



ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Γεώργιος Α. Κανάκης

*Ενδοκρινολόγος-Κλινικός Ανδρολόγος (ΕΑΑ Cert.)
Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Ναυτικού
Νοσοκομείου Αθηνών*



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

- Άνδρας 30 ετών.
- Υπογονιμότητα από 2,5 έτη. Αζωοσπερμία
- Η σύντροφος είναι 28 ετών.
- Ιατρικό ιστορικό: κλινική κιρσοκήλη (αριστερά)

- Ποιος ο επόμενος ελάχιστος εργαστηριακός έλεγχος που θα σκεφτόσασταν;
 - Νέο σπερμοδιάγραμμα?
 - Ορμονικός έλεγχος?

Νέο σπερμοδιάγραμμα-ποτε;

- EAU & EAA Guidelines: “follow WHO manual”
- WHO manual:
 - “helpful to examine two or three samples to obtain baseline data”
 - “after an abstinence period of 2-7 days”
- Uptodate:
 - “two samples should be collected one to two weeks apart”

Νέο σπερμοδιάγραμμα - tips

- Απώλειες κατά τη λήψη?
- Πρόσφατο εμπύρετο?
 - Μείωση συγκέντρωσης 1-2 μήνες
 - Αύξηση DFI x 2 μηνες
- Φυγοκέντρηση δείγματος
- Επί μικρού όγκου - pH↓: παλλίνδρομη?

Εργαστηριακός έλεγχος

- Σπερμοδιάγραμμα μετά φυγοκέντρηση
 - Volume 5.2 ml, pH=7.8
 - Αζωοσπερμία
- Ορμονικοί προσδιορισμοί
 - Testosterone 17.6 nmol/l (11-30)
 - LH 3.0 (1.5-8)
 - FSH 6.0 U/l (2-7)
 - PRL 4.2 pg/l (<12)

Πιθανή διάγνωση;

Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός?	Α' παθής ορχική βλάβη?	Αποφρακτική αζωοσπερμία?
FSH ↓ / T↓	FSH ± / T±	FSH~ / T~
Χαμηλός όγκος σπέρματος	Φυσιολογικός όγκος σπέρματος	Χαμηλός όγκος σπέρματος
Ορχικός όγκος μικρός	Ορχικός όγκος ±	Ορχικός όγκος OK
αρρενοποίηση /sexual function ↓	αρρενοποίηση /sexual function ±	αρρενοποίηση /sexual function OK

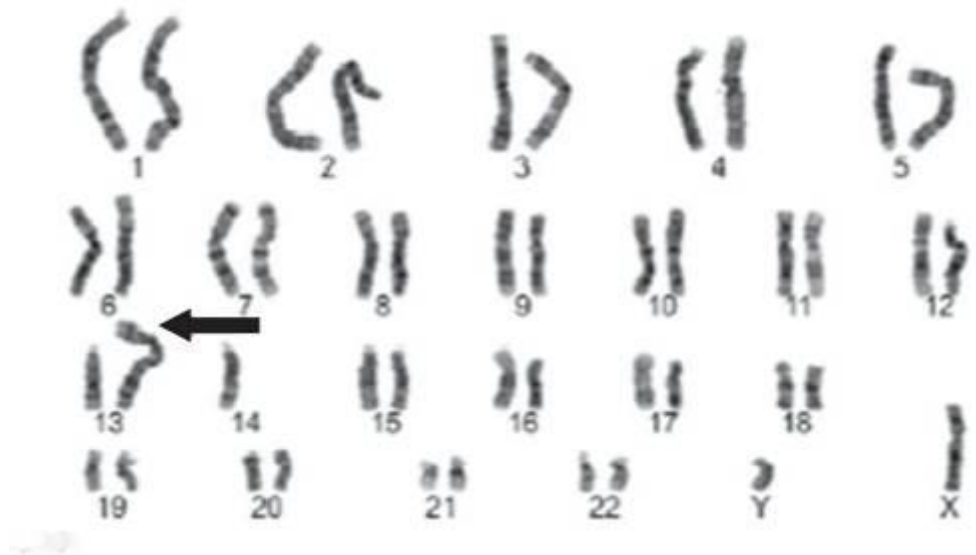
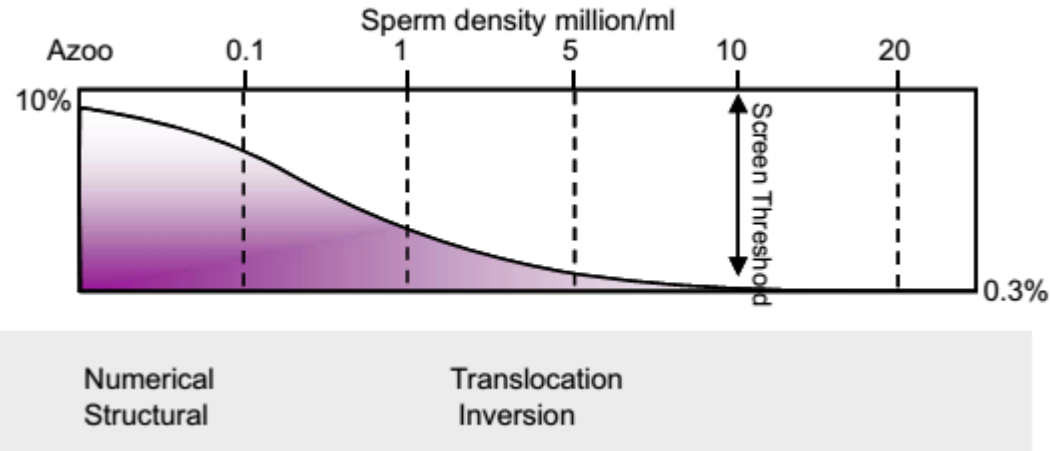
Καρυότυπος?

Υπογόνιμοι 4% vs. 0,4%

- Ανευπλοειδίες
- Μετατοπίσεις

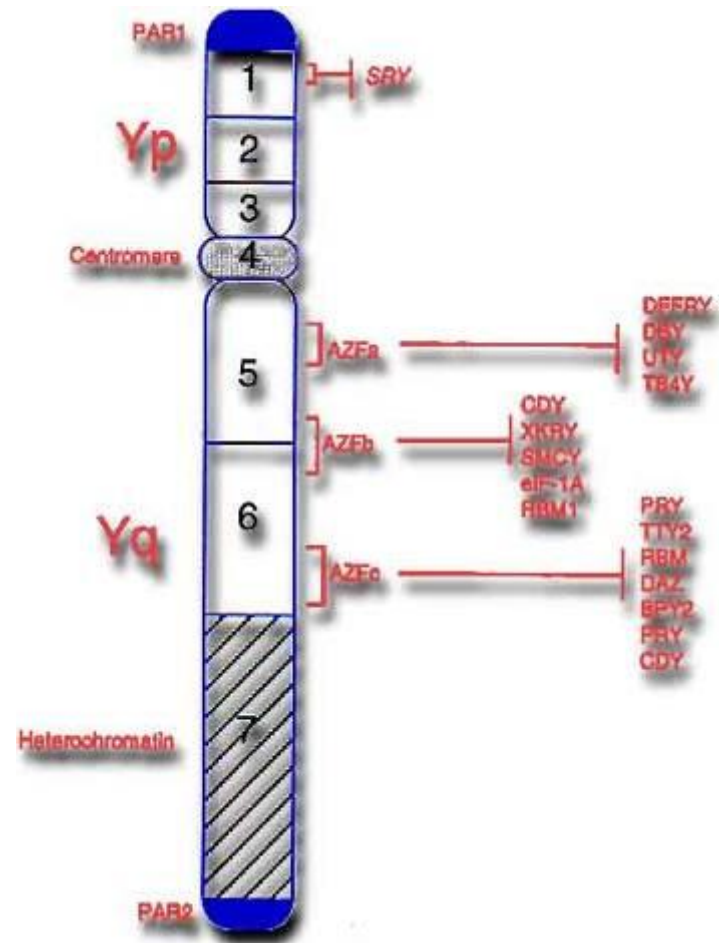
Ενδείξεις

- $SC < 5 \times 10^6 / ml$

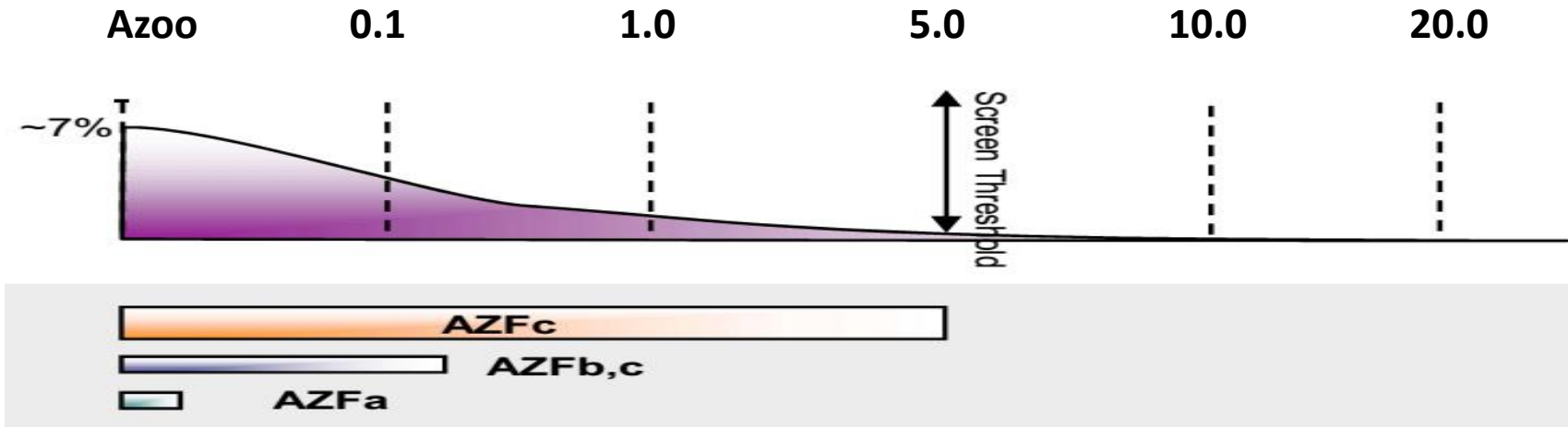


Υq Μικροελλείψεις

- Μακρό σκέλος Υ
 - AZFa → εγγύς
 - AZFb → κεντρική
 - AZFc → άπω
- Συχνότητα (5-13%) :
 - AZFc: 65-70%
 - AZFb+c: 25-30%
 - AZFa: 5%



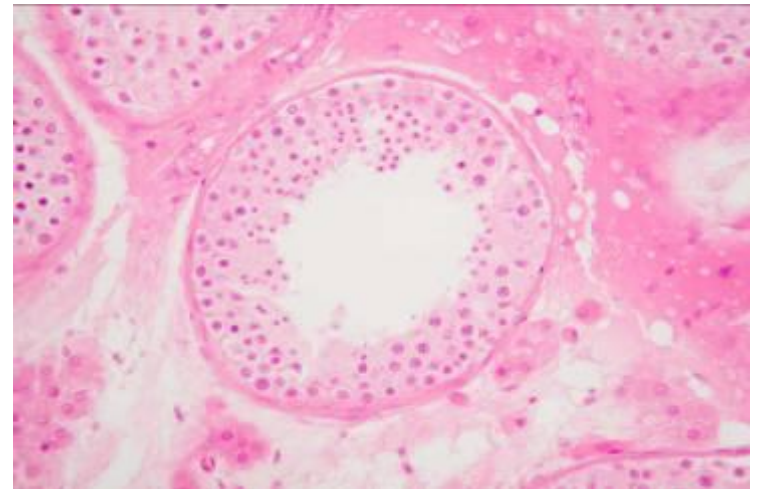
Υγ μικροελλείψεις



- Η συνηθέστερη γενετική αιτία ανδρικής υπογονιμότητας
- 2% βαριάς OTA
- Μετάδοση σε αρσενικούς απογόνους
- Ενδείξεις
 - $SC < 5 \times 10^6$

Διάγνωση - Σχόλια

- Μικροέλλειψη AZFb
- Πρωτοπαθής ορχική βλάβη με FSH ok?
- Ποια η χρησιμότητα?



