Modulo:
Diagnostica

Capitolo:
Diagnostica ormonale e genetica

Indice

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Diagnostica ormonale

- Algoritmo endocrinologico dell'infertilità
- Algoritmo endocrinologico della DE
- Algoritmo endocrinologico dell'LOH
-

Cause genetiche di infertilità

Diagnostica ormonale: quali ormoni possiamo dosare?

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

- Testosterone totale
- SHBG
- Testosterone libero
- Estradiolo
- FSH
- LH
- Prolattina

Diagnostica ormonale: i test dinamici

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Test al GnRH

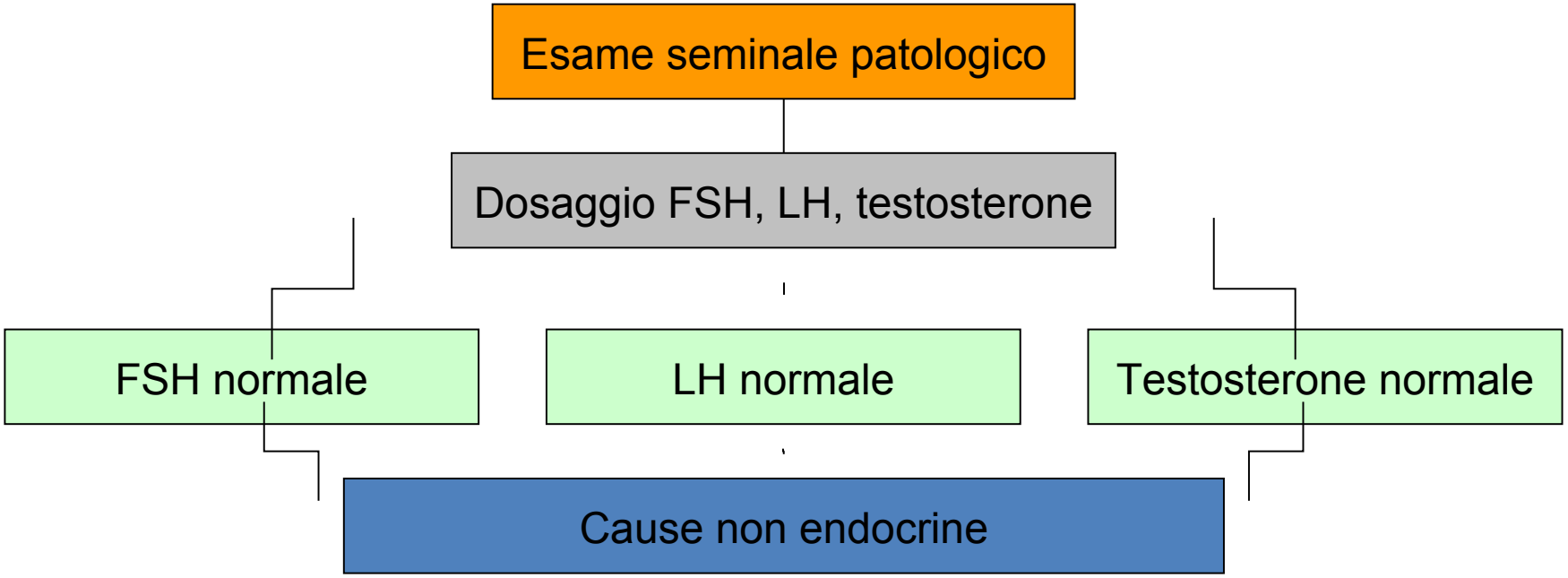
- Valuta la risposta ipofisaria
- Somministrazione 25-50 µg di GnRH in bolo
- Prelievi seriati (3-6) per dosaggio FSH e LH
- Dosaggio FSH: buona funzione ipofisaria ➔ aumento 50%
- Dosaggio LH : buona funzione ipofisaria➔ aumento 100%

