

## Cellule da castrazione, castrati e gonadotropinoma

Roberto Toni

Publicato online: 14 marzo 2014  
© Springer International Publishing AG 2014

Si deve al patologo chirurgo e oncologo Gaetano Fichera, direttore, dal 1928, dell'Istituto Nazionale Vittorio Emanuele III per lo Studio e la Cura del Cancro (fondato da L. Mangiagalli, oggi IRCCS-INT di Milano), avere per primo riportato, nel 1905 [1] che l'orchiectomia nel pollo e nei bovini induceva ipertrofia adenoipofisaria e iperplasia di cellule "eosinofile" (Fig. 1a), dato compatibile con l'evidenza attuale che, in queste specie, l'orchiectomia stimola il comparto somatomammotropo [2, 3]. Tuttavia, tre anni più tardi, il giapponese Jutaka Kon, studiando presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Monaco il caso autoptico di un uomo (32 anni) che aveva subito, 3 anni prima, un'orchiectomia bilaterale per tubercolosi testicolare, documentò iperplasia e ipertrofia di cellule cromofobe alla colorazione con ematossilina/eosina (H/E) [4] (Fig. 1b), che oggi sappiamo corrispondere a gonadotropi con ridotta affinità tintoriale [5]. L'iperplasia ipofisaria fu confermata, nel 1910 a Vienna, dagli anatomici Julius Tandler e Siegfried Groz, che osservarono allargamento della sella turcica in un giovane di 20 anni, appartenente alla setta religiosa russa, cristiana ortodossa, degli Scopzi, praticanti la castrazione rituale in giovane età [6] (Fig. 1c–e). Nel 1912, poi,

