

## ITER DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DELL'IPOGONADISMO MASCHILE NELLE DIVERSE FASI DELLA VITA

Alessandro Ilacqua<sup>1</sup>, Gianluca De Morelli<sup>2</sup>, Antonio Aversa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute - Sezione: Scienze della Salute. Università del Foro Italico, Roma

<sup>2</sup> U.O.C. Medicina Interna, P.O. dell'Annunziata di Cosenza

<sup>3</sup> Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro

Corresponding author: [aversa@unicz.it](mailto:aversa@unicz.it)

### **Definizione, eziologia, clinica e diagnostica.**

L'ipogonadismo maschile è caratterizzato dalla ridotta produzione di testosterone e da un'alterata spermatogenesi da parte del testicolo. Si distinguono forme ipogonadismo primitivo da forme secondarie (v. **Tabella 1**). Di recente, è stata evidenziata la presenza di una forma subclinica (in cui alterazioni biochimiche si associano o meno ai classici segni/sintomi) che rappresenta una forma di ipogonadismo sul cui approccio non vi è al momento un consenso univoco internazionale. [1] Clinicamente, nell'ipogonadismo a insorgenza prepuberale il quadro è dominato dal ridotto/assente sviluppo puberale, mentre in epoca postpuberale il soggetto ha già sviluppato i caratteri sessuali primari e secondari. Tra i 40-75 anni avviene un fisiologico calo dei livelli circolanti di testosterone, che configura la condizione di ipogonadismo ad esordio tardivo, specie laddove coesiste comorbidità (es. diabete, sindrome metabolica, ecc.) [2] La *diagnostica ormonale* deve tenere conto delle diverse fasi dello sviluppo e della regolazione fisiologica dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo. In epoca fetale e neonatale la presenza di insensibilità agli androgeni per mutazione del recettore androgenico (AR) o per inattività del recettore del LH provoca diversi gradi di ipogonadismo (micropene, criptorchidismo) fino all'ambiguità sessuale (**Tabella 2**). Nel sospetto di *ipogonadismo prepuberale* è possibile fare la diagnosi differenziale tra le diverse forme di ipogonadismo e il ritardo di sviluppo puberale (**figura 1**). In particolare, appare una sfida diagnostica aperta la diagnosi differenziale ormonale tra l'ipogonadismo ipogonadotropo ed il ritardo di sviluppo puberale; la difficoltà maggiore appare chiaramente la standardizzazione dei valori di testosterone totale circolante (TT), di inibina B, di AMH e dei test di stimolo rispetto agli stadi Tanner osservati. [3] Infine, *l'ipogonadismo postpuberale (o dell'età adulta)* deve seguire i criteri biochimici e clinici presenti in **Figura 2**. Nell'adulto vanno escluse tutte le cause d'ipogonadismo funzionale dovute alla presenza di comorbidità croniche. [4]

### **Diagnosi strumentale.**

L'ecografia testicolare è utile nel sospetto di ipogonadismi primari al fine di stabilire la sede, i volumi testicolari, la pervietà delle vie seminali e la presenza di varicocele. Invece, la RMN encefalo è fondamentale nel sospetto di ipogonadismi secondari. [2] *Genetica*. Inoltre, per la conferma

eziologica devono essere eseguite lo studio del cariotipo (es. Sindrome di Klinefelter) [4] o lo studio con next generation sequencing [5].

