

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑ

ΕΛΠΙΔΑ ΒΛΑΧΟΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ - ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

ΤΜΗΜΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ-ΑΥΞΗΣΗΣ ΚΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

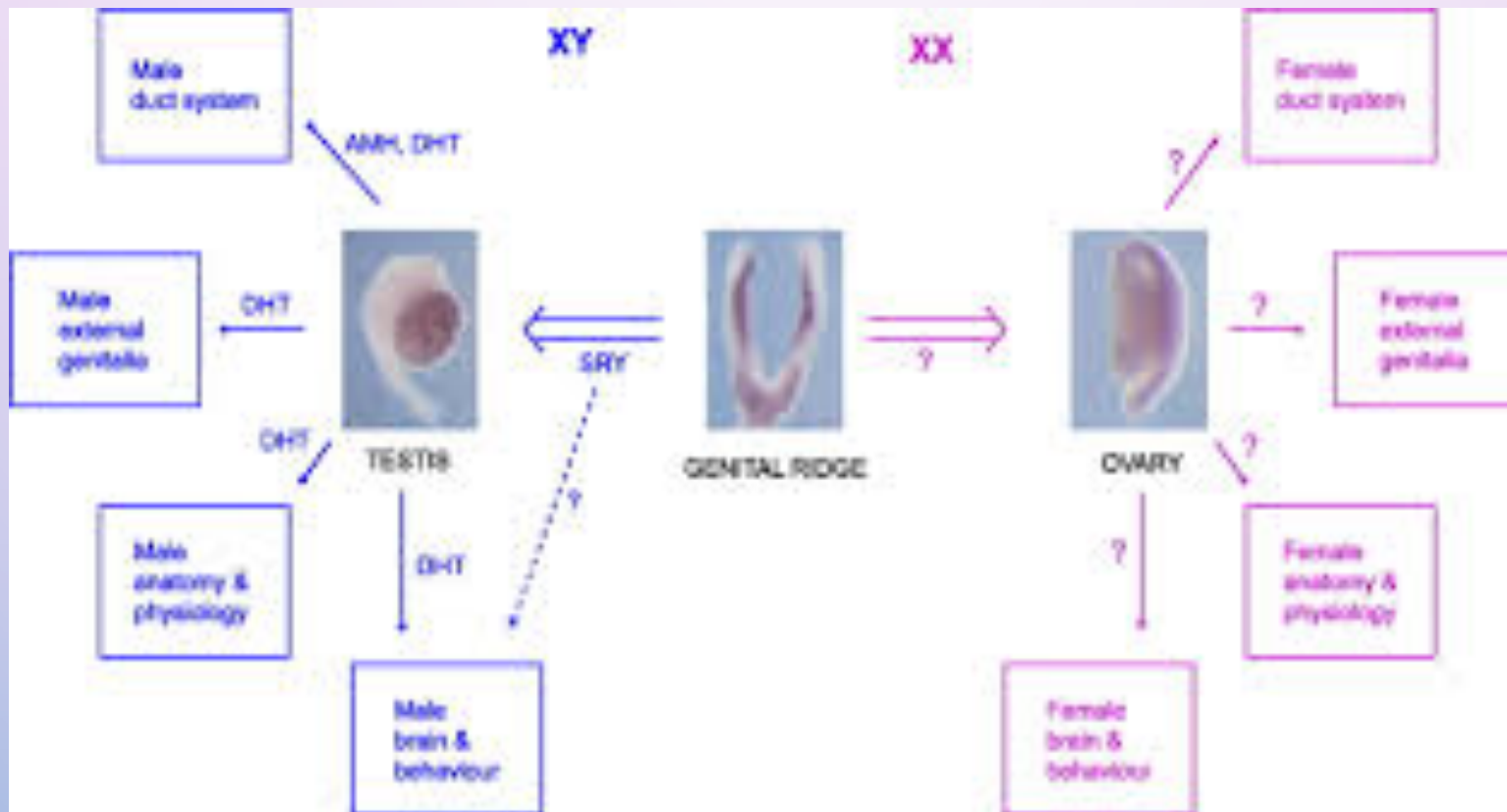
ΝΟΣ. ΠΑΙΔΩΝ Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΛΟΥ
- ΧΥ, DSD
- ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ
- ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ
- ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΛΟΥ



ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ

- Γενετικό φύλο: καθορίζεται κατά τη γονιμοποίηση από τον συνδυασμό των XX ή XY φυλετικών χρωμοσωμάτων.
- Γοναδικό φύλο: Καθορίζεται από την αντίστοιχη γονάδα.
- Φαινοτυπικό φύλο: Συνιστάται από τη διαφοροποίηση της γονάδας και την παραγωγή ορμονών.

Υπάρχουν φορές όπου το γενετικό φύλο δε συμφωνεί με το γοναδικό και το φαινοτυπικό φύλο.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΓΟΝΑΔΑΣ

Η ανεξάρτητα φύλου ανάπτυξη της γονάδας ξεκινά την 5^η εμβρυϊκή εβδομάδα με την ανάπτυξη της γοναδικής ακρολοφίας και συνεχίζεται μέχρι την 6^η εβδομάδα με την ανάπτυξη της αμφιδύναμης γονάδας. Στη συνέχεια θα διαφοροποιηθεί ανάλογα με την παρουσία του φυλετικού χρωμοσώματος

- | | | |
|------------------------------|---|---------------------------|
| ○ Γοναδική ακρολοφία | ➔ | Όρχεις/Ωοθήκες |
| ○ Αρχέγονα γεννητικά κύτταρα | ➔ | Σπερματοκύτταρα/Ωοκύτταρα |
| ○ Εσωτερικοί πόροι | ➔ | Πόροι Wolf/Πόροι Müller |
| ○ Έξω γεννητικά όργανα | ➔ | Αρρενοποίηση/Θηλεοποίηση |

ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΔΙΑΔΡΑΜΑΤΙΖΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

