

Hipogonadyzm hipogonadotropowy u mężczyzn

Prof. dr hab. n. med. Piotr Jędrzejczak

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WPROWADZENIE

Kluczowe znaczenie dla rozwoju płciowego oraz zapewnienia funkcji rozrodczych u osobników płci męskiej ma prawidłowe działanie osi podwzgórze-przysadka-jądra. Początkowe ogniwo tego układu zapewnia sekrecja gonadoliberyny (GnRH) z neuronów podwzgórza, zlokalizowanych w polu przedwzrokowym [1]. Warunkiem niezbędnym do zajścia tego procesu jest niezaburzona migracja w okresie płodowym tych komórek z opuszki węchowej do podwzgórza, gdzie można je wykryć już w 9. tygodniu życia płodowego [1]. Gonadoliberyna jest uwalniana w sposób pulsacyjny do przysadkowego krążenia wrotnego, poprzez które łączy się z receptorami komórek przedniego płata przysadki odpowiedzialnymi za wydzielanie gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) [2]. Gonadotropiny są glikoproteinami składającymi się z dwóch łańcuchów: alfa i beta. LH i FSH mają wspólny łańcuch alfa, natomiast różnią się składem łańcucha beta, który odpowiada za wiązanie z odpowiednimi receptorami w komórkach docelowych. W zależności od częstotliwości pulsów gonadoliberyny dochodzi do uwalniania gonadotropin: niska pulsacja sprzyja uwalnianiu do krwiobiegu FSH, a większa – LH [3]. Hormon luteinizujący poprzez związanie z receptorami komórek Leydiga w jądrze powoduje wydzielanie przez nie testosteronu niezbędnego do zapoczątkowania pokwitania u chłopców oraz rozwoju drugorzędowych cech płciowych. Testosteron jest ponadto konieczny dla utrzymania ważnych funkcji życiowych u mężczyzny. Od jego prawidłowego stężenia zależą m.in.: popęd płciowy, rozwój masy mięśniowej, dystrybucja tkanki tłuszczowej, mineralizacja kości, tworzenie krwinek czerwonych czy zapewnienie prawidłowej erekcji i libido. Wysokie stężenie testosteronu w surowicy krwi na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje wydzielanie LH z przysadki. Komórki Sertolego posiadają receptory zarówno dla FSH,

jak i testosteronu. Przyjmuje się, że synergistyczne właściwości obu tych hormonów są niezbędne dla zapoczątkowania i utrzymania spermatogenezy, przy czym androgenne działanie na komórki Sertolego jest wywierane przez testosteron bądź jego metabolit – dihydrotestosteron [4]. FSH łączy się ze swoistymi receptorami komórek Sertolego, przyczyniając się do produkcji inhibiny B, która jest markerem aktywności tych komórek. Inhibina B na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego reguluje przysadkową sekrecję FSH. Androgeny (testosteron i dihydrotestosteron) oraz estradiol (powstały w wyniku aromatyzacji testosteronu) wywierają negatywny wpływ na sekrecję gonadoliberyny. Silnym stymulatorem wydzielania GnRH jest neuropeptyd kisspeptyna [5]. Ponadto noradrenalina i leptyny mają wpływ pobudzający, a prolaktyna, dopamina i serotonina – hamujący na sekrecję GnRH [6]. Pozostałe czynniki wydzielane przez jądra, mające ważny wpływ na funkcje reprodukcyjne, to: hormon antymüllerowski (AMH), aktywiny czy insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (INSL3) [1].

Hipogonadyzm to zmniejszenie lub brak aktywności gonad i wynikający z tego niedobór hormonów płciowych oraz zaburzenie funkcji rozrodczych. Hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy) polega na zaburzeniu funkcji jąder przy zachowanej stymulacji gonadotropowej. Stężenie w surowicy krwi gonadotropin jest wysokie, a testosteronu bardzo niskie lub nieoznaczalne. W hipogonadyzmie wtórnym (centralnym, hipogonadotropowym), będącym tematem niniejszego opracowania, zaburzona jest stymulacja gonadotropowa, co pociąga za sobą nieprawidłową funkcję gonad. Stężenie gonadotropin jest zazwyczaj obniżone, a testosteronu bardzo niskie. Dochodzi również do ograniczenia płodności męskiej, nawet do całkowitej azoospermii, mogącej reagować na leczenie hormonalne.