Diagnostica ormonale: i test dinamici

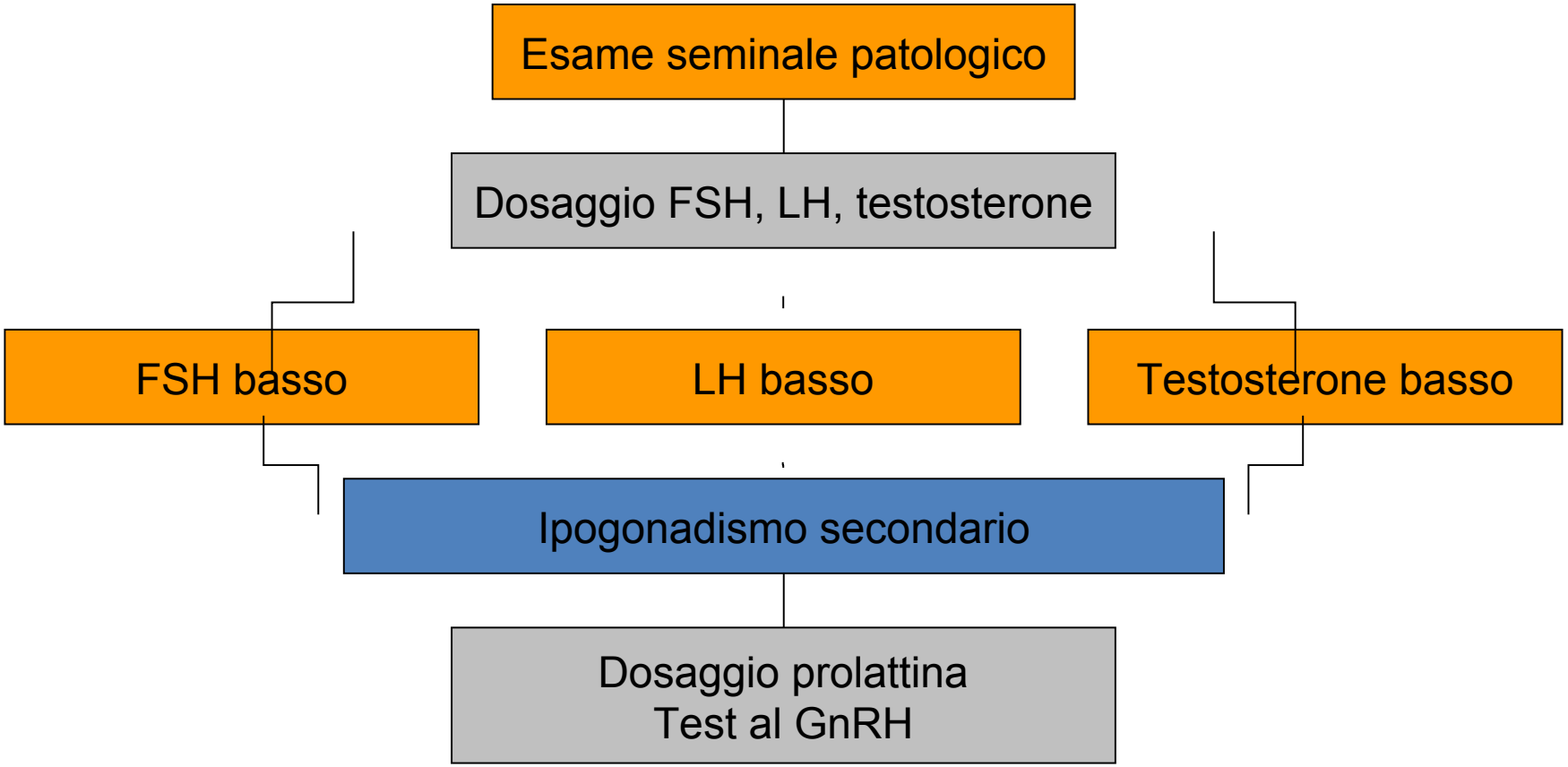
Test all'HCG

- Valuta la risposta testicolare
- Somministrazione 5000-10000 U.I. di HGC i.m. ➔ controllo a 5 giorni
- Somministrazione 1500 di HGC i.m. a giorni alterni per 3 volte ➔ controllo a 5 giorni
- Somministrazione di 5000 U.I. di HCG e.v. in 4 ore ➔ controllo il giorno successivo
- Dosaggio testosterone: buona funzione testicolare ➔ aumento 100%

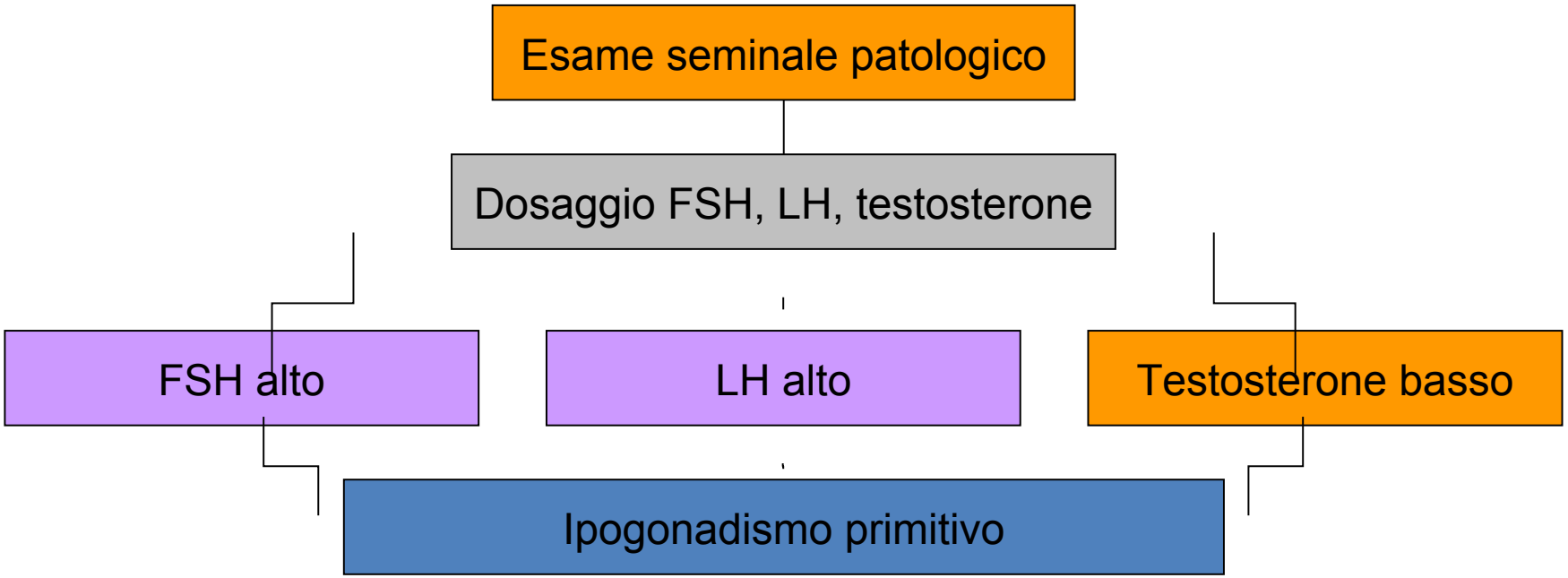
Algoritmo endocrinologico dell'infertilità



