

# Late onset hypogonadism nel paziente monorchide per tumore testicolare

L. CARMIGNANI\*, G GALASSO\*, P. ACQUATI\*, F. GADDA\*, S. ZAMBITO\*,  
R. SALVIONI\*\*, N. NICOLAI\*\*, F. ROCCO\*

\*Università di Milano, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

\*\*Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

---

## *The long-term hormone levels and sexual function of monorchid patients*

**ABSTRACT:** *The purpose of this study was to evaluate monorchid patients' long-term hormone levels and sexual function.*

**MATERIALS AND METHODS** *Between September and December 2005, 20 patients were reassessed, having undergone orchiectomy for testicular tumors at the Policlinico and at the National Tumor Institute in Milan between 1986 and 1996. Four patients had seminoma, three of them underwent radiotherapy; 15 patients with embryonal carcinoma subsequently underwent retroperitoneal lymphadenectomy, and one of them underwent chemotherapy; one patient had a Leydig cell tumour.*

*The patients' case histories were analysed; they underwent urological examination, endocrine test, scrotal ultrasound, and blood samples were taken for testosterone, FSH, LH, prolactin, E2, total cholesterol, triglyceride, beta-HCG, alpha-FP and LDH assays. Body mass index was calculated. Patients were also asked to fill in the IIEF questionnaire.*

**RESULTS** *Patients' mean age was 30.7 years at the time of orchiectomy, and 44.7 at the time of endocrine/sexology follow up.*

*Case histories showed that 2 patients suffered from arterial hypertension, for which they were receiving treatment, 2 patients were obese, none of the patients suffered from endocrine disorders. Upon ultrasound evaluation, the remaining testicle mean volume was 22.04 mL. All patients presented testosterone levels at the lower limits of the normal range (mean value 3.3 ng/ml). In 5 patients values were below the lower limit, indicating marked hypogonadism. Only one patient suffered from moderate erectile dysfunction.*

**CONCLUSIONS** *Twenty-five per cent of patients showed low testosterone levels.*

*In view of the long life expectancy of patients suffering from testicular tumors, it is fundamental to consider the long-term problems that a mutilation such as orchiectomy can involve. Patients undergoing orchidectomy in general should be considered to be at higher risk of andropause. (Urologia 2006; 73: 317-21)*

**KEY WORDS:** *Hypogonadism, Testis cancer, Testosterone*

---

**PAROLE CHIAVE:** *Ipogonadismo, Tumore del testicolo, Testosterone*

## **Introduzione**

L'andropausa o meglio definita come la riduzione della produzione di androgeni (P)ADAM è diventata ultimamente argomento di dibattito (1). Il tumore del testicolo è attualmente una delle forme tumorali più guaribili che colpisce l'uomo giovane e lascia una volta curato una lunga aspettativa di vita. I pazienti sottoposti ad orchietomia per tumore del testicolo nel corso della vita perdono almeno il 50% del proprio patrimonio di cellule di Leydig e di Sertoli e tale patrimonio può subire ulteriori insulti legati a chemio o radioterapia adiuvanti. Non esistono attualmente studi riguardo l'assetto ormonale a distanza di questa popolazione. Obiettivo dello studio è stato di valutare a distanza l'assetto ormonale e la funzione sessuale di pazienti monorchidi.

## **Materiali e Metodi**

Dal settembre 2005 al dicembre 2005 sono stati rivisitati 20 pazienti sottoposti a orchietomia per tumore del testicolo tra il 1986 e il 1996 presso l'Ospedale Policlinico di Milano e presso l'Istituto dei Tumori di Milano. Di questa popolazione, 4 pazienti erano affetti da seminoma e hanno eseguito radioterapia precauzionale con schermatura delle gonadi, 15 pazienti erano affetti da carcinoma embrionario successivamente sottoposti a LAD retroperitoneale. Un paziente affetto da carcinoma embrionario nel corso del follow up era andato incontro a recidiva (secondarismo polmonare) ed era stato sottoposto a chemioterapia (PEB) con risoluzione, gli altri 14 carcinomi embrionari erano allo stadio 1 e non hanno subito nessuna forma di terapia adiuvante, 1 paziente era affetto da un tumore a cellule di Leydig successivamente sottoposto a LAD retroperitoneale. Tutti i pazienti al momento del controllo andrologico erano liberi da malattia con markers negativi.

L'età media all'esecuzione dell'orchietomia era di 30.7 anni e l'età media all'esecuzione del follow up endocrino-sessuologico era di 44.7 anni.

