

TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE NELL'IPOGONADISMO MASCHILE: LG DELLA SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La *Society for Endocrinology* inglese ha recentemente pubblicato le proprie linee guida (LG) per la terapia sostitutiva con testosterone (TrT) negli uomini con ipogonadismo (MH) (1).

Il punto di forza del documento è l'approccio multi-disciplinare, in quanto la stesura deriva dal contributo di endocrinologi, urologi, medici di medicina generale, biochimici, infermieri e rappresentanti delle associazioni di pazienti. Il documento è suddiviso in 10 macro-aree di seguito riassunte.

1. Etiologia

È fondamentale la distinzione tra MH primario e MH centrale o secondario (tabella 1) perché differiscono:

- le indagini di seconda linea;
- le strategie cliniche;
- il ripristino della fertilità.

Eziologia dell'ipogonadismo maschile (modificata da 1)		
	Congenito	Acquisito
Primario	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Klinefelter • Criptorchidismo bilaterale • Regressione testicolare (<i>Vanishing Testis</i>) • Sindrome da insensibilità parziale agli androgeni • Iperplasia surrenalica congenita • Mutazioni inattivanti il recettore per LH 	<ul style="list-style-type: none"> • Orchiectomia bilaterale • Trauma/torsione bilaterale • Orchite bilaterale • Chemioterapie alchilanti • Radioterapia sulla regione pelvica • Co-morbilità croniche ed età-correlate • Fumo • Alcoolismo • Terapia anti-androgenica • Patologie sistemiche (AIDS, celiachia, IRC)
Centrale	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit isolato di GnRH (con o senza anosmia) • Deficit sindromico di GnRH <ul style="list-style-type: none"> ○ panipopituitarismo congenito ○ sindrome CHARGE ○ sindrome di Prader-Willi ○ sindrome di Bardet-Biedl ○ deficit/resistenza leptina ○ displasia setto-ottica ○ adreno-ipoplasia congenita (<i>NROB1</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumori della regione ipotalamo-ipofisaria • Iperprolattinemia • Ipofisite • Apoplezia ipofisaria • Resezione del peduncolo ipofisario • Trauma cranico • Radioterapia regione ipotalamo-ipofisaria • Chirurgia ipofisaria • Patologie granulomatoze: <ul style="list-style-type: none"> ○ sarcoidosi ○ istiocitosi ○ emocromatosi • Iatrogeno: <ul style="list-style-type: none"> ○ oppioidi ○ estrogeni ○ glucocorticoidi ad alte dosi ○ cannabinoidi ○ terapia anti-androgenica ○ uso di anabolizzanti/<i>doping</i> ○ anti-psicotici ○ anti-dopaminergici



Settimio D'Andrea (dandrea.settimio@outlook.com) & Commissione Andrologia AME

Mauro Schiesaro (Coordinatore) (mauroschesaro@libero.it)

Serenella Checchi, Andrea Delbarba, Luca Foppiani, Vito Giagulli, Giovanni Pinna, Vincenzo Sciabica, Agostino Specchio

2. Diagnosi

Dal punto di vista **anamnestico**, la triade sessuologica (disfunzione erettile, calo della *libido* e riduzione delle erezioni spontanee mattutine) è fortemente associata a MH; vi possono essere poi alterazioni di tipo riproduttivo (criptorchidismo, infertilità o ridotta concentrazione spermatica), scheletrico (riduzione in altezza, riduzione della massa ossea, fratture da fragilità), ematologico (riduzione di ematocrito o emoglobina) e la presenza di ginecomastia. Sono meno specifiche di MH, invece, riduzione della massa magra e incremento della massa grassa, disturbi dell'umore, disordini neuro-cognitivi e insonnia.

L'esame **obiettivo** deve valutare i genitali, i caratteri sessuali secondari e la presenza di ginecomastia.

Soltanto se anamnesi ed esame obiettivo sono suggestivi di MH, è raccomandata l'esecuzione di **indagini biochimiche**. Gli autori non si esprimono sui *cut-off* da utilizzare, rimandando alla lettura di altri lavori che affrontano l'argomento. La TrT si è dimostrata efficace nei pazienti con MH e valori di T totale < 8 nmol/L (2.3 ng/mL), mentre sono scarse le evidenze sui benefici della TrT in uomini con valori basali > 12 nmol/L (3.5 ng/mL).

3. Dosaggio ormonale

La valutazione dei livelli sierici di **T totale** rappresenta l'indagine di prima linea. Sebbene il dosaggio mediante spettrometria di massa sia il "*gold standard*", i metodi immuno-enzimatici sono comunemente considerati affidabili nell'uomo.

Il **T libero** rappresenta un'indagine di seconda linea, da effettuare se il T totale è compreso tra 8 e 12 nmol/L (2.3-3.5 ng/mL): il dosaggio deve essere effettuato tramite dialisi all'equilibrio, gel-filtrazione e ultra-centrifugazione, metodiche non disponibili in tutti i centri e con costi elevati. Una valida alternativa è il calcolo del T libero mediante algoritmi dedicati (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) (2).

4. Terapia sostitutiva

L'ipogonadismo è associato a notevole disagio psico-sociale ed età avanzata o comorbidità non rappresentano ostacoli all'inizio della terapia. Alla luce della complessità della TrT, è fondamentale che il paziente sia ben istruito e motivato, includendolo nel percorso decisionale e illustrando benefici e possibili effetti collaterali. Le diverse formulazioni disponibili in commercio (3) permettono di personalizzare la terapia sul singolo individuo.

