

DIAGNOSTICA ORMONALE

Tutti gli steroidi gonadici possono essere dosati con metodi radioimmunologici. Sebbene anche delle singole determinazioni possano consentire una distinzione tra soggetti normali e quelli con ipogonadismo grave, alterazioni lievi della produzione di androgeni possono passare inosservate. Nei soggetti normali vi sono delle frequenti e rapide modificazioni di tipo pulsatile del testosterone sierico, così come un lieve aumento nelle prime ore del mattino. I metodi radioimmunologici per gli androgeni e gli estrogeni misurano la concentrazione sierica totale degli steroidi, vale a dire l'ormone libero biologicamente attivo e la componente legata alle proteine; sebbene nella maggior parte dei casi non sia necessario determinare la quantità reale di ormone libero, in alcuni casi si può rendere necessario, per esempio nei pazienti affetti da ipotiroidismo, obesità e acromegalia si può osservare una ridotta concentrazione di SHBG, per cui i livelli di testosterone totale potrebbero essere ridotti a fronte di una componente biologicamente attiva nella norma.

L'LH e, in minor misura, l'FSH vengono liberati nell'arco della giornata con variazioni pulsatili. Il fine principale di dosare le concentrazioni basali delle due gonadotropine è quello di distinguere tra l'ipogonadismo ipergonadotropo, nel quale una o entrambe le tropine sono elevate, e l'ipogonadismo ipogonadotropo nel quale le gonadotropine sono ridotte, in presenza, in entrambi i casi, di una ridotta produzione di androgeni. Gli aumenti della prolattina sierica possono inibire la normale liberazione delle gonadotropine ipofisarie (in particolare dell'LH), attraverso un'azione sull'ipotalamo, motivo per il quale in tutti i pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo dovrebbe essere dosata la prolattina sierica.

L'insieme dei parametri seminali e dei dosaggi ormonali basali, consente di ottenere delle ipotesi diagnostiche:

- Oligo- o azoospermia con testosterone ridotto, LH ed FSH aumentati, indicano insufficienza gonadica primaria.
- Oligospermia con testosterone e LH normali, ma FSH aumentato, indica insufficienza dei tubuli seminiferi
- Oligo- o azoospermia con testosterone, LH ed FSH nella norma, può associarsi ad assenza congenita dei deferenti e delle vescicole seminali, così come ad ostruzione dei dotti.
- Oligo- o azoospermia con testosterone ridotto, FSH ed LH normali o ridotti, correla con patologia ipotalamo-ipofisaria.
- Oligo- o azoospermia con LH e testosterone aumentati, ma FSH normale, si presenta in caso di ipertiroidismo o di insensibilità parziale agli androgeni.

Le inibine A e B sono glicoproteine eterodimeriche. Nell'uomo è dosabile solo l'inibina B. Questo ormone è prodotto dalle cellule del Sertoli e dalle cellule della spermatogenesi. Durante l'infanzia l'inibina B è prodotta dalle sole cellule del Sertoli sotto il controllo delle gonadotropine; in questa fase il suo dosaggio è utile nella diagnosi differenziale tra anorchia e criptorchidismo bilaterale in pazienti con testicoli non palpabili. A partire dall'epoca puberale, la produzione avviene ad opera di cellule della spermatogenesi, in stadi specifici, ovvero dallo spermatocita allo stadio di pachitene fino allo spermatoide rotondo. Pertanto, nell'uomo adulto, i livelli di inibina B sono strettamente correlati alla spermatogenesi, e risultano bassi o indosabili nella *Only Sertoly Cell Syndrome* e negli arresti maturativi precoci, mentre risultano nella norma negli arresti maturativi tardivi e nelle azoospermie ostruttive.

Il testicolo produce anche estradiolo: tuttavia nel maschio solo il 20% della quota circolante è di provenienza testicolare, mentre il restante 80% ha origine periferica da interconversione di androgeni testicolari e surrenalici ad opera della aromatasi. Trattandosi di un enzima caratteristico del tessuto adiposo, nei soggetti obesi è più comune osservare riduzione dei livelli di testosterone a vantaggio dell'estradiolo.