### **Terapia.**

*In epoca neonatale nell'ipogonadismo ipogonadotropo congenito* tra i 6-12 mesi in presenza di criptorchidismo appare fondamentale l'orchidopessi o in casi selezionati il trattamento con gonadotropina corionica (HCG) ed in caso di micropene, al fine di ottenere un allungamento penieno, è possibile il trattamento sostitutivo con testosterone (T) per brevi periodi. Le malformazioni della linea mediana richiedono la chirurgia ricostruttiva. In caso di *ipogonadismo ipogonadotropo postpuberale* il T potrà essere temporaneamente sospeso, somministrando successivamente gonadotropine in caso di desiderio di paternità, mentre nell'*ipogonadismo ipergonadotropo postpuberale* va somministrato per tutta la vita monitorando i parametri di efficacia e sicurezza [6]. In caso di desiderio di paternità in giovani adulti con *ipogonadismo ipogonadotropo postpuberale* associato a storia di criptorchidismo e volumi testicolari < 4 ml, si raccomanda un pre-trattamento con FSH estrattivo o ricombinante, alla dose di 75-150 UI a giorni alterni di circa 3 mesi prima del trattamento con HCG alla dose di 1500-2000 UI 3 volte la settimana a giorni alterni. Invece nel caso d'ipogonadismo ipogonadotropo associato a volumi testicolari > 4 ml, valori di inibina B >60 pg/ml e nessuna storia di criptorchidismo, si raccomanda il pretrattamento con hCG per 3-6 mesi e successivamente l'utilizzo del trattamento con FSH. [7] Nella Sindrome di Klinefelter, ai fini della possibile preservazione della fertilità, si raccomanda a qualunque età la ricerca di nemaspermi mediante tecnica di estrazione testicolare di spermatozoi (TESE) con eventuale crioconservazione. [5] *Nell'ipogonadismo dell'adulto dopo i 65 anni* il trattamento con testosterone non deve essere consigliato a tutti i soggetti con livelli plasmatici di TT o meglio ancora di libero (calcolato mediante la formula di Vermeulen) inferiori al normale [4]. Si raccomanda di illustrare al paziente il tempo di risposta alla terapia (diverso per la sessualità, la composizione corporea, e miglioramento della qualità di vita, ecc.) che dipende dai livelli plasmatici di testosterone (devono mantenersi *nella metà inferiore del range di normalità, tra i 15-17 nmol/l*) e che dipendono principalmente dalla formulazione usata (**Tabella 3**). Il *follow-up* clinico (esplorazione digito-rettale, ecc) e laboratoristico (ematocrito, fattori della coagulazione, testosterone totale/libero, PSA, ecc.) deve essere eseguito ogni 3-6 mesi nel primo anno di terapia e successivamente ogni 12 mesi. L'esame MOC vertebrale-femorale va eseguita ogni 1-2 anni. Le *controindicazioni* assolute al trattamento sono: il carcinoma mammario o prostatico, la presenza di nodulo palpabile o di indurimento della prostata, valori di PSA >4 ng/mL, valori di PSA > 3 ng/ml combinato con alto rischio di cancro prostatico, ematocrito > 54%, LUTS severi, la presenza di scompenso cardiaco classe NYHA 3-4, il desiderio di paternità a breve termine. [2] In conclusione,

al fine di un corretto iter diagnostico e terapeutico del maschio nelle varie età della vita è necessario un approccio multidisciplinare (endocrinologo, pediatra, internista, geriatra, psicologo, ecc.).

Tabella 1. Cause di ipogonadismo

### **Cause di ipogonadismo primitivo**

- Orchiti (inclusa parotite e patologie autoimmuni)
- Torsione bilaterale
- Trauma
- Chemioterapia (agenti alchilanti, Metotrexate)
- Irradiazione testicolare
- Farmaci inibenti la sintesi di testosterone (Ketoconazolo, Aminoglutetimide, Mitomane, Metirapone)
- Malattie sistemiche (compresi insufficienza renale cronica, cirrosi epatica, diabete mellito, sindrome metabolica)
- Invecchiamento

### **Cause di ipogonadismo secondario**

#### **A) Malattie ipotalamiche**

- a) Tumori (germinoma, glioma, astrocitoma, craniofaringioma, meningioma, metastasi)
- b) Processi infettivi o infiltrativi (rari)
  - Istiocitosi di Langerhans
  - Sarcoidosi, tubercolosi, sifilide
  - Encefaliti
- c) Trauma (10-15% dei maschi con trauma encefalico)
- d) Idiopatico
- e) Disordini funzionali
  - Iperprolattinemia (prolattinomi, ipotiroidismo, indotta da farmaci serotonergici o antidopaminergici, indotta da oppiacei)
  - Nutrizionale
  - Malattie critiche
  - Intensa attività fisica (raro)
  - Diabete mellito (30:100 in diabete mellito tipo 2)
  - Sindrome metabolica (20- 30:100 nei paesi occidentali)
  - Invecchiamento
  - Malattia di Cushing (rara)
- f) Farmaci (estrogeni, steroidi anabolizzanti, progesterone)

