

## INDUZIONE DELLA PUBERTÀ NEL MASCHIO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Nella vita di un individuo la pubertà è un processo fondamentale, che conduce alla maturazione fisica, sessuale e psico-sociale. L'inizio della pubertà rappresenta il frutto di complessi meccanismi neuroendocrini non ancora completamente chiariti, che coinvolgono la maturazione e l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG).

### TIMING DELLA PUBERTÀ

Il *timing* è influenzato da una sommatoria di segnali ipotalamici e periferici che seguono vie diverse, su cui possono interferire fattori ambientali come nutrizione, eventi stressanti e contaminanti ambientali.

L'inizio della pubertà nell'uomo varia all'interno di un *range* più ampio rispetto ad altre specie e tale variabilità è legata a fattori genetico-etnici, ambientali e socio-economici.

### Fattori genetici

Il substrato genetico rappresenta un aspetto fondamentale per determinare il *timing* puberale. Gli studi sullo sviluppo puberale in coppie di gemelli hanno stabilito che il 70-80% della varianza nel *timing* puberale può essere spiegato da fattori ereditari. Tale variabilità è regolata da complessi tratti poligenici e interazioni tra varianti genetiche ed esposizioni ambientali, che rendono estremamente complicato individuare i geni maggiormente coinvolti.

Alcuni dati suggeriscono che nel determinismo genetico del *timing* puberale siano implicati i geni che controllano sintesi, azione e metabolismo degli steroidi sessuali, spiegando le possibili variazioni tra nazioni e popolazioni. Altri dati fanno supporre un *pattern* ereditario di tipo dominante. Recentemente sono state segnalate correlazioni con la proteina G che regola il recettore LGR4, che sembra un candidato alla genesi genetica del ritardo puberale familiare.

### Fattori ambientali

La **nutrizione** sembra avere un ruolo chiave nello sviluppo puberale. I meccanismi che regolano l'assunzione del cibo, il bilancio energetico e l'inizio della pubertà presentano regolatori comuni che agiscono tramite vie differenti. Le scorte di tessuto adiposo potrebbero influenzare l'inizio della pubertà attraverso diversi meccanismi. Uno di questi vede coinvolta la **leptina**, molecola prodotta dagli adipociti in funzione della disponibilità di scorte energetiche: la leptina agisce sull'asse HPG e risulta correlata con lo sviluppo puberale e la fertilità.

### Interferenti endocrini

Gli *endocrine-disrupting chemicals* (EDC) sono sostanze diffuse dall'uomo nell'ambiente, che possono interferire negativamente sul sistema endocrino, provocando sia un anticipo che un ritardo puberale. Gli EDC possono accumularsi nell'organismo grazie alla loro natura lipofila e agire come agonisti degli estrogeni e/o antagonisti degli androgeni.

### FENOMENI PUBERALI

#### Lo *spurt* puberale

Il periodo di massima crescita nella vita di un bambino avviene durante lo sviluppo fetale, ma anche dopo la nascita sono evidenti altri periodi di rapida crescita, come nella prima infanzia tra 1 e 3 anni e con la pubertà, in cui lo scatto di crescita viene definito *spurt* puberale. Durante quest'ultimo periodo il guadagno staturale è in media di 28 cm per i maschi.

Il controllo dello *spurt* puberale dipende da un'adeguata **nutrizione** e da vari **ormoni**, tra cui gli estrogeni, il sistema GH/IGF-1 e gli ormoni tiroidei. Sia nei maschi che nelle femmine gli estrogeni sono i maggiori responsabili dell'aumento di GH e IGF-1 durante lo *spurt* e quindi dell'incremento della velocità di crescita. Gli estrogeni sono anche responsabili dell'avanzamento dell'età ossea, che conduce alla fusione delle epifisi e alla cessazione della crescita.



### Gonadarca

Rappresenta il risveglio delle gonadi al momento dello sviluppo puberale. È dovuto all'aumento dell'ampiezza e della frequenza dei **picchi di GnRH**, che portano ad aumentata secrezione pulsatile delle gonadotropine ipofisarie.

