

*Ενδοκρινολογική Μονάδα,  
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών*

## Περίληψη

Υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός στον άνδρα καλείται η ανεπαρκής λειτουργία των όρχεων λόγω πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης. Τα αίτια του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού διαχωρίζονται σε συγγενή και επίκτητα, με συχνότερα το σύνδρομο Klinefelter και τον υπογοναδισμό της τρίτης ηλικίας. Η κλινική εικόνα του υπογοναδισμού διαμορφώνεται ανάλογα με το χρόνο εγκατάστασης του και αντίστοιχα μεταβάλλονται τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και την εργαστηριακή διερεύνηση. Συνήθως, μετεφηβικά διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης με απρόσφορα υψηλές τιμές γοναδοτροφινών. Η αντιμετώπιση του υπογοναδισμού ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα.

## Εισαγωγή

Ως Υπογοναδισμός ορίζεται ως η διαταραγμένη λειτουργία των γονάδων και εκδηλώνεται είτε με διαταραχές στην γαμετογένεση, είτε στην ορμονική τους έκκριση. Η φυσιολογική λειτουργία του γεννητικού συστήματος του άνδρα προϋποθέτει την άρτια λειτουργικότητα του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-γοναδικού (ΥΥΓ) άξονα. Από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου απελευθερώνεται κατά ώσεις η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροφινών (GnRH), η οποία μέσω του πυλαίου υποφυσιακού δικτύου καταλήγει στην υπόφυση, διεγείροντας την έκκριση των γοναδοτροφινών, της ωχρινοτρόπου (LH) και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Οι γοναδοτροφίνες επάγουν την έκκριση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig των όρχεων (δράση LH) και την ωρίμανση των σπερματικών κυττάρων (δράση FSH). Σε περίπτωση ανεπαρκούς λειτουργίας των όρχεων λόγω πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης, διεγείρεται η έκκριση των γοναδοτροφινών μέσω του μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Η διαταραχή αυτή καλείται υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός.

## Αιτιολογία – Κλινική εικόνα

Τα Αίτια του Υπεργοναδοτροφικού Υπογοναδισμού διακρίνονται σε Συγγενή και Επίκτητα (Πίνακας Ι).

Πίνακας Ι: Αίτια Υπεργοναδοτροφικού Υπογοναδισμού

### Συγγενή

- Σύνδρομο Klinefelter
- Άλλες χρωμοσωμικές διαταραχές (σύνδρομο Noonan, XX άρρεν, σύνδρομο ΧΥΥ)
- Μυτονική Δυστροφία
- Διαταραχές στη σύνθεση των ανδρογόνων
- Διαταραχή στην ανταπόκριση του τελικού οργάνου στα ανδρογόνα (Έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα)
- Ανεπάρκεια 5α-ρεδουκτάσης
- Μετάλλαξη του υποδοχέα της FSH
- Κρυψορχία
- Ανορχία
- Σύνδρομο Γοναδικής Δυσγενεσίας

### Επίκτητα

- Κιρσοκήλη
- Τραύμα
- Συστροφική όρχεος
- Λοιμώξεις, κυρίως παρωτίτιδα
- Ακτινοβολία
- Αυτοάνοση καταστροφή
- Κατάχρηση οιοπνευματωδών ποτών
- Μεσογειακή Αναιμία -Αιμοχρωμάτωση
- Φάρμακα (Αλκυλιωτικοί παράγοντες, Σουραμίνη, Κετοκοναζόλη, Γλυκοκορτικοειδή, Σπειρονολακτόνη)
- Τοξίνες Περιβάλλοντος – «Ενδοκρινικοί διαταράκτες»
- Χρόνια νόσος (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, Κίρρωση ήπατος)
- Σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli cell-only syndrome)
- Υπογοναδισμός τρίτης ηλικίας

## Α. Συγγενή Αίτια

*Σύνδρομο Klinefelter (ΣΚ):* Οφείλεται στην παρουσία ενός πρόσθετου Χ χρωμοσώματος (47,ΧΧΥ), η συχνότητα του κυμαίνεται από 1:500 έως 1:1000 και αποτελεί το συχνότερο αίτιο πρωτοπαθούς υπογοναδισμού. Ο καρύτυπος 47,ΧΧΥ

απαντάται σε ποσοστό 80–90%, ενώ σπανιότερα (10%) παρατηρείται μωσαϊκό (46,XY/47,XXY). Άλλες παραλλαγές του καρυοτύπου (48,XXYY - 48,XXXYY - 49,XXXY και 49,XXXXY) είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η διαταραχή οφείλεται στο μη διαχωρισμό των X χρωμοσωμάτων κατά τη φάση της μείωσης και μπορεί να έχει πατρική (50-60%) ή μητρική (40-50%) προέλευση. Το σύνδρομο Klinefelter υποδιαγιγνώσκεται. Συγκεκριμένα ανευρίσκονται μόνο το 25% των αναμενόμενων ασθενών και από αυτούς η διάγνωση πριν από την εφηβεία γίνεται στη μειοψηφία.

Σε πολλά 47,XXY αγόρια η εφηβεία φαίνεται να αρχίζει κανονικά, αλλά αργότερα παρουσιάζεται μια προοδευτική ανεπάρκεια των όρχεων με υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό, και ως εκ τούτου προς το τέλος της εφηβείας οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης μειώνονται. Η μείωση των ανδρογόνων δεν ευνοεί την πλήρη ανάπτυξη των δευτερευόντων χαρακτηρισμών του φύλου και μπορεί να αναπτυχθεί γυναικομαστία και κλινικά χαρακτηριστικά υπογοναδισμού.

Η υπογονιμότητα/αζωοσπερμία που παρατηρείται στο ΣΚ είναι αποτέλεσμα ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων και συναντάται σε όλους τους ασθενείς με γονότυπο 47,XXY. Ασθενείς όμως με μωσαϊκό (46,XY/47,XXY) μπορεί να είναι γόνιμοι. Άτομα με ΣΚ εκτός από τον κλασικό φαινότυπο του υπογοναδισμού, μπορεί να παρουσιάζουν επιπλέον και διανοητικές διαταραχές, όπως δυσλεξία, διαταραχή της προσοχής, δυσκολία στην ανάγνωση και την κατανόηση του γραπτού λόγου και, γενικώς, μαθησιακές δυσκολίες. Συγκεκριμένα, στο 70% των ασθενών διαπιστώνονται μικρού βαθμού αναπτυξιακές και μαθησιακές δυσκολίες. Οι ασθενείς με το ΣΚ εμφανίζουν επίσης σε μεγάλο ποσοστό πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (55%), κίρσοις διστάσεις του φλεβικού δικτύου (20-40%), φλεβικά έλκη (10-20%) και αυξημένη επίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ερυθματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή σύνδρομο Sjögren. Επίσης, κατά την εφηβεία παρατηρείται γυναικομαστία σε ποσοστό 30-50%. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του στήθους είναι 20 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ αυξημένη πιθανότητα υπάρχει και για την ανάπτυξη άλλων νεοπλασιών (λευχαιμία, λεμφώματα Hodgkin κ.α).

