



Κλινικά περιστατικά ανδρολογίας: τα συχνά λάθη

•Περιστατικό 1

•Ορμονικοί χειρισμοί: επανορθώνοντας το λάθος

•Χρήστος Π. Τσαμέτης

•Ενδοκρινολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος

•Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής

•Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.

•Φώτης Δημητριάδης M.D., Ph.D., F.E.B.U.

Δήλωση Συμφερόντων

•ΚΑΜΙΑ

Παρουσίαση περιστατικού

- Ζευγάρι με πρωτοπαθή υπογονιμότητα
- Άνδρας, 37 ετών
- Γυναίκα, 36 ετών
 - ΕΡ: $27 \pm 1/5$
 - ορμονικός έλεγχος: κ.φ.
 - υστεροσαλπιγγογραφία χωρίς παθολογικά ευρήματα

Παρούσα νόσος

- Διάρκεια προσπαθειών: 1,5 έτος περίπου
- Από 3 ετίας:
 - μειωμένη ερωτική επιθυμία
 - στυτική δυσλειτουργία
 - ελάττωση της συχνότητας αυτόματων στύσεων
 - εύκολη κόπωση και ελαττωμένη ενέργεια
 - αραίωση συχνότητας ξυρίσματος
- Προ 7 μήνου: 1η ιατρική εκτίμηση

Ατομικό αναμνηστικό

- δικηγόρος
- καπνιστής (7-10 τσιγάρα/ημέρα), αλκοόλ περιστασιακά, δεν αναφέρει χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, ασκείται σπάνια
- δεν αναφέρει ιστορικό κρυφορχίας, παρωτίτιδας, συστροφής τραυματισμού, επέμβασης στα γεννητικά όργανα ή πρόσφατου εμπυρέτου
- εφηβεία: κ.φ.
- σκληροειδεκτομή (8 ετών), αμυγδαλεκτομή (12 ετών)
- ψωρίαση χωρίς αγωγή

Οικογενειακό ιστορικό

- Πατέρας: ΑΥ, Στεφανιαία νόσος, υπερχοληστερολαιμία
- Μητέρα: ΣΔτ2, υποθυρεοειδισμός (v. Hashimoto), ΑΥ
- Αδερφή: ελεύθερο
- Δεν αναφέρεται ιστορικό συγγενών δυσμορφιών, ανοσμίας/υποσμίας, νοητικής υστέρησης, υπογονιμότητας, κυστικής ίνωσης

Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος (1)

- FSH= 2,1 IU/L [1,5-12,4]
- LH= 1,7 IU/L [1,7- 8,6]
- Testo= 188/210 ng/mL [249-836]
- PRL= 10 ng/mL
- TSH= 2,1 mIU/L [0,27-4,7]
- PSA= 0,31 ng/mL
- HCT= 39,2%
- Glu= 105 mg%
- TC= 210 mg%
- TG= 153 mg%
- HDL-C= 47 mg%
- LDL-C= 132 mg%
- SGOT= 21 IU/L
- SGPT= 22 IU/L

Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος (2)

- Σπερμοδιάγραμμα
 - Όγκος: 1,0 mL
 - C= $1,3 \times 10^6$ /mL
 - Προωθητική κινητικότητα: 0+13%
 - Μορφολογία: 1%
- Καλλιέργεια σπέρματος: αρνητική
- Υπερηχογράφημα/triplex οσχέου
 - Φυσιολογική ηχοδομή και μέγεθος όρχεων
 - Μικρού βαθμού κισσοκήλη AP

Αρχική διάγνωση και θεραπεία

- Υπογοναδισμός όψιμης έναρξης
- Αγωγή
 - ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη (Nebido)
 - Σκεύασμα με αντιοξειδωτικές ουσίες (Profertil)

Ερωτήματα

- Συμφωνείτε με την αρχική διάγνωση;
- Χρειαζόταν επιπλέον εξετάσεις, ποιές και γιατί;
- Έπρεπε να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης με T;

Παρούσα κλινική εικόνα (υπό αγωγή)

- Φυσιολογική libido και στυτική λειτουργία
- Βελτίωση των επιπέδων ενέργειας, της διάθεσης και της μυϊκής ισχύος
- Ευερεθιστότητα

Κλινική εξέταση (υπό αγωγή)