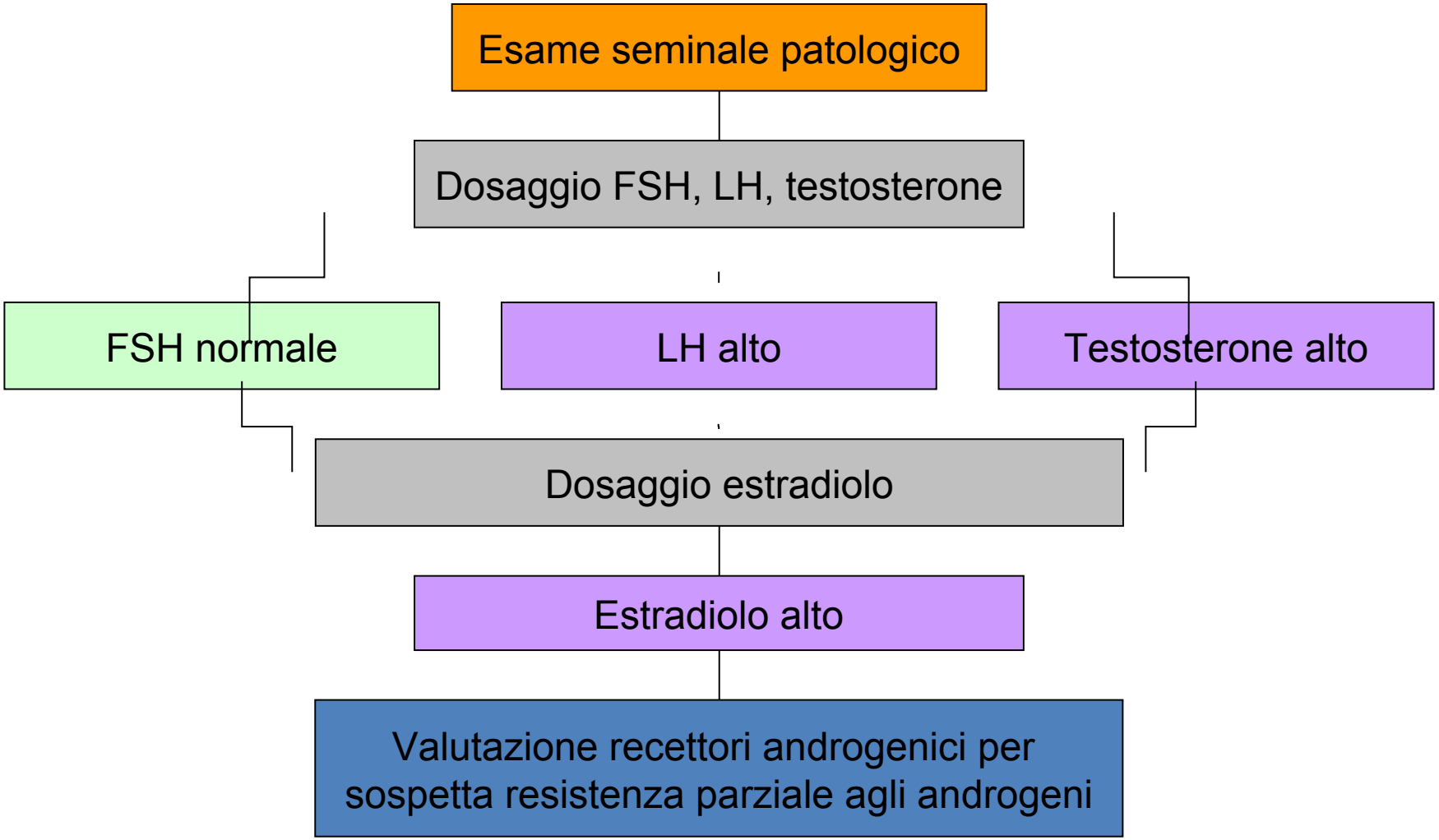
Algoritmo endocrinologico dell'infertilità



