

Studio multicentrico
“IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO MASCHILE A
PRESENTAZIONE NEONATALE”

Centro proponente: Istituto G. Gaslini, Genova, Clinica Pediatrica

Responsabile: Prof. Mohamad Maghnie

1. INTRODUZIONE

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito è una malattia rara, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1:7500 nati. Tale condizione può essere idiopatica oppure associarsi ad ipo/anosmia (costituendo il quadro della sindrome di Kallmann, la cui prevalenza è stimata in 1/8.000 maschi e 1/40.000 femmine).

Il sospetto clinico può insorgere nel maschio fin dalla nascita, in presenza di micropene associato o meno a criptorchidismo (rif. 1-3). Tale condizione può avere una base genetica, ed è isolata oppure associata ad altri difetti ipofisari (rif. 2,3; tab. 1); alcune sindromi responsabili di ipogonadismo ipogonadotropo includono inoltre manifestazioni a carico di altri distretti corporei (in particolare nella sindrome di Kallmann, rif. 4,5).

L'approfondimento diagnostico di un caso di sospetto ipogonadismo ipogonadotropo in epoca neonatale offre diversi vantaggi:

- L'esecuzione di un semplice prelievo di sangue venoso può escludere una condizione di ipogonadismo centrale se si rileva la fisiologica increzione neonatale di gonadotropine, testosterone e inibina B (cosiddetta “minipubertà”) che raggiunge livelli massimali entro i 3 mesi di vita (fig. 1; rif. 3,6), selezionando i casi che richiedono invece un test di stimolo con beta HCG (rif. 7, 8) per la conferma diagnostica di ipogonadismo.
- Consente nei primi mesi di vita una diagnosi che nella maggior parte dei casi sarebbe possibile solo in epoca puberale.
- Il trattamento farmacologico del micropene è classicamente basato sulla somministrazione di uno o due cicli trimestrali di terapia con testosterone per via intramuscolare (rif. 1, 9).

- Recentemente sono stati ottenuti risultati soddisfacenti a breve termine, con incremento delle dimensioni testicolari e peniene, in due neonati trattati con infusione sottocutanea continua (mediante pompa insulinica con sostituzione del catetere ogni 48-72 ore) di FSH ed LH ricombinante (rif . 10).
- La terapia sostitutiva con testosterone per l'induzione dei caratteri sessuali secondari può essere intrapresa in epoca puberale fisiologica, prima dei tempi previsti per la diagnosi di ritardo puberale.

2. SCOPO DELLO STUDIO

2.1 Obiettivi primari:

- Diagnosi molecolare delle condizioni di ipogonadismo ipogonadotropo maschile a presentazione neonatale e counselling genetico
- Valutazione di efficacia di 2 regimi terapeutici randomizzati di trattamento medico del micropene
- Raccolta di una casistica multicentrica a livello nazionale di pazienti affetti dalla condizione in oggetto (istituzione di registro nazionale dell'ipogonadismo)
- Conservazione di materiale genetico (mediante immortalizzazione di linee cellulari) appartenente ai soggetti in studio per futuri approfondimenti diagnostici molecolari nei soggetti risultati negativi per i geni ad oggi conosciuti

2.2 Obiettivi secondari:

- Ruolo di marcatori ormonali (livelli di inibina, ormone antimulleriano) nella diagnosi e nella valutazione della risposta terapeutica.
- Outcome a lungo termine in rapporto al volume testicolare raggiungibile in età puberale ed in base alla fertilità futura.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 DIAGNOSI GENETICA DI IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

- **Centro coordinatore: Dipartimento di Scienze Mediche, Facoltà di Medicina, Università di Milano - Laboratorio Sperimentale di Ricerche Endocrinologiche IRCCS Istituto Auxologico Italiano**
- **Studio multicentrico nazionale**
- **Responsabile: Prof. Luca Persani**

3.1.1 ETÀ NEONATALE

3.1.1.1 Criteri di inclusione:

- Neonati maschi affetti da micropene (vedere definizione) associato o meno a ipospadia o criptorchidismo.
- In caso di pregresso trattamento, come da letteratura (rif 1, 7, 8), con uno o due cicli di testosterone o con gonadotropine, il tipo di trattamento non costituirà criterio di inclusione o di esclusione dallo studio per quanto riguarda la parte diagnostica.
- Cariotipo maschile normale 46XY
- Riscontro di valori bassi/indosabili di FSH, LH, testosterone in occasione di un prelievo di sangue periferico eseguito entro i 3 mesi di vita.
- Incezione di testosterone dopo test di stimolo con HCG.

