

14^η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

***Ανδρική υπογονιμότητα:
Διάγνωση και συντηρητική
θεραπεία***

*Παναγιώτης Λεβής
Χειρουργός Ουρολόγος*

**ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΟΥΡΟΛΟΓΩΝ**



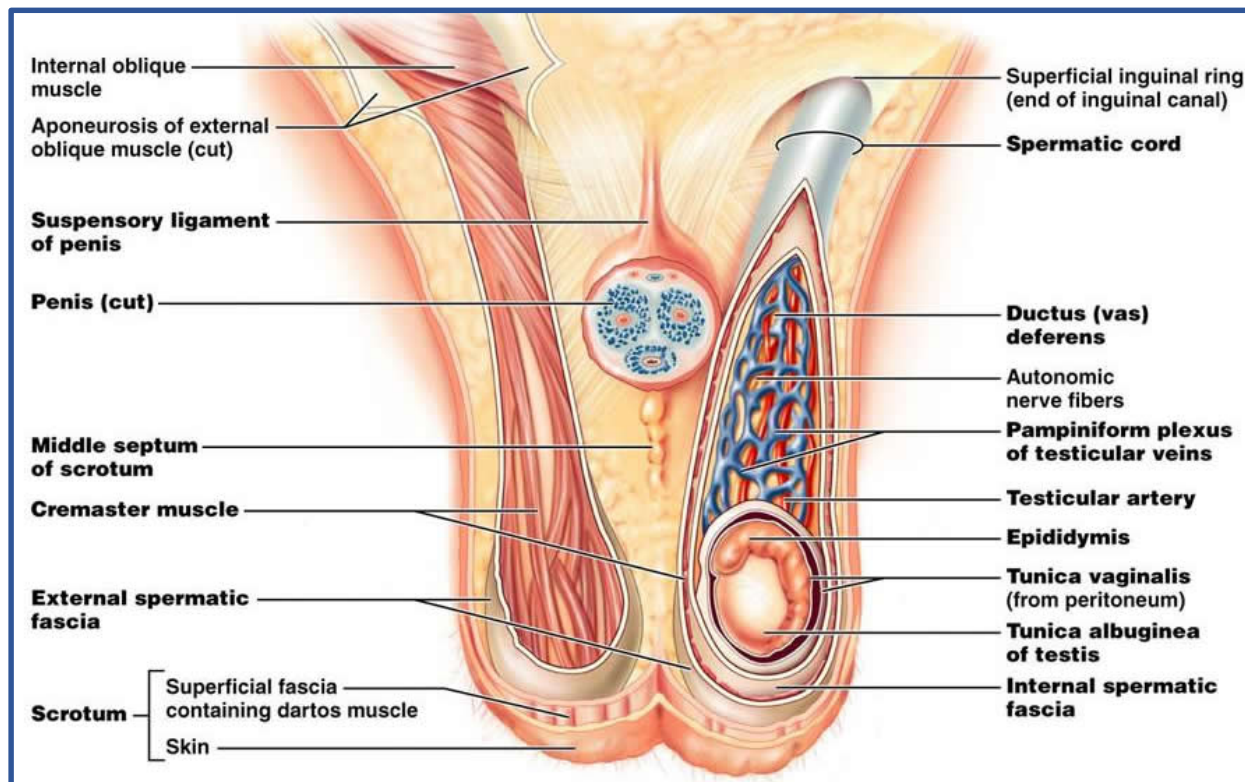
**18-22
Φεβρουαρίου
2019**

**Αθήνα
Athens
Marriott**

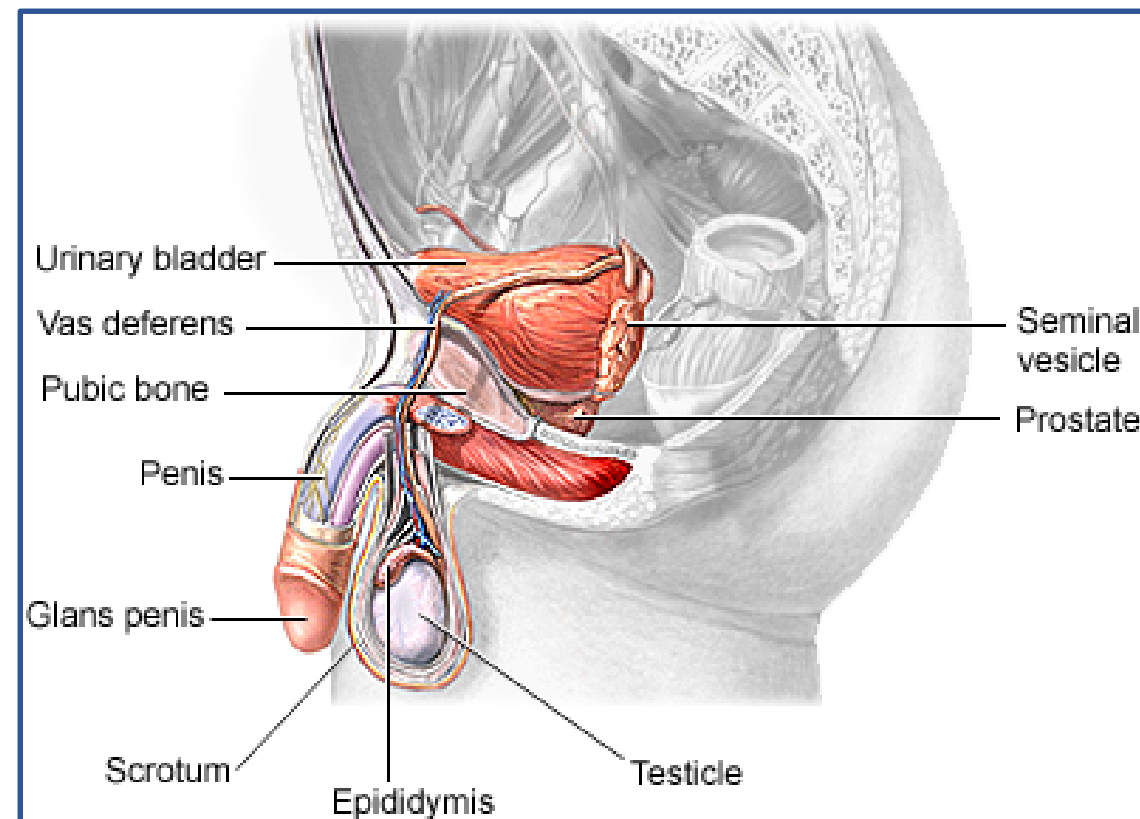
Δήλωση Συμφερόντων

Βασικές Γνώσεις

Στοιχεία Ανατομίας



- Οσχεϊκός σάκος
- Όρχεις
- Πέος
- Προστάτης



$V_{\text{όρχεων}} \approx 4\text{cc}$ στην ήβη

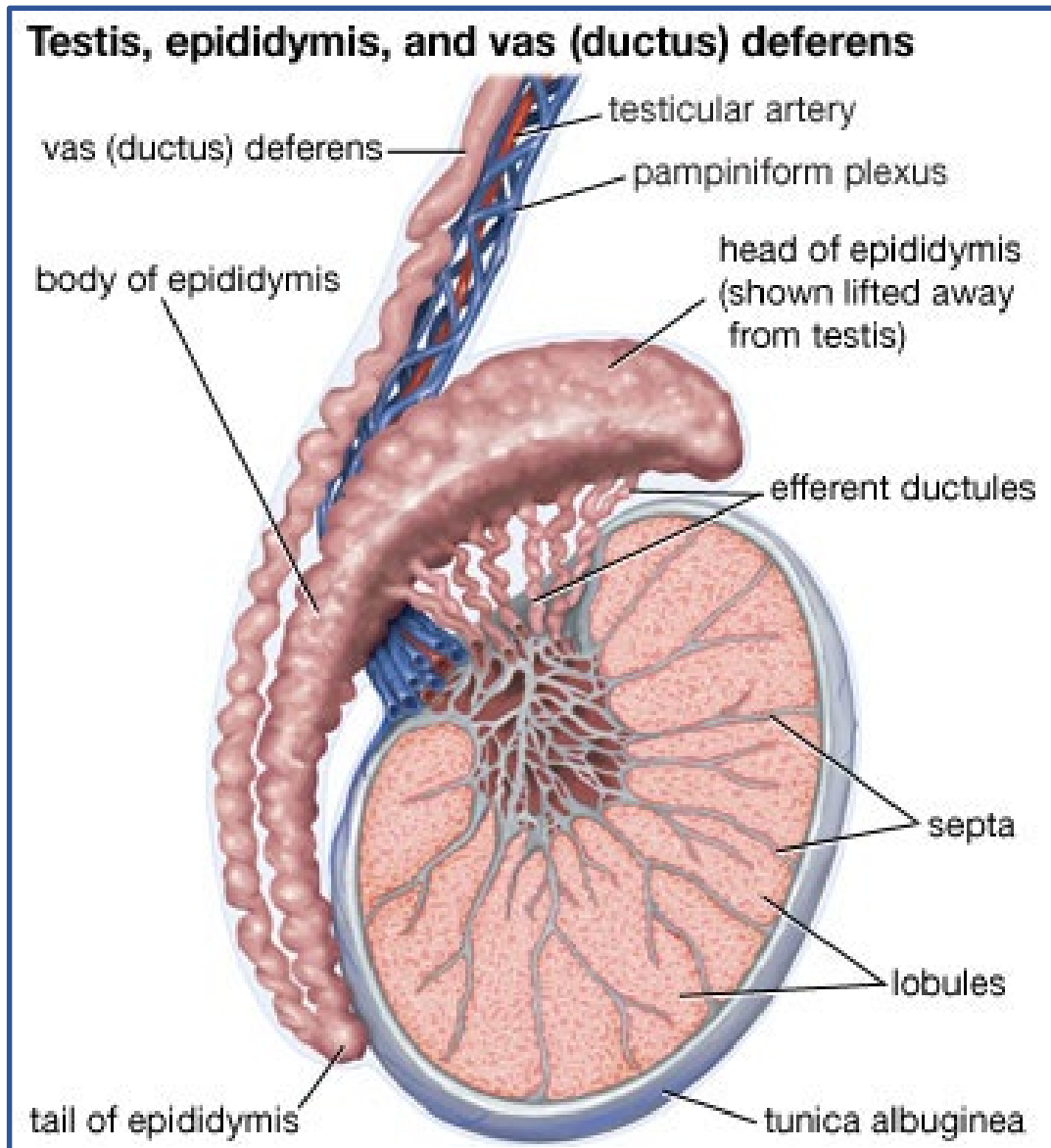
$d_{\text{birth}} \approx 1.5 \times 1\text{cm}$

