

TRIBUNALE
SEZIONE IIA CIVILE RG N ____/2017
GI ILL.MO SIG. PRESIDENTE DOTT. VV

**RELAZIONE DI CONSULENZA TECNICA PREVENTIVA A FINI
CONCILIATIVI UROLOGICA E MEDICO LEGALE IN TEMA DI
PROSPETTATA RESPONSABILITA' PROFESSIONALE SANITARIA
SULLA PERSONA DEL SIG. CC**

Quesito posto dall'Ill.mo. Sig. Presidente Dott. VV

“esaminata la documentazione prodotta in giudizio e sottoposta a visita medica la parte ricorrente, provvedendo - sin d'ora autorizzato - ad eseguire ogni più opportuno accertamento diagnostico ritenuto necessario per più compiutamente rispondere al quesito:

- 1. descriva gli interventi, le cure e le terapie a cui venne sottoposta la parte ricorrente all'interno della struttura convenuta;*
- 2. riferisca se l'operato e le terapie e cure poste in essere siano state effettuate conformemente alle regole dell'arte e con la dovuta prudenza, diligenza e perizia, in relazione alle specifiche caratteristiche del caso concreto;*
- 3. descriva le lesioni causalmente collegate ai trattamenti sanitari preposti e/o esperiti precisandone, in caso affermativo la natura e l'entità nonché l'obiettiva riconducibilità causale alle vicende per cui è causa (secondo i noti criteri cronologico, qualitativo, quantitativo, modale e topografico) e se le attuali condizioni accertate siano effettivamente riconducibili all'intervento e alle*

determinazioni assunte tenendo conto nella risposta ai quesiti dello stato anteriore della persona e di eventuali precedenti morbosì (concorrenti o coesistenti) influenti sulla invalidità della parte perizianda al momento della prima diagnosi;

4. specifichi in particolare l'esistenza o meno di un rapporto di causalità tra eventuali negligenze accertate e condizioni attuali di salute della parte ricorrente non solo valutando il coefficiente di ponderata probabilità statistica ma sulla base di un giudizio di alta probabilità logica (cfr. Cass. 30/5/2017 n.26922);

5. accerti la durata dell'inabilità temporanea, totale e parziale, conseguente alla vicenda per cui è causa, precisando la durata e il grado dell'inabilità;

6. descriva gli eventuali esiti permanenti tenendo conto anche del grado delle sofferenze, delle limitazioni alla capacità sessuale e di procreazione nonché ad ogni limitazione che sotto il profilo della capacità lavorativa, sia specifica che generica: in una parola ad ogni eventuale limitazione che dovesse riverberarsi anche a livello psicologico (nel caso specifico facultizzando il collegio se ritenuto necessario per la compiuta risposta al quesito di avvalersi di ausiliario psicologo);

7. determini la congruità delle spese sino ad oggi sostenute e documentate in atti nonché indichi quali spese eventualmente sarà costretta la parte ad affrontare in futuro;

8. esperisca comunque prima del deposito della bozza della perizia un tentativo di conciliazione tra le parti

Successiva integrazione :

9. verifichi il collegio peritale, sulla base della prospettazione dei fatti indicati in ricorso e delle condotte ivi descritte, quali gli elementi di eventuali criticità oggetto dei diversi quesiti sottoposti al Collegio”

PARTE UROLOGICA A CURA DEL CTU DOTT. GG

in base alla documentazione prodotta , alle risultanze degli accertamenti di ATP ed alle attuali evidenze scientifiche di Letteratura.

Situazione attuale

Paziente, Sig. C. C., portatore di LMC e con riportata diagnosi dal Settembre 2016 di Ipogonadismo Primario (Dr. SaSs e Dr. Pp) con azoospermia.

In attuale terapia con Nebid 1000 (Testosterone) e Tadalafil 20 mg al bisogno. Esegue "follow up" trimestrale con dosaggio ematico di Testosterone, FSH, LH, Insulina, PRL, 17 beta estradiolo, valutazioni cliniche. Ogni anno esegue Ecotomografia Testicolare con valutazione della volumetria e dell'ecostruttura. Valutato anche con MOC ed ecocardiograma. Descritta anche fibrosi dei corpi cavernosi del pene per la qual patologia vengono prescritti cicli di ESWT.

Attuali Segni e Sintomi

Rispetto alla situazione precedente, prima della fine del 2015, (periodo di non assunzione della terapia sostitutiva ormonale) notevole miglioramento dell'umore ed assenza di affaticamento; evidenza avvalorata da questionari validitati. Miglioramento della libido. Possibilità di avere rapporti sessuali con o senza l'ausilio di inibitori della 5 fosfo diesterasi (Tadalafil 20 mg) con risultati soddisfacenti ma non ottimali.

Nello specifico fino alla definizione dell'ipogonadismo primario ed in assenza di terapia ormonale sostitutiva il paziente lamentava affaticamento diurno, problematiche della sfera sessuale con ricadute nella vita di relazione anche lavorativa.

Excursus clinico

Nel 1998 evidenza di Priapismo da leucocitosi e piastrinosi secondari alla diagnosticata LMC. Dopo i fallimenti esperiti con farmaci anticoagulanti e leucoforesi la problematica (priapismo) avviene ad una risoluzione dopo l'esecuzione di RT.

La LMC viene inizialmente trattata con farmaci antiblastici in attesa dell'indicato trapianto di midollo osseo che avviene nel Giugno 1999. I controlli di "follow up" si trasferiscono presso l'Ospedale di S. dall'anno 2000 con definizione di guarigione dalla LMC nel Maggio 2006.

Esame Obiettivo Mirato

Pene e didimi in sede. Ipoplastici i didimi. Pene estensibile allo "stretching".

CONSIDERAZIONI SULLE PROBLEMATICHE CLINICHE OGGETTO DI RICORSO

Fisiologia dell'erezione

L'erezione è una funzione connessa con l'attivazione di specifiche vie nervose, che vengono distinte in quattro principali:

- 1) *la via efferente parasimpatica*, che origina nei segmenti S2-S4 spinali. I corpi cellulari sono situati nella zona intermedia del midollo e inviano rami pregangliari al plesso pelvico splancnico, che dà luogo al nervo cavernoso. Si tratta di una via colinergica, che contiene e utilizza come neurotrasmettitori l'acetilcolina, due neuropeptidi (VIP: vasoactive intestinal peptide, e CGRP: calcitonin-gene related peptide) e ossido nitrico (NO). Sia l'acetilcolina che VIP e CGRP sono in grado di promuovere la produzione di NO da parte dei loro organi bersaglio, ma la vasodilatazione prodotta dallo NO liberato dalle terminazioni del nervo cavernoso sembra essere cruciale nel promuovere l'erezione nelle sua varie fasi di tumescenza, completa erezione e rigidità (la

distinzione fra erezione completa e rigidità nell'uomo è quasi teorica a causa dello spessore dell'albuginea).