APPEN

SRY

SOX9

DHH

MIS

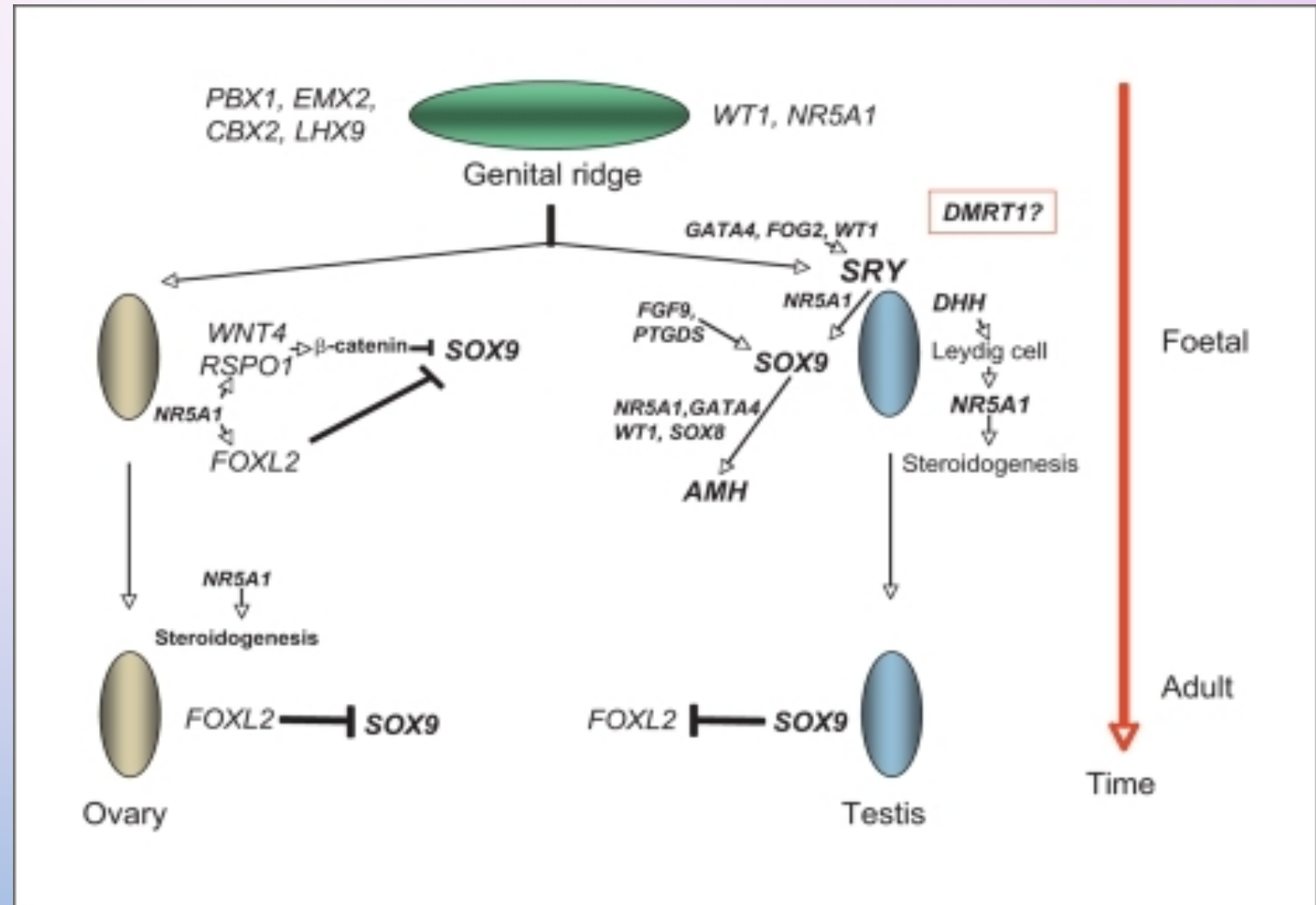
ΘΗΛΥ

WNT4

DAX1

RSP01

FOXL2



ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

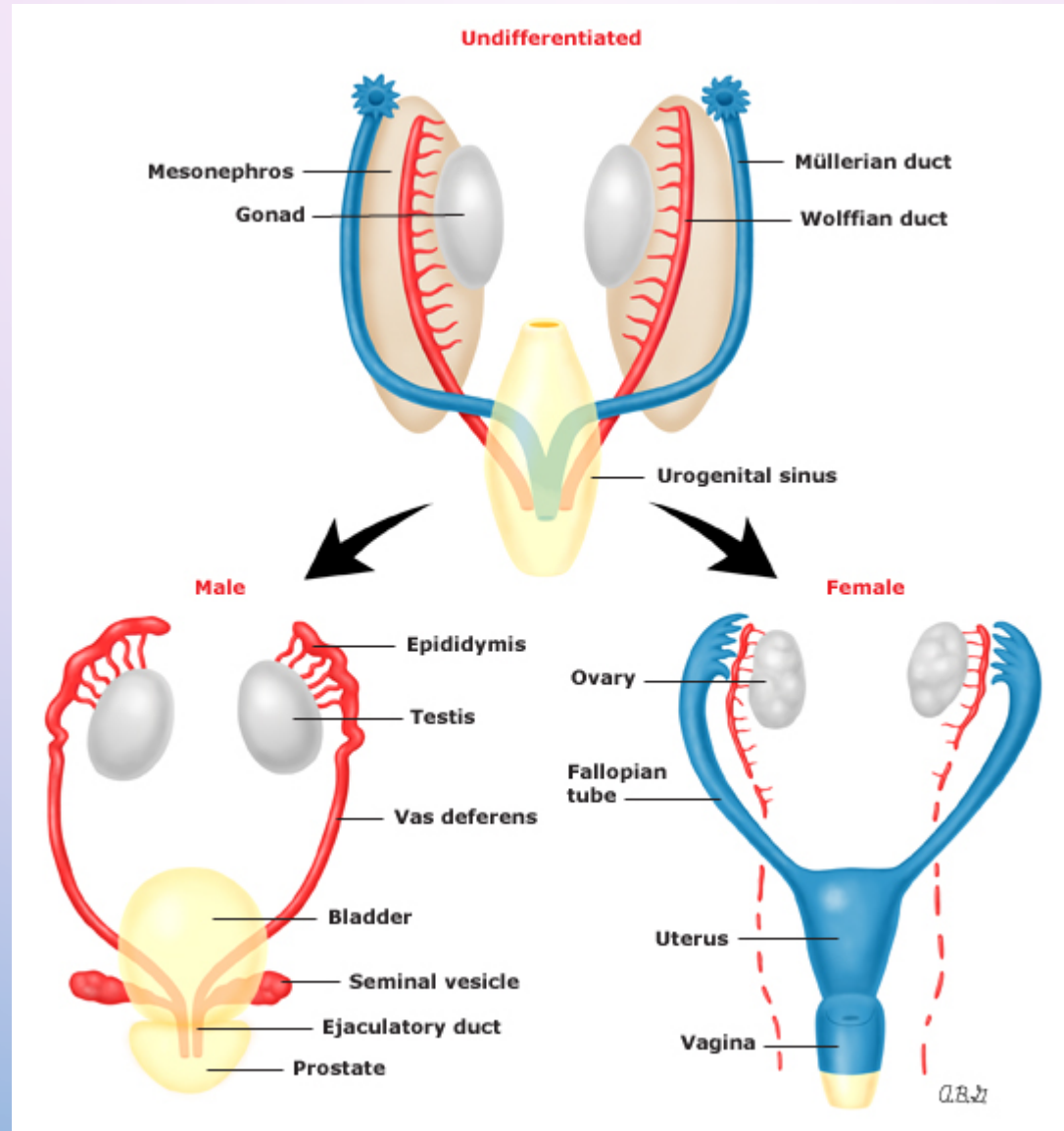
- **SRY** (Sex determining region of the Y chromosome) γονίδιο κωδικοποιεί την SRY πρωτεΐνη η οποία είναι ο κύριος ρυθμιστής που καθορίζει το άρρεν φύλο
- **SOX9** σύντομα μετά την έκφραση του SRY, το SOX9 γονίδιο το οποίο χρειάζεται για τη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli και για τη σύνθεση του κολλαγόνου εκφράζεται στους όρχεις.

Απουσία ενός αντιγράφου του **SOX9** οδηγεί σε καμπτομελική δυσπλασία και αναστροφή του φύλου σε 46, XY, ενώ ο διπλασιασμός είναι η μόνη γνωστή αυτοσωματική αιτία αναστροφής του φύλου σε 46, XX

- **SF-1/NR5A1** κωδικοποιεί ένα σημαντικό μεταγραφικό παράγοντα που παίζει ρόλο στην στεροειδογένεση, τη γονιμότητα και τη διαφοροποίηση του άρρενος. Μεταλλάξεις οδηγούν σε απουσία γονάδων, υποσπαδία, κρυφορχία, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, μικρό πέος και αναστροφή του φύλου

- **DHH** (desert hedgehog gene) διεγείρει τη διαφοροποίηση των όρχεων μέσω υπερέκφρασης του SF1 . Μεταλλάξεις οδηγούν σε γοναδική δυσγενεσία και αναστροφή του φύλου σε 46, XY
- **DAX-1/NROB1** κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα ειδικό για τη γονάδα που υπερεκφράζεται στην ωοθήκη. Μεταλλάξεις οδηγούν σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό χωρίς DSD σε 46,XY, ενώ ο διπλασιασμός καταστέλλει το SRY γονίδιο και οδηγεί σε φαινότυπο θήλεος σε 46, XY
- **MT-1** μεταγραφικός παράγων που συμβάλλει στην ανάπτυξη των νεφρών και των γονάδων
 - **Σ. WAGR** (Wilms, Aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation)
 - **Σ. Denys- Drash** (προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, 46,XY με υποαρρενοποίηση και όγκο Wilms) Συνήθως έχουν μη φυσιολογικά γεννητικά όργανα άρρενος ή έξω γεν. όργανα θήλεος. Το νεφρωσικό σύνδρομο εκδηλώνεται τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής και οδηγεί γρήγορα σε νεφρική ανεπάρκεια
 - **Σ. Frasier** (46, XY DSD, γοναδική δυσγενεσία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) έξω γεννητικά όργανα θήλεος, αλλά δεν αναπτύσσουν δευτερογενή χαρακτηριστικά. Νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή το οποίο εξελίσσεται σε ΧΝΑ, την 3^η με 4^η δεκαετία της ζωής

