

Fu vera gloria? Ai posteri l'ardua sentenza

Uomo di 25 anni, accede all'Ambulatorio di Andrologia per deficit erettile, astenia ed infertilità.

Nei 2 anni precedenti la visita riferisce massiccio utilizzo ciclico di steroidi anabolizzanti per competizioni di body-building (Testosterone + Trenbolone + Drostanolone o Boldenone) alternato a cicli di gonadotropina corionica umana (hCG) + Anastrozolo + Tamoxifene o Clomifene e saltuario utilizzo di Gonadorelina intranasale.

Alla visita riferisce di aver sospeso da 6 mesi l'assunzione di qualsiasi sostanza. Da allora lamenta astenia marcata, deflessione del tono dell'umore, deficit erettile, calo della libido ed ipoposia. Il paziente esprime altresì un desiderio di paternità nel breve termine.

In passato aveva già tentato di sospendere l'uso di anabolizzanti, salvo riprenderne l'assunzione dopo poche settimane per comparsa di sintomatologia analoga a quella attuale.

All'esame obiettivo: testicoli in sede di normale volume (20 cc bilateralmente) e consistenza modicamente incrementata. Non idrocele né varicocele. Pene normo conformato. Androgenizzazione regolare, non ginecomastia.

Gli accertamenti effettuati dopo 6 mesi dalla sospensione di steroidi mostravano:

- testosterone 1.89 ng/ml, FSH 0.68 U/L, LH 3.8 U/L, SHBG 21.8 nmol/L, testosterone libero calcolato 4.47 ng/dl, creatinina 1.67 mg/dl (eGFR 56 ml/min); elettroliti ed emocromo entro il range di norma
- oligo-asteno-teratozoospermia severa all'esame del liquido seminale
- non segni ecografici di ipertrofia ventricolare e lesioni focali epatiche

Quale delle seguenti rappresenta la migliore opzione terapeutica alla luce del quadro clinico e del desiderio di paternità del paziente?

1. Nessuna: approccio "wait and see"
2. Esteri del testosterone
3. HCG, eventualmente associata a FSH o SERM
4. PDE5-inibitori

La Risposta corretta è la n°3

HCG, eventualmente associata a FSH o SERM

Perché:

Le compromissioni della steroidogenesi e spermatogenesi testicolare rappresentano comuni complicanze dell'abuso di steroidi anabolizzanti. L'assunzione di tali sostanze può determinare alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che comprendono: inibizione della secrezione ipofisaria di gonadotropine, ipotrofia testicolare e atrofia dell'epitelio germinale testicolare, con conseguente ipogonadismo ed oligo/azoospermia. Sebbene sia descritta una ripresa spontanea della spermatogenesi entro 6-24 mesi dalla sospensione degli steroidi, l'eterogeneità dei fattori in

gioco (età, tipologia e dose di steroide assunto, funzionalità testicolare pre-terapia) rende difficile prevedere a priori l'entità e le tempistiche del recupero di tale funzione nel singolo paziente.

Non esistono ad oggi Linee Guida sulla gestione dell'ipogonadismo e dell'infertilità secondari ad abuso di steroidi anabolizzanti e le attuali evidenze di letteratura derivano perlopiù da piccole casistiche.

Il ripristino di adeguate concentrazioni intratesticolari di testosterone è fondamentale per garantire una ripresa spermatogenetica. In quest'ottica, la terapia con hCG (che permette una stimolazione del recettore dell'LH di maggior potenza e durata rispetto all'LH nativo) alla dose di 1000-3000 U 2 volte alla settimana si è dimostrata efficace nel migliorare la conta spermatica nella maggior parte dei soggetti.

In caso di mancato miglioramento della spermatogenesi dopo 3 mesi di terapia con hCG è possibile associare una terapia con FSH (es. 75-150 UI 3 volte alla settimana). Un'alternativa è rappresentata dall'utilizzo, in regime *"off-label"*, di modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) (es. clomifene 25-50 mg/die o tamoxifene 10-20 mg/die) in associazione alla terapia con hCG. Il razionale d'impiego di tali molecole risiede nel loro effetto anti-estrogenico a livello ipotalamico ed ipofisario, favorente la riattivazione dell'asse e la secrezione di gonadotropine. L'associazione di hCG e SERM si è dimostrata efficace nel migliorare quadri di ipogonadismo ed infertilità indotti da steroidi anabolizzanti (la ripresa della spermatogenesi è attesa in media dopo 4-6 mesi di terapia). In Italia, tuttavia, la somministrazione di FSH è consentita dalla nota AIFA numero 74, mentre la somministrazione di SERM non è in indicazione terapeutica.

La terapia con PDE5-inibitori e l'approccio *"wait and see"* non rappresentano la scelta ottimale in questo setting clinico, data la presenza di sintomi da ipogonadismo e il desiderio di paternità nel breve termine. L'avvio di una terapia sostitutiva con esteri del testosterone gioverebbe molto probabilmente alla sintomatologia del paziente, ma non rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta dato il suo potenziale effetto soppressivo sulla spermatogenesi testicolare.

Bibliografia di riferimento

1. De Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. BJU Int. 2011 Dec; 108(11): 1860-5.
2. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C & Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. Lancet 2006 367 1412–1420
3. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. Asian J Androl. 2016 May-Jun;18(3): 373-80.
4. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2): 47-58.
5. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. Fertil Steril. 2014 May;101(5): 1271-9.
6. Ramasamy R, Armstrong JM, Lipshultz LI. Preserving fertility in the hypogonadal patient: an update. Asian J Androl. 2015 Mar-Apr;17(2): 197-200.

AUTORI

M. Zavattaro^{1,2}, V. Bullara¹, I. Leone¹, G. Motta², C. Mele¹

¹ SCDU Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

² SCD Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino

marco.zavattaro@med.uniupo.it