*Σύνδρομο Noonan:* Το σύνδρομο αυτό (1 ανά 1.000-2.500 άνδρες) θεωρείται το αντίστοιχο του συνδρόμου Turner στις γυναίκες και οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου RPTN11. Εμφανίζεται σποραδικά και κληρονομείται με τον σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Ο φαινότυπος ποικίλλει τόσο, ώστε σε ορισμένες ελαφρές περιπτώσεις να μη τίθεται η διάγνωση. Συνήθως οι πάσχοντες παρουσιάζουν ελαστικότητα του δέρματος, βλεφαρόπτωση, επίπεδη μύτη, υπερτελορισμό, θολωτή υπερώρα, βραχύ 4ο μετακάρπιο, βραχύ λαιμό και χαμηλό ανάστημα. Επίσης, παρουσιάζουν καρδιακές ανωμαλίες (κυρίως στένωση της πνευμονικής αρτηρίας) και κρυπορχία ή/και μικρό μέγεθος όρχεων.

*Μυοτονική Δυστροφία:* Κληρονομείται με σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπογοναδισμό, μυική αδυναμία και κροταφική αλωπεκία. Η ασθένεια παρουσιάζει γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένεια και σε πολλούς πάσχοντες έχουν ταυτοποιηθεί πολυμορφισμοί του γονιδίου DMPK που συνδέονται με τη νόσο. Ο υπογοναδισμός διαπιστώνεται συνήθως μετά την ηλικία των 40 ετών. Εργαστηριακά διαπιστώνεται αζωοσπερμία, υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών και επίπεδα τεστοστερόνης στα κατώτερα φυσιολογικά όρια.

*Διαταραχές στη σύνθεση των ανδρογόνων:* Πρόκειται για σπάνιες διαταραχές που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα που ενέχονται στη βιοσύνθεση των ανδρογόνων και οδηγούν σε ανεπαρκή σύνθεση τεστοστερόνης. Στους άνδρες παρατηρείται υπογοναδισμός σε διαταραχή της 17-υδροξυλάσης/17-λυάσης που συνδυάζεται με αρτηριακή υπέρταση και άρρενα ψευδεμφροδιτισμό. Επίσης, υπογοναδισμός παρατηρείται σε διαταραχή της 3β-υδροξυ-στεροειδικής δευδρογενάσης ή σε διαταραχή της 17-κετο-ρεδουκτάσης.

*Ανεπάρκεια της 5α-ρεδουκτάσης:* Πρόκειται για νόσο που μεταβιβάζεται με σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε αδυναμία μετατροπής της τεστοστερόνης στο ισχυρό ανδρογόνο διυδροτεστοστερόνη (DHT). Οι πάσχοντες έχουν έξω γεννητικά όργανα θήλεος με ελαφρά αρρενοποίηση μέχρι την εφηβεία, οπότε βαθμιαία αναπτύσσονται δευτερογενή ανδρικά χαρακτηριστικά. Η διάγνωση βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις και στον αυξημένο λόγο τεστοστερόνης προς DHT. Ο λόγος αυτός αναδεικνύεται προεφηβικά μετά διέγερση με hCG, ενώ μετεφηβικά αρκούν οι βασικές τιμές τεστοστερόνης και DHT.

*Ελλαττωμένη ευαισθησία στα ανδρογόνα (Androgen Insensitivity Syndrome -AIS), μερική (σύνδρομο Reifenstein) ή ολική (σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχεος):* Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων, χαρακτηρίζεται από μερική ή ολική απουσία απάντησης του όργανου στόχου στα ανδρογόνα, και κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Στο σύνδρομο Reifenstein, οι ασθενείς έχουν φαινότυπο άρρενος με ατελή αρρενοποίηση. Το σύνδρομο περιλαμβάνει κρυψορχία, ανικανότητα παραγωγής σπέρματος, υποσπαδία και γυναικομαστία. Η τριχοφυΐα σώματος και προσώπου είναι περιορισμένη. Εργαστηριακά διαπιστώνεται καρυότυπος 46,XY, υψηλά επίπεδα γοναδοτροφινών, φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, αλλά απουσία σπερματοζωαρίων. Στα πάσχοντα άτομα και ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής, μπορεί στη γέννηση να τεθεί θέμα φύλου ανατροφής (sex of rearing). Το σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχεος αποτελεί τη βαρύτερη μορφή του συνδρόμου και οι ασθενείς έχουν φυσιολογικό 46,XY καρυότυπο, έξω γεννητικά όργανα φυσιολογικού θήλεος με κόλλο που καταλήγει τυφλά. Τα άτομα αυτά ανατρέφονται ως θήλεα και στις περιπτώσεις αυτές οι όρχις πρέπει να αφαιρούνται για τον κίνδυνο ανάπτυξης κακαοήθους νεοπλασίας.

*Σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli cell-only syndrome):* Η παρουσία μόνο κυττάρων Sertoli (SCO), είναι ένα σύνδρομο με χαρακτηριστικό ιστοπαθολογικό φαινότυπο που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1947. Το σύνδρομο απλασίας των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου είναι μια εξαιρετικά σπάνια νοσολογική οντότητα στην οποία παρατηρείται μειωμένο μέγεθος των σπερματικών σωληναρίων με παρουσία κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli) και υπερπλασία των κυττάρων Leydig, αλλά απουσία των γεννητικών κυττάρων. Χαρακτηρίζεται από πλήρη απλασία των γεννητικών κυττάρων, τα σπερματικά σωληνάκια μειώνονται σε διάμετρο, και ανευρίσκονται μόνο κύτταρα Sertoli, στον ορχικό ιστό. Τα αίτια του συνδρόμου δεν είναι πλήρως γνωστά αν και έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι παράγοντες, όπως π.χ η συγγενής απουσία των αρχέγονων κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου λόγω αποτυχίας της μετανάστευσης τους από τη γεννητική ακρολοφία κατά την εμβρυογένεση. Σε συγγενή απλασία των γεννητικών κυττάρων, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα δεν μεταναστεύουν από τον εμβρυϊκό σάκο στις μελλοντικές γονάδες ή δεν επιβιώνουν στο επιθήλιο του σπερματικού σωληναρίου. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ειδικά απαλείψεις στο χρωμόσωμα Υ, είναι γενετικά αίτια πλήρους απλασίας. Επίκτητα προκαλείται από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοβολία, λοιμώξεις όπως η ορχίτιδα από παρωτίτιδα και λόγω κρυφορχίας. Η διάγνωση γίνεται μόνο μετά από πολλαπλές βιοψίες όρχεων βιοψία όρχεων που ελέγχονται σχολαστικά. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αζωοσπερμία, αλλά η παραγωγή τεστοστερόνης στα κύτταρα Leydig δεν επηρεάζεται.

