

Induksjon av spermatogenese ved hypogonadotrop hypogonadisme

Sammendrag

Bakgrunn. Det foreligger forstyrrelser knyttet til redusert eller manglende sædcelleproduksjon hos omtrent en tredel av parene som søker behandling for ufrivillig barnløshet. Hypogonadotrop hypogonadisme er en sjelden årsak til testikkelsvikt.

Material og metode. Artikkelen er basert på ny litteraturgjennomgang og flere år innen klinisk arbeid med behandling av ufrivillig barnløshet. Årsaker, aktuell medikamentell behandling og prognose med henblikk på fertilitet diskuteres og belyses. Dessuten presenteres to kasuistikker.

Resultater og fortolkning. Den hormonelle reguleringen av spermatogenesen involverer et komplekst parakrint og endokrint samspill mellom de ulike strukturelle elementer i testikkelen og det endokrine system. Hormonell behandling av menn med hypogonadotrop hypogonadisme omfatter injeksjonsbehandling med gonadotropiner, administrert av pasientene selv i nært samarbeid med behandlende spesialist. Behandlingen kan pågå i opptil et par år og kan initiere eller gjenopprette spermieproduksjon.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 281

Nan B. Oldereid

nan.oldereid@rikshospitalet.no

Seksjon for barnløshet og assistert befruktning

Tom Tanbo

Nasjonalt kompetansesenter for kvinnehelse
Kvinneklinikken

Rikshospitalet
0027 Oslo

Infertilitet defineres som manglende befruktning på tross av 12 måneder eller mer med ubeskyttet seksuelt samliv uten bruk av prevensjon (1). Ufrivillig barnløshet forekommer hos omtrent 10–15 % av alle par som forsøker å oppnå graviditet. Redusert sædkvalitet antas å være hovedårsak hos omtrent en tredel av parene, samt en medvirkende årsak i ytterligere 20–30 % av tilfellene (2).

Ved mannlig årsak til ufrivillig barnløshet foreligger det ofte såkalt idiopatisk infertilitet, dvs. en uforklarlig årsak til redusert sædkvalitet. Som oftest er denne tilstanden uten behandlingsmuligheter. Hypogonadotrop hypogonadisme påvises sjelden ved mannlig infertilitet og antas å forekomme hos under 1 % (3), men denne hormonforstyrrelsen er ofte egnet for medikamentell terapi, med spermieutvikling og påfølgende graviditet hos partner.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på ny litteraturgjennomgang og mange års praktisk erfaring med behandling av infertilitet. Hypogonadisme som følge av lokale patologiske forhold i testikkelen (primær hypogonadisme) omtales ikke. To kasuistikker fra Seksjon for assistert befruktning, Kvinneklinikken, Rikshospitalet, omtales i ramme 1.

Fysiologi og patofysiologi

Hypogonadisme hos menn er en tilstand med svekket testikkelfunksjon som medfører redusert produksjon av ulike hormoner, bl.a. testosteron og inhibin B, og redusert eller manglende spermieproduksjon. Dersom den sviktende gonadefunksjonen er sekundær til redusert gonadotropinsekresjon fra hypofysen, foreligger det en sekundær (hypogonadotrop) hypogonadisme.

Mangelfull utskilling av gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) fra hypothalamus eller redusert hypofysefunksjon medfører redusert eller manglende utskilling av follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH), som igjen fører til

manglende spermatogenese og redusert testikulær hormonproduksjon (4). Luteiniserende hormon stimulerer leydigcellene i testikkelen til androgenproduksjon, slik at det intratestikulære nivået av testosteron er betydelig høyere enn nivået i serum (4, 5). Follikelstimulerende hormon regulerer sertollicelleproliferasjonen før og under puberteten og bidrar i reguleringen av spermatogenesen, ved å opprettholde ulike aspekter ved sertollicellemetabolismen. Dette sørger for et gunstig intratubulært miljø der forholdene ligger til rette for normal spermatogenese både kvalitativt og kvantitativt (6). Den endokrine reguleringen av gonadotropinene involverer negative feedbackmekanismer av testosteron og av inhibin B, et glykoprotein produsert i testikkelen som selektivt regulerer sekresjonen av follikelstimulerende hormon (7).

