

Ritardo di sviluppo puberale nel maschio

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA (2)

Ritardo di sviluppo
puberale nel maschio

Moderatori

V.A. Giagulli, F. Mori

- Caso clinico
A. Crinò
- Quando sospettare
e come indagare un
ritardo di sviluppo
puberale
A. Grossi
- Induzione
farmacologica della
pubertà
C. Bizzarri
- Follow-up e
preservazione della
fertilità
M. Schiesari
- Take-home messages
V.A. Giagulli, F. Mori



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

Mancato incremento del volume
testicolare (≥ 4 ml)
in un ragazzo di età
uguale o superiore
ai 14 anni

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

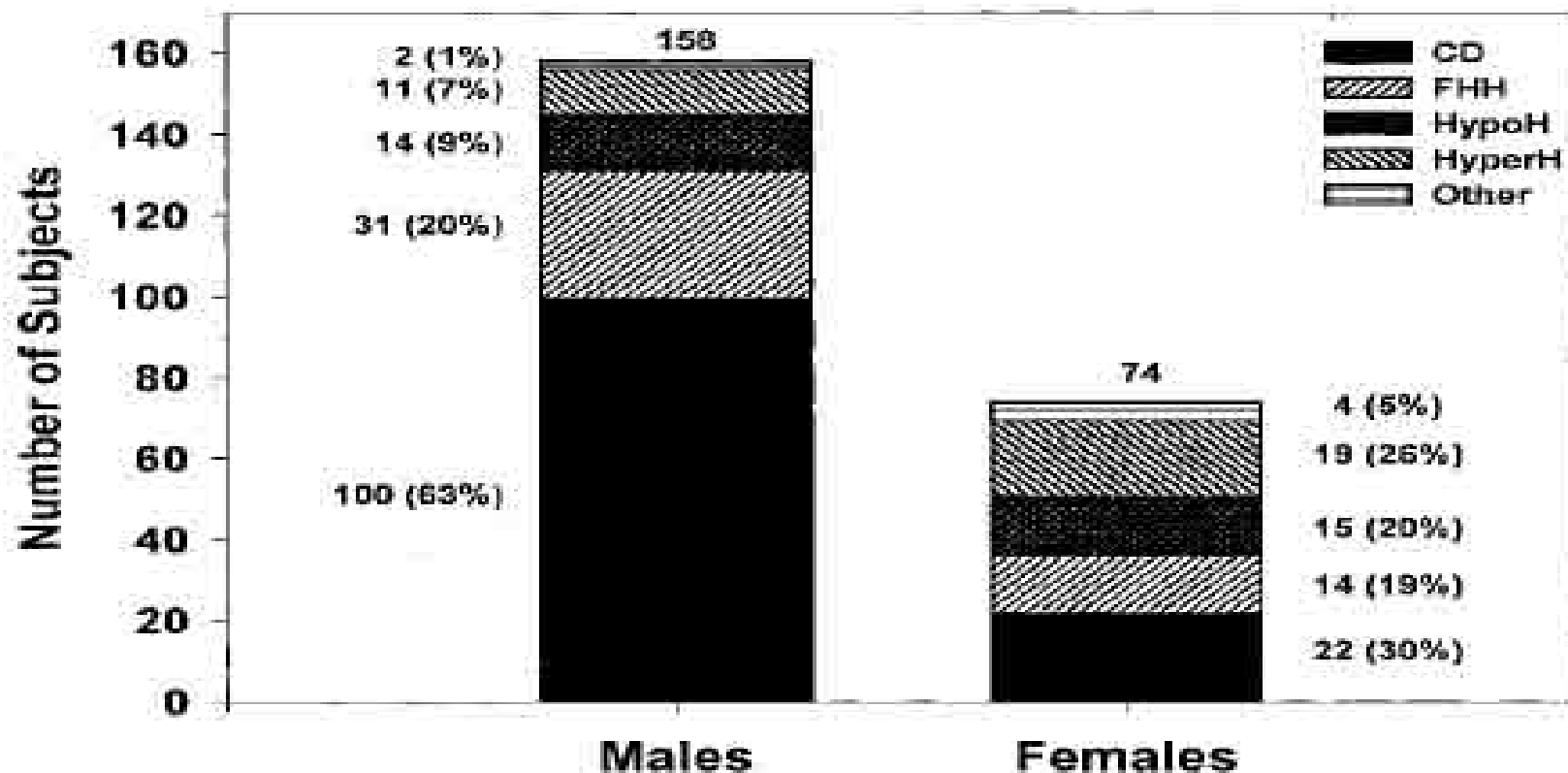
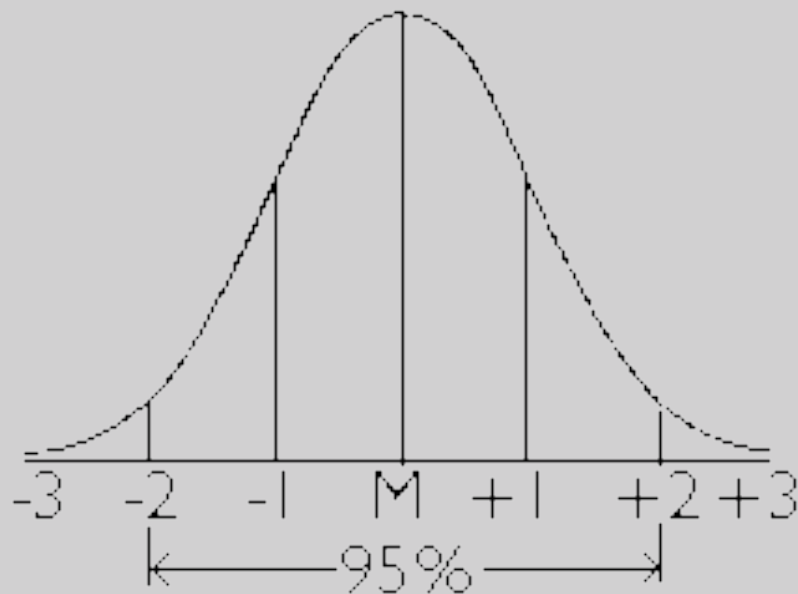