CECHY KLINICZNE HIPOGONADYZMU HIPOGONADOTROPOWEGO

W tabeli 1 przedstawiono najczęściej występujące objawy kliniczne hipogonadyzmu hipogonadotropowego w zależności od okresu życia, w którym ta choroba wystąpiła [4, 7]. Jeżeli hipogonadyzm wynika z dysfunkcji wrodzonych, dochodzi do zaburzeń rozwoju płciowego i pokwitania. Pierwszym klinicznym sygnałem niewydolności gonad po pokwitaniu jest z kolei obniżenie libido. Towarzyszą temu często kłopoty z uzyskaniem erekcji, pacjenci podają mniejszą potrzebę golenia zarostu na twarzy [8]. Zmniejszenie masy mięśniowej oraz objętości jąder występuje przy dłuższej trwającej chorobie. Owłosienie na twarzy, pod pachami i w okolicy wzgórka łonowego jest wyjątkowo skąpe. W badaniach hormonalnych zwraca uwagę

istotne obniżenie stężenia testosteronu w surowicy krwi. Współistnieje z tym znaczne zmniejszenie LH oraz FSH, przy czym stężenie tego ostatniego hormonu może w niektórych przypadkach być proporcjonalne do wieku [8]. Niekiedy, przy obecności gruczolaka przysadki wydzielającego FSH, występuje bardzo wysokie stężenie tego hormonu, przy niskich poziomach LH [8]. Obniżone stężenie estradiolu wraz z niskim poziomem testosteronu odpowiada za pojawienie się osteoporozy u tych mężczyzn. U pacjentów z cięższym przebiegiem choroby dochodzi także do zmniejszenia stężenia inhibiny B. W badaniach wieloośrodkowych wykazano, że proporcjonalnie do malejących stężeń testosteronu w surowicy krwi następuje wzrost występowania objawów chorobowych [9]. Niezmiernie ważne jest oznaczanie testosteronu w godzinach rannych, gdy jest ono najwyższe.

TABELA 1.

Objawy kliniczne hipogonadyzmu męskiego, w zależności od czasu wystąpienia [4, 7]

Hipogonadyzm przedpokwitaniowy	Hipogonadyzm po pokwitaniu
Eunuchoidalna budowa ciała	Prawidłowa budowa ciała
Małe prącie (< 5 cm)	Wielkość prącia w normie
Niska objętość jąder (< 6 ml)	Jądra o objętości prawidłowej lub nieco zmniejszone (< 10 ml), o miękkiej spoiści
Moszna gładka, brak ciemnej pigmentacji skóry moszny	Moszna pomarszczona o prawidłowej, ciemnej pigmentacji
Zmniejszona objętość stercza	Objętość stercza w normie
Skąpe owłosienie twarzy, pach i wżgórką łonowego	Przerzedzenie włosów na twarzy, pod pachami i na wżgórką łonowym
Wysoki tembr głosu	Głos prawidłowy
Ginekomastia	Ginekomastia
Niska gęstość kości	Niska gęstość kości
Uboga tkanka mięśniowa, otyłość	Uboga tkanka mięśniowa, otyłość
Niepłodność	Niepłodność
Brak libido	Utrata libido
Łagodna anemia	Łagodna anemia
	Uderzenia gorąca
	Zaburzenia erekcji
	Brak łysienia typu męskiego
	Poczucie niskiej wartości

Przy podejrzeniu hipogonadyzmu hipogonadotropowego ważne jest wykluczenie zaburzeń innych rejonów przysadki niż tylko odpowiedzialnych za sekrecję hormonów gonadotropowych. W tym celu warto dokonać

oceny stężenia TSH, hormonów tarczycy, prolaktyny, ACTH czy kortyzolu. Zastosowanie rezonansu magnetycznego (NMR) przysadki pomaga w lokalizacji anatomicznej powstałych nieprawidłowości [10]. Niskie stężenia testosteronu oraz gonadotropin są biochemicznym wykładnikiem hipogonadyzmu wtórnego.

W ramach oceny wydolności osi podwzgórze-przysadka-jądra przeprowadza się test pobudzenia wydzielania gonadotropin po stymulacji za pomocą GnRH. Prawidłowa odpowiedź na test (wzrost stężenia gonadotropin) jest pomocna w lokalizacji zmian, gdyż sugeruje zaburzenie ze strony podwzgórza, przy funkcjonalnej przysadce [10, 11]. Ocena gęstości kości powinna uzupełniać rutynowy panel diagnostyczny. W badaniu klinicznym należy ocenić masę oraz proporcje ciała, obecność owłosienia, dokonać analizy jąder, prącia i gruczołów piersiowych.

Częstość występowania hipogonadyzmu hipogonadotropowego waha się w przedziale od 1 na 10 tys. do 1 na 86 tys. mężczyzn [12].

