

Ipogonadismo *ad esordio tardivo*: “Uno, Nessuno e Centomila”

L'ipogonadismo è una condizione spesso misconosciuta, eppure molto frequente, visto che interessa fino al 30% dei maschi di qualunque età. La sua diagnosi permette di prendere in considerazione un'adeguata terapia, con benefici sulla salute e sulla qualità di vita

Agostino Specchio

Specialista in Endocrinologia, Andrologo, Mmg

Responsabile nazionale AME (Associazione Medici Endocrinologi) Commissione Andrologia

Nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale transitano tutti i giorni tanti “Uomini Trasparenti”, ovvero persone affette da patologie che per anni, spesso per tutta la vita, possono rimanere misconosciute. Tra questi, una piazza d'onore spetta agli uomini affetti da ipogonadismo, visto che dal punto di vista epidemiologico questa condizione interessa fino al 30% dei maschi di qualunque età, ma solo il 5% di essi riceve una terapia sostitutiva appropriata.

► Manifestazioni dell'ipogonadismo

I motivi per cui questa condizione spesso non viene riconosciuta dal medico è verosimilmente da attribuire al fatto che i sintomi più specifici con cui si manifesta sono quelli della sfera sessuale (ridotta libido, riduzione o scomparsa delle erezioni mattutine, deficit erettile, riduzione del volume e delle caratteristiche morfologiche dell'eiaculato), che non vengono quasi mai riportate dal paziente per vergogna o per sottovalutazione degli stessi, attribuendoli all'età, alla stanchezza, alle preoccupazioni e non ad una malattia specifica e curabile. Più spesso il paziente si viene a la-

mentare di essere stanco, di sentirsi senza energie, di non avere più la forza muscolare del passato o di avere vampate o di ritrovarsi sudato senza motivo, specie di notte, o di essere diventato insonne o di sentirsi depresso o di non spiegarsi un incremento del tessuto adiposo, specie addominale; oppure il medico riscontra, ad esami eseguiti per i motivi citati o nel corso di altre indagini, un'anemia non altrimenti spiegabile, o ad rx del rachide eseguita per dolori alla colonna vertebrale, un'iniziale condizione di osteoporosi. Il tutto, spesso viene liquidato con una spiegazione empirica, riferendo all'invecchiamento o alla depressione i problemi lamentati dal paziente.

► Definizione e classificazione

L'ipogonadismo viene definito da una insufficiente secrezione di testosterone da parte del testicolo o da una sua azione inefficace a livello dei tessuti sensibili ad esso. Può essere conseguente a malattie “primitivamente testicolari” (**ipogonadismo primitivo, congenito o acquisito**: esempi classici sono la Sindrome di Klinefelter, le sequele del criptorchidismo bilaterale o di traumi o flogosi che interessano entrambi i testicoli, o le sequele di terapie antiandrogeni-

che come nel K prostatico, ecc...) o conseguente a patologie ipotalamo-ipofisarie, definito “**ipogonadismo secondario o centrale**”, anch'esso congenito o acquisito (pensiamo alle sequele di traumi della regione ipofisaria, a irradiazione, a flogosi o adenomi ipofisari specie se prolattino-secerenti, o all'uso e/o abuso di farmaci e sostanze stupefacenti).

Accanto a queste forme classiche, si è aggiunto alla nosografia dell'ipogonadismo, quello definito “**ad esordio tardivo**” o anche detto “**funzionale**”, per le sue correlazioni con l'invecchiamento non fisiologico, compromesso dalla coesistenza di malattie croniche, in primis quelle metaboliche come l'obesità e il diabete che modificano, impoverendola, la massa magra a favore di quella grassa (tabella 1).

