescita del pene, ma non è altrettanto chiaro se tale crescita continui anche nelle epoche successive.

Nei bambini prepuberi con resistenza agli androgeni o deficit di  $5\alpha$ -reduttasi è possibile utilizzare un gel a base di diidrotosterone (DHT) da applicare in regione periscrotale. Gli effetti collaterali sono analoghi a quelli del Testosterone ma l'irritazione cutanea è minore.

Anche se alcuni studi hanno ipotizzato che una precoce esposizione agli androgeni potrebbe avere come effetto una riduzione dei recettori per gli androgeni a livello penieno, la terapia con Testosterone nel primo anno di vita per il trattamento del micropene non sembra compromettere la dimensione definitiva del pene dell'uomo adulto.

Nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo la somministrazione di FSH e LH ricombinanti per via sottocutanea è efficace nel determinare un aumento del volume testicolare e un certo grado di crescita peniena.

La terapia chirurgica del micropene consiste in interventi di ricostruzione peniena ma dovrebbe

essere considerata solo in caso di fallimento di tutte le altre opzioni in quanto gli interventi di genitoplastica sono procedure molto complesse, soggette a frequenti complicanze (cicatrici, risultati estetici non soddisfacenti, riduzione del piacere sessuale) e richiedono un personale esperto in tali procedure.

Il bambino con micropene necessita in ogni caso di uno stretto follow-up nel tempo, in particolare al momento della pubertà: in questa fase si deve ricercare l'eventuale presenza di un quadro di ipogonadismo che richiede una terapia ormonale di induzione della pubertà.

Nel caso in cui al termine dello sviluppo puberale il paziente non manifesti dimensioni peniene soddisfacenti non è più indicato proseguire con la terapia ormonale in quanto inefficace: in questo caso è opportuna una terapia chirurgica del micropene.

Durante l'età puberale è inoltre raccomandato un supporto psicologico per il giovane che deve essere rassicurato riguardo la possibilità di poter vivere una normale vita sessuale.

### Fimosi

La fimosi consiste nell'impossibilità a retrarre il prepuzio sul glande, e può essere fisiologica nei primi anni di vita ma quando il prepuzio non è retrattile alla pubertà o quando la fimosi è acquisita, per esempio a causa di un restringimento cicatriziale del prepuzio, tale condizione è chiaramente patologica.

La fimosi fisiologica è provocata dall'adesione tra lo strato epiteliale interno del prepuzio e il glande; queste aderenze tendono a scomparire spontaneamente grazie alle periodiche retrazioni del prepuzio e alle erezioni, quindi la prevalenza della fimosi si riduce con l'aumentare dell'età.

La fimosi patologica è determinata dalla presenza di esiti cicatriziali a livello del prepuzio determinati da balaniti e balanopostiti ricorrenti e favoriti da una scarsa igiene, ma anche ripetuti microtraumatismi dovuti a retrazioni forzate del pre-

puzio possono esitare in una fimosi patologica. Laddove si abbia una condizione di fimosi prepuziale, fisiologica o patologica, è possibile l'instaurarsi di una parafimosi, ovvero l'incarceramento del glande da parte del prepuzio retratto al di sotto del solco coronale. In questo caso lo stretto anello prepuziale fimotico, retraendosi sull'asta del pene, occlude il letto vascolare venoso per cui il glande diventa progressivamente sempre più tumefatto, peggiorando di conseguenza la compressione a livello del cercine fimotico. L'instaurarsi di questo circolo vizioso porta ad una compromissione dell'apporto arterioso con conseguente infarto del glande se non si interviene tempestivamente.

Generalmente il prepuzio si distacca dal glande intorno ai 2-3 anni di età, anche se circa il 10% dei bambini presenta ancora una fimosi fisiologica a 3 anni di età, mentre la prevalenza della fimosi all'età di 16 anni si attesta invece intorno al 5%.

La diagnosi di fimosi è clinica e consiste nell'impossibilità a retrarre il prepuzio sul glande durante l'esame obiettivo dei genitali esterni. Il bambino affetto da fimosi non riesce a retrarre il prepuzio durante le normali operazioni di pulizia; al momento della minzione è inoltre possibile notare un rigonfiamento ("ballooning") a livello prepuziale.

Il bambino può lamentare dolore alla minzione se la fimosi patologica è molto serrata e può essere predisposto ad infezioni ricorrenti delle vie urinarie, mentre in età adolescenziale la fimosi può determinare dolore all'erezione. Nella fimosi fisiologica il prepuzio appare normotrofico mentre nella fimosi patologica, alla retrazione del prepuzio, si evidenzia un cercine fibroso simil-cicatriziale.

La parafimosi si presenta con dolore e tumefazione del glande che risulta strozzato dal cercine fimotico retratto: il prepuzio non torna spontaneamente a ricoprire il glande e quest'ultimo appare inizialmente tumefatto e di colore rosa-rosso poi,

con il progredire della compressione vascolare, diventa bluastro e quindi violaceo. La parafimosi si può verificare quando un prepuzio fimotico viene retratto in maniera forzata al momento della detersione dei genitali oppure negli adolescenti durante l'attività sessuale.

Nei casi in cui la fimosi non si risolve spontaneamente entro i 3-4 anni, la terapia consiste nell'applicazione quotidiana a livello del prepuzio di creme a base di betametasona dipropionato allo 0,05-0,1% associata ad una delicata retrazione del prepuzio. In caso di mancata risposta o risposta parziale è possibile utilizzare creme a base di betametasona valeriato allo 0,1-0,2%, in associazione o meno a creme a base di ialuronidasi. Nel 95% dei casi la fimosi risponde a queste terapie. In caso di insuccesso della terapia medica è necessario l'approccio chirurgico. La terapia medica è più efficace quando viene eseguita nell'infanzia (entro i 4-8 anni), mentre nei ragazzi vicini alla pubertà, per la maggior possibilità che si sia instaurata una fimosi patologica, la terapia medica risulta meno efficace.

I genitori devono essere educati sul fatto che la fimosi è fisiologica e che di solito si risolve spontaneamente con l'età. I genitori dovrebbero cercare di retrarre delicatamente il prepuzio durante la normale igiene intima; tuttavia, se il prepuzio non è facilmente riducibile, devono essere evitate le manovre traumatiche che potrebbero esitare in una fimosi patologica.

La parafimosi rappresenta un'urgenza urologica che deve essere ridotta tempestivamente per evitare le possibili complicazioni associate (necrosi del glande, auto-amputazione del pene). L'approccio iniziale consiste nella riduzione manuale del prepuzio e l'applicazione di ghiaccio per 5 minuti a livello del pene permette una riduzione manuale nel 90% dei casi. In caso di fallimento della riduzione manuale, la terapia prevede il ricorso a metodiche invasive di aspirazione, l'incisione del prepuzio o la circoncisione.

**Scheda Riassuntiva:**  
**MALFORMAZIONI CONGENITE DEL PENE, MICROPENE E FIMOSI**

**ESTROFIA VESCICALE E “COMPLESSO ESTROFIA-EPISPADIA”**

Sviluppo incompleto della porzione anteriore della vescica, dell'uretra e della parete addominale anteriore con un'ampia separazione mediana della sinfisi pubica

Epidemiologia: incidenza pari a 3 casi ogni 100.000 nati vivi; più frequente nel sesso maschile (M:F=3:1)

Patogenesi: fattori genetici (rischio di estrofia in un fratello/sorella di un paziente estrofico=1%; rischio per un paziente estrofico di trasmettere tale difetto ai figli=1:70) e fattori ambientali

Clinica: prematura rottura della membrana cloacale con conseguente estrofia della vescica e dell'uretra posteriore, diastasi delle ossa pubiche e rotazione esterna di vario grado della cresta iliaca, della giunzione sacro-iliaca e dell'acetabolo, rischio di concomitanti ernie inguinali, micropene, livelli molto elevati di FSH, infertilità (teoria della disgenesia gonadica di Skakkabaek)

Terapia chirurgica

**IPOSPADIA**

Incompleta fusione delle pieghe uretrali con conseguente incompleta tubularizzazione dell'uretra, sbocco ventrale dell'uretra nel glande, nello scroto o nel perineo, cute peniena scarsa ventralmente e abbondante dorsalmente, curvatura ventrale del pene (“corda peniena”)

Epidemiologia: incidenza pari a 1 caso ogni 300 nati vivi

Patogenesi: età materna avanzata, dieta ricca di fitoestrogeni (es. dieta vegetariana), fattori genetici

Clinica: turbe eiaculatorie (dolore eiaculatorio, gocciolamento post-eiaculatorio o dribbling, ritardo dell'eiaculazione con conseguente dissociazione dalla sensazione orgasmica)

Nell'ipospadia isolata non sono presenti anomalie significative del liquido seminale; in caso di ipospadia associata ad altri disordini dell'apparato urogenitale le gonadotropine (in particolare l'FSH) sono elevate, il rapporto Inibina B/FSH è ridotto e i parametri seminali (tranne il volume) sono alterati

Terapia chirurgica

**CORDA PENIENA**

Iposviluppo dei tessuti parauretrali che agiscono come vere e proprie “corde di trazione” determinando un'anomala curvatura peniena; spesso associata ad ipospadia

Patogenesi: difettoso sviluppo del piatto uretrale, presenza di tessuto fibrotico di origine mesenchimale a livello dell'uretra peniena, sproporzionato rapporto ventrale/dorsale a carico dei corpi cavernosi, fibrosi del Dartos o della fascia di Buck, fibrosi dei tessuti sottocutanei, ipoplasia congenita dell'uretra peniena prossimale

Clinica: presenza di curvatura peniena (ventrale 84%, dorsale 11%, laterale 5%)

Terapia chirurgica

## **TORSIONE DEL PENE**

Torsione del pene lungo il suo asse longitudinale; la rotazione in genere avviene in senso antiorario e può arrivare fino a 180° con conseguente orientamento obliquo del meato e andamento spiraliforme del rafe

Patogenesi: anomalie dei corpi cavernosi, disgenesia dei fasci fibrosi degli involucri penieni, complicanze post-chirurgiche

Terapia chirurgica quando la rotazione è maggiore di 60° con conseguenti problemi di dinamica coitale

## **VALVOLE URETRALI POSTERIORI**

Anomalo sviluppo della mucosa uretrale con tendenza all'ostruzione a livello dell'uretra prossimale e dilatazione delle vie urinarie a monte fino all'idroureteronefrosi

Clinica: infezioni urinarie ricorrenti, disfunzione erettile

Terapia chirurgica

## **MICROPENE**

Pene di lunghezza inferiore a -2,5 DS per l'età in assenza di alterazioni della posizione del meato uretrale esterno; si può associare a criptorchidismo, ipospadia, genitali ambigui

Epidemiologia: incidenza pari a 1,5 casi ogni 10.000 nati vivi

Patogenesi: la formazione e la crescita del pene sono processi androgeno-dipendenti in quanto a 12 settimane l'hCG placentare stimola la produzione di Testosterone e DHT con conseguente differenziazione del pene e successivamente, fino a 38 settimane, sotto l'azione degli androgeni stimolati dalle gonadotropine fetali si ha la crescita del pene. Un deficit androgenico durante la fase della differenziazione può determinare ipospadia e micropene alla nascita mentre se la riduzione dell'azione androgenica si verifica durante la fase dell'accrescimento si avrà una ridotta lunghezza del pene nel neonato

Alla nascita la lunghezza del pene è di circa 3 cm; la crescita peniena durante l'infanzia è scarsa, tranne che nel periodo della mini-pubertà, mentre è massima durante l'età puberale

Il micropene può essere quindi causato da:

- Deficit di produzione o azione degli androgeni (ipogonadismo ipogonadotropo come nella sindrome di Kallmann; ipogonadismo ipergonadotropo come in caso di anorchia e sindrome di Klinefelter; ipogonadismo misto come nel caso della sindrome di Prader-Willi; deficit dell'azione periferica del Testosterone come nelle forme di resistenza parziale agli androgeni o nelle forme incomplete di deficit di 5 $\alpha$ -reduttasi)
- Anomalie dello sviluppo su base genetica o morfostrutturale
- Cause idiopatiche

Diagnosi:

- Stretched Penile Length inferiore a -2,5 DS per l'età
- Dosaggi ormonali (FSH, LH, Testosterone, DHT, precursori del testosterone, Inibina B, AMH) ed

- eventuale hCG test; se si associano episodi di ipoglicemia determinazione dei livelli di GH
- Eventuale esame del cariotipo
- Ecografia pelvica
- Eventuale RMN encefalica

Diagnosi differenziale: pseudo-micropene o inconspicuous penis o concealed penis, in particolare il “pene sepolto” o buried penis e il “pene intrappolato” o trapped penis

Terapia: somministrazione di Testosterone per via intramuscolare o topica o applicazione locale di un gel a base di DHT; nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo somministrazione di FSH e LH ricombinanti per via sottocutanea; in caso di fallimento della terapia medica: genitoplastica; supporto psicologico

## **FIMOSI**

Impossibilità a retrarre il prepuzio sul glande

La fimosi è:

- Fisiologica: nei primi anni di vita
- Patologica: quando il prepuzio non è retrattile alla pubertà o quando la fimosi è acquisita

Cause della fimosi:

- Fisiologica: adesione tra lo strato interno del prepuzio e il glande (presente, in genere, fino a 3 anni di vita; le aderenze sono ancora presenti solo nel 5% dei sedicenni)
- Patologica: esiti cicatriziali da balaniti e balanopostiti ricorrenti favorite da una scarsa igiene, ripetuti microtraumatismi da retrazione forzata del prepuzio

Complicanza: parafimosi (incarceramento del glande da parte del prepuzio retratto al di sotto del solco coronale) con rischio di infarto del glande

Clinica: impossibilità a retrarre il prepuzio sul glande, ballooning a livello prepuziale durante la minzione, dolore minzionale, ricorrenti infezioni delle vie urinarie, dolore all'erezione. In caso di parafimosi dolore e tumefazione del glande, fino alla necrosi

Terapia: la risoluzione della fimosi è in genere spontanea entro i 3-4 anni di età; altrimenti si può applicare quotidianamente una crema a base di betametasona dipropionato allo 0,05-0,1% associata ad una delicata retrazione del prepuzio. In caso di mancata risposta o risposta parziale si possono utilizzare creme a base di betametasona valeriato allo 0,1-0,2% in associazione o meno a creme a base di ialuronidasi. Nel 5% dei casi che non rispondono a questa terapia, il trattamento è chirurgico.

In caso di parafimosi si può, in prima istanza, applicare manualmente del ghiaccio per 5 minuti e tentare una riduzione manuale (successo nel 90% dei casi); nel 10% è invece necessario il ricorso a metodiche invasive di aspirazione, all'incisione del prepuzio o alla circoncisione.

## **Summary Sheet:**

# **CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE PENIS, MICROPENIS AND PHIMOSIS**

### **BLADDER EXSTROPHY AND EXSTROPHY-EPISPADIAS COMPLEX**

Incomplete development of the anterior part of the bladder, urethra and anterior abdominal wall with broad separation of the pubic symphysis

Epidemiology: Incidence of 3 cases in 100,000 live births; more common in males (M:F=3:1)

Pathogenesis: genetic factors (1% risk of exstrophy in sibling of an exstrophic patient; 1:70 risk of exstrophic patient transmitting defect to children) and environmental factors

Clinical presentation: premature rupture of cloacal membrane with consequent exstrophy of bladder and posterior urethra, diastasis of the pubic bones and variable degree of external rotation of the iliac crest, sacroiliac joint and acetabulum, risk of concomitant inguinal hernias, micropenis, very high FSH levels, infertility (Skakkabaek testicular dysgenesis theory)

Treated by surgery

### **HYOSPADIAS**

Incomplete fusion of the urethral folds with consequent incomplete tubularisation of the urethra, urethral opening in the glans, scrotum or perineum, penile skin scant ventrally and abundant dorsally, ventral curvature of the penis (chordee)

Epidemiology: Incidence of 1 case every 300 live births

Pathogenesis: advanced maternal age, high phytoestrogen diet (e.g. vegetarian diet), genetic factors

Clinical presentation: ejaculatory disorders (ejaculatory pain, post-ejaculatory dripping or dribbling, delayed ejaculation with consequent dissociation from orgasmic sensation)

In isolated hypospadias there are no significant semen abnormalities; where hypospadias is associated with other urogenital disorders gonadotropins (especially FSH) are elevated, the inhibin B/FSH ratio is reduced and semen parameters (except volume) are impaired

Treated by surgery

### **CHORDEE**

Underdevelopment of the paraurethral tissues, which pull on the penis, causing it to curve; often associated with hypospadias

Pathogenesis: faulty development of the urethral plate, presence of mesenchymal fibrotic tissue around the penile urethra, disproportionate ventral/dorsal ratio of the corpora cavernosa, fibrosis of dartos or

Buck's fascia, fibrosis of the subcutaneous tissue, congenital hypoplasia of the proximal penile urethra

Clinical presentation: penile curvature (ventral 84%, dorsal 11%, lateral 5%)

Treated by surgery

### **PENILE TORSION**

Torsion of the penis along its length; rotation is generally anticlockwise and may be up to 180°, with consequent oblique orientation of the meatus and spiral deviation of the raphe

Pathogenesis: abnormalities of the corpora cavernosa, dysgenesis of the fibrous fascia of the penile skin coverage, postoperative complications

Treated by surgery when rotation is more than 60° with consequent coital problems

### **POSTERIOR URETHRAL VALVES**

Abnormal development of the urethral mucosa causing obstruction of the proximal urethra and dilation of the upstream urinary path, leading to hydroureteronephrosis

Clinical presentation: recurrent urinary infections, erectile dysfunction

Treated by surgery

### **MICROPENIS**

Penis length less than -2.5 S SD for age without abnormal external urethral meatus position; may be associated with cryptorchidism, hypospadias, ambiguous genitalia

Epidemiology: Incidence of 1.5 cases every 10,000 live births

Pathogenesis: at 12 weeks placental hCG stimulates the production of testosterone and DHT, causing differentiation of the penis; thereafter, up to 38 weeks, the penis grows under the action of androgens stimulated by fetal gonadotropins. Penile formation and growth are thus androgen-dependent processes. Androgen deficiency during the differentiation phase may cause hypospadias and micropenis at birth, while reduced androgen action during the growth phase leads to reduced penile length in the neonate. Penile length at birth is approximately 3 cm; growth during infancy is minimal, except in mini-puberty, and peaks during puberty

Micropenis may therefore be caused by:

- Reduced androgen production or action (hypogonadotropic hypogonadism as in Kallmann syndrome; hypergonadotropic hypogonadism as with anorchia or Klinefelter syndrome, mixed hypogonadism as in Prader-Willi syndrome; reduced peripheral testosterone action as in partial androgen-resistant forms or incomplete forms of 5 $\alpha$ -reductase deficiency)
- Genetic or morphostructural development abnormalities
- Idiopathic causes

Diagnosis:

- Stretched penile length less than -2.5 S SD for age
- Hormone tests (FSH, LH, testosterone, DHT, testosterone precursors, inhibin B, AMH) and hCG test if necessary; if associated with episodes of hypoglycaemia, GH test
- Karyotyping, if necessary
- Pelvic ultrasound
- Brain MRI, if necessary

Differential diagnosis: pseudo-micropenis or inconspicuous penis or concealed penis, especially buried penis and trapped penis

Treatment: intramuscular or topical testosterone administration or local application of DHT gel; for hypogonadotropic hypogonadism, subcutaneous recombinant FSH and LH administration; if medical treatment fails: genitoplasty; psychological support

## **PHIMOSIS**

Inability to retract the foreskin

Phimosis is:

- Physiological: in first years of life
- Pathological: when foreskin cannot be retracted at puberty or phimosis is acquired

Causes of phimosis

- Physiological: adhesion between the inner layer of the foreskin and the glans (generally present up to the age of 3 years; adhesions still present in just 5% of 16-year-olds)
- Pathological: scarring due to recurrent balanitis or balanoposthitis exacerbated by poor hygiene, repeated microtrauma caused by forced retraction of the foreskin

Complications: paraphimosis (in which the foreskin becomes trapped below the corona of the glans penis), with risk of infarction of the glans

Clinical presentation: inability to retract foreskin over the glans, ballooning of the foreskin during urination, pain on urination, recurrent urinary tract infections, pain on erection. With paraphimosis, pain and swelling of the glans, possible necrosis

Treatment: Phimosis generally resolves spontaneously by age 3-4 years; otherwise 0.05%-0.1% betamethasone dipropionate cream may be applied daily, with careful retraction of the foreskin. If no or partial response, 0.1%-0.2% betamethasone valerate cream may be used, possibly associated with hyaluronidase cream. The 5% of cases who do not respond to this treatment are treated surgically.

In cases of paraphimosis, first apply ice for 5 minutes and attempt manual reduction (successful in 90% of cases); in 10% of cases use of invasive methods such as aspiration, incision of the foreskin or circumcision is necessary.

## **PREVENZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DEL PENE**

(estrofia vescicale e complesso “estrofia-epispadia”, ipospadia, corda peniena, torsione del pene),  
**DEL MICROPENE E DELLA FIMOSI E DEI DANNI CORRELATI**

- 1) Eliminare, se possibile, i fattori di rischio per le malformazioni congenite del pene (dieta ricca di fitoestrogeni – es. dieta vegetariana, diabete gestazionale, endocrine disruptors, farmaci ad azione estrogenica o anti-androgenica)
- 2) Esaminare i genitali alla nascita e ad ogni visita di controllo pediatrica; valutare eventuali altre malformazioni associate a carico del tratto genito-urinario e di altri organi e apparati
- 3) Sospettare la presenza di malformazioni a carico del tratto genito-urinario in soggetti con infezioni ricorrenti delle vie urinarie
- 4) Considerare una condizione sindromica (es. sindrome di Kallmann, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Klinefelter, resistenza parziale agli androgeni, forme incomplete di deficit di  $5\alpha$ -reduttasi etc.); in tal caso eseguire indagini genetiche (cariotipo, FISH, Array-CGH, analisi di determinati geni etc.)
- 5) Considerare l'esecuzione di un dosaggio ormonale nel sospetto di ipogonadismo: nel periodo della mini-pubertà (FSH, LH, Testosterone, AMH, Inibina B), durante l'infanzia (AMH, Inibina B e test di stimolo con hCG), dalla pubertà in poi (FSH, LH, Testosterone)
- 6) Considerare l'esecuzione di un'ecografia pelvica e testicolare ed eventualmente di una RMN encefalica
- 7) Considerare l'esecuzione di un esame del liquido seminale al raggiungimento dello stadio V di Tanner
- 8) Osservare una scrupolosa igiene intima allo scopo di evitare l'insorgenza di balaniti e balano-postiti ricorrenti con conseguenti esiti cicatriziali a livello del prepuzio e fimosi; evitare microtraumatismi da retrazione forzata del prepuzio
- 9) Indagare su rapporti sessuali, autoerotismo, erezione, eiaculazione e fornire sostegno psicologico



## Infezioni sessualmente trasmissibili, comportamenti a rischio e abuso di sostanze (fumo, alcol, droghe)

Le infezioni sessualmente trasmissibili (IST) sono patologie di origine virale o batterica che si possono trasmettere, seppure in maniera non esclusiva, attraverso l'attività sessuale. L'incidenza delle IST è in continuo aumento a causa della maggiore mobilità e della tendenza ad avere rapporti sessuali non protetti e partner multipli; altri fattori favorenti l'aumentata incidenza delle IST sono la scarsa conoscenza delle stesse da parte dei giovani, la difficoltà di accesso ai contraccettivi meccanici, la precocità del primo rapporto sessuale, la scarsa igiene intima, la frequentazione di ambienti non adeguatamente igienizzati, la promiscuità degli asciugamani utilizzati per l'igiene intima, la tendenza all'autodiagnosi e all'autoterapia, l'uso di droga, il fumo e l'abuso di alcol.