Valori di riferimento, in condizioni basali:

Ormone	Intervallo di normalità	Unità di misura
LH	1.70-8.60	mUI/mL
FSH	1.50-12.40	mUI/mL
TESTOSTERONE	10.4-38.20	nmol/L
PROLATTINA	4.00-15.20	ng/mL
ESTRADIOLO	25.00-107.00	pg/mL
INIBINA B	80.00-380.00	pg/mL

Oltre alle valutazioni ormonali basali, è possibile anche ricorrere a test dinamici.

Il test di stimolazione con gonadotropina corionica umana (hCG), si basa sulla un'iniezione di tale ormone glicoproteico che presenta azioni biologiche simili a quelle dell'LH. Dopo la somministrazione l'hCG si lega ai recettori dell'LH a livello delle cellule del Leydig e stimola la sintesi e la secrezione di steroidi testicolari. Pertanto le cellule del Leydig possono essere studiate direttamente con la somministrazione di 4000 UI/die di hCG per quattro giorni. Una risposta normale è rappresentata da un raddoppio dei livelli di testosterone dopo l'ultima iniezione. I pazienti con una patologia primitiva gonadica presentano una risposta ridotta dopo il test, mentre i pazienti con insufficienza delle cellule del Leydig, secondaria ad una patologia ipofisaria o ipotalamica, presentano una risposta qualitativamente normale.

L'ormone stimolante le gonadotropine (GnRH), stimola direttamente le cellule gonadotrope dell'ipofisi anteriore a produrre LH ed FSH. Sulla base di tale meccanismo d'azione il test di stimolo dovrebbe consentire di distinguere la patologia ipotalamica da quella ipofisaria. In realtà sono numerosi gli studi in cui si è osservato una assenza di risposta al test da stimolo con GnRH, sia in presenza di patologia ipofisaria sia in caso di patologia ipotalamica. Inoltre la presenza di una normale risposta dell'LH e dell'FSH al GnRH, in un maschio ipogonadico, non elimina l'ipopituitarismo come possibile causa di insufficienza gonadica, dato che alcuni pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo lieve possono mostrare una risposta normale. Il test si effettua somministrando 100 microgrammi di GnRH con bolo endovenoso rapido e dosaggio di LH e FSH ai tempi 0',15',30',45',60',90'. I maschi adulti sani presentano un aumento da 2 a 5 volte dell'LH rispetto ai valori basali, mentre il valore dell'FSH raddoppia. Tuttavia, alcuni maschi normali non mostrano alcun aumento dell'FSH dopo il test da stimolo. I pazienti con una patologia testicolare primitiva possono rispondere con un aumento esagerato di LH e FSH. Se è presente solamente un danno a carico dei tubuli seminiferi, si osserva un aumento anormale dell'FSH e una risposta normale dell'LH.

Esiste anche il test di stimolazione con clomifene citrato. Il clomifene citrato è un composto non steroideo dotato di debole attività estrogenica. Esso si lega ai recettori degli estrogeni in vari tessuti, compreso l'ipotalamo. Impedendo all'estradiolo il legame di questi recettori, il clomifene fa sì che l'ipotalamo percepisca una riduzione dei livelli di estradiolo. Il deficit apparente di estradiolo porta ad un aumento della liberazione di GnRH, la cui conseguenza principale è la stimolazione delle cellule gonadotrope ipofisarie a secernere quantità maggiori di LH ed FSH. Questo test consente, dunque, di valutare l'integrità sia dell'ipotalamo sia dell'ipofisi. Il test si effettua con la somministrazione di clomifene citrato, 100 mg per os, due volte al giorno per dieci giorni. I soggetti maschi normali presentano un aumento del 50-250% dell'LH, del 30-200% dell'FSH e del 30-220% del testosterone nel decimo giorno di somministrazione. Nei pazienti con malattie ipofisarie o ipotalamiche non si osserva tale aumento.

Bibliografia

- Sharlip ID et al: Best practice policies for male infertility. *Fert Steril* 2002.
- Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, Weintrob N, Strich D. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;
- Pan H, Shi YF, Deng JY, Wu XY, Lu S. Clinical value of LHRH exciting test in differential diagnosis of constitutional delayed puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *Chin J Endocrinol Metab.* 2003;
- Cheer K, Trainer PJ. Evaluation of pituitary function. *Handb Clin Neurol* 2014.