

Hypogonadismus mužů – příčiny, diagnostika, léčba

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc., MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Milan Halenka, Ph.D.

III. interní klinika FN a LF UP, Olomouc

Následující řádky by měly čtenáře uvést do problematiky a oživit natolik jeho povědomí týkající se mužského hypogonadismu, aby byl schopen ve svých diagnostických rozvahách na tento problém nejen pomyslet, ale svou domněnku běžně dostupnými laboratorními metodami potvrdit. Na bedrech ostatních odborníků, jichž se problematika dotýká (endokrinolog, urolog, sexuolog, genetik), pak zůstane patřičně hluboká analýza problematiky nemocného spolu s návrhem léčebného postupu, včetně případného praktického uskutečnění.

Klíčová slova: hypogonadismus mužů, hypogonadotropní, hypergonadotropní.

Male hypogonadism – causes, diagnosis, treatment

The following lines should give the reader into the problems and so revive the awareness with regard to male hypogonadism, to be able in their balance sheets to this diagnostic problem not only to think about, but also give assumption confirmed by commonly available laboratory methods. On the shoulders of other experts, whom the challenge concern (urologist, sexologist, endocrinologist, and geneticist) appropriately deep analysis of the patient troubles with the proposed treatment process including the possible practical implementation, should remain.

Key words: male hypogonadism, hypogonadotropic, hypergonadotropic.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(2): 75–77

Definice

Hypogonadismus se u mužů manifestuje poruchou funkce pohlavních žláz, varlat, vedoucí k nedostatečné tvorbě pohlavních hormonů a k neplodnosti. Důsledky tohoto procesu se projevují v produkci testosteronu a (nebo) spermatu. Z praktického hlediska je významné rozdělení na primární hypogonadismus, kdy jsou chorobným procesem postižena varlata, a na sekundární, druhotný hypogonadismus, jehož příčina tkví v poruše funkce na úrovni hypotalamu nebo hypofýzy.

Klinické vyšetření

Pediatr usuzuje na správný sexuální vývoj dítěte tehdy, nenajde-li známky hypospadie či epispadie a jsou-li obě varlata sestouplá ve skrotu. Nález mikropenisu při narození svědčí pro nedostatečnou androgenní stimulaci během nitroděložního vývoje mužského plodu v posledním trimestru těhotenství. Je-li zevní genitál nesporně mužský a testes přítomna ve skrotu, pak stačí chlapcův vývoj průběžně sledovat. Pro zhodnocení odpovídajícího stupně sexuálního vývoje dospívajících je optimální užití skóre dle Tannera. Již na úrovni standardního klinického vyšetření lze učinit předběžné závěry, které umožní obrátit diagnostickou rozvahu patřičným směrem. Můžeme vyslovit podezření na Kallmanův syndrom, pro nějž je typická současná anosmie. Pokud chybějí palpačně

prokazatelné testes ve své typické podobě a máme doklad o hypogonadismu s vysokými hladinami FSH a LH (hypergonadotropní hypogonadismus), je třeba pátrat po kryptorchizmu či bilaterální agenezi varlat. Jako další v pořadí by mělo být vyšetření karyogramu a pátrání po Klinefelterově syndromu a jeho variantách. Nabízí se diagnóza genetických defektů (syndrom Noonanové, mutace enzymů, Steinertova choroba). V pediatrii se endokrinolog setkává s poruchou působení androgenů, jakými jsou syndrom testikulární feminizace a úplná či partiální necitlivost na androgeny. Nás bude zajímat problematika dospělého věku. Tam budeme pátrat po operacích, úrazech, orchitidě v minulosti, získané anorchii či změnách vázaných na stárnutí.

Za standardních okolností jsou horní a dolní poloviny těla stejně dlouhé. Rovněž rozpětí paží je přibližně totožné s výškou nemocného. Nedostatek testosteronu poznamená vývoj mladistvého eunuchoidními rysy, při nichž je dolní segment těla (měřeno od stydké kosti k podlaže) typicky delší o více než 5 cm a rozpětí paží po připočtení 5 cm přesahuje výšku pacienta.