Una delle categorie più a rischio di contrarre IST è quella degli adolescenti e, più in generale, tutti i giovani al di sotto dei 25 anni di età. Ogni anno un adolescente su 20 contrae una infezione sessualmente trasmissibile curabile e quasi la metà dei 19 milioni di casi riscontrati ogni anno negli Stati Uniti colpisce giovani fra 19 e 24 anni; un altro dato allarmante riguarda l'enorme diffusione dell'infezione da HIV tra i giovani: in Italia dal 2010 al 2015 sono state segnalate 61 nuove diagnosi di HIV in adolescenti con età compresa tra i 15 e i 17 anni e 2.475 nuove diagnosi di HIV in giovani con età compresa tra i 18 e i 25 anni (dati da Notiziario COA dell'ISS Volume

29 - Numero 9; Supplemento 1 – 2016). Praticamente tutte le infezioni sessualmente trasmissibili possono essere a loro volta trasmesse ai bambini per via transplacentare, durante il parto o l'allattamento, per mezzo di contatti involontari o abusi sessuali.

Le infezioni a trasmissione sessuale comprendono essenzialmente la sifilide, la gonorrea, il linfogranuloma venereo, l'ulcera molle, le uretriti aspecifiche, l'herpes genitale, la scabbia, la pediculosi, le infezioni da Candida e Trichomonas, l'epatite virale e le infezioni da Papillomavirus e HIV.

### **Infezione da Papillomavirus (HPV) e condilomatosi**

L'infezione da HPV è estremamente diffusa e le manifestazioni cliniche correlate sono ampiamente variabili, comprendendo verruche, condilomi e carcinomi squamocellulari a livello genitale; in alcuni casi l'infezione può anche essere asintomatica. Le manifestazioni cliniche dell'infezione da HPV dipendono sia dallo stato immunitario dell'individuo che dal potenziale oncogeno del ceppo virale contratto. I condilomi sono escrescenze papillomatose che insorgono a livello dei genitali, nel perineo e in regione anale. Si stima che oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita con un virus HPV nonché una elevata percentuale di maschi sani (fino al 73%, a seconda degli studi e



delle popolazioni considerate); solo nell'1% dei soggetti l'agente virale persiste dando così luogo a manifestazioni cliniche. La persistenza dell'infezione da HPV è inoltre favorita da alcuni fattori come il fumo, il diabete e l'immunodepressione. I condilomi si rendono evidenti dopo un periodo di incubazione variabile tra 1 e 8 mesi; essi si presentano inizialmente come piccoli rilievi filiformi o granulosi e quindi assumono l'aspetto di escrescenze ramificate o "a cavolfiore" di colorito roseo o rosso. I condilomi generalmente non sono dolorosi e si localizzano a livello vulvare e vaginale nella donna e in sede peniena nell'uomo. La condilomatosi va curata altrimenti può persistere ed estendersi. Negli ultimi anni l'interesse verso il Papillomavirus è notevolmente aumentato in quanto è stato scoperto che la presenza dell'HPV nel liquido seminale si associa più frequentemente ad una ridotta mobilità degli spermatozoi e all'infertilità.

### **Gonorrea**

È un'infezione acuta contagiosa a trasmissione sessuale causata dal gonococco, un microrganismo che si localizza a livello dell'uretra maschile e in sede cervicale nella donna. L'incubazione della gonorrea varia dai 2 ai 5 giorni. Nell'uomo tale patologia si manifesta con una secrezione mucopurulenta bianco-verdastra, densa e accompagnata da bruciori, dolori minzionali e pustole a livello del prepuzio della durata di circa 15 giorni. Nella donna la gonorrea si manifesta con secrezione vaginale e/o uretrale bianco-verdastra purulenta. La gonorrea, quando non opportunamente curata, può provocare epididimite, prostatite, bartolinite e sterilità in entrambi i sessi; l'infezione può inoltre favorire l'insorgenza di una gravidanza extra-uterina.

### **Herpes**

L'infezione da Herpes può essere asintomatica ed associarsi solo al rilascio saltuario del virus dalla cute e dalle mucose infette; più comunemente l'in-

fezione erpetica si associa alla comparsa di piccole vescicole rotondeggianti ripiene di liquido sieroso che tendono a riunirsi in grappoli. L'infezione da HSV-1 tende, in genere, a localizzarsi a livello delle labbra, mentre l'infezione da HSV-2 colpisce più spesso i genitali. Dopo alcuni giorni le vescicole si rompono dando luogo ad erosioni superficiali che, essiccandosi, si ricoprono di croste bruno-giallastre che scompaiono nell'arco di circa 2 settimane. È inoltre tipica la recidiva sempre nelle stesse sedi. L'infezione da Herpes è più comune nel sesso femminile e la probabilità di contrarlo aumenta con l'avanzare dell'età e con il numero di partner. È di fondamentale importanza curare le lesioni genitali prima che diventino più profonde lasciando così importanti esiti cicatriziali.

### **Chlamydia**

L'infezione da Chlamydia è molto diffusa ed è più comune tra le ragazze sessualmente attive con meno di 20 anni di età. I primi sintomi correlati all'infezione da Chlamydia Trachomatis insorgono a distanza di una-tre settimane dall'esposizione: nella maggior parte dei casi è presente bruciore durante la minzione e in alcuni soggetti l'infezione può addirittura essere asintomatica; talvolta Chlamydia Trachomatis può rendersi responsabile di cerviciti, malattie infiammatorie pelviche e salpingite nelle donne, mentre nell'uomo l'agente patogeno può provocare uretriti ed epididimite. Quest'ultima costituisce una possibile causa di sterilità nell'uomo, così come la salpingite nella donna. L'infezione da Chlamydia Trachomatis è in genere trasmessa attraverso rapporti vaginali o anali non protetti.

### **Mycoplasma – Ureaplasma urealyticum**

Si tratta di batteri di dimensioni estremamente ridotte e privi di parete cellulare che colonizzano le mucose, in particolar modo a livello genitale, dove sopravvivono metabolizzando l'urea con conseguente formazione di ammoniaca. Nell'uomo questi batteri determinano princi-

palmente uretriti; talvolta possono provocare infiammazioni più o meno sintomatiche di altri distretti genitali. La trasmissione di queste specie batteriche avviene attraverso rapporti sessuali vaginali, anali e orali. Nell'uomo Mycoplasma e Ureaplasma possono provocare, oltre alle uretriti con bruciore che precede la minzione, anche prostatiti, epididimiti ed orchiti in grado di compromettere seriamente la fertilità.

### **Candida Albicans**

È un fungo normalmente presente a livello della cute e delle mucose e la sua presenza assume valore patologico solo quando si riproduce eccessivamente: questo accade più frequentemente nei soggetti immunodepressi. L'infezione da Candida è dunque trasmessa spesso, ma non sempre, attraverso il contatto sessuale e l'uso promiscuo di indumenti e asciugamani utilizzati per l'igiene intima. La candidosi si manifesta generalmente con emissione di secrezioni vaginali dense e biancastre accompagnate da prurito, bruciore e talvolta dolore. Nell'uomo l'infezione da Candida colpisce in genere il glande e il prepuzio dando luogo ad un quadro di balanopostite. L'infezione da Candida può recidivare se non adeguatamente trattata o in presenza di fattori favorenti.

### **Mollusco contagioso**

È una dermatite infettiva di origine virale che si manifesta con la presenza di lesioni rilevate, ombelicate al centro, di colorito roseo-rosso che si localizzano a livelli dei genitali.

### **Uretriti**

Si tratta di infiammazioni dell'uretra acute o croniche provocate in genere da gonococchi e patogeni non gonococcici (colibacilli, stafilococchi, mycoplasmi, chlamydie, etc.) localizzati nell'uretra o nella vescica in corso di cistiti acute o croniche. L'incubazione dell'uretrite varia e generalmente è compresa tra 2 e 3 settimane; l'uretrite da batteri non gonococcici si manifesta, di

solito, in maniera simile all'uretrite gonococcica ma i sintomi sono più lievi e le conseguenze sulla fertilità più rare.

### **HIV/AIDS**

La Sindrome da Immunodeficienza Acquisita, altrimenti nota come AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), rappresenta lo stadio clinico terminale dell'infezione da parte del virus dell'immunodeficienza umana (HIV, Human Immunodeficiency Virus); tale agente patogeno provoca un progressivo deterioramento delle funzioni del sistema immunitario con conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche. L'infezione da HIV si contrae per contatto diretto delle mucose o di piccole lesioni cutanee con sangue, sperma o secrezioni vaginali infette, per via trans-placentare oppure durante il parto o l'allattamento. L'infezione da HIV rimane silente per anni: in questa fase il soggetto è un potenziale veicolo di trasmissione del virus; a distanza di alcuni anni dall'infezione il portatore diventa quindi sintomatico e, in assenza di trattamenti che possano modificare la storia naturale della malattia, si verifica il decesso per neoplasia o infezione opportunistica. L'unica difesa contro il virus HIV è costituita dalla prevenzione: evitare rapporti sessuali non protetti sia etero- che omosessuali, sia anali che vaginali o orali, con partner occasionali, sospetti o multipli e sull'utilizzo del profilattico. Altre forme di prevenzione sono costituite dall'evitare l'uso di droghe, dall'utilizzo di siringhe monouso. Per evitare invece la trasmissione verticale dell'infezione da HIV la donna dovrebbe sottoporsi regolarmente ai controlli ginecologici previsti in gravidanza, agli screening infettivologici da eseguire durante la gestazione e, in caso di sieropositività, sottoporsi alla terapia antiretrovirale, eseguire la profilassi peri-partum, espletare la gravidanza mediante taglio cesareo ed evitare l'allattamento al seno. Nel caso si voglia accertare il proprio stato di salute, in particolare modo in caso di potenziale esposizione al virus, è

possibile sottoporsi al test sierologico: il test deve essere eseguito dopo 40 giorni (periodo finestra) dall'ultimo comportamento a rischio in caso di un test di IV generazione (test combinato anticorpi antiHIV e antigene P24). Nel caso di un test di III generazione (solo anticorpi antiHIV) –come ad esempio i test rapidi attualmente in commercio- il periodo finestra rimane 90 giorni.

L'enorme diffusione delle IST è notevolmente facilitata da alcuni comportamenti a rischio: rapporti sessuali non protetti, aumentato numero di rapporti sessuali, aumento del numero di partner sessuali, scarsa igiene intima, frequentazione di luoghi non adeguatamente igienizzati (bagni pubblici, palestre, piscine, etc.), promiscuità di asciugamani per l'igiene intima, uso di stupefacenti, fumo di sigaretta, alcol e tendenza all'autodiagnosi e all'autoterapia in modo tale che, ritardando il momento della diagnosi, si vanifica almeno in parte il potenziale beneficio dell'azione medica. Un altro modo per rendere più difficile la diffusione delle IST è di ridurre il più possibile la presenza di lesioni e infiammazioni genitali, che facilitano la trasmissione dell'agente patogeno (*Tabella 10*).

Si stima che le infezioni del tratto urogenitale maschile contratte durante il periodo adolescenziale siano responsabili del 10-15% di tutti i casi di infertilità: questo avviene quando il processo infettivo si estende ai testicoli, all'epididimo o alle ghiandole sessuali accessorie; in caso di orchite è possibile l'insorgenza di atrofia testicolare con conseguente azoospermia. Nel caso di prostatiti e vescicoliti possono invece instaurarsi disfunzioni croniche del pavimento pelvico e lesioni ostruttive a vari livelli del tratto genitale maschile. È importante diagnosticare e intervenire precocemente nei casi di infezioni del tratto urogenitale maschile, soprattutto nei giovani, in quanto ciò permette di ridurre il rischio che possa instaurarsi una condizione di infertilità secretiva o ostruttiva post-infettiva. Un'attenzione particolare deve poi essere posta all'infezione da HPV: il riscontro del DNA del Papillomavirus nel tratto genitale maschile e femminile e nell'orofaringe è stato messo in relazione all'aumentata incidenza di patologie tumorali HPV-correlate; il ritrovamento dello stesso materiale genetico di HPV a livello delle cellule di Sertoli e di Leydig, nei dotti deferenti e negli spermatozoi, in associazione ad un ridotta motilità spermatica, ha permesso di

### **Fattori favorenti l'aumentata incidenza delle infezioni sessualmente trasmissibili**

- Rapporti sessuali non protetti
- Rapporti sessuali con partner diversi
- Scarsa conoscenza delle stesse da parte dei giovani
- Difficoltà di accesso ai contraccettivi meccanici
- Precocità del primo rapporto sessuale
- Scarsa igiene intima
- Frequentazione di ambienti non adeguatamente igienizzati
- Promiscuità degli asciugamani utilizzati per l'igiene intima
- Tendenza all'autodiagnosi e all'autoterapia
- Uso di droga
- Fumo
- Abuso di alcol

*Tabella 10. Comportamenti a rischio per la diffusione delle MST*

dimostrare un evidente ruolo dell'infezione da HPV nella patogenesi dell'infertilità maschile. Si ritiene che su 100 diciottenni di sesso maschile, sessualmente attivi e che riferiscono rapporti sessuali non protetti, ben il 21% presenta il DNA di HPV (evidenziato attraverso metodica FISH) negli spermatozoi, con conseguente riduzione significativa della motilità spermatica.

La diagnosi di una infezione sessualmente trasmissibile richiede innanzitutto un'adeguata anamnesi seguita dall'esecuzione dell'esame obiettivo e di indagini microbiologiche e virologiche guidate dal sospetto clinico su sangue, urine, liquido seminale e tamponi delle regioni anatomiche interessate; eventualmente è giustificato il ricorso al test di Stamey per l'identificazione di agenti patogeni a livello uretrale, prostatico e vescicale. L'analisi del liquido seminale consente di evidenziare un processo infettivo o flogistico a carico del tratto genito-urinario maschile e fornisce chiare informazioni sulla qualità del liquido seminale: un elevato numero di globuli bianchi è indicativo di un processo infiammatorio per cui è indicata l'esecuzione di un esame colturale del liquido seminale. Tuttavia il significato clinico di un'augmentata concentrazione di globuli bianchi nel liquido seminale appare controverso: solo un'elevata concentrazione di leucociti, in particolar modo neutrofili, e di loro prodotti (ad esempio l'elastasi leucocitaria) sembra indicativa

di infezione. Tuttavia, in caso di una sospetta infezione delle ghiandole seminali andrebbe sempre eseguito un esame colturale del liquido spermatico che comprenda anche la ricerca di Chlamydie e Mycoplasmi e che sia seguito da un antibiogramma. Nel sospetto di un'infezione da HPV è necessario eseguire il test per ricercare e tipizzare il virus in tutti i possibili siti di infezione mediante un tampone a livello del solco balano-prepuziale e dell'uretra e, in caso di rapporti orali o anali, anche in queste sedi.

È importante poi sottolineare che le IST riguardano entrambi i partner per cui il percorso diagnostico e terapeutico deve coinvolgere tutti e due i membri della coppia.

Nell'ambito delle IST la prevenzione è di vitale importanza: i giovani dovrebbero essere informati sull'impatto epidemiologico di tali patologie e sulle conseguenze delle stesse sulla salute riproduttiva, sulle modalità di contagio e sulle possibilità di prevenirlo. I pediatri dovrebbero sempre porre l'attenzione alle infezioni sessualmente trasmissibili, qualunque sia l'età dei loro pazienti: negli adolescenti andrebbero sempre indagati gli stili di vita, le abitudini sessuali e la presenza di lesioni genitali; nei pazienti affetti il trattamento deve essere precoce e richiede anche l'esecuzione di una consulenza andrologica per valutare i possibili effetti indotti dall'infezione a carico della sfera riproduttiva (Tabella 11).

### Strategie di prevenzione e controllo della trasmissione delle infezioni sessualmente trasmesse

- campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale e alle categorie a rischio;
- informazione e counseling dei soggetti con comportamenti sessuali "a rischio"
- identificazione delle persone infette asintomatiche e sintomatiche
- diagnosi, trattamento e counseling delle persone infette
- valutazione, trattamento e counseling dei partner sessuali di soggetti con MST
- metodi di profilassi pre-esposizione e post-esposizione

Tabella 11. Strategie di prevenzione e controllo delle MST



### **Fumo, alcol, droghe**

La diffusione del fumo, l'uso di alcol e sostanze stupefacenti ha raggiunto livelli allarmanti tra i giovani i dati dello studio HBSC (Health Behaviour School aged Children) del 2014 evidenziano come a 15 anni il 13,8% dei ragazzi e il 13,3% delle ragazze fumino tutti i giorni; il 26,4% dei maschi e il 20% delle femmine abbiano sperimentato la cannabis; il 33,3% dei ragazzi e il 21,1% delle ragazze beva alcol almeno una volta a settimana mentre si sono ubriacati almeno 2 volte nella vita il 20,1% dei ragazzi e il 16% delle ragazze.

Il fumo ha una notevole influenza negativa sulla produzione di sperma e sulla motilità e sulla morfologia degli spermatozoi. Diversi studi hanno dimostrato che nel fumo sono presenti circa 4000 sostanze diverse, alcune delle quali in grado di favorire la mutagenesi e la carcinogenesi e di agire in particolar modo sugli elementi cellulari ad elevato turnover replicativo tra cui proprio le cellule germinali presenti nel testicolo. Alcuni studi eseguiti sugli animali hanno dimostrato che la nicotina e altre sostanze contenute nel fumo di sigaretta e gli idrocarburi aromatici policiclici possono determinare atrofia testicolare, alterazioni della morfologia degli spermatozoi e della spermatogenesi, con conseguente teratospermia e oligospermia. Nei fumatori, in particolar modo coloro con oligospermia, sono presenti livelli aumentati di Prolattina ed Estradiolo: quest'ultimo induce un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in grado di influenzare negativamente la spermatogenesi; l'Estradiolo può provocare un incremento dei livelli di catecolamine con conseguente ischemia a livello dei tubuli seminiferi. Non è ancora conosciuto l'esatto meccanismo che provoca l'aumentata concentrazione di Estradiolo nei fumatori ma probabilmente è dovuto ad un'aumentata produzione di quest'ormone piuttosto che ad una ridotta clearance dello stesso. Il fumo di sigaretta è responsabile inoltre di un'au-

mentata concentrazione di Norepinefrina che, come dimostrato da alcuni studi in vitro, provoca un incremento della conversione del Testosterone in Estradiolo nelle cellule di Sertoli. È stato altresì dimostrato che il fumo riduce l'attività mitocondriale degli spermatozoi con conseguente ridotta capacità fecondante dello sperma di un soggetto fumatore. Molto rimane ancora da chiarire sui meccanismi patogenetici del danno da fumo di sigaretta sulla sfera riproduttiva dell'uomo ma certamente il tabacco, potendo indurre anche quadri severi di oligo-asteno-teratospermia, ha un effetto negativo sulla fertilità. Il fumo riduce anche l'integrità del materiale genetico contenuto nello spermatozoo: le sostanze contenute nel fumo inducono un aumento dei leucociti presenti nel liquido seminale e quindi un incremento delle specie reattive dell'ossigeno che, a loro volta, inducono un danno ossidativo a carico del DNA. Il fumo inoltre può portare ad un danno endoteliale e, quindi, a disturbi del meccanismo erettile.

L'abuso di alcol può provocare disfunzione erettile, riduzione della libido e ginecomastia. L'ossidazione dell'etanolo sembra accelerare la clearance epatica del Testosterone e ridurre la produzione testicolare. La cirrosi epatica indotta dall'alcol può provocare alterazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con conseguente disfunzione testicolare. Attraverso questi meccanismi l'alcol provoca una riduzione del volume e della densità del liquido seminale; l'assunzione di alcol è inoltre correlata ad un'aumentata concentrazione degli estrogeni a causa di un'accelerata conversione periferica del Testosterone in estrogeni per mezzo dell'aromatasi espressa nel fegato e negli adipociti. È dimostrato che anche l'intossicazione acuta da alcol ha effetti negativi sulla fertilità in quanto in grado di provocare un calo della testosteronemia. L'eccesso di alcol può inoltre indurre l'insorgenza di una neuropatia con alterazione dei riflessi spinali e della sensibilità a livello perineo e conseguente disfunzione erettile. L'assunzione

di alcol è inoltre correlata ad un'aumentata insorgenza di atrofia testicolare e calo della libido.

Anche le droghe hanno notevoli ripercussioni negative sulla fertilità: la cannabis altera la spermatogenesi, riduce la densità dello sperma e la motilità degli spermatozoi e aumenta le forme atipiche. I cannabinoidi si legano ai propri recettori a livello dei dotti deferenti; nel maschio, inoltre, tali sostanze sembrano ridurre il rilascio di Testosterone dalle cellule di Leydig, modulare l'apoptosi delle cellule di Sertoli e alterare la capacità e il processo di reazione acrosomiale degli spermatozoi. Gli oppioidi provocano l'insorgenza di disfunzione erettile e calo della libido attraverso una riduzione dell'LHRH e dell'LH e quindi un calo della concentrazione del Testosterone; gli oppioidi sembrano quindi influenzare l'attività di tutto l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. L'assunzione di cocaina è associata prevalentemente all'insorgenza di disfunzione erettile; essa

è anche responsabile di un aumento dei livelli sierici di Prolattina e di una riduzione della concentrazione di Testosterone con conseguenti ripercussioni negative sulla spermatogenesi. L'uso di amfetamine provoca, in genere, un calo della libido.

Il pediatra deve prevenire l'utilizzo di fumo e droga e l'abuso alcolico da parte dei giovani fornendo una corretta informazione ai propri pazienti, appoggiando le politiche contro l'abuso di sostanze e per la promozione di stili di vita corretti da parte delle famiglie.

## **Scheda Riassuntiva:**

# **INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI, COMPORTAMENTI A RISCHIO E ABUSO DI SOSTANZE (FUMO, ALCOL, DROGHE)**

Infezioni/malattie sessualmente trasmissibili: patologie di origine virale o batterica che si possono trasmettere, seppure in maniera non esclusiva, attraverso l'attività sessuale.

Incidenza infezioni sessualmente trasmissibili in aumento (soprattutto tra i giovani con meno di 25 anni di età):

- 1 adolescente su 20 contrae, ogni anno, una infezione sessualmente trasmissibile curabile
- quasi la metà dei 19 milioni di casi di infezioni sessualmente trasmissibili riscontrate ogni anno negli Stati Uniti colpisce giovani tra 19 e 24 anni
- in Italia circa il 10% delle nuove diagnosi di infezione da HIV effettuate ogni anno riguarda giovani al di sotto dei 25 anni

Comportamenti a rischio: pratiche e fattori in grado di favorire la diffusione delle infezioni sessualmente trasmissibili

- Rapporti sessuali non protetti
- Tendenza ad avere multipli partner sessuali
- Partner che ha, a sua volta, multipli partner sessuali
- Aumentato numero di rapporti sessuali
- Scarsa conoscenza delle infezioni/malattie sessualmente trasmissibili, soprattutto da parte dei giovani
- Difficoltà di accesso ai contraccettivi meccanici
- Precocità del primo rapporto sessuale
- Scarsa igiene intima
- Frequentazione di ambienti non adeguatamente igienizzati (bagni pubblici, palestre, piscine, etc.)
- Promiscuità degli asciugamani utilizzati per l'igiene intima
- Tendenza all'autodiagnosi e all'autoterapia
- Uso di droga
- Fumo
- Alcol
- Maggiore mobilità

Le infezioni sessualmente trasmissibili possono essere a loro volta trasmesse ai bambini per via transplacentare, durante il parto o l'allattamento, per mezzo di contatti involontari o abusi sessuali.