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΗΣ ΓΟΝΑΔΑΣ

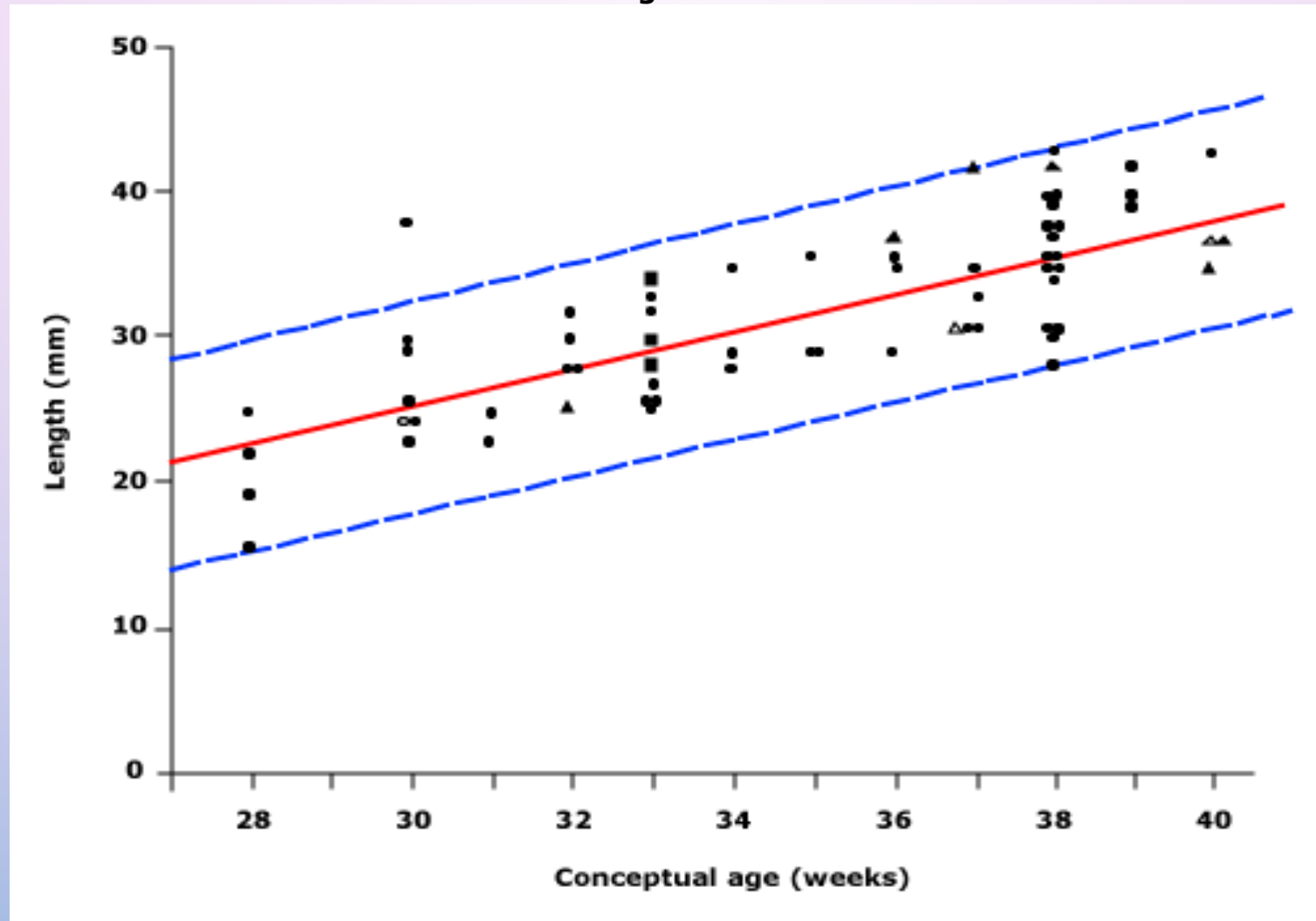


ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ-ΠΕΟΣ



- Μήκος πέους Το μήκος μετριέται στη ραχιαία επιφάνεια του πέους από την ηβική σύμφυση και μέχρι το άκρο του πέους χωρίς να μετράται το επιπλέον δέρμα της πόσθης. Το πέος πρέπει να έχει τεντωθεί. Ο χάρακας πιέζεται έτσι ώστε να συμπιεσθεί πλήρως το υπερηβικό λίπος. Η διάμετρος μετριέται στο μέσον.
- Στα τελειόμηνα νεογέννητα το μέσο μήκος είναι 3,5 εκ. Ενώ μήκος $< 2,5$ εκ θεωρείται μικρό πέος. Η διάμετρος μετρημένη στο μέγιστο είναι $\geq 0,9$ εκ.
- Μικρό πέος οφείλεται σε χαμηλό T/DHT κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή ανεπάρκεια γοναδοτροπινών
- Μικρό πέος με υποσπαδία δεν οφείλεται σε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή γοναδοτροπινών

Phallic length in newborns



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ-ΓΟΝΑΔΕΣ

- Το όσχεο, τα μεγάλα χείλη και οι βουβωνικές περιοχές πρέπει να ψήλαφώνται προσεκτικά γαι την ανίχνευση γονάδων
- Σε άρρενα νεογνά μη ανίχνευση γονάδων στο όσχεο μπορεί να σημαίνει κρυφορχία, ανορχία ή να συμβαίνει σε συνδυασμό με εμμένοντες πόρους του Muller
- Ψηλαφητές γονάδες κάτω από τον βουβωνικό σύνδεσμο είναι συνήθως όρχεις. Ασυμμετρία των γονάδων σημαίνει συνήθως δυσγενεσία ή ύπαρξη ωθηκόρχεων

ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ, ΟΡΧΕΙΣ ΣΤΟ ΕΞΩ
ΒΟΥΒΩΝΙΚΟ ΣΤΟΜΙΟ





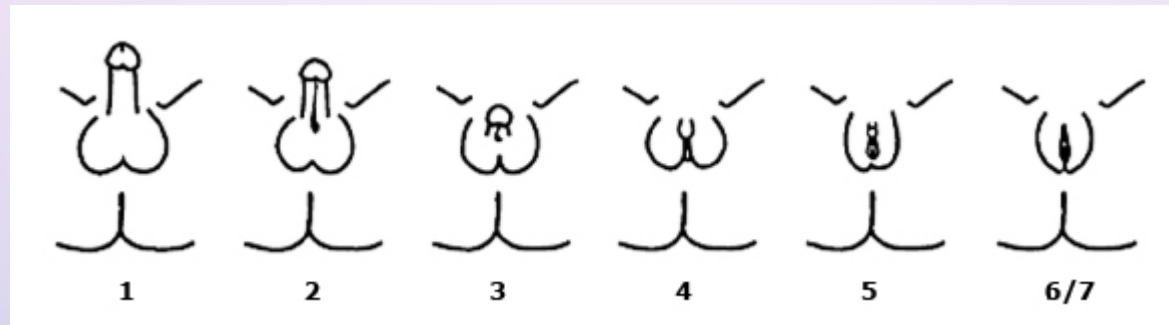


ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΥΡΗΘΡΑ



- Ενα στόμιο στη βάση του πέους μπορεί να είναι υποσπαδίας ή αρρενοποιημένος ουρογεννητικός κόλπος (εσωτερική σύνδεση μεταξύ κόλπου και ουρήθρας)

ΒΑΘΜΟΣ ΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗΣ



Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: Historical, clinical, and molecular perspectives. Endocrine Reviews 1995; 16:271. Copyright © 1995 The Endocrine Society.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- 17-ΟΗ-ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ
- ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ
- SRY
- DHEA, D4, D5 ΠΡΕΓΝΕΝΟΛΟΝΗ, DOC, T, FSH, LH
- ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΟΙΛΙΑΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ

ΝΕΑ ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΦΥΛΟΥ

Παλαιά ορολογία	Νέα ορολογία
Ερμαφροδιτισμός (Intersex)	Διαταραχή της διαφοροποίησης φύλου (Disorders of sex development)
Άρρην ψευδερμαφροδιτισμός Ατελής αρρενοποίηση XY άρρενος	Διαταραχή διαφοροποίησης φύλου σε 46,XY άτομο
Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός Αρρενοποίηση του XX θήλεος	Διαταραχή διαφοροποίησης φύλου σε 46,XX άτομο
Αληθής ερμαφροδιτισμός XX άρρην ή XX αναστροφή φύλου XY αναστροφή φύλου	Διαταραχή διαφοροποίησης φύλου σε άτομο με ωοθηκόρχι 46,XX ορχική διαταραχή διαφοροποίησης φύλου 46,XY πλήρης γοναδική δυσγενεσία

