



Habitus eunucoide e fenotipi clinici eunucoidi

Roberto Toni^{1,2,3,4}

Accettato: 2 giugno 2021 / Pubblicato online: 21 settembre 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

L'*habitus* eunucoide è attualmente incluso nella classificazione dei fenotipi di interesse per la Genetica Medica (Human Phenotype Ontology HP0003782) disponibile su NCBI – National Library of Medicine di Bethesda come *somatotipo di alta statura* (ossia $\geq 97^{\circ}$ percentile), *sottile, sottopeso* (quindi $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) con *arti superiori e inferiori lunghi e un'apertura delle braccia (AS) > 5 cm rispetto l'altezza (H)*. Pertanto, viene definito con criteri antropometrici (statura, proporzioni assili e appendicolari scheletriche, entità della massa corporea – massa grassa e massa magra) che, in relazione al termine eunuco (dal greco $\epsilon\nu\nu\eta$ = letto e $\epsilon\chi\omega$ = custodire, ossia custode del letto) o maschio castrato, sono raccordabili con un'eziologia genitale. Quindi, l'*habitus* eunucoide rappresenta un esempio di *complesso*

sindromico, ossia dati semeiologici raccolti con un'azione di razionalizzazione secondo un possibile nesso causale per aumentare il valore probativo dell'associazione e giungere a una diagnosi [1].

I *complessi sindromici* appaiono per la prima volta nella medicina ippocratica del V sec. a.C., in particolare nel *Prognostico* e nelle *Epidemie*, dove partendo dalla medesima obiettività in differenti casi clinici [2] si cercava un'associazione sintomatologica atta a compensare l'impossibilità di provare le modificazioni degli "umori" (oggi diremmo le variabili di laboratorio), divenute così importanti nell'endocrinologia clinica contemporanea [3], che erano alla base della teoria ippocratica delle malattie [2]. Quest'associazione, una volta confermata, veniva chiamata *sindrome* (dal greco $\sigma\nu\nu\delta\rho\omicron\mu\eta$, dove $\sigma\nu\nu$ = insieme e $\delta\rho\omicron\mu\omicron\varsigma$ = di corsa) e identificava una patologia specifica. La diagnosi basata su sindromi si ritrova nel Canone di Avicenna (1025 d.C.) e raggiungerà il suo apice nel lavoro di Francois Boissier de Sauvages, *Nosologia methodica* (1763), dove sono raccolte oltre 2400 sindromi cliniche, sulla scorta del piano metodologico fornito dalle *Observationes Medicae* (1676) di Thomas Sydenham [2]. Infine, il valore diagnostico della sindrome clinica verrà sancito alla fine del XIX secolo dalla Scuola medica francese con la teoria dei segni, dei sintomi e loro classificazione [4]. Oggi sappiamo che un *habitus* eunucoide può o meno associarsi a un certo numero di altri segni scheletrici e/o a modificazioni dei caratteri sessuali primari e/o secondari (inclusa distribuzione ed entità della massa grassa), del profilo degli steroidi sessuali e/o dei parametri metabolici, permettendo di identificare uno specifico *fenotipo* (ossia caratteristiche sia strutturali che funzionali) *clinico eunucoide*, che viene correntemente indicato come *ipogonadico*.

Questo articolo è dedicato alla memoria del Prof. Paolo Marrama, che chi scrive ebbe il privilegio di conoscere come suo Direttore nella Scuola di Specializzazione in Endocrinologia presso l'Università di Modena e di cui serba un illuminato ricordo.

✉ R. Toni

roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

- ¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Diritto, Economia e Medicina dello Sport, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia
- ² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia
- ³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center – Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA
- ⁴ Centro Medico Galliera, Unità OSTEONET, Sezione di Endocrinologia, Metabolismo e Disturbi della Nutrizione, San Venanzio di Galliera (BO), Italia

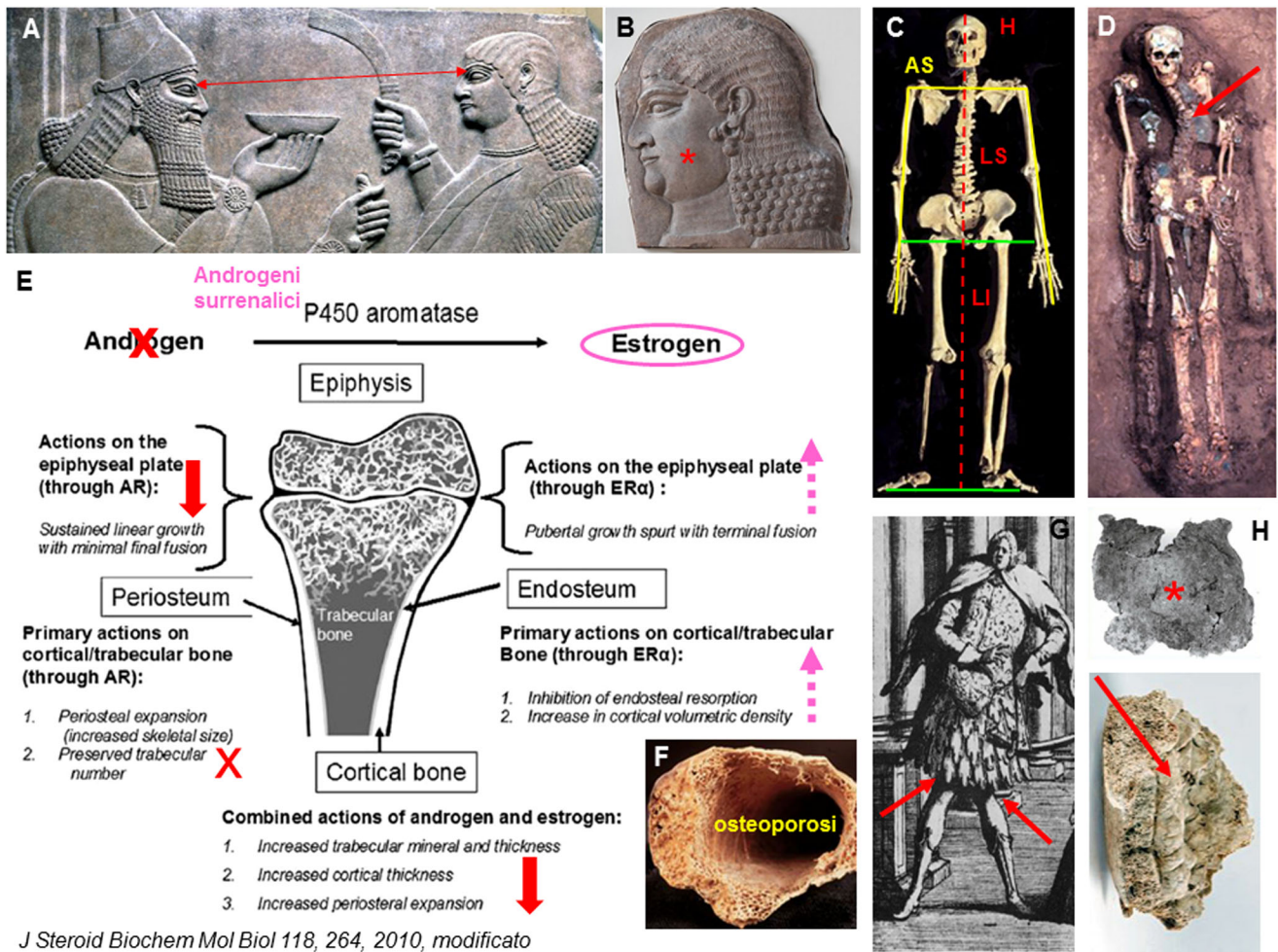


Fig. 1 a Bassorilievo del re assiro Assurnasirpal II (*sinistra*) e di un suo attendente militare (c.d. *ša-rēši*, *destra*), dal Palazzo di Nord-Ovest nella città di Nimrud (antica Kalhu, vicino a Badgad, 883–859 a.C.). Si noti l'alta statura della figura a destra (*freccia obliqua tra le due glabbe facciali*) e, in (b) la succulenza della sua guancia (*asterisco*), tipica da accumulo adiposo sottocutaneo (Metropolitan Museum of Arts, New York). Le prime evidenze storiche di castrazione maschile datano al XXI secolo a.C. proprio in Mesopotamia (città Sumera di Lagash), sui figli delle schiave addette alla tessitura; c ricostruzione di uno dei 5 scheletri peruviani di etnia Moche (IV–V secolo d.C.), di altezza circa 180 cm (media della popolazione: 148 cm). Dai rapporti tra arti superiori (AS), altezza (H) e lunghezze superiore e inferiore (LS, LI) del tronco e dalla differenza AS-H emergono proporzioni scheletriche eunucoidi; in (d) si evidenzia anche ipercifosi dorsale da scoliosi vertebrale (*freccia*), tutti aspetti ossei interpretabili (e) in relazione alla mancanza di androgeni e preponderanza relativa (a basso livello) di estrogeni extragonadici (da aromatizzazione periferica dei precursori surrenalici), in grado sia di mantenere uno stimolo sulle cartilagini di coniu-