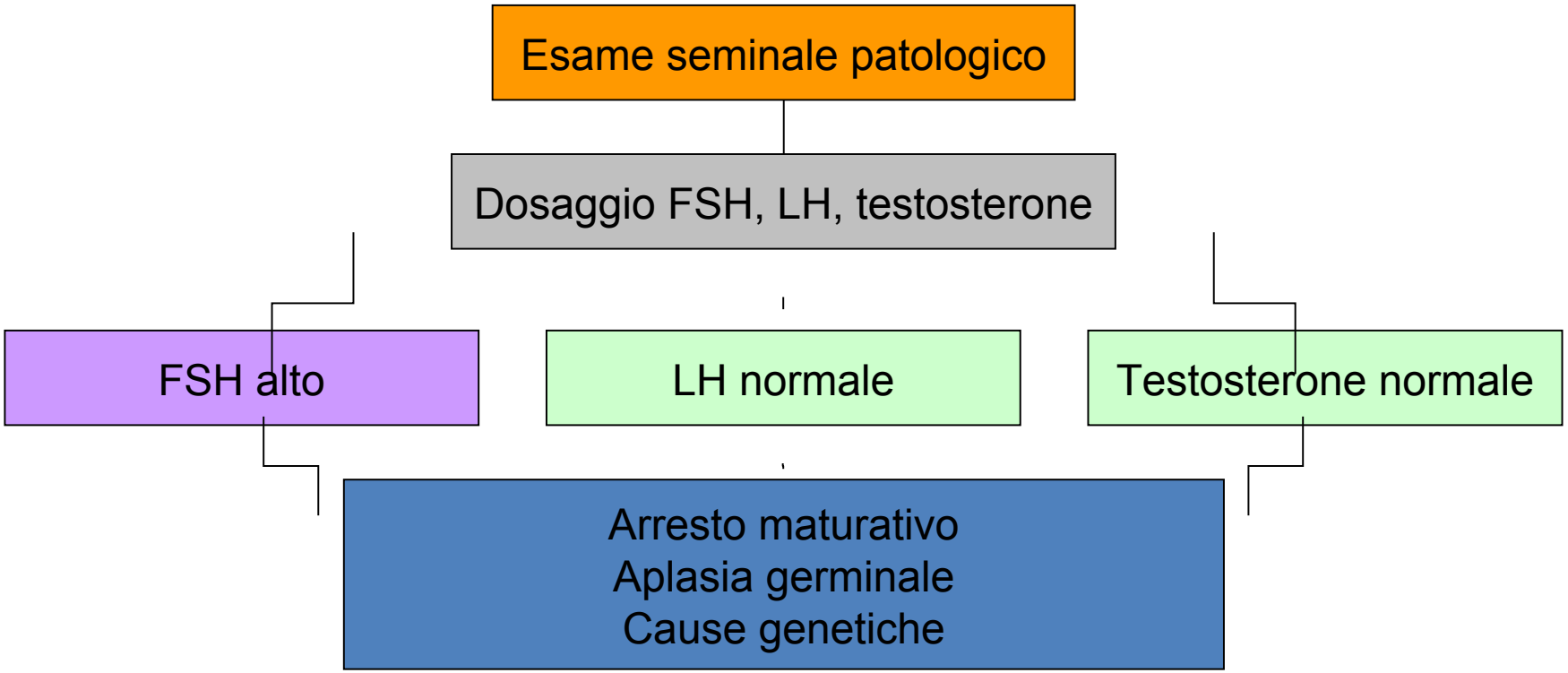
Algoritmo endocrinologico dell'infertilità