V dospělosti se vyšetřující zaměřuje na posuzování několika podstatných znaků. Délka testes se má pohybovat v rozmezí 4–7 cm, jejich objem by měl dosáhnout 20–25 ml. Součástí hodnocení je nález optimálního pubického ochlupení. Evropská populace má charakteristický

vous, ochlupení hrudníku a ostatních částí těla a konečně typické rozložení kůže, které musí odpovídat věku muže a rodinným dispozicím. U nemocných s hypogonadismem bývá přítomna gynekomastie, označující přítomnost tkáně prsní žlázy u muže. Je častější u primární varianty hypogonadismu. V těch případech, kdy se hypogonadismus začal rozvíjet v pozdějších obdobích dospělého věku pacienta, se při vyšetření nemusejí nacházet až tak jednoznačné a zřetelné klinické projevy.

Kongenitální podobu sekundárního hypogonadismu by neměl pediatr přehlédnout. Zde může mít podobu izolovaného hypogonadismu (mutace beta-LH či FSH, již zmíněný Kallmanův syndrom s anosmií nebo bez něj), případně může provázet jinou endokrinní chorobu, například mutaci PROP-1 (hypofyzární nedostatečnost), DAX-1 (hypoplazie nadledvin). Vyčet by nebyl úplný, kdybychom nezmínili hypogonadismus spojený s dalšími syndromy, jako jsou Prader-Willi, mutace connexinu 26, Gordonův-Holmesův, Laurence-Moonův a Bardetův-Biedlův syndrom. Sekundární hypogonadismus provází v získané podobě nádory hypotalamo-hypofyzární oblasti, může být součástí různých stavů, kam patří nejen porucha příjmu potravy, leč i přetěžování vrcholových sportovců, aplikace kortikoidů, anabolik, o kontaktu s estrogény nemluvě.

Samozřejmě, že existuje řada jiných příčin, které se ve svém důsledku projevují druhotným

hypogonadizmem. Součástí celkového vyšetření nemocného by mělo být rovněž stanovení hladiny prolaktinu a ferritinu. V některých případech se neobejdeme bez provedení magnetické rezonance hypotalamo-hypofyzární oblasti. Vyšetření musí spolehlivě vyloučit strukturální změny, především nádorové či zánětlivé. Počítačová tomografie není v tomto případě adekvátní náhradou.

Samostatnou kapitolu tvoří nemocní, u nichž se rozvinul druhotný hypogonadizmus jako důsledek operačního výkonu (aktinoterapie) v hypotalamohypofyzární oblasti či jako průvodní jev kraniotraumatu. Další příčinou mohou být těžká celková onemocnění (chronická renální nedostatečnost, cystická fibróza nebo infekce HIV).

Pečlivé klinické vyšetření odborníkem pro odpovídající věkovou kategorii pacienta by mělo zaručit, že například Klinefelterův syndrom (vlastní pozorování) nebude diagnostikován až v dospělosti (31 let) u pacienta, vysokoškolsky vzdělaného státního zaměstnance, který z titulu povolání prošel všemi stupni vstupních i výstupních lékařských prohlídek civilních i odpovídajících oborových komisí, přičemž v jeho zdravotní dokumentaci bylo všechno dokumentováno klasifikací „A“, tedy odkazem „schopen bez vady“. Konečný verdikt byl vysloven až na základě endokrinologického vyšetření vyžádaného z důvodů závažné poruchy potence vedoucí v krátké době k rozpadu pacientova druhého partnerského vztahu.