Αναστολή σπερμ/γένεσης

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

- Άνδρας 47 ετών
- Στυτική δυσλειτουργία από 2ετίας
- Μειωμένη libido - κεφαλαλγίες
- Σημεία ελαττωμένης ανδρογονικής δραστηριότητας
- 2 τέκνα

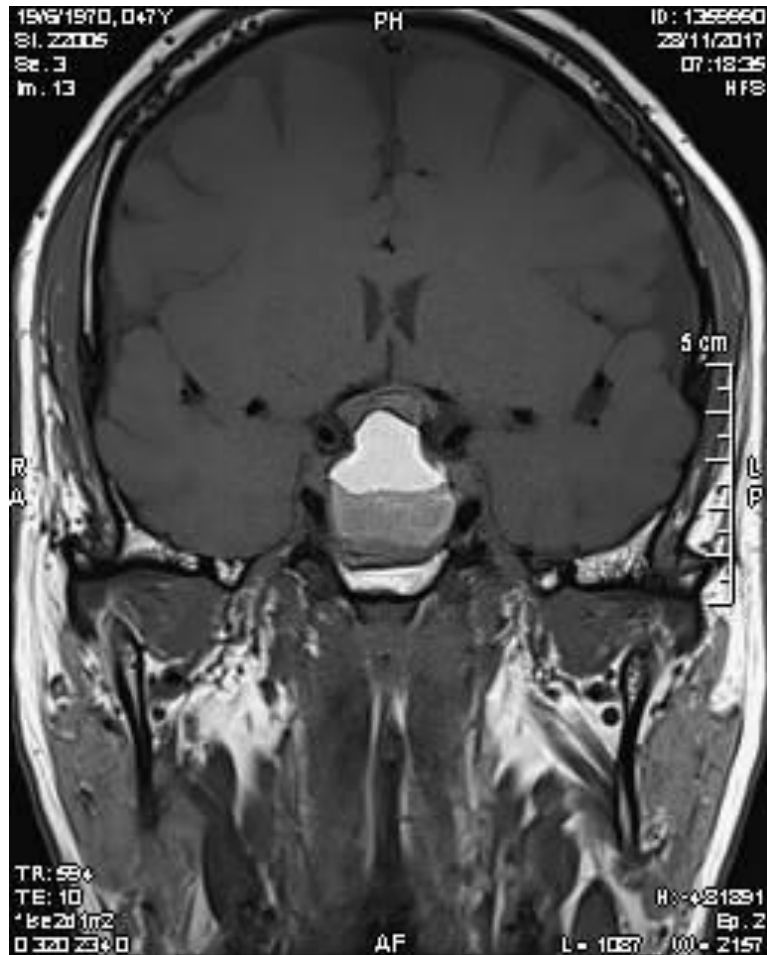
Εργαστηριακός έλεγχος

- Ορμονικοί προσδιορισμοί
 - Testosterone **45** ng/dl (>300)
 - LH **0.5** (1.5-8)
 - FSH **0.6** U/l (2-7)
 - PRL **180** pg/l (<12)
- Σπερμοδιάγραμμα μετά φυγοκέντρηση
 - Volume 1.2 ml, pH=7.6
 - Αζωοσπερμία

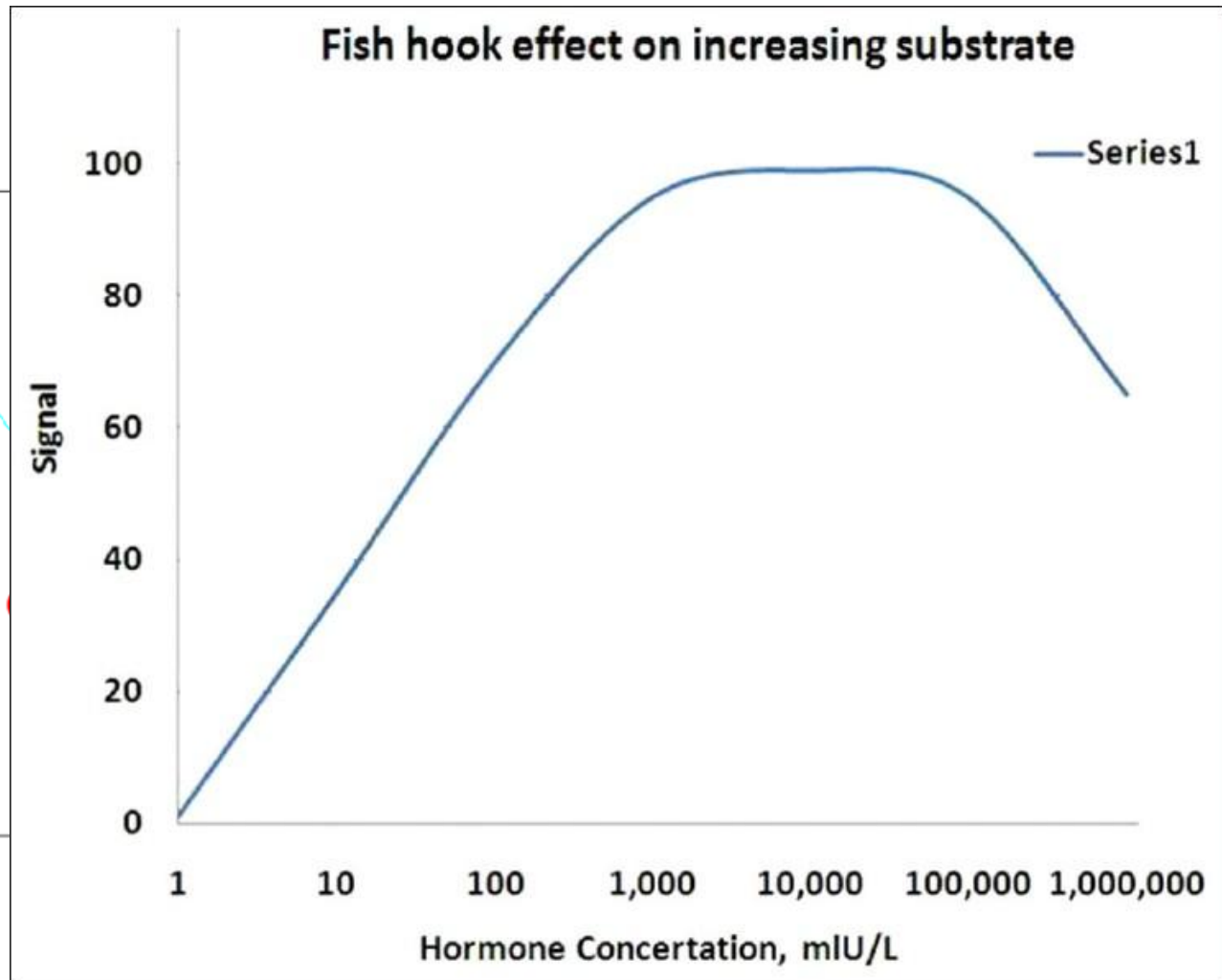
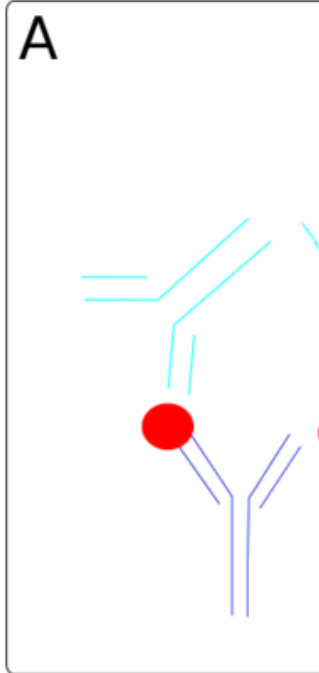
Πιθανή διάγνωση;

Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός?	Α' παθής ορχική βλάβη?	Αποφρακτική αζωοσπερμία?
FSH ↓ / T↓	FSH ± / T±	FSH~ / T~
Χαμηλός όγκος σπέρματος	Φυσιολογικός όγκος σπέρματος	Χαμηλός όγκος σπέρματος
Ορχικός όγκος μικρός	Ορχικός όγκος ±	Ορχικός όγκος OK
αρρενοποίηση /sexual function ↓	αρρενοποίηση /sexual function ±	αρρενοποίηση /sexual function OK

MRI ΕΦΙΠΠΙΟΥ



HOOK EFFECT

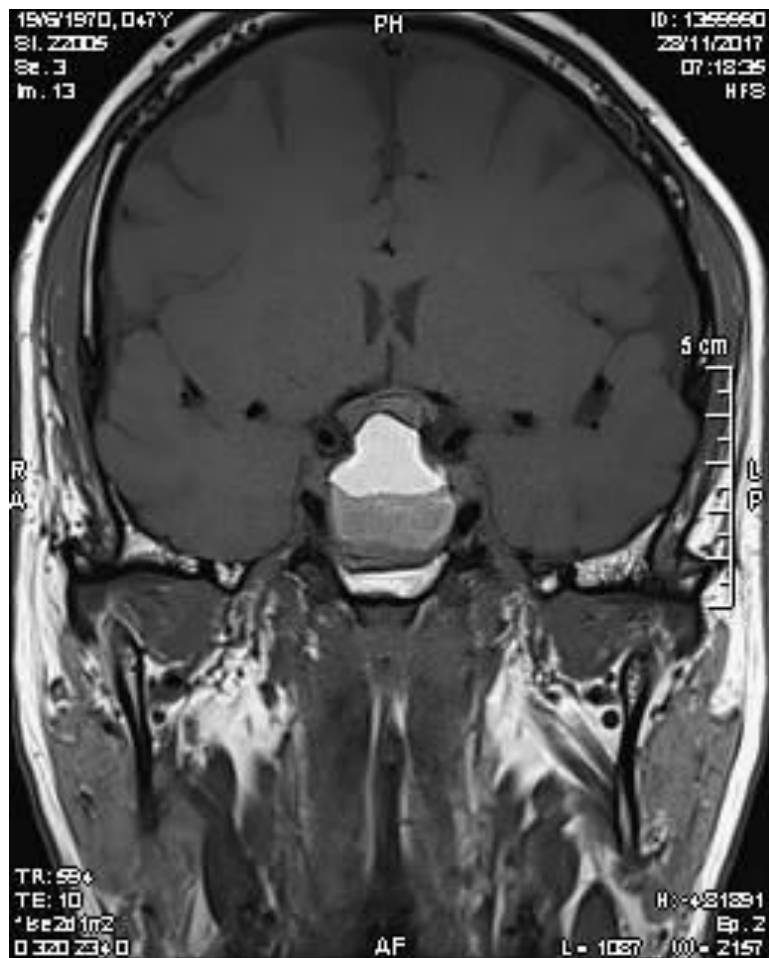


- PRL μετά αραίωση 1:100 = 700 pg/l
- Έναρξη αγωγής με καβεργολίδη
- 1 έτος μετά:
- Testo: 360 ng/dl
- PRL 12 pg/l
- Στύση - libido - όψη ok

