

Dr hab. n. med. Michał Rabijewski, prof. CMKP

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego,

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

## Hormonalna stymulacja spermatogenezy u mężczyzn z zaburzeniami płodności

### Hormonal stimulation of spermatogenesis in men with impaired fertility

<https://doi.org/10.34766/fetr.v3i39.125>

#### Abstrakt:

Wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności przysadki mogą prowadzić do zaburzeń płodności u mężczyzn. Najczęstszą jednostką chorobową jest hipogonadyzm hipogonadotropowy (HH). w postaci wrodzonej HH występują zaburzenia syntezy, uwalniania lub działania gonadoliberyny (GnRH), opóźnienie dojrzewania i bezpłodność, natomiast nabyty HH objawia się najczęściej obniżoną płodnością. u młodych mężczyzn z wrodzonym HH po stymulacji dojrzewania oraz u pacjentów z nabytym HH konieczna jest hormonalna stymulacja spermatogenezy. u mężczyzn z HH oraz zaburzeniami płodności leczenie gonadotropin stymuluje spermatogenezę i umożliwia uzyskanie potomstwa metodami naturalnymi lub z zastosowaniem technik rozrodu wspomaganego, natomiast gonadotropiny nie są zalecane u mężczyzn z idiopatyczną niepłodnością oraz prawidłowymi stężeniami hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH).

**Słowa kluczowe:** niepłodność, hipogonadyzm hipogonadotropowy, spermatogeneza

#### Anstract:

Congenital or acquired disorders of hypophysys may led to impaired fertility in men. The most common is hypogonadotropic hypogonadism (HH). Congenital HH is caused by reduction of synthesis, secretion or action of gonadoliberin GnRH), and is characterized by an absence of puberty and infertility, while acquired HH is associated mainly with impaired fertility. In young men with congenital HH after stimulation of puberty and in patients with acquired HH, hormonal stimulation of spermatogenesis is necessary. In patients with HH and impaired fertility gonadotropin therapy effectively stimulates or improves spermatogenesis, and may help the patient obtain offspring using the natural method or with the use of assisted reproduction techniques, while gonadotropins are not recommended for men with idiopathic infertility and normal luteinizing hormone (LH), and follicle-stimulating hormone (FSH) levels.

**Key words:** infertility, hypogonadotropic hypogonadism, spermatogenesis

### Wprowadzenie

Zaburzenia płodności dotyczą obecnie nawet 15% par i w około 40-50% przypadków są spowodowane czynnikiem męskim (Gnoth, Godehardt, Frank-Herrmann, i in. 2005). Najczęściej rozpoznawana jest pierwotna niedomoga jąder z zaburzoną spermatogenezy (Jungwirth, Giwercman, Tournaye, i in., 2012), jednakże wyniki leczenia farmakologicznego zaburzeń płodności u mężczyzn są niezadowolające a pacjenci z hipogonadyzmem

hipogonadotropowym (*hypogonadotropic hypogonadism* - HH) są jedyną grupą chorych, u których stymulacja spermatogenezy istotnie zwiększa wskaźniki płodności.

Spermatogeneza w nabłonku plemnikotwórczym pozostaje pod kontrolą osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej (*hypothalamo-pituitary-gonadal axis* - HPG). Gonadoliberyna (GnRH) produkowana w podwzgórzcu pulsacyjnie pobudza gonadotropiny przedniego płata przysadki, gdzie pod jej wpływem uwalniane są hormony gonadotropowe: hormon luteinizujący (LH) oraz hormon folikulotropowy (FSH). Odpowiadają one za dojrzewanie i czynność jąder. Do osiągnięcia prawidłowej spermatogenezy konieczne są obie gonadotropiny - LH pobudza syntezę testosteronu przez komórki Leydiga, natomiast FSH wpływa na komórki Sertolego i aktywuje dojrzewanie plemników (Weinbauer, Luetjens, Simoni, i in., 2010).

Mężczyźni z chorobami układu podwzgórzowo-przysadkowego mają obecnie duże szanse na uzyskanie potomstwa metodami naturalnymi lub technikami rozrodu wspomaganego po zastosowaniu hormonalnej stymulacji spermatogenezy.