- 2) *2) la via efferente simpatica*, che origina nei segmenti spinali T12- L2. I corpi cellulari sono contenuti nella zona intermediolaterale del midollo e i rami formano quella porzione dei nervi splanchnici superiori che convergono nel plesso ipogastrico superiore. Da questo ganglio escono nevrassi postgangliari e pregangliari, che formano il nervo ipogastrico. I neuroni postgangliari vanno ad innervare gli organi riproduttivi interni (vas deferens, vesciche seminali, ampolla, prostata, collo della vescica), di cui stimolano sia l'attività motoria che secernente. I neuroni pregangliari penetrano nel plesso pelvico splanchnico dove una piccola parte di essi fa sinapsi, forse direttamente o tramite un interneurone, con gli stessi neuroni postgangliari che mediano l'attività vasodilatatoria parasimpatica; i restanti stimolano neuroni postgangliari in parte a funzione vasocostrittrice che si oppone all'attività vasodilatatoria parasimpatica.
- 3) *le vie afferenti che dai meccanocettori*, soprattutto concentrati nel glande, attraverso il nervo dorsale del pene penetrano attraverso il nervo pudendo nelle corna posteriori del midollo spinale (S2-S4). Qui fanno sinapsi con neuroni sensoriali ascendenti ma, soprattutto, con i neuroni pregangliari parasimpatici con cui compongono, assieme ad un interneurone, un arco riflesso. Questo arco riflesso garantisce l'erezione a seguito della stimolazione dei meccanocettori localizzati nei genitali esterni o dei nervi che li convogliano. Altre vie afferenti provenienti dai genitali interni raggiungono sia le corna posteriori di S2-S4 che di T12-L2, dove svolgono una funzione nocicettiva, ma anche di attività riflessa degli organi riproduttivi.

4) *i motoneuroni* che dal nucleo di Onuf, posto ventralmente nelle corna anteriori del midollo (S2-S4), innervano attraverso i nervi pudendo e perineale i muscoli bulbo cavernoso e ischiocavernoso, la cui contrazione completa il fenomeno dell'erezione e controlla l'eiaculazione. L'erezione consegue a un processo di intensa vasodilatazione che interessa l'arteria pudenda e i suoi rami che irrorano i corpi cavernosi tramite le arterie elicine. Mano mano che il sangue affluisce e dilata i sinusoidi, le vene emissorie che drenano il circolo vengono compresse contro l'albuginea, così che la pressione di riempimento aumenta. Nella fase di rigidità la pressione all'interno dei sinusoidi dilatati supera di gran lunga i 150 mm di Hg. La vasodilatazione è promossa e sostenuta da una continua produzione di NO (1) attraverso il ciclo dell'arginina-citrullina catalizzato dalla NO sintetasi che nell'endotelio dei vasi e in alcuni neuroni è costitutivamente presente e attivabile (2, 3). Lo stimolo vasodilatatore principale del circolo pudendo costituito dal parasimpatico, ma non dalla sola acetilcolina. Per prevenire completamente l'erezione non basta l'atropina (4), ma occorre inibire localmente anche la NO sintetasi. L'erezione deriva da una prevalenza della stimolazione parasimpatica su quella simpatica, che tende a vasocostringere e si oppone all'erezione. Per questo motivo una condizione di stress o di improvviso stato di allarme sono in grado di prevenire e/o interrompere uno stato di erezione completa. Il simpatico può anch'esso mediare la vasodilatazione, con un meccanismo controllato dai centri superiori e mediato da neuroni postgangliari del plesso pelvico splanchnico (5).

Gli stimoli che inducono l'erezione possono essere locali: una sollecitazione diretta dei genitali esterni produce erezione riflessa mediata dall'arco spinale a livello S2- S4 su descritto. Per questo motivo una lesione midollare superiore a questo segmento è

in genere compatibile con un'erezione sufficiente alla penetrazione, ancorchè non accompagnata da eiaculazione. Peraltro gli stimoli che nella maggior parte dei casi inducono erezione sono centrali, cioè derivano dai centri superiori che, tramite vie spinali discendenti, controllano la funzione dei neuroni pregangliari simpatici T12-L2 e parasimpatici S2-S4. Questi stimoli derivano da diverse aree cerebrali, sia corticali che sottocorticali, e sono costituiti dalla percezione di immagini o odori la cui capacità ad eccitare sessualmente il maschio ha un significato adattativo (stimoli non condizionati) da immagini e suoni evocatori di fantasie erotiche in genere e da altre contingenze divenute per consuetudine di significato erotico (stimoli condizionati). Gli stimoli di derivazione centrale sono di per sé sufficienti a indurre erezione o capaci di potenziare sollecitazioni tattili periferiche. A livello centrale esiste un complesso sistema di regolazione del "drive" sessuale e dell'erezione che coinvolge diversi neuromediatrici (tipicamente: dopamina, noradrenalina, acetilcolina ed NO con funzione attivante; serotonina con funzione inibente) e neuropeptidi (tipicamente: melatonina e ossitocina con funzione attivante; peptidi oppioidi, galanina ed NPY con funzione inibente). La ioimbina, stimolante del tono simpatico centrale in quanto antagonista dei recettori alfa2- adrenergici, è stata a lungo - ed tuttora - utilizzata nella terapia di varie forme di impotenza, con risultati in genere non superiori al placebo. Stabilito il ruolo fondamentale di NO come vasodilatatore che media l'erezione, occorre aggiungere che NO è l'attivatore fisiologico dell'enzima guanilil ciclasi citoplasmatica, contenuto in neuroni, cellule muscolari lisce e altri organi effettori. NO è un gas con un'emivita di 6 secondi, che dalle cellule che lo producono diffonde liberamente nei tessuti bersaglio, dove appunto attiva la guanilil ciclasi che, a sua volta, catalizza la trasformazione del GTP a GMP ciclico (6). NO prodotto nelle terminazioni parasimpatiche e, forse, dall'endotelio dei vasi del circolo penieno, diffonde nelle cellule muscolari lisce della media dei vasi, e il GMP ciclico ivi

prodotto è il vero mediatore della vasodilatazione, ancorchè con un meccanismo ancora non chiarito. Il nitrito di amile, che assunto per inalazione dà luogo alla liberazione sistemica di NO, è stato ed è utilizzato per prolungare l'orgasmo in alcuni ambienti omosessuali, soprattutto in California. Come tutti i nitroderivati organici il nitrito di amile produce una vasodilatazione generalizzata, abbassa la pressione arteriosa sistemica e induce cefalea specie nei cefalalgici ed emicranici. L'effetto dello NO è fugace e perchè si mantenga un'erezione completa per un soddisfacente rapporto sessuale occorre un sistema nervoso efficiente e un sistema vascolare integro e sensibile al nitrossido. Il GMP ciclico è rapidamente metabolizzato da una fosfodiesterasi (PDE) che lo trasforma nell'inattivo GMP. Si conoscono 6 tipi principali di PDE, e diversi isoenzimi per ogni tipo. Per esempio, la fosfodiesterasi che catabolizza il ciclico AMP che aumenta la forza di contrazione del cuore (PDE-III) è diversa da quella che catabolizza il GMP ciclico (PDE-V). Per cui si è ritenuto che la ricerca di un composto relativamente specifico nell'inibire una fosfodiesterasi rispetto alle altre costituisca un approccio farmacologico ricco di prospettive.