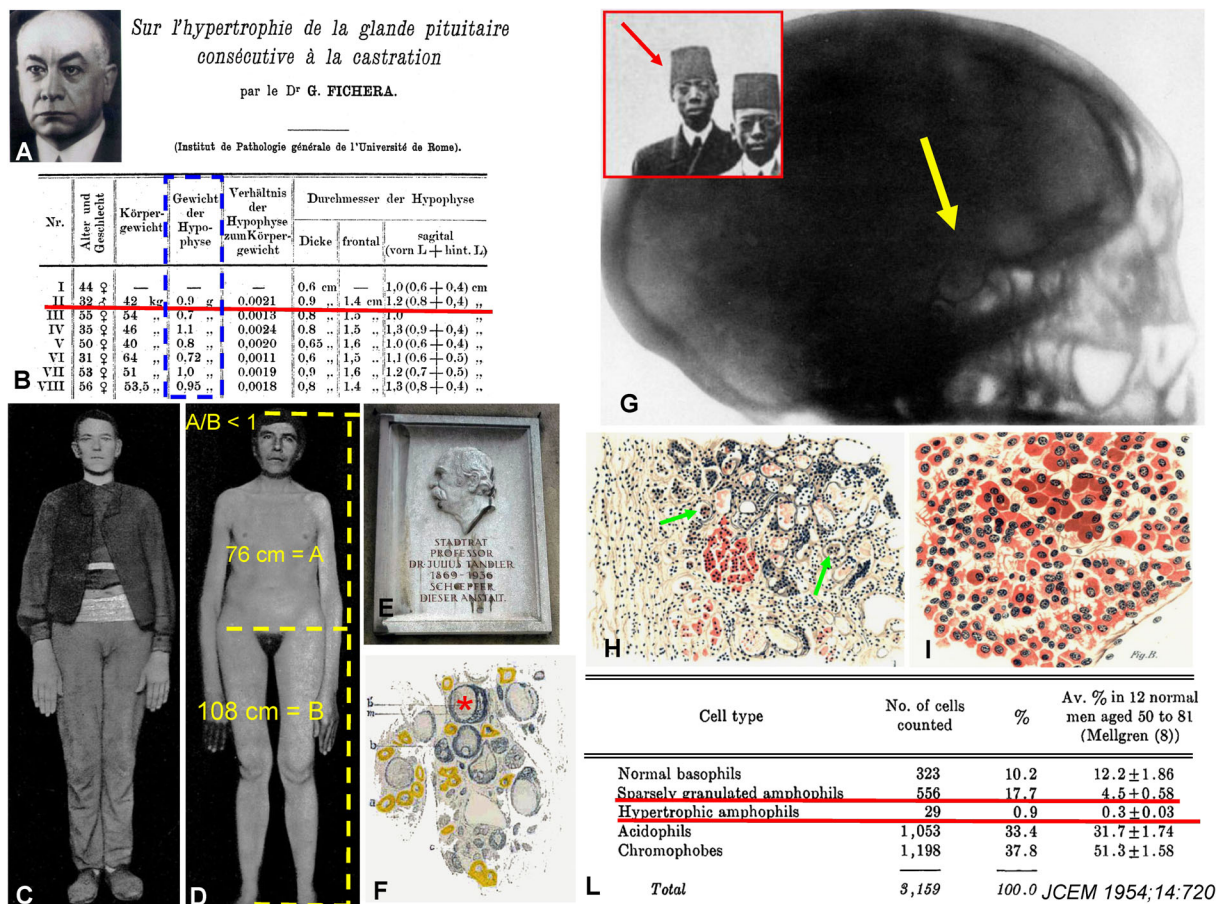
il gruppo del patologo ungherese Arthur Biedel (che diede il nome alla sindrome neuroendocrina, autosomica recessiva di Bardet-Biedel e fondò, nel 1928, la rivista *Endokrinologie*, oggi *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*) descrisse, nell'adenoipofisi del ratto maschio castrato, cellule pallide, ampie, a granuli fini, ricche in vacuoli (reticolo endoplasmico rugoso dilatato), alle quali fu dato il nome di "cellule da castrazione" [7], termine ancora oggi in uso. Infine, nel 1917, fu chiaro che le "cellule da castrazione" nel ratto erano basofili a bassa affinità tintoriale (Fig. 1f). A conferma di ciò (e dell'originale dato di Kon), nel 1927 l'anatomico dell'Università di Friburgo F. Wagenseil, descrivendo l'ipofisi ipertrofica di uno dei 13 casi (caso n. 3) di eunuchi, facenti parte dei funzionari impiegati presso il palazzo del sultano ottomano di Costantinopoli, da lui studiati come medico militare, alla fine del 1918, presso l'Ospedale della Croce Rossa tedesca a Istanbul, osservò che oltre il 50% delle cellule adenoipofisarie erano di tipo cromofobo (Fig. 1g). Nella donna annessiectomizzata, invece, già Kon nel 1905 e, nel 1914 il patologo tedesco R. Rossle (con il quale Kon collaborava) riportarono, in numerosi casi autoptici, incremento dell'eosinofilia adenoipofisaria e nidi di "acidofili immaturi", con scomparsa di elementi basofili (Fig. 1h, i). Una risposta adenoipofisaria alla castrazione di tipo analogo fu, poi, descritta nel 1954 nel caso autoptico di un soggetto di 67 anni affetto da sindrome di Klinefelter con ipogonadismo ipergonadotropo [8], che presentava riduzione delle cellule basofile e cromofobe e incremento di cellule chiare, debolmente basofile ed eosinofile, dette "amfofile" (Fig. 1l), assimilabili agli acidofili immaturi della donna annessiectomizzata e corrispondenti alle cellule da castrazione del ratto gonadectomizzato. In questo soggetto fu osservata anche iperostosi frontale interna (IFI; sindrome di Morgagni), condizione post-menopausale ritenuta da iperstimolo estrogenico pre-

---

R. Toni (✉)  
Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it)

R. Toni  
e-mail: [roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it)

R. Toni  
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center—Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA  
e-mail: [roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)