$V_{\text{όρχεων}} = 13-19\text{ cc}$

$d_{\text{ενήλικα}} \approx 3 \times 2-4 \times 3-5\text{cm}$

Βάρος Ενήλικα 10-15gr

Στοιχεία Ανατομίας



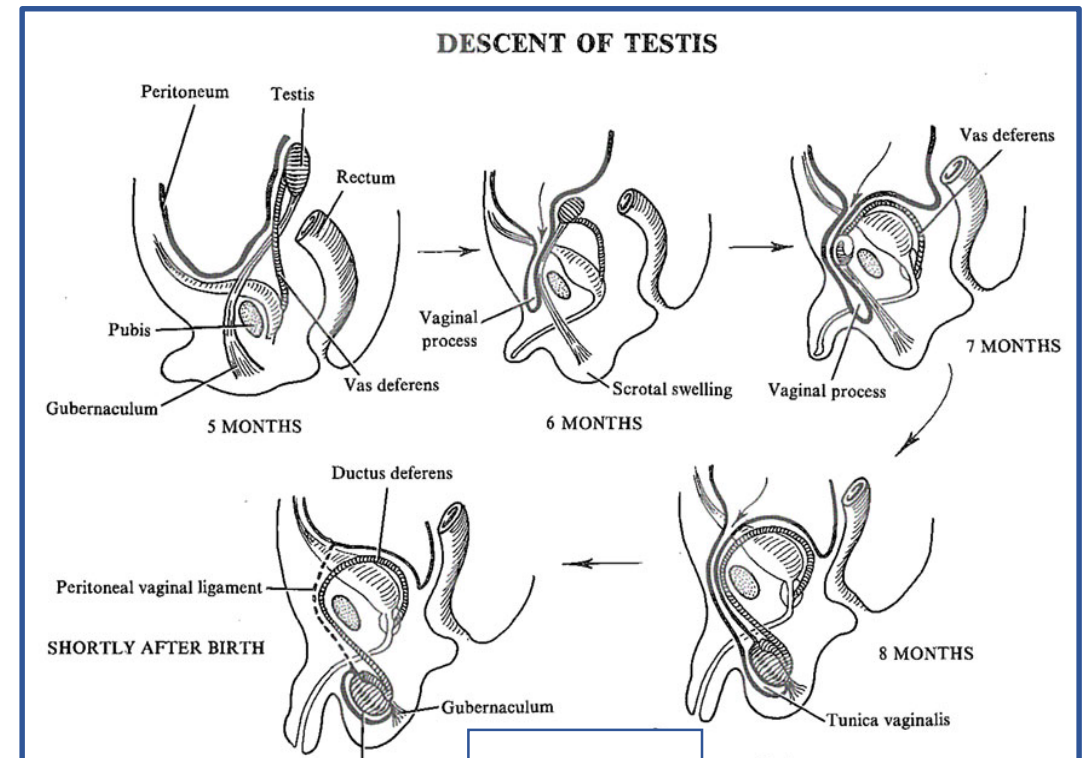
Όρχις

- Ινώδης χιτώνας
- Λόβια 200 - 300
- Σπερματικά σωληνάκια 3-4/λόβιο
- Μεσαύλιο (δίκτυο Haler)
- Εκφορητικοί πόροι (15-20)
- Επιδιδυμίδα
- Σπερματικός Πόρος

- Αρτηρία (έσω σπερματική)
- Φλεβικό δίκτυο → Έσω Σπερματική Φλέβα
- Λεμφική αποχέτευση
- Νεύρωση

Στοιχεία Εμβρυολογίας

- Κοιλιακή εντόπιση αρχέγονης γονάδας
- 5^η – 6^η wk μετανάστευση και εγκατάσταση αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στη γονάδα
- Υ χρωμόσωμα: TDF
 - Leydig 11^η wk παραγωγή Testo ⇒ Διαφοροποίηση προς ΟΡΧΙ
- Κάθοδος τον 5^ο μήνα
 - ολοκλήρωση κατά τη γέννηση / λίγο μετά
- Αρ όρχις χαμηλότερα από Δε
 - προηγείται στην κάθοδο
 - συνήθως οσχεϊκή εντόπιση
- Μεσонеφρικοί Πόροι Wolff
 - Επιδιδυμίδα και απαγωγά σωληνάρια
 - Σπερματικοί πόροι
 - Σπερματοδόχες κύστεις
 - Εκσπερματιστικοί πόροι



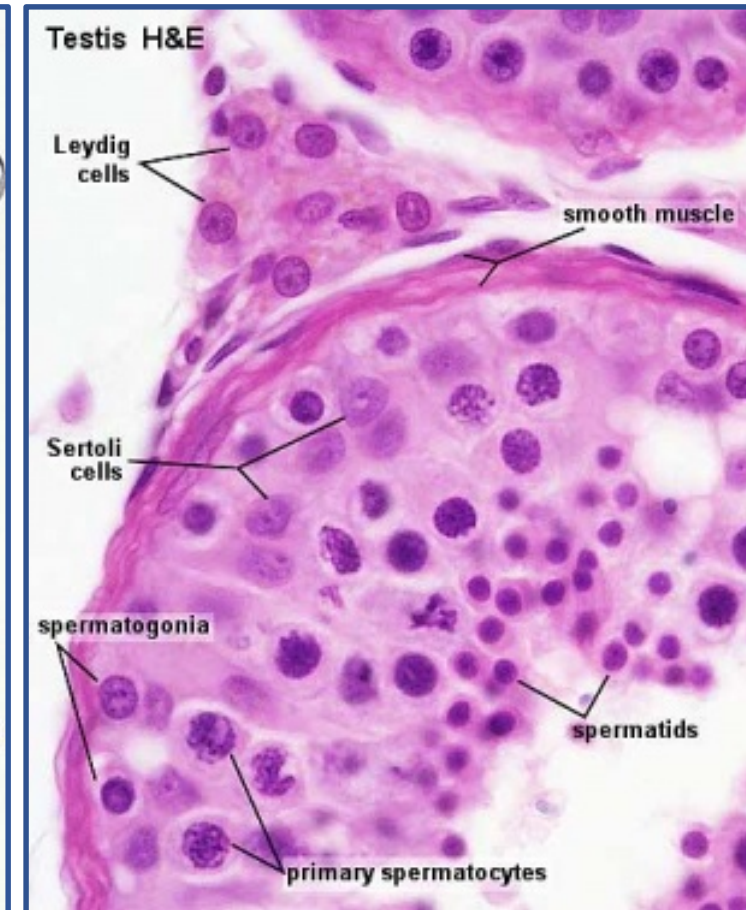
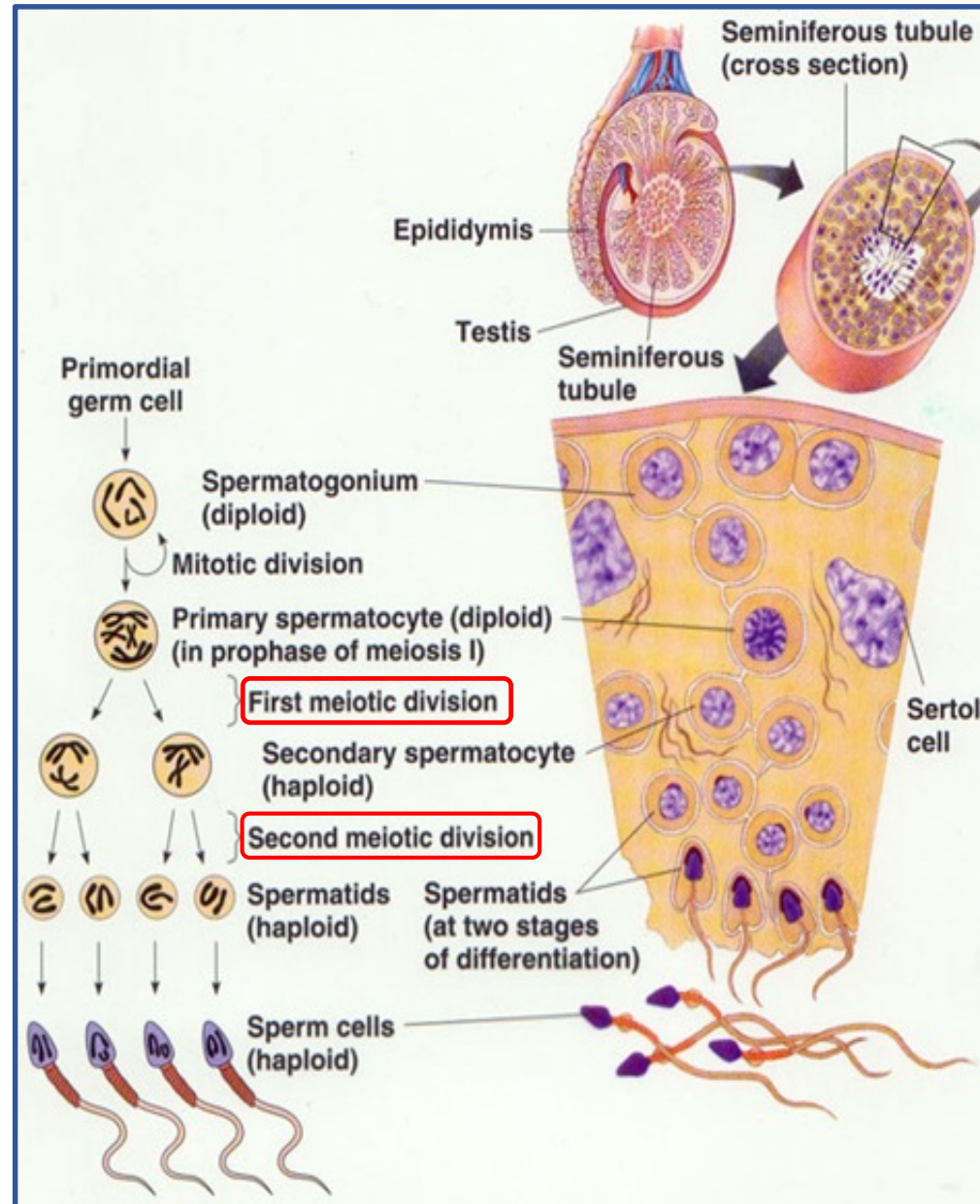
Στοιχεία Ιστολογίας