### **1. Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy**

Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy (*congenital hypogonadotropic hypogonadism* - CHH) ma podłoże genetyczne i objawia się częściowym lub całkowitym brakiem dojrzewania płciowego w związku z upośledzeniem sekrecji gonadotropin wtórnym do braku lub zaburzonego działania GnRH. CHH klasycznie dzielimy na 2 typy: zespół Kallmanna z towarzyszącą anosmią lub upośledzeniem węchu (50-60% przypadków) oraz innymi wadami genetycznymi (zaburzenia budowy czaszki i zębów, hyperteloryzm, clinodactylia, syndactylia, jednostronna agenezję nerki i inne rzadkie wady) oraz tzw. non-Kallmann syndrom (40-50% pacjentów z CHH, bez zaburzeń węchu i wad genetycznych). W zespole Kallmanna hiposmia/anosmia wynika z hipoplazji/aplazji opuszek węchowych, a hipogonadyzm jest wynikiem braku GnRH spowodowanego defektem migracji neuronów GnRH do podwzgórzca (tamże). CHH ma podłoże genetyczne a jego częstość CHH wynosi 1/4000 do 1/10 000 mężczyzn (Seminara, Hayes, Crowley, 1998).

### **2. Nabyty oraz czynnościowy hipogonadyzm hipogonadotropowy**

Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy (*acquired hypogonadotropic hypogonadism* - AHH) może być wynikiem chorób albo zaburzeń funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego i często współwystępuje niedoczynność innych osi hormonalnych. Do przyczyn należą: sarkoidoza, limfocytowe zapalenie przysadki, histiocytoza, niedoczynność tarczycy, hemochromatoza i gruczolaki przysadki. Nabyty w wieku dorosłym izolowany

HH (*adult-onset isolated HH*) może być wynikiem stosowanych leków, chorób układowych lub hiperprolaktynemii (Silveira, MacColl, Bouloux, 2002).

Czynnościowy HH (*functional HH - FHH*) może występować u chorych narażonych na przewlekły stres, nadmierny wysiłek fizyczny, restrykcyjną dietę oraz u osób otyłych oraz stosujących doping farmakologiczny i obserwujemy u nich zahamowanie sekrecji GnRH (Corona, Rastrelli, Reisman, i in., 2018).

U pacjentów z AHH i FHH występują zaburzenia spermatogenezy oraz hipogonadyzm, ale podstawą leczenia jest usunięcie przyczyny zaburzeń sekrecji GnRH, a leczenie hormonalne jest stosowane rzadko i nie jest postępowaniem przyczynowym.

### 3. Diagnostyka hipogonadyzmu hipogonadotropowego

CHH należy podejrzewać u chłopców z brakiem, opóźnionym lub niepełnym dojrzewaniem i należy go różnicować z konstytucjonalnym opóźnieniem dojrzewania i wzrastania (*constitutional delay of growth and puberty - CDGP*) (Varimo T, Miettinen, Käänsköski, i in., 2017). Natomiast u mężczyzn w wieku dojrzałym HH należy podejrzewać u pacjentów z niedoborem testosteronu i/lub niepłodnością (Silveira, MacColl, Bouloux, 2002).

W wywiadach należy zwrócić uwagę na wnetrostwo, zaburzenia łaknienia, choroby przewlekłe prowadzące do utraty masy ciała, chemioterapie lub radioterapię, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie i z urazy jąder. Należy także zwrócić uwagę na zaburzenia współistniejące z CHH, jak: anosmia lub upośledzenie węchu, zaburzenia wzroku, agenezje nerek oraz zaburzenia rozwoju zębów i palców. Należy uwzględnić aktywność fizyczną oraz stosowane leki i używki (opioidy, steroidy androgenowo-anaboliczne) (Young, 2012).

Badanie przedmiotowe musi uwzględniać ocenę węchu (olfaktometria), stopień dojrzałości płciowej według Tannera oraz USG jąder. w niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie rezonansu magnetycznego przysadki, gdy podejrzewamy nabyty HH w przebiegu gruczolaków podwzgórza, oraz szypuły i przysadki. u pacjentów z opóźnionym dojrzewaniem należy ocenić wiek kostny (Ferreira, Silveira, Latronico, 2013).

Ocena hormonalna u chorych z HH skupia się na badaniach stężeń LH, FSH i testosteronu a niekiedy także ACTH, TSH, fT4, prolaktyny, kortyzolu, hormonu wzrostu i IGF-1. Diagnostyka różnicowa HH i CDGP wymaga wykonania testów stymulacyjnych (Binder, Schweizer, Blumenstock, 2015; Harrington, Palmert, 2012). Wskazana jest ocena spermogramu, zwłaszcza u pacjentów z nabytym HH i chcących posiadać dzieci. Nie ma konieczności oceny nasienia u chłopców z CHH i opóźnionym dojrzewaniem do czasu uzyskania dojrzałości płciowej w wyniku stymulacji hormonalnej. Wskazane jest również poradnictwo genetyczne. (Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al., 2015).

