Modulo: disfunzioni sessuali maschili
Capitolo:
Inquadramento dei ritardi puberali

Indice

- Pubertà
- Scala di Tanner
- Ritardo puberale nel maschio
- Ritardo costituzionale di crescita e pubertà
- Ipogonadismo ipogonadotropo
- Ipogonadismo ipergonadotropo
- Diagnosi clinica: anamnesi
- Diagnosi clinica: esame obiettivo
- Diagnosi di laboratorio e strumentale
- Problemi di diagnosi differenziale
- Cenni di terapia
- Trattamento del ritardo costituzionale di crescita e pubertà
- Terapia con testosterone
- Terapia con gonadotropine
- Monitoraggio della terapia

Pubertà

- Definizione: periodo della vita in cui **maturano i caratteri sessuali primari e** compaiono quelli **secondari** (dimorfismo sessuale), si verifica lo scatto puberale ("**spurt**") raggiungendo la statura finale e viene acquisita la fertilità.

- Nel maschio si verifica solitamente attorno a **13,5-14 anni**.

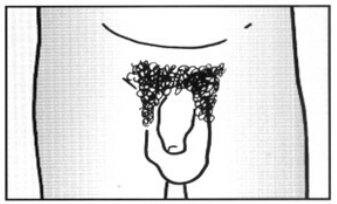
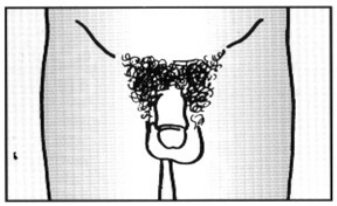
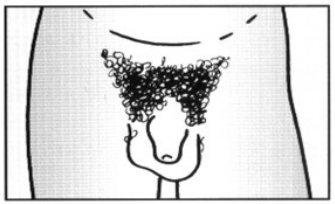
- L'inizio della pubertà è frutto di complesse interazioni neuroendocrine non ancora del tutto chiarite, che coinvolgono la maturazione e l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e che sono a loro volta influenzate da fattori genetici e ambientali come nutrizione, eventi stressanti e contaminanti.

- Il primo segno di sviluppo puberale nel maschio è l'**aumento del volume dei testicoli**, valutato sia palpatorialmente sia con orchidometro di Prader, che da un volume prepubere sui 3-4 ml raggiungo i 12-25 ml dell'adulto per aumento dello sviluppo dei tubuli seminiferi e in parte minore delle cellule di Leydig. Segue in seguito la comparsa di eiaculazione spontanea (spermarca).

- **Caratteri sessuali secondari maschili**: comparsa del pelo pubico e ascellare, a cui solitamente segue la comparsa di barba e baffi, l'aumento

Scala di Tanner

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

GENITALI (G)		PELI PUBICI (PH)	
G1- Età Prepuberale Pene, testicoli, scroto di dimensioni infantili.		**PH1- Età Prepuberale** Assenza di peli pubici	
G2- Età 11.64 (9.50-13.78) Ingrossamento dello scroto e dei testicoli, senza aumento di volume del pene. Iniziale pigmentazione dello scroto.		**PH2-Età 13.44 (11.26-15.62)** Pochi peli lunghi, poco pigmentati, sottili, lisci o leggermente arricciati, soprattutto alla base del pene.	
G3- Età 12.85 (10.77-14.93) Aumento del pene, specie in lunghezza. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli.		**PH3-Età 13.90 (11.82-15.98)** Peli più scuri, grossi, arricciati, sparsi sul pube.	
G4- Età 13.7 (11.73-15.81) Aumento del pene, soprattutto in spessore, con sviluppo del glande. Ulteriore crescita dello scroto e dei testicoli. Iperpigmentazione della cute scrotale.		**PH4-Età 14.36 (12.20-16.52)** Peli di tipo adulto, su una superficie più ridotta rispetto a quella dell'adulto.	
G5- Età 14.92 (12.72-17.12) Genitali di forma e dimensioni adulte.		**PH5-Età 15.18 (13.04-17.32)** Peli di tipo adulto per qualità e quantità.	