Laboratorní diagnostika

Předpokladem správné funkce níže uvedené kaskády je mužský karyotyp s optimální genetickou výbavou (46XY). Pak může hypotalamický gonadoliberin, gonadotropiny uvolňující hormon (GnRH), za fyziologických poměrů odpovědný za řízení sekrece dvou hypofyzárních gonadotropinů, stimulovat hypofyzární sekreci folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Posledně jmenovaný (LH) působí na Leydigovy buňky varlat a vyvolává tvorbu testosteronu. FSH zase navozuje tvorbu spermií v tomto orgánu. Testosteron zpětnou vazbou tlumí sekreci jak FSH, tak LH. Inhibin produkovaný Sertoliho buňkami naopak zpětnovazebně tlumí vylučování výhradně FSH. Narušení optimálních poměrů na kterémkoliv stupni této kaskády je provázáno změnami v androgenních funkcích. V typických případech se tyto změny manifestují evidentními klinickými známkami hypogonadizmu. Rozhodující je samozřejmě i věk, ve kterém k těmto chorobným změnám dochází.

Znalost hladin LH a FSH je významný diagnostický krok umožňující stanovit, na které úrovni došlo k narušení hormonální kaskády na ose hypotalamus–hypofýza–testes. Jejich vysoké hladiny svědčí pro příčinu poruchy na úrovni testes, definují tak primární hypogonadizmus. Nález nízkých hladin FSH, resp. LH nedovoluje odlišit sekundární (hypofyzární) od terciálního (hypotalamického) hypogonadizmu. Někteří nemocní s primárním hypogonadizmem mohou mít vysoké hladiny FSH, ale hladina jejich testosteronu a LH zůstává kupodivu normální. Tento obraz bývá typický pro nefunkční seminiferní tubuly varlat (oligospermie), přičemž sekrece testosteronu Leydigovými buňkami je neporušena.

Ke standardním vyšetřením ve většině biochemických laboratoří patří stanovení hladiny celkového testosteronu. Musíme mu dávat přednost před určením hladin volného testosteronu (FT), jehož měření je nutno provádět metodou ekvilibrační dialýzy (nebo určením biodisponibilního testosteronu), stanoveními prováděnými jen několika specializovanými laboratořemi. Naopak, z hodnot testosteronu, sex hormon binding globulinu (SHBG) a hladin albuminu lze vypočítat FT a tento parametr je klinicky použitelný. Výpočetní formule je dostupná na <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. Kromě jiných stavů ovlivňuje hladinu testosteronu stárnutí mužů a obezita. Testosteron bývá nejvyšší kolem 8,00 hod. ranní. Ani jednorázový nález hladiny testosteronu při dolní hranici normy nemusí znamenat hypogonadizmus. Zvláště pak, když klinické vyšetření tuto diagnózu nepodporuje. Doporučuje se opakovat měření 1–2x, přičemž nežádka bývá výsledek stanovení rozdílný oproti první hodnotě a diagnózu hypogonadizmu lze vyloučit. Závažná obezita s BMI přes 40 může působit hypogonadizmus ovlivňováním hypotalamu a navíc vede k poklesu vazebné kapacity SHBG. Tato změna je, s úpravou hmotnosti, reverzibilní. Hladina testosteronu (celkového, volného i biodisponibilního) se významně mění rovněž s věkem. K fyziologickému poklesu dochází zhruba od 35. roku věku. Osmdesátníkům FT činí většinou polovinu až třetinu hodnot dvacetiletého pacienta. Přitom hodnoty celkového testosteronu se snižují pomaleji. Pokud je pokles u stárnoucího muže výrazný (testosteron pod 3,8 nmol/l resp. 1,09 ng/ml), klesá libido, intelektuální schopnosti, zmenšuje se svalová hmota i růst ochlupení včetně vousů, stoupá množství viscerálního tuku a opačně se chová kostní denzita, muž naplňuje základní kritéria příznaků androgenního deficitu stárnoucího

muže, označovaného jako PADAM. Ač na první pohled bezproblémová rozvaha skrývá úskalí. Je nutno brát v úvahu léky, které mohou ovlivnit libido indukci hyperprolaktinémie (antagonisté H_2 -receptorů, opiáty, blokátory dopaminergních receptorů), případně působící jinými mechanismy (alkohol, betablokátory, antidepresiva, spironolakton). I z těchto důvodů je výhodné využít dotazníky odhalující klinické příznaky androgenního deficitu stárnoucího muže.