### **Ανορχία**

Ως πλήρης ανορχία ορίζεται ως η πλήρης απουσία ορχικού ιστού σε γενετικά και φαινοτυπικά άνδρες ασθενείς και παρατηρείται με επίπτωση 1:20,000. Αντίθετα, στη μονομερή ανορχία, ορχικός διαπιστώνεται ετερόπλευρα και είναι περίπου 4 φορές συχνότερη. Με δεδομένο ότι για τη διαφοροποίηση του γεννητικού συστήματος κατά τον αρσενικό φαινότυπο και την ανάπτυξη του πέους και του οσχέου είναι απαραίτητη η παραγωγή της αντι-Mullerian ορμόνης (AMH) και των ανδρογόνων, στη συγγενή πλήρη ανορχία οι όρχεις πιθανότατα εξαφανίζονται μετά την αρχική δραστηριότητα και μέχρι την 16η εβδομάδα της κύησης. Πιθανότερα αίτιο η συστροφή των όρχεων, αγγειακή διαταραχή ή λοίμωξη κατά την ενδομήτριο ζωή. Σε ασθενείς με ανορχία, οι γοναδοτροπίνες ορού είναι ήδη αυξημένες κατά την παιδική ηλικία και φτάνουν σε πολύ υψηλά επίπεδα κατά την εφηβεία.

Στην πλήρη ανορχία πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από την κρυφορχία και την ατροφία των όρχεων, όπου διατηρείται ορχικός ιστός. Χρησιμοποιείται η δοκιμασία διέγερσης με hCG και αξιολογείται η αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης τα επίπεδα τεστοστερόνης παραμένουν αμετάβλητα σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ανορχία ακόμη και μετά από μια περίοδο 7 ημερών, ενώ αυξάνουν σε ασθενείς με κρυφορχία. Η μέτρηση των βα-

σικών επιπέδων AMH έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, αλλά ίση ειδικότητα στη διαφ. Διάγνωση πλήρους ανορχίας από αμφοτερόπλευρη κρυφορχία. Σε φαινοτυπικά άνδρες ασθενείς με αμφοτερόπλευρη συγγενή ανορχία, η υποκατάσταση τεστοστερόνης πρέπει να αρχίσει από το χρόνο της αναμενόμενης εφηβείας. Συστήνεται η χρήση προσθετικών εμφυτευμάτων στο όσχεο για ψυχολογικούς λόγους. Σε ετερόπλευρη ανορχία δεν απαιτείται θεραπεία.

### **Κρυφορχία**

Η Κρυφορχία, δηλαδή η μη κάθοδος των όρχεων στο όσχεο, είναι μια από τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες του ουρογεννητικού που παρατηρείται στα νεογέννητα αγόρια. Αν και η επίπτωση της κρυφορχίας παρουσιάζει γεωγραφικές διαφορές, συνήθως κυμαίνεται περί το 2-4% σε τελειόμηνα νεογέννητα και φτάνει το 9% σε πρόωρα νεογνά. Η κρυφορχία ακολουθείται συχνά από αυθόρμητη καθόδο των όρχεων και κατά συνέπεια τα ποσοστά είναι χαμηλότερα (0,9-1,8%) στην ηλικία των 3 μηνών. Η κρυφορχία είναι ετερόπλευρη στα 2/3 των περιπτώσεων και αμφοτερόπλευρη στο ένα τρίτο. Στην κρυφορχία οι όρχεις ταξινομούνται με βάση τη θέση τους κατά μήκος της οδού καθόδου (υψηλά / χαμηλά στην κοιλιά, βουβωνικό, άνωθεν του οσχέου, υψηλή οσχείκη) ή ως έκτοποι. Ωστόσο, σε κλινικό επίπεδο, η απλή διάκριση μεταξύ ψηλαφητών και μη ψηλαφητών όρχεων χρησιμοποιείται πιο συχνά. Ο κλινικός οφείλει να διαφοροδιαγνώσει τον ανασπώμενο όρχι, ο οποίος φέρεται στο όσχεο μ'ελαφρά πίεση και προϊόντος του χρόνου καθηλώνεται αφ'εαυτού.

Η κάθοδος των όρχεων είναι μια σύνθετη, πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί την αλληλεπίδραση ανατομικών και ορμονικών παραγόντων. Διαχωρίζεται στην κοιλιακή και τη βουβωνική φάση, οι οποίες ελέγχονται αντίστοιχα από την έκκριση των κυττάρων Leydig, και συγκεκριμένα της ορμόνης INSL3 (παράγοντας ομοιάζων με ινσουλίνη 3) και της τεστοστερόνης, αντίστοιχα. Μοριακές διαταραχές των ορμονών αυτών ή των υποδοχέων τους [RXFP2 (πεπτίδιο της οικογένειας της ρηλαξίνης 2) και AR (υποδοχείς ανδρογόνων)], αποτελούν γενετικά αίτια κρυφορχίας.

Το γεγονός ότι η επίπτωση της κρυφορχίας αυξήθηκε σημαντικά κατά την τελευταία πεντηκονταετία, οδήγησε το ενδιαφέρον των ερευνητών στην επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένεια του φαινομένου. Πράγματι, φαίνεται πως η έκθεση σε χημικές ουσίες με οιστρογονική ή δράση αντιανδρογόνου που βρίσκονται σε αφθονία στο περιβάλλον, (π.χ φυτοφάρμακα) και καλούνται ενδοκρινικοί διαταρράκτες, συνδέονται άμεσα και έμμεσα με τη κρυφορχία.

