QUIZ 159

Viene prima l'uovo o la gallina?

Maschio caucasico di 57 anni giunge a visita per valutazione di un quadro di obesità morbigena. Riferisce sviluppo puberale regolare, con progressivo incremento ponderale a partire dall'adolescenza; pregressa sindrome depressiva in attuale buon compenso; gonartrosi bilaterale; non alterazioni della sfera sessuale; non disturbi visivi; alvo e diuresi nella norma; non allergie note; fuma 8-10 sigarette/die; nessuna terapia in atto.

All'esame obiettivo:
peso 152 Kg, altezza 181 cm, BMI: 46.4 kg/m2, PA 145/85 mmHg, FC 72 bpm, pseudoginecomastia, volume testicolare circa 15 ml bilateralmente.

Porta in visione valutazione ematochimica: emocromo nella norma (eccetto Hb 12.5 g/dl, ematocrito 39.8%), glicemia 103 mg/dl (normale dopo 120 minuti dal carico orale di glucosio), HbA1c 32 mmol/mol, colesterolo totale 265 mg/dl, colesterolo HDL 43 mg/dl, colesterolo LDL 166 mg/dl, trigliceridi 279 mg/dl, PSA 0.86 ng/ml, testosterone totale 2.2 ng/ml (2.7-10.9), SHBG 34 nmol/l (10-57), testosterone libero calcolato 144 pmol/l (>225), FSH 5.5 mU/ml (0.7-11.0), LH 3.1 mU/ml (0.8-8.0), PRL 25 ng/ml (2-13), ACTH 12 pg/ml (5-52), cortisolo 165 ng/ml (67-226), GH 0.01 ng/ml (0.004-1.4), IGF-1 117 ng/ml (36-200), TSH 0.91 µU/ml (0.4-4.0), FT3 3.09 pg/ml (2.5-4.5), FT4 7.0 pg/ml (5.8-16.4), ATG <20 U/ml (<45), ATPO <10 U/ml (<35).

Sulla base dei dati anamnestici, clinici e laboratoristici, quale ipotesi diagnostica risulta più probabile per il nostro paziente?

1. *Ipogonadismo idiopatico ad esordio tardivo*
2. *Ipogonadismo funzionale di origine ipotalamo-ipofisaria secondario a condizioni predisponenti/determinanti*
3. *Ipogonadismo secondario a patologia organica ipotalamo-ipofisaria*
4. *Ipogonadismo funzionale di origine ipofisaria secondario ad iperprolattinemia*

La Risposta corretta è la n°2

Ipogonadismo funzionale di origine ipotalamo-ipofisaria secondario a condizioni predisponenti/determinanti

Perché:

La sindrome metabolica rappresenta una condizione clinica caratterizzata dalla contemporanea presenza di multipli fattori di rischio cardio-metabolici. Negli anni sono stati proposti molti criteri diagnostici da diverse Società. Secondo la IDF, ad esempio, l'obesità centrale rappresenta il criterio necessario per definire un quadro di sindrome metabolica, da associare alla presenza di almeno altri 2 criteri su 4 tra trigliceridi ≥ 150 mg/ dl, colesterolo HDL < 40 mg/dl nel maschio e <50 mg/dl nella femmina (o terapia ipolipemizzante in atto), ipertensione arteriosa (pressione sistolica ≥ 130 o diastolica ≥ 85 mmHg, o terapia anti-ipertensiva in atto), glicemia basale ≥ 100 mg/dl (o diagnosi nota di diabete o terapia anti-diabetica in atto).
L'obesità e, in parallelo, la sindrome metabolica, rappresentano la causa più comune di ipogonadismo ipogonadotropo ipotalamo-ipofisario funzionale. E' stato osservato come all'aumentare dei livelli di BMI si assista ad un proporzionale incremento della prevalenza di

ipogonadismo secondario. In presenza di sindrome metabolica la prevalenza di ipogonadismo biochimico risulta triplicata ed, al contempo, i livelli di testosterone si riducono all'aumentare del numero di fattori di rischio per sindrome metabolica presenti nel singolo individuo.

Secondo quanto finora detto, quindi, il nostro paziente è affetto da sindrome metabolica, soddisfacendo tutti i criteri previsti dall'IDF per tale diagnosi, che risulta quindi essere con elevata probabilità il fattore eziologico dello stato di ipogonadismo rilevato.