46,XY DSD

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΕ
46,XY ΑΤΟΜΟ

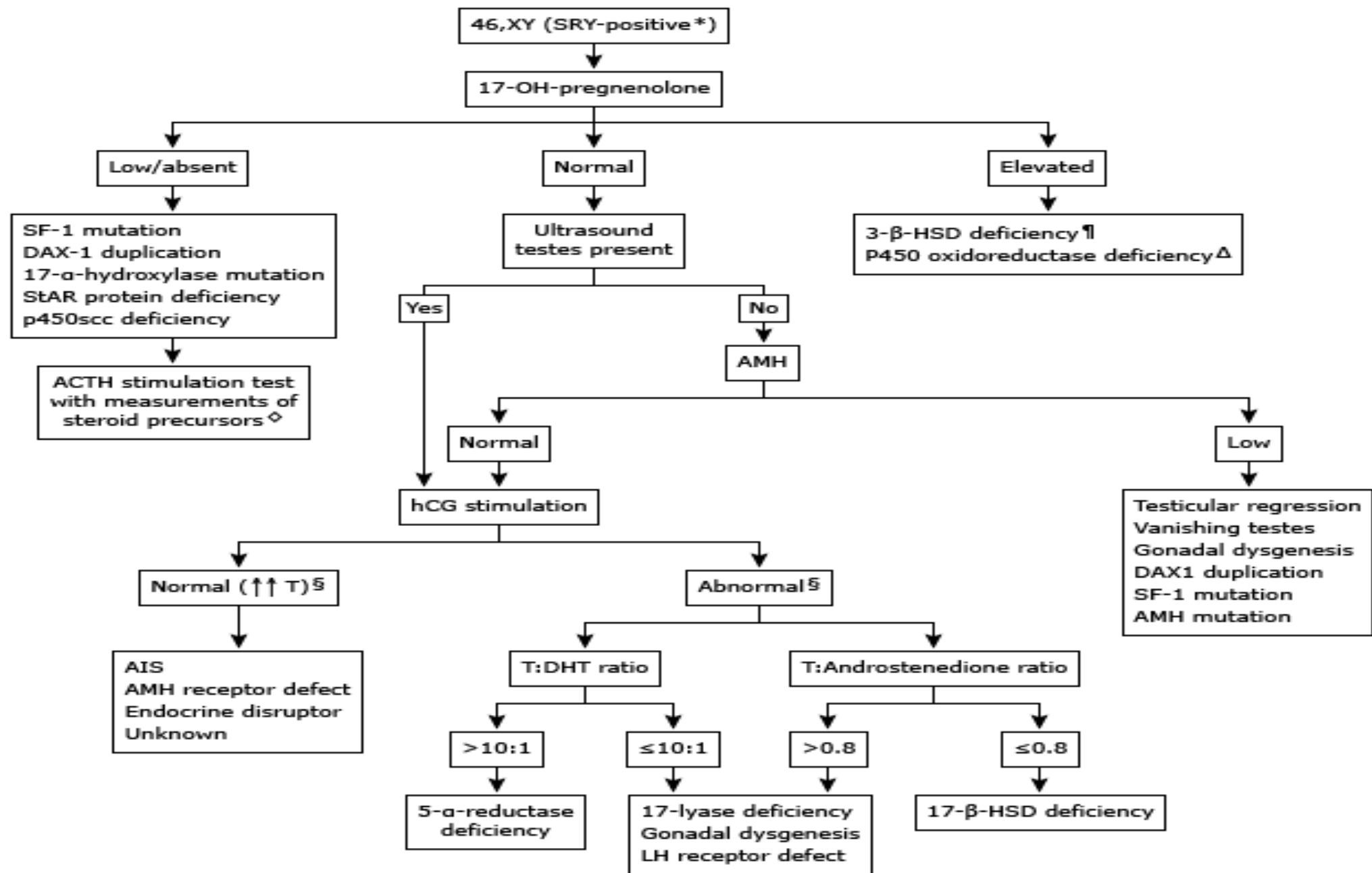


ΤΥΠΟΙ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΥΠΟΑΡΡΕΝΟΠΟΙΗΣΗ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	P450 oxidoreductase deficiency	3- <i>b</i> -HSD	17- α -hydroxylase deficiency	Λιποειδής υπερπλσία
ΓΟΝΙΔΙΟ	Co-factor for enzymes CYP17A1, CYP21A2 and CYP19A1 (aromatase)	HSD3B2 (3-Beta-HSD)	CYP17 (P450c17)	StAR (steroid acute regulatory protein)
Έξω γεν. όργανα	Αμφίβολα	Αμφίβολα	Αμφίβολα	Θήλεος
Επινεφριδιακή κρίση	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι
Επίπτωση	Σπάνια	Σπάνια	Σπάνια	Πολύ σπάνια
Αυξημένα στεροειδή	Urinary metabolites of 17-OHP, progesterone, and pregnenolone	DHEA, 17 Δ 5Preg	DOC; corticosterone	Κανένα

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

- Τα επίπεδα της AMH είναι δείκτες της μάζας των κυττάρων Sertoli. Φυσιολογικά επίπεδα δηλώνουν παρουσία όρχεων ακόμα και εαν δεν είναι ορατοί με το υπερηχογράφημα
- Εάν η παραγωγή AMH είναι χαμηλή νωρίς στην εγκυμοσύνη τότε δεν υποστρέφουν οι πόροι του Muller εάν η μειωμένη παραγωγή συμβεί αργότερα παρουσιάζεται ανορχία (vanishing testis syndrome).



ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

- Όταν τεθεί η διάγνωση της 17-α υδροξυλάσης ή της 3β-HSD πρέπει να γίνεται διέγερση με ACTH για να ελεγχθεί αν υπάρχει έλλειψη ενζύμου στα επινεφρίδια
- ΜΕΤΡΗΣΗ ACTH, CORTISOL, PROGESTERONE, PREGNENOLONE, 17-ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE, 17-ALPHA-HYDROXYPREGNENOLONE, DHEA, ΚΑΙ ANDROSTENEDIONE.
- ●ΧΟΡΗΓΗΣΗ ACTH (250 MICROGRAMS ΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ ACTH
- ●60 ΛΕΠΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ACTH, ΜΕΤΡΗΣΗ CORTISOL, PROGESTERONE, PREGNENOLONE, 17-ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE, 17-ALPHA-HYDROXYPREGNENOLONE, DHEA, ANDROSTENEDIONE.

ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

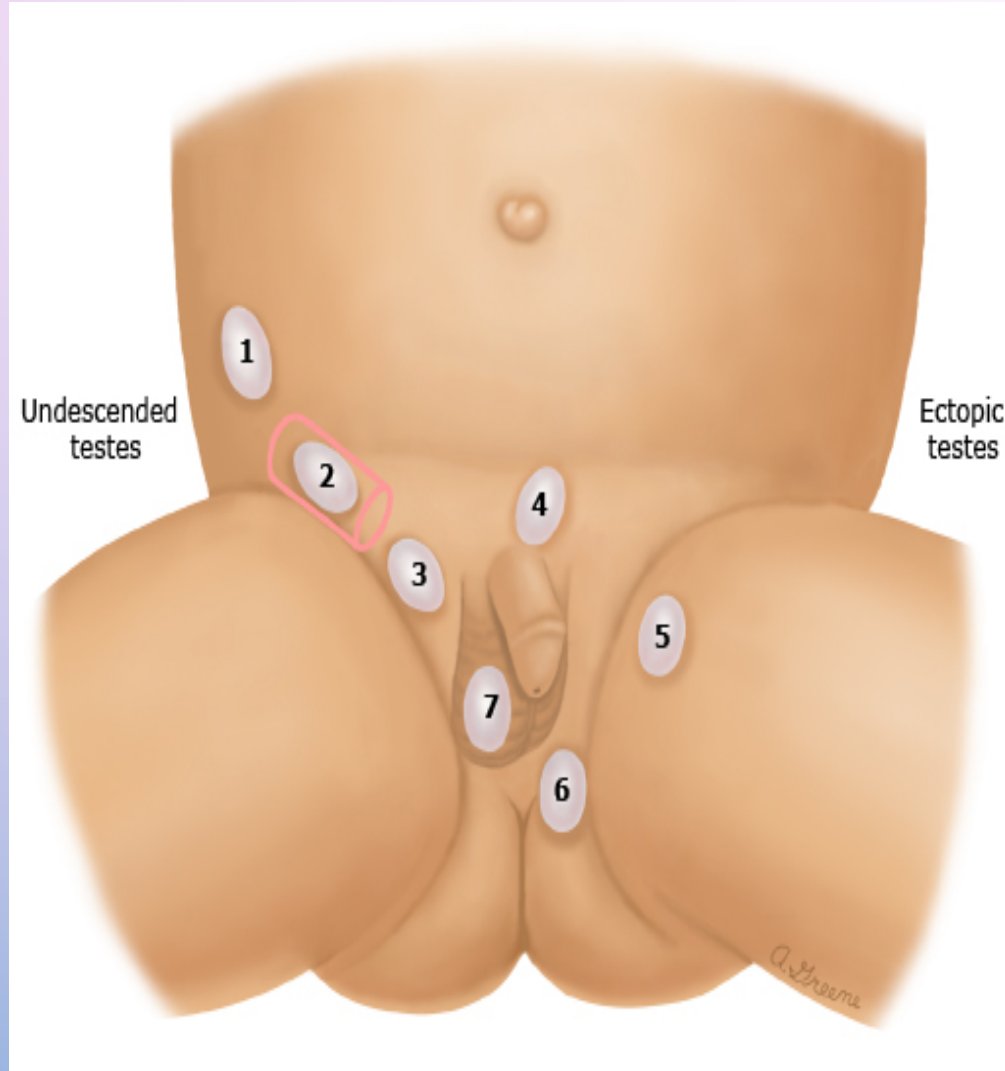


ΟΡΙΣΜΟΣ

- Ως **κρυψορχία** ορίζεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία ο ένας ή και οι δύο όρχεις δεν έχουν κατεβεί στη φυσιολογική τους θέση, το όσχεο, από την ενδοκοιλιακή θέση όπου βρίσκονται μέχρι τον 7ο μήνα της εγκυμοσύνης
- Είναι η συχνότερη διαμαρτία της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων στα αγόρια
- Η συχνότητά της στον τοκετό είναι περίπου 4%
- Η συχνότητα μειώνεται στο 1-1,5% στον 3ο μήνα της ζωής
- Στο 85% των περιπτώσεων είναι ετερόπλευρη και στο 15% αμφοτερόπλευρη

- **Ο ανελκόμενος όρχις(ascending testes)**: κατά κανόνα δεν βρίσκεται στο όσχεο με την γέννηση, όμως κατέρχεται στο διάστημα των τριών πρώτων μηνών της ζωής. Στην συνέχεια ανέρχεται εκτός του οσχέου συνήθως σε υψηλή οσχεϊκή θέση ή και εντός του βουβωνικού πόρου, ποτέ όμως ενδοκοιλιακά.
- Φαίνεται να οφείλεται στο ότι δεν επιμηκύνεται ο σπερματικός τόνος ανάλογα με την αύξηση του σώματος και αυτό πιθανόν είναι αποτέλεσμα της εξεσημασμένης σύσπασης του κρεμαστήρα μυ, της παραμονής της ελυτροπεριτοναϊκής πτυχής ή ορμονικών παραγόντων

ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΜΗ ΚΑΤΕΛΘΕΝΤΟΣ ΟΡΧΕΩΣ ΚΑΙ ΟΡΧΕΩΣ ΣΕ ΕΚΤΟΠΗ ΘΕΣΗ



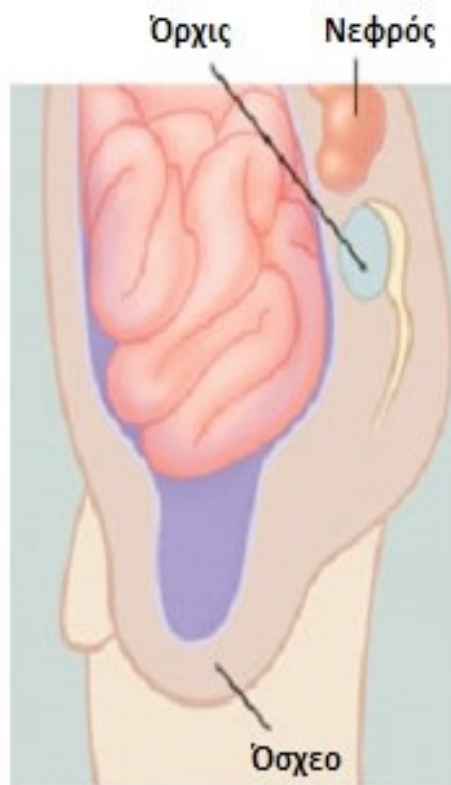
- Οι μη κατελθόντες όρχεις μπορεί να βρίσκονται:

- 1) στην κοιλιά
- 2) στο βουβωνικό πόρο
- 3) στην υπεροσχεϊκή περιοχή

- Οι έκτοποι όρχεις μπορεί να βρίσκονται

- 4) Στην υπερηβική περιοχή,
- 5) Στην περιοχή του μηρού,
- 6) Στο περίνεο
- 7) Στο ετερόπλευρο ημιόσχεο.