Choriongonadotropin (hCG) og luteiniserende hormon er strukturelt meget like og virker på samme reseptorer på leydigcellene (8). Injeksjoner med choriongonadotropin benyttes for å stimulere disse.

Det foreligger ulike anatomiske, funksjonelle og genetiske årsaker til hypogonadotrop hypogonadisme (ramme 2) (5). Det kliniske bildet varierer, avhengig av tidspunkt for debut av den hypoandrogene tilstanden samt av om GnRH-mangelen eller hypofysesvikten er fullstendig eller partiell. De fleste pasienter diagnostiseres i ungdomsårene ved manglende pubertet. Typiske funn ved undersøkelsen er oftest små testikler og manglende virilisering. Ved en hypoandrogen tilstand som debuterer etter puberteten kan det kliniske bildet variere mye. Karakteristiske trekk er ofte redusert hårvekst, nedsatt libido og manglende spermatogenese (4).

Dersom det ikke påvises strukturelle defekter eller andre hormonforstyrrelser i tillegg, kalles tilstanden idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme (5). Årsaken er da

Hovedbudskap

- Hypogonadotrop hypogonadisme er en sjelden årsak til mannlig infertilitet
- Tilstanden medfører testikkelsvikt sekundært til redusert eller manglende gonadotropinsekresjon
- Injeksjonsbehandling med gonadotropiner kan initiere spermieproduksjonen

Ramme 1

Pasient 1. Tidligere frisk tyrkisk mann som kontaktet lege i 2002 pga. infertilitet. Han hadde tidligere vært behandlet med testosteroninjeksjoner i sitt hjemland. Utredning viste idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme. Hormonanalyser før behandlingsstart viste klare hypogonadotrope verdier (FSH 0,3 IE/l, LH < 0,2 IE/l, testosteron 1,1 nmol/l). Testiklene målte 3–4 ml bilateralt (ved normal sædkvalitet er volumet oftest større enn 12–15 ml). Ved sædanalyser ble det ikke påvist spermier – det foreslå med andre ord azoospermi.

Pasienten ble først behandlet med 5 000 IE choriogonadotropin (hCG) subkutant to ganger ukentlig i fem måneder, med tilfredsstillende stigende verdier av testosteron. Deretter fikk han tillegg av rekombinant follikelstimulerende hormon (rFSH) 75 IE subkutant tre ganger ukentlig, økende til 150 IE tre ganger ukentlig etter tre måneder. Etter omtrent ett år ble det påvist få, men motile spermier i ejakulatet. Testikkelstørrelsen ved ettårskontrollen etter start av FSH-injeksjonene var 6–8 ml bilateralt. Spermiekonsentrasjonen forble lav etter ytterligere ett års injeksjonsbehandling. Pasient og partner ble derfor henvist til in vitro-fertilisering (IVF) med intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI). Paret oppnådde graviditet ved første behandling, og det ble født friske tvillinger.

Pasient 2. Norsk mann som gjennomgikk pubertet til vanlig tid. Påvist hypotalamisk tumor med partiell hypofysesvikt i 1999. Tumoren er ikke operert, men har vært stabil av størrelse. Han fikk substitusjonsbehandling med testosteron, som ble seponert før behandlingsstart med gonadotropinjeksjoner. Hormonanalyser ved behandlingsstart viste FSH-verdier < 1,0 IE/l, LH < 0,6 IE/l og testosteronverdier 1,8 nmol/l. Testisvolumet ble målt til 15 ml bilateralt. Sædanalyser viste azoospermi.

Det ble startet behandling med 5 000 IE choriogonadotropin (hCG) subkutant to ganger ukentlig. Etter tre måneder ble det påvist motile spermier i ejakulatet (3 millioner/ml med god motilitet), og partneren ble gravid. Ved fornyet kontroll tre måneder senere viste sædanalysen økende konsentrasjoner, og flere sædprøver ble fryst ned. Spermiekonsentrasjonen var i disse prøvene over 70 millioner/ml. Mannen har siden gjennomgått behandlingen på nytt og paret har oppnådd ny graviditet. I første svangerskap ble barnet født prematurt, i det neste foregikk fødselen til termin.

hovedsakelig manglende eller utilstrekkelig sekresjon av gonadotropinfrigjørende hormon. Sporadiske og familiære former av hypogonadotrop hypogonadisme er beskrevet, men flere genetiske mutasjoner tyder på forskjellige patogenetiske mekanismer (9, 10). Idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme

forekommer hos færre enn én av 8 000 nyfødte og fire ganger hyppigere hos gutter enn hos jenter (4).