### **Infezione da Papillomavirus (HPV)**

Infezione frequente (fino al 75% degli individui sessualmente attivi contrae l'infezione da HPV ma solo nell'1% dei casi tale evento è destinato a generare manifestazioni clinicamente evidenti)

In rapporto alla condizione del sistema immunitario e all'eventuale stato di fumatore dell'individuo, alla presenza di comorbidità associate (es. diabete mellito) e all'oncogenicità e alla virulenza del ceppo contratto, l'infezione da HPV può esitare in:

- Infezione asintomatica
- Comparsa di verruche e condilomi
- Carcinoma squamocellulare

A livello dell'apparato genitale maschile la manifestazione più frequente è costituita dai condilomi (incubazione 1-8 mesi quindi comparsa di piccole lesioni rilevate, filiformi o papulose, che si trasformano in escrescenze "a cavolfiore" di colorito roseo o rosso; tendenza all'estensione e alla comparsa di lesioni multiple a livello genitale)

Pericolosa per la fertilità dell'uomo: la presenza di HPV a livello del liquido seminale si associa ad una ridotta motilità degli spermatozoi e ad infertilità

### **Gonorea**

Infezione provocata da *Neisseria gonorrhoeae*, microrganismo che si localizza a livello dell'uretra maschile e della cervice uterina

Incubazione 2-5 giorni quindi comparsa di secrezione muco-purulenta bianco-verdastra, densa con bruciore minzionale e pustole a livello del prepuzio della durata di circa 15 giorni

Pericolosa per la fertilità dell'uomo: la gonorea è associata al rischio di epididimite, prostatite e quindi infertilità

### **Infezione da Herpesvirus (HSV)**

Comparsa periodica, favorita soprattutto dalle condizioni di immunodepressione dell'organismo, di piccole vescicole rotondeggianti che tendono a riunirsi in grappoli e appaiono ripiene di liquido sieroso; tali manifestazioni sono intensamente dolorose e seguite, entro alcuni giorni, dalla rottura delle vescicole stesse e dalla comparsa di erosioni superficiali che si essicano e si ricoprono di croste bruno-giallastre che scompaiono nell'arco di un paio di settimane, talvolta con esiti cicatriziali

Pericolosa per la fertilità dell'uomo: può favorire il contagio da parte di altri microrganismi patogeni implicati nell'insorgenza di malattie sessualmente trasmissibili

### **Infezione da Chlamydia**

Molto comune e più diffusa nel sesso femminile al di sotto dei 20 anni

Dopo una settimana dal contagio comparsa di bruciore minzionale; in alcuni casi l'infezione è asintomatica

Pericolosa per la fertilità dell'uomo: può provocare, come complicanza, uretriti ed epididimiti e quindi infertilità

### **Infezioni da Mycoplasma e Ureaplasma**

Nell'uomo sono principalmente responsabili di uretriti con bruciore che precede la minzione ma possono provocare infezioni anche a carico di altri distretti dell'apparato urogenitale

Pericolose per la fertilità dell'uomo: *Mycoplasma* e *Ureaplasma* possono provocare anche prostatiti, epididimiti ed orchiti con conseguente infertilità

### **Infezione da Candida Albicans**

È favorita da condizioni di immunodepressione

Si manifesta con balanopostite

Pericolosa per la fertilità dell'uomo: può favorire il contagio di altre malattie sessualmente trasmissibili, soprattutto per la concomitante condizione di immunodepressione

### **Mollusco contagioso**

Infezione provocata dal Poxvirus e caratterizzata dalla presenza di lesioni rilevate, ombelicate al centro, di colorito roseo-rosso. Rare conseguenze per la fertilità dell'uomo

### **Uretriti**

Infiammazioni dell'uretra acute o croniche provocate da gonococchi e patogeni non gonococcici (colibacilli, stafilococchi, mycoplasmi, chlamydie, etc.) localizzati nell'uretra o nella vescica in corso di cistiti acute o croniche. L'incubazione è in genere 2-3 settimane. L'uretrite da batteri non gonococcici si manifesta in maniera simile all'uretrite gonococcica ma i sintomi sono più lievi e le conseguenze per la fertilità più rare.

### **Infezione da HIV e AIDS**

Provoca una graduale condizione di immunodepressione con comparsa, durante la fase di AIDS, di neoplasie e infezioni opportunistiche

L'infezione avviene per contatto diretto delle mucose o di piccole lesioni cutanee con sangue, sperma o secrezioni vaginali infette, per via transplacentare, durante il parto o l'allattamento

Spesso l'infezione da HIV è associata alla co-infezione con altri microrganismi patogeni responsabili di malattie sessualmente trasmissibili

Le infezioni del tratto genitale maschile contratte durante l'adolescenza sono responsabili del 10-15% di tutti i casi di infertilità e questo avviene quando il processo infettivo si estende ai testicoli, all'epididimo o alle ghiandole sessuali accessorie; in caso di orchite è possibile l'insorgenza di atrofia testicolare con conseguente azoospermia

La diagnosi di una infezione/malattia sessualmente trasmissibile richiede:

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Indagini microbiologiche e virologiche su sangue, urine, liquido seminale e tamponi delle regioni anatomiche interessate
- Test di Stamey
- Analisi del liquido seminale
- Esecuzione di antibiogrammi

### **Fumo**

I dati dello studio HBSC (Health Behaviour School aged Children) del 2014 evidenziano come a 15 anni il 13,8% dei ragazzi e il 13,3% delle ragazze fumino tutti i giorni.

Nel fumo sono presenti oltre 4000 sostanze, di cui alcune in grado di favorire la mutagenesi e la carcinogenesi e agire in particolar modo sugli elementi cellulari ad elevato turnover replicativo come le cellule germinali testicolari. La nicotina e gli idrocarburi aromatici policiclici possono determinare atrofia testicolare, alterazioni della morfologia degli spermatozoi e della spermatogenesi con conseguente teratosper-

mia e oligospermia. Nei fumatori, in particolar modo in quelli con alterazioni della spermatogenesi, sono anche presenti livelli aumentati di Prolattina ed Estradiolo con conseguente ischemia a livello dei tubuli seminiferi: il fumo aumenta, infatti, la concentrazione della Norepinefrina che stimola la conversione degli androgeni in Estradiolo a livello delle cellule di Sertoli. Il fumo provoca anche un calo dell'attività mitocondriale degli spermatozoi riducendone la capacità fecondante e induce un aumento dei leucociti nel liquido seminale e quindi delle specie reattive dell'ossigeno con conseguente danno ossidativo a carico del DNA. Il fumo può provocare disfunzione erettile.

### **Alcol**

Il 50% dei soggetti di 11-14 anni ha assunto alcol almeno una volta e fino al 33% dei ragazzi di 15-16 anni dichiara di aver avuto almeno un episodio di intossicazione acuta da alcol

L'ossidazione dell'etanolo accelera la clearance epatica del Testosterone e ne riduce la produzione testicolare; la cirrosi epatica alcol-indotta altera l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con disfunzione testicolare: questo provoca una riduzione del volume e della densità del liquido seminale. L'alcol stimola anche l'aromatasi espressa dagli adipociti e dal fegato ed aumenta così la conversione degli androgeni in estrogeni. L'intossicazione acuta da alcol sembra inoltre provocare un calo della testosteronemia mentre l'intossicazione cronica favorisce l'insorgenza di una neuropatia con alterazione dei riflessi spinali e della sensibilità a livello penieno e conseguente disfunzione erettile. Un abuso cronico di alcol è altresì responsabile di atrofia testicolare e calo della libido

### **Droghe**

Il 13,9% dei giovani dichiara di essere un consumatore abituale di cannabis e circa il 20-26% degli adolescenti ha assunto una sostanza illecita in almeno una occasione

Cannabis: riduce la densità dello sperma e la motilità degli spermatozoi, aumenta la percentuale di forme atipiche, provoca un calo del rilascio di Testosterone dalle cellule di Leydig, modula l'apoptosi delle cellule di Sertoli e altera la capacitazione e il processo di reazione acrosomiale degli spermatozoi

Oppioidi: facilitano l'insorgenza di disfunzione erettile e calo della libido attraverso una riduzione dell'LHRH, dell'LH e, quindi, del Testosterone

Cocaina: provoca disfunzione erettile, aumento dei livelli sierici di Prolattina e riduzione del Testosterone

Amfetamine: l'uso è in genere associato ad un calo della libido

## **Summary Sheet:**

# **SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS, RISK BEHAVIOURS AND SUBSTANCE USE**

Sexually transmitted infections or diseases (STIs or STDs): viral or bacterial diseases whose routes of transmission include (but are not limited to) sexual activity.

Increasing incidence (especially in the under-25 age group):

- 1 adolescent in 20 contracts a treatable STI every year
- almost half of the 19 million cases of STI diagnosed every year in the United States affect adults aged 19-24 years
- in Italy almost 10% of the new HIV diagnoses every year affect the under 25s

Risk behaviours: practices and factors encouraging the spread of STIs

- Unprotected sexual relations
- Multiple sexual partners
- Partner who has multiple sexual partners
- Increase in number of sexual relations
- Poor awareness of STIs, especially in young people
- Difficulty in accessing mechanical (barrier) contraceptives
- Age of first sexual relations
- Poor intimate hygiene
- Use of inadequately cleaned facilities (public toilets, gyms, swimming pools, etc.)
- Sharing of towels used for intimate hygiene
- Tendency to self-diagnose and self-treat
- Drug use
- Smoking
- Alcohol
- Greater mobility

STIs can be transmitted to babies and children through the placenta, during birth or breastfeeding, through involuntary contact or through sexual abuse.

### **Human papillomavirus infection (HPV)**

Common infection (75% of sexually active individuals contract HPV infection, but only 1% ever develop clinically evident signs)

Depending on the condition of the immune system, whether or not the subject is a smoker, the presence of associated comorbidities (e.g. diabetes mellitus) or cancer and the virulence of the strain contracted, HPV infection may cause:

- Asymptomatic infection
- Onset of verrucas and warts
- Squamous cell carcinoma

The most frequent sign in the male genitalia is warts (1-8 months' incubation followed by appearance of small, raised threadlike or papulose lesions which turn into pink or red cauliflower-like growths; tendency to spread and appearance of multiple genital lesions)

Hazardous for male fertility: The presence of HPV in the seminal fluid is associated with reduced sperm motility and infertility

### **Gonorrhoea**

Infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*, a microorganism localised in the male urethra and the uterine cervix

2-5 days' incubation followed by appearance of thick greenish-white mucopurulent secretion, with burning on urination and pustules on the foreskin, of about 15 days' duration.

Hazardous for male fertility: gonorrhoea is associated with the risk of epididymitis and prostatitis, and hence infertility

### **Herpes virus (HSV) infection**

Periodic onset, favoured above all by immunodepression, of small roundish blisters which tend to group in bunches and are full of serous fluid; they are intensely painful and are followed after a few days by the rupture of the blisters and the appearance of surface erosion that dries up and becomes covered with a yellowish-brown scab which disappears over a couple of weeks, sometimes leaving a scar

Hazardous for male fertility: can facilitate infection with other pathogenic microorganisms involved in the onset of STDs

### **Chlamydia infection**

Very common; most widespread in females under the age of 20 years

Onset of burning on urination one week after contagion; in some cases infection is asymptomatic

Hazardous for male fertility: can cause urethritis and epididymitis as complications, and hence infertility

### **Mycoplasma and Ureaplasma infections**

In men, they mainly cause urethritis, with burning preceding urination, but they can also cause infections in other parts of the urogenital tract

Hazardous for male fertility: *Mycoplasma* and *Ureaplasma* can also cause prostatitis, epididymitis and orchitis, with consequent infertility

### **Candida Albicans infection**

Facilitated by immunodepression

Presents as balanoposthitis

Hazardous for male fertility: can facilitate infection with other STDs, especially with concomitant immunodepression

## **Molluscum contagiosum**

Infection caused by poxvirus and characterised by pinkish-red dimpled lesions. Rarely affects male infertility

## **Urethritis**

Acute or chronic inflammation of the urethra caused by gonococcus or other pathogens (colibacillus, staphylococcus, mycoplasma, chlamydia, etc.) localised in the urethra or bladder during acute or chronic cystitis. Incubation generally 2-3 weeks. Urethritis caused by non-gonococcal bacteria presents in a similar way to gonococcal urethritis but the symptoms are milder and consequences for fertility rarer.

## **HIV and AIDS infection**

Causes gradual immunodepression with the onset, following the development of AIDS, of tumours and opportunistic infections

Infection occurs through direct contact of the mucosa or minor skin lesions with infected blood, sperm or vaginal secretions, through transfusion with infected blood, through transplants of organs or tissues from seropositive subjects, through the placenta and during birth or breastfeeding

HIV infection is often associated with co-infection with other pathogenic microorganisms responsible for STDs

Male genital tract infections contracted during adolescence are responsible for 10-15% of all cases of infertility, which occurs when the infectious process spreads to the testicles, epididymis and accessory sex glands; in the event of orchitis, testicle atrophy and consequent azoospermia are possible

Diagnosis of an STI/STD requires:

- Medical history
- Physical exam
- Microbiological and virological testing of blood, urine, seminal fluid and swabs of the affected areas
- Four-glass test
- Semen exam
- Antibigram

## **Smoking**

13,8% of young men and 13,3% of young women, at the age of 15, are regular tobacco users

The smoke contains around 4000 chemicals, some of which can facilitate mutagenesis and carcinogenesis, acting above all on cells with a high turnover, such as testicular germ cells. Nicotine and polycyclic aromatic hydrocarbons can cause testicular atrophy and changes to sperm morphology and spermatogenesis, causing teratozoospermia and oligospermia. In smokers, especially those with impaired spermatogenesis, there are also increased levels of prolactin and oestradiol, causing ischaemia of the seminiferous tubules: smoking increases the concentration of norepinephrine, which stimulates the conversion of androgens into oestradiol in the Sertoli cells. Smoking also causes a drop in sperm mitochondrial activity, reducing its fertilising capacity, and induces an increase in leukocytes in the seminal fluid and hence in reactive oxygen species, resulting in oxidative damage to the DNA. Smoking can cause erectile dysfunction.

## **Alcohol**

50% of 11-14-year-olds have drunk alcohol at least once and up to 33% of 15-16-year-olds state that they have had at least one episode of acute alcohol intoxication.

The oxidation of ethanol accelerates hepatic clearance of testosterone and reduces its testicular production; alcohol-induced cirrhosis of the liver affects the hypothalamus-pituitary-gonad axis, causing testicular dysfunction: this causes a reduction in the volume and density of seminal fluid. Alcohol also stimulates the aromatase expressed by the adipocytes and liver, thus increasing the conversion of androgens into oestrogens. Acute alcohol intoxication also seems to produce a drop in blood testosterone levels, while chronic intoxication facilitates the onset of neuropathy with impaired spinal reflexes and penile sensitivity, causing erectile dysfunction. Chronic alcohol abuse is also responsible for testicular atrophy and reduced libido

## **Drugs**

13.9% of youths state that they are habitual cannabis users and 25% of 15-16-year-olds have taken an illegal substance at least once

Cannabis: reduces semen density and motility, increases the percentage of abnormal forms, causes a drop in testosterone release by the Leydig cells, modulates apoptosis of the Sertoli cells and affects sperm capacitation and acrosomal reaction process.

Opioids: facilitate the onset of erectile dysfunction and drop in libido through a reduction in LHRH and LH and hence testosterone

Cocaine: causes erectile dysfunction, increased serum prolactin levels and reduced testosterone

Amphetamines: use is generally associated with a drop in libido

## **PREVENZIONE DELLE INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI, DEI COMPORTAMENTI A RISCHIO E DELL'ABUSO DI SOSTANZE (FUMO, ALCOL, DROGHE)**

- 1) Scoraggiare le pratiche a rischio e informare i giovani circa i fattori in grado di favorire la diffusione delle infezioni sessualmente trasmissibili:
  - Rapporti sessuali non protetti
  - Tendenza ad avere multipli partner sessuali
  - Partner che ha, a sua volta, multipli partner sessuali
  - Scarsa conoscenza delle infezioni sessualmente trasmissibili, soprattutto da parte dei giovani
  - Difficoltà di accesso ai contraccettivi meccanici
  - Scarsa igiene intima
  - Frequentazione di ambienti non adeguatamente igienizzati (bagni pubblici, palestre, piscine, etc.)
  - Promiscuità degli asciugamani utilizzati per l'igiene intima
  - Tendenza all'autodiagnosi e all'autoterapia
  - Uso di droga
  - Fumo
  - Alcol
  - Maggiore mobilità
  - Comorbidità (immunodepressione, diabete mellito, etc.)
- 2) Verificare la presenza di una infezione/malattia sessualmente trasmissibile attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio (indagini microbiologiche e virologiche su urine, liquido seminale, sangue, tamponi delle regioni anatomiche interessate, test di Stamey; eventuale esecuzione di antibiogramma)
- 3) Esame del liquido seminale ed ecografia dell'apparato genitale nei soggetti che sono stati affetti da una infezione sessualmente trasmissibile
- 4) In caso di danno irreversibile a carico dell'apparato genitale con conseguente oligo-azoospermia ostruttiva e/o secretiva, è giustificato il ricorso alla crioconservazione o al prelievo di spermatozoi mediante microchirurgia testicolare (TESE)
- 5) Vaccino contro il Papillomavirus nei ragazzi dagli 11 anni di età (la vaccinazione è attivamente e gratuitamente offerta nel corso del dodicesimo anno di vita)
- 6) Informare i giovani sull'importanza della diagnosi precoce
- 7) Indagare su rapporti sessuali, erezione, eiaculazione
- 8) Indagare sull'abitudine al fumo, sull'uso di alcol e droghe e fornire ai giovani prove convincenti della loro azione dannosa



## Disfunzioni sessuali e disforia di genere

Durante il periodo puberale si verifica una fase di cambiamento fisico e psichico legato alle variazioni ormonali tipiche di tale fase e attraverso l'azione degli ormoni iniziano a manifestarsi le prime pulsioni sessuali e fenomeni quali l'erezione e l'eiaculazione. Fattori di tipo biologico e influenze di tipo ambientale (esperienze precedenti, educazione ricevuta, ambiente familiare, caratteristiche parentali, grado di informazione sulla sessualità ricevuta e fonti delle notizie acquisite) possono condizionare l'approccio alla vita sessuale da parte del giovane. Durante la fase puberale il ragazzo si identifica sessualmente e inizia ad avere esperienza delle polluzioni notturne, della libido, delle erezioni spontanee, ma durante questa fase possono altresì manifestarsi disfunzioni sessuali, anche transitorie, oppure può verificarsi un'incongruenza fra il sesso assegnato e la percezione di sé di grado variabile: in questo caso si parla di disforia di genere.

Nell'adolescente il disturbo della sessualità più frequente è l'eiaculazione precoce, che colpisce circa il 20% dei soggetti di sesso maschile. Le cause dell'eiaculazione precoce possono essere sia di tipo organico (prostatiti, vescicoliti, ipertiroidismo) che di tipo psicologico. Tra i disturbi dell'eiaculazione è presente anche l'eiaculazione ritardata, con una prevalenza compresa tra l'1 e il 10%, che costituisce una problematica di dif-

ficile trattamento legata spesso all'abuso di sostanze stupefacenti (in particolare il popper). In età adolescenziale le alterazioni della sessualità sono frequenti e coinvolgono in particolar modo l'eiaculazione mentre i disturbi dell'erezione sono meno comuni; spesso tali alterazioni sono transitorie e correlate a cause di natura psicogena o all'abuso di sostanze (*Tabella 12*).

Per quanto riguarda la disforia di genere, sembra che solo il 12-27% dei bambini con diagnosi di disforia di genere continui a manifestare tale disturbo in età adulta e farà una richiesta di riattribuzione di genere completa.

La disforia di genere si esprime soprattutto durante il periodo adolescenziale con un profondo disagio legato all'incongruenza fra il sesso attribuito alla nascita e l'identità di genere, con un'entità variabile che può raggiungere livelli estremi fino a spingere l'adolescente a richiedere la riattribuzione del genere. La disforia di genere è una patologia che scardina l'identità e relega l'individuo in un inferno esistenziale dove il rischio suicidario è molto elevato; bisogna comunque prestare attenzione a non confondere l'identità di genere con l'orientamento sessuale.

L'eziopatogenesi della disforia di genere non è stata ancora chiarita in maniera definitiva e per-

### Classificazione dell'Eiaculazione precoce

Epoca di insorgenza del disturbo	Frequenza	Momento di presentazione	Comorbidità
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRIMARIA (lifelong)</li> <li>• ACQUISITA (dopo un periodo normale di controllo eiaculatorio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASSOLUTA (indipendente dal partner o situazione)</li> <li>• RELATIVA (dipendente dal partner o situazione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANTE PORTAS (prima della penetrazione)</li> <li>• INTRAMOENIA (durante la penetrazione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SEMPLICE (in assenza di altre disfunzioni sessuali)</li> <li>• COMPLICATA (in presenza di altre disfunzioni)</li> </ul>

Tabella 12. Classificazione dell'eiaculazione precoce

mane ancora aperto il dibattito sul trattamento, in particolare in relazione ad una precoce riattribuzione del genere negli adolescenti. Allo stato attuale l'ipotesi più probabile sembra quella di una predisposizione biologica di base che, sommata a fattori intra- ed interpersonali, determina una disforia di genere di varia intensità; altri fattori molto importanti nel determinismo della disforia di genere sono le influenze psicosociali e i meccanismi biologici (esposizione prenatale ad ormoni sessuali e alterazioni genetiche).

La diagnosi e il trattamento della disforia di genere devono essere precoci per evitare che tale disturbo possa sfociare in una psicopatologia e favorire l'insorgenza di comportamenti a rischio per l'individuo e la società (abuso di sostanze stupefacenti, malattie sessualmente trasmesse, etc.).

La disforia di genere può esordire precocemente, già dall'età prescolare, con esiti clinici estremamente vari e difficilmente prevedibili; i bambini con identità di genere atipica costituiscono un gruppo eterogeneo, il cui sviluppo psicosessuale è ancora aperto a vari sbocchi. La presenza dei criteri diagnostici della disforia di genere in un bambino non consentono di discriminare tra sog-

getti affetti da lievi forme di varianza sessuale e bambini con precoci espressioni di uno sviluppo omosessuale, bisessuale, transgender accompagnato o meno da disforia di genere. La diagnosi di disforia di genere in un bambino, rispetto a quanto accade nell'adulto, implica una maggiore variabilità d'esito. In ogni caso è necessaria una adeguata informazione da parte degli operatori sanitari, già dal periodo scolastico, sui comportamenti sessuali, sulle dinamiche della sessualità, sulle eventuali condizioni patologiche per riconoscerle prontamente e trattarle. Date le eventuali difficoltà legate alla riattribuzione del genere in età evolutiva è necessario un protocollo condiviso e l'impiego di test clinicamente utili a scopo diagnostico.

L'eventuale riconoscimento di disturbi disforici di genere richiede di intraprendere un adeguato percorso sotto la guida di un'equipe multidisciplinare di professionisti qualificati inseriti in centri specializzati per le terapie ormonali e i percorsi psicosessuologici finalizzati ad una eventuale riattribuzione del genere. La terapia ormonale può essere intrapresa previo accertamento delle condizioni mediche di base del soggetto e dopo un'esperienza di vita reale di almeno 3 mesi o

un periodo di psicoterapia con raggiungimento di un'ulteriore consolidamento dell'identità di genere e il riscontro di progressi in campo psicologico. L'inizio della terapia ormonale richiede altresì la conoscenza degli effetti degli ormoni e la possibilità concreta che il paziente li assuma in modo responsabile. Attraverso la terapia ormonale si cerca di ridurre il più possibile i caratteri sessuali secondari, espressione del proprio sesso genotipico, e di indurre le caratteristiche sessuali secondarie del sesso d'elezione.