gazione senza però condurre alla loro fusione (come nello scatto puberale) sia favorire il riassorbimento endostale senza ispessimento periostale e corticale, conducendo a un allungamento scheletrico con (f) osteoporosi (da [6], modificato); g stampa del XVIII secolo che ritrae il cantante castrato Francesco Bernardi, noto come Senesino (da *Toye F. Italian Opera, London, Max Parrish, 1952*, modificato). Si noti il *genu valgum* (*freccie*). La voce acuta e di timbro dolce dei castrati dipendeva dall'elevata frequenza di vibrazione (F) della corda vocale vera dovuta sia alla sua lunghezza (L) ridotta, pari a quella di un bambino peripubere (7–8 mm) che alla piccola massa (M), per assenza di stimolo androgenico sui muscoli vocali, secondo la relazione $F \equiv (1/L)(1/\sqrt{M})$; h superficie escrocranica dell'osso frontale (*figura in alto con asterisco*) dello scheletro del cantante castrato Carlo Maria Michelangelo Nicola Boschi detto Farinelli (morto nel 1782), riesumato nel 2006 dal cimitero della Certosa di Bologna (da [8], modificato). Si noti nella superficie endocranica la presenza di ispessimento esuberante del tavolo interno (*freccia nell'immagine in basso*), indicativo di IFI

Antiche evidenze di fenotipi clinici eunucoidi

La più antica evidenza di un fenotipo con plausibili caratteri eunucoidi è rintracciabile nei bassorilievi Assiri del IX–VI sec. a.C., dove sono mostrati i *ša-rēši*, attendenti militari del sovrano, di alta statura, privi di barba, con *facies* paffu-

ta (incremento dell'adipe sottocutaneo facciale, estrogeno-sensibile) ed espressione femminile, ritenuti eunuchi veri (Fig. 1a, b). Invece, la più antica descrizione di alcuni segni e sintomi (quindi di un complesso sindromico) non associati a *habitus* eunucoide propriamente detto ma compatibili con un fenotipo clinico eunucoide, si trova nelle *Arie*, *Acque e*

Luoghi, 22 di Ippocrate: “[...] gran parte degli Sciti diventano impotenti e attendono lavori femminili e vivono come le donne e parlano allo stesso modo: costoro sono chiamati Anarieis [...] e come mi sembra insorgere tale malattia lo dirò chiaramente: a causa del cavalcare [...]”. Qui impotenza, comportamento e timbro di voce femminili vengono ricondotti a una lesione testicolare (ipogonadismo) da traumatismo meccanico cronico. Pertanto, Ippocrate cerca una spiegazione per una malattia (la malattia degli Anarieis, definiti da Erodoto Enarei, sacerdoti ritenuti eunuchi, *Storie I, 105, 4; IV, 67, 2*) legando l’obiettività (voce e comportamento femminili, impotenza) a una causa (il cavalcare).

Invece, la più antica evidenza di proporzioni ossee eunucoidi è fornita dagli scheletri di 5 maschi adulti, di età stimata tra i 17 e i 22 anni, ritrovati nel 2002 a *Doz Cabezas*, sulla costa nord-orientale del Perù, appartenenti all’etnia Moche e risalenti al 450–550 d.C. [5, 6]. Si tratta di soggetti dotati di alta statura (11–13% in più rispetto la media della popolazione Moche), con rapporto AS/H \gg 1, differenza AS–H > 2 cm, rapporto segmento assile superiore (o lunghezza superiore, LS)/segmento assile inferiore (o lunghezza inferiore, LI) \leq 0,9 (Fig. 1c). Questi soggetti mostravano anche ritardo di ossificazione delle cartilagini di coniugazione epifisarie, estrema fragilità delle ossa lunghe da osteoporosi midollare e corticale, ipercifosi dorsale (da crollo vertebrale osteoporotico), linee di Harris (linee radioopache di arresto di crescita ossea, dal nome dell’anatomico del XX secolo dell’Università di Cambridge, Henry Albert Harris) numerose e pronunciate, specie alla tibia prossimale, tutte evidenze indicative di crescita scheletrica lenta e continua senza scatto puberale, come in assenza di steroidi gonadici associata a fasi di malnutrizione e/o stress psichico (Fig. 1d–f). Questi soggetti sarebbero stati “guerrieri rituali” (una specie di corazzieri del tempo) ma castrati, obbligati a rimanere piegati a lungo su di un ginocchio, con almeno un arto superiore a 90° (per reggere un’arma di rappresentanza), aspetto confermato da segni di artrosi nelle articolazioni del ginocchio e del gomito, inusuali per la giovane età.

Oltre 1000 anni più tardi, nel XVIII secolo, proporzioni somatiche, distribuzione adiposa e caratteri sessuali secondari compatibili con quelli dei bassorilievi Assiri e dei guerrieri giganti Moche sono rintracciabili in alcune vignette satiriche che rappresentano i cantanti maschi castrati nell’infanzia (7–9 anni), in auge per la loro voce acutissima nei teatri d’Opera europei e presso i cori del Vaticano dal XVII alla fine del XIX secolo. In questi disegni emerge il valgismo del ginocchio (c.d. *genu valgum*) (Fig. 1g), un segno tipico di fenotipo eunucoide maschile e talvolta presente anche nell’ipogonadismo femminile. È ritenuto dipendere da ipotonia dei muscoli antigravitari (estensori) e lassità legamentosa articolare, nel maschio come verosimile conseguenza del deficit di testosterone (T) e diidroT durante la pubertà,

essenziali per la massa proteica muscolare e tendinea, mentre nella donna ipogonadica, anche adulta, per ridotta sintesi del collagene tendineo da ipoestrogenismo, come indica l’effetto trofico della terapia ormonale sostitutiva sui legamenti crociati del ginocchio nelle postmenopausa [7].

Un’altra caratteristica somatica emersa da una recente indagine post-mortem sullo scheletro riesumato del famoso cantante castrato del Settecento Carlo Boschi, detto Farinelli [8], è lo sviluppo di iperostosi frontale interna (IFI) (Fig. 1h). Questa condizione era stata per la prima volta descritta nello stesso periodo dall’anatomico e clinico Giovanni Battista Morgagni, inizialmente negli *Adversaria Anatomica sexta* (1719), in una donna incinta, e poi nel *De Sedibus* (1761), riferendosi al caso autoptico di una donna di 75 anni con obesità e irtutismo (Fig. 2a), da cui l’eponimo per l’IFI di “sindrome di Morgagni”, più tardi ribattezzata di “Morgagni-Stewart-Morel” in presenza di disturbi mentali. Oggi si ritiene che la proliferazione dell’osso corticale del tavolo interno possa conseguire a prolungata stimolazione estrogenica [9], come nell’iperestrogenismo ciclico della donna fertile e in quello relativo da aromatizzazione extragonadica degli androgeni surrenalici nel maschio castrato in età pre-pubere [10]. All’iperestrogenismo assoluto o relativo si assocerebbe iperleptinemia da distribuzione adiposa ginoide [9] ma con resistenza ipotalamica (come nell’obesità primaria) e resistenza insulinica, in grado di favorire sia incremento ponderale che iperandrogenismo postmenopausale. Dunque, l’IFI è un segno storicamente compatibile con un fenotipo clinico eunucoide, sia nel maschio che nella femmina.