Behandling

Før behandlingen starter må pasienten utredes nøye, slik at årsaken til hormonforstyrrelsen klarlegges og eventuelle nødvendige andre tiltak eller behandlinger iverksettes. Pasienten blir oftest henvist direkte til behandlingen, og mange er da under substitusjonsbehandling med testosteron. Slik substitusjonsbehandling er viktig for virilisering og normal seksualfunksjon og for å redusere risikoen for osteoporose (9). Testosteronbehandling undertrykker spermatogenesen (8) og skal seponeres før oppstart av gonadotropinbehandling.

Før hormonbehandlingen settes i verk rekvireres kontroll av sædanalyse og hormonell status (FSH, LH, testosteron, SHBG og eventuelt andre analyser avhengig av antatt årsak). Kromosomanalyse rekvireres dersom dette ikke har vært gjort tidligere under utredning hos henvisende lege. Klinisk undersøkelse utføres med inspeksjon og palpasjon av ytre genitalia, med bl.a. måling av testikkelvolum og vurdering av maskulinisering. Testisstørrelsen vurderes ved orkidometer eller ved hjelp av ultralyd. Et orkidometer er et knippe med testikkelmodeller merket med ulike volumer for klinisk sammenlikning.

Ved induksjon av spermatogenese benyttes ulike gonadotropinpreparater. Behandlingen starter med humant choriogonadotropin i doser på 2 500–5 000 IE 2–3 ganger ukentlig. Høye hCG-doser er nødvendig for å stimulere leydigcellene til testosteronsekresjon. Dersom det ikke er noen effekt på spermatogenesen etter tre måneder, benyttes i tillegg injeksjoner med follikelstimulerende hormon. Både rekombinante og urinbaserte produkter kan benyttes, med startdose på 75–150 IE 2–3 ganger ukentlig. Alle injeksjoner ved denne behandlingen settes subkutant og administreres av pasienten selv etter opplæring ved behandlingsstart.

Behandlingseffekten måles hver 3. måned, med ny vurdering av testikkelvolum, sædanalyse og hormonanalyser (FSH, LH, testosteron). Dosering av hCG-injeksjonene titreres avhengig av testosteronnivået, mens FSH-doseringen kan økes etter tre måneder under kombinasjonsbehandlingen, avhengig av spermatogenesens respons på stimuleringen. Sædanalyse utføres ved hver tremånederskontroll.

Enkelte menn gjennomgår gonadotropinstimulering flere ganger. Ved gjentatt behandling går det ofte kortere tid til effekt på spermatogenesen (11). Etter at graviditet er oppnådd eller sædproduksjon påvist, blir gonadotropinbehandlingen seponert og mannen får substitusjonsbehandling med et testosteronpreparat. Vi tilbyr nedfrysing av sæd før gonadotropinbehandlingen seponeres, slik at mannen kan unngå ny hormonstimu-

lering dersom paret ønsker seg flere barn. Assistert befruktning med inseminasjon eller in vitro-fertilisering vil da være aktuelle behandlingsalternativer.

De ulike typer assistert befruktning vil i betydelig større grad involvere kvinnen behandlingsmessig. Erfaringen fra vår seksjon er at menn som har gjennomgått hormonbehandling hos oss, velger fornyet gonadotropinbehandling dersom det foreligger et ønske om et barn til. De synes i mindre grad å velge å benytte nedfrost lagret sæd i kombinasjon med inseminasjon eller in vitro-fertilisering.

Diskusjon

Den hormonelle reguleringen av spermatogenesen involverer et komplekst parakrint og endokrint samspill mellom de ulike strukturelle elementer i testikkelen og det endokrine system (5). Mens de fleste årsaker til mannlig infertilitet er uforklarlige defekter i spermatogenesen der det mangler spesifikk behandling, er hypogonadotrop hypogonadisme et unntak. Tilstanden responderer godt på eksogen gonadotropinbehandling.

