

Uno Sguardo alla Storia

Il mito delle amazzoni e la sindrome di Stein-Leventhal

Roberto Toni¹, Alexander E. Ermolenko²

¹Centro Interdipartimentale di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA
²Institute of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Obesità centripeta, ipo-oligomenorrea e sterilità furono per la prima volta descritte nel V secolo A.C. da Ippocrate nelle donne della popolazione caucasica degli Sciti (Figura 1A), un gruppo etnico situato a nord del Mar Caspio (Kazakistan e/o Ucraina). Nel medesimo periodo Erodoto, come Ippocrate, aveva parlato di "donne combattenti" tra gli Sciti (Storie, libro IV, logos Scitico), le Amazzoni (dal greco antico α-μαστος = senza seno), dotate di comportamenti aggressivi e maschili, originarie di un'area a ovest del Mar Caspio (Figura 1B). Donne guerriere negli antichi popoli eurasiatici (Sauromati, Sarmati) sono identificabili a partire dal VII secolo A.C., forse prodotto di una società matriarcale e sciamanica (1); tuttavia, è oggi noto che in alcune popolazioni dell'area dove Erodoto collocò le Amazzoni (Figura 1C) è presente deriva genetica del cromosoma Y, cioè sua minima probabilità di variazione da fattori esterni, conseguente ad endogamia patrilocale per matrimoni esclusivamente intratribali. Poiché matrimoni esclusivamente intratribali sarebbero stati tipici delle Amazzoni (Strabone, Geografia, I sec A.C.), è plausibile ritenere che le "donne guerriere" comprendessero un genotipo le cui caratteristiche bellicose dipendevano

primariamente da caratteri di origine paterna. Tra questi è oggi noto che la resistenza insulinica ha elevata penetranza (2), specie nelle etnie asiatiche come erano gli Sciti. In presenza di resistenza insulinica si sarebbero

17. In Europa ...v'è un popolo degli Sciti...Sauromati è il loro nome. Le donne cavalcano...e combattono contro i nemici. Non hanno la mammella destra...Quando sono bambine, le madri infatti arroventano un bronzo...e lo applicano alla mammella destra e la cauterizzano...

18 – 19. Mangiano carne bollita e bevono latte di cavalla...anche d'aspetto gli Sciti sono uguali l'un l'altro, perchè mangiano sempre lo stesso cibo...bevono acqua proveniente dalla neve e dai ghiacci...

21. Queste sono le ragioni della sterilità: per le donne ... la pinguedine e l'umidità delle carni ... le mestruazioni non sopravvivono regolarmente, ma scarse e a lunghi intervalli...esse sono indolenti e pingui...Per l'insieme di queste cause non è fecondo il popolo Scita. E grande prova ne danno le schiave: appena esse si accostano ad un uomo, subito sono gravide...grazie all'asciuttezza della carne. (Le Arie, Le Acque, I Luoghi) **A**