3.1.1.2 Criteri di esclusione:

- Valori di testosterone e gonadotropine compatibili con la “minipubertà”
- Cariotipo femminile oppure cariotipo maschile con alterazioni strutturali dei cromosomi.
- Presenza di difetti ormonali ipofisari multipli

3.1.1.3 Definizione di micropene:

- Si definisce micropene (rif. 11) un pene di forma normale ma di dimensioni inferiori alla norma¹.
- La misurazione della lunghezza dell'asta va effettuata dorsalmente, mediante righello flessibile, dalla radice dell'organo a livello pubico (comprimendo con il righello il più possibile il pannicolo adiposo sovrapubico) fino all'apice del glande, che va tenuto tra due dita e leggermente compresso.
- I valori di normalità per età cronologica, età gestazionale e nati a termine, misurati con la suddetta tecnica, sono stati riportati in vari studi (rif 12-14). Nel presente studio saranno adottati i valori di riferimento di:
 - a. Feldman e Smith (rif 12) per prematuri (valori di normalità per età gestazionale) e Fatau (rif 13) per nati a termine (tabella 2).
 - b. Schonfeld (rif 14, figura 2, tabella 2). per le età successive
- Si definisce pertanto micropene un'asta di lunghezza inferiore a -2.5 SDS per l'età.

3.1.1.4 Valutazione diagnostica di ipogonadismo

a. Diagnosi di laboratorio:

- Non è prevista una centralizzazione delle valutazioni ormonali sieriche, ad eccezione di ormone antimülleriano e inibina B.
- La conferma della diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo sarà valutata in base ai dosaggi effettuati presso il centro inviante (vedere criteri di inclusione e scheda di raccolta dati)

b. Procedura test di stimolo con gonadotropina corionica (hCG) (ove richiesto) (rif 8)

- Stimolo farmacologico: gonadotropina corionica
- Dose del farmaco: 1000 UI
- Via di somministrazione: intramuscolo
- Intervallo tra le somministrazioni: 1 somministrazione al giorno per 3 giorni consecutivi

¹ La condizione di micropene va distinta da altre condizioni analoghe: microfallo (micropene associato ad ipospadia o epispadia), agenesia del pene (rara condizione caratterizzata da assenza completa dell'organo), pene infossato (organo di dimensioni normali che appare più piccolo in quanto infossato nell'adipe sovrapubico e nella cute scrotale).

- Determinazione del testosterone sierico al giorno 0 ed al giorno +3 (giorno successivo all'ultima somministrazione)

c. Diagnosi neuroradiologica:

- È prevista la lettura centralizzata delle immagini di risonanza magnetica encefalica nei soggetti con diagnosi confermata di ipogonadismo.

d. Malformazioni associate ai quadri di ipogonadismo:

- I dati relativi ai quadri malformativi associati saranno raccolti per una migliore correlazione genotipo-fenotipo.

3.1.2 ETÀ SUCCESSIVE

3.1.2.1 Criteri di inclusione:

- pubertà assente o ritardata all'età di 14 anni o ipogonadismo acquisito post-puberale
- bassi livelli di ormoni sessuali (testosterone o estradiolo) associate a livelli di SHBG appropriati, con livelli di LH/FSH bassi o inappropriatamente normali in almeno due determinazioni indipendenti

3.1.2.2 Criteri di esclusione:

- Alterazioni alla RMN indicative di lesioni espansive, infiltrative o ischemiche a carico di ipotalamo-ipofisi
- Difetti combinati della funzione ipofisaria (GH/IGF1, PRL, ACTH/cortisolo e TSH/FT4 da valutare in tutti i casi)
- Anamnesi positiva per trauma cranico
- Malattie psichiatriche importanti, come ad es. anoressia nervosa
- Attività fisica intensa (ad. es. agonismo)
- BMI <18 kg/m²
- Dipendenza da droghe