Evoluzione storica dei quadri clinici di fenotipo eunucoide

Il fenotipo eunucoide a cavallo tra il XIX e il XX secolo

Basandosi su di uno specifico complesso sindromico (più ampio di quello dell’*habitus* eunucoide propriamente detto), per la prima volta nel 1894 il chirurgo britannico Joseph Griffiths [11] introdusse il termine *eunucoide* per descrivere due giovani maschi adulti (21 e 30 anni), massicci (spalle strette, pelvi ampia), con distribuzione adiposa ginoide, ginecomastia, assenza di barba, voce acuta, ipoplasia di pene, vescicole seminali, testicoli e prostata, questi ultimi due a prevalente struttura fibrosa con coartazione dei tubuli seminiferi e degli adenomeri ghiandolari (Fig. 2b). Non si trattava, dunque, di veri eunuchi, ma di soggetti che ne avevano numerose caratteristiche somatiche, se pur privi di *habitus* eunucoide propriamente detto. Similmente, nel 1900 J.F.F. Babinski, allievo di Charcot alla Salpêtrière (come Pierre Marie), pubblicò il caso di un’adolescente di 17 anni con adiposità generalizzata di tipo ginoide, amenorrea primaria,

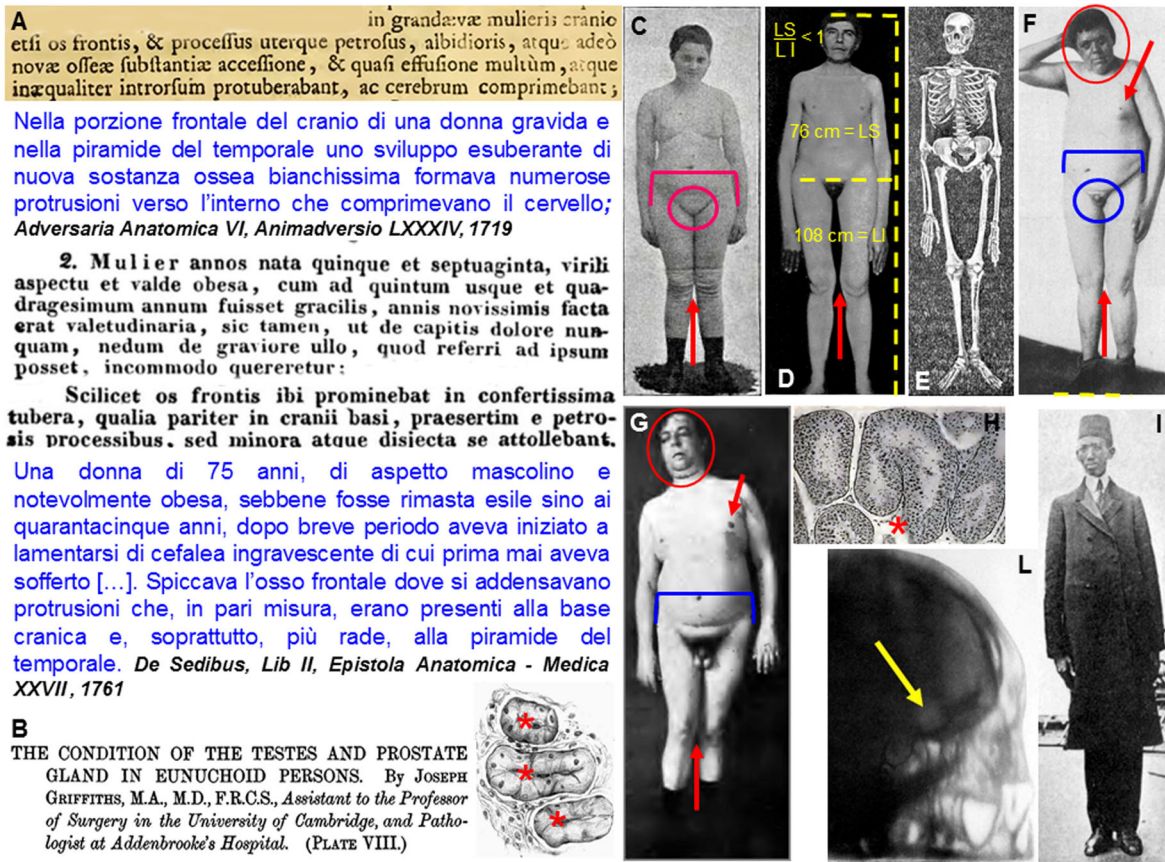


Fig. 2 a Frammenti originali e traduzioni delle prime due descrizioni di IFI, dalle opere di Giovanni Battista Morgagni. Nicola Pende fu il primo a rivendicare, correttamente, a Morgagni questa descrizione, il cui eponimo negli anni '20-'30 del Novecento divenne "endocraniosi di Morgagni-Pende" definita, in modo non del tutto errato, una "craniopatia metabolica" (*Atti e Relazioni dell'Accademia Pugliese delle Scienze, seduta 24 Febbraio 1951, vol 9, parte 2, 26–50, cortesia del Prof. Francesco Giorgino*); **b** frontespizio e immagine di testicolo dal primo lavoro in cui fu introdotto il termine "eunucoide" (da [11], modificato). Si noti che la coartazione del lume tubulare (*asterisco*), con assenza di spermatogenesi ma conservazione delle cellule (*cc*) interstiziali (al tempo non riconosciute in quanto descritte per la prima volta da Bouin a Strasburgo solo nel 1903–1905), evidenti dai nuclei entro lo stroma peritubulare, ricorda la struttura del testicolo nella sindrome di Klinefelter dell'adulto (v. Fig. 4b), il cui fenotipo classico si avvicina a quello descritto nei due casi di specie; **c** fenotipo di infantilismo genitale (ipogonadismo ipotalamo-ipofisario puberale) di Babinsky (da [12], modificato). Si noti la presenza di *genu valgum* (*freccia*), assenza di peli pubici (*cerchio*) e obesità ginoide (*graffa*) in assenza di proporzioni somatiche eunucoide; **d** fenotipo di eunuco Skopzi (da [14], modificato): si noti assenza di pene e testicoli (da evirazione radicale) e presenza di proporzioni somatiche eunucoide con *genu valgum* (*freccia*), che corrispondono a quelle scheletriche di (e) un eunuco della

immaturità dei caratteri sessuali secondari (cui corrispondeva ipoplasia dei genitali interni), *genu valgum* (Fig. 2c) e disturbi neurologici, in presenza di craniofaringioma [12]. In questo caso, l'ipogonadismo puberale di origine ipotalamo-ipofisaria configurava nella donna un quadro clinico con caratteristiche di fenotipo eunucoide ma, di nuovo, senza le

corte Ottomana del Cairo, studiato in Francia a fine Ottocento (*Hickmet et al, Bull Soc Anthropol Paris, V° Ser, Tome 2, 234, 1901*); **f** fenotipo di eunucoide corpulento o obesità eunucoide (da [14], modificato). Si noti la succulenza delle guancia (*cerchio*), la ginecomastia (*freccia superiore*), l'ipoplasia da ipotricosi genitale (*cerchio*), il *genu valgum* (*freccia inferiore*) e l'adiposità ginoide (*graffa*), in assenza di proporzioni somatiche eunucoide; **g** fenotipo di un caso di Cushing con ipogonadismo da lesione ipotalamo-ipofisaria (da [15], caso VIII, n. 28200 del 1911, modificato). Si noti l'analogia con l'eunucoide corpulento di Tandler, richiamata dallo stesso Cushing, inclusa l'adiposità facciale (*cerchio*) pur in presenza di sviluppo genitale. Tuttavia, questo paziente mostrava, all'autopsia (h) completa assenza delle cc di Leydig (*asterisco*) con conservazione della spermatogenesi, a conferma del ruolo trofico dell'LH ipofisario, configurando un quadro gonadico simile a quello dell'eunuco fertile (v. Fig. 3o,p); **i** verosimile *habitus* eunucoide propriamente detto (alta statura, magrezza, alterazione delle proporzioni somatiche) di un eunuco della corte Ottomana di Costantinopoli (da [20]). In un altro (caso n. 2, Billa Hairulla, sudanese, 40 anni) fu evidenziata, per la prima volta (l) ipertrofia compensatoria adenoipofisaria (*freccia*). Gli eunuchi erano storicamente presenti a Costantinopoli già nella corte Bizantina e definiti παρακοιμώμενοι = coloro che dormono accanto all'imperatore, poiché svolgevano funzione di consiglieri

caratteristiche antropometriche che definiscono un *habitus* eunucoide propriamente detto e per questo classificato nell'ambito delle sindromi adiposo-genitali à la Froelich/obesità ipotalamiche [13]. Dunque, i parametri scheletrici e di composizione corporea che definiscono oggi un *habitus* eunucoide emergono storicamente come un segno patogno-

monico imperfetto [1] per diagnosticare un fenotipo clinico eunucoide.