Αν και είμαστε μακριά από την αναγνώριση όλων των αιτιών της κρυφορχίας, οι ερευνητές προτείνουν μια διάκριση μεταξύ εγγενών και εξωγενών αιτιών. Στην πρώτη ομάδα, περιλαμβάνονται γενετικές διαταραχές, συχνά υπάρχει αμφοτερόπλευρη κρυφορχία και συνδέεται με προοδευτική βλάβη των όρχεων, με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας και καρκίνου των όρχεων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ενωρίς

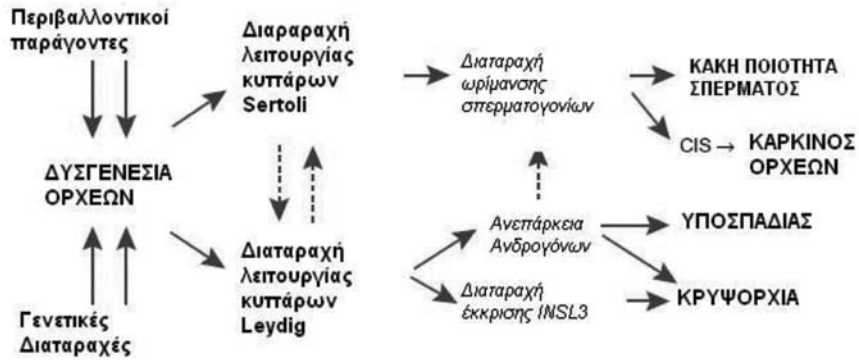
ορχεοπηξία μπορεί να μειώσει αλλά δεν θα καταργήσει τον κίνδυνο για αυτές τις συνέπειες. Στη δεύτερη ομάδα περιλαμβάνονται αγόρια με χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρα ή τέκνα γυναικών με επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή προεκλαμψία. Στην ομάδα αυτή συχνά διαπιστώνεται αυθόρμητη κάθοδος στο πρώτο τρίμηνο και ο κίνδυνος εκφύλισης των όρχεων είναι μικρός, ειδικά εάν η ορχεοπηξία εκτελείται ενωρίς. Γενετικά αίτια σε αυτήν την ομάδα είναι πιο σπάνια.

Αναφορικά με την αντιμετώπιση της κρυψορχίας είναι προτιμότερο να περιμένουμε αυθόρμητη κάθοδο των όρχεων κατά τη διάρκεια του πρώτου εξαμήνου ζωής. Σε περίπτωση μη καθόδου, θα πρέπει να ξεκινήσει ορμονική θεραπεία αποσκοπώντας όχι μόνο στην κάθοδο των όρχεων αλλά και στη βελτίωση της μετέπειτα γονιμότητας. Η αγωγή συνίσταται σε χορήγηση LHRH αναλόγου ως ρινικό σπρέι (3 x 400 µg καθημερινά) για 4 εβδομάδες και αμέσως μετά 500 IU ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) σε ενδομυϊκή ένεση σε εβδομαδιαία διαστήματα και για τρεις εβδομάδες. Δεδομένου ότι η εκ νέου άνοδος των όρχεων εμφανίζεται σε περίπου 24% των αγοριών μετά την ορμονική θεραπεία είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται αυτά τα αγόρια για τουλάχιστον έξι μήνες.

Σε περίπτωση αποτυχίας ενδείκνυται, η χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής διόρθωσης, πρέπει να συμπληρωθεί από τα πρώτα γενέθλια του παιδιού. Η κύρια επιπλοκή της ορχεοπηξίας είναι η ατροφία των όρχεων που φτάνει το 8% σε βουβωνικούς όρχεις και μέχρι το 25% σε ενδοκοιλιακούς όρχεις. Οι γονείς του παιδιού πρέπει να ενημερώνεται ότι η διόρθωση της κρυψορχίας θα διευκολύνει τη μελλοντική εξέταση των όρχεων, αλλά δεν θα μειώσει τον κίνδυνο κακοήθειας.

### **Σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων**

Παρά το γεγονός ότι η κρυψορχία θεωρείται συχνά μια ήπια δυσπλασία, θα πρέπει να αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου υπογονιμότητα και καρκίνου των όρχεων στην ενήλικη ζωή. Έχει προταθεί ότι η κρυψορχία, ο υποσπαδίας, ο καρκίνος των όρχεων και η κακή ποιότητα του σπέρματος, αποτελούν το σύνδρομο δυσγενεσίας των όρχεων (TDS), το οποίο αρχίζει κατά την ενδομήτρια ζωή. Η υπόθεση αυτή βασίζεται σε επιδημιολογικές, μοριακές και κλινικές μελέτες, όπου τεκμαίρεται η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων χαρακτηριστικών του συνδρόμου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Αιτιοπαθογένεια συνδρόμου δυσγενεσίας όρχεων

Κλινικά, ανευρίσκονται συχνά ασθενείς που εμφανίζουν περισσότερα από ένα σύμπτωμα της TDS. Για παράδειγμα, ο καρκίνος των όρχεων σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα σπέρματος και υπογονιμότητα, πολλά χρόνια πριν τη διάγνωση του. Η κλινική εκδήλωση των συμπτωμάτων TDS ποικίλλει σημαντικά (Σχήμα 2). Στην ηπιότερη και συχνότερη μορφή, η κακή ποιότητα του σπέρματος είναι το μόνο σύμπτωμα. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, η μειωμένη σπερματογένεση μπορεί να συνοδεύεται από ιστορικό κρυφορχίας και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των όρχεων. Η πιο σοβαρή και λιγότερο συχνή μορφή TDS, περιλαμβάνει τόσο κρυφορχία και υποσπαδία, και να συνοδεύεται από διαταραχές σπερματογένεσης και υψηλό κίνδυνο καρκίνου του όρχεως στην ενήλικη ζωή.



Σχήμα 2: Κλινική εικόνα συνδρόμου δυσγενεσίας όρχεων



Αναφορικά με την αντιμετώπιση, παραδοσιακά οι ογκολόγοι αντιμετώπιζον τον καρκίνο των όρχεων, οι ανδρολόγοι τις διαταραχές σπερματογένεσης και την υπογονιμότητα, και τέλος Παιδο-Ενδοκρινολόγοι, ουρολόγοι και χειρουργοί αντιμετώπισαν αγόρια με κρυπορχία και υποσπαδία. Πλην όμως, στη σύγχρονη κλινική πράξη, η έννοια του TDS επιβάλλει την επικοινωνία και τη συνεργασία μεταξύ των ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων καθώς ασθενής με ένα σύμπτωμα TDS έχει αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξει και άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου στο μέλλον. Δεδομένου ότι ο καρκίνος όρχεων είναι η πιο σοβαρή εκδήλωση της TDS, έχει σημασία ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. ιστορικό κρυπορχίας) ή ασθενείς με ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση (π.χ ατροφικοί όρχεις) να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα των όρχεων και αν υπάρχουν ύποπτα ευρήματα (μικροαποτιτανώσεις ή ανώμαλο παρυφή) να διενεργείται βιοψία όρχεων.