#### 4. Indukcja dojrzewania u chorych z CHH

U chłopców z CHH, zanim zaczniemy stymulować spermatogenezę należy zainicjować dojrzewanie i osiągnąć prawidłową wirylizację. Jeżeli pacjent prezentuje objawy opóźnionego dojrzewania w wieku 14 lat (przeddojrzewanowe stężenia LH, FSH i testosteronu, wielkość jąder <4 ml), niezwłocznie po postawieniu rozpoznania CHH należy rozpocząć leczenie testosteronem, zwykle w postaci estrów domięśniowych (Palmert, Dunkel, 2012). Dawkę dobieramy na podstawie doświadczeń ośrodka prowadzącego leczenie i rzadko rozpoczynamy leczenie u chłopców <14 roku życia. Zwykle zaczynamy od podawania estrów testosteronu (enantan) w dawkach 50 mg co 28 dni i stopniowo zwiększamy dawkę do pełnej dawki (100-200 mg/2 tygodnie) w okresie 18-24 miesięcy. Osiągnięcie pełnej androgenizacji wymaga nawet 3 lata i zależy od wieku w którym rozpoczęto terapię. Takie postępowanie umożliwi osiągnięcie estymowanego wzrostu docelowego i dojrzałości płciowej (Boehm, Bouloux, Dattani, 2015).

Jeżeli leczenie CHH rozpoczynamy późno (po 16 roku życia) i pacjent prezentuje objawy opóźnionego dojrzewania, stosujemy wyższe dawki testosteronu (100-200 mg enantanu testosteronu co 14-28 dni). Leczenie testosteronem nie powoduje dojrzewania jąder a jeżeli w jego trakcie obserwuje się powiększanie ich objętości to świadczy to o odwracalnym CHH (10-20%) i wymaga ponownej oceny osi HPG po odstawieniu testosteronu (Raivio, Falardeau, Dwyer, i in., 2007). Stymulacja dojrzewania testosteronem u pacjentów z CHH nie zamyka drogi do skutecznej stymulacji spermatogenezy.

#### 5. Sposoby hormonalnej stymulacji spermatogenezy u chorych z HH

##### *Leczenie GnRH*

Leczenie GnRH jest skuteczne u pacjentów z podwzgórzową przyczyną HH pod warunkiem zachowania czynności hormonalnej przysadki oraz braku mutacji genu kodującego receptor dla GnRH w przysadce (Dwyer, Hayes, Plummer, i in., 2010). GnRH jest podawane pulsacyjnie za pomocą pompy infuzyjnej i skutecznie stymuluje syntezę LH i FSH przez przysadkę. Stosowanie GnRH jest drogie i zarezerwowane dla niewielkiej grupy chorych. Bolusy z GnRH podaje się podskórnie co 120 minut w początkowej dawce 4 µg/bolus i dawka jest zwiększana o 2 µg co 4 tygodnie do osiągnięcia stężenia testosteronu w zakresie 12-24 nmol/l. Prawidłowe stężenia testosteronu uzyskuje się po 3 do 12 miesiącach leczenia w zależności od dojrzałości jąder. Dawka niezbędna do indukcji spermatogenezy wynosi od 4 do 20 µg GnRH/bolus (25-600 ng/kg GnRH/bolus). Aby uzyskać zadowalającą spermatogenezę potrzeba od 1 do 3 lat leczenia a okres ten jest dłuższy u chorych z komponentą pierwotnego hipogonadyzmu (np. po przebytych wnetrostwie).

*Leczenie gonadotropinami LH/FSH*

U chorych z podwzgórzową lub przysadkową przyczyną HH skuteczne jest stymulowanie dojrzewania, syntezy testosteronu oraz spermatogenezy za pomocą gonadotropin LH i FSH. Stosuje się gonadotropinę kosmówkową hCG, która działa jak LH i skutecznie pobudza komórki Leydiga do syntezy testosteronu. Hormon folikulotropowy – FSH jest niezbędny do zainicjowania spermatogenezy w okresie dojrzewania oraz w wieku późniejszym do podtrzymywania spermatogenezy (Holdcraft, Braun, 2004) i stosowany jest w formie gonadotropiny menopauzalnej – hMG.