Spermioqram je vyšetřován v rámci hodnocení fertility pacienta. V ejakulátu zdravého muže bývá 20 milionů spermií/ml, celkem kolem 40 milionů. Polovina z nich je pohyblivá a stejné množství má normální morfologii. Spermioqram se obvykle provádí dvakrát. Teprve průkazu čtyř abnormálních spermioqramů vyhodnocených v průběhu několika měsíců lze přisuzovat klinický význam. Primární či sekundární hypogonadizmy jsou provázeny významným poklesem spermií v ejakulátu (pod 5 milionů).

Biopsie testis obvykle nepřinese novou informaci. Výjimkou je situace, kdy jsou normální hladiny testosteronu, FSH i LH a ve spermioqramu chybí spermie. Normální histologický obraz svědčí pro obstrukci vývodních spermatických cest, naopak abnormálně změněné seminiferní tubuly jsou součástí obrazu primárního hypogonadizmu.

Jen na okraj zmiňuji dynamické testy ověřující funkci jednotlivých etází hormonální kaskády. Za jejich provádění a interpretaci odpovídá endokrinolog a hodnocení vyžaduje nespornou erudici. GnRH test se stanovením LH prověří funkčnost osy hypotalamus–hypofýza–Leydigovy buňky varlat. HCG test umožní posoudit funkční rezervu Leydigových buněk (vzestup hladiny testosteronu) před zahájením puberty. Patologický nález v hladinách FSH, LH i testosteronu musí být doplněn vyšetřením ostatních hypofyzárních funkcí.

Terapie

Nežli budeme zvažovat léčebnou strategii, musíme mít zcela jednoznačně potvrzenou diagnózu. Androgeny nikdy nebudeme léčit nemocné s anamnézou karcinomu prostaty případně prsu. Riziko spojené s takovou terapií je natolik velké, že za naprostý standard před započetím léčby mužskými hormony je nutno považovat vyšetření prostaty pohmatem i ultrazvukem (rektální sondou) a stanovení specifického prostatického antigenu, případně jeho volné frakce (PSA, PSA-free). Prepubertální terapie androgeny urychlí a předčasně ukončí růst uzávěrem růstových zón a bez ohledu na věk přináší

navíc riziko hepatotoxicity, hyperkalcémie, polyglobulie, gynekomastie, akné a retence tekutin. Velké dávky mohou navodit priapismus. Je třeba pamatovat na to, že androgeny a jejich metabolity jsou příčinou pozitivní antidopinové kontroly, jsou schopny změnit nastavení antikoagulační léčby, ovlivnit kompenzaci diabetu (zvýšením citlivosti k inzulinu a perorálním antidiabetikům) a je nutno počítat i s možnými dopady na psychiku pacienta. Průběžně je nutno při léčbě kontrolovat stav prsních žláz, vývoj hladiny testosteronu, transaminázy AST a ALT, AF, GMT a vývoj lipidogramu. Zůstává v platnosti obecné pravidlo, že pro léčbu stavů spojených s hypergonadotropním hypogonadizmem a tudíž s nedostatečnou funkcí varlat manifestující se postpubertálně, jsou indikovány androgeny. Prepubertální podávání androgenů by za pečlivých klinických kontrol nemělo být delší než 3 měsíce. Odpověď na androgenní léčbu u částečné androgenní necitlivosti lze zhodnotit podle pohybu hladiny SHBG. U jedinců rezistentních na androgeny nemá podávání testosteronu opodstatnění. Indikačních kritérií pro podávání androgenů stárnoucím mužům (PADAM) jsme se dotkli v klinické části.

Léků s androgenními účinky, derivátů testosteronu, je dostupná celá řada. Nejčastěji jsou používány v podobě perorální (testosteron undekanoát, mesterolone) nebo injekční, intramuskulární (nejčastěji jako depotní směsi testosteron propionátu, fenypropionátu, izokaproátu a dekanoátu nebo jako testosteron izobutyrylát). Existují též formy bukalní – u nás neregistrované, transdermální nebo subkutánní depotní preparáty umožňující obnovu androgenu s 3–6měsíčním intervalem. Většinou vítězí ekonomické hledisko upřednostňující intramuskulární nebo perorální aplikační formu.