Ruolo dei Corpi Cavernosi

I corpi cavernosi del pene, pari e simmetrici, hanno forma approssimativamente cilindrica, con le estremità assottigliate; allo stato di flaccidità sono lunghi in media 15-16 cm con un diametro di 1-1,5 cm. In corrispondenza della radice del pene sono tra loro separati, mentre risultano strettamente congiunti nel corpo del pene. Ciascun corpo cavernoso origina mediante una radice in corrispondenza della rispettiva branca ischiopubica della pelvi, subito al davanti della tuberosità ischiatica; prosegue quindi con direzione antero-superiore, contenuto nella loggia peniena e applicato contro la faccia interna della branca stessa al cui periostio aderisce intimamente, essendo avvolto come in una guaina dal muscolo ischiocavernoso dello stesso lato.

Portandosi in avanti i due corpi cavernosi convergono finché, a livello dell'arcata sottopubica, si mettono in contatto con le loro superfici mediali e proseguono appaiati (come le canne di un fucile), separati l'uno dall'altro soltanto da un setto connettivale ampiamente interrotto da fessure (*setto del pene o pettiniforme*). Dall'accollamento dei due corpi cavernosi si viene a costituire, sia dorsalmente che ventralmente, un solco longitudinale che percorre per tutta la lunghezza il corpo del pene; nel solco dorsale, appena accennato, decorre la vena dorsale profonda del pene, mentre in quello ventrale si colloca il corpo spongioso dell'uretra. Verso l'estremità distale i corpi cavernosi del pene si assottigliano e terminano con un apice smusso inglobato dal glande.

I corpi cavernosi del pene sono costituiti da un involucro fibroso, la tonaca albuginea, e da tessuto cavernoso (o erettile). La *tonaca albuginea* è una membrana biancastra, scarsamente estensibile, dello spessore di circa 1 mm; durante l'erezione si assottiglia e viene messa sotto tensione per l'aumento di volume del tessuto cavernoso. Nel tratto in cui i corpi cavernosi corrono affiancati parallelamente, questo involucro si salda con quello controlaterale lungo il piano mediano, costituendo un sepimento interrotto da numerose fessure (*setto del pene o pettiniforme*). La tonaca albuginea risulta costituita da connettivo fibroso denso povero di fibre elastiche; i fasci di fibre collagene si dispongono in uno strato longitudinale esterno e uno circolare interno. Il *tessuto cavernoso (o erettile)* può essere paragonato a una spugna, essendo formato da lacune sanguigne di forma irregolare (*cavernule*) separate in maniera incompleta da trabecole di spessore variabile. Le cavernule, relativamente piccole nella parte periferica dei corpi cavernosi, raggiungono, nella parte centrale, un volume notevole; comunicano ampiamente fra loro e sono tappezzate da un endotelio privo di fenestrature. Ricevono il sangue principalmente da particolari arteriole sinuose, le

arterie elicine, situate nelle trabecole e fornite, in posizione subendoteliale, di cuscinetti di cellule epitelioidi che, a pene flaccido, occludono quasi completamente il lume vascolare. Durante l'erezione le arterie elicine si dilatano e riversano quindi una notevole quantità di sangue nelle cavernule. Queste ultime sono drenate da venule le quali, a pene eretto, risultano compresse, determinando un ristagno di sangue nelle cavernule stesse e aumentando, quindi, l'erezione. Le trabecole che delimitano le cavernule si distaccano dalla superficie interna dell'albuginea e assumono un aspetto reticolato, ramificandosi e anastomizzandosi in maniera assai complicata; sono costituite da fasci di fibre collagene ed elastiche e contengono fascetti di fibrocellule muscolari lisce che aumentano di numero nelle trabecole più sottili. Nelle trabecole decorrono, oltre alle arterie elicine, alcune arteriole che danno origine a una rete di capillari le cui vene emulgenti sboccano successivamente nelle cavernule; quest'ultimo sistema ha il significato di un circolo nutritizio, mentre il sistema delle arterie elicine rappresenta un circolo che agisce esclusivamente ai fini della funzione erettile.

Fisiologia dell'ejaculazione

L'ejaculazione è quell'evento fisiologico che si attua nella contrazione peristaltica dei muscoli eiaculatori e che determina l'espulsione anterograda attraverso il meato uretrale esterno del liquido seminale. La sua funzione è procreativa e permette la fuoriuscita del liquido seminale che viene sospinto verso la cervice uterina (7).

Si attua in tre distinte fasi (8). La prima fase è detta di preparazione ed è costituita da un progressivo incremento delle secrezioni della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali. La seconda fase è quella della emissione, ed è caratterizzata dall'accelerazione del transito degli spermatozoi lungo il dotto deferente e dalle contrazioni peristaltiche della muscolatura liscia dei deferenti stessi, delle ampolle

deferenziali, delle vescicole seminali e degli acini della ghiandola prostatica che provocano la emissione del liquido seminale nell'uretra prostatica. In questa fase il liquido seminale rimane nell'uretra tra lo sfintere striato dell'uretra stessa ed il collo vescicale, che naturalmente rimangono quindi chiusi. La terza fase è quella della eiaculazione vera e propria (espulsione) ed è caratterizzata dalle contrazioni ritmiche e ben coordinate dei muscoli ischio e bulbo cavernoso, del pavimento pelvico e dal contemporaneo rilasciamento del muscolo sfintere esterno dell'uretra, mentre rimane chiuso il collo vescicale. Solo a questo punto il liquido seminale viene espulso all'esterno attraverso il meato uretrale.

Controllo nervoso dell'eiaculazione

Il controllo nervoso si attua attraverso un necessario stimolo afferente e delle vie nervose efferenti sia somatiche sia orto sia parasimpatiche (9). Sia le vie afferenti che quelle efferenti si intersecano nel nervo pudendo. Il controllo somatico centrale avviene a livello dell'area mediale preottica, del nucleo paraventricolare e del nucleo paragigantocellulare. I centri spinali che sottendono ai meccanismi dell'eiaculazione si trovano a livello del plesso ipogastrico dove agiscono le cellule lombari spinotalamiche. Tali cellule integrano gli "input" necessari per determinare l'eiaculazione attraverso la coordinazione del sistema somatico e dei sistemi simpatico e parasimpatico (10-11).

Il sistema ortosimpatico controlla l'emissione del liquido seminale all'interno dell'uretra prostatica mentre il sistema parasimpatico e somatico controllano a fase di espulsione del liquido seminale (11).

Serotonina, Dopamina, GABA e Noradrenalina sono i principali neurotrasmettitori che sono implicati centralmente e perifericamente nella trasmissione e nell'attuazione della funzione eiaculatoria. Tra questi la Serotonina riveste un ruolo chiave nel meccanismo eiaculatorio e la concentrazione di suoi recettori è molto

elevata a livello del plesso ipogastrico (12) dove risiede il generatore spinale dell'eiaculazione.

Indicazioni Cliniche al Priapismo secondario a LMC (13-16)

Sebbene le indicazioni cliniche siano mutate (come l'esecuzione di shunt chirurgici e l'impianto di protesi peniene), anche in ragione di una maggiore casistica raccolta, le indicazioni terapeutiche al priapismo indotto da piastrinosi e leucocitosi a tutto il 1998 e basate su evidenze di grado III erano:

- terapia farmacologica anticoagulante
- Plasma e Leucoferesi
- Radioterapia

La radioterapia può esporre al rischio di fibrosi dei corpi cavernosi (17) come peraltro può avvenire in qualsiasi altra delle opzioni terapeutiche anche attualmente disponibili (18 – 20).

