



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano
P.le Brescia, 20 – 20149 Milano
Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777
Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano
Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.
Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033



Direttore: Prof. Luca Persani

“Network Ipogonadismo Centrale – Gruppo NICE”

Gruppo di Studio Intersocietario SIE-SIAMS-SIEDP

Coordinatore SIE

Prof Luca Persani, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; Direttore, UO di Medicina Generale ad Indirizzo Endocrino-Metabolico, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Società Scientifiche che condividono la costituzione del gruppo

SIAMS (Referente: Prof Mario Maggi, Firenze) e SIEDP (Referente: Prof Mohamad Maghnie, Genova)

Premesse Scientifiche

Gli ipogonadismi centrali (ICe) comprendono una famiglia di malattie rare caratterizzate da insufficienza gonadica e infertilità secondarie a un difetto ipotalamo-ipofisario (Hardelin, 2008; Bonomi, 2012). Nelle forme congenite, l'alterazione ipofiso-gonadica può associarsi ad altri difetti (es. olfattivi, neurologici e renali) nella Sindrome di Kallmann (SK) (Cariboni, 2007). La diagnosi tardiva e la non corretta gestione terapeutica di queste condizioni possono generare serie conseguenze negative fisiche e psicosociali (Corona, 2011; Smith, 2012). Oltre alle forme ad esordio neonatale (con micropene e/o criptorchidismo) che hanno una frequenza ancora poco definita (stima: 1/5-10.000 maschi), esistono anche forme di ICe molto più frequenti: le cosiddette forme funzionali o reversibili che possono colpire soggetti sia adolescenti che adulti con particolari abitudini alimentari o di comportamento (esercizio strenuo, disturbi del comportamento alimentare) o problemi psico-fisici (stress, adozioni, malassorbimento, ecc)(Bonomi, 2012; Camacho, 2013; Caronia, 2011). Da ultimo esistono anche forme idiopatiche di ICe ad esordio in età adulta. Studi eseguite su vaste popolazioni di maschi adulti over-40, hanno identificato una frazione del 10% a rischio di essere affetta da ICe, la cui diagnosi e patogenesi è tuttora non chiarita (Tajar, 2012).

Queste malattie sono caratterizzate da una notevole eterogeneità di esordio clinico e gravità del quadro che si riflettono anche in una variabilità nella risposta alle terapie attualmente disponibili (Huhtaniemi, 2011; Smith, 2012; Camacho, 2013).

La patogenesi è complessa e poco conosciuta, ha alla sua base una forte componente genetica ma è anche certamente influenzata dall'ambiente (Sykiotis, 2010; Caronia, 2011; Bonomi, 2012).

Bibliografia

1. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E, Pignatti E, Asci R, Persani L; Idiopathic Central Hypogonadism Study Group of the Italian Societies of Endocrinology and Pediatric Endocrinology and Diabetes. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012 Jan;14(1):49-56.
2. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Keevil B, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors:



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano
P.le Brescia, 20 – 20149 Milano
Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777
Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano
Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.
Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033

 **ISTITUTO
AUXOLOGICO
ITALIANO**
Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

Direttore: Prof. Luca Persani

- longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 20;168(3):445-55.
3. Cariboni, A., Maggi, R., Parnavelas, J.G. From nose to fertility: the long migratory journey of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Trends Neurosci* 30, 638-44 (2007).
 4. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, Avbelj M, Dhruvakumar S, Plummer L, Hughes VA, Seminara SB, Beoplle PA, Sidis Y, Crowley WF, Martin KA, Hall JE, Pitteloud N. A genetic basis for hypothalamic functional amenorrhea. *N Engl J Med* 2011;364:215-25
 5. Corona G, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:687-701.
 6. Hardelin JP, Dodé C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):181-93.
 7. Huhtaniemi I, et al. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol.* 2011;8:335-44.
 8. Smith N, Quinton R. Kallmann syndrome. *BMJ.* 2012 Dec 3;345:e6971.
 9. Sykiotis, G.P. et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 15140-4 (2010).
 10. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1508-16

