

## **Prevenzione primaria dell'infertilità maschile nella pratica clinica**

*Sandro La Vignera, Rosita A. Condorelli, Laura Cimino, Rossella Cannarella, Filippo Giaccone, Aldo E. Calogero*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Catania, Catania, Italia*

*Corrispondenza*

*E-mail sandrolavignera@unict.it*

### **Introduzione**

La fase di transizione nello sviluppo sessuale maschile si verifica intorno all'età di 14 anni e si caratterizza per tre eventi :

*a. aumento della statura*

*b. comparsa caratteri sessuali secondari (es. barba, peluria pubica; adeguata lunghezza del pene; pigmentazione scrotale)*

*c. aumento di volume testicolare (Fig. 1).*

Il volume testicolare normale in epoca adulta è compreso tra 12 e 25 ml (1)

La valutazione mediante orchidometro sottostima di circa 2-3 cm rispetto la misurazione ecografica più accurata ma che non viene effettuata a tutti i pazienti in occasione della prima visita oppure durante il periodo puberale (1,2).

Recentemente l'impiego di un calcolatore elettronico (Tab. 1) consente, inserendo la larghezza del testicolo rilevata all'esame fisico, combinata allo stadio di maturazione sessuale di elaborare un volume corrispondente ad ogni diversa fase di sviluppo puberale (3). In Italia il 23% dei ragazzi a 18 anni che si presentano per visita di screening presentano un volume testicolare < 12 ml (4).

### **Diagnostica biochimica di ipogonadismo**

La diagnosi di ipogonadismo maschile in età adulta si distingue schematicamente in forma ipogonadotropa (basse concentrazioni di gonadotropine) e ipergonadotropa (alte concentrazioni di gonadotropine). Nella fase prepuberale questa distinzione non è facilmente applicabile in quanto il sistema ipofisi-testicolo è pressoché quiescente (5). In particolare si osserva raramente un rialzo dei livelli di gonadotropine prima della pubertà nei pazienti con testicolopatia primaria (es. nel 30-60% dei casi di anorchia bilaterale il livello delle gonadotropine risulta normale in epoca prepuberale) (6). Pertanto il termine ipergonadotropo potrebbe risultare inappropriato e quello ipogonadotropo inadeguato.

Le cellule di Sertoli, principale componente cellulare testicolare in epoca prepuberale producono ormone antimülleriano (AMH) e Inibina B (1). La mancata riduzione dei livelli di AMH nelle fasi finali della pubertà esprime una condizione di immaturità funzionale sertoliana. Infatti le cellule di Sertoli stimulate da FSH producono AMH nella fase prepuberale. Al termine della pubertà il testosterone, agendo su uno specifico recettore espresso dalle cellule di Sertoli, riduce drasticamente le concentrazioni sieriche di AMH. Pertanto l'attenta osservazione dell'andamento dei livelli di AMH nel corso dello sviluppo puberale ci consentirebbe di ricevere le seguenti informazioni :

*a. adeguata azione biologica di FSH*

*b. adeguata proliferazione sertoliana*

*c. adeguata espressione del recettore per androgeni da parte delle cellule di Sertoli (indice di maturità funzionale)*

*d. adeguata azione biologica intratesticolare del testosterone (1)*

La specificità e la sensibilità della determinazione presentano diversi problemi :

- a. assenza di standard internazionale di riferimento*
- b. mancata comparazione con i risultati dei kit diagnostici precedentemente usati*
- c. dubbi riguardo la stabilità durante la conservazione.*

Esistono tuttavia diverse evidenze riguardo valori di riferimento nel corso della pubertà (7)

### **Fenotipo prepuberale dell'ipogonadismo**

Le modalità cliniche di presentazione dell'ipogonadismo prepuberale sono differenti. Poca attenzione viene rivolta ai segni indiretti presenti in fase neonatale. Esistono diversi esempi di presentazione: criptorchidismo, micropene, ipoglicemia protratta. Un aspetto poco discusso riguarda i casi di mancanza della minipubertà (finestra fisiologica di attivazione transitoria dell'asse ipofisi testicolare in epoca neonatale) caratterizzata da incremento dei livelli di gonadotropine e testosterone. La determinazione dei livelli di INSL-3 (ormone testicolare coinvolto nella fase di discesa del testicolo in epoca fetale) nei bambini con criptorchidismo ci consentirebbe di disporre di un marcatore che anticipa il declino dei livelli del testosterone. Una recente metanalisi conferma un aumento di rischio di criptorchidismo nei nati di madri con diabete gestazionale, nelle quali le ridotte concentrazioni di SHBG determinano aumento di Estradiolo (E2) libero che a sua volta sottoregola la produzione di INSL-3 (8).