## **B. Επίκτητα αίτια**

Αμφοτερόπλευρη συστροφή: Συμβαίνει πολύ σπάνια, αλλά οδηγεί σε καταστροφή των όρχεων.

*Ορχίτιδα από παρωτίτιδα:* Οι ασθενείς, που προσβάλλονται μετεφηβικά από παρωτίτιδα, έχουν πιθανότητα να παρουσιάσουν ορχίτιδα περίπου 25%, και, εξ αυτών ποσοστό περίπου 50% θα είναι υπογόνιμοι. Συνήθως οι πάσχοντες έχουν αυξημένα επίπεδα FSH και ολιγοασθενοσπερμία, ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης και LH είναι συνήθως φυσιολογικά.

*Διαταραχή από Ενδοκρινικούς Διαταράκτες (Endocrine Disruptors):* Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι ουσίες που μιμούνται τις ορμόνες, με αποτέλεσμα να παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, διεγείροντας ή αναστέλλοντας τη φυσιολογική παραγωγή των ορμονών. Πολλές χημικές ουσίες είναι ενδοκρινικοί διαταράκτες, και όλο και περισσότεροι ανακαλύπτονται καθημερινά. Τέτοιες ουσίες βρίσκονται στα φυτοφάρμακα, τα απορρυπαντικά, τα καλλυντικά και τα πλαστικά που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα συσκευασίας. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες δεν προκαλούν απαραίτητως άμεσα επιπτώσεις στην υγεία, και συχνά, μεσολαβεί πολύ μεγάλος χρόνος μεταξύ της έκθεσης στη χημική ουσία και της προκαλούμενης διαταραχής. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες στον άνδρα μπορεί να επηρεάσουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης και οιστρογόνων οδηγώντας σε υπογοναδισμό ή και διαταραχές στη σπερματογένεση.

*Μεσογειακή Αναιμία – Αιμοχρωμάτωση:* Η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου λόγω Αιμοχρωμάτωσης ή Μεσογειακής Αναιμίας μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των γονάδων ή/και δυσλειτουργία των γοναδοτρόφων κυττάρων, οδηγώντας σε υπεργοναδοτροφικό ή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, αντίστοιχα. Η διάγνω-

ση βασίζεται στα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, τα συνοδά συμπτώματα και τεκμηριώνεται με οστεομυελική βιοψία.

*Υπογοναδισμός τρίτης ηλικίας:* Η ανεπάρκεια τεστοστερόνης προϊούσης της ηλικίας αποτελεί το συχνότερο αίτιο υπογοναδισμού. Το γεγονός πως η επίπτωση του υπογοναδισμού αυξάνει με την ηλικία φαίνεται καθαρά από την μελέτη των Harman και συν. Οι ερευνητές αυτοί βρήκαν επίπεδα τεστοστερόνης <325 ng/dl σε 12% των ανδρών ηλικίας 50-60 ετών, σε 20% των ανδρών ηλικίας 60-70 ετών, σε 30% των ανδρών 70-80 ετών, και σε 50% των ανδρών που ήταν μεγαλύτεροι των 80 ετών. Η αναγκαιότητα χορήγησης τεστοστερόνης σε άνδρες με αυτή την μορφή υπογοναδισμού αμφισβητείται, υπάρχει δε πληθώρα δεδομένων στη βιβλιογραφία για τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της χορήγησης τεστοστερόνης στα άτομα αυτά.

### **3. Κλινική εικόνα**

Η γενική κλινική εικόνα του υπογοναδισμού διαμορφώνεται ανάλογα με το χρόνο εγκατάστασης του και την βαρύτητα. Αν η βλάβη στους όρχεις επισυμβεί κατά τους πρώτους μήνες της εμβρυϊκής ζωής, δηλαδή κατά την περίοδο της διαφοροποίησης των γεννητικών πόρων και του ουρογεννητικού κόλπου, θα έχουμε γέννηση άρρενος με αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα (ανεπαρκής αρρενοποίηση). Αν η βλάβη εγκατασταθεί προεφηβικά, τότε ο υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από την απουσία των κλινικών χαρακτηριστικών της ήβης και εμφάνιση ευνουχοειδών σωματικών αναλογιών. Επιπλέον, δεν θα παρατηρηθεί ωρίμανση της φωνής, θα υπάρχει μειωμένη ανάπτυξη των μυών και έλλειψη σεξουαλικού ενδιαφέροντος, και ως αναμένεται απουσία σπερματογένεσης. Τέλος, αν η βλάβη εγκατασταθεί μετά την ήβη, τα σημεία και τα συμπτώματα του υπογοναδισμού είναι δυσκολότερο να εντοπιστούν και περιλαμβάνουν κόπωση, μείωση της επιθυμίας για σεξουαλική δραστηριότητα, στυτική δυσλειτουργία, μείωση της διανοητικής απόδοσης, κατάθλιψη, μείωση μυϊκής μάζας και ισχύος και υποστροφή των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Τόσο στην προεφηβική όσο και στην μετεφηβική εγκατάσταση του υπογοναδισμού μπορεί να παρατηρηθεί οστεοπενία και ήπια αναιμία.

### **4. Αντικειμενική Εξέταση**

Κατά την κλινική εξέταση, ελέγχονται μεταξύ άλλων: α) η σωματική διάπλαση με στόχο την αναζήτηση ευνουχοειδών αναλογιών. Οι αναλογίες του σώματος θεωρούνται ευνουχοειδείς όταν ο λόγος της απόστασης κεφαλής-εφήβαιο προς εφήβαιο-πέλμα είναι μικρότερος από 0.92 και όταν το άνοιγμα των άνω άκρων (arm span) ξεπερνά το ανάστημα κατά 3 εκατοστά. Βέβαια, αυτές οι αναλογίες ποικίλλουν ανάλογα με τη φυλή και το έθνος, β) η κατανομή της δευτερογενούς τρίχωσης, γ) η

τυχόν παρουσία γυναικομαστίας και δ) η εμφάνιση των έξω γεννητικών οργάνων.