Ipogonadismo Maschile

L'ipogonadismo maschile è una condizione patologica in cui un maschio non produce adeguate quantità di testosterone. Questo è un ormone chiave dell'organismo maschile, responsabile per la crescita, il normale sviluppo fisico durante gli anni della pubertà e indispensabile anche per la spermatogenesi(21, 22).

Le gonadi maschili sono sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisario mediante il Gn-RH ipotalamico che, secreto in maniera pulsatile ogni 2 ore circa, agisce sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi stimolandone la sintesi e secrezione di LH ed FSH. L'FSH agisce stimolando la spermatogenesi a livello delle cellule del Sertoli. L'LH agisce sulle cellule del Leydig promuovendo la secrezione di testosterone ed inibina. Il testosterone, a sua volta, esercita un feedback negativo sia a livello ipofisario, sia a livello ipotalamico mentre l'inibina deprime in maniera selettiva la

secrezione di FSH, senza influenzare quella dell'LH. La riduzione o la completa assenza della produzione di androgeni si associa sempre ad una ridotta spermatogenesi perchè l'alta concentrazione di testosterone a livello dei tubuli seminiferi è fondamentale per una normale spermatogenesi sia all'inizio della pubertà sia nel corso della vita riproduttiva. Al contrario, la funzione endocrina testicolare può essere normale anche in assenza di spermatogenesi. **Esistono diversi tipi di Ipogonadismo**

IPOGONADISMO PRIMARIO O IPERGONADOTROPO: si riscontrano bassi livelli plasmatici di androgeni e alti livelli di gonadotropine per alterazione della steroidogenesi testicolare che a sua volta può essere congenita o secondaria ad infezioni, flogosi o traumi. **IPOGONADISMO SECONDARIO O IPOGONADOTROPO:** si evidenzia una diminuzione sia degli androgeni che delle gonadotropine per alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario. **IPOGONADISMO DA RESISTENZA PERIFERICA:** il problema è a carico o della 5- α -reduttasi (enzima che converte il testosterone in DHT) o del recettore degli androgeni: insensibilità recettoriale agli androgeni rappresentato in forma incompleta nella sindrome di Reifenstein e in nella sindrome di Morris (o femminilizzazione testicolare o AIS) in cui si può osservare una forma completa di insensibilità agli androgeni. **ETIOLOGIA:** alterazione genetica per cui vengono prodotti 2 o più cromosomi X come si verifica nella sindrome di Klinefelter. Infezione da virus della parotite durante l'adolescenza o nell'età adulta. Emocromatosi con conseguente lesioni testicolari. **Chemioterapia e radioterapia.** Sindrome di Kallmann. Sindrome di Sheehan (emorragie, traumi, cancro ipofisario). TBC. AIDS. Antinfiammatori. Normale processo di invecchiamento. **Fattori di rischio:** traumi testicolari, criptorchidismo infantile. **DIAGNOSTICA:** Anamnesi, Esame clinico. **Sintomatologia:** è molto variabile e dipende da diversi fattori: epoca di comparsa del deficit (durante il periodo fetale, prima della pubertà, dopo la pubertà); entità del

deficit; eziopatogenesi (primaria, secondaria, da resistenza); tipo di funzione alterata (tubulare, interstiziale o entrambe). In caso di **ipogonadismo prenatale**, il feto non produce adeguate quantità di testosterone (T) che normalmente è sintetizzato dal feto già a partire dalla sesta settimana di gestazione in quantità di 0,5 mg/die. In questo stadio il T promuove la crescita ossea e muscolare ed è responsabile della differenziazione sessuale. Il neonato presenterà alterazioni della differenziazione dei genitali esterni e/o interni (a seconda del periodo della gravidanza in cui si è avuto il deficit); se si ha un deficit totale, si svilupperà un individuo che è cromosomicamente maschio, ma fenotipicamente femmina. Se il deficit è minore, invece, il neonato presenterà un'ambiguità sessuale o genitali maschili iposviluppati in rapporto all'entità del deficit di testosterone, e pubertà ritardata. In caso di **ipogonadismo prepuberale**, il pz presenterà scarso sviluppo dei caratteri sessuali secondari e sterilità. Vi possono essere anche turbe comportamentali, che rientrano in quello che prende il nome di infantilismo psichico, con alterata maturazione e scarso desiderio in ambito sessuale. Il pz, poi, presenterà delle ossa particolarmente lunghe per via della mancata chiusura delle cartilagini ipofisarie (con apertura delle braccia > 5 cm rispetto all'altezza), ritardo dello sviluppo della massa muscolare, mancato approfondimento della voce, scarsa peluria maschile, iposviluppo del pene e dei testicoli, ginecomastia. In caso di **ipogonadismo postpuberale**, il pz presenterà diminuzione della libido, infertilità e disfunzione erettile, scarso sviluppo dei peli di tipo maschile, diminuzione della massa muscolare, facile affaticamento, difficoltà di concentrazione e vampate. In condizioni gravi, si può verificare anche una regressione dei caratteri sessuali secondari. La presentazione del quadro clinico, inoltre, varia da caso a caso: nella forma secondaria, ad esempio, possono associarsi deficit di altre tropine ipofisarie a causa di un tumore, o di lesione traumatica, o di un problema congenito, che ovviamente condizionano la sintomatologia. **Diagnostica**

di laboratorio: Ipogonadismo primario o ipergonadotropo: oltre alla presenza di **oligo-azoospermia**, basse concentrazioni di testosterone ed elevata **ipergonadotropinemia** in conseguenza dell'assenza del feedback negativo da parte del testosterone sull'ipofisi. L'esame del cariotipo, che ci si aspetta essere XY, è importante anche per valutare l'eventuale presenza di alterazioni cromosomiche o mutazioni geniche. **In presenza di oligo-azoospermia, con il solo FSH elevato e LH e testosterone normali**, è bene indirizzarsi verso il solo **deficit tubulare. Ipogonadismo secondario o ipogonadotropo:** Oltre alla presenza di **oligo-azoospermia**, si avranno **bassi valori sia di gonadotropine che di testosterone**; La presenza di ridotti livelli di una sola delle due gonadotropine (LH o FSH) con valori normali o elevati dell'altra possono suggerire un quadro di difetto di produzione e secrezione di una sola gonadotropina e andrà ulteriormente indagata da un punto vista dinamico, biopsia testicolare, determinazione della HPRL ed esame radiagnostico con RMN della regione sellare, per valutare l'eventuale presenza di tumori o alterazioni congenite a carico dell'ipofisi. Può essere effettuato anche il test di stimolo con GnRH, sia per valutare l'entità del deficit gonadotropinico, sia per distinguere le forme di ipogonadismo secondario ipofisario da quello ipotalamico (21-31). **Diagnosi differenziale della S. di Kallmann:** con altre forme di ipogonadismo ipogonadotropo di origine ipotalamica, tra cui quelle secondarie a disturbi psichiatrici (ad es. anoressia nervosa), a stress psico-fisico (ad es. atleti, calo ponderale, etc), o difetti isolati (non associati ad anosmia) della secrezione o azione del GnRH (32-37). **Variazioni della secrezione di testosterone in rapporto all'età:** Il testosterone viene sintetizzato già dal feto (a partire dalla sesta settimana di gestazione) in quantità intorno a 0,5 mg/die. In questo stadio promuove la crescita ossea e muscolare ed è responsabile della differenziazione sessuale. Aumenta lentamente fino a circa 1 mg/die entro i dieci anni di età. Entro i dieci e vent'anni di

