

کم کاری غدد جنسی

مقدمه و تعریف

فیزیولوژی غدد جنسی از هیپوتالاموس با هورمون آزاد کننده محرک غدد جنسی شروع میشود. که با ترشح ضربانی موجب تحریک هیپوفیز و ترشح محرکهای غدد جنسی شامل LH و FSH از آن غده میشود در نهایت تحریک غده جنسی با هورمونهای محرک موجب ترشح تستوسترون از بیضه و استروژن از تخمدان و همچنین تولید اسپرم و تولید گامت میشود. ترشح بیضه دوره روزانه دارد و در صبح بیشتر است و ترشح هورمونهای تخمدان بصورت تغییرات تقریباً ماهیانه است. به هر گونه اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غده جنسی که با ایجاد کمبود محصول نهایی محور (ترشح هورمون) و/یا تشکیل گامت باعث عدم تکامل جنسی در جنس مذکر، یا عدم ظهور صفات ثانویه جنسی و یا پسرفت آن (از جمله ناتوانی جنسی و نازایی) در هر دو جنس شود کم کاری غدد جنسی گویند. در کم کاری غدد جنسی اولیه نقص در غده جنسی منجر به کاهش تستوسترون و یا استروژن و افزایش جبرانی FSH و LH می شود (کم کاری غدد جنسی همراه با افزایش محرکهای غدد جنسی) و در نوع ثانویه و ثالثیه به ترتیب نقص در هیپوفیز یا هیپوتالاموس است که در حضور کم کاری غدد جنسی FSH و LH پایین یا بطور نامناسب طبیعی داریم) کم کاری غدد جنسی همراه با کاهش محرکهای غدد جنسی (کم کاری غدد جنسی و عدم ظهور یا پیشرفت بلوغ نیاز به اقدام تشخیصی و درمانی جدی دارد چون:

- ممکن است مسئله جدی زمینه ای علت آن باشد.
- فنوتیپ (ظاهر) بچگانه باعث اثرات جدی روانی اجتماعی در سنین بلوغ و بزرگسالی میشود.
- کمبود هورمونهای جنسی باعث استنوپنی (کاهش تراکم استخوان) خواهد شد.

در دخترها عدم شروع بلوغ تا ۱۳ سالگی، یا شروع بلوغ ولی عدم قاعدگی تا ۱۶ سالگی، و در پسرها عدم شروع بلوغ تا ۱۴ سالگی باید بررسی شود بنابراین (درمان دخترها از سن ۱۴ سالگی و پسرها از ۱۶ سالگی است)

علل بیماری

کم کاری غدد جنسی همراه با افزایش محرکهای غدد جنسی (اولیه)

الف- مادرزادی: سندرم کلاین فلتريا XXY- سندرم ترنر - سندرم XYY- بیضه دیس ژنتیک - عدم تشکیل بیضه مادرزادی- اختلال گیرنده هورمون جنسی تستوسترون- اختلال تشکیل آندروژن (تستوسترون)- کم کاری مادرزادی آدرنال (جهش در ژن DAX)- اختلال غدد جنسی مخلوط (غده جنسی موجود در بیمار هم بافت بیضه دارد هم بافت تخمدان)- سندرم نونان - کمبود ۵ آلفا ردوکتاز - اختلال گیرنده LH- اختلال گیرنده استروژن - کمبود آروماتاز - سندرم لئوپارد، آتاکسی تلانژکتازی- سندرم دنیس - دراش - دیستروفی میوتونیک.

ب- اکتسابی: بیضه نزول نکرده- بیضه تحلیل رفته (Vanishing testis)- التهاب بیضه -ضربه به بیضه -بیماریهای ارتشاحی (هموکروماتوز - سلول داسی شکل)- در معرض اشعه قرار گرفتن- شیمی درمانی - عفونتها (اورین - کوکساکسی) - سیروز - نارسائی مزمن کلیه - چرخش دوطرفه بیضه- علل خود ایمنی - گالاکتوزمی - ایدز - سیستمیوزیس - سندرم سلول سرتولی تنها- بدون علت- پیری - دیابت - سندرم مهلی متابولیک - مخدرها.

