



## **TERAPIA CON GONADOTROPINE NELLA INFERTILITA' MASCHILE IDIOPATICA**

Leonardo Meduri, Antonio Aversa

Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi della Magna Graecia, Catanzaro

La terapia con gonadotropine (FSH, ed LH) trova il suo impiego in diversi campi, quali: l'ipogonadismo ipogonadotropo, l'induzione della pubertà e l'infertilità maschile idiopatica.

Mentre nei primi due campi l'impiego è ormai riconosciuto dalla maggior parte delle società scientifiche, nel caso dell'infertilità maschile idiopatica, la terapia con gonadotropine ha un basso grado di evidenza. Ciò è dovuto allo scarso numero di studi controllati, che non ha permesso di dare indicazioni certe su tale terapia, quali il dosaggio, la durata e i fattori predittivi di risposta.

Nell'ambito dell'infertilità maschile, nel 30% dei casi la causa dell'alterazione dei parametri seminali risulta inspiegata, pertanto si parla di infertilità idiopatica. Nuove evidenze indicano che alcuni parametri potrebbero risultare utili nel predire la risposta alla terapia, in particolare: 1) livelli di  $17\alpha\text{OH}$ - progesterone, ormone implicato nel meccanismo di steroidogenesi che porta alla sintesi di testosterone, un biomarcatore dei livelli testosterone intratesticolare. Si considera ottimale un valore di  $17\alpha\text{OH}$ - progesterone  $< 1.18 \text{ ng/mL}$ ;<sup>1</sup> 2) i polimorfismi del gene dell'FSH e del recettore dell'FSH, in quanto alcuni polimorfismi, in particolare FSHR Ser680Ser (GG) inducono una ridotta risposta alla terapia con FSH; 3) il polimorfismo 2039 A/G del gene del recettore dell'FSH, correlato ad un'alterazione dei livelli di glicemia e soprattutto di insulinemia, a sua volta inversamente proporzionale ai livelli di FSH, suggerendo una correlazione tra i due ormoni;<sup>2</sup> 4) i livelli di inibina-b, marcatore della funzione dei tubuli seminiferi, pertanto bassi valori indicano una scarsa risposta all'FSH; 5) eventuale citologia testicolare, nei casi di azoospermie non ostruttive, laddove si riveli una severa ipospermatogenesi.

La terapia con gonadotropine non è raccomandata in tutti i pazienti infertili, ma soltanto in coloro i quali presentano livelli di FSH nella norma o ridotti. A tal proposito, numerosi studi hanno evidenziato che livelli di FSH  $> 8 \text{ mIU/mL}$  non correlano con un miglioramento dei parametri seminali, difatti tale terapia, regolata dalla nota AIFA 74, può essere prescritta e rimborsata in presenza di valori di FSH  $< 8 \text{ mIU/mL}$ . Sono disponibili numerose formulazioni, ma quella maggiormente utilizzate sono l'hpFSH, ovvero l'FSH purificato ed estratto dalle urine delle donne in post-menopausa, e l'rhFSH, ottenuto tramite tecnologia ricombinante. Le gonadotropine per uso terapeutico possono essere ottenute per estrazione da urina umana attraverso varie fasi di



purificazione, oppure mediante tecnologia del DNA ricombinante da culture cellulari ovariche di mammiferi; in particolare, sono state sviluppate preparazioni di FSH ricombinante (rhFSH) per evitare il rischio teorico di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob. Mentre vi sono numerosi studi di confronto tra hpFSH e FSH estrattivo nell'induzione dell'ovulazione,<sup>3</sup> i dati sulla spermatogenesi sono più scarsi, ma ad oggi non risultano differenze significative nell'uso dell'uno o dell'altra forma. E' invece importante considerare che i costi delle preparazioni ricombinanti sono assai più elevati. Al momento sono autorizzate due preparazioni biosimilari di Follitropina alfa. Recentemente è emersa la possibilità di utilizzare uno schema terapeutico sequenziale comprendente diverse molecole di FSH. In particolare, l'utilizzo di hpFSH per 3 mesi, seguito dalla somministrazione di rhFSH per altri tre mesi (intervallati da una pausa di tre mesi), entrambi alla dose di 150 UI tre volte a settimana, può rappresentare un'importante alternativa in caso di mancata responsività dei pazienti al primo ciclo di terapia.<sup>4</sup> Una volta ottenuto il ripristino della spermatogenesi, si cerca di ottenere la gravidanza per via naturale o, se indicato, mediante tecniche di PMA.