età (adolescenza maschile) la sintesi aumenta rapidamente fino a raggiungere 5 ÷ 7 mg/die per rimanere a questo livello fino a circa trent'anni. Dopo i trent'anni, la sintesi diminuisce di circa 2% all'anno fino a raggiungere 3-4 mg/die all'età di ottant'anni. **Variazioni circadiane della concentrazione ematica del testosterone:** Il testosterone è sintetizzato dalle cellule di Leydig nell'interstizio testicolare a partire dal colesterolo. La maggior parte si lega poi all'albumina e al SHGB (sex hormone-binding globulin) ematica. La metabolizzazione è caratterizzata da due meccanismi: conversione periferica (negli organi bersaglio) in DHT ed estradiolo, decomposizione nel fegato in diversi metaboliti; congiunzione e smaltimento renale come 17-keto-steroidi. Inoltre, a causa di "sfasamenti" di processi di sintesi e di conversione / smaltimento c'è una grande variazione circadiana: la testosteronemia raggiunge un minimo verso la 1:00 di notte. Poco dopo, la regolazione causa un notevole aumento della secrezione mentre la catabolizzazione diminuisce, il che fa rapidamente aumentare la testosteronemia fino alle 6:00 ÷ 12:00. Nelle ore pomeridiane prevalgono i processi metabolici e la testosteronemia si abbassa lentamente fino alla 1:00 di notte. **Valori di riferimento:** Non è stato ancora stabilito un limite inferiore "normale" del testosterone, si ritiene corretto riferirsi al range di variabilità illustrato di seguito: Testosterone totale > 12 nmol/l (346 ng/dl), < 8 nmol/l (231 ng/dl) (valori ottimali deficit); Testosterone libero > 250 pmol/l (72 pg/ml), < 180 pmol/l (52 pg/ml) (valori ottimali deficit). Sarebbe utile eseguire il prelievo il mattino (tra le ore 7:00 e le ore 11:00) ed eventualmente in due prelievi separati per la variabilità ultradiana e circadiana. **Prolattina:** Il dosaggio della PRL è utile per evidenziare ipogonadismo centrale da iperprolattinemia, mentre il dosaggio degli altri ormoni adeno-ipofisari è importante per escludere eventuali deficit ormonali multipli o ipersecrezione da adenomi ormono-secerenti. **Test di stimolo** **con** **Gn-RH:**

Bassi livelli sierici di FSH, LH e testosterone: in tal caso un test di stimolo con Gn-RH esogeno alla dose di **100 µg ev in bolo** permette di valutare la riserva ipofisaria delle gonadotropine. In generale i livelli di LH presentano un incremento di circa 2-5 volte mentre quelli di FSH di circa 2 volte. Questo test non è però utile nella diagnosi differenziale tra pubertà ritardata e ipogonadismo centrale in quanto ancora una volta i dati ormonali possono essere sovrapposti. Il suo impiego può essere giustificato **per la valutazione di quadri di deficit singolo delle gonadotropine**, per evidenziare il mancato aumento della gonadotropina deficitaria in presenza di un normale aumento dell'altra gonadotropina (38). D'altro canto può essere utile **nel discriminare tra un ipogonadismo centrale di origine ipofisaria o ipotalamica** benché, anche in casi di deficit ipotalamico di lunga durata, la risposta ipofisaria può essere ridotta per scarsa capacità delle cellule gonadotrope di rispondere allo stimolo in acuto. In questi casi è più utile la stimolazione con GnRH dopo boli ripetuti con **microiniettore computerizzato**.

Esami complementari: RMN dell'encefalo con particolare attenzione alla regione ipotalamo-ipofisaria è di fondamentale importanza nello studio di queste forme centrali di ipogonadismo e permette di rilevare **ipoplasia del bulbo olfattivo** o anomalie alla base di alcune forme acquisite. D'altro canto, nell'ambito delle forme congenite, la RMN delle strutture olfattorie (bulbi, tratti e solchi) permette di confermare il sospetto diagnostico di sindrome di Kallmann. **Test olfattometrici** tra cui il University of Philadelphia Inventory Sensory Test (UPSIT, in cui viene testata la sensibilità a 40 sostanze diverse e che risulta positivo per il riconoscimento di un numero <35/40. **USG:** per valutare il volume gonadico nei soggetti prepuberi e per la valutazione delle logge renali nei casi di sindrome di Kallmann. Infine, è utile indirizzare i pazienti presso centri specializzati per l'esecuzione di **specifiche analisi genetiche**, al fine di identificare eventuali difetti a carico dei geni riportati

in letteratura e fornire un adeguato counselling genetico. **Terapia:** La terapia dell'ipogonadismo centrale isolato è volta al ripristino di valori di ormoni sessuali il più possibile prossimi ai livelli fisiologici, nell'induzione ormonale della pubertà e nel ripristino della fertilità. Non è disponibile una terapia per l'anosmia. Se l'ipogonadismo non viene adeguatamente trattato, l'individuo sviluppa un habitus eunucoide (32). Nelle forme in cui l'ipogonadismo centrale è secondario ad altra condizione patologica e/o causale sarà necessario, qualora possibile, rimuovere tale causa. **HMG:** A differenza delle forme di ipogonadismo primitivo, nel caso di ipogonadismo centrale è possibile eseguire terapie con **gonadotropine (HMG 150 UI ogni 3 giorni)** al fine di indurre la spermatogenesi e la produzione degli androgeni (39). **Gn-RH somministrato in maniera pulsatile**, per via sottocutanea per mezzo di un microinfusore computerizzato portatile per infusione pulsatile ev/sc (Gonadorelina, Lutrelif®flac 10.8 mg/10 ml = 8.0 mg di farmaco/flac).Le dosi variano da 1 a 30 µg per bolo con una frequenza di somministrazione fra i 60 ed i 180 minuti. **Clomifene citrato:** in alternativa al testosterone per il trattamento dell'ipogonadismo in giovani pazienti. La scelta del clomifene potrebbe rivelarsi importante per risparmiare i testicoli dall'atrofia indotta dal testosterone esogeno (40). **FIVET/ICSI. Testosterone:** nei pazienti che non desiderano fertilità, ed in cui non si sono manifestate segni di ripresa della funzionalità ipotalamo-ipofisaria dopo terapia con Gn-Rh o gonadotropine, la terapia dell'ipogonadismo è quella sostitutiva con testosterone i.m. o per via transdermica sia in cerotti (patch) che in gel poichè la cute assorbe in modo adeguato i composti steroidei. Successivamente alla modalità di applicazione a livello scrotale, non esente da inconvenienti, quali necessità di rasatura locale e difficoltosa aderenza in caso di testicoli di volume ridotto (evenienza non rara in pazienti ipogonadici), dal 1995 si è reso disponibile sul mercato il cerotto ad applicazione non scrotale (da posizionare a

