

Terapia sostitutiva nell'ipogonadismo: il paziente giovane

L'ipogonadismo maschile è caratterizzato da una ridotta produzione di testosterone (T) da parte del testicolo, dovuta ad una compromissione a livello testicolare (ipogonadismo primario o ipergonadotropo) o centrale, a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo (ipogonadismo secondario o ipogonadotropo). Il quadro clinico che consegue all'ipogonadismo, è condizionato dall'età di insorgenza, pre-puberale o post-puberale. Infatti, mentre in quest'ultima evenienza il soggetto ha già sviluppato i caratteri sessuali primari e secondari, nell'ipogonadismo ad insorgenza pre-puberale il quadro clinico è dominato dalla mancanza dello sviluppo puberale. Queste condizioni presentano caratteristiche fenotipiche peculiari, differenti in base all'epoca di insorgenza (Tabella 1).

Tabella 1. Sintomi associati all'ipogonadismo

Tessuto/funzione interessata	Sintomi, in base all'epoca di insorgenza dell'ipogonadismo	
	Pre-puberale	Post-puberale
Laringe	Conservazione di voce infantile	Non alterazioni del tono della voce
Capelli	- attaccatura frontale lineare dei capelli - ridotta crescita della barba	- riduzione peli corporei - riduzione crescita della barba
Pelle	- assente produzione di sebo dalla cute - mancanza di acne - pallore - rughe agli angoli di bocca e occhi	- riduzione della produzione cutanea di sebo - mancanza di acne - pallore - vampate di calore - rughe agli angoli di bocca e occhi
Ossa	- alta staturale - proporzioni corporee eunuroidi - rapporto tra apertura delle braccia ed altezza superiore a 1 - osteoporosi	- osteoporosi
Midollo osseo	Lieve anemia	Lieve anemia
Muscoli	Non sviluppati	Ipotrofia
Prostata	Non sviluppata	Ipotrofia
Pene	Infantile	Non alterazione delle dimensioni
Testicoli	- ipotrofia - spesso maldiscesi	- riduzione di volume - riduzione di consistenza
Spermatogenesi	Non iniziata	Arresto
Erezioni	Non presenti	Deficit erettivo
Eiaculato	Non prodotto	Riduzione volume
Libido	Non presente	Riduzione

Una volta diagnosticato l'ipogonadismo (1, 2), è indispensabile dapprima stabilire un corretto inquadramento eziologico dell'ipogonadismo, prima di avviare qualsiasi trattamento sostitutivo. In tal senso, infatti, dovranno essere escluse tutte quelle condizioni di deficit androgenico la cui eziologia non sia primitivamente disendocrina (ad esempio l'anoressia nervosa; uso di farmaci interferenti) ed il cui trattamento potrebbe tradursi in una risoluzione dell'ipogonadismo.

Una volta definito il quadro diagnostico ed escluse le cause "risolvibili" con altri trattamenti, il trattamento sostitutivo deve tenere in considerazione le caratteristiche e l'entità del deficit.

In particolare il trattamento dovrà essere deciso sulla base dell'età, delle caratteristiche dell'ipogonadismo e del quadro clinico e sociale del paziente. In tal senso, per identificare il "paziente giovane" non esistono criteri di età precisi ma viene definito come quella fascia di età dalla conclusione della crescita puberale si protrae per tutta l'età fertile.

In particolare:

- Ipogonadismo primitivo o ipergonadotropo: il trattamento del deficit androgenico consiste nel somministrare androgeni con finalità sostitutiva.
- Ipogonadismo secondario o ipogonadotropo: il trattamento deve essere deciso valutando la presenza di una compromissione del liquido seminale e l'eventuale desiderio di paternità del paziente. Sulla base di questi aspetti il trattamento potrà prevedere:
 - Trattamento sostitutivo con androgeni in caso di assenza di desiderio di paternità.
 - Trattamento con gonadotropine nel caso di desiderio di paternità.

Trattamento androgenico sostitutivo

Il testosterone è disponibile in numerose formulazioni farmaceutiche con caratteristiche ed utilizzi differenti tra loro. La tabella 2 riassume le scelte terapeutiche attualmente esistenti e prescrivibili in Italia.