Effettivamente, a seguito dell'imponente studio sugli effetti somatici della castrazione nel sesso maschile, svolto sugli adepti della setta russa, cristiana ortodossa, degli Skoptzi praticanti la castrazione rituale in età pre-pubere, gli anatomici austriaci Julius Tandler e Siegfried Groz [14] introdussero per primi, nel 1910, la distinzione tra *altezza o gigantismo eunucoide*, caratterizzato da statura elevata e crescita sproporzionata degli arti inferiori e superiori rispetto al tronco, quantificabili con i rapporti AS/H e LS/LI (Fig. 2d, e), ed *eunucoidismo corpulento o obesità eunucoide*, dove mancava l'accrescimento staturale, le proporzioni corporee incluso il peso potevano variare e compariva la succulenza facciale (Fig. 2f). In questo modo veniva segnalata, per la prima volta, l'eterogeneità somatotipica che caratterizza fenotipi clinici eunucoidi differenti. Consistentemente, 3 casi adulti di tumore ipotalamo-ipofisario insorto prima dell'adolescenza e pubblicati da Cushing nel 1912 [15] erano compatibili con l'eunucoidismo corpulento di Tandler inclusa ipotricosi, *genu valgum*, ginecomastia, dita sottili e appuntite (da ridotto spessore periostale/corticale), ipoplasia prostatica e atrofia delle cellule di Leydig, da lui definiti *typus femininus* anche in relazione alla succulenza/morbidezza del volto da accumulo adiposo sottocutaneo (Fig. 2g). Inoltre, già nel 1906 Cushing aveva descritto 2 giovani donne adulte (16 e 26 anni) con massa extrasellare (forse 2 teratomi), che comprimeva l'ipofisi (ipopituitarismo), caratterizzate da abbondante pannicolo adiposo sottocutaneo, ipotricosi, ipoplasia genitale (definita infantilismo) e/o amenorrea e dita delle mani e dei piedi sottili/immaturo [16], confermando che era possibile identificare un corrispettivo femminile dell'eunucoidismo maschile corpulento di Tandler. Basandosi sui medesimi criteri semeiologici, nel 1916 Nicola Pende definì (secondo il principio della sindrome Ippocratica) l'*eunucoidismo* come sindrome da deficit di steroidi sessuali nel maschio e nella femmina, presente in una *forma classica*, ad inizio prima della pubertà, corrispondente alle forme congenite di ipogonadismo oggi note e in *forme tardive*, corrispondenti all'ipogonadismo acquisito (classificato, per la prima volta nel 1912, dal clinico viennese Wilhelm Falta), anche nell'infanzia [17]. È da questa radice classificativa che deriva la sinonimia tra i termini *eunucoidismo* (e non *eunuchismo*, che era riservato alla castrazione vera) e ipogonadismo, quest'ultimo oggi di uso corrente.

Nel 1923, poi, l'internista austriaco Julius Bauer, per primo fece notare che l'uso dei quantificatori antropometrici relativi ad altezza e arti per la definizione di proporzioni corporee eunucoidi era soggetto a falsi positivi, in relazione ad aspetti etnici che riflettevano una "disposizione costituzionale", ossia una base genetica [18]. Effettivamente, nel 2020 una rivalutazione di questi criteri ha mostrato che sarebbero più accurati valori di soglia basati sullo scostamento dalla

loro deviazione standard o DS (positivo > 1 DS) nella popolazione di riferimento [19]. Tra il 1921 e il 1927, poi, studi del patologo di Heidelberg Walter Koch su 7 di 10 Skoptzi durante l'occupazione tedesca della Romania nella I Guerra Mondiale [20] e dell'anatomico di Friburgo F. Wagenseil su 2 (casi 3 e 7) di 13 eunuchi facenti parte dei funzionari impiegati presso il palazzo del sultano ottomano di Costantinopoli, valutati alla fine del 1918 presso l'Ospedale della Croce Rossa tedesca a Istanbul [21], tutti con alta statura e proporzioni corporee eunucoidi, evidenziarono allargamento della sella turcica (Fig. 2h, i) e ipertrofia cromofoba dell'adenipofisi, che oggi sappiamo dovuta a gonadotropi a ridotta affinità tintoriale o cellule da castrazione, per mancato *feedback* inibitorio di T e inibina B testicolare. La risposta ipertrofica/iperplastica dei gonadotropi ipofisari alla castrazione era, però, un dato noto ai patologi tedeschi sino dal 1905, sia nel maschio che nella femmina [22] e in quegli stessi anni Cushing [16], per primo riferì di un adenoma cromofobo dell'ipofisi sviluppatosi in una donna adulta annessiectomizzata all'età di 20 anni (Fig. 3a), introducendo il concetto di adenoma ipofisario da *feedback* (sequenza iperplasia-adenoma) in corso di ipogonadismo primitivo. Sebbene questo meccanismo sia ancora dibattuto, in relazione alla monoclonalità dei gonadotropinomi, il raddoppiamento di frequenza degli adenomi non funzionanti (cromofobi della linea gonadotropica) oltre i 65 anni indipendentemente dal sesso [23] suggerisce che, nel maschio, l'allargamento della sella turcica con l'invecchiamento [24] è segno di un fenotipo clinico eunucoide (oggi definito *late-onset hypogonadism*, LOH) in assenza di *habitus* eunucoide propriamente detto.

Nel primo trentennio del Novecento, poi, l'allargamento della sella turcica fu considerato segno patognomonico di un fenotipo con cute secca, ispessita, rugosa, talvolta similitiosica (definito, impropriamente, *senilismo*), proporzioni corporee eunucoidi ma statura nella norma o ridotta, che si presentava in forma congenita e spesso familiare in adolescenti e adulti, tipico (ma non esclusivo) del sesso maschile, caratterizzato da dismorfismi cranio-oro-facciali (difetti della linea mediana, come il palato ogivale) incluso prognatismo mandibolare, mani e piedi con metacarpali corti, compatibili con brachidattilia/acrodiosostosi, ipercifosi dorsale, micropene, ipoplasia testicolare e displasie ectodermiche (disgenesia dentale, capelli ispidi e duri), descritto per la prima volta nel 1897 da Gaetano Rummo e Luigi Ferrannini [25] con il termine di *geroderma genitodistrofico* (Fig. 3b), oggi forse interpretabile (almeno nelle forme "classiche") come ipogonadismo ipogonadotropo normosmico (v. sotto), dove è documentabile anche allargamento della sella turcica con o senza sella vuota [26]. Differentemente, l'assenza di iperplasia ipofisaria/adenoma fu considerata caratteristica di quei fenotipi eunucoidi con ambiguità genitale [17] che, oggi, potremmo classificare come disordini/differenze dello sviluppo sessuale (acronimo DSD) o cromosomici