livello di braccia, regione lombare, addome). Tale modalità di somministrazione ha spesso presentato però, come effetto collaterale, l'irritazione cutanea nel sito di applicazione (con un'incidenza fino al 60%), la quale è stata sovente causa di interruzione del trattamento. A partire dal 2000, è stato messo in commercio un gel idroalcolico a base di T (25 o 50 mg di T per 2.5 o 5 g di gel) ad applicazione quotidiana su cute glabra, fino al completo assorbimento, preferibilmente sempre alla stessa ora del mattino. L'assorbimento è pari al 10-15% del T contenuto nella dose applicata. Tale modalità di somministrazione mantiene i livelli di T sierico nell'intervallo di normalità già dopo un'ora dall'applicazione, con raggiungimento di un livello costante dopo 48-72 ore dall'inizio della terapia. Analogamente, l'interruzione della terapia riduce le concentrazioni di T ai livelli di pre-trattamento dopo 2-3 giorni. La maneggevolezza della somministrazione di T a breve durata di azione come questa di cui abbiamo finora discusso, con pronto ripristino dei livelli sierici basali (pre-trattamento) alla sospensione, rappresenta un prezioso strumento per il trattamento dell'ipogonadismo, in particolare nell'anziano, dove l'eventuale comparsa di eventi avversi e/o complicanze (es. l'aumento dell'antigene prostatico specifico, il PSA e/o il rilievo all'esplorazione rettale o all'ecografia di anomalie morfologiche a carico della prostata, ostruzioni acute delle vie urinarie) consente la rapida eliminazione dell'effetto androgenico esogeno, al contrario di quanto avviene con altre modalità di somministrazione (41-63). **Controindicazioni** alla terapia con testosterone includono ipertrofia prostatica, ginecomastia, insufficienza cardiaca congestizia ed eritrocitosi (2). Va tenuto presente che nelle forme di ipogonadismo centrale isolato congenito da deficit isolato di gonadotropine sono stati descritti casi di ripresa spontanea del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con risoluzione del quadro clinico di ipogonadismo (37). Questo suggerisce pertanto la

necessità di rivalutare nel tempo questi pazienti, mediante sospensione della terapia per un tempo adeguato e nuovo testing ormonale basale (44).

CONCLUSIONI

All'analisi delle evidenze prodotte e delle correnti e precedenti evidenze di Letteratura sull'argomento, come precedentemente riassunto si sottolinea che:

- 1) La **terapia Radiante** eseguita presso l'Ospedale GS **era contemplata** fra le opzioni terapeutiche nel caso di Priapismo da LMC.
- 2) Una **completa fibrosi dei corpi cavernosi esiterebbe in una completa DE (Deficit Erettile)** ed avrebbe comunque bisogno di un supporto istologico per la sua definizione etiopatologica. Lo stesso dicasi per un priapismo non correttamente trattato che esita in DE totale, mentre lo stesso espone ad una **fibrosi parziale**.
- 3) L'attuale possibilità di avere rapporti sessuali (con Tadalafil 20 mg) **esclude l'avocata fibrosi massiva** che esporrebbe il paziente a totale DE.
- 4) La condizione dal maggio 2006 alla fine del 2015 **non può essere definita come quella di ipogonadismo compensato** ma di **ipogonadismo primario**
- 5) **Le cause di tale ipogonadismo e dell'azoospermia vanno primariamente ricercate nella necessaria ed eseguita terapia antiblastica** piuttosto che nella RT eseguita per il precedentemente citato problema di priapismo (ne sia esempio l'Oncocarbde per la DE).
- 6) Ex post è possibile definire come la **terapia sostitutiva con Testosterone abbia notevolmente migliorato la condizione del paziente stesso**. La stessa iniziata dopo l'avvenuta pubertà non avrebbe esposto il paziente alla possibilità di nanismo.

Il paziente ha seguito un percorso diagnostico e di cura coerente con la patologia evidenziata di LMC e le problematiche relative alla terapia antitumorale derivanti (ipogonadismo, azoospermia e DE) **sono sequele derivanti da una terapia eseguita “quoad vitam”**.

Allo stesso modo non è stato correttamente edotto sulla condizione di ipogonadismo che ne è risultata e delle possibili terapie da intraprendere per la Sua cura.

Come evidenziato dalla Letteratura le problematiche della funzione ormonale sessuale maschile sono descritte e possibili in tali tipi di trattamenti oncologici. **Una corretta terapia sostitutiva, come impostata successivamente, avrebbe consentito una diversa qualità di vita del paziente nel periodo interessato dall'assenza di terapia ormonale adeguata che avrebbe dovuta essere iniziata nel maggio 2006 all'epoca della definizione di guarigione dalla LMC presso l'Ospedale SS, non essendo indicata la somministrazione di una terapia ormonale prima di tale epoca stante la non certa risposta individuale in tale frangente ad una tale terapia.**

Dr. GG

Specialista in Urologia

BIBLIOGRAFIA

1. Burnett AL, Lowenstein J, Brecht DS, Chang TSK, Snyder SH (1992) Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 257: 401-403
2. Lams S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T (1992) Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 6348-6352
3. Garthwaite J, Boulton CL (1995) Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu. Rev. Physiol.* 57: 683-706
4. Wagner G, Uhrenoldt A (1980) Blood flow measurement by the clearance method in human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In: Zorngniotti AW, Rossi G (eds) *Vasculogenic impotence. Proceedings of the 1st international conference on corpus cavernosum revascularization.* Thomas Springfield, pp 41-46
5. Janig W, McLachlan EM (1987) Organization of lumbar spinal outflow to the distal colon of pelvic organs. *Physiol. Rev.* 67: 1332-1404
6. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F (1977) Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissues preparations. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA* 74: 3203-3207
7. Donatucci (2006) *J Sex Med* 3(suppl 4):303-308
8. T.Lue et al: *Clinical Manual of Sexual Medicine-Sexual Dysfunctions in Men* Health Publications Ltd. 2004 ISBN 0-9546956
9. Giuliano, Clement: *Ejaculation Physiology, Eur Urol* (2005), 48(3): 408-417
10. Truitt & Coolen (2002) *Science* 30;297:1566-1569
11. Borgdorff A et al (2008) *Eur Urol.* 54(2):449-456
12. McMahon CG et al, *Disorders of orgasm and ejaculation in men.* In *Sexual Medicine: Sexual dysfunctions in men and women.* 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions, Paris, 2004
13. Singhvi GR, Chordiya AV. Priapism in *CML J Assoc Physicians India.* 1986 Jul;34(7):535-6.
14. Dutta TK, Purohit OP, Vaidyanathan V, Gupta BD, Rao MS. Radiation therapy of priapism complicating chronic myeloid leukaemia--review and report of a case. *Indian J Cancer.* 1979 Sep-Dec;16(3-4):90-3.
15. Bambery P, Varma SC. Priapismo in Leukaemia. *J Assoc Physicians India.* 1991 Feb;39(2):229.
16. Hosobe T, Onodera S, Nakada J, Iizuka N, Nakauchi K, Kobari T. Hinyokika Kyo. A case of priapism successfully managed by local irradiation. 1991 Dec;37(12):1735-7
17. Hall SJ, Basile G, Bertero EB et al. Extensive corporeal fibrosis after penile irradiation. *J Urol* 1995 Feb;153(2):372-7.
18. EAU Guidelines on Priapism. www.uroweb.org