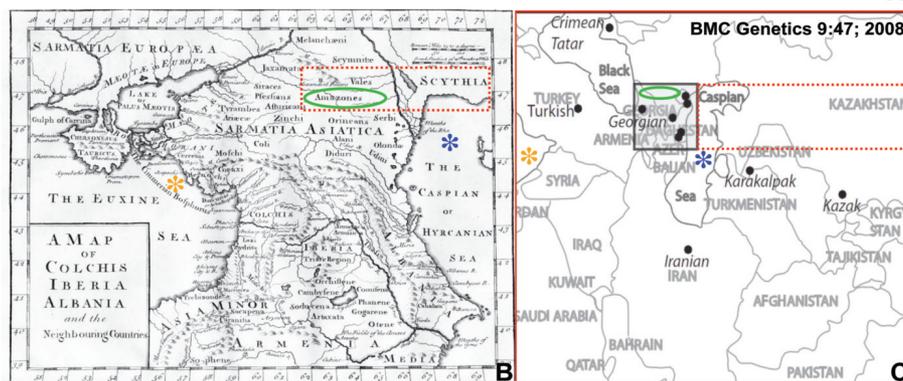


Figura 1 - A) Frammenti ippocratici descrittivi delle Amazzoni e degli Sciti. Si noti la possibile carenza iodica nella dieta degli Sciti, dovuta all'uso di acqua da neve e ghiaccio, che Ippocrate riteneva causa di broncocele (gozzo ipotiroidico), in grado di indurre pubertà precoce e cisti ovariche (sindrome di Van Wick-Grumbach). B) Mappa inglese del XVIII secolo secondo la tradizione greca classica, recante la posizione delle Amazzoni (anello verde) che, in C) corrisponde a un'area caucasica a nord dell'odierno Daghestan russo. Il riquadro nero evidenzia le zone con deriva genetica Y, che includono il Daghestan e l'area di pertinenza delle Amazzoni secondo Erodoto. Si noti la corrispondenza dell'antica Scizia con il Kazakistan (riquadro rosso). Asterisco arancione = mare Mediterraneo, asterisco blu = mar Caspio.

Uno Sguardo alla Storia

potute affermare più facilmente nel sesso femminile mutazioni della funzione androgenica (legate al cromosoma X), anche queste ad elevata penetranza nelle popolazioni asiatiche, in grado sia di amplificare l'aggressività che indurre un fenotipo "indolente e infertile" (adiposità androide, alterata ciclicità) come quello osservato da Ippocrate tra le donne Scite, oggi considerato un adattamento per sopravvivere in condizioni di restrizione nutrizionale (3), comune tra i popoli nomadi della steppa, ad esclusiva dieta di carne e latte. Un fenotipo femminile analogo fu nuovamente descritto solo 2100 anni più tardi, nel 1721, da Antonio Vallisneri, allievo di Marcello Malpighi a Bologna e di Pompeo Sacco a Parma, dai quali apprese l'interesse per la dissezione cadaverica e la medicina osservativa, di cui farà icona nella sua successiva attività di accademico clinico presso l'Università di Padova. Su queste basi metodologiche Vallisneri riportò, nella *Istoria della Generazione*, il caso autoptico di una giovane affetta da obesità, sterilità e ovaie policistiche (Figura 2). All'occhio biomedico moderno è di particolare suggestione la sua ipotesi che, in questi casi, la rigidità dello stroma ovarico impedisse la rottura dei follicoli vescicolosi, che divenivano così cistici, bloccando l'ovulazione e inducendo sterilità: "... la corteccia dell'uovo, benché dall'aumento dei sughi gonfia, non possa sempre avere tanta forza sfiancante, quanto basti, per dilatare o rompere quelle forti tessute fibre...e luogo sufficiente per un competente sviluppo; laonde crescendo i fluidi, e non cedendo i solidi, è forza che affogata resti...Quindi è che si trovano spesse fiate nelle sterili le ovaie con gonfietti, e risalti, di materia corrotta pieni ..." (III, Cap.I, 34, 350). Effettivamente, recenti osservazioni suggeriscono che, nel caso dell'ovaio

policistico, la rigidità dello stroma corticale "imprigionerebbe" i follicoli primari, impedendo la progressione maturativa e la disponibilità di buoni fecondabili, forse per mutazione di proteine dell'interstizio, le fibrilline (autosoma 19p13). Vallisneri riferì anche della tradizione clinica (di stampo ippocratico) secondo cui la virilizzazione della voce, del comportamento, della costituzione corporea e della quantità di peli nelle donne (irsutismo) era segno premonitore di sterilità, anche se lui ne dubitava, avendo osservato fertilità in casi simili (III, Cap I, 27, 347). Irsutismo/virilizzazione, obesità e disturbi del ciclo (amenorrea secondaria) saranno nuovamente messi in relazione con sterilità e ovaio policistico solo 200 anni più tardi, nel 1935, in 7 pazienti descritte nell'arco di 5