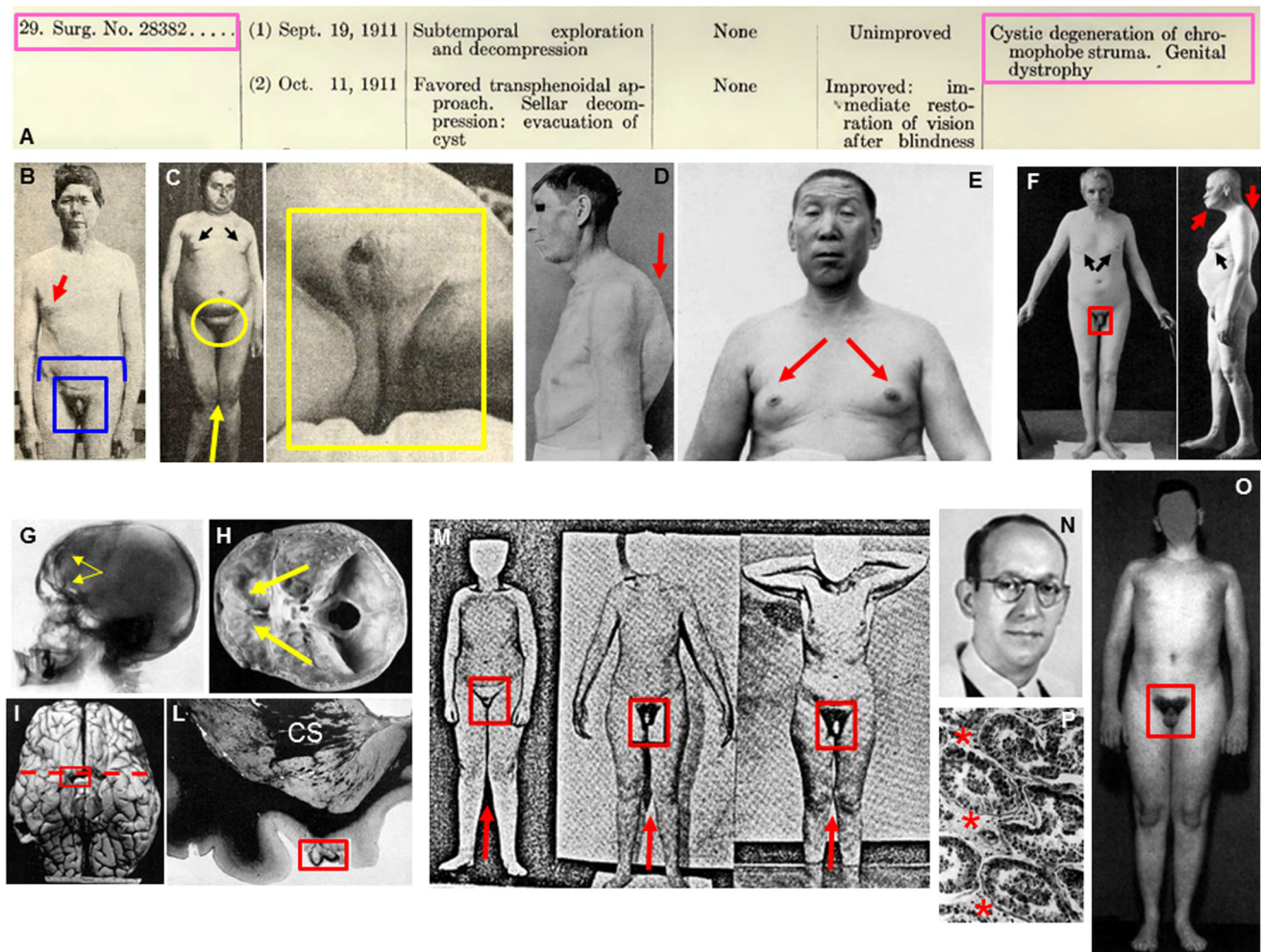


Fig. 3 a Prima descrizione di adenoma cromofobo (gonadotropi) verosimilmente da *feedback* a seguito di pregressa annessiectomia bilaterale, descritto da Cushing (da [12], modificato); **b** fenotipo classico nel geroderma genitodistrofico di Rummo e Ferranini (da [15], modificato). Si noti plausibile allungamento dell'arto superiore, ginecomastia (*freccia*), ipoplasia genitale (*cerchio*) e adiposità ginoide (*graffa*) che, unitamente alla descrizione di distribuzione familiare specie maschile, numerosi dismorfismi cranio-oro-facciali, delle estremità, disgenesie ectodermiche e al coinvolgimento sellare incluso diabete insipido, richiamano la sindrome di Kallmann normosmica (v. Fig. 3f, m); **c** caso di fenotipo con *facies* presuntivamente maschile ma femminilizzato, con ginecomastia (*freccie*), assenza di peli pubici (*cerchio*), obesità addominale, *genu valgum* (*freccia*), ambiguità genitale (*riquadro*) e assenza di proporzioni somatiche eunucoidei, pubblicato da Pende nel 1916 (da [17], modificato) e derivato dal clinico tedesco Georg Peritz come prototipo dell'eunucoideismo classico prepubere, oggi forse interpretabile come DSD o cromosomico (chimera XY/X0) o 46 XY (deficit della steroidogenesi testicolare), clinicamente compatibile con pseudoermafroditismo maschile; **d** ipercifosi dorsale (*freccia*) in un eunuco Skoptzi (da [21], modificato); **e** ginecomastia bilaterale (*freccie*) in un eunuco della corte imperiale di Pechino (da [27], modificato); **f** fenotipo normopeso di bassa statura descritto, per la prima volta, da De Morsier nel 1927 (utilizzò il termine *eunuchismo*), che mostra proporzioni corporee eunucoidei (AS/H = 1,05; AS-H = 8 cm; LS/LI = 0,84), ginecomastia (*freccie nere*), ipoplasia genitale (*riquadro*), prognatismo

mandibolare (*freccia rossa*) e (**g, h**) IFI (*freccie gialle*) con (**i, l**) ipoplasia del tubercolo olfattorio (*riquadro*), la linea tratteggiata in I segna il punto di sezione visibile in L; CS, corpo striato). De Morsier sviluppò il concetto di “displasia olfatto-genitale” comparando questo caso (da [29], modificato) a uno autoptico infantile osservato nel 1953; **m** caso maschile (21 anni, famiglia A) di Kallmann, prima (*sinistra*) e dopo (*centro e destra*) 3 anni di terapia sostitutiva con testosterone, che favorì lo sviluppo genitale (*riquadro*), degli annessi piliferi e ridusse l'adipe ginoide, ma non modificò il *genu valgum* (da [30], modificato); **n** fotografia dell'endocrinologo argentino Rodolfo Pasqualini; **o** uno dei cinque casi di eunuco fertile descritti nel 1953 (da [32], modificato). Si noti assenza di *habitus* eunucoide p.d. e ginecomastia ma peli pubici a distribuzione ginoide con ipoplasia peniena e (**p**) biopsia testicolare con spermatogenesi mantenuta ma assenza di cc interstiziali (*asterischi*). Nel 1974 Bruno Bonati e Paolo Marrama, all'Università di Modena, supposero che potesse trattarsi di una patologia primariamente testicolare, utilizzando il termine *eunuchismo* (*The Endocrine Function of the Human Testis, vol II, Academic Press, New York, 1974, p. 161*). Differentemente, nei successivi 20 anni William Crowley, all'MGH di Boston, ha sostenuto che la sindrome era una forma incompleta di Kallmann (risposta al GnRH ma insensibilità al clomifene), come si verifica all'inizio della pubertà (c.d. arresto di sviluppo). Storicamente, è stato supposto che il *typus femininus* del faraone Akhenaton, che ebbe numerosi figli, poteva raccordarsi con la sindrome dell'eunuco fertile

(c.d. ermafroditismo vero, chimere 46XX/46XY; disgenesia gonadica 45X/46XY) o 46 XY (c.d. pseudoermafroditismo maschile, più frequentemente da ridotta sintesi/azione di T per cause genetiche ed enzimatiche, disgenesia/regressione testicolare, irresponsività testicolare a LH o hCG) (Fig. 3c) o 46 XX (c.d. pseudoermafroditismo femminile, da virilizzazione fetale/fetoplacentare/materna, tipicamente iperplasia congenita del surrene).

Sempre di quel periodo [21, 27] è la prima evidenza iconografica di ipercifosi dorsale e ginecomastia vera negli eunuchi Skopzi e in quelli del Palazzo imperiale di Pechino (Fig. 3d, e), che resta tutt'ora un segno obiettivo rilevabile in alcuni fenotipi clinici eunucoidei del maschio, mentre nella femmina “eunucoide” (insufficienza ovarica congenita primitiva e secondaria) veniva descritta ipoplasia mammaria. Infine, in questi stessi studi anche l'ipotrofia prostatica veniva confermata come un ulteriore segno di fenotipo eunucoide nel maschio. Pertanto, durante la prima metà del Novecento il termine *eunucoidismo* è stato riferito alle caratteristiche sia morfologiche che funzionali, ossia al fenotipo, del maschio e della femmina con gonadi non in grado di produrre steroidi sessuali in modo adeguato.

Principali sindromi endocrine con fenotipo clinico eunucoide tra la II Guerra Mondiale e il XXI secolo

Tra la II Guerra Mondiale e gli inizi del 2000 il principio dell'eunucoidismo (con o senza *habitus* eunucoide propriamente detto) ha portato alla descrizione di alcune sindromi quali quelle di Kallman (maschio e femmina), eunuco fertile e Klinefelter (maschio), resistenza agli estrogeni/deficit di aromatasi (maschio e femmina). Al di là di quanto accennato per i casi di Rummo e Ferrannini alla fine dell'Ottocento (v. sopra), la prima evidenza certa di fenotipo clinico eunucoide compatibile con ipogonadismo ipogonadotropo anosmico/normosmico, da mutazione mono/oligogenica a espressività/penetranza/ereditarietà variabile (X-linked o autosomica recessiva o dominante) conducente a deficit di migrazione/sviluppo/attivazione dei neuroni a GnRH o riduzione di sintesi/secrezione/azione del GnRH [28], si deve al neurologo svizzero Georges Gustave Louis de Morsier [29]. Nel 1927 de Morsier pubblicò il caso di un maschio che, pur con bassa statura e normopeso (BMI = 21,6 kg/m²), presentava proporzioni corporee eunucoidei, ipercifosi dorsale, ipoplasia genitale, assenza di annessi piliferi, ginecomastia, bacino femminile, prognatismo mandibolare, IFI (Fig. 3f–h) e ritardo mentale, all'autopsia privo di bulbi e tratti olfattivi e con tubercoli olfattivi ipoplasici (Fig. 3i, l). Senza alcuna consapevolezza di questa osservazione, nel 1944 lo psichiatra e genetista tedesco Franz Joseph Kallmann descrisse, a New York, 3 famiglie di origine russa in cui 12 individui (11 maschi, 1 femmina) presentavano, in larga misura, statura medio-bassa con normo-sovrappeso, *genu*

valgum, distribuzione adiposa ginoide e, nei maschi, ginecomastia associata con anosmia/sincinesia/cecità ai colori/ritardo mentale [30]. I maschi, posti in terapia sostitutiva androgenica per qualche anno, sviluppavano i genitali esterni, gli annessi piliferi e modificavano la distribuzione adiposa (Fig. 3m). Oggi, anche nel fenotipo “eunucoide” femminile (immaturità dei caratteri sessuali secondari) della sindrome (classificata tra i DSD) viene indicata una terapia sostitutiva che, in relazione all'età, associa gli estrogeni-progestinici per la maturazione sessuale e la prevenzione dell'osteoporosi con la somministrazione pulsatile di GnRH per l'induzione di fertilità.