نکته: در پسرها کم کاری غدد جنسی اولیه شایعتر از ثانویه است. تشکیل اسپرم را بیشتر از تشکیل استروئید (هورمون جنسی) تحت تاثیر قرار میدهد، و بعلت تحریک آروماتاز بیضه و تولید استروژن بیشتر، ژنیکوماستی (بزرگی پستان) بیشتر دیده میشود معمولاً در کم کاری غدد

جنسی اولیه صدمه لوله های سمی نیفر(منی ساز) بیشتر از لیدیگ(هورمون ساز) است و حتی با تستوسترون طبیعی نیز ممکن است فقدان اسپرم درمایع منی وجود داشته باشد ولی در کم کاری غدد جنسی ثانویه صدمه هر دو جزء به یک اندازه است.

کم کاری غدد جنسی همراه با کاهش محرکهای غدد جنسی (ثانویه یا ثالثیه)

الف-مادرزادی: تأخیر سرشتی بلوغ(CDGP) - بدون علت شامل سندرم کالمن، کمبود محرکهای غدد جنسی به تنهایی و یا همراه با کمبودهورمونهای دیگر هیپوفیزی-اختلال ژنتیکی در بخش زیر واحد محرکهای غدد جنسی نقص ژنتیکی گیرنده GnRH -پرادرویلی - سندرم لارنس مون بیدل -سندرم باردت بیدل - اختلال ژن لپتین یا گیرنده آن.

ب-اکتسابی: ساختمانی: تومورها (کرانیوفارنژیوما -آدنوم هیپوفیز) -بیماریهای ارتشاحی(هموکروماتوز -سارکوئیدوز -تالاسمی -اختلال هیستوسیتوز) ضربه مغزی -در معرض اشعه قرار گرفتن - کم کاری تیروئید اولیه -آپوپلکسی هیپوفیز-اختلال عملکرد: بیماریهای حاد و مزمن -تغذیه(سوء تغذیه -تغذیه ناکافی -بی اشتهایی عصبی) ورزش شدید -پرولاکتین بالا -چاقی -دیابت -استروئیدهای آنابولیک(مثلاً در ورزشکاران) -مصرف طولانی گلوکوکورتیکوئیدها(کورتونها) -نارکوتیکها و یا استفاده از پروژسترون در تحریک اشتهای - سندرم نفروتیک.

علائم کم کاری غدد جنسی:

علائم کم کاری غدد جنسی بر اساس زمان شروع کمبود تستوسترون و یا تشکیل اسپرم متفاوت است. در ۲ ماه اول حاملگی باعث ایها م تناسلی ویا حتی تغییر کامل جنسیت میشود ولی پس از آن تا زمان تولد بصورت هیپوسپادیاس(باز شدن مجرای آلت در جایی غیر از نوک آلت-کوچکی آلت تناسلی و بیضه نزول نکرده خود را نشان میدهد. پس از تولد علائم بصورت تأخیر و یا عدم شروع بلوغ و درمورد اختلالات پس از بلوغ بصورت کاهش میل جنسی و نازایی ظاهر می شود (البته تغییرات موها و صفات ثانویه و عضلات به سالها گذشت زمان نیاز دارد.)

علائم بیماری:

الف-نوزادی: ممکن است در پسرها کوچکی آلت تناسلی یا بیضه نزول نکرده جلب توجه کندولی معمولاً مراجعه و تشخیص در زمان بلوغ است.

ب-سنین بلوغ:

- دخترها: عدم رشد سینه ها -عدم تطابق مرحله رشد سینه با موی زهار(عدم حساسیت به آندروژن)-روند بسیار آهسته بلوغ عدم قاعدگی طی ۴ سال پس از شروع رشد سینه ها و یا پسرفت از هر مرحلهای از بلوغ.
- پسرها: آلت تناسلی و بیضه کوچک میماند(حجم بیضه کمتر از ۴ میلی لیتر) -رشد موی صورت کم است یا موی صورت وجود ندارد -فقدان آکنه -تغییر نکردن صدا(بصورت زیر میماند) تجمع چربی در ناحیه لگن و باسن و گاهی رو سینه و شکم -پپی فیزها دیر بسته میشوند پس اندام بلند دارند -ظاهر شبیه خواجه ها) - رشد موی زیر بغل وزهار در هر دو جنس ممکن است طبیعی شروع شود.

ج- بزرگسالی (اکتسابی): کاهش توده بدنی - افزایش توده چربی بدن - کاهش توده و قدرت عضلانی - کاهش میل جنسی - کاهش کیفیت خواب - کاهش عملکرد شناخت - کاهش نعوظ - کاهش موی زهار و زیر بغل - کاهش دفعات تراشیدن صورت - گرگرفتگی - اختلال قاعدگی و قطع قاعدگی - نازایی

نسبت اندامی خواجهگی (**Eunuchoid Habitus**) بخش تحتانی بدن بیش از ۲ سانتیمتر از بخش فوقانی بیشتر است نسبت بخش فوقانی به بخش تحتانی کمتر از نه دهم (۰/۹) میماند و طول بازوهای باز کرده بیش از ۵ سانتیمتر از قد بیشتر است. این حالت با جایگزینی تستوسترون برطرف نمیشود.