#### **B) Malattie ipofisarie**

- a) Tumori (adenoma secernenti e non, craniofaringiomi, metastasi)
- b) Processi infettivi o infiltrativi (ipofisiti primitive, sarcoidosi, tubercolosi, sifilide, virus, parassiti e miceti)
- c) Trauma cerebrale
- d) Sella vuota
- e) Vascolari
- f) Indotta da farmaci (GnRH agonisti e antagonisti), estrogeni, steroidi anabolizzanti, progestinici
- g) Radiazioni ionizzanti

Tabella 2. Principali segni e sintomi di ipogonadismo maschile nelle varie epoche

Epoca prepuberale	Epoca postpuberale	Età adulta (late-onset)
Ipogonitalismo	Calo del desiderio	Disfunzione erettile, calo libido,
Micropene	Disfunzione erettile	perdita di forza muscolare
Criptorchidismo	In fertilità	
Stadio Tanner 2 (peli pubici, pene)	Perdita peli pubici	Obesità/ Sindrome
Testicoli prepuberi (Orchidometro di Prader)	Deficit di forza	metabolica/diabete
	Ridotta massa muscolare	Depressione, distimia
	Riduzione massa ossea	
Alta statura	Ginecomastia	Ridotto volume testicolare
Accelerazione velocità di crescita	Habitus eunucoide	Ridotto volume eiaculato
Ginecomastia		Ridotta sensibilità cutanea peniena
Habitus eunucoide		Ridotta crescita dei peli
		Perdita capelli
		Vampate
		Osteopenia/ Osteoporosi
		Sarcopenia
		Deficit cognitivo
		Sonnolenza

Altri segni e sintomi indicativi di patologie sottostanti associate:

Dolore addominale, stipsi, diarrea-----→Celiachia, Malattia infiammatoria cronica

Aumento ponderale, astenia, intolleranza al freddo-----→Ipotiroidismo

Perdita di peso, intolleranza al caldo, insonnia-----→Ipertiroidismo

Attività fisica intensa, restrizione alimentare-----→Anoressia nervosa

Storia di chemio-radioterapia, traumi testicolari-----→Ipogonadismo Ipergonadotropo acquisito

Difetti della linea mediana, disabilità cognitiva, epilessia-----→Sindromi congenita e ipogonadismo ipogonadotropo