All'inizio della pubertà la ridotta inibizione sul GnRH da parte dei centri nervosi superiori (tra cui GABA e MRKN3) e la ridotta sensibilità al *feed-back* negativo da parte degli steroidi sessuali e dell'inibina consentono l'aumentata secrezione di GnRH nel sistema portale ipofisario. Quindi, in un certo senso, la pubertà può essere considerata una condizione che viene impedita nel bambino finché vengono rimossi gli stimoli inibitori provenienti dai centri superiori.

Nel periodo peri-puberale si ha un aumento di peptidi stimolatori, che a loro volta aumentano la secrezione di GnRH. In risposta all'aumentato livello di gonadotropine, le gonadi secernono i rispettivi steroidi sessuali. Nel maschio i testicoli si ingrossano per l'aumentato sviluppo dei tubuli seminiferi e, in grado minore, delle cellule di Leydig. I testicoli producono principalmente testosterone e una piccola quota di diidrotestosterone e DHEA. Il testosterone circola legato all'albumina (38% circa) e alla SHBG (60%) e solo un 2% resta libero, biologicamente attivo, in grado di diffondere nei tessuti.

### Il timing dello sviluppo puberale

La definizione del *timing* puberale si basa su:

- osservazione dello **spurt puberale** sulla curva della velocità di crescita;
- sviluppo delle **caratteristiche sessuali secondarie**, definite tramite la stadiazione di Tanner che esamina forma e dimensioni dei genitali e peluria pubica.

Il **primo segno** di sviluppo puberale nel maschio è rappresentato dall'**aumento del volume testicolare > 4 mL** (G2 secondo Tanner), apprezzabile tramite la palpazione e il confronto visivo con l'orchidometro di Prader. Si definisce pertanto la pubertà come:

- **precoce**, quando i primi segni di sviluppo sessuale si presentano in età < -2.5 DS rispetto alla media di riferimento, cioè nel maschio prima di 9 anni;
- **ritardata**, quando il volume testicolare di 4 mL viene raggiunto a +2.5 DS dall'età di riferimento, cioè dopo 13.6-14 anni.

### PUBERTÀ RITARDATA

#### Definizione

Assenza di segni iniziali di pubertà (stadio 2 di Tanner di sviluppo genitale e/o aumento del volume testicolare  $\geq$  4 mL per i maschi) a un'età > 2-2.5 DS dalla media della popolazione generale, tradizionalmente considerata attorno a 13.6-14 anni, anche se secondo alcuni autori può essere considerata già a 13.5 anni.

#### Cause

Il ritardo puberale può essere una variante della normalità (ritardo costituzionale di pubertà, RCP) o secondario a patologie severe, ad esempio un deficit di gonadotropine per un tumore del SNC.

La tabella 1 riporta le frequenze delle varie cause di pubertà ritardata secondo un ampio studio retrospettivo di coorte in un centro accademico.

Tabella 1	
Cause	Frequenza
RCP	63%
Ipogonadismo ipogonadotropo (HHG) funzionale	20%
Ipogonadismo ipergonadotropo	7%
HHG permanente	9%

Uno studio più recente ha valutato 451 ragazzi con pubertà ritardata e ha riscontrato che il 64% aveva un RCP, il 18% un HHG funzionale, il 2.9% un HHG permanente e lo 0.4% un ipogonadismo ipergonadotropo.

## Diagnosi

**Non esiste un test diagnostico per l'adeguata diagnosi differenziale tra RCP e HHG.** Trattandosi di una diagnosi di esclusione, rimane fondamentale la raccolta della storia clinica e l'esame obiettivo del paziente, al fine di eliminare altre possibili patologie coinvolte.

## Trattamento

Gli effetti psicologici del ritardo puberale sono dovuti all'aspetto immaturo del soggetto e, in misura ancora maggiore, alla sua bassa statura. In genere i maschi ne risentono maggiormente rispetto alle femmine.

In alcuni casi di RCP possono essere considerati la semplice **rassicurazione** e un **atteggiamento di vigile attesa**.

Se non si riesce a distinguere tra RCP e HHG, nei pazienti che soffrono per il proprio aspetto troppo immaturo e non sono tranquillizzati da un atteggiamento di attesa, possono essere praticati 3 mesi di terapia con **steroidi sessuali a basse dosi**, iniziata a un'età ossea di almeno 12 anni.

**Obiettivi** della terapia:

- ottenere la progressione dei caratteri sessuali secondari;
- indurre lo *spurt* puberale senza determinare avanzamento dell'età ossea né compromettere la statura finale.