19. Bullock N, Steggall M, Brown G, Emergency Management of Priapism in the United Kingdom: A Survey of Current Practice. *J Sex Med.* 2018 Apr;15(4):476-479.
20. Muneer A, Ralph D, Guideline of guidelines: priapism. *BJU Int.* 2017 Feb;119(2):204-208.
21. Peeyush et al Male hypogonadism: Symptoms and treatment *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Jul-Sep; 1(3): 297–301.
22. Basaria S Male hypogonadism. *Lancet* 2014 Apr 5;383(9924):1250-63. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5. Epub 2013 Oct 10.1.
23. A. Maestre de San Juan. Teratologia: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congenita de los testiculos y miembro viril, *El Siglo Medico*, 1856, 211.
24. G. De Morsier. Etudes sur les dysraphies cranioencephaliques, *Arch Neurol Neurochir Psychiatr*, 1954
25. A. Ballabio e G. Camerino. The gene for X-linked Kallmann syndrome: a human neuronal migration defect, *Curr Opin Genet Dev*, 1992, 2, 417-421
26. E. Rugarli e A. Ballabio. Kallmann Syndrome. From Genetics to neurobiology. *JAMA*, dicembre 1993
27. Franco, B., Guioli, S., Pragliola, A., Incerti, B., Bardoni, B., Tonlorenzi, R., Carozzo, R., Maestrini, E., Pieretti, M., Taillon-Miller, P., et al. (1991). A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 353, 529-536.
28. Legouis, R., Hardelin, J.-P., Levilliers, J., Claverie, J.-M., Compain, S., Wunderle, V., Millasseau, P., Le Paslier, D., Cohen, D., Caterina, D., et al. (1991). The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 67, 423-435.
29. Ballabio, A., and Camerino, G. (1992). The gene for X-linked Kallmann syndrome: a human neuronal migration defect. *Curr Opin Genet Dev* 2, 417-421.
30. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Bouloux PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67(5):231-242.
31. Franco B, Guioli S, Pragliola A et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991; 353(6344):529-536.
32. Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J et al. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991; 67(2):423-435.
33. Hardelin JP, Levilliers J, del C, I et al. X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(17):8190-8194.
34. F. Kallmann; W.A. Schoenfeld; S.E. Barrera. The genetic aspects of primary eunuchoidism, *American Journal of Mental Deficiency*, 1943-1944, 48, 203-236
35. Quinton R, Duke VM, Robertson A et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2):163-174.

36. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl* 2012; 14(1):49-56.
37. De RN, Young J, Misrahi M et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337(22):1597-1602.
38. Dode C, Levilliers J, Dupont JM et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003; 33(4):463-465.
39. De RN, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2):567-572.
40. Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(34):15140-15144.
41. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF, Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336(6):410-415.
42. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP.: Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int.* 2011 Nov 1.
43. Bals-Pratsch M, Knuth UA, Yoon YD, Nieschlag E. Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism. *Lancet* 1986, 2: 943-6
44. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. long term substitution therapy of hypogonadal men with trans-scrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 629-35
45. Brocks DR, Meikle AW, Boike SC, Mazer NA, Zariffa N, Audet PR, Jorkasky DK. Pharmacokinetics of testosterone in hypogonadal men after transdermal delivery: influence of dose. *J Clin Pharmacol* 1996, 36: 732-9
46. Cunningham GR, Cordero E, Thornby JI. Testosterone replacement with transdermal therapeutic system. Physiological serum testosterone and elevated dihydrotestosterone levels. *JAMA* 1989, 261: 2525-30
47. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 3469-78
48. Findlay JC, Place Va, Snyder PJ. Transdermal delivery of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64:266-8
49. Jordan WP, Atkinson LE, Lai C. Comparison of the skin irritation potential of two testosterone transdermal system: an investigational system and a marketed product. *Clin Ther* 1998, 20: 80-7
50. Jordan WP. Allergy and topical irritation associated with transdermal testosterone administration: a comparison of scrotal and non-scrotal transdermal system. *Am J Cont Dermat* 1997, 8: 108-13

51. Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Washington: DC: National Academies Press. 2004
52. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, Sanders SW, Rajaram L, Mazer N. Pharmacokinetics and metabolism of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men: influence of application site — a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1832-40
53. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl*, 2005, 28:125
54. Parker S, Armitage M. experience with transdermal testosterone replacement therapy for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 50: 57-62
55. Rolf C, Knie U, Lemnitz G, Nieschlag E. interpersonal testosterone transfer after topical application of a newly developed testosterone gel preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002, 56: 637-41
56. Schaison G, Nahoni K, Couzinet B. Percutaneous dihydrotestosterone treatment. In: Nieschlag E, Behre HM eds. Testosterone: action, deficiency, substitution. Berlin: Springer Verlag. 1990, 155-64
57. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T, Bachand R. North American AA2500 T Gel Study Group AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 2673-81
58. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 4500-10
59. Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, Faulkner S, Dudley Re, Swerdloff RS. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 964-9
60. Mc Nicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003, 91: 69-74
61. Marbury T, Hamill E, Bachand R, Sebree T and Smith T. Evaluation of the pharmacokinetics profiles of the new testosterone topical gel formulation. Testim, compared to AndroGel. *Biopharm Drug Dispos* 2003, 24: 115-20
62. Korenman SG, Viosca S, Garza D et al. Androgen therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone system. *Am J Med* 1987, 83:471-8
63. Bhasin S Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
64. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357(9):863-873.

PARTE MEDICO LEGALE A FIRMA DEL CTU

DOTT. EE

Le operazioni di CTU hanno avuto inizio in data 08 marzo 2018 presso lo studio medico legale sito in in Via A. 1. Si riporta di seguito il verbale di tale incontro

Successivamente il Sig. C. ha fatto pervenire ai CTU la allegata relazione.

Discussione medico legale

La discussione medico legale che seguirà , finalizzata a concorrere ad una motivata risposta ai quesiti posti dall'Illmo Sig. Giudice, sarà fondata sulle esperite indagini di ATP, sulla documentazione in atti e sulle considerazioni espresse dal co-CTU clinico Dott. GG.

Al fine di meglio comprendere le valutazioni che seguiranno, si ricorda, in estrema sintesi , la lunga storia del Sig. C. C., quale emerge dall'esame degli atti.

Nel settembre del 1998 , all'età di 13 anni, a seguito di riscontro di LMC (leucemia mieloide cronica) il Sig. C. fu sottoposto a terapia antitumorale e a radioterapia al pene per priapismo presso l'Ospedale SS. Il Sig. C. rimase successivamente in cura presso la stessa struttura ove fu sottoposto a trapianto di midollo osseo in data 22.6.99 . Successivamente lo stesso rimase in cura presso l'ospedale di VV. Fu dichiarato guarito della leucemia nel Maggio 2006.