Alterazioni dell'olfatto (iposmia, anosmia, normosmia )-----→Sindrome di Kalman

Tabella 3 Formulazioni di testosterone e gonadotropine prescrivibili

FORMULAZIONI TESTOSTERONE	POSOLOGIA	VANTAGGI	SVANTAGGI	MONITORAGGIO (3-6 mesi dopo inizio della terapia)	Fascia
T undecanoato (Andriol) 40 mg capsule	Adulto:1-4 capsule/die; massimo 1 capsula ogni 6 ore	Somministrazione orale	Somministrazioni frequenti	Dopo 3-5 ore dall'assunzione di una cp con un pasto lipidico dosare il T.	Nota 36 classe A
T enantato 250 mg fiale intramuscolare (Testeonan, testoviron)	A partire dai 12 anni negli ipogonadismi : 50 mg al mese e incrementare e ogni 6-12 mesi di 50 mg Età adulta: 1 fiala/ ogni 2-3 sett	Costo contenuto . Somministrazioni non giornaliere	Testosteronemia incostante nell'intervento tra le somministrazioni. Somministrazioni frequenti	Misurare i livelli di TT a metà tra un'iniezione e l'altra. Se T >600 ng/dL (24.5 nmol/L) or <350 ng/dL (14.1 nmol/L), correggere la dose o la frequenza	Nota 36, classe A
T propionato 100 mg fiale intramuscolare (Testovis)	Adulto:1-1/2 fiala/ 3 giorni	Costo contenuto	Somministrazioni frequenti	-	Nota 36, classe A
Nandrolone decanoato 25-50 mg fiala (Decadurabolin)	Adulto:1 fiala ogni 21 gg	Minor perdita di capelli, ridotta conversione periferica rispetto ad altri T	-	-	Classe C (ricetta speciale)
T undecanoato 1000 mg fiale intramuscolare	Adulto: 1 fiala/10-14 settimane	Somministrazione trimestrale	lunga persistenza di eventuali effetti collaterali	Subito prima della iniezione successiva dosare il T.	Nota 36, classe A
(Nebid)					
T gel 50 mg bustine o tubetti (Testim 1%)	Adulto:1-2 bustine o tubetti /die	Comodità d'impiego	Possibilità di trasferire per contatto ad altre persone. Costo elevato.	dopo 2-8 ore dall'ultima applicazione (dopo la prima settimana di applicazione) correggere la dose.	classe C
T gel al 2% tubetto 60 mg (Tostrex)	A partire dai 12 anni negli ipogonadismi : <50% dose adulta Nell'adulto : Da 4-8 pressioni/die	Comodità d'impiego Possibilità di personalizzare la posologia	Possibilità di trasferire per contatto ad altre persone. Costo elevato.	dopo 2-8 ore dall'ultima applicazione (dopo la prima settimana di applicazione) correggere la dose	Nota 36, classe A
T transdermico 1.2-1.8-2.4 mg-/24 h (Testopatch)	Adulto: 2 cerotti ogni 24 ore	Comodità d'impiego	Eritemi localizzati nella zona di applicazione del cerotto. Possibilità di trasferire per contatto ad altre persone.	La concentrazione plasmatica di testosterone deve essere determinata al mattino all'inizio del trattamento e durante il follow-up del paziente tra le 12 e 36 ore successive all'applicazione del cerotto transdermico. Mantenere i livelli di TT nei livelli intermedi di normalità	
<b>FORMULAZIONI GONADOTROPINE *</b>	<b>POSOLOGIA</b>	<b>VANTAGGI</b>	<b>SVANTAGGI</b>	<b>MONITORAGGIO</b>	<b>Fascia</b>
FSH umano-Urofollitropina (Fostimon)	75-150 UI i.m. o s.c.3 gg a settimana (giorni alterni)	Costo contenuto Basso potenziale antigenico	Reazione infiammatoria in sede di inoculo Ginecomastia, Aumento di peso, Acne, varicocele, cefalea	Con HCG **: Dopo circa 4-6 mesi valutazione: -parametri spermatici e frammentazione DNA; tasso di gravidanza	Nota 74, classe A
FSH ricombinante-follitropina alfa (Gonal F, Bemfol, Ovalep)	75-150 UI s.c. 3 gg a settimana (giorni alterni)	Alto grado di purezza	Costo elevato Reazione infiammatoria in sede di inoculo Ginecomastia, Aumento di peso, Acne, varicocele, cefalea	Con HCG **: Dopo circa 4-6 mesi valutazione: -parametri spermatici e frammentazione DNA; tasso di gravidanza	Nota 74, classe A
FSH ricombinante-Follitropina beta (Puregon)	75-150 UI i.m. o s.c. a settimana a giorni alterni	Alto grado di purezza	Costo elevato Reazione infiammatoria in sede di inoculo Ginecomastia, Aumento di peso, Acne, varicocele, cefalea	Con HCG **: Dopo circa 4-6 mesi valutazione: -parametri spermatici e frammentazione DNA; tasso di gravidanza	Nota 74, classe A
HCG-	1500-2000 UI l.m. o s.c.	Basso	Ginecomastia.	Con FSH **:	Classe
Gonadotropina Corionica (Gonasi HP, Pregnyl, Profasi HP)	3 volte a settimana	costo	irritabilità, cefalea, aumento di peso	Dopo circa 4-6 mesi valutazione: -parametri spermatici e frammentazione DNA; tasso di gravidanza	C