Perché la risposta 1 è errata: si definisce ipogonadismo a insorgenza tardiva idiopatico l'ipogonadismo che si osserva nel paziente in buona o apparente buona salute, quando non si riesce a determinarne la causa. Il quadro è frequentemente associato all'invecchiamento e caratterizzato da una riduzione dei livelli ematici di androgeni, con o senza riduzione della sensibilità recettoriale, con implicazioni a livello di vari organi ed apparati, compresa la disfunzione sessuale (calo della libido, disfunzione erettile e riduzione delle erezioni spontanee). Con tale definizione, l'ipogonadismo ad insorgenza tardiva idiopatico necessita la contemporanea presenza di una sindrome clinica e di una biochimica (con soglie di testosterone totale e libero variabili per le diverse Società), indissociabili per porre la diagnosi, non riferibile a quelle già comprese nell'ipogonadismo primario e secondario, di cui esprime connotazioni in parte dell'uno ed in parte dell'altro.

Nel caso del nostro paziente, l'assenza di sintomatologia e la presenza di condizioni predisponenti/determinanti sembrano escludere la diagnosi di ipogonadismo idiopatico ad esordio tardivo.

Perché la risposta 3 è errata: sulla base dei dati a nostra disposizione non sussiste per il nostro paziente il sospetto di patologia organica ipotalamo/ipofisaria, per cui non c'è indicazione ad eseguire studio strumentale di tale regione. Indagini su uomini di mezza età e anziani con ipogonadismo secondario e disfunzione sessuale hanno rivelato infatti una bassa prevalenza di anomalie ipotalamo-ipofisarie. Secondo le linee guida americane di Bhasin et al., è possibile implementare la resa diagnostica dell'imaging ipofisario, al fine di escludere tumori ipofisari e/o ipotalamici, eseguendo lo studio RM solo in presenza di panipopituitarismo, iperprolattinemia persistente, testosterone totale <1.5 ng/ml (5,2 nmol/L) o sintomi da effetto massa (alterazioni del visus, difetti del campo visivo o cefalea di nuova insorgenza).

Perché la risposta 4 è errata: l'inibizione dell'asse ipofisi-testicolo può essere correlata ai livelli di PRL in caso di severa iperprolattinemia (>33 ng/ml o 700 mU/l), spesso dovuta alla presenza di adenomi ipofisari prolattino-secernenti, con conseguente significativa riduzione dei livelli di testosterone e di gonadotropine, e comparsa di sintomatologia caratterizzata tipicamente da calo della libido, non presente nel nostro paziente. Altre possibili cause di significativa iperprolattinemia sono l'ipotiroidismo (escluso dalla valutazione biochimica) e l'utilizzo di farmaci come serotoninergici, anti-dopaminergici o oppioidi (anamnesi farmacologica muta). I livelli di prolattina riscontrati sono solo di poco aumentati e verosimilmente dovuti al fatto che la valutazione è stata fatta su un singolo prelievo.

Biliografia di riferimento

1. KG Alberti, P Zimmet, J Shaw. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555 Review.
2. G Corona, L Vignozzi, A Sforza, E Mannucci, M Maggi. Obesity and late-onset hypogonadism. Mol Cell Endocrinol. 2015 Dec 15;418 Pt 2:120-33. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.031. Epub 2015 Jul 2.
3. S Bhasin, JP Brito, GR Cunningham, FJ Hayes, HN Hodis, AM Matsumoto, PJ Snyder, RS Swerdloff, FC Wu, MA Yialamas. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229. PMID: 29562364
4. G Corona, E Mannucci, L Petrone, R Giommi, R Mansani, L Feri, G Forti, M Maggi. Psycho-biological correlates of hypoactive sexual desire in patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res 2004 Jun;16(3):275-81. doi: 10.1038/sj.ijir.3901158.

Dott.ssa Noemi Fralassi
Dipartimento di Scienze mediche, UOC di Endocrinologia, Università degli Studi di Siena.
Email:noemi.fralassi@ao-siena.toscana.it

Prof.ssa Maria Grazia Castagna
Dipartimento di Scienze mediche, UOC di Endocrinologia, Università degli Studi di Siena.
Email: mariagrazia.castagna@unisi.it