

13^η Εκπαιδευτική Εβδομάδα

Ελλήνων Ειδικευμένων
Ουρολόγων

Αντιμετώπιση Ανδρικής Υπογονιμότητας

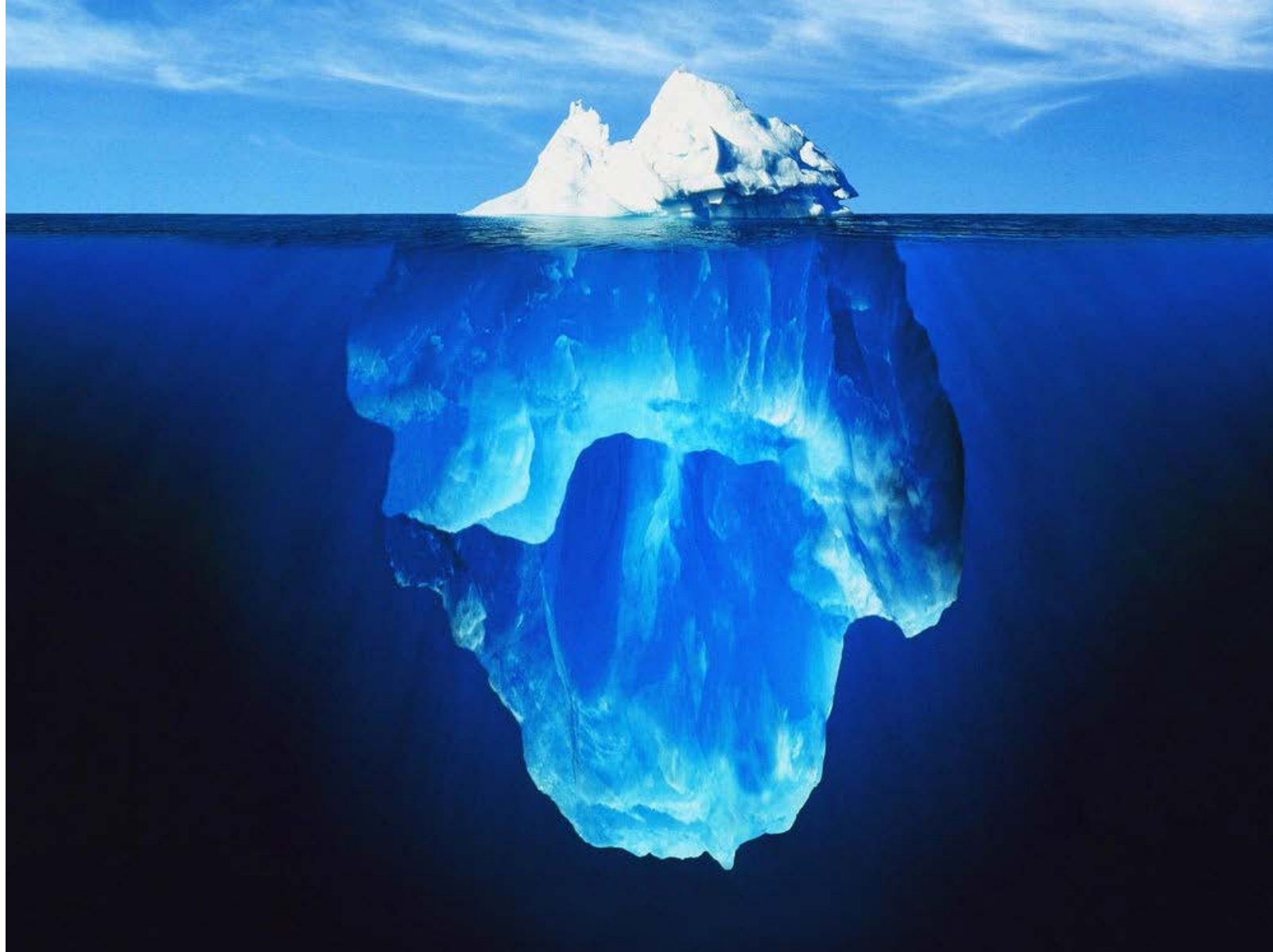
Παναγιώτης Κ. Λεβής
Χειρουργός - Ουρολόγος



Τρίτη 13 Φεβρουαρίου 2018

Καμία Δήλωση Συμφερόντων

Ανδρολογία



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, Σύνδρομα - 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



Ορχική Ανεπάρκεια

Table 3: Causes of testicular deficiency

Factors	Causes
Congenital	Anorchia
	Testicular dysgenesis/cryptorchidism
	Genetic abnormalities (karyotype, Y-chromosome deletions)
Acquired	Trauma
	Testicular torsion
	Post-inflammatory forms, particularly mumps orchitis
	Exogenous factors (medications, cytotoxic or anabolic drugs, irradiation, heat)
	Systemic diseases (liver cirrhosis, renal failure)
	Testicular tumour
	Varicocele
	Surgery that may compromise vascularisation of the testes and lead to testicular atrophy
Idiopathic	Unknown aetiology
	Unknown pathogenesis

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

- **Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία**

Αζωοσπερμία

Όγκος Σπέρματος κφ

- **Ορχική Ανεπάρκεια**

Υπεργοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Αυξημένες FSH + LH

Μειωμένη / - Τεστοστερόνη

- **FSH**

Σχετίζεται με τον αριθμό των σπερματογονίων

Αυξάνεται όταν λείπουν

Σταθερή όταν υπάρχουν

Αλλά Αναστολή ωρίμανσης στο επίπεδο σπερματοκύτταρο-σπερματίδα

Με φυσιολογικό όγκο όρχεων

Με Αζωοσπερμία

❖ **Η FSH δεν προβλέπει επιτυχώς τη σπερματογένεση**

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

✓ TESE

- Εκλογής επί NOA
- Συνδυάζεται με βιοψία όρχεων - ITGCNU
- 50% εστιακή σπερματογένεση => ανεύρεση σπερματοζωαρίων για ICSI
- Η επιτυχία της δεν εξαρτάται από
FSH, Inhibin B, V_{όρχεων}

Αντένδειξη TESE

AZF_a και AZF_b μικροελλείψεις
ΔΕΝ υπάρχουν σπερματοζωάρια

micro-TESE

αυξημένες πιθανότητες ανεύρεσης σπερματοζωαρίων
σε πιο σοβαρές μορφές NOA

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

- Σπέρμα από NOA έχει λιγότερα ποσοστά για ICSI Vs Εκσπερμάτιση ή OA
- Γεννήσεις NOA < OA
- Επιτυχής ICSI + πιθανότητα εμφύτευσης NOA < OA (1/7 θα τεκνοποιήσει)

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

1. Χαμηλή σπερματογένεση = Αυξημένη FSH LE:3
2. Η (micro)TESE αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή σε περίπτωση NOA GR:A
3. NOA: Βιοψία όρχεων παράλληλα με (micro)TESE για ανεύρεση ITGCNU GR:A

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

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 χρωμοσωμικών ανωμαλιών
 - Βλαβών στο DNA
 - Με κίνδυνο να περάσουν στις επόμενες γενεές
- ✓ Ανάλυση του DNA περιφερικού αίματος αλλά και των σπερματοζωαρίων

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

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**
 - NOA αυξημένος κίνδυνος ανωμαλιών στα φυλετικά χρωμοσώματα

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Γενικά

ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

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

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**

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Φυλετικών

Kleinfelter - 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 Kleinfelter
- FISH  αυξημένες διαταραχές στα φυλετικά χρωμοσώματα
αυξημένη συχνότητα ανευπλοειδίας (δισωμίες 13, 18, 21)
- Ερωτηματικά για τα έμβρυα από ICSI
- **24ΧΥ 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

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες - Φυλετικών

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

Θεραπεία

- TESE (42%)
- Micro-TESE (57%)  50% των περιπτώσεων ανάκτηση σπερματοζωαρίων

Aksglaede et al., Eur J Endocrinol, 2013

- Μεγαλύτερα % ανεύρεσης σπερματοζωαρίων όσο πιο νέος ο ασθενής
- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: αρκετά υγιή παιδιά μέσω ICSI

• ΩΣΤΟΣΟ

Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) λόγω αυξημένων ποσοστών ανωμαλιών στα σωματικά και φυλετικά χρωμοσώματα για τους ασθενείς με Σ.Klinefelter

- TESE περιεφηβικής ή προεφηβικής ηλικίας για αναζήτηση αρχέγονων σπερματογονίων ΜΟΝΟ εντός ερευνητικών πρωτοκόλλων.

Gies et al., Fertil Steril. 2012

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

B. Σύνδρομο Kallman

α. Μετάλλαξη γονιδίου στο X χρωμόσωμα - Σπάνια 1/30.000♂ vs 1/125.000♀

β. **Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (Μειωμένη GnRH)** και Διαταραχές Όσφρησης

+ ασυμμετρία προσώπου

+ κώφωση

+ ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία

γ. Πρωτεύοντες Χαρακτήρες Φύλου

Μικρό μέγεθος πέους και όρχεων

Διαταραχή στην κάθοδο των όρχεων

δ. **Όλιγο- / Αζωοσπερμία**

ε. **Θεραπεία**

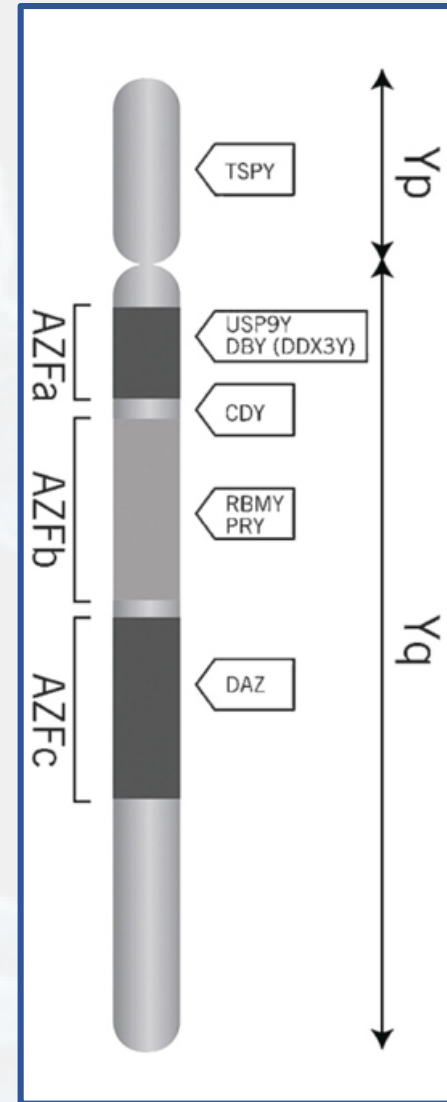
✓ Επαγωγή Σπερματογένεσης με ορμονικούς χειρισμούς

✓ Δυνατή η φυσική σύλληψη με γοναδοτροπίνη ακόμα και με μικρό αριθμό σπερματοζωαρίων

Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Διαταραχές του Υ και υπογονιμότητα

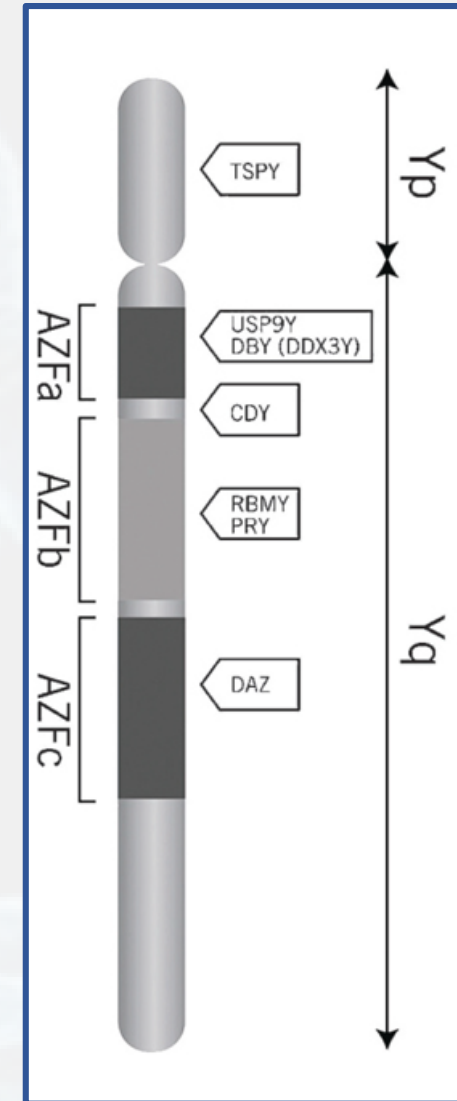
- Μικροελλείψεις στο Υq
- Επηρεάζουν περιοχές του AZF
- Είναι η πιο συχνή Γενετική αιτία Ολιγο - Αζωοσπερμίας



Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

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 \longleftrightarrow Αζωοσπερμία
- **ΔΕΝ** σχετίζονται με κρυφορχία ή καρκίνο όρχεων
- Η σχέση γονότυπος/φαινότυπος στην ανάλυση Y- ελλείψεων έχει διαγνωστική και προγνωστική αξία για την ανεύρεση σπερματοζωαρίων



Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

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



Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Κυστική Ίνωση 7p

- Συγγενής έλλειψη του Σπερματικού πόρου (CBAVD)

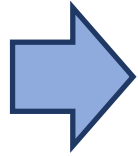
Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της CF

≈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 ART



Γενετικές Διαταραχές & Υπογονιμότητα

Συνοπτικά

- Οι ♂ με σπερματογενετική διαταραχή έχουν αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών LE:1b
- AZF μεταλλάξεις: σίγουρα σπερματογενετική ανωμαλία LE:1a
- AZF μεταλλάξεις: θα περάσουν στο γιο LE:1a
- Καρυότυπος σε όλους όσους $<10 \times 10^6$ και επιθυμούν ART 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

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Γενικά

- **Ορισμός:** Απουσία σπερματοζωαρίων ή και σπερματογενετικών κυττάρων στο σπέρμα ή στα ούρα μετά την εκσπερμάτιση
- ΟΑ λιγότερο συχνή από ΝΟΑ
15-20% των αζωοσπερμικών ασθενών
- FSH κφ
TESTO κφ
Όρχεις κφ
- Κλινικά
 - Στο ύψος της επιδιδιμίδας
 - ΔΙΑΤΕΤΑΜΕΝΕΣ σπερματοδόχες κύστεις
 - Συνήθως απουσία σπερματικού πόρου άμφω / έτερο



ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Επιδιδυμίδα

30-67% των Αζωοσπερμικών

Συγγενής: εκδηλώνεται ως CBAVD και ≥ 1 μετάλλαξη στο γονίδιο CF ($\approx 82\%$)

Επίκτητη: Μετα Γονοκοκκική / Χλαμυδιακή / Τραυματική / Ιατρογενής

Απόφραξη Vas Deference

Η συχνότερη αιτία Επίκτητης ΟΑ

Αίτια απολίνωση

Χ/Ο κισσοκήλης / ΒΒκήλης

Συγγενής λόγω CF

Σε ετερόπλευρη διαταραχή και νεφρική ανωμαλία

Schlegel et al, J Urol, 1996

Ενδοορχική απόφραξη 15%

Επίκτητη λόγω Φλεγμονής – Τραύματος

Συγγενής λιγότερο συχνή



ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ - Διαγνωστική Προσπέλαση

1. Ιστορικό

2. Κλινική Εικόνα

ΟΑ τουλάχιστον 1 όρχις >15ml

Διόγκωση επιδιδυμίδας

Διόγκωση Vas Deference

3. Ανάλυση Σπέρματος

2 εξετάσεις σε διάστημα 1 μήνα

Αζωοσπερμία: αδυναμία αναγνώρισης σπερματοζωαρίων

Σε $V_{\text{σπέρματος}} < 1,5\text{ml}$ τότε έλεγχος και ούρων

Απουσία σπερματοζωαρίων και άωρων μορφών = πλήρης απόφραξη

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Αντιμετώπιση

1. Ενδοορχικής απόφραξης: μόνο TESE / microTESE / MESA / PESA

2. Επιδιδυμίδα

✓ **MESA σε περιπτώσεις CBAVD**

Silber et al, Fertil Steril, 1988

✓ TESE / microTESE / PESA σε *άμφω απόφραξη vas deference*
Για κρυοσυντήρηση και / ή ICSI

✓ Σε Επίκτητη ΟΑ γίνεται παράλληλα και χ/ο αποκατάστασης
επανασυραγγοποίηση μετά 3-18 μήνες ανατομικής
αποκατάστασης (βατότητα 60-87%, πατρότητα 10-43%)

Matthews et al., J Urol, 1995

Mangoli et al., J Hum Reprod Sci, 2008

3. Εγγύς vas def.: Vaso-Vasostomy μικροχειρουργικά
microSurgical Tubulovasostomy αν όχι σπερματοζωάρια στο υγρό VD

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Αντιμετώπιση

4. Άπω vas def.: Αίτια ΒΒκήλη / Κιρσοκήλη / Ορχεοπηξία

Αντιμετώπιση με TESE / microTESE / MESA → *cryo / ICSI*

5. Εκσπερματιστικών: TUR-EjDucts - μεταφλεγμονώδη

- όταν εκβάλλουν σε κύστη Müller

- ίσως αφαίρεση verumontanum

Ίσως προτιμότερο SpermExtraction + ICSI

Επιλογή: REj ή και παλλινδρόμηση ούρων στις SV- φλεγμονές

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Summary of evidence	LE
Obstructive lesions of the seminal tract are frequent in azoospermic or severely oligozoospermic patients with normal-sized testes and normal reproductive hormones	3
Recommendations	GR
Perform microsurgical vasovasostomy or tubulovasostomy for azoospermia caused by vasal or epididymal obstruction.	B
Use sperm retrieval techniques, such as microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA), testicular sperm extraction (TESE) and percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) only when cryostorage of the material obtained is available.	B

Υπογοναδισμός

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

1^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπεργοναδοτροπικός)

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

1^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπεργοναδοτροπικός)

- Ορχική ανεπάρκεια - μη απόκριση στις γοναδοτροπίνες
- Πολλοί έχουν επηρεασμένη μόνο την αναπαραγωγική λειτουργία ➡ **αυξημένη FSH**
- Κίνδυνος για ανεπάρκεια Leydig ➡ **αυξημένη LH**
- **Εργαστηριακά:** Αυξημένες FSH / LH
Μειωμένη Testo πρωινό δείγμα 07:00 – 10:00

Θεραπεία

1. Αναζήτηση σπερματοζωαρίων + βιοψία
2. Συμβουλευτική του ζεύγους

**IMPORTANT
NOTICE**

ΟΧΙ Τεστοστερόνη σε υπογονιμότητα λόγω καταστολής της Υπόφυσης

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

2^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπογοναδοτροπικός)

Table 5: Disorders associated with hypogonadism

Primary (Hypergonadotropic)
Anorchia
Maldescended testes
Klinefelter's syndrome
Y-chromosome microdeletions
Numerical and structural chromosomal abnormalities
Trauma, testicular torsion, orchitis
Iatrogenic (surgery, medication)
Exogenous factors (toxins, heavy metals)
Systemic diseases (liver cirrhosis, renal failure)
Testicular tumour
Varicocele
Idiopathic (e.g., late-onset hypogonadism)
Secondary (hypogonadotropic)
Congenital
Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
Normosmic
Hiposmic/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

Secondary (hypogonadotropic) hypogonadism (secondary testicular failure)	
Congenital	
Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism	
Normosmic	
Hiposmic/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	

Νευρολογικά

*Modified from Nieschlag et al. [8].

Υπογοναδισμός

2^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπογοναδοτροπικός)

Ανεπάρκεια GnRH / FSH-LH

Αίτια

Γενετικά & επίκτητα

(Μετάλλαξη στο Χ, Μετάλλαξη σε Αυτοσωμικό, Φάρμακα, Ορμόνες, Όγκοι, Αναβολικά Στεροειδή)

Διάγνωση

CT/ MRI

Πλήρης ενδοκρινολογικός έλεγχος

Χαμηλές GnRH / FSH / LH / Testo

Υπογοναδισμός

2^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπογοναδοτροπικός)

Θεραπεία

προ ήβης

Υποκατάστασης

2^ογενή χαρακτηριστικά

Ευγοναδικό state

μετά ήβη

Υποκατάστασης

2^ογενή χαρακτηριστικά

2 έτη για σπερματογένεση

- Ο ΥποΥπο αποτελεί τη μοναδική αιτία Υπογονιμότητας με αιτιολογική φαρμακευτική αντιμετώπιση

Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Θεραπεία

1. Ορμονικής Υποκατάστασης **hCG +/- rFSH**
 - ✓ Αν Υπογονιμότητα
 - ✓ Αν Επιθυμία τεκνοποίησης
2. Ορμονικής Αντικατάστασης - Τεστοστερόνη
3. GnRH
4. Εκλεκτικοί τροποποιητές των Οιστρογονικών Υποδοχέων
clomiphene - tamoxifene
Μόνοι ή σε συνδυασμό με hCG
5. Αναστολείς Αρωματάσης
Anastrozole
Μόνοι ή σε συνδυασμό με hCG
Αυξάνουν(;) FSH / LH σε παχύσαρκους ασθενείς
Ίσως βελτιωθεί η σπερματογένεση

Αντενδείξεις Τεστο

CaP
PSA >4
Ca μαστού
Επιθυμία τεκνοποίησης
IPSS >19
Sleep Apnea
HCT >50%
Heart Failure

Υπογοναδισμός

Συνοπτικά

- ✓ **Testo** σε 1^ο και 2^ο παθή ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ υπογοναδισμό **χωρίς** επιθυμία τεκνοποίησης
- ✓ Για σπερματογένεση HCG +/- rFSH
- ✓ Στο λειτουργικό ΥποΥπο - χωρίς βλάβη του άξονα: και ArI και SERM's
- ✓ **ΟΧΙ Testo** για θεραπεία υπογονιμότητας

5.5.4 *Recommendations for hypogonadism*

Recommendations	GR
Provide testosterone replacement therapy for symptomatic patients with primary and secondary hypogonadism who are not considering parenthood.	A
In men with hypogonadotropic hypogonadism, induce spermatogenesis by an effective drug therapy (human chorionic gonadotropin(hCG), human menopausal gonadotropins (hMG), recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH)).	A*
Do not use testosterone replacement for the treatment of male infertility.	A*

*Upgraded following panel consensus.

Λοιμώξεις & Υπογονιμότητα

Ορισμός

- WBC $>10^6$ /ml (+) για υπεροξειδάση **Ταυτοποίηση** φλεγμονής
- $>10^3$ cfu ουροπαθογόνων = **Βακτηριοσπερμία**

After exclusion of urethritis and bladder infection, $>10^6$ peroxidase-positive white blood cells (WBCs) per millilitre of ejaculate indicate an inflammatory process

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

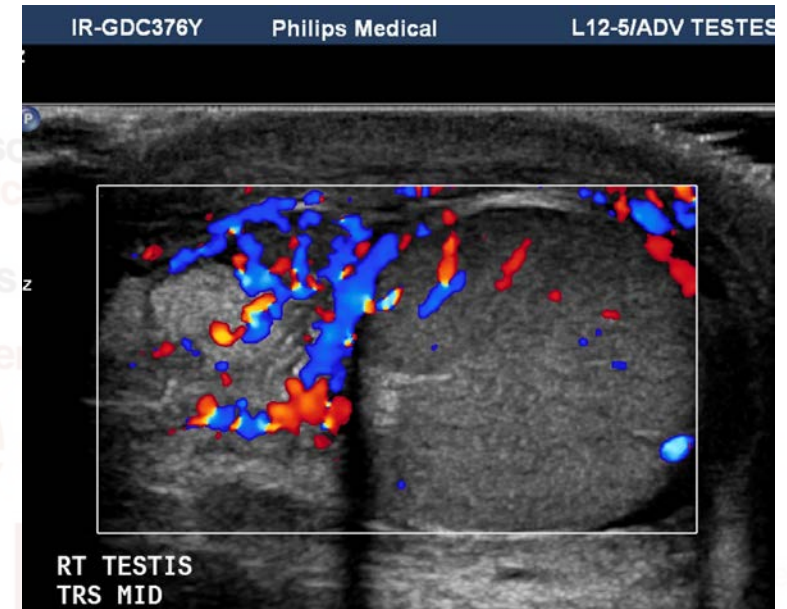
Συνδυασμός Επιδιδυμίτιδας – Ουρηθρίτιδας

Διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα

Φλεγμονή ➡ Ολιγοσπρμία ± Ασθενοσπρμία

IL-6 & IL-8 αυξάνονται στο σπέρμα

Μείωση Φρουκτόζης ➡ Δυσλειτουργία Σπερματοδόχων



Λοιμώξεις & Υπογονιμότητα

Συνοπτικά

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

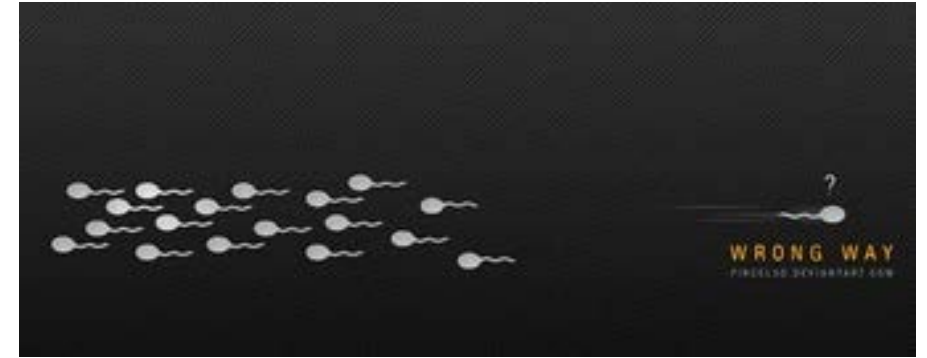
Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Παλίνδρομη

Μερική ή Πλήρης Παλινδρόμηση
Οργασμός Φυσιολογικός ή μειωμένος

Αίτια

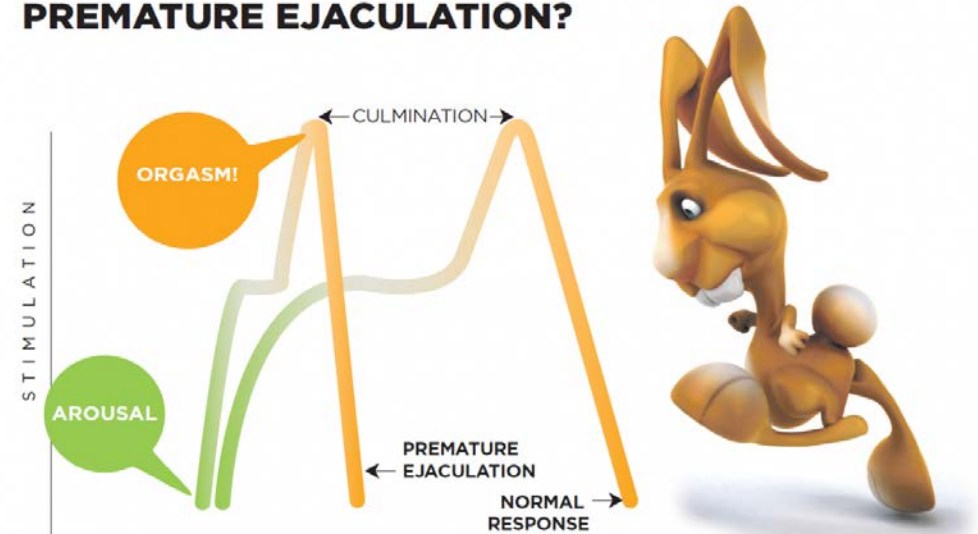
Νευρογενή
Φαρμακευτικά (α_1 -blockers)
Ουρηθρικά
Ασυνέργεια Κυστικού Αυχένα



Πρόωρη

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

WHAT HAPPENS IN PREMATURE EJACULATION?



Πηγή: Imop.gr

TIME

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

Αντιμετώπιση

1. Ιστορικό

Διαβήτης - Λοίμωξη

Τραύμα - Νευροπάθεια

Φάρμακα - Χ/κό Ιστορικό

2. Κλινικά

ΔΕΠ

Νευρολογική Εξέταση (Βολβοσηραγγώδες Αντανακλαστικό)

Stamey-Mears

Ούρα για αναζήτηση Σπερματοζωαρίων

Διαταραχές Εκσπερμάτισης & Υπογονιμότητα

Αντιμετώπιση

3. 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

Αντιμετώπιση

3. Αντιμετώπιση Υπογονιμότητας

- 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

Ca Όρχεως

Εμφάνιση

15-40 ετών

Προσοχή

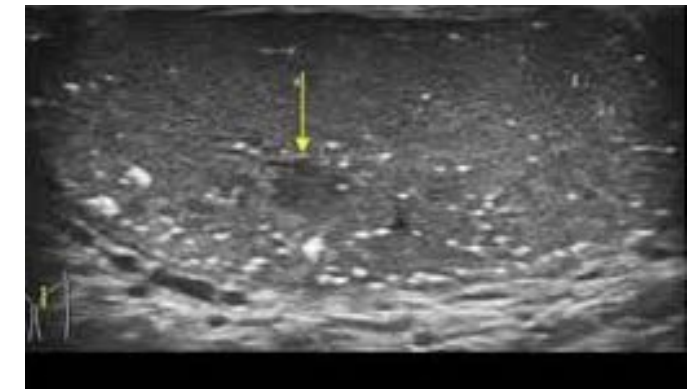
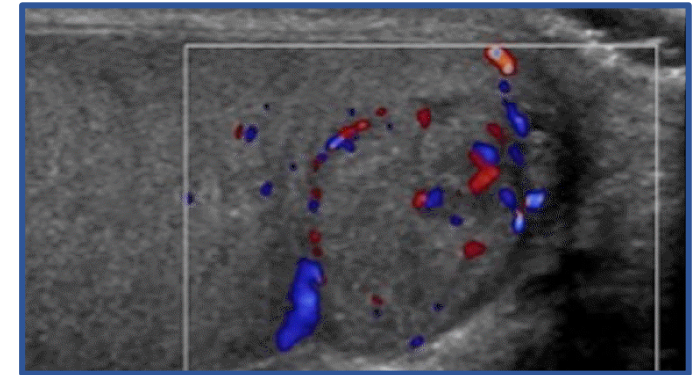
- ⚠ Κακή ποιότητα σπέρματος προηγείται GCN
- ⚠ Μικρολιθίαση σχέση με GCN
- ⚠ Οι ασθενείς με TGCN έχουν ανεπάρκεια Leydig κακή ποιότητα Σπέρματος

Willemse et al., Acta Endocrinol, 1983

Θεραπεία

Κρυοσυντήρηση

Onco-Tese αν και Αζωοσπερμία





American
Urological
Association

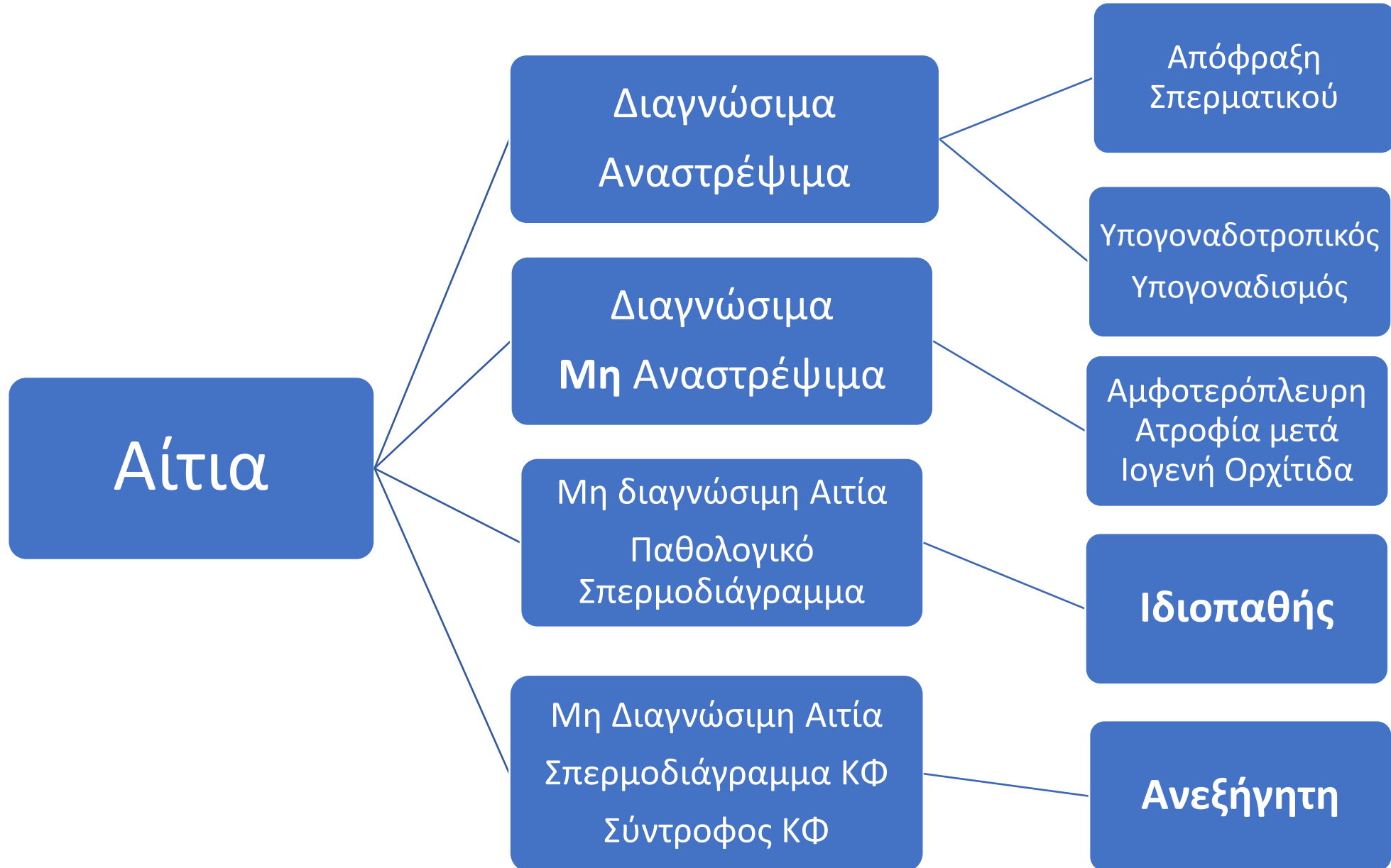
Advancing Urology™

Εισαγωγικά

- Ανεπαρκή στοιχεία για μετα-αναλύσεις και για Evidenced-Based Guidelines
- Στοιχεία χαμηλής ποιότητας από **ΜΗ** τυχαιοποιημένες μελέτες
- Συστάσεις βάση Expert Opinions

The Optimal Evaluation
of the Infertile Male:
AUA Best Practice Statement

Εισαγωγικά



Στόχοι Διερεύνησης Υπογονιμότητας

- Διερεύνηση μετά ένα έτος
- Εξαιρέσεις
 - Γνωστοί παράγοντες κινδύνου (αμφοτερόπλευρη κρυφορχία)
 - Σύντροφος (ηλικία)
 - Ερωτηματικά για την ικανότητα του άνδρα (!!!)
- Ελάχιστη διερεύνηση
 - Αναπαραγωγικό Ιστορικό
 - 2 Σπερμοδιαγράμματα με διάστημα 1 μήνα
- Ενδοκρινολογικός Έλεγχος
 - Παθολογικό Σπερμοδιάγραμμα ($<10 \times 10^6$)
 - Σεξουαλική Δυσλειτουργία
 - Κλινικά Ευρήματα Ενδοκρινοπάθειας

Ενδοκρινολογικός Έλεγχος

The Relationship of Testosterone, LH, FSH and Prolactin with Clinical Condition

Clinical Condition	FSH	LH	Testosterone	PRL
Normal spermatogenesis	Normal	Normal	Normal	Normal
Hypogonadotropic hypogonadism	Low	Low	Low	Normal
Abnormal spermatogenesis*	High/Normal	Normal	Normal	Normal
Complete testicular failure/ Hypergonadotropic hypogonadism	High	High	Normal/Low	Normal
Prolactin-secreting pituitary tumor	Normal/Low	Normal/Low	Low	High

* Many men with abnormal spermatogenesis have a normal serum FSH, but a marked elevation early indicative of an abnormality in spermatogenesis

ROS - WBC - ASA

1. ROS

Παραγωγή

Λευκά και Σπερματικά Κύτταρα

Δράση

Ρύθμιση της ενεργοποίησης των σπερματοζωαρίων

Ρύθμιση της ακρωσωματικής αντίδρασης

Επίδραση στη Λειτουργία των κυττάρων

Υπεροξείδωση της λιπιδιακής μεμβράνης

Δημιουργία Υπεροξειδίων των λιπαρών οξέων

➤ Ποια η σχέση ROS + εγκυμοσύνης;

Αντιφατικά δεδομένα από ελάχιστες μελέτες

➤ Δε φαίνεται να είναι προγνωστικά κήσης ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ των διαταραχών που προκαλούν στο σπέρμα

➤ Ασαφή δεδομένα για έλεγχο ROS ως ρουτίνα

ROS - WBC - ASA

2. WBC

- Διαταραχές στη λειτουργία και την κινητικότητα
- Έλεγχος λοίμωξης

3. ASA - ΔΕΝ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΑΝ ICSI

- Μειώνουν την πιθανότητα εγκυμοσύνης

Ayvaliotis B. et al., Fertil Steril, 1985

- Αίτια

Απόφραξη

Τραύμα

Χειρουργείο

Λοίμωξη

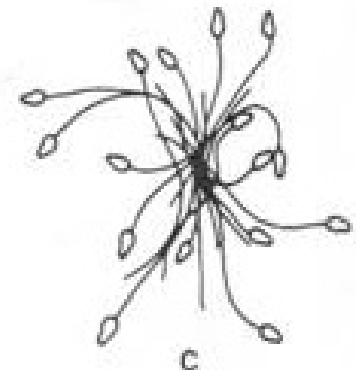
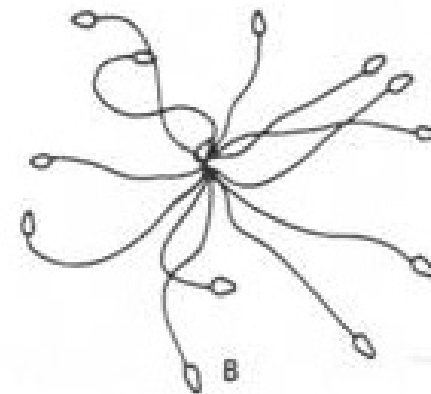
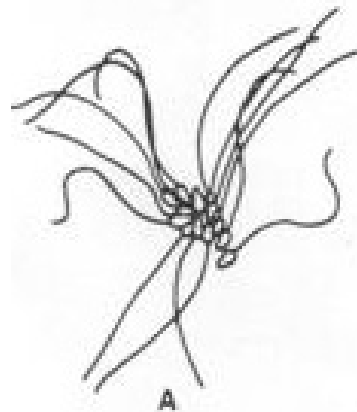
- Έλεγχος

Ασθενοσπερμία με φυσιολογικό αριθμό

Συγκολλήσεις

Παθολογικό postcoital test

Ανεξήγητη Υπογονιμότητα

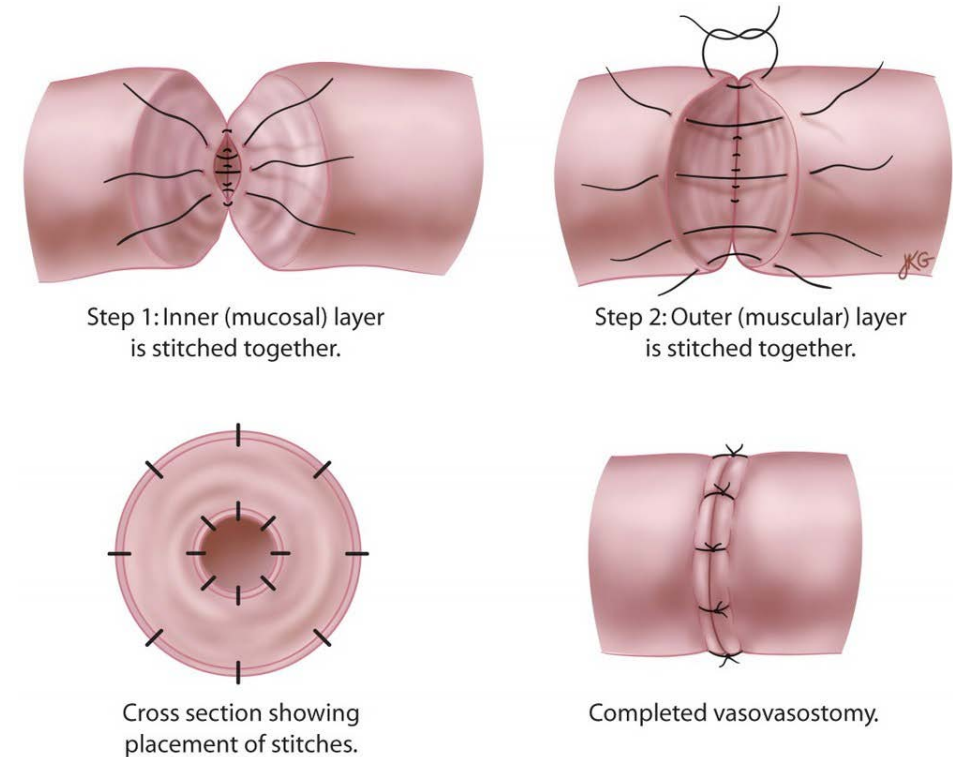


Vaso-Vaso & other Anastomoses

Συστάσεις

- Μικροχειρουργική ανακατασκευή αν <15έτη
- Παράγοντες υπογονιμότητας ♀ **ΑΠΟΝΤΕΣ**
- Εκτέλεση από ειδικό
- vs ICSI/IVF

Ηλικία γυναίκας
Επιθυμία ζεύγους
Καλύτερες πιθανότητες



TESE - MESA - PESA - TESA

Γενικά

- Ανάκτηση σπέρματος από όρχι/επιδιδυμίδα/σπερματικό πόρο
- Στόχος περισσότερα ζώντα σπερματοζωάρια με ελάχιστη βλάβη
- ΟΑ: η θέση απόκτησης δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της IVF
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία «φρέσκο» Vs «κρυοσυντήρηση» για καλύτερα ποσοστά γονιμοποίησης - τοκετού

Nagy Z. et al., Fertil Steril, 1995
Janzen N. et al., Fertil Steril, 2000

TESE - MESA - PESA - TESA

1. MESA (mini-MESA)

- **Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration (MESA)**
- Temple-Smith and Silber in the 1980s
- Μικροχειρουργικά: καθετηριασμός ή διατομή πόρου επιδιδυμίδας και αναρρόφηση
- **Ενδείξεις**
ΟΑ-CBAVD-Μεταφλεγμονώδη Απόφραξη
Ιδιοπαθή & Απόφραξη
- **Αντενδείξεις**
NOA-Κιρσοκήλη
Αναστολή ωρίμανσης-Γοναδική Ανεπάρκεια

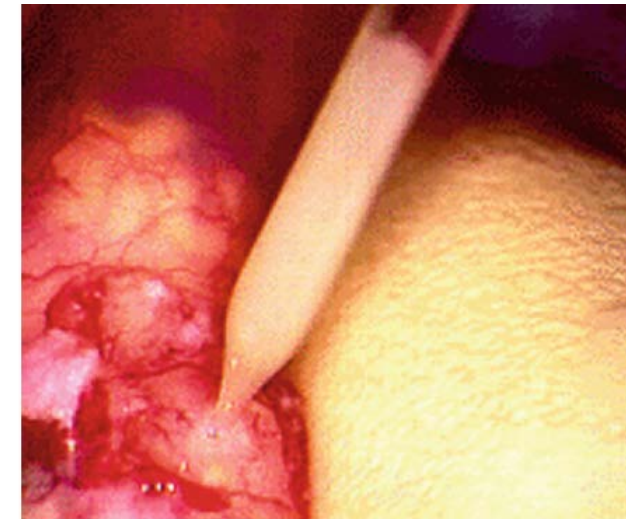


Fig. 6.1 Micropipette aspirating thin, milky fluid containing numerous motile sperm

TESE - MESA - PESA - TESA

2. PESA

- **P**ercutaneous **E**pididymal **S**perm **A**spiration (MESA)
- Craft and Shrivastav
- Διαδερμικός καθετηριασμός κεφαλής επιδιδυμίδας με βελόνη 22-26G
- Επαναληψιμότητα
- **Αντενδείξεις**
NOA

3. TESA

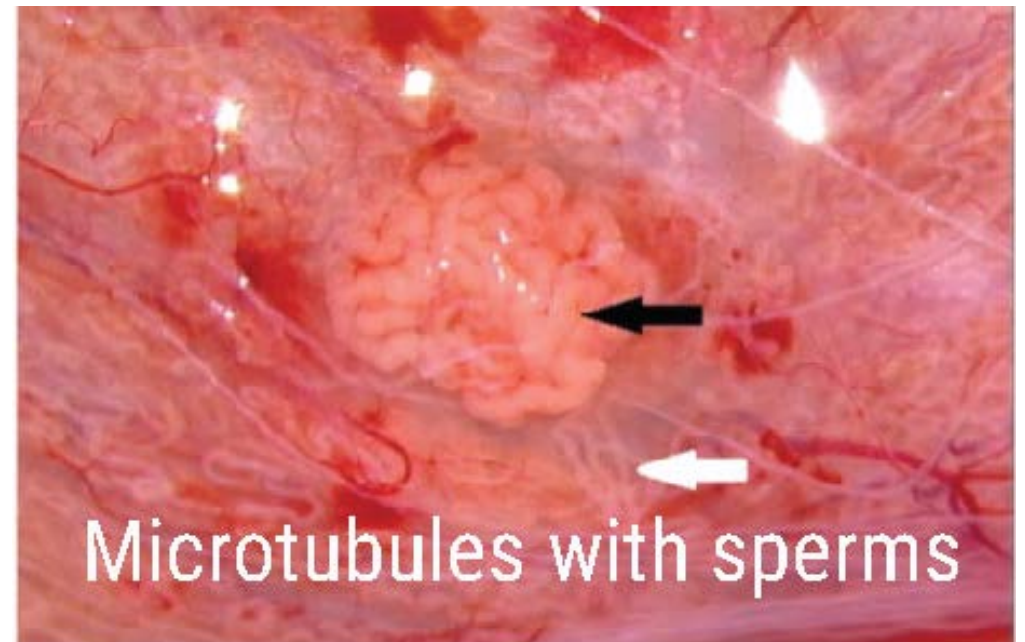
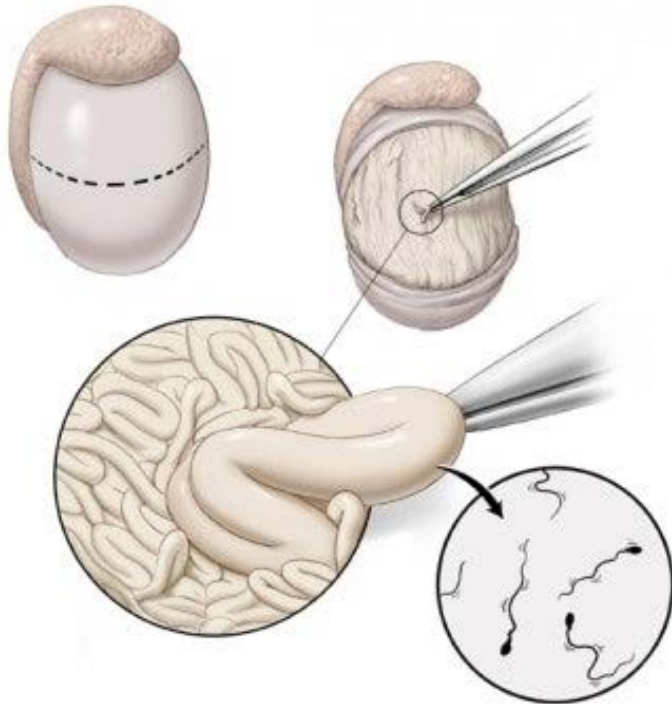
- **T**esticular **S**perm **A**spiration
- Belker - 1998
- Διαδερμικός καθετηριασμός όρχεως
- 62% κύηση - 50% ζώντα νεογνά



TESE - MESA - PESA - TESA

4. TESE

- **TE**sticular **S**perm **E**xtraction - Βιοψία Όρχεως
- **Ενδείξεις**
OA & NOA
- Micro-TESE + ICSI στη NOA
- 44% ανεύρεση σπέρματος μετά από TESE Tsujimura et al, 2006



TESE - MESA - PESA - TESA

Μετεγχειρητικά

- Ανάρτηση οσχέου
- Αποφυγή άσκησης / επαφής 7 ημέρες
- Επιστροφή 1^η - 3^η μτχ ημέρα

Επιπλοκές

Πόνος

Λοίμωξη

Υδροκήλη

Αιμορραγία/Αιμάτωμα

Απόφραξη Επιδιδυμίδας

Ίνωση όρχεως

Ατροφία όρχεως

TESE - MESA - PESA - TESA

Sperm retrieval techniques for obstructive azoospermia

	Pros	Cons
MESA	Higher likelihood to obtain ample sperm in one procedure compared to percutaneous SR May perform reconstruction under same anesthetic Decreased risk of hematoma	Higher cost associated with OR time/ anesthetic Requires microscope More invasive/recovery
PESA	Fast, may be performed in clinic Microscope not required Minimal recovery	May not retrieve adequate amounts of sperm Hematoma formation May obstruct epididymis at puncture site
TESA	Fast, may be performed in clinic Microscope not required Minimal recovery Repeatable	May not retrieve adequate amounts of sperm Hematoma/hematocele formation Risk of testicular atrophy
TESE	Fast, and repeatable Microscope not required	Requires exploration More invasive/recovery Testicular atrophy

“insufficient evidence to recommend any specific sperm retrieval technique”

ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ



Θερμοκρασία

-80°C ή -196°C



Επίδραση στο σπέρμα

Καταστροφή λόγω σχηματισμού κρυστάλλων

Μορφολογία

Αύξηση βλαβών στο DNA

Μειώνονται σημαντικά

Κινητικότητα

Ζωτικότητα



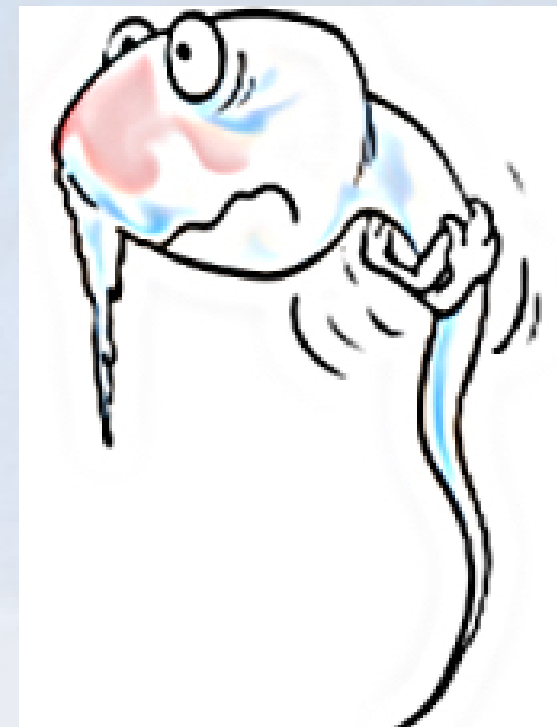
Εφαρμογές

Προ ΧΜΘ σε Ca Όρχεως - Προ RT

Μετά Γοναδοτροπίνες σε Υπογοναδοτροπικό Υπογοναδισμό

Παραπληγικοί

NOA



Στην Κορυφή της Κορυφής



- Αντιμετωπίζουμε το υπογόνιμο ζευγάρι
- Ιστορικό - Ιστορικό - Ιστορικό
- Οι περισσότεροι θα καταλήξουν σε ART
- Στη NOA αναζήτηση αιτίας - Ορμονικός έλεγχος και σπέρματοζωάρια
- Στην OA αναζήτηση σπέρματοζωαρίων
- Οι Αζωοσπερμικοί μπορεί να παράγουν ή να παράξουν μετά ορμονικούς χειρισμούς
- Συμβουλευτική για γενετικά αίτια
- Αναγνώριση μη θεραπεύσιμων καταστάσεων
- **ΌΧΙ Testosterone για αντιμετώπιση της υπογονιμότητας**
- Για παραγωγή σπέρματοζωαρίων **απαιτείται** βHCG + rFSH
- Ομαδική δουλειά



13^η Εκπαιδευτική Εβδομάδα

Ελλήνων Ειδικευομένων
Ουρολόγων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