Studi proposti

Per affrontare in maniera accurata i problemi diagnostici e di management dei pazienti affetti proponiamo la costituzione di un Gruppo di Studio Intersocietario della SIE, SIAMS e della SIEDP. Tale gruppo rappresenta la prosecuzione dell'esperienza già consolidata di un gruppo intersocietario SIE-SIEDP nato nel 12/2007 e rivolto alla organizzazione di un servizio di screening genetico per l'ICe di natura idiopatica ad esordio puberale (vedi Bonomi M et al, *Asian J Andrology* 2012). L'attività svolta da questo gruppo ha consentito la pubblicazione di un lavoro in estenso (Bonomi et al, *AJA* 2012) di numerosi abstract a congressi SIE, ESE ed ENDO nel corso degli anni e alla preparazioni di alcuni lavori scientifici in campo genetico e sul rapporto genotipo-fenotipo, che sono già in fase di sottomissione o avanzata revisione presso riviste internazionali. Sulla base del lavoro svolto in precedenza, proponiamo la costituzione di un nuovo Gruppo di Studio Intersocietario allargato anche alla SIAMS. La scelta dei coordinatori per le 3 diverse Società è ricaduta su tre soci fondatori del gruppo originario: Prof Luca Persani di Milano per SIE, Prof Mario Maggi di Firenze per SIAMS e Prof Mohamad Maghnie per SIEDP. Il nuovo gruppo si ripropone di unire gli sforzi di più Unità a livello nazionale per sfruttare competenze differenti e complementari e allo stesso tempo per raccogliere casistiche numericamente ancora più consistenti.

Le attività del gruppo di studio si articoleranno nella seguente maniera:

- Raccolta casistica con studio del fenotipo (è stato per questo costruita una scheda specifica per la raccolta dei dati clinici) che è tuttora distinto fra KS e ICe normo-osmico (n-ICe) nonostante numerosi lavori documentino già l'esistenza di membri appartenenti alla stessa famiglia affetti con KS o n-ICe.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano
P.le Brescia, 20 – 20149 Milano
Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777
Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano
Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.
Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033



Direttore: Prof. Luca Persani

- Servizio di Screening genetico e di consulenza nei casi a rischio consolidando un già efficiente sistema per la diagnosi molecolare dell'Ipogonadismo Centrale Idiopatico
- Organizzare studi clinici e di base rivolti a migliorare la diagnosi, management e outcome dei pazienti affetti. Sono già in corso e verranno ulteriormente implementati:
 - o studi molecolari delle mutazioni identificate
 - o studi mirati a individuare nuovi geni candidati
 - o studi riguardanti l'outcome di diversi schemi terapeutici nelle diverse età, neonato con micropene, pre-pubere e adulto (ad esempio, terapia sostitutiva con gonadotropine vs terapia sostitutiva con testosterone o efficacia del priming steroideo in rapporto ai dati clinici/biochimici/genetici di base, ecc.)
 - o studi riguardanti la clinica dell'ipogonadismo ipogonadotropo maschile e gli strumenti per una migliore gestione clinica
 - o studi epidemiologici

Pazienti e Metodi

I pazienti per gli studi clinici verranno selezionati in tutti i centri collaboranti. Il Prof Maghnie dell'Università di Genova coordina già attualmente lo studio prospettico randomizzato testosterone vs gonadotropine per mimare la mini-pubertà nei bambini con micropene e ICe. E' stata formulata la proposta di organizzare uno studio prospettico randomizzato analogo nell'età pre-pubere con verifica dell'outcome in termini di caratteri sessuali secondari, benessere, sessualità, fertilità.

Per quanto riguarda gli studi di diagnosi genetica, l'organizzazione attuale prevede una bio-banca con raccolta centralizzata dei campioni e delle schede cliniche presso la Unità del Prof Persani, dell'Università di Milano. La attività pregressa ha permesso già di collezionare una casistica di circa 380 pazienti distribuita su tutto il territorio nazionale. Il lavoro finora condotto sui campioni di DNA ricevuti per la analisi ha consentito di individuare un correlato genetico in circa un paziente su tre grazie alla collaborazione dei seguenti centri: Milano (Persani), Modena (Simoni), Firenze (Krausz), Genova (Maghnie), Napoli (Sinisi). Una frazione dunque molto significativa della popolazione affetta da ICe idiopatico riceve già ora, grazie all'attività del gruppo, una informazione utile per stabilire il rischio di ipogonadismo e dei difetti frequentemente associati nei famigliari.

Per quanto riguarda gli studi molecolari e sperimentali, protocolli e collaborazioni sono già in atto a Milano (Persani, studi genetici GWAS/WES /NGS e molecolari in vitro; R Maggi/A Cariboni, studi molecolari su modelli murini e neuroni GnRH in vitro), Torino (G Merlo, studi molecolari su modelli cellulari e zebrafish), Napoli (Di Schiavi, studi molecolari su C. Elegans), Firenze (M Maggi, studi molecolari su modelli di neuroni GnRH umani e modello animale di sindrome metabolica)

Risultati attesi

Gli obiettivi principali del gruppo di studio sono riassunti brevemente qui di seguito:



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano
P.le Brescia, 20 – 20149 Milano
Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777
Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano
Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.
Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033