5. Sindrome post-finasteride e deprivazione da sostanze anabolizzanti

La finasteride è un inibitore dell'enzima 5 α -reduttasi, utilizzata come terapia nell'iperplasia prostatica benigna e nell'alopecia androgenetica. In letteratura sono riportati studi con disfunzioni sessuali e sintomi ansioso-depressivi anche dopo l'interruzione del farmaco. Le evidenze scientifiche non sono a favore dell'utilizzo della TrT nella sindrome post-finasteride. Allo stesso modo non ci sono evidenze sull'efficacia della TrT nella sindrome da deprivazione di sostanze anabolizzanti.

6. Educazione terapeutica

A 6 mesi dall'inizio del trattamento viene riportata scarsa aderenza a TrT nel 37-65% dei pazienti. Tra i fattori predittivi di scarsa *compliance* vengono citati la difficoltà di accesso alle cure, la scarsa comunicazione e l'insoddisfazione sulle informazioni ricevute. Tuttavia, l'aderenza alla terapia tende ad aumentare alla ripresa del trattamento, poiché i benefici del T invogliano il paziente a rispettare le prescrizioni. Viene sottolineato come sia importante rimarcare i benefici a lungo termine (ad esempio sulla massa ossea) rispetto a quelli a breve termine (come la funzione sessuale).

7. Rischio vascolare

È noto che gli androgeni possono indurre vaso-dilatazione coronarica e sistemica, aumento dell'eritropoiesi, induzione dell'aggregazione piastrinica, inotropismo sui cardiomiociti e accorciamento dell'intervallo QT all'ECG. Quindi è plausibile che sia MH che TrT possano avere effetti complessi sul sistema vascolare (4). Tuttavia, le evidenze oggi disponibili, sia da RCT che da studi osservazionali, non dimostrano alcuna associazione (negativa o positiva) tra TrT nell'MH ed eventi avversi vascolari. Mentre la FDA raccomanda l'informazione sul possibile rischio cardio-vascolare negli uomini in TrT, l'EMA dichiara che non ci sono evidenze sufficienti di una simile associazione.

8. Massa ossea

L'MH è causa di riduzione della massa ossea, mentre la TrT incrementa la BMD, sia femorale che vertebrale. Tuttavia, non è dimostrato alcun beneficio della TrT sul rischio di fratture. Gli autori suggeriscono che soggetti anziani con MH ed osteoporosi debbano subito ricevere una terapia anti-riassorbitiva. Al contrario, soggetti giovani con MH e riduzione della BMD dovrebbero attendere gli effetti della TrT sulla BMD ed essere rivalutati in seguito per l'eventuale terapia anti-riassorbitiva.

9. Cancro della prostata

È comunemente accettato che la TrT nei soggetti con MH non incrementi il rischio di sviluppare un tumore prostatico. Gli autori non raccomandano lo *screening* per cancro della prostata durante la TrT negli uomini con MH e senza storia nota di cancro della prostata, né con l'esplorazione digito-rettale né con il dosaggio del PSA. Per gli uomini con pregresso cancro della prostata gli autori raccomandano una gestione congiunta con l'urologo: ogni variazione nell'*imaging*, nei livelli di PSA o nella sintomatologia deve portare immediatamente alla sospensione della TrT.

10. Fertilità

Ai fini della gestione del desiderio di paternità nei pazienti con MH è fondamentale la distinzione tra forma centrale e forma periferica. Nel caso di MH centrale gli autori raccomandano di discutere immediatamente il tema della fertilità e dei tempi per l'induzione della spermatogenesi con gonadotropine. Inoltre, i pazienti devono essere assicurati sul fatto che la TrT non ha impatto negativo sulla successiva stimolazione con gonadotropine.

Commento

Se da una parte l'approccio multi-disciplinare rappresenta il principale punto di forza di queste LG, dall'altra vi sono alcuni limiti, fra cui il fatto di basarsi su una revisione non sistematica della letteratura e di non seguire un sistema ben strutturato (ad esempio il GRADE), rendendolo di fatto un documento poco spendibile per la pratica clinica.

Una grossa limitazione di queste LG riguarda il capitolo dedicato al **cancro prostatico**. Per gli uomini senza storia nota di tumore della prostata gli autori non raccomandano alcuno *screening*, né il dosaggio del PSA né l'esplorazione digito-rettale, durante la terapia con TrT. L'*Endocrine Society* invece raccomanda di:

- prima della TrT eseguire l'esplorazione digito-rettale e il dosaggio del PSA a partire dai 55 anni di età (40 anni se il paziente è ad aumentato rischio di cancro della prostata);
- a 3 e successivamente 12 mesi dall'inizio della TrT ripetere sia la valutazione della ghiandola con l'esplorazione digito-rettale, sia la misurazione del PSA. La comparsa di noduli all'esplorazione digito-rettale, un PSA totale > 4 ng/mL o una crescita > 1.4 ng/mL della concentrazione del PSA richiedono una valutazione urologica (5).

Altro limite di queste LG è la mancanza di raccomandazioni sul *follow-up* clinico e laboratoristico in corso di TrT e sulla gestione degli effetti avversi della TrT.

Bibliografia

1. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf) [2022, 96: 200-19](#).
2. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab [1999, 84: 3666-72](#).
3. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. Andrology [2020, 8: 1551-66](#).
4. Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone therapy: what we have learned from trials. J Sex Med [2020, 17: 447-60](#).
5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 1715-44](#).