Το μέγεθος του πέους στην παιδική ηλικία εκτιμάται με βάση ειδικά διαγράμματα που έχουν διαμορφωθεί από μετρήσεις κατά τεκμήριο φυσιολογικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα, προεφηβικά, το μήκος του πέους όταν είναι χαλαρό κυμαίνεται από 2 έως 6cm και το πλάτος του είναι λιγότερο από 2cm. Στον ενήλικο, το μήκος του πέους σε στύση κυμαίνεται συνήθως από 10-17cm και το πλάτος του σε χαλάρωση είναι μεγαλύτερο από 3cm. Ο όγκος των όρχεων προεφηβικά είναι μικρότερος από 4ml, περιηβικά κυμαίνεται από 4-15ml, ενώ στον ενήλικο από 15-30ml. Πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση του όγκου των όρχεων στην καθημερινή κλινική πράξη είναι το ορχιδόμετρο του Prader.

Κατά την κλινική εξέταση πρέπει να αξιολογείται και η σύσταση/υφή των όρχεων, η οποία οφείλεται κατ'εξοχήν στο σπερματικό επιθήλιο. Αν η βλάβη συνέβη πριν την εφηβεία οι όρχεις είναι μικροί και σκληροί, ενώ αν η βλάβη εμφανίστηκε μετεφηβικά, οι όρχεις έχουν μαλθακή σύσταση. Στον Πίνακα II αναφέρονται τα χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα του υπογοναδισμού ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης του, δηλαδή πριν ή μετά από την ολοκλήρωση της εφηβείας.

*Πίνακας II: Χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα της ανεπάρκειας τεστοστερόνης ανάλογα με την ηλικία εγκατάστασης*

<b>Όργανα - Λειτουργία</b>	<b>Προεφηβικά</b>	<b>Μετά την ολοκλήρωση της Ήβης</b>
Οστά	Ευνουχοειδείς Αναλογίες Οστεοπόρωση	Οστεοπενία, Οστεοπόρωση
Λάρυγγας	Ανώριμη φωνή	Καμία αλλαγή
Τρίχωση	Απουσία ή αραιή τρίχωση προσώπου, εφηβαίου, μασχαλών	Καμία αλλαγή στην κατανομή της τρίχωσης, αλλά μειωμένη πυκνότητα
Δέρμα	Έλλειψη σμήγματος και ακμής, λεπτές ρυτίδες	Ατροφία, ωχρότητα, λεπτές ρυτίδες
Μυελός των Οστών	Αναιμία	Αναιμία
Μυϊκός Ιστός	Ανεπαρκής ανάπτυξη	Μειωμένη μυϊκή μάζα
Λιπώδης ιστός	Αύξηση	Αύξηση
Πέος	Μικρό μέγεθος	Καμία αλλαγή
Προστάτης	Μικρό μέγεθος	Ατροφικός

Σπερματογένεση	Απουσία	Στοιχεία οπισθοδρόμησης
Εκσπερμάτιση	Καθόλου ή μικρός όγκος σπερματικού υγρού	Μειωμένος όγκος σπερματικού υγρού
Επιθυμία για σεξ. δραστηριότητα (libido)	Μη αναπτυγμένη	Απώλεια
Σεξουαλική ικανότητα	Μη αναπτυγμένη	Στυτική δυσλειτουργία

## 5. Εργαστηριακή Διερεύνηση

### A. Βασικές τιμές Ορμονών

Ο βασικός ορμονικός έλεγχος καθορίζεται από την ηλικία και περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των βασικών τιμών των γοναδοτροφινών (LH και FSH), της τεστοστερόνης (ολικής και ελεύθερης) και της ειδικής σφαιρίνης με την οποία συνδέεται στο πλάσμα η τεστοστερόνη (SHBG). Συνήθως στα παιδιά μετρούμε μόνο βασικές τιμές γοναδοτροφινών και ολικής τεστοστερόνης, και η αξιολόγηση γίνεται ανάλογα με την ηλικία ή το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner. Ο ΥΥΓ άξονας παραμένει διεγερμένος τα πρώτα δύο χρόνια μετά τη γέννηση, είναι κατεσταλμένος κατά την παιδική ηλικία, και επαναδιεγείρεται κατά την εφηβική περίοδο. Κατά συνέπεια, κατά την παιδική (προεφηβική) ηλικία οι βασικές τιμές γοναδοτροφινών και τεστοστερόνης είναι χαμηλές (<40ng/dl) και μη διαγνωστικές.

Η LH εκκρίνεται κατά ώσεις και γι' αυτό συνιστάται να μετρώνται τρία διαδοχικά δείγματα με μεσοδιάστημα 6-18 λεπτά και να υπολογίζεται η μέση τιμή (στην πράξη οι τρεις διαδοχικές μετρήσεις σπάνια εφαρμόζονται). Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 5-20 IU/l. Πρέπει να τονιστεί ότι τα επίπεδα της LH αξιολογούνται με βάση την αντίστοιχη τιμή τεστοστερόνης, και αντίστροφα. Χαμηλές τιμές τεστοστερόνης πλάσματος σε συνδυασμό με χαμηλή τιμή LH υποδηλώνει υποθαλαμική ή υποφυσιακή διαταραχή (δευτεροπαθής ή υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός), ενώ χαμηλή τεστοστερόνη με υψηλή LH υποδηλώνει πρωτοπαθή ανεπάρκεια των όρχεων (πρωτοπαθής ή υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός). Οι φυσιολογικές τιμές της FSH στο πλάσμα κυμαίνονται από 5-20IU/l. Χαμηλά επίπεδα FSH (σε συνδυασμό με χαμηλή LH) δηλώνουν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, ενώ μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της FSH (με φυσιολογική LH) είναι συμβατή με διαταραχή του σπερματικού επιθηλίου.

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης κατά την παιδική (προεφηβική) ηλικία είναι χαμηλά και αυξάνουν προοδευτικά κατά την εφηβεία. Οι φυσιολογικές τιμές της τεστοστερόνης στον άνδρα κυμαίνονται από 300-1000 ng/dl. Η τεστοστερόνη εκκρίνεται κατά ώσεις κάθε 60-90 λεπτά. Τα επίπεδα τεστοστερόνης παρουσιάζουν

κirkάδεια διακύμανση και τα υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται το πρωί ενώ τα χαμηλότερα κατά τις 18.00-22.00. Σε νεαρούς άνδρες η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων τεστοστερόνης φθάνει το 35%.