3.1.2.3 Caratteristiche fenotipiche da segnalare

- Esame obiettivo con valutazione dello stadio puberale, dei genitali esterni, altezza, peso ed altre eventuali anomalie associate [es. proporzioni eunocoidi, valutate mediante misurazione SPAN/Altezza, difetti dello scheletro, difetti della linea media, con particolare attenzione alla presenza di labio- palatoschisi, palato ogivale, anomalie sensoriali (olfatto, udito, visione ai colori), alterazioni cutanee (ittiosi), altri difetti/malformazioni]
- Anamnesi familiare con particolare attenzione agli aspetti legati alla pubertà e alla riproduzione (altri ritardi puberali?, altri casi di eventuale infertilità non meglio precisati? Altri casi di ipogonadismo certificato?), nonché alle capacità olfattorie
- Cariotipo (FISH per locus KAL-1)
- Valutazione ecografica dell'apparato urogenitale (volume e struttura delle gonadi e sviluppo del tratto urogenitale)
- Valutazione delle strutture olfattorie mediante prove olfattive (es. Standard Sniff Test, UPSIT o qualsiasi altro test)
- RMN per studio delle strutture olfattorie (bulbi, tratti e solchi olfattivi) e della regione ipotalamo-ipofisaria
- test dinamico con GnRH per valutazione di LH, FSH (tempi: 0, +30, +60 dopo 3-5 boli ev consecutivi (100 µg cad) ogni 60 minuti)
- Eventuale pulsatilità delle gonadotropine (prelievi per LH/FSH ogni 10 minuti per 6h)

3.1.3 DIAGNOSI MOLECOLARE

- La diagnosi molecolare avverrà a livello nazionale presso i diversi centri partecipanti allo studio
- L'analisi molecolare effettuata presso il Laboratorio di Genetica dell'E.O. Ospedali Galliera (Responsabili Prof.ssa F. Dagna Bricarelli, Dr.ssa L. Perroni) prevede lo studio dei geni KAL1 e FGFR1.
- Presso gli altri centri afferenti allo studio saranno analizzati altri geni noti responsabili di ipogonadismo ipogonadotropo
- È previsto inoltre di immortalizzare le linee cellulari dei pazienti per lo studio di eventuali nuovi geni responsabili del fenotipo in oggetto.

3.1.4 CONSENSO INFORMATO

- Le procedure diagnostiche saranno avviate dopo aver ottenuto il consenso informato specifico dai familiari del paziente per la conservazione di materiale biologico.
- In caso i Familiari non forniscano il consenso, il paziente, pur potendo partecipare alla parte terapeutica del protocollo (qualora ne sussistano i criteri di inclusione), non sarà sottoposto alla parte diagnostica, ma potrà proseguire regolarmente il follow up auxoendocrinologico.

3.1.5 CENTRI PRESSO CUI SARÀ EFFETTUATA LA DIAGNOSI MOLECOLARE

Parteciperanno alle analisi genetiche i Laboratori siti presso le seguenti Unità Operative:

- Dipartimento di Scienze Mediche, Facoltà di Medicina, Università di Milano (responsabile: Prof. L. Persani). Geni studiati: FGFR1, PROK2, PROKR2, Ebf2, GPR54, KISS1, LHbeta, FSHbeta
- Istituto di Endocrinologia, Facoltà di Farmacia, Università di Milano (responsabile Prof. R. Maggi). Geni studiati: KAL-1. Studi funzionali
- Endocrinologia, Seconda Università di Napoli (responsabile: Prof. A. Sinisi). Geni studiati: PROK2, PROKR2, GnRHR, anticorpi anti-cellula gonadotropa
- Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze (responsabili Prof. M. Maggi e Dr.ssa C. Krausz). Geni studiati: GnRHR, FGF-8
- Laboratorio di Genetica E.O. Ospedali Galliera Genova (responsabili Prof.ssa F. Dagna Bricarelli, Dr.ssa L. Perroni): KAL-1, KAL-2 (FGFR1), immortalizzazione

3.1.6 UNITÀ OPERATIVE PEDIATRICHE PARTECIPANTI ALLO STUDIO DI DIAGNOSI MOLECOLARE:

- Clinica Pediatrica Istituto G. Gaslini, Università di Genova. Responsabili: Prof. M. Maghnie, Dr. A. Secco
- Sono in corso ulteriori contatti per estendere il protocollo presso altri centri nazionali (alcuni Centri hanno già inviato la propria adesione formale e verranno inseriti al più presto).