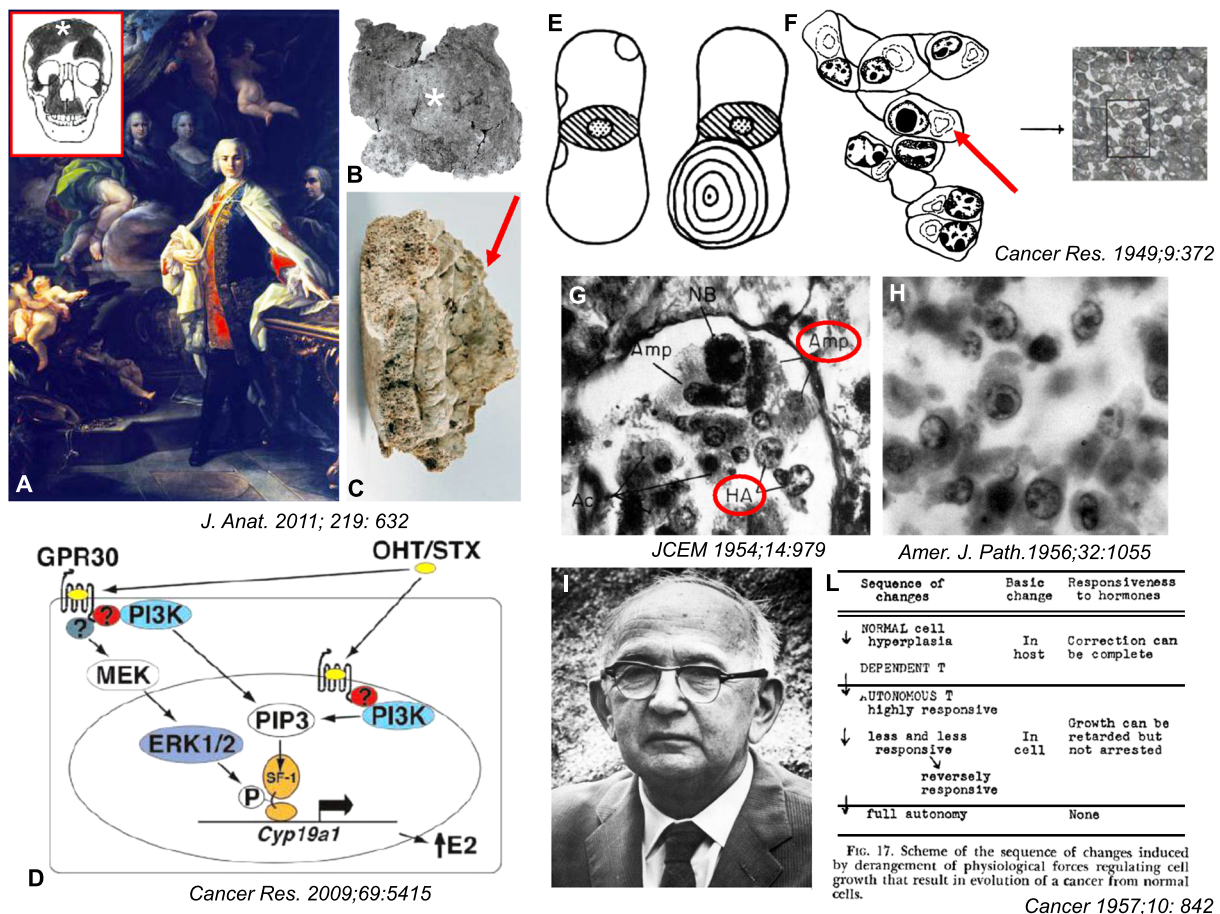


**Fig. 1** (a) Gaetano Fichera e frontespizio dell'articolo del 1905. Fichera somministrò a 3 capponi anche estratto di testicolo di gallo e osservò che il quadro citologico adenoipofisario rientrava nella norma. Ipotizzò, inoltre, un ruolo stimolatorio sulla crescita ossea della secrezione anteroipofisaria privata del controllo gonadico (che oggi sappiamo dovuta al GH); (b) tabella dal lavoro di Kon del 1905. In rosso il caso n. 2, con iperplasia cromofoba. In questo, come in tutti gli altri di donne annessiectomizzate, il peso della ghiandola (*rettangolo blu*) era aumentato del 15–30% rispetto alla norma, indicando ipertrofia; (c) Iwan Mill, 20 anni, setta russa degli Scopzi, evirato a 10 anni (dal lavoro di Tandler del 1910). L'Rx del cranio mostrò allargamento della sella turcica; (d) Iwan Gregor, 24 anni, stessa setta, evirato a 5 anni. Si notino le proporzioni appendicolari, alterate per crescita continua della cartilagine di coniugazione delle ossa lunghe, da stimolo somatomedinetico svincolato dal controllo androgenico (eunuoidismo scheletrico). È

