

IPOGONADISMO MASCHILE: STATO DELL'ARTE SU CLASSIFICAZIONE, CLINICA E DIAGNOSTICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Recentemente è stato pubblicato un interessante articolo sullo “*state of the art*” dell’ipogonadismo maschile (IM), in cui gli autori offrono, attraverso una *overview* completa sull’argomento, uno strumento utile per la pratica clinica quotidiana.

Per IM si intende una **produzione testicolare insufficiente di spermatozoi e/o testosterone**, che può essere **causata da alterazioni congenite o acquisite dell’asse ipotalamo-ipofisi-gonadi** (tabella 1).

Tabella 1 Classificazione eziopatogenetica degli ipogonadismi		
	Congeniti	Acquisiti
Primitivi	Sindrome di Klinefelter Microdelezioni del cromosoma Y Mutazioni dei recettori per le gonadotropine Distrofia miotonica di Steinert Criptorchidismo	Traumi o torsioni Radiazioni ionizzanti Orchite (comprese complicanze della parotite) Chemioterapia con agenti alchilanti Trattamento con chetoconazolo Forme autoimmuni Patologie infiltrative (es. emocromatosi) Varicocele Cirrosi epatica, abuso alcolico
Secondari	Ipogonadismo ipogonadotropo isolato (s. di Kallmann) Sindrome di Prader-Willi Mutazioni delle β -subunità di LH e FSH	Iperprolattinemia Tumori ipotalamo-ipofisari Apoplessia ipofisaria Infezioni e patologie infiltrative (sarcoidosi, emocromatosi, istiocitosi) Traumi cranici Malattie sistemiche Farmaci (oppiacei, glucocorticoidi) Obesità grave Diabete mellito Disturbi alimentari Eccesso di esercizio fisico Cirrosi epatica Idiopatico

CENNI FISIOPATOLOGICI

Il rilascio pulsatile a livello ipofisario di LH e FSH stimola le cellule di Leydig nella produzione di testosterone (T) e le cellule del Sertoli nel sostenere la spermatogenesi. Ogni giorno vengono prodotti circa 3-10 mg di T, con un picco al mattino. Il T viene convertito in periferia in:

- di-idrotestosterone (DHT) tramite l’interazione con il recettore androgenico (5α -reduttasi): trofismo muscolare e osseo, emopoiesi, spermatogenesi, *feed-back* negativo a livello ipofisario, trofismo prostatico, virilizzazione dei genitali esterni, trofismo sui follicoli piliferi e produzione del sebo;
- estradiolo (aromatasi) con il recettore per gli estrogeni: trofismo osseo, comportamento, memoria verbale, metabolismo lipidico.



Mauro Schiesaro¹ (mauroschesaro@libero.it) & Benedetta Zampetti²

¹ UOC Medicina Generale, ULSS 22 Bussolengo (VR)

²Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

A seconda della **sede del danno** si distinguono:

- **ipogonadismo primitivo**, dovuto a malattie testicolari con **bassi livelli di T ed elevati livelli di gonadotropine** (ipogonadismo ipergonadotropo);
- **ipogonadismo secondario**, dovuto a patologie ipotalamiche o ipofisarie con **livelli bassi di T e bassi o inappropriatamente normali di gonadotropine** (ipogonadismo ipogonadotropo);
- **ipogonadismo da ridotta bioattività del testosterone**, dovuto a mutazioni del recettore per gli androgeni e conseguente ridotta bioattività del testosterone (resistenza ormonale).

Nell'IM primitivo generalmente la spermatogenesi è più compromessa della produzione del T, mentre nel secondario sono compromesse entrambe le funzioni.

L'importanza della classificazione eziopatogenetica e dell'adeguato inquadramento iniziale del paziente dipende dal fatto che le diverse forme di IM sono caratterizzate da approcci terapeutici completamente diversi:

- l'ipogonadismo ipergonadotropo, caratterizzato da un danno testicolare, può essere trattato principalmente con terapia sostitutiva con testosterone (TRT), mentre quando si manifesta il desiderio di fertilità si può ricorrere a tecniche di riproduzione assistita in alcuni casi o all'eterologa e all'adozione in altri;
- per l'ipogonadismo ipogonadotropo, in cui il testicolo è integro, in base al desiderio di fertilità del paziente ci sono diverse opzioni terapeutiche (GnRH, gonadotropine, testosterone).

SEGNI E SINTOMI CLINICI

La clinica è estremamente **variabile** e dipende dalla **gravità del deficit androgenico, dalla sensibilità androgenica individuale e dall'età** in cui si verifica il danno (tabella 2).