FIG. 1. Distribution of diagnostic categories among males and females with delayed puberty. Other, Etiology not clearly classified. Diagnoses included within Other were Wolfram syndrome without elevated gonadotropins and fused chromosome 14/15 among the males as well as Noonan syndrome, CHARGE association, a syndrome with developmental delay and skeletal deformities, and ovarian dysgenesis without elevated gonadotropins among the females.

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

In circa il 65% dei ragazzi con ritardo puberale questo è l'espressione di un avvio estremamente procrastinato del timing puberale



Ritardo
costituzionale
di crescita e
pubertà

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012



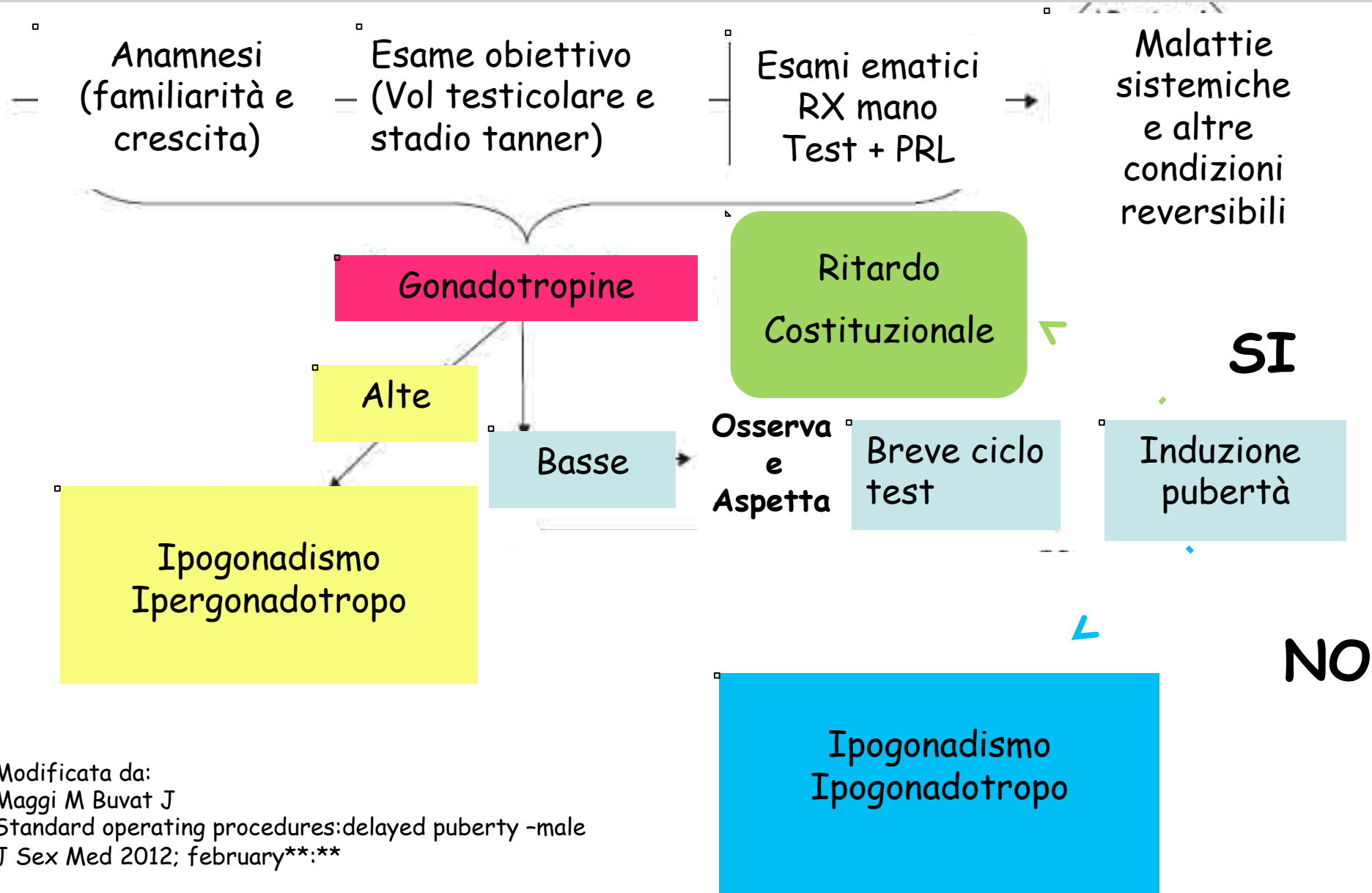
**Ritardo costituzionale
O
Ipogonadismo?**

Diagnosi differenziale

**Non sono disponibili
linee guida**

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Familiarità

Velocità di crescita

Criptorchidismo bilaterale

Agenesie dentali

Capacità di riconoscere gli odori

Malattie croniche o terapie intercorrenti

Difficoltà apprendimento e socializzazione

Attività sportiva e alimentazione

Uso di droghe

“Preoccupazione dei genitori e del paziente”

Anamnesi
(familiarità e
crescita)