Η τεστοστερόνη κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με πρωτεΐνες, ειδικότερα με την αλβουμίνη και με μια ειδική σφαιρίνη που δεσμεύει την τεστοστερόνη (TeBG ή SHBG). Το συνδεδεμένο και το δραστικό κλάσμα της τεστοστερόνης βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία. Το δραστικό κλάσμα της τεστοστερόνης (1-3% της ολικής) εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα της SHBG, τα οποία επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες. Αύξηση της SHBG προκαλείται από αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων και των θυρεοειδικών ορμονών ή από φάρμακα όπως η φαινοτοΐνη. Αυξημένα επίπεδα SHBG παρατηρούνται σε διάφορες καταστάσεις όπως η νευρογενής ανορεξία και η κίρρωση, καθώς και στην προχωρημένη ηλικία. Ελάττωση της SHBG προκαλούν τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, ινσουλίνης και γλυκοκορτικοειδών, καθώς και η παχυσαρκία, η ακρομεγαλία και ο υποθυρεοειδισμός.

Στον ενήλικα άνδρα τιμή τεστοστερόνης μικρότερη από 200ng/dl θεωρείται συμβατή με τη διάγνωση του υπογοναδισμού, αλλά και τιμές μεταξύ 200-300ng/dl καθιστούν απαραίτητη τη διερεύνηση, ειδικά αν συνυπάρχουν συμπτώματα συμβατά με υπογοναδισμό. Στις ηλικίες 40-70 ετών οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώνονται περίπου κατά 2% ανά έτος, ενώ αντίστροφα τα επίπεδα της SHBG αυξάνονται κατά 1,6% ανά έτος, με αποτέλεσμα, προϊούσης της ηλικίας, η μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης να μην επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Τα όρια τεστοστερόνης, κάτω από τα οποία συστήνεται διερεύνηση και θεραπεία υποκατάστασης στον ενήλικα άνδρα στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, φαίνονται στον Πίνακα III.

*Πίνακας III: Επίπεδα ολικής τεστοστερόνης στην ενήλικη ζωή κάτω από τα οποία συνιστάται αγωγή υποκατάστασης στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες.*

Γερμανία	10nmol/l (288ng/dl)
Γαλλία	7.5nmol/l (216ng/dl)
Αγγλία	7.5-8nmol/l (216-236ng/dl)
Ισπανία	9nmol/l (259ng/dl)

Στις μεγάλες ηλικίες πιο αξιόπιστη θεωρείται η μέτρηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης, που αντανακλά την άμεσα βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη η οποία μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα με δοκιμασίες που είναι δύσκολο να εκτελεστούν και δεν είναι ευρέως διαθέσιμες. Αντιθέτως, ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης με ραδιοανοσομετρικές τεχνικές που εφαρμόζεται ευρέως είναι αναξιόπιστος. Κατά συνέπεια, καθώς οι προσδιορισμοί της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG είναι χαμηλού κόστους και ικανοποιητικής αξιοπιστίας, στην

καθημερινή κλινική πράξη συστήνεται ο προσδιορισμός και των δύο και ο έμμεσος υπολογισμός της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης και όχι ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης. Η διϋδροτεστοστερόνη (DHT), που προέρχεται από την αναγωγή τεστοστερόνης με τη δράση της 5α-ρεδουκτάσης, είναι το ισχυρότερο ανδρογόνο και μετράται και αυτό με ειδική ραδιοανοσολογική μέθοδο. Τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι περίπου το 1/10 της τεστοστερόνης (~0,5 ng/ml). Και προσδιορίζονται όταν τίθεται η υποψία διαταραχών της 5α-ρεδουκτάσης.

## **B. Δυναμικές δοκιμασίες**

Ο έλεγχος της λειτουργίας του άξονα ΥΥΓ με δυναμικές δοκιμασίες για την τεκμηρίωση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού (δοκιμασία διέγερσης με GnRH) είναι απαραίτητες μόνο όταν τα βασικά επίπεδα γοναδοτροφινών δεν είναι διαγνωστικά, ενώ η δοκιμασία διέγερσης με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG) χρησιμεύει για τη διερεύνηση της ύπαρξης λειτουργικού ορχικού ιστού.

Δοκιμασία διέγερσης με GnRH. Χορηγούνται 100 µg GnRH εφ'άπαξ ενδοφλεβίως (IV) και προσδιορίζονται στο αίμα οι τιμές LH και FSH σε χρόνους 0, 30 και 60 λεπτά, και αξιολογείται η απάντηση της LH και της FSH. Προεφηβικά, αναμένονται υψηλότερα επίπεδα της FSH σε σύγκριση με τα επίπεδα της LH, ενώ μετεφηβικά παρατηρούνται πλέον αυξημένες τιμές της LH σε σχέση με την FSH. Η απάντηση στην GnRH είναι χαμηλότερη του αναμενόμενου σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποφυσιακή νόσο και φυσιολογική ή υπέρμετρη σε ασθενείς με υποθαλαμικές διαταραχές.

Δοκιμασία διέγερσης με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροφίνη (hCG). Η δοκιμασία αυτή διενεργείται για να διαπιστωθεί η ύπαρξη λειτουργικών κυττάρων Leydig, δεδομένου ότι η LH και η τεστοστερόνη προεφηβικά κυμαίνονται σε χαμηλές τιμές. Η hCG έχει παρόμοια βιολογική δράση με την LH, αλλά αρκετά μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής. Η χορήγηση της εξωγενώς (15000 IU ενδομυϊκά τις ημέρες 0, 2, 4 και προσδιορισμός τεστοστερόνης στις ημέρες 0 και 4), διεγείρει τα κύτταρα Leydig με αποτέλεσμα την έκκριση των ανδρογόνων και σε μικρότερο βαθμό των οιστρογόνων. Ως φυσιολογική απάντηση θεωρείται ο διπλασιασμός των βασικών επιπέδων της τεστοστερόνης και τεκμηριώνεται έτσι η παρουσία κυττάρων Leydig.

## **6. Διάγνωση**

Η διάγνωση του υπεργοναδοτροφικού υπογοναδισμού θα τεθεί μετά από λεπτομερές ιστορικό και κλινική εξέταση, και με βάση τα δεδομένα του εργαστηριακού ελέγχου. Η σωστή διάγνωση και αναγνώριση του αιτίου αποτελεί προϋπόθεση για σωστή περαιτέρω αντιμετώπιση.