Algoritmo endocrinologico dell'infertilità

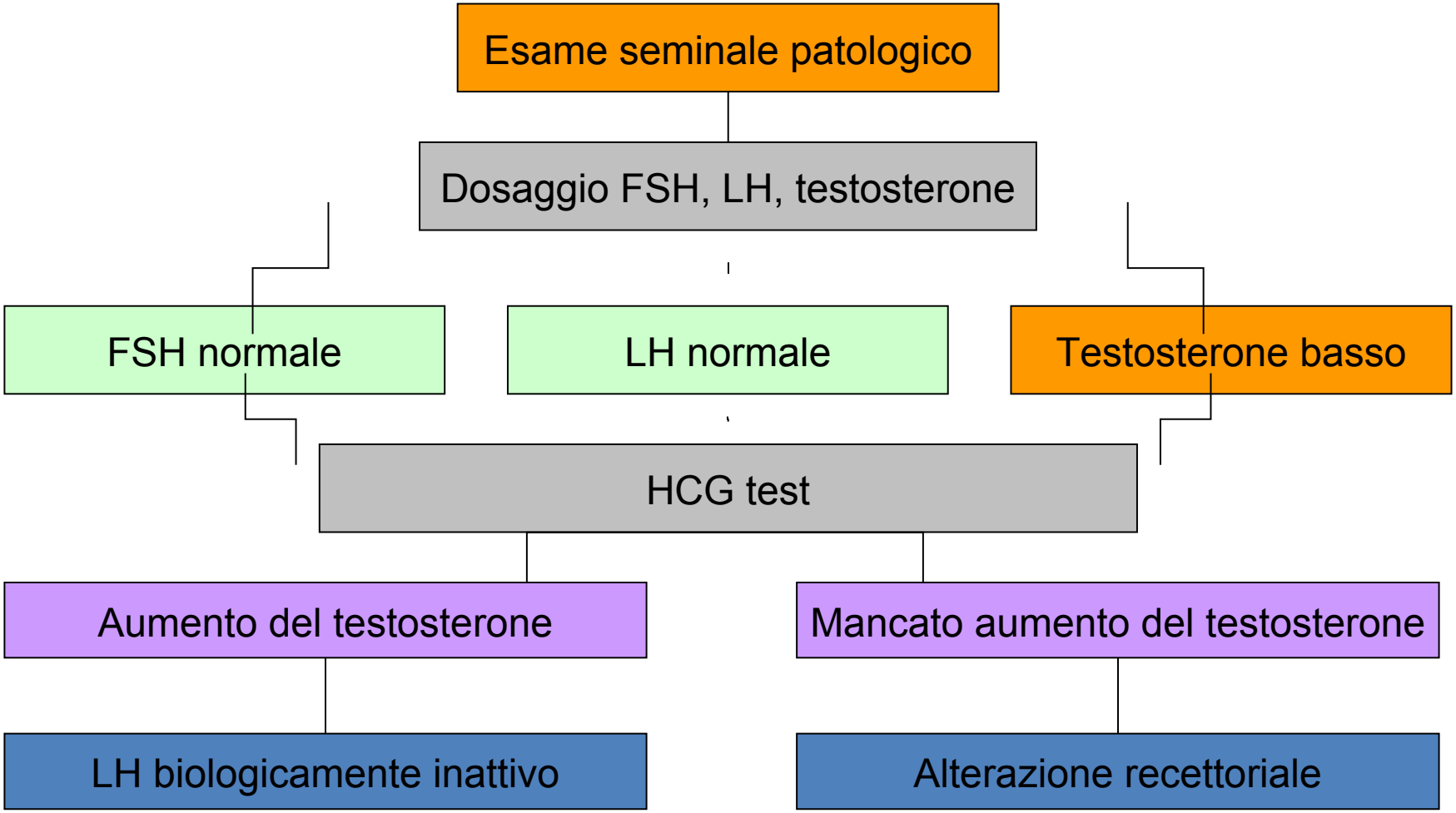


Algoritmo endocrinologico dell'infertilità

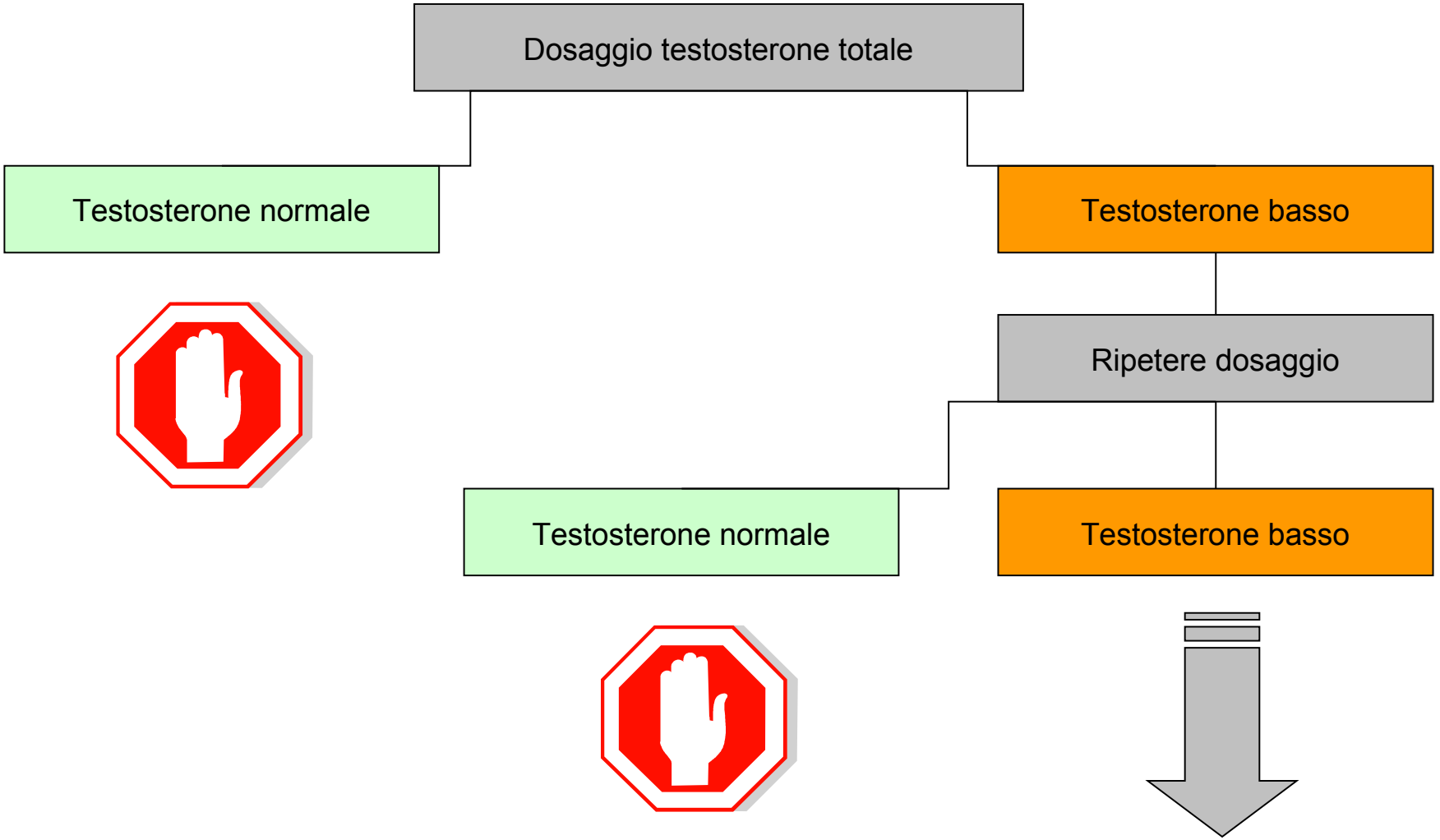