Ritardo puberale nel maschio

- Definizione: **assenza di segni iniziali di pubertà** (stadio 2 di Tanner per sviluppo genitali e/o volume testicolare < 4 ml) **in età > 2-2.5 DS rispetto a quella della popolazione generale** (circa 14 anni nei maschi italiani).

- Colpisce circa il 3% dei ragazzi.

- Eziologia:
  - Circa 65% ritardo costituzionale di crescita e pubertà;
  - 30% ipogonadismo ipogonadotropo per lo più funzionale e meno frequentemente di tipo permanente, congenito o acquisito;
  - 5-10% ipogonadismo ipergonadotropo, acquisito o funzionale.

Busiah K, et al. Arch Pediatr 2007

Ritardo costituzionale di crescita e pubertà

- **Causa più frequente** di ritardo puberale.

- **Variante del normale processo di crescita**, che risulta lineare ma ritardato rispetto ai coetanei.

- I pazienti presentano una statura < 2 DS rispetto all'attesa per età, ma continuano a crescere fino ai 20 anni con raggiungimento dell'altezza familiare target.

- Anche la maturazione sessuale risulta più correlata all'età ossea che a quella anagrafica.

- Eziologia non nota, ma **forte base genetica**: circa l'80% dei pazienti con ritardo costituzionale di crescita e puberale ha una storia familiare di pubertà ritardata.

Wehkalampi K, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008

Ipogonadismo ipogonadotrop

- Seconda causa più frequente di ritardo puberale.

- Dovuto ad un problema congenito o acquisito di origine centrale coinvolgente ipofisi e/o ipotalamo. Può essere permanente o funzionale.

- **Cause di ipogonadismo ipogonadotropo permanente**:
  - Tumori SNC
  - Patologie infiltrative (emocromatosi, sarcoidosi, istiocitosi)
  - Cisti della tasca di Rathke, difetti della linea mediana
  - Traumi, chemio/radioterapia
  - S. Kallmann
  - S. Prader-Willi
  - S. Laurence-Moon-Bardet-Biedl
  - Deficit di gonadotropine isolato
  - Mutazioni subunità di FSH e LH, geni per GnRH, leptina, DAX-1, per recettori del GnRH e leptina

- **Cause di ipogonadismo ipogonadotropo funzionale**:
  - Malnutrizione, disturbi del comportamento alimentare
  - Stress psico-fisici
  - Patologie croniche respiratorie, cardiache, intestinali, renali, ematologiche, reumatiche
  - AIDS
  - Diabete Mellito
  - Endocrinopatie (ipotiroidismo, iperprolattinemia, deficit di GH)
  - Ipercorticismo esogeno o endogeno (sindrome di Cushing)

Ipogonadismo ipergonadotro

- Interessa un 5-10% dei casi.

- Dovuto ad un problema gonadico, congenito o acquisito, con secondario aumento delle gonadotropine per mancato feedback ormonale.

- **Cause di ipogonadismo ipergonadotropo congenito**:
  - S. Noonan
  - S. da insensibilità agli androgeni (S. di Morris, S. da deficit dell'enzima 5 -reduttasi)
  - Difetti della steroidogenesi
  - Anorchia, criptorchidismo
  - Disgenesia Gonadica
  - Emocromatosi

- **Cause di ipogonadismo ipergonadotropo acquisito**:
  - Traumi, torsione testicolare
  - Chirurgia
  - Chemio/radioterapia
  - Infezioni delle gonadi

Diagnosi clinica: anamnesi

- **Anamnesi familiare**: indagare eventuale familiarità per ritardo di sviluppo.

- **Anamnesi fisiologica**: crescita e sviluppo nel periodo perinatale e infantile, eventuali difficoltà di apprendimento e socializzazione, anosmia, stile di vita, dieta (escludere importante modifiche introito calorico), attività fisica.

- **Anamnesi patologica remota**: malattie croniche respiratorie, cardiache, intestinali, renali, pregressi tumori, interventi, traumi, infezioni, endocrinopatie, diabete.

