

La fertilità nel paziente maschio con ipogonadismo centrale

M. Bonomi^{1,2}, M. Amer², A. Amodeo², E. Munari², C. Manzini², B. Cangiano^{1,2}

¹ Dipartimento Endocrino-Metabolico, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano, Italia

² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

Corrispondenza:

Prof. Marco Bonomi

Istituto Auxologico Italiano IRCCS – Ospedale San Luca

Piazzale Brescia 20 – 20149 Milano, Italia

Mail: m.bonomi@auxologico.it; marco.bonomi@unimi.it

Introduzione

L'ipogonadismo secondario o centrale (IC) è caratterizzato da ridotti livelli circolanti di testosterone (T) e bassi/inappropriatamente normali di ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH). Le cause di IC possono essere organiche o funzionali (*Figura 1A*), una distinzione che ha importanti implicazioni cliniche. L'IC organico è causato da un disturbo congenito o acquisito caratterizzato da una disfunzione ipotalamica e/o ipofisaria permanente. Al contrario, l'ipogonadismo funzionale è causato da condizioni che sopprimono/inibiscono la secrezione di gonadotropine e conseguentemente di T, ma che sono potenzialmente reversibili con il trattamento della causa eziologica sottostante (1). Il quadro clinico del paziente con IC varia a seconda dell'epoca di insorgenza del difetto (*Figura 1B*) e in base all'eventuale presenza di altri deficit ipotalamo-ipofisari associati. In particolare, nel paziente adulto con IC, sarà generalmente compromessa non solo la produzione ormonale testicolare ma anche la spermatogenesi che sono peraltro due funzioni strettamente correlate. Infatti, una ridotta secrezione di T circolante comporterà anche la sua ridotta concentrazione intra-testicolare che è fondamentale per la regolare spermatogenesi unitamente allo stimolo di FSH che in questi pazienti è parimenti ridotto. L'infertilità legata alle forme di IC risulta, tuttavia, nella maggior parte dei casi trattabile (2).

Induzione della fertilità nel maschio con IC

La fertilità in uomini con IC può essere indotta con differenti approcci volti a riprodurre la regolazione ormonale della spermatogenesi. I protocolli ad oggi disponibili prevedono terapia con GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) pulsatile o gonadotropine esogene (2-3). Il primo è inefficace in pazienti con IC di tipo ipofisario ma è altresì raramente utilizzato per la scarsa disponibilità del farmaco, la scarsa tollerabilità da parte del paziente e il costo del trattamento che, peraltro, non presenta reali vantaggi rispetto alla terapia con gonadotropine esogene. Pertanto, l'approccio terapeutico più utilizzato è quello con gonadotropine esogene. Sono disponibili preparazioni iniettabili di FSH (highly purified urinary FSH; human menopausal gonadotropin hMG; o FSH umano/ricombinante), di LH (LH ricombinante umano) e di hCG (gonadotropina corionica umana) come analogo di LH. Sulla base della storia e delle caratteristiche cliniche del paziente, il medico potrà orientarsi tra vari schemi terapeutici (*Tabella 1*). L'uso di hCG in monoterapia è adatto a pazienti con esordio di ipogonadismo in età adulta e normale sviluppo puberale e testicolare. Con questo approccio, generalmente, si ottiene la fertilità indicativamente entro sei mesi. Se dopo tale periodo la conta spermatica rimane insoddisfacente, nonostante compliance e posologia adeguate, è possibile aggiungere FSH. Tuttavia, questa strategia terapeutica raramente avrà successo in pazienti con IC congenito, per i quali l'impostazione con la terapia combinata FSH+hCG è indicata fin dalle fasi iniziali. In questi pazienti è stato proposto anche uno schema sequenziale, in fase di induzione puberale, che prevede un pretrattamento con solo FSH al fine di massimizzare la

numerosità delle cellule del Sertoli e lo sviluppo dei tubuli seminiferi prima della maturazione testosterone-dipendente indotta dall'hCG, che viene introdotto solo dopo 2-4 mesi (4-5).

Va sottolineato che la terapia a base di FSH è rimborsata dal SSN (Sistema Sanitario Nazionale) secondo nota AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) 74 (<https://www.aifa.gov.it/nota-74>), in caso di maschi con ipogonadismo ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml, mentre nei casi di IC congenito, appartenenti al gruppo delle malattie rare, la prescrizione di tali farmaci è rimborsata dal SSN in presenza di piano terapeutico rilasciato da centro autorizzato.

Nei pazienti in terapia sostitutiva con testosterone, è indicata la sospensione del trattamento con un sufficiente anticipo in relazione all'emivita della formulazione.

Un volume testicolare al baseline indicativo di una pregressa parziale (4-12 mL) o normale maturazione testicolare (>12 mL), livelli circolanti di inibina B indicativi di un'adeguata popolazione di cellule del Sertoli (> 60 pg/mL), e un'anamnesi negativa per criptorchidismo, rappresentano fattori predittivi positivi rispetto all'induzione della spermatogenesi. Il mancato raggiungimento di una concentrazione spermatica nel range di riferimento riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (≥ 16 milioni/mL), inclusi i quadri di oligospermia severa (<5 milioni/mL), non preclude comunque la possibilità di concepimento.

Nei pazienti in trattamento per induzione della fertilità è indicato eseguire un adeguato follow-up con esami ematici ogni 4-6 settimane, per l'eventuale modifica della posologia, e lo spermogramma ogni 2-3 mesi. I più comuni effetti collaterali da monitorare in corso di follow-up includono eritrocitosi e ginecomastia.

