

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ & ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΗΒΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Θ. ΜΠΙΛΛΑ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

Ορισμός

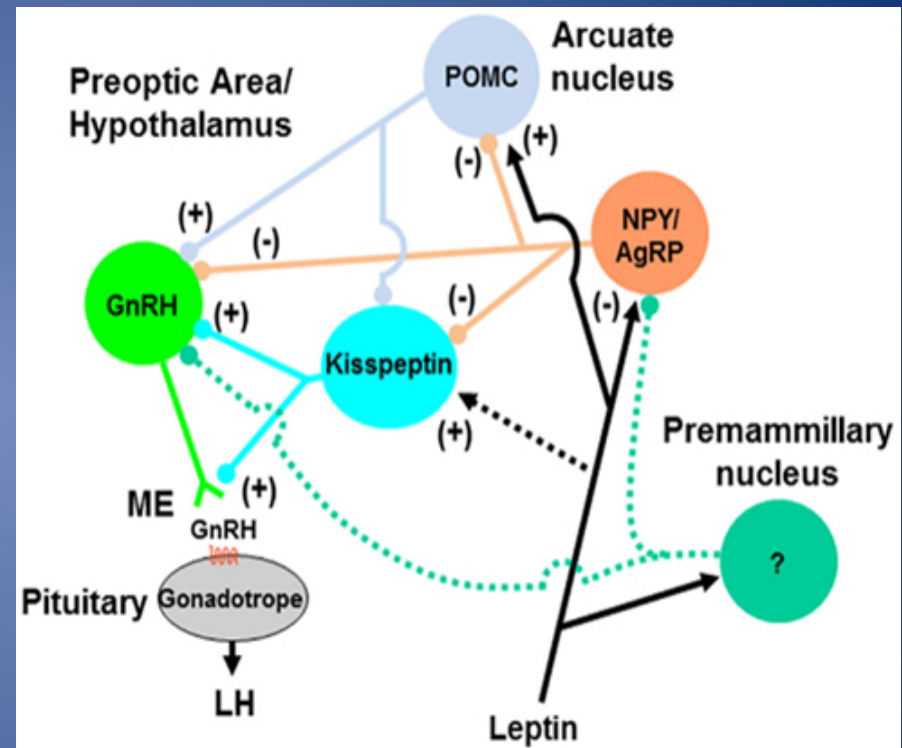
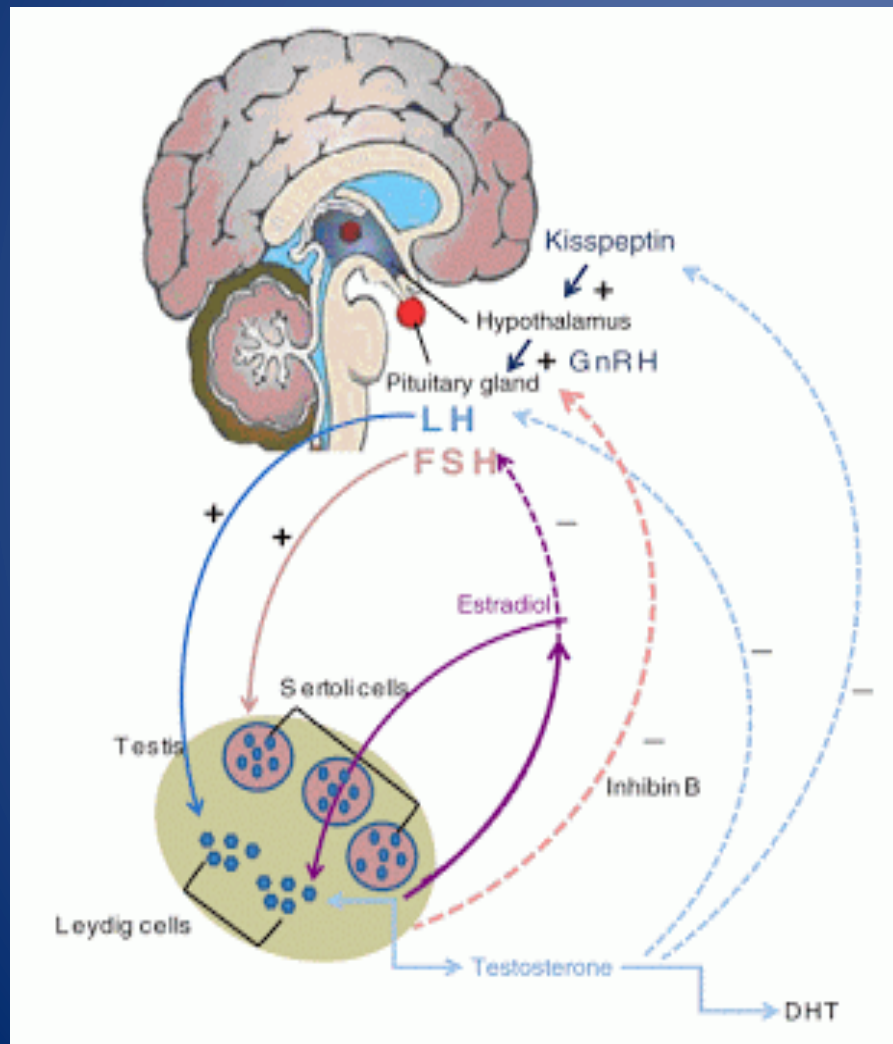
- Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από την αδυναμία των όρχεων να παράγουν επαρκείς ποσότητες ανδρογόνων (τεστοστερόνης) **ή/και** σπερματοζωαρίων λόγω διαταραχής του υποθαλαμο-υποφυσιακο-ορχικού άξονα σε ένα ή περισσότερα επίπεδα.

Basin et al, JCEM, 2010;95: 2536-2559

- Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από τη μειωμένη ορχική λειτουργία, την αναμενόμενη για την ηλικία, που μπορεί να περιλαμβάνει την ορμονική έκκριση από τα κύτταρα Leydig (ανδρογόνα και INSL3) **ή/και** των κυττάρων Sertoli (AMH & ανασταλτίνη-B) **ή/και** διαταραχές στη σπερματογένεση.

Rey et al, Andrology, 2013;1: 3-16

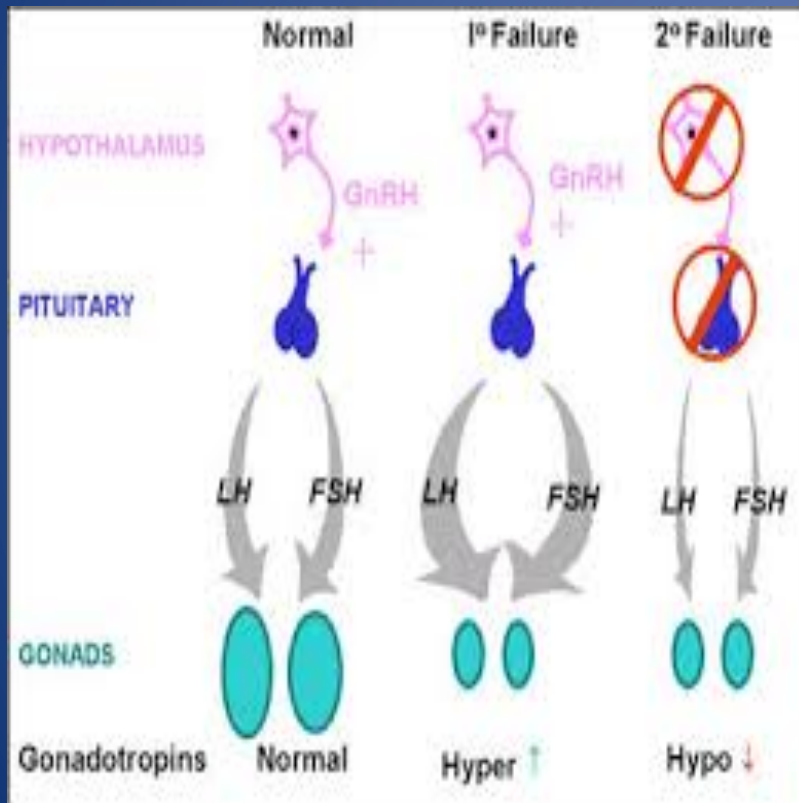
ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ-ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΟ-ΟΡΧΙΚΟΣ ΑΞΟΝΑΣ



Ταξινόμηση υπογοναδισμού

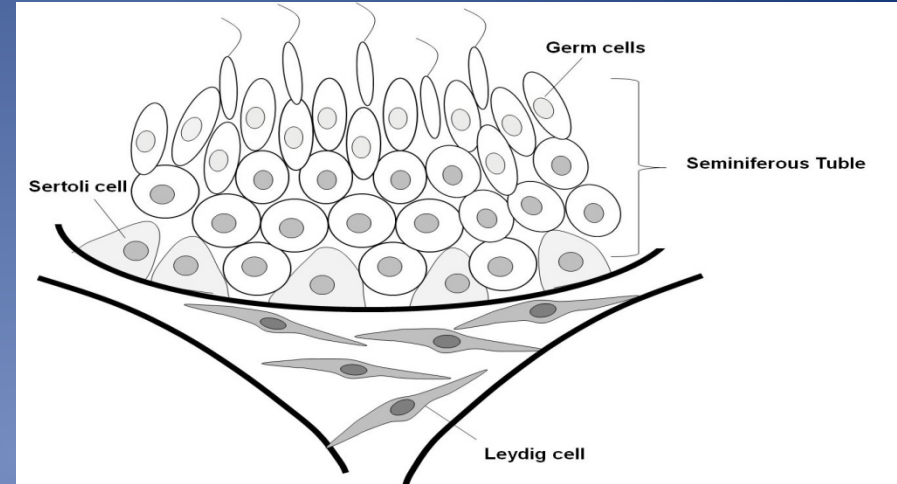
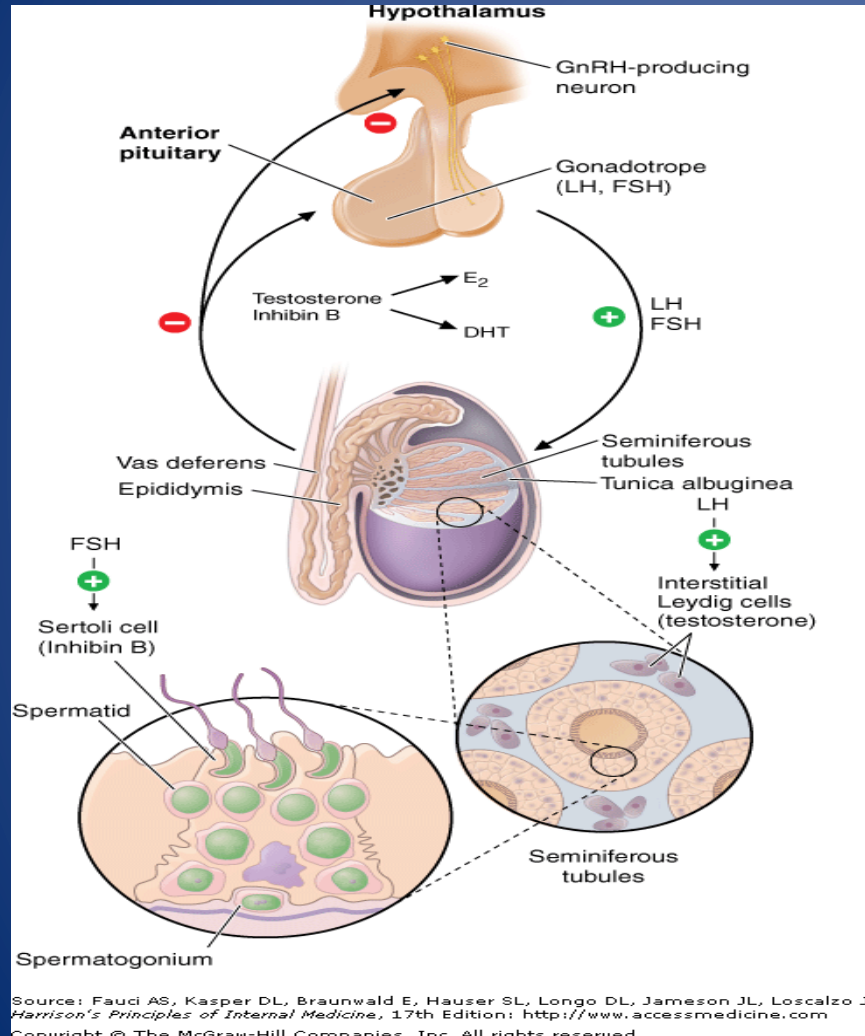
- Ανάλογα με το επίπεδο της βλάβης στον υποθαλαμο-υποφυσιακο-ορχικό άξονα
- Τον κυτταρικό πληθυσμό των όρχεων που ανεπαρκεί
- Την ηλικία εμφάνισης της έκπτωσης της ορχικής λειτουργίας

Διάκριση ανάλογα με το επίπεδο της διαταραχής του Υ-Υ-Ο άξονα



- Κεντρικός υπογοναδισμός
Χαμηλά επίπεδα FSH & LH
- Πρωτοπαθής υπογοναδισμός
Υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών
- Μεικτός υπογοναδισμός
Αδικοιολόγητα φυσιολογικά επίπεδα FSH & LH

Διάκριση με βάση τον πάσχοντα κυτταρικό πληθυσμό



- Ολική ορχική ανεπάρκεια
- Μεμονωμένη ορχική ανεπάρκεια (dissociated testicular function - cell specific)