Algoritmo endocrinologico dell'infertilità

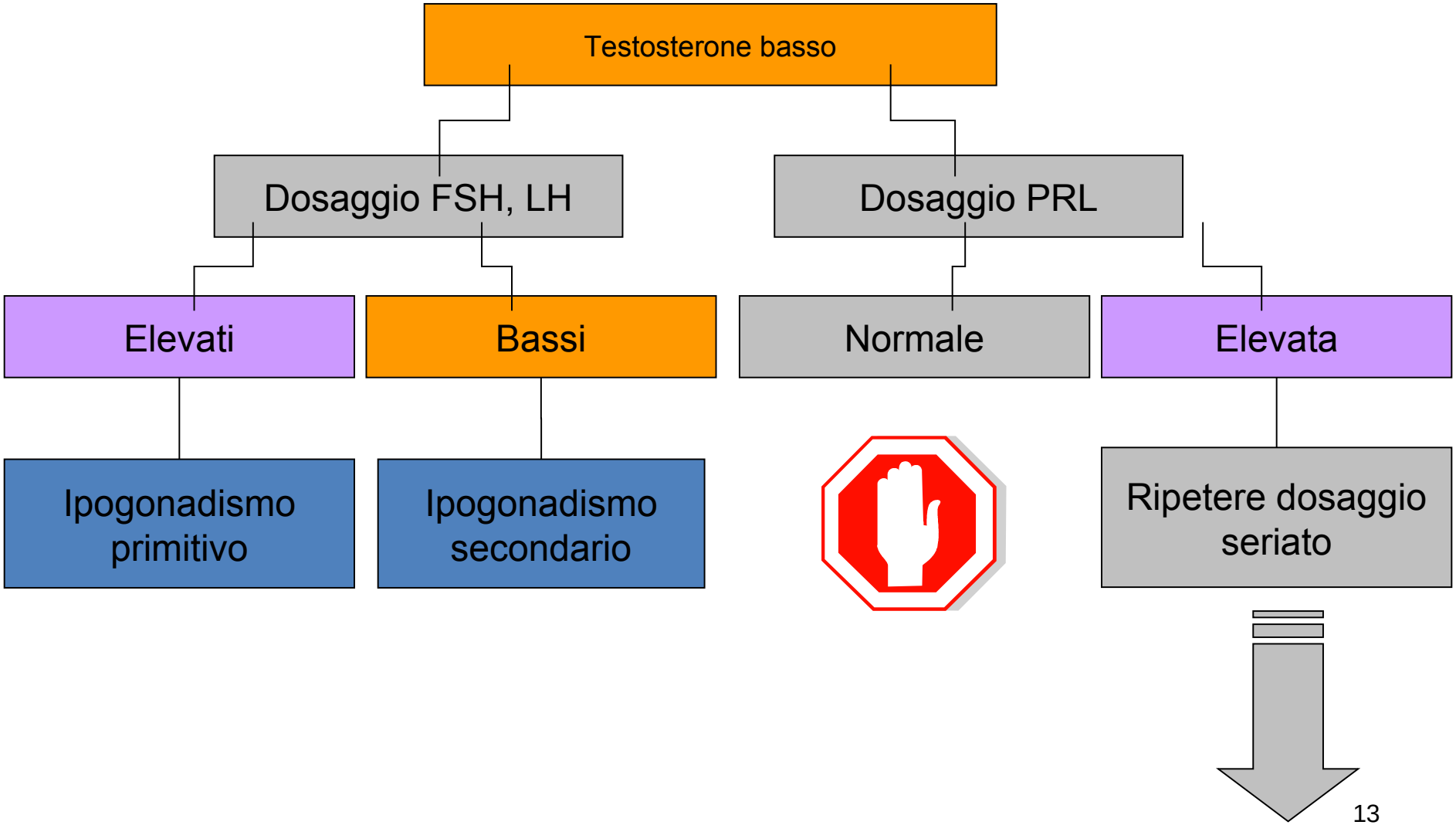
SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione



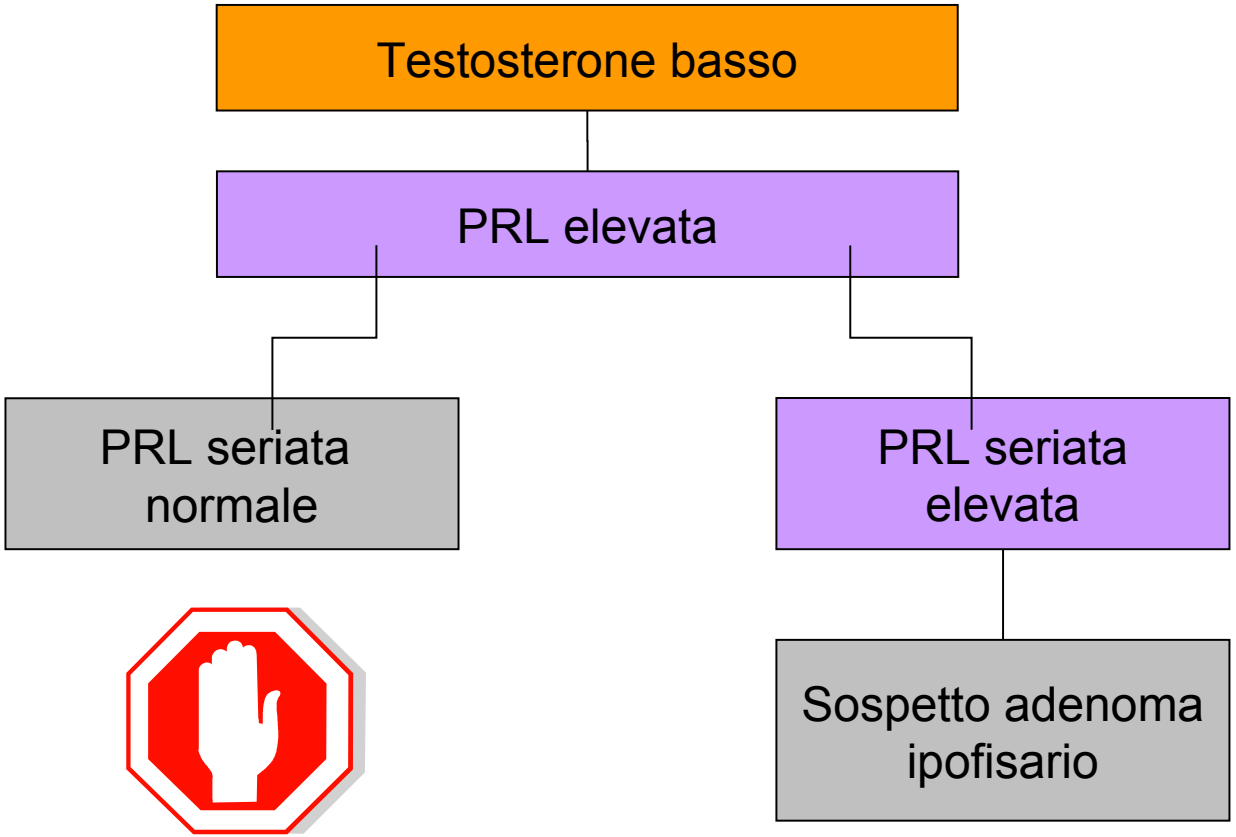
Algoritmo endocrinologico della DE



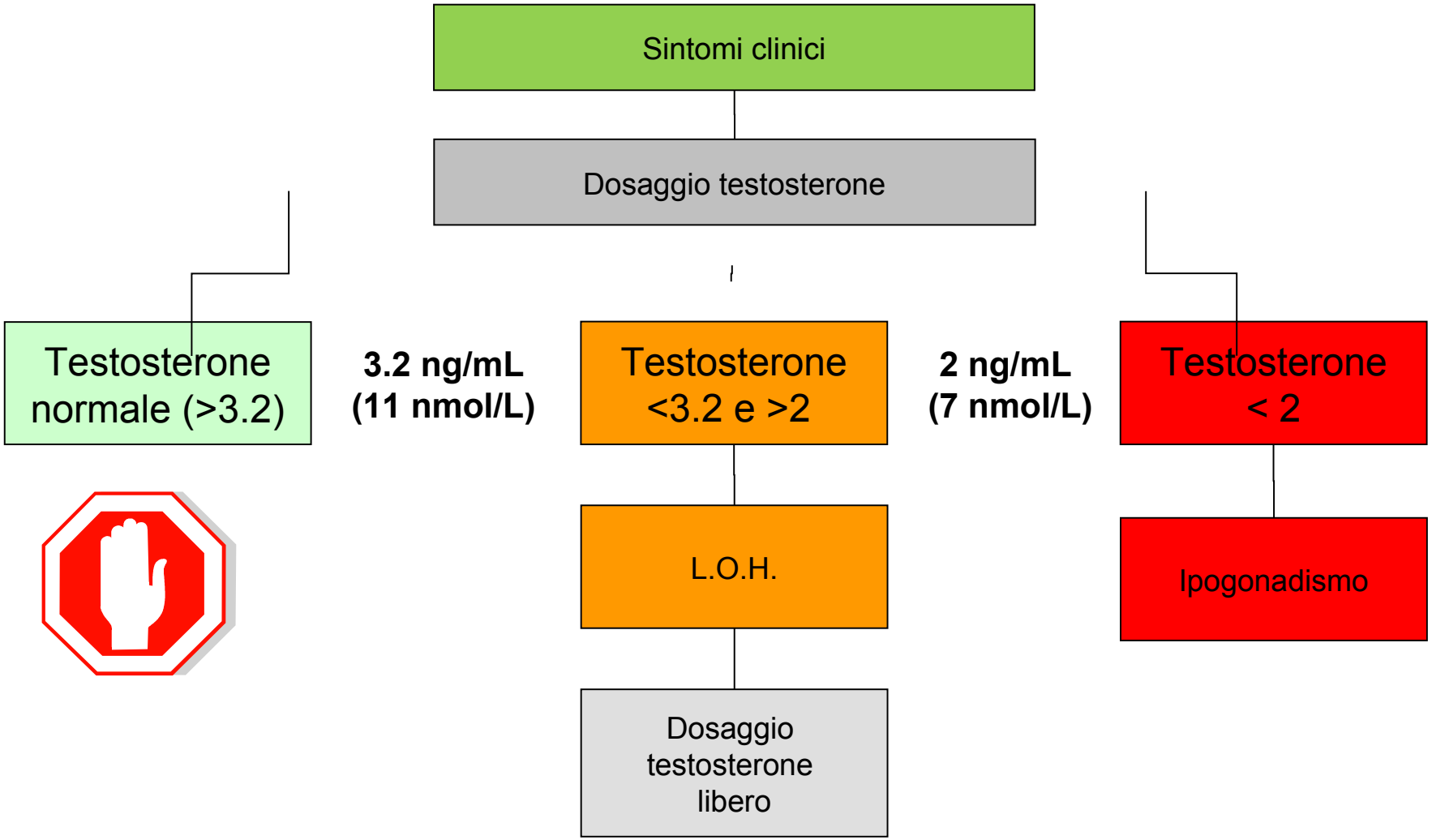
Algoritmo endocrinologico della DE



Algoritmo endocrinologico della DE



Algoritmo endocrinologico della LOH



Cause genetiche di infertilità

Fattori genetici di varia natura sono coinvolti nello sviluppo e funzionamento dell'apparato riproduttore. Conseguentemente alterazioni del patrimonio genetico o genico possono interferire con la fertilità maschile e con le caratteristiche sessuali maschili.

Tra gli uomini con dispermia l'incidenza di aberrazioni cromosomiche è del 5-6% (dieci volte maggiore che nella popolazione generale).

Tra gli azospermici l'incidenza sale al 15-20%.