anni da Irving Feiler Stein, ginecologo al Michael Reese Hospital e professore associato di ostetricia e ginecologia della Northwestern University di Chicago e dal suo collega Michael Leo Leventhal (Figura 3A). Utilizzando la pneumoradiografia pelvica essi osservarono ovaie simmetricamente ingrossate (con utero variabilmente normo/ipoplastico) (Figura 3B-L), a superficie "globulare" (Figura 3M), costituite da cisti follicolari, iperplasia tecale e assenza di corpi lutei (Figura 3N-P) (4). Ipotizzarono un disturbo anteroipofisario primitivo, basandosi sul fatto che sia l'estratto gonadotropo che quello di urina gravidica umana, l'ebina o antuitrina-S (Wallen-Lawrence e Van Dyke, 1931), corrispondente alla gonadotropina corionica (ad azione LH-simile), inducevano ovaie



Figura 2 - A) Ritratto di Antonio Vallisneri (1733) e frontespizio della *Istoria della Generazione* (1721). B) Capitolo V: descrizione *post-mortem* di ovaie bilateralmente aumentate di volume, a superficie liscia di colore bianco lucente (fibrosi e ialinosi dell'albuginea), contenenti vesciche subcapsulari (cisti intracorticali) a contenuto giallobruno (siero-ematico) e parete ispessita (iperplasia della teca interna e della granulosa), fibre e vasi vuoti (iperplasia stromale), quadro compatibile con policistosi ovarica.