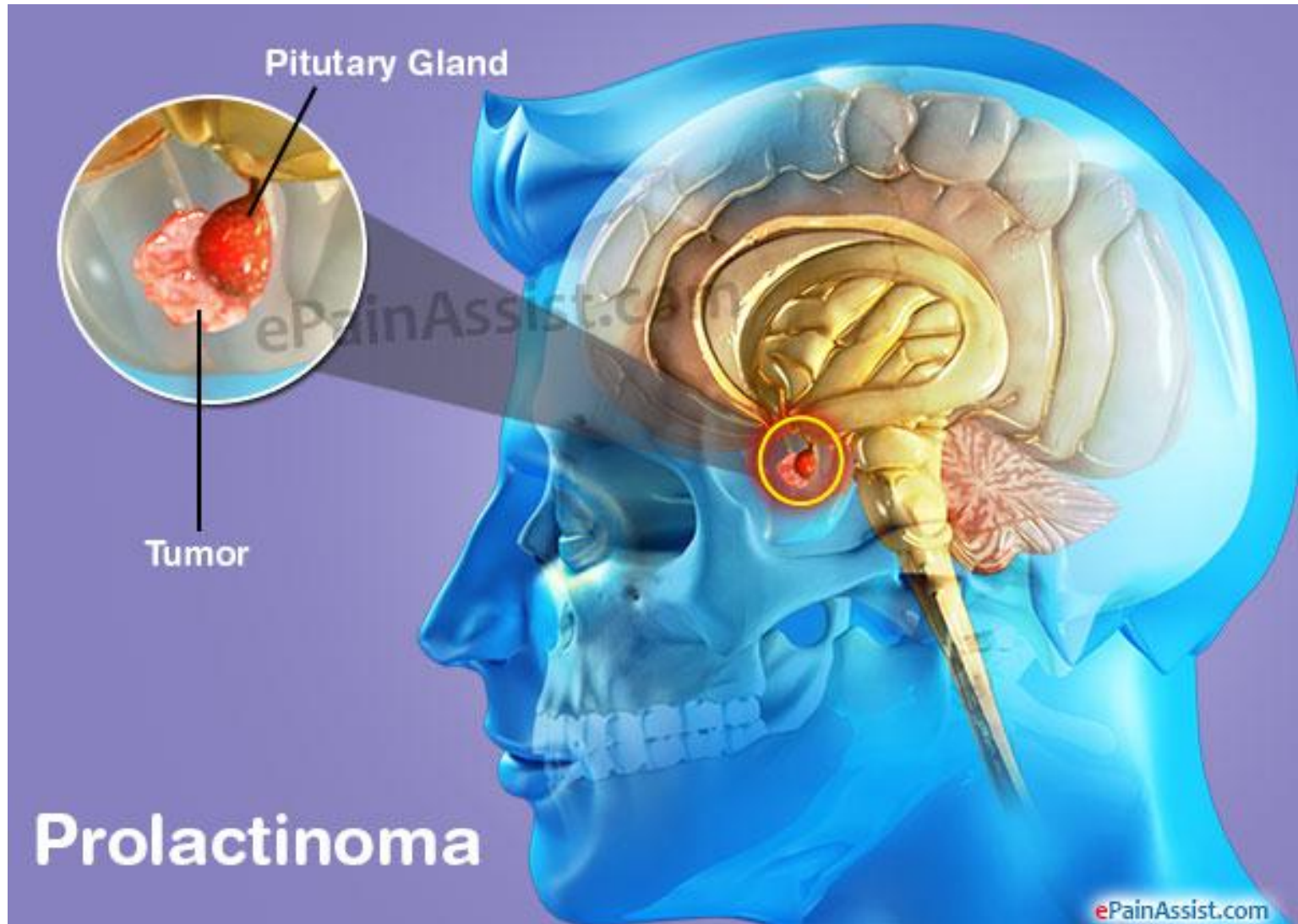
1 έτος αγωγής



1 έτος αγωγής



Συζήτηση



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3

- Άνδρας 35 ετών
- Διερεύνηση υπογονιμότητας
- Σύζυγος 35 ετών - OK
- Ελεύθερες επαφές από 6μήνου

Παρούσα κατάσταση

- Αυξημένη Libido
- Στύση OK
- Πρωινές στύσεις OK
- Ανδρογονική δραστηριότητα OK

Σπερμοδιάγραμμα

ΦΤ

- Όγκος: 3.4ml >1.5
- pH: 7.6 >7.0
- Συγκέντρωση 2×10^5 /ml $>15 \times 10^6$
- Κινητικότητα: -
- WBC: 2×10^5 /ml $<10^6$

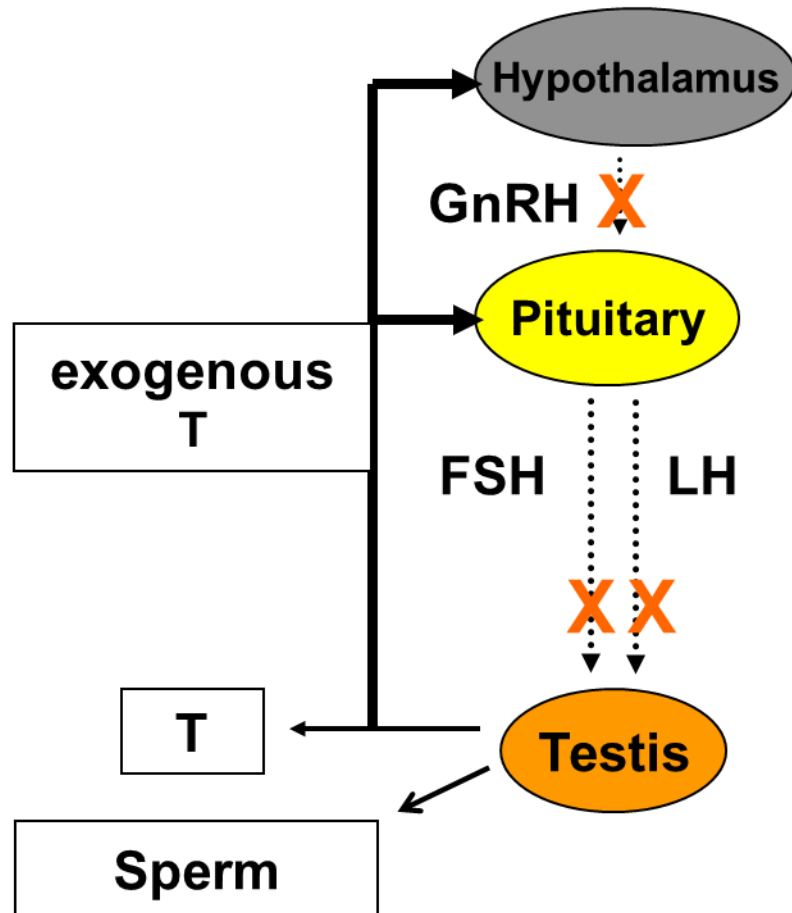
Ορμονολογικός Έλεγχος

- FSH **0.1** mU/L (1.4-12)
- LH **0.01** mU/L (1.8-8.0)
- Testo 25 nmol/L (10.4-38.2)
- E2 31.5 pg/ml (<42)
- IGF-1 135 ug/L (54-336)
- F 450 nmol/L(266-720)
- PRL 14 ng/ml (2-18)

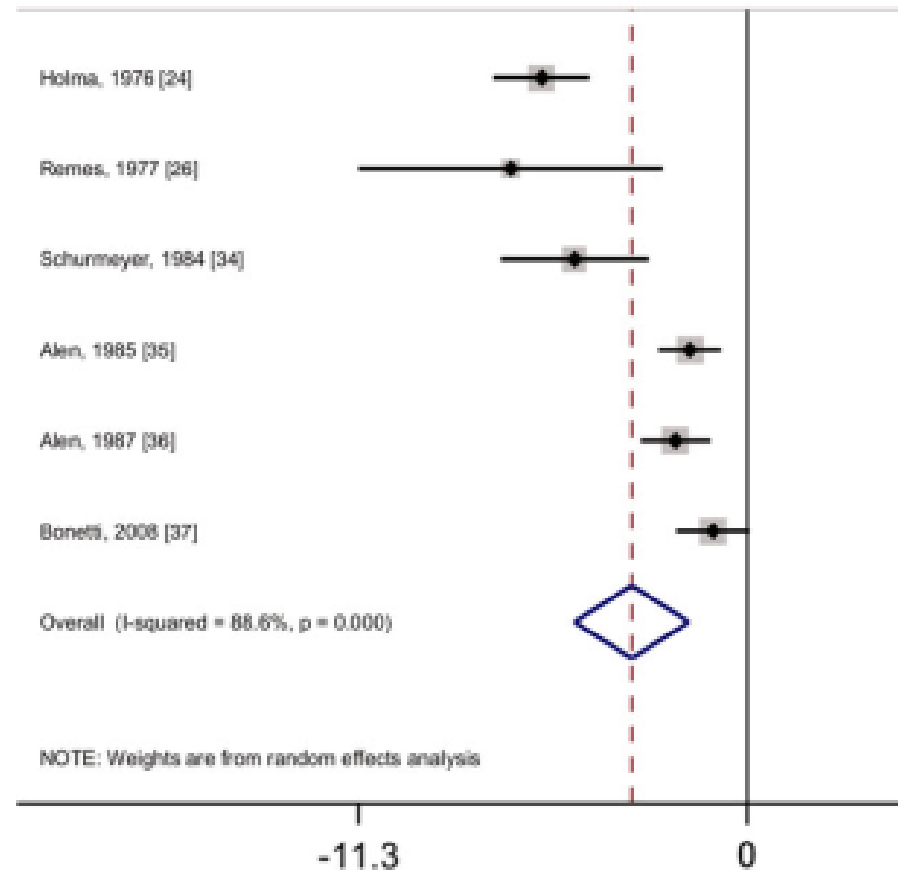
Πιθανή διάγνωση;

Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός?	Α' παθής ορχική βλάβη?	Αποφρακτική αζωοσπερμία?
FSH ↓ / T↓	FSH ± / T±	FSH~ / T~
Χαμηλός όγκος σπέρματος	Φυσιολογικός όγκος σπέρματος	Χαμηλός όγκος σπέρματος
Ορχικός όγκος μικρός	Ορχικός όγκος ±	Ορχικός όγκος OK
αρρενοποίηση /sexual function ↓	αρρενοποίηση /sexual function ±	αρρενοποίηση /sexual function OK

AAS induced Hypogonadism (ASIH)