Σπέρματικό Σωληνάριο

Γεννητικά κύτταρα
Στηρικτικά κύτταρα Sertoli

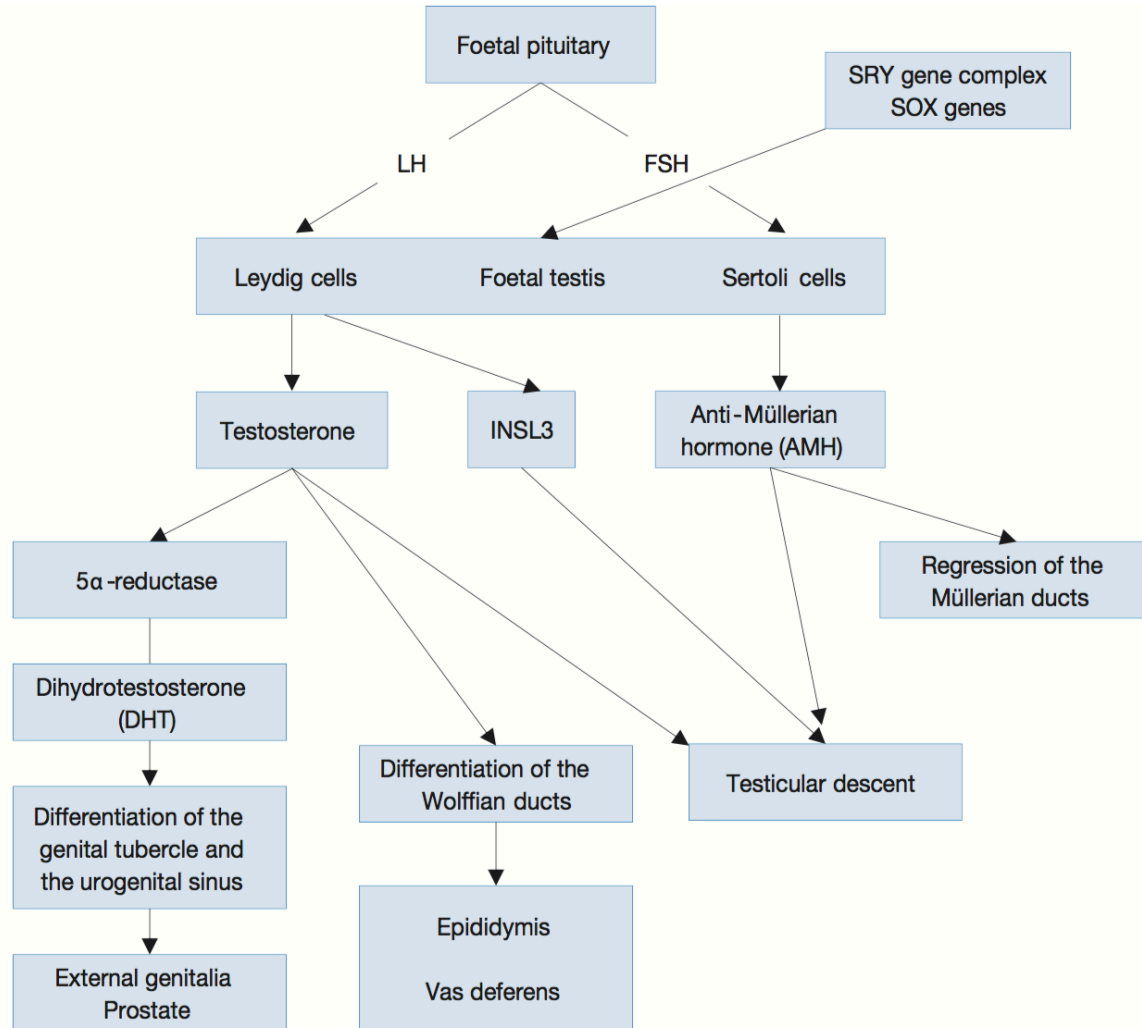
Διάμεσος Ιστός

Κύτταρα Leydig



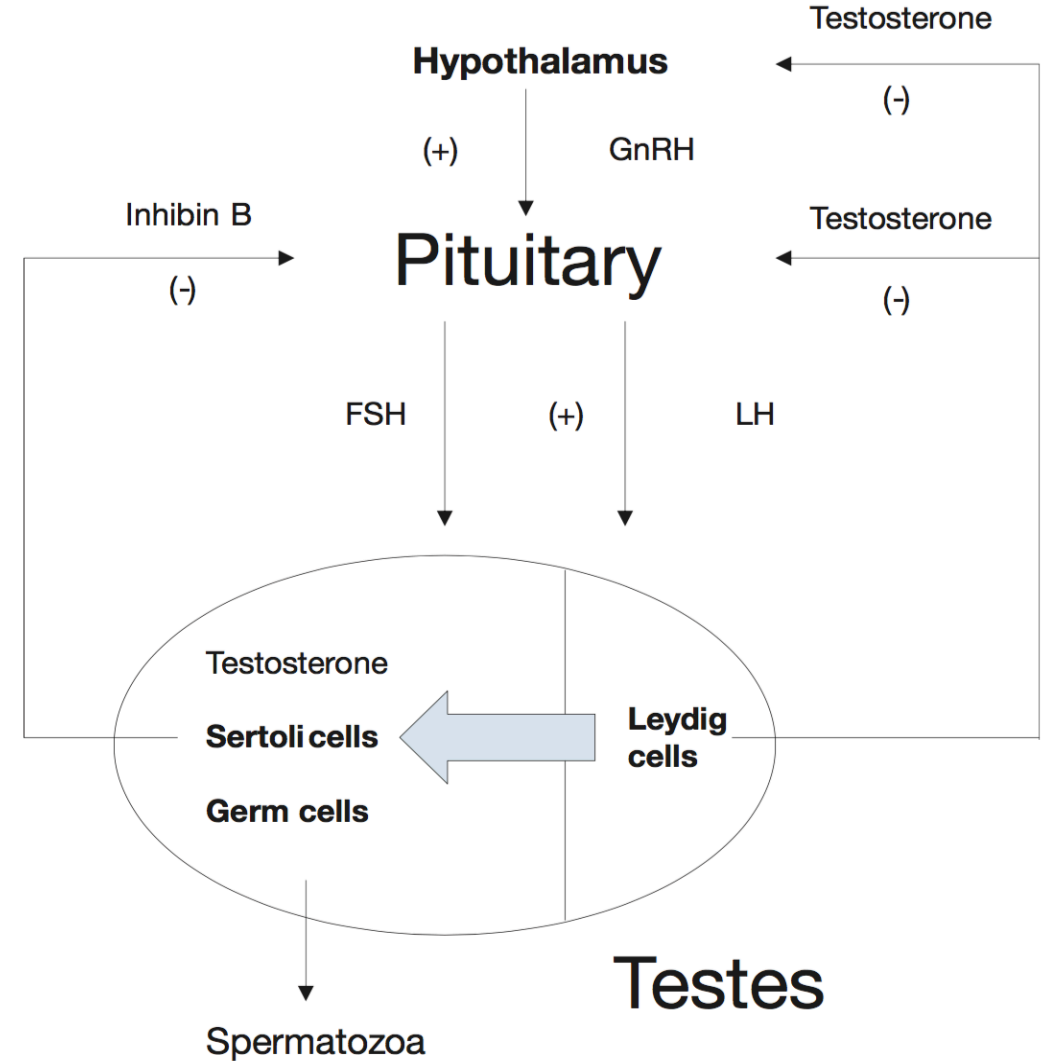
Στοιχεία Φυσιολογίας

Figure 1: Development of the male reproductive system



FSH = follicle-stimulating hormone; LH = luteinising hormone; SRY = sex determining region of the Y chromosome; INSL3= insulin-like peptide 3.

Figure 2: The hypothalamic-pituitary-testes axis



FSH = follicle-stimulating hormone; GnRH = Gonadotropin-releasing hormone; LH = luteinising hormone.

Γενικά στοιχεία υπογονιμότητας

Ορισμός

Επιδημιολογία

Διαγνωστική προσέγγιση

Επιδημιολογικά Στοιχεία

- ❖ 1 στα 8 ζευγάρια δυσκολία σύλληψης για το 1^ο παιδί
- ❖ 1 στα 6 ζευγάρια δυσκολία για επόμενο παιδί
- ❖ 3% των Γυναικών άτεκνες χωρίς να το επιθυμούν
6% δεν αποκτά τον αριθμό των παιδιών που επιθυμεί
- ❖ 50% των ζευγαριών που ΔΕΝ επιθυμούν παιδιά
Συνδυασμός: ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ανδρικής υπογονιμότητας +
διαταραχές σπερμοδιαγράμματος
- ❖ Αντιρρόπηση από τη σύντροφο
- ❖ **Συνήθως προβλήματα γονιμότητας ανακαλύπτονται όταν και οι 2 έχουν πρόβλημα**
- ❖ **<5% παραμένουν άτεκνα παρά τη θέλησή τους**

Ανδρική Υπογονιμότητα

Αίτια Υπογονιμότητας

Ουρογεννητικές ανωμαλίες

συγγενείς
επίκτητες

Κακοήθεια

Λοιμώξεις

Ενδοκρινικές διαταραχές

Αυξημένη θερμοκρασία όρχεων

Γενετικές ανωμαλίες

Ανοσολογικοί λόγοι


- 
- Περιβαλλοντική μόλυνση
 - Ρίζες οξυγόνου
 - Γενετικές και Επιγενετικές Ανωμαλίες
 - Κακή σωματική υγεία

Table 1: Male infertility causes and associated factors and percentage of distribution in 10,469 patients [8]

Diagnosis	Unselected patients (n = 12,945)	Azoospermic patients (n = 1,446)
All	100%	11.2%
Infertility of known (possible) cause	42.6%	42.6%
Maldescended testes	8.4	17.2
Varicocele	14.8	10.9
Sperm autoantibodies	3.9	-
Testicular tumour	1.2	2.8
Others	5.0	1.2
Idiopathic infertility	30.0	13.3
Hypogonadism	10.1	16.4
Klinefelter's syndrome (47, XXY)	2.6	13.7
XX male	0.1	0.6
Primary hypogonadism of unknown cause	2.3	0.8
Secondary (hypogonadotropic) hypogonadism	1.6	1.9
Kallmann syndrome	0.3	0.5
Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism	0.4	0.4
Residual after pituitary surgery	< 0.1	0.3
Late-onset hypogonadism	2.2	-
Constitutional delay of puberty	1.4	-
Others	0.8	0.8
General/systemic disease	2.2	0.5
Cryopreservation due to malignant disease	7.8	12.5
Testicular tumour	5.0	4.3
Lymphoma	1.5	4.6
Leukaemia	0.7	2.2
Sarcoma	0.6	0.9
Disturbance of erection/ejaculation	2.4	-
Obstruction	2.2	10.3
Vasectomy	0.9	5.3
Cystic fibrosis (CBAVD)	0.5	3.
Others	0.8	1.9

CBAVD = Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens

Αντιμετώπιση Υπογονιμότητας

Ιστορικό... Ιστορικό... Ιστορικό...