► Ipogonadismo funzionale

In principio c'era “l'andropausa”, considerata l'omologa della menopausa nel maschio, che veniva riferita all'ineluttabile invecchiamento dei tessuti e quindi anche del testicolo e che in maniera non drammatica e repentina, come per la menopausa femminile, ma in maniera lenta e subdola, portava alle manifestazioni dell'ipogonadismo. Oggi sap-

priamo che le cose non stanno proprio così: è assolutamente vero che, con l'invecchiamento, i livelli di testosterone si riducono ma, quando questo non è accompagnato da obesità e sarcopenia, essi rimangono ad un livello tale da assicurare una buona attività sessuale e un altrettanto accettabile mantenimento di performances muscolari e metaboliche. Quando al contrario, l'invecchiamento viene inquinato da eccessivi perdita muscolare e accumulo di grasso, nell'organismo si sviluppa una condizione di flogosi subliminale e cronica, che porta ad una esagerata formazione di citochine infiammatorie. Queste influiranno su tutto l'organismo, compresa l'ipofisi, causando una **ipofisite metabolica**, in grado di ridurre la produzione di gonadotropine e quindi, di testosterone.

► **Quali esami per la diagnosi?**

Per la diagnosi di ipogonadismo in un paziente che ne presenta i segni e i sintomi è necessario richiedere il dosaggio del Testosterone Totale, eventualmente accompagnato dal dosaggio della SHBG (Sex Hormone Binding Globulin, spesso eseguibile solo a pagamento in quanto non dispensata dal SSN) che è la proteina che veicola il testosterone nel plasma e che ne condiziona la quantità che potrà circolare "libero" e quindi attivo. Il dosaggio della SHBG è indicato specie negli anziani e negli uomini dismetabolici in quanto sia l'invecchiamento che la condizione di obesità, specie centrale, che correla con incremento dei livelli circolanti di insulina, ne modificano i livelli. Questi influiranno, a loro volta, sui livelli di testosterone free (non fidarsi del testosterone libero dosato nei laboratori, spesso poco attendibile ma, andando sul sito internet <http://www.issam.ch>, è possibile effettuare il calcolo con la formula di Vermeulen semplicemente inseren-

TABELLA 1

Eziologia dell'ipogonadismo maschile

	Congenito	Acquisito
Primario	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Klinefeiter • 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 • Alcolismo • 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 • Apoplessia 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

Ad esordio tardivo o funzionale, correlato con l'invecchiamento non fisiologico; coesistenza di malattie croniche (soprattutto metaboliche come l'obesità e il diabete).

Mod. da tabella 1 Jayasena CN, et al. 2022

do il valore di T, quello di SHBG e quello dell'albumina). La deficienza di testosterone, definita come una ridotta produzione di questo ormone, aumenta con l'età, e recentemente sono stati definiti degli intervalli di riferimento dei livelli di testosterone, dipendenti dall'età, che possono essere utilizzati per va-

lutare una eventuale carenza negli uomini giovani (*tabella 2*). Fatta la diagnosi, la terapia sostitutiva andrà sicuramente proposta agli uomini che presentano valori di T totale < 8 nmol/L, che corrispondono a 230 ng/dl. Non va invece suggerita se i livelli di testosterone superano le 12 nmol/l, ossia 350 ng/dl. Rimane tutta

TABELLA 2

Intervalli di riferimento dei livelli di testosterone nell'uomo giovane

Livelli medi di testosterone totale (20 - 44 anni): 466 ng/dl

Range di riferimento di livelli di testosterone per differenti gruppi di età

Età	Valori di riferimento
20 - 24 anni	409 - 558 ng/dl
25 - 29 anni	413 - 575 ng/dl
30 - 34 anni	359 - 498 ng/dl
35 - 39 anni	352 - 478 ng/dl
40 - 44 anni	350 - 473 ng/dl

Mod. da Zhu A, et al. 2022

una zona grigia tra questi intervalli che va valutata caso per caso ad opera dello specialista che, oltretutto, è l'unico che può procedere alla prescrizione del farmaco con piano terapeutico (attenzione a quei soggetti che pretendono dal testosterone portentosi miglioramenti delle performances sessuali, anche lì dove non c'è una vera condizione di ipogonadismo e che non vanno messi in terapia sostitutiva perchè non c'è nulla da sostituire).