Leydig cell specific

Sertoli cell specific

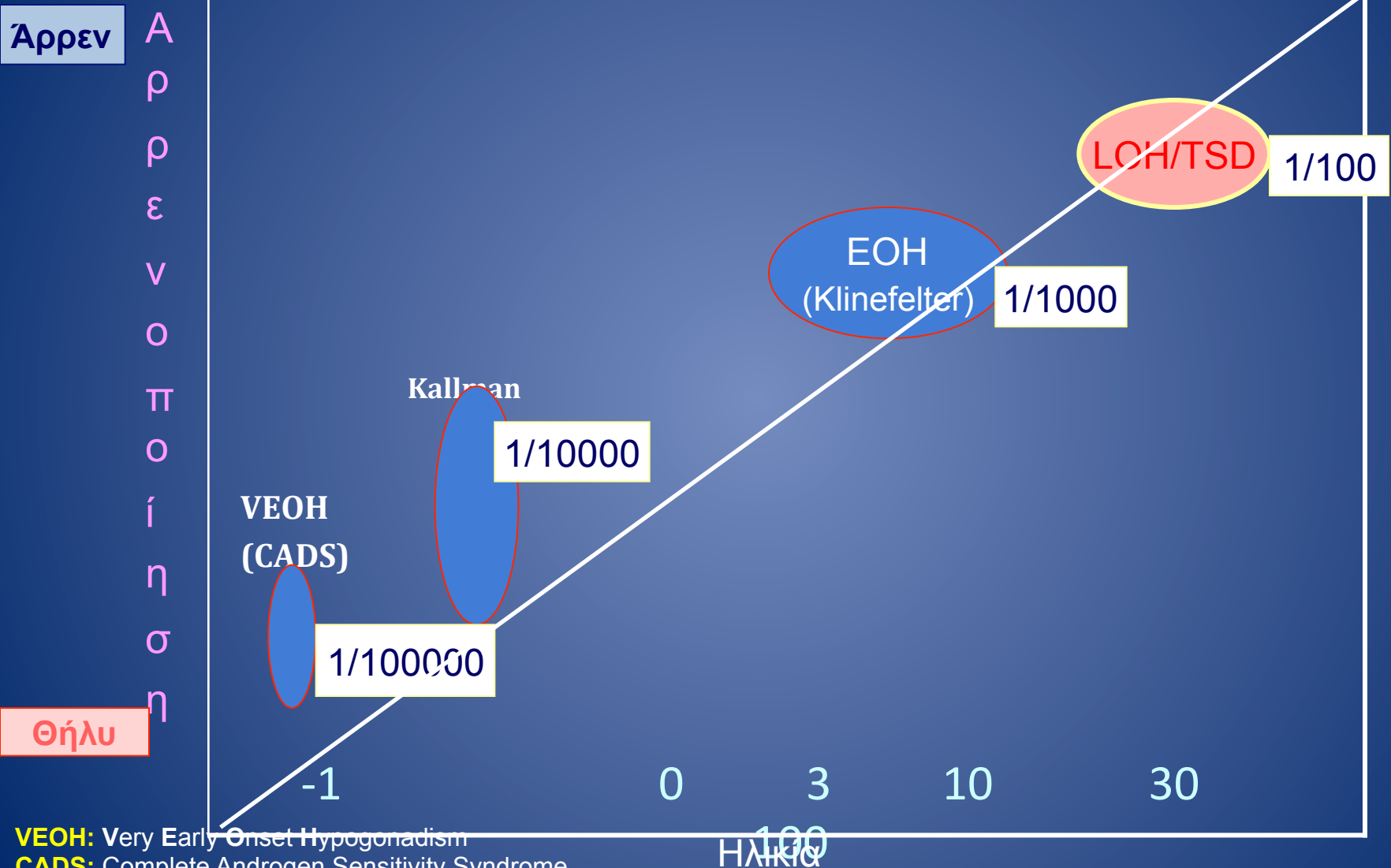
Germ cell specific

Διάκριση με βάση την ηλικία εμφάνισης

- **Very-early-onset hypogonadism (VEOH)**
έναρξη στη νεογνική ηλικία
ατελής αρρενοποίηση –
ψευδοερμαφροδιτισμός
- **Early-onset hypogonadism (EOH)**
εμφάνιση στην προεφηβική ηλικία
καθυστέρηση της ήβη
- **Late-onset hypogonadism (LOH)**
εμφάνιση στην ενήλικη ζωή
δεν υπάρχει ειδικός
φαινότυπος
- Εμβρυϊκής έναρξης
υπογοναδισμός
(foetal-onset hypogonadism)
- Παιδικής έναρξης
(childhood-onset)
- Εφηβικής (pubertal onset)
- Έναρξη στην ενήλικη
ζωή (adult onset)

Rey et al, Andrology, 2013: 1; 3-16

Φαινότυποι Υπογοναδισμού ανάλογα με την ηλικία εμφάνισής του



VEOH: Very Early Onset Hypogonadism
CADS: Complete Androgen Sensitivity Syndrome
EOH: Early Onset Hypogonadism
LOH: Late Onset Hypogonadism

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Εξαρτάται από:

- την ηλικία εμφάνισης
- τη βαρύτητα και τη διάρκεια της διαταραχής
- τον πάσχοντα κυτταρικό πληθυσμό
- την ευαισθησία των ιστών στόχων στα ανδρογόνα
- γενική κατάσταση υγείας (συννοσηρότητα)
- προηγούμενη θεραπεία με ανδρογόνα

Sh. Bashin & Sh Basaria Best Pract & Res Clin Endocrinol & Metab, 2011;25: 251-270

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (VEOH)

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ

1ο 3μηνο κύησης

αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα
ατελής αρρενοποίηση
(υποσπαδίας, δισχιδές όσχεο, κλπ)

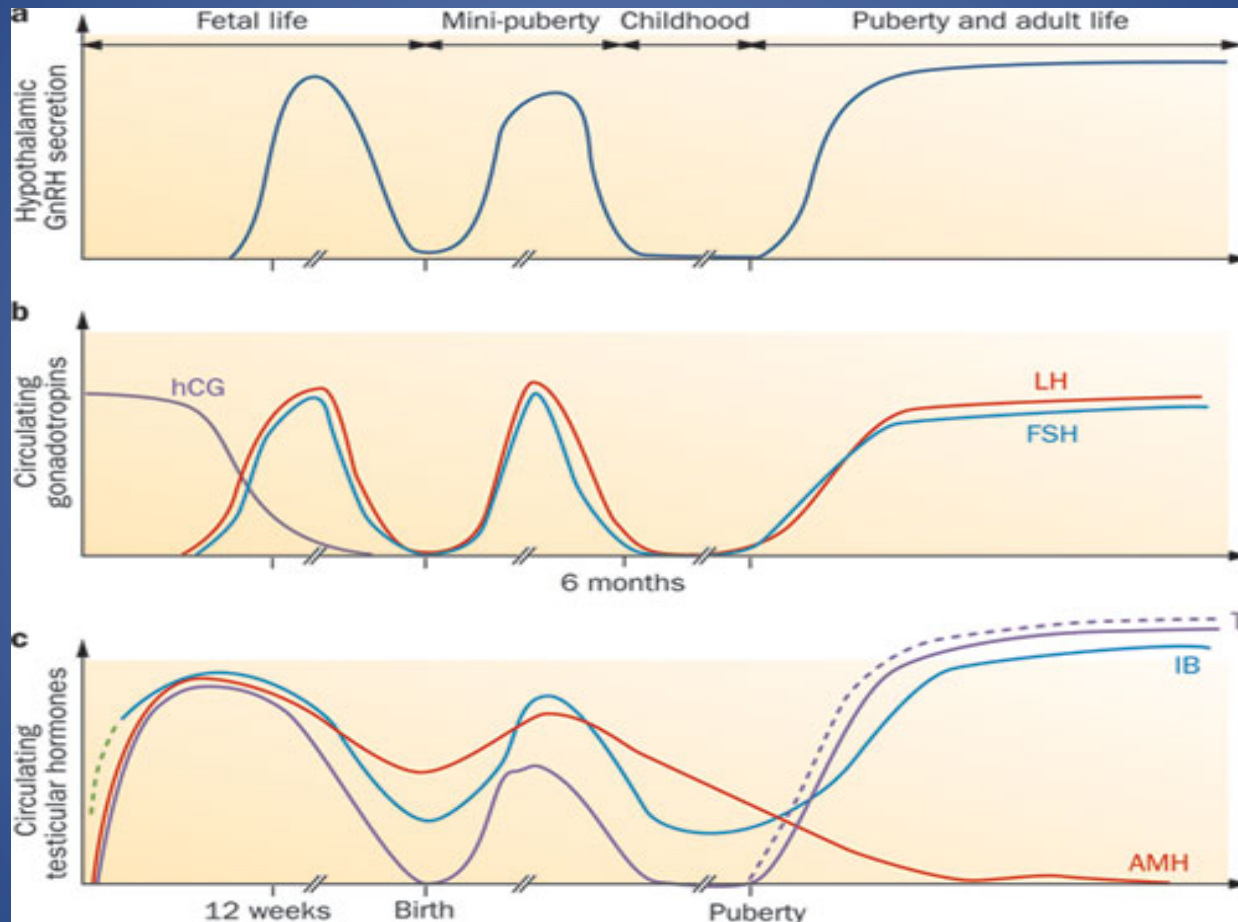


2° & 3° 3μηνο κύησης

πλήρης αρρενοποίηση έξω γεννητικών
οργάνων αλλά:
μικρό πέος
μικροί όρχεις
κρυφορχία

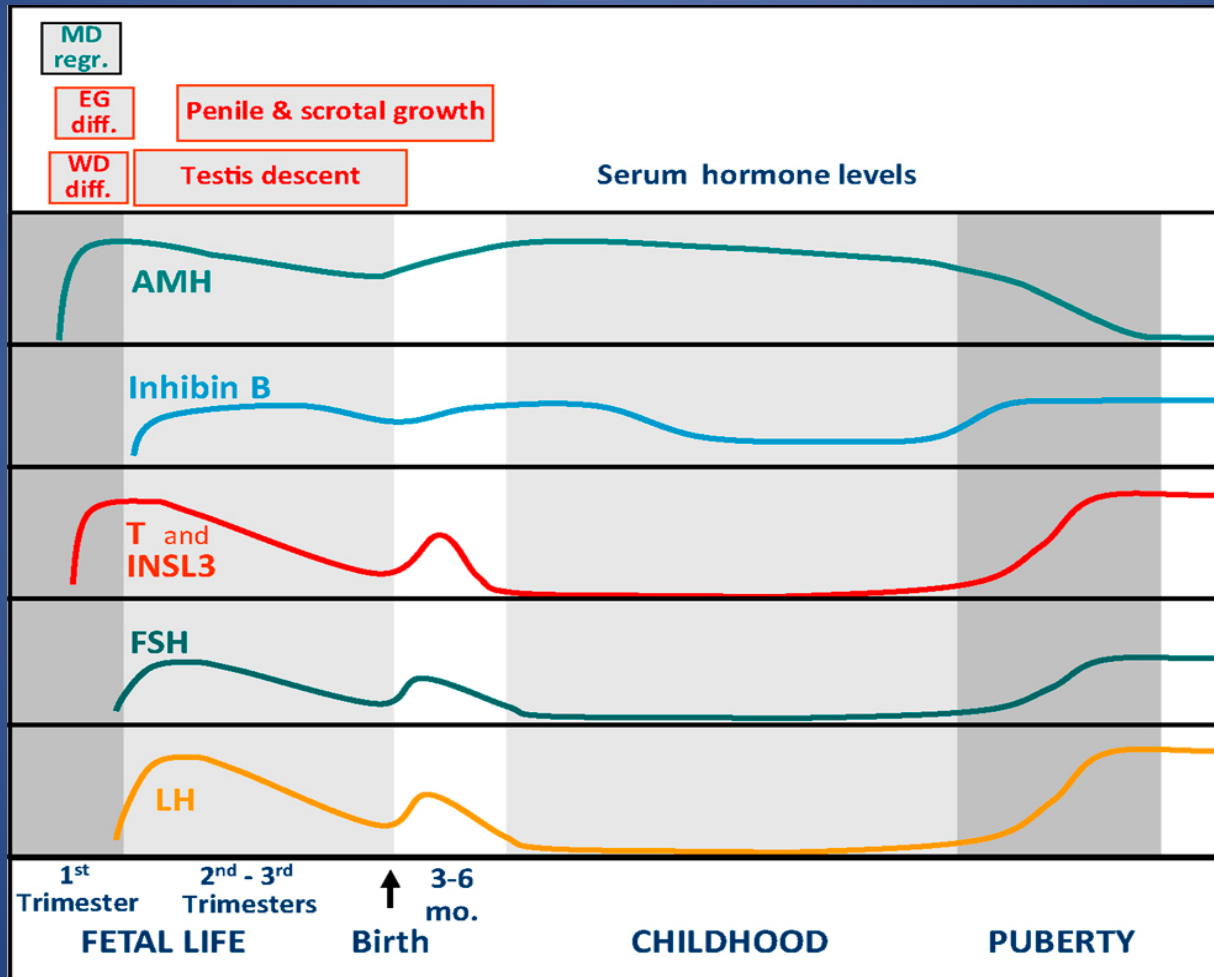


Schematic of the activation of the hypothalamic–pituitary–testicular axis during fetal and postnatal life in humans



**Bouvattier, C. et al. (2011) Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2011.164**

Σχηματική αναπαράσταση του υποφυσιο-ορχικού άξονα & της διαφοροποίησης & αύξηση των έσω & έξω γεννητικών οργάνων



GnRH neuron development & migration: *CHD7, FGFR1, FGF8, KAL1, NELF, PROKR2, PROK2, WDR11*

Cribriform plate: GnRH neurons migrate along the olfactory axons to the olfactory bulb

Olfactory bulb

GnRH neurons migrate to the hypothalamus

Olfactory placode: GnRH precursor neurons arise from the olfactory placode

Homeostasis & GnRH secretion: *DAX1, FGFR1, FGF8, GNRH1, KISS1R, LEPR, LEP, PC1, PROKR2, PROK2, TACR3, TAC3*

Hypothalamus: GnRH neurons form a network and start secreting GnRH in a pulsatile manner

Gonadotrope stimulation: *DAX1, GNRHR*

Pituitary: Pulsatile GnRH stimulates LH and FSH secretion

TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Αίτια εμβρυικής έναρξης υπογοναδισμού

Ολική ορχική ανεπάρκεια

Cell-specific

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός

Γοναδικές δυσγενεσίες

Κύτταρα Leydig

Μεταλλάξεις LH-R

Στεροειδογενετικές διαταραχές

Κύτταρα Sertoli

Μεταλλάξεις AMH

1^ο 3μηνο

• Σύνδρομο εξαφανισθέντων
όρχεων (συγγενής ανορχία)

Κύτταρα Leydig

Μεταλλάξεις INSL3

Κύτταρα Sertoli

Μεταλλάξεις FSH-R

2-3^ο 3μηνο

• Ενδοκρινικοί διαταρράκτες

Κεντρικός υπογοναδισμός

• Πολλαπλή ανεπάρκεια
υποφυσιακών ορμονών

Κύτταρα Leydig

Μεταλλάξεις της β-υπομονάδας LH

Μεταλλάξεις TAC , TACR3

Κύτταρα Sertoli

Μεταλλάξεις β-υπομονάδας FSH

2-3^ο 3μηνο

• Μεμονωμένος ΥΥ

Μεικτός υπογοναδισμός

1^ο 3μηνο

Μεταλλάξεις DAX-1

2-3^ο 3μηνο

Σ. Prader-Willi

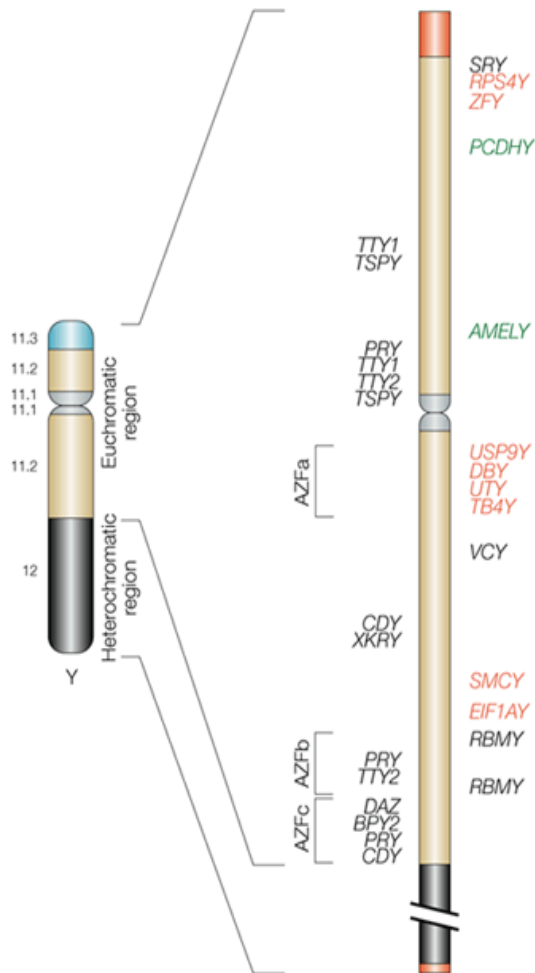
ΓΟΝΑΔΙΚΕΣ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΕΣ

Μεταλλάξεις και απαλλείψεις διαφόρων γονιδίων που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση και ανάπτυξη των όρχεων

Πλήρης γοναδική δυσγενεσία: φαινοτυπικά θήλεα άτομα
46,XY με γυναικεία εξωτερικά γεννητικά όργανα
μικρή μήτρα, σάλπιγγες
ταινιοειδείς γονάδες
υποπλαστικοί μαστοί