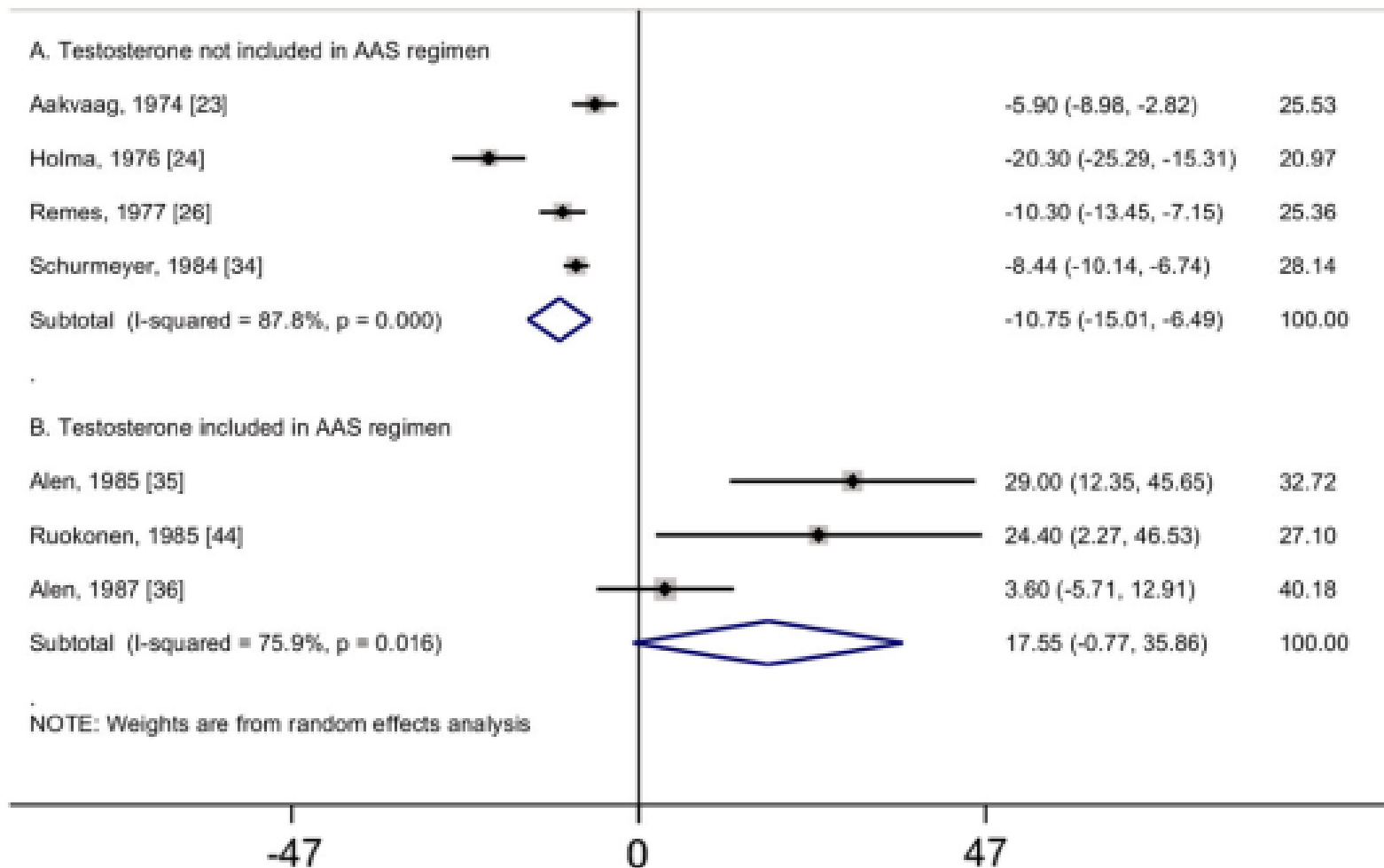
FSH & LH during AAS



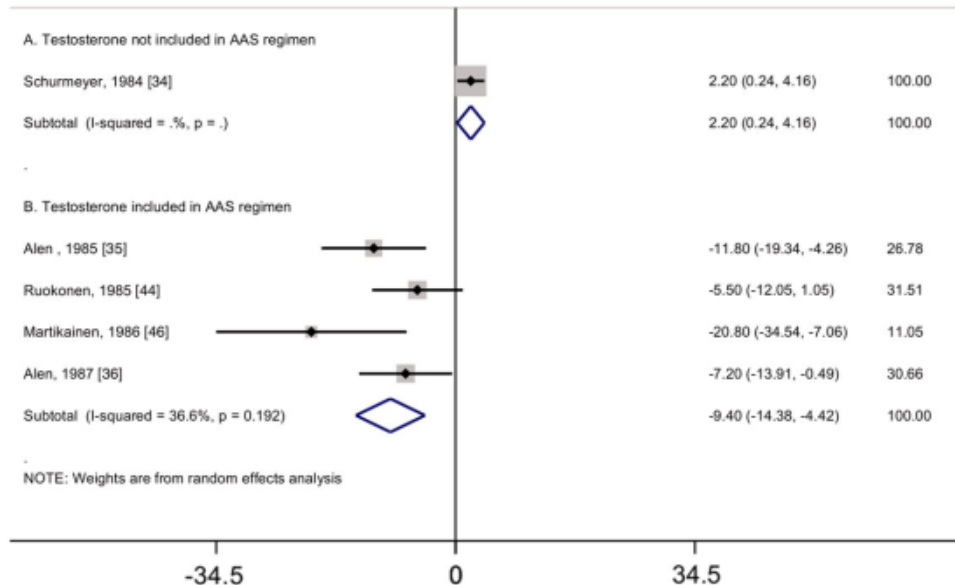
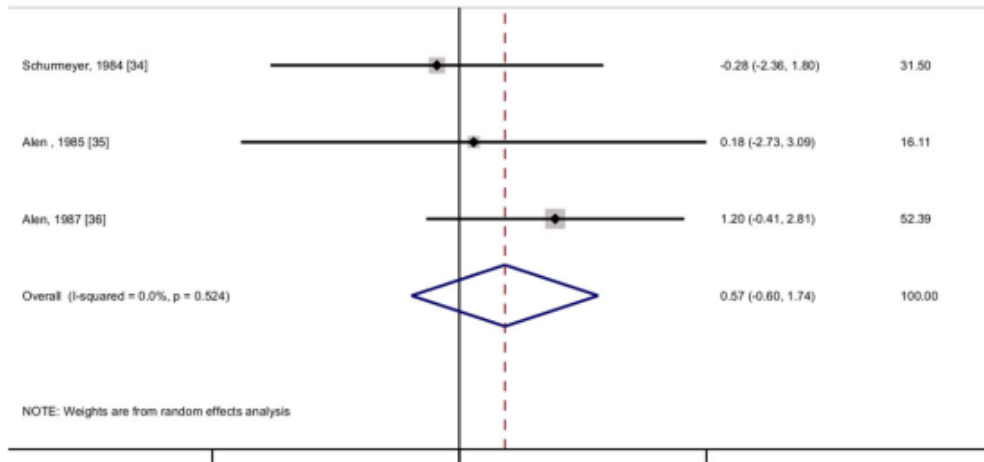
Case finding

- Νεαρός άνδρας 17-30 + κουλτούρα γυμναστηρίου
- Πρόσφατη πρόσληψη ΒΣ (10kg σε 1-2 μήνες)
- «Γυμνασμένη» όψη - δυσανάλογη εντόπιση σε θώρακα, λαιμό, ωμική ζώνη
- Ακμή & ραγάδες ανάλογης εντόπισης
- Οίδημα
- Ατροφία όρχεων
- Γυναικομαστία
- Αποστήματα σε θέσεις ενέσεων

Testo during AAS

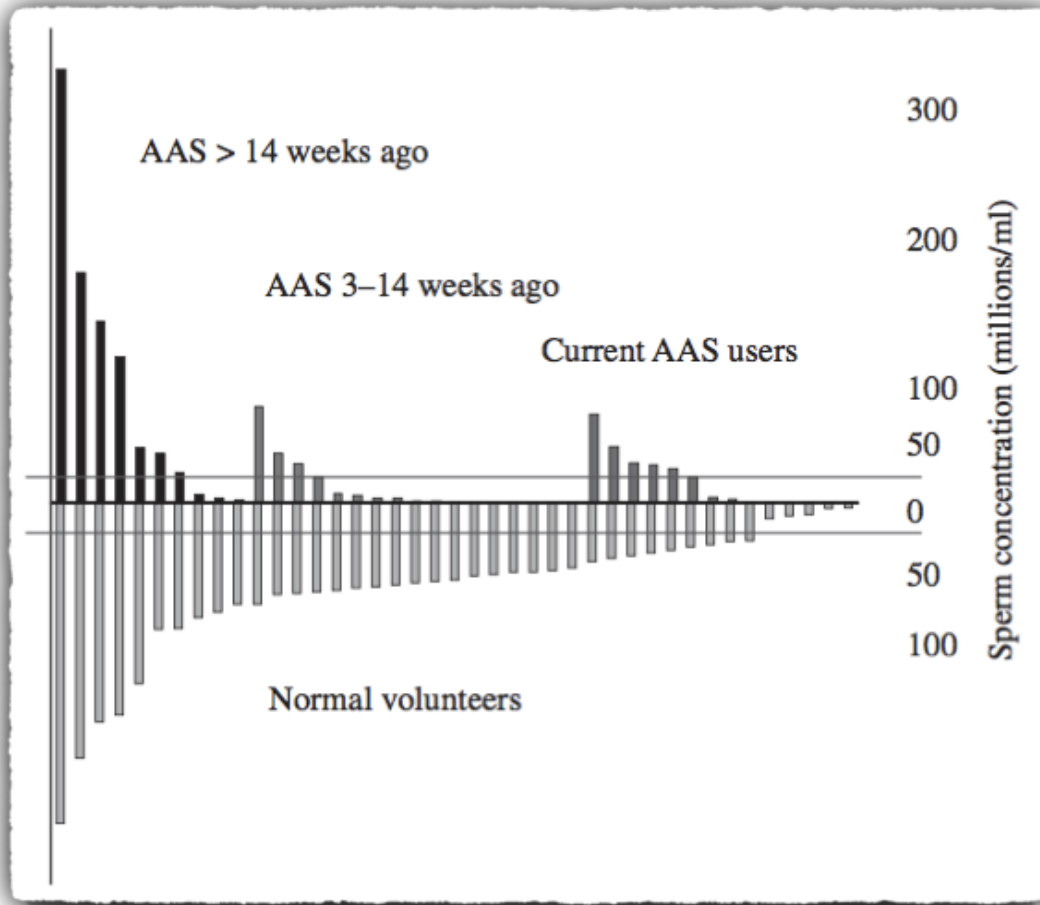


HPG axis post AAS



- Αποκατάσταση FSH/LH σε 13-24 w
- Τ κατεσταλμένη μέχρι και 16w μετά
- Όγκος όρχεων
 - νύν < πρώην χρήστες
- Γυναικομαστία
 - νύν = πρώην χρήστες

ΑΑΣ & σπερματογένεση



- Χρόνος πιθανής ανάκαμψης 6-24 μήνες
- Χορήγηση hCG διατηρεί αριθμό ≠ προκαλεί διαταραχή μορφολογίας
- Case reports μόνιμης υπογονιμότητας – προϋπάρχουσα?

Συζήτηση



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 4

- Άνδρας 37 ετών
- Σύζυγος 27 ετών
- Α' παθής υπογονιμότητα
- 2 χρόνια ελεύθερες σχέσεις
- Sexual function ok
- Αζωοοσπερμία

Σπερμοδιάγραμμα

2017

- V: 1,2 ml
- pH: 8,0
- N=0
- Φυγοκέντρωση
- Όχι στρογγυλά κύτταρα

2015

- V: 1,4 ml
- pH: 7,7
- N=0
- Φυγοκέντρωση
- Όχι στρογγυλά κύτταρα

Φ/Ε

- ΥΣ 185 - ΒΣ 115 - ΒΜΙ 34
- ΑΠ 130/80
- Αρρενοποίηση οκ
- ΔΟ 25 cc / ΑΟ 20 cc - σύσταση οκ
- Όχι κίρσοκήλη

Ατομικό Ιστορικό

- Κτηνοτρόφος
- Όχι κρυπορχία
- Όχι σοβαρός τραυματισμός
- Όχι σοβαρή λοίμωξη γενετικού /
παρωτίτιδα

Εργαστηριακά i

- LH 2,0
- FSH 1,6
- T 331 (>300ng/dl)
- SHBG 56
- CFT 4,57 (>6,45ng/dl)
- PRL 48,60 (<15ng/ml)
- TSH 2

Εργαστηριακά ii

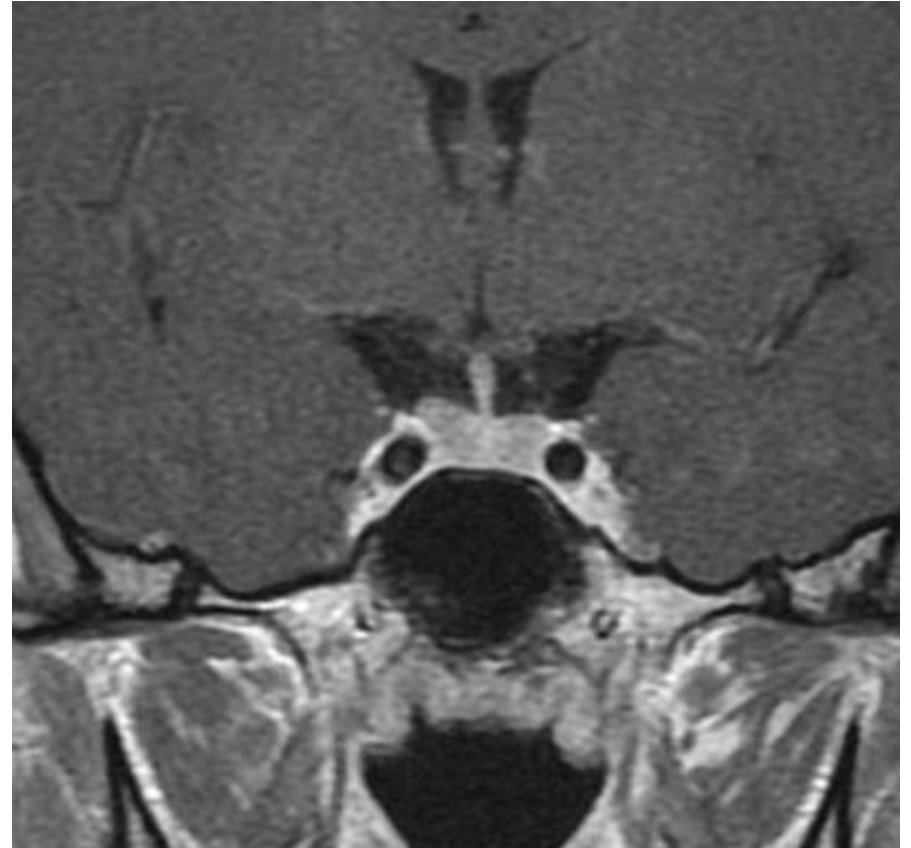
- HGB 15,5
- RFTs OK
- LFTs OK
- B12 410
- FER 40
- F.A 4,5
- CHOL 215
- HDL 35
- LDL 145
- TGC 83
- GLU 99
- HbA1c 5,3