- ❖ Γενετήσια ωρίμανση και συμπεριφορά (συγγενείς ανωμαλίες, Σύδρομα - Kallman)
- ❖ Προηγούμενες παθήσεις του γεννητικού συστήματος (λοιμώξεις, τραύματα, συστροφή όρχεως)
- ❖ Χειρουργικές επεμβάσεις (κρυψορχία, βουβωνοκήλη, κισσοκήλη), διουρηθρικές επεμβάσεις - χειρισμοί
- ❖ Χρόνιες συστηματικές παθήσεις (ΧΝΑ, νευρολογικές, Σ.Δ.)
- ❖ Λήψη φαρμάκων - ουσιών
- ❖ Έκθεση σε ακτινοβολία, τοξικές ή χημικές ουσίες, υψηλές θερμοκρασίες
- ❖ Συσχέτιση με δερματολογική αγωγή (STDs)
- ❖ Σεξουαλικό ιστορικό – συνήθειες, προτιμήσεις



Αντιμετώπιση Υπογονιμότητας

Ιστορικό... του δείγματος

- ❖ Τόπος
- ❖ Τρόπος
- ❖ Χρόνος παραγωγής και μεταφοράς δείγματος
- ❖ Χρόνος αποχής
- ❖ Η λήψη στο εργαστήριο
- ❖ Από το κυπελάκι έως το αποτέλεσμα
Συντήρηση και διαχείριση του δείγματος



Αντιμετώπιση Υπογονιμότητας

Ιστορικό... της συζύγου

- ❖ Οικογενειακό
- ❖ Λοιμώξεων
- ❖ Γυναικολογικό
- ❖ Μαιευτικό

Διαγνωστική Προσπέλαση

✓ Κλινική εξέταση

Εικόνα

Φαινότυπος
Παχυσαρκία
Σύνδρομα (Klinefelter, Kallman)
Γυναικομαστία

Όρχεις

Απουσία - μέγεθος – σύσταση

Επιδιδυμίδα

Σκληρία - κύστεις

Σπερματικός πόρος

Φλέβες

κιρσοκήλη

Προστάτης

DRE λοιμώξεις – νεοπλασίες
Διόγκωση Σπερματοδόχων = Απόφραξη

Πέος

Μέγεθος
Υποσπαδίας
Νόσος Peyronie
Φίμωση



Διαγνωστική Προσπέλαση

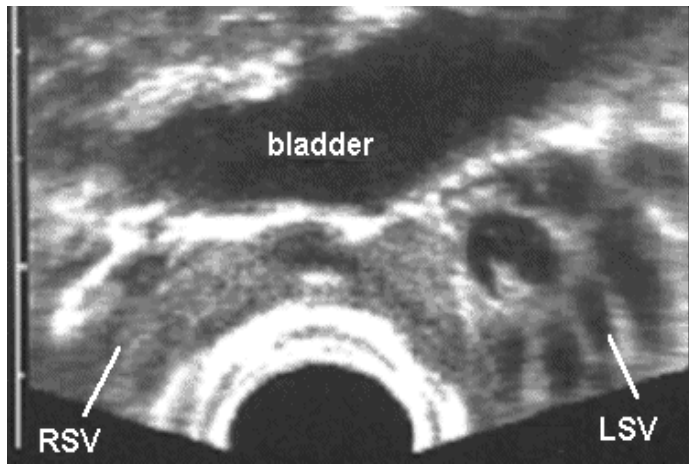
✓ Υπέρηχος

Doppler

Διάγνωση Κιρσοκήλης
Φυσιολογική ανατομία όρχεων
Σπερματοδόχες

Διορθικός Υπέρηχος - TRUS

Υποψία απόφραξης
Αξιολόγηση Προστάτη
Αξιολόγηση Σπερματοδόχων κύστεων



- Διάταση των σπερματοδόχων κύστεων (>1,5 εκ. σε πλάτος)
- Διατεταμένοι εκ. πόροι (>2-3 χιλ.)
- Κύστεις
- Ασβέστωση
- Μικρολιθίαση

Σπερμοδιάγραμμα

Σπερμοδιάγραμμα

Οδηγίες

Συλλογή στο εργαστήριο

Προσοχή στην «αρχική» σταγόνα

Αναφορά κάθε απώλειας
Αναφορά στο αποτέλεσμα

Εκτός εργαστηρίου
μεταφορά εντός 30'
20-37°C
Αναφορά στο αποτέλεσμα

Προϋποθέσεις Ανάλυσης Σπέρματος

- ✓ Αποχή από επαφή >48hrs και <7d
- ✓ Πυκνότητα $\approx 1\text{gr/ml}$
- ✓ Υπολογισμός όγκου με ζύγισμα
χρήση πιπέτας απώλεια $\approx 15\%$ λόγω ιξώδους
- ✓ pH >7.2
>8 στοιχείο λοίμωξης
<7.0 στοιχείο απόφραξης

Σπερμοδιάγραμμα

Βασική Ανάλυση Σπέρματος

Όγκος εκσπερμάτιματος
pH
Σπερματοζωάρια/ml
Συνολικός αριθμός Σπερματοζωαρίων
Κινητικότητα
Μορφολογία
Ζωτικότητα
Παρουσία ή όχι Λευκών
Συγκόληση Σπερματοζωαρίων -
Αυτοαντισώματα

A-γλυκοσιδάση
Φρουκτόζη
Ψευδάργυρος



Προαιρετικά

Εκτίμηση Επικουρικών Αδένων

Φρουκτόζη

Παραγωγή Σπερματοδόχες κύστεις
Εκτίμηση Αζωοσπερμία / χαμηλό $V_{\text{σπέρματος}}$
Απουσία Απόφραξη
Απουσία σπερματοδόχων
Μειωμένη Φλεγμονή
Ανδρογονική ανεπάρκεια
Μερική απόφραξη
Ατελής εκσπερμάτιση

A- Γλυκοσιδάση / L-Καρνιτίνη

Παράγεται στις επιδιδυμίδες
Απουσία σε απόφραξη

Προστάτης

Zn, Mg, Όξινη φωσφατάση, PSA
Ρευστοποίηση σπέρματος
Κινητικότητα - Ζωτικότητα Σπερματοζωαρίων

Σπερμοδιάγραμμα

Table 2: Lower reference limits (5th centiles and their 95% CIs) for semen characteristics

Parameter	Lower reference limit (range)
Semen volume (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm number (10^6 /ejaculate)	39 (33-46)
Sperm concentration (10^6 /mL)	15 (12-16)
Total motility (PR + NP)	40 (38-42)
Progressive motility (PR, %)	32 (31-34)
Vitality (live spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morphology (normal forms, %)	4 (3.0-4.0)
Other consensus threshold values	
pH	> 7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10^6 /mL)	< 1.0
Optional investigations	
MAR test (motile spermatozoa with bound particles, %)	< 50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads, %)	< 50
Seminal zinc (μ mol/ejaculate)	> 2.4
Seminal fructose (μ mol/ejaculate)	> 13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	< 20

CIs = confidence intervals; MAR = mixed antiglobulin reaction NP = non-progressive; PR = progressive.

Σπερμοδιάγραμμα

Παθολογικό Σπερμοδιάγραμμα ➔ Επανάληψη μετά από 1-3 μήνες

OAT Syndrome

Ολιγοσπερμία

<15x10⁶/ml

Ασθενοσπερμία

<32% προσθία κίνηση

Τερατοσπερμία

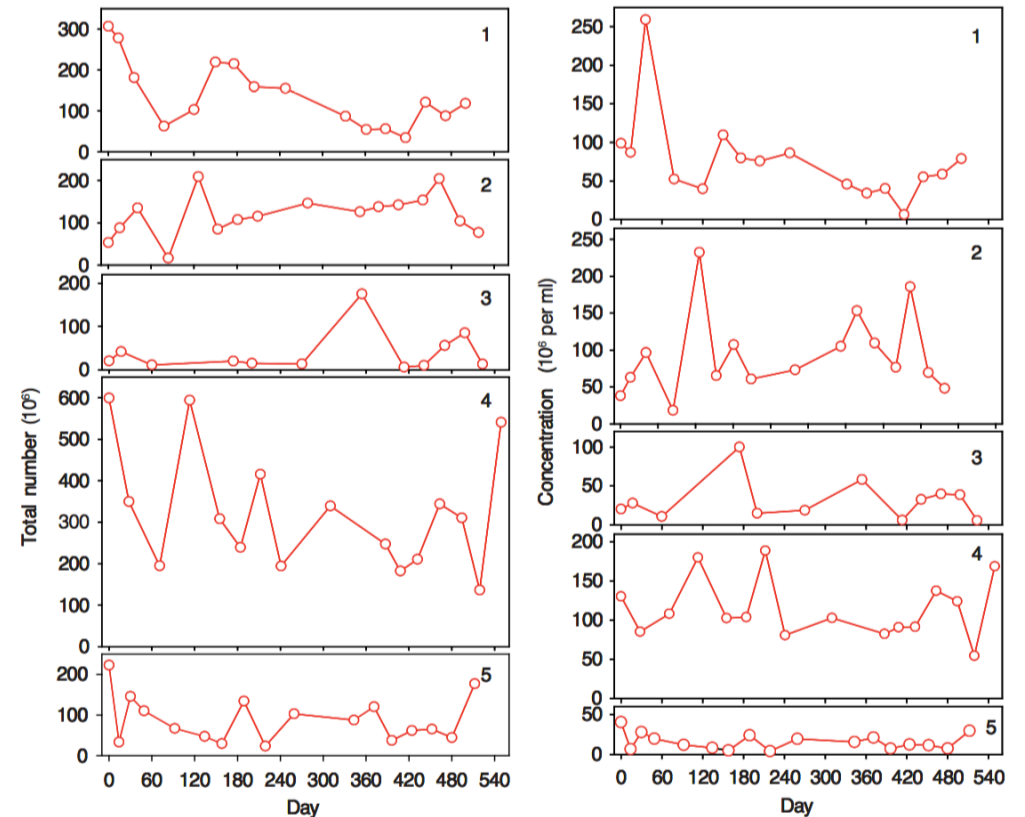
<4% φυσιολογικές μορφές

Ολιγο - Ασθενο σπερμία

Ολιγο - Τερατο σπερμία

Τερατο - Ασθενο σπερμία

Fig. 2.1 Variation in total number of spermatozoa and sperm concentration over a one-and-a-half-year period



Data courtesy of Schering Plough and Bayer Schering Pharma AG.

Διαχείριση παθολογικού Σπερμοδιαγράμματος

Ορμονικός έλεγχος;

Ποιές ορμόνες;

Testosterone - FSH - LH PRL και Οιστραδιόλη- E_2

- Προλακτίνη

Αναστέλει την κατ' ώσεις έκκριση των γοναδοτροπινών → 2^ο παθή υπογοναδισμό

Και άμεση δράση επί των υποδοέων σε Sertoli και Leydig → 1^ο παθή υπογοναδισμό

- Οιστραδιόλη

Κριτήριο μεταβολισμού της τεστοστερόνη

Διατήρηση $T/E_2 > 10$ αυξάνει την ενδο-ορχική συγκέντρωση τεστοστερόνης → θετική επίδραση στη σπερματογένεση

Γενετικός Έλεγχος

Καρυότυπος

Μικροελλείψεις του Y

Μεταλλάξεις του γονιδίου της κυστικής ίνωσης

Γενετικός Έλεγχος

Γενετικός Έλεγχος

Γενικά

- ✓ Απαραίτητη η σωστή κατανόηση για τη σωστή συμβουλευτική
- ✓ Άνδρες με σοβαρή αζωοσπερμία έχουν πιθανότητες πατρότητας με IVF, ICSI, TESE, micro-TESE, MESA, PESA.
 - Πιθανότητα ανευπλοειδίας
 - Δομικών χρωσωμικών ανωμαλιών
 - Βλαβών στο DNA
 - Με κίνδυνο να περάσουν στις επόμενες γενεές
- ✓ Ανάλυση του DNA περιφερικού αίματος αλλά και των σπερματοζωαρίων

Γενετικός Έλεγχος

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Γενικά

- 5.8% των υπογόνιμων
 - 4.2% αφορούν φυλετικά
 - 1.5% αφορούν αυτοσωμικά
- Η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυξάνεται με την αύξηση της βαρύτητας της ορχικής ανεπάρκειας
- **$5 \times 10^6 / \text{ml}$: 10x αύξησης της επίπτωσης ανωμαλιών στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα**

Γενετικός Έλεγχος

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Γενικά

ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

Ένδειξη: αζωοσπερμία ή βαριά олиγοσπερμία ($<10 \times 10^6/\text{ml}$)

Vincent et al., J Andro, 2002

Ένδειξη: ΝΟΑ - για αποφυγή ανωμαλιών στο έμβρυο

Dul et al., H Reprod, 2012

Ένδειξη: Αυτόματες αποβολές
Νοητική υστέρηση
Ανατομικές ανωμαλίες

**Ανεξάρτητα της συγκέντρωσης των
σπερματοζωαρίων**

Γενετικός Έλεγχος

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Φυλετικών

Klinefelter - Μωσαϊκά (47/ΧΧΥ - 46/ΧΥ 47/ΧΧΥ)

- Η πλέον συχνή 1/500
- Μικροί συμπαγείς όρχεις κενοί αρχέγονων κυττάρων
- Φαινότυπος: φυσιολογικός έως εικόνα ανδρογονικής ανεπάρκειας
τριχοφυΐα γυναικεία - μακρά άκρα
- Η παρουσία αρχέγονων γενετικών κυττάρων ποικίλει σε μωσαϊκό Klinefelter
- Ερωτηματικά για τα έμβρυα από ICSI
- **23ΧΥ σπερματοζωάρια:** 0.9%-7.0% σε μωσαϊκούς

1.36%-25% σε 47ΧΧΥ

Chevret et al., Hum Genet, 1996

Martini et al., Hum Reprod, 1996

Cozzi et al., Hum Genet, 1994

Guttenbach et al., Hum Genet, 1997

Estop et al., Hum Reprod, 1998

Foresta et al., J Clin Endocrinol Metab, 1998

Γενετικός Έλεγχος

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Αυτοσωμικών

- ♂ με αυτοσωμικές ανωμαλίες **Απαραίτητα** συμβουλευτική
- πιθανή Ανευπλοειδία γαμετών
- Αν ICSI / IVF τότε απαραίτητα PGD ή Αμνιοπαρακέντηση

Ανωμαλίες Χρωμοσωμικών Σπέρματος

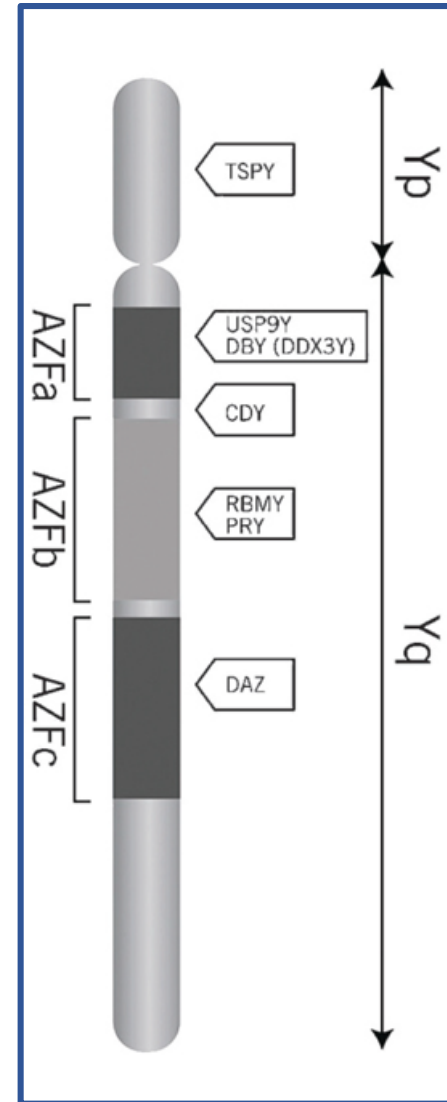
FISH - ελάχιστες ενδείξεις πχ μακροκεφαλία

Ανευπλοειδία στα φυλετικά του σπέρματος  βαρύτατη βλάβη Σπερματογένεσης

Γενετικός Έλεγχος

Διαταραχές του Y και υπογονιμότητα

- Μικροελλείψεις στο Yq
- Επηρεάζουν περιοχές του AZF
- Είναι η πιο συχνή Γενετική αιτία Ολιγο - Αζωοσπερμίας



Γενετικός Έλεγχος

Κλινική σημασία μικροελλείψεων

➤ Δεν αναγνωρίζονται σε νορμοζωοσπερμικούς Krausz C., et al., Int J Androl, 2003

➤ Αζωοσπερμικοί (8-12%) > Ολιγοσπερμικοί (3-7%)

Εξαιρετικά σπάνιες αν: $>5 \times 10^6 / \text{ml}$ ($\approx 0.7\%$)

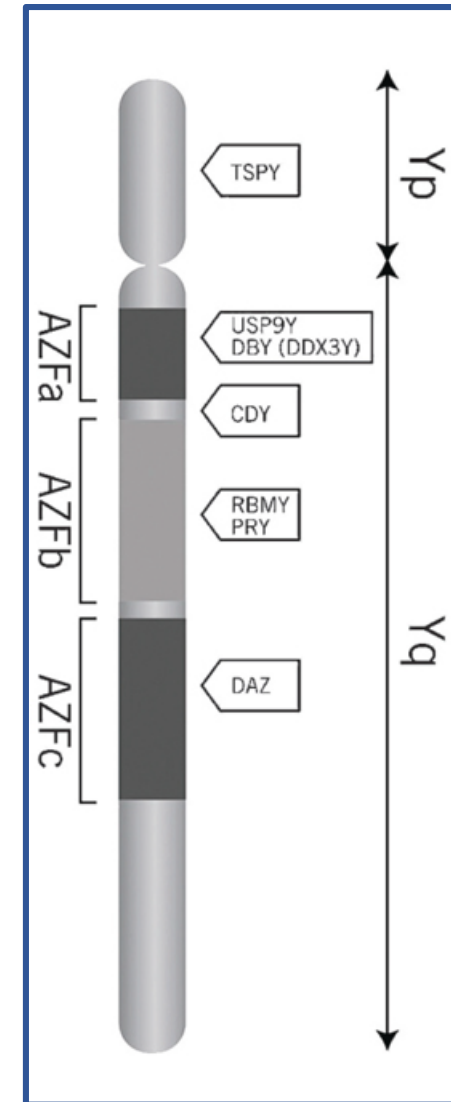
➤ AZFc οι πιο συχνές, >AZFb >AZFa ($\approx 5\%$)

➤ **AZFa** Sertoli cell only

➤ **AZFb** Σπερματογενετική στάση

➤ **AZFc** Ολιγοσπερμία ↔ Αζωοσπερμία

➤ **ΔΕΝ** σχετίζονται με κρυφορχία ή καρκίνο όρχεων



Γενετικός Έλεγχος

Κυστική Ίνωση 7p

Αυτοσωμικό υπολειπόμενο

Η πιο συχνή γενετική ανωμαλία στους Καυκάσιους
~4% φέρουν μετάλλαξη

Κωδικοποιεί διαμεμβρανικό κανάλι ιόντων

Επηρεάζει το σχηματισμό

Άνω 2/3 επιδιδυμίδας

Σπερματικού πόρου

Σπερματοδόχων κύστεων

Εκσπερματιστικού πόρου



Γενετικός Έλεγχος

Κυστική Ίνωση 7p

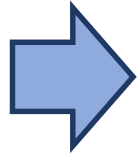
- Συγγενής έλλειψη του Σπερματικού πόρου (CBAVD)

Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της CF

≈2% των ασθενών με ΟΑ

- Αζωοσπερμία

$V_{\text{σπέρματος}} < 1.5\text{ml}$
 $\text{pH} < 7.0$



Αποφρακτική Αζωοσπερμία

- ♂ με CBAVD και μετάλλαξη ➡ έλεγχος και της συντρόφου

♀ με μεταλλάξεις στο CFTR: 50% το παιδί να έχει CF ή CBAVD

ΠΡΟΣΟΧΗ στο αν θα προχωρήσουν σε ICSI

- Θεραπεία

Αναζήτηση σπερματοζωαρίων από τον όρχι και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Γενετικός Έλεγχος & Υπογονιμότητα

Συνοπτικά

- Οι ♂ με σπερματογενετική διαταραχή έχουν αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών LE:1b
- AZF μεταλλάξεις: σίγουρα σπερματογενετική ανωμαλία LE:1a
- AZF μεταλλάξεις: θα περάσουν στα άρρενα τέκνα LE:1a
- Καρυότυπος σε όλους όσους $<10 \times 10^6$ GR:B
- Συμβουλευτική σε όλους φέρουν ανωμαλία GR:A
- Klinefelter: μακρύ f/u ± ανδρογονική υποκατάσταση GR:A
- Οι ΟΑ **ΔΕΝ** έχουν διαταραχές στη σπερματογένεση και **ΔΕΝ** θέλουν έλεγχο GR:A
ΠΡΟΣΟΧΗ στο CFTR

Ορμονικός Έλεγχος

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

«Ορισμός»

Μειωμένη ορχική λειτουργία

Επίδραση στην σπερματογένεση

Επίδραση στην παραγωγή TESTO

Κλινική εικόνα

Ανάλογη της ανδρογονικής ανεπάρκειας

Ανάλογα του χρόνου εμφάνισης προ ή μετά ήβη
ανάπτυξη 2^ο γενών χαρακτήρων φύλου



Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

1^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπεργοναδοτροπικός)

Ορχική ανεπάρκεια - μη απόκριση στις γοναδοτροπίνες

Πολλοί από αυτούς έχουν επηρεασμένη μόνο την αναπαραγωγική λειτουργία

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

Table 5: Disorders associated with male hypogonadism*

Primary (Hypergonadotropic) hypogonadism (testicular failure)*	
Anorchia	
Maldescended testes	
Klinefelter's syndrome	
Y-chromosome microdeletions	Όλα επηρεάζουν τον όρχι
Numerical and structural chromosomal anomalies	
Trauma, testicular torsion, orchitis	
Iatrogenic (surgery, medications, irradiation, or cytostatic drugs)	
Exogenous factors (toxins, heat, or occupational hazards)	
Systemic diseases (liver cirrhosis, or renal failure)	
Testicular tumour	
Varicocele	
Idiopathic (e.g., late-onset hypogonadism)	

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

1^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπεργοναδοτροπικός)

Ορχική ανεπάρκεια - μη απόκριση στις γοναδοτροπίνες

Πολλοί από αυτούς έχουν επηρεασμένη μόνο την αναπαραγωγική λειτουργία

Θεραπεία

1. Ορμονική υποκατάσταση
2. Τα αντι-οιστρογόνα και οι αναστολείς της αρωματάσης ίσως βοηθήσουν την αύξηση της FSH / LH
Που συνεπαγωγικά *ίσως* βελτιώσει την σπερματογένεση

ΟΧΙ Τεστοστερόνη σε υπογονιμότητα λόγω καταστολής της Υπόφυσης

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

2^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπογοναδοτροπικός)

Ανεπάρκεια GnRH / FSH-LH

Γενετικοί παράγοντες

Μετάλλαξη στο X

Μετάλλαξη σε Σωματικό

Επίκτητοι

Φάρμακα

Ορμόνες

Όγκοι

Αναβολικά Στεροειδή

Διάγνωση

CT/ MRI

Πλήρης ενδοκρινολογικός έλεγχος

Χαμηλές GnRH / FSH / LH / Testo

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

Secondary (hypogonadotropic) hypogonadism (secondary testicular failure)
Congenital
Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
Normosmic
Hyposmic/anosmic (Kallmann syndrome)
Acquired (tumours in the following regions)
Diencephalon (craniopharyngioma or meningioma)
Hypothalamus or pituitary
Empty sella syndrome
Granulomatous illnesses
Fractures of the skull base
Ischaemic or haemorrhagic lesions in hypothalamic area
Hyperprolactinaemia
Drugs/anabolic steroids, radiotherapy
Target organ resistance to androgens
Testicular feminisation
Reifenstein syndrome

Όλα επηρεάζουν τον Άξονα Υ-Υ

**Modified from Nieschlag et al. [10].*

Υπογοναδισμός + Υπογονιμότητα

2^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπογοναδοτροπικός)

Θεραπεία

προ ήβης

Αντικατάστασης
2^ογενή χαρακτηριστικά
Ευγοναδικό state

μετά ήβη

Αντικατάστασης
2^ο γενή χαρακτηριστικά
2 έτη για σπερματογένεση

**IMPORTANT
NOTICE**

Για παραγωγή σπερματοζωαρίων **απαιτείται** βHCG + FSH

OXI Testo

Υπογοναδισμός

Συνοπτικά

- ✓ **ΟΧΙ Testo** για θεραπεία υπογονιμότητας
- ✓ Για σπερματογένεση
 - Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων
 - Αναστολείς αρωματάσης
 - hCG + rFSH
- ✓ **Testo** σε 1^ο και 2^ο παθή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ υπογοναδισμό
χωρίς επιθυμία τεκνοποίησης

Αποφρακτική / Μη αποφρακτική Αζωοσπερμία

Κριτήρια

Εξέταση	Αποφρακτική Αζωοσπερμία	Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία
Σπερμοδιάγραμμα	Όγκος >1,5ml ή <1,0ml pH αλκαλικό	Όγκος κφ ή ↓ pH κφ ή ↓
Βιοχημική ανάλυση σπέρματος	Παθολογική	Φυσιολογική
	Αμιγής Αποφρακτική	Αμιγής Μη Αποφρακτική
Ορμόνες	Φυσιολογικές	Testo: ↓ FSH: ↓ LH: ↓ Testo: ↓ ή κφ FSH: ↑ ή κφ LH: ↑ ή κφ
Γενετικός έλεγχος	Καρυότυπος / YCMDs: Φυσιολογικά CFTR: (+) για μεταλλάξεις ή κφ	Klinefelter's Syndrome YCMDs: AZFa, AZFb, AZFbc, AZFc CFTR: αρνητικός

Θεραπευτικές Επιλογές

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Ορμονική Θεραπεία

Γενετική Συμβουλευτική / Δότης Σπέρματος

Χειρουργική Αντιμετώπιση

Αποφρακτική Αζωοσπερμία

Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία

Αποφρακτική Αζωοσπερμία

Αίτιο	Είδος επέμβασης
CBAVD	TESE / microTESE
Vasectomy	Vasectomy Reversal
Άλλο Αίτιο απόφραξης	TESE / microTESE / TESA ± VasoVaso, VasoEpid
Ejaculatory Duct Obstruction	TUR-ED
Κύστη Wölff	Διουρηθρικό Unroofing
Κύστη Müller	Κένωση Σκληροθεραπεία Περινεϊκή Παρακέντηση

Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία

Αίτιο	Είδος επέμβασης
Σε όλες τις ΝΟΑ επί αποτυχίας ορμονικών χειρισμών	microTESE

Ορμονική Θεραπεία

Klinefelter's Syndrome

Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Υπεργοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Ασαφής Ορχική Ανεπάρκεια

Χρήση Αναβολικών

A. Klinefelter's Syndrome

Στόχοι Θεραπείας

Επίπεδα τεστοστερόνης >300ng/dl

Πώς Επιτυγχάνεται;

Χορήγηση αναστολέων αρωματάσης

Χορήγηση hCG

Χορήγηση SERMs

B. Υπεργοναδοτροπικός Υπογοναδισμός & Ορχική Ανεπάρκεια

Στόχοι Θεραπείας

- Τροποποίηση του λόγου T/E₂
- “Resetting” των υποδοχέων FSH & LH στον όρχι
- T= 600-800ng/dl &
- T/E₂ >10 για τουλάχιστον 3 μήνες
- Διατήρηση της αγωγής εφόσον επιτευχθούν τα κριτήρια
- MicroTESE + ICSI

Πώς Επιτυγχάνεται;

- Αντι-οιστρογόνα
- Συνδυασμός rFSH+hCG ή hCG+rFSH

Γ. Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Στόχοι Θεραπείας

- Θέλω FSH =4-6 IU/L, όχι >9 IU/L
- Τεστοστερόνη στα κατώτερα φυσιολογικά
- Μέτρηση όγκου όρχεων με ορχιδόμετρο
αν V >4-5ml μπορεί να παρατηρηθεί σπέρμα κατά την εκσπερμάτηση
αν V =8-10 ml συνήθως υπάρχει σπερματογένεση
- Διατήρηση αγωγής έως και το 2^ο τρίμηνο της κύησης για πιθανότητα αποβολής και επιθυμίας για άμεση κύηση
- Θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη στα μεσοδιαστήματα και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας υπογονιμότητας

Πώς Επιτυγχάνεται;

- GnRH - αντλία
- Μονοθεραπεία με hCG
- Συνδυαστική θεραπεία hCG + rFSH

Δ. Χρήση Αναβολικών

Στόχοι Θεραπείας

- Επανεκκίνηση του άξονα
- Σπερματογένεση
Σπερματογένεση έως και μετά 2 έτη
10% ποτέ σπερματογένεση
- Αρχικά ορμόνες αναφοράς και ανά 3 μήνες έλεγχος αποτελέσματος με σπερμοδιάγραμμα και FSH, LH, Testo, E₂

Πώς Επιτυγχάνεται;

- Διακοπή τεστοστερόνης
- hCG
- SERMs
- rFSH

Ειδικές περιπτώσεις Υπογονιμότητας

Λοιμώξεις

Διαταραχές εκσπερμάτισης

Λοιμώσεις & Υπογονιμότητα

Ορισμός

- WBC >10⁶/ml (+) για υπεροξειδάση Ταυτοποίηση φλεγμονής
- >10³ cfu ουροπαθογόνων = Βακτηριουραιμία

Παρουσία WBC

Φλεγμονή

Μη φλεγμονώδους αιτίας

Προστατίτιδα

ΔΕΝ τεκμηριώνεται ότι η Θεραπεία θα Βελτιώσει και την «P» σύλληψης

Comhaire et al., Int J Androl, 1986
Weidner et al., Hum Reprod Update, 1999

Ουρηθρίτιδα

Chlamydia + *N.gonorrhoeae*

Ποιο είναι το ιδανικό test για τη Χλαμυδιακή Λοίμωξη; **PCR**



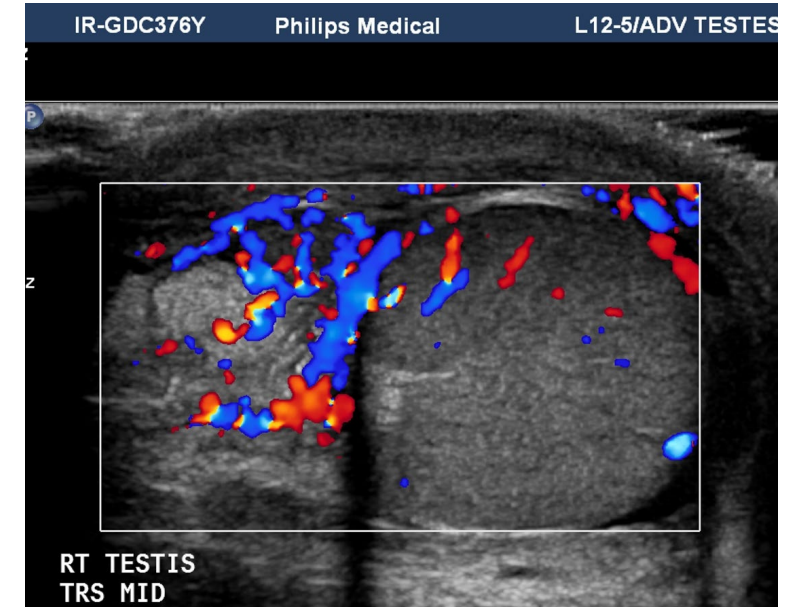
Λοιμώξεις & Υπογονιμότητα

Επιδιδυμίτιδα

Sex. Induced <35yo

Non Sex. Induced >35yo

➤ Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση με υπογονιμότητα



Διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα

Φλεγμονή ➔ Ολιγοσπρμία ± Ασθενοσπρμία



Λοιμώξεις & Υπογονιμότητα

Συνοπτικά

- ❖ Ουρηθρίτιδα και Επιδιδυμίτιδα ΔΕΝ συσχετίζονται άμεσα με υπογονιμότητα **LE 3**
- ❖ Η θεραπεία των λοιμώξεων μπορεί να βελτιώσει το σπερμοδιάγραμμα ΟΧΙ απαραίτητα και την «Ρ» γονιμοποίησης **LE 2a**
- ❖ Θεραπεία και της συντρόφου (*N.gonorrhoeae, C.trachomatis*)

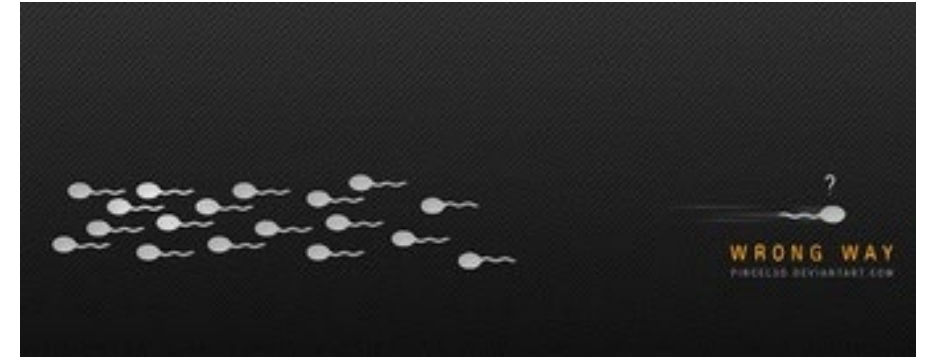
Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Παλίνδρομη

Μερική ή Πλήρης Παλινδρόμηση
Οργασμός Φυσιολογικός ή μειωμένος

Αίτια

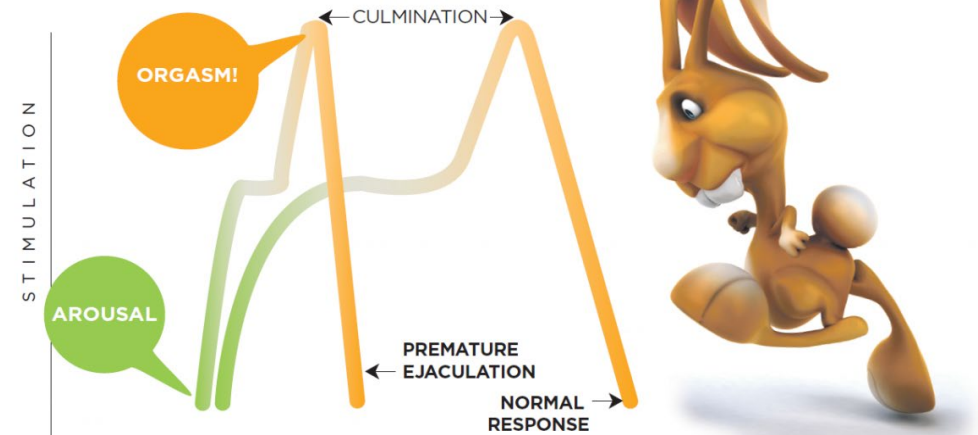
- Νευρογενή
- Φαρμακευτικά (α_1 -blockers)
- Ουρηθρικά
- Ασυνέργεια Κυστικού Αυχένα



Πρόωρη

Εκσπερμάτιση ≤ 1 min μετά τη διείσδυση
Ψυχογενής - Οργανικός - «Συντροφικός»
Εκνευρισμός – Αποφυγή – Εκνευρισμό ➔ +ΣΔ

WHAT HAPPENS IN PREMATURE EJACULATION?



Πηγή: Imop.gr

SOURCE: Donatucci CF: J Sex Med 2006;3:303-308

Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Table 6: Aetiology of anejaculation and retrograde ejaculation

Neurogenic	Pharmacological
Spinal cord injury	Antihypertensives
Cauda equina lesions	α 1-adrenoceptor antagonists
Multiple sclerosis	Antipsychotics and antidepressants
Autonomic neuropathy (diabetes mellitus)	Alcohol
Retroperitoneal lymphadenectomy	
Sympathectomy or aortoiliac surgery	
Colorectal and anal surgery	
Parkinson's disease	
Urethral	Bladder neck incompetence
Ectopic ureterocele	Congenital defects/dysfunction of hemitrigone
Urethral stricture	Bladder extrophy
Urethral valves or verumontanum hyperplasia	Bladder neck resection (transurethral resection of the prostate)
Congenital dopamine β -hydroxylase deficiency	Prostatectomy

Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Θεραπευτικά

- Τεχνικές Υποβοηθούμενης
- Συνήθως με Συλλογή σπέρματος για γονιμοποίηση

Αντιμετώπιση Πρόωρης

Φαρμακευτικά

Δαποξετίνη 30-60mg 1-2hrs προ επαφής

PDE5-Is

Τοπικά αναισθητικά

Συμπεριφορική

Ψυχοθεραπεία

IntraCavernosal Injections ;;; ΌΧΙ LE 4

McMahon et al., J Sex Med, 2011.

Stanley et al., Sex Med, 2014.

Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Θεραπευτικά

Αντιμετώπιση Παλίνδρομης

Αποκλεισμός Αιτίων: Φάρμακα / Ανατομία ουρήθρας / Κάκωσης NM

Φαρμακευτικά: Pseudoephedrine

Συλλογή ούρων μετά εκσπερμάτιση

TESE / MESA / PESA

Table 7: Drug therapy for retrograde ejaculation

Drug	Dosage regimen
Ephedrine sulphate	10-15 mg four times daily
Pseudoephedrine	60 mg four times daily
Midodrine	7.5–15 mg daily
Imipramine	25 mg twice daily
Brompheniramine maleate	8 mg twice daily
Desipramine	50 mg every second day

Οξειδωτικό Stress

Οξειδωτικό Στρες

Ορισμός: Η κατάσταση κατά την οποία οι ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ανεπαρκούν να εξουδετερώσουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (*reactive oxygen species - ROS*)

Πως παράγονται οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Από τα μιτοχόνδρια των σπερματοζωαρίων και από τα άωρα σπερματοζωάρια ή τα λευκά αιμοσφαίρια του σπερματικού πλάσματος

Αίτια που επάγουν το Οξειδωτικό Στρες

Κάπνισμα

Αλκοόλ

Καθιστική ζωή - απουσία άσκησης

Παχυσαρκία

Λοιμώξεις

Κατάχρηση ουσιών

Τοξικές ουσίες

Έκθεση σε θερμική ή άλλη ακτινοβολία

Βαρέα μέταλλα

Κιρσοκήλη

Φυσιολογική Δράση των ROS

Ωρίμανση σπερματοζωαρίων

Προετοιμασία (*Capacitation*)

Ακροσωματική αντίδραση

Υπερ-ενεργοποίηση σπερματοζωαρίων

Σύντηξη με το ωάριο

Οξειδωτικό Στρες

Παθολογική Δράση των ROS

- Υπεροξείδωση λιπιδίων → διαταραχή ρευστότητας και διαπερατότητας της μεμβράνης
- Βλάβες στο DNA → κατακερματισμός
- Απόπτωση → μειωμένα ποσοστά γονιμοποίησης - αυξημένα ποσοστά αποβολών - νοσηρότητα εμβρύου και παιδιού
- Αρνητική δράση στην κινητικότητα, τη μορφολογία και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων

Γιατί δεν μετράμε τις ROS

Κόστος και χρόνος

Απουσία κατάλληλης και καθορισμένης μεθόδου

Απουσία καθορισμένης και αποτελεσματικής θεραπείας

Αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες

Συμπληρώματα διατροφής ενζυμικά και μη ενζυμικά

Ενζυμικά: ρεδουκτάση της γλουταθειώνης, δισμουτάση και καταλάση του υπεροξειδίου

Μη ενζυμικά: Βιταμίνες B, C & E, Καροτενοειδή, Καρνιτίνη, Κυστεΐνη, Μέταλλα

Ταυρίνη – Υποταυρίνη, Αλβουμίνη, Ψευδάργυρος, Σελήνιο, Μαγγάνιο

Πεντοξυφυλλίνη

Συνένζυμο Q10

Οξειδωτικό Stress

Συμπεριφορικές οδηγίες

- Διακοπή καπνίσματος
- Ισορροπημένη διατροφή
- Όχι χρήση / κατάχρηση ουσιών
- Μείωση σωματικού βάρους - Ήπια άσκηση
- Αποφυγή έκθεσης σε πηγές θερμότητας (ζεστά λουτρά, σάουνα)
- Αποφυγή έκθεσης σε τοξικές ουσίες

ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ



Θερμοκρασία

-80°C ή -196°C



Επίδραση στο σπέρμα

Καταστροφή λόγω σχηματισμού κρυστάλλων

Μορφολογία

Αύξηση βλαβών στο DNA

Μειώνονται σημαντικά

Κινητικότητα

Ζωτικότητα



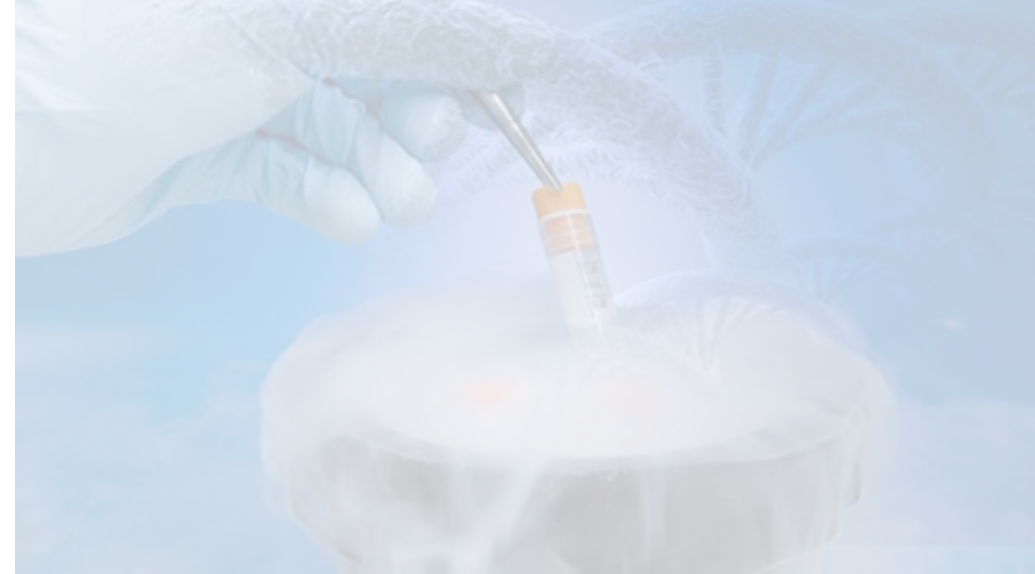
Εφαρμογές

Προ ΧΜΘ σε Ca Όρχεως - Προ RT

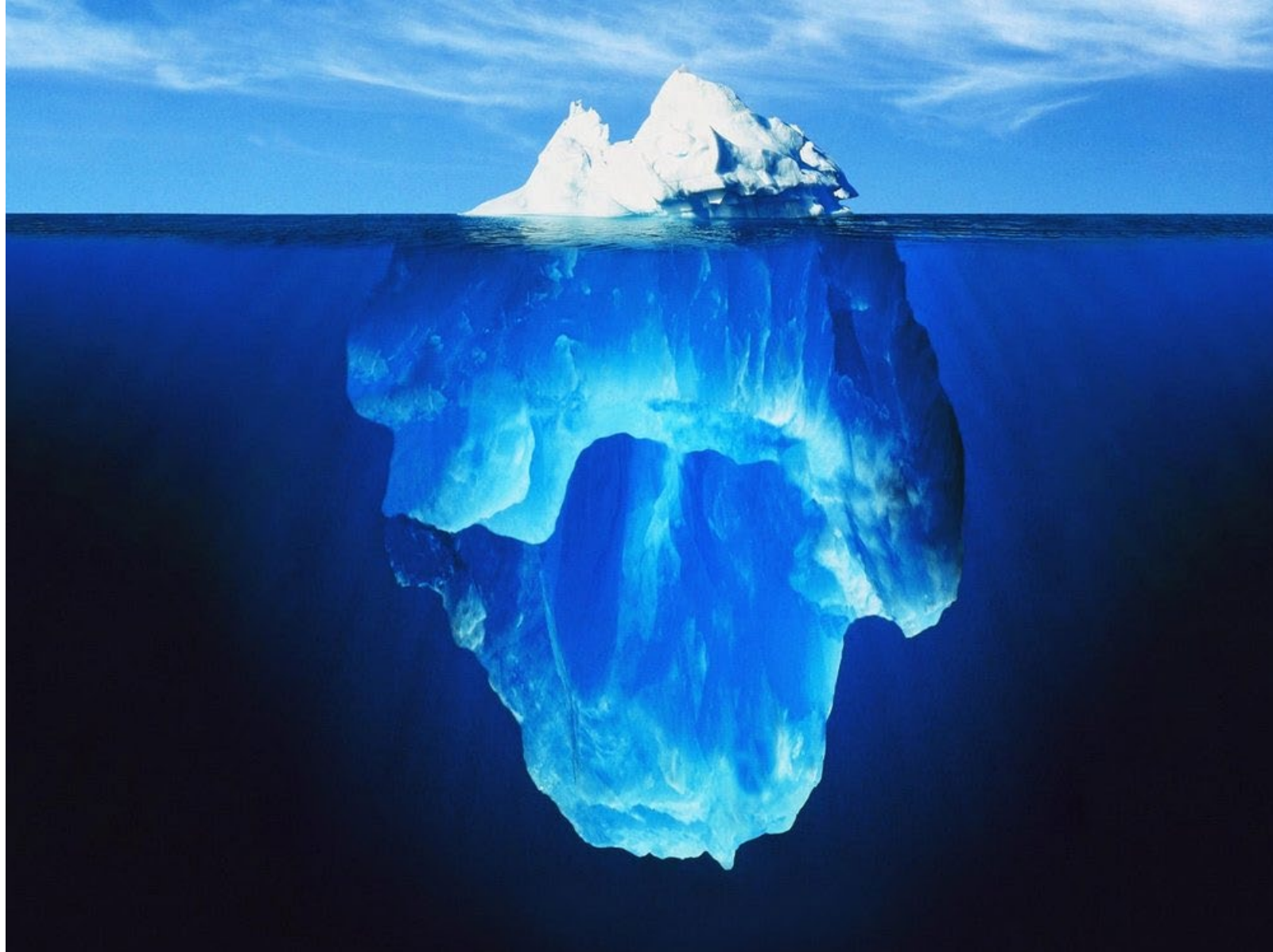
Μετά Γοναδοτροπίνες σε Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό

Παραπληγικοί

NOA



Ανδρολογία



Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Wosnitzer *et al.*, Review of azoospermia. *Spermatogenesis*, 2014.
2. Colpi GM *et al.*, EAA guideline: management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*, 2018.
3. Khourdaji *et al.*, Frontiers in hormone therapy for male infertility. *Transl Androl Urol*, 2018.
4. Tatem AJ *et al.*, The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. *Transl Androl Urol*, 2017.
5. Sedaghatpour D *et al.*, The role of varicocele in male factor subfertility. *Curr Urol Rep*, 2017.
6. Dabbous *et al.*, Hyperprolactinemia in male infertility: Clinical case scenarios. *Arab J Urol*, 2018.
7. Shiraishi K *et al.*, Human chorionic gonadotropin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 2012.
8. Esteves SC, Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *AJA*, 2015.
9. Shiraishi K, Hormonal therapy for nonobstructive azoospermia: basic and clinical perspectives. *Reprod Med Biol*, 2015.
10. Ramasamy R *et al.*, Successful fertility treatment for Klinefelter's Syndrome. *JUrol*, 2009.
11. Lee JA *et al.*, Indications for the use of human chorionic gonadotropic hormone for the management of infertility in hypogonadal men. *Transl Androl Urol*, 2018.
12. Dwyer AA *et al.*, Gonadotropin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015.
13. Basaria S, Male hypogonadism. *Lancet*, 2014.
14. Chiba K *et al.*, Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol*, 2016.
15. Khumar R, Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*, 2013.
16. Tsai MC *et al.*, Clinical Characteristics and Reproductive Outcomes in Infertile Men With Testicular Early and Late Maturation Arrest. *J Urol*, 2012.
17. European Association of Urology, *Guidelines on male hypogonadism*, 2018.
18. European Association of Urology, *Guidelines on male infertility*, 2018.
19. Javri K *et al.*, CUA Guideline: The workup and management of azoospermic males. *Can Urol Assoc J*, 2015.
20. American Urological Association, The evaluation of the azoospermic male: AUA best practice statement, 2011.
21. Mehta A *et al.*, Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fert Ster*, 2015.
22. Hamada a *et al.*, Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol*, 2012.
23. Bisht S *et al.*, Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*, 2017.
24. Agarwal a *et al.*, Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*, 2014.
25. Ko YE *et al.*, Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril*, 2014.
26. Bui AD *et al.*, Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*, 2018.
27. Aksglaede L *et al.*, Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*, 2013.
28. Du J *et al.*, Differential diagnosis of azoospermia and etiologic classification of obstructive azoospermia: role of scrotal and transrectal US. *Radiology*, 2010.
29. Schlegel P, Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril*, 2012.

14^η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Σας ευχαριστώ!

ΕΛΛΗΝΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΟΥΡΟΛΟΓΩΝ



18-22
Φεβρουαρίου
2019

Αθήνα
Athens
Marriott