Il **testosterone** enantato intramuscolo (IMTT) rimane la formulazione più comunemente utilizzata per l'induzione della pubertà nei ragazzi, anche se recenti lavori hanno evidenziato importanti effetti collaterali legati alla formulazione stessa.

Si stanno diffondendo preparazioni alternative di testosterone, per le quali tuttavia l'esperienza è ancora limitata:

- **cerotti trans-dermici**: si sono dimostrati potenzialmente accettabili per indurre la pubertà e stimolare la crescita a breve termine nei ragazzi. In uno studio la somministrazione tramite *patch* da 5 mg utilizzati solo di notte in ragazzi con ritardo puberale, determinava una concentrazione ematica di testosterone a livelli puberali e una crescita staturale a breve termine. Gli effetti indesiderati consistono principalmente in irritazione cutanea locale;
- **gel trans-dermico**: i dati sull'uso per l'induzione della pubertà sono scarsi, anche se sembrano essere molto promettenti per efficacia, sicurezza e accettabilità da parte dei ragazzi.

In un recente lavoro in un gruppo di pazienti con RCP sono stati confrontati per 3 mesi il testosterone gel 2% (TTG alla dose di 10 mg/die) vs la classica terapia con IMTT (alla dose di 50 mg ogni 20 gg per 3 mesi) vs un gruppo di controllo non trattato. Il TTG ha mostrato efficacia terapeutica simile all'IMTT: velocità di crescita staturale rispettivamente di  $9.2 \pm 2.5$  cm/anno vs  $9.4 \pm 2.5$  cm/anno (i controlli crescevano di  $6.6 \pm 1.5$  cm/anno). Inoltre, il volume testicolare nei due gruppi trattati cresceva significativamente.

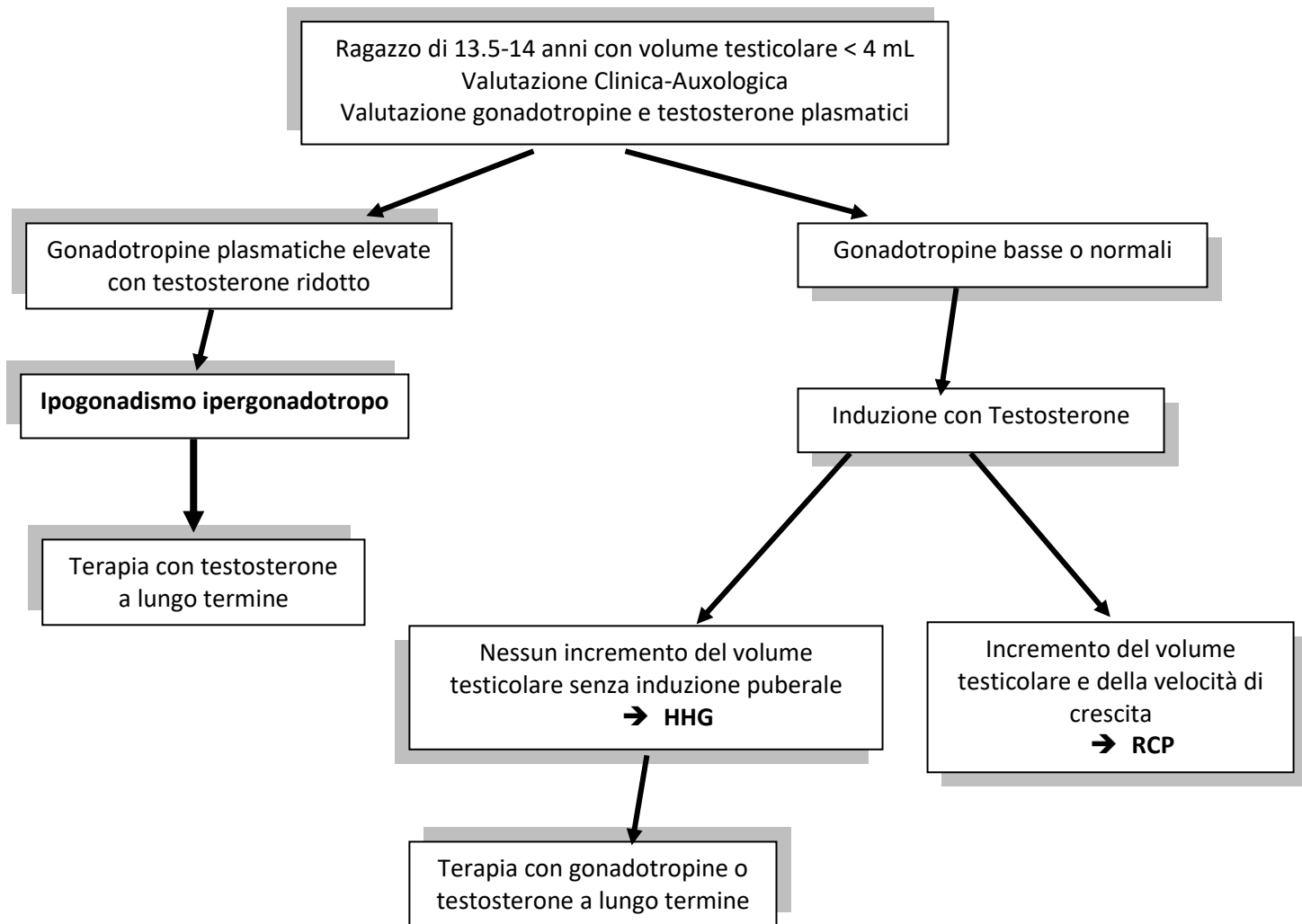
**L'induzione puberale con testosterone permette anche di individuare i pazienti con HHG, i quali non rispondono incrementando il volume testicolare.** Tali soggetti potranno ricevere la medesima terapia d'induzione con IMTT o TTG con incrementi progressivi semestrali e poi in maniera continua fino a raggiungere le dosi individualizzate basate sul rilievo ematico dei livelli di testosterone.