presente valgismo, segno di immaturità articolare, già notato nel 1900 da Babinsky nel suo caso di distrofia adiposo-genitale; (e) bassorilievo commemorativo dell'anatomico Julius Tandler, a Vienna; (f) adenoipofisi di ratto castrato (Addison WJ, J Comp Neurol 1917;28:441). Spiccano i basofili (*in blu*) vacuolati a granulazioni fini (asterisco, colorazione tricromica di Mallory  $\times 600$ ); (g) Rx cranico di Billa Hairulla, sudanese, 40 anni (*freccia rossa nell'inserito*), evirato a 12 anni, caso n. 2 da Wagenseil (Zeit Morphol Anthropol 1927;26:264). Si noti allargamento della sella turcica (*freccia*); (h) "acidofili immaturi" (*freccie*), debolmente blu e rosa alla colorazione H/E ( $\times 110$ ), circondati da (i) numerosi eosinofili (cellule rosse,  $\times 465$ ), da Rossle (Virchow Arch Pathol Anat 1914;216:248), in due donne annessiectomizzate da tempo; (l) tabella del primo caso di sindrome di Klinefelter studiato a livello ipofisario: notare l'incremento, rispetto alla norma, di amfofili (*linee rosse*), corrispondenti agli acidofili immaturi o cellule da castrazione

climaterico sugli osteoblasti diploici e del tavolato cranico interno che, nel maschio ipogonadico, dipenderebbe da iperestrismo relativo per aromatizzazione extragonadica. Effettivamente, anche il famoso cantante castrato del '700 Carlo Boschi, detto Farinelli, presentava IFI (Fig. 2a–c), rendendo plausibile un ruolo patogenetico degli estrogeni nell'iperplasia gonadotropa del maschio ipogonadico. Tale possibilità è oggi avvalorata dall'evidenza che, negli adenomi gonadotropi (gonadotropinomi) di ratto e uomo, vi è sovraespressione del gene citoproliferativo Cyp11a1, bersaglio del fattore SF-1 [9], attivabile dagli estrogeni (Fig. 2d). La prima

associazione tra ipogonadismo primitivo e adenoma ipofisario, invece, è rintracciabile nella celebre monografia del 1912 di Harvey W. Cushing sui disordini dell'ipofisi [10], nella quale vengono descritte due donne annessiectomizzate, una all'età di 20 anni, che dopo ulteriori 20 presentava un macroadenoma ipofisario e l'altra nella quale l'ovariectomia aveva indotto, in pochi anni, sintomi da espansione sellare. Nel 1949, poi, furono ottenuti nel topo maschio castrato i primi "adenomi basofili" (in realtà noduli iperplastici) (Fig. 2e, f) e nel 1956 [11] fu riportata la prima descrizione anatomo-patologica di macroadenomi ipofisari cromofobi a



**Fig. 2** (a) Ritratto del cantante castrato Farinelli (1750), con schema delle ossa del cranio (*in scuro nell'inserito, asterisco sul frontale*) ritrovate, nel 2006, alla riesumazione dal cimitero della Certosa di Bologna; (b) superficie escorica (*asterisco*) e (c) superficie endocranica del suo osso frontale, con proliferazione diploico/periostale (*freccia*) nodulare (IFI tipo D); negli anni '20 del Novecento, Nicola Pende raccontò l'iperostosi con la presenza di dismetabolismo; (d) schema dell'azione citoproliferativa degli analoghi degli estrogeni (OHT/STX) attraverso SF-1; (e) micro- e macro-noduli basofili nel topo castrato; (f) si noti che le cellule adenomatoze contenevano una struttura anulare (*frec-*