Luteiniserende hormon stimulerer leydigcellene i testikkelen til testosteronproduksjon in vivo. Det er i dag registrert ett injeksjonspreparat med rekombinant luteiniserende hormon, men ampullene inneholder lave doser og medikamentet har kort halveringstid. Det foreligger ytterligere et medikament med både follikelstimulerende og luteiniserende hormoneffekt. Det finnes, etter det vi vet, ingen studier om disse medikamentene ved hormonbehandling av menn med hypogonadotrop hypogonadisme.

Choriogonadotropin har lang halveringstid og injeksjonene kan settes sjelden (2–3 ganger ukentlig). Ved vår seksjon har vi så langt bare benyttet humant choriogonadotropin, ikke rekombinant choriogonadotropin, fordi det ennå ikke foreligger studier der effekten av rekombinant medikament er dokumentert. Rekombinant choriogonadotropin er i tillegg et dyrere preparat. Behandlingsdosen med choriogonadotropin har variert avhengig av tilgjengelige godkjente preparater, og midlet har derfor dels vært benyttet i høyere doser enn det som tradisjonelt har vært beskrevet i internasjonale faglitteratur. Anbefalt startdose angis oftest som 1 000–2 500 IE to ganger ukentlig (5, 8, 12), men også høyere doser, opptil 6 000 IE ukentlig, er anbefalt (13). Bare ampuller med 5 000 IE er i dag registrert i Norge. Dersom en tilsvarende høy startdose velges, bør testosteronnivået kontrolleres for å unngå et suprafysiologisk serumnivå. Det er beskrevet tilfeller av gynekomasti som følge av økt testosteronnivå på grunn av metaboliseringen til østradiol (8).

Ved hypotalamisk gonadotropinmangel utgjør pulsatil GnRH-infusjon med kontinuerlig medikamentpumpe (eller intranasal applikasjon hver annen time) et annet behandlingsalternativ. Denne behandlingen brukes

Ramme 2

Årsaker til mannlig hypogonadotrop hypogonadisme (5)

Anatomiske årsaker

- Hypotalamiske svulster
- Hypotalamisk infiltrasjon, f.eks. sarkoidose og hemokromatose
- Hypofysære svulster
- Hypofyseinfarkt
- Hodeskade
- Stråleterapi

Funksjonelle årsaker

- Systemisk sykdom
- Vekttap?
- Ekstrem fysisk aktivitet?
- Tidligere misbruk av anabole steroider

Normal variant

- Forsinket pubertet

Genetiske og idiopatiske årsaker

- Idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme (IIH)
- Kallmanns syndrom (anosmi/hyposmi)
- Voksen debut av hypogonadotrop hypogonadisme
- Mutasjon av gonadotropinfrigjørende hormonreseptor

Syndromer (sjeldne)

- Kongenitt adrenal hypoplasi (mutasjon i DAX-1-genet)
- Prader-Willis syndrom
- Laurence-Moon-Biedls syndrom

sjelden, bl.a. fordi medikamentene er betydelig dyrere og fordi behandlingen er besværlig og upraktisk for pasienten (8).

Det kliniske bildet hos den enkelte pasient avhenger av tidspunkt for debut, dvs. prepubertal i forhold til postpubertal hypogonadisme, og om den hypotalamiske eller hypofysære svikten er komplett eller partiell. Hos menn med partiell hypogonadotrop hypogonadisme eller postpubertal debut av en overordnet hormonsvikt kan injeksjon med choriongonadotropin være tilstrekkelig til å gjenopprette fertiliteten. De fleste menn med medfødt hypogonadotrop hypogonadisme trenger i tillegg tilskudd av follikelstimulerende hormon (5).

Ved partiell svikt foreligger det oftest mildere symptomer, med større testikkelvolum og bedre virilisering. Behandlingsresponsen vil inntreffe tidligere. Ved genetisk eller idiopatisk hypogonadotrop hypogonadisme er testikkelstørrelsen betydelig mindre enn der det både er anatomiske og funksjonelle årsaker til hormonsvikten. Menn i de to siste gruppene har oftest gjennomgått en normalt innsettende pubertet, og hypogonadismen har hos de fleste debutert i voksen alder. Tid til positiv effekt på spermatogenesis og påvisning av graviditet hos partneren synes å være betydelig kortere hos menn

som tidligere har gjennomgått spontan pubertet.