- ΒΣ: 82 kg, Υ: 174 cm, BMI: 27,1, άνοιγμα χεριών: 175 cm
- ΑΠ: 130/85
- όσφρηση: κφ, απουσία δυσμορφιών και γυναικομαστίας, φυσιολογική δευτερογενής τρίχωση
- πέος: κφ
- ΔΟ/ΑΟ: 18 cc (Prader), χωρίς ψηλαφητά μορφώματα
- απουσία ψηλαφητής κισσοκήλης (ορθία θέση και Valsava)
- θυρεοειδής: υπόσκληρης υφής, κλινικά ευθυρεοειδικός

Εργαστηριακός έλεγχος υπό αγωγή (1)

11 εβδομάδες μετά τη 3η ένεση Nebido

- Σπερμοδιαγράμματα (2)

- όγκος: 3,8/4,0 cc
- pH: 7,9/7,8
- αζωοσπερμία
- καλλιέργεια σπέρματος: αρνητική

Εργαστηριακός έλεγχος υπό αγωγή (2)

11 εβδομάδες μετά τη 3η ένεση Nebido

- FSH= 1,4 mIU/mL
- LH= 0,1 mIU/mL
- Testo= 425 ng/dL
- SHBG= 28 nmol/L
- PRL= 12 ng/mL
- PSA= 0,61 ng/mL
- HCT= 49,2%
- Glu= 108 mg%
- TC= 215 mg%
- TG= 165 mg%
- HDL-C= 43 mg%
- LDL-C= 139 mg%
- SGOT= 24 IU/L
- SGPT= 32 IU/L

Συμπληρωματικός έλεγχος

- Έλεγχος υποφυσιακής λειτουργίας (T4, TSH, κορτιζόλη, IGF-1)
 - ε.φ.ο.
- Fe, φερριτίνη
 - κ.φ.
- Έλεγχος για θυρεοειδική αυτοανοσία
 - Anti-TPO: 834 IU/L, anti-TG: 553 IU/L
- DXA ΟΜΣΣ
 - BMD L1-L4= 1,076 gr/cm², T-score= -1,2, Z-score=-1,9
- MRI υπόφυσης
 - χωρίς παθολογικά ευρήματα

Ερωτήματα

- Ποια είναι η πιθανή διάγνωση του ασθενούς;
- Που οφείλεται η αζωοσπερμία;
- Τι προτείνετε για την αντιμετώπιση του ασθενούς;

Τελική διάγνωση

- Ιδιοπαθής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός όψιμης έναρξης

The New England Journal of Medicine

ADULT-ONSET IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM —
A TREATABLE FORM OF MALE INFERTILITY

LISA B. NACHTIGALL, M.D., PAUL A. BOEPPLE, M.D., FRANÇOIS P. PRALONG, M.D., AND WILLIAM F. CROWLEY, JR., M.D.

(N Engl J Med 1997;336:410-5.)

Καταστολή σπερματογένεσης από εξωγενή χορήγηση ανδρογόνων

- Καταστολή FSH, LH και μείωση της ενδο-ορχικής συγκέντρωσης τεστοστερόνης
- Εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής
- Δεδομένα κυρίως από μελέτες αντισυλληπτικής χρήσης T
- Διάμεσος χρόνος επίτευξης καταστολής: 3,5 μήνες

Liu et al. Lancet 2006;367:1412-20
Moss et al. Fertil Steril 2013; 99: 1814-20
MacIndoe et al. J Investig Med 1997; 45: 441-7

Αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από διακοπή των ανδρογόνων

- Εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια αγωγής, τη χρήση πολλαπλών ουσιών (αναβολικά στεροειδή, ΑΣ), την ηλικία και εθολογικά χαρακτηριστικά
- Διάμεσος χρόνος ανάνηψης: 3-6 μήνες
- Ποσοστά ανάνηψης: 67% (6 μήνες), 90% (12 μήνες), 96% (16 μήνες), 100% (24 μήνες)
- Χρόνος ανάνηψης μετά από διακοπή ΑΣ: 3-30 μήνες

Jarow et al. Am J sports Med 1990; 18: 429-31

Turek et al. J Urol 1995; 153:1628-30

Liu et al. Lancet 2006;367:1412-20

Rahnema et al. Fertil Steril 2014; 101:1271-9

Αντιμετώπιση του ασθενούς

- Διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη
- Έναρξη αγωγής με hCG (Pregnyl): 1500 IU SC τρεις εβδομαδιαίως
- Μέτρηση T σε 1 μήνα: 532 ng/dL
- Σπερμοδιάγραμμα σε 3 μήνες:
 - Όγκος: 3,2 ml
 - Συγκέντρωση: 1,2 εκατομ/mL
 - Κινητικότητα: 5+8%
 - Μορφολογία: 2%