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΟΝΑΔΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΘΟΔΟΣ ΟΡΧΕΩΝ



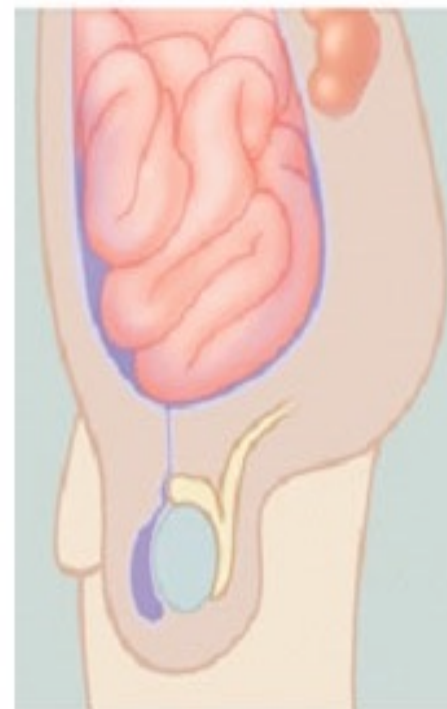
Σχηματισμός του όρχι

Μεταξύ της 4^{ης} και 7^{ης}
εβδομάδας της κύησης



Ενδοκοιλιακή φάση

Μεταξύ της 8^{ης} και 15^{ης}
εβδομάδας της κύησης



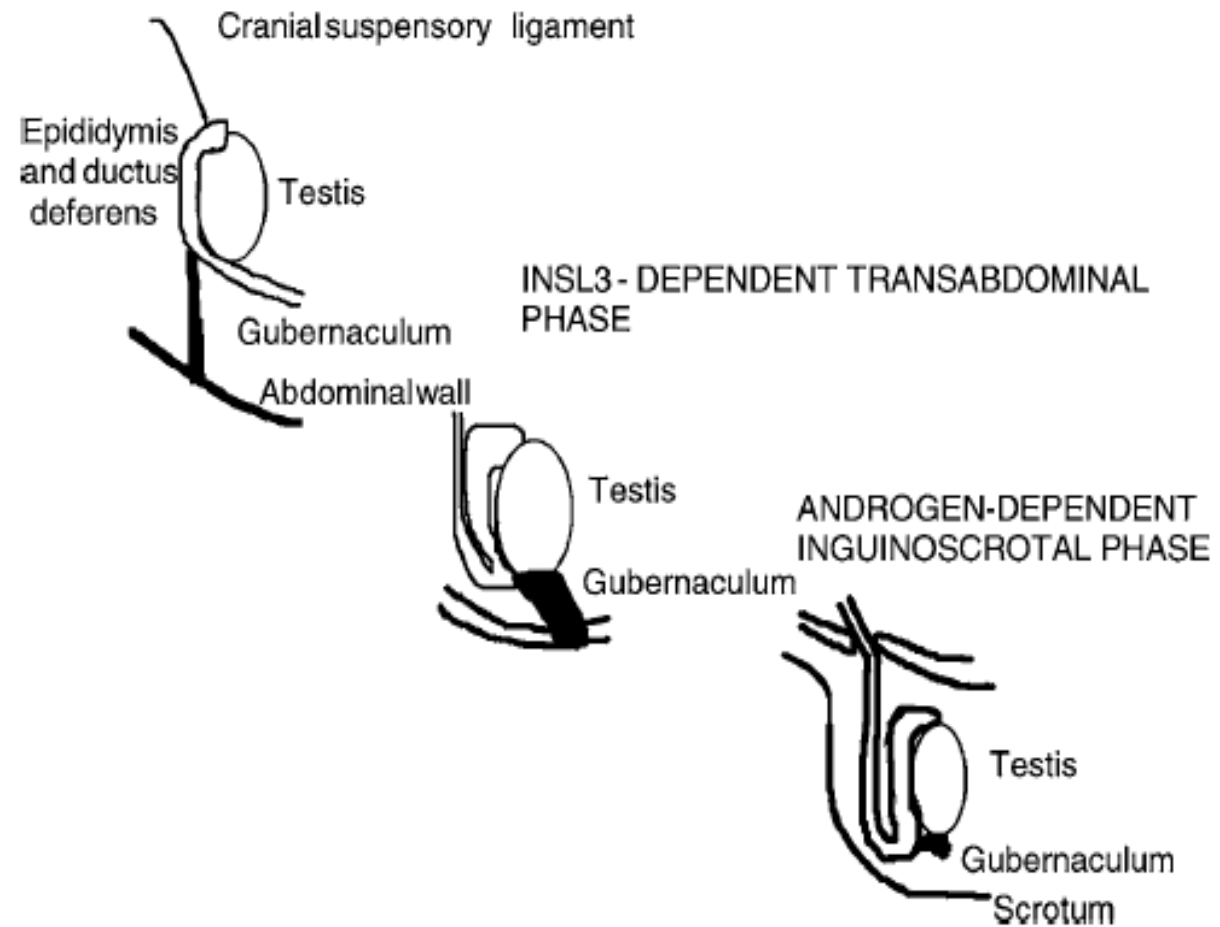
Βουβωνο-οσχεϊκή φάση

Μεταξύ της 26^{ης} και 40^{ης}
εβδομάδας της κύησης

ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη φυσιολογική κάθοδο των όρχεων δεν είναι πλήρως κατανοητοί.
- Η κάθοδος των όρχεων φαίνεται ότι ολοκληρώνεται σε δυο φάσεις.
- Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η πρώτη φάση καθόδου, διασχίζοντας την κοιλιακή χώρα εξαρτάται από την επίδραση της ορμόνης των κυττάρων του Leydig, INSL3.
- Η δεύτερη φάση καθόδου μεταξύ βουβωνικού πόρου και οσχέου, που ξεκινά την 28^η εβδομάδα κύησης, εξαρτάται από την επίδραση των αδρογόνων, παρόλα αυτά, η αιτία παραμένει αδιευκρίνιστη και θεωρείται πολυπαραγοντική, δηλαδή αλληλεπίδραση μεταξύ μηχανικών παραγόντων, ορμονών και νευρομεταβιβαστικών παραγόντων, όπως οι μεταβολές στην ενδοκοιλιακή πίεση, τα ανδρογόνα, οι γοναδοτροφίνες, η αντιμυλλέριος ορμόνη(AMH)

Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism Helena E Virtanen et. Al.
DOI:10.1111/j.1651-2227.2007.00244.x



ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

● Η κρυψορχία συνήθως είναι μια μεμονωμένη οντότητα, όμως συχνά συνυπάρχει και με άλλες διαταραχές όπως ενδοκρινολογικές, μεταβολικές και γενετικά σύνδρομα, ιδιαίτερα όταν είναι αμφοτερόπλευρη. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- ✓ Διαταραχές του κοιλιακού τοιχώματος πχ σύνδρομο prune belly
- ✓ Διαταραχές του νευρικού σωλήνα πχ μηνιγγομυελοκήλη και εγκεφαλική παράλυση
- ✓ Διαταραχές της διαφοροποίησης του φύλου όπως η μικτή γοναδική δυσγενεσία
- ✓ Γενετικές διαταραχές σχετιζόμενες με υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό όπως τα σύνδρομα Noonan , Laurence-Moon
- ✓ Γενετικές διαταραχές που προκαλούν μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης όπως τα σύνδρομα Kallmann, Klinefelter, Prader-Willi ή μειωμένη δράση αυτής όπως το σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα
- ✓ Γενετικές διαταραχές μη σχετιζόμενες με γοναδοτροφίνες και τεστοστερόνη όπως τρισωμία 18, τρισωμία 13, 22q11.2 deletion syndrome, 1p36 deletion syndrome, σ. Beckwith-Wiedemann, σ. Smith-Lemli-Opitz, σ. Cornelia de Lange)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΙΑ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

- Η ενδομήτριος καθυστέρηση της ανάπτυξης και η προωρότητα (σε ποσοστό 30%). Η κρυψορχία σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται στην ανεπάρκεια του πλακούντα και ελαττωμένη έκκριση της χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG) ή σε χαμηλά επίπεδα των μητρικών οιστρογόνων.
- Η κατανάλωση από την έγκυο μητέρα ≥ 5 ποτών αλκοόλ την εβδομάδα , ή την κατανάλωση ≥ 10 τσιγάρων την ημέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι φθαλικοί εστέρες έχουν αντι- ανδρογονική δράση στον αρουραίο κατά την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο. Οι μελέτες αυτές είναι ανησυχητικές για τον άνθρωπο επειδή έχει βρεθεί ότι στις αναπτυγμένες χώρες ορισμένα νεογνά εκτίθενται σε σημαντικές ποσότητες φθαλικών εστέρων δια μέσου του μητρικού γάλακτος λόγω της μόλυνσης του περιβάλλοντος
- Τα περιβαλλοντικά οιστρογόνα (environmental estrogens), στα οποία περιλαμβάνονται και διάφορα εντομοκτόνα, που επίσης έχουν αντι- ανδρογονικές ιδιότητες που μπορούν να επηρεάσουν την έγκυο μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό .

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΓΙΑ ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

- Πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες στα ανεπτυγμένα κράτη δείχνουν ότι έχει αυξηθεί η συχνότητα της κρυψορχίας τα τελευταία 50 χρόνια μαζί με την συχνότητα του υποσπαδία, του χαμηλού αριθμού σπερματοζωαρίων στους ενήλικες και του καρκίνου του όρχεος.
- Οι 4 οντότητες αυτές φαίνεται να συσχετίζονται μεταξύ τους και έχει προταθεί ότι συμπεριλαμβάνονται σε ένα ενιαίο σύνδρομο το **«σύνδρομο της δυσγενεσίας των όρχεων» (testicular dysgenesis syndrome)**. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να έχει σαν αίτιο την παθολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού όρχι με αποτέλεσμα την διαταραγμένη έκκριση ορμονών από τον όρχι και την δυσλειτουργία των κυττάρων του.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- **ΣΥΣΤΡΟΦΗ:** Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι δέκα φορές μεγαλύτερος σε σχέση με παιδιά χωρίς κρυφορχία, αλλά η πραγματική συχνότητα δεν είναι επακριβώς καθορισμένη
- **ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ:** Οι όρχεις που βρίσκονται στο βουβωνικό πόρο παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα τραυματισμού από το οστό της ηβικής σύμφυσης
- **ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ:** Οι άνδρες με ιστορικό κρυφορχίας παρουσιάζουν πιθανότητα περίπου 5.4 ανά 100,000 για ανάπτυξη κακοήθειας, το ποσοστό επίσης δεν είναι ξεκαθαρισμένο. Ο κίνδυνος σίγουρα είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη κρυφορχία, καθώς και σε όρχεις που βρίσκονταν ενδοκοιλιακά
- **ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ:** Οι άνδρες παρουσιάζουν χαμηλότερο αριθμό σπερματοζωαρίων και χειρότερη ποιότητα σπέρματος. Αυτό φαίνεται ότι σχετίζεται με ορμονικούς, γενετικούς και άλλους παράγοντες, όπως η αυξημένη θερμοκρασία που βρίσκονταν οι όρχεις, ακόμα και η χειρουργική παρέμβαση η ίδια. Για τους άνωθεν λόγους η ορχεοπηξία πρέπει να γίνεται στην ηλικία του ενός έτους
- **ΜΙΚΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ :** Είναι σπάνια κατάσταση, η οποία προδιαθέτει για κακοήθεια στους όρχεις. Η συχνότητά της ποικίλει μεταξύ 2,4-5,6% και αυξάνεται με την ηλικία. Η κρυφορχία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα αυτής.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η θεραπεία είναι η χειρουργική αποκατάσταση. Περιλαμβάνει τη μεταφορά των όρχεων εντός οσχέου-ορχεοπηξία.
- Ο χρόνος της επέμβασης συνιστάται να γίνεται το συντομότερο δυνατό μετά τον 6^ο μήνα ζωής.
- Η χειρουργική διόρθωση πριν το 2^ο χρόνο ζωής συνδέεται με καλύτερη λειτουργικότητα των όρχεων και χαμηλότερη πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής
- Στο παρελθόν έχει δοκιμαστεί η θεραπεία με GnRH ανάλογα και hCG. Η χρησιμότητα τους πλέον αμφισβητείται. Το 2014 η American Urological Association με οδηγίες αντιτίθεται στη χορήγηση ορμονών για τη θεραπεία της κρυφορχίας

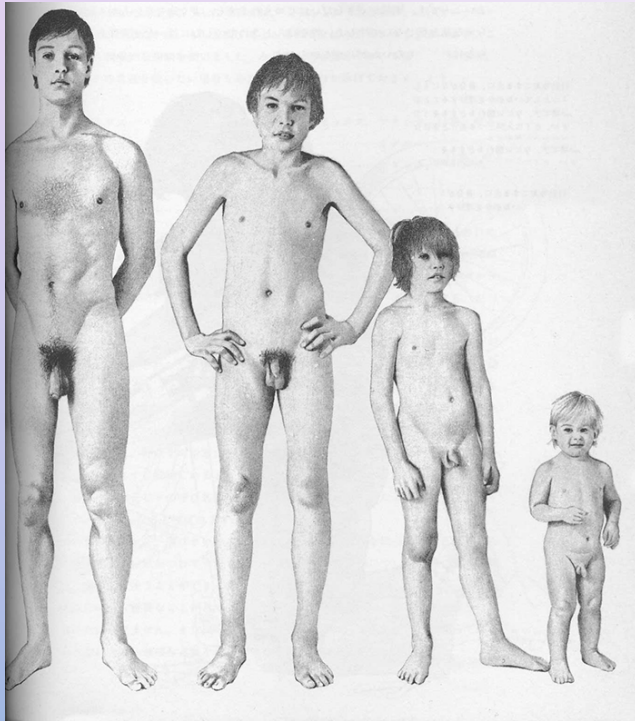
Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline.

AUKolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JSJ Urol. 2014;192(2):337

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Οι ασθενείς με ιστορικό κρυφορχίας θα πρέπει να εξετάζονται ετήσιως, διότι παρά τη χειρουργική διόρθωση παραμένει κίνδυνος για κακοήθη εξαλλαγή
- Επιπλέον, η μικρολιθίαση των όρχεων θα πρέπει να αναζητιέται διότι αποτελεί επιπλοκή της κρυφορχίας και προδιαθέτει επίσης σε κακοήθεια
- Τέλος, θα πρέπει να γίνεται εκπαίδευση του ασθενούς για αυτοεξέταση και έγκαιρη αναγνώριση παθολογικών ευρημάτων

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΦΗΒΕΙΑΣ



ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΦΗΒΕΙΑΣ

Απουσία αύξησης του όγκου των όρχεων σε ηλικία μεγαλύτερη των 14 χρόνων

Αιτιολογία

- 63 % Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της εφηβείας
- 19 % καθυστερημένη αλλά αυτόματη έναρξη της εφηβείας
μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη θερμίδων, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή ετεροζυγωτία σε σχέση με τα γονίδια που προκαλούν ανεπάρκεια του GnRH
- 12% υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός
- 13% υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός
- 3% άγνωστο αίτιο

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

- Ο υπογοναδισμός στους άνδρες αφορά μία ή και τις δύο λειτουργίες των όρχεων
 - Παραγωγή τεστοστερόνης
 - Παραγωγή σπέρματος
- Ο υπογοναδισμός μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή των όρχεων **πρωτοπαθής** ή σε δυσλειτουργία του υποθαλάμου, υπόφυσης **δευτεροπαθής**
- Η διαφορική διάγνωση βασίζεται στη μέτρηση των **FSH** και **LH**
 - Χαμηλή τεστοστερόνη και υψηλές γοναδοτροπίνες **πρωτοπαθής**
 - Χαμηλή τεστοστερόνη και φυσιολογικές ή χαμηλές γοναδοτροπίνες **δευτεροπαθής**

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

- Ο δευτροπαθής υπογοναδισμός έχει χαμηλή τεστοστερόνη και χαμηλή παραγωγή σπέρματος. Η μειωμένη LH οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης, μειωμένη τεστοστερόνη μέσα στον όρχι και άρα μειωμένη παραγωγή σπέρματος
- Ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός έχει μικρότερη έως καθόλου παραγωγή σπέρματος ενώ η παραγωγή της τεστοστερόνης μπορεί να διατηρείται επειδή η βλάβη των σπερματικών σωληναρίων είναι συνήθως μεγαλύτερη απότι αυτή των κυττάρων του Leydig
- Ο δευτεροπαθής υπογοναδισμός δεν συνοδεύεται από γυναικομαστία, επειδή οι γοαναδοτροπίνες είναι χαμηλές και δεν διεγείρουν την παραγωγή αρωματάσης που μετρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη

ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

ΣΥΓΓΕΝΗ	ΕΠΙΚΤΗΤΑ	
	ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡ/ΝΩΝ	ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
Μεμονωμένη ανεπάρκεια γοναδοτροπινών	Υπερπρολακτιναιμία	Καλοήθεις όγκοι και κύστες
Σ. Kallman	Χορήγηση στεροειδών του φύλου	Κακοήθεις όγκοι
DAX 1 μετάλλαξη	Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή	Διηθητικές νόσοι
GPR54 μετάλλαξη	Σοβαρή ασθένεια	Λοιμώξεις
Μετάλλαξη της λεπτίνης ή του υποδοχέα της	Χρόνια συστηματική νόσος	Υποφυσιακή αποπληξία
Σ. Prader Willi	Ψυχογενής ανορεξία, βουλιμία	Τραύμα
Μετάλλαξη της υπομονάδας των γοναδοτροπινών	ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, σ. Cushing	Επέμβαση στο τουρκικό εφίππιο
Ιδιοπαθής	Ιδιοπαθής	Ακτινοβολία στο τουρκικό εφίππιο
Πολλαπλές ορμονικές ανεπάρκειες	Χορήγηση GnRH αναλόγων	Οπιοειδή

ΑΙΤΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Συγγενή	Επίκτητα
Σ. Klinefelter	Λοιμώξεις
Μεταλλάξεις FSH και LH υποδοχέων	Ακτινοβολία
46, XY/ 46,XO	Αλκυλιούντες παράγοντες
Κρυψορχία	Κετοконаζόλη
Μυοτονική δυστροφία	Γλυκοκορτικοειδή
Κιρσοκήλη	Περιβαλλοντικές τοξίνες
	Τραύμα –Συστροφή-Ορχεκτομή
	Αυτοάνοση βλάβη
	Χρόνια συστηματική νόσος
	ΧΝΑ, κίρρωση, HIV
	Ιδιοπαθής

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- Ιστορικό, κλινική εξέταση, παρακολούθηση
- Ιστορικό αν δεν ξεκίνησε η εφηβεία ή ξεκίνησε και σταμάτησε. Η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση έχει συνήθως καθυστέρηση της ανάπτυξης, καθυστέρηση της αδρεναρχής και της εφηβείας και όχι σταμάτημα. Επίσης διερευνάται το ιστορικό, αν υπάρχουν χρόνια νοσήματα, συγγενείς ανωμαλίες, θερμιδική κάλυψη, άσκηση, αν υπάρχει η αίσθηση της οσμής.
- Από το οικογενειακό ιστορικό αν υπάρχει ιστορικό καθυστέρησης της εφηβείας
- Κλινική εξέταση ύψος, βάρος, ΔΜΣ, ταχύτητα ανάπτυξης, αναλογίες κορμού άκρων, όγκος όρχων, παρουσία υπερτροφίας μαζικού αδένος.
Δυσμορφικά χαρακτηριστικά, έλεγχος οσμής

ΟΣΤΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

- Σύγκριση οστικής ηλικίας και χρονολογικής ηλικίας
- Συνήθως καθυστερημένη 1,5-2 χρόνια
- Η οστική ηλικία δεν ωριμάζει πέραν της ηλικίας των 12,5 χρ. χωρίς έναρξη εφηβείας



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- FSH, LH, Τεστοστερόνη, προλακτίνη, TSH, fT4
- Γενική αίματος, ΤΚΕ, Βιοχημικός έλεγχος
- Επινεφριδιακά ανδρογόνα
- Διέγερση με LHRH
- Καρυότυπος
- Υπέρηχο Οσχέου
- MRI

Δ.Δ. ΥΠΟΓΟΝΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΙΔΙΟΣΥΣΤΑΣΙΑΚΗΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΦΗΒΕΙΑΣ

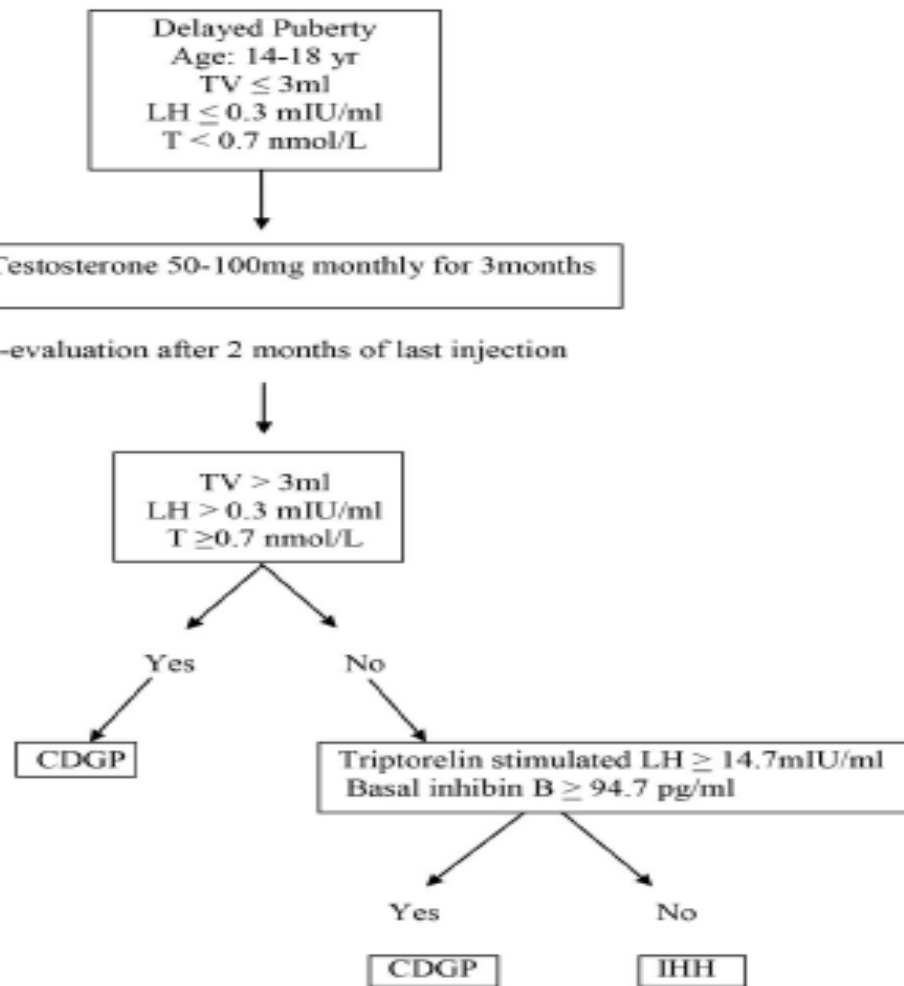
- Δεν υπάρχει παθογνωμονικό διαγνωστικό τεστ
- Το gold standard είναι η παρακολούθηση μέχρι 18 χρ.
- Η διέγερση με LHRH έχει αλληλεπικαλυπτόμενα αποτελέσματα
- Διέγερση με LHRH μετά από την χορήγηση τεστοστερόνης 100 mg μηνιαία για 3 μήνες

Καλύτερη διακριτική ικανότητα peak LH 10,7 σε σχέση με LH 2,7

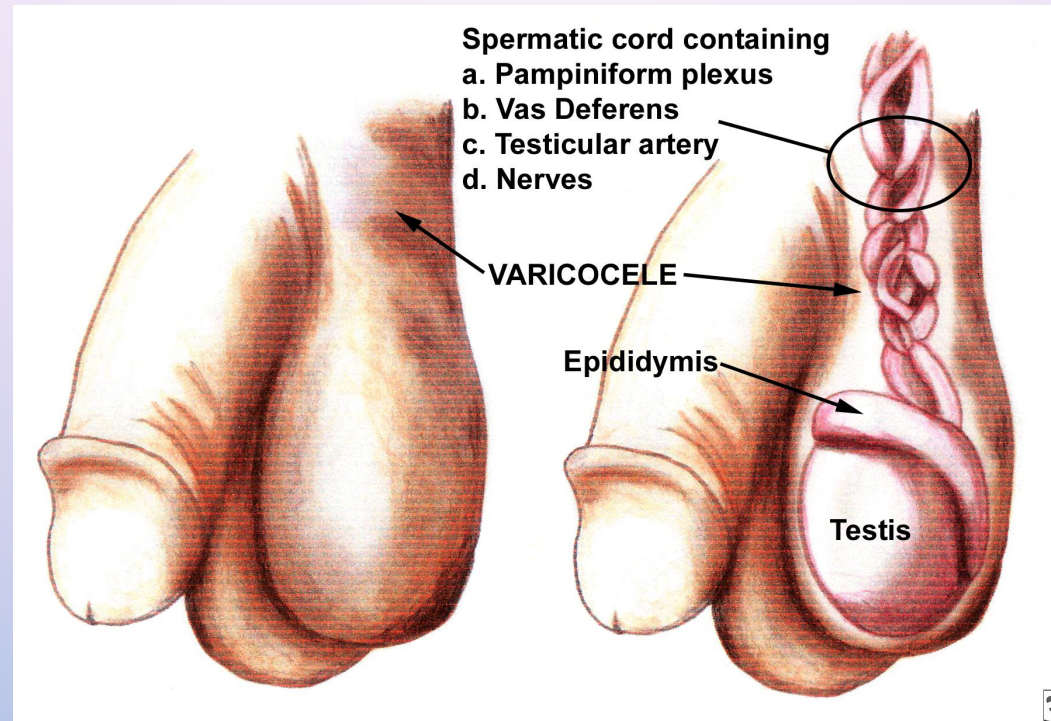
- Επίπεδα Inhibin καλύτερη διακριτική ικανότητα

Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism (Clin Endocrin 2017)

Suggested schema for evaluation of boys with Delayed puberty



ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ



ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

- Η κίρσοκήλη εμφανίζεται σαν ετερόπλευρη διόγκωση στο όσχεο και σπάνια συνοδεύεται από πόνο
- Μπορεί να συνοδεύεται από ατροφία του όρχι
- Σε μελέτη που αφορούσε εφήβους στη Δανία η επίπτωση 16,2 % σε αγόρια ηλικίας 10-19 χρ.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της στην παραγωγή τεστοστερόνης στους εφήβους
- Η αντιμετώπιση είναι αμφιλεγόμενη
- Ο φόβος των απώτερων επιπτώσεων είναι σημαντικός
- Δεν υπάρχουν στατιστικά για τις μακροχρόνιες επιπτώσεις

