

## Le preoccupazioni di un padre

Marcello è un ragazzo di 13 anni, portato in ambulatorio dal padre poiché stenta a vedere nel figlio i segni di insorgenza della pubertà.

In anamnesi, Marcello è nato a termine da parto eutocico con peso alla nascita di 3300 g e assenza di criptorchidismo, nega traumi cranici e non riferisce alterazioni del senso dell'olfatto. Si è sottoposto ad un controllo auxologico un anno prima, nel quale sono stati riscontrati un peso pari al 90° percentile e un'altezza pari al 75° percentile.

All'esame obiettivo, Marcello non presenta ginecomastia, pubarca, ircarca né peluria sul corpo o sul viso. I testicoli sono bilateralmente presenti nella parte alta dello scroto e misurano 1 mL. L'asta è normo conformata, il frenulo è corto. Sia il peso che l'altezza sono al 50° percentile, per un target staturale pari al 75° percentile.

Agli esami di laboratorio, Marcello presenta un valore di LH di 0.31 mUI/mL (v.n. 0.9-10 mUI/mL), FSH di 1.94 mUI/mL (v.n. 1.5-12.5 mUI/mL), testosterone totale 2.1 ng/dL (v.n. per l'età adulta 300-1080 ng/dL). All'ecografia scrotale, i testicoli appaiono di 1.46 mL (il destro) e 1.31 mL (il sinistro).

Non viene prescritto alcun trattamento, ma viene programmato un controllo a distanza di un anno, quando Marcello si ripresenta con un volume testicolare di 4 mL bilateralmente, stadio Tanner 2, concentrazioni di LH di 1.53 mUI/mL, FSH 3.69 mUI/mL e testosterone totale di 2.5 ng/dL. L'ormone anti-Mülleriano (AMH), richiesto al termine della prima visita, è di 10.5 ng/mL (v.n. 10-140 ng/mL).

Anche al termine di questa visita non viene prescritta terapia e viene programmato un nuovo controllo dopo un anno. A questa visita, i testicoli misurano 6 mL a destra e 5 mL a sinistra, e Marcello si trova al 2° stadio Tanner (G2, PH2). L'ircarca è presente come pure pochi peli in regione scrotale. Gli esami di laboratorio sono sovrapponibili a quelli dell'anno precedente, incluso il valore di AMH che ora è di 7.3 ng/mL.

**È possibile fare delle previsioni riguardo al possibile futuro output spermatico di questo ragazzo?**

1. *Il volume testicolare sta progressivamente crescendo. Il paziente è già in fase puberale e, sebbene non sia possibile fare una previsione certa, si prevede che verosimilmente sarà normozoospermico*
2. *È probabile che il paziente abbia una disfunzione sertoliana e, sebbene non sia possibile fare una previsione certa, potrebbe essere oligozoospermico in futuro*
3. *È probabile che il paziente possa sviluppare un quadro di ipogonadico ipogonadotropo in futuro.*
4. *Non è possibile prevederlo*

**La risposta esatta è la n2**

È probabile che il paziente abbia una disfunzione sertoliana e, sebbene non sia possibile fare una previsione certa, potrebbe essere oligozoospermico in futuro

**Perché:**

L'AMH è un ormone secreto dalle cellule del Sertoli. In fase prepuberale, i suoi livelli sono un parametro indiretto indicativo del numero delle cellule del Sertoli. Fisiologicamente, quando lo sviluppo puberale inizia, le cellule del Sertoli si modificano e, da uno stato immaturo e proliferativo,

passano ad uno stadio maturativo che fa perdere loro la capacità di proliferare. Acquisiscono quindi la capacità di secernere fattori di crescita capaci di supportare la spermatogenesi, ma la secrezione di AMH si riduce fortemente. Fisiologicamente, quindi, se durante la fase prepuberale i livelli di AMH sono elevati (35-200 ng/mL), al cominciare della pubertà i livelli si riducono progressivamente in base allo stadio di Tanner. Nello specifico, i livelli riportati in letteratura come “normali” durante lo stadio Tanner 2 sono 10-140 ng/mL. In presenza di una proliferazione insufficiente da parte delle cellule del Sertoli e, quindi, di un numero ridotto in fase prepuberale, i livelli di AMH saranno ridotti. Al raggiungimento della pubertà, le cellule del Sertoli presenti in numero ridotto, perdono la capacità proliferativa e potranno supportare la differenziazione di un numero limitato di cellule germinali, configurando un quadro di oligozoospermia (**risposta 2, corretta**) anche se sulla base dei dati disponibili in letteratura, non possiamo prevedere con precisione l'entità della compromissione della funzione testicolare. La possibilità di una azoospermia non può quindi essere completamente esclusa, ma è certamente meno probabile. Il progressivo aumento delle concentrazioni di testosterone, comunque, indica una corretta attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con una buona risposta delle cellule di Leydig, ed esclude la possibilità di un ipogonadismo centrale (**risposta 3 non corretta**).

La **risposta n. 1** non è corretta perché, anche se il volume testicolare sta progressivamente crescendo, le concentrazioni di AMH indicano che la componente Sertoliana è disfunzionale. Inoltre, la crescita volumetrica stentata del testicolo potrebbe comportare in età adulta un quadro di lieve ipotrofia testicolare, anch'essa compatibile con oligozoospermia.

La **risposta n. 4** è errata in quanto le concentrazioni di AMH rappresentano uno degli indicatori di funzione delle cellule del Sertoli in grado di suggerire se la funzione è conservata o anormale in età prepuberale, cosa associabile al possibile futuro output spermatico.

### **Bibliografia di riferimento**

1. Condorelli RA, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S. Evaluation of testicular function in prepubertal children. *Endocrine*. 2018 Nov;62(2):274-280. doi: 10.1007/s12020-018-1670-9. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29982874.
2. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Calogero AE. Disorders of Puberty: Endocrinology of the Pre-Pubertal Testis. *J Clin Med*. 2020 Mar 13;9(3):780. doi: 10.3390/jcm9030780. PMID: 32182985; PMCID: PMC7141315.
3. Cannarella R, Paganoni AJJ, Cicolari S, Oleari R, Condorelli RA, La Vignera S, Cariboni A, Calogero AE, Magni P. Anti-Müllerian Hormone, Growth Hormone, and Insulin-Like Growth Factor 1 Modulate the Migratory and Secretory Patterns of GnRH Neurons. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 28;22(5):2445. doi: 10.3390/ijms22052445. PMID: 33671044; PMCID: PMC7957759.
4. Edelsztein NY, Grinspon RP, Schteingart HF, Rey RA. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016; 2016:20. doi: 10.1186/s13633-016-0038-2. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27799946; PMCID: PMC5084469.
5. Goede J, Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, Van der Ploeg T, Meij-de Vries A, Delemarre-van de Waal HA. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):56-64. doi: 10.1159/000326057. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21464560.

Autori

Prof. Aldo E. Calogero

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania.

E-mail: [aldo.calogero@unict.it](mailto:aldo.calogero@unict.it)