Το επόμενο βήμα;

- **Συνέχιση της αγωγής με hCG**
 - Αποτελεσματικότητα μονοθεραπείας
 - Μετεφηβικής έναρξης: ~100%
 - Προεφηβικής έναρξης: 41-90%
 - Αρνητικός προγνωστικός δείκτης: μέγεθος όρχεων < 4mL
- **Προσθήκη σκευάσματος με δράση FSH**
 - Συστήνεται επί αποτυχίας επίτευξης κύησης ή συγκέντρωσης > 5 εκατομ./mL, 6 μήνες μετά την αγωγή με hCG
 - HMG ή rhFSH
 - Δόση: 75-400 IU τρεις εβδομαδιαίως

Προγνωστικοί δείκτες

- Ηλικία έναρξης του υπογοναδισμού
- Βαρύτητα του υπογοναδισμού
 - Μέγεθος όρχεων
 - Επίπεδα FSH, ανασταλτίνης-B, τεστοστερόνης
- Κρυφορχία
- Προηγούμενη θεραπεία με T ή γοναδοτροπίνες

Αποτελεσματικότητα συνδυασμένης αγωγής (hCG+FSH) στον ΥΥ

- Επαγωγή σπερματογένεσης: 44-100%
- Επίτευξη κύησης: 40-75%
- Διάρκεια αγωγής: 6-144 μήνες
- Μέσος χρόνος απάντησης
 - Σπερματογένεση: 7,1 μήνες (6,3-10,1)
 - Κύηση: 28,2 μήνες (21,6-38,5)
- Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων: 3-8 εκατομ./mL

Liu PY et al. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:801-8., Liu PY et al. Hum Reprod 2002;17:625-33, Dwyer AA et al. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;29: 91-103 McBride & Coward. Asian Journal of Andrology 2016;18:373-80

Συνέχιση της αγωγής με hCG

- εκτίμηση 6 μήνες μετά την έναρξη
 - ασυμπτωματικός
 - T= 520 ng/dL
 - Σπερμοδιάγραμμα:
 - Όγκος: 4,1ml
 - Συγκέντρωση: 14,5 εκατομ/mL
 - Κινητικότητα: 28+20%
 - Μορφολογία: 6%
- Επίτευξη κύησης ~ 11 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής

- Υπάρχουν άλλοι τρόποι για την αποκατάσταση της σπερματογένεσης και της στεροειδογένεσης σε άνδρες με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό;

Εναλλακτικές Θεραπευτικές επιλογές

- Αναποτελεσματικές σε υποφυσιακή βλάβη
- **GnRH αντλία**
- **Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM's) (μονοθεραπεία ή με hCG)**
 - κιτρική κλομιφαίνη
 - ενκλομιφαίνη
- **Αναστολείς αρωματάσης (μονοθεραπεία ή με hCG)**
 - $T (ng/dL)/E2 (pg/mL) < 10$
 - αναστροζόλη
 - λετροζόλη

Συμπεράσματα

- Η χορήγηση τεστοστερόνης (ακόμα και ως θεραπεία υποκατάστασης) καταστέλλει τη σπερματογένεση
- Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (ΥΥ) αποτελεί τη μοναδική αιτία ανδρικής υπογονιμότητας με αιτιολογική φαρμακευτική αντιμετώπιση
- Η αυτόματη αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από τη διακοπή χορήγησης ανδρογόνων εξαρτάται από τη συνολική δόση, τη διάρκεια της αγωγής, την ηλικία και την εθνική καταγωγή του άνδρα
- Η φαρμακευτική επαγωγή της σπερματογένεσης μετά από καταστολή με ανδρογόνα αλλά και σε όλες τις μορφές ΥΥ επιτυγχάνεται κυρίως με τη χορήγηση γοναδοτροπινών (hCG με ή χωρίς FSH).
- Σε λειτουργικό ΥΥ (απουσία ανατομικής υποφυσιακής βλάβης) μπορεί να χρησιμοποιηθούν SERM's και αναστολείς αρωματάσης