Tabella 2. Formulazioni di testosterone disponibili in commercio in Italia. (T: testosterone)

Formulazione	Via di somministrazione	Posologia	Vantaggi	Svantaggi
T undecanoato 40 mg <i>capsule</i>	Orale	1-4 capsule/die; massimo 1 capsula ogni 6 ore	Somministrazione orale	Somministrazioni frequenti
T enantato 250 mg <i>fiale</i>	Intramuscolare	1 fiala/2-4 settimane	Costo contenuto. Somministrazioni non giornaliere	Testosteronemia incostante nell'intervallo tra le somministrazioni
T propionato 100 mg <i>fiale</i>	Intramuscolare	1-½ fiala/3 giorni	Costo contenuto	Somministrazioni frequenti
T undecanoato 1000 mg <i>fiale</i>	Intramuscolare	1 fiala/10-14 settimane	Somministrazione trimestrale	Volume di iniezione elevato (4 ml); lunga persistenza di eventuali effetti collaterali
T gel 50 mg <i>bustine o tubetti</i>	Transdermica	1-2 bustine o tubetti/die	Comodità di impiego	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T gel 10 mg <i>tubi multidose</i>	Transdermica	1-8 pressioni/die	Comodità di impiego Possibilità di personalizzare la posologia	Possibilità di trasferire il T per contatto ad altre persone. Costo elevato
T <i>cerotto</i> 15–22.5–30 mg	Transdermica	2 cerotti/die o ogni 48 ore	Comodità di impiego	Possibile irritazione della cute

- Somministrazione orale: Il T naturale somministrato per via orale è assorbito a livello intestinale ed inattivato quasi totalmente a livello epatico. Considerando l'effetto di primo passaggio epatico bisognerebbe somministrare circa 400-600 mg di T naturale al giorno. Dosi così elevate di T vengono evitate impiegando esteri del T. Il processo di esterificazione, infatti, ha l'obiettivo di rallentare l'inattivazione epatica della molecola. Solo i derivati del 17-alfa alchilati, quali ad esempio il metiltestosterone, risultano epatotossici ed il loro impiego viene attualmente sconsigliato. Il T undecanoato, invece, esterificato in posizione 17-beta, viene assorbito per via linfatica ed immesso nel circolo venoso senza subire il metabolismo epatico di primo passaggio (Tabella 2). L'emivita del T undecanoato è breve ed i picchi sierici si raggiungono dopo 2-6 ore dalla somministrazione, imponendo più assunzioni giornaliere (3). Inoltre, in considerazione della via di assorbimento il farmaco deve essere somministrato ai pasti ed è necessario un pasto ricco di contenuto lipidico per garantire un assorbimento adeguato. Per tale motivo tali formulazioni non sono consigliate.

- Somministrazione intramuscolare: il T naturale esterificato in posizione 17-beta può essere somministrato anche per via intramuscolare, mostrando un'emivita maggiore rispetto alle formulazioni orali. Queste formulazioni intramuscolari contengono l'esterificazione con propionato o enantato (Tabella 2). L'intervallo tra due successive somministrazioni si associa a livelli oscillanti di testosterone che potranno essere in progressione sovra-fisiologici, fisiologici e sotto-fisiologici. Il T undecanoato in sospensione oleosa è somministrato per via intramuscolare, presenta un'emivita di 50-130 giorni e viene somministrato ad intervalli di 10-14 settimane, dopo un intervallo di 6 settimane tra la prima e la seconda iniezione, ai complessive 4-5 somministrazioni annuali (4). Queste caratteristiche, insieme con livelli di testosterone più costanti rispetto alle formulazioni depot a rapido rilascio, rendono il T undecanoato la formulazione depot preferita, seppure i limiti di questa formulazione devono essere attentamente valutati (Tabella 2).
- Somministrazione transdermica: Le formulazioni transdermiche in gel sono di relativamente recente reperibilità. Le formulazioni di T in gel idroalcolico all'1%-2% vengono applicate al mattino su cute glabra ed integra e lasciate asciugare per circa 5 minuti. Queste preparazioni hanno un'emivita di 10-100 minuti ed un rilascio progressivo in circa 24 ore, con conseguente somministrazione del farmaco una sola volta al giorno, al mattino (5). Esistono tre diverse formulazioni di T gel, due all'1%, pari a 50 mg di T in 5 g di prodotto rispettivamente in bustine e tubetti, una al 2% in tubi multidose da 10 mg di T per ogni pressione da 0.5 g (Tabella 2). La formulazione in cerotto, ora disponibile in Italia, prevede tre diversi dosaggi: l'applicazione di due cerotti contemporaneamente e la loro sostituzione ogni 48 ore (Tabella 2).

Oltre alle formulazioni di T attualmente disponibili in Italia, esistono anche altre preparazioni non disponibili in Italia, come gli esteri del T a somministrazione intramuscolare a breve rilascio (ad esempio T cipionato), T in compresse buccali mucoadesive da applicare quotidianamente sulla mucosa gengivale, T in gel per somministrazione nasale e di-idro-T in formulazione gel per applicazione cutanea.