Podávané androgeny nezmění velikost hypofyzických varlat a ani nepovedou k navození spermatogeneze. Posledně jmenované cíle naplní pouze indukční léčba gonadotropiny. Smyslem terapie hypogonadotropního hypogonadizmu vzniklého před pubertou je nastartování rozvoje mužských pohlavních znaků včetně citění, růstu svalové a kostní hmoty. Vedlejším, nikoli nepodstatným cílem je vliv léčby na mentalitu, kostní hmotu a lipidogram. S nástupem sexuální maturity je třeba indukční terapii ukončit. Od indukční léčby gonadotropiny započaté v adolescentním věku v důsledku podávání gonadotropinů se očekává navození (obnova) spermatogeneze. Kontraindikací indukční léčby jsou všechny stavy jmenované v souvislosti s léčbou androgeny. Navíc je nutno nezačínat s indukcí u sterility způsobené mechanickou překážkou ve spermatických cestách, tam, kde je současně přítomna primární nedostatečnost funkce varlat a za situací, kdy je ve hře patologický proces hypotalamo-hypofyzární oblasti. Před zahájením terapie je nezbytné diagnostikovat a korigovat všechny současně se vyskytující poruchy ostatních žláz s vnitřní sekrecí. Ke stimulaci produkce testosteronu u úvodu je k dispozici choriový gonadotropin (hCG) (v dávkách 1 500–2 000 IU), po dosažení přiměřené hodnoty testosteronu se přidávají hormonální působky, jejichž základem je α -či β -folitropin a nebo menotropin. Všechny tyto preparáty se aplikují parenterálně. Menotropin a hCG a podávají nitrosvalově, ostatní gonadotropiny podkožně. Aplikace exogenního testosteronu nemá z pochopitelných důvodů v indukční léčbě místo.

Literatura

1. Bassas AL. Exploration of testicular function Endocrinol Nutr. 2009; 56: 18–31. Review.

2. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, Navarro A, Valenzuela K, Vallejo S. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? Maturitas. 2009; 63: 365–368.
3. Foresta C, Selice R, Ferlin A, Garolla A. Recombinant FSH in the treatment of oligozoospermia. Expert Opin Biol Ther. 2009; 9: 659–666. Review.
4. Lytras A, Tolis G. Reproductive disturbances in multiple neuroendocrine tumor syndromes. Endocr Relat Cancer. 2009; 16: 1125–1138. [PubMed – in process].
5. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin signaling in the brain. Endocr Rev. 2009; 30: 713–743. Review.
6. Porst H, Vardi Y, Akkus E, Melman A, Park NC, Seftel AD, TeLoken C, Wyllie M. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010; 7: 414–444. PMID: 20092447 [PubMed – in process].
7. Poršová, Dutuit I. Mužský hypogonadismus. Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz. Praha: MAXDORF, 2005: 183 s.
8. Rabijewski M, Zgliczyński W. Pathogenesis, evaluation and treatment of hypogonadism in men Endokrynol Pol. 2009; 60: 222–233. Review.
9. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. J Urol. 2009; 182: 1108–1113.
10. Stárka S, Zamrazil V, et al. Praha: Základy klinické endokrinologie. Praha: MAXDORF, 2005: 378 s.
11. Theodoraki A, Bouloux PM. Testosterone therapy in men. Menopause Int. 2009; 15: 87–92. Review.
12. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. FEBS J. 2009; 276: 5755–5767. Review.
13. Vokurka, M, Hugo J, et al. Velký lékařský slovník. Praha: Maxdorf, 2004: 966 s.
14. Zhuravlev VN, Frank MA, Gomzhin AI. Sexual functions of men with obstructive sleep apnoea syndrome and hypogonadism may improve upon testosterone administration: a pilot study. Andrologia. 2009; 41: 193–195.

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

frysakz@fnol.cz