Direttore: Prof. Luca Persani

- consolidare un già efficiente sistema per la diagnosi genetica e molecolare dell'Ipogonadismo Centrale Idiopatico
- costituire un gruppo di esperti distribuito sul territorio per una consulenza efficace nei casi a rischio
- individuare nuovi meccanismi patogenetici
- definire l'epidemiologia della malattia in Italia (non esistono dati certi sulla prevalenza dell'ICe) e un registro nazionale in collaborazione con ISS, finalizzato anche a migliorare le possibilità di diagnosi e cura dei pazienti
- attribuire ai pazienti con n-ICe congenito gli stessi diritti di quelli con KS (malattia rara)
- definire l'efficacia, tollerabilità e costi di protocolli terapeutici diversi nelle diverse età (neonatale, pre-pubere e adulto) e nelle diverse realtà regionali (al fine anche di ridurre le diversità gestionali e opportunità terapeutiche fra regione e regione)
- organizzare strumenti ed eventi divulgativi utili per i pazienti e gli operatori del settore

Impatto per la SIE

Vista la assenza di protocolli definiti per la diagnosi e la cura dell'ICe, la costituzione del Gruppo NICE rappresenta un'opportunità unica per SIE per sostenere un miglioramento nella gestione di una patologia ancora largamente sconosciuta e frequentemente trattata in maniera empirica.

Le attività molteplici consentiranno anche la pubblicazione di lavori scientifici e strumenti divulgativi con il marchio SIE che avranno un elevato impatto sulla crescita delle conoscenze nel settore e sulla pratica clinica.

Data di inizio

Giugno 2013 (vorremmo organizzare una riunione del gruppo già in occasione delle SIE di Padova 2013)

Data di conclusione prevista

Difficile da determinare per la complessità degli studi previsti e della loro diversificazione. Si prevede la necessità di tenerlo attivo almeno 5 anni.

Budget

Non è prevista una richiesta di finanziamento alla SIE o alla FORISIE.

Gli studi organizzati dal Gruppo NICE saranno parzialmente finanziati da fondi di ricerca disponibili nelle varie sedi, come già è successo dal 2008 a oggi con il precedente Gruppo SIE-SIEDP.

Contatto per informazioni

Dott. Marco Bonomi: m.bonomi@auxologico.it



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano
U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico
Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano
P.le Brescia, 20 – 20149 Milano
Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777
Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano
Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.
Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033



Direttore: Prof. Luca Persani

Elenco dei componenti del core del Gruppo NICE:

Membri SIE e SIAMS

- Luca Persani, Milano, coordinatore SIE
- Marco Bonomi, Milano
- Carlo Foresta, Padova
- Emmanuele Jannini, L'Aquila
- Francesco Lombardo, Roma
- Csilla Krausz, Firenze
- Mario Maggi, Firenze, Presidente e Referente SIAMS
- Agostino Sinisi, Napoli
- Manuela Simoni, Modena

Membri SIEDP

- Marco Cappa, Roma (membro SIE)
- Lucia Ghizzoni, Torino (membro SIE)
- Sandro Loche, Cagliari (membro SIE)
- Mohamad Maghnie, Genova, Referente SIEDP
- Giorgio Radetti, Bolzano
- Gianni Russo, Milano

Ricercatori di Base

- Elia Di Schiavi, Napoli
- Roberto Maggi, Milano (membro SIE)
- Giorgio Merlo, Torino
- Anna Cariboni, Milano/Londra

Altri Soci SIE sostenitori del Gruppo NICE

- Domenico Libri, Milano
- Roberto Melcangi, Milano
- Paolo Duminuco, Milano
- Raffaella Rossetti, Milano
- Elisa Stellaria Grassi, Milano
- Massimo Scacchi, Milano
- Giovanna Sciortino, Milano/Siracusa
- Cesare Carani, Modena
- Vincenzo Rochira, Modena
- Giulia Brigante, Modena
- Vincenzo Rochira, Modena
- Salvo Cannavò, Messina
- Alberto Ferlin, Padova
- Paolo Beck-Peccoz, Milano



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità
Università degli Studi di Milano

U.O. Medicina Generale ad indirizzo Endocrino-Metabolico

Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano

P.le Brescia, 20 – 20149 Milano

Tel.: 02619112738 Fax: 02619112777

Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche

Istituto Auxologico Italiano

Via Zucchi, 18 – 20095 Cusano Milan.

Tel.: 02619112432 Fax: 02619113033



Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico

Direttore: Prof. Luca Persani

- Giovanni Vitale, Milano
- Laura Fugazzola, Milano
- Federica Marelli, Milano
- Fabio Lanfranco, Torino
- Aldo Di Bisceglie, Torino
- Chiara Manieri, Torino
- Federica Guaraldi, Torino
- Guglielmo Beccuti, Torino
- Alessandro Pizzocaro, Milano
- Paolo Marzullo, Novara
- Gianluca Aimaretti, Novara
- Mirella Moro, Milano
- Maura Arosio, Milano
- Giulia Rastrelli, Firenze
- Linda Vignozzi, Firenze
- Elena Maneschi, Firenze