



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ
gorgoulis.gr
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΟΡΓΟΥΛΗΣ

**ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ**

μύθοι και πραγματικότητα

Σπερμοδιάγραμμα: Μέρος 'Α

Παναγιώτης Κ. Λεβής

Χειρουργός – Ουρολόγος

‘Α Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική – ΓΝΑ «Λαϊκό»



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ
ΕΝΩΣΗ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΩΝ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΙΑ
HELLENIC
UROLOGICAL
ASSOCIATION



Γιατί έρχεται ο άνδρας στον Ανδρολόγο;





Δεν έρχεται τόσο συχνά...

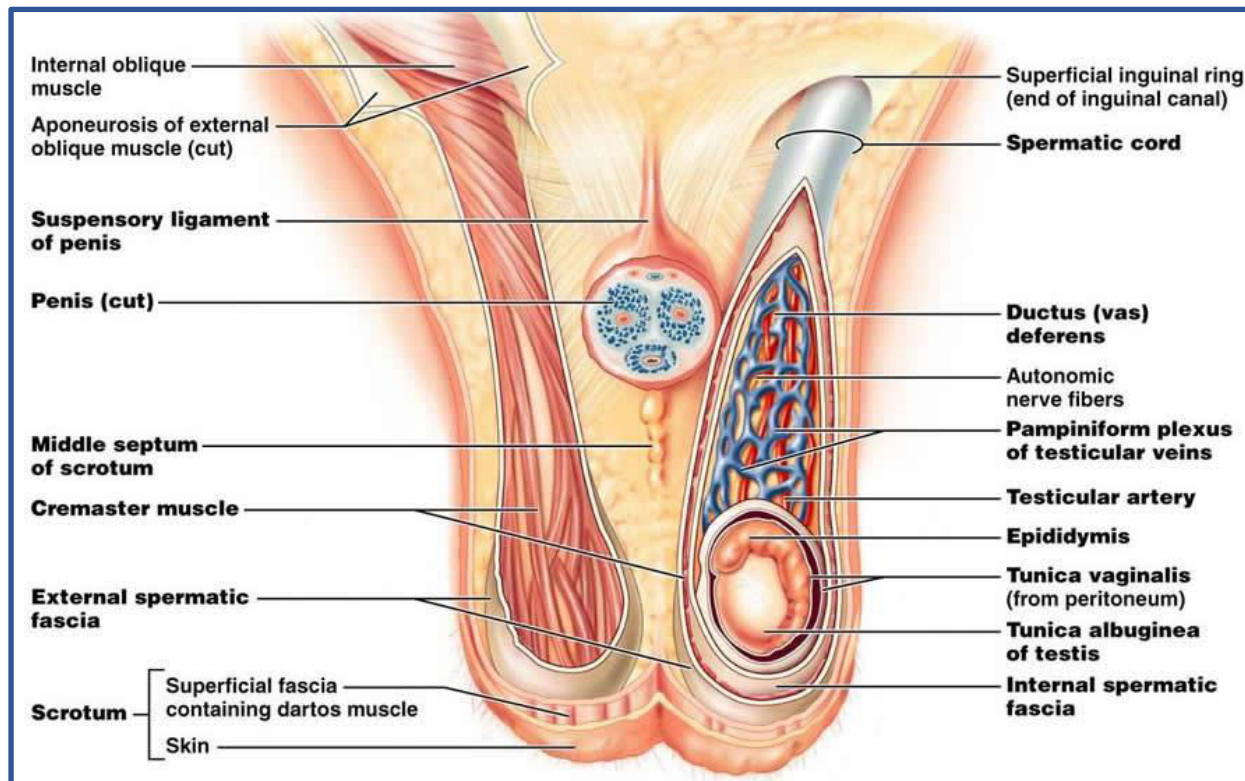




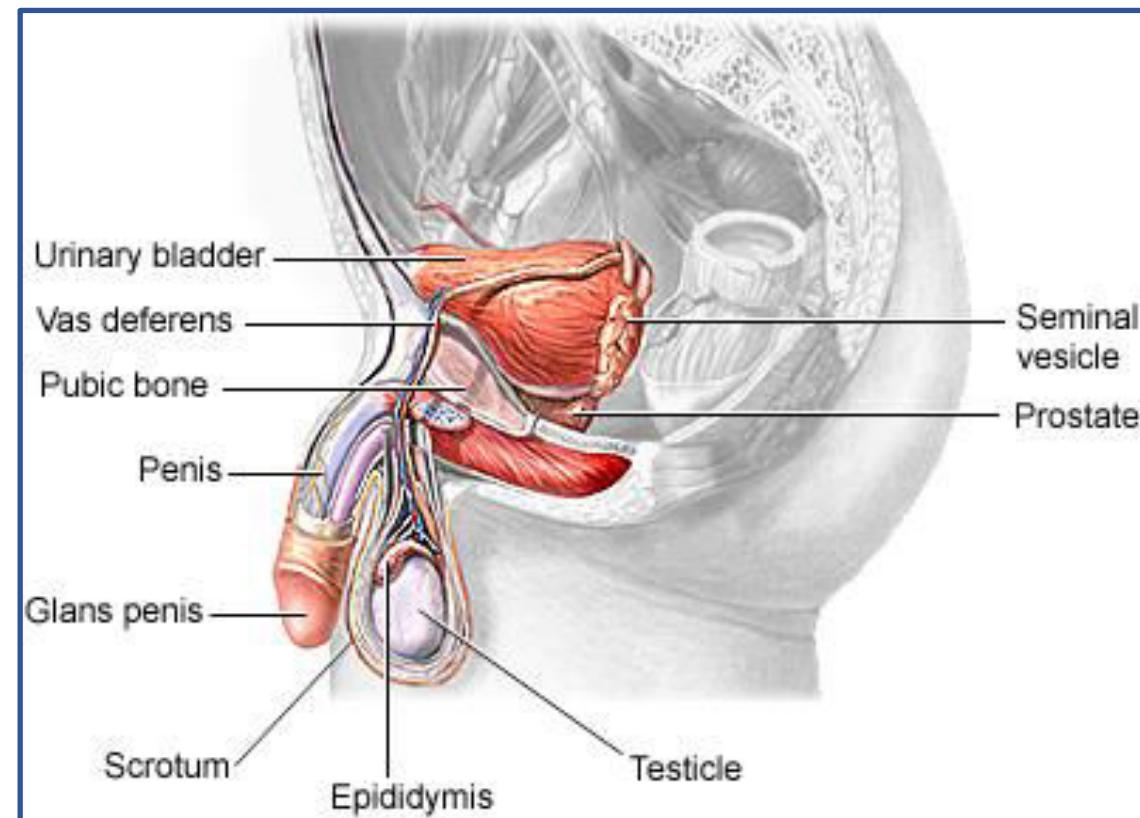
This Fertility Clinic Biologist May Be the Father to 600 Children!



Στοιχεία Ανατομίας



- Οσχείκός σάκος
- Όρχεις
- Πέος
- Προστάτης



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

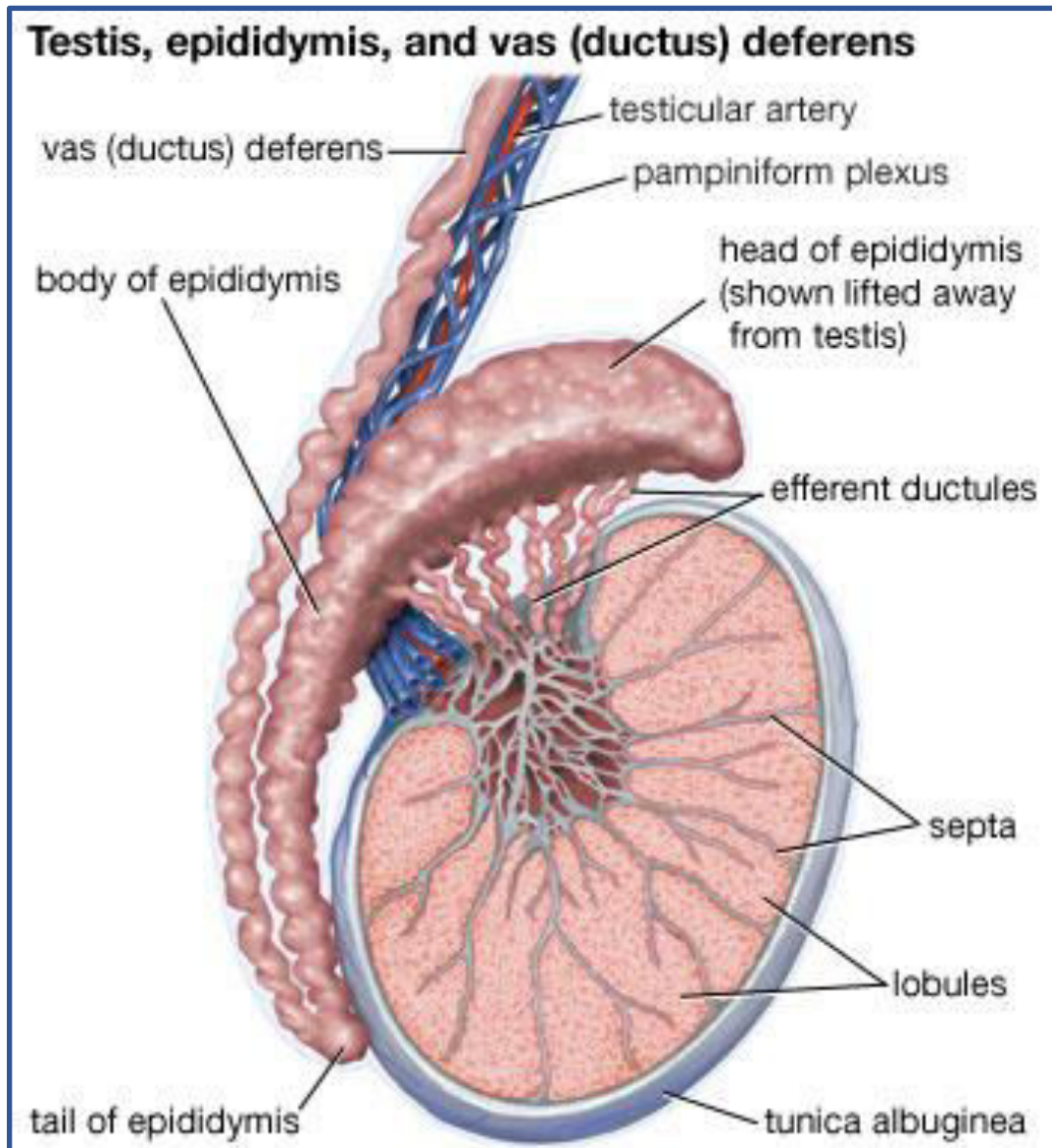
$d_{\text{birth}} \approx 1.5 \times 1\text{cm}$

$V_{\text{όρχεων}} = 13-19\text{ cc}$

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

Βάρος Ενήλικα 10-15gr

Στοιχεία Ανατομίας



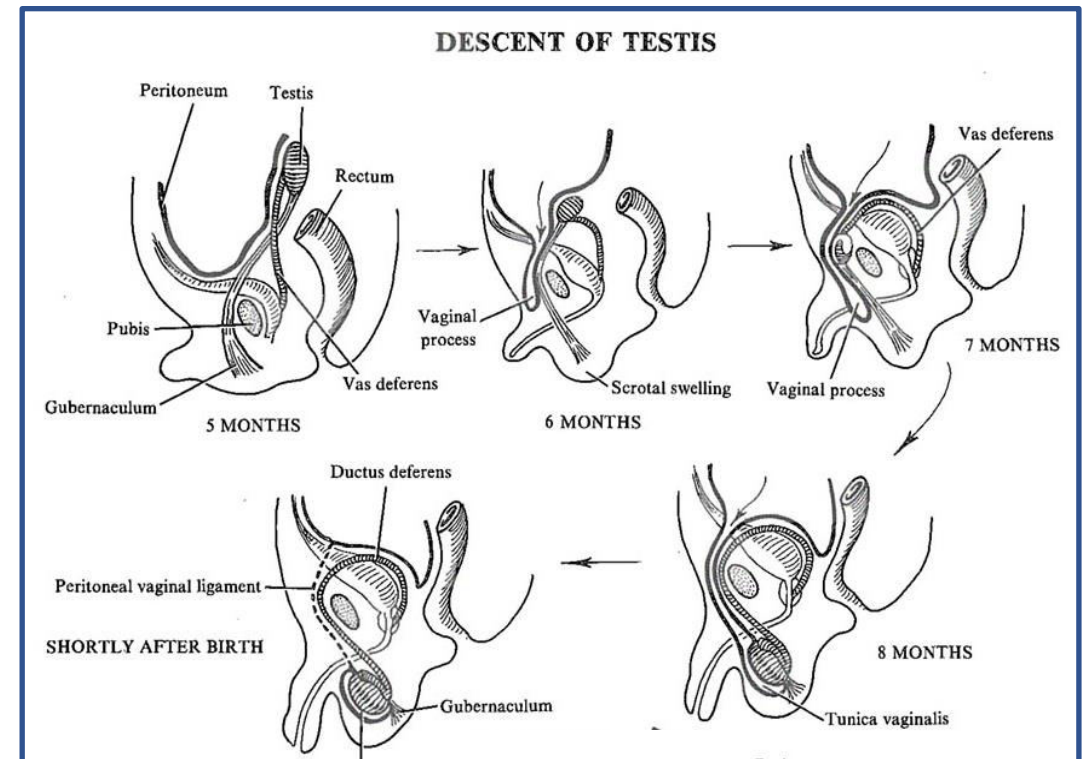
Όρχις

- Ινώδης χιτώνας
- Λόβια 200 - 300
- Σπερματικά σωληνάκια 3-4/λόβιο
- Μεσαύλιο (δίκτυο Haler)
- Εκφορητικοί πόροι (15-20)
- Επιιδυμίδα
- 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 Wolf
Επιδιδυμίδα και απαγωγά σωληνάρια
Σπερματικοί πόροι
Σπερματοδόχες κύστεις
Εκσπερματιστικοί πόροι



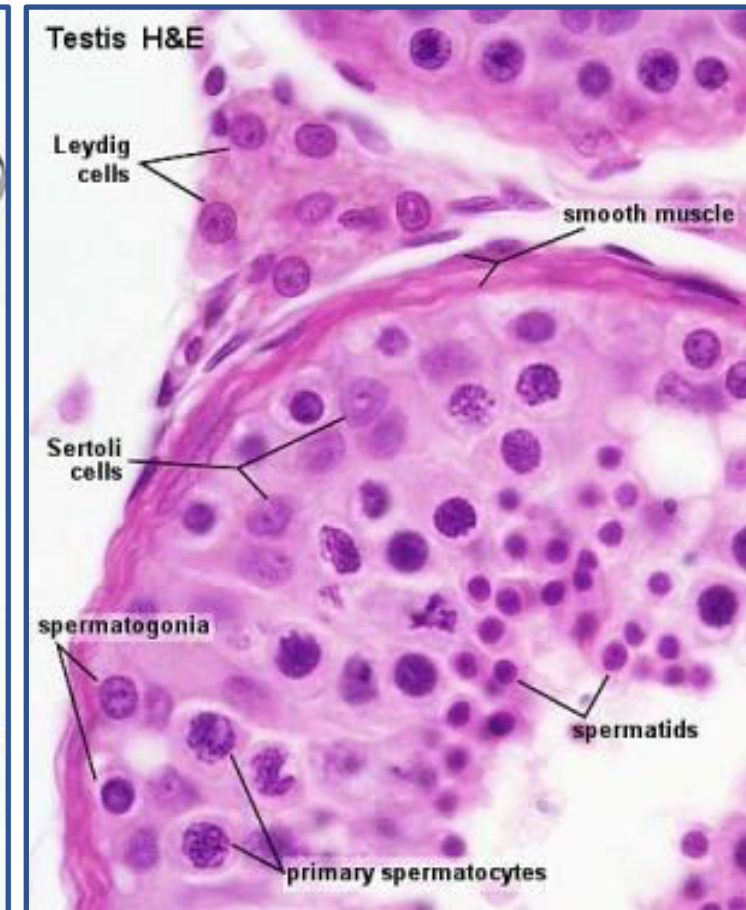
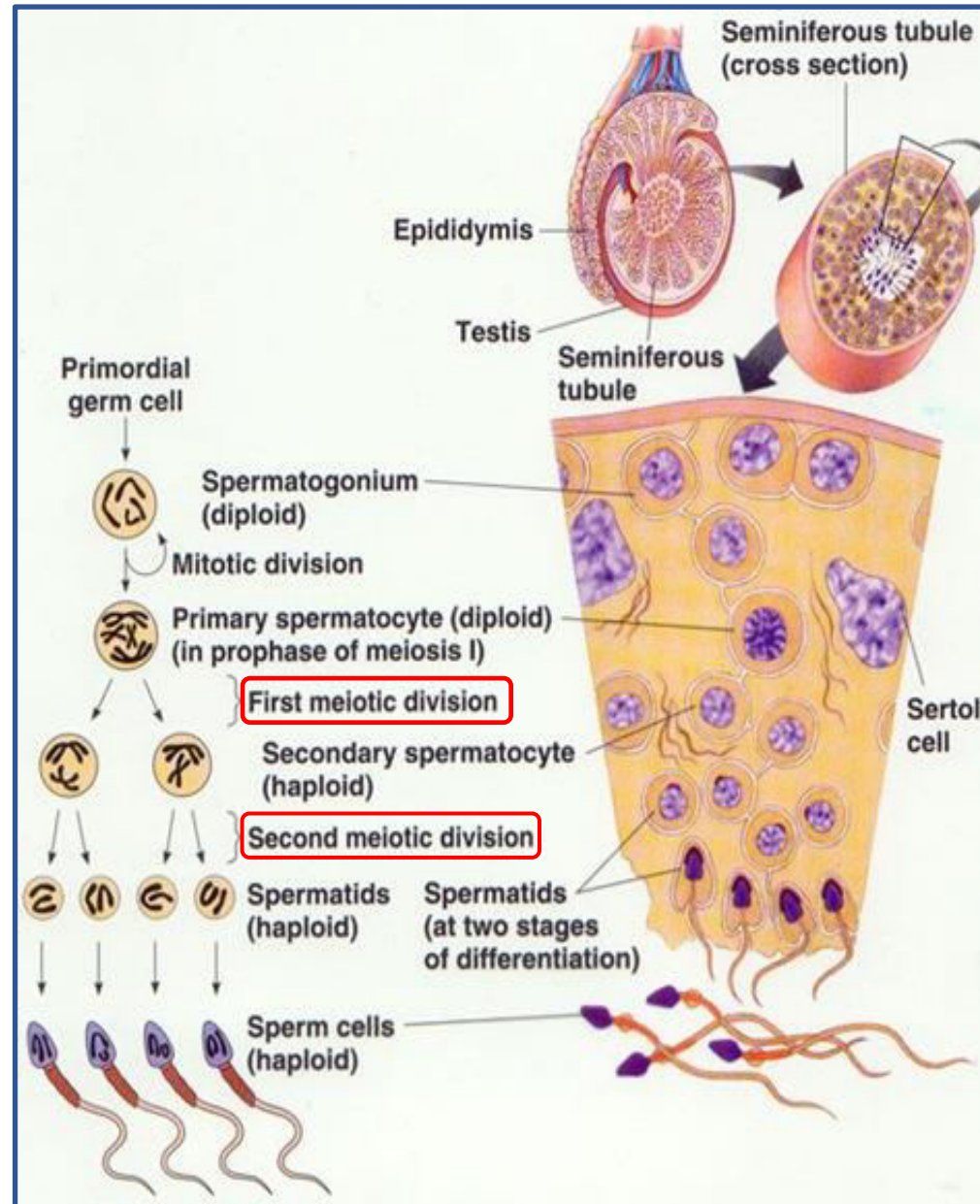
Στοιχεία Ιστολογίας

Σπερματικό Σωληνάριο

Γεννητικά κύτταρα
Στηρικτικά κύτταρα Sertoli

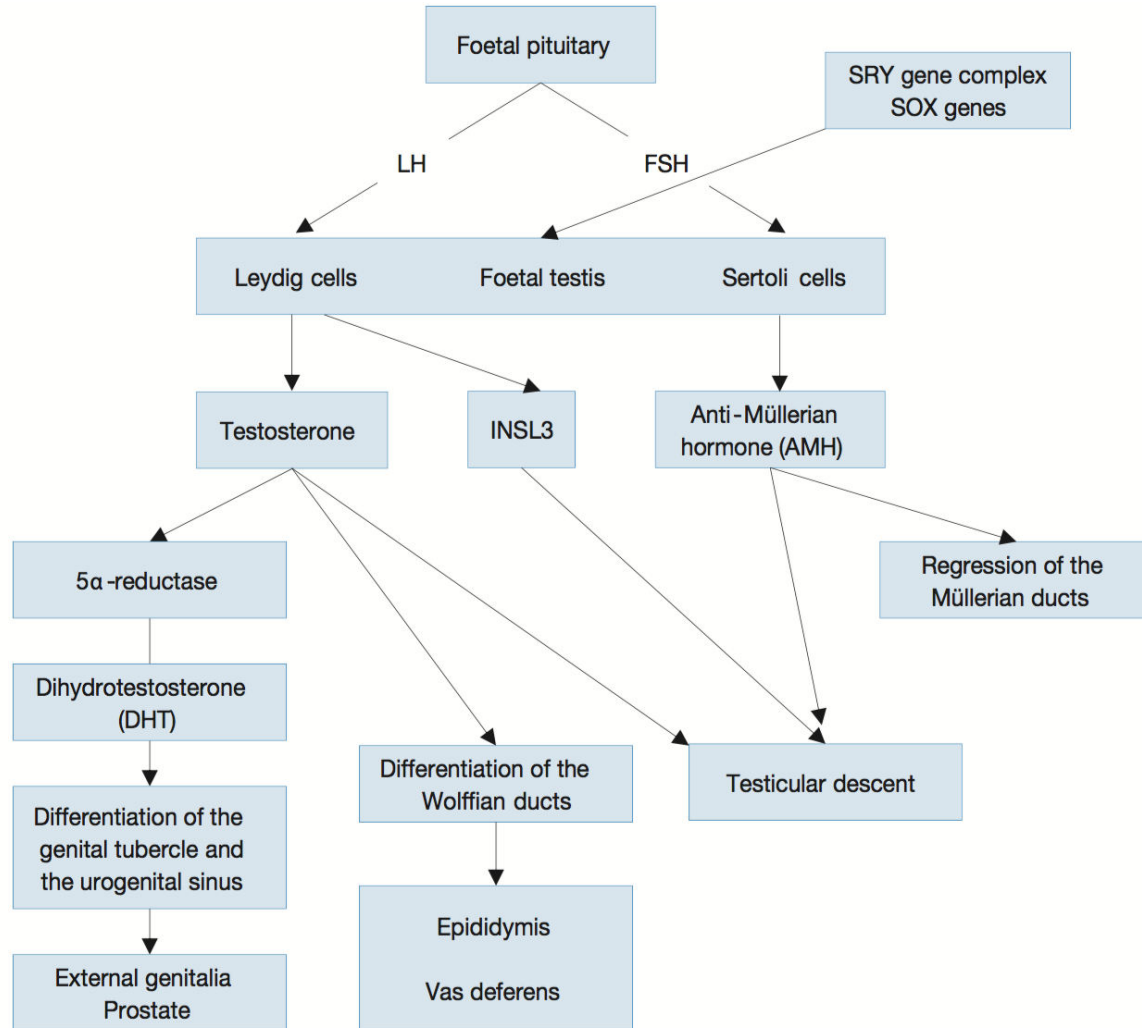
Διάμεσος Ιστός

Κύτταρα Leydig



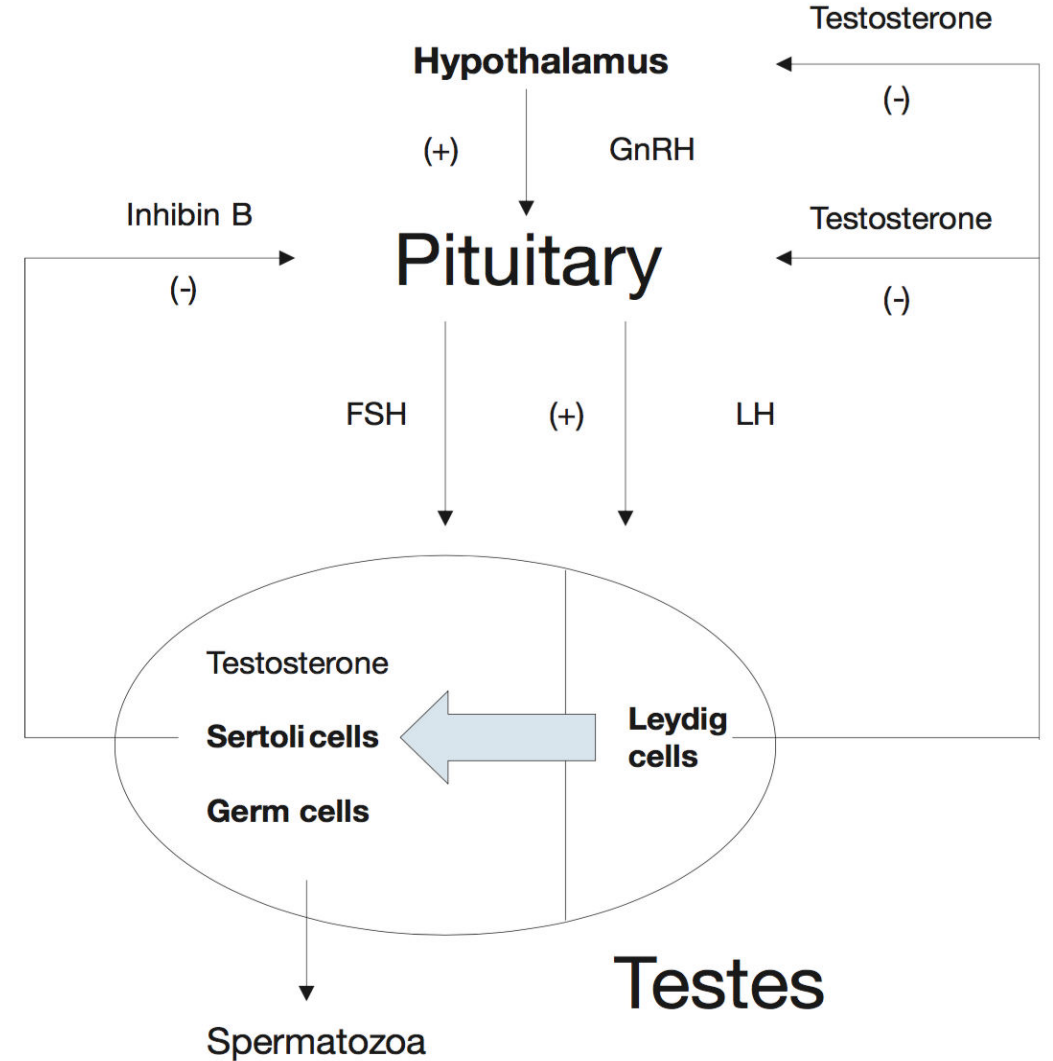
Στοιχεία Φυσιολογίας

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.



Γιατί έρχεται ο άνδρας στον Ανδρολόγο;



Ανδρική Υπογονιμότητα

Υπογονιμότητα

Η ανικανότητα ενός ζευγαριού να συλλάβει ενώ έχει απροφύλακτες επαφές για τουλάχιστον 1 έτος

➤ 15% των ζευγαριών ξεπερνάει το έτος ➡ αναζήτηση ιατρικής βοήθειας

EAU Guidelines 2017

✓ Οι επαφές πρέπει να είναι συχνές (2-3/w.)

✓ Κόντα στη φάση της ωορρηξίας

✓ Περίπου ανά 48ωρο

Εξαιρέσεις: Ύπαρξη γνωστού παράγοντα Υπογονιμότητας (κρυφορχίας)

Η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας

Επιδημιολογικά Στοιχεία

- ❖ 1 στα 8 ζευγάρια δυσκολία σύλληψης για το 1^ο παιδί
- ❖ 1 στα 6 ζευγάρια 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
<i>Hypogonadism</i>	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
<i>General/systemic disease</i>	2.2	0.5
<i>Cryopreservation due to malignant disease</i>	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
<i>Disturbance of erection/ejaculation</i>	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

Ανδρική Υπογονιμότητα

Ιδιοπαθής Υπογονιμότητα

30-40%

δεν αναγνωρίζεται αιτία
ελεύθερο ιστορικό

ΚΦ κλινική εξέταση

ΚΦ βιοχημικό έλεγχο

ΚΦ ενδοκρινολογικό ιστορικό / έλεγχος

ΚΦ γενετικό ιστορικό / έλεγχος

❖ Ωστόσο η ανάλυση σπέρματος
παθολογία
παθολογικά ευρήματα

Ανδρική Υπογονιμότητα

Προγνωστικοί Παράγοντες

Διάρκεια

1^ο ή 2^ο παθής

Αποτελέσματα σπερμοδιαγράμματος

Ηλικία και γονιμότητα της συντρόφου

Η ηλικία της γυναίκας είναι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας που επηρεάζει το αποτέλεσμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

25 ετών vs 35 μείωση 50%

25 ετών vs 38 μείωση στο 25%

25 ετών vs 40 μείωση στο 5%

PROGNOSIS



Ανδρική Υπογονιμότητα



Διαγνωστική Προσπέλαση

Ιστορικό

Συστηματικά νοσήματα
(Σ.Δ., Νεοπλασίες, Λοιμώξεις)
Ιώσεις (Παρωτίτις)
Γενετικές ανωμαλίες
(Κυστική ίνωση , σ.Klinefelter)
Κρυπορχία
Επιδιδυμίτιδα
Έναρξη εφηβείας

Χειρουργικό

Ορχεοπηξία
Κήλες – Βουβωνοπλαστικές
Τραύμα – Συστροφή
Επεμβάσεις ελ. πύελο
Κακώσεις Σ.Σ.

Γονιμότητας

Προηγούμενες κυήσεων
Διάρκεια υπογονιμότητας
Θεραπείες υπογονιμότητα
Αξιολόγηση συντρόφου
(Ηλικία, Προηγούμενες εγκυμοσύνες,
Έμμηνος ρύση)

Επαφών

Ποιότητα στύσεων
Συχνότητα επαφών
Χρήση λιπαντικών / σπερματοκτόνων

Φάρμακα

α-blockers
Θειαζιδικά διουρητικά
Αντικαταθλιπτικά
Ορμόνες

Ανδρική Υπογονιμότητα

Διαγνωστική Προσπέλαση

Συνήθειες - Περιβάλλον

Αλκοόλ

Κάπνισμα

Ναρκωτικές ουσίες

Αναβολικά στεροειδή

Έκθεση σε χημικά και ζέστη

Παρασιτοκτόνα

Βαρέα μέταλλα

Οικογενειακό

Υπογοναδισμός

Κρυφορχία

Γενετικές ανωμαλίες

Κυστική ίνωση

Διαγνωστική Προσπέλαση

✓ Κλινική εξέταση

Εικόνα

Φαινότυπος
Παχυσαρκία
Σύνδρομο (Klinefelter, Kallman)
Γυναικομαστία

Όρχεις

Απουσία - μέγεθος – σύσταση

Επιδιδυμίδα

Σκληρία - κύστεις

Σπερματικός πόρος

Φλέβες

κιρσοκήλη

Προστάτης

DRE λοιμώξεις – νεοπλασίες
Διόγκωση Σπέρματοδόχων = Απόφραξη

Πέος

Μέγεθος
Υποσπαδίας
Νόσος Peyronie
Φίμωση



Διαγνωστική Προσπέλαση

✓ Υπέρηχος

Doppler

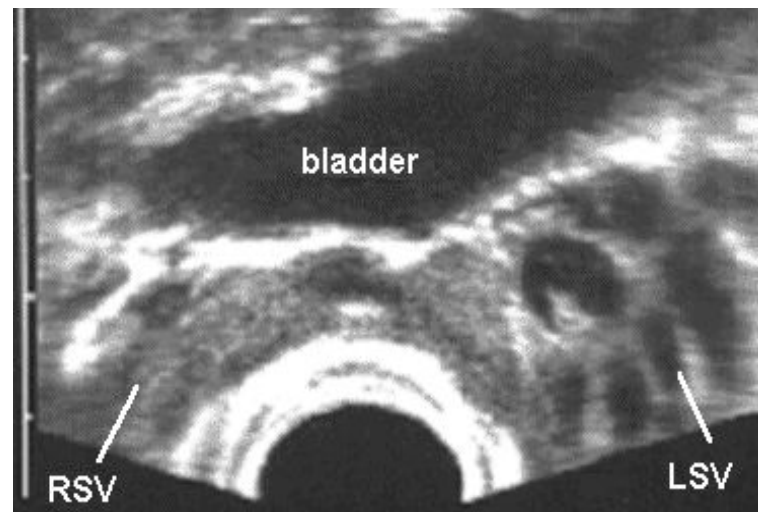
Διάγνωση Κιρσοκήλης
Φυσιολογική ανατομία όρχεων
Σπερματοδόχες

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

- ✓ **θέτουν σε μεγάλο βαθμό τη διάγνωση της απόφραξης**



Σπερμοδιάγραμμα

Οδηγίες

Συλλογή στο εργαστήριο

Προσοχή στην «αρχική» σταγόνα

Αναφορά κάθε απώλειας
Αναφορά στο αποτέλεσμα








Εκτός εργαστηρίου
μεταφορά εντός 1hr
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 εκσπερματίματος
-  pH
-  Σπερματοζωάρια/ml
-  Συνολικός αριθμός Σπερματοζωαρίων
-  Κινητικότητα
-  Μορφολογία
-  Ζωτικότητα
-  Παρουσία ή όχι Λευκών
-  Συγκόληση Σπερματοζωαρίων - Αυτοαντισώματα

-  Α-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

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 (μmol/ejaculate)	> 2.4
Seminal fructose (μmol/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 3 μήνες

Ολιγοσπερμία $<15 \times 10^6/\text{ml}$

Ασθenoσπερμία $<32\%$ προσθία κίνηση

Τερατοσπερμία $<4\%$ φυσιολογικές μορφές

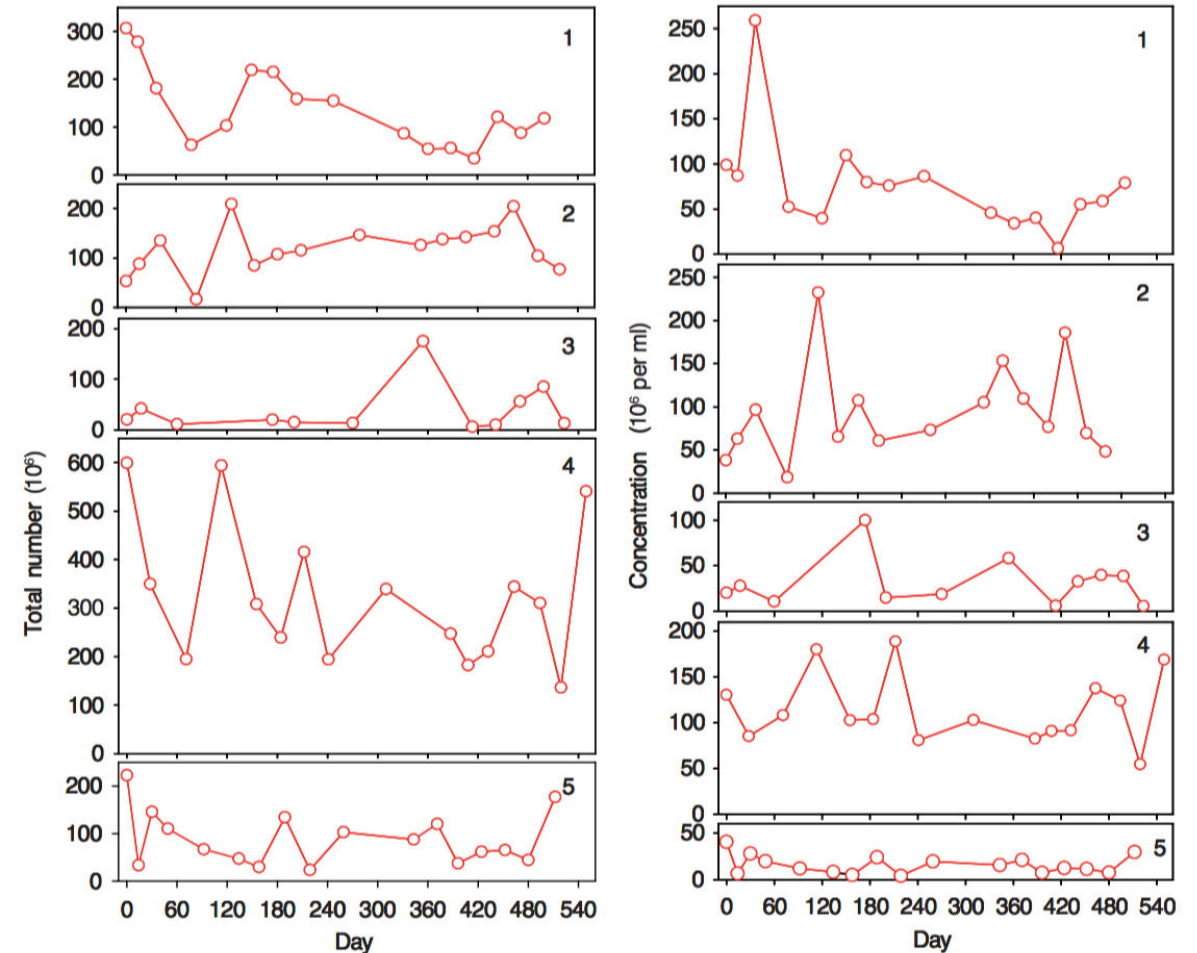
OAT Syndrome

Ολιγο-ασθenoσπερμία

Τερατο-ασθenoσπερμία

Τερατο-ασθenoσπερμία

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.

Σπερμοδιάγραμμα

Table A1.3 Nomenclature related to semen quality

aspermia	no semen (no or retrograde ejaculation)
asthenozoospermia	percentage of progressively motile (PR) spermatozoa below the lower reference limit
asthenoteratozoospermia	percentages of both progressively motile (PR) and morphologically normal spermatozoa below the lower reference limits
azoospermia	no spermatozoa in the ejaculate (given as the limit of quantification for the assessment method employed)
cryptozoospermia	spermatozoa absent from fresh preparations but observed in a centrifuged pellet
haemospermia (haemospermia)	presence of erythrocytes in the ejaculate
leukospermia (leukocytospermia, pyospermia)	presence of leukocytes in the ejaculate above the threshold value
necrozoospermia	low percentage of live, and high percentage of immotile, spermatozoa in the ejaculate
normozoospermia	total number (or concentration, depending on outcome reported)* of spermatozoa, and percentages of progressively motile (PR) and morphologically normal spermatozoa, equal to or above the lower reference limits
oligoasthenozoospermia	total number (or concentration, depending on outcome reported)* of spermatozoa, and percentage of progressively motile (PR) spermatozoa, below the lower reference limits
oligoasthenoteratozoospermia	total number (or concentration, depending on outcome reported)* of spermatozoa, and percentages of both progressively motile (PR) and morphologically normal spermatozoa, below the lower reference limits
oligoteratozoospermia	total number (or concentration, depending on outcome reported)* of spermatozoa, and percentage of morphologically normal spermatozoa, below the lower reference limits
oligozoospermia	total number (or concentration, depending on outcome reported)* of spermatozoa below the lower reference limit
teratozoospermia	percentage of morphologically normal spermatozoa below the lower reference limit

*Preference should always be given to total number, as this parameter takes precedence over concentration.

1^ο παθής Σπερματογεννητική 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

➤ Χρωμοσωμικός έλεγχος

Αζωοσπερμία

Σοβαρή ολιγοσπερμία

Μικροί όρχεις και αυξημένη FSH

➤ Αντισπερματικά Αντισώματα

Σε μειωμένη κινητικότητα

Σε μεγάλη συγκόλληση

➤ Διάγνωση

Σπερμοδιάγραμμα

Ορμονικός έλεγχος

➤ Κλινική εξέταση

Γυναικομαστία

Ζοντες χαρακτήρες φύλου

ποιότητα μέγεθος όρχεων

κισσοκήλη

όγκος

ανορχία/ κρυψορχία

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

✓ U/S

Εικόνα απόφραξης

Διάταση Rete Testis

Διάταση επιδιδυμίδων

Απουσία σπερματικών πόρων

Εικόνα ορχικής δυσγενεσίας

Μικροασβεστώσεις

Ανομοιογένεια παρεγχύματος

Εικόνα όγκου

TRUS

Σε υποψία απομακρυσμένης απόφραξης

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

✓ Ορμονικός Έλεγχος

1^ο παθείς ενδοκρινικές σπάνιες

Συνοδεύονται από αζωοσπερμία

- Αν $>5 \times 10^6$ /ml τότε όχι ορμονολογικό πρόβλημα
- Έλεγχος FSH - LH - Testo - PRL
- PRL μειώνει τη libido
προκαλεί ανικανότητα / ΣΔ
προκαλεί ολιγοσπερμία
Θεραπεία Βρωμοκρυπτίνη
ΟΧΙ Testo

1^ο παθής Σπερματογεννητική Ανεπάρκεια

✓ Βιοψία όρχεων

Γίνεται επί NOA

Συνδυάζεται με TESE + ICSI

50% εστιακή σπερματογένεση
ανεύρεση σπερματοζωαρίων

Η επιτυχία της δεν εξαρτάται από
FSH, Inhibin B, $V_{\text{όρχεων}}$

Αντένδειξη TESE

AZF_a και AZF_b μικροελλείψεις

ΔΕΝ υπάρχουν σπερματοζωάρια

micro-TESE

αυξημένες πιθανότητες ανεύρεσης
σπερματοζωαρίων
σε πιο σοβαρές μορφές NOA

➤ Σπέρμα σε NOA είναι χειρότερο
ποιοτικά

Vs Εκσπερμάτιση ή OA

Γεννήσεις NOA < OA

Επιτυχής ICSI + εμφύτευση NOA < OA
(1/7 πιθανότητα τεκνοποίησης)

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

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

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

- Απαραίτητη η σωστή κατανόηση για να δοθεί σωστή καθοδήγηση
- Χαμηλός αριθμός Σπερματοζωαρίων → Αναζήτηση σπερματοζωαρίων
(IVF ICSI)
- Ανευπλοϊδία – Χρωμοσωμικές ανωμαλίες – Διαταραχές του DNA
Κίνδυνος να περάσουν στην επόμενη γενεά
Screening ασθενών με υπογονιμότητα για γενετικές/ χρωμοσωμικές ανωμαλίες

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Αριθμητικές	5.8% over all
Δομικές	4.2% φυλετικό
	1.5% αυτοσωμικό

- Όσο σοβαρότερη η υπογονιμότητα τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών
- NOA υψηλότερο κίνδυνο για ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων

Καρυότυπος


σε όσους Αζωοσπερμικοί ή ολιγοσπερμία $<10^6/ml$

σε NOA

σε Αυτόματες Αποβολές / Δυσμορφίες / Νοητική Υστέρηση
ανεξάρτητα # σπερματοζωαρίων

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ανωμαλίες Φυλετικών Χρωμοσωμάτων [Σ. Klinefelter και Μωσαϊκά]

- Η πιο συχνή φυλετική χρωμοσωμική ανωμαλία $\Sigma = 1/600$
- Οι ♂ έχουν μικρούς συμπαγείς / σκληρούς όρχεις
χωρίς Stem cells (ανεπάρκεια testo  πολλαπλασιασμός)
- Η κλινική εικόνα ποικίλει από κανονικό ανδρικό φαινότυπο έως ανδρογονική ανεπάρκεια ή / και γυναικείο φαινότυπο

Μακρά άκρα

Απουσία άλλων 2^ο γενών χαρακτήρων φύλου

Γυναικομαστία (40%)

Απουσία Leydig

Testo: κφ ή μειωμένη

FSH: αυξημένη

Οιστραδιόλη: κφ ή αυξημένη

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ανωμαλίες Φυλετικών Χρωμοσωμάτων [Σ. Klinefelter και Μωσαϊκά]

- Στην περίπτωση μωσαικού
 - ✓ παρουσία αρχέγονων κυττάρων
 - ✓ γίνεται η παραγωγή σπερματοζωαρίων
- Αυξημένη συχνότητα αυτοσωμικής ανευπλοϊδίας (2σωμίες 13 / 18 / 21)
ICSI????
- Λόγω αυξημένων ανωμαλιών στα έμβρυα Klinefelter
 - ✓ Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)
 - ✓ Αμνιοπαρακέντηση

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Διαταραχές στο X και ανδρική υπογονιμότητα

Υπολειπόμενο - εκφράζεται στα αγόρια

Περνάει αλλά δεν εκφράζεται στα κορίτσια

Σύνδρομο Kallman

Μετάλλαξη γονιδίου στο X χρωμόσωμα

Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (Μειωμένη GnRH) και ανοσμία

+ ασυμμετρία προσώπου + κώφωση + ετεροπλευρη νεφρική αγενεσία

Πρωτεύοντες Χαρακτήρες Φύλου

Μικρό μέγεθος πέους και όρχεων

Διαταραχή στην κάθοδο των όρχεων

Όλιγο- / Αζωοσπερμία

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Σύνδρομο Kallman

- ✓ Επαγωγή της σπερματογένεσης με ορμονική αντικατάσταση
- ✓ Περιορισμένα εργαστήρια για τη διάγνωση αυτής της σπάνιας γενετικής διαταραχής
- ✓ Γοναδοτροπίνες ➡ φυσιολογική σύλληψη στις περισσότερες περιπτώσεις
- ✓ Η ανίχνευση του γονιδίου ➡ σωστή συμβουλευτική

Franz Josef Kallmann, MD (July 24, 1897 – May 12, 1965)

German-born American psychiatrist

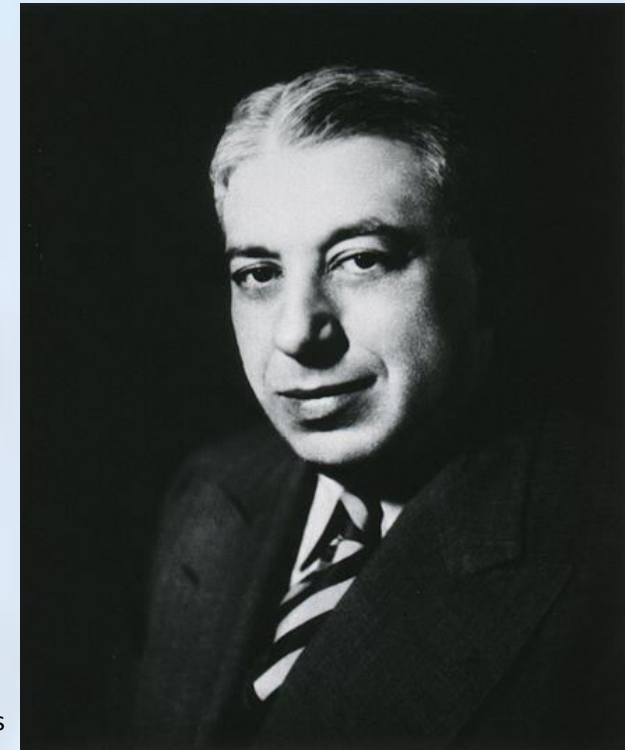
Pioneers in the study of the genetic basis of psychiatric disorders

He developed the use of twin studies in the assessment of the relative roles of heredity and the environment in the pathogenesis of psychiatric disease

In 1944, he described a congenital endocrine condition (hypogonadotropic hypogonadism with anosmia) that has come to be known as Kallmann's syndrome

In 1948, he became one of the founders of the American Society of Human Genetics

He died in New York



ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Διαταραχές του Y και υπογονιμότητα

Μικροελλείψεις στο Yq

Επηρεάζουν περιοχές του AZF

Είναι η πιο συχνή Γενετική αιτία Ολιγο - Αζωοσπερμίας

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

ΔΕΝ σχετίζονται με κρυφορχία

Όχι σε $>5 \times 10^6 / \text{ml}$

AZFa Sertoli cell only

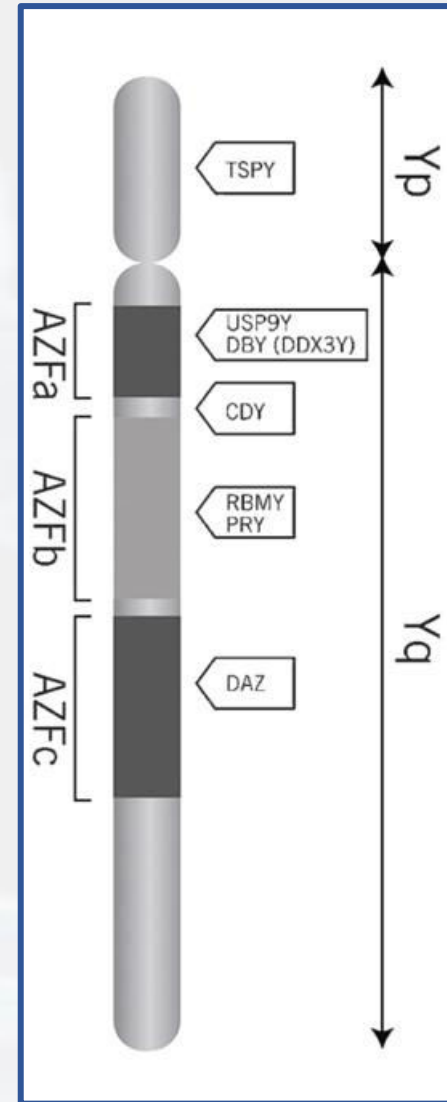
Σπάνιες ~5%

AZFb Σπερματογενετική στάση

AZFc Ολιγοσπερμία ↔ Αζωοσπερμία

Οι πιο συχνές 65-70%

Συχνότητα a+b+c = 25-30%



ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Αυτοσωμικές βλάβες με σοβαρές Φαινοτυπικές ανωμαλίες & Υπογονιμότητα

Σύνδρομο Noonan

Άρρεν Turner

Αυτοσωμικό επικρατές

Διαταραχές Καρδιακής Λειτουργίας

Χαμηλό ύψος

Δυσμορφία προσώπου

Έτερο ή αμφοτερόπλευρη Κρυψορχία ≈77%

Καθυστέρηση ή απουσία ήβης λόγω Ορχικής Ανεπάρκειας

Ολιγο – Αζωοσπερμία

Συνδυασμός Κρυψορχίας και γενετικών ανωμαλιών

Είναι ασθενείς που παρακολουθούνται από μικρή ηλικία
λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση



Jacqueline Anne Noonan October 28, 1928 (age 89)

Pediatric cardiologist best known for the characterization of a genetic disorder called Noonan syndrome

She was also the original describer of hypoplastic left heart syndrome

Children with a rare type of heart defect called pulmonary valve stenosis often had a characteristic physical appearance with short stature, webbed neck, wide-spaced eyes, and low-set ears

The condition was officially named Noonan syndrome in 1971

She was still working at age 85 as of February 2014

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Κυστική Ίνωση

Αυτοσωμικό υπολειπόμενο

Η πιο συχνή γενετική ανωμαλία στους Καυκάσιους

~4% φέρουν μετάλλαξη

Κωδικοποιεί διαμεμβρανικό κανάλι ιόντων

Επηρεάζει το σχηματισμό

Άνω 2/3 επιδιδυμίδα

Σπερματικού πόρου

Σπερματοδόχων κύστεων

Εκσπερματιστικού πόρου

➤ Συγγενής έλλειψη του Σπερματικού πόρου (CBAVD)

Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της CF

➤ Αζωοσπερμία

$V_{\text{σπέρματος}} < 1.5\text{ml}$

$\text{pH} < 7.0$



Αποφρακτική Αζωοσπερμία

➤ ♂ με CBAVD και μετάλλαξη ➡ έλεγχος και της συντρόφου



ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

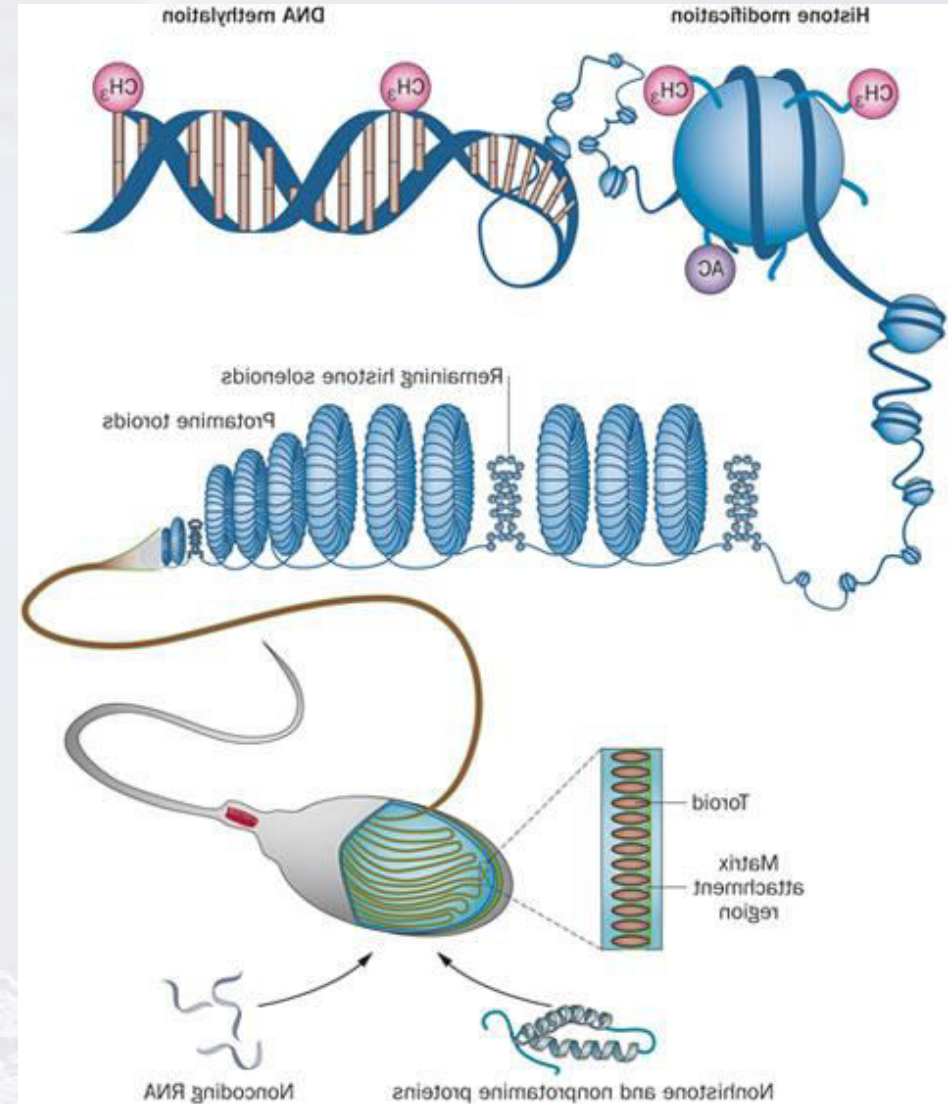
DNA fragmentation

Διαταραχές στην κινητικότητα

Ολιγοσπερμικοί με αυξημένο αριθμό βλαβών

Μειωμένη πιθανότητα φυσικής σύλληψης

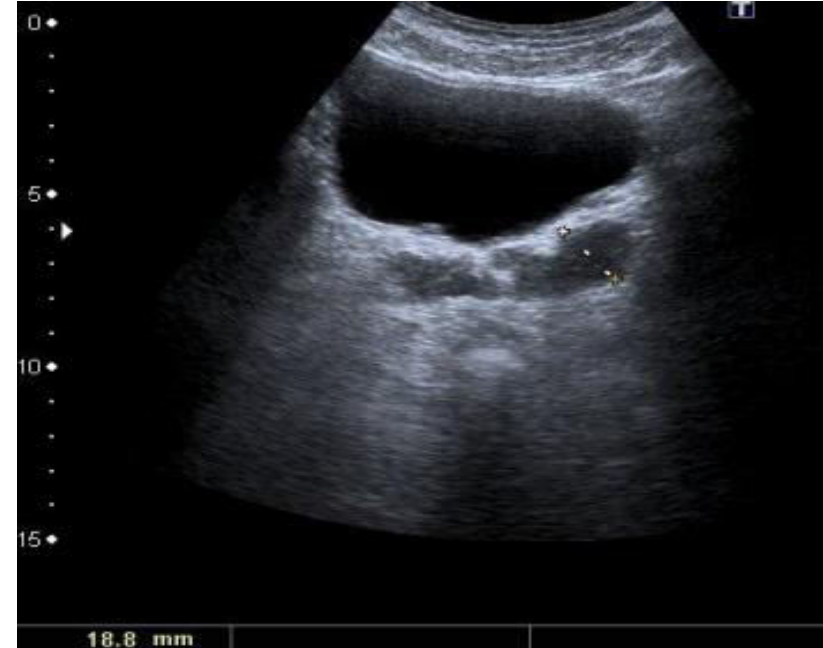
Αυξημένη πιθανότητα αυτόματης αποβολής



ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Γενικά

- 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
- Κλινικά
 - Στο ύψος της επιδιδιμίδας
 - ΔΙΑΤΕΤΑΜΕΝΕΣ σπερματοδόχες κύστεις
 - Συνήθως απουσία σπερματικού πόρου άμφω / έτερο



ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Επιδιδυμίδα

30-67%

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

Απόφραξη Vas Deference

Αίτια απολίνωση

Χ/Ο κισσοκήλη / ΒΒκήλη

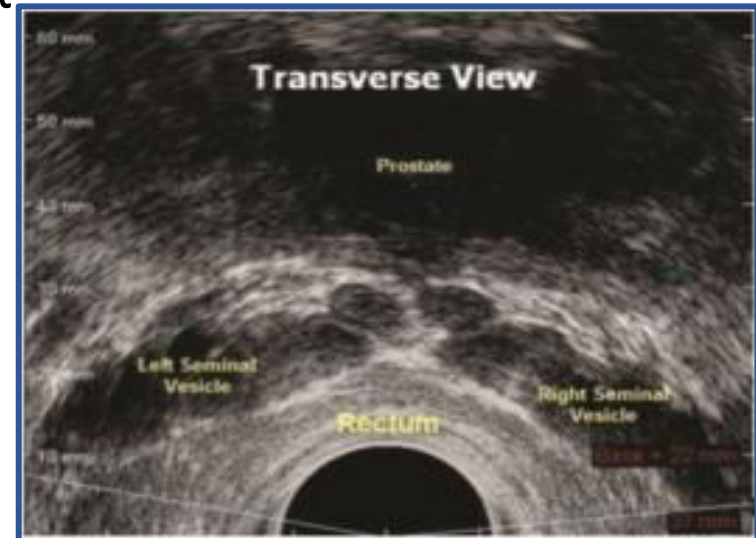
Συγγενής λόγω CF

Σε ετερόπλευρη διαταραχή και νεφρική ανωμαλία

Ενδοορχική απόφραξη 15%

Επίκτητη λόγω Φλεγμονής – Τραύματος

Συγγενής λιγότερο συχνή



ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Απόφραξη εκσπερματιστικών πόρων 1-3%

Αίτια: Μεταφλεγμονώδη (προστατίτιδα - ουρηθρίτιδα)

Κυστικό υπόλειμμα πόρων Müller

Μικρή ποσότητα σπέρματος

Απουσία Φρουκτόζης

pH<7.0

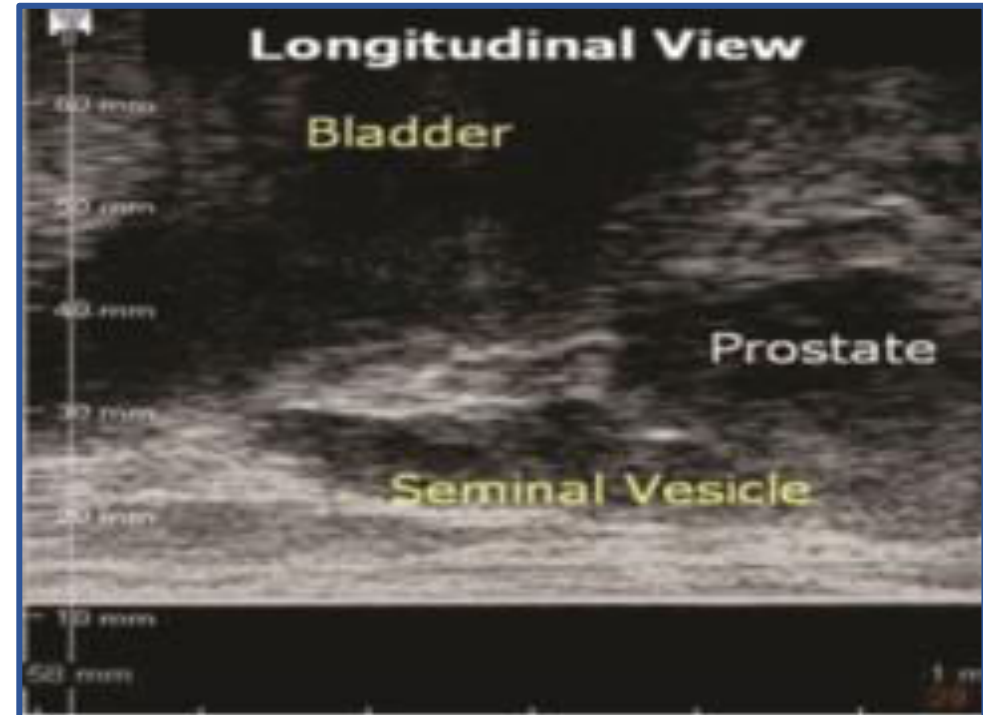
Διάταση σπερματοδόχων κύστεων d>15mm

Κλινική Εικόνα

ΟΑ τουλάχιστον 1 όρχις >15ml

Διόγκωση επιδιδυμίδας

Διόγκωση Vas Deference



ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Γενικά

- 12% των ♂
- 25% όσων με διαταραχή στο σπερμοδιάγραμμα
- Αίτια: Ουσιαστικά Άγνωστα
 - Εκβολή σπερματικής
 - Καρυοθραύστης (Αορτή / Άνω Μεσεντέριος)
 - Βαλβίδες – Επινεφριδιακή φλέβα
 - Βαρύτητα

Κλινική εικόνα

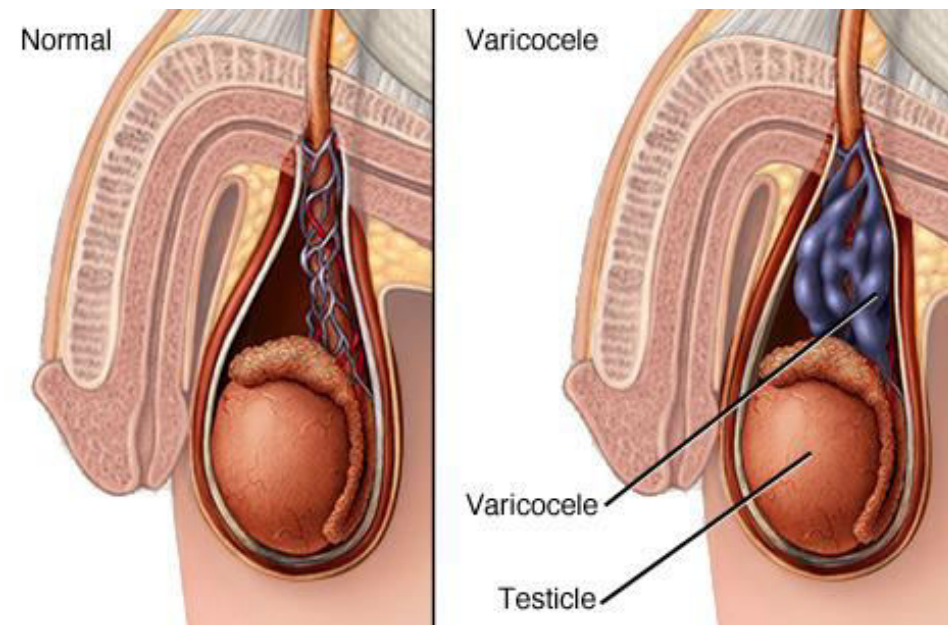
80% Αρ - 5% Δε - 15% Άμφω

Βάρος

Πόνος

Διαταραχή στην ανάπτυξη του όρχεως

Υπογονιμότητα / Υπογοναδισμός



**IMPORTANT
NOTICE**

Η Δε Κιρσοκήλη Απαιτεί διερεύνηση

ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Βαθμοί

Υποκλινική

1^{ου} μη ορατή, ψηλαφητή σε Valsava

2^{ου} μη ορατή, ψηλαφητή σε ηρεμία

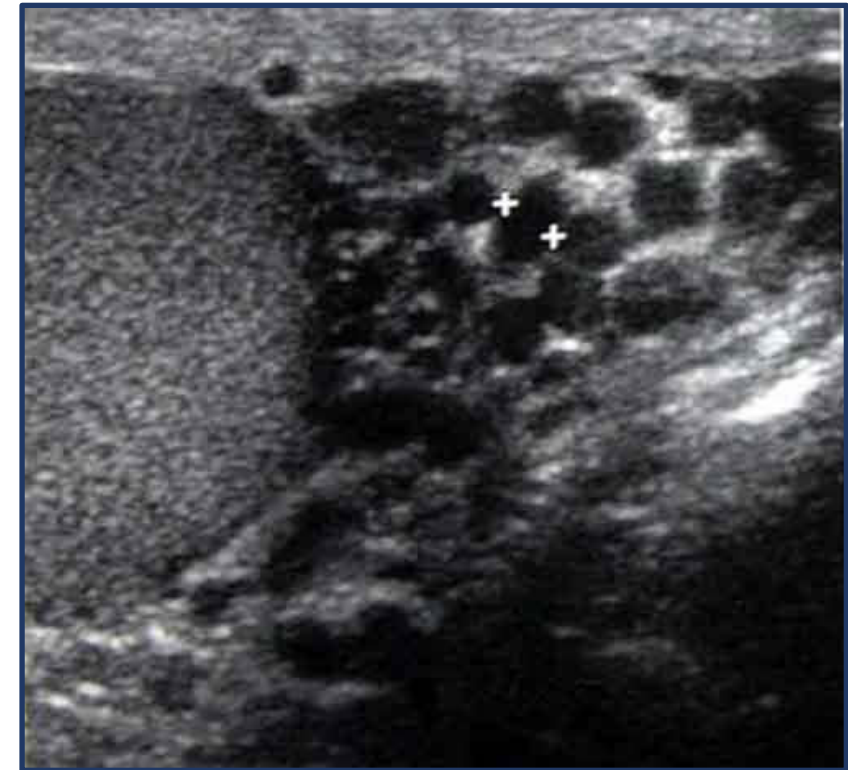
3^{ου} ορατή και ψηλαφητή σε ηρεμία



Διάγνωση

Κλινικά

U/S

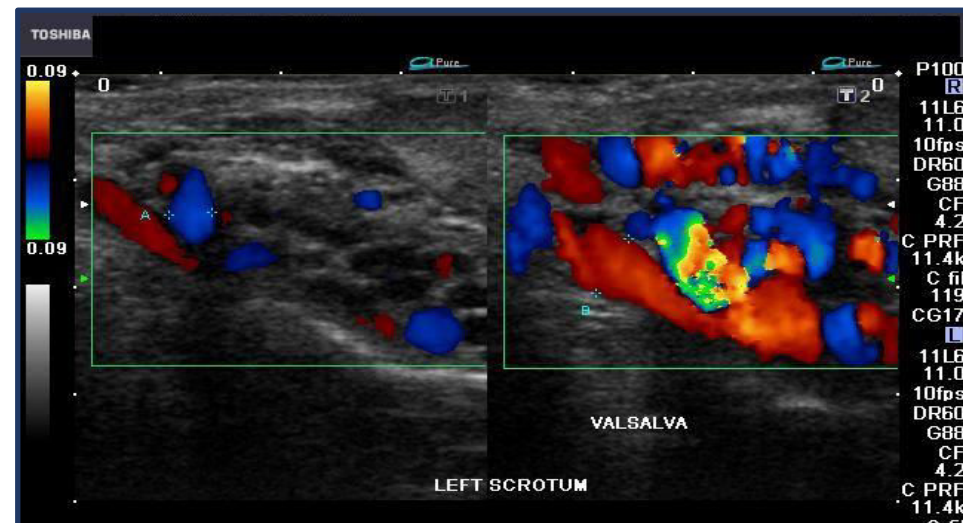


ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Χειρουργική διόρθωση

Όχι σπερμοδιάγραμμα	Όχι γονιμότητα
Όχι σπερμοδιάγραμμα	Ναι γονιμότητα
Ναι σπερμοδιάγραμμα	Όχι γονιμότητα
Ναι σπερμοδιάγραμμα	Ναι γονιμότητα

- Χ/κη διόρθωση αν ΟΧΙ άλλος παράγοντας υπογονιμότητας
- Οι υποκλινικές δεν ωφελούνται από την χ/κη αποκατάσταση



ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

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



ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

1^ο παθής Υπογοναδισμός (Υπεργοναδοτροπικός)

Ορχική ανεπάρκεια - μη απόκριση στις γοναδοτροπίνες

Πολλοί από αυτούς έχουν επηρεασμένη μόνο την αναπαραγωγική λειτουργία

Κίνδυνος για ανεπάρκεια Leydig ➡ αύξηση της LH

Εργαστηριακά: Αυξημένες GnRH / FSH / LH

Μειωμένη Testo πρωινό δείγμα 07:00 – 11:00

Θεραπεία

1. Ορμονική υποκατάσταση
Επιθυμία τεκνοποίησης
Υπογονιμότητα
2. Τα αντιοιστρογόνα και οι αναστολείς της αρωματάσης ίσως βοηθήσουν την αύξηση της FSH / LH
Που συνεπαγωγικά *ίσως* βελτιώσει την σπερματογένεση

**IMPORTANT
NOTICE**

ΟΧΙ Τεστοστερόνη σε υπογονιμότητα λόγω καταστολής της Υπόφυσης

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

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)	

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

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

Θεραπεία

προ ήβης

Αντικατάστασης

2^ο γενή χαρακτηριστικά

Ευγοναδικό state

μετά ήβη

Αντικατάστασης

2^ο γενή χαρακτηριστικά

2 έτη για σπερματογένεση

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ

Table 2: Forms of secondary hypogonadism

Disease	Causes of deficiency
Hyperprolactinemia	Prolactin-secreting pituitary adenomas (prolactinomas) or drug-induced
Isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) (formerly termed idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)	Specific (or unknown) mutations affecting GnRH synthesis or action
Kallmann's syndrome (hypogonadotropic hypogonadism with anosmia, prevalence 1 in 10,000)	GnRH deficiency and anosmia, genetically determined
Secondary GnRH deficiency	Medication, drugs, toxins, systemic diseases
Hypopituitarism	Radiotherapy, trauma, infections, haemochromatosis and vascular insufficiency or congenital
Pituitary adenomas	Hormone-secreting adenomas; hormone-inactive pituitary adenomas; metastases to the pituitary or pituitary stalk
Prader-Willi syndrome (PWS) (formerly Prader-Labhart-Willi syndrome, prevalence 1 in 10,000 individuals)	Congenital disturbance of GnRH secretion
Congenital adrenal hypoplasia with hypogonadotropic hypogonadism (prevalence 1 in 12,500 individuals)	X-chromosomal recessive disease, in the majority of patients caused by mutations in the DAX1 gene
Pasqualini syndrome	Isolated LH deficiency

EAU Guidelines 2017



Για παραγωγή σπερματοζωαρίων **απαιτείται** βHCG + FSH

OXI Testo

ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

Γενικά

Κάθοδος όρχεων: AMH – Testo – INSLP3

Η πιο συχνή συγγενής των γονάδων

Πιο συχνά (Δε)

1% των ♂ έχει κρυψορχία στο 1^ο έτος

30% όσων δεν κατέβηκαν είναι ΜΗ ψηλαφητοί και μέσα στην κοιλιά

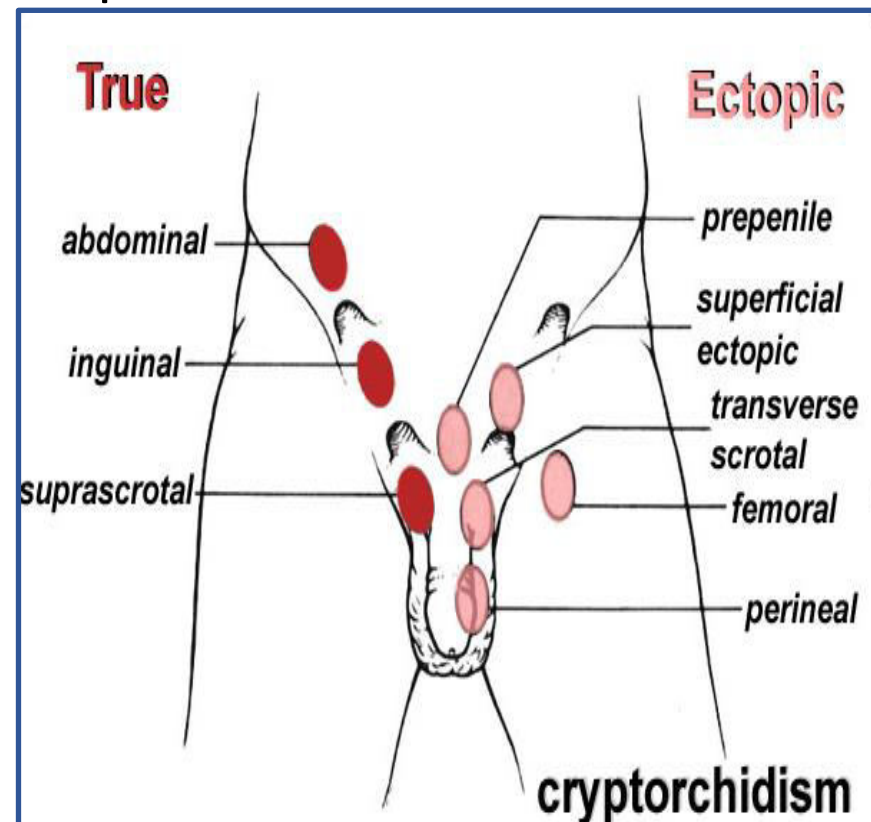
Αίτια

Ίσως στο πλαίσιο του συνδρόμου Δυσγενεσίας

Υπογονιμότητα + υποσπαδίας + Δυσλειτουργία των Leydig

Περιβαλλοντικοί - νωρίς στην εγκυμοσύνη

Γενετικοί



ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

Δυσγενεσία των Βλαστικών Κυττάρων

Μετά το 1^ο έτος εξαρτάται από τη θέση του όρχεως
Μετά το 2^ο έτος τα germ cells μειώνονται

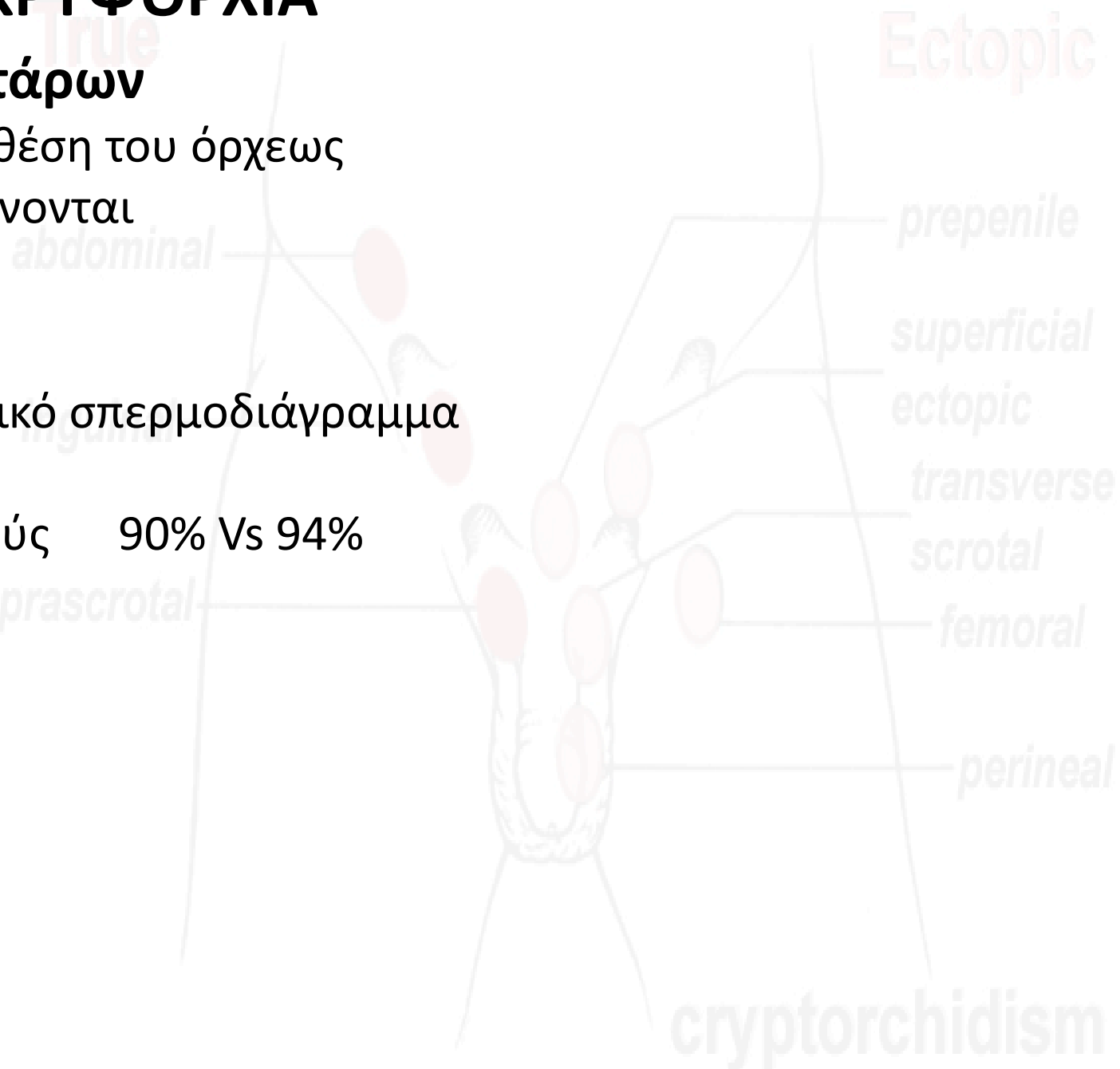
Κλινική σημασία

♂ με ιστορικό κρυφορίας παρ^αλογικό σπερμοδιάγραμμα
Πατρότητα + Κρυφορχία

- 1 Ετερόπλευρη P ≈ φυσιολογικούς 90% Vs 94%
- 2 Άμφω 30% Ολιγοσπερμία
40% Αζωοσπερμία
35-53% Πατρότητα

**IMPORTANT
NOTICE**

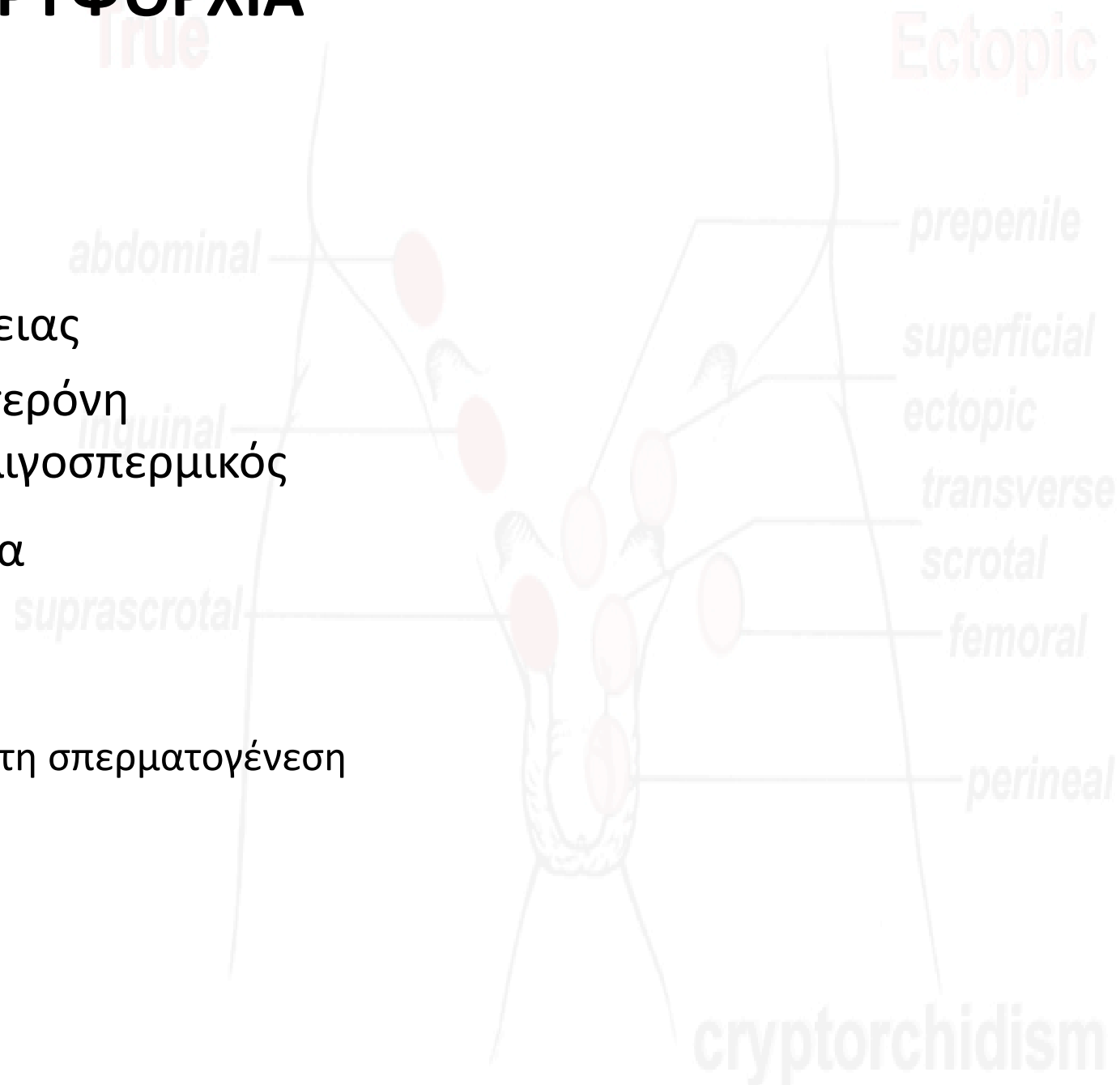
Πιθανότητα Ca



ΚΡΥΨΟΡΧΙΑ

Θεραπεία = Ορχεοπηξία

- ✔️ YES! Σπερματογένεση
- ✔️ YES! Παραγωγή ορμονών
- ✔️ YES! Μείωση του κινδύνου κακοήθειας
- ✔️ YES! Στον ενήλικα **παράγει** Τεστοστερόνη
Αζωοσπερμικός ➡️ Ολιγοσπερμικός
- ❓ OXI βHCG / Ορμονική θεραπεία
- ❓ GnRH για κάθοδο του όρχεως
- ❓ OXI βHCG
ίσως επιβλαβής μελλοντικά στη σπερματογένεση



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ορισμός

WBC $>10^6$ /ml (+) για υπεροξειδάση **Ταυτοποίηση** φλεγμονής
 $>10^3$ ουροπαθογόνα **Βακτηριοσπερμία**

Παρουσία WBC

Φλεγμονή

Μη φλεγμονώδους αιτίας

Προστατίτιδα

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

Ουρηθρίτιδα

Chlamydia + *N.gonorrhoeae*

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Επιδιδυμίτιδα

Sex. Induced <35yo

Non Sex. Induced >35yo

Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση με υπογονιμότητα

**IMPORTANT
NOTICE**

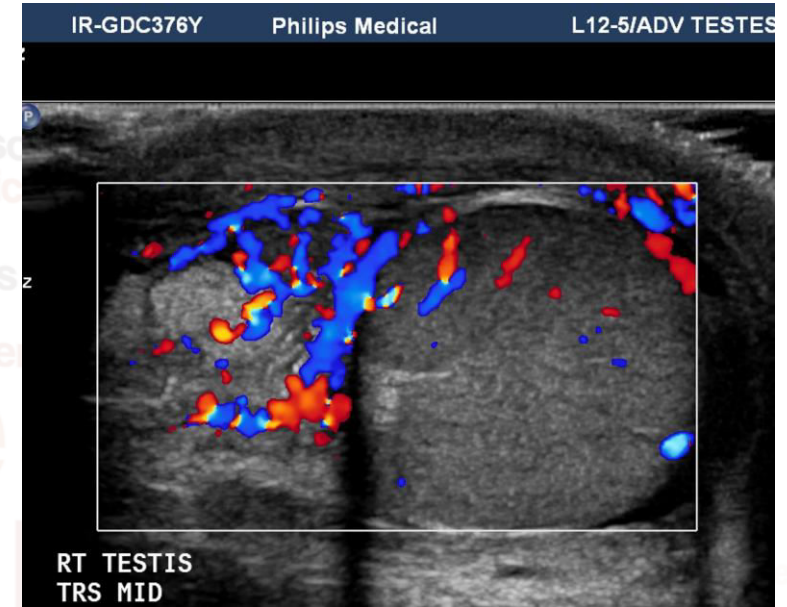
Συνδυασμός Επιδιδυμίτιδας – Ουρηθρίτιδας

Διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα

Φλεγμονή → Ολιγοσπρεμία

IL-6 & IL-8 αυξάνονται στο σπέρμα

Μείωση Φρουκτόζης → Δυσλειτουργία Σπερματοδόχων



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗΣ

Παλλίνδρομη

Μερική ή Πλήρης Παλλινδρόμηση
Οργασμός Φυσιολογικός ή μειωμένος

Αίτια

Νευρογενή
Φαρμακευτικά (α_1 -blockers)
Ουρηθρικά
Ασυνέργεια Κυστικού Αυχένα

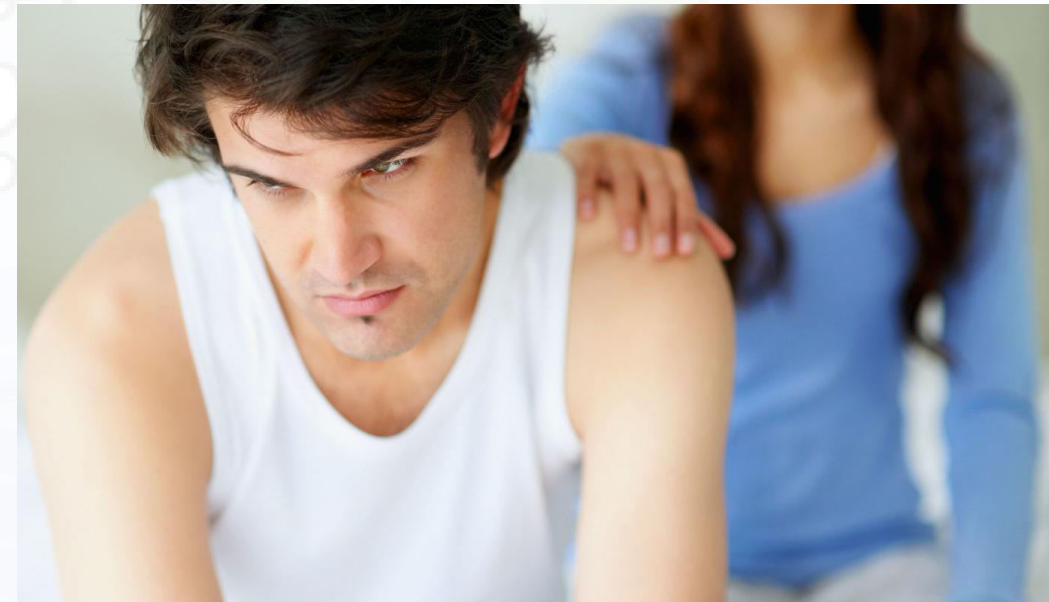
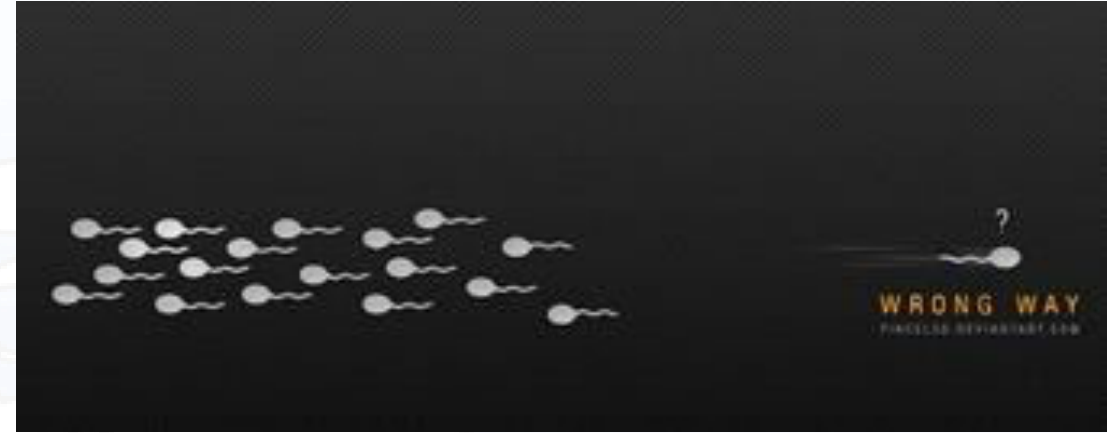
Ασθενής

Μειωμένος Οργασμός – Απουσία Σύσπασης

Πρόωρη

Εκσπερμάτιση ≤ 1 min μετά τη διείσδυση
Ψυχογενής

Εκνευρισμός – Αποφυγή – Εκνευρισμό → +ΣΔ



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗΣ

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

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗΣ

Ιστορικό

Διαβήτης
Τραύμα
Λοίμωξη
Νευροπάθεια
Φάρμακα
Ιστορικό Χ/ου

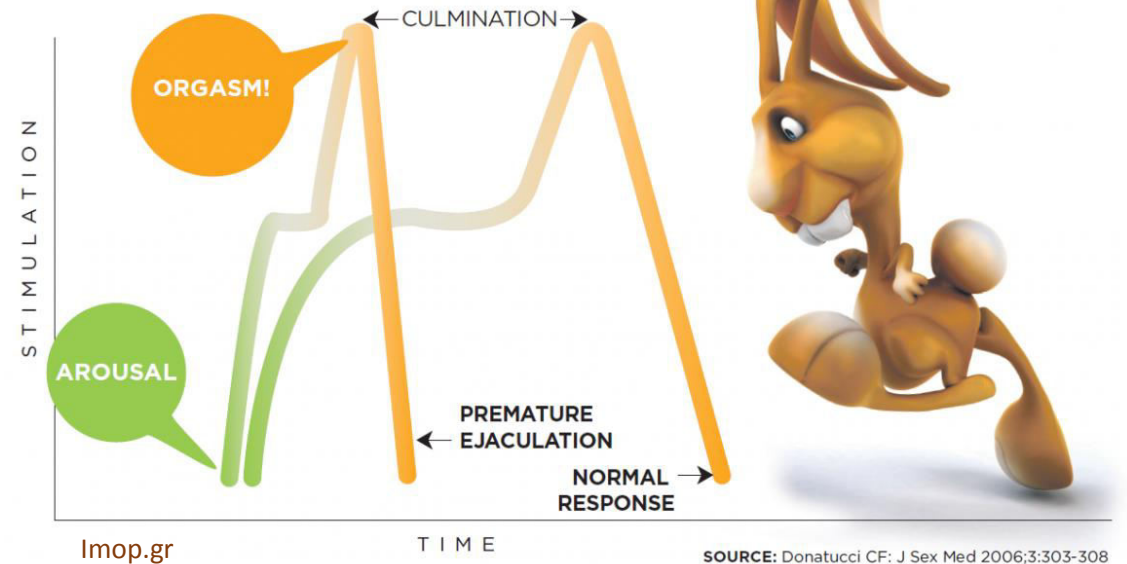
Κλινικά

ΔΕΠ
Νευρολογική Εξέταση (Βολβοσηραγγώδες Αντανακλαστικό)
Stamey-Mears
Ούρα για αναζήτηση Σπερματοζωαρίων

Αντιμετώπιση Υπογονιμότητας

Συνήθως με Συλλογή σπέρματος για γονιμοποίηση
TESE / MESA / PESA
Παλλίνδρομη από ούρα
Αντιμετώπιση Παλλίνδρομης Φαρμακευτικά

WHAT HAPPENS IN PREMATURE EJACULATION?



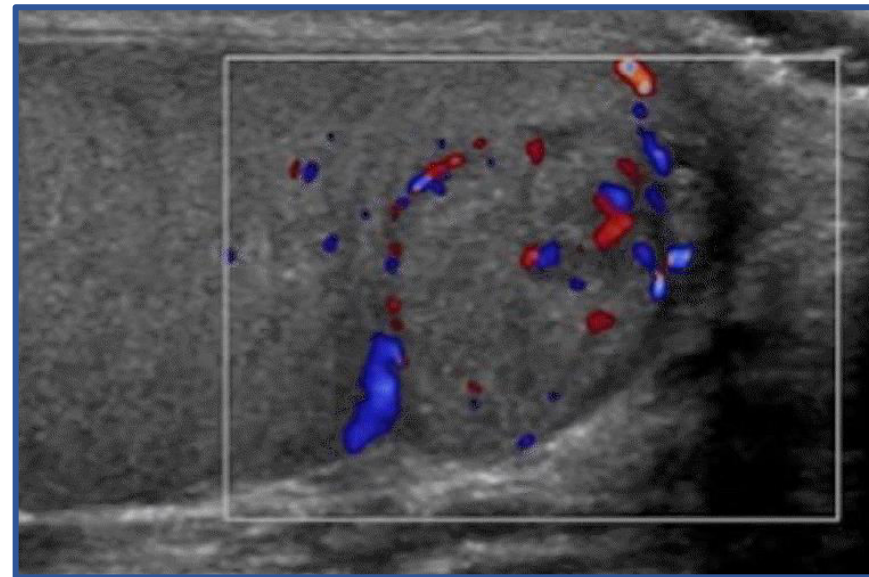
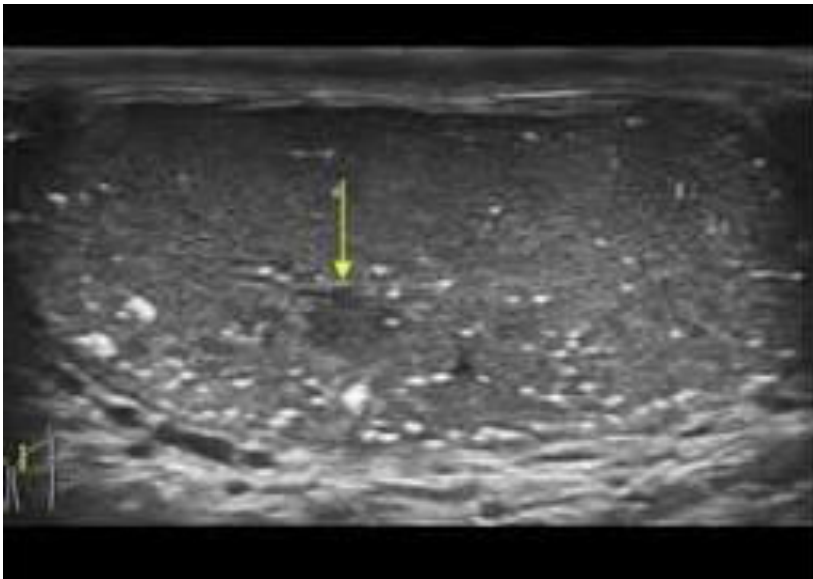
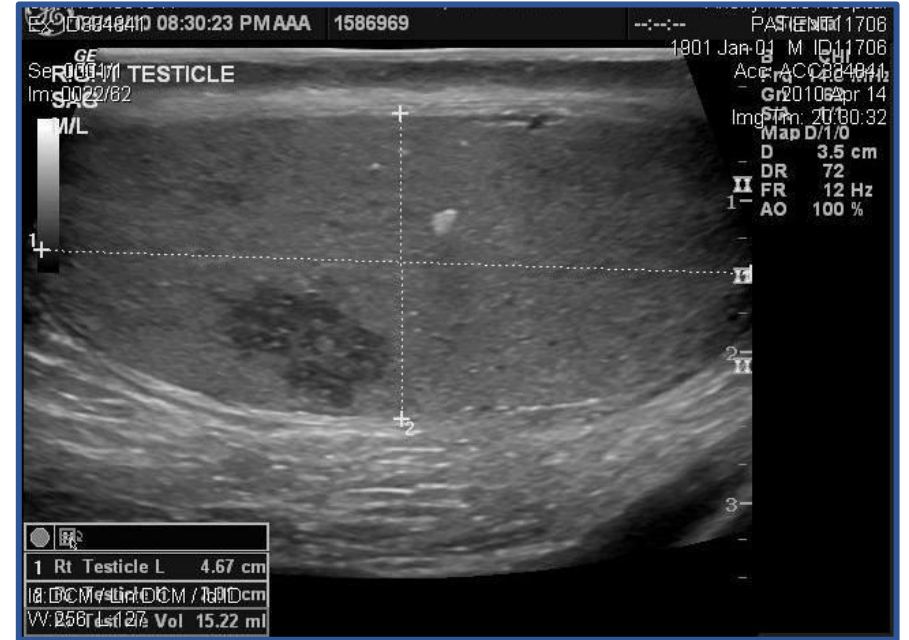
Ca ΟΡΧΕΩΣ

Εμφάνιση

15-40 ετών

Προσοχή

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



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

Μετά Γοναδοτροπίνες σε Υπογοναδοτροπικό

Υπογοναδισμό

Παραπληγικοί

NOA

Προ RT



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ
gorgoulis.gr
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘ. ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΟΡΓΟΥΛΗΣ

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΑΣ

μύθοι και πραγματικότητα

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!