

Su di un caso di micropene fortemente espresso

About a case of micropenis

G. Bolla,¹ I. Mammi²

Key words: *micropenis, hormonotherapy*

Riassunto

Il trattamento ormonale precoce di un micropene assume un significato diagnostico oltre che di terapia.

L'ottima tollerabilità avvalorava questo atteggiamento.

L'Autore porta in evidenza il caso di un bambino 46,XY dell'età di 18 mesi con un micropene fortemente espresso conseguente ad un ipogonadismo ipogonadotropo e conferma la buona risposta in termini di recupero morfologico alla somministrazione del testosterone.

Abstract

The early hormonotherapy of micropenis takes on a diagnostic significance too. The very good tolerance gives value to this behaviour.

The Author shows the condition of a male infant 46,XY eighteen months old; the child appeared with a micropenis completely expressed and resulting from hypogonadotropic hypogonadism. He confirms the good response to hormonotherapy for this child.

Note embriologiche

Intorno alla quinta settimana di gestazione, lateralmente alla membrana cloacale, si vengono a formare due rigonfiamenti chiamati pieghe cloacali. Tali pieghe, fuse al davanti della stessa membrana cloacale, vanno poi a costituire il tubercolo genitale. Questa formazione embrionaria, allungandosi, giunge a rappresentare il "phallus"

con un abbozzo del glande, del clitoride o del pene a seconda del sesso del nascituro.

L'aspetto dei genitali esterni è simile tra gli embrioni dei due sessi fino alla dodicesima settimana compresa. A partire dal quinto mese cominciano a mettersi in evidenza gli effetti del testosterone sui genitali esterni del maschio. Così le pliche uretrali si fondono a delimitare l'uretra peniena ed il tubercolo genitale si allunga a formare il fusto e il glande del pene.

L'ormone sessuale maschile, il testosterone appunto, è secreto dalle cellule di Leydig del testicolo fetale. La secrezione ormonale maschile è in questa fase regolata dalla gonadotropina corionica secreta dalla placenta e poi direttamente dal feto. È l'enzima 5 α -reduttasi a convertire il testosterone nella forma attiva di derivato androgeno che si chiama diidrotestosterone.

Un problema all'interno di questa "cascata" o l'esistenza di una "sindrome di insensibilità agli androgeni" - quindi una assenza di risposta delle strutture bersaglio nello sviluppo genitale attraverso la mediazione recettoriale - possono determinare la presenza alla nascita, nel bambino, di un micropene più o meno espresso.

Caso clinico

K.A., unigenito dell'età di 18 mesi, non dimostra una storia clinica significativa per malattie pregresse ed in particolare per infezioni delle vie urinarie. I genitori non sono consanguinei e non riferiscono a carico delle rispettive famiglie l'esistenza di anomalie dell'apparato uro-genitale. L'ecografia reno-vescicale e testicolare eseguite sul bambino sono nella norma.

All'esame obiettivo l'aspetto fenotipico è maschile. I testicoli sono presenti nella borsa scrotale bilateralmente e normoconformati per l'età. Lo scroto è bifido. Il meato uretrale è situato all'apice di un glande che emerge per meno di un centimetro dal piano cutaneo (Fig. 1). Il pene, stirato e misurato dal tubercolo pubico all'apice del glande, risulta dunque $< -2,5$ SD per l'età. I corpi cavernosi, apparentemente normoconformati, sono palpabili al di sotto del piano cutaneo stesso, mentre non vi sono note obiettive per definire il pene del bambino come palmato, "intrappolato" o semplicemente infossato.

¹ U.O.C. Urologia – Urologia Pediatrica – O.C. Dolo (VE)

² Servizio di Genetica Medica e Diagnosi Prenatale – ASL 13 Veneto

Viene eseguito uno studio del cariotipo che dimostra un corredo cromosomico 46,XY. Lo studio ormonale conferma, per l'età, un titolo molto basso del testosterone, pari a 2,5 ng/dl. I valori di FSH e LH sono pari rispettivamente a 0,9 mu/ml e 0,1 mu/ml.