La soppressione ormonale della pubertà allo stadio II di Tanner può prevenire le gravi alterazioni psicosociali della disforia di genere e consentire uno sviluppo psicologico adeguato nel sesso d'ele-

zione durante l'età adolescenziale. Dopo almeno 12 mesi di esperienza di vita reale e almeno 6 mesi di terapia ormonale, se il soggetto è pienamente consapevole della modalità e dei rischi legati alla riattribuzione di genere e presenta un ulteriore consolidamento dell'identità di genere, è possibile completare il percorso terapeutico per mezzo dell'intervento chirurgico definitivo.

Qualora vengano riconosciute specifiche alterazioni organiche alla base della disforia di genere o dei disturbi della sessualità è possibile avvalersi della terapia medica e del supporto psicologico.

## **Scheda Riassuntiva:** **DISFUNZIONI SESSUALI E DISFORIA DI GENERE**

Durante la pubertà si verifica una fase di cambiamento fisico e psichico legata alle variazioni ormonali tipiche di questo periodo; attraverso gli ormoni si iniziano ad avvertire le prime pulsioni sessuali e si verificano fenomeni come l'erezione e l'eiaculazione: è questo il momento in cui i giovani si avvicinano alla sessualità e iniziano a costruire la propria identità sessuale. Durante questa delicata fase è altresì possibile il manifestarsi di disfunzioni sessuali, anche transitorie, oppure di un'incongruenza fra il sesso assegnato e la percezione di sé: in questo caso si parla di disforia di genere

**Eiaculazione precoce:** è la disfunzione sessuale più comune in età adolescenziale (prevalenza 20%); cause organiche (prostatiti, vescicoliti, ipertiroidismo) e psicologiche

**Eiaculazione ritardata:** problematica di difficile trattamento, spesso legata all'uso di sostanze stupefacenti (prevalenza 1-10%)

**Disturbi dell'erezione:** rari in età adolescenziale, spesso transitori e correlati all'uso di droghe

**Disforia di genere:** persiste in età adolescenziale solo nel 12-27% dei bambini cui era stata diagnosticato tale disturbo e solo in alcuni è di entità tale da richiedere la riattribuzione di genere completa. Si esprime con disagio legato all'incongruenza fra il sesso attribuito alla nascita e l'identità di genere. Nei soggetti con disforia di genere di grave entità è elevato il rischio di psicopatologie, di abuso di sostanze, di malattie sessualmente trasmesse e di suicidio. La patogenesi è da attribuire ad una predisposizione biologica di base cui si sommano fattori inter- e intra-personali, le influenze psico-sociali, l'esposizione prenatale ad ormoni sessuali, eventuali alterazioni genetiche ed altri determinanti. Il riconoscimento di un disturbo disforico di genere può richiedere la riattribuzione di genere: questo deve accadere sotto la guida di professionisti altamente qualificati. La terapia ormonale può essere intrapresa previo accertamento delle condizioni mediche di base del soggetto e dopo un'esperienza di vita reale di almeno 3 mesi o un periodo di psicoterapia con raggiungimento di un'ulteriore consolidamento dell'identità di genere e il riscontro di progressi in campo psicologico. L'inizio della terapia ormonale richiede altresì la conoscenza da parte del paziente degli effetti degli ormoni e la possibilità concreta che il paziente li assuma in modo responsabile. Attraverso la terapia ormonale si riducono le caratteristiche di espressione del proprio sesso genotipico e si inducono i caratteri secondari del sesso d'elezione. La soppressione ormonale della pubertà allo stadio II di Tanner può prevenire le gravi alterazioni psicosociali della disforia di genere e consentire uno sviluppo psicologico adeguato al sesso d'elezione durante l'età adolescenziale. Dopo almeno 12 mesi di esperienza di vita reale e almeno 6 mesi di terapia ormonale, se il soggetto è pienamente consapevole della modalità e dei rischi legati alla riattribuzione di genere e presenta un ulteriore consolidamento dell'identità di genere, è possibile completare il percorso terapeutico con l'intervento chirurgico definitivo. Se alla base della disforia di genere sono presenti specifiche alterazioni organiche è giustificato il ricorso alla terapia medica e al supporto psicologico.

## Summary Sheet:

# SEXUAL DYSFUNCTIONS AND GENDER DYSPHORIA

Puberty involves physical and psychological changes related to the hormone changes typical of this period. Through hormones, boys begin to feel their first sexual impulses and experience phenomena such as erection and ejaculation. This is the moment in which they start to approach sexuality and begin to construct their sexual identity. During this critical phase sexual dysfunctions, sometimes transient, are also possible, or a feeling of incongruence between a person's assigned sex and self-perception: this is known as gender dysphoria.

**Premature ejaculation:** the most common sexual dysfunction in adolescents (prevalence 20%); causes may be physical (prostatitis, vesiculitis, hyperthyroidism) or psychological

**Delayed ejaculation:** a hard-to-treat problem often associated with the use of narcotics (prevalence 1-10%)

**Erection disorders:** rare in adolescents, often transient and related to drug use

**Gender dysphoria:** persists in adolescent age in only 12-27% of children previously diagnosed with this disorder, and in only some of these to an extent requiring full gender reassignment. It is expressed through distress at the incongruence between the sex assigned to them at birth and their gender identity. In subjects with severe gender dysphoria there is a high risk of psychological disorders, substance abuse, sexually transmitted diseases and suicide. The pathogenesis can be attributed to an underlying biological predisposition combined with inter- and intra-personal factors, psychosocial influences, prenatal exposure to sex hormones, possible genetic alterations, etc. A recognised gender dysphoric disorder may require gender reassignment: this must only happen under the guidance of highly qualified professionals. Hormone therapy may be initiated while awaiting investigation of the subject's underlying medical condition and after at least 3 months of real-life experience or a period of psychotherapy achieving a further consolidation of gender identity and ascertained psychological progress. The initiation of hormone therapy also requires the patient to be aware of the effects of the hormones and likely to take them responsibly. Hormone therapy leads to a reduction in the expression of the subject's genotypic sex and induces the secondary characteristics of the chosen sex. Hormonal suppression of puberty at Tanner stage II can prevent the serious psychosocial disorders of gender dysphoria and enable psychological development in line with the chosen sex in adolescence. After at least 12 months of real-life experience and at least 6 months of hormone therapy, if the subject is fully aware of the procedures and risks associated with gender reassignment and has undergone a further consolidation of gender identity, the therapeutic course may be completed with definitive surgical intervention. If specific biological anomalies underlie the gender dysphoria, medical therapy and psychological support are justified.

## **PREVENZIONE DELLE DISFUNZIONI SESSUALI E DELLE PROBLEMATICHE LEGATE ALLA DISFORIA DI GENERE**

- 1) Indagare sui fattori di rischio per l'insorgenza delle disfunzioni sessuali (prostatiti, vescicoliti e altre infezioni del tratto genito-urinario, disturbi endocrinologici come l'ipertiroidismo, cause psicologiche, uso di droghe, fumo e alcol) e contrastarli
- 2) Sostegno psicologico allo scopo di prevenire l'insorgenza di psicopatologie e di malattie sessualmente trasmesse, l'abuso di sostanze e l'ideazione suicidaria
- 3) Individuare alterazioni e/o sintomi che potrebbero sottendere una disforia di genere o psicopatologie
- 4) Indagare le abitudini sessuali, i rapporti sessuali a rischio, l'autoerotismo, l'educazione, il contesto familiare, l'erezione e l'eiaculazione
- 5) Inviare a figure professionali specifiche per la gestione della disforia di genere
- 6) Counseling al paziente e ai genitori

## TIME-TABLE

# Prevenzione andrologica



	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>DIFETTI DI DISCESA E POSIZIONE DEL TESTICOLO</b>	Esaminare la posizione dei testicoli, osservare eventuali malformazioni associate a carico del tratto genito-urinario e di altri organi e apparati	Valutare l'eventuale discesa testicolare spontanea	Orchidopessi			
	Esecuzione di test genetici (cariotipo, FISH, Array-CGH, analisi di geni specifici) nel sospetto di cause cromosomiche o sindromi genetiche complesse	Nel sospetto di ipogonadismo dosare FSH, LH, AMH, Inibina B, Testosterone	Nel sospetto di ipogonadismo dosare AMH e Inibina B ed eseguire test di stimolo con hCG			
				Visita ed ecografia testicolare annuale nei soggetti che hanno manifestato difetti di discesa o posizione del testicolo		
					Nel sospetto di ipogonadismo dosare FSH, LH, Testosterone	
					Istruire all'autopalpazione testicolare	
						Spermiogramma ed eventuale crioconservazione



	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>VARICOCELE, IDROCELE E TUMEFAZIONI TESTICOLARI</b>	Esame obiettivo dei genitali ad ogni visita pediatrica per poter diagnosticare precocemente eventuali masse			Esame obiettivo dei testicoli in clinostatismo, ortostatismo e durante manovra di Valsalva; valutazione di eventuali masse e misura del volume testicolare mediante orchidometro di Prader; esame ecografico testicolare con color-Doppler per determinare il grado di varicocele e stimare un'eventuale asimmetria testicolare. In caso di varicocele destro eseguire uno studio ecografico allo scopo di diagnosticare precocemente eventuali masse retroperitoneali		
				Asimmetria testicolare $\geq 20\%$ documentata ecograficamente da $\geq 1$ anno, paziente sintomatico o con progressione dell'asimmetria: intervento chirurgico	Spermiogramma ed eventuale crioconservazione	
	Ricerca un eventuale idrocele congenito; attendere fino a 2 anni di vita per un possibile riassorbimento spontaneo, in seguito intervenire chirurgicamente			Simmetria testicolare o asimmetria testicolare $< 20\%$ documentata ecograficamente da $\geq 1$ anno: proseguire i controlli annuali fino allo stadio V di Tanner per eseguire uno spermiogramma	Esecuzione dello spermiogramma: in caso di alterazioni crioconservazione del liquido seminale ed intervento chirurgico; in assenza di alterazioni dello spermiogramma proseguire con controlli ecografici e spermiogramma annuali	
				Varicocele subclinico: controlli annuali fino allo stadio V di Tanner per eseguire uno spermiogramma		
		Ricerca un eventuale idrocele acquisito; attendere fino a 2 anni di vita per un possibile riassorbimento spontaneo, in seguito intervenire chirurgicamente				

	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>SINDROME DI KLINEFELTER</b>	Valutare micropene, ipospadia, criptorchidismo			Notare problemi di linguaggio in bambini timidi e introversi, disturbi di attenzione, difficoltà a gestire e verbalizzare le emozioni, difficoltà di giudizio e a prendere decisioni, ritardo del cammino autonomo, riduzione del tono muscolare e delle competenze motorie fini, tremori, difficoltà nella corsa, alta statura con arti inferiori lunghi	Prevenzione degli eventi tromboembolici, diagnosi precoce della neoplasia mammaria e della neoplasia mediastinica a cellule germinali; supplementazione con calcio e vitamina D; DEXA ogni 2 anni; istruire gli adolescenti sui comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droga, IST); rispondere alle domande del paziente su benessere, attività fisica, energia e sessualità	
	Eventuale esecuzione di esame del cariotipo			Eventuale esecuzione di esame del cariotipo	Dosare Testosterone, Estradiolo, SHBG, FSH, LH, Inibina B, AMH, INSL-3	
				Assistenza all'apprendimento linguistico	Alimentazione corretta ed attività fisica; valutazione di peso, altezza, BMI, circonferenza addominale, volume testicolare e stadio puberale ogni 3 mesi; valutazione della glicemia, dell'assetto lipidico, della funzionalità tiroidea, della calcemia, della fosforemia, della vitamina D annuale	
				Diagnosi precoce della neoplasia mediastinica a cellule germinali		Spermiogramma e crioconservazione con TESE
					Monitorare timing di inizio e sviluppo puberale e testicolare; valutare l'eventuale presenza di habitus eunucoide, ginecomastia, atrofia testicolare ed eventuale esecuzione di esame del cariotipo	



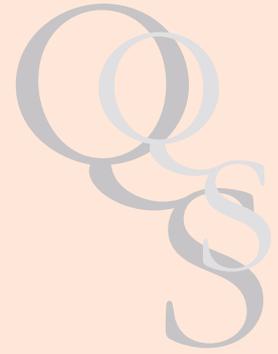
	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>OBESITA' E SOVRAPPESO</b>				Identificare i soggetti in sovrappeso o obesi ed intervenire		
				Monitorare periodicamente peso, altezza, BMI, massa grassa, pressione arteriosa, glicemia, insulinemia, assetto lipidico e funzionalità tiroidea; valutare l'eventuale presenza di complicanze correlate al sovrappeso/obesità e monitorare il timing di inizio e progressione dello sviluppo puberale e testicolare (ecografia testicolare, dosaggio di FSH, LH, Testosterone, Prolattina, Estradiolo, precursori del Testosterone ed esecuzione di Rx mano-polso per determinazione dell'età ossea)		
				Educare ad uno stile di vita sano (attività fisica, alimentazione regolare)		
					Istruire sui comportamenti a rischio per infertilità (fumo, alcol, droga, IST)	
						Spermiogramma
<b>IPOGONADISMO</b>	Valutare la presenza di genitali ambigui o femminili, micropene e/o criptorchidismo; nel sospetto di una sindrome genetica eseguire un esame del cariotipo o FISH o Array-CGH o analisi genetiche specifiche	Se sono presenti alterazioni dei genitali dosare FSH, LH, Testosterone, AMH, Inibina B	Nel sospetto di ipogonadismo dosare AMH e Inibina B ed eseguire test di stimolo con hCG; nel sospetto di una forma genetica eseguire esame del cariotipo o FISH o Array-CGH o analisi genetiche specifiche	Attenzione ad assenza/ritardo/arresto dello sviluppo puberale, alterazioni dello sviluppo testicolare e dei caratteri sessuali secondari, proporzioni corporee eunucoide, voce infantile, ritardo dello sviluppo osseo, astenia, aumento della massa grassa, riduzione della massa magra e ossea, sindrome metabolica: in questi casi dosare FSH, LH, Testosterone; nel sospetto di una forma genetica eseguire esame del cariotipo o FISH o Array-CGH o analisi genetiche specifiche		
						Spermiogramma



	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>MALFORMAZIONI CONGENITE DEL PENE, MICROPENE, FIMOSI</b>	Esaminare i genitali, valutare malformazioni del tratto genito-urinario e a carico di altri organi e apparati; ecografia pelvica e testicolare in caso di malformazioni del pene o micropene; considerare forme sindromiche ed eseguire indagini genetiche (cariotipo, FISH, Array-CGH, analisi di geni specifici)	Nel sospetto di ipogonadismo concomitante dosare FSH, LH, AMH, Inibina B, Testosterone	Esaminare i genitali ad ogni visita pediatrica; ecografia pelvica e testicolare in caso di malformazioni del pene o micropene; nel sospetto di ipogonadismo concomitante dosare AMH e Inibina B ed eseguire un test di stimolo con hCG		Esaminare i genitali ad ogni visita pediatrica; ecografia pelvica e testicolare in caso di malformazioni del pene e micropene; nel sospetto di ipogonadismo concomitante dosare FSH, LH, Testosterone	
						Indagare su rapporti sessuali, autoerotismo, erezione, eiaculazione; sostegno psicologico; esecuzione di uno spermogramma



	NASCITA	0-6 MESI	6-12 MESI	1-9 ANNI	10-15 ANNI	16-19 ANNI
<b>MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI, COMPORAMENTI A RISCHIO E ABUSO DI SOSTANZE</b>					Scoraggiare le pratiche a rischio; educazione sessuale; contrastare l'abitudine al fumo e l'uso di alcol e droghe; vaccinazione anti- Papillomavirus	
						Indagare su rapporti sessuali, erezione, eiaculazione; indagini specifiche nel sospetto di malattie sessualmente trasmissibili; spermiogramma ed ecografia dell'apparato genitale in fase di guarigione da una IST
<b>DISFUNZIONI SESSUALI E DISFORIA DI GENERE</b>				Individuare alterazioni e/o sintomi che potrebbero sottendere una disforia di genere		
					Indagare su fattori organici e psicologici in grado di favorire l'insorgenza di disturbi sessuali e sull'uso di fumo, alcol, droghe; sostegno psicologico; indagare su abitudini sessuali, erezione, eiaculazione, autoerotismo, educazione, contesto familiare, rapporti sessuali a rischio; inviare a figure professionali specifiche per la disforia di genere; counseling al paziente e ai genitori	



## TIME-TABLE

# Andrological Prevention

	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>TESTICULAR DESCENT AND POSITION DEFECTS</b>	Examine position of testicles, observe any associated malformations of the urogenital tract and other organs and systems	Check for spontaneous testicular descent	Orchidopexy			
	Genetic tests (karyotype, FISH, Array-CGH, specific gene tests) if chromosomal cause or complex genetic syndrome suspected	If hypogonadism suspected measure FSH, LH, AMH, inhibin B, testosterone	If hypogonadism suspected measure AMH and inhibin B and perform hCG stimulation test			
				Annual examination and testicular ultrasound in subjects with testicular descent or position defects		
					If hypogonadism suspected measure FSH, LH, testosterone	
					Teach testicular self-examination	
						Semen test and possible cryopreservation



	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>VARICOCELE, HYDROCELE AND TESTICULAR SWELLINGS</b>	Physical examination of genitals at each paediatric visit for early diagnosis of any lumps			Physical examination of testicles while standing and lying down and during Valsalva's manoeuvre; assessment of any lumps and measurement of testicular volume using Prader orchidometer; testicular colour Doppler ultrasound to establish varicocele grade and any testicular asymmetry. For right varicocele, perform ultrasound for early diagnosis of any retroperineal masses		
				US-documented testicular asymmetry $\geq 20\%$ for $\geq 1$ year, patient symptomatic with progression of asymmetry: surgery	Semen test and possible cryopreservation	
				Testicular symmetry or US-documented testicular asymmetry $< 20\%$ for $\geq 1$ year: annual checks up to Tanner stage V, then perform semen test	Semen test: if abnormal, cryopreservation of seminal fluid and surgery; if normal, annual US scan and semen test	
				Subclinical varicocele: annual checks up to Tanner stage V, then perform semen test	Semen test: if abnormal, cryopreservation of seminal fluid and surgery; if normal, annual US scan and semen test	
	Check for any congenital hydrocele; wait until age 2 years for possible spontaneous reabsorption, thereafter surgery	Check for any congenital hydrocele; wait until age 2 years for possible spontaneous reabsorption, thereafter surgery				Semen test: if abnormal, cryopreservation of seminal fluid

	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>KLINEFELTER SYNDROME</b>	Assess micropenis, hypospadias, cryptorchidism			In timid children check for language problems, attention disorder, difficulty in articulating and managing emotions, judgement and decision-making difficulties, reduced muscle tone and fine motor skills, tremors, difficulty in running, high stature with long lower limbs	Monitor timing of start of puberty and pubertal and testicular development; check for eunuchoid physique, gynecomastia, testicular atrophy and perform karyotyping if indicated	
	Karyotyping, if indicated			Karyotyping, if indicated	Measure testosterone, oestradiol, SHBG, FSH, LH, inhibin B, AMH, INSL3	
				Language learning assistance	Correct diet and physical exercise; check weight, height, BMI, abdominal circumference, testicular volume and pubertal stage every 3 months; assess blood glucose, lipid profile, thyroid function, blood calcium, blood phosphor and vitamin D annually	
				Early diagnosis of mediastinal germ cell tumours		Semen test and cryopreservation with TESE
					Prevention of thromboembolic events, early diagnosis of breast cancer and mediastinal germ cell tumours; calcium and vitamin D supplementation; DEXA every 2 years; educate adolescents in infertility risk behaviours (smoking, alcohol, drugs, STIs); answer patients' questions on wellbeing, physical exercise, energy/sexuality	



	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>OBESITY AND OVERWEIGHT</b>				Identify overweight and obese subjects and intervene		
				Periodic measurement of weight, height, BMI, fatty mass, blood pressure, blood glucose, insulin, lipid profile and thyroid function; assess any complications associated with overweight/obesity and monitor timing of start of puberty and pubertal and testicular development (testicular ultrasound, FSH, LH, testosterone, prolactin, oestradiol, testosterone precursors and hand/wrist X ray to determine bone age)		
				Education in healthy lifestyle (physical activity, balanced diet)		
					Educate in infertility risk behaviours (smoking, alcohol, drugs, STIs)	
						Semen test
<b>HYPOGONADISM</b>	Check for presence of ambiguous or female genitals, micropenis and/or cryptorchidism; if a genetic syndrome is suspected, perform karyotyping or FISH or Array-CGH or specific genetic tests	In presence of genital abnormalities measure FSH, LH, testosterone, AMH, inhibin B	If hypogonadism suspected measure AMH and inhibin B and perform hCG stimulation test; if a genetic form is suspected perform karyotyping or FISH or Array-CGH or specific genetic tests	Look for absence/delay/arrest of pubertal development, abnormal development of testicles and secondary sexual characteristics, eunuchoid body proportions, childlike voice, retarded bone development, asthenia, increased fatty mass, reduced lean and bone mass, metabolic syndrome: in these cases measure FSH, LH, testosterone; if a genetic form is suspected, perform karyotyping or FISH or Array-CGH or specific genetic tests		
						Semen test



	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE PENIS, MICROPENIS, PHIMOSIS</b>	Examine genitals, assess any malformations of the urogenital tract or other organs and systems; pelvic and testicular ultrasound in event of penile malformations or micropenis; consider syndromic forms and perform genetic tests (karyotyping, FISH, Array-CGH, specific gene tests)	If concomitant hypogonadism suspected measure FSH, LH, AMH, inhibin B, testosterone	Examine genitals at each paediatric visit; pelvic and testicular ultrasound in event of penile malformations or micropenis; if concomitant hypogonadism suspected measure AMH and inhibin B and perform hCG stimulation test		Examine genitals at each paediatric visit; pelvic and testicular ultrasound in event of penile malformations or micropenis; if concomitant hypogonadism suspected measure FSH, LH, testosterone	
						Investigate sexual relations, autoeroticism, erection, ejaculation; psychological support; semen test



	BIRTH	0-6 MONTHS	6-12 MONTHS	1-9 YEARS	10-15 YEARS	16-19 YEARS
<b>SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES, RISK BEHAVIOURS AND SUBSTANCE USE</b>					Discourage risk behaviours; sexual education; discourage smoking and alcohol and drug use; anti-papillomavirus vaccination	
						Investigate sexual relations, erection, ejaculation; specific tests if STI suspected; semen test and genital ultrasound during STI recovery phase
<b>SEXUAL DYSFUNCTIONS AND GENDER DYSPHORIA</b>				Identify abnormalities and/or symptoms that could imply a gender dysphoria		
					Investigate physical and psychological factors facilitating the onset of sexual disorders and smoking, alcohol and drug use; psychological support; investigate sexual habits, erection, ejaculation, autoeroticism, education, family situation, sexual risk behaviours; refer to professionals specialising in gender dysphoria; counselling of patient and parents	

## Bibliografia

### CRIPTORCHIDISMO

Abaci A, et al. Epidemiology, classification and management of undescended testis: does medication have value in its treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5:65-72;

Aggarwal H, et al. Management of undescended testis may be improved with educational updates for referring providers. *J Pediatr Urol* 2014; 10:707-11;

Alexander IA, et al. The genetics of cryptorchidism. *The genetics of Male Infertility* (edited by Carrell DT; Humana Press Inc., Totowa, NJ);

Bay K, et al. Testicular descent: INSL-3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nat Rev Urol* 2011; 8:187-96;

Bertelloni S, et al. Hormonal treatment for unilateral inguinal testis: comparison of four different treatments. *Horm Res* 2001; 55(5):236-9;

Bertelloni S, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism: indications and limitations. *Pediatr Med Chir* 1999 Nov-Dec; 21(6):267-73;

Chan E, et al. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2014; 30:87-97;

Chua ME, et al. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg* 2014; 49:1659-67;

Compløj E, et al. Diagnosis and management of cryptorchidism. *European Urology Supplements* 2012; 11:2-9;

Ferlin A, et al. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008; 300:2271-6;

Foresta C, et al. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev* 2008; 29:560-80;

Hueih-Shing H. Management of boys with nonpalpable undescended testis. *Urol Sci* 2012; 23:103-6;



- Hutson JM, et al. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19:215-24;
- Kolon TF, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guidelines. *J Urol* 2014 May 13. Pii: S0022-5347(14)03531-9. Doi: 10.1016/j.juro.2014.05.005;
- Lee PA, et al. Cryptorchidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:210-6;
- Marchetti F, et al. Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatrics* 2012; 12:4;
- Martin Ritzen E. Undescended testis: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:S87-90;
- Massart F, et al. Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex Dev* 2010; 4(6):326-35;
- Massart F, et al. Sex steroidal targets as a genetic susceptibility to idiopathic cryptorchidism. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009 Jun; 6(4):481-90;
- Ritzèn EM. Undescended testis: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl 1:S87-90;
- Thorup J, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias – a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010; 45:2074-86;
- Van Brakel J, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testis. *J Pediatr Surg* 2014; 49:599-605.