- **Anamnesi farmacologica**: corticosteroidi, antipsicotici, chemioterapici, uso di sostanze illecite…

Diagnosi clinica: esame obiettivo

- **Valutazione auxologica**: peso, altezza, BMI, distanza tra le due estremità del terzo dito delle mani (arm span), velocità di crescita (almeno due misurazioni in 6 mesi), stadio Tanner, pressione arteriosa e frequenza cardiaca

- **Obiettività generale**: ispezione generale, dismorfismi corporei, distribuzione peli, segni caratteristici di patologie sindromiche, tireopatia, eventuale ginecomastia, galattorrea, volume testicolare, dimensione pene, valutazione eventuali deficit visivi e olfattivi

- **Calcolo altezza target familiare**:

  [(altezza paterna + altezza materna + 12.5)/2] ± 10

Diagnosi biochimica e strumentale

ESAMI DI LABORATORIO

- **Esami di primo livello**:
  - Funzione gonadica: FSH, LH, testosterone totale, estradiolo, SHBG
  - Prolattina, TSH, FT4, IGF-1
  - Funzione surrenalica: 17OH-progesterone, androstenedione, DHEAS, cortisolo ore 8
  - Emocromo, indici di f bgosi, ferritina, LDH, funzione epatica, renale

- **Esami di secondo livello**:
  - GnRH test per FSH e LH, test con HCG o GnRH-analogo per FSH, LH e testosterone
  - markers di neoplasia (β-HCG, α-FP), inibina B
  - cariotipo genetico

ESAMI STRUMENTALI

- **Esami di primo livello**:
  - Rx mano e polso di sinistra per età ossea
- **Esami di secondo livello**:
  - RMN cerebrale con mdc
  - Ecograf a scrotale

Problemi di diagnosi differenziale

- La diagnosi differenziale tra ritardo costituzionale di crescita e pubertà e ipogonadismo ipogonadotropo non è sempre facile, avendo un quadro clinico e ormonale basale sovrapponibile, a meno che non siano presenti altri segni di patologia di base associati a ipogonadismo centrale.

- Nel ritardo costituzionale l'età ossea è ritardata rispetto all'età anagrafica, ma in linea con l'età staturale e un atteggiamento conservativo evidenzia un progressivo sviluppo sessuale fino ai 18 anni.

- Nell'ipogonadismo ipogonadotropo l'età ossea è concorde sia con l'età anagrafica sia con la statura e la velocità di crescita prepuberale rimane stabile nel tempo.

- Valori di LH basali > 5 UI/L nel ritardo costituzionale sono suggestivi di avvio di pubertà.

- La risposta al GnRH test può essere sovrapponibile, mentre solitamente l'aumento del testosterone al test con GnRH analogo è maggiore nel ritardo costituzionale.

Palmert MR, Dunkel L. N Engl J Med 2012

Cenni di terapia

- Al momento non esistono indicazione su quale sia il miglior approccio terapeutico nell'induzione di pubertà.

- Obiettivi della terapia: indurre la progressione dei caratteri sessuali secondari, il raggiungimento della statura definitiva e la capacità riproduttiva se possibile.

- Nell'**ipogonadismo primario ipergonadotropo** la terapia è con steroidi sessuali e va iniziata ad un'età ossea > 12 anni; negli altri casi si aspettano i 14 anni.

- Il testosterone va iniziato a basso dosaggio aumentato progressivamente ogni 6-12 mesi in base alla risposta clinica, ai livelli ematici di testosterone e agli eventuali effetti collaterali, fino a raggiungimento di una dose ormonale sostitutiva dell'adulto.

- Nell'**ipogonadismo ipogonadotropo** la terapia di induzione con testosterone non aumenta il volume testicolare, mentre il pretrattamento con FSH ed hCG migliora questo aspetto e sembra migliorare la fertilità futura, pur senza risultati costanti.

Bertelloni S et al, Horm Res 2010

- Nelle **cause secondarie** di pubertà ritardata va trattata la causa sottostante.