Πιθανή διάγνωση;

Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός?	Α' παθής ορχική βλάβη?	Αποφρακτική αζωοσπερμία?
FSH ↓ / T↓	FSH ↑ / T↓	FSH~ / T~
Χαμηλός όγκος σπέρματος	Φυσιολογικός όγκος σπέρματος	Χαμηλός όγκος σπέρματος
Ορχικός όγκος μικρός	Ορχικός όγκος ±	Ορχικός όγκος OK
αρρενοποίηση /sexual function ↓	αρρενοποίηση /sexual function ±	αρρενοποίηση /sexual function OK

Εργαστηριακά iii

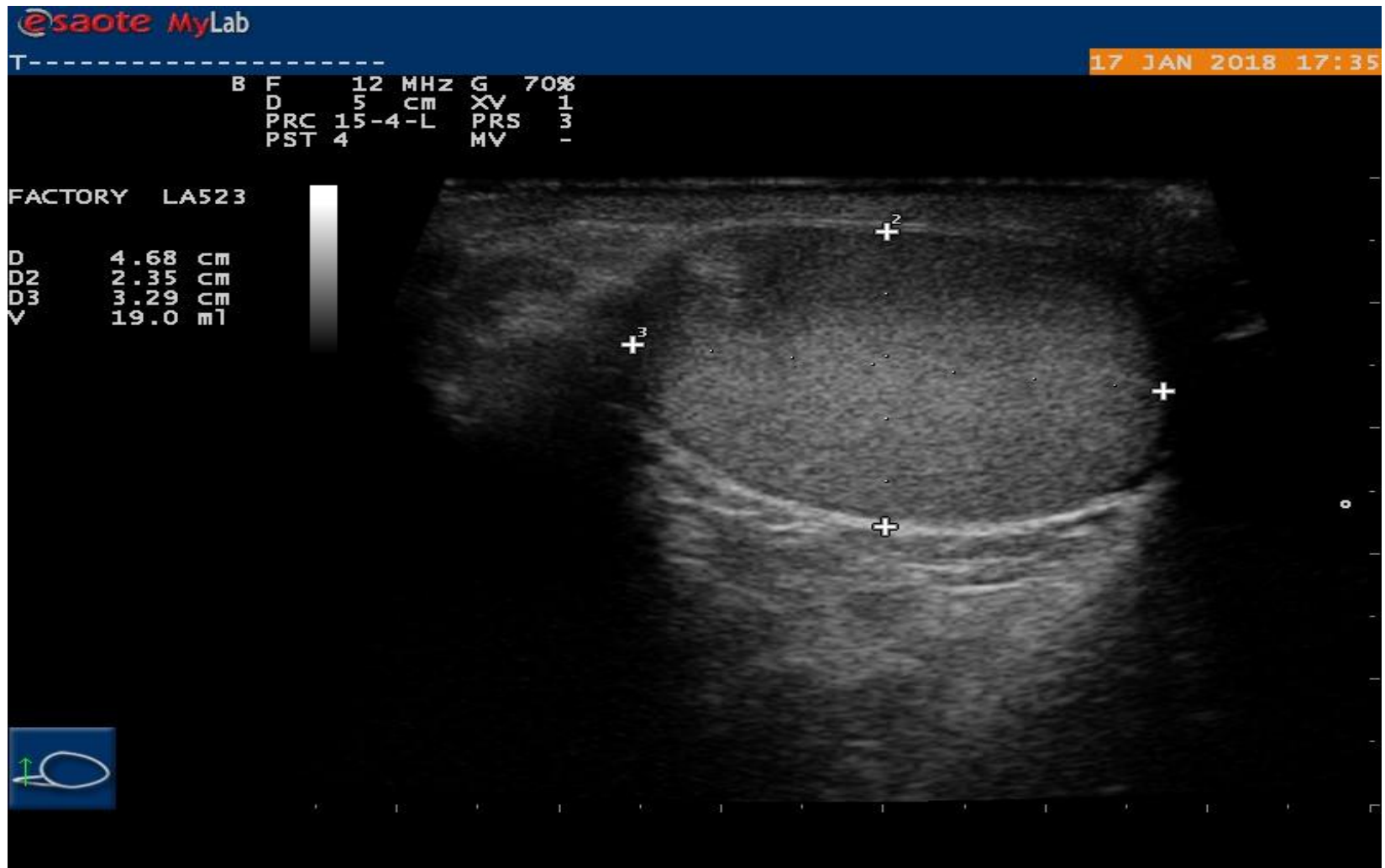
- PRL 30' **48**
(<15ng/ml)
- MRI : OK
- Καρυότυπος OK
- Υq: OK



Βιοχημικός έλεγχος σπέρματος

- Φρουκτόζη: 150 (120-500)
- Όξινη φωσφατάση: 1180 (600-1200)
- Zn^{++} : 294 (288-736)
- α-γλυκοσιδάση: 5 (>35 mU)

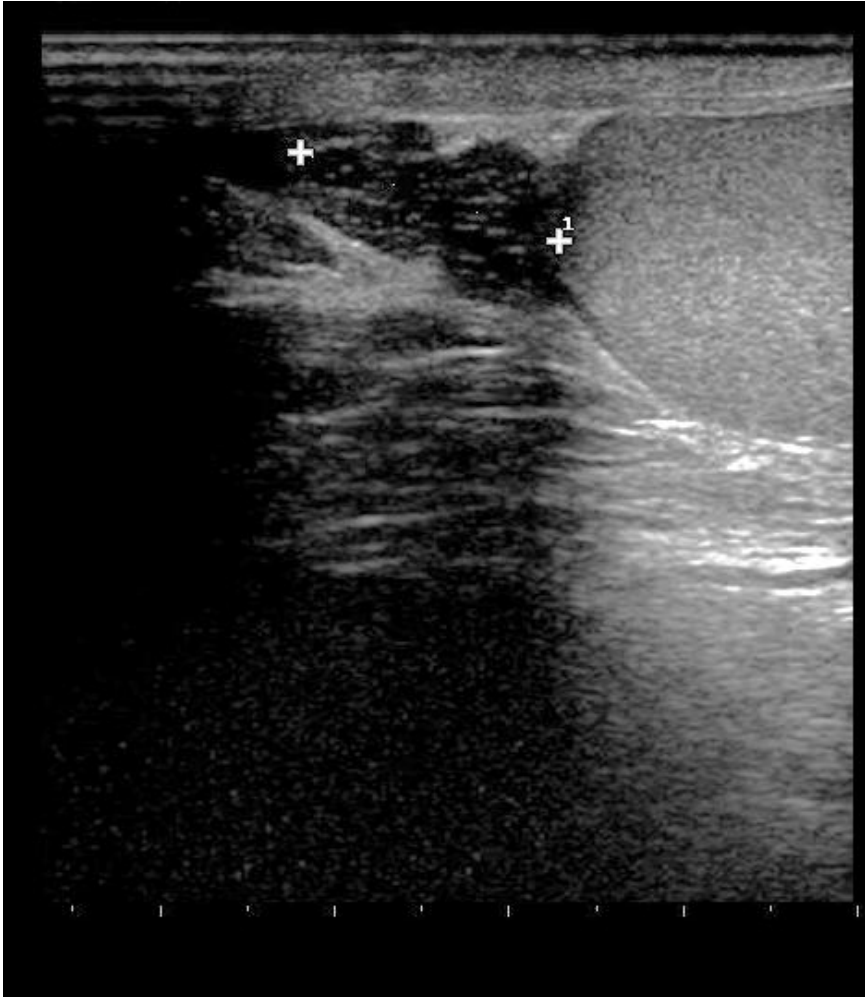
Triplex οσχέου - ΔΕ



AP



ΔE



Αζωοσπερμία χαμηλού όγκου

- Λοίμωξη (γονόκοκκος, μυκοπλάσματα, χλαμύδια)
- CBAVD
 - Κυστική ίνωση
 - Δυσγενεσία μεσόνεφρου (συνοδές ανωμαλίες νεφρού)
- Sdr. Young
- Παλίνδρομη εκσπερμάτιση

Έλεγχος

- Έλεγχος ούρων μετά εκσπερμάτιση (-)
- κ/α ούρων
 - Αερόβια: *Klebsiella spp*
 - Αναερόβια: (-)
 - Μυκοπλάσματα: (-)
 - PCR για Χλαμύδια (+)

Έλεγχος CFTR

- Σύνθετη ετεροζυγωτία
 - Έλλειψη εξωνίου 2 (παθολογική)
 - p.F1052V (undetermined clinical consequences)
- Βιβλιογραφική έρευνα:
 - p.F1052V έχει περιγραφεί στον ελληνικό πληθυσμό σε CBAVD

Πιθανές διαγνώσεις:

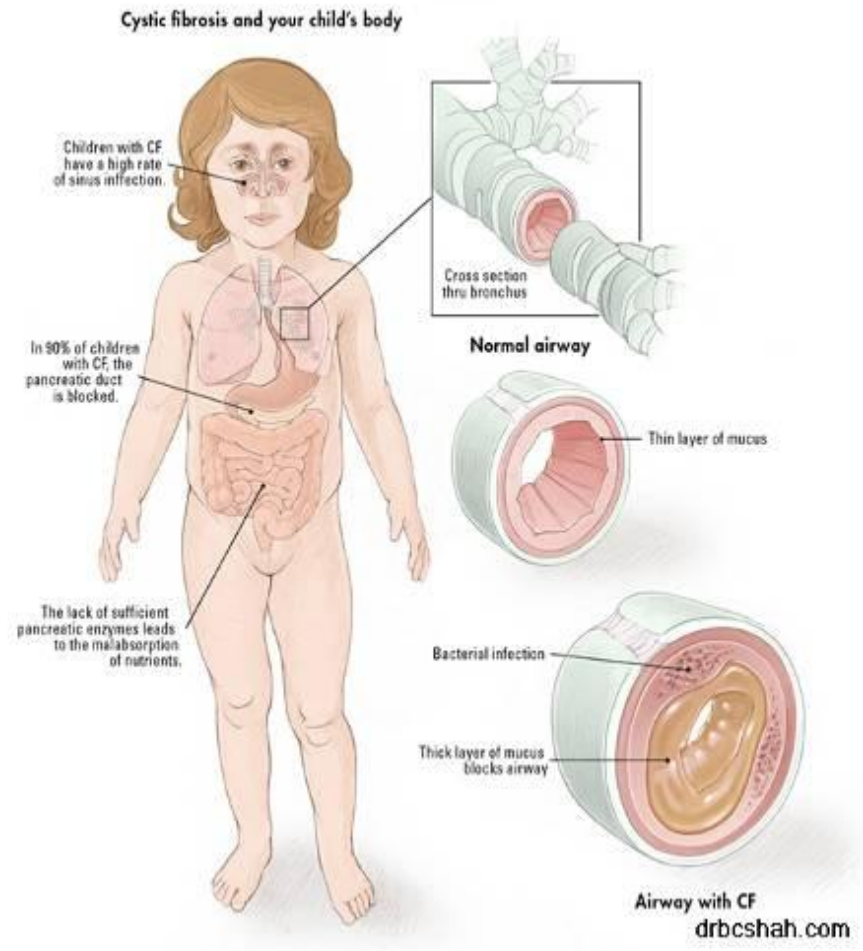
- CBAVD
- Χρόνια λοίμωξη από Chlamydia
- Klebsiella?
- Δυσλειτουργία άξονα ΥΥΓ λόγω μεταβολικού συνδρόμου