Fu solo nel settembre 2015 che il Sig. C. fu posto in terapia con testosterone (tostrex) con un netto miglioramento del quadro clinico, come anche dallo stesso Ricorrente dichiarato.

Dalle considerazioni espresse e motivate dal co-CTU Dott. GG non emergono, dal punto di vista medico legale, profili di responsabilità professionale dei sanitari dell'ospedale SS. che ebbero ad intervenire nella vicenda clinica documentata in atti.

Diversamente, si rilevano profili di negligenza dei Sanitari dell'ospedale VV che omisero di somministrare al Ricorrente idonea terapia ormonale sostitutiva a far data dalla dichiarata guarigione dalla LMC (maggio 2006).

Per quanto riguarda il quadro clinico attuale, così come obiettivato in sede di inizio di operazioni di CTU dal Dott. GG e come riferito dal Sig. C., non può essere riferito, in termini di maggior probabilità che non, a profili di responsabilità professionale sanitaria, in quanto riconducibile essenzialmente agli esiti delle corrette terapie messe in atto dai sanitari intervenuti per il trattamento della LMC.

Può, invece, rilevarsi un periodo di inabilità temporanea parziale, mediamente valutabile al 25%, ascrivibile ai rilevati profili di responsabilità professionale dei Sanitari dell'ospedale di VV, dal maggio del 2006 all'inizio del 2016, periodo in cui se fosse stata somministrata una adeguata terapia ormonale sostitutiva con testosterone vi sarebbe stata con ogni probabilità una miglior qualità della vita del Ricorrente.

Delle spese mediche documentate nel fascicolo del Ricorrente sono da ritenersi in nesso di causa con i rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria quelle relative ai primi consulti/esami privatistici del 2015-2016 che hanno condotto al corretto inquadramento del caso e alla conferma della necessità di terapia ormonale sostitutiva per un ammontare di euro 2581,94.

Le ulteriori spese documentate nel fascicolo del ricorrente, relative agli anni 2015 e 2016, non possono ritenersi in nesso di causa con i rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria poiché da essi indipendenti.

Non sono prospettabili spese mediche per cure mediche future connesse con i rilevati profili di responsabilità professionale Sanitaria.

Dott. EE

Specialista in Medicina Legale

RISPOSTA AI QUESITI

Si risponde , pertanto, al quesito posto dall' Ill.no Sig. Giudice nei seguenti termini, tenuto conto della specificazione *“verifichi il collegio peritale, sulla base della prospettazione dei fatti indicati in ricorso e delle condotte ivi descritte, quali gli elementi di eventuali criticità oggetto dei diversi quesiti sottoposti al Collegio”* e rinviando per i dettagli alle parti espositive, clinica e medico legale , del presente elaborato

1. descriva gli interventi, le cure e le terapie a cui venne sottoposta la parte ricorrente all'interno della struttura convenuta;

Si rimanda alle parti espositive del presente elaborato.

2. riferisca se l'operato e le terapie e cure poste in essere siano state effettuate conformemente alle regole dell'arte e con la dovuta prudenza, diligenza e perizia, in relazione alle specifiche caratteristiche del caso concreto;

L'operato e le terapie poste in essere presso l'ospedale SS sono state conformi alle regole dell'arte ed effettuate con la dovuta prudenza, diligenza e perizia, in relazione alle specifiche caratteristiche del caso concreto; diversamente nell'operato dei Sanitari dell'Ospedale di VV si sono rilevati profili di negligenza per la mancata somministrazione , a far data dal maggio 2006, di adeguata terapia ormonale sostitutiva con testosterone, come richiesto dal quadro clinico presentato all'epoca dal paziente (ipogonadismo primario) .

3. descriva le lesioni causalmente collegate ai trattamenti sanitari preposti e/o esperiti precisandone, in caso affermativo la natura e l'entità nonché l'obiettiva

riconcducibilità causale alle vicende per cui è causa (secondo i noti criteri cronologico, qualitativo, quantitativo, modale e topografico) e se le attuali condizioni accertate siano effettivamente riconducibili all'intervento e alle determinazioni assunte tenendo conto nella risposta ai quesiti dello stato anteriore della persona e di eventuali precedenti morbosi (concorrenti o coesistenti) influenti sulla invalidità della parte perizianda al momento della prima diagnosi;

L'omessa terapia ormonale sostitutiva ha determinato un transitorio periodo di compromissione della efficienza psicofisica del Sig. C. connessa con un deficit di testosterone. Le condizioni cliniche attuali del Sig. C., non sono, invece, causalmente riconducibili ai rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria ma alle corrette terapia connesse con il trattamento della LMC .

4. specifici in particolare l'esistenza o meno di un rapporto di causalità tra eventuali negligenze accertate e condizioni attuali di salute della parte ricorrente non solo valutando il coefficiente di ponderata probabilità statistica ma sulla base di un giudizio di alta probabilità logica (cfr. Cass. 30/5/2017n.26922);

Le condizioni cliniche attuali del Sig. C. non sono causalmente riconducibili ai rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria ma alle corrette terapie connesse con il trattamento della LMC.

5. accerti la durata dell'inabilità temporanea, totale e parziale, conseguente alla vicenda per cui è causa, precisando la durata e il grado dell'inabilità;

L'omessa terapia ormonale sostitutiva ha determinato un transitorio periodo di compromissione della efficienza psicofisica del Sig. C. connessa con un deficit di

testosterone configurante un danno biologico temporaneo, mediamente valutabile al 25%, dal maggio 2006 all'inizio del 2016.

6. descriva gli eventuali esiti permanenti tenendo conto anche del grado delle sofferenze, delle limitazioni alla capacità sessuale e di procreazione nonché ad ogni limitazione che sotto il profilo della capacità lavorativa, sia specifica che generica: in una parola ad ogni eventuale limitazione che dovesse riverberarsi anche a livello psicologico (nel caso specifico facultizzando il collegio se ritenuto necessario per la compiuta risposta al quesito di avvalersi di ausiliario psicologo);

Come già segnalato, le condizioni cliniche attuali del Sig. C., non sono causalmente riconducibili ai rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria ma alle corrette terapie connesse con il trattamento della LMC.

7. determini la congruità delle spese sino ad oggi sostenute e documentate in atti nonché indichi quali spese eventualmente sarà costretta la parte ad affrontare in futuro;

Delle spese mediche documentate nel fascicolo del Ricorrente sono da ritenersi in nesso di causa con i rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria quelle relative ai primi consulto/esami privatistici del 2015-2016 che hanno condotto al corretto inquadramento del caso e alla conferma della necessità di terapia ormonale sostitutiva per un ammontare di euro 2581,94.

Le ulteriori spese documentate nel fascicolo del ricorrente, relative agli anni 2015 e 2016, non possono ritenersi in nesso di causa con i rilevati profili di responsabilità professionale sanitaria poiché da essi indipendenti.

Non sono prospettabili spese mediche per cure mediche future connesse con i rilevati profili di responsabilità professionale Sanitaria.

8. esperisca comunque prima del deposito della bozza della perizia un tentativo di conciliazione tra le parti

Non si è giunti alla conciliazione della vertenza.

I CTU

Dott. GG
Urologo

Dott. EE
Medico Legale

li 10 luglio 2018