Quando il deficit androgenico insorge durante la vita intra-uterina, epoca in cui viene indotto il fenotipo maschile e si creano i caratteri sessuali primari, il fenotipo sarà scarsamente androgenizzato (*very early onset hypogonadism*). Quando il deficit insorge più tardivamente, in età pre-puberale, il fenotipo sarà di tipo prepuberale, con assenza dello sviluppo di caratteri sessuali secondari (*early onset hypogonadism*). Se compare in età adulta, viene principalmente compromessa la sfera sessuale (ridotto desiderio, disfunzione erettile, riduzione delle erezioni mattutine) insieme a sintomi più aspecifici come l'astenia, la riduzione della forza muscolare, la depressione e la riduzione di concentrazione (*late onset hypogonadism*) (tabella 2).

Tabella 2 Caratteristiche cliniche dell'ipogonadismo in relazione all'età di insorgenza	
<p>Pre-puberale: il fenotipo, scarsamente androgenizzato, ha variabile grado di femminilizzazione in base alla precocità di insorgenza e alla gravità del deficit.</p>	<p>Micropene Ipospadi Scroto bifido Criptorchidismo Volume testicolare < 5 mL <i>Habitus</i> eunucoide Criptorchidismo Ipo-anosmia (s. di Kallmann) Ipopigmentazione dello scroto Assenza delle rughe scrotali Ginecomastia Rarità dei peli corporei Timbro di voce alto Attaccatura bassa dei capelli <i>Scarsa libido</i> Riduzione della massa ossea Riduzione della massa muscolare Riduzione volume prostatico</p>

<p>Post-puberale: il deficit androgenico insorge nel periodo in cui gli androgeni mantengono alcuni caratteri sessuali potenzialmente reversibili (es. volume testicolare, trofismo muscolare, comportamento sessuale) e la capacità riproduttiva</p>	<p>Ridotta <i>libido</i> Riduzione delle erezioni spontanee Riduzione del volume testicolare Ginecomastia Riduzione della massa ossea Rischio di fratture conseguenti a traumi minori e riduzione dell'altezza Riduzione dei peli pubici e ascellari Riduzione della crescita della barba Riduzione della massa muscolare Astenia e turbe dell'umore</p>
--	---

CRITERI DIAGNOSTICI

Sono rappresentati da **ridotti livelli di T e da segni e sintomi clinici**, che variano a seconda dell'età di insorgenza (tabella 2) e della gravità della carenza androgenica (figura 1).

Il dosaggio del T non deve essere eseguito durante malattie acute e vanno esclusi fattori interferenti: disturbi del comportamento alimentare, patologie sistemiche, abuso di farmaci, esercizio fisico eccessivo e uso di farmaci interferenti (come corticosteroidi, chetoconazolo e oppiacei).

Dato il **ritmo circadiano** della sua secrezione (picco al mattino e nadir nelle ore serali), **il momento corretto per il dosaggio del T è alle 8 del mattino**. Il T totale (TT) è fortemente legato all'albumina (per una quota pari a circa il 58%), mentre il 40% presenta un debole legame con la *sex-hormone-binding globulin* (SHBG); il restante 0.5-2% circola in **forma libera**, ovvero nella forma **biologicamente attiva**.

La misura del T totale va interpretata alla luce di eventuali condizioni che possano alterare i livelli di SHBG (tabella 3). La spettrometria di massa è il **metodo di dosaggio** più affidabile, sebbene anche altre metodiche immunometriche siano in grado di permettere la distinzione tra maschi normali e ipogonadici. Il dosaggio del T libero tramite il metodo della dialisi all'equilibrio è costoso e tecnicamente difficoltoso; generalmente si ricorre al calcolo del suo valore grazie a calcolatori automatici disponibili [online](#), conoscendo i valori di TT, SHBG e albumina.

<p>Tabella 3 Cause di modificazione dei livelli di SHBG</p>	
<p>Livelli aumentati</p>	<p>Età Iper-estrogenismo Ipertiroidismo Malattie epatiche HIV Uso di anti-epilettici</p>
<p>Livelli ridotti</p>	<p>Obesità Insulino-resistenza Ipotiroidismo Acromegalia/elevati livelli di IGF-I Androgeni Glucocorticoidi Progestinici Sindrome nefrosica</p>

Una volta stabilita la presenza di ipogonadismo, il passo successivo è il dosaggio delle **gonadotropine** per la distinzione fra forme primitive e secondarie.

Le successive indagini diagnostiche variano da caso a caso: cariotipo in caso di ipogonadismo ipergonadotropo nel sospetto di Klinefelter, funzione ipofisaria completa nel caso di ipogonadismo ipogonadotropo ed eventuale completamento con RM sella turcica, ricerca di segni specifici come l'anosmia nel sospetto di sindrome di Kallmann, ecc (figura 1).