Leczenie gonadotropinami rozpoczyna się od podawania hCG podskórnie lub domięśniowo przez 3-6 miesięcy celem stymulacji syntezy testosteronu niezbędnego w dalszych etapach spermatogenezy (Rohayem, Nieschlag, 2017). u niektórych pacjentów z częściowo zachowaną produkcją gonadotropin stosowanie hCG w monoterapii może zainicjować spermatogenezę (Weinbauer GF i in., 2010). Jeżeli po zastosowaniu hCG nadal obserwujemy azoospermie, konieczne jest dołączenie do leczenia hMG (Rohayem, Nieschlag, 2017).

U młodych chłopców przed osiągnięciem docelowego wzrostu i wiekiem kostnym <16 lat należy stosować małe dawki hCG celem powolnego, stopniowego wzrostu stężenia testosteronu do wartości niskich i średnich charakterystycznych dla zdrowych, młodych mężczyzn. Zbyt wysokie stężenia testosteronu powodują przedwczesne zarastanie przynasad kości długich i nieosiągnięcie wzrostu docelowego. w czasie leczenia może pojawić się przejściowa ginekomastia i trądzik, podobnie jak u zdrowych chłopców w okresie dojrzewania. Czas niezbędny do uzyskania prawidłowej wielkości jąder i aktywacji spermatogenezy wynosi około 2-3 lata. Ponad 70% mężczyzn osiągnie prawidłową wielkość jąder i u ponad 90% pacjentów w nasieniu pojawią się plemniki (Boehm i in., 2015; Ferreira i in., 2013; Rohayem i in., 2017; Young, 2012).

U chłopców z brakiem/opóźnionym dojrzewaniem i późnym rozpoznaniem HH w młodości oraz u tych, którzy wcześniej byli leczeni testosteronem, zwykle obserwujemy już wzrost docelowy i u tych dorosłych mężczyzn stosujemy wyższe dawki hCG i szybciej je zwiększamy, ponieważ nie zahamujemy już procesu wzrastania. Natomiast u tych chorych sukces terapii w postaci uzyskania spermatogenezy występuje rzadziej (65-90%) (Boehm i in., 2015; Ferreira i in., 2013).

U większości pacjentów leczonych hCG bądź hCG/hMG udaje się uzyskać plemniki w ejakulacie (Liu, Baker, Jayadev, i in. 2009; Warne, Decosterd, Okada, i in. 2009). Na sukces stymulacji spermatogenezy wpływają liczne czynniki, jak przebyte wnetrostwo, które zmniejsza szansę stymulacji i wymaga dłuższego leczenia oraz objętość jąder. Przeprowadzona w 2014 roku metaanaliza badań u pacjentów z CHH wykazała, że w trakcie leczenia hCG/hMG średnia koncentracja plemników wynosiła 5,9 mln/ml (4,7 – 7,1 mln/ml) (Rohayem i in., 2017).

## 6. Schemat postępowania u pacjentów z CHH w wieku przeddojrzewaniowym

Powyżej opisano stymulację dojrzewania u pacjentów z CHH z zastosowaniem testosteronu. Możemy także rozpoczynać leczenie od stymulacji gonadotropinami. Po stwierdzeniu przedpokwitaniowych stężeń testosteronu (0,1 ng/ml), braku cech dojrzewania i objętości jąder <4 ml, rozpoczynamy leczenie od dawki 2x250-500 IU hCG/tydzień podskórnie oraz zwiększamy dawkę o 250-500 IU co 6 miesięcy do maksymalnej dawki 3x2500 IU hCG/tydzień. Celem leczenia jest osiągnięcie „dojrzewaniowych” stężeń testosteronu ( $\geq 1,5$  ng/ml, tj. 5,2 nmol/l) po około 6 miesiącach leczenia oraz stężeń  $\geq 3,5$  ng/ml ( $\geq 12$  nmol/l) po 12 miesiącach leczenia. Po osiągnięciu stężenia testosteronu  $\geq 1,5$  ng/ml dołączamy hMG w dawce 3x75-150 IU/tydzień (Boehm i in., 2015; Rohayem i in., 2017; Young, 2012). Taki schemat jest możliwy do stosowania u pacjentów rokujących długie leczenie hCG/hMG, co jest trudne ze względów finansowych. Jeżeli jest to niemożliwe, stosujemy go po osiągnięciu pełnej androgenizacji testosteronem z perspektywą bankowania nasienia do czasu wykorzystania w technikach rozrodu wspomaganego.