## **VARICOCELE, IDROCELE E TUMEFAZIONI TESTICOLARI**

- Abantanga FA. Groin and scrotal swellings in children aged 5 years and below: a review of 535 cases. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:446-50;
- Adelman WP, et al. Testicular masses/cancer. *Pediatr Rev* 2005; 26:341-4;
- Agarwal PK, et al. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol* 2006; 176:875-81;
- Alukal JP, et al. Testicular hypotrophy does not correlate with grade of adolescent varicocele. *J Urol* 2005; 174:2367-70;
- Arena F, et al. Prenatal testicular torsion: ultrasonographic features, management and histopathological findings. *Int J Urol* 2006; 13:135-41;
- Aso C, et al. Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update. *Radiographics* 2005; 25:1197-1214;
- Beiko DT, et al. Aspiration and sclerotherapy versus hydrocelectomy for treatment of hydroceles. *Urology* 2003; 61:708-12;

- Boscherini B, et al. Endocrinologia nella pratica pediatrica, Piccin editore. Capitolo 5; pp: 308-15;
- Cervellione RM, et al. Subclinical varicocele in the pediatric age group. *J Urol* 2008; 179:717-9;
- Christman MS, et al. Active surveillance of the adolescent with varicocele: predicting semen outcomes from ultrasound. *J Urol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.11.020>;
- Cools M, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *JCEM* 2006; 91:2404-13;
- Crawford P, et al. Evaluation of scrotal masses. *Am Fam Physician* 2014; 89(9):723-7;
- Dandapat MC, et al. Effect of hydrocele on testis and spermatogenesis. *Br J Surg* 1990; 77:1293-4;
- De Castro GJ, et al. Adolescent varicocelectomy: is the potential for catch-up growth related to age and/or Tanner stage? *J Urol* 2009; 181:322-7;
- Diamond DA, et al. Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. *J Urol* 2000; 164:1111-4;
- Diamond DA, et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol* 2007; 178:1584-8;
- Dubin L, et al. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21:606-19;
- Gall H, et al. Intravascular pressure measurements and phlebography of the renal vein: a contribution to the aetiology of varicocele. *Urologe* 1987; 26:325-30;
- Goldstein M, et al. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989; 142:743-5;
- Gorelick JI, et al. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993; 59:613-6;
- Green KF, et al. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *J Urol* 1984; 131:1208-11;
- Ha TS, et al. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Pædiatric* 2007; 96:552-55;
- Hudson RW. The endocrinology of varicoceles. *Fertil Steril* 1988; 49:199-208;
- Khasnavis S, et al. Natural history of testicular size in boys with varicoceles. *J Pediatr Urol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.02.014>;
- Kolon TF, et al. Transient asynchronous testicular growth in adolescent males with a varicocele. *J Urol* 2008; 180:1111-4;
- Kurtz MP, et al. Accuracy of orchidometry in boys with varicocele. *J Pediatr Urol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.02.011>;



- Kurtz MP, et al. Prepubertal presentation of varicocele does not affect outcome. *J Pediatr Urol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.09.012>;
- Kurtz MP, et al. Semen parameters in adolescents with varicocele: association with testis volume differential and total testis volume. *J Urol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.111>;
- Mangoud AM, et al. Hydrocele in filarial and non filarial patients: histopathological, histochemical and ultrastructural studies. *J Egypt Soc Parasitol* 1993; 23:43-54;
- Masarani M, et al. Mumps orchitis. *J R Soc Med* 2006; 99:573-5;
- Mattila SI, et al. Sonographic follow-up of ethanolamine oleate sclerotherapy for hydrocele. *J Ultrasound Med* 1993; 12:311-5;
- Mihmanli I, et al. Testicular size and vascular resistance before and after hydrocelectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1379-85;
- Mori MM, et al. Does varicocele grade determine extent of alteration to spermatogenesis in adolescents? *Fertil Steril* 2008; 90:1769-73;
- Munden MM, et al. Scrotal pathology in pediatrics with sonographic imaging. *Curr Prob Diagn Radiol* 2000; 29:185-205;
- Nagler HM, et al. Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in the rat. Intravital microscopic observations. *J Androl* 1987; 8:292-8;
- Nork JJ, et al. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril* 2014; 102:381-7;
- Oster J. Varicocele in children and adolescents: an investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971; 5:27-32;
- Paduch DA, et al. Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele. *ScientificWorldJournal* 2004; 4:263-78;
- Resorlu B, et al. The significance of age on success of surgery for patient with varicocele. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:351-6;
- Romeo C, et al. Varicocele and infertility: why a prevention? *J End Inv* 2009; 32:559-61;
- Ross JH. Prepubertal testicular tumors. *Urology* 2009; 74:94-9;
- Salzhauer EW, et al. Paternity after adolescent varicocele repair. *Pediatrics* 2004; 114:1631-3;
- Santoro G, et al. Normal and varicocele testis in adolescents. *Asian J Androl* 2001;259-62;
- Sarteschi LM, et al. *Ecografia andrologica*. Athena 2003;
- Shafik A, et al. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. *Urology* 1990; 35:175-82;

- Singh MP, et al. Effects of scrotal hydrocele over testicular histology. *Indian J Pathol Microbiol* 1989; 32:261-5;
- Sofikitis N, et al. Mysteries, facts, and fiction in varicocele pathophysiology and treatment. *European Urology Supplements* 2014; 13:89-99;
- Spinelli C, et al. The role of testicular volume in adolescents with varicocele: the better way and time of surgical treatment. *J Urol* 2010; 184:1722-6;
- Streit CC, et al. Hydrocele formation after sandwich irradiation therapy for testicular tumor. *Urology* 1978; 12:222-4;
- Swerdloff RS, et al. Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil Steril* 1975; 26:1006-12;
- Trojian TH, et al. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009; 79:583-7;
- Van Batavia JP, et al. Adolescent varicocele: influence of Tanner stage at presentation on the presence, development, worsening and/or improvement of testicular hypotrophy without surgical intervention. *J Urol* 2010; 184:1727-32;
- Wishahi MM. Anatomy of the spermatic venous plexus (pampiniform plexus) in men with and without varicocele: intraoperative venographic study. *J Urol* 1992; 147:1285-9;
- Wood HM, et al. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009; 181:452-61;
- Woodward PJ, et al. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses-radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:215-40;
- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57:1289-93;
- Zampieri N, et al. Varicocele in adolescent: a 6-years longitudinal and follow-up observational study. *J Urol* 2008; 180:1653-6;
- Zaslau S, et al. Rhabdomyosarcoma of tunica vaginalis masquerading as hydrocele. *Urology* 2005; 65:1001.

## **SINDROME DI KLINEFELTER**

- Bojesen A, et al. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4:192-204;
- Boscherini B, et al. *Endocrinologia nella pratica pediatrica*, Piccin editore. Capitolo 5; pp: 304-5;
- Foresta C, Lenzi A. *La sindrome di Klinefelter*. Cleup Editrice, Padova, 2010;

Lanfranco F, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364:273-83;

Radicioni AF, et al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Human Reprod* 2010; 16:434-40.

## SOVRAPPESO E OBESITA'

Ballerini MG, et al. Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone-insulin like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:749-57;

Berenson GS, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6;

Biason-Lauber A, et al. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology* 2000; 141:1446-54;

Boyne MS. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3194-3200;

Burt Solorzano CM, et al. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction* 2010; 140:399-410;

Davison KK, et al. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics* 2003; 111:815-21;

De Leonibus C, et al. Timing of puberty and physical growth in obese children: a longitudinal study in boys and girls. *Pediatr Obes* 2013 May 27. Doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00176.x;

Denzer C, et al. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (London)* 2007; 31:1509-19;

El Majdoubi M. Neuropeptide Y: a hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6179-84;

Franks PW, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362:485-93;

Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:649-63;

Gingras S, et al. Multiple signal transduction pathways mediate interleukin-4-induced 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta5-Delta4 isomerase in normal and tumoral target tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76:213-25;

He Q, et al. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001; 49:244-51;

- Ibanez L, et al. Corticotropin-releasing hormone as adrenal androgen secretagogue. *Pediatr Res* 1999; 46:351-3;
- Iranmanesh A, et al. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1081-88;
- Ishikawa T, et al. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia* 2007; 39:22-7;
- Karpati AM, et al. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Adolesc Health* 2002; 30:205-12;
- Lee JM, et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164:139-44;
- Maor G, et al. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1034-43;
- Mogri M, et al. Testosterone concentrations in young pubertal and post-pubertal obese males. *Clin Endocrinol* 2013; 78:593-99;
- Ogden CL, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307:483-90;
- Patel L, et al. *Clinical pediatric endocrinology*. Brook C, Clayton P, Brown R, ed. Oxford: Blackwell; 2005, pp.90-112;
- Quaderni del Ministero della Salute 2012;
- Reinehr T, et al. Steroid hormone profiles in prepubertal obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1022-30;
- Reinehr T, et al. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5588-95;
- Salvi R, et al. Gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons immortalized conditionally are activated by insulin: implication of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology* 2006; 147:816-26;
- Scacchi M, et al. Growth hormone in obesity. *Int J Obes* 1999; 23:260-71;
- Slyper AH, et al. Early atherogenesis and visceral fat in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2014 Jan 23. Doi: 10.1038/ijo.2014.11;
- Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; 122:1604-11;



- Taneli F, et al. The effect of obesity on testicular function by insulin-like factor 3, inhibin B, and leptin concentrations in obese adolescents according to pubertal stages. *Clin Biochem* 2010; 43:1236-40;
- The NS, et al. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA* 2010; 304:2042-7;
- Veldhuis JD, et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man. *Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:51-9;
- Vignolo M, et al. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr* 1988; 147:242-4;
- Wagner IV, et al. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:246-54;
- Wang Y, et al. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1:11-25;
- Wit JM, et al. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Endocr Dev* 2011; 21:31-40.

## IPOGONADISMO

- Douglas G, et al. Consensus in guidelines for evaluation of DSD by the Texas Children's Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; doi:10.1155/2010/919707;
- Dunkel L, et al. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:R229-39;
- Ferguson KK, et al. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Tox* 2014; 47:70-6;
- Ghirri P, et al. Approccio clinico-diagnostico al neonato con genitali ambigui. *Area pediatrica* 2011; 5:208-12;
- Grinspon RP, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:51;
- Rey RA, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013; 1:3-16;
- Valeri C, et al. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:224-33.

## MALFORMAZIONI CONGENITE DEL PENE, MICROPENE E FIMOSI

- Aho MO, et al. Sexual and social life of men operated in childhood for hypospadias and phimosis. *Eur Urol* 2000; 37:95-101;
- Asklund C, et al. Semen quality, reproductive hormones and fertility of men operated for hypospadias. *Int J Androl* 2010; 33:80-7;

- Bubanj TB, et al. Sexual behavior and sexual function of adults after hypospadias surgery: a comparative study. *J Urol* 2004; 171:1876-9;
- Donnahoo KK, et al. Etiology, management and surgical complications of congenital chordee without hypospadias. *J Urol* 1998; 160:1120-2;
- Ebert AK, et al. Long-term follow-up of male patients after reconstruction of the bladder-exstrophy-epispadias complex: psychosocial status, continence, renal and genital function. *J Pediatr Urol* 2010; 6:6-10;
- Gearhart JP. Exstrophy, epispadias, and other bladder anomalies. In *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC. Philadelphia: WB Saunders 2002; 2136-96;
- Hatipoglu N, et al. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(4):217-23;
- Kramer SA, et al. Chordee without hpospadias in children. *J Urol* 1982; 128:559-61;
- Lopez Pereira P, et al. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy. *J Pediatr Urol* 2013; 9:38-41;
- Montag S, et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *ScientificWorldJournal* 2011; 28:1470-8;
- Mourtzinou A, et al. Current management of bladder exstrophy. *Curr Urol Rep* 2004; 5:137-41;
- Paoluzzi LI, et al. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100:831-4;
- Puri A, et al. Semen analysis in post-pubertal patients with posterior urethral valves: a pilot study. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:140-1;
- Rey RA, et al. Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6035-40;
- Sides D, et al. Prenatal diagnosis of hypospadias. *J Ultrasound Med* 1996; 15:741-6;
- Silver RI, et al. Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. *J Urol* 1997; 157:999-1003;
- Sommerlad BC. A long-term follow-up of hypospadias patients. *Br J Plast Surg* 1975; 28:324-30;
- Woodhouse CR, et al. Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. *J Urol* 1989; 142:586-8;
- Woodhouse CR. Prospects for fertility in patients born with genitourinary anomalies. *J Urol* 2001; 165:2354-60;
- Woodhouse CR. Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis. *Urology* 1998; 52:3-11.



## MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI, COMPORTAMENTI A RISCHIO E ABITUDINI VOLUTTUARIE

Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior surveillanced United States, 2011. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61;

Dudith PV, et al. Human papillomavirus vaccine uptake among males 11-26 years in United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *Vaccine* 2014; 32:6655-8;

Foresta C, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril* 2008 Dec 17;

Hadlich SF, et al. Sexually transmitted diseases in children. A practical approach. *Dermatol Clin* 1998 Oct; 16:859-61;

Hamilton BE, et al. Births: Preliminary data for 2009. *National Vital Statistics Reports* 2010; 59;

Kumar S, et al. HPV vaccine: current status and future directions. *Med J Armed Forces India* 2015; 71:171-77;

Olatunbosun O, et al. Human papillomavirus DNA detection in sperm using polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 2001; 97:357-60;

Pasqualotto FF, Lucan AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Cein Fac Med Sao Paulo* 2004 Dec; 59(6):375-82;

Sepaniak S, Forges T, Fontaine B, Gerard H, Folignet B, Guillet-May F, Zaccabri A, Monnier-Barbarino P. Negative impact of cigarette smoking on male fertility: from spermatozoa to the offspring. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004 Sep; 33(5):384-90;

Sharma R, Biedenharm KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013 Jul 16; 11:66. Doi:10.1186/1477-7827-11-66;

Soares GR, et al. Indications for the HPV vaccine in adolescents: a review of the literature. *J Infect Pub Health* 2015; 8:105-16;

Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia Trachomatis genital infections. *Hum Reprod* 1997; 12:113-20;

Weidner W, et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999; 5:421-32;

Weinstock H, et al. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36:6-10.



## DISFUNZIONI SESSUALI E DISFORIA DI GENERE

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition, DSM-5); 2013;

Dettore D. La disforia di genere negli adolescenti: la necessità di un protocollo di assessment condiviso e la proposta del protocollo AGIR in “Gli scenari della fertilità umana tra ambiente e società” pp 27-40;

Hembree WC, et al. Endocrine treatment of trans-sexual persons: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;

Hembree WC. Management of juvenile gender dysphoria. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes; 2013;

Manieri C, et al. Orientamento sessuale e disturbi d’identità di genere in epoca adolescenziale. Il punto di vista dell’endocrinologo in “Gli scenari della fertilità umana tra ambiente e società” pp 35-40;

Quaderni del Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche; 2012;

Steensma TD, et al. Gender identity development in adolescence. Horm Behav 2013;

World Professional Association for Transgender Health Standard of care for the health of trans-sexual, transgender and gender non conforming people; 2012.



## Dizionario andrologico

**5 $\alpha$ -reduttasi:** enzima che catalizza la conversione del testosterone nel suo metabolita più attivo di idrotestosterone (DHT). Esistono due isoforme (tipo 1 e tipo 2) codificate da due geni separati (Srd5a1 e Srd5a2). La tipo 1 è prevalentemente localizzata su cuoio capelluto e cute, la tipo 2 negli organi sessuali maschili inclusa la prostata.

**Adenoipofisi:** lobo anteriore dell'ipofisi, di cui costituisce la parte più cospicua e importante. È costituita da un sistema di cordoni epiteliali separati dai sinusoidi portali; gli elementi ghiandolari si distinguono in base alla colorazione con ematossilina-eosina in cellule cromofobe, acidofile e basofile.

**AMH (MIS) [anti müllerian hormone o müllerian inhibiting substance]:** l'ormone antimülleriano è un ormone peptidico della famiglia del TGF-beta secreto dalle cellule di Sertoli che provoca la regressione delle strutture mülleriane durante l'embriogenesi. La mancanza di questo ormone provoca la sindrome da persistenza dei dotti mülleriani con utero rudimentale e criptorchidismo.

**Analoghi del GnRH:** farmaci analoghi all'ormone ipotalamico GnRH in grado di ridurre la secrezione delle gonadotropine FSH e LH da parte dell'ipofisi per interazione con il recettore del GnRH. Gli agonisti del GnRH inizialmente stimolano la secrezione delle gonadotropine e successivamente la inibiscono per azione di down-regolazione del recettore. Gli antagonisti bloccano la secrezione delle gonadotropine. Gli analoghi del GnRH vengono utilizzati principalmente come terapia nel tumore prostatico e nella stimolazione ovarica durante fecondazioni assistite.

**Androgeni:** ormoni steroidei, prodotti a livello testicolare, surrenalico, ovarico e placentare, con effetti di regolazione sulla crescita corporea, sullo sviluppo e funzione degli organi sessuali e sullo sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari maschili.

**Androgenizzazione:** espressione fenotipica della fisiologica attività androgenica nel maschio e del patologico eccesso di androgeni nella femmina.

**Andrologia:** disciplina medica prevalentemente affine all'endocrinologia che si occupa con approccio multidisciplinare (urologia, ginecologia, psichiatria, sessuologia ecc.) della riproduzione e della sessualità maschile e di coppia.

**Andrologo:** data l'assenza attuale a livello italiano ed europeo di una specifica Scuola di Specializzazione, si definisce come andrologo un endocrinologo con competenze andrologiche o un urologo con competenze andrologiche. La qualifica di andrologo va comunque attribuita ai medici specialisti in Andrologia e ai medici specialisti in Endocrinologia e Urologia con indirizzo andrologico.

**Andropausa:** termine molto utilizzato, ma di scarsa valenza scientifica. Rappresenta il periodo della vita maschile in cui si verifica una progressiva riduzione delle capacità sessuali o procreative secondo ritmi variabili da individuo a individuo. Per tale motivo non è un periodo ben delimitato come quello della donna.

**Anedonia:** assenza di piacere o di desiderio sessuale.

**Aneiaculazione:** mancanza di espulsione di liquido seminale. Può essere accompagnata a orgasmo (orgasmo aneiaculatorio) o essere caratterizzata dall'assenza sia di espulsione seminale sia di orgasmo.

**Aneuploidie spermatiche:** alterazioni del corretto numero di autosomi e cromosomi sessuali portati dallo spermatozoo. Derivano da errori nella segregazione cromosomica durante la mitosi e la meiosi delle cellule germinali

**Anorgasmia:** assenza della fase dell'orgasmo.

**Antiandrogeni:** gruppo di farmaci in grado di inibire gli effetti biologici degli androgeni, per azione sul recettore o sulla 5 $\alpha$ -reduttasi. Vengono utilizzati principalmente nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, del tumore prostatico e degli iperandrogenismi e irsutismi.

**AR (*androgen receptor*, recettore degli androgeni):** recettore steroideo intracellulare, il cui gene si trova sul cromosoma X, che media le azioni di testosterone e diidrotosterone. In seguito al legame con il ligando, l'AR trasloca nel nucleo dove regola la trascrizione di geni specifici androgeno-dipendenti. Mutazioni del gene AR causano diversi gradi di sindrome da insensibilità agli androgeni.

**Aromatasi:** è un complesso enzima che converte gli androgeni in estrogeni: il testosterone viene convertito in estrogeno, l'androstenedione in estrone. L'attività dell'aromatasi è presente sia nei surreni sia nei tessuti periferici come quello adiposo.

**Astenozoospermia:** riduzione al di sotto dei limiti di normalità della percentuale di spermatozoi mobili nell'eiaculato.

**Autosomi:** coppie di cromosomi omologhi, portanti cioè gli stessi geni. Nell'uomo sono 23. Si appaiano in meiosi e si possono scambiare materiale genetico, determinando così la variabilità genetica nei gameti.

**Azoospermia:** assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato anche dopo analisi del centrifugato del liquido seminale.

**Azoospermia non ostruttiva:** assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato per cause pre -testicolari (quali l'ipogonadismo ipogonadotropo) o testicolari (alterazioni della spermatogenesi da cause ad azione diretta sul testicolo).

**Azoospermia ostruttiva:** assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato per cause post-testicolari, quali l'assenza o l'ostruzione delle vie seminali. In questi casi la spermatogenesi intratesticolare è normale.

**Balanite:** processo flogistico a carico della mucosa del glande, quasi sempre esteso alla mucosa prepuziale (balanopostite), a eziologia chimica (balanite semplice), batterica, micotica (*Candida albicans*), traumatica, protozoaria (*Trichomonas vaginalis*) o allergica.

**Balanopostite:** processo flogistico-infettivo acuto o cronico, frequentemente associato a fimosi e a patologie dismetaboliche predisponenti (diabete mellito), a carico dello spazio balanoprepuziale con estensione alle mucose del glande, del prepuzio, del solco coronale e del meato uretrale.

**Biopsia prostatica:** in genere sotto guida ecografica, la biopsia prostatica è la metodica principale per la diagnosi di patologie prostatiche, in particolare l'adenocarcinoma.

**Biopsia testicolare:** praticata in genere in anestesia locale, permette di effettuare un'analisi istologica testicolare, per la valutazione dello stato tubulare (cellule di Sertoli e spermatogenesi) e dell'interstizio (cellule di Leydig). È indicata in caso di azoospermia. Può essere associata alla ricerca con eventuale crioconservazione degli spermatozoi per tecnica ICSI (TESE). È stata proposta anche per l'analisi del carcinoma in situ del testicolo.

**Blastocisti:** la blastocisti è un embrione di circa 100 cellule al 5° e 6° giorno di sviluppo. La blastocisti ha la struttura di una sfera cava. Dalle cellule dell'involucro si sviluppano le parti che origineranno la placenta e il cordone ombelicale. Dalla massa cellulare all'interno della blastocisti si svilupperà invece il feto. Le cellule staminali embrionali vengono ricavate da questa massa cellulare interna.