Questi pazienti sono stati sottoposti ad attenta anamnesi, visita urologica con esplorazione rettale, valutazione morfometrica ed ecografica del testicolo residuo e visita endocrinologica. È stato inoltre chiesto di compilare il questionario International Index Erectile Function IIEF (2), e sono stati sottoposti a prelievo ematico per il dosaggio di testosterone, FSH, LH, Prolattina, E2, colesterolo totale, trigliceridi, beta-HCG, alfa-FP, LDH. Il prelievo ematochimico per il testosterone veniva eseguito fra le 8 e le 9 del mattino.

Nell'anamnesi sono state ricercate patologie congeni-

te o acquisite, considerate eventuali terapie farmacologiche croniche e si è anche valutato quanti pazienti avessero avuto figli dopo l'intervento. È stato inoltre valutato il Body Mass Index – BMI (World Health Organization definitions).

## **Risultati**

I risultati sono stati valutati globalmente dividendo il gruppo di studio tra soggetti che hanno eseguito solo l'orchietomia e soggetti che hanno eseguito anche terapie adiuvanti (chemioterapia o radioterapia). I pazienti sottoposti ad orchietomia presentavano livelli di testosterone ai limiti inferiori della norma con un valore medio di 3.3 ng/mL e un range di normalità compreso tra 2.7-15 per i pazienti fino a 49 anni (3). Se si considerano solo i pazienti sottoposti ad orchietomia, senza ulteriori terapie, il valore medio è stato di 3.5 ng/mL e in particolare tali valori risultavano ridotti in 5 di essi, dando luogo ad un quadro di franco ipogonadismo.

In tutti i casi, indipendentemente dai livelli di testosterone, è stata riscontrata la presenza di elevati valori di FSH con un valore medio di 14.9 mUI/mL e un range di normalità compreso tra 0.7-11.1, suggerendo una possibile compromissione della funzione delle cellule di Sertoli (4). Il valore medio di Prolattina è stato di 11.1 ng/mL e un range di normalità compreso tra 0.8-7.6 ng/mL e nei pazienti solo orchietomizzati il valore medio è stato di 11.3 ng/mL.

All'anamnesi 2 pazienti sono risultati concomitantemente affetti da ipertensione arteriosa in terapia. In considerazione della valutazione del BMI, 2 pazienti sono risultati affetti da obesità (BMI >30), 12 pazienti in sovrappeso (BMI compreso tra 24.9 e 29.9) ed i restanti normopeso (BMI <24.9) con un valore medio di BMI nella popolazione studiata di 25.91. Il valore medio di colesterolo è stato di 200.5 mg/dL con un valore desiderabile per il laboratorio in cui è stato eseguito il prelievo <200 mg/dL, il valore medio di trigliceridi 119.5 mg/dL con un valore desiderabile per il laboratorio in cui è stato eseguito il prelievo <170 mg/dL.

Nessun paziente è risultato affetto da patologie endocrinologiche e non si sono riscontrate altre patologie acute o croniche in atto. Alla valutazione ecografica il testicolo residuo è risultato di un volume medio di 22.04 mL.

In tutti i pazienti si è riscontrata la negatività dei markers tumorali e tutti sono risultati liberi da malattia e fuori dal follow up oncologico da 7 anni.

Dall'analisi del questionario IIEF un solo paziente è risultato affetto da disfunzione sessuale, totalizzando un

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI MONORCHIDI

Caso	Età all'intervento	Diagnosi istologica	Terapia adiuvante	Malattie associate	Paternità post-operatoria
1	32	SEM	RT	obesità	
2	28	ECC	RLND+CT	no	
3	38	SEM	RT	no	
4	28	ECC	RLND	no	
5	27	ECC	RLND	AH	sì
6	21	ECC	RLND	no	
7	36	ECC	RLND	no no	sì
8	42	ECC	RLND	no	
9	41	LCT	RLND	no	
10	48	ECC	RLND	no	
11	40	ECC	RLND	no no	
12	32	ECC	RLND	no	
13	32	SEM	RT	AH	
14	26	ECC	RLND	no	sì
15	25	ECC	RLND	obesità	sì
16	24	ECC	RLND	no	sì
17	22	ECC	RLND	no	
18	26	SEM	RLND	no	sì
19	27	ECC	RLND	no	
20	23	ECC	RLND	no	