3.2 TRATTAMENTO DELL'IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO NEL NEONATO **- LATTANTE**

- **Centro coordinatore: Istituto G. Gaslini, Genova, Clinica Pediatrica**
- **Studio multicentrico nazionale**
- **Responsabile: Prof. Mohamad Maghnie**

3.2.1 Razionale

- Confronto tra trattamento standard con testosterone (uno o due cicli trimestrali) e trattamento con gonadotropine (FSH ed LH ricombinante) della condizione di micropene secondario ad ipogonadismo ipogonadotropo maschile a diagnosi neonatale.
- Entrambi i regimi di trattamento determinano un effetto positivo sulle dimensioni del pene, tuttavia solo le gonadotropine (a differenza del testosterone), in base ai dati presenti in letteratura, consentirebbero un incremento del volume testicolare, riportando un apparente effetto “trofico” sul testicolo, (rif. 1, 9, 10, 15).
- L’impatto dell’incremento di volume testicolare nei primi mesi di vita sulla capacità di spermatogenesi futura e sulla fertilità non è a tutt’oggi completamente noto.

3.2.2 Criteri di inclusione:

- Neonati maschi affetti da micropene (vedere definizione) associato o meno a ipospadia o criptorchidismo, entro i 6 mesi di vita.
- Non trattati in precedenza con testosterone o gonadotropine.
- Cariotipo maschile normale 46XY.
- Riscontro di valori bassi/indossabili di FSH, LH, testosterone in occasione di un prelievo di sangue periferico eseguito entro i 3 mesi di vita.
- Aumento di testosterone dopo test di stimolo con HCG

3.2.3 Criteri di esclusione:

- Valori di testosterone e gonadotropine compatibili con la “minipubertà”
- Cariotipo femminile oppure cariotipo maschile con alterazioni strutturali dei cromosomi.
- Non costituisce criterio di esclusione per la parte terapeutica la presenza di difetti ormonali ipofisari multipli associati.

3.2.4 Randomizzazione:

- I pazienti le cui Famiglie accetteranno l'inclusione nel protocollo di trattamento andranno incontro ad una randomizzazione semplice fra trattamento trimestrale con testosterone e trattamento con gonadotropine umane ricombinanti, secondo i protocolli di seguito indicati.

3.2.5 Protocollo di trattamento braccio 1: terapia con testosterone

- Farmaco: testosterone enantato
- Dose del farmaco: 25 mg
- Via di somministrazione: intramuscolo
- Intervallo tra le somministrazioni: 1 somministrazione una volta al mese per un totale di 3 somministrazioni per ciascun ciclo di trattamento.
- Il ciclo trimestrale è ripetibile una volta, in caso di incremento della lunghezza dell'asta, dopo il primo ciclo di trattamento, inferiore a 0.9 cm (rif 1, 3, 16)
- Trattamento da iniziare preferibilmente tra il secondo ed il quarto mese di vita (epoca della massima increzione di gonadotropine e testosterone nell'ambito della "minipubertà" fisiologica) e comunque entro i 6 mesi.

3.2.6 Protocollo di trattamento braccio 2: terapia con FSH ed LH ricombinante (rif 10, 15)

- Farmaci: somministrazione contemporanea di LH umano ricombinante e FSH umano ricombinante.
- Dose del farmaco: FSH 15 UI/kg/die, LH 10 UI/kg/die in 3 somministrazioni settimanali, pari a FSH 30 UI/kg/dose (fino ad un massimo di 75 UI/dose) ed LH 20 UI/kg/dose (fino ad un massimo di 75 UI/dose) per 3 dosi/settimana (dosaggi estrapolati dal lavoro di Bougnères et al., rif. 10)
- Via di somministrazione: iniezione sottocutanea mediante penna/siringa preriempita
- Durata della terapia: ciclo di 4 settimane, ripetibile una seconda volta.
- Trattamento da iniziare preferibilmente tra il secondo ed il quarto mese di vita e comunque entro i 6 mesi.

3.2.7 Esami effettuati nel corso del trattamento

a. *Monitoraggio della terapia (tabella 3):*

- Dosaggi ormonali (FSH, LH, testosterone, inibina B, ormone antimulleriano) prima e dopo ciascun ciclo di terapia.

b. Parametri di efficacia (tabella 3):

- Parametro di efficacia principale: l'outcome principale sarà la percentuale di successo nei 2 gruppi di trattamento (quindi un outcome di tipo binomiale) definita come un incremento del volume testicolare (valutazione orchidometrica ed eventualmente ecografica) pari ad almeno il doppio rispetto al valore basale (alla diagnosi).
- Parametri di efficacia secondari: Lunghezza dell'asta (in cm ed in SDS) e valori ematici di testosterone alla diagnosi e dopo il trattamento.