## 7. Αντιμετώπιση

Οι στόχοι της θεραπείας του υπογοναδισμού ποικίλλουν στις διάφορες ηλικίες, δηλ. εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου και επαρκής αρρενοποίηση κατά την εφηβική και μετεφηβική περίοδο, ικανοποιητική σεξουαλική ζωή και γονιμότητα κατά την ενήλικη ζωή. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη θα συζητηθεί παρακάτω, ενώ το θέμα της αποκατάστασης της γονιμότητας (ανάλογα φυσικά με το αίτιο), δεν άπτεται της παρούσης ανασκόπησης.

Αναφορικά με τη χορήγηση τεστοστερόνης υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα σκευάσματα. Μέχρι πρόσφατα κυριαρχούσε η ενδομυϊκή χορήγηση εστεροποιημένων παραγώγων (τεστοστερόνη enanthate και cypionate) σε λιπόφιλα διαλύματα. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη στην εφηβική ηλικία γίνεται με μικρές αρχικά δόσεις τεστοστερόνης, ώστε να αποφευχθεί η πρώιμη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών, που θα επηρέαζε αρνητικά το τελικό ανάστημα. Συνήθως η θεραπεία αρχίζει με 50mg τεστοστερόνης ενδομυϊκά/μήνα με παρακολούθηση των σημείων ενήβωσης, της οστικής ηλικίας και της κατά μήκος αύξησης. Η δόση αυξάνεται προοδευτικά προϊούσης της ηλικίας υπό στενή κλινική παρακολούθηση, μέχρι να καταλήξουμε στη δόση που χορηγείται συνήθως στον ενήλικο, η οποία κυμαίνεται από 150 έως 250mg κάθε 3 έως 4 εβδομάδες. Το μειονέκτημα των εστέρων τεστοστερόνης είναι τα υψηλά επίπεδα της ορμόνης τις πρώτες μέρες μετά τη χορήγηση και τα πολύ χαμηλά πριν την επόμενη δόση, ειδικά όταν το σκεύασμα χορηγείται σε μηνιαία βάση. Για να αποφευχθούν αυτές οι διακυμάνσεις, συστήνεται η τιτλοποίηση της δοσολογίας και του μεσοδιαστήματος θεραπείας με συχνή μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης κατά την έναρξη της αγωγής.

Το μειονέκτημα αυτό καθώς και ο πόνος που προκαλεί το ελαιώδες διάλυμα στο σημείο της ένεσης, έστρεψαν τους ερευνητές στην αναζήτηση ενός βελτιωμένου και αποτελεσματικότερου σχήματος χορήγησης της τεστοστερόνης. Έτσι, σήμερα χρησιμοποιούνται σκευάσματα τεστοστερόνης, που δρουν διαδερμικά είτε ως αυτοκόλλητα που επικολλούνται στο όσχεο ή σε άλλα μέρη του σώματος, είτε με τη μορφή πηκτωμάτων (gel). Τα διαδερμικά επιθέματα τοποθετούνται το βράδυ, ενώ τα οσχεϊκά το πρωί επιτυγχάνοντας φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία μάλιστα μιμούνται τη φυσιολογική ημερήσια διακύμανση. Αν και εξαιρετικά εύχρηστα και αποτελεσματικά, δεν είναι αποδεκτά από τους ασθενείς, γιατί προκαλούν τοπικό ερεθισμό. Το μειονέκτημα αυτό ελαχιστοποιείται με τη χρήση πηκτωμάτων τεστοστερόνης, τα οποία δεν προκαλούν ερεθισμό του δέρματος, ενώ παράλληλα παρέχουν σχετικά ομοιόμορφα επίπεδα τεστοστερόνης στη διάρκεια της ημέρας και ευκολία στη καθημερινή χρήση. Συστήνεται οι ασθενείς να εφαρμόζουν το πηκτωμα -κατά προτίμηση το πρωί- σε καθαρό, ξηρό, άθικτο δέρμα στην περιοχή των ώμων, την κοιλιά, τους μηρούς και τα άνω άκρα. Δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές παρενέργειες από τη χρήση τους και είναι εύκολη η τιτλοποίηση της ιδανικής δόσης σε σύντομο χρονικό διάστημα. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν και

από του στόματος δισκία τεστοστερόνης, τα οποία τείνουν να εγκαταλειφθούν λόγω της ηπατοτοξικότητας που προκαλούν.

Σε κάθε ενήλικο ασθενή που χορηγείται τεστοστερόνη συστήνεται η τακτική παρακολούθηση, ανά 3-6 μήνες αρχικά και σε ετήσια βάση αργότερα, των επιπέδων της τεστοστερόνης, του αιματοκρίτη και του PSA. Απτότομη αύξηση του αιματοκρίτη ή του PSA, συγκριτικά με τις προ της χορήγησης τιμές, είναι λόγος διακοπής της αγωγής. Τέλος, δεν πρέπει να παραλείπεται κάθε φορά η δακτυλική εξέταση ή υπερηχογραφικός έλεγχος του προστάτη για τον έλεγχο πιθανής υπερτροφίας ή ανάπτυξης κακοήθειας.

### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. ACE Hypogonadism Task Force. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. *Endocr Pract* 2002, 8:439-456.
2. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006,18:115-20.
3. Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006, 18:223-8.
4. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
5. Carnegie C. Diagnosis of hypogonadism: clinical assessments and laboratory tests. *Rev Urol* 2004, 6:53-58.
6. Bhasin S, Wu F. Making a diagnosis of androgen deficiency in adult men: what to do until all the facts are in? *Nat Clin Pract Endocrinology* 2006, 2: 529.
7. Darby E, Anawalt BD. Male hypogonadism: an update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol* 2005,4:293-309.
8. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, Webb SM, Wu F. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Human Reproduction Update* 2004, 10:409-419.
9. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2005, 26:833-876.
10. Wald M, Meacham RB, Ross LS, Niederberger CS. Testosterone replacement therapy for older men. *J Androl* 2006, 27:126-32.
11. Rhoden EL, Morgentaler A. Medical progress: risks of testosterone- replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004, 350:482-492.
12. Shabsigh R, Katz M, Grace Y, Makhsida N. Cardiovascular Issues in Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Am J Cardiol* 2005, 96:67-72.
13. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of Hormones, Genes, and Environment in Human Cryptorchidism. *Endocrine Reviews* 2008, 29:560-580.
14. Mathers MJ, Sperling H, Rübber H, Roth S. The Undescended Testis: Diagnosis, Treatment and Long-Term Consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106: 527-32.
15. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008, 14:49-58.
16. Bay K, Asklund C, Skakkebaek N, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2006, 20:77-90.