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

Statura, peso e BMI

Stadio Tanner

Proporzioni

Rapporto apertura braccia/statura >5 cm

Volume testicolare e lunghezza dell' asta

Volume \Rightarrow 4 ml predittivo di avvio puberale 95% dei casi

Dismorfie

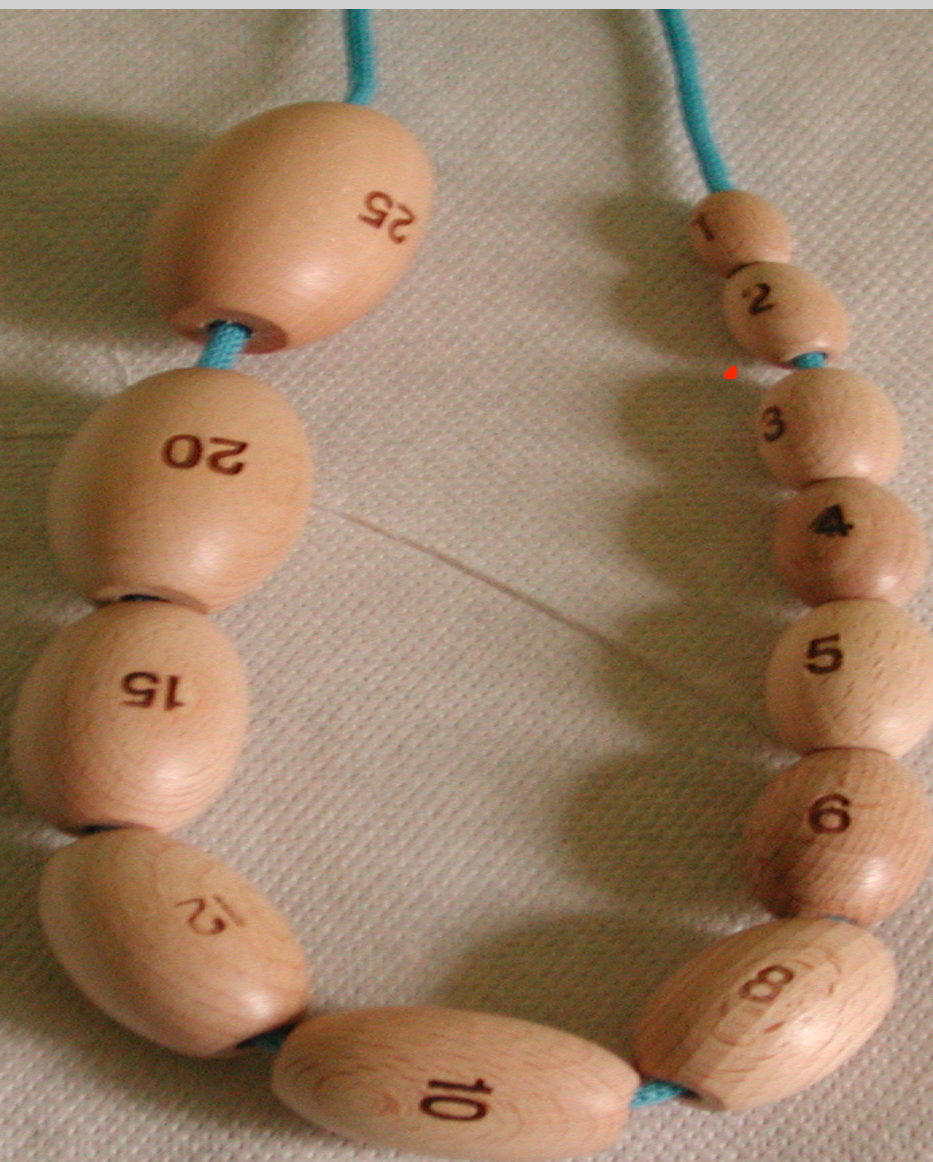
Segni clinici di problematiche endocrine concomitanti

Esame obiettivo
(Vol testicolare e
stadio tanner)

Percorsi AME Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012



Percorsi AME Roma 9-11 Novembre 2012

Mi fermo e osservo

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

- Anamnesi (familiarità e crescita)
- Esami (Volstad)

Esami ematici
RX mano
Test + PRL

Malattie sistemiche e altre condizioni reversibili

Serum

Alte

Ipogonadismo
Ipergonadotropo

Gonadotropine

Ipogonadismo
Ipogonadotropo

NO

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Gonadotropine elevate Testosterone < 0,5 ng/ml



Ipogonadismo
ipergonadotropo



Cariotipo

<
XY

>
XXY

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

$LH > 0,6 (0,2) \text{ UI/L}$
(ultrasensibile)