3.2.8 Calcolo della numerosità necessaria

Data la natura binomiale della variabile di outcome principale e dato che si tratta di uno studio di superiorità, si è postulato che la percentuale di successo (incremento del volume testicolare di almeno 2 volte rispetto alla diagnosi) nel gruppo di pazienti trattati con gonadotropine sia del 70%, mentre la percentuale di successo nel gruppo in trattamento standard (pazienti trattati con testosterone) sia pressoché trascurabile e quindi valutata non superiore al 5%. È stato fissato un valore di alfa pari a 0.05 e un errore beta pari a 0.20 (con una potenza quindi dell'80%).

Questi presupposti conducono a un numero di soggetti necessari per ciascuno dei due gruppi di trattamento pari 11 (per un totale di 22 soggetti). Il calcolo della numerosità campionaria secondo la formulazione di Fleiss et al. (rif. 17) è stato ottenuto mediante il software "NQuery Advisor" (release 7.0).

3.2.9 Analisi statistica

La variabile di outcome principale sarà la proporzione di pazienti trattati con Gonadotropine rispetto a quella dei pazienti in terapia con testosterone che presentino un incremento del volume testicolare di almeno 2 volte rispetto ai valori pre-trattamento. Il confronto tra le percentuali tra gruppi verrà effettuata mediante il test chi-quadrato. Un valore di $p < 0.05$ sarà considerato statisticamente significativo; il test sarà a 2 code. Per quanto riguarda le variabili di outcome secondarie, data la loro natura quantitativa, i confronti fra i 2 gruppi in

trattamento saranno effettuati mediante test U di Mann-Whitney data la bassa numerosità campionaria nei 2 gruppi di trattamento.

3.2.10 Consenso informato

- La terapia sarà avviata dopo aver ottenuto il consenso informato specifico dai familiari del paziente per la randomizzazione terapeutica.
- In caso i Familiari non forniscano il consenso, il paziente, pur potendo partecipare alla parte diagnostica del protocollo (qualora ne sussistano i criteri di inclusione), non verrà incluso nello studio di terapia randomizzata e verrà regolarmente sottoposto sia a terapia medica standardizzata sia a regolare follow up auxoendocrinologico.

3.2.11 Unità Operative Pediatriche coinvolte e responsabili

Genova

- Clinica Pediatrica Istituto G. Gaslini, Università di Genova. Responsabili: Prof. M. Maghnie, Dr. A. Secco
- Laboratorio di Genetica Umana, Ospedale Galliera. Responsabile Prof. F. Dagna Bricarelli
- Laboratorio Analisi, Istituto G. Gaslini (per il dosaggio centralizzato di inibina e AMH). Responsabile: Prof. G. Melioli
- Neuroradiologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini (lettura centralizzata immagini neuroradiologiche). Responsabile Dr. A. Rossi
- Dipartimento di Radiologia, Istituto G. Gaslini (valutazione ecografica diametri e volume testicolare). Responsabile Dr. P. Tomà.
- Neonatologia Istituto G. Gaslini. Responsabili: Prof. G. Serra, Dr. C. Traggiai
- Neonatologia Ospedale S. Martino. Responsabile Dr. Trasino
- Sezione di Epidemiologia e Biostatistica, Direzione Scientifica, Istituto G. Gaslini. Responsabile Dr. R. Haupt, Dr.ssa A. Pistorio
- Servizio di Farmacia, Istituto G. Gaslini. Responsabile: Dr.ssa Rossella Rossi

Sono in corso ulteriori contatti per estendere il protocollo presso altri centri nazionali (alcuni Centri hanno già inviato la propria adesione formale e verranno inseriti al più presto).

4. BIBLIOGRAFIA

1. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL 1999 Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size. Why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 134: 579–583
2. Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM 1975 Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 87:1171–1181
3. GrumbachMM 2005 A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3122–3127
4. Massin N, Pêcheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttenn F, Hardelin JP, Dodé C, Touraine P. X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2003-8.
5. Salenave S, Chanson P, Bry H, Pugeat M, Cabrol S, Carel JC, Murat A, Lecomte P, Brailly S, Hardelin JP, Dodé C, Young J. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):758-63.
6. Grumbach MM, Gluckman PD 1994 The human fetal hypothalamus and pituitary gland: the maturation of neuroendocrine mechanisms controlling the secretion of fetal pituitary growth hormone, prolactin, gonadotropin, adrenocorticotropin-related peptides, and thyrotropin. In: Tulchinsky D, Little AB, eds. *Maternal-fetal endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 193–261
7. Grant DB, Laurance BM, Atherden SM, Ryness J. HCG stimulation test in children with abnormal sexual development. *Arch Dis Child.* 1976 Aug;51(8):596-601.
8. Honour JW, Savage MO. “Endocrine function of the testis” in *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*, 3rd revised and extended edition. Editor Michael B. Ranke. 2003. S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland).
9. Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J Pediatr.* 1973 Aug;83(2):247-52.
10. P. Bougnères, M. François, L. Pantalone, D. Rodrigue, C. Bouvattier, E. Demesteere, D. Roger, N. Lahlou. Effects of an Early Postnatal Treatment of Hypogonadotropic Hypogonadism with a