In caso di fratture ossee per traumatismi minimi, diminuzione di statura o lesioni ossee note, è indicato il completamento con MOC e parametri del metabolismo osseo.

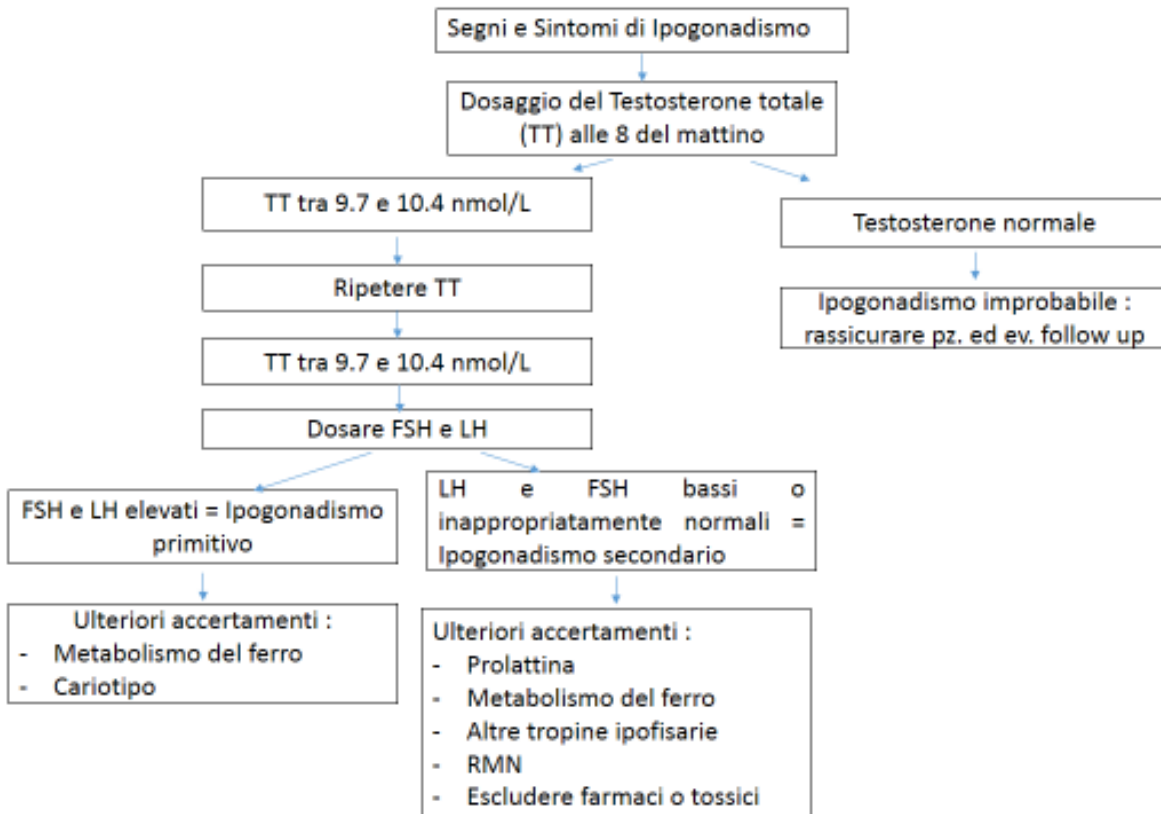


Figura 1

Nella revisione **non è raccomandato uno screening di popolazione**, dal momento che non sono ben chiariti i rapporti costo/beneficio della misurazione di TT su larga scala. È invece raccomandato il **dosaggio di T nei soggetti con segni e/o sintomi suggestivi per ipogonadismo o che presentino disturbi della sfera sessuale**. Devono essere valutati in tal senso anche soggetti con storia di fratture ossee per minimi traumi, in terapia cronica con corticosteroidi, oppiacei e anti-epilettici o affetti da infezione da HIV, BPCO, diabete mellito, patologie renali, obesità e sindrome metabolica, che spesso si associano a riduzione dei livelli di TT. È ormai assodato, infatti, che la terapia sostitutiva androgenica comporta significativi effetti benefici sui sintomi cardine dell'IM, ovvero disturbi della sfera sessuale, in particolare deficit erettile e *libido*, della composizione ossea, alterazioni del rapporto massa magra/massa grassa, della qualità di vita (vedi sotto).

BIBLIOGRAFIA

1. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet [2014, 383: 1250-63](#).
2. Wang C, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. J Androl [2009, 30: 1-9](#).