**BPH (benign prostatic hyperplasia):** ipertrofia o iperplasia prostatica benigna. Aumento di volume della prostata che si osserva generalmente dopo i 50 anni, a eziologia sconosciuta, ma dipendente dall'azione degli androgeni. Può causare sintomi da ostruzione urinaria. La diagnosi si basa sull'esplorazione digitoretale, l'ecografia transrettale e il dosaggio del PSA. La terapia si basa sull'utilizzo di alfabloccanti e antiandrogeni o sulla resezione chirurgica, di solito per via transuretrale (TURP).

**Carcinogenesi:** processo attraverso il quale cellule normali si trasformano in cellule neoplastiche, in seguito a diverse e successive mutazioni genetiche.

**Cavernosografia:** indagine diagnostica radiologica in cui si esegue una serie di radiogrammi in sequenza dopo la somministrazione di mezzo di contrasto per lo studio dei corpi cavernosi del pene.

**Cavernosometria:** indagine diagnostica per lo studio dei flussi cavernosi durante l'erezione indotta dall'infusione di soluzione fisiologica.



**CBAVD (*congenital bilateral absence of vas deferens, assenza congenita dei vasi deferenti*):** può essere monolaterale o bilaterale e in questi casi è frequentemente causata da mutazioni del gene CFTR della fibrosi cistica. Se bilaterale si associa ad azoospermia ostruttiva. Può essere associata ad alterazioni congenite epididimarie.

**CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica*):** è una proteina trasportatrice di cloruro delle cellule epiteliali. Mutazioni del gene CFTR causano la fibrosi cistica e/o l'assenza congenita dei vasi deferenti.

**Ciclo sessuale:** è composto dalle seguenti fasi: desiderio, eccitazione, plateau, orgasmo e risoluzione.

**Contracezione maschile:** insieme di tutti i metodi contraccettivi gestibili da parte dell'uomo: preservativo, coito interrotto, vasectomia, somministrazione di ormoni e di sostanze chimiche.

**Coolidge (effetto):** stimolazione del desiderio maschile ottenuta cambiando frequentemente la partner.

**Corpi cavernosi:** organi erettili del pene e del clitoride, costituiti da lacune vascolari comunicanti tra loro e separate da setti che contengono fibre collagene ondulate e molte fibrocellule muscolari lisce. Le lacune sono tappezzate da endotelio continuo.

**Crioterapia:** tecnica sviluppata per il trattamento del tumore prostatico che consiste nell'inserimento di alcuni aghi all'interno della prostata sotto guida ecografica. Gli aghi vengono poi sostituiti da alcuni dilatatori per permettere l'ingresso di sonde che provocano il raffreddamento, in grado di distruggere le cellule tumorali.

**Criptorchidismo:** mancata discesa di uno (criptorchidismo monolaterale) o entrambi i testicoli (criptorchidismo bilaterale) nello scroto alla nascita, presente in circa il 3% dei bambini. A parte rari casi a eziologia endocrina o genetica, nella maggior parte dei casi la causa è sconosciuta. Può essere addominale o inguinale. Costituisce fattore di rischio per infertilità e tumore del testicolo.

**Cromosoma X:** cromosoma appartenente insieme al cromosoma Y al paio dei cromosomi sessuali non omologhi. La sua inattivazione casuale, fenomeno della Lyonizzazione (dalla scopritrice Mary Lyon), nelle cellule somatiche della femmina, assicura che una egual quota di prodotti genici del cromosoma si ritrovi nelle cellule maschili e femminili.

**Cromosoma Y:** cromosoma che determina con la sua presenza il sesso genetico maschile. Porta numerosi geni implicati nel controllo dei caratteri maschili e in particolare il gene SRY, responsabile dello sviluppo embrionale maschile.

**Cromosomi sessuali:** coppia di cromosomi non omologhi X e Y che in base al loro assortimento definiscono il sesso genetico di un individuo. La presenza del cromosoma Y definisce il sesso maschile. Gli assetti corretti XX e XY identificano, rispettivamente, la femmina e il maschio.

**Cromosomi:** strutture contenenti l'informazione genetica portata dalla doppia elica di DNA organizzata con le proteine istoniche. Ogni cromosoma risulta altamente impaccato alla mitosi, si allinea in piastra metafisica ed è responsabile, grazie alla struttura discreta, del passaggio dell'informazione ereditaria. Ogni cromosoma alla mitosi ha una lunghezza e un motivo di bandeggio caratteristici. Nell'uomo i cromosomi sono 46, metà di origine paterna e metà materna, organizzati in 22 coppie di omologhi autosomici e una coppia di cromosomi sessuali.

**DAZ (deleted in azoospermia):** gene testicolare specifico presente in quattro copie nella regione AZFc del braccio lungo del cromosoma Y, la cui delezione provoca azoospermia o grave oligozoospermia.

**Deferenti:** o dotti deferenti, sono le strutture deputate al trasporto del liquido seminale prodotto nei testicoli verso le vescicole seminali.

**Desiderio sessuale:** spinta psicologica verso pratiche sessuali; prima fase del ciclo sessuale.

**Detumescenza:** fase di risoluzione dell'erezione, caratterizzata dalla perdita della turgidità del pene fino al graduale ritorno dell'organo alle dimensioni di riposo e allo stato di flaccidità.

**Dipendenza:** si ha quando l'approccio alla sessualità viene vissuto in modo ossessivo. Questa dipendenza rientra in quelle che sono state definite "dipendenze senza droga", cioè alcuni comportamenti patologici che coinvolgono oggetti o attività apparentemente innocue, come il cibo, il gioco d'azzardo, il lavoro, il sesso.

**Disfunzione erettile:** persistente o ricorrente incapacità di ottenere e/o mantenere un'erezione valida del pene tale da permettere la sua penetrazione in vagina e un rapporto sessuale soddisfacente.

**Disgenesia gonadica:** complessa patologia caratterizzata da alterazione morfologico-funzionale delle strutture urogenitali e gonadiche in seguito a danni che si verificano durante la determinazione sessuale nello sviluppo embrionale della gonade e dei genitali. È discussa l'influenza su tale patologia esercitata dall'esposizione fetale in utero a interferenti endocrini.

**Disgenesia testicolare (sindrome):** condizione clinica causata da un'alterazione dello sviluppo embrionale testicolare derivante da una combinazione di fattori genetici e ambientali che si manifesta in epoca post-natale con uno o più segni clinici caratterizzati da alterazione della spermatogenesi, criptorchidismo, ipospadia e tumore del testicolo.

**Dispareunia:** dolore genitale durante il coito.

**Eccitazione:** prima fase del ciclo sessuale, caratterizzata nel maschio dall'erezione e nella donna dalla lubrificazione.

**Ecocolor-Doppler:** vedi Ecografia. Indagine diagnostica che sfrutta l'impiego di ultrasuoni per calcolare la velocità e la direzione del flusso ematico con una visualizzazione sul monitor di immagini a colori.

**Ecografia:** o ecotomografia. Indagine diagnostica effettuata con l'impiego di ultrasuoni emessi da una sonda che vengono riflessi in maniera diversa a seconda della densità dei tessuti attraversati. Gli ultrasuoni riflessi vengono raccolti dalla stessa sonda emettitrice ed elaborati dall'apparecchio e visualizzati come punti più o meno luminosi su un monitor.

**EDV (*end diastolic velocity, velocità di telediastole*):** è un parametro che misura la funzione del meccanismo veno-occlusivo penieno e si calcola tramite l'ecolor-Doppler dopo farmacoinfusione intracavernosa.

**Eiaculato:** fluido emesso dal pene nel corso dell'eiaculazione, costituito dal secreto delle ghiandole dell'apparato riproduttivo maschile e contenente gli spermatozoi raccolti dall'epididimo ed eventualmente cellule germinali immature e cellule somatiche, quali linfociti e cellule di sfaldamento del tratto riproduttivo maschile.

**Eiaculazione precoce:** persistente o ricorrente attività eiaculatoria prima della, o immediatamente susseguente alla, penetrazione vaginale e prima che il soggetto lo voglia, per incapacità di esercitare un controllo sul riflesso eiaculatorio su base psicogena, flogistica (possibile associazione con flogosi croniche dell'uretra posteriore e della prostata) o neurologica (possibile associazione con la sclerosi multipla).

**Eiaculazione retrograda:** reflusso del liquido seminale in corso di eiaculazione nella vescica urinaria per insufficiente/mancata chiusura dello sfintere vescicale interno. Tale condizione, documentata dal rilievo di spermatozoi nelle urine dopo eiaculazione, rappresenta per lo più complicanza di interventi di chirurgia pelvica e di diabete mellito di lunga durata.

**Eiaculazione ritardata:** difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante il coito per inibizione specifica del riflesso eiaculatorio su base psicogena, iatrogena (farmaci antiadrenergici), neurologica o dismetabolica (diabete mellito).

**Endocrinologo:** specialista della fisiopatologia e clinica delle malattie del sistema endocrino, competente inoltre per la semeiotica funzionale e strumentale endocrino-metabolica, la metodologia clinica e la terapia in endocrinologia, diabetologia e andrologia, la fisiopatologia e clinica endocrina della riproduzione umana, dell'accrescimento e delle attività motorie, la fisiopatologia e clinica del ricambio con particolare riguardo all'obesità e al metabolismo glucidico, lipidico ed elettrolitico.

**Epididimite:** processo flogistico-infettivo acuto o cronico a carico dell'epididimo. Tra gli agenti infettivi più frequentemente coinvolti si annoverano *Chlamydia trachomatis*, gonococco e bacillo di Koch.

**Epididimo:** organo pari e simmetrico, appartenente al sistema escretore genitale maschile, consistente in un dotto unico e convoluto, adeso alla parete posteriore del testicolo e suddiviso in tre segmenti: prossimale (caput), originato dalla confluenza dei duttuli efferenti, intermedio (corpus) e distale (cauda); quest'ultimo, in corrispondenza del polo inferiore testicolare, si continua nel dotto deferente.

**Epispadia:** malformazione uretrale caratterizzata dall'assenza, più o meno estesa, della parete superiore

dell'uretra e conseguente sbocco del meato uretrale esterno sulla linea mediana della superficie dorsale dell'asta, più o meno prossimamente rispetto alla naturale posizione anatomica (varietà balanica, peniena, sottopubica e completa). Frequente l'associazione con incurvamento dorsale del pene da "corda penis".

**Erezione:** riflesso neurologico e vascolare che costituisce la risposta peniena e clitoridea alla fase di eccitazione.

**Erezioni mattutine:** erezioni spontanee che si verificano al risveglio dovute probabilmente a stimoli endocrini e/o neurovegetativi.

**Erezioni notturne:** erezioni spontanee che si verificano durante la fase REM del sonno.

**Esame del liquido seminale:** indagine di laboratorio condotta sul liquido seminale ottenuto per masturbazione che permette di valutare le caratteristiche macroscopiche degli spermatozoi e del plasma seminale. La procedura standard prevede la valutazione dei seguenti parametri: volume, pH, aspetto, fluidificazione e viscosità del liquido seminale e inoltre concentrazione, numero, motilità, morfologia degli spermatozoi, presenza di agglutinazioni e di eventuali cellule spermatogenetiche, leucociti, cellule di sfaldamento e corpuscoli prostatici.

**Espressione di genere:** è il modo attraverso il quale una persona esplicita agli altri il proprio genere. Include: lo stile personale, l'abbigliamento, l'acconciatura, il trucco, i gioielli, l'inflessione della voce e il linguaggio corporeo. L'espressione di genere non corrisponde necessariamente all'identità di genere di una persona.

**Estrogen receptor alpha e beta:** le isoforme più comuni del recettore degli estrogeni, codificate da due diversi geni rispettivamente sul cromosoma 6 e sul cromosoma 14 umani. Il legame con il ligando determina la migrazione del recettore nel nucleo, dove, associato a un complesso di molecole attivatrici, regola l'espressione di geni bersaglio legandosi alle sequenze responsive ERE dei promotori.

**Estrogeni:** famiglia di ormoni sessuali steroidei prodotti principalmente nella gonade femminile e nel surrene. Il loro nome è dovuto al ruolo fondamentale svolto nel ciclo estrale, nella regolazione della riproduzione femminile e nel controllo dei caratteri sessuali secondari femminili, anche se sono implicati in numerose altre funzioni non riproduttive. Sono prodotti anche nell'uomo, in particolare dalla conversione di testosterone a opera dell'enzima aromatasi, e contribuiscono insieme agli androgeni a regolare la riproduzione maschile e numerosi altri processi fisiologici. Oltre a estradiolo, estriolo ed estrone, prodotti nella donna, esistono anche estrogeni di sintesi e composti estratti dalle piante, quali i fitoestrogeni.

**f/tPSA:** rapporto tra forma libera e totale di PSA (antigene prostatico specifico). In caso di tumore prostatico tale rapporto si riduce a meno del 15%, con una buona correlazione tra riduzione di questo indice e rischio di tumore. È soprattutto utile in caso di valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml.

**Fantasia sessuale:** attività psichica a contenuto erotico più o meno contestualizzato in maniera genere-specifica.

**Farmacoprotesi:** o autoiniezione di farmaci vasoattivi. È l'iniezione autosomministrata da parte del paziente di farmaci vasoattivi come la prostaglandina PgE1 prima del rapporto sessuale. La PgE1 iniettata nei corpi cavernosi dilata le arterie, distende la muscolatura dei corpi cavernosi stessi, facilitando così il loro "riempimento" e quindi induce un'erezione meccanica senza stimoli sessuali.

**Feromoni (o ferormoni):** ormoni volatili che attirano individui della stessa specie.

**Feticismo:** con feticismo si intende lo spostamento della meta sessuale dalla persona nella sua interezza a un suo sostituto, che può essere una parte del corpo stesso, o una qualità, o un indumento o qualsiasi altro oggetto.

**Fimosi:** condizione congenita o acquisita di restringimento dell'orifizio prepuziale con impaccio del normale scorrimento del prepuzio sul glande e conseguente limitazione dell'attività sessuale per impossibile raggiungimento di un'erezione valida alla penetrazione e a un coito normale.

**FISH (Fluorescence In Situ Hybridization, ibridizzazione in situ fluorescente):** tecnica che permette l'analisi di regioni cromosomiche mediante l'utilizzo di sonde complementari fluorescenti. In ambito andrologico clinico viene per esempio utilizzata per l'analisi delle aneuploidie spermatiche.

**FIV (fecondazione in vitro):** tecnica di riproduzione assistita che consiste nella spontanea fecondazione in vitro, da parte di spermatozoi capacitati, di ovociti prelevati dall'ovaio dopo stimolazione di una crescita follicolare multipla.

**FIV-ET (fertilizzazione in vitro ed embryo trans -fer):** tecnica di riproduzione assistita che consiste nella spontanea fertilizzazione in vitro, da parte di spermatozoi capacitati, di ovociti prelevati dall'ovaio dopo stimolazione di una crescita follicolare multipla e nel successivo trasferimento in cavità uterina degli embrioni ottenuti.

**Flaccidità:** fase di riposo del pene caratterizzata dallo stato di contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi che determina la riduzione di volume delle lacune vascolari; essa è la conseguenza dell'aumento del tono ortosimpatico.

**Flutamide:** antiandrogeno orale utilizzato soprattutto per il tumore prostatico, che compete con il testosterone e il diidrotestosterone per il recettore a livello prostatico. È utilizzato anche per il trattamento degli irsutismi e iperandrogenismi.

**FSH (ormone follicolo-stimolante):** ormone glicoproteico prodotto dall'ipofisi anteriore che stimola nella donna la crescita dei follicoli ovarici e favorisce nell'uomo la spermatogenesi. La produzione di FSH è stimolata dal GnRH ipotalamico ed è inibita dagli estrogeni nella donna e dall'inibina B nell'uomo.

**Genetica preimpianto:** insieme di analisi genetiche svolte su un blastomero prelevato in vitro con tecniche di micromanipolazione da un embrione allo stadio di circa 8 cellule generato mediante tecniche di riproduzione assistita. Dato il potenziale totipotente dei blastomeri rimasti, tale prelievo non sembra alterare il normale sviluppo dell'embrione.

**GIFT (gametes intra fallopian transfer):** tecnica di riproduzione assistita che consiste nel trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica o per via transutero-tubarica.

**Ginecomastia:** abnorme aumento di volume mono- o bilaterale della mammella maschile da eccessivo sviluppo del tessuto ghiandolare mammario. Tale condizione, patogeneticamente legata a una diminuzione del rapporto androgeni/estrogeni, va tenuta distinta dall'incremento volumetrico mammario dovuto ad adiposità (falsa ginecomastia)

**Gleason:** indica il grado di un tumore prostatico ed è correlato alla prognosi. L'indice di Gleason assegna un punteggio da 2 a 10, dove 10 indica le anomalie più marcate. Viene assegnato un punteggio da 1 a 5 alle formazioni maggiormente rappresentate e un punteggio da 1 a 5 alle formazioni immediatamente meno comuni; la somma dei due numeri costituisce il punteggio finale.

**Gliding (testicolo):** testicolo posizionato appena sotto l'anello inguinale esterno o in sede alto scrotale che può essere manipolato in sede scrotale ma risale immediatamente in posizione originale. Può essere considerato una forma minore di criptorchidismo.

**Globulo polare:** cellula abortiva contenente il corredo genetico aploide espulsa dall'ovocita durante la meiosi. Il primo globulo polare viene espulso al completamento della divisione riduzionale della meiosi prima della fecondazione, mentre il secondo globulo viene espulso in seguito alla fecondazione e rappresenta il completamento della fase equazionale della meiosi.

**GnRH:** ormone peptidico ipotalamico composto da 10 aminoacidi, secreto in maniera pulsatile e stimolante il rilascio ipofisario di gonadotropine FSH e LH.

**GnRH analoghi (agonisti e antagonisti):** vedi Analoghi del GnRH.

**GnRH receptor:** recettore per il GnRH. Recettore transmembrana accoppiato a proteina G, presente sulle cellule ipofisarie, che traduce il segnale del GnRH ipotalamico per stimolare la secrezione di LH e FSH.

**Gonadotropine:** vedi FSH e LH. Regolano l'attività e il trofismo delle gonadi (ovaio e testicolo). Sono ormoni composti da subunità  $\alpha$  e  $\beta$  ed è quest'ultima a conferire all'ormone la specificità e la bioattività.

**Gubernaculum:** legamento che connette il polo inferiore del testicolo embrionale allo scroto e guida la discesa del testicolo dall'addome attraverso il canale inguinale allo scroto. Lo sviluppo del gubernaculum e quindi la discesa del testicolo sono regolati dall'ormone INSL3.



**hCG:** gonadotropina corionica. Ormone secreto dalla blastocisti; è il marker di gravidanza ma, dal momento che può essere prodotto da alcuni tumori, è anche un utile marker tumorale. È formato da due catene peptidiche  $\alpha$  e  $\beta$ . La catena  $\alpha$  è simile a quella di altri ormoni proteici (TSH, LH, FSH), mentre la catena  $\beta$  differisce da quella dell'LH nella porzione terminale.

**ICSI (intra cytoplasmic sperm injection):** tecnica di riproduzione assistita con micromanipolazione dei gameti che consiste nell'iniezione all'interno del citoplasma ovocitario di un singolo spermatozoo.

**Identità di genere:** consapevolezza interiore e radicata del genere in cui una persona si identifica

**Impotenza:** vedi Disfunzione erettile.

**Imprinting sessuale:** impronta precoce dell'indirizzo sessuale di un individuo.

**Induratio penis plastica (malattia di La Peyronie):** patologia idiopatica dell'asta caratterizzata dalla formazione locale di placche flogisticofibrotiche, a partenza dalla fascia di Buck, dall'albuginea o dal setto intercavernoso, responsabili, durante l'erezione, di incurvamenti dolorosi del pene per mancata estensibilità delle placche rispetto alla tonaca albuginea integra. Nell'evoluzione della patologia, a un iniziale stadio infiammatorio consegue una seconda fase degenerativa.

**Infertilità:** incapacità di concepire naturalmente dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti. Nei Paesi industrializzati ne è interessato il 10-15% delle coppie in età fertile. Le cause sono per il 40% maschili, 40% femminili e 20% combinate.

**Inibitori dell'aromatasi:** gruppo di farmaci che bloccano l'azione dell'enzima aromatasi che converte il testosterone in estradiolo. Gli inibitori dell'aromatasi si distinguono in due classi: steroidei (inibitori irreversibili, meno utilizzati) e non steroidei (inibitori reversibili, più utilizzati). Vengono utilizzati prevalentemente nella terapia del tumore mammario nelle donne in postmenopausa.

**Inibitori della PDE5 (PDE5i):** molecole impiegate nel trattamento farmacologico per via orale della disfunzione erettile, farmacodinamicamente in grado di incrementare i livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) all'interno delle fibrocellule muscolari lisce cavernose peniene, mediante l'inibizione dell'enzima deputato alla sua degradazione (la fosfodiesterasi di tipo 5 PDE5).

**INSL3 (INSulin Like hormone):** ormone prodotto principalmente dalle cellule di Leydig che durante lo sviluppo fetale agisce sul gubernaculum favorendo la discesa dei testicoli. Mutazioni del gene INSL3 si associano al 2-3% dei casi di criptorchidismo.

**Interferenti endocrini (endocrine disruptors):** composti naturali o di sintesi con azione ormono-

mimetica presenti come contaminanti ambientali che agiscono alterando il normale assetto ormonale dell'individuo.

**Iperplasia prostatica benigna:** vedi BPH.

**Iperprolattinemia:** aumentata concentrazione ematica dell'ormone prolattina (PRL) che può essere dovuta a stress acuto, sindrome dell'ovaio policistico, adenoma benigno dell'adenoipofisi, ipotiroidismo, assunzione di farmaci ed è caratterizzata nella donna da anovularietà, disordini del ciclo mestruale, galattorea e nell'uomo da riduzione della vis, della libido e infertilità.

**Ipogonadismo:** riduzione della funzione gonadica (germinale e/o ormonale), dovuta a patologia testicolare o ovarica (ipogonadismo primitivo) o disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (ipogonadismo secondario).

**Ipoposia:** riduzione del volume di liquido seminale eiaculato al di sotto dei valori di riferimento

**Ipospadi:** malformazione congenita caratterizzata da uno sbocco anomalo del meato uretrale esterno a diversi livelli lungo la linea mediana della superficie ventrale del pene. Frequente l'associazione con incurvamento ventrale più o meno pronunciato del pene da "corda penis".

**IUI (intra uterine insemination):** tecnica di riproduzione assistita che consiste nell'introduzione strumentale di spermatozoi, lavati dal plasma seminale, concentrati ed eventualmente selezionati, nella cavità uterina in fase ovulatoria spontanea o stimolata.

**Kallmann (sindrome di):** forma di ipogonadismo ipogonadotropo causata da un deficit di GnRH associata frequentemente ad anosmia o iposmia e più raramente ad altre malformazioni congenite, quali agenesia renale, palatoschisi e criptorchidismo.

**Kennedy (sindrome di):** chiamata anche atrofia muscolare spino-bulbare (SMBA), è una malattia genetica legata al cromosoma X a insorgenza in età adulta causata dall'eccessiva espansione delle triplette CAG (> 40) nell'esone 1 del gene AR che provoca una progressiva alterazione dei motoneuroni.

**Klinefelter (sindrome di):** malattia cromosomica presente in 1:500-1000 nati maschi causata dalla presenza di due cromosomi X in forma pura (cariotipo 47,XXY) o in mosaico (cariotipo 46,XY/47,XXY). Si associa a danno testicolare primario che si manifesta con grave alterazione della spermatogenesi e frequente ipogonadismo.

**Leydig:** cellule interstiziali del testicolo, originate dal mesonefro o dall'epitelio del celoma. Producono essenzialmente testosterone ed estrogeni e rispondono alla gonadotropina LH.