Continuous Subcutaneous Infusion of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2202–2205, 2008

11. Migeon CJ, Berkovitz G, Brown T. “Sexual Differentiation and Ambiguity” in Wilkins L. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 4th Edition. Editors Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ. 1994. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois 62794-9265 (USA).
12. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*. 1975 Mar;86(3):395-8.
13. Flatau E, Josefsberg Z, Reisner SH, Bialik O, Iaron Z. Letter: Penile size in the newborn infant. *J Pediatr*. 1975 Oct;87(4):663-4.
14. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 48: 759, 1942
15. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan;146(1):75-9.
16. Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen responsiveness is important in the management of micropallus. *Lancet* 1979;2:983–986
17. Fleiss, J.L., Tytun, A., Ury, S.H.K. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics* 1980;36:343-346.

Tabella 1. Basi molecolari dei disordini dello sviluppo associate a micropene secondario a ipogonadismo ipogonadotropo (adatt. da Grumbach MM, rif. 3)

Multiple pituitary hormone deficiencies		
Gene	Hormone deficiencies	Complex phenotype
PROP1 (POU1F1)	Autosomal recessive GH, PRL, TSH, and LH/FSH (less commonly later onset ACTH deficiency)	
HESX1 (RPX)	Autosomal recessive; and heterozygous mutations	Septo-optic dysplasia
	Multiple pituitary including diabetes insipidus but LH/FSH uncommon	
LHX3	Autosomal recessive GH, PRL, TSH, FSH/LH	Rigid cervical spine
PHF6	X-linked; GH, TSH, ACTH, LH/FSH	Borjeson-Lehmann syndrome: mental retardation; facies
Isolated hypogonadotropic hypogonadism		
Gene	Phenotype	
KAL1	X-linked Kallmann syndrome anosmia/hyposmia, renal agenesis	
FGFR1 (fibroblast growth factor receptor) KAL2	Autosomal dominant Kallmann syndrome Anosmia/hyposmia, cleft lip/palate	
GNRHR (GnRH receptor; G protein-coupled receptor)	Autosomal recessive	
GPR54 (KiSS1-derived peptide receptor GPR54)	Autosomal recessive	
SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide SmN)	Prader-Willi syndrome	
Lack of function of paternal 15q11–q13 region or maternal uniparental disomy	Obesity	
LEP (leptin)	Autosomal recessive Obesity	
LEPR (leptin receptor)	Autosomal recessive Obesity	
DAX1	X-linked recessive Adrenal hypoplasia	
<p>HESX1, Homeobox gene expressed in ES cells; PHF6, plant homeo domain-like finger gene; FGFR1, fibroblast growth factor receptor 1; GNRHR, GnRH receptor; SNRPN, small nuclear ribonucleoprotein polypeptide SmN; LEP, leptin; LEPR, leptin receptor; DAX1, dosage-sensitive sex reversal-adrenal hyperplasia congenita critical region on the X chromosome, gene 1; PROP1, prophet of Pit-1; LHX3, lim homeobox gene 3. Geni non inclusi: PROK2, PROKR2, Ebf2, LHbeta, FSHbeta, CHD7, GnRH.</p>		

Tabella 2. Valori di normalità della lunghezza dell'asta per prematuri, nati a termine e per le età successive (rif. 12-14)

	<i>Mean + SD</i>	<i>Mean - 2¹/₂ SD</i>
Newborn: 30 weeks	2.5 ± 0.4*	1.5
34 weeks	3.0 ± 0.4*	2.0
term	3.5 ± 0.4*, **	2.5;2.4
0-5 months	3.9 ± 0.8	1.9
6-12 months	4.3 ± 0.8	2.3
1-2 years	4.7 ± 0.8	2.6
2-3 years	5.1 ± 0.9	2.9
3-4 years	5.5 ± 0.9	3.3
4-5 years	5.7 ± 0.9	3.5
5-6 years	6.0 ± 0.9	3.8
6-7 years	6.1 ± 0.9	3.9
7-8 years	6.2 ± 1.0	3.7
8-9 years	6.3 ± 1.0	3.8
9-10 years	6.3 ± 1.0	3.8
10-11 years	6.4 ± 1.1	3.7
Adult	13.3 ± 1.6	9.3

* From Feldman and Smith, 1975

** From Flatau et al, 1975

Other data from Schonfeld and Beebe, 1942.