Αντιμετώπιση

- TESE-ICSI
- Αντιβίωση?
- Θεραπεία συζύγου?
- “Maximize HHG axis output”
- Γενετική συμβουλή

Κυστική ίνωση

- Η συχνότερη αυτοσωμική υπολειμματική νόσος σε καυκάσιους (1/2000 γεν)
 - φορεία CFTR 4%
 - ΟΑ 30%
 - CBAVD >80%
- 60 παιδιά /έτος (β-ΜΑ: 5)
- CFTR γονίδιο (7q31.2):
 - διάυλος ύδατος/Cl
- Μεταλλάξεις
 - Σοβαρές: <3% mRNA
 - Ενδιάμεσες: 4-7% mRNA
 - Ήπιες: >8% mRNA



CBAVD

- Μεμονωμένη μορφή Κυστικής ίνωσης
 - Ήπια - Σοβαρή μετάλλαξη
 - 2 X ήπιες μεταλλάξεις
 - Ομοζυγωτία ήπιας μετάλλαξης
- Απόφραξη -εκφύλιση σπερματικού πόρου από εμβρυϊκή ζωή

CBAVD & TESE-ICSI

- Ποσοστό ανεύρεσης σπερμ/ζωαρίων >70%
- Δεν υπολείπεται σε
 - Ποσοστά γονιμοποίησης
 - Ποσοστά κλινικής κύησης
- Υπολείπεται σε:
 - Ποσοστά ΑΔΚ
 - Ποσοστά γεννήσεως ζώντος νεογνού

Γενετική συμβουλευτική

- Πιθανότητα μετάδοσης σοβαρής μετάλλαξης (Έλλειψη εξωνίου 2): 50%
- Πιθανότητα ύπαρξης σοβαρής μετάλλαξης στη μητέρα:
4% → μετάδοση 50% → 2%
- Πιθανότητα γέννησης παιδιού με κυστική ίνωση: 1% (RR: 20)
- Ενδελεχής έλεγχος μητέρας
 - Έλεγχος 90% μεταλλάξεων - Sanger sequencing(200€)
 - Έλεγχος ελλειμμάτων/διπλασιασμών (350€)

Αντιβίωση;

Summary of evidence	LE
Urethritis and prostatitis are not clearly associated with impaired natural conception.	3
Antibiotic treatment often only eradicates micro-organisms; it has no positive effect on inflammatory alterations and cannot reverse functional deficits and anatomical dysfunction.	2a
Although antibiotic treatment for MAGI might provide improvement in sperm quality, it does not necessarily enhance the probability of conception.	2a
Recommendation	Strength rating
Instruct patients with epididymitis that is known or suspected to be caused by <i>N. gonorrhoeae</i> or <i>C. trachomatis</i> to refer their sexual partners for evaluation and treatment.	Strong

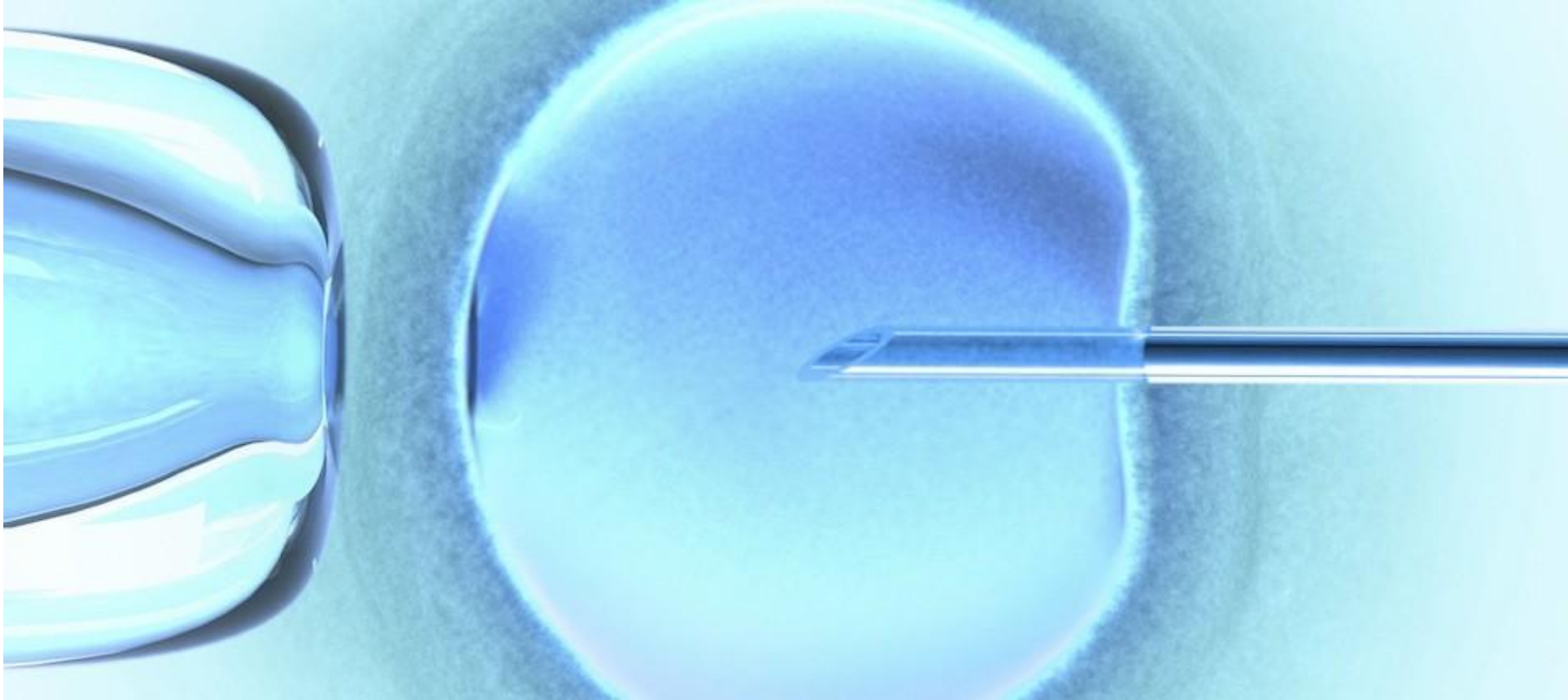
Maximize HHG axis output

- Σταδιακή απώλεια ΒΣ
- Άσκηση
- Εμπειρική θεραπεία (SERM)?

3 μήνες μετά...

- Επιτυχής TESE, πληθώρα σπερματοζωαρίων
- Αναμονή για IVF-ICSI

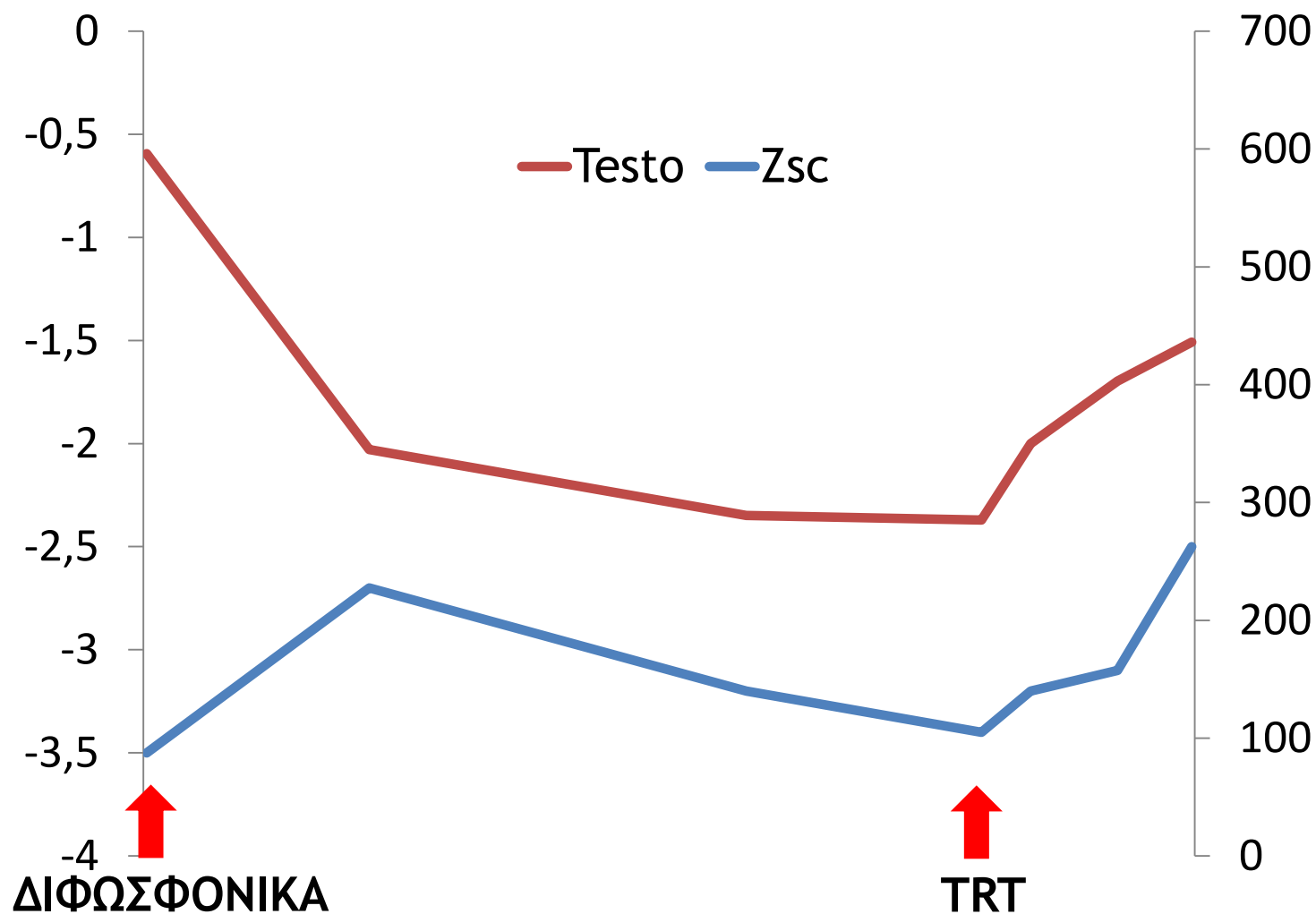
Συζήτηση



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 5

- Άνδρας 35 ετών - ιατρός
- Υπογοναδισμός επαγόμενος από γλυκοκορτικοειδή - TRT x 3 έτη
- Οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή
- Πρόσφατη διακοπή γλυκοκορτικοειδών
- Σύζυγος 41 ετών - Μειωμένα αποθέματα ωαρίων - συλλέγει ωάρια σε φυσικούς κύκλους

BMD - Testo



O/E

- BW 90kg - BH 177cm - BMI 29kg/cm²
- Normal Virilization
- RT 12cc / LT 10cc soft
- No cushingoid

Hormone profile

Testo 248 ng/dL (249-836)	PRE TRT
FSH 7.4 mU/L (1.4-12)	
LH 2.8 mU/L (1.8-8.0)	
PRL 14 ng/ml (2-18)	
TFTs OK	
Testo 436 ng/dL (249-836)	POST TRT
FSH 0.6 mU/L (1.4-12)	
LH 0.5 mU/L (1.8-8.0)	