Μερική γοναδική δυσγενεσία: θήλεα άτομα με φαινότυπο σ. Turner
45,X/46,XY αμφίβολα εξωτερικά γεννητικά όργανα
46,XY άρρενες με υπολειπόμενη αρρενοποίηση
46,XY/47XYY φαινοτυπικά φυσιολογικό άρρεν
(κρυφορχία, υποσπαδία, υπογοναδισμό, αζωοσπερμία)

Δομικές ανωμαλίες Y χρωμοσώματος



Έλλειψη SRY γονιδίου

Διαταραχή στη
διαφοροποίηση του
όρχεος

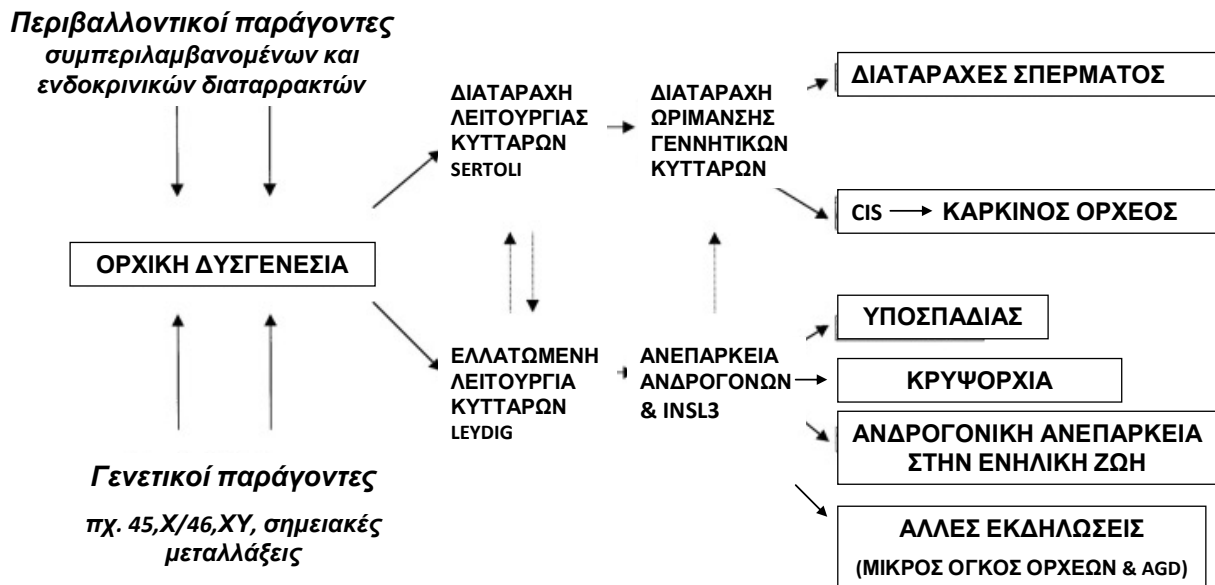
Ελλείψεις στην ευχρωματική
q11 περιοχή

Διαταραχές στη
σπερματογένεση

(cell specific hypogonadism)

Ορχική γοναδική δυσγενεσία

Σχήμα 2. Σχηματική αναπαράσταση της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου ορχικής δυσγενεσίας (TDS)



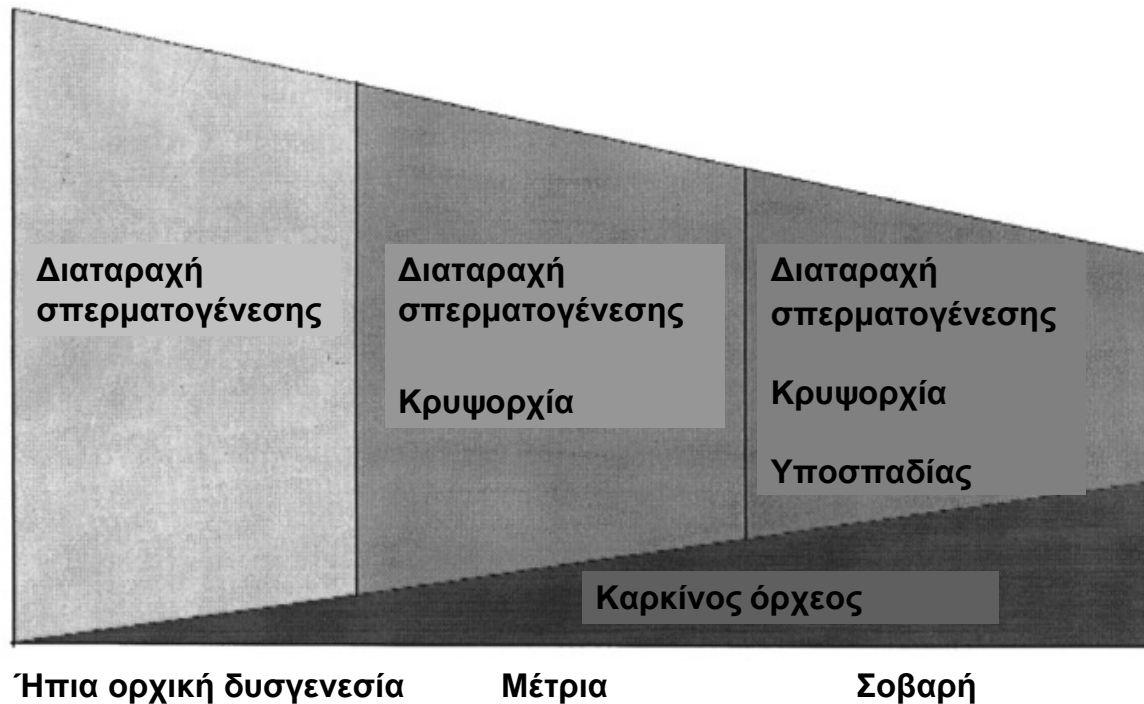
Από C. Wohlfahrt-Veje et al. Clin Endocrinol 2009;71:459-465.

αποτέλεσμα διαταραχής
εμβρυικού
προγραμματισμού και
γοναδικής ανάπτυξης

Πολυπαραγοντική νόσος

Κλινική εικόνα

Σχήμα 3. Απεικόνιση της σχετικής συχνότητας εμφάνισης των συμπτωμάτων και σημείων του συνδρόμου ορχικής δυσγενεσίας (TDS).



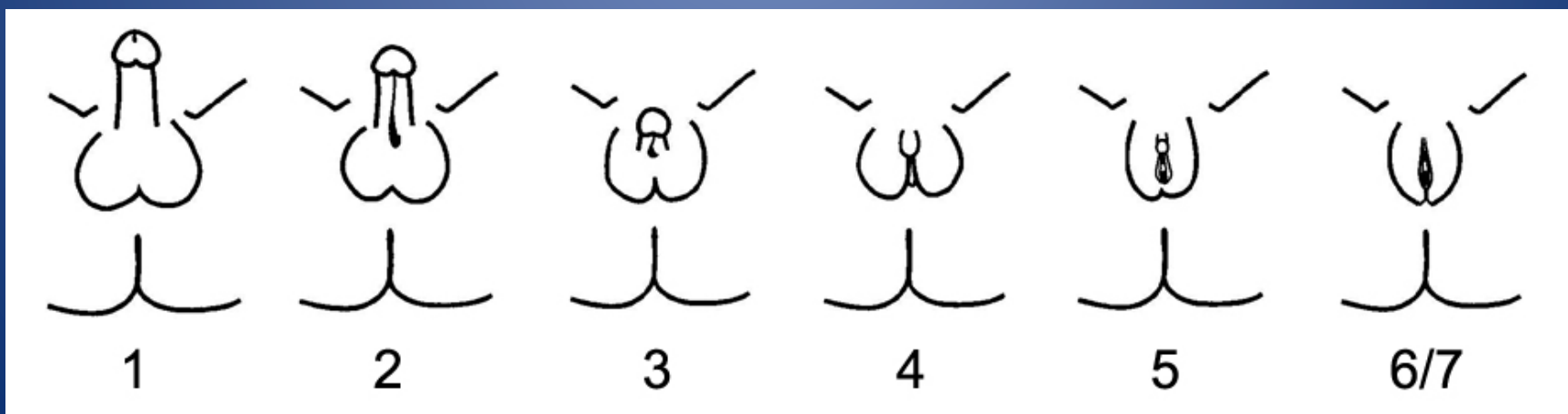
Από Skakkebaek N et al. Hum. Reprod. 2001;16:972-978

Σύνδρομο αντίστασης στα ανδρογόνα

XY άρρεν άτομο με φυσιολογική ανάπτυξη όρχεων και
φυσιολογικά επίπεδα ανδρογόνων

μετάλλαξη του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα
(μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X στην περιοχή q11-12)

μερική ή πλήρη αντίσταση στη βιολογική δράση των ανδρογόνων



Διαβάθμιση της αντίστασης στα ανδρογόνα

Βαθμός 1: Ήπια αντίσταση (MAIS)

- Γεννητικά όργανα άρρενος, υπογονιμότητα

Βαθμός 2: Μέτρια αντίσταση (PAIS)

- Γεννητικά όργανα άρρενος, ήπια διαταραχή αρρενοποίησης, υποσπαδίας

Βαθμός 3: Μέτρια αντίσταση (PAIS)

- Γεννητικά όργανα κυρίως άρρενος, σοβαρή διαταραχή αρρενοποίησης

Βαθμός 4: Μέτρια αντίσταση (PAIS)

- Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα, σοβαρή διαταραχή αρρενοποίησης

Βαθμός 5: Μέτρια αντίσταση (PAIS)

- Έξω γεννητικά όργανα κυρίως θήλεος με κλειτοριδομεγαλία

Βαθμός 6: Πλήρης αντίσταση (CAIS)

- Έξω γεννητικά όργανα θήλεος με παρουσία τριχοφυΐας μασχαλών και εφηβαίου

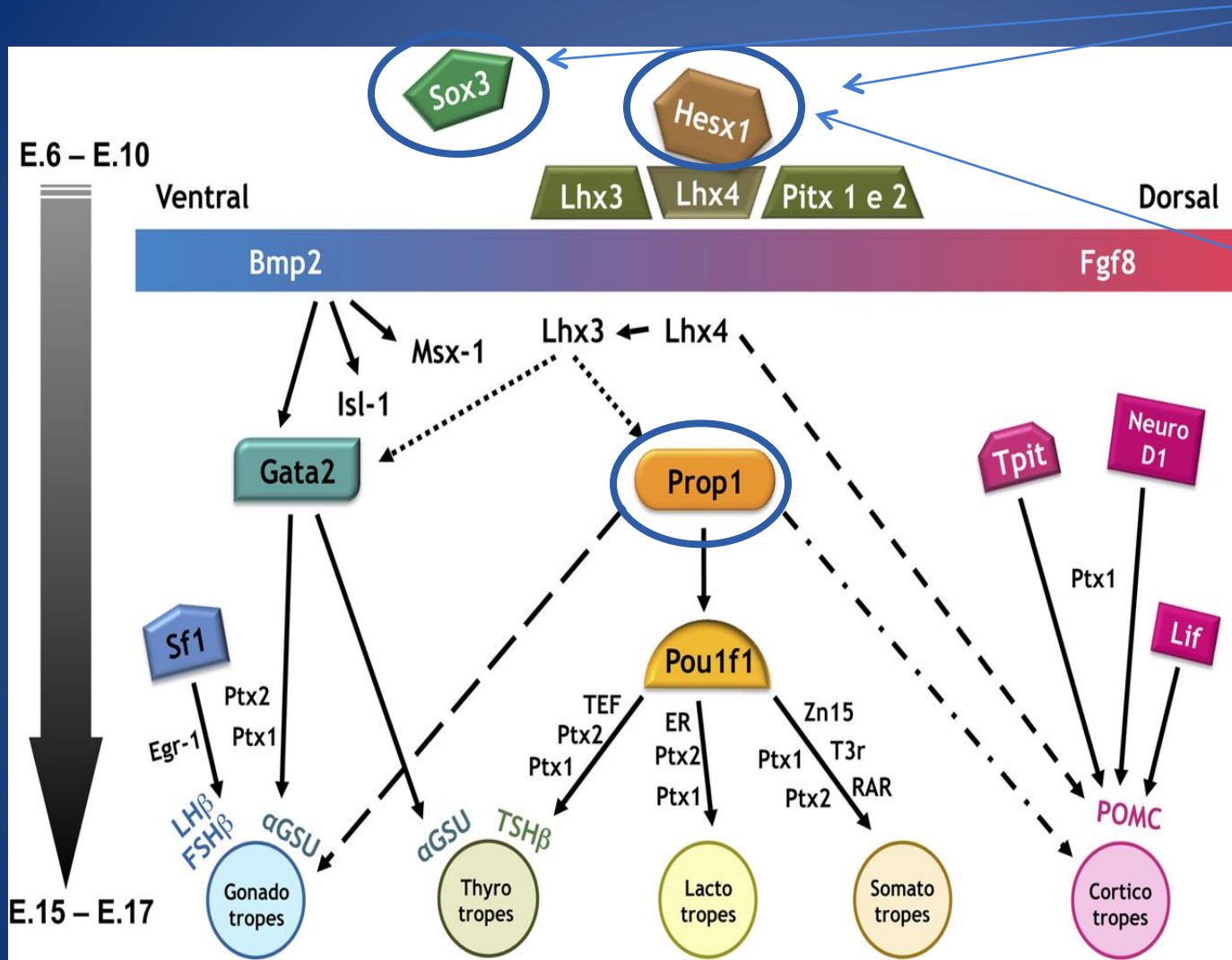
Βαθμός 7: Πλήρης αντίσταση (CAIS)

- Έξω γεννητικά όργανα θήλεος με απουσία τριχοφυΐας μασχαλών και εφηβαίου

Ανορχία

- **Συγγενής**
- Γενετικές, αγγειακές διαταραχές, ενδομήτριες λοιμώξεις, τραυματισμοί
- 14^η-16^η εβδ. κύησης
- Αμφοτερόπλευρη
 - άρρεν ψευδεμφροδιτισμός
 - φυσιολογικός φαινότυπος άρρενος με κρυπορχία και μικρό πέος
 - Πολύ χαμηλά επίπεδα Τ, μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ΑΜΗ
 - Απουσία απάντησης Τ στη δοκιμασία διέγερσης με hCG
- Ετερόπλευρη
- **Επίκτητη** τραύμα, σοβαρή λοίμωξη, συστροφή, χειρουργική εξαίρεση λόγω όγκου όρχεων ή όγκου προστάτη, ιατρικό χειρουργικό λάθος

Πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια



Διαφραγματο-
οπτική δυσπλασία

Διαταραχές
μέσης γραμμής,
κολόβωμα,
πολυδακτυλία

SOX2
Ανοφθαλμία,
μικροφθαλμία
Οισοφαγική
ατρησία

SOX3
Πνευματική
καθυστέρηση

Débora Cristina de Moraes et al. *J Endocrinol*
2012;215:239-245

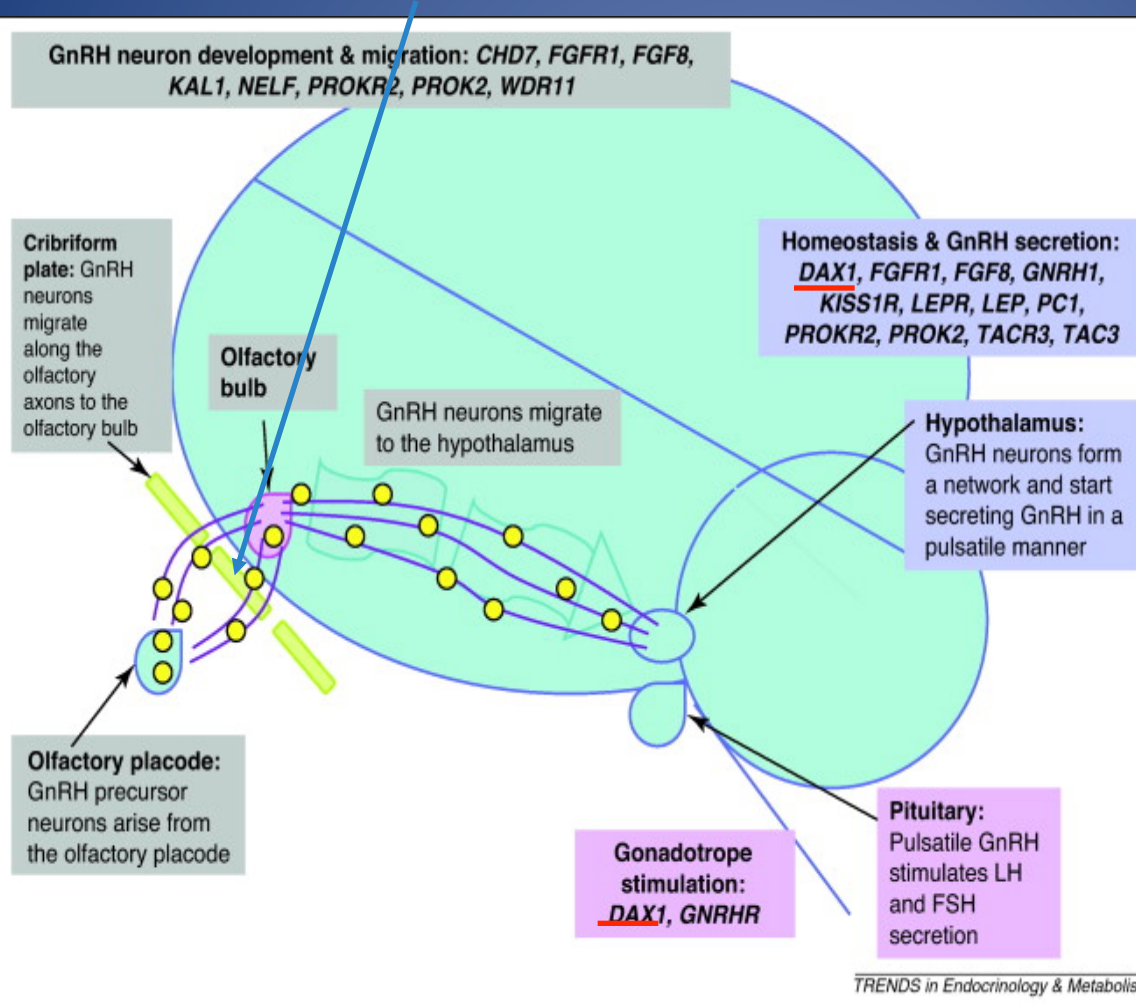
Μεμονωμένος υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (ΥΥ)

Συχνότητα εμφάνισης: 1-10/100.000 γεννήσεις

- Σ. Kallman
 - Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
 - +
 - Ανοσμία
 - 2/3 των περιπτώσεων
- Ιδιοπαθής ΥΥ
 - Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός χωρίς
 - Ανοσμία & άλλες συνοδές ανωμαλίες
 - 1/3 των περιπτώσεων

Αιτιοπαθογένεια

Σ. Kallman (1:10.000 γεννήσεις)



Ιδιοπαθής
γγ

γγ &
συγγενής
υποπλασία
επινεφριδίων

Σ. Kallman

Κλινική εικόνα

Βρεφική-νηπιακή ηλικία

- Μικρό πέος & κρυφορχία

Υπογοναδισμός

Εφηβική ηλικία

- Απουσία έναρξης της ήβης
- Απουσία ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου

Ενήλικες

- Μικροί προεφηβικοί όρχεις
- Απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- Ευνουχοειδείς αναλογίες σώματος
- Μειωμένη μυϊκή μάζα, μειωμένη libido, υπογονιμότητα

Ανοσμία

Συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου

Gene	Gene Product	Function	Inheritance	Clinical phenotype	Associated clinical phenotype
KAL1	Anosmin-1	Cell adhesion	X-linked	KS	Anosmia, bimanual synkinesis, renal agenesis
FGFR1	Fibroblast-growth-factor receptor 1	Tyrosine kinase receptor	AD	KS or IHH	Anosmia, cleft lip or palate, ear anomalies, tooth agenesis
FGF8	Fibroblast growth factor 8	Ligand of FGFR1	AD	KS or IHH	
NELF	Nasal Embryonic LHRH	Neuronal migration	AD	KS	Anosmia
CHD7	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7	DNA-binding protein, neural crest development	AD	KS or IHH	CHARGE syndrome: anosmia, coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, ear abnormalities
PROKR2	Prokineticin receptor 2	GPCR	AD AR	KS or IHH	Anosmia
PROK2	Prokineticin 2	Ligand of PROKR2	AD AR	KS or IHH	Anosmia
WDR11	WD protein	Interaction with EMX1	AD	KS or IHH	Anosmia
GPR54/KISS1R	Kisspeptin-1 receptor	GPCR	AR	IHH	None
TACR3	Neurokinin B receptor	GPCR	AR	IHH	None
TAC3	Neurokinin B	Ligand of TACR3	AR	IHH	None
LEPR	Leptin receptor	Single transmembrane-domain receptor	AR	IHH	Obesity
LEP	Leptin	Fat-regulating hormone	AR	IHH	Obesity
GNRH1	GnRH	Release of LH and FSH	AR	IHH	None
GNRHR	GnRH receptor	GPCR	AR	IHH	None
LHβ	β –subunit of LH	Ligand of LH/CG receptor	AR	IHH	None
FSHβ	β –subunit of FSH	Ligand of FSH receptor	AR	IHH	None

Σ. Kallman

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις

- Συνκίνησία δακτύλων
80% μεταλλάξεις KAL 1
10% μεταλλάξεις FGFR 1
- Ετερόπλευρη αγενεσία ή δυσγενεσία νεφρού
- Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα
μεταλλάξεις KAL 1
- Θολωτή υπερώα
- Λαγόχειλο ή/και λυκόστομα
- Αγενεσία οδόντων
μεταλλάξεις FGFR 1
- Βραχυδακτυλία, συνδακτυλία
- Αγενεσία μεσολόβιου

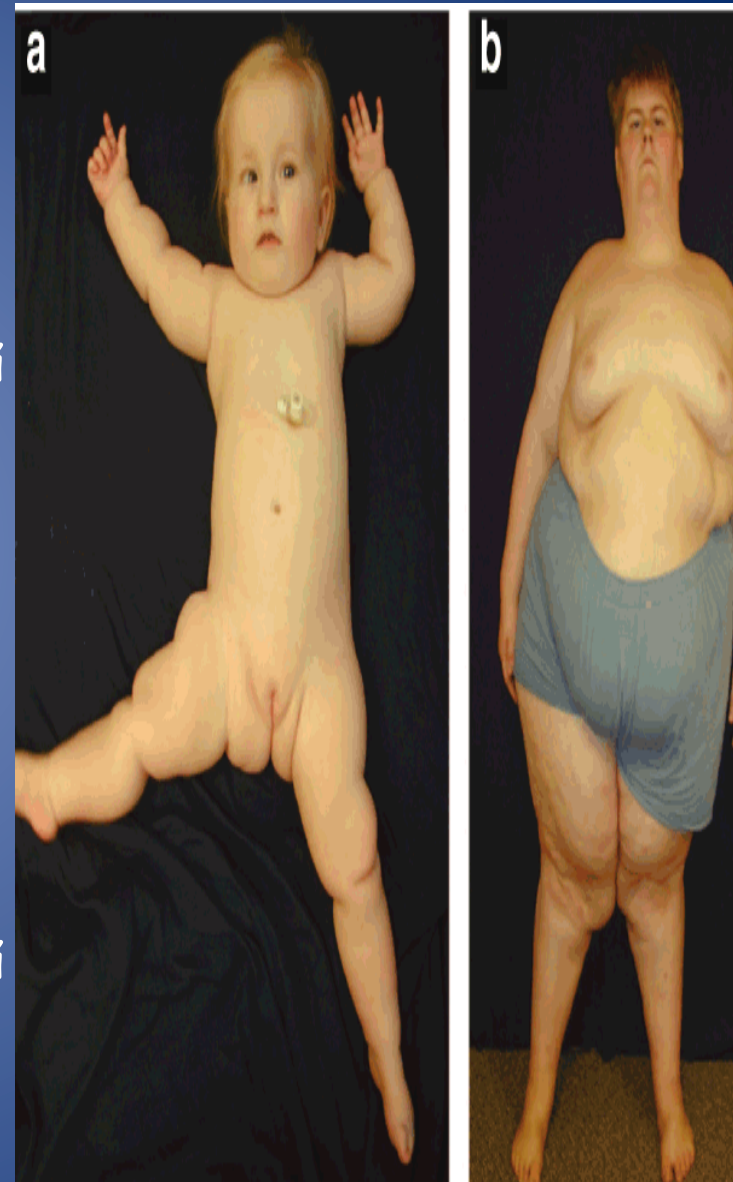
Συνδρομικός ΥΥ

Σ. Prader-Willi

- Μικροελλείψεις στο πατρικό χρωμόσωμα 15 ή μητρική δισωμία του χρωμοσώματος 15
- Διαταραχή στην υποθαλαμική έκκριση της GnRH
- Υπογοναδισμός (κρυφορχία, μικροφαλία, μικροί όρχεις, καθυστέρηση ή απουσία ενήβωσης)
- Παχυσαρκία, πνευματική υστέρηση, υποτονία, κοντά άκρα χεριών και ποδιών

Σ. Laurence-Moon-Bield

- Ελλείψεις χρωμοσώματος 16
- Διαταραχή στην υποθαλαμική έκκριση της GnRH
- Υπογοναδισμός (κρυφορχία, μικροφαλία, μικροί όρχεις, καθυστέρηση ή απουσία ενήβωσης)
- Παχυσαρκία, πνευματική υστέρηση, μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, πολυδακτυλία



Διαγνωστική προσέγγιση στο νεογνό

• Κλινική εικόνα

- Αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα
- Μικροφαλία, κρυφορχία, μικροί όρχεις
- Σωματικά στίγματα ή άλλες συνοδές διαταραχές (πχ. επινεφριδ. ανεπάρκεια)

(υπογοναδισμός 1^{ου} 3 μηνου)

Ψηλαφητές γονάδες > 1 cc

(υπογον. 2^{ου}-3^{ου} 3 μηνου)

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός

Μη δυσγενετικές γοναδικές δυσγενεσίες

• Εργαστηριακός έλεγχος

Τεστοστερόνη (T), INSL3
FSH, LH
hCG test ή Synacten test

• AMH, INH-B

νεογνική ηλικία
< 6 μήνες

> 6 μήνες

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (ΕΟΗ)

Ανάπτυξη όρχεος από τη γέννηση έως την ενηλικίωση

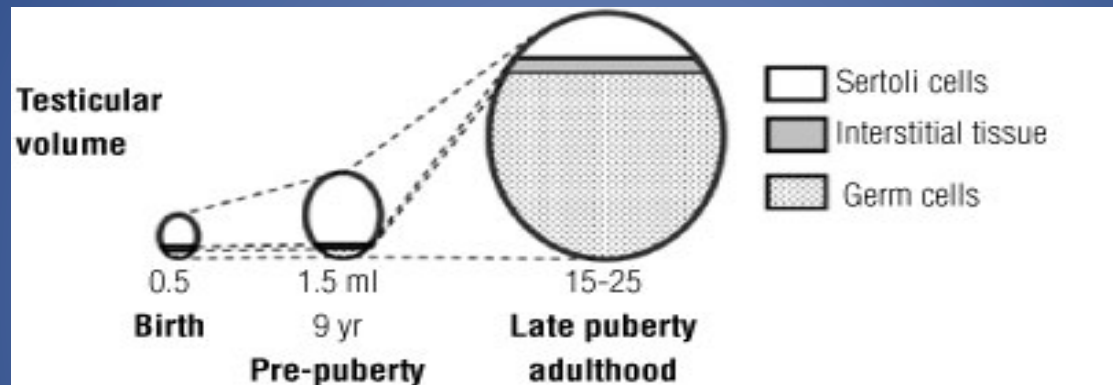
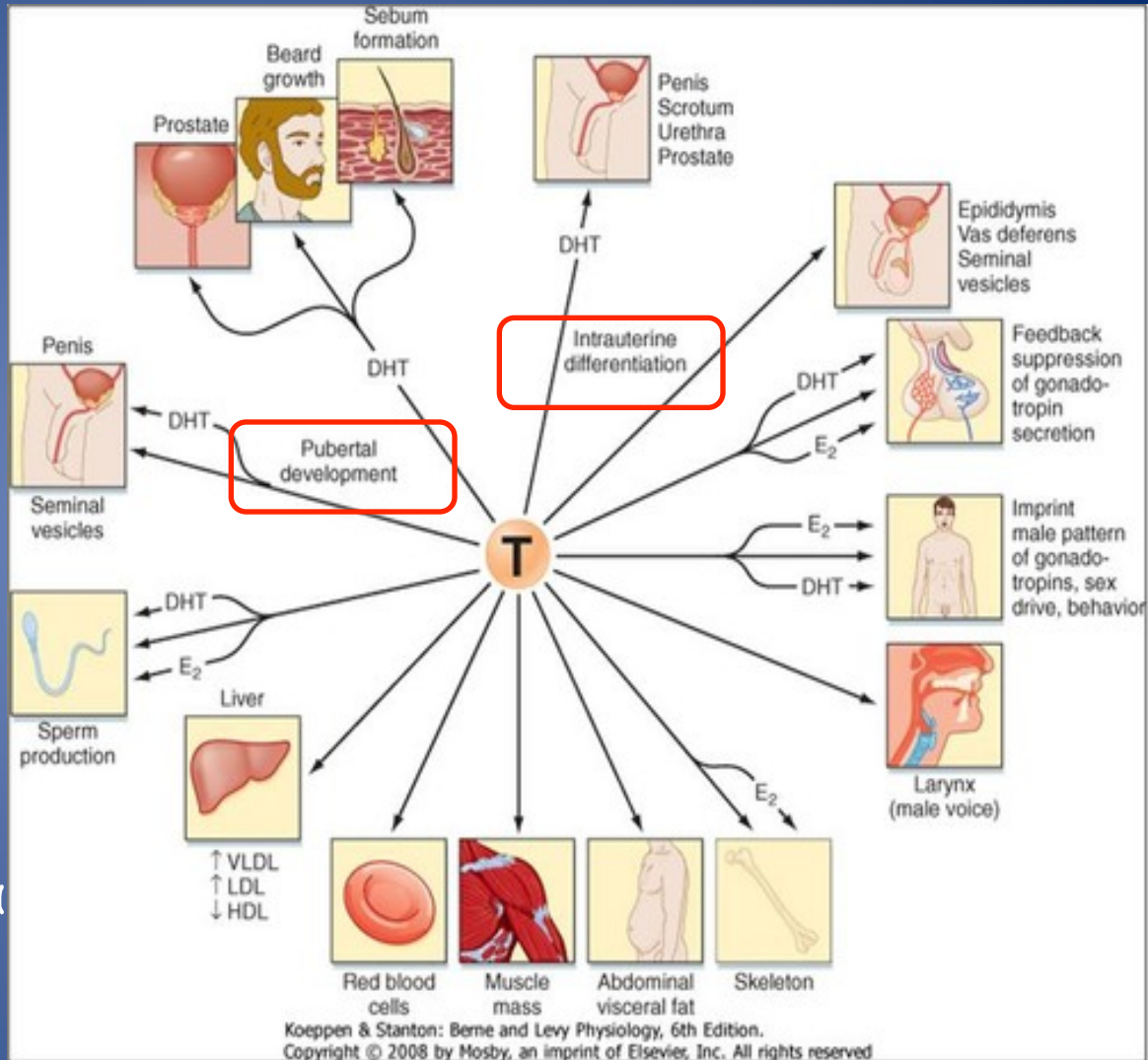


Figure 2. Schematic ontogeny of the evolution of testicular volume from birth to adulthood. Seminiferous tubules (Sertoli + germ cells) are always the major component of the testis. From birth and during the whole prepubertal period (i.e. until ages 9-14 yr, Tanner stage 1), seminiferous tubule volume depends mainly on Sertoli cells, whereas the significant increase in testicular volume during pubertal development (i.e. between Tanner stages 1 and 5) is mainly due to germ cell proliferation. Reprinted with permission from: Rey R. Regulation of spermatogenesis. Endocrine Development. 2003;5:38-55. Söder O (ed.): The Developing Testis. Physiology and Pathophysiology. Copyright S. Karger A. G., Basel, 2003.