Tabella 3. Schema riassuntivo del protocollo diagnostico-terapeutico della condizione di ipogonadismo ipogonadotropo ad esordio neonatale.

	Diagnosi	Primo ciclo		Secondo ciclo	
		Pre-trattamento	Post-trattamento	Pre-trattamento	Post-trattamento
Lunghezza dell'asta	X	X	X	X	X
Testosterone	X	X	X	X	X
FSH	X	X	X	X	X
LH	X	X	X	X	X
HCG test	X				
AMH	X	X	X	X	X
Inibina B	X	X	X	X	X
Volume testicolare (orchidometro)	X	X	X	X	X
Volume testicolare (ecografia)	X				X
Prelievo analisi genetica	X				

Figura 1: Rappresentazione schematica del meccanismo di secrezione pulsatile di GnRH e gonadotropine nell'arco della vita in varie condizioni fisiologiche e patologiche.

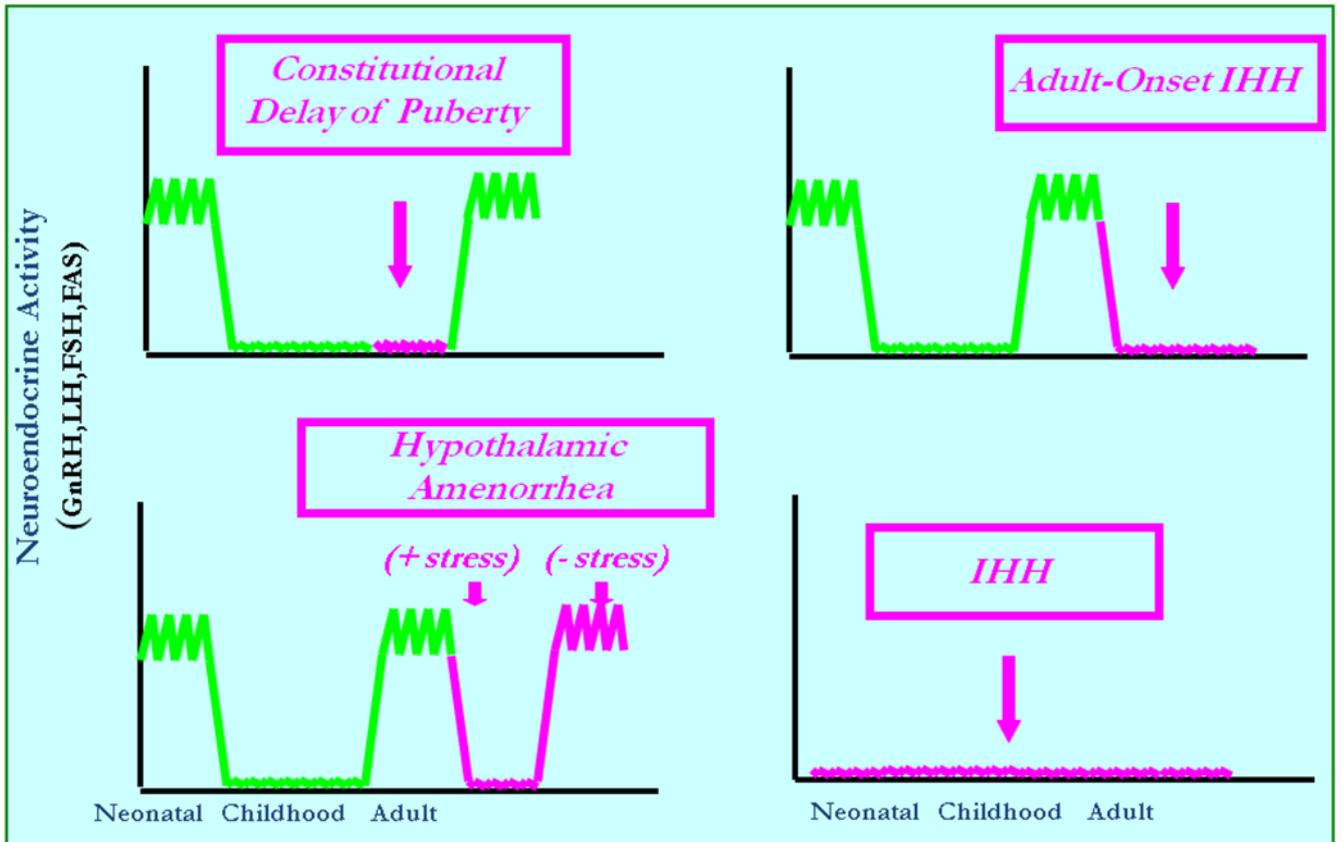


Figura 2. Lunghezza media (± 2 SDS) dell'asta in relazione all'età secondo i valori riportati da Schonfeld et al. (rif. 14)

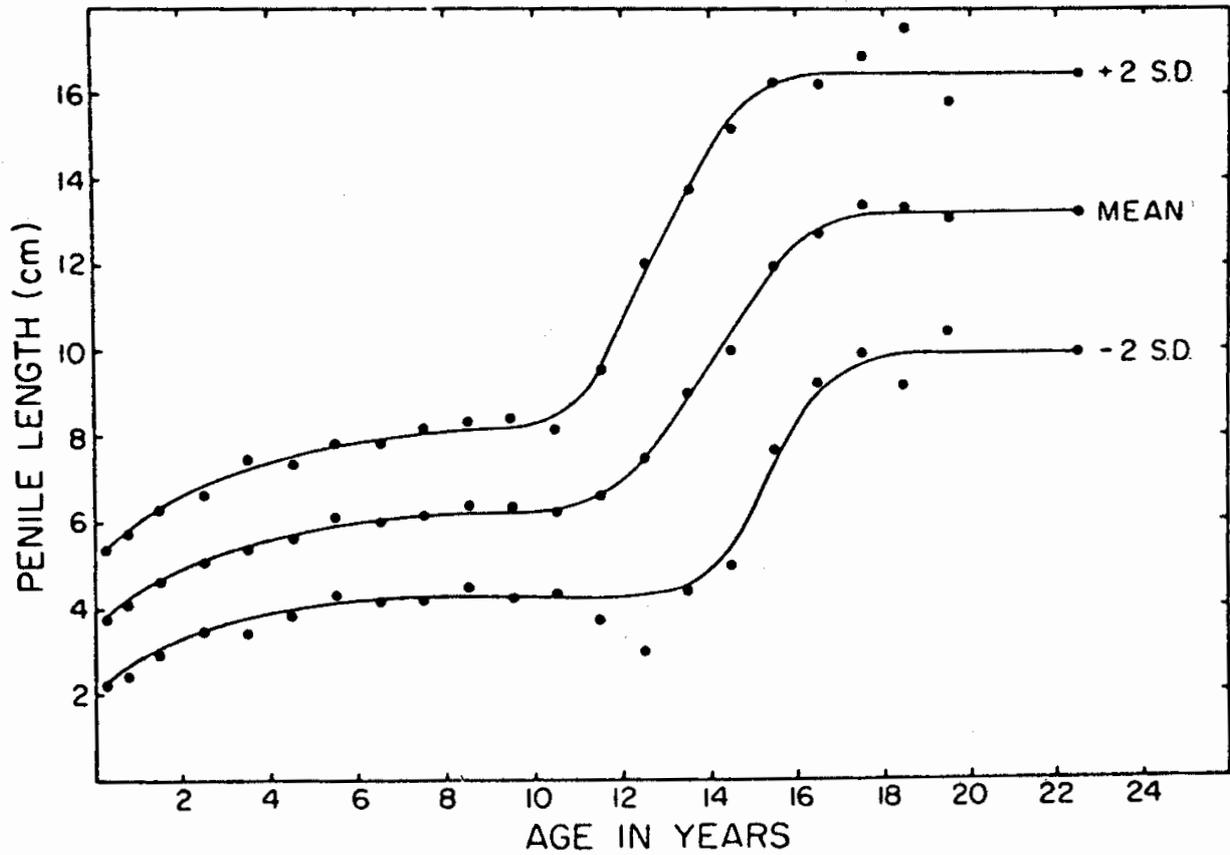


FIGURE 12.34 — Mean (± 2 SD) penile length in relation to age. The black dots are values calculated from the data included in the appendix of the paper of Schonfeld (1943). The lines represent curves of approximate fit.