PRZYCZYNY HIPOGONADYZMU HIPOGONADOTROPOWEGO [13]

W zależności od początku choroby dzielimy hipogonadyzm na wrodzony i nabyty.

1. **Hipogonadyzm hipogonadotropowy wrodzony – izolowany niedobór hormonu uwalniającego gonadotropiny** (ang. *isolated GnRH deficiency* – IGD), na który składa się:
 - idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy,
 - izolowany niedobór GnRH połączony z anosmią (zespół Kallmanna).
2. **Hipogonadyzm hipogonadotropowy nabyty** spowodowany jest najczęściej przez:
 - dysfunkcję podwzgórza spowodowaną na przykład guzem (*craniopharyngioma*),
 - zaburzenie funkcji przysadki (guz, uraz, w następstwie zabiegów chirurgicznych, infekcję (np. gruźlica), histiocytozę,
 - hiperprolaktynemię,
 - choroby przewlekłe: cukrzycę typu 2, hemochromatozę, marskość czy stłuszczenie wątroby, chorobę niedokrwinną serca,
 - leki: glukokortykoidy, opioidy, doping androgenno-anaboliczny, progestageny, estrogeny, analogi GnRH,
 - otyłość,

- znaczne niedobory w żywieniu,
- nadmierny wysiłek fizyczny (hipogonadyzm sportowy),
- podeszły wiek (wraz z towarzyszącymi chorobami).

Izolowany niedobór hormonu uwalniającego gonadotropiny

Układ reprodukcyjny u człowieka jest kontrolowany przez neurony wydzielające GnRH, których jest zaledwie 1200–1500 [5]. Komórki te są aktywne w okresie niemowlęcym. Ich czynność sekrecyjna maleje w okresie dziecięcym, aby ponownie przejść w fazę pobudzenia w okresie nastoletnim, warunkując pokwitanie. Zaburzenie w rozwoju lub nabyciu funkcji przez neurony wydzielające GnRH powoduje powstanie zespołu chorobowego pod nazwą „izolowanego niedoboru hormonu uwalniającego gonadotropiny” (IGD), który występuje u 1 na około 30 tys. osobników męskich [14]. Choroba ta obejmuje zespół Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy połączony z anosmią) oraz idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy, bez towarzyszącego zaburzenia węchu. Na te dwa fenotypowe zespoły składają się różne mutacje genetyczne: związane z chromosomem X, autosomalnie dominujące bądź autosomalnie recesywne. Jak do tej pory wyizolowano około 35 genów odpowiedzialnych za wystąpienie IGD, o różnej penetracji, przy czym jak do tej pory u 60% pacjentów nie udaje się zidentyfikować dokładnego podłoża genetycznego choroby [5]. Spośród znanych mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie IGD część związana jest z wystąpieniem zespołu Kallmanna (np. *ANOS1*, *SOX10*, *SEMA3A*, *IL17RD*, *FEZF1*), część – z normosmią (np. *KISS1R*, *KISS1*, *GNRHR*, *GNRH1*, *TAC3*), a pozostała grupa powoduje powstanie obydwu zespołów fenotypowych IGD [5]. Wprawdzie przyjmuje się, że IGD wywołują pojedyncze mutacje, ale coraz częściej uważa się, że w niektórych formach choroby mamy do czynienia z anomalią na poziomie więcej niż jednego genu [15, 16]. Podczas zbierania dokładnego wywiadu genetycznego jest możliwe wykazanie rodzinnego występowania tej choroby, o różnej ekspresji objawów chorobowych [16]. Wśród rzadkich przyczyn mogących doprowadzić do wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego warto wspomnieć również o: mutacji genu dla leptyny [17], zespole Pradera-Williego, mutacjach podjednostki beta dla LH lub FSH czy zaburzeniach ekspresji czynników transkrypcyjnych warunkujących rozwój embrionalny przysadki [18]. Izolowany niedobór LH (zespół „płodnego eunucha”) to kolejny wariant idiopatycznego hipogonadyzmu hipogonadotropowego, w którym przy prawidłowej wielkości jąder zachowana jest częściowa spermatogeneza, lecz nie ma wystarczającej sekrecji testosteronu przez gonady.

Wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy może się manifestować szerokim spektrum objawów klinicznych – od całkowitego braku rozwoju płciowego, aż do częściowego rozpoczęcia pokwitania, które nie ulega zakończeniu [16]. Wprawdzie najczęściej rozpoznanie stawiane jest podczas pokwitania, niekiedy jednak diagnoza jest ustalana podczas wieku niemowlęcego, kiedy niepokój budzi obecność drobnego prącia, małych i/lub niezstąpionych jąder [5]. Różnicowanie płciowe u tych chorych jest prawidłowe, gdyż za zjawisko to odpowiada odpowiednie stężenie płodowego testosteronu w I trymestrze ciąży. Wówczas komórki Leydiga płodowych jąder są pobudzane przez gonadotropinę kosmówkową (hCG). Rozwój prącia z kolei następuje pod wpływem działania testosteronu w III trymestrze. U pacjentów z IGH stymulacja przez przysadkową luteotropinę jest nieadekwatna, stąd obecność *micropenis* podczas urodzenia [18]. Podczas wieku dziecięcego, kiedy oś podwzgórze-przysadka-jądra nie przejawia aktywności, alarmujące mogą być objawy niezwiązane z układem rozrodczym, takie jak: zaburzenia węchu, rozszczep podniebienia, niedosłuch, zaburzenia równowagi, syndaktylia (zrośnięcie palców) czy skolioza. Typowym wykładnikiem izolowanego niedoboru gonadoliberyny jest brak rozpoczęcia pokwitania. W warunkach prawidłowych u chłopców wraz z początkiem pokwitania powiększają się jądra, prącie i pojawia się owłosienie łonowe. U chorych z izolowanym niedoborem GnRH nie rozwijają się drugorzędowe cechy płciowe, opóźniony jest skok wzrostowy w stosunku do rówieśników [5]. Wzrost owłosienia łonowego u tych chorych może być prawidłowy, gdyż podlega on wpływom androgenów nadnerczowych, których sekrecja nie jest zaburzona w IGD [5]. Brak jest libido, nie obniża się głos. W badaniu klinicznym stwierdza się objętość jąder nieprzekraczającą 4 ml, choć u niektórych mogą być nieco większe, zmniejszoną masę mięśniową, pojawia się otyłość. Większa o co najmniej 5 cm rozpiętość ramion jest charakterystyczna dla eunuchoidalnej budowy ciała, co wiąże się z opóźnionym zarastaniem nasad kości długich wskutek niedoboru hormonów płciowych. Ginekomastia może się pojawić, lecz nie jest objawem występującym powszechnie [16]. U tych pacjentów występuje niepłodność spowodowana brakiem rozwoju kanalików plemnikotwórczych.

Decydujące w postawieniu wstępnego rozpoznania jest dokonanie oceny hormonalnej. W IGD wyraźnie obniżone są: stężenie testosteronu (poniżej 3,5 nmol/l) oraz LH i FSH (poniżej 4–5 mIU/ml) [5, 16]. U chorych, u których podejrzewa się hipogonadyzm hipogonadotropowy, niezbędne jest przeprowadzenie dokładnych testów olfaktorycznych w celu odróżnienia zespołu Kallmanna od idiopatycznej formy izolowanego niedoboru gonadoliberyny. Ponadto należy dokonać dokładnej oceny obrazowej okolic przysadki mózgowej i podwzgórza za pomocą rezonansu

magnetycznego. Kolejnym etapem powinno być przeprowadzenie badań w celu wykluczenia hiperprolaktynemii czy hemochromatozy [5]. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania (ang. *constitutional delay of growth and puberty* – CDGP), które występuje znacznie częściej niż IGD – aż u 3% populacji męskiej [16]. Jeżeli u chłopców nie wzbudzi wcześniej podejrzeń wystąpienie drobnego prącia, niezstąpionych jąder, zaburzenia węchu czy pozostałych wad fenotypowych, charakterystycznych dla wrodzonego niedoboru gonadoliberyny, to najczęściej rozpoznanie ustalane jest w wieku około 18 lat [16]. Jeżeli objawy pojawią się po okresie pokwitania, należy wykluczyć wszelkie nabyte formy hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

Przy podejrzeniu wrodzonego niedoboru gonadoliberyny niezbędna jest konsultacja genetyka klinicznego, który może potwierdzić tło rodzinne wystąpienia choroby sugerujące obecność IGD. Wyniki testów genetycznych wraz z objawami fenotypowymi przesądzą o postawieniu diagnozy. Ma to dla pacjentów duże znaczenie prognostyczne rozwoju choroby oraz określenia ryzyka dla potencjalnego potomstwa [5]. W zależności od rodzajów poszczególnych mutacji różna jest też odpowiedź na leczenie. Co niezwykle ciekawe, u około 20% chorych z IGD może dochodzić do samoistnego wyleczenia w wieku dojrzałym. Przyczyna jest nieznaną, wynikać to może z dużej „plastyczności” neuronów wydzielających GnRH i częściej ma to miejsce w niektórych wariantach ich mutacji. W związku z tym sugeruje się zrobić w trakcie terapii przerwę, oczekując na samoistne podjęcie funkcji przez te komórki [19].