Nell'HHG il **pre-trattamento con FSH e hCG** sembra da preferire se si vuole attivare la pubertà e potenzialmente migliorare la possibilità di fertilità futura, anche se non sono ancora stati prodotti dati robusti su questa modalità di induzione (tabella 2).

La figura 1 sintetizza l'iter diagnostico-terapeutico per la pubertà ritardata.

Tabella 2 Proposta d'induzione della pubertà nei ritardi puberali e negli HHG				
Farmaco	Dose iniziale	RCP	HGG	Monitoraggio
Testosterone enantato	50 mg im ogni 20 gg	Sospendere dopo 3 mesi con eventuale 2° ciclo dopo 3-4 mesi di pausa	Incremento di 50 mg ogni 6 mesi fino ai dosaggi dell'adulto	Volume testicolare Dosaggio del testosterone il giorno prima della somministrazione
Testosterone propionato	50 mg im ogni 20 gg			
Testosterone trans-dermico 2%	10 mg/die	Per 3 mesi, da ripetere eventualmente dopo 3-4 mesi di pausa	Incremento di 10 mg/die ogni 6 mesi, fino al raggiungimento dei livelli desiderati di testosterone	Volume testicolare Dosaggio del testosterone dopo 12-24 ore dall'applicazione
Testosterone trans-dermico 1%	1.5 mg/die		Incremento di 1.5 mg/die ogni 6 mesi fino al raggiungimento dei livelli desiderati di testosterone	
hMG o FSH	75 IU x 2 volte/settimana	Per 3 mesi, da ripetere eventualmente dopo 3-4 mesi di pausa	75 IU x 3 volte/settimana dopo il 6° mese	Volume testicolare Dosaggio del testosterone dopo 3 gg dall'ultima somministrazione
hCG o LH	1000 IU x 2 volte/settimana		2000 IU x 2 volte/settimana dopo il 6° mese	

**ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN RCP E HHG**



**Bibliografia**

1. Chioma L, Papucci G, Fintini D, Cappa M. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. *J Endocrinol Invest* 2017, doi: [10.1007/s40618-017-0726-7](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0726-7).
2. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med* 2016, 8: 626-42.
3. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* 2008, 121: S208-17.
4. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, et al. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995, 67: 739-53.
5. NHANES III Reference manuals and reports (CD-ROM). Analytic and reporting guidelines: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 1997.
6. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003, 24: 668-93.
7. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different medications for hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev* 2016, 30: 60-78.