Figura 1 Diagnosi differenziale di ipogonadismo prepuberale

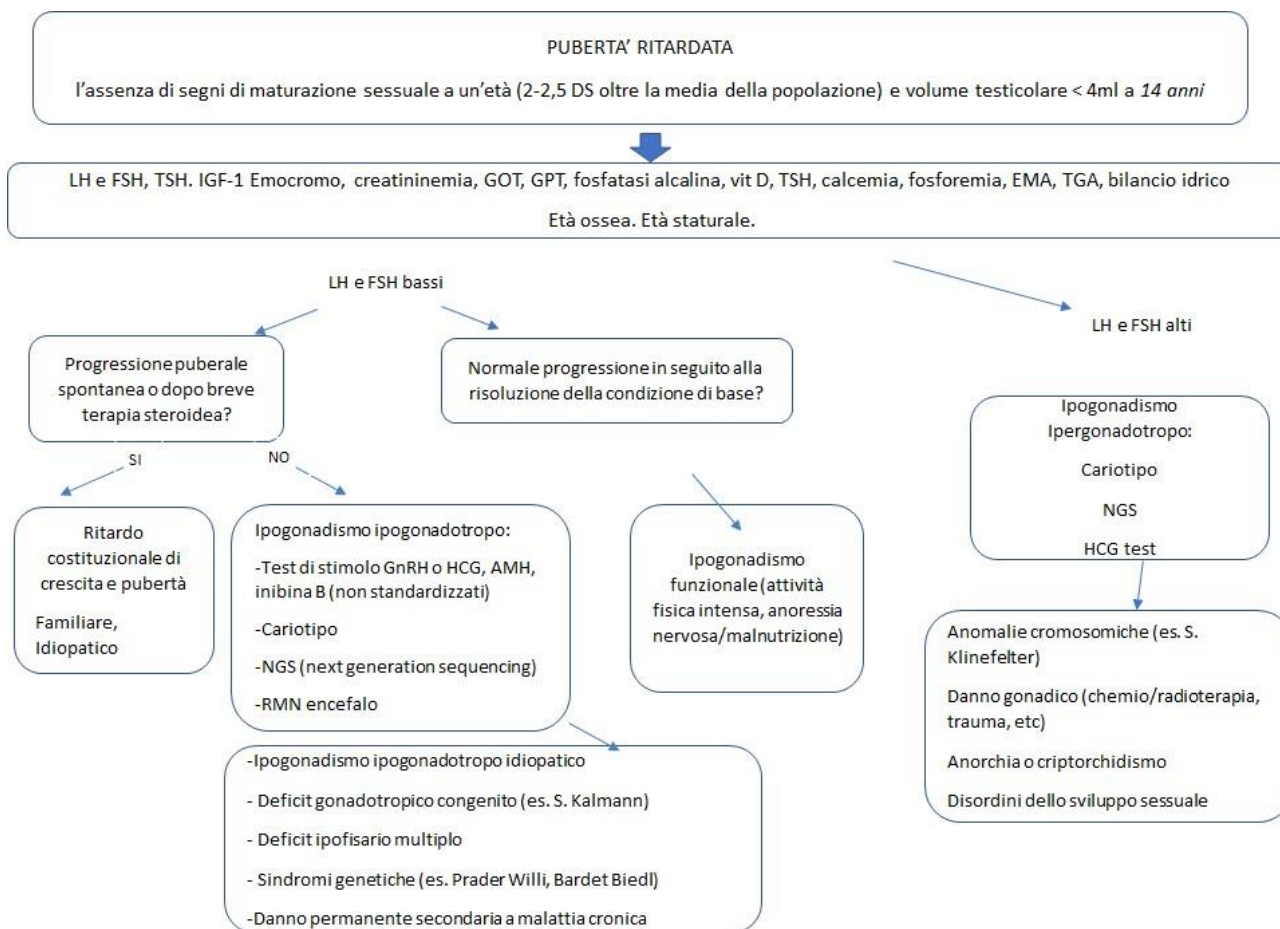
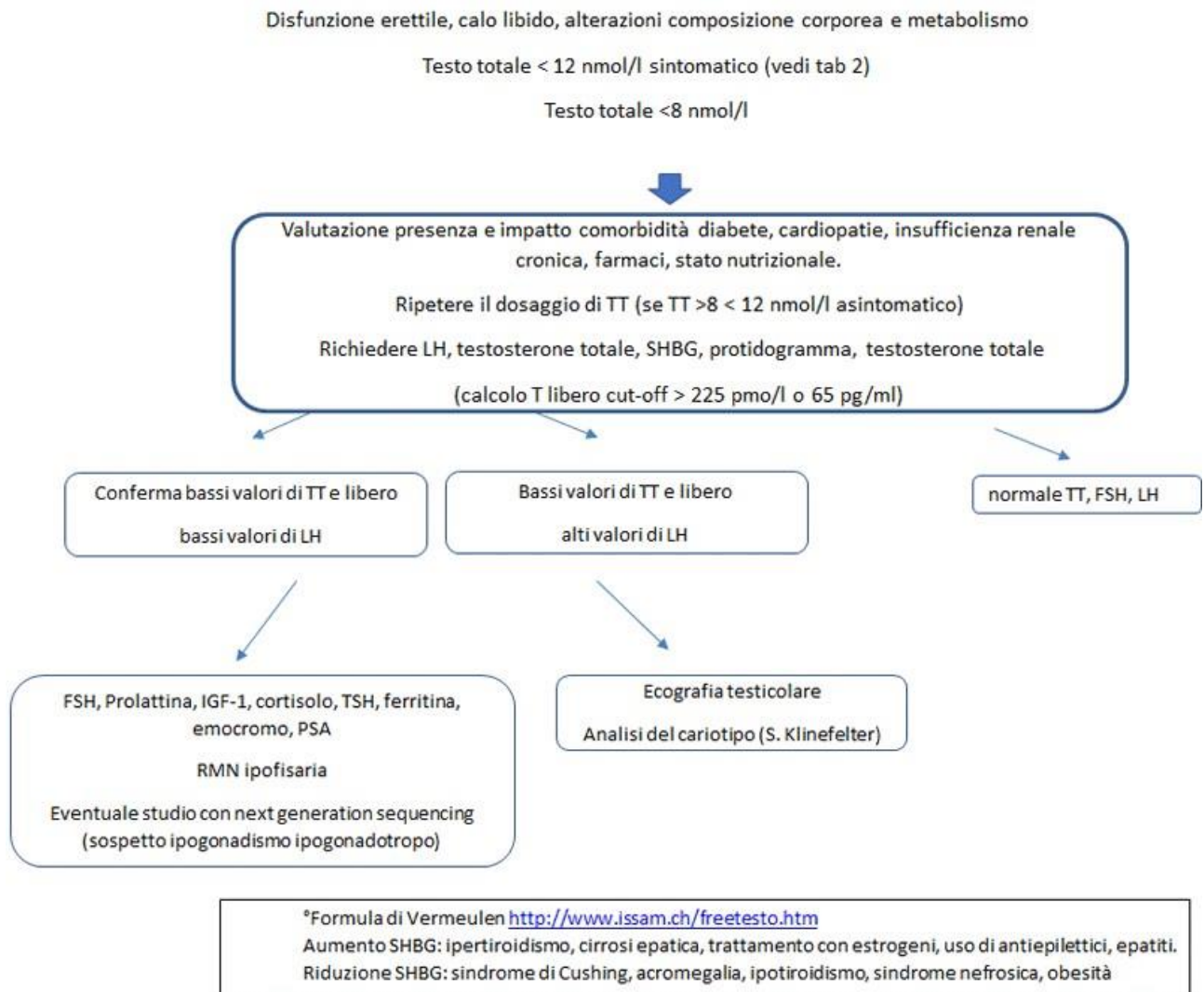




Figura 2 Diagnosi differenziale di ipogonadismo postpuberale (o dell'età adulta)



**Conflitto di interesse.** Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

#### Lecture consigliate

1. Giannetta E, Gianfrilli D, Barbagallo F, Isidori AM, Lenzi A. (2012) Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:539-50.
2. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox AW, Jones TH, Maggi M, Arver S, Aversa A, Chan JC, Dobs AS, Hackett GI, Hellstrom WJ, Lim P, Lunenfeld B, Mskhalaya G, Schulman CC, Torres LO. (2016) Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc* 91:881-96.
3. Harrington J, Palmert MR. (2012) Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3056-67.
4. Aversa A, Morgentaler A. (2015) The practical management of testosterone deficiency in men. *Nat Rev Urol* 12:641-50.
5. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D et al. (2017) Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. Klinefelter ItaliaN Group (KING). *J Endocrinol Invest* 40:123134.
6. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE (2015) et al Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest* 38 :103-12.
7. Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G, Garolla A, Krausz C, La Vignera S, Lombardo F, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A, Foresta C, Ferlin A. (2018) The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* 41:1107-1122.