Leczenie wrodzonego niedoboru gonadoliberyny jest uzależnione od wieku pacjenta oraz celu terapii: rozpoczęcia procesu pokwitania i utrzymania funkcji płciowych lub zapoczątkowania spermatogenezy. Celem leczenia jest zapewnienie: wirylizacji narządów płciowych, odpowiedniej mineralizacji kości oraz uzyskania właściwego wzrostu i nabycia odpowiedniej masy mięśniowej. Nie bez znaczenia jest również zapewnienie odpowiedniego rozwoju psychoseksualnego. Preferowanym sposobem leczenia w okresie, w którym pacjent nie planuje potomstwa, są preparaty testosteronowe [16]. Zwykle rozpoczyna się od niskich dawek, stopniowo je zwiększając. Leczenie trwa kilka lat. Dostępnych jest wiele form testosteronu, przy czym najbardziej preferowane są postaci w formie iniekcji domięśniowych lub żele stosowane na skórę. Ważne jest monitorowanie stężenia testosteronu w surowicy krwi oraz zapewnienie pacjentom wsparcia psychologicznego w tym burzliwym okresie. Terapia uzyskania płodności u tych mężczyzn jest opisana poniżej, w podrozdziale dotyczącym leczenia nabytego hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy jest konsekwencją zaburzeń w obrębie podwzgórza lub przysadki, które mogą pojawić się w różnym okresie życia po urodzeniu. Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy występuje znacznie częściej niż wrodzony.

Istnieje wiele przyczyn predysponujących do tej jednostki chorobowej. Należy wymienić przede wszystkim procesy przyczyniające się do **uszkodzenia komórek przysadki i podwzgórza**. Może się to pojawić w następstwie wzrostu guzów łagodnych i złośliwych, przy czym guzy złośliwe częściej dotyczą podwzgórza, natomiast łagodne odnoszą się do chorób przysadki [20]. Ogniska przerzutowe powodujące nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy u mężczyzn najczęściej wynikają z raka płuc lub gruczołu krokowego. Radioterapia w przebiegu niektórych nowotworów centralnego układu nerwowego lub białaczek może również przyczynić się do uszkodzenia podwzgórza lub w mniejszym stopniu przysadki [21]. Z chorób naciekowych warto wspomnieć o sarkoidozie i histiocytozie z komórek Langerhansa uszkadzających podwzgórze oraz nabytej hemochromatozie (powstałej np. w wyniku hemolizy krwi, po licznych transfuzjach czy nadmiernej podaży żelaza). Przy braku zmian w NMR warto wtedy dokonać oceny stężenia żelaza w surowicy krwi oraz określić stopień wysycenia transferryny żelazem w celu wykluczenia hemochromatozy. Niekiedy hipogonadyzm u mężczyzn mogą również spowodować następstwa zapalenia opon mózgowych, np. w wyniku gruźlicy [20]. Urazy wewnątrzczaszkowe, które mogą przerwać drogi łączące podwzgórze z przysadką, oraz przysadkowe krążenie wrotne stanowią kolejną przyczynę braku wydzielania gonadotropin. Podobnie może się zdarzyć w następstwie krwotoków podpajęczynówkowych [20].

Wyróżniamy także wiele przyczyn odpowiedzialnych za **hamowanie sekrecji gonadotropin** przysadkowych. Różne stany chorobowe doprowadzające do hiperprolaktynemii mogą powodować hipogonadyzm u mężczyzn. Nadmiar prolaktyny hamuje pulsacyjną sekrecję GnRH w podwzgórzu, tym samym doprowadzając do zahamowania wydzielania gonadotropin. U osobników dojrzałych skutkuje to zahamowaniem spermatogenezy i zmianami morfologicznymi jąder charakterystycznymi dla okresu przed pokwitaniem. Towarzyszą temu zaburzenia erekcji i libido. Najczęstszą przyczyną jest *macroadenoma*, rzadziej *microadenoma* przysadki [22]. W leczeniu skuteczna jest bromokryptyna lub kabergolina. Co ciekawe, u sporego odsetka mężczyzn można oczekiwać trwałego wyleczenia po zaprzestaniu brania leków [22]. Również przedłużone stosowanie analogów GnRH w raku stercza doprowadza do zmniejszenia sekrecji gonadotropin i wystąpienia objawów hipogonadyzmu.