U pacjentów z częściową/prawidłową androgenizacją oraz przeddojrzewaniowym HH stymulację spermatogenezy rozpoczynamy od pełnej dawki hCG – 2x1500 IU hCG/tydzień. Monoterapia hCG może być skuteczna u chorych z objętością jąder >4 ml. Dawkę należy zredukować w przypadku pojawienia się poliglobulii, ginekomastii lub trądzika. Jeżeli po 6-9 miesiącach leczenia stężenie testosteronu będzie nadal <12 nmol/l, należy zwiększyć dawkę hCG o 500-1000 IU na iniekcję do maksymalnej dawki 3x2500 IU/tydzień. Po 3-6 miesiącach stosowania hCG dołączamy hMG w dawce 3x75-150 IU/tydzień (Rohayem i in., 2017; Young, 2012).

## 7. Schemat postępowania u pacjentów z HH w wieku podojrzewaniowym

U pacjentów z AHH, wielkość jąder jest najczęściej prawidłowa, ale jeśli niedobór gonadotropin był długotrwały, można spodziewać się zmniejszenia objętości jąder i zahamowania spermatogenezy. Ze względu na wysokie koszty leczenia gonadotropinami podejmuje się je, gdy celem jest ojcostwo, w innych przypadkach stosujemy leczenie zastępcze testosteronem. Jeżeli stymulację spermatogenezy prowadzi się u pacjenta w wcześniejszym prawidłowym rozwoju jąder lub objętością >4ml, odpowiedź komórek Leydiga (wzrost stężenia testosteronu do wartości prawidłowych) obserwuje się po 1-3 miesiącach terapii hCG. w wielu przypadkach takie leczenie wystarczy do stymulacji spermatogenezy. Jednak długotrwałe stosowanie hCG w monoterapii powoduje zahamowanie rezydualnego wydzielania FSH, dlatego dołączenie hMG jest często konieczne. Obecność plemniów w nasieniu stwierdza się zwykle po 3-9 miesiącach terapii

hCG/hMG. Po osiągnięciu zadowalającej spermatogenezy można kontynuować leczenie samym hCG przez wiele miesięcy u chorych z zachowanym rezydualnym wydzielaniem gonadotropin.

Pełna, początkowa dawka hCG wynosi 2x1500 IU/tydzień i należy ją zmniejszyć w przypadkach policytemii, ginekomastii lub trądzika. Jeżeli stężenia testosteronu pozostają poniżej normy (< 12 nmol/l) po 3-6 miesiącach leczenia należy zwiększać dawkę o 500-1000 IU na iniekcję co 3-6 miesięcy do maksymalnej dawki 3x2500 IU/tydzień. U chorych z utrzymującą się azoospermią po 6 miesiącach stosowania hCG, należy dołączyć hMG w maksymalnej dawce 3x150 IU/tydzień (Boehm i in., 2015; Rohayem i in., 2017).

### 8. Monitorowanie i skuteczność leczenia

Ocena stężeń LH, FSH, testosteronu oraz objętości jąder powinna być wykonywana co 3-6 miesięcy w czasie stymulacji gonadotropinami. Do osiągnięcia wieku kostnego 16 lat (lub wzrostu docelowego) należy go oceniać raz do roku. Szczególnie ważne jest kontrolowanie stężeń LH, ponieważ jeżeli w czasie stosowania hCG/hMG wzrośnie >1 U/l może to oznaczać, że obserwujemy rzadki przypadek odwracalnego HH lub z błędną diagnozą HH, a pacjent cierpi na CDGP i kontynuacja terapii hCG/hMG nie jest konieczna. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej należy wykonywać spermogram co 3 miesiące leczenia do osiągnięcia plateau w 2 kolejnych badaniach lub uzyskania ciąży.

Stymulacja spermatogenezy za pomocą hCG zajmuje zwykle 4-6 miesięcy a hMG jest dodawane zwykle, gdy koncentracja plemników nadal utrzymuje się <10 mln/ml i jest zwiększana do dawki maksymalnej (150 IU sc 3/tyd.), jeżeli nie doszło do zapłodnienia lub koncentracja plemników pozostaje <20 mln/ml po 6 miesiącach terapii skojarzonej hCG/hMG. Zwykle do zapłodnienia dochodzi po 2-3 latach leczenia gonadotropinami przy koncentracji plemników między 5 a 20 mln/ml, ale może ono wystąpić przy koncentracji <5 mln/ml (Liu i in., 2009).