Κλινική εικόνα

- Αδυναμία εμφάνισης ήβης
- κρυφορχία
- Μικροί όρχεις, πέος και προστάτης
- Απουσία ή αραιή τρίχωση εφηβαίου, προσώπου, μασχαλών
- Ευνουχοειδείς αναλογίες, μακρά άκρα και κοντός κορμός
- Ανάπτυγμα χεριών > ύψος κατά 2 εκ.
- Γυναικοειδής λεκάνη
- Ανεπαρκής ανάπτυξη μυϊκού συστήματος
- Ελαττωμένη οστική πυκνότητα
- Γυναιкомаστία
- Ανώριμη φωνή



Αίτια έναρξης υπογοναδισμού μετά τη γέννηση

Ολική ορχική ανεπάρκεια

Cell-specific

Πρωτοπαθής υπογοναδισμός

Σ. Klinefelter

Γεννητικά κύτταρα

Σ. άρρενος με ΧΧ

Μικροελλείψεις Υ χρωμοσώματος

Σ.Noonan

Δομικές ανωμαλίες
φυλετικών χρωμοσωμάτων

Σ. Down

Κρυφορχία

Μυοτονική δυστροφία

Τραύμα ή συστροφή όρχεος

Ορχίτιδα

Αιμοχρωμάτωση

Αμυλοείδωση, ΧΝΑ, ΧΤΠΝ

Αυτοάνοση ορχίτιδα

Όψιμης έναρξης υπογοναδισμός

Κύτταρα Leydig

φάρμακα

κετοконаζόλη, σπιρονολακτόνη

Γεννητικά κύτταρα

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Ακτινοβολία

Συγγενή

Επίκτητα

Αίτια έναρξης υπογοναδισμού μετά τη γέννηση

Ολική ορχική ανεπάρκεια

Cell-specific

Κεντρικός υπογοναδισμός

Όγκοι υποθαλάμου- υπόφυσης

Τραύμα

Υποθυρεοειδισμός

Άλλες ενδοκρινοπάθειες

Κατάχρηση αλκοόλ

Κακή γενική υγεία

Επίκτητα

Μεικτός υπογοναδισμός

ΑΚΘ+ΧΜΘ κρανίου

Μολυβδίαση

Κατάχρηση οπιοειδών

Ολόσωμη ακτινοβολία

Επίκτητα

Σύνδρομο Klinefelter

- Άρρεν άτομο με καρυότυπο που περιέχει ένα επιπλέον φυλετικό χρωμόσωμα X

XXY

- Η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία

0.1 % -0.2 % άρρενα νεογνά

Nieschlag E. et al, Dtsch Arztebl Int, 2013

- Η πιο συχνή γενετική αιτία υπογονιμότητας

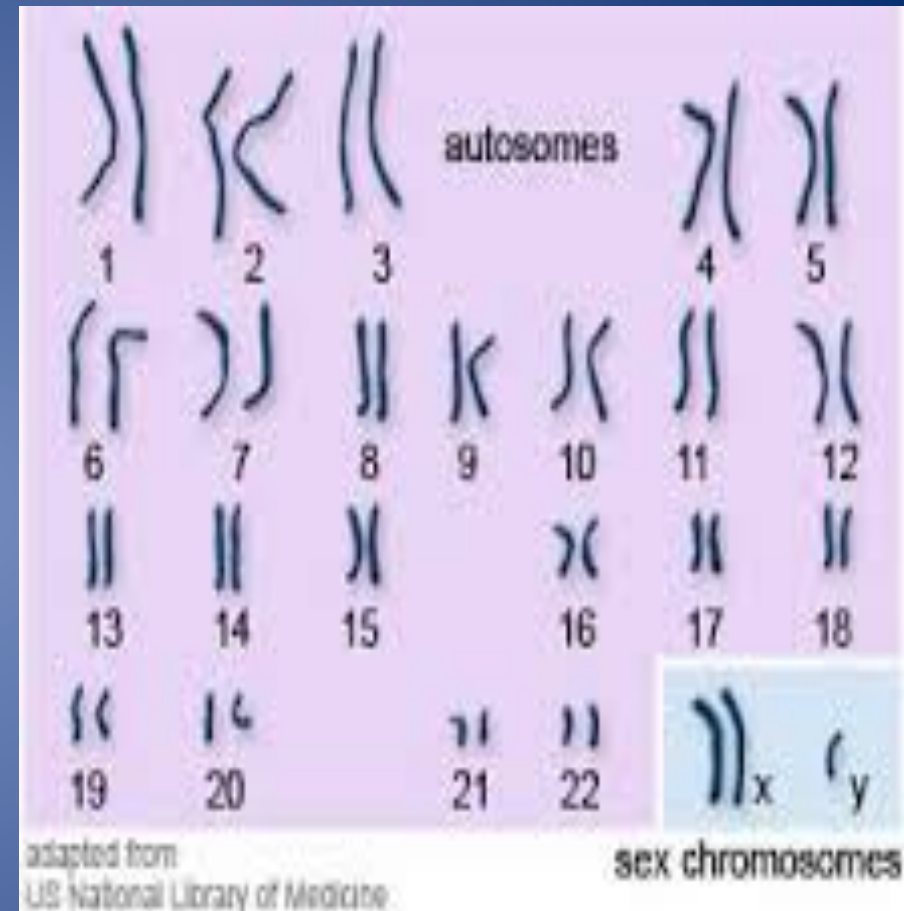
3% των υπογόνιμων ανδρών

11-13% των αζωοσπερμικών

Van Assche et al, Hum Reprod, 1996

Foresta et al, JCEM, 1999

Lanfranco F., et al, Lancet, 2003



Κύρια χαρακτηριστικά

Η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία

Προοδευτική έκπτωση της
ορχικής λειτουργίας και
τελικά ορχική ανεπάρκεια

Καρυότυπος 47XXY

↑ FSH

Όρχεις



Μικροί & σκληροί

Ανδρογονική
ανεπάρκεια

Αζωοσπερμία

Παθοφυσιολογία

Η παρουσία υπεράριθμου Χ χρωμοσώματος
λόγω

λανθασμένου διαχωρισμού των φυλετικών χρωμοσωμάτων
κατά τη διάρκεια

- της I ή II μειωτικής διαίρεσης
- πρώιμες μεταζυγωτικές μιτωτικές διαιρέσεις

μητρικής προέλευσης

50%

Tomas & Hassold, 2003

Stemkens, et al Clin Genet 2006

2/3

Nieschlag E. et al, 2013

πατρικής προέλευσης

50%

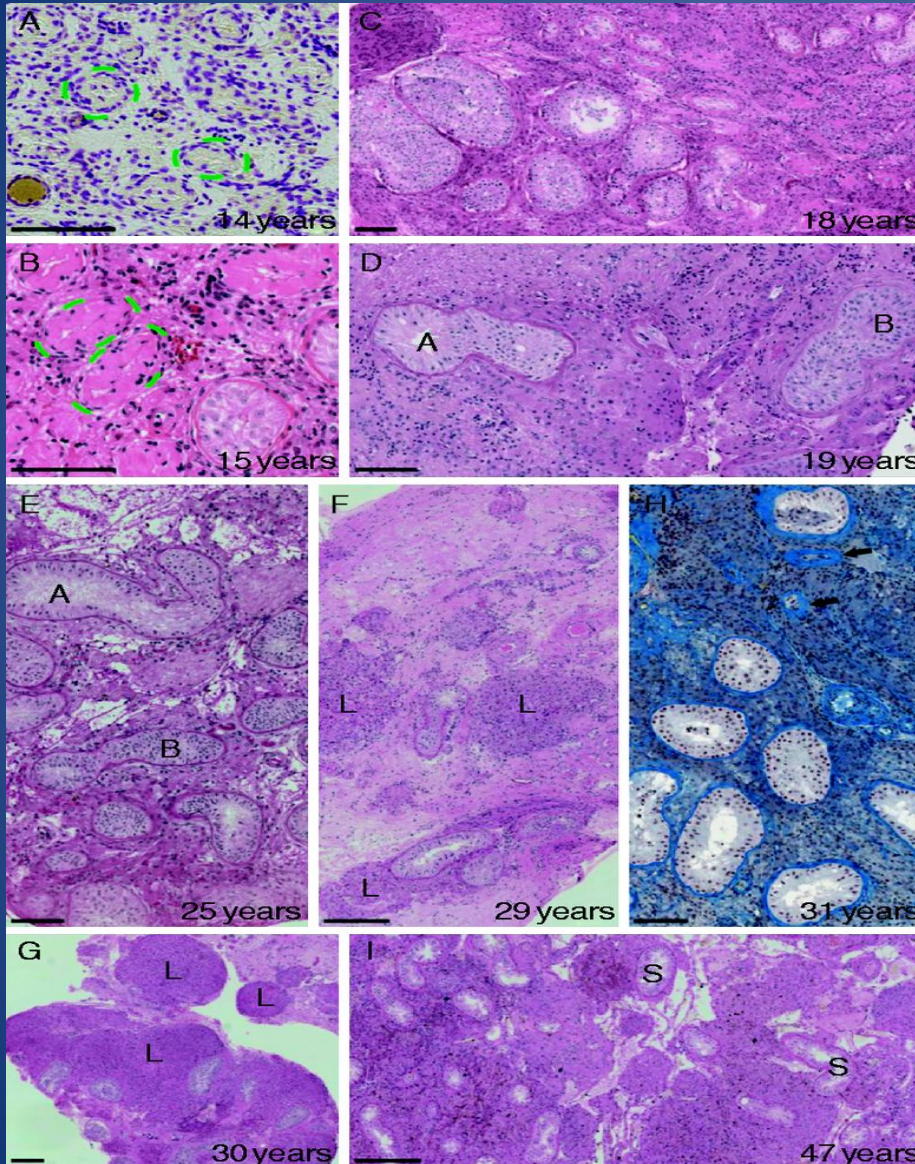
Tomas & Hassold, 2003

Stemkens, et al Clin Genet 2006

1/3

Nieschlag E. et al, 2013

Testicular biopsies from patients with KS at various ages.



Η εκφύλιση των γεννητικών κυττάρων έχει επιταχυνθεί στην εφηβεία
Μόνο 50% των μελετηθέντων αγοριών περιεφηβικά είχαν γεννητικά κύτταρα

Wikstrom & Dunkel, JCEM 2004

Εκφύλιση των γεννητικών κυττάρων έχει ήδη ξεκινήσει στην ενδομήτριο ζωή



Προοδευτική αύξηση μετά τη γέννηση και κατά την παιδική ηλικία



Έντονη εκφύλιση κατά την εφηβεία



Εκτεταμένη ίνωση και υαλινοποίηση των σπερματικών σωληναρίων και υπερπλασία των ενδιάμεσων κυττάρων στους ενήλικες

Aksglaede et al, Human Repr Update 2006

Γοναδική λειτουργία -1

Εμβρυική,
νεογνική ηλικία
& παιδική
ηλικία

- Διαταραχή γεννητικών κυττάρων από το 2^ο μισό της κύησης.
- Αντικρουόμενα στοιχεία για ανεπάρκεια των κυττάρων Leydig

Βλάβη του γεννητικού κυττάρου
germ cell-specific hypogonadism

Γοναδική λειτουργία -2

Εφηβεία

Από το μέσο της ήβης

Πλήρης ορχική ανεπάρκεια

Rey, et al, Acta Paediatr, 2011

- Σοβαρή δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli



↓ AMH & INH-B, & ↑ FSH

Lahlou et al, JCEM, 2004, Bastida et al, Clin Endocrin, 2007

Wikstrom, et al, JCEM, 2005

- Ήπια έως μέτρια δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig



T, INSL3 στα χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα &

↑ LH

Bastida et al, Clin Endocrin, 2007 & Lahlou et al, JCEM, 2004,
Wikstrom, et al, JCEM, 2006, Wikstrom, et al, Pediatr Res, 2006

Μεταβολές όρχεος από τη γέννηση έως την εφηλικίωση

Φυσιολογικό μέγεθος στην εμβρυική, νεογνική, βρεφική και παιδική ηλικία



Έναρξη ήβης στην αναμενόμενη ηλικία & αύξηση του μεγέθους στην πρώτη φάση της ήβης έως 6 cc

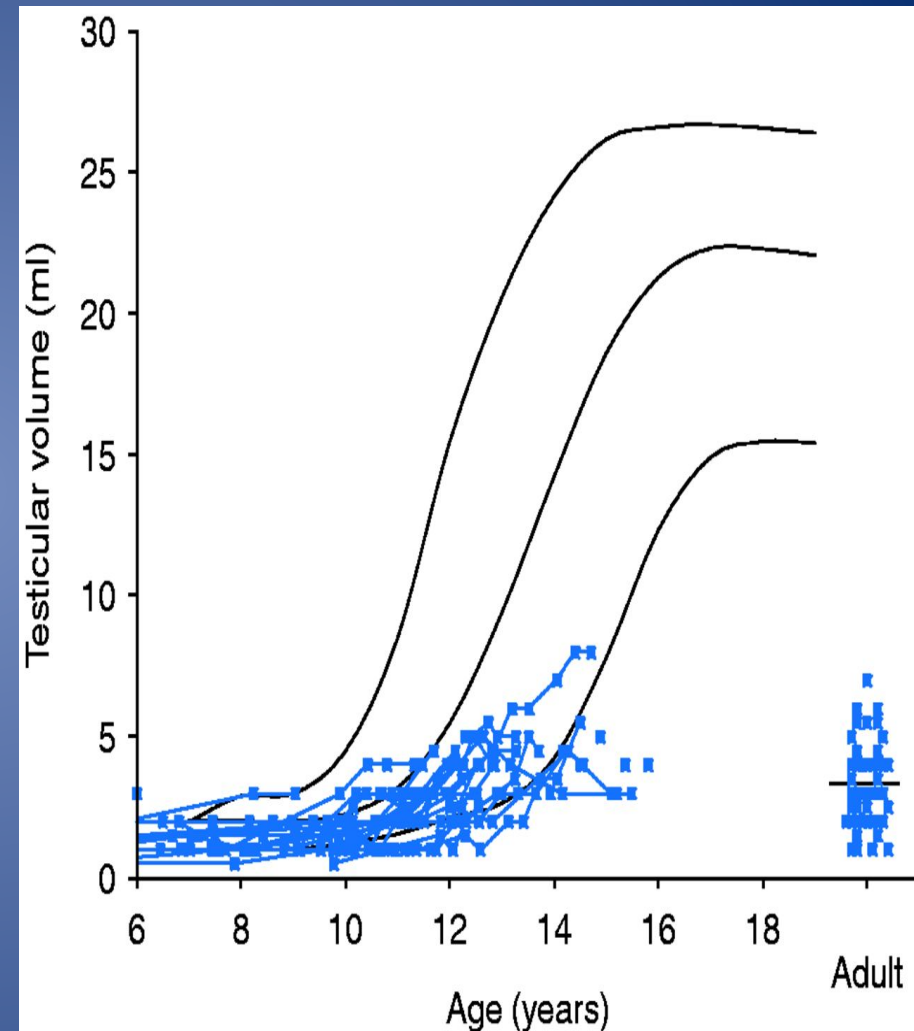


Από το μέσο της ήβης διακοπή αυτής και υποστροφή του μεγέθους



Ενήλικες : < 8 CC

Aksglaede et al, Human Repr Update 2006



Longitudinal measures of testicular volume by palpation in 79 untreated nonmosaic KS patients.