RT (radiotherapy); RLND (retroperitoneal lymphadenectomy); CT (chemotherapy); AH (Arterial Hypertension); ECC (embryonal cell carcinoma); SEM (seminoma); LCT (Leydig cell tumour)

punteggio di 23/30 per il campo della funzione erettiva che corrisponde ad una disfunzione erettile (DE) lieve, 6/10 per il desiderio sessuale e 5/10 per il campo del benessere generale. Il punteggio medio del questionario IIEF nella popolazione studiata è stato di 28.2/30 per la funzione erettiva, 9.6/10 per l'orgasmo, 8.2/10 per il desiderio sessuale, 13.4/15 per la soddisfazione durante il rapporto e 8.9/10 per il benessere generale.

In nessun paziente è emersa sintomatologia urologica. Nessuno assumeva farmaci per la potenza sessuale o terapie ormonali. Sei pazienti hanno avuto figli dopo l'orchietomia.

## Discussione

Come emerge dai dati della nostra ristretta popolazione, in tutti i pazienti sono presenti valori di testosterone ai limiti inferiori della norma senza differenze fra i pazienti sottoposti a sola orchietomia con LAD retroperitoneale rispetto a quelli sottoposti a terapie adiu-

vanti (chemio o radioterapia). Questo dato colpisce per la sua uniformità soprattutto se rapportato ad una popolazione normale dove il range di normalità per il testosterone fino a 49 anni è di 2.7-15 ng/mL (3).

Per la valutazione della funzione sessuale ci si è riferiti ad un questionario IIEF completo delle 15 domande (2). Nonostante i valori di testosterone ai limiti inferiori della norma un solo paziente presentava un deficit erettile. Indagando la libido, che maggiormente dovrebbe risentire della diminuzione del testosterone, si può osservare dall'analisi dell'IIEF come il punteggio medio per il campo del desiderio sessuale sia di 8.2/10 concludendo per una libido conservata.

In tutti i casi indipendentemente dai livelli di testosterone è stata riscontrata la presenza di elevati valori di FSH con un range di normalità compreso tra 0.7-11.1 mUI/mL, suggerendo una possibile compromissione della funzione delle cellule di Sertoli (4), dato riscontrato casualmente in quanto obiettivo dello studio non era la valutazione della fertilità in questa popolazione, dato ben conosciuto (5-6), ma l'assetto ormonale.

**TABELLA II** - CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOCHIMICHE AL FOLLOW UP DEI PAZIENTI MONORCHIDI

Caso	Età	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FSH (U/L)	LH (U/L)	T (ng/dL)	Colesterolo (mg/dL)	Trigliceridi (mg/dL)
1	43	30.8	20.5	4.0	1.4	209	189
2	40	22.2	11.7	2.7	3.5	163	126
3	54	28.4	13.2	5.2	2.9	231	178
4	48	21.7	44.9	16.7	4.2	188	99
5	43	27.7	34.9	15.5	3.8	221	175
6	35	25.4	12.4	3.9	5.6	170	134
7	48	26.6	11.2	7.1	4.3	218	126
8	53	27.1	15.3	8.0	3.2	180	95
9	57	25.9	13.4	7.9	2.6	238	127
10	58	24.5	12.8	9.9	2.2	206	45
11	53	22.6	12.7	2.7	3.6	168	87
12	51	22.2	13.2	5.4	3.1	218	159
13	44	25.8	12.5	2.9	2.8	169	134
14	45	25.8	11.0	3.7	3.5	241	204
15	36	36.4	7.3	5.8	1.9	174	59
16	42	25.7	6.9	5.5	1.7	208	112
17	42	26.3	15.8	7.0	6.7	174	46
18	46	22.4	2.4	5.0	3.6	251	146
19	47	23.2	14.9	4.5	3.3	234	99
20	45	24.1	13.7	4.8	3.1	211	145

Valori di riferimento: FSH, 0.5-8.0 U/L; LH, 0.8-8.0 U/L (maschi); Testosterone (Te), 2.7-15 ng/mL (20-49 anni), 2.1-7.5 (>50 anni); cholesterol, <200 mg/dL, Triglycerides, <180 mg/dL

Il miglioramento delle terapie nel tumore del testicolo e la diagnosi precoce fanno sì che questa patologia sia fra le forme oncologiche in assoluto più guaribili. Per alcuni pazienti si hanno follow up abbastanza lunghi da poter valutare a distanza la qualità di vita e il condizionamento che la menomazione di un testicolo comporta. Negli ultimi anni si è molto parlato di andropausa nell'uomo ed in relazione a ciò abbiamo voluto considerare una piccola popolazione che ci sembrava più a rischio per lo sviluppo di questa patologia.