Προκλήσεις περιστατικού

Για την επίτευξη γονιμότητας, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα εξής:

- Επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή διαταραχή του
- άξονα ΥΥΓ
- Καταστολή του άξονα ΥΥΓ από εξωγενή τεστοστερόνη
- Επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση
- Πιθανότητα υποτροπής άσθματος
- Προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία της συντρόφου

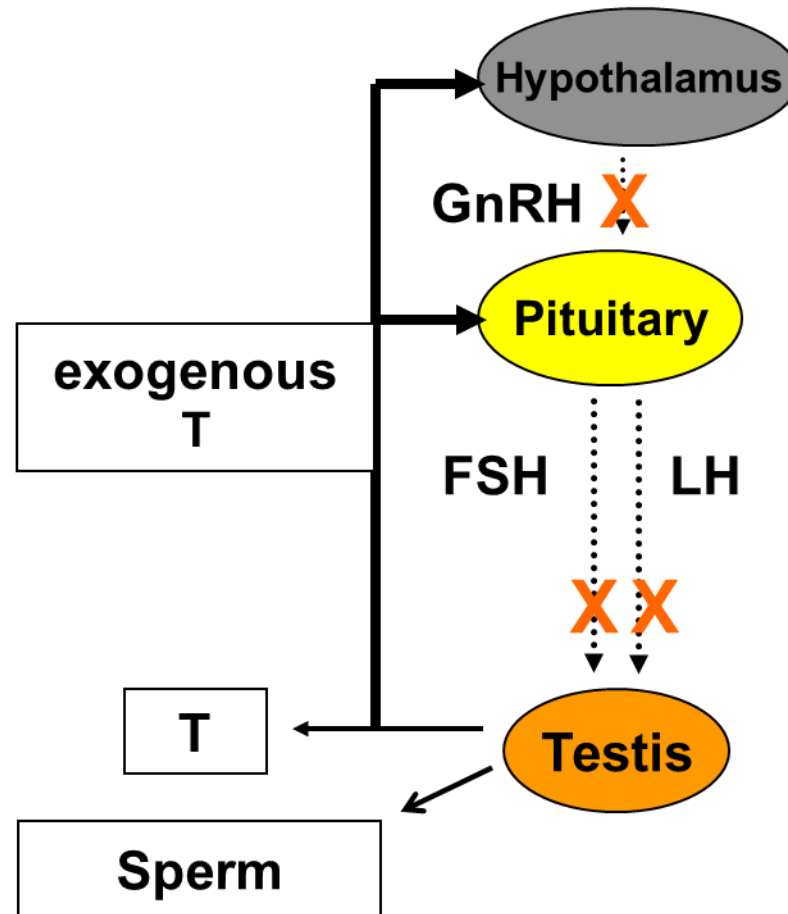
What is your choice?

a) Watchful Waiting?

b) Gonadotropin administration?

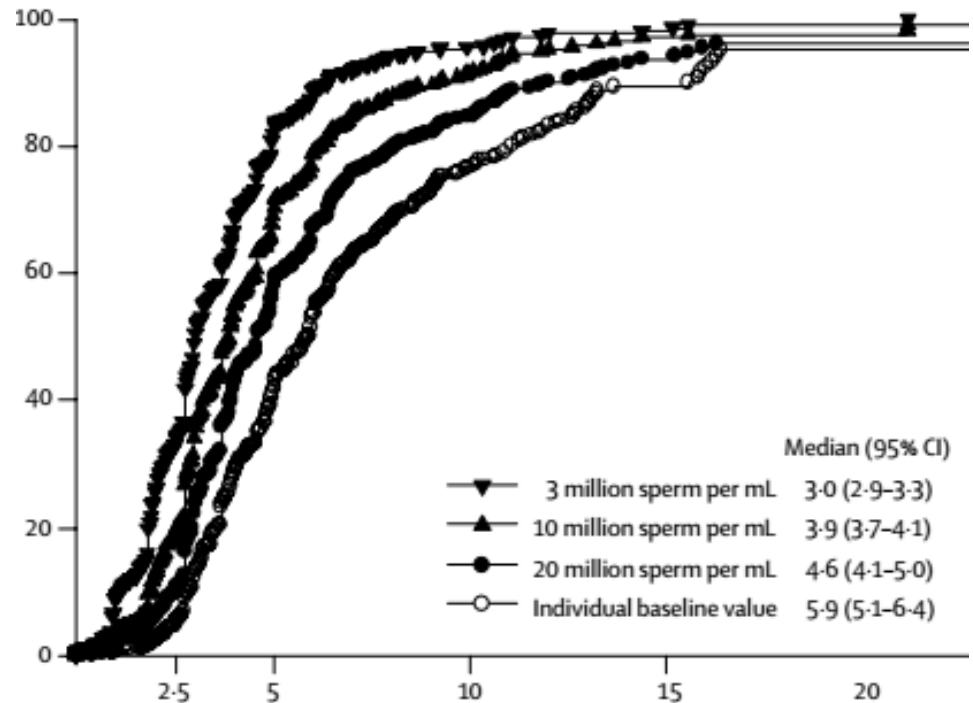
c) SERMS / Aromatase Inhibitors?

Androgen induced Hypogonadism

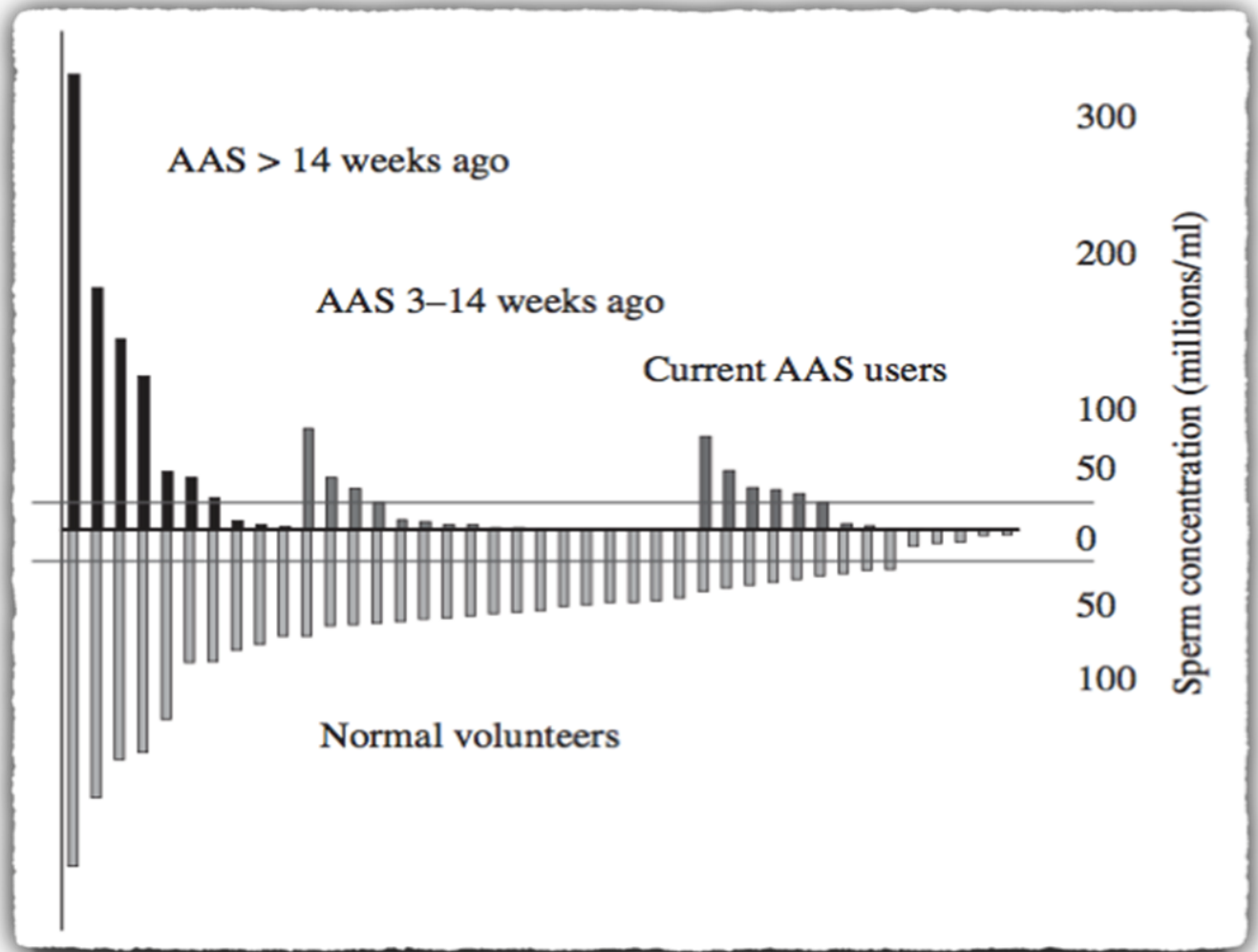


Sperm recovery post MHC

- Ο διάμεσος χρόνος που απαιτείται για την ανάκτηση συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων $>20 \times 10^6 / \text{mL}$
- 4.6 μήνες (95% CI 4.1-5.0)



Sperm recovery after AAS



Spermatogenesis induction

- Watchful Waiting?
- Gonadotropin administration?
 - SERMS / Aromatase Inhibitors?

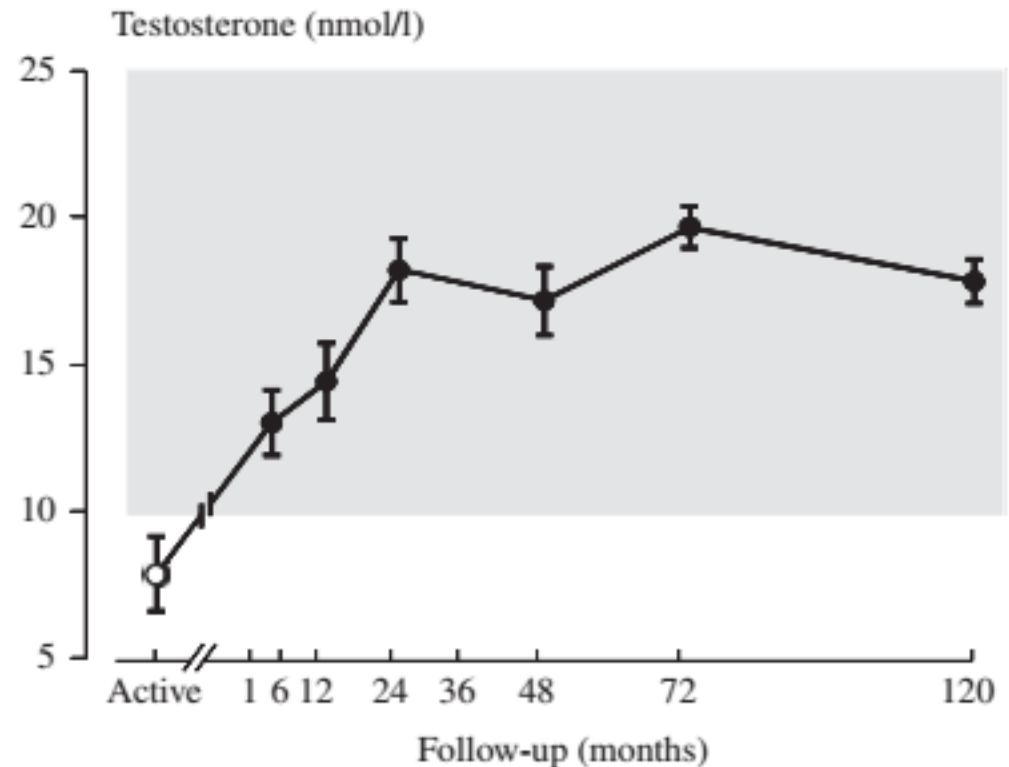
Γλυκοκορτικοειδή και άξονας ΥΥΓ

- Τα γλυκοκορτικοειδή (GC) αναστέλλουν την έκλυση γοναδοτροπινών
- Η μακροχρόνια θεραπεία με GC έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα T σε σύγκριση με μάρτυρες
- Βαρύτητα σχετίζεται με διάρκεια / δόση GC
- Σε ασθενής με μεταμόσχευση καρδιάς - σύντομη περίοδος θεραπείας, τα επίπεδα T ομαλοποιήθηκαν 3-6 μήνες μετά τη μείωση (tapering)