Il 7 ottobre 1949, poi, l'endocrinologo argentino Rodolfo Pasqualini (Fig. 3n), allievo del Premio Nobel argentino per la Medicina o Fisiologia Bernardo Houssay, presentò alla Società Argentina di Endocrinologia, a Buenos Aires, il caso di un maschio di 24 anni, di statura media ma con proporzioni corporee fortemente eunucoidei (AS/H = 1,11; AS-H = 19 cm; LS/LI = 0,72), lipomastia (pseudoginecomastia), assenza di barba, ipotricosi, ipoplasia peniena ma testicoli di volume nella norma, che alla biopsia testicolare mostravano spermatogenesi attiva in 82% dei tubuli seminiferi mentre le cellule interstiziali di Leydig erano scarse e prive della birifrangenza tipica degli steroidi androgeni [31]. Effettivamente, i 17-ketosteroidi (17KS)/urine 24 h erano al di sotto del limite inferiore di norma per sesso ed età (4 e 11 mg vs 10–25 mg/24 h), rispondevano prontamente alla stimolazione con hCG (KS = 13–22 mg/24 h) mentre l'FSH urinario, dosato con saggio di bioattività (tipo Zondek), risultava sempre nella norma (> 6 MU o mouse units/24 h, ossia quantità di ormone urinario in grado di stimolare la risposta utero-ovarica nel topo). Cinque pazienti, di cui 4 normopeso e 1 obeso, analoghi al caso di Pasqualini per proporzioni somatiche solo in due casi ma tutti simili per genitali esterni, ipotricosi (sebbene di grado differente), 17KS e biopsia testicolare (Fig. 3o, p), provata in 3 casi anche dal numero degli spermatozoi nell'eiaculato, ginecomastia vera in 1 solo caso e 3/5 con LH urinario (dosato semiquantitativamente come risposta della fosfatasi alcalina prostatica nel ratto ipofisectomizzato iniettato con urine delle 24 h del soggetto) inferiore ai limiti (2, invece, lo mantenevano nella norma), furono pubblicati nel 1953 e definiti “sindrome dell'eunuco fertile” [32], termine ancora in uso (meno utilizzato quello di sindrome di Pasqualini). Dunque, anche in questa sindrome l'*habitus* eunucoide propriamente detto non era documentabile. Oggi sappiamo trattarsi di una variante dell'ipogonadismo ipogonadotropo, da deficit isolato di LH, che può realizzarsi per mutazione omo- o eterozigote del gene per la catena LHβ su 19q13 (OMIM 228300).

Nel 1942, invece, uno degli specializzandi di Fuller Albright al MGH di Boston, Harry Klinefelter, studiò insieme al suo collega Edward Reifeinstein (dell'omonima sindrome

da resistenza androgenica parziale, oggi DSD 46XY) il caso di un ragazzo di colore, George Bland, di 18 anni, entrato all'MGH nel settembre 1941 e dimesso nel giugno 1942, dopo mastectomia cosmetica per ginecomastia bilaterale. Il paziente, di statura ai limiti superiori, presentava proporzioni corporee eunucoide senza *genu valgum*, assenza di barba ma annessi piliferi nella norma, normale sviluppo laringeo (voce maschile), ginecomastia marcata, pene e prostata di dimensioni compatibili con l'età ma testicoli fortemente ipoplastici (1–1,5 cm max diametro), FSH urinario molto elevato (640–840 MU/24 h), 17KS urinari inferiori alla norma (4,3–9 mg/24 h), estrogeni urinari (c.d. estrina, corrispondente alle forme coniugate di estrone – E1, estradiolo – E2 ed estriolo) nei limiti, biopsia testicolare con ialinizzazione dei tubuli seminiferi ma cellule di Leydig nella norma (Fig. 4a–c). Questo fenotipo clinico, simile per proporzioni somatiche (meno per distribuzione pilifera) a quello originale dell'eunuco fertile (v. sopra) ma opposto per sviluppo dei genitali esterni, struttura e funzione testicolare, inclusa aspermia/azoospermia/sterilità, fu individuato in ulteriori 8 pazienti, studiati tra il 1934 e il 1942, di età 17–38 anni [33], in maggioranza di statura medio-alta di cui alcuni privi di proporzioni corporee eunucoide (Fig. 4d) e principalmente imputato all'assenza di inibina tubulare (Fig. 4e). In tutti questi casi la sella turcica risultava nella norma. Tre anni dopo fu osservato che la sindrome poteva manifestarsi con 3 differenti fenotipi (Fig. 4f), di cui i due con proporzioni somatiche eunucoide potevano anche non presentare ginecomastia (assente in 25% dei casi) [34]. Nel 1956, poi, fu descritto il primo caso della sindrome (maschio, 67 anni) con IFI, che presentava incremento adenoipofisario di cellule chiare, debolmente basofile ed eosinofile, dette "amfofile" [35], corrispondenti alle cellule da castrazione [22]. Tre anni più tardi fu dimostrato che si trattava di una disgenesia testicolare con cariotipo XXY [36], da allora definita sindrome di Klinefelter (SK). Oltre 20 anni dopo fu riportato che 2/3 pazienti adulti con SK avevano allargamento della sella turcica (Fig. 4g), confermando che l'ipogonadismo primitivo poteva associarsi a risposta ipertrofica/iperplastica compensatoria dell'adenoipofisi, come nel caso degli eunuchi veri di Tandler, Khock e Wangenseil e di quello femminile di Cushing del 1912. Oggi, in relazione al fatto che questi pazienti talvolta presentano $AS/H \leq 1$ (pure con $LS/LI < 0,9$) potremmo dire che il fenotipo adulto classico della SK è più simile all'eunucoide corpulento di Tandler (v. prima) mentre quello non classico ricade nel longitipo di Viola ma con ipoplasia testicolare. La sindrome viene attualmente classificata tra i DSD cromosomici, includendo mosaicismi o aneuploidie complesse.

Infine, nel 1994 fu pubblicato il caso di un maschio di 28 anni, di alta statura (204 cm), obesità di grado I ($BMI = 30,5 \text{ kg/m}^2$) ma con proporzioni somatiche eunucoide ($AS/H = 1,04$; $AS/H = 9 \text{ cm}$; $LS/LI = 0,89$), *genu*

valgum, età ossea < età cronologica (15 vs 28 anni), cartilagini di coniugazione non ossificate (linee epifisarie aperte), che indicavano una crescita continua senza maturazione puberale (Fig. 4h, i), osteoporosi (Z-score < 3,1 DS) ma normali caratteri sessuali secondari inclusi pene, testicoli e prostata e assenza di ginecomastia. Si associava testosterone totale e libera nella norma (445 e 16 ng/dl, rispettivamente), iperestrismo ($E_2 > 200 \text{ pg/ml}$), gonadotropine e makers di turnover osseo elevati (FSH e LH $\geq 30 \text{ mIU/ml}$; osteocalcina e FA ossea $> 20 \text{ ng/ml}$), vitalità spermatica insufficiente (18%). Poiché la terapia con estrogeni transdermici per 6 mesi non modificò il turnover osseo né le proteine leganti E_2 (SHBG, TBG, CBG), fu ipotizzata una resistenza estrogenica, individuata in una mutazione omozigote (sostituzione T/C nel codone 157) sull'esone 2 del gene per $ER\alpha$ (Fig. 4l), che produceva una perdita di funzione, poi confermata da trasmissione autosomica recessiva per eterozigosi nei genitori consanguinei [37].

Appena un anno dopo, il gruppo di Melvin Grumbach, a San Francisco, pubblicò una coppia di fratelli (di origine italiana) nati da una famiglia con precedenti di consanguineità, dove un maschio di 24 anni presentava alta statura (204 cm, padre e parenti maschi tutti di statura $\geq 190 \text{ cm}$), obesità di grado II ($BMI = 35,5$) ma proporzioni corporee eunucoide incluso *genu valgum* (Fig. 4m). Caratteri sessuali secondari, markers di turnover osseo, densitometria scheletrica e funzione testicolare erano analoghi a quelli del caso precedente, ma gli estrogeni serici si mantenevano bassissimi (E_1 ed $E_2 < 7 \text{ pg/ml}$), come da assente conversione aromatasica [38]. Effettivamente, la sorella di 27 anni era stata studiata, sino dalla nascita (altezza $> 1 \text{ DS}$ a 22 mesi), per aspetti di virilizzazione postnatale (genitali ambigui) non da iperplasia congenita del surrene, proseguiti in fase puberale con acne, ipoplasia mammaria, lieve ritardo di maturazione ossea, elevazione degli androgeni e loro precursori (17OHP, androstenedione, T) di origine ovarica (insensibili ai test provocativi con ACTH e desametasone), gonadotropine elevate e ovaie multicistiche a preponderante biosintesi androgenica, come da deficit di conversione aromatasica P450 (gene CYP19), configurando un fenotipo adulto femminile (oggi classificato come DSD 46XX) già descritto in un altro caso, dallo stesso gruppo, tra il 1993 e il 1994, sempre a trasmissione autosomica recessiva [39, 40]. Sia nel caso maschile che nei due casi femminili, tutti portatori di una mutazione puntiforme in CYP19, la terapia sostitutiva con estrogeni equini coniugati (combinati con progesterone e iniziati in pubertà nella femmina, per mantenere la ciclicità ed evitare la crescita incontrollata della statura) migliorarono il profilo metabolico, favorirono la chiusura epifisaria e ridussero la multicistosi ovarica, indicando per la prima volta un ruolo morfogenetico degli estrogeni anche nel maschio, in particolare sul controllo della crescita ossea (Fig. 4n) e, complessivamente, sulla composizione corporea.

