



DIAGNOSI E TERAPIA DELL'IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO NEL MASCHIO

F. De Luca, T. Arrigo, M. Wasniewska

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e
Chirurgiche, Università di Messina

Rimini, 11 Maggio 07

HH: DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

- Condizione caratterizzata da secrezione di gonadotropine subnormale o anche basso- normale in rapporto a livelli bassi di testosterone e/o oligospermia (HH parziale)
- **L'HH congenito** è raro e può dipendere da ridotta secrezione di GnRH o da alterazioni del suo recettore ipofisario
- **L'HH acquisito** è più frequente e dipende da una patologia organica o anche funzionale dell'asse ipotalamo- ipofisario

HH ACQUISITO

- **Cause organiche**
 - Tumori ipotalamo- ipofisari
 - Patologia infiltrativa
 - Traumi cranici
 - Terapia radiante
- **Cause funzionali**
 - Eccesso di attività fisica
 - Disordini del comportamento alimentare
 - Anabolizzanti, glucocorticoidi, iperprolattinemia
 - Malattie gravi croniche o anche acute

HH CONGENITO

- **Idiopatico**
 - Nel contesto della S. di Kallmann
 - Associato ad Ipoplasia surrenalica congenita
 - Ad esordio nell'adulto
 - Eunuco fertile
- **Associato ad altri deficit ipofisari**
- **Associato ad obesità**
 - Nel contesto della S. di Prader- Willi
 - Nel contesto della S. di Laurence- Moon

HH IDIOPATICO: Definizione ed epidemiologia

- Completa o parziale assenza dei pulsus di LH
- Ottima risposta funzionale alla terapia con GnRH
- Assenza di altre alterazioni antero- ipofisarie
- Normale MRI ipotalamo- ipofisaria
- Incidenza 1: 10.000- 86.000
- Rapporto maschi- femmine 4:1

HH IDIOPATICO: GENETICA

- L'80% dei casi sono sporadici
- Fra i casi familiari ve ne sono dominanti (64%), recessivi (25%) ed X- linked (11%)
- Fra i geni X- linked il KAL- 1 e il DAX-1
- Fra gli autosomici l'FGFR-1 (KAL 2), il GnRH ed il GnRH-R
- Un posto a parte merita il PROP-1

HH NEL MASCHIO: Quadro clinico

- Il quadro clinico e la sua età di insorgenza variano molto in rapporto all'etiologia ed alla genetica (forme parziali e complete)
- Cio' che accomuna tutti i bambini con HH è l'inizio ritardato della pubertà e la sua progressione assente o comunque molto stentata
- Segni clinici molto precoci possono essere microfallo e criptorchidismo
- Nei casi ad insorgenza in età post- pubere vi è diminuzione di libido, sessualità e fertilità

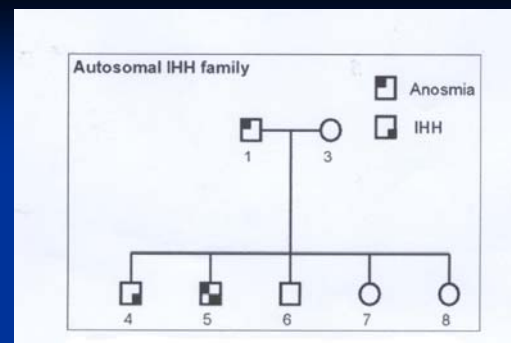
S. DI KALLMANN: espressività dell' ipogonadismo

- Nessuna forma di maturazione puberale spontanea (80% dei casi)
- Criptorchidismo (48%)
- Microfallo (26%)

Pitteloud, JCEM 2002, 87; 152

SINDROME DI KALLMANN: manifestazioni cliniche possibilmente associate

- Anosmia o iposmia
- Cheilopalatoschisi
- Synkinesia
- Ipoacusia neurosensoriale
- Atassia cerebellare
- Agenesia renale



Wasniewska et al Hum Mut 2004

ALTRE FORME DI HH CONGENITO: manifestazioni possibilmente associate

- Sintomi da difetto di altre tropine ipofisarie
- Storia di ipoplasia surrenalica congenita
- Fenotipo Prader- Willi o Laurence- Moon

Approccio anamnestico ad un caso con pubertà tarda e sospetto HH

- Precedenti familiari di problemi puberali e riproduttivi?
- Precedenti familiari di anosmia?
- Storia personale di microfallo e/o criptorchidismo?
- Storia personale suggestiva di insufficienza ipofisaria?
- Precedenti di patologia endocranica?
- Storia personale di ipoplasia surrenalica congenita?
- Problemi di olfatto o comunque suggestivi di Kallmann?
- Disordini del comportamento alimentare?