Aksglaede L , and Juul A Eur J Endocrinol 2013;168:R67-77

Κλινική εικόνα

Νεογνική & βρεφική ηλικία

- Μικρό πέος (1- 4.5 %)
- Κρυπορχία (4.5-6.3 %)
- Διαταραχές κινητικότητας
- Συγγενείς ανωμαλίες

T, AMH, INSL3
LH, FSH

εφο

Παιδική ηλικία

- Μυϊκή αδυναμία
- Κρυπορχία
- Μικρό πέος (10-25%)
- Μεγαλύτερος ρυθμός αύξησης & μακριά πόδια
- (>5-6 ετών)
- Κινητικές διαταραχές
- Μαθησιακές δυσκολίες (γραπτού & προφορικού λόγου)
- Κοινωνική απόσυρση & εσωστρέφεια

3πλασια συχνότητα

Σε άτομα με κρυπορχία 4-10 μεγαλύτερη συχνότητα ΧΧΥ

30%

>50%

Κλινική εικόνα

Εφηβική ηλικία

↓ T, AMH, INSL3
↑ LH, ↑ FSH

Από το μέσο
της ήβης

Μικροί και σκληροί όρχεις (>95%)

Γυναικομαστία (38-75%)

Μικρό πέος (10-25%)

Ψηλότερο ανάστημα από το μέσο όρο της ηλικίας (30%)

μακριά πόδια & κοντός κορμός

Μειωμένη τριχοφυΐα προσώπου (60-80%) & εφήβαιου (30-60%)

Κινητικές διαταραχές και ελαττωμένη μυϊκή ισχύ

Μαθησιακές δυσκολίες (γραπτού & προφορικού λόγου) >75%

Διαταραχές συγκέντρωσης & μνήμης

Κοινωνική απόσυρση & εσωστρέφεια

κατάθλιψη

Οστεοπενία

Παχυσαρκία

Σύνδρομο άρρενος με XX

Άρρεν άτομο με γονότυπο XX

Συχνότητα εμφάνισης: 1:10.000 έως 1:20.000 γεννήσεις

SRV (+) 90% κλινική εικόνα παρόμοια με το Klinefelter
(εξαίρεση χαμηλό ανάστημα)

SRV (-) 10% λιγότερο αρρενοποιημένοι
 αμφίβολα έξω γεννητικά
 όργανα ή ταυτόχρονη παρουσία ωοθηκικού και
 ορχικού ιστού (XX ερμαφροδιτισμός)

Όλοι οι πάσχοντες αζωοσπερικοί (απουσία AZF3)

Σύνδρομο Noonan

Άρρεν άτομο με γονότυπο XY

Συχνότητα εμφάνισης: 1:1000 έως 1:2500 γεννήσεις

Αυτοσωματικές μεταλλάξεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι Ras/MAPK
(mitogen-activated protein kinase)
(PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, SHOC2, MEK1, CBL)

Κληρονομικότητα με τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα

Κλινική εικόνα: Καθυστέρηση ενήβωσης
Μειωμένη ταχύτητα αύξησης
Μικροί όρχεις
Κρυπορχία
Διαταραχές στη σπερματογένεση (διαταρχή κυττάρων Sertoli)

Ειδικά χαρακτηριστικά σ. Noonan

- χαμηλό ανάστημα (<3η εκ. θέση)
- χαρακτηριστικά σωματικά στίγματα



ψηλό μέτωπο
υπερτελορισμός
ελαφρά πτώση των άνω βλεφάρων
επίκανθος
αντιμογγολοειδής φορά των
βλεφαρικών σχισμών
ευρεία βάση της μύτης
χαμηλή έκφυση αυτιών
ευρύς και χαμηλός τράχηλος με
πτερύγια

δυσμορφία του στέρνου
βλαιοχειρία,
κλινοδακτυλία του πέμπτου
δακτύλου
μεγάλη απόσταση των
θηλών

Συγγενείς καρδιοπάθειες (στένωση πνευμονικής αρτ.,
πάχυνση μεσοκοιλικού διαφράγματος)

Διαταραχές πήκτικότητας του αίματος

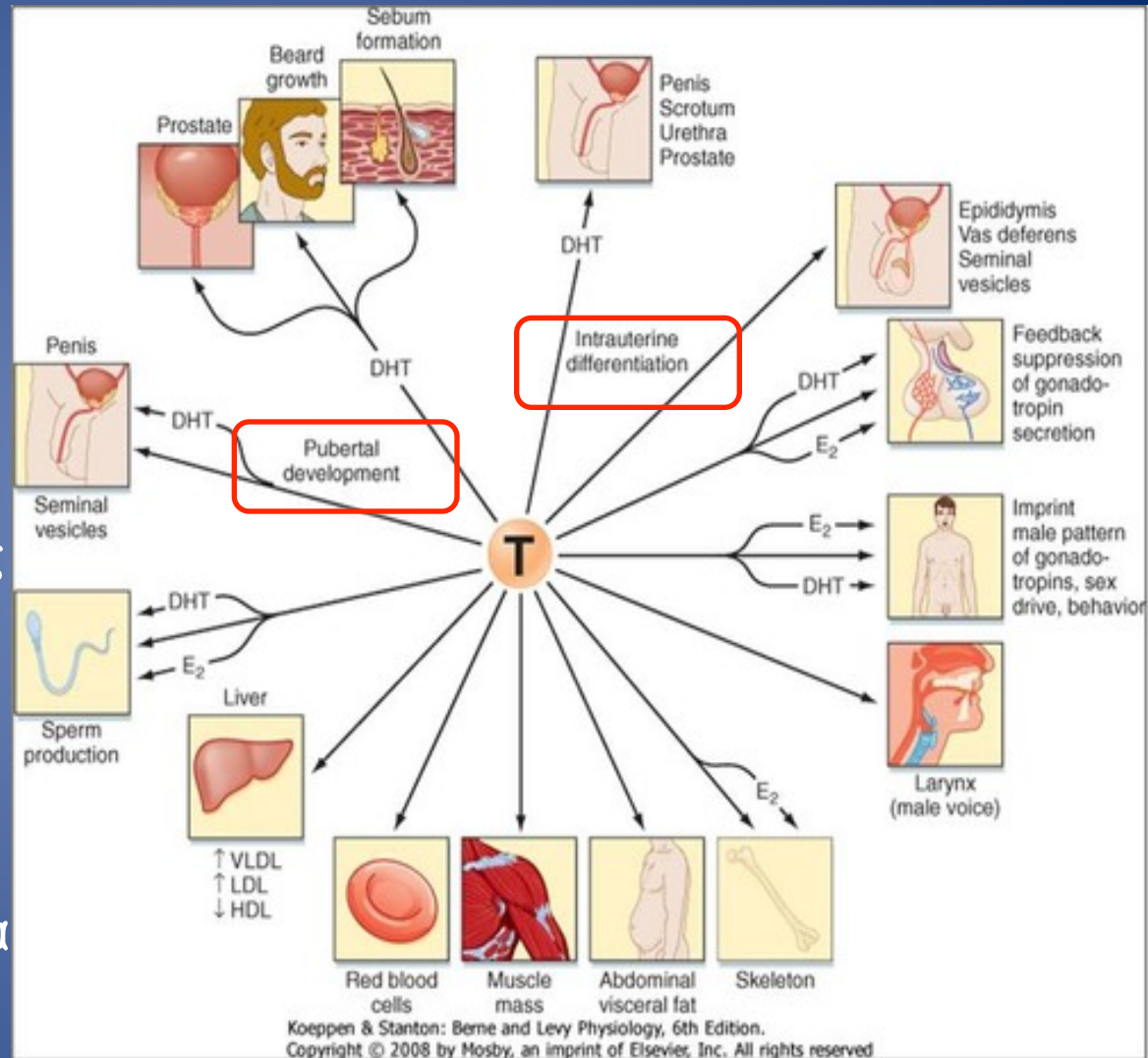
Περιφερικό λεμφοίδημα

Διαγνωστική προσέγγιση του
υπογοναδισμού που εμφανίζεται
μετά τη γέννηση

Διαγνωστική προσέγγιση στην παιδική ηλικία

Κλινική εικόνα

- Αδυναμία εμφάνισης ήβης
- κρυπορχία
- Μικροί όρχεις, πέος και προστάτης
- Απουσία ή αραιή τρίχωση εφηβαίου, προσώπου, μασχαλών
- Ευνουχοειδείς αναλογίες, μακρά άκρα και κοντός κορμός
- Ανάπτυγμα χεριών > ύψος κατά 2 εκ.
- Γυναικοειδής λεκάνη
- Ανεπαρκής ανάπτυξη μυϊκού συστήματος
- Ελαττωμένη οστική πυκνότητα
- Γυναικομαστία
- Ανώριμη φωνή



Εργαστηριακός έλεγχος:

AMH, INH-B

Διαγνωστική προσέγγιση στην εφηβεία

• Κλινική εικόνα

Προεφηβικού υπογοναδισμού

Σωματικά στίγματα

Ιστορικό κακώσεων, λοιμώξεων, ΑΚΘ/ΧΜΘ

Νευρολογική εκτίμηση

Εκτίμηση γενικής κατάστασης υγείας

Διατροφικές διαταραχές

Κοιλιοκάκη, αιμοχρωμάτωση

Έντονη σωματική άσκηση

Λήψη οπιοειδών, κορτικοειδών, αλκοόλ, αναβολικών

• Εργαστηριακός έλεγχος T, FSH, LH

Εργαστηριακή διερεύνηση

- Μέτρηση γοναδοτροπινών

- ↑ FSH, LH



- Καρυότυπος

- Μέτρηση Fe, φερριτίνης

- ↓ FSH, LH



- PRL

- Άλλες υποφυσιακές ορμόνες

- Μέτρηση Fe, φερριτίνης

- MRI υποθαλάμου-υπόφυσης

- Απολκείσμός χρήσης
οπιοειδών / κορτικοειδών

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Εξαρτάται από :

- το θεραπευτικό στόχο και την επιθυμία του ασθενούς
- την αιτιολογία του υπογοναδισμού

- Έπαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
- Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού και των συνοσηροτήτων του
- Υπογονιμότητα

Αντιμετώπιση

- Θεραπεία υποκατάστασης με T 
 - Θεραπεία με hCG 

 - Εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών 
 - Αντλία χορήγησης GnRH 
- Επαγωγή και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου
 - Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του υπογοναδισμού και των συνοσηροτήτων του
 - Επαγωγή σπερματογένεσης

Θεραπεία υποκατάστασης με Τεστοστερόνη

Επαγωγή δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου

- 25 - 50 mg μακράς δράσης εστέρα τεστοστερόνης (κυπιονική, ενανθική) IM / 2 εβδ.
- Σταδιακή αύξηση της δόσης κατά 25 - 50 mg κάθε 2 ή 3 μήνες μέχρι να επιτευχθεί πλήρης σεξουαλική ωρίμανση.
- Δόση ενηλίκων : 200 mg/ 2 εβδ.

Στόχος: επίπεδα T περίπου στο μέσο των φυσιολογικών τιμών για νεαρούς ενήλικες

Θεραπεία υποκατάστασης με Τεστοστερόνη

Ενανθική ή κυπιονική 75-100 mg/εβδ
ή 150-200 mg/2 εβδ

Σκευάσματα

Ενέσιμα

Ενδεκανοϊκή 1000 mg/10-14 εβδ

Από του στόματος χάπια

Διαβλεννογόνια

Διαδερμικά σκευάσματα

οσχειϊκά patches

μη οσχειϊκά patches

4-8 mg/ημ (2-4 mg)

γέλη (gel)

5-10 g/ημ από γέλη 1%

εμφυτεύματα

Θεραπεία χορήγησης hCG

- hCG 1000 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως ανά 2 ημέρες
1500 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως 2 φορές/εβδ.
- Αύξηση του μεγέθους των όρχεων
- Έναρξη σπερματογένεσης σε ασθενείς με υπολειπόμενη FSH δραστηριότητα (όρχεις >8cc)
 - Γυναικομαστία (1/3 των περιπτώσεων)
 - Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια

Θεραπεία χορήγησης γοναδοτροπινών

- hCG 1500 mg ενδομυϊκά ή υποδορίως 2 φορές/εβδ.
+
FSH 150-225 IU ή rFSH 150 IU 3 φορές/εβδ.
για 6-24 μήνες
- Αύξηση του μεγέθους των όρχεων σχεδόν σε όλους τους ασθενείς
- Σπερματογένεση 80-95% των ασθενών χωρίς κρυπορχία

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΗΒΗΣ

HBH

Η μετάβαση από την παιδική στην ενήλικη ζωή.

Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα από βιολογικές, ψυχολογικές, νοητικές & κοινωνικοπολιτιστικές μεταβολές.

Σηματοδοτείται από την αύξηση του μεγέθους των όρχεων > 3-4 cc.

Dwyer et al,
Eur J Endocrinol, 2015

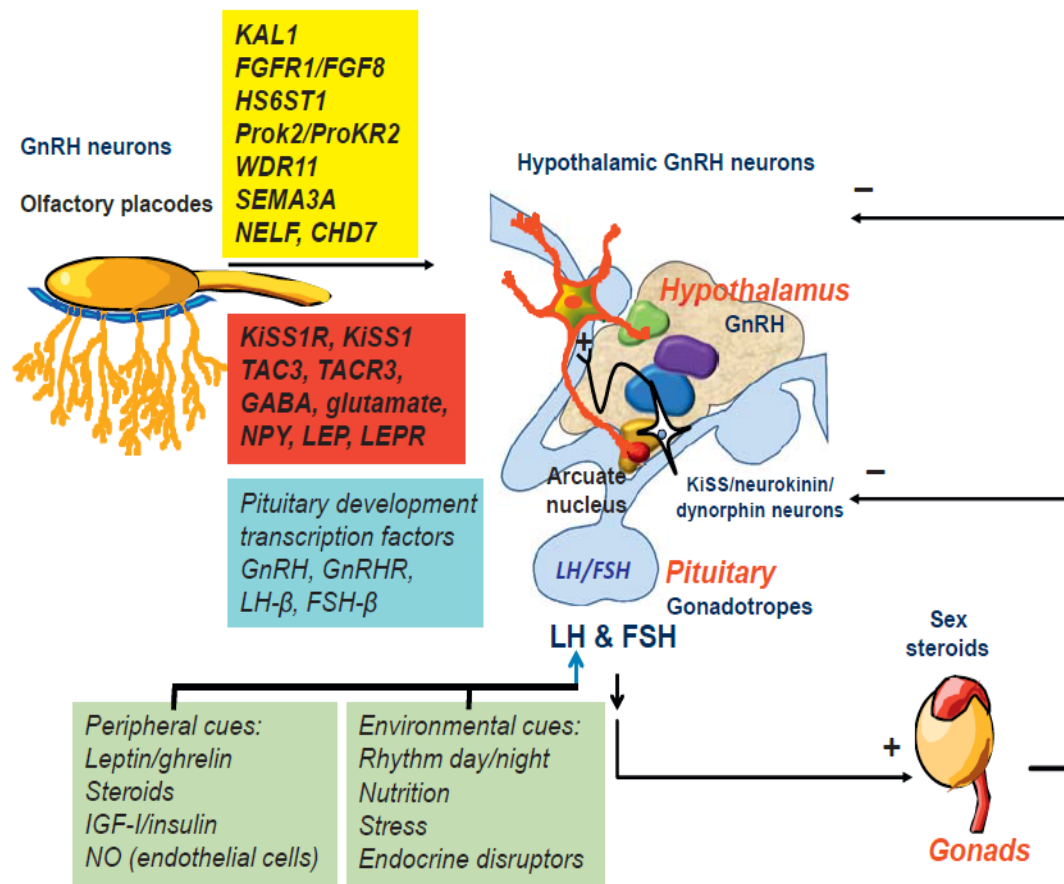


Fig. 1. Gene network implicated in gonadotropic axis activation. Kisspeptin neurons located in the arcuate nucleus of the hypothalamus stimulate GnRH neurons. In yellow, the factors involved in GnRH neuron migration from the olfactory placodes; in red,

hypothalamic excitatory and inhibitory neurotransmitters and neuropeptides; in blue, hormones and other factors from the gonadotropic axis at the pituitary level, and in green, peripheral and environmental cues influencing GnRH secretion.