*cia*), dovuta a ripiegamento ed espansione dell'apparato di Golgi, similmente a quanto osservabile (*segno del trifoglio*) nei cromofobi di alcuni gonadotropinomi umani; (g) morfologia degli amfofili (*cerchio rosso*) nell'adenoipofisi umana normale, riconoscibili per la bassa affinità al colorante di Schiff, dal nome del chimico tedesco Ugo Schiff; (h) analoga morfologia cellulare in un macroadenoma cromofobo a cellule "amfofile" (maschio, 51 anni, con atrofia testicolare unilaterale da orchite virale, FSH nei limiti, cefalea e ginecomastia, suggestive per iperestrismo relativo); (i) foto di Jacob Furth; (l) suo schema patogenetico per la progressione da iperplasia ad adenoma nei tumori ipofisari da feedback

cellule "amfofile", in 6 casi (3 uomini e 3 donne) tutti preceduti da ipogonadismo (Fig. 2g, h). Oggi sappiamo che i gonadotropinomi sono macroadenomi cromofobi, producono sintomi espansivi (diplopia, cefalea), secernono frequentemente FSH intatto (meno LH, spesso a bassa bioattività, da cui ridotto testosterone e perdita di libido nel maschio) o loro subunità (specie  $\alpha$ ), rispondono in modo paradossale al TRH (circa 30–50% dei casi) e larga parte di essi non è secernente (c.d. "non funzionanti", 30% di tutti gli adenomi ipofisari), ma per questo istotipo l'origine gonadotropa è ancora discussa [12]. Infine, è opinione corrente che i gonadotropinomi umani non siano classici tumori da *feedback*, basati sulla sequenza iperplasia-adenoma proposta negli anni '50 del XX secolo dal patologo americano Jacob Furth

(Fig. 2i, l), ma anche tale prospettiva è in fase di rivisitazione [13, 14].

**Conflitto di interessi** L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interessi.

**Consenso informato** Tutte le procedure sono state eseguite in accordo con gli standard etici della commissione responsabile sulla sperimentazione umana (istituzionale e nazionale) e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, aggiornata nel 2005. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti che sono stati inclusi nello studio. Un consenso informato addizionale è stato richiesto a tutti i pazienti per i quali questo articolo include informazioni identificative.

**Studi sugli animali** L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.



## Bibliografia

1. Fichera G (1905) Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. *Arch Ital Biol* XLIII:405–426
2. Fennel MJ, Johnson AL, Scanes CG (1990) Influence of androgens on plasma concentrations of growth hormone in growing castrated and intact chickens. *Gen Comp Endocrinol* 77:466–475
3. Kineman RD, Faught WJ, Stephen Frawley L (1991) Mammosomatotropes are abundant in bovine pituitaries: influence of gonadal status. *Endocrinology* 128:2229–2233
4. Kon J (1908) Hypophystudien. II. Ueber das Verhalten der Hypophyse nach Kastration. *Ziegler's Beitrage Pathol Anat Allgem Path Bd* 44:266–271
5. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW (1999) Pituitary hyperplasia. *Pituitary* 1:169–180
6. Tandler J, Grosz S (1910) Über den Einfluss der Kastration auf den Organismus. II. Die Skopzen. *Arch Entwickl Mech Org* 30:236–253
7. Biedel A (1912) *Innere sekretion*, vol 2. Springer, Berlin, p 107
8. Burt AS, Reiner L, Cohen RB, Sniffer RC (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
9. Lee M, Marinoni I, Irmeler M, Psaras T, Honegger JB, Beschorner R, Anastasov N, Beckers J, Theodoropoulou M, Roncaroli F, Pellegata NS (2013) Transcriptome analysis of MENX-associated rat pituitary adenomas identifies novel molecular mechanisms involved in the pathogenesis of human pituitary gonadotroph adenomas. *Acta Neuropathol* 126:137–150
10. Toni R (2011) Harvey William Cushing e l'adenoma basofilo dell'ipofisi. *L'Endocrinologo* 12:90–92
11. Russfield AB, Reiner L, Klaus H (1956) The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. *Am J Pathol* 32:1055–1075
12. de Oliveira Machado AL, Adams EF, Schott W, Nomikos P, Fahlbusch R, Buchfelder M (2005) Analysis of secretory, immunostaining and clinical characteristics of human “functionless” pituitary adenomas: transdifferentiation or gonadotropinomas? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:344–349
13. Kastelan D, Korsic M (2007) High prevalence rate of pituitary incidentaloma: is it associated with the age-related decline of the sex hormones levels? *Med Hypotheses* 69:307–309
14. Mete O, Asa SL (2013) Precursor lesions of endocrine system neoplasms. *Pathology* 45:316–330