Poiché l'induzione della spermatogenesi e il successivo raggiungimento di una gravidanza naturale possono richiedere anche tempi dilatati, soprattutto per le forme di IC congenito, può essere considerato il ricorso alla procreazione medicalmente assistita (PMA) soprattutto se sussistono fattori di urgenza, come ad esempio l'età della partner (≥ 35 anni). È generalmente consigliato proseguire la terapia con gonadotropine fino almeno al secondo trimestre di gravidanza, per mantenere la fertilità in caso di aborto spontaneo.

Prima dell'interruzione del trattamento con gonadotropine e il passaggio alla terapia sostitutiva con testosterone, va considerata la possibilità di crioconservazione dello sperma in caso di desiderio di successive gravidanze.

Inoltre, si raccomanda counseling genetico in pazienti affetti da IC congenito con desiderio di fertilità in considerazione della possibile trasmissione del difetto genetico (2-3,6).

Fig.1 Cause e quadri clinici di ipogonadismo ipogonadotropo

A

Cause di Ipogonadismo Secondario

Organiche	Funzionali
Ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) (CHH normosmico, Sindrome di Kallmann)	Farmaci (es. oppioidi, steroidi anabolizzanti, glucocorticoidi)
Sindrome di CHARGE	Malattie croniche
CHH con ipoplasia adrenale congenita (CAH)	Esercizio fisico eccessivo
Deficit multipli di ormoni ipofisari	Malnutrizione
Lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria (es. craniofaringiomi)	Altre malattie endocrine (es. iperprolattinemia, ipotiroidismo)
Malattie metaboliche (es. emocromatosi)	Stress
Ipofisiti	Abuso di alcol e marijuana
Malattie infiltrative	Obesità severa, alcuni disturbi del sonno (es. OSAS)
Talassemia	Insufficienza organica (es. cuore, reni, polmoni)

Infezioni

Malattie infiammatorie (es. istiocitosi delle cellule di Langerhans)

Malattie granulomatose (es. sarcoidosi)

Cause iatrogene (es. radioterapia)

Altre sindromi genetiche (es. Prader-Willi, Laurence Moon-Biedl etc)

CHH: Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism; CAH: Congenital Adrenal Hypoplasia; OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome

B



1

- Criptorchidismo mono o bilaterale
- Micropene
- Erezioni assenti al cambio del pannolino
- Frequenti associazione con segni clinici non riguardanti il sistema riproduttivo (p.e. cheiloschisi, sordità)
- Anamnesi familiare positiva per IC congenito



2

- Mancato ingrandimento del pene
- Testicoli di dimensioni ridotte (≤ 2 ml)
- Assente sviluppo di rugosità a livello scrotale
- Tono di voce acuto
- Mancato pieno sviluppo della muscolatura (scarsa forza e resistenza)
- Scarso sviluppo di peluria ascellare e pubica
- Assente o molto rada peluria a livello facciale e sul resto del corpo
- Proporzioni corporee eunucoideali (arm span ≥ 5 cm rispetto all'altezza)



3

- Disfunzione erettile
- Assenza di erezioni spontanee notturne o al risveglio
- Calo della libido
- Ginecomastia
- Infertilità
- Riduzione della barba e peli sulla superficie corporea
- Perdita di massa muscolare
- Osteopenia/Osteoporosi
- Stanchezza
- Difficoltà di concentrazione
- Alterazioni dell'umore
- Proporzioni corporee eunucoideali (arm span ≥ 5 cm rispetto all'altezza)

Tabella 1: Schema terapeutico per l'induzione della fertilità nell'ipogonadismo ipogonadotropo

Regime terapeutico	Posologia e monitoraggio
hCG in monoterapia ±rFSH/uFSH adiuvante	hCG 1000-2500 UI sc 2-3 volte a settimana. Monitorare T, E2 ed Htc ogni 4-6 settimane, modificando la dose fino al raggiungimento dello steady-state ± rFSH/uFSH 75-150 UI sc 3 volte a settimana
Terapia combinata hCG + rFSH/uFSH	hCG 1000-2500 UI sc 2-3 volte a settimana. Monitorare T, E2 ed Htc ogni 4-6 settimane, modificando la dose fino al raggiungimento dello steady-state + rFSH/uFSH 75 UI 3 iniezioni sc settimanali, incrementando fino a 300 UI per raggiungere il range fisiologico di FSH sierico (4-8 U/L).

hCG: gonadotropina corionica umana; FSH: ormone follicolo-stimolante; rFSH: FSH ricombinante umano; uFSH: FSH urinario altamente purificato; T: testosterone; E2: 17-beta-estradiolo; Htc: ematocrito.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Consenso informato: Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali: Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. S. Basaria, et al. Male hypogonadism. *Lancet*, 2014, 383 (9924): 1250–1263.
2. Prior M et al, Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89 (6) :712-718.
3. Swee DS, et al. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018819826889.
4. Cangiano, B., Goggi, G., Federici, S., Bresesti, C., Cotellessa, L., Guizzardi, F., Vezzoli, V., Duminuco, P., Persani, L., & Bonomi, M. (2021). Predictors of reproductive and non-reproductive outcomes of gonadotropin mediated pubertal induction in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH). *Journal of endocrinological investigation*, 44(11), 2445–2454.
5. Boehm, U., Bouloux, P. M., Dattani, M. T., de Roux, N., Dodé, C., Dunkel, L., Dwyer, A. A., Giacobini, P., Hardelin, J. P., Juul, A., Maghnie, M., Pitteloud, N., Prevot, V., Raivio, T., Tena-Sempere, M., Quinton, R., & Young, J. (2015). Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(9), 547–564.
6. Cangiano, B., Swee, D. S., Quinton, R., & Bonomi, M. (2021). Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Human genetics*, 140(1), 77–111. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02147-1>