Il trattamento è consistito nella somministrazione per via intramuscolare profonda di 25 mg. (100 mg./m²) ogni 4 settimane, per tre volte complessivamente, di testosterone propionato. La terapia col testosterone propionato non ha evidenziato effetti collaterali importanti, nè a carico del sito di iniezione nè di carattere generale, fatta eccezione per una maggior irritabilità del bambino durante il periodo del trattamento (sono peraltro noti gli effetti del testosterone sulla crescita ossea nei trattamenti a lungo termine).

La risposta anatomo-clinica è stata positiva per ciò che concerne l'allungamento dell'asta, come evidenziato dalle immagini (Fig. 2-3), con un incremento costante e già ben apprezzabile dopo la seconda dose di ormone.

Discussione

È del tutto naturale che la presenza di un microfallo nel neonato ponga subito il quesito se questo pene avrà modo di crescere col bambino. Nel neonato la normale lunghezza del pene è di 3,5 cm., con un intervallo variabile dai 2,8 ai 4,2 cm. (3° - 97° percentile).¹ Il pene va misurato nel suo aspetto dorsale, dalla sinfisi pubica alla emergenza del glande.² L'etiopatogenesi del micropene va ricondotta a due possibili condizioni a) un ipogonadismo ipogonadotropo, legato ad una inadeguata secrezione di GnRH b) un ipogonadismo ipergonadotropo dovuto ad una carenza di produzione testicolare di testosterone. Nella condizione isolata di micropene non vi sono malformazioni associate dei genitali esterni, in particolare ipospadia o ritenzione testicolare.³

Il dato relativo all'incidenza è di difficile precisazione, in considerazione della ampia variabilità di espressione del quadro clinico, con diversa lunghezza del pene stesso. Il tentativo di risoluzione terapeutica del problema micropene è, allo stato attuale delle conoscenze,^{4,5} codificato attraverso l'impiego del testosterone per via parenterale, con un dosaggio che non varia in funzione dell'età del bambino in trattamento ed inoltre l'età stessa non scende sotto l'anno di vita.^{4,5} L'impiego di 25 mg. ogni 4 settimane, con un range che varia dalle 2 alle 4 iniezioni complessive, si è dimostrato come il più efficace nelle modalità di trattamento, valido a breve e medio termine nella risposta di allungamento penieno. Si è però valutato che l'uso terapeutico del testosterone nell'infanzia può comportare un deficit di allungamento del pene nell'adolescenza e subito prima dell'età adulta: naturalmente questo dato va visto in associazione al quadro etiopatogenetico del paziente.⁶

Il bambino da noi trattato evidenziava un quadro ormonale di ipogonadismo con un comportamento delle gonadotropine che depone per una condizione ipogonadotropica: il titolo dell'LH è sicuramente basso e non appare rispondere al titolo a sua volta molto basso del testosterone. Anche nei piccoli maschi, come nel nostro caso, è confermata la presenza del feed-back negativo gonadi-ipofisi.⁷