نوزادی : در صورت نبود غده جنسی (عدم وجود بیضه یا بیضه نزول نکرده) به ترتیب بررسی تستوسترون و پاسخ آن به تحریک با HCG اندازه گیری این هیپین و AMH و جستجوی بیضه با سونوگرافی و ام.آر.آی و در صورت لزوم لاپاروسکوپی اقدامات تشخیصی هستند. در هر مرحله‌های وجود بیضه ها و عملکرد آن اثبات شد بجز پیگیری برای نزول بیضه اقدام خاصی لازم نیست مگر در صورت ابهام تناسلی که کاربوتیپ و بررسی اختلالات تشکیل استروئید یا اختلالات تاثیر تستوسترون ... ضروری است. در صورت تستوسترون پائین، اندازه گیری LH و FSH در شش ماه اول بعد از تولد (و حوالی بلوغ) ارزش تشخیصی دارد که میزان هورمونهای ذکر شده در ۶ ماه اول با حوالی بلوغ قابل مقایسه است. در دخترها در دوره نوزادی مشکلی برای مراجعه یا شک بالینی پزشک وجود ندارد و معمولاً حوالی بلوغ مراجعه خواهند کرد.

شرح حال و سابقه بالینی

شرح حال : در این قسمت بازبینی سرعت افزایش وزن و قد، نزول بیضه، جستجوی شواهد بالینی دیگر دال بر کم کاری محور غده جنسی از جمله کم کاری هیپوفیز - کم کاری تیروئید - نارسایی آدرنال - دیابت بیمزه - ناهنجاریهای مادرزادی خط وسط - بیماریهای حال حاضر و قبلی و درمان این بیماریها مثل جراحی، اشعه درمانی، شیمی درمانی، مصرف گلوکوکورتیکوئید (کورتون) و ... باید صورت بگیرد.

سابقه خانوادگی : در این بخش وضعیت قد فرد نسبت به خانواده، سابقه تأخیر در شروع بلوغ، کم کاری غدد جنسی، نازایی، وضعیت بویایی فرد و سابقه خانوادگی از نبود احساس بویایی یا کمبود آن اهمیت دارد (کمکاری غدد جنسی همراه با محرک غده جنسی پایین و نبود حس بویایی دائمی بودن کم کاری غدد جنسی را مطرح میکنند)

قد و وزن کمتر از طبیعی ولی رشد موازی طبیعی (یعنی سرعت رشد سالیانه مناسب) مطرح کننده تأخیر رشد سرشتی است ولی قد طبیعی و اندام بطور نامناسب بلند مطرح کننده کم کاری غدد جنسی است.

در معاینات: وضعیت قد، وزن، فاصله بالای ناحیه زهار تا کف پا (نسبت بخش فوقانی به بخش تحتانی) و اندازه بازوهای باز کرده - واحساس بویایی - وضعیت بیضه ها (اندازه و محل)، تعیین مرحله بلوغ و پیش بینی قد نهایی، معاینه عصبی، فوندوسکوپی، میدان بینایی، اندازه گیری فشار خون و ارزیابی سن استخوانی. قد کوتاه همراه با پرده گردنی و عدم تکامل سینه ها مطرح کننده ترنر است. تکامل خوب سینه ها بدون موی زهار و زیر بغل مطرح کننده عدم حساسیت به آندروژن است (**Testicular feminization**) یعنی کاربوتیپ XY ولی ظاهر زنانه است.

معمولاً در دخترها علت مراجعه عدم ظهور صفات ثانویه است، ولی گاهی صفات ثانویه ایجاد شده است ولی عادت ماهیانه شروع نمی شود در هر صورت به این دو حالت آموره اولیه گفته میشود و دلالت بر کم کاری غدد جنسی یا تأخیر بلوغ سرشتی دارد. اگر پس از تکمیل بلوغ و عادت ماهیانه منظم، در مدت ۶ ماه کمتر از ۳ عادت ماهیانه اتفاق بیفتد آموره ثانویه (عدم قاعدگی) نامیده میشود. معمولاً

علل مادرزادی بصورت آمنوره اولیه و علل اکتسابی بصورت ثانویه بروز میکنند ولی گاهی استثنائاً مواردی مثل ترنر بصورت ثانویه و بیماریهای مزمن بصورت اولیه بروز میکنند.