Testosterone $> 0,5 \text{ ng/ml}$

Mi fermo e osservo

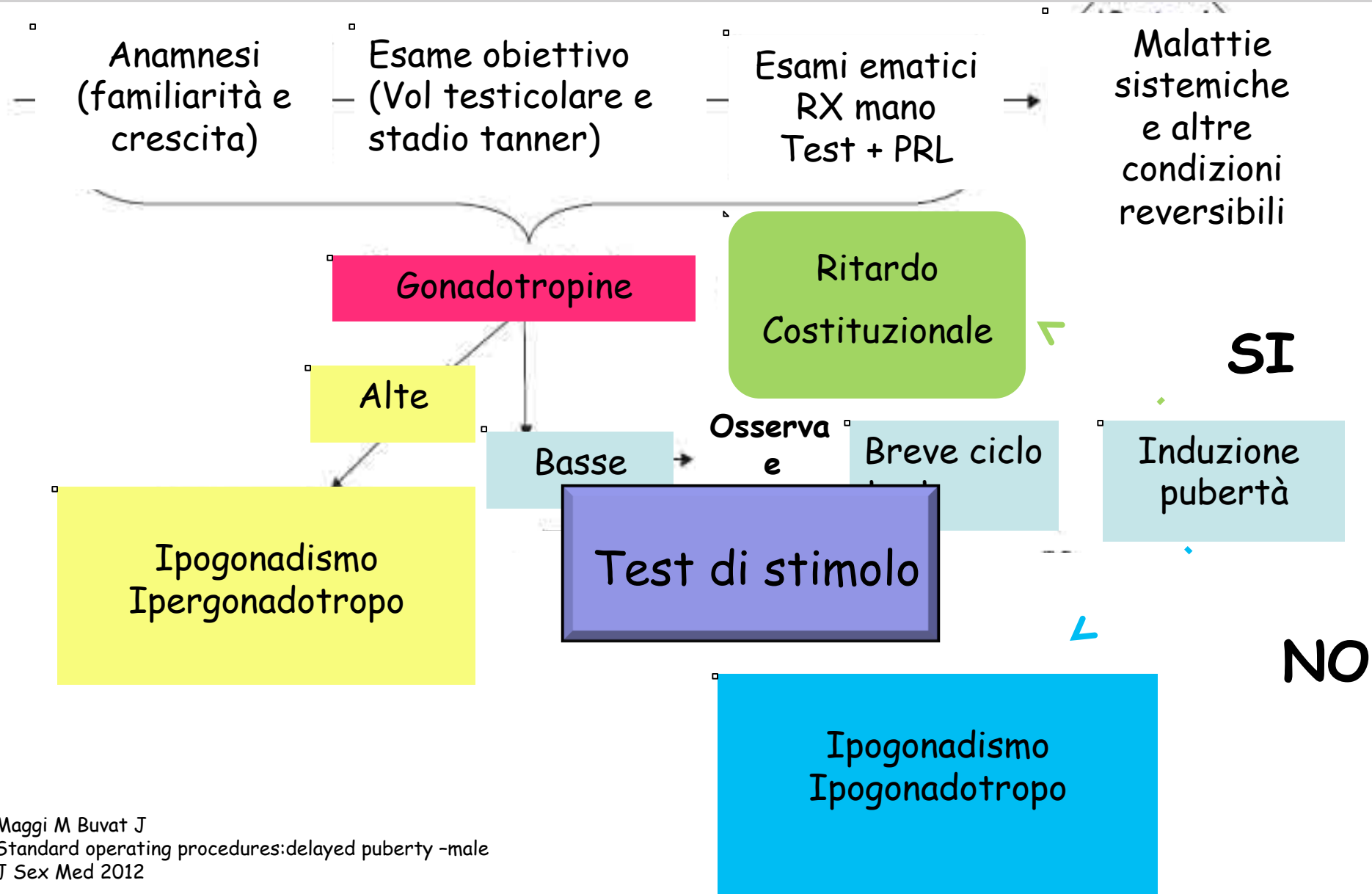
$LH < 0,6 (0,2) \text{ UI/L}$

Testosterone $< 0,5 \text{ ng/ml}$



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Test con GnRH
o GnRH analoghi