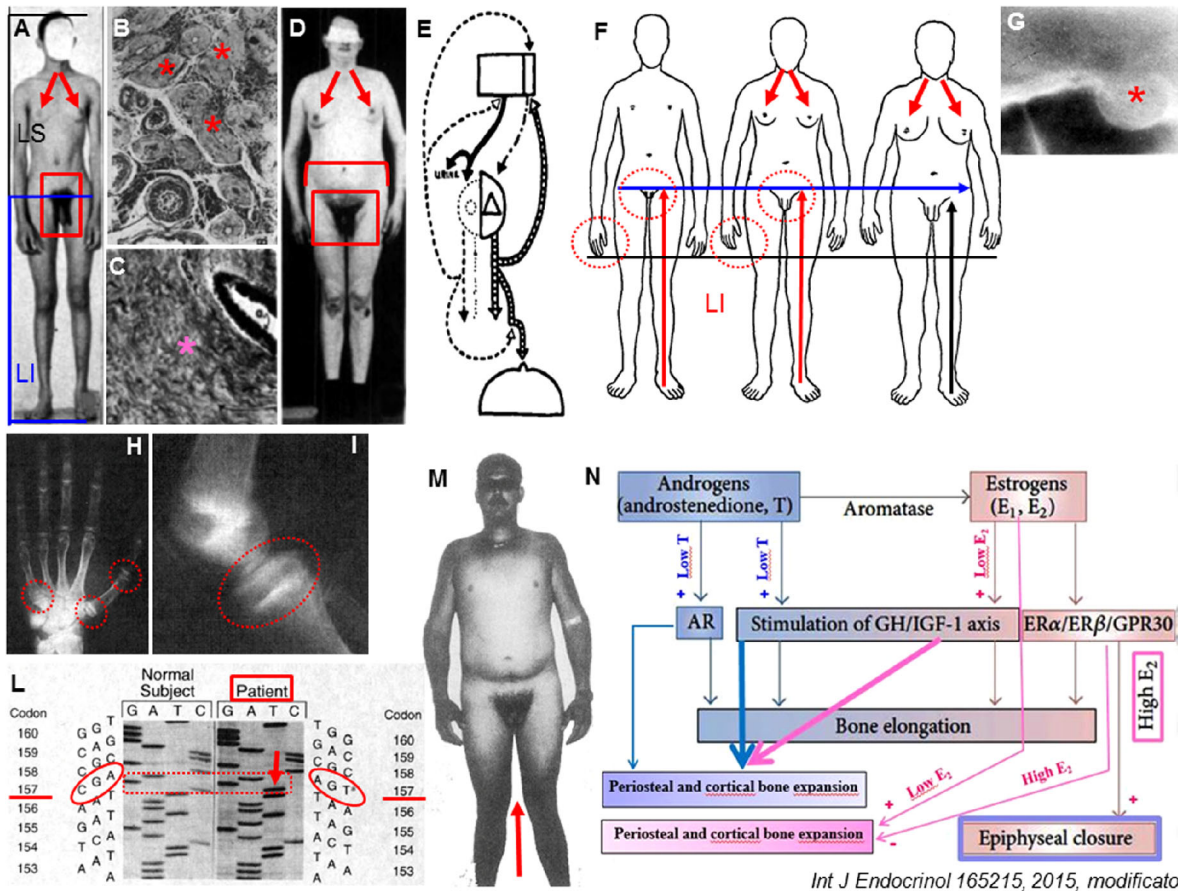


Fig. 4 a Fenotipo del primo paziente descritto affetto da sindrome di Klinefelter (SK, da [33], modificato). Si notino proporzioni eunucoide (AS-H = 9,5 cm, LS/LI < 0,9), ginecomastia (*freccie*), pene e annessi piliferi pubici nella norma ma testicoli non visibili nel sacco scrotale per le piccole dimensioni (*riquadro*). Il paziente mostrava (b) coartazione con ialinizzazione dei tubuli seminiferi testicolari (*asterischi rossi*) pur in presenza di cc interstiziali intertubulari e (c) iperplasia del connettivo periduttale mammario (*asterisco rosa*). Complessivamente, questo somatotipo ricalcava il longitipo di Viola (gli autori stessi usarono il termine *habitus* astenico) ma con ipoplasia gonadica. Fu osservato anche (d) un secondo fenotipo di statura media, privo di *habitus* eunucoide propriamente detto, con somatotipo simile all'eunucoidismo corpulento di Tandler, ginecomastia (*freccie*) e ipoplasia testicolare (*riquadro*), che oggi viene considerato tipico dell'adulto con SK. In entrambi i fenotipi mancava *genu valgum*; e schema originale che mostra l'ipotesi della perdita (*linea tratteggiata semplice*) del secondo ormone testicolare (inibina B), alla base dell'incremento di FSH, il feedback negativo del T (*linea spessa*) sull'LH ipofisario (*linea puntotrattaggio*), responsabile dei bassi 17KS (cui si riteneva contribuiva anche l'inibina) e il possibile effetto stimolatorio del T sul tessuto mammario, suggerito condurre a ginecomastia (non considerando, invece, l'iperestrisimo relativo da squilibrio T/E₂, oggi noto); f prima classificazione dei fenotipi nella SK (da [34], modificato): gli autori notarono che solo nei casi di ipoplasia testicolare (*cerchio rosso a sinistra e centro*) e allungamento elevato o intermedio di AS (*cerchio rosso sopra linea nera orizzontale*), LI (*freccia rossa in basso*) risultava così aumentata da configurare proporzioni corporee eunucoide anche in assenza di ginecomastia (*freccie rosse in alto*); g prima evidenza di ipertrofia adenoipofisaria (*asterisco*) nella SK dell'adulto (*Arch Inter Med* 139, 198, 1979); h, i presenza di cartilagini di coniugazione aperte (*cerchi*) nel metacarpo e nella tibia del primo soggetto descritto con resistenza agli estrogeni (da [37], modificato). Si notino metacarpali e falangi allungati, da mancato stimolo sullo spessore periostale e man-

cata inibizione del riassorbimento endostale; i sequenziamento dell'esone 2 del recettore per gli estrogeni che mostra nel codone (*cerchi che identificano la tripletta di basi*) 157 (*sottolineato*) la sostituzione di citosina per timina (*freccia*), con blocco della traduzione (c.d. codone di stop) del mRNA in proteina, conducente a un recettore inattivo. Questo soggetto aveva anche resistenza insulinica (*Acanthosis nigricans*) e intolleranza glucidica, attribuite all'azione del T, ma E₁ ed E₂ elevati da amplificazione aromatasica compensatoria, che impediva al T di inibire l'LH; m fenotipo del primo paziente maschio con deficit di aromatasi. Si notino proporzioni corporee eunucoide (AS/H = 1,03; AS-H = 6 cm; LS/LI = 0,84) e *genu valgum* (*freccia*), che supporta un ruolo degli estrogeni anche nella maturazione dei legamenti scheletrici nel maschio (da [38], modificato). Come nel caso da resistenza estrogenica, era presente iperinsulinemia, HbA1C = 7,4% e dislipidemia, migliorati dal trattamento con estrogeni coniugati per 3 mesi. Gli autori conclusero che gli estrogeni svolgevano un ruolo morfogenetico sullo scheletro analogo a quello che induce lo scatto puberale nella sindrome da resistenza androgenica completa (DSD 46XY), confermato dall'uso degli inibitori dell'aromatasi per controllare la crescita scheletrica nell'iperestrisimo delle femmine con sindrome di McCune-Albright e nei maschi con testotossicosi; n schema che riassume l'azione di T ed estrogeni sulla crescita ossea in relazione ai loro livelli circolanti. Nel 1997 Cesare Carani, allievo di Paolo Marrama e il suo gruppo, all'Università di Modena, descrissero un caso analogo (a 31 anni alta statura, sovrappeso, AS/H = 1,09; AS-H = 17 cm; LS/LI = 0,85) sottolineando come lo stimolo all'accrescimento scheletrico da deficit estrogenico fosse congruo a quanto si osserva nei deficit enzimatici di steroidi Δ5 (17αHoasi ± 17–20 liasi), dove compare alta statura e proporzioni somatiche eunucoide, rendendo efficace il trattamento con 50–25 μg E₂ transdermico/2 × settimana (*NEJM* 337, 91, 1997). Oggi gli inibitori dell'aromatasi sono allo studio in combinazione con il GH nei bambini con bassa statura idiopatica