در مجموع

سندرم پلی کیستیک تخمدان (PCOS) شایعترین علت تأخیر عادت ماهیانه و همچنین نامنظمی آن در حضور صفات ثانویه جنسی در خانم هاست.

علل شایع آمنوره ثانویه (عدم رخ داد قاعدگی) شامل موارد زیر است: کاهش وزن ۳۵ درصد، سندرم تخمدان پلی کیستیک ۲۵ درصد، عدم حساسیت هیپوفیز به دنبال استرس، بیماری یا قرص ۱۵ درصد، افزایش پرولاکتین خون ۱۵ درصد و نارسایی زودرس تخمدان ۵ درصد.

ارزیابی اولیه آزمایشگاهی در هر دو جنس شامل:

CBC diff- BUN, Cr- ESR, T₄, TSH, FSH, LH, PRL، اندازه گیری سن استخوانی، PH ادرار. و در پسرها تستوسترون و در دخترها استرادیول میباشد.

سونوگرافی لگن در دخترها برای ارزیابی ارگانهای داخلی (رحم - تخمدان...) از نظر اندازه و تکامل آن، در صورت شواهد بالینی ناهنجاری سیستم عصبی مرکزی، اختلالات بینایی، علائم عصب شناختی و اختلال دیگر هورمونهای هیپوفیزی انجام ام. آر. آی ضروری است: (بررسی ساختار هیپوفیز - هیپوتالاموس - همچنین بقیه مغز)

- در موارد اکتسابی ثانویه حتماً اندازه گیری پرولاکتین، فریتین سرم و انجام ام. آر. آی مدنظر باشد. چاقی باعث کاهش گلوبولین متصل شونده به هورمونهای جنسی و میزان اتصال هورمونها به آن و افزایش سن باعث افزایش آن میشود. در این حالتها اندازه گیری تستوسترون آزاد بهتر از تام است - سطح طبیعی تستوسترون سرم تشخیص کم کاری غدد جنسی را رد میکند ولی در مورد مقادیر پایین آزمایش باید تکرار شود.

- مقادیر در حد پایین طبیعی تستوسترون در کنار محرک غدد جنسی بالا نیز نشانه کم کاری غدد جنسی اولیه است - گاهی تستوسترون و LH طبیعی ولی شمارش اسپرم پایین همراه با FSH بالا داریم که نشانه صدمه لوله های سمی نیفر (اسپرم ساز) است - در افزایش پرولاکتین خون چون عوامل متعدد از جمله خواب و ورزش، و فعالیت جنسی نیز مؤثر هستند حتماً قبل از ام. آر. آی یکبار دیگر مقادیر بالای هورمون تکرار شوند.

در مورد دخترها آمنوره با یا بدون ظهور صفات ثانویه، علت مراجعه است. علل آمنوره اولیه در ۵۰ درصد موارد نقص کروموزومی (منجر به دیس ژنزی غده جنسی یا سندروم ترنر)، ۲۰ درصد موارد اشکال هیپوتالاموس، ۱۵ درصد فقدان رحم، دهانه رحم یا مهبل (عدم تشکیل مولرین) ۵ درصد انسداد راه خروجی یا دیواره مهبل عرضی ۵ درصد بیماریهای هیپوفیز و ۵ درصد باقیمانده شامل مواردی مثل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم تخمدان پلی کیستیک و عدم حساسیت به آندروژن است

درمان:

در صورتیکه تشخیص کم کاری غدد جنسی قبلاً داده شده و قد بیمار اجازه بدهد (مثلاً پس از دریافت هورمون رشد در ترنر) در دخترها از ۱۲ سالگی و در پسرها از ۱۴ سالگی درمان جایگزینی برای جلوگیری از پوکی استخوان با دوز کم شروع می شود و در صورت عدم تشخیص و سن استخوانی پایین، درمان در دخترها از ۱۴ سالگی و پسرها از ۱۶ سالگی ضروری است