□ $LH > 5 \text{ UI/L}$ ◁

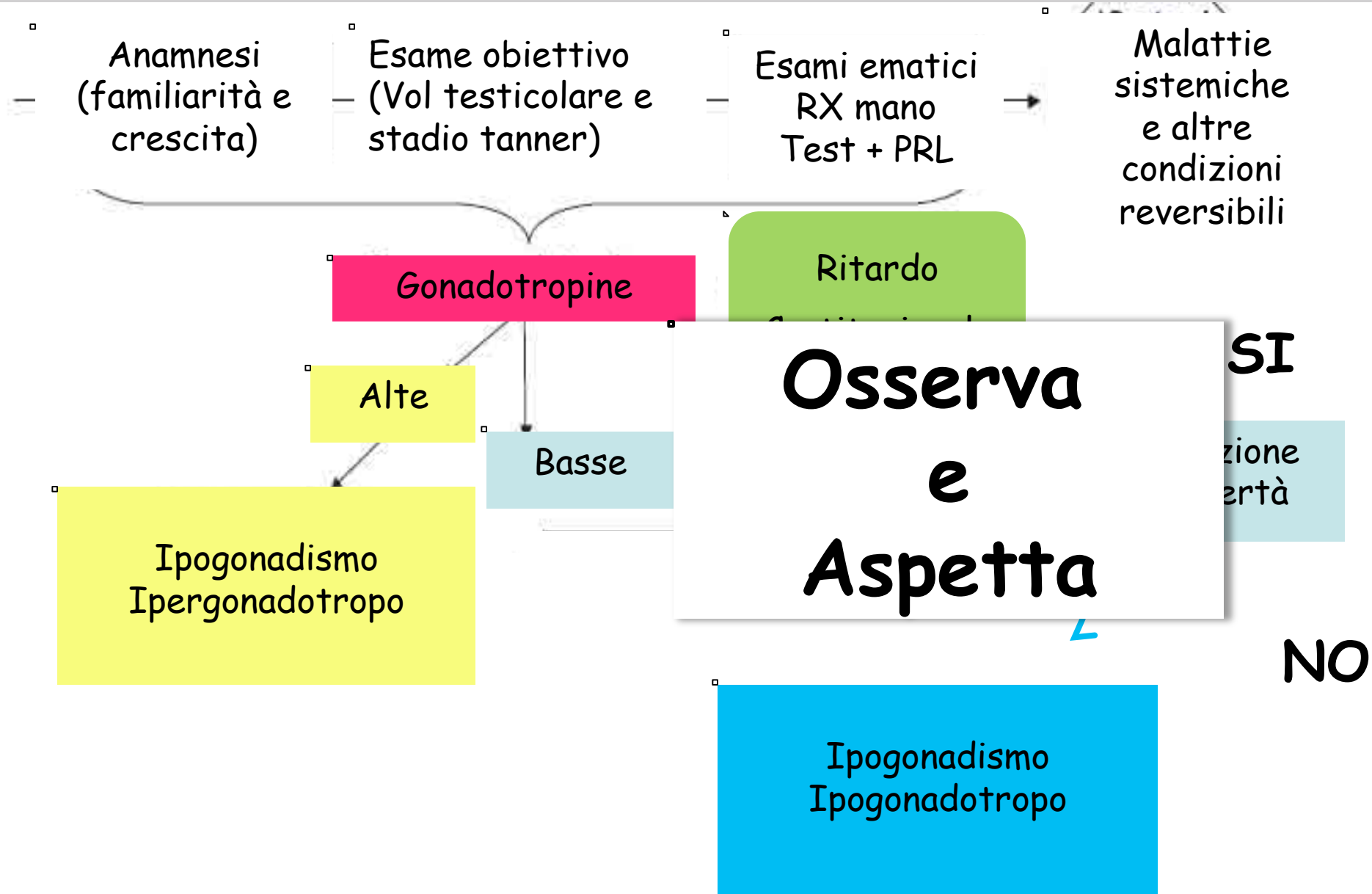
Avvio di pubertà

▷ □ $LH < 5 \text{ UI/L}$



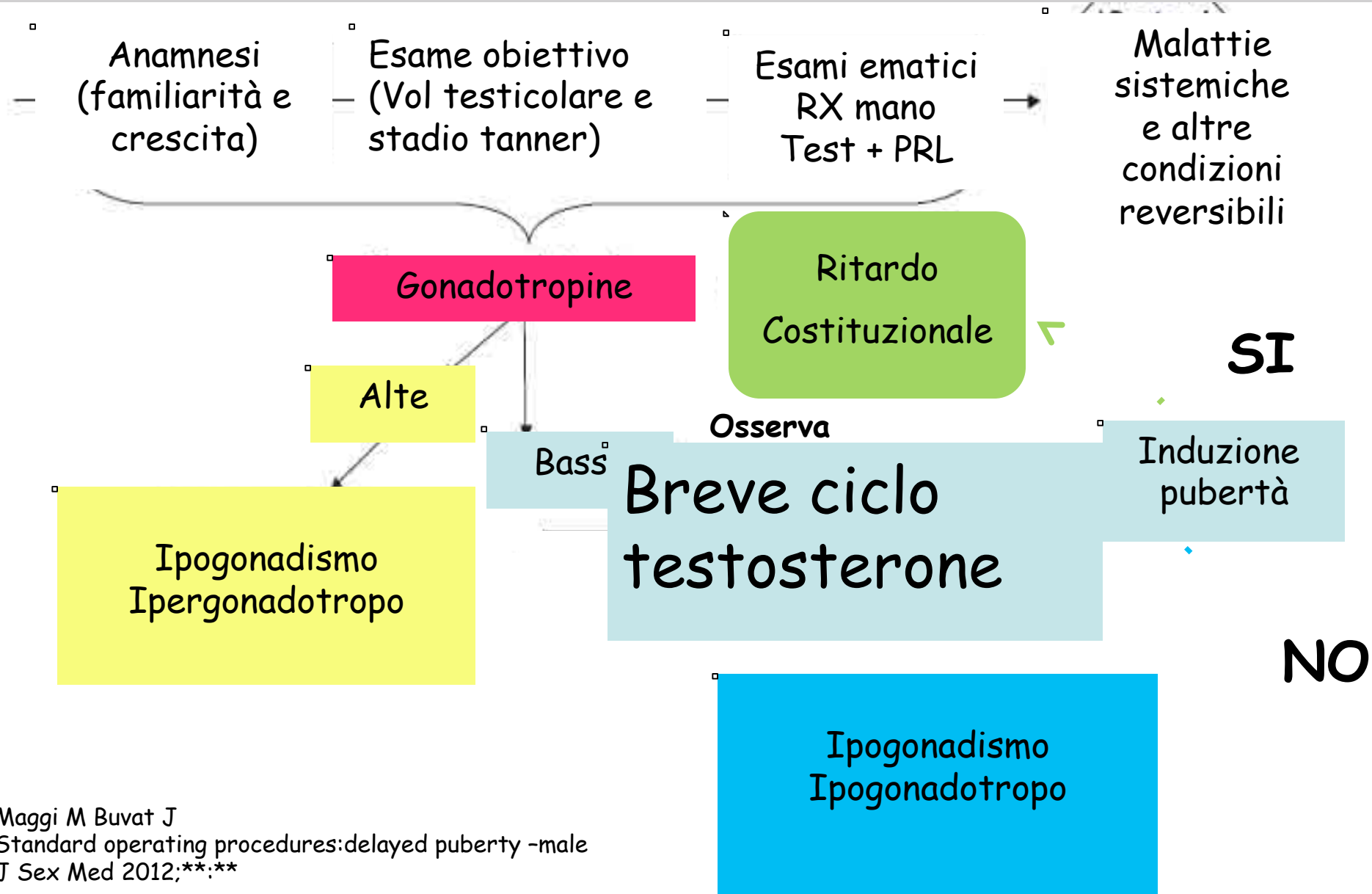
Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Testosterone 50-100 mg im al mese per 3-6 mesi

> 4 ml

Incremento del volume testicolare



Ritardo costituzionale

<4 ml

Mancato incremento



Ipogonadismo ipogonadotropo

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Ipogonadismo
Ipogonadotropo



RMN ipofisi e bulbi olfattivi



Test genetici

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Sindromi associate ad ipogonadismo ipogonadotropo:

Prader Willy;

Deficit ipofisari multipli (PROP1, HESX1,
LHX3 PCSK1);

Deficit leptina;