Alkaram A, McCullough A. Varicocele and its effect on testosterone: implications for the adolescent Transl Androl Urol. 2014 Dec;3(4):413-7

Αντιμετώπιση κισοκήλης

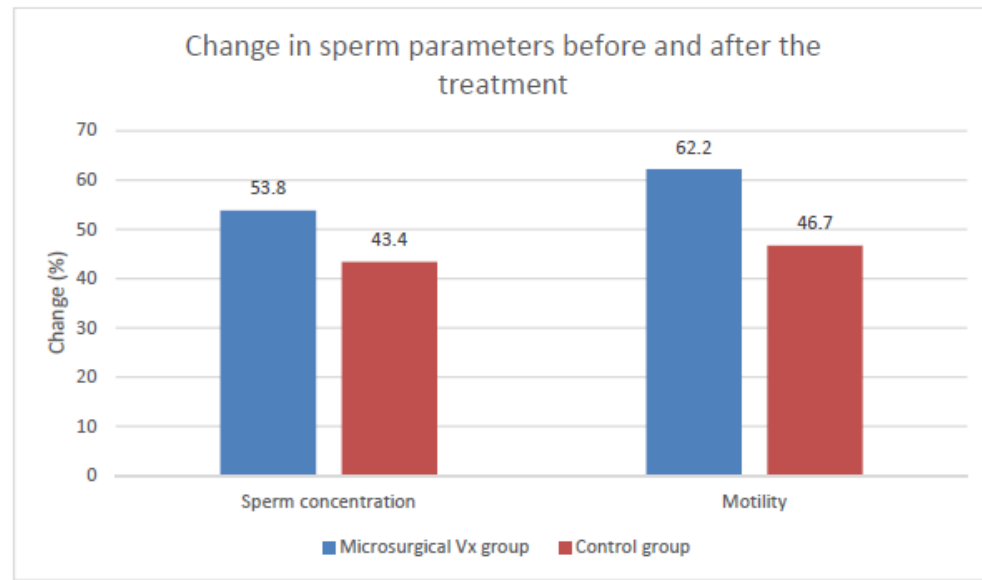
- Ο έφηβος με κισοκήλη πρέπει να παρακολουθείται ετησίως με μέτρηση του όγκου του όρχεος με ορχιδόμετρο
- Εάν ο όγκος είναι φυσιολογικός ο επανέλεγχος μπορεί να γίνει σε 2 χρόνια μέχρι την ηλικία των 15 χρ
- Εάν ο όγκος είναι χαμηλός συνιστάται χειρουργική επέμβαση
- Στην ηλικία των 15 χρ., όγκος όρχεων, σπερμοδιάγραμμα, LH, FSH, τεστοστερόνη, AMH, Inhibin-B
- Εάν TMC > 20 εκατομμύρια επανέλεγχος στην ηλικία των 18 χρ.
- Εάν TMC < 20 εκατομμύρια επανέλεγχος σε 6 μήνες



Kolon TF. Evaluation and management of adolescent varicocele
J Urol. 2015 Nov;194(5):1194-201.

Η επίδραση της μικροχειρουργικής σε εφήβους με κίρσοκήλη στη ποιότητα του σπέρματος και τις ορμόνες

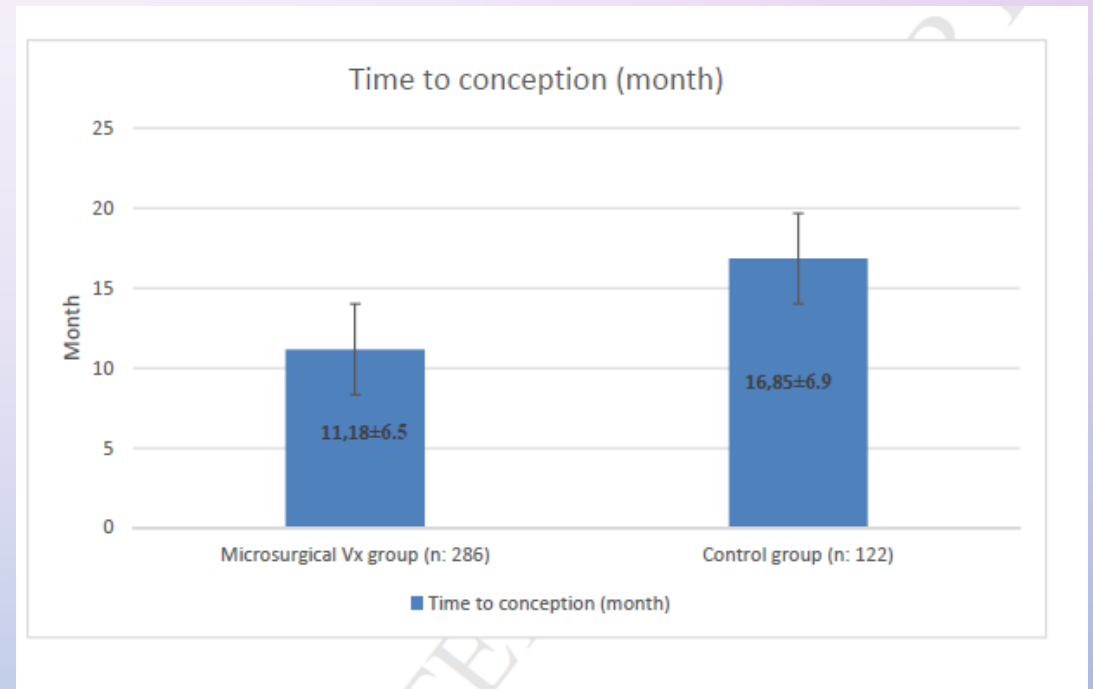
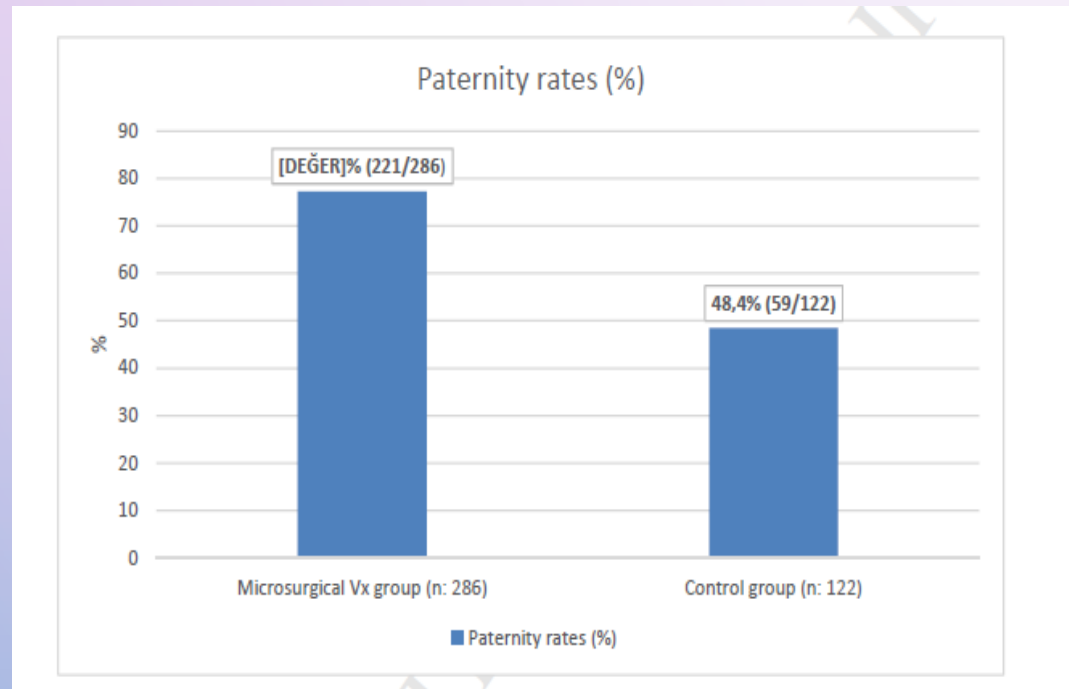
Figure 3. Change in sperm parameters before and after the treatment.



Parameters	Microsurgical Vx group (Range)	Control group (Range)	P values
Age (year)	16.43±1.88 (12-19)	16.9±1.49 (12-19)	0.074
Follow-up period (year)	10.68±4 (4-16)	8.85±4.5 (4-16)	0.018
TMSC (million)	12.5±9.3 (0.2-68.4)	10.7±8.1 (0.1-71.3)	0.212
FSH (mIU/ml)	4.96±2.35 (1-11.8)	4.71±1.99 (1.1-12)	0.520
Total testosterone (ng/ml)	3.61±1.23 (0.4-6.7)	3.86±1.28 (0.4-7.1)	0.262
Varicocele site			0.484
Unilateral	36.7%	46.7%	
Bilateral	63.3%	53.3%	

Comparison of Paterinity rates and time of conception between adolescents with varicocele who underwent varicocele repair or had observation only: A single Institute experience with 408 cases
Cayan S, Şahin S, Akbay E. J Urol. 2017 Jan 30. pii: S0022-5347(17)30183-0

Η επίδραση της μικροχειρουργικής σε εφήβους με κισσοκήλη στη δυνατότητα και την ταχύτητα τεκνοποίησης



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