Χαρακτηριστικά έναρξης ήβης

Αύξηση μεγέθους όρχεων
(>3 κ.ε. ή > 2.5 εκ επιμήκης
διάμετρος)

Αιχμή αύξησης ύψους

Εμφάνιση δευτερογενών
χαρακτηριστικών του φύλου

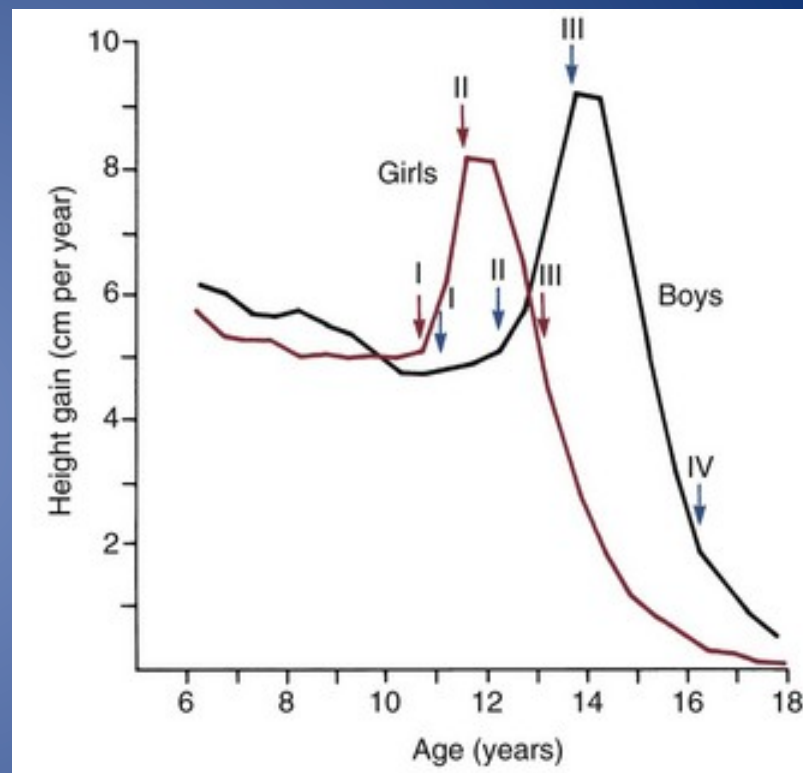
$T > 20$ pg/dl

$LH > 0.2$ IU/L

$LH/FSH > 1$

GnRH test; $LH > 5-8$ IU/L

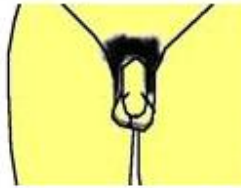
$INH-B > 35$ pg/ml, $AMH > 112$ pmol/L



Andrew A Dwyer et al. Eur J Endocrinol 2015;173:R15-R24

Villanueva C.a · Argente J. Horm Res Paediatr 2014;82:213-221

Στάδια Tanner

	Stage 1 describes <u>prepubertal</u> genitalia.
	In stage 2, there is enlargement of the testes and scrotum, with reddening and thinning of the scrotum, but no enlargement of the penis.
	In stage 3, the penis begins to enlarge, first in length and later in diameter. The testes and scrotum continue to enlarge.
	In stage 4, the testes and scrotum continue to enlarge, with continued lengthening of the penis and enlargement of the <u>glans</u> .
	Stage 5 represents genitalia of adult size and proportion.

- Η αιχμή της αύξησης ξεκινά στο στάδιο II & φτάνει στο μέγιστο (9.5 cm/χρόνο στα στάδια III-IV

Bordini & Rosenfield 2011

- Σπερμαρχή: μέσο της ήβης στάδιο III-IV

Nielsen et al. 1986

Ορισμός

- Καθυστέρηση της εμφάνισης σημείων σεξουαλικής ωρίμανσης μέχρι την ηλικία που καθυστερεί κατά 2-2.5 SD από τη φυσιολογική εμφάνιση της ήβης (ανάπτυξη οσχέων μέχρι την ηλικία των 14 ετών)

Harrington & Palmert M , JCEM, 2012;97(9)

ΑΙΤΙΑ

- Τα αίτια του υπογοναδισμού της παιδικής και εφηβικής ηλικίας
- Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης

Table 1. Frequency and Common Causes of Delayed Puberty Other Than Constitutional Delay of Growth and Puberty.*

Delayed Puberty	Hypergonadotropic Hypogonadism	Permanent Hypogonadotropic Hypogonadism	Functional Hypogonadotropic Hypogonadism
Frequency (%)			
Boys	5–10	10	20
Girls	25	20	20
Common causes	Turner's syndrome, gonadal dysgenesis, chemotherapy or radiation therapy	Tumors or infiltrative diseases of the central nervous system, GnRH deficiency (isolated hypogonadotropic hypogonadism, Kallmann's syndrome), combined pituitary-hormone deficiency, chemotherapy or radiation therapy	Systemic illness (inflammatory bowel disease, celiac disease, anorexia nervosa or bulimia), hypothyroidism, excessive exercise

* For a more comprehensive listing of causes of delayed puberty, see Table 1 in the Supplementary Appendix. GnRH denotes gonadotropin-releasing hormone.

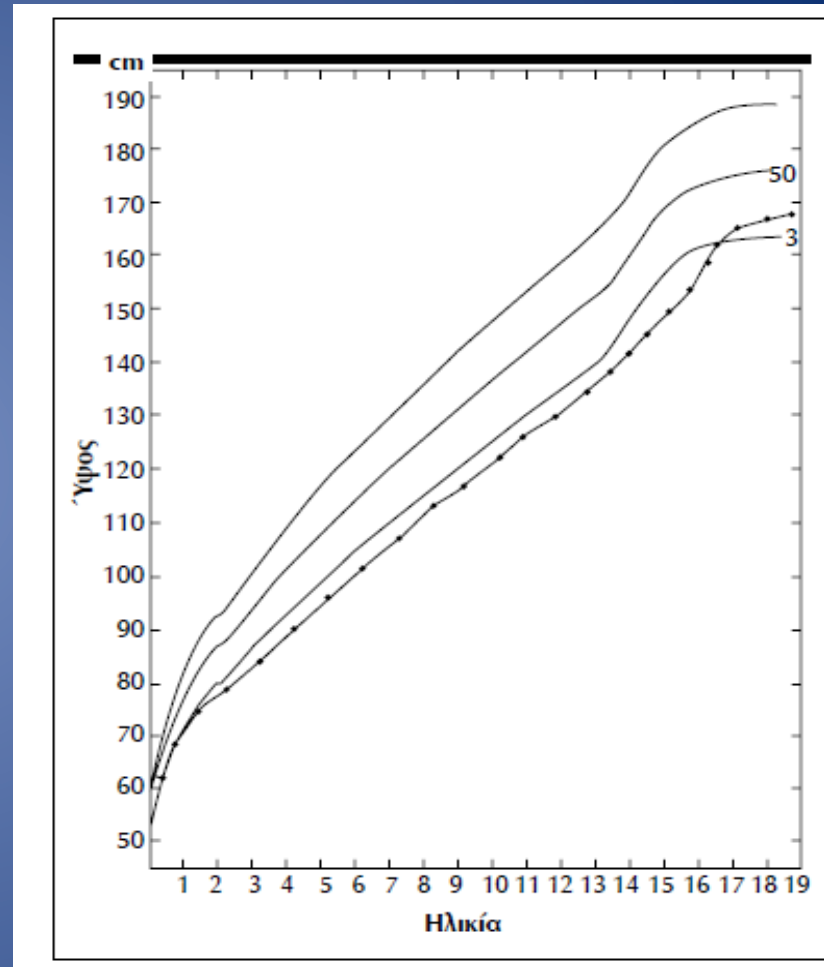
Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης

- Η πιο συχνή αιτία καθυστέρησης της ήβης (65 %)
- Η διάγνωση γίνεται μόνο εφόσον αποκλειστούν άλλα αίτια καθυστέρησης της ήβης.
- Άγνωστη αιτιολογία
- Οικογενειακό ιστορικό καθυστερημένης ήβης (στο 50-75% των περιπτώσεων)
- Μερικές φορές είναι οικογενής με κληρονομούμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα
- Κλινικά χαρακτηριστικά: χαμηλό BMI, αργό ρυθμό αύξησης, καθυστερημένη οστική ηλικία
- Αυτόματη έναρξη ήβης μέχρι την ηλικία των 18 ετών.

Δ.Δ. ιδιοσυστασιακής καθύστερησης ήβης & Υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού

- Προοδευτική εμφάνιση σημείων ήβης μέχρι την ηλικία των 18ετών
- Καθυστερημένη οστική ηλικία >2 χρόνια
- Ύψος μεταξύ 1.5-2.5 SD χαμηλότερο του αναμενόμενου για την ηλικία
- Πτώση του ετήσιου ρυθμού αύξηση στην ηλικία 2-4 ετών & προεφηβικά

Στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό ο ΕΡΑ είναι σταθερός



Διαγνωστική προσέγγιση

- Ιστορικό

Οικογενειακό ιστορικό καθυστερημένης ήβης ή επαγωγής της ήβης

Ατομικό ιστορικό: Διατροφικές διαταραχές, κοιλιοκάκη, αιμοχρωμάτωση ή άλλα χρόνια νοσήματα, ακτινοβολία ή ΧΜΘ