DIAGNOSTICA ORMONALE DELL'HH (1):

- Nei neonati con microfallo e criptorchidismo la diagnosi di HH puo' essere confermata molto precocemente per il mancato riscontro del fisiologico picco di gonadotropine e testosterone che si verifica fra 1 e 5 mesi di vita
- Fino al raggiungimento di un'età ossea di 13 anni l'HH è indistinguibile dal Ritardo Costituzionale di Crescita e Pubertà

DIAGNOSTICA ORMONALE DELL'HH (2)

- Una risposta testosteronemica > 170 ng/dl 48 ore dopo una singola iniezione di HCG puo' essere suggestiva di RCCP (Martin, JPEM 2005, 18: 909)
- Anche il test all'analogo LHRH puo' avere qualche capacità discriminatoria, ma sempre in epoca peripuberale
- La determinazione dell'Inibina B puo' avere un valore prognostico di risposta alla terapia
- La determinazione dell'AMH è utile nella diagnostica differenziale fra anorchia e criptorchidismo bilaterale addominale

HH: PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA

- Ai fini dell'androgenizzazione è sufficiente ottenere livelli sierici di testosterone vicini alla fisiologia
- Ai fini della fertilità è necessario ottenere adeguate concentrazioni intratesticolari di testosterone (oltre che di FSH) ed è quindi necessario stimolare la secrezione endogena di testosterone
- Non è quindi razionale un regime terapeutico misto a base di testosterone e gonadotropine

HH: REGIMI TERAPEUTICI PRATICABILI

- Testosterone da solo (al di fuori dai periodi di fertilità desiderata)
- FSH ricombinante o purificato più LH ricombinante o HCG (per periodi limitati)
- GnRH pulsatile in alternativa (per periodi limitati)

TRATTAMENTO CON GONADOTROPINE

- Cominciare con HCG o LH (a giorni alterni) e modificare la dose in base alla testosteronemia
- Aggiungere successivamente l'FSH (75U a giorni alterni)
- Privilegiare se possibile la via s.c.
- Proseguire per almeno 12- 24 mesi
- Risultati spesso positivi a lungo termine
- Ulteriori cicli potranno essere praticati in periodi di fertilità desiderata
- Possibile effetto collaterale la ginecomastia

TRATTAMENTO CON GnRH PULSATILE

- Ogni 2 ore boli s.c. con minipompa
- Dose variabile in base a monitoraggio biochimico-clinico (25- 600 ng/Kg/bolo)
- Almeno 2 anni
- Risultati spesso buoni sia in termini di aumento del volume testicolare che di fertilità, lievemente migliori che con le gonadotropine
- Cause di fallimento l'insensibilità al GnRH e la comparsa di anticorpi

FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI

- Storia di criptorchidismo e/o microfallo
- Nessun accenno a sviluppo puberale spontaneo
- Livelli molto bassi di inibina B (< 60 pg/ml), indicativi di insufficienza della funzione sertoliana

Pitteloud, JCEM 2002, 87: 4128

ALTRE RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

- Un ciclo di terapia con gonadotropine o GnRH andrebbe iniziato almeno 6- 12 mesi prima del tempo di una gravidanza desiderata
- Qualora una ulteriore successiva gravidanza fosse programmata a lunga distanza dalla prima il paziente dovrebbe congelare gli spermatozoi e riprendere il testosterone
- E' infrequente comunque che un maschio con HH, se ben curato, debba ricorrere a tecniche di riproduzione assistita come l'in vitro fertilization o l'intracytoplasmic sperm injection

MICROPENE: EFFETTI DELLA TERAPIA PRECOCE CON TESTOSTERONE

- Uno o due cicli di terapia con testosterone enantato (25- 50 mg/mese per 3 mesi consecutivi) nei primi anni di vita hanno effetti positivi a breve scadenza in termini di crescita del pene
- Non hanno effetti negativi a lungo termine in termini di lunghezza del pene adulto

Bin- Abbas, J Pediatr 1999, 134: 579
Zenaty, J Pediatr 2006, 149: 687