Int J Endocrinol 165215, 2015, modificato

Conclusioni

I fenotipi clinici eunucoidei (che oggi si preferisce definire *ipogonadici*) rappresentano da 2500 anni esempi di “sindrome” nell’accezione ippocratica, primariamente nel maschio ma anche nella femmina. Non possono essere assimilati all’*habitus* eunucoide (propriamente un complesso sindromico) che, per definizione, considera solo statura, proporzioni scheletriche assili e appendicolari e distribuzione delle masse grassa e magra, incluso il peso corporeo. In particolare, l’evidenza storica mostra che la definizione corrente di *habitus* eunucoide è inapplicabile, in termini rigorosi, alla loro identificazione. Infatti, altre caratteristiche scheletriche, il deficit di caratteri sessuali primari e/o, paradossalmente, anche l’eccesso di alcuni secondari (nel maschio: genitali esterni, peli facciali, pubici, ascellari, laringe/cartilagine tiroide – voce, muscolatura scheletrica, adipe addominale e dorsale; nella femmina: mammella, genitali esterni, peli pubici e ascellari, dimensioni e forma del bacino, adipe gluteo-femorale e mammario), i livelli di ormoni dell’asse riproduttivo e/o il profilo metabolico permettono di configurare uno specifico fenotipo clinico eunucoide. Su questi presupposti sono state descritte, nel secolo scorso, alcune tra le principali sindromi di ipogonadismo ipo- e ipergonadotropo, che presentano notevole variabilità somatotipica e dimorfismo sessuale.

Ringraziamenti Si ringraziano Stefano Zucchini e Federico Baronio, U.O. di Pediatria Pession e Programma di Endocrinologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche IRCCS, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia per puntualizzazioni sulla classificazione dei disturbi dello sviluppo sessuale e l’interpretazione del fenotipo di Pende con ambiguità genitale. Parte di questi dati hanno costituito materiale didattico on-line per l’insegnamento di *Medicina Rigenerativa in Endocrinologia*, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche, Veterinarie e Farmaceutiche dell’Università di Parma, accessibile al portale dell’insegnamento sulla piattaforma Elly-UNIPR. Sono stati inoltre presentati nell’ambito del seminario monotematico *Antropometria Clinica della Composizione Corporea nell’Iponutrizione* in occasione del Webinar nazionale *Nutrizione, Composizione Corporea e Stili di vita* promosso dal Corso di Laurea in Scienze Motorie, Sportive e Benessere dell’Uomo dell’Università di Sassari, nel giugno 2021.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Parma within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse L’autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studio sugli animali L’autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article’s Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article’s Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Scandellari C (1981) La strategia della diagnosi Piccin, Padova, pp 13–17
- Grmek MD (1996) Il concetto di malattia. In: Grmek MD (ed) Storia del pensiero medico occidentale. Laterza, Bari, vol 1, pp 323–347 e vol 2, pp 259–289
- Trimarchi F (2015) Clinical endocrinology in the near future: a post-modern challenge. *J Endocrinol Invest* 38:95–99
- Double FJ (1811) *Semeiologie generale ou traites des signes et de leur valeur dans les maladies*, tome premier, Croullebois, Paris, pp 1–185
- Pain S (2004) Gentle giants. *New Sci* 184:40–43
- Biers TM, Merbs CF, Cordy-Collins A (2010) Did castration produce the tall stature and unusual pattern of skeletal development observed in the Moche giants of ancient Peru? In: Abstracts 18th European Meeting of the Paleopathology Association, Natural History Museum Vienna, Austria, August 23–26, 2010, *Paleopathology NewsLetters Suppl.*, pp 23–26
- Hansen M (2018) Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc* 77:32–41
- Belcastro MG, Todero A, Fornaciari G, Mariotti V (2011) Hyperostosis frontalis interna (HFI) and castration: the case of the famous singer Farinelli (1705–1782). *J Anat* 219:632–637
- Attanasio F, Granziera S, Giantin V, Manzato E (2013) Full penetrance of Morgagni-Stewart-Morel syndrome in a 75-year-old woman: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 98:453–457
- May H, Peled N, Dar G et al (2010) Hyperostosis frontalis interna and androgen suppression. *Anat Rec* 293:1333–1336
- Griffiths MA (1894) The conditions of the testes and prostate gland in the eunuchoid persons. *J Anat Physiol* 28(2):221–227
- Babinsky MJ (1900) Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Rev Neurol* 8:531–533
- Toni R (2011) La distrofia adiposo-genitale e le obesità ipotalamiche. *Endocrinologo* 12:203–205
- Tandler J, Gross S (1910) Einfluss der Kastration auf den Organismus. II. Die Skopzen. *Arch Entwickl Mech Org* 30:236–253; III. Die Eunuchoiden. *Arch Entwickl Mech Org* 29:290–324
- Cushing HW (1912) The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. JB Lippincot Company, Philadelphia
- Cushing HW (1911) Sexual infantilism with optic atrophy in cases of tumors affecting the hypophysis cerebri. *J Nerv Ment Dis* 33:704–716
- Pende N (1916) *Endocrinologia, patologia e clinica degli organi a secrezione interna*. Vallardi, Milano, pp 920–934
- Bauer J (1924) Individual constitution and endocrine glands. *Endocrinology* 8:297–322

19. Singh SK (2020) Male reproductive health – from hormones to gametes. Redefining eunuchoid body proportions in adults. *JESOCI 4*(Abstract Supplement):A924
20. Wagenseil F (1927) Beitrag zur Kenntnis der Kastrationsfolgen und des Eunuchoidismus beim Mann. *Z Morphol Anthropol* 26:264–301
21. Koch W (1921) Über die Russisch-Rumanische kastratensekte der Skopzen. *Veröffentlichungen Kreigs Konstitutionspathol* 7:1–39
22. Toni R (2014) Cellule da castrazione, castrati e gonadotropinoma. *Endocrinologo* 15:36–39
23. Spina A, Losa M, Mortini P (2019) Pituitary adenomas in elderly patients: clinical and surgical outcome analysis in a large series. *Endocrine* 65:637–645
24. Israel H (1970) Continuing growth of sella turcica with age. *Am J Roentgenol* 108:516–527
25. Rummo G, Ferranini A (1897) Geroderma genitodistrofico: nuova entità clinica. *Riforma Med* 13:340–343
26. Micheletto Dallago C, Dotta Abech D, Semmelmann Pereira-Lima JF et al (2008) Two cases of Kallmann syndrome associated with empty sella. *Pituitary* 11:109–112
27. Wagenseil F (1933) Chinesische Eunuchen (Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Kastrationsfolgen und derrassialen und körperbaulichen Bedeutung der anthropologischen Merkmale). *Z Morphol Anthropol* 32:415–468
28. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT et al (2015) European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 11:547–564
29. De Morsier GG (1927) Malade presentant un syndrome d'eunuchisme associé à de l'épilepsie. *Rev Med Suisse Rom* 47:511
30. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE (1944) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Mental Def* 48:203–236
31. Pasqualini RQ, Bur EG (1950) Síndrome hipoandrogenico con gametogenesis conservada: clasificación de la insuficiencia testicular. *Rev Assoc Med Argent* 64:6–10
32. McCullagh EP, Beck JC, Schaffenburg CA (1953) A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low or normal ICSH: "Fertile Eunuchs". *J Clin Endocrinol Metab* 13:489–509
33. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F (1942) Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2:615–627
34. Heller CG, Nelson WO (1945) Hyalinization of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig-cell function. Discussion of relationship to eunuchoidism, gynecomastia, elevated gonadotrophins, depressed 17-ketosteroids and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 5:1–12
35. Burt AS, Reiner L, Cohen RB et al (1954) Klinefelter's syndrome: report of an autopsy, with particular reference to the histology and histochemistry of the endocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab* 14:719–728
36. Jacobs PA, Strong JA (1959) A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183:302–303
37. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 331:1056–1061
38. Morishima A, Grumbach MM, Simpston ER et al (1995) Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3689–3698
39. Ito Y, Fisher CR, Conte FA et al (1993) Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1163–1167
40. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y et al (1994) A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 78:1287–1292