Figura 1.
Aspetto anatomo-clinico prima del trattamento



Figura 2.
Dopo la seconda dose di testosterone

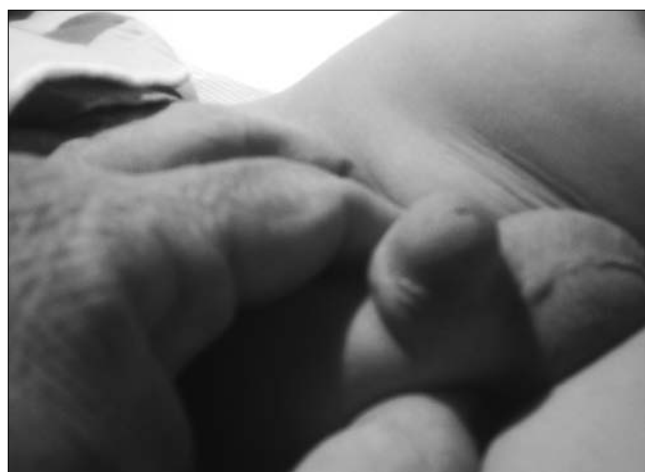


Figura 3.
Dopo la terza dose di testosterone

Bisogna appunto considerare che i valori rilevati delle gonadotropine, nell'ipogonadismo ipogonadotropo, sono molto bassi e presentano una variabilità in funzione delle tecniche di laboratorio oltre

che dei singoli pazienti :di qui la difficoltà di ottenere delle norme universalmente valide. Questo è anche il motivo per cui, nel bambino molto piccolo, il test del GnRH diventa poco attendibile.⁷ Di fronte all'assenza di una storia familiare positiva per alterazioni trasmesse, oltre alla non dimostrabilità di malformazioni associate, siamo portati a pensare ad un evento di mutazione a carico di un gene che controlla lo sviluppo gonadico sull'asse ipotalamo-ipofisario.

Il nostro trattamento è stato rivolto ad una condizione il cui quadro clinico era quello di un micropene fortemente espresso. Abbiamo iniziato il ciclo di testosterone subito dopo la prima visita e gli accertamenti ;se avessimo potuto valutare il bambino preventivamente e cioè almeno intorno al sesto mese di vita, avremmo già allora intrapreso l'iter delle somministrazioni ormonali. L'esito del nostro trattamento depone per una forma di ipogonadismo con presenza di risposta positiva dei tessuti normalmente sensibili agli androgeni e con un aumento di almeno 1 cm. della lunghezza del pene.

Conclusioni

L'impiego del testosterone nel bambino con micropene andrebbe considerato subito dopo il sesto mese di vita, perchè assume un significato, oltre che terapeutico, soprattutto di valutazione diagnostica: il tipo di risposta permette anche di saggiare la sensibilità dei tessuti genitali agli androgeni. È in questa chiave di lettura che trova posto il dato clinico della migliore risposta all'ormone nelle condizioni di ipogonadismo ipogonadotropo.

Il sesto mese di età è quello nel quale si conclude l'onda ormonale della "minipubertà" del lattante: infatti un dosaggio al terzo-quar-

to mese di vita del testosterone dimostra, in condizioni fisiologiche, un picco di tale ormone. L'assenza del picco è già il segno di un possibile problema a carico dell'asse ipofisi-gonadi.

È comunque implicito che in questi bambini che rispondono alla somministrazione di testosterone con l'allungamento del pene sarà obbligatoria una ripresa dell'ormone per indurre la pubertà ed un impiego "sine die" nella vita adulta.

Anche il caso da noi descritto avvalorava poi la scelta di mantenere il fenotipo maschile in un bambino con micropene, senza ricorrere ad una femminilizzazione chirurgica quale fino a non molto tempo addietro veniva praticata in tali situazioni.

Bibliografia

- ¹ Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J. Pediatr.* 1975; 86: 395.
- ² European Association of Urology. Guidelines on Pediatric Urology. 2007 Edition ; 19-20.
- ³ Reilly JM, Woodhouse CRJ. Small penis and the male sexual role. *J. Urol.* 1988;142:569-571.
- ⁴ Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis. *J. Urol.* 2004;172:319-323.
- ⁵ Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J. Pediatr.* 1973;83:247.
- ⁶ McMahon DR, Kramer SA, Husmann DA. Micropenis : does early treatment with testosterone do more harm than good? *J. Urol.* 1995;154:825-829.
- ⁷ Job JC, Pierson M. *Endocrinologie Pédiatrique et Croissance. Inflammation*, Paris ; 1987 Edition.