Questa popolazione perde in età giovanile il 50% del proprio patrimonio testicolare e conseguentemente si assiste ad uno squilibrio del suo assetto ormonale; inoltre negli anni successivi si calcola una perdita media anno di 6-7 milioni di cellule di Leydig su un patrimonio globale di 700.000 (7, 4).

È da supporre che analoghi riscontri clinici e biochimici siano presenti nella popolazione monorchide affetta da criptorchidismo o nei monorchidi chirurgici per

torsione del testicolo o eventi traumatici. La popolazione criptorchide non è stata considerata per non avere interferenze legate a possibili sindromi disgenetiche, mentre per quanto riguarda le torsioni o i traumi i pazienti non vengono seguiti con un follow up come avviene per i pazienti oncologici (8).

Queste popolazioni sono comunque da rivalutare a distanza in relazione ad un possibile sviluppo di alterazioni ormonali.

## Conclusioni

La lunga aspettativa dei pazienti affetti da tumore del testicolo deve far considerare i problemi a distanza che una mutilazione come l'orchietomia può comportare. Questi soggetti, come più in generale gli orchietomizzati, andrebbero considerati come a maggior rischio di sviluppare una andropausa.

## Riassunto

Obiettivo dello studio è stato valutare a distanza assetto ormonale e funzione sessuale in pazienti monorchidi.

Dal settembre al dicembre 2005 sono stati rivalutati 20 pazienti sottoposti a orchietomia per tumore del testicolo tra il 1986 e il 1996 presso l'ospedale Policlinico e l'Istituto dei Tumori di Milano. Quattro pazienti erano affetti da seminoma di cui 3 avevano eseguito radioterapia, 15 carcinomi embrionali successivamente sottoposti a linfadenectomia retroperitoneale di cui 1 aveva eseguito chemioterapia, 1 un tumore a cellule di Leydig. L'età media all'intervento era di 30.7 anni, l'età media al follow up endocrino-sessuologico di 44.7 anni. I pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, visita urologica, visita endocrinologica, ecografia scrotale e prelievo per il dosaggio di testosterone, FSH, LH, PRL, 17-beta-E2, colesterolo totale, trigliceridi, beta-HCG, alfa-FP, LDH. Il prelievo è stato eseguito fra le 8 e le 9 del mattino. È stato chiesto di compilare il questionario IIEF.

I pazienti presentavano livelli di testosterone ai limiti inferiori di norma (valore medio 3.3ng/mL). In 5 i valori risultavano al di sotto del limite inferiore dando luogo ad un quadro di franco ipogonadismo. All'anamnesi 2 sono risultati affetti da ipertensione arteriosa in terapia, 2 da obesità, nessuno da patologie endocrinologiche. Alla valutazione ecografia il volume medio del testicolo residuo è stato di 22.04 mL. Dall'analisi del questionario IIEF un solo paziente è risultato affetto da disfunzione erettiva lieve.

### Conclusioni

La lunga aspettativa di vita di pazienti affetti da tumore del testicolo deve considerare i problemi a distanza che una mutilazione come l'orchietomia può comportare. Questi soggetti e più in generale gli orchietomizzati andrebbero considerati a maggior rischio di sviluppare una andropausa.

Indirizzo degli Autori:

Luca Carmignani, M.D.

Università di Milano, Fondazione Ospedale  
Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena  
Pad. Cesarina Riva,

Via Della Commenda 15

20122 Milano

luca.carmignani@unimi.it

## Bibliografia

1. Morales A, Heaton JB, Carson CC III. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol*; 163:705-12.
2. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49: 822-30.
3. Harman SM, Metier EJ, Tobin JD et al. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
4. Schulze C. Sertoli cells and Leydig cells in man. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1984; 88:1-104.
5. Ragni G, Arnoldi M, Somigliana E, Paffoni A, Brambilla ME, Restelli L. Reproductive prognosis in male patients with azoospermia at the time of cancer diagnosis. *Fertil Steril* 2005 Jun; 83:1674-9.
6. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (Suppl 1): S2-6.
7. Lombardo F, Sgro P, Salacone P et al. Androgens and fertility. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (Suppl 3): S51-5.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972.

Giunto in redazione il 07.09.2006

Accettato il 30.10.2006