Sindrome di Bardet-Biedl;

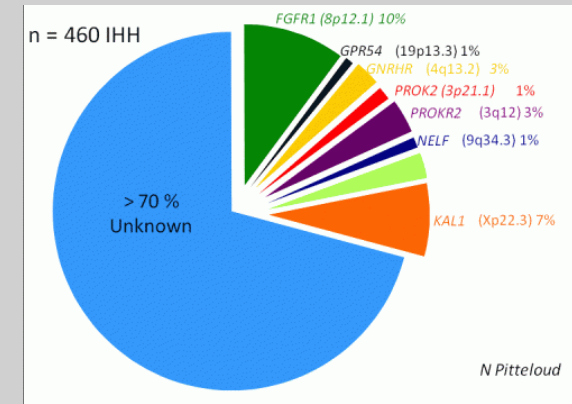
CHARGE (CHD7)

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Cause di deficit isolato di GnRH

Con anosmia



Autosomico dominante

FGFR1
PROKR2
CHD7
FGF8

X-linked

Kal1

Sconosciuto

60-70% dei casi



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Senza anosmia

Autosomico dominante

FGFR1
PROK2
PROKR2
CHD7
FGF8

Autosomico recessivo

KISS1R
TACR3
TAC3
GNRH1

X-linked

DAX1

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Quale test genetico nelle forme isolate?

Ipogonadismo con anosmia o senza anosmia?

Ci sono altri membri della stessa famiglia con lo stesso problema? Maschi o femmine?

Sono presenti altre anomalie cliniche?

Agenesia renale - > KAL-1

Labio-palatoschisi - > FGFR1

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Inibina B

- Buona sensibilità e specificità nelle forme di ipogonadismo più grave con volume testicolare < 3 ml
- Non validato
- Non differenzia le forme parziali di ipogonadismo dal ritardo costituzionale

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

La terapia

La terapia sostitutiva ha lo scopo fondamentale di favorire lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, il raggiungimento della statura definitiva e della capacità riproduttiva.

Al momento non esistono indicazioni su quale sia il miglior approccio terapeutico nella induzione della pubertà



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

1) Testosterone im

A partire da 25-50 mg /mese im, progressivo incremento del dosaggio con variazioni ogni 6/12 mesi, fino ad arrivare al dosaggio adulto (250 mg/mese) in 2-3 anni

Attenzione alla velocità di crescita e all' avanzamento dell' età ossea

La terapia con testosterone non aumenta il volume testicolare

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Effetti collaterali:

- aggressività, eccessiva stimolazione della libido
- policitemia (se l'ematocrito diviene $> 54\%$ la terapia deve essere sospesa fino ad un calo adeguato)
- ginecomastia
- dislipidemia, ipertransaminasemia

Almeno una volta, prima del termine della terapia eseguire una DEXA della colonna lombare e total body per densità ossea (Z score) e composizione corporea.

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

2) Terapia con Gonadotropine
hCG 1000-2500 UI im/sc x 3/settimana associato a

FSH ricombinante 75-150 UI x 3/settimana oppure
FSH urinario 12.5-150 UI x 3 /settimana

Dosaggio LH regolato sui livelli di testosterone

Dosaggio FSH regolato sui segni clinici

Vantaggio: incremento del volume testicolare
induzione spermatogenesi

Svantaggi: costo e numero di iniezioni

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Terapia con GNRH somministrato sotto cute
in maniera pulsatile attraverso un microinfusore





Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

In circa il 10% dei casi di ipogonadismo ipogonadotropo si assiste ad un incremento del volume testicolare durante la terapia sostitutiva con testosterone.

- Valutare il volume testicolare
- Breve periodo di interruzione della terapia

Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism N Engl J Med 2007;357:863-73.

Reversible Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR Mutations PLoS ONE | www.plosone.org 1 June 2012 | Volume 7 | Issue 6

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



*Il desiderio
di paternità*

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo:

Gonadotropine o GnRH in pompa

Uguualmente efficaci nella induzione della spermatogenesi

Stessi fattori prognostici negativi:

- Volume testicolare
- Precedenti trattamenti con testosterone



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

Nei pazienti con Sindrome di Klinefelter:

- Biopsia testicolare con prelievo di spermatoцити (TESE)
- ICSI

Fattori prognostici:

- età del paziente
- terapia con testosterone?



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



A proposito di sindromi.....

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

La sindrome di Klinefelter

Più comune causa genetica di ipogonadismo maschile
Solo nel 10% degli adolescenti con KS viene posta
diagnosi prima della pubertà

- Inizio dello sviluppo puberale in età normale
 - Generalmente caratteri sessuali secondari soddisfacenti
- ma
- Testicoli di consistenza aumentata e volume ridotto (< 8 ml)
 - Ginecomastia



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



La sindrome di Prader-Willy

-Ipogonadismo misto, ipoplasia dei genitali e generalmente infertilità

In epoca puberale il test di metilazione è indicato se presente:

- Deficit cognitivo
- Alimentazione incontrollata con obesità centrale
- Ipogonadismo

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

Quando sospettare la presenza di una sindrome?

- ritardo cognitivo e/o del linguaggio
- storia di criptorchidismo bilaterale
- obesità
- dismorfie (*facies* più o meno caratteristica, a volte in presenza di alterazioni oculari e/o uditive)



Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

Argomenti ancora aperti

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Quale è il miglior trattamento per
l' induzione della pubertà?





Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012



Roma,
9-11 novembre 2012

Sono possibili una precoce diagnosi e trattamento dell' ipogonadismo?

A Window of Opportunity: The Diagnosis of Gonadotropin Deficiency in the Male Infant *JCEM* 2005 90(5):3122-3127

Neonatal gonadotropin therapy in male congenital Hypogonadotropic Hypogonadism *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:172-82

Percorsi AME

Roma 9-11 Novembre 2012