Trattamento del ritardo costituzionale di crescita e pubertà

- Un atteggiamento rassicurante e di vigile attesa può essere considerato in alcuni casi di ritardo costituzionale di crescita e pubertà; tuttavia non bisogna trascurare i possibili effetti psicologici dovuti alla bassa statura e ad un aspetto immaturo in questi pazienti.

- La terapia con testosterone a basso dosaggio per breve periodo è utile in alcuni casi per ottenere la progressione dei caratteri sessuali secondari e indurre lo spurt puberale senza avanzamento dell'età ossea.

- Inoltre, permette di distinguere i pazienti con ritardo costituzionale, in cui il testosterone incrementa il volume testicolare e la velocità di crescita, dai casi di ipogonadismo centrale, in cui la risposta è assente.

Palmert MR, Dunkel L. N Engl J Med 2012

Terapia con testosterone

- Il **testosterone enantato intramuscolo** è la formulazione più comunemente utilizzata per l'induzione della pubertà nei ragazzi:
  - Terapia d'inizio: 25 mg ogni 2-4 settimane per il primo anno;
  - Successivo aumento di 50 mg ogni 2-3 settimane ogni 6-12 mesi;
  - Raggiungimento in 2-3 anni del dosaggio dell'adulto di 200-250 mg ogni 2-3 settimane.
- Vantaggi: grande esperienza in età adolescenziale;
- Svantaggi: non mima la secrezione fisiologica di testosterone, dolore locale, sbalzi di umore, ginecomastia, ipertrofia prostatica.

- La **formulazione transdermica di testosterone** può essere utile per indurre la pubertà e stimolare la crescita a breve termine, anche se mancano ancora dati solidi in letteratura:
  - Terapia d'inizio: testosterone gel 2% 10 mg/die i primi 3-6 mesi;
  - Successivo aumento a 10 mg/die ogni 6 mesi in base ai livelli sierici di testosterone;
  - Raggiungimento dosaggio dell'adulto di circa 50 mg/die
- Vantaggi: livelli di testosterone più stabili, buone risposte cliniche;
- Svantaggi: può esser trasferito ad altri con il contatto, poca esperienza in letteratura.

Chioma L et al, J Endocrinol Invest 2017

Terapia con gonadotropine

- **hCG** 1000-2500 UI im/sc per 1-3 volte/settimana

Associato a

- **FSH ricombinante** 75-150 UI per 2-3 volte/settimana

Oppure

- **FSH urinario** 12.5-150 UI per 2-3 volte/settimana

- Inizio di terapia al dosaggio più basso per 3 mesi, poi rivalutazione clinica e pausa per 3 mesi ed eventuale nuovo ciclo con aumento della posologia non prima del sesto mese di trattamento continuo.
- Vantaggi: incremento del volume testicolare e della lunghezza del pene, avvio più fisiologico della pubertà, induzione spermatogenesi;
- Svantaggi: costo, numero di iniezioni.

- Possibile nei casi di ipogonadismo centrale da causa ipotalamica anche terapia con GnRH pulsatile in pompa da infusione (trattamento per circa 2 anni) o GnRH sc pulsatile

Monitoraggio della terapia

- Clinica:
  - Velocità di crescita;
  - Avanzamento età ossea;
  - Eventuali effetti collaterali: aggressività, sbalzi di umore, ginecomastia, irritazione in sede di somministrazione.

- Esami biochimici:
  - Testosterone totale: mantenere i livelli nel range di normalità per lo stadio puberale; dosaggio eseguito a metà tra le 2 iniezioni con l'enantato, prima di una nuova iniezione con undecanoato, 3-12 ore dopo l'applicazione del transdermico, 3 giorni dopo l'iniziezione di gonadotropine;
  - Emocromo: sospendere se ematocrito >54%;
  - Transaminasi;
  - Prof lo lipidico;
  - FSH e LH (se terapia con gonadotropine).

- Esami strumentali:
  - Densitometria ossea basale e a 24 mesi dall'inizio della terapia per densità ossea e composizione corporea.

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Materiale didattico a cura della Commissione Certif cazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
.Vincenzo Gentile

.