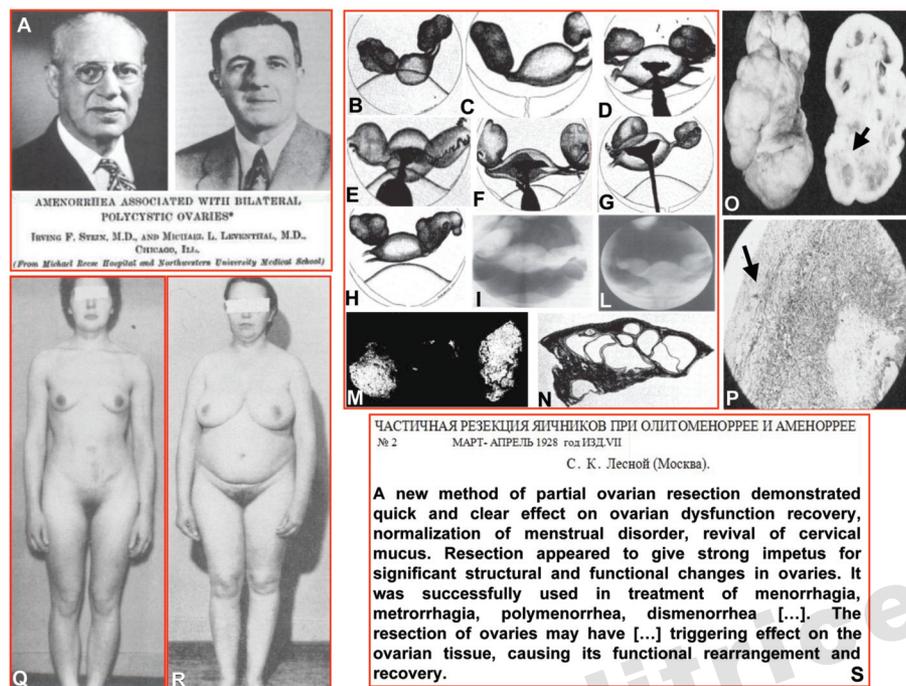


Figura 3 - A) Fotografie di Stein (a sn) e Leventhal (a dx) con il frontespizio dell'articolo originale. B-H) Disegni delle pneumoradiografie ovariche dei 7 casi del 1935 (B,E,G = obesità; C,D,F,H = iperandrogenismo). Si notino la bilateralità delle lesioni e le dimensioni ovariche rispetto all'utero. I-L) Pneumoradiografie di ovaio policistico (Stein, NEJM 259, 420, 1958). La radioopacità dipende dall'instillazione di mezzo di contrasto iodato (lipiodol) in utero e tube. M) Visione laparotomica di ovaie policistiche (Stein, Clin Obstet Gynecol 2, 207, 1959). N) Sezione istologica del caso C del 1935. O) Ovaio policistico con P) iperplasia tecale (freccia) in Q) fenotipo iperandrogenico. Si noti ipertricosi su linea alba e arti. R) Fenotipo obeso; si noti l'assenza di ipertricosi (Yoneda, Canad MAJ, 82, 1117, 1960). S) Frontespizio dell'articolo originale di Lesnoy (*Chastichnaja rezekcija jaichnikov pri olygomenorree i amenorree*, Akusherstvo i Ginekologija, 2: 184-191, 1928) e traduzione di parte della Discussione.

policistiche (Mandelstam e Tschai-kosky, 1932; Geist 1933). Similmente a Vallisneri proposero che l'irrigidimento della corticale ovarica era causa di sterilità, ma non riuscirono a spiegare perché nelle donne cui era stata prelevata una porzione bioptica cuneiforme di ghiandola (c.d. *wedge resection*, proposta già nel 1913 dall'americano GW. Kosmak e dal francese C. Walther per trattare l'ovaio "sclerocistico") tornassero ciclicità e concepimento (Figura 3Q-R). Oggi sappiamo che l'intervento riduce androgeni, inibina, AMH e aumenta GnSAF ovarici, cui segue adeguato *feed-back* ipofisario e appropriata

secrezione gonadotropinica. La "conizzazione" ovarica restò in voga sino alla metà degli anni '60 del XX secolo, poi superata dall'induzione di fertilità e, oggi, dai farmaci regolatori del dismetabolismo (resistenza insulinica), associati allo stile di vita; di recente questa procedura ha vissuto un "ritorno" in veste di lesioni ovariche selettive (c.d. perforazione ovarica laser o diatermica). Nel 1945 Stein conìò l'eponimo "sindrome di Stein-Leventhal" (5). Sebbene si debba a Stein e Leventhal l'aver inquadrato in un complesso sindromico sterilità, disturbi del ciclo, fenotipo iperandrogenico e/o disme-

tabolico e ovaio policistico, c.d. "sindrome dell'ovaio policistico" (termine oggi in fase di revisione), è interessante ricordare che 7 anni prima, nel 1928, il ginecologo russo S.K. Lesnoy aveva riportato l'associazione tra disturbi del ciclo e ovaio policistico, senza riconoscerne la connessione funzionale. Tuttavia, Lesnoy ripristinò la ciclicità in questi casi mediante resezione ghiandolare parziale e, quindi, si deve a lui la prima evidenza di risoluzione chirurgica della policistosi ovarica. Inoltre, suggerì che l'intervento induceva un riarrangiamento funzionale del tessuto ovarico, come effettivamente avviene, ma il suo brillante contributo rimase dimenticato in Occidente e l'oblio perdura ancora oggi (Figura 2S).

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano i Proff. Alessandro Porro, Università di Brescia e Ronald M. Lechan, TUSM, Boston, USA, e la Sig.ra Tatiana Ivanova, TMC, Boston, USA, per i contributi all'inquadramento storico e la traduzione dei documenti russi menzionati nel presente articolo.

Bibliografia

1. Davis-Kimball J 1997 Warrior women in Eurasia. *Archaeology* 50:44-48.
2. Baillargeon JP, Carpentier AC 2007 Brothers of women with polycystic ovary syndrome are characterised by impaired glucose tolerance, reduced insulin sensitivity and related metabolic defects. *Diabetologia* 50:2424-2432.
3. Xita N, Tsatsoulis A 2006 Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical and genetic association studies. *JCEM* 91:1660-1666.
4. Stein IF, Leventhal ML 1935 Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-191.
5. Stein IF 1945 Bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 50:385-396.