**LH:** ormone luteinizzante. Ormone glicoproteico, prodotto dall'ipofisi anteriore, che regola l'attività secretoria ormonale delle gonadi e la formazione e maturazione delle cellule germinali (ovociti o spermatozoi). La produzione di LH è stimolata da LHRH ipotalamico ed è inibito dagli ormoni sessuali.

**LH-RH:** vedi GnRH.



**Libido:** desiderio sessuale.

**Macrorchidismo:** aumento patologico del volume testicolare di solito monolaterale e spia nei soggetti prepuberi di sviluppo puberale precoce.

**MAR test (mixed antiglobulin reaction):** test utilizzato per identificare la presenza di immunoglobuline sulla superficie dello spermatozoo, rivelata da agglutinanti fra spermatozoi mobili e particelle di latex/eritrociti rivestite con immunoglobuline umane formatisi in seguito ad aggiunta di antisiero anti-immunoglobuline umane.

**Mascolinizzazione:** in epoca prenatale, processo caratterizzato dall'evoluzione di strutture sessuali bipotenziali verso un fenotipo maschile. La mascolinizzazione dei genitali interni ed esterni è controllata rispettivamente dal testosterone prodotto dai testicoli fetali e dal diidrotestosterone (DHT) formato in loco dall'enzima  $5\alpha$ -reduttasi di tipo 2. Lo stesso testosterone (una volta convertito in estradiolo dall'enzima aromatasi) è anche responsabile della mascolinizzazione del cervello negli animali. L'importanza di quest'ultimo processo nell'uomo è invece dubbia. In epoca puberale/adulta: comparsa e mantenimento delle caratteristiche fenotipiche maschili controllato dal testosterone e/o dal DHT. Nella femmina: la mascolinizzazione dei genitali esterni in periodo prenatale o la comparsa di virilizzazione in epoca post-puberale può essere causata da eccesso di androgeni circolanti (es. prodotti da ipertrofia surrenalica).

**Masturbazione:** manipolazione dei propri genitali al fine di procurarsi piacere sessuale; è frequente e non ha alcuna connotazione patologica durante l'adolescenza. Per estensione si parla di masturbazione anche nel caso di stimolazione reciproca nel corso di rapporti sessuali (es. petting o preliminari).

**Meiosi:** meccanismo di divisione mediante il quale una cellula eucariote con corredo cromosomico diploide dà origine a quattro cellule con corredo cromosomico aploide.

**MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration):** prelievo microchirurgico di spermatozoi dall'epididimo da utilizzare poi per ICSI a fresco o dopo crioconservazione, utilizzata soprattutto nelle azoospermie ostruttive.

**Metafase:** fase temporale della divisione della cellula eucariote (sia meiotica sia mitotica) in cui i cromosomi raggiungono il massimo grado di condensazione e si allineano lungo il piano equatoriale della cellula in divisione prima di separarsi fra le due cellule figlie.

**Microdelezioni del cromosoma Y:** perdita di regioni del braccio lungo del cromosoma Y evidenziabili mediante PCR con conseguente delezione di una o più regioni AZF. Tali delezioni causano un'alterazione della spermatogenesi e sono responsabili di circa il 5-10% delle azoospermie non ostruttive e oligozoospermie gravi.

**Microlitiasi testicolare:** presenza di diffuse concrezioni calcifiche intraparenchimali testicolari. Tale evenienza, spesso messa in correlazione con la presenza di lesioni precancerose, rappresenta, nella stra-



grande maggioranza dei casi, un occasionale reperto ecografico.

**Micropene:** viene definito micropene un organo di normale morfologia ma con una lunghezza inferiore a 2,5 deviazioni standard rispetto alla media: ciò significa che se un neonato a termine ha una lunghezza del pene stirato inferiore a 1,9 cm presenta un micropene. La lunghezza peniena corrisponde alla distanza misurata con un righello tra l'angolo peno-pubico e l'inizio del glande.

**Mitosi:** processo di riproduzione per divisione equazionale della cellula eucariote che origina due cellule figlie con corredo cromosomico uguale e isogenico con la cellula madre.

**Monorchidismo (monorchidia):** presenza nello scroto di un solo testicolo. Le cause più frequenti, che necessitano di un'attenta diagnosi differenziale, sono il criptorchidismo, l'ectopia testicolare e il testicolo mobile.

**Mosaicismo:** presenza di due popolazioni di cellule con genotipo differente in un unico individuo, sviluppatosi da un singolo uovo fertilizzato. Può risultare da una mutazione durante lo sviluppo che si propaga a una singola popolazione di cellule adulte.

**Müller (dotti):** strutture embrionali presenti nel feto di entrambi i sessi, da cui hanno origine le tube di Falloppio, l'utero e il terzo superiore della vagina. Nel feto geneticamente maschio, l'ormone antimülleriano (AMH, prodotto dalle cellule di Sertoli attorno alla 7a-10a settimana di gestazione) causa la completa regressione di questa struttura. Nel feto geneticamente femmina, invece, i dotti mülleriani evolvono spontaneamente formando i genitali interni femminili.

**Mutazione:** alterazione nella sequenza nucleotidica del materiale genetico che può riguardare un singolo gene, porzioni del genoma o l'intero corredo cromosomico. A seconda dell'entità e del tipo di mutazione si identificano mutazioni puntiformi, delezioni, inversioni, traslocazioni, perdita allelica. In una popolazione una mutazione si distingue da un polimorfismo, in quanto ha una frequenza minore dell'1%.

**Naloxone:** farmaco utilizzato per antagonizzare gli effetti dell'overdose da oppioidi. Tra gli effetti si segnala una ridotta produzione di testosterone.

**Nandrolone:** steroide prodotto dalla 17 $\beta$ -idrossil- esterificazione del 19-Nor-testosterone. La durata d'azione di questo steroide è più lunga del testosterone, ma la sua potenza androgenica è ridotta, mentre è più utilizzato come agente anabolico. Per tale motivo non viene utilizzato nei casi di deficit androgenici.

**Necrozoospermia:** presenza nel liquido seminale di spermatozoi esclusivamente morti.

**NO:** vedi Ossido nitrico.

**Normozoospermia:** quadro seminologico rappresentato da un normale numero di spermatozoi (maggiore di 20 milioni/ml o maggiore di 40 milioni/eiaculato), normale motilità spermatica (maggiore del



25% di motilità grado A o maggiore del 50% di motilità A+B) e normale morfologia spermatica (meno del 30% di forme patologiche).

**19-Nor-testosterone:** steroide che ha effetti molto simili al testosterone enantato, ma a differenza di quest'ultimo ha una durata d'azione più lunga e quindi l'intervallo di somministrazione è più ampio.

**OAT (oligo-asteno-teratozoospermia):** quadro seminale rappresentato dalla combinazione di oligozoospermia, astenozoospermia e teratozoospermia.

**Oligozoospermia:** quadro seminale caratterizzato da una riduzione del numero degli spermatozoi (inferiore a 20 milioni/ml o inferiore a 40 milioni/ eiaculato).

**Omosessualità:** indica l'attrazione sessuale e/o affettiva verso persone dello stesso sesso; si differenzia dall'eterosessualità, che vede l'attrazione verso persone dell'altro sesso, e dalla bisessualità, che indica l'attrazione per individui di ambedue i sessi. Tali definizioni appartengono alla sfera dell'orientamento sessuale umano.

**Omozigote:** cellula o individuo caratterizzata/o dalla presenza di alleli identici per un dato locus genico. Si parla di omozigote dominante (AA) quando un individuo possiede, per un singolo gene, due alleli uguali dominanti, che determinano cioè un carattere che si manifesta fenotipicamente; un omozigote dominante è fenotipicamente uguale a un eterozigote. Si parla invece di omozigote recessivo (aa) quando un individuo possiede, per un singolo gene, due alleli uguali recessivi, per i quali il carattere controllato si esprime solo in questa condizione e non si manifesta in eterozigosi.

**Onanismo:** utilizzato erroneamente sulla falsariga di un personaggio biblico (Onan), indica la masturbazione maschile e per esteso ogni forma o atto di autoerotismo sia maschile sia femminile. È un termine con contenuti dispregiativi e pertanto deve essere abbandonato.

**Oncogene:** gene mutato, la cui espressione anomala interviene nello sviluppo (proliferazione e differenziamento) in senso tumorale di una cellula.

**Orchialgia:** dolore riferito ai testicoli e alle strutture circostanti, classificabile in dolore acuto a insorgenza improvvisa (torsione testicolare e orchiepididimite) e dolore cronico testicolare o sindromi da dolore cronico testicolare.

**Orchidometro:** strumento per la misurazione obiettiva dei testicoli consistente in una serie di ovoidi di volume da 1 a 30 ml. Generalmente utilizzato è l'orchidometro modificato di Prader, in quanto l'originale prevedeva solo i volumi più piccoli per la valutazione di bambini e adolescenti.

**Orchidopessi:** intervento chirurgico di posizionamento del testicolo nello scroto in caso di criptorchidismo. Viene di solito eseguita entro i due anni di età.

**Orchiectomia:** procedura chirurgica diagnostica e terapeutica che consiste nell'asportazione di uno o

di entrambi i testicoli. È stata praticata fin dall'antichità per la castrazione in età infantile o adulta ai fini di garantire in alcune società la presenza di eunuchi. Può essere eseguita per via inguinale o per via trans-scrotale. Prima dello sviluppo di farmaci (analoghi del GnRH) in grado di bloccare la sintesi e secrezione di ormoni androgeni era utilizzata nel trattamento del carcinoma prostatico. Attualmente è utilizzata prevalentemente in caso di neoplasie testicolari e negli interventi di cambio di sesso.

**Orchiepididimite:** processo infiammatorio acuto o cronico che interessa testicolo ed epididimo. La patologia, a parte la differente estensione anatomica, presenta molte analogie con l'orchite. Una forma particolare di orchiepididimite è quella tubercolare, oggi meno frequente; essa spesso inizia come epididimite isolata, poi si estende al testicolo ed è quasi costantemente associata a interessamento delle vie urinarie.

**Orchite:** processo infiammatorio del testicolo, a decorso acuto o cronico. Si può manifestare, oltre che con sintomi generali di carattere infettivo, con imponente dolore locale e aumento di volume e consistenza dello scroto. Le cause più frequenti di orchite sono di origine batterica, da germi provenienti dalle vie urinarie (talvolta per manovre quali il cateterismo) o dal circolo ematico generale. Una tipica forma di orchite è quella che segue la parotite che, in soggetti adulti, può provocare sterilità.

**Orgasmo:** fase di massima sensazione di piacere sessuale costituita da una serie di eventi psiconeuro-endocrini e somatici che elaborati dalla corteccia cerebrale sono ritenuti piacevoli. Le descritte differenze dell'orgasmo maschile e femminile sono ascrivibili a fattori anatomici, psichici e ormonali.

**Orientamento sessuale:** la direzione verso cui si indirizza la preferenza sessuale di un individuo che può essere attratto da persone dello stesso sesso, del sesso opposto o di entrambi i sessi. L'asessuale è chi non prova attrazione sessuale.

**Ossido nitrico:** l'ossido di azoto (NO), impropriamente chiamato ossido nitrico, è una specie chimica reattiva di natura radicalica centrata sull'azoto. L'NO agisce come un importante messaggero intra- ed inter-cellulare regolando numerosissime funzioni, quali il tono vascolare, l'aggregazione e l'adesione piastrinica e la proliferazione della muscolatura liscia vascolare. Nell'organismo si produce durante la conversione della L-arginina in L-citrullina per azione degli enzimi Nos (ossido nitrico sintetasi); viene rilasciata da parte dei neuroni non-adrenergici non colinergici (NANC) e dall'endotelio. Attraverso una G-protein associata alla membrana, l'NO attiva una guanilato-ciclasi, che induce il clivaggio della guanosina trifosfato (GTP) in guanosin-monofosfato ciclico (3'-5'-cGMP). Risulta essere l'elemento centrale del processo che determina l'erezione.

**Papilloma:** tumore benigno di origine epiteliale della pelle (verruca), delle membrane mucose e dei dotti ghiandolari causato dal papillomavirus (HPV). Le aree genitali sono le sedi di localizzazione più frequenti (condiloma genitale), in quanto può essere trasmesso mediante i contatti sessuali. L'uso del preservativo ne previene la trasmissione per via sessuale.

**Parafimosi:** complicazione della fimosi; consiste in uno strangolamento più o meno accentuato del glande da parte del prepuzio affetto da fimosi (restringimento del prepuzio che normalmente ricopre



il glande a pene flaccido). La sensazione di “strangolamento” è netta quando il prepuzio viene fatto scorrere sotto la corona del glande. Il tentativo di riduzione manuale è il trattamento di elezione; in caso di insuccesso, la circoncisione, associata a frenulectomia (quando il frenulo è corto), è la procedura chirurgica utilizzabile.

**Parotite:** infezione causata da un paramyxovirus. Frequente in età pediatrica; quando insorge dopo la pubertà in un quarto dei casi si associa a un’orchite mono- o bilaterale che può esitare in una più o meno grave compromissione della spermatogenesi.

**PCR (polimerase chain reaction):** metodica di biologia molecolare che permette l’amplificazione esponenziale di un frammento nucleotidico contenuto fra due sequenze note, utilizzando la capacità della DNA polimerasi di sintetizzare nuovi filamenti di DNA impiegando lo stampo da amplificare, in presenza di opportuni primer nucleotidici che ibridino alle sequenze note a monte e a valle.

**Periodo refrattario:** periodo di tempo successivo all’orgasmo di durata variabile e generalmente più breve nei soggetti giovani in cui un’ulteriore stimolazione sessuale non induce un nuovo orgasmo.

**Petting:** carezze ed effusioni reciproche tra partner che possono portare all’orgasmo e che in genere precedono, ma non necessariamente, il congresso sessuale penetrativo.

**Peyronie:** malattia di La Peyronie o “induratio penis plastica”; è caratterizzata dalla progressiva fibrosi localizzata postinfiammatoria di aree comprese tra la tunica albuginea e i corpi cavernosi del pene. La placca fibrosa che sostituisce il normale tessuto elastico può causare deviazione del pene e disfunzione erettile.

**Plateau:** fase della risposta sessuale generalmente compresa tra fase di eccitazione e fase di orgasmo in cui si producono manifestazioni neurosensoriali e somatiche atte a facilitare la fase di orgasmo-eiaculazione nel maschio e la preparazione della cosiddetta piattaforma orgasmica nella femmina.

**Plesso pampiniforme:** plesso venoso del cordone spermatico localizzato nello scroto, la cui dilatazione varicosa è definita varicocele.

**Polimorfismo:** condizione che indica l’esistenza in una popolazione di più di un allele per un dato locus con frequenza superiore all’1%.

**Poliorchidia:** esistenza di testicoli in soprannumero.

**Post-coital test:** test di primo livello nella valutazione del potenziale di fertilità di coppia. Attraverso prelievo di muco cervicale in fase preovulatoria, 4-10 ore dopo un rapporto coitale, si valutano le caratteristiche qualitative del muco cervicale e la capacità degli spermatozoi di penetrare e sopravvivere in esso.

**Postite:** infiammazione del prepuzio dovuta a cause infettive o traumatiche. Si manifesta con eritema, tumefazione, dolore ed eventuale interessamento delle linfoghiandole inguinali.

**Postminzionale (residuo):** volume di urina presente in vescica al termine della minzione, misurato mediante cateterismo o, più comunemente, mediante ecografia sovrapubica. La valutazione del residuo postminzionale rappresenta un esame utile nell'inquadramento iniziale dei pazienti affetti da lower urinary tract symptoms (LUTS)/iperplasia prostatica.

**Potentia coeundi:** si definisce così la capacità anatomica e funzionale di un soggetto di avere un coito.

**Power-Doppler:** la metodica power-Doppler si basa sulla valutazione dell'ampiezza del segnale doppler, anziché sulla variazione media di frequenza dell'ecocolor-Doppler; dipende dal numero di globuli rossi nel vaso e non dalla direzione del flusso. Con il power-Doppler è possibile utilizzare guadagni di 10-15 dB superiori rispetto a quelli standard dell'ecocolor-Doppler risultandone una superiore sensibilità nella dimostrazione dei flussi nei piccoli vasi.

**Priapismo:** viene così definita un'erezione di durata maggiore di 6 ore. Il priapismo viene classificato in arterioso ad alto flusso e in ischemico a basso flusso. Il primo è generalmente causato da lacerazioni delle arterie cavernose in seguito a traumi perineali, il secondo spesso idiopatico o causato da malattie sistemiche o farmaci.

**Prolattina:** ormone peptidico di 198 aminoacidi secreto dall'ipofisi anteriore in modo pulsatile. La regolazione della secrezione è unica tra gli ormoni ipofisari, in quanto la regolazione ipotalamica avviene principalmente tramite la dopamina che agisce come fattore inibitorio. Minore azione stimolante è svolta dal TRH e da altri peptidi. La prolattina fisiologicamente favorisce la montata latte postpartum.

**Prolattinoma:** adenoma ipofisario prolattino-secernente che determina la comparsa di una sindrome caratterizzata da galattorrea (perdita di materiale simile a latte dai capezzoli anche fuori dal periodo dell'allattamento), amenorrea (assenza delle mestruazioni) e riduzione del desiderio sessuale.

**Prostaglandina E1 (PGE1):** sostanza vasoattiva in grado di indurre il rilassamento della fibrocellula muscolare liscia attraverso l'attivazione dell'enzima adenilato ciclasi (AC) con conseguente sintesi di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP). Trova applicazione, per iniezione intracavernosa, nella gestione del paziente con disfunzione erettile a scopo diagnostico clinico ambulatoriale (test alla prostaglandina E1), ecografico (ecocolor-Doppler penieno dinamico) e terapeutico.

**Prostata:** ghiandola androgeno-dipendente annessa all'apparato genitale maschile che circonda la prima parte dell'uretra (uretra prostatica) alla base della vescica. Le misure della prostata normale sono di circa 40 mm in longitudine, 30 mm trasversalmente e 25 mm antero-posteriormente e il peso varia dai 15 a i 20 grammi. L'organo è racchiuso da una capsula ed è costituito da ghiandole tubulo-alveolari ramificate (componente epiteliale) circondate da fibroblasti e cellule muscolari lisce (componente stromale). Le sue secrezioni, lievemente acide, costituiscono il 20-30% del volume del liquido seminale. Può andare incontro a trasformazione neoplastica sia benigna (vedi BPH), sia maligna (vedi tumore della prostata e adenocarcinoma della prostata).

**Prostatite:** processo flogistico-infettivo acuto o cronico a carico della prostata tra i più frequenti tra le



infiammazioni a carico degli organi riproduttivi maschili.

**Prostatodinia:** presenza di sintomatologia soggettiva di prostatite (dolori sopra- o retro-sinfisari, disturbi minzionali irritativi, dolore durante l'eiaculazione).

**Prostato-vescicolite:** stato infiammatorio delle vescicole seminali che si riscontra di frequente in associazione a prostatite.

**PSA (antigene prostatico specifico):** glicoproteina di 240 amminoacidi prodotta dalle cellule epiteliali prostatiche sia normali che maligne. È un componente del liquido seminale che, grazie all'attività serino-proteasica, causa lo scioglimento del coagulo seminale. Nell'individuo sano è presente in circolo a bassissimi livelli (da 0 a 4 ng/ml), che aumentano in corso di patologia prostatica. Sebbene non sia un marker specifico per il tumore (i suoi livelli plasmatici possono alzarsi anche in caso di prostatite o BPH), il dosaggio del PSA è un utile test per lo screening diagnostico annuale del tumore prostatico dopo i 50 anni (valori > 4 ng/ml in più del 60% dei casi) e nel follow-up della prostatectomia radicale.

**Pseudoermafroditismo:** mancata corrispondenza tra sesso gonadico e sesso fenotipico dovuta all'alterata produzione o azione del testosterone nel maschio o alla presenza in circolo di un eccesso di androgeni nella femmina durante la differenziazione prenatale del sistema riproduttivo. Può essere maschile (genotipo 46,XY e testicoli, ma con caratteristiche fenotipiche che assomigliano a quelle femminili) o femminile (genotipo 46,XX e ovaie, ma con fenotipo maschile e genitali esterni che presentano un grado più o meno elevato di virilizzazione). Un ermafrodita vero, invece, è un individuo in cui sono presenti contemporaneamente tessuto ovarico e testicolare e genitali esterni normali, o di tipo maschile (con ipospadia), o femminile, o con ambiguità di vario grado.

**Pseudoginecomastia:** aumento volumetrico della mammella maschile, noto anche come adipomastia, sostenuto da un anomalo accumulo di tessuto adiposo nella zona mammaria e non dalla vera e propria ipertrofia della ghiandola mammaria.

**Pseudopubertà precoce:** anche nota come pubertà precoce periferica, è caratterizzata dalla comparsa di alcuni caratteri sessuali secondari in assenza dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade. Caratteristicamente il dosaggio delle gonadotropine dopo la somministrazione del GnRH dimostra valori di LH e di FSH ridotti.

**Psicosessuologo:** psicologo o medico psicologo che si occupa della psicopatologia del comportamento sessuale. Ha una formazione eclettica o segue determinate scuole psicologiche.

**Psicoterapia:** cura dei disturbi mentali e dei disadattamenti mediante una tecnica psicologica fondata sul rapporto tra psicoterapeuta e paziente. Esistono psicoterapie brevi, generalmente centrate sul sintomo, e psicoterapie lunghe, come per esempio la psicoanalisi.

**PSV (peak systolic velocity, velocità di picco sistolico):** la valutazione della curva velocitometrica delle arterie cavernose ottenuta dall'uso del Doppler pulsato si basa sulla valutazione di alcuni parametri, tra



cui il PSV. È espresso in cm/sec ed esprime la massima velocità di flusso rilevabile in sistole, nei diversi campionamenti eseguiti durante l'esame Doppler. Benché la massima PSV si sviluppi in genere dopo pochi minuti dalla farmacostimolazione, la valutazione del PSV dovrà proseguire per almeno 20 minuti e le misurazioni devono essere eseguite all'origine della cavernosa in esame.

**Pubarca:** comparsa di peli pubici alla pubertà, uno tra i segni iniziali dello sviluppo puberale.

**Pubertà:** stadio del processo di sviluppo dell'organismo nel quale si assiste a importanti modificazioni corporee che determinano il passaggio all'età adulta. Le principali modificazioni riguardano lo sviluppo dei genitali (caratteri sessuali primari) e dell'intero organismo, quali per esempio la distribuzione dei peli, il cambiamento del tono della voce nell'uomo (caratteri sessuali secondari). Si associa a trasformazioni psicocomportamentali e allo sviluppo di una sessualità di tipo adulto. L'innesco della pubertà è determinato da fattori neurogeni ed endocrini, in particolare dalla maturazione del sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi.

**Pubertà precoce:** sviluppo e maturazione delle gonadi, comparsa dei caratteri sessuali secondari e della spermatogenesi anticipati rispetto alla norma per la popolazione di riferimento. Si definisce "pubertà precoce vera" se dovuta all'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisario, mentre la "pseudopubertà precoce" è causata da ipersecrezione primitiva di steroidi sessuali ed è indipendente dall'attività dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

**Pubertà ritardata:** mancata o ritardata comparsa dei segni di maturazione sessuale in riferimento alla normale età della popolazione di riferimento.

**Reazione acrosomiale:** fusione in più punti della membrana acrosomiale esterna con la membrana citoplasmatica della testa dello spermatozoo con conseguente esocitosi di enzimi idrolitici attivi sulla zona pellucida ovocitaria. Tale processo, necessario per la fusione dello spermatozoo con l'oolemma dell'ovocita, è innescato in modo irreversibile dall'interazione recettoriale dello spermatozoo con proteine della zona pellucida e componenti del liquido follicolare.