در پسرها: در سنین بلوغ هدف ایجاد صفات ثانویه جنسی و القاء بلوغ است و در سالهای بعد در صورت نیاز القاء **باروری** در موارد کم کاری غدد جنسی اولیه یا ثانویه (مرکزی) درمان مشابه و بصورت جایگزینی هورمونهای جنسی است. هنوز امکان افتراق تأخیر بلوغ سرشتی (CGDP) از کم کاری غدد جنسی همراه با بالا بودن محرک غدد جنسی وجود ندارد بجز با پیگیری و معاینه مکرر. شروع آدرناک (یعنی رویش موهای زیر بغل و تناسلی) همراه با تأخیر بلوغ به تشخیص کمبود GnRH کمک میکند چون در تأخیر سرشتی آدرناک و گنادارک هر دو تأخیر دارند. در صورتیکه تشخیص فقط تأخیر بلوغ سرشتی باشد، درمان شامل تزریق عضلانی تستوسترون انانتات بصورت ماهیانه برای ۳ تا ۶ ماه سپس قطع و معاینه و بررسی مجدد هورمونها ۴ ماه بعد است. در صورت نیاز، تکرار تزریق و بررسی مجدد انجام خواهد شد. در بقیه موارد درمان با تزریق عضلانی ماهانه تستوسترون و افزایش ماهانه آن تا رسیدن به دوز بزرگسالی هست.

از این پس میزان نگهدارنده بزرگسالی در هر دوتاسه هفته را ادامه داده و با اندازه گیری سطح خونی تستوسترون کنترل میکنیم (هر ۶ ماه کنترل تستوسترون) درمان نگهدارنده جایگزین دیگر، آمپول طولانی اثر تستوسترون اندکانوات (نبیدو) است که هر ۱۰ تا ۱۴ هفته بصورت عضلانی تزریق میشود. مزیت آن تعداد تزریق کمتر و سطح یکنواخت تر هورمون در خون و نکته منفی آن گران بودن است.

تزریق ۳ بار در هفته hCG و یا پالس GnRH نیز سطح مناسب تستوسترون در خون را فراهم میکنند ولی از لحاظ اقتصادی و تعداد تزریق راه مناسبی نیستند (اگرچه فیزیولوژیک میباشد). اندازه بیضه با تستوسترون زیاد نمی شود ولی در تزریق hCG بیضه هم بزرگ میشود.

در دخترها: در صورتیکه تشخیص تأخیر سرشتی باشد درمان جایگزین بصورت قرص روزانه استروژن کنژوگه یا اتینیل استرادیول بمدت ۲ تا ۶ ماه سپس قطع و ۴ ماه بعد بررسی مجدد خواهد بود.

در بقیه موارد استروژن کنژوگه یا اتینیل استرادیول بصورت روزانه شروع شده و هر ۶ ماه زیدامی شود تا تکامل سینه ها به مرحله ۴ بلوغی برسد و یا خونریزی به خاطر سرریز استروژن اتفاق بیفتد و یا ضخامت اندومتر از ۵ میلیمتر بیشتر شود که در این زمان درمان ترکیبی استروژن و پروژسترون بصورت دوره‌های شروع خواهد شد.

استروژن طبق روند افزایشی ادامه می یابد تا به سطح بزرگسالی استروژن کنژوگه و یا ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول برسد.

باروری:

در هر دو جنس اگر اختلال در خود غده جنسی باشد (و در پسرها سلولهای سمی نیفر نیز از بین رفته باشند) امکان باروری وجود ندارد. در بقیه موارد که سلولهای ژرم سل در غده جنسی سالم باشند و یا در اختلال کمکاری غدد جنسی همراه با کاهش محرک غده جنسی باهمکاری متخصصین غدد و مراکز نازایی امکان باروری زیاد است

در حین القای باروری در آقایان با hCG نیاز به ادامه تستوسترون نیست در صورتیکه حجم بیضه بیش از ۴ میلی لیتر باشد معمولاً تشکیل اسپرم شروع خواهد شد، ولی اغلب اگر از حجم ۸ میلی لیتر بیشتر نشود تشکیل اسپرم نداریم. در صورت نبود سابقه پایین نیامدن بیضه حتی با شمارش اسپرم پایین حاملگی اتفاق خواهد افتاد در صورت ادامه فقدان یا کمبود اسپرم در مایع منی پس از ۶ تا ۹ ماه درمان با hCG نگاه HMG به درمان اضافه خواهد شد اگر حجم بیضه کوچکتر از ۵ تا ۴ سی سی باشد از همان ابتدا (HMG) FSH به درمان hCG اضافه میشود. در مردان کنترل hCG با بررسی تستوسترون هر دو هفته یکبار است و سعی میکنیم تستوسترون سرم را بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ نانوگرم بر دسی لیترنگه داریم (میزان بیشتر باعث سطح بالاتر استروژن سرم و ژنیکوماستی میشود)