Έντονη σωματική άσκηση ή λήψη οπιοειδών, κορτικοειδών, αλκοόλ, αναβολικών

Ανοσμία, κρυπορχία, μικροφαλία

- Κλινική εξέταση

Ρυθμός αύξησης

Μέγεθος όρχεων

Στάδιο Tanner

Αναζήτηση σωματικών στιγμάτων

- Εργαστηριακός έλεγχος

Οστική ηλικία

FSH, LH, testo, TSH, FT4, IGF-I, GnRH test, INH-B, AMH, hCG test,

Γενετικός έλεγχος, καρυότυπος

MRI

Διαγνωστική προσέγγιση

$T > 20 \text{ pg/dl}$

Εμφάνιση σημείων
ήβης σε 12-15 μήνες

$LH > 0.2 \text{ pg/L}$

Ενδεικτική
έναρξης ήβης

Ρυθμός αύξησης

Οστική ηλικία

FSH, LH, testo, TSH, FT4, IGF-I

• Αρχική εκτίμηση

Χαμηλές FSH & LH

Προεφηβικός ρυθμός
αύξησης

Μεμονωμένη έλλειψη
GhRH ή
καθυστερημένη ήβη

Παιδικός ρυθμός
αύξησης < 3 εκ. χρόνο

Λειτουργικός ΥποΥπο ή
Μόνιμος Υπο-Υπο ή
Πολ/πλή υποφυσιακή
ανεπάρκεια

Υψηλή FSH

Υπεργοναδοτροπικός
υπογοναδισμός

Καρυότυπος, INH-B

GnRH test, hCG test, INH-B

Δοκιμασία όσφρησης

Γενετικός έλεγχος

MRI

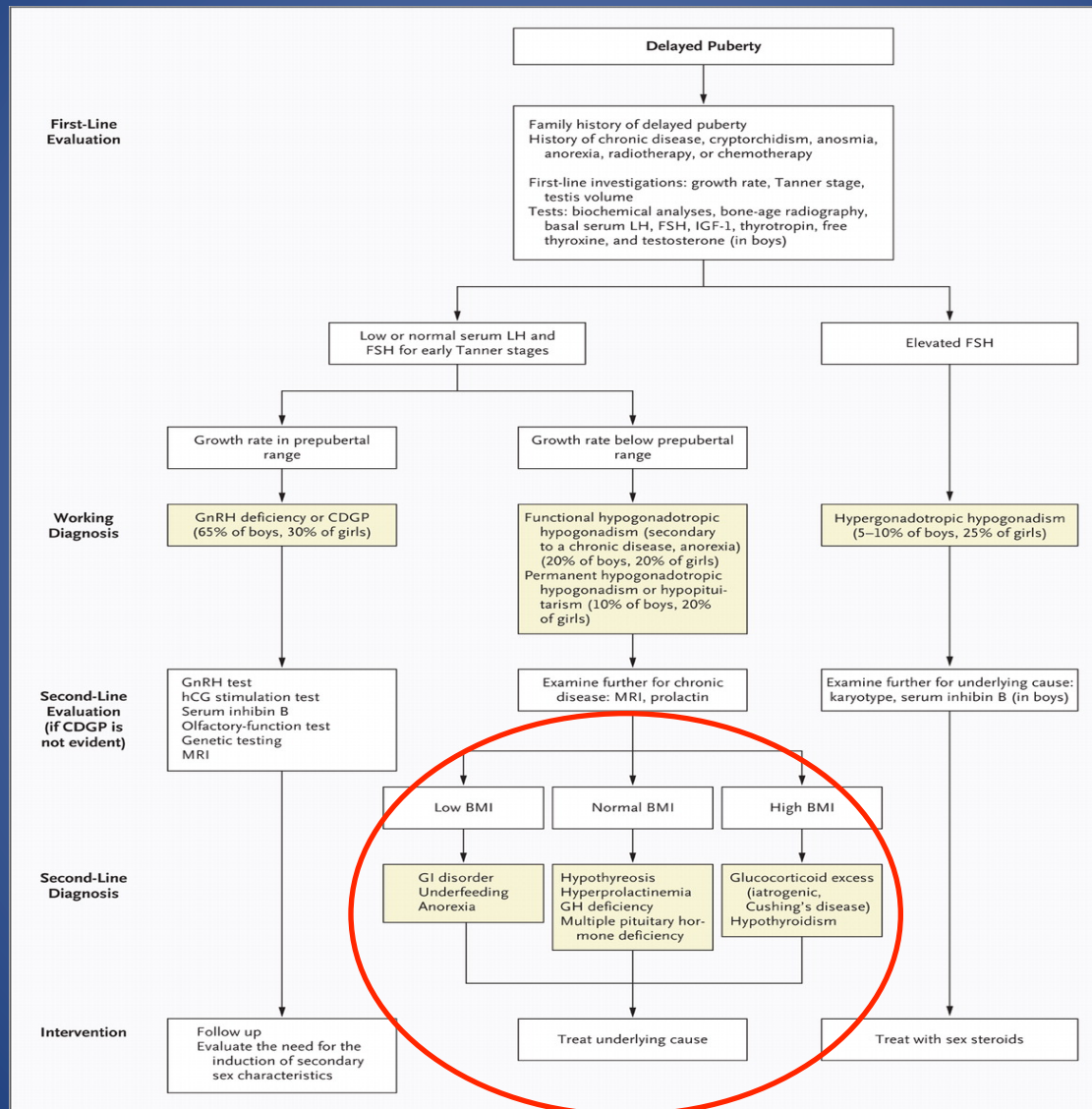
Έλεγχος για χρόνια νοσήματα

PRL

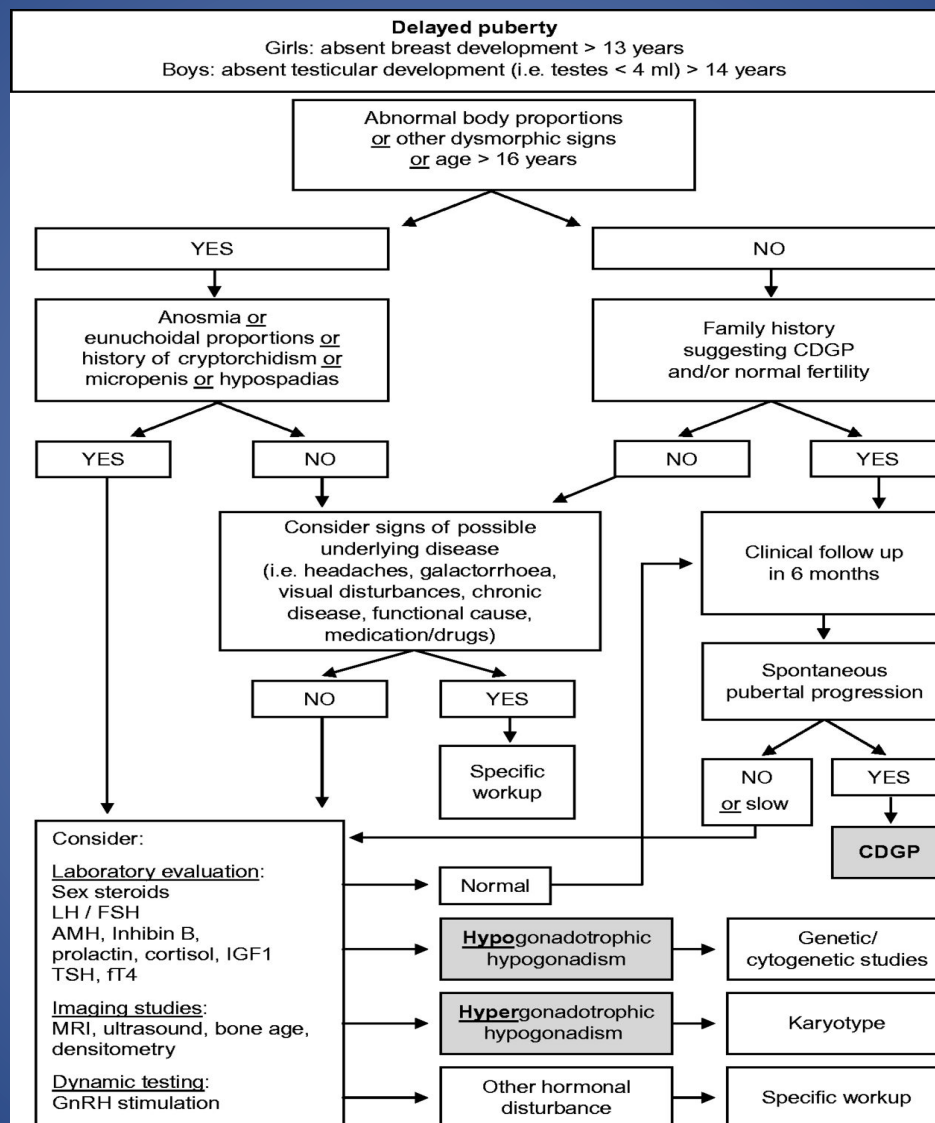
MRI

Έλεγχος υπόλοιπων υποφ. ορμ.

Algorithm for the Evaluation of a Patient with Delayed Puberty.



The schematic depicts the process for assessing adolescent patients presenting with lack of spontaneous pubertal development.



Investigations for Delayed Puberty.

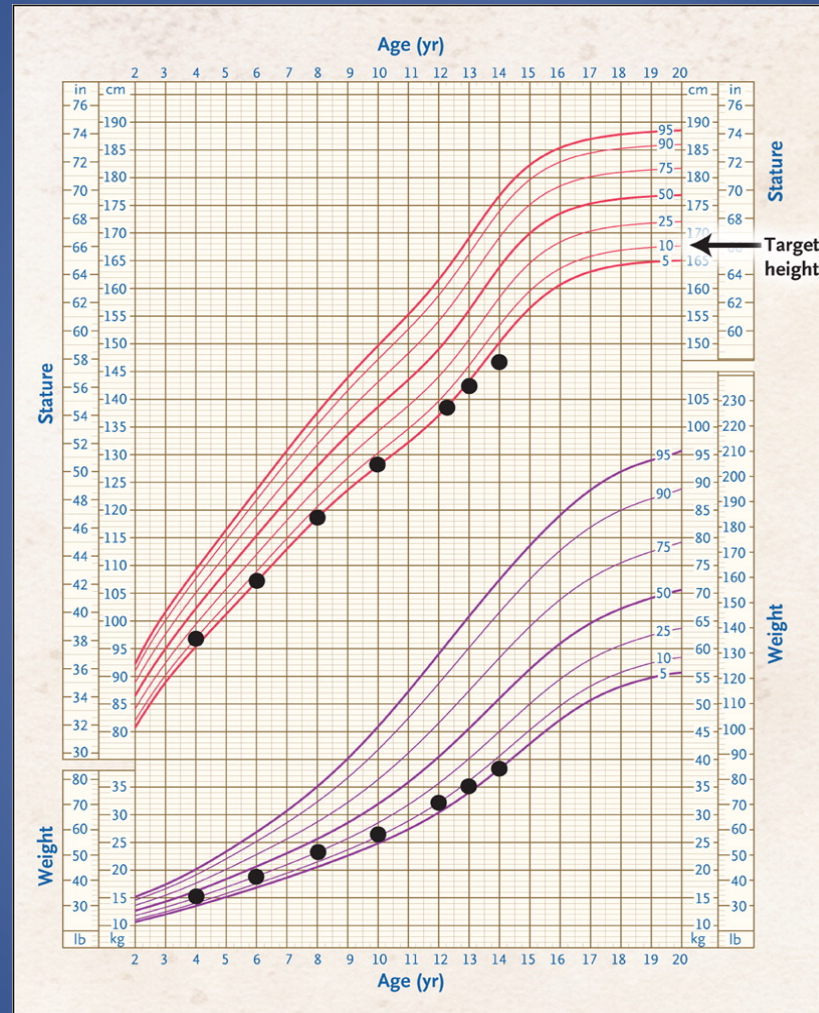
Table 2. Investigations for Delayed Puberty.*

Variable	Interpretation
First-line	
Growth rate	In early adolescence in both sexes, an annual growth rate of less than 3 cm is suggestive of a disease specifically inhibiting growth (e.g., growth hormone deficiency, hypercortisolism, and hypothyroidism), but such rates can also be seen in CDGP. Boys with delayed puberty who are overweight tend to have height and predicted adult height consistent with their genetic height potential. ^{20,21}
Tanner stages	In girls, Tanner stage 2 breast development is usually the first physical marker of puberty. In boys, a testicular volume of >3 ml is a more reliable indicator of the onset of puberty than Tanner stage 2 genital development.
Testis volume in boys	A testicular volume of >3 ml (≥2.5 cm in length) indicates central puberty. Most healthy boys with a testicular volume of 3 ml will have a further increase in testicular volume or pubic-hair stage, or both, at repeated examination 6 mo later. ²²
Bone age	A bone-age delay of >2 yr has arbitrarily been used as a criterion for CDGP but is nonspecific. A bone-age delay of 4 years has been associated with a mean overprediction of adult height of 8 cm. In children with short stature who have no bone-age delay, adult height is usually underestimated by the Bayley–Pinneau tables. ²³
Biochemical analyses	To rule out chronic disorders, common tests include complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, creatinine, electrolytes, bicarbonate, alkaline phosphatase, albumin, thyrotropin, and free thyroxine. Additional testing may be necessary on the basis of family history and symptoms and signs, including screening for celiac disease and inflammatory bowel disease.
Serum luteinizing hormone	At low levels, values obtained on immunochemiluminometric (ICMA) assays are at least 50% lower than those obtained on immunofluorometric (IFMA) assays. ²⁴ Values of <0.1 IU per liter are not specific for hypogonadotropic hypogonadism. Values of >0.2 IU per liter on ICMA or >0.6 IU per liter on IFMA are specific but not sensitive for the initiation of central puberty; some adolescents in early puberty have lower values. ²⁴ In delayed puberty, elevated values suggest primary hypogonadism. In general, luteinizing hormone is a better marker of pubertal initiation than follicle-stimulating hormone.
Serum follicle-stimulating hormone	At low levels, values obtained on ICMA are approximately 50% lower than those obtained on IFMA. Values of <0.2 IU per liter on ICMA or <1.0 IU per liter on IFMA suggest hypogonadotropic hypogonadism but are not diagnostic. ^{24,25} In delayed puberty, a value above the upper limit of the normal range for the assay is a sensitive and specific marker of primary gonadal failure.
Serum insulin-like growth factor 1	Measurement is used to screen for growth hormone deficiency. An increase in the level during follow-up or during or after treatment with sex steroids makes the diagnosis of growth hormone deficiency less likely. Growth hormone provocation tests are needed to diagnose growth hormone deficiency.
Serum testosterone in boys	A morning value of 20 ng per deciliter (0.7 nmol per liter) often predicts the appearance of pubertal signs within 12 to 15 mo. ²⁶
Second-line	
Gonadotropin-releasing hormone test†	A predominant response of luteinizing hormone over follicle-stimulating hormone after stimulation or peak luteinizing hormone levels of 5 to 8 IU per liter (depending on the assay) suggests the onset of central puberty. However, patients with CDGP or hypogonadotropic hypogonadism may have a prepubertal response.
Human chorionic gonadotropin test†	Peak testosterone levels are lower in patients with hypogonadotropic hypogonadism than in those with CDGP. ²⁷
Serum inhibin B†	Prepubertal boys with a baseline inhibin B level of >35 pg per milliliter have a higher likelihood of CDGP. ²⁸ In boys, unmeasurable inhibin B indicates primary germinal failure.
Serum prolactin	Elevated levels may indicate hypothalamic–pituitary tumors causing hypogonadotropic hypogonadism. In such cases, additional pituitary-hormone deficiencies may be present. Measurement of macroprolactin (a physiologically inactive form of prolactin) is recommended in patients with unexplained hyperprolactinemia.
Brain magnetic resonance imaging	Imaging is performed to rule out underlying disorders of the central nervous system. Imaging in patients with the Kallmann syndrome commonly shows olfactory-bulb and sulcus aplasia or hypoplasia and thus may help differentiate the Kallmann syndrome from hypogonadotropic hypogonadism in patients with an apparently normal or difficult-to-evaluate sense of smell.
Genetic testing	Genotyping for known monogenic causes is currently a research procedure and not warranted in routine clinical practice.

* For a more comprehensive listing of investigations, see Table 2 in the Supplementary Appendix. CDGP denotes constitutional delay of growth and puberty.

† These tests are used to try to differentiate CDGP from isolated hypogonadotropic hypogonadism. However, validation in larger, independent studies is needed before the use of such tests can be fully endorsed. Often, clinical follow-up is needed to confirm the diagnosis; no endogenous puberty by the age of 18 years is diagnostic of isolated hypogonadotropic hypogonadism.

Linear Growth in Delayed Puberty.



Medications for the Treatment of Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP).

Table 3. Medications for the Treatment of Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP).*

Drug and Formulation		In Children with CDGP	Side Effects and Cautions
Boys			
Testosterone			Erythrocytosis, weight gain, prostate hyperplasia; high doses can cause premature epiphyseal closure; not for use in boys with a bone age of <10 yr
Enanthate, cypionate, and propionate		Not recommended before 14 yr of age; initial dose, 50–100 mg every 4 wk for 3 to 6 mo; repeated treatment with 25-to-50-mg increment in dose (not exceeding 100 mg)	All administered by intramuscular injection; local side effects: pain, erythema, inflammatory reaction, and sterile abscess; priapism can occur in patients with sickle cell disease; longer duration of effect for testosterone enanthate than propionate
Undecanoate†		No data available on intramuscular injection	
Transdermal preparations		No data available	Local irritation; applied topically at bedtime; after application, must avoid close skin contact with others
Aromatase inhibitors			Not yet approved for this indication; after onset of puberty, may increase gonadotropin secretion and circulating testosterone levels ⁴¹
Oral letrozole		2.5 mg daily	Decreased level of high-density lipoprotein cholesterol, erythrocytosis, vertebral deformities ⁴⁰
Oral anastrozole		1.0 mg daily	Less potent than letrozole
Girls			
Estrogen			
Ethinyl estradiol (component of contraceptive pills)		Initial dose, 2 µg daily; increase to 5 µg daily after 6–12 mo; lower-dose pills available in Europe	Liver toxicity, increased levels of some plasma-binding proteins, potentially greater risk of thromboembolism and arterial hypertension than with natural estrogens
17β-Estradiol			
Oral		Initial dose, 5 µg per kilogram of body weight daily; increase to 10 µg per kilogram daily after 6–12 mo	Natural estrogen, may be preferable to synthetic estrogens; transdermal route may have advantages over oral administration
Transdermal patch		Overnight patch: initial dose, 3.1–6.2 µg per 24 hr (one-eighth to one-fourth of 25-µg 24-hr patch); increase by 3.1–6.2 µg per 24 hr every 6 mo	No data on dose equivalent between estradiol patches and gel available in younger patients
Conjugated equine estrogens		Initial dose, 0.1625 mg daily for 6–12 mo with subsequent adjustment to 0.325 mg daily; dose depends on formulation	Not estradiol precursors; use is questioned as not being physiological and because of reports of increased cardiovascular risks in postmenopausal women
Progestin			
Various options (usually oral)		Usually necessary only if estrogen treatment continues longer than 12 mo	Added to induce endometrial cycling after 12–18 mo of estrogen therapy (later if estrogen dose is increased slowly, sooner if breakthrough bleeding occurs)

* For further discussion of these agents and of treatment of permanent hypogonadism, see Table 3 in the Supplementary Appendix.

† Testosterone undecanoate tablets or anabolic steroids are not recommended for the induction of secondary sexual characteristics.

Συμπεράσματα

- Υπογοναδισμός μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία & η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της εμφάνισης, το επίπεδο της βλάβης και είδος των προσβεβλημένων κυτταρικών πληθυσμών
- Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του είναι απαραίτητη για την καλή ψυχοσωματική ανάπτυξη του παιδιού και του εφήβου και τη μετάβασή του σε έναν υγιή ενήλικα
- Η διαφορική διάγνωση της καθυστερημένης ήβης εξακολουθεί να αποτελεί μια πρόκληση όπου το ιστορικό και η κλινική εξέταση εξακολουθούν να αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο καθώς ακόμα και σήμερα ο διαθέσιμος ορμονολογικός έλεγχος και δοκιμασίες δεν δίνουν τη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης με βεβαιότητα σε όλες τις περιπτώσεις.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