Shane E. et al, 1997

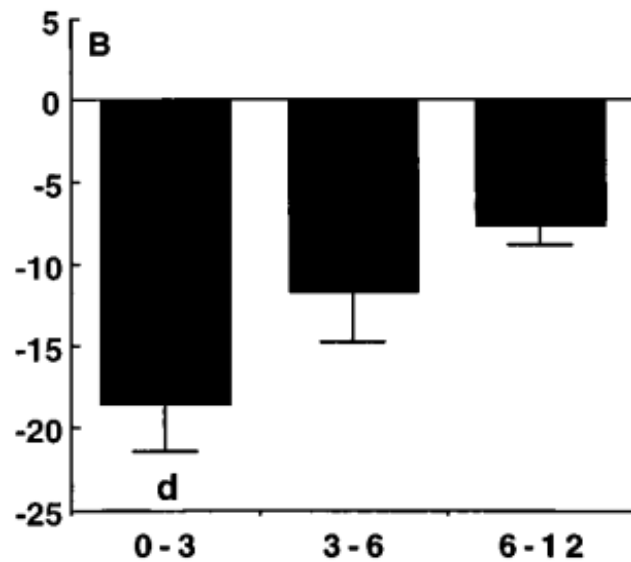
Cushing's disease & HPG axis

- 80 ασθενής – διασφηνοειδική εκτομή
- Τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν αργά
- Πλήρης εξομάλυνση κατά μέσο όρο 24 μήνες μετά την επέμβαση

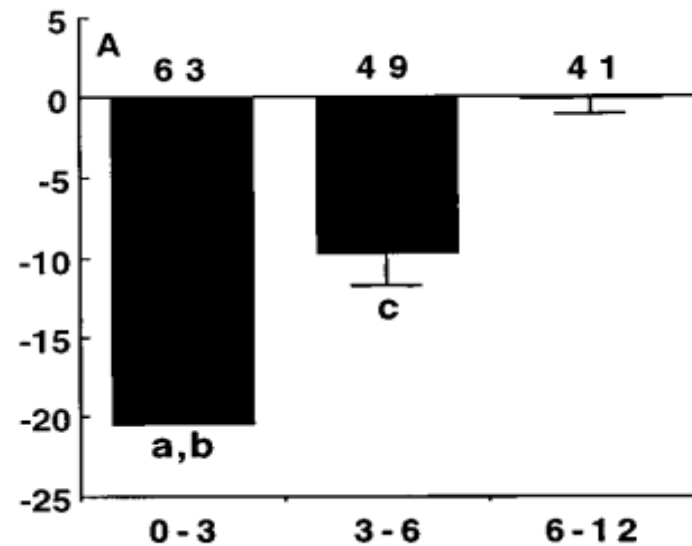


GIOP

Femoral Neck



Lumbar Spine



Shane E. et al, 1997

Έλεγχος 2/12 off Rx

- Testo **233** ng/dL
(249-836)
- FSH 9.6 mU/L
(1.4-12)
- LH 9.8 mU/L
(1.8-8.0)

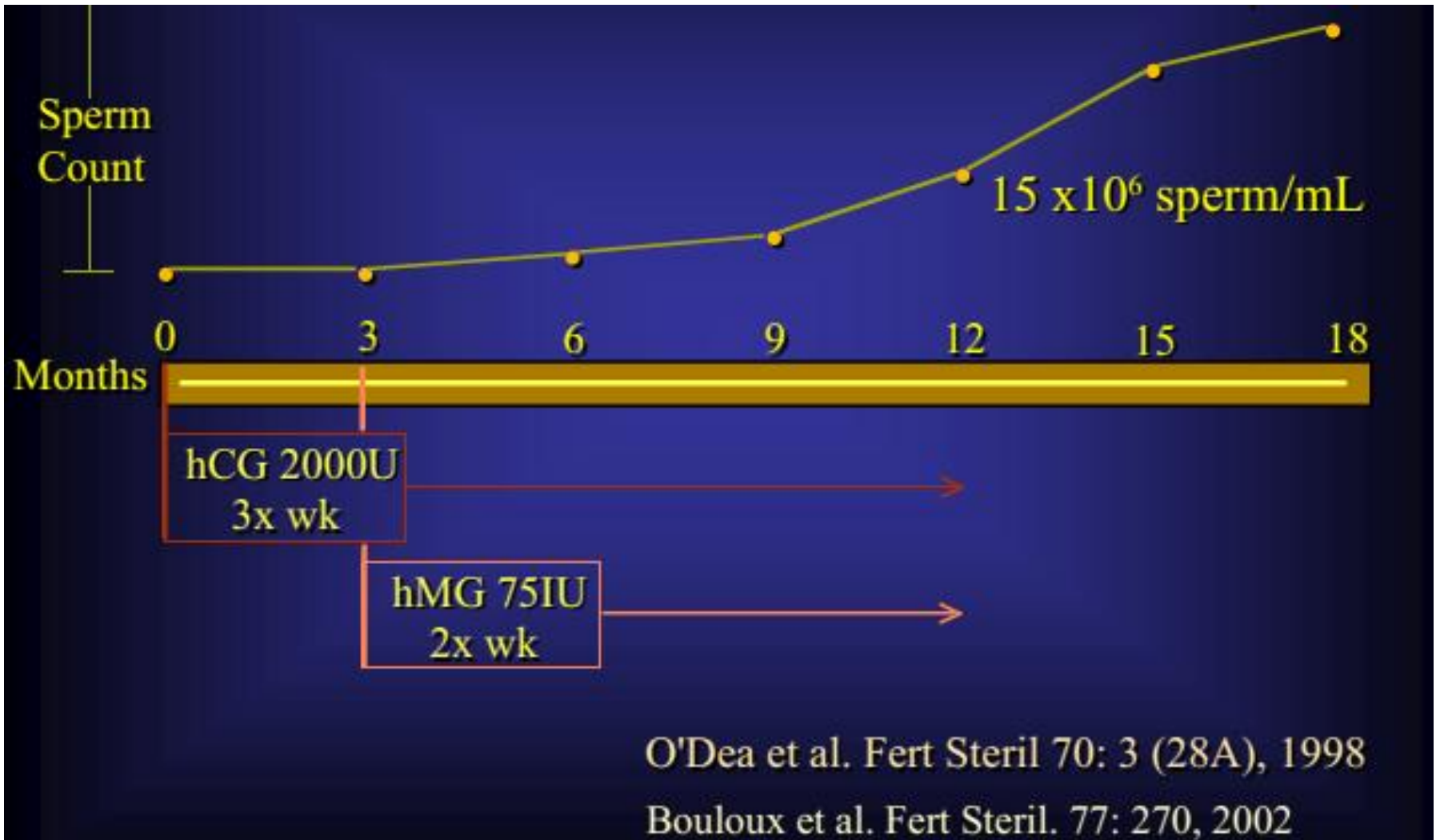
Σπερμοδιάγραμμα

- V 5ml
- pH 7,4
- N 300.000 /ml
- Κινητικότητα
 - A 0%
 - B 19%
 - C 25%
 - D 56%

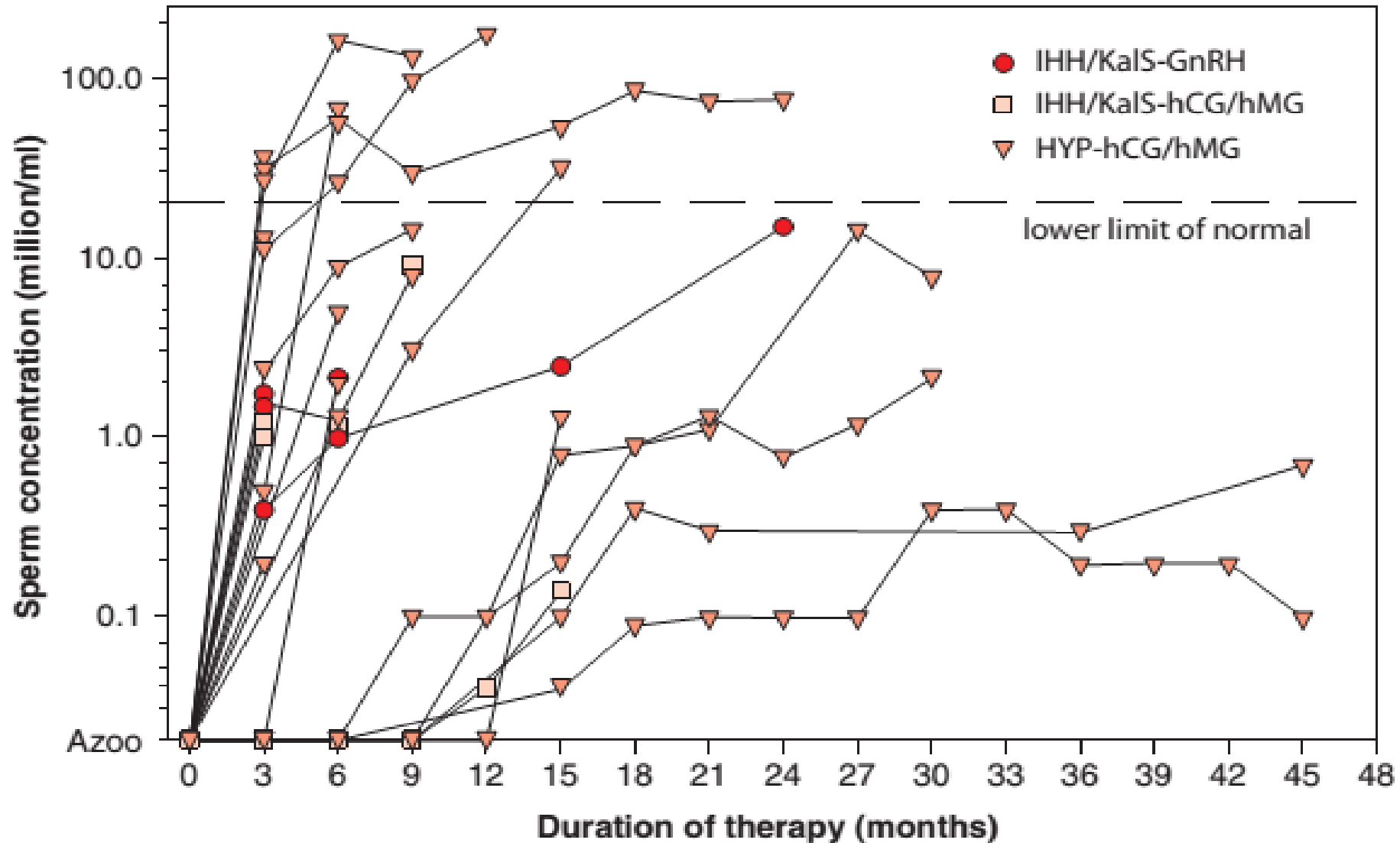
Spermatogenesis induction

- Watchful Waiting?
- Gonadotropin administration?
- SERMS / Aromatase Inhibitors?

Treatment plan



Response rates



SERMS in Andrology

- Empirical therapy for idiopathic male infertility
- Oral enclomiphene citrate raised testosterone and preserved sperm counts in obese hypogonadal men 18-60 yo.
- Clomiphene citrate represents a treatment option for men with functional hypogonadism, demonstrating biochemical and clinical efficacy with few side effects and lower cost as compared with TRT

Adamopoulos et al. 2000; Kim ED et al. 2016; Taylor F & Levine 2010

What is your choice?

a) Watchful Waiting?

b) Gonadotropin administration?

c) SERMS / Aromatase Inhibitors?