Le principali controindicazioni alla attuazione di tale terapia riguardano la presenza di neoplasie prostatiche, testicolari o altre neoplasie androgeno-dipendenti. Fra gli effetti collaterali, vi è la comparsa di ginecomastia. In conclusione, numerosi studi hanno dimostrato che tale terapia ha un impatto positivo sui parametri seminali, quali concentrazione, motilità, morfologia e sulla frammentazione del DNA.<sup>5</sup> Tale terapia può rappresentare un valido supporto nei pazienti che presentano oligozoospermia idiopatica, livelli normali di FSH e inibina-b, in assenza di arresto della maturazione cellulare germinale, documentata tramite citologia testicolare.<sup>6</sup>

In aggiunta alla terapia con FSH, è possibile ricorrere alla terapia con gonadotropina corionica umana (hCG) alla dose di 2000 UI, 1-2 volte/settimana tramite somministrazione im o sc. L'utilizzo aggiuntivo di tale terapia deve essere valutato, in particolare, in pazienti con ridotto volume testicolare e ridotta concentrazione sierica di testosterone. In questi pazienti, uno schema terapeutico sequenziale che prevede la somministrazione di FSH/hCG, ha un impatto migliore, rispetto agli schemi convenzionali, sulla normalizzazione dei parametri seminali, sul tasso di gravidanza spontanea e sul tasso di normalizzazione della frammentazione del DNA spermatico.<sup>7</sup>

Vi è infine una scarsa evidenza circa l'utilizzo di antiestrogeni (SERMs modulatori selettivi del recettore estrogenico, inibitori dell'aromatasi). Il razionale del loro utilizzo è di aumentare la secrezione endogena di LH, FSH e testosterone bloccando il feedback degli estrogeni sull'asse ipotalamo-ipofisi. In una metanalisi la terapia con i SERMs (clomifene 50 mg/die o tamoxifene 10



mg/die) è risultata aumentare il tasso di gravidanza rispetto ai controlli.<sup>8</sup> Nella pratica clinica possono essere utilizzati, ma nel maschio sono off-label: la prescrizione necessita quindi la firma di un consenso informato ed il loro costo è a totale carico del paziente, seppure contenuto.

Vi sono anche alcune evidenze a favore della terapia con inibitori dell'aromatasi (letrozolo 1 mg/die o anastrozolo 2.5 mg/die), ma la somministrazione a lungo termine solleva preoccupazioni riguardo alla perdita di massa ossea; il loro uso non è al momento raccomandato.<sup>9</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1 Cannarella R, Condorelli RA, Gusmano C, Garofalo V, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Predictive role of  $17\alpha$ -hydroxy-progesterone serum levels of response to follicle-stimulating hormone in patients with abnormal sperm parameters. *Fertil Steril*. 2023 Dec;120(6):1193-1202.

2 Cannarella R, Musso N, Condorelli RA, Musmeci M, Stefani S, Aversa A, La Vignera S, Calogero AE. The 2039 A/G FSH receptor gene polymorphism influences glucose metabolism in healthy men. *Endocrine*. 2020 Dec;70(3):629-634.

3 Gholami H, Vicari E, Molis M, La Vignera S, Papaleo E, Cappiello F. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women aged < 37, undergoing ovulation induction with human FSH compared with recombinant FSH: a randomised controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Feb;14(2):97-102.

4 Cannarella R, Leanza C, Crafa A, Aversa A, Condorelli RA, Lundy SD, et al. MP42-02 EFFECTS OF THE COMBINATION OF DIFFERENT FSH MOLECULES ON SPERM PARAMETERS AND PREGNANCY: A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY. *Journal of Urology*. 2024 May 1;211(5S): e684.

5 Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, Mongioì LM, Calogero AE. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Androl*. 2020 May-Jun;22(3):309-316.



6 Cannarella R, Petralia CMB, Condorelli RA, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Investigational follicle-stimulating hormone receptor agonists for male infertility therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023 Jul-Dec;32(9):813-824.

7 La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Mongioi LM, Cannarella R, Giacone F, Calogero AE. FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):750-755.

8 Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, Barbagallo F, Calogero AE, La Vignera S. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug;20(12):1517-1525.

9 Naelitz BD, Jiang T, Munoz-Lopez C, Sigalos JT, Modiri N, Cannarella R, Mills JN, Parekh N, Nowacki AS, Vij SC, Eleswarapu SV, Lundy SD. Testosterone and luteinizing hormone predict semen parameter improvement in infertile men treated with anastrozole. *Fertil Steril*. 2023 Oct;120(4):746-754.