Selv om det er påvist at det kan oppstå graviditet ved lave spermiekonsentrasjoner (11), kan det være nyttig å henvise paret til assistert befruktning dersom kvinnen ikke er blitt gravid etter at mannen har fått behandling i mer enn 12 måneder og spermiekonsentrasjonen er under 5 millioner/ml (13). In vitro-fertilisering med mikroinjeksjon er vist å gi gode resultater ved mannlig hypogonadotrop hypogonadisme (14). For menn med persisterende azospermi på tross av langvarig hormonstimulering kan aspirasjon av tubuli eller åpen biopsi fra testikkel gi ytterligere informasjon om hvorvidt det produseres spermier. In vitro-fertilisering med mikroinjeksjon av spermier fra testikkelen kan da være et alternativ (15).

Hos gutter der gonadotropinmangelen diagnostiseres prepubertalt, er det usikkert om konvensjonell behandling med androgener bør erstattes med gonadotropinbehandling for testisvekst, virilisering og pubertetsinduksjon, særlig fordi primær initiering av spermatogenesis kan ta opptil 24 måneder. Det er vist at gjentatt hormonstimulering korter ned tiden til spermier kan observeres (11, 16).

Kryopreservering av spermier bør vurderes, da dette gjør inseminasjon eller in vitro-fertilisering med frysede spermier mulig om paret skulle ønske seg flere barn.

Parallelt med gonadotropinbehandlingen av mannen bør kvinnen utredes basert på anamnesticke og kliniske forhold for å utelukke eller behandle årsaker som kan påvirke sannsynligheten for graviditet negativt. Tubeundersøkelse og analyser for å verifisere ovulasjon bør utføres rutinemessig. Kvinnens alder har også betydning ved vurdering av hvilken type behandling som er aktuell.

For pasientene innebærer denne behandlingen en egenandel knyttet til medikamentutgiftene på kr 15 000. Dersom det også blir aktuelt med in vitro-fertilisering, vil det i tillegg være en egenandel knyttet til hormonbehandlingen av kvinnen på opptil nye kr 15 000.

Da antallet pasienter er få, bør behandlingen initieres og følges av lege som daglig arbeider med ufrivillig barnløshet. Dette er i tråd med anbefalinger i andre nordiske land (17).

Litteratur

1. Rowe PC, Comhaire F, Hargreave TB, Mellows H. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 7.
2. Comhaire FH, de Kretser DM, Farley IM et al. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl* 1987; 7 (suppl 1): 1–53.
3. Baker HWG. Male infertility. I: DeGroot LJ, Jameson JL, red. *Endocrinology*. 4. utg. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 2308–28.
4. Jockenhövel F. Male hypogonadism. Bremen: Unimed Verlag, 2004: 30–43.
5. McLachlan RI. The endocrine control of spermatogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 345–62.

6. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 50: 561–76.
7. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 561–71.
8. Zitzman M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 73–88.
9. Silveira LFG, MacColl GS, Bouloux PMG. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 327–38.
10. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2006; 85: 706–13.
11. Liu PY, Gebski VJ, Turner L et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod* 2002; 17: 625–33.
12. Bouloux P-M, Nieschlag E, Burger H et al. Induction of spermatogenesis by recombinant folliclestimulating hormone (Puregon) in hypogonadotropic azospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl* 2003; 24: 132–9.
13. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 9–23.
14. Zorn B, Pfeifer M, Virant-Klun I et al. Intracytoplasmic sperm injection as a complement to gonadotrophin treatment in infertile men with hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl* 2005; 28: 202–7.
15. Fahmy I, Kamal A, Shamloul R et al. ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. *Hum Reprod* 2004; 19: 1558–61.
16. Büchter D, Behre HM, Kliesch S et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 298–303.
17. Carlsen E, Fedder J, Sønksen J. Utredning af mandlig infertilitet. København: Dansk fertilitets-selskab, 2007. www.fertilitetselskab.dk/Guide-lines.htm (11.2.2007).

Manuskriptet ble mottatt 25.6. 2007 og godkjent 29.10. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.