► La terapia

Oggi sono disponibili diverse formulazioni di testosterone che possono essere utilizzate per il nostro paziente ipogonadico, da quelle iniettabili, cosiddette short acting in quanto capaci di aumentare i livelli plasmatici di testosterone per alcuni giorni o massimo 2-3 settimane, a formulazioni iniettabili long acting, che hanno una farmacocinetica in grado di rilasciare l'ormone molto lentamente dal suo sito di iniezione, tanto da rendere possibile una sola somministrazione ogni tre mesi. A queste, si affiancano le formulazioni

in gel, applicabili quotidianamente. La scelta del paziente cui proporre una o l'altra formulazione va fatta in primis in base all'età del soggetto, essendo preferibili nell'anziano le formulazioni in gel che grazie al loro rapido wash out, permetterebbero di liberare velocemente l'organismo dal testosterone in caso di riscontro di effetti collaterali. Il pericolo reale è il riscontro di un carcinoma prostatico in corso di terapia sostitutiva con testosterone, che renderebbe necessario sospenderlo subito, cosa non praticabile con le formulazioni long acting. Nel giovane, invece, le formulazioni a lento rilascio, avendo il vantaggio di un'unica somministrazione trimestrale (o anche più), liberano il paziente dall'obbligo dell'applicazione quotidiana del gel, evitando la percezione della medicalizzazione dovuta a una terapia quotidiana.

► Il follow-up in medicina generale

Il Mmg avrà il compito di verificare la giusta attinenza del paziente alla posologia prescritta ma, specialmente, di controllare che non si manifestino effetti indesiderati. Chiederà, quindi, semestralmente, un emocromo per escludere la comparsa di eritrocitosi e quindi di ispissamento sanguigno, ed annualmente un dosaggio del Psa, praticando contestualmente l'esplorazione rettale del paziente per monitorare l'eventuale comparsa di noduli prostatici; se l'ematocrito supera il 54%

o se compaiono noduli all'esplorazione digito-rettale o si riscontra un Psa totale > 4 ng/mL o una sua crescita > 0.4 ng/mL/anno, sarà utile una rivalutazione e/o sospensione della terapia.

► Durata della terapia

La terapia sostitutiva andrebbe continuata per tutta la vita del paziente, calibrandone la posologia in riferimento a quelli che sono i normali valori del testosterone circolante nelle varie fasi della vita del maschio.

Le evidenze disponibili dagli studi clinici non dimostrano l'esistenza di reali rischi su cuore e prostata conseguenti alla terapia con testosterone (dichiarazioni EMA). È pur vero che la buona pratica clinica consiglia un attento monitoraggio, senza creare terrore o ansie nel paziente.

► E i risvolti positivi?

Il paziente percepirà, nell'arco di qualche mese, un graduale ma evidente miglioramento delle sue performances sessuali, aumenterà la libido, la forza delle erezioni e le caratteristiche dell'eiaculato. Migliorerà la sua massa muscolare a discapito della massa grassa e nel tempo migliorerà anche la massa ossea; il paziente percepirà una riduzione dell'astenia e un migliore stato d'animo e si avrà anche un'apprezzabile riduzione statistica del rischio di sviluppare il diabete o minor probabilità che esso si complichino se la malattia è già in essere.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone therapy: what we have learned from trials. *J Sex Med* 2020, 17: 447-60. 5.
- Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2022, 96: 200-19.
- 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.
- Zhu A, Andino J, Daignault-Newton S, et al. What Is a Normal Testosterone Level for Young Men? Rethinking the 300 ng/dL Cutoff for Testosterone Deficiency in Men 20-44 Years Old. *J Urol* 2022; 208: 1295-302.