Cause genetiche: anomalie bilanciate degli autosomi

- Le anomalie bilanciate degli autosomi (traslocazioni, inversioni) hanno una incidenza dell'1-2 per 1000 nella popolazione generale e sono caratterizzate dalla mancanza di manifestazioni fenotipiche. Unico indizio della presenza di una anomalia cromosomica è il danno spermatogenetico.
- Particolarmente frequente la traslocazione robertsoniana tra i cromosomi 13 e 14, che dà origine al cariotipo 45xy.t(13;14)
- Le anomalie bilanciate provocano dispermia agendo sulla prima divisione meiotica degli spermatociti
- Inoltre l'elevata incidenza di spermatozoi geneticamente sbilanciati è causa di elevata percentuale di aborto

Cause genetiche: anomalie dei cromosomi sessuali (1)

- **Sindrome di Klinefelter** (cariotipo 47, XXY): la presenza di due cromosomi X si determina per mancata disgiunzione dei cromosomi sessuali alla formazione delle cellule germinali in uno dei due genitori, più spesso la madre. Incidenza 1 ogni 700 nati vivi. Dati clinici: ipogonadismo ipergonadotropo (grave ipotrofia testicolare con sclerosi tubulare, azospermia, lieve ritardo mentale)
- **Sindrome del doppio cromosoma Y** (cariotipo 47, XYY) pazienti di alta statura affetti da labilità psichica. Alterazioni seminali oscillanti da criptozoospermia alla quasi normalità

Cause genetiche: anomalie dei cromosomi sessuali (2)

- **Riarrangiamenti strutturali del cromosoma Y**: classe eterogenea che comprende inversioni, delezioni, duplicazioni, anelli,…. Sul braccio corto del cromosoma Y vi sono i geni deputati al differenziamento sessuale, sul braccio lungo i geni per la spermatogenesi: si potranno pertanto avere infertilità e/o anomalie della differenziazione genitale.

Cause geniche

Le anomalie geniche possono determinare alterazioni del differenziamento sessuale, di parti anatomiche o apparati, o possono causare alterazioni della spermatogenesi.

Cause geniche: anomalie dei cromosomi sessuali (1)

- **Regione AZF**: localizzata sul braccio lungo del cromosoma Y: perdite parziali o totali in questa regione portano a compromissione della spermatogenesi, di entità variabile fino alla azospermia
- **Gene KAL-1**: sul braccio corto del cromosoma X: la sua mutazione determina un deficit isolato di gonadotropine e conseguente azospermia. Clinicamente si osserva ipoplasia testicolare, associato a danno olfattivo (sindrome di Kallmann)

Cause geniche: anomalie dei cromosomi sessuali (2)

- **Regione SRY**: tale regione è situata sul braccio corto del cromosoma Y e i geni contenuti in tale regione codificano, in fase embrionale, la migrazione delle cellule germinali primitive nella midollare della gonade indifferenziata, indirizzandone lo sviluppo a testicolo. La traslocazione della regione SRY su un cromosoma X può determinare lo sviluppo maschile anche in assenza di cromosoma Y: soggetti con cariotipo 46 XX e fenotipo maschile (maschio XX). Questi soggetti presentano spesso un fenotipo da normale ad ambiguità genitale fino all'ermafroditismo, e ipogonadismo primitivo ipergonadotropo con azospermia. Al contrario la perdita di SRY comporta fenotipo femminile o ambiguo anche in presenza del cromosoma Y.

Cause geniche: anomalie dei cromosomi sessuali (3)

- **Gene AR (recettore per gli androgeni)**: situato sul braccio lungo del cromosoma X (X q11-12). Una o più mutazioni a carico di tale gene determina clinicamente vari livelli di femminilizzazione testicolare. Si va dalla forma completa della sindrome di Morris (cariotipo XY, fenotipo femminile, testicoli ritenuti) a forme incomplete con la sindrome di Reifenstein (ambiguità genitale, criptorchidismo, ipospadia). Un'altra mutazione del gene (X q13-q22) determina la comparsa della malattia di Kennedy: atrofia muscolare bulbo-spinale, atrofia testicolare, ipospermatogenesi fino all'azospermia. Incidenza 1:30000 maschi nati.

Altre cause geniche (1)

- **Gene CFTR**: mappato sul cromosoma 7 codifica una proteina transmembrana per il controllo degli ioni cloro. In condizione omozigote determina fibrosi cistica, con incidenza 1:1600 nati vivi. In condizione eterozigote non vi è dann9o metabolico ma elevato gradi di associazione con agenesia dei vasi deferenti mono o bilaterale e conseguente possibile azospermia ostruttiva.
- **Gene SRD5A2**: mappato sul cromosoma 2, la mutazione causa il deficit dell'enzima 5-alfa-reduttasi, un enzima che trasforma il testosterone in di-idro-testosterone che è la forma attiva. La deficienza di diidrotestosterone determina ambiguità dei genitali maschili fino a pseudoermafroditismo maschile.

Altre cause geniche (2)

Altre mutazioni sui geni somatici possono determinare danni a strutture, organi o apparati non collegati direttamente agli organi sessuali, ma suscettibili di avere ripercussioni sulla fertilità.

Altre cause geniche (3)

- **Sindrome di Kartagener**: prevalente trasmissione autosomica recessiva. Determina alterato assemblaggio dei microtubuli di ciglia e flagelli, con la conseguenza di spermatozoi immobili per la mancanza di battito del flagello.
- **Sindrome di Prader-Willi**: causata da microdelezione sul cromosoma 15 paterno. E' presente ipogonadismo associato spesso a criptorchidismo e micropene. Prevalenti nel quadro clinico sono l'ipotonia, il ritardo di accrescimento, l'obesità e il ritardo mentale lieve-moderato. Incidenza 1:15000.
- **Sindrome di Angelman:** causata da microdelezione sul cromosoma 15 materno. Variante più grave della Prader-Willi, con ritardo mentale elevato, microcefalia, atassia, occipite piatto.

Diagnostica genetica

Queste ricerche sono eseguibili in quasi ogni Laboratorio:

- Mappa cromosomica
- Ricerca di microdelezioni sul cromosoma Y
- Ricerca di mutazioni sul gene CFTR (fibrosi cistica)

La ricerca delle altre alterazioni geniche è invece eseguibile solo in alcuni Centri altamente specializzati.

Materiale didattico a cura della
Commissione Certificazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
.Vincenzo Gentile

.