Esistono alcune condizioni cliniche largamente diffuse nella popolazione pediatrica come ad esempio l'obesità, per le quali non è prevista nella pratica clinica un'accurata valutazione della funzione testicolare. Eppure sappiamo che la condizione di obesità maschile prepuberale determina già in stadio Tanner 2 una riduzione della funzionalità leydigiana (9). La principale complicanza dell'obesità è rappresentata dalla resistenza insulinica. L'insulina esercita effetti diretti sullo spermatozoo dove trova adeguata presenza di trasportatori del glucosio e dove favorisce la disponibilità del lattato dentro la cellula di Sertoli per la produzione di energia. In particolare l'espressione di MCT4 (trasportatore di lattato dalla cellula di Sertoli allo spazio intratubulare per successiva internalizzazione dentro le cellule germinali) è sotto il controllo dell'insulina (10)

### **Conclusioni**

Le principali criticità che emergono nella prevenzione primaria dell'infertilità maschile e le relative azioni pratiche da mettere a punto in fase di valutazione sono schematicamente riassunte nella Tab. 2 . La Tab 3 sintetizza le potenziali prospettive di carattere diagnostico e terapeutico.

**Conflitti di interesse** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

**Studio sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali

Figura 1. Progressione “completa” della Pubertà Maschile. Importanza del volume testicolare



**Tabella 1. Valori attesi di volume testicolare e concentrazioni sieriche di AMH in corso di pubertà maschile**

<b>Riferimento</b>	<b>Volume testicolare</b>	<b>AMH</b>
Stadio 1 di Tanner	0.71	56,58
Stadio 2 di Tanner	3.62	26,55
Stadio 3 di Tanner	6.42	8,64
Stadio 4 di Tanner	10.85	7,15
Stadio 5 di Tanner	17.32	7,00

**Legenda.** Il volume testicolare è espresso come mediana (<http://tvcalculator.nchri.org/>). I valori di AMH riportati sono espressi come mediana in ng/ml (analisi immunoenzimatica Access AMH – Beckman Coulter)

**Tabella 2. Criticità e azioni pratiche da mettere a punto nella fase diagnostica**

<b>1</b>	Selezionare i casi di minipubertà in accordo alla stratificazione anamnestica (es. criptorchidismo, micropene, ipoglicemia protratta).
<b>2</b>	Mettere a punto test di stimolo con FSH in fase preuberale (valutazione della riserva funzionale sertoliana mediante dosaggio di AMH e Inibina B).
<b>3</b>	Trattamento con FSH a permanenza fino a 18 aa per i pazienti con scarsa risposta clinica al punto 2.
<b>4</b>	Criopreservazione liquido seminale a 18 aa per i pazienti con scarsa risposta clinica al punto 2.
<b>5</b>	Possibile impiego agenti insulinosensibilizzanti nei casi di insulino resistenza prepuberale.

#### Lettere consigliate

1. Condorelli RA, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S. Evaluation of testicular function in prepubertal children. *Endocrine*. 2018;62:274-280.
2. Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Praderorchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl*. 2008;10:319-24.
3. Sotos JF, Tokar NJ. A medical calculator to determine testicular volumes matching ultrasound values from the width of the testis obtained in the scrotum with a centimeter ruler. *Int J PediatrEndocrinol*. 2017;2017:14.
4. Foresta C, Garolla A, Frigo AC, Carraro U, Isidori AM, Lenzi A, Ferlin A. Anthropometric, penile and testis measures in post-pubertal Italian males. *J Endocrinol Invest*. 2013 May;36:287-92.

5. Grinspon RP, Urrutia M, Rey RA. Male Central Hypogonadism in Paediatrics - the Relevance of Follicle-stimulating Hormone and Sertoli Cell Markers. *EurEndocrinol*. 2018;14:67-71.
6. Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarrás P, Loreti N, Ballerini MG, Gottlieb S, Campo SM, Rey RA. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76:698-705.
7. Edelsztejn 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.
8. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang WB, Zheng H, Chen MF. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10:e0119006.
9. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, Mongioi' L, Favilla V, Morgia G, Cimino S, Russo G, La Vignera S. The gonadalfunction in obese adolescents: review. *J Endocrinol Invest*. 2014 ;37:1133-42.
10. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *BiochimBiophys Acta*. 2013 ;1832:626-35.