**Recettività:** propensione psicologica e del corpo ad accogliere il partner sessuale e quindi, generalmente, la penetrazione.

**Recettore degli androgeni:** vedi AR.

**Recettore estrogenico:** fattore di trascrizione appartenente alla famiglia dei recettori nucleari che media principalmente gli effetti degli estrogeni. Le due isoforme del recettore estrogenico, denominate alfa e beta, sono codificate da due geni diversi, presentano una distribuzione tessuto-specifica, hanno capacità diverse nel legare il ligando e nell'attivare la trascrizione dei geni bersaglio.

**Recettore FSH:** localizzato sulle cellule di Sertoli a livello testicolare e sulle cellule della granulosa a livello ovarico media i segnali molecolari FSH-indotti che regolano il processo della gametogenesi. Il polimorfismo a carico del gene del recettore dell'FSH altera la sensibilità e la risposta biologica all'ormone.

**Recettore LH:** localizzato sulle cellule di Leydig a livello testicolare e sulle cellule della granulosa e della teca a livello ovarico, media i segnali molecolari LH-indotti che regolano la sintesi del testosterone nell'uomo e il processo ovulatorio nelle donne. Tale recettore lega anche con elevata affinità la gonadotropina corionica, ormone placentare in grado di stimolare la biosintesi steroidea.

**Refrattarietà:** vedi Periodo refrattario.

**Reifenstein (sindrome di):** malattia genetica con insensibilità parziale agli androgeni causata da una mutazione del gene per il recettore degli androgeni (vedi AR). Caratterizzata da diversi segni di insensibilità agli androgeni, quali il criptorchidismo, l'ipospadia, il micropene e, in età adulta ginecomastia, scarsa androgenizzazione e infertilità.

**Rete testis:** delicata rete di canali comunicanti localizzati a livello dell'ilo del testicolo (mediastinum testis) che porta gli spermatozoi dai tubuli seminiferi ai condotti efferenti, i quali successivamente passano attraverso la testa dell'epididimo.

**Retrattile (testicolo):** chiamato anche testicolo in ascensore. Testicolo posizionato in sacca scrotale o in sede pre-inguinale che può risalire in canale inguinale spontaneamente, mediante manipolazione o per riflesso cremasterico.

**Riflesso bulbo-cavernoso:** valuta la latenza dell'arco riflesso sacrale e viene ritenuto rappresentativo di tutta la muscolatura striata perineale. Può essere utile nella valutazione di sospette lesioni del nervo sacrale, della cauda equina o del midollo spinale causate da sclerosi multipla, traumi, tumori e prolapsi intervertebrali. Riflesso cremasterico: si ritrova fisiologicamente nel maschio di alcune specie di mammiferi, tra cui l'uomo e il cavallo. Consiste nella contrazione del muscolo cremastere in seguito a una stimolazione tattile dell'interno coscia in prossimità dell'inguine. L'innervazione che permette questo riflesso è di competenza dei nervi spinali L1 e L2. L'assenza di questo riflesso può essere indicativa di lesioni a carico dei suddetti rami nervosi.

**Rigiscan:** sistema computerizzato impiegato nella diagnostica di secondo livello dei deficit erettivi per il monitoraggio delle erezioni peniene notturne spontanee. Trova principale indicazione nella diagnostica differenziale tra disfunzioni erettile con principale componente organica o psicogena.

**Riproduzione assistita:** qualunque procedura che preveda un intervento sui gameti (oocita e spermatozoo) al fine di indurre una gravidanza.

**Risoluzione:** ultima fase del ciclo sessuale, caratterizzata nel maschio dalla detumescenza del pene e dal periodo refrattario e nella donna dalla decongestione dell'area genitale.

**ROS (reactive oxygen species):** l'insieme di elementi e composti contenenti radicali liberi dell'ossigeno. Contenendo elettroni spaiati, tali composti risultano estremamente reattivi e capaci di cedere elevata energia reagendo con altre molecole.

**SCO (Sertoli cell only):** quadro istopatologico testicolare rappresentato dall'assenza completa della linea spermatogenetica in entrambi i testicoli responsabile di azoospermia.

**Seminale (liquido):** l'eiaculato maschile contenente una componente cellulare che può essere costituita da spermatozoi maturi, cellule geminali, cellule immunitarie, cellule epiteliali di sfaldamento delle vie urinarie e il fluido costituito dalle secrezioni testicolari, epididimali e delle ghiandole che sboccano nell'apparato riproduttivo maschile (prostata, vescichette seminali, ghiandole bulbo-uretrali).

**Seminologia:** la scienza che studia la fisiopatologia del gamete maschile.

**Seminoma:** tumore maligno del testicolo derivante da cellule germinali maschili. Più frequente nel 3°-4° decennio di vita e in pazienti affetti da criptorchidismo (testicolo non sceso nello scroto). Esistono una forma tipica (poco aggressiva e radiosensibile) e una forma atipica, quest'ultima con una prognosi peggiore.

**Sertoli:** le cellule di Sertoli costituiscono l'epitelio dei tubuli seminiferi. Hanno forma irregolare con nucleo basale e si estendono dalla membrana basale al lume dei tubuli. Prendono stretto rapporto con le cellule germinali regolandone lo sviluppo e il processo spermatogenetico e spermiogenetico e rispondono all'ormone ipofisario FSH. Sono unite da giunzioni strette in modo da creare una barriera ematotesticolare che isola le cellule germinali meiotica da quelle post-meiotiche.

**Sessuologo:** è la figura professionale che si occupa di sessuologia nei diversi ambiti applicativi del sapere e della ricerca le cui conoscenze trovano applicazioni di carattere clinico, terapeutico ed educativo.

**Sex therapy:** tecnica comportamentale che cerca di rimuovere il sintomo sessuologico attraverso la focalizzazione sensoriale, il counseling e l'indicazione di compiti sessuali (terapia mansionale).

**Sexual counseling:** indicazione della corretta interpretazione delle funzioni e delle disfunzioni sessuali rimuovendo i risultati di un apprendimento errato.

**SHBG (sex hormone binding globulin):** glicoproteina a elevato peso molecolare prodotta principalmente dal fegato con funzione di trasporto in circolo degli ormoni sessuali (testosterone, DHT, estradiolo). Cambiamenti della sua concentrazione modificano il rapporto ormone libero/ormone legato e quindi la relativa biodisponibilità. La produzione di SHBG è stimolata dagli estrogeni e inibita dal testosterone. Livelli aumentati si osservano in gravidanza, in terapia con estroprogestinici o SERM, nell'invecchiamento e nell'ipertiroidismo. Diminuzione dei livelli sono associati a ovaio policistico, iperprolattinemia, terapia con glucocorticoidi e ipotiroidismo.

**Sperm-zona binding:** Legame degli spermatozoi capacitati alla zona pellucida. Tale processo, mediato dall'interazione di componenti glicoproteiche (soprattutto ZP3) della zona pellucida con recettori superficiali nemaspermici, rappresenta il fisiologico meccanismo di innesco della reazione acrosomiale, evento chiave della fecondazione, ed è esplorabile mediante test in vitro (sperm-zona pellucida binding tests) come l'Emizona Assay.



**Sperma:** liquido organico generalmente di colore bianco oppure bianco-giallastro composto da una parte cellulare (spermatozoi, globuli bianchi, cellule epiteliali) e da una parte liquida composta da diverse molecole importanti per la vitalità degli spermatozoi. Vedi Seminale (liquido).

**Spermatidi:** originano dagli spermatociti in seguito alla seconda divisione meiotica. Infatti, da due spermatociti secondari aploidi si formano quattro spermatidi aploidi che maturano e acquisendo il flagello si differenziano in spermatozoi mobili.

**Spermatociti:** gli spermatociti primari sono cellule diploidi che derivano dagli spermatogoni. Al termine della prima divisione meiotica uno spermatocita primario dà origine a due spermatociti secondari aploidi.

**Spermatogenesi:** sequenza di elaborate differenziazioni che avviene nell'epitelio seminifero del testicolo e che partendo da una cellula diploide, lo spermatogonio, si conclude con la formazione di uno spermatozoo maturo aploide.

**Spermatogoni:** cellule presenti nella membrana basale del tubulo seminifero da cui originano sia gli spermatozoi sia le cellule che continuano a mantenere i caratteri delle cellule staminali. In base all'organizzazione della cromatina si possono distinguere, infatti, due tipi di spermatogoni: quelli "staminali", caratterizzati da un'elevata percentuale di eterocromatina, e quelli coinvolti nella spermatogenesi, che derivano dagli spermatogoni staminali e che presentano una maggiore quantità di eucromatina.

**Spermatozoi:** cellule germinali (o gameti) maschili che derivano dagli spermatidi e che sono in grado di fecondare i gameti femminili, gli ovociti, durante la riproduzione sessuale. Dall'unione dei due gameti si forma lo zigote, il quale attraverso particolari processi di divisione darà origine all'embrione.

**Spermiocoltura:** analisi diagnostica di laboratorio che permette di evidenziare nel liquido seminale la presenza o meno di agenti patogeni tramite la coltura su terreni selettivi del liquido seminale.

**Spermiogenesi:** processo che caratterizza la maturazione e trasformazione degli spermatidi in spermatozoi.

**Spermiogramma:** esame del liquido seminale volto a determinare una serie di parametri utili per diagnosticare possibili patologie seminali. L'esame standardizzato prevede la valutazione del volume, pH, aspetto, odore, viscosità e fluidificazione del campione, nonché la valutazione della concentrazione degli spermatozoi, della loro morfologia e della motilità. Viene inoltre riportata la presenza di cellule non spermatiche ed eventualmente la presenza di anticorpi adesi alla superficie degli spermatozoi mobili.

**Squeeze:** tecnica per la cura dell'eiaculazione precoce che prevede la compressione del glande durante la fase di plateau per procrastinare la fase di orgasmo.

**SRY (sex determining region, Y):** gene presente sul braccio corto del cromosoma Y responsabile della determinazione in senso maschile della gonade indifferenziata durante lo sviluppo fetale.

**Sterilità di coppia:** incapacità di individui, in età feconda, di arrivare al concepimento. Una coppia viene ritenuta sterile quando, dopo un anno di rapporti sessuali liberi, cioè condotti senza utilizzare metodi contraccettivi, non si sia verificata gravidanza.

**Steroidi anabolizzanti:** tutte quelle molecole di origine steroidea derivate per modificazione chimica del testosterone per ottenere una dissociazione tra gli effetti androgenici e quelli anabolici. Tuttavia, questa completa separazione, nelle diverse molecole sintetizzate, è impossibile, quindi tutti gli steroidi anabolizzanti, oltre ad avere effetti positivi sul metabolismo muscolare e osseo e sulla produzione delle cellule ematiche, hanno anche effetti androgenici.

**Steroidogenesi:** processo metabolico di sintesi degli ormoni steroidei (androgeni, estrogeni, progestinici, glucocorticoidi, mineralcorticoidi, vitamina D). La steroidogenesi ha inizio a partire dal colesterolo, proveniente dalla dieta o dalla sintesi endogena, e procede per successive modificazioni enzimatiche che danno luogo alla produzione degli ormoni steroidei attivi.

**Stop and start:** tecnica per imparare il controllo del meccanismo eiaculatorio basata sull'interruzione della fase eccitatoria prima dell'eiaculazione e della ripresa dell'intero ciclo sessuale per un numero di volte stabilito dal sessuologo.

**Subfertilità:** capacità ridotta, ma non impossibile, di uno o entrambi i partner di una coppia, di ottenere una gravidanza spontanea (mancata gravidanza entro un anno di rapporti mirati). Tale condizione risulta inspiegabile in circa il 20% dei casi. La subfertilità maschile include l'oligo/asteno- e/o teratozoospermia e la presenza di anticorpi antispermatozoi.

**Swelling test:** anche definito hypoosmotic swelling test, è un test di vitalità nell'ambito dell'esame del liquido seminale. Valuta l'integrità della membrana cellulare quando l'eiaculato è diluito in una soluzione iposmotica. Le cellule vitali mostrano rigonfiamenti della coda di varia forma e grandezza.

**Swim-up:** procedura di selezione in vitro degli spermatozoi da liquido seminale in base alla motilità. Le cellule mobili sono in grado abbandonare attivamente il liquido seminale stratificato in provetta e migrare nella fase sovrastante costituita da opportuno mezzo di coltura.

**Tanner (stadi):** Tanner e Marshall definirono i gradi dello sviluppo puberale dallo stadio 1 (preadolescente) allo stadio 5 (adulto). Nel maschio vengono valutati testicoli, scroto e pene (G1-G5) e la peluria pubica (PH1-PH5). Nella femmina, lo sviluppo delle mammelle (B1-B5) e della peluria pubica (PH1-PH5).

**TEFNA (testicular fine needle aspiration):** tecnica percutanea di aspirazione mediante ago sottile di materiale testicolare per analisi citologica. Si può utilizzare, in alternativa alla biopsia testicolare, per la definizione dei quadri patologici responsabili di azoospermia o grave oligozoospermia.

**Teratozoospermia:** definisce la presenza di un numero < 30% di spermatozoi con morfologia normale in un campione di liquido seminale. Sono in corso studi multicentrici per fornire nuovi valori di riferimento che probabilmente abbasseranno tale limite.



**TESA (testicular sperm aspiration):** tecnica percutanea di aspirazione mediante ago sottile di spermatozoi testicolari per ICSI.

**TESE (testicular sperm extraction):** tecnica di prelievo di spermatozoi intratesticolari mediante biopsia. Gli spermatozoi possono essere utilizzati a fresco o crioconservati.

**Test di vitalità:** test utili per discriminare nel nell'ambito dell'esame del liquido seminale gli spermatozoi morti da quelli immobili. I due test generalmente utilizzati a tale scopo sono l'hypoosmotic swelling test (vedi Sweilling test) e il test all'eosina.

**Testosterone:** il principale e più attivo ormone androgeno nell'uomo. Nell'uomo è prodotto dalle cellule di Leydig del testicolo (una quota esigua dal corticosurrene), nella donna è prodotto dal surrene e dall'ovaio. È indispensabile per lo sviluppo dei caratteri sessuali e per le funzioni normali della sfera genitale.

**Testosterone libero:** rappresenta la quota libera del testosterone totale circolante (circa l'1%) capace di penetrare nelle cellule (testosterone libero) e svolgere la sua azione a livello nucleare. La maggior parte del testosterone sierico è legata a proteine (SHBG e albumina) che lo rendono temporaneamente inattivo.

**Torsione testicolare:** rotazione del testicolo sul suo cordone dovuta a inadeguata o incompleta o assente fissazione del testicolo allo scroto. La funzionalità del testicolo dipende dalla durata dell'ischemia; per tale motivo l'intervento medico-chirurgico deve essere più tempestivo possibile.

**Transgender:** abbreviato in "trans". Descrive una persona la cui identità di genere non corrisponde al sesso biologico. Può riferirsi ad uno spettro di identità comprendenti: ragazzi e uomini transgender che si riconoscono come ragazzi o come uomini ma ai quali è stato assegnato il sesso femminile alla nascita; o ragazze e donne transgender che si riconoscono come ragazze o come donne ma alle quali è stato assegnato il sesso maschile alla nascita.

**Transrettale (ecografia):** l'ecografia transrettale della prostata e delle vescicole seminali in scala di grigi con studio color doppler è un utile strumento diagnostico per la valutazione dell'infertilità maschile e per la valutazione di eventuali processi flogistici, attraverso sia la valutazione diretta (es. agenesia delle vescicole seminali), ma anche attraverso segni indiretti quali dilatazioni dei dotti eiaculatori o un aspetto pseudopolicistico delle vescicole seminali.

**Traslocazione reciproca:** consiste in uno scambio di materiale genetico tra cromosomi non omologhi con una frequenza di circa 1 su 600 nati. Gli individui portatori di una traslocazione reciproca presentano una più alta possibilità di procreare figli affetti da anomalie a causa dell'errato appaiamento dei loro cromosomi durante la meiosi che comporta un elevato rischio di produrre gameti con una distribuzione cromosomica anomala.

**Traslocazione robertsoniana:** coinvolge due cromosomi acrocentrici che si fondono a livello del centromero. Conseguentemente si ha la perdita del braccio corto e il cariotipo risultante possiede un cromosoma in meno. Le traslocazioni robertsoniane possono coinvolgere tutte le combinazioni possibili di



cromosomi acrocentrici, ma il tipo più comune coinvolge i cromosomi 13 e 14 con una frequenza di circa 1 su 1300 nati. I portatori di una traslocazione robertsoniana presentano un fenotipo normale, ma hanno una più alta probabilità di generare figli affetti da disturbi genetici.

**TSH:** ormone ipofisario, detto anche tireotropina, il cui effetto fondamentale è stimolare la funzione tiroidea.

**Tubulo seminifero:** unità fondamentale dell'apparato riproduttivo maschile, derivante dalla canalizzazione dei cordoni sessuali, il cui lume si connette con quello della rete testis. Nell'adulto è formato da un epitelio seminifero e da una sottile tonaca propria, separati dalla membrana basale. L'epitelio seminifero è costituito da due categorie di cellule: le cellule di sostegno o di Sertoli e le cellule germinali.

**Tumescenza:** gonfiore, turgore, rigonfiamento di un tessuto o di un organo. Per tumescenza peniena si indica l'aumento della circonferenza peniena e può essere valutata mediante il test della tumescenza notturna (NPT-Rigiscan).

**Tumore testicolare:** patologia neoplastica a carico della gonade maschile differenziabile in molteplici varietà sotto un profilo istologico, prevalentemente rappresentate da tumori a cellule germinali (circa il 95% del totale), originati dall'epitelio germinativo (cellule germinali primordiali) dei tubuli seminiferi e tumori dello stroma e dei cordoni sessuali (circa il 4% del totale). Più infrequente l'evenienza di linfomi extranodali con localizzazione testicolare.

**Uretra:** canale impari, mediano che decorre sul piano sagittale nella cavità pelvica, in seguito nel perineo e uscito da questo, nel pene libero fino all'estremità del glande. Nella parte iniziale è percorsa solo dall'urina mentre, a partire dallo sbocco dei dotti eiaculatori, permette il passaggio anche del liquido seminale.

**Uretrite:** processo flogistico-infettivo acuto a carico dell'uretra caratterizzato da bruciore, prurito ed eventualmente secrezione. Le uretriti sostenute da agenti patogeni vanno trattate per la possibilità che l'agente patogeno si diffonda agli altri distretti del tratto genito-urinario.

**Urologo:** specialista nel campo della chirurgia dell'apparato urogenitale in età pediatrica e adulta con competenza nella semeiotica funzionale e strumentale, nella metodologia e nella terapia urologica tradizionale e mininvasiva.

**Vacuum device:** dispositivo di materiale plastico collegato a una pompa che crea il vuoto, permettendo, una volta applicato alla base peniena, un riempimento passivo dei corpi cavernosi. L'applicazione addizionale di un anello di gomma alla base peniena consente il mantenimento della rigidità. Gli effetti collaterali più frequenti sono il dolore e l'ecchimosi.

**Valsalva (manovra di):** espirazione forzata a glottide chiusa che con la contrazione dei muscoli della parete toracica e addominale causa un incremento della pressione endoaddominale. Utile per evidenziare clinicamente il varicocele.



**Varicocele:** presenza di ectasie varicose del plesso pampiniforme con associato patologico reflusso venoso.

**Varicocelectomia:** tecnica chirurgica di legatura della vena spermatica interna, finalizzata alla correzione del varicocele, eseguibile mediante accesso retroperitoneale, inguinale o subinguinale.

**Vasectomia:** intervento chirurgico sicuro, semplice e ambulatoriale di efficace contraccezione maschile con bassa incidenza di complicazioni. Si pratica una piccola incisione scrotale, si isolano i dotti deferenti e le estremità vengono legate. La reversibilità è possibile con l'intervento microchirurgico di ricanalizzazione, ma la percentuale di soggetti che riprende la fertilità è del 30-40%.

**Vasi deferenti:** o dotti deferenti, sono le strutture deputate al transito dello sperma. Ogni dotto è lungo approssimativamente dai 40 ai 45 centimetri (vedi Deferenti).

**Veno-occlusivo (meccanismo):** meccanismo alla base del processo di erezione, che consiste nella riduzione del flusso venoso penieno in uscita determinato dall'aumento del volume di sangue e dalla compressione della muscolatura liscia trabecolare rilasciata contro la tunica albuginea, relativamente rigida.

**Vescicole seminali:** o vescichette seminali, sono delle strutture di 8 mm che si trovano nella cavità pelvica, dietro la vescica sopra la base della prostata. Le vescicole hanno la funzione di deposito del liquido seminale che vi giunge attraverso i condotti deferenti, ma anche di secernere sostanze, quale il fruttosio che è il "combustibile" degli spermatozoi.

**Vesciculite:** processo flogistico-infettivo a carico delle vescicole seminali. Può causare dolore ed emospermia.

**Vie seminali:** o vie spermatiche, sono il complesso dei canali escretori che permettono al liquido seminale di essere eiaculato. Partendo dal testicolo fino all'uretra prostatica le vie seminali comprendono: tubuli seminiferi retti, rete testis, epididimi, dotti deferenti, vescichette seminali e dotti eiaculatori.

**Vis:** sinonimo di erezione.

**Visual sexual stimulation:** stimolazione della fase dell'eccitazione attraverso la somministrazione di media a contenuto erotico.

**Wolf (dotti):** abbozzi primordiali dei condotti genitali maschili che si differenzieranno negli epididimi, nei deferenti, nelle vescicole seminali e nei dotti eiaculatori.

**Wt1:** fattore trascrizionale che svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del tratto urogenitale. Mutazioni a carico del gene Wt1 sono state associate sia all'insorgenza di un tumore renale infantile (tumore di Wilms) sia ad alcune forme di alterato sviluppo gonadale che comprendono anche lo pseudoermafroditismo.



**X fragile:** la sindrome del cromosoma X fragile (FraX) è la forma più comune di ritardo mentale (circa 1:4000 maschi) dopo la sindrome di Down e la più frequente fra quelle ereditarie. La malattia è causata dall'alterazione di un gene chiamato FMR1 (Fragile Mental Retardation 1), situato nel cromosoma X. Nella sindrome dell'X-fragile il gene FMR1 presenta un'espansione di triplette CGG maggiore di 200 (normale è inferiore a 56). Nella premutazione (espansione 56-200 triplette) ci può essere menopausa precoce.

**XXY:** vedi Klinefelter.

**Yohimbina:** sostanza di origine vegetale, agonista alfa-2 selettivo, che, somministrato per via orale, esercita un'azione periferica di blocco e attività selettiva centrale e periferica noradrenergico-agonista. Nonostante questa attività possa definire un'azione pro-erettile, non vi sono studi che riportino vantaggi significativi rispetto al placebo nella terapia della disfunzione erettile.

**Young (sindrome di):** sindrome caratterizzata dall'associazione tra azoospermia ostruttiva e infezioni seno-bronchiali ricorrenti. Si tratta di una condizione trasmessa con modalità autosomica recessiva, ma l'eziologia resta sconosciuta. Sebbene il quadro clinico sia simile a quello della fibrosi cistica, la sindrome di Young non si associa alle mutazioni del gene CFTR. La diagnosi differenziale si pone principalmente con la fibrosi cistica e con l'agenesia bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD).

**Zigote:** cellula diploide (corredo cromosomico  $2n$ ) che deriva dalla fusione del gamete femminile con quello maschile (entrambi con corredo cromosomico aploide,  $n$ ) durante la riproduzione sessuale. Costituisce l'inizio dello sviluppo embrionale, poiché le duplicazioni successive di questa cellula totipotente danno origine (lungo la discesa nelle tube di Falloppio) ai blastomeri e poi alla blastocisti che si impianterà nell'utero.