I benefici del trattamento androgeno sostitutivo risiedono nel contrastare i segni e i sintomi derivati dal deficit androgenico. In questo contesto, il trattamento androgenico sostitutivo consentirà anche un significativo miglioramento del profilo metabolico del paziente ipogonadico. L'obiettivo principale della terapia risiede nella normalizzazione dei livelli circolanti di T totale. A tale fine le principali linee guida suggeriscono di mantenere i valori di testosterone totale sierico nei range di norma del laboratorio, ma comunque nella metà inferiore di tale range. Le linee guida consigliano, inoltre, tempistiche differenti di monitoraggio all'avvio della terapia, in base alla formulazione androgenica proposta (1).

- T undecanoato orale e le formulazioni di T transdermiche in gel e cerotto permettono la valutazione della testosterone già 15-20 giorni dopo l'avvio del trattamento sostitutivo.
- T undecanoato iniettivo necessita, secondo scheda tecnica, di una prima valutazione della testosterone tra la terza e la quarta somministrazione.
- T iniettivo depot a rapido rilascio, il primo controllo della testosterone avverrà dopo 2-3 somministrazioni con particolare attenzione a dosare i livelli di T sia pochi giorni prima che pochi giorni dopo una somministrazione.

A seguito di queste prime valutazioni, i controlli periodici clinici e bioumorali avverranno inizialmente ogni 3-6 mesi e in seguito con cadenza non superiore all'anno. Questi controlli devono necessariamente prevedere anche la valutazione di eventuali effetti collaterali, attraverso il monitoraggio di:

- Emocromo
- Antigene prostatico-specifico (PSA)
- Presenza di sintomi disurici riconducibili ad ipertrofia prostatica
- Valutazione ginecomastia
- Assetto lipidico.

Il monitoraggio del trattamento deve, inoltre, tenere in considerazione la possibile reversibilità del quadro di ipogonadismo, che seppur raramente, potrebbe verificarsi nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo. Diverso, invece, è il caso di ipogonadismo ipergonadotropo (es. Sindrome di Klinefelter), laddove non è possibile una reversibilità del disturbo e non ci sono alternative valide al trattamento androgenico sostitutivo.

Trattamento con gonadotropine

Nel caso di ipogonadismo ipogonadotropo ed in presenza di un desiderio di paternità del paziente, invece, il trattamento sostitutivo deve necessariamente prevedere la somministrazione di gonadotropine esogene (6). In particolare il trattamento prevede l'utilizzo sia di ormone follicolo-stimolante (FSH) che di ormone luteinizzante (LH). Questo, tuttavia, deve considerare la disponibilità e la prescrivibilità di questi farmaci. In tale senso, infatti, il trattamento attualmente prevede diversi schemi terapeutici, tra i quali il più utilizzato prevede:

- FSH estrattivo o ricombinante, alla dose di 75-150 IU a giorni alterni
- Gonadotropine umana corionica (hCG), alla dose di 2000-2500 IU, 3 volte a settimana.

Tale trattamento ha l'obiettivo di stimolare da un lato la spermatogenesi e dall'altro di ripristinare normali valori di testosterone circolante e, soprattutto, intratesticolare.

Questo trattamento potrebbe essere preferibile nei casi di ipogonadismo riscontrati prima della pubertà, al fine di consentire un normale sviluppo puberale. In questo contesto, tuttavia, rimangono ancora dubbi sul corretto schema terapeutico, il dosaggio e il timing del trattamento adeguato.

In conclusione, la scelta del migliore approccio terapeutico del deficit androgenico nel paziente giovane adulto, mostra un'ampia varietà di scelta, dovuta principalmente alle caratteristiche del paziente e agli obiettivi clinici da raggiungere. Diversa, invece, è la gestione del deficit androgenico nel paziente anziano, laddove il trattamento è volto principalmente (se non esclusivamente) a contrastare i segni e i sintomi derivati dal deficit androgenico.

Bibliografia

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59. PubMed PMID: 20525905. Epub 2010/06/09. eng.
2. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2014 Nov 11. PubMed PMID: 25384570. Pubmed Central PMCID: PMC4282686. Epub 2014/11/12. Eng.
3. Bagchus WM, Hust R, Maris F, Schnabel PG, Houwing NS. Important effect of food on the bioavailability of oral testosterone undecanoate. *Pharmacotherapy.* 2003 Mar;23(3):319-25. PubMed PMID: 12627930. Epub 2003/03/12. eng.
4. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5429-34. PubMed PMID: 15531493. Epub 2004/11/09. eng.
5. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2839-53. PubMed PMID: 10946892. Epub 2000/08/18. eng.
6. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):E1790-5. PubMed PMID: 24037890. Pubmed Central PMCID: PMC3816270. Epub 2013/09/17. eng.

Autore: Daniele Santi (Modena)

Commissione Linee Guida SIAMS: Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pier Francesco Palego (Padova)