

Dottore, ma dobbiamo proprio rivederci?

Un uomo di 49 anni giunge in prima visita andrologica a settembre 2023 per “*incremento dei valori di FSH ed LH*”.

In anamnesi riferisce:

- Leucemia Mieloide Acuta (5/2020) sottoposta a trapianto allogenico di staminali (10/2020) previo condizionamento con chemioterapia (busulfano-fludarabina). Nel post-procedura: aGVHD intestinale (G3) e cGVHD cutanea e alle mucose orali (G1), per cui assume prednisone 2.5 mg/die in cronico
- ipercolesterolemia poligenica in compenso non ottimale (LDL 151 mg/dl) in corso di terapia con atorvastatina/ezetimibe 10/10 mg 1 cp
- ipertensione arteriosa in buon compenso domiciliare in corso di terapia con ramipril 5 mg/die
- nega tabagismo e consumo alcolico; non utilizzo di sostanze d'abuso
- parotite a 11 anni; non storia di traumi/chirurgia testicolare o peniena
- un figlio di 9 anni. Attualmente non ulteriore desiderio di prole (non eseguita crioconservazione pre-chemioterapia)

Nel 2021 riferiva episodi di DE misto, con caratteristiche di situazionalità, non ingravescente; libido conservata ed erezioni spontanee presenti e valide, con buona risposta a tadalafil 10 mg on-demand. Da 4/2023 regressione spontanea del quadro di DE. Al momento della visita riferisce benessere soggettivo, salvo modesta astenia; non turbe della sfera sessuale.

Gli esami ormonali esibiti mostrano:

- 6/2022: testosterone 506 ng/dl (vn 318-948 ng/dl), SHBG 60 nmol/L (vn 18.3-76.7 nmol/L), testosterone libero calcolato 7.1 ng/dl (vn > 6.5 ng/dl), LH 15.8 mU/ml, FSH 28.4 mU/ml
- 7/2023: testosterone 577 ng/dl, SHBG 54.8 nmol/L, testosterone libero calcolato 8.9 ng/dl, LH 18.3 mU/ml, FSH 63.2 mU/ml; TSH 5.3 µU/ml, fT4 1.32 ng/dl con AbTPO ed AbTg negativi.

Obiettivamente: testicoli in sede scrotale, di normale volume (20 cc bilateralmente) e consistenza parenchimatosa; funicoli spermatici nella norma; non varicocele, minimo idrocele a sinistra; pene normoconformato; non ginecomastia. Androgenizzazione regolare.

Peso 84 Kg, H 173 cm, BMI 28.1 Kg/mq, PA 140/80 mmHg.

Quale delle seguenti opzioni rappresenta la scelta più indicata nel nostro paziente?

- 1) *Terapia con testosterone transdermico*
- 2) *Follow-up clinico ed ormonale della funzione gonadica*
- 3) *Terapia con PDE5-inibitori on-demand*
- 4) *Interruzione del follow-up endocrinologico*

La risposta esatta è la n2

Follow-up clinico ed ormonale della funzione gonadica

Perché:

Gli esami ormonali mostrano un quadro di ipogonadismo subclinico (LH > 9.4 U/L in presenza di testosterone nei limiti di norma) paucisintomatico, confermato nel tempo [1,2]. È noto che i regimi di condizionamento chemio- e/o radioterapici pre-trapianto, soprattutto quando prevedono l'uso di agenti alchilanti, siano caratterizzati da un notevole effetto gonadotossico, più marcato in caso di dosi cumulative maggiori (sia di chemio- e radio-terapia) [3]. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali presentano infatti un'elevata prevalenza di alterazioni della spermatogenesi (60-80% dei pazienti) e della steroidogenesi, soprattutto nei primi anni post-

trapianto, con parziale recupero della funzione gonadica negli anni successivi [3]. In virtù della maggiore chemio- e radioresistenza delle cellule di Leydig rispetto alle cellule spermatogenetiche, questi soggetti presentano più frequentemente quadri di ipogonadismo subclinico (sino al 60% dei pazienti) piuttosto che di ipogonadismo conclamato (20-35% dei pazienti) [3].

Dal momento che il reale impatto in termini di qualità di vita, comorbidità e mortalità dell'ipogonadismo subclinico, così come la sua possibile evoluzione verso forme di ipogonadismo conclamato (sino a 16 volte superiore rispetto a soggetti eugonadici), è ancora oggi oggetto di discussione, le attuali linee guida suggeriscono un follow-up clinico ed ormonale periodico di questi pazienti [2].

Per tali ragioni non è raccomandabile la discontinuazione del follow-up (risposta 4 non corretta). In assenza di un chiaro DE, non risulta inoltre indicata terapia sintomatica con PDE5-inibitori (risposta 3 non corretta), mentre l'assenza di sintomi riconducibili ad ipogonadismo e la mancanza di dati solidi circa la terapia sostitutiva con testosterone in questo setting clinico non supportano l'avvio di terapia con testosterone nel nostro paziente (risposta 1 non corretta).

Bibliografia di riferimento

1. Corona G, Rastrelli G, et al. Subclinical male hypogonadism. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021 Sep;46(3):252-261. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03208-3.
2. Isidori AM, Aversa A, et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2022 Dec;45(12):2385-2403. doi: 10.1007/s40618-022-01859-7.
3. Zavattaro M, Felicetti F, et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation on Testicular and Sexual Function. *Transplant Cell Ther*. 2021 Feb;27(2): 182.e1-182.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2020.10.020.

Autori

Marco Zavattaro

SDCU Endocrinologia, AOU Maggiore della Carità di Novara

marco.zava87@yahoo.it