

TRATTAMENTO CON TESTOSTERONE NELL'ADOLESCENTE: QUANDO, COME E PERCHÈ

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Premesse

La terapia con testosterone è prescritta nell'adolescente maschio per due indicazioni: ritardo costituzionale di crescita e di pubertà (CDGP), che è la motivazione più frequente, o ipogonadismo (primitivo – ipergonadotropo o secondario – ipogonadotropo), che si presenta più raramente.

Alcuni endocrinologi pediatri hanno recentemente proposto una mini-revisione su questo argomento (1), analizzando la letteratura recensita su PubMed (voci: terapia con testosterone, androgeni, adolescenza e pubertà), con l'intento, da un lato, di mettere in evidenza le opzioni terapeutiche più adatte per gli adolescenti e, dall'altro, di evidenziare le necessità ancora insoddisfatte, a fronte delle numerose nuove proposte terapeutiche entrate in commercio per il trattamento degli adulti. La spinta alla ricerca di nuove formulazioni di testosterone è stata sostenuta soprattutto dalla crescente richiesta di trattamento nei maschi adulti con ipogonadismo funzionale, causa di incremento di diabete, dislipidemia e malattie cardio-vascolari. Le nuove formulazioni, però, mal si adattano a una popolazione di adolescenti, in cui i dosaggi necessari sono molto più bassi.

Le dimensioni del problema

La prevalenza dell'ipogonadismo nel prepubere non è ben calcolabile, in quanto fino all'inizio della pubertà non vi è differenza fra CDGP e ipogonadismo secondario.

Gli ipogonadismi si distinguono inoltre in:

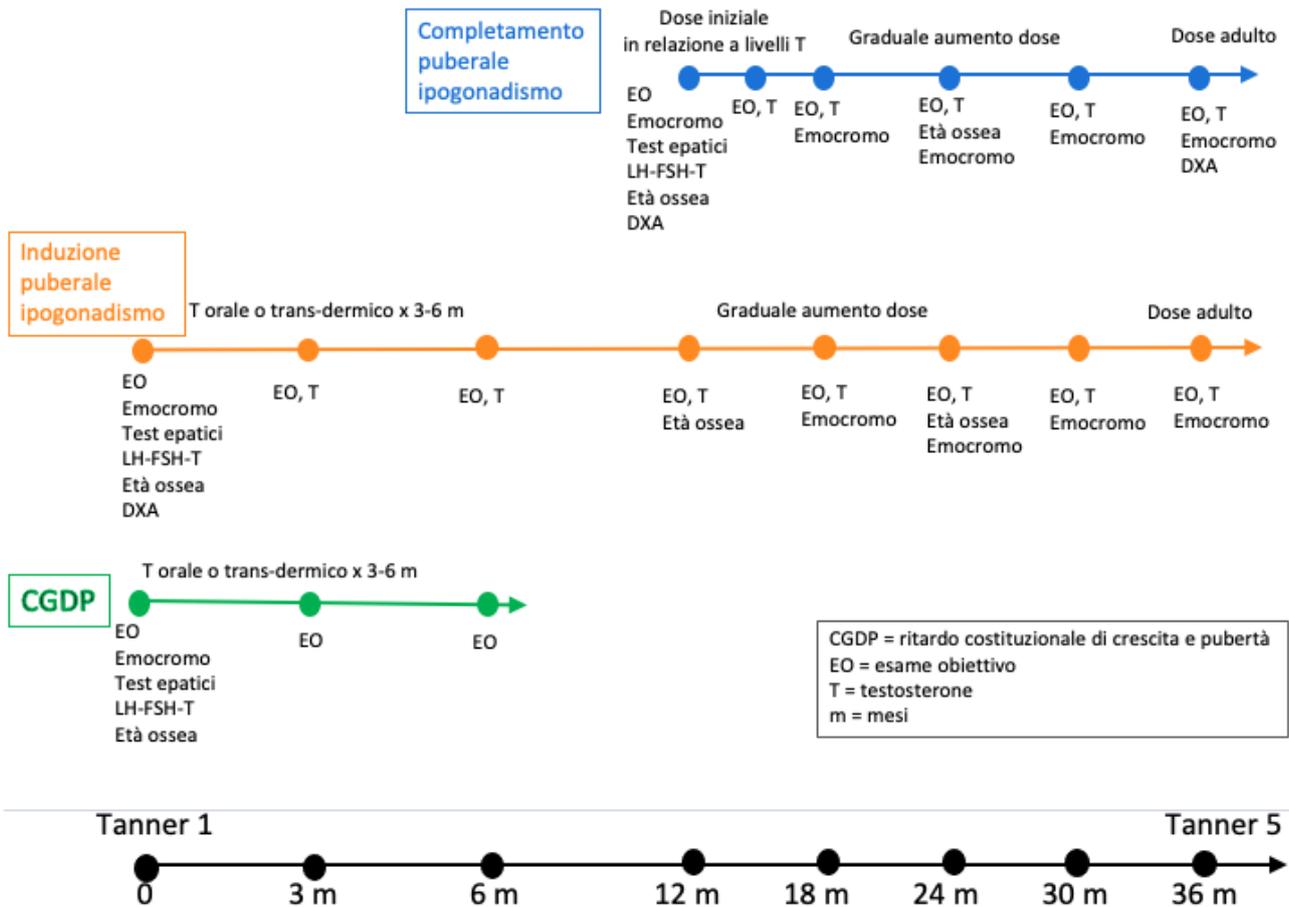
- congeniti: la causa più frequente di ipogonadismo primitivo è la sindrome di Klinefelter, che si presenta in 1/660 maschi; la causa più frequente di ipogonadismo secondario è la sindrome di Kalmann, che insieme alle altre cause di ipogonadismo ipogonadotropo isolato si presenta in 1/10000 maschi. In tutte queste forme la pubertà può iniziare spontaneamente e poi bloccarsi o non avere proprio inizio;
- acquisiti: l'ipogonadismo primitivo è presente nell'11-56% per cento dei bambini sopravvissuti al cancro, mentre l'orchite da parotite epidemica è piuttosto rara; l'ipogonadismo secondario acquisito si registra nel 20-80% dei bambini sopravvissuti a una neoplasia endo-cranica.

La popolazione più vasta, tuttavia, è quella raccolta sotto l'etichetta diagnostica di CDGP, che si presenta nel 2% della popolazione maschile. Molti pazienti che rientrano in questo gruppo sono affetti da malattie croniche (quali malattie intestinali infiammatorie, fibrosi cistica, trattamento cortisonico, ecc). Anche se in questi pazienti l'opzione consigliata in maniera più frequente è quella di osservare e aspettare, un congruo gruppo non progredisce nella crescita e nella pubertà e necessita di trattamento.

La gestione e il trattamento

La figura schematizza le modalità di trattamento e di gestione clinica degli adolescenti ipogonadici che si presentano alla diagnosi con un arresto della progressione puberale o con un mancato inizio di pubertà, nonché degli adolescenti con CDGP, dallo stadio di Tanner 1 fino al completo sviluppo puberale, Tanner 5, articolato nell'arco di 3 anni considerati la tempistica ottimale media in cui si completa normalmente lo sviluppo puberale (2).





Le formulazioni

Nella tabella sono riportate le diverse formulazioni articolate per via di somministrazione con l’aggiunta dei nomi commerciali in Italia e l’eventuale nota AIFA prevista per il rimborso da parte del SSN.

Via di somministrazione	Principio attivo (nome commerciale)	Dosaggi comunemente utilizzati			Commenti e nota
		Induzione di pubertà	Ripresa progressione puberale nell’ipogonadico	Adulto	
Intra-muscolare	Enantato (Testoviron depot® 250 mg/1 mL)	25-50 mg/mese per 3-6 mesi, senza mai eccedere 100 mg/mese	A crescere: • 100 mg/mese per 6 mesi; • 150 mg/mese per 6 mesi; • 100 mg/15 gg per 6 mesi; • 150 mg/15 gg per 6 mesi	150-200 mg/15 gg	classe C (unico approvato da FDA per l’uso nell’adolescente)
	Propionato (Testovis® 100 mg/2 mL)				Rimborsabile nota 36 – distribuzione per conto

		Combinazione di esteri (propionato, fenilpropionato, isocaproato, decanoato) (Sustanon® 250 mg/1 mL)	25 mg/mese	Dosaggio a crescere come sopra	250 mg/3 settimane	classe C
	<i>Long-acting</i>	Undecanoato (Nebid® 1000 mg/4 mL)	Assenza di dati	Assenza di dati	750 mg (3 mL) all'inizio, da ripetere dopo 4 settimane e poi 1 fiala ogni 10-12 settimane	classe C
Orale		Undecanoato (Andriol® cp 40 mg)	20-40 mg/d, mai eccedere gli 80 mg	40 mg/d per 1 anno, poi 80 mg/d per 1 anno	40-80 mg x 2-3/die	Rimborsabile nota 36
Trans-dermico	gel	(Testavan-Gel®) 1 puff → 23 mg	Assenza di dati	Assenza di dati	1-2 <i>puff</i> /die	Rimborsabile nota 36
		(Tostrex-Gel®) 1 puff → 10 mg			3-5 <i>puff</i> /die	- distribuzione per conto
		(Testogel-Gel®/ Testim®-bustine monodose 50 mg)			1 bustina/die	classe C
	cerotto	(Androderm®/ Testopatch®)	Assenza di dati	Assenza di dati		Revocati
Sottocute pellets			Assenza di dati	Assenza di dati	150-450 mg ogni 6 mesi	Non disponibili in Italia
Miscellanea gel nasale			Assenza di dati	Assenza di dati	1 dose x 3/die	
Buccale mucoso adesivo		(Striant®, cp)	Assenza di dati	Assenza di dati	30 mg x 2/die	Revocato

Bisogni insoddisfatti e conclusioni

Esiste una letteratura che ha dimostrato efficacia e sicurezza dell'uso degli esteri del testosterone (enantato e propionato) ad azione intermedia nell'induzione di pubertà negli adolescenti con CDGP. Al contrario, i dati negli ipogonadici sono scarsi, soprattutto per quel che riguarda la progressione e il completamento dello sviluppo puberale. Per di più i dati disponibili si basano più sull'opinione di esperti che su evidenze derivate da accurati studi clinici.

Mancano ancora risposte, validate da studi clinici, ai seguenti quesiti:

- quando iniziare il trattamento con testosterone nei pazienti con CDGP o ipogonadici;
- come e di quanto il testosterone debba essere aumentato durante l'induzione dello sviluppo puberale;
- entro quale *range* debba essere mantenuto il testosterone plasmatico immediatamente dopo il completamento dello sviluppo puberale;
- qual è la tempistica per valutare gli effetti del testosterone sulla composizione corporea e sulla massa ossea.

Oltre a queste aree in cui sarebbe necessario far partire studi clinici finalizzati, rimane il problema che la maggior parte delle formulazioni di testosterone in commercio sono state studiate e sperimentate per supplementare l'androgeno in soggetti adulti. Sarebbe pertanto fondamentale che l'industria farmaceutica proponesse preparati di testosterone che avessero la flessibilità di impiego anche per i maschi adolescenti con CDGP o ipogonadismo, nei quali i dosaggi richiesti sono molto più bassi.

Bibliografia

1. Vogiatzi M, Tursi JP, Jaffe JS, et al. Testosterone use in adolescent males: current practice and unmet needs. *J Endocr Soc* [2020, 5: bvaa161](#).
2. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocr Rev* [2020, 41: 421-56](#).