Prawidłową wielkość jąder, pełną spermatogenezę oraz docelowe stężenia testosteronu osiąga się później i trudniej u pacjentów z zespołem Kallmanna i w przypadkach braku cech dojrzewania w porównaniu z pacjentami z niepełnym dojrzewaniem oraz z HH nabytym po okresie dojrzewania. Stężenie inhibiny B - markera czynności komórek Sertolego oraz wyjściowa objętość jąder, odzwierciedlają czynność i dojrzałość nabłonka plemnikotwórczego. Wyższe wartości obu parametrów wskazują na większy potencjał uzyskania spermatogenezy. u pacjentów z HH oraz przebyłym wnetrostwem obserwuje się uszkodzenie komórek germinalnych i gorsze rokowanie. Wnetrostwo często obserwujemy u chorych z zespołem Kallmanna, ale jego obecność, szczególnie jednostronnego, nie wyklucza skutecznej stymulacji spermatogenezy.

Ciąże uzyskuje się u 40-55% partnerek mężczyzn z HH poddanych stymulacji hormonalnej, także w przypadkach obniżonej liczby plemników, jeżeli inne parametry nasienia są prawidłowe. Jednak u 12,5% do 20% pacjentów wymaga technik rozrodu wspomaganego. Techniki ART (assisted reproductive technology) są skuteczniejsze u mężczyzn, u których osiągnięto maksymalne wymiary jąder. Zapłodnienie jest osiągnięte w 50-60% procedur ICSI, a ciąży w około 1/3 cykli (Resorlu, Abdulmajed, Kara, i in., 2009).

### **9. Zahamowanie osi HPG i HH spowodowany lekami**

Długotrwałe stosowanie steroidów androgenowo-anabolicznych (SAA), a także naturalnego testosteronu prowadzi do zahamowania osi HPG. Po odstawieniu preparatów hormonalnych dochodzi do przywrócenia funkcji generatora pulsów GnRH po 3 do 24 miesięcy. w praktyce klinicznej opisano wiele metod hormonalnej pobudzenia osi HPG po zahamowaniu SAA z użyciem hCG lub antyestrogenów. Często stosowane antyestrogeny (inhibitory aromatazy, selektywne modulatory receptorów estrogenowych - SERM) mogą powodować ginekomastię lub są hepatotoksyczne, poza tym nie są zarejestrowane w Polsce do stosowania u mężczyzn. Dlatego najlepszym rozwiązaniem jest oczekiwanie na samoistne odblokowanie osi HPG. Zahamowanie wydzielania GnRH powodują także morfina, heroina oraz metadon a także stosowanie agonistów GnRH, mających zastosowanie w leczeniu przedwczesnego dojrzewania oraz raka gruczołu krokowego.

### **10. Gonadotropiny w leczeniu niepłodności idiopatycznej**

Pacjenci z podwyższonymi stężeniami gonadotropin lub izolowanym wzrostem stężenia FSH nie odniosą korzyści z leczenia gonadotropinami. Nie należy również stosować gonadotropin u pacjentów z idiopatycznymi zaburzeniami spermatogenezy i prawidłowymi stężeniami LH, FSH i testosteronu. Nie ma obecnie dowodów, że u tych chorych stosowanie gonadotropin jest skuteczne. Gonadotropiny mogą być skuteczne u pacjentów z niedoborem gonadotropin na tle patologii przysadki (gruczolaki przysadki lub szypuły), jednak istotny klinicznie niedobór gonadotropin występuje tylko u chorych z niskimi stężeniami testosteronu (zwykle <1 ng/ml). w praktyce nie należy stosować leczenia gonadotropinami u pacjentów ze stężeniem FSH > 8 IU/l.

Z drugiej strony istnieją badania wskazujące na skuteczność terapii gonadotropinami u mężczyzn z idiopatycznymi zaburzeniami spermatogenezy i prawidłowymi stężeniami FSH i testosteronu (Grigorova, Punab, Zilaitiene, i in., 2011). Związane jest to z istnieniem polimorfizmu genu promotora FSH lub receptora dla FSH, co może się wiązać z obniżonym działaniem FSH oraz zaburzeniami spermatogenezy (Ferlin, Vinanzi, Selice, i in., 2011).



Przeprowadzona w 2007 roku analiza systematyczna Cochrane wykazała, że mimo iż opisano tylko 4 badania kliniczne przeprowadzone u 278 pacjentów i wyniki mogą nie być miarodajne to wykazano, że stosowanie FSH u chorych z idiopatyczną niepłodnością wiązało się ze wzrostem wskaźnika ciąży – 13,4% w grupie leczonej FSH w porównaniu do 4,4% w grupie stosującej placebo (Attia, Al-Inany, Farquhar, i in., 2007).

**Bibliografia:**

- Attia, A.M., Al-Inany, H.G., Farquhar, C., et al. (2007). Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005071.
- Binder, G., Schweizer, R., Blumenstock, G., et al. (2015). Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clinical Endocrinology*, 82 (1), 100-105.
- Boehm, U., Bouloux, P.M., Dattani, M.T., et al. (2015). Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 11 (9), 547-564.
- Corona, G., Rastrelli, G., Reisman, Y., et al. (2018). The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and functional hypogonadism. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17 (3), 277-292.
- Dwyer, A.A., Hayes, F.J., Plummer, L., et al. (2010). The long-term clinical follow-up and natural history of men with adultonset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95 (9), 4235-4243.
- Ferlin, A., Vinanzi, C., Selice, R., et al. (2011). Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone-subunit promoter. *Fertility and Sterility*, 96 (6), 1344-1349.
- Ferreira, L., Silveira, G., Latronico, AC. (2013). Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (5), 1781-1788.
- Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., et al. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*, 2005; 20 (5), 1144-1147.
- Grigorova, M., Punab, M., Zilaitiene, B., et al. (2011). Genetically determined dosage of follicle-stimulating hormone (FSH) affects male reproductive parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (9), E1534-E1541.
- Harrington, J., Palmert, M.R. (2012). Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (9), 3056-3067.
- Holdcraft, R.W., Braun, R.E. (2004). Hormonal regulation of spermatogenesis. *International Journal of Andrology*, 2004; 27 (6), 335-342.

- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., et al. (2012). 2012 European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European Urology*, 62 (2), 324–332.
- Krabchi, K., Berthaut, I., Chantot-Bastaraud, S., et al. (2011). Quality assessment of induced spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadic men treated with gonadotrophins. *Reproductive BioMedicine Online*, 22 (3), 277–283.
- Liu, P.Y., Baker, H.W., Jayadev, V., et al. (2009). Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (3), 801–808.
- Palmert, M.R., Dunkel, L. (2012). Clinical practice. Delayed puberty. *The New England Journal of Medicine*, 366 (5), 443–453.
- Raivio, T., Falardeau, J., Dwyer, A., et al. (2007). Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *The New England Journal of Medicine*, 357 (9), 863–873.
- Resorlu, B., Abdulmajed, M.I., Kara, C., et al. (2009). Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotrophic hypogonadism? a comparison between idiopathic and secondary hypogonadotrophic hypogonadism. *Human Fertility*, 12, 204–208.
- Rohayem, J., Nieschlag, E. (2017). Stimulation of spermatogenesis in hypogonadal men – in – Winters IJ, Huhtaniemi IT (ed.); *Male hypogonadism*. 1st ed. Springer, Berlin, 423–436
- Seminara, S.B., Hayes, F.J., Crowley, W.F. Jr. (1998). Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome), pathophysiological and genetic considerations. *Endocrine Reviews*, 19 (5), 521–539.
- Silveira, L.F., MacColl, G.S., Bouloux, P.M. (2002). Hypogonadotropic hypogonadism. *Seminars in Reproductive Medicine*, 20 (4), 327–338.
- Warne, D.W., Decosterd, G., Okada, H., et al. (2009). a combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertility and Sterility*, 92 (2), 594–604.
- Weinbauer, G.F., Luetjens, C.M., Simoni M., et al. (2010). Physiology of testicular function. – in – Nieschlag E, Behre HM. Nieschlag S (ed.), *Andrology: male reproductive health and dysfunctions*. 3rd ed. Springer, Berlin, 11–59.
- Varimo, T., Miettinen, P.J., Käänsköski, J., et al. (2017). Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Human Reproduction*, 32 (1), 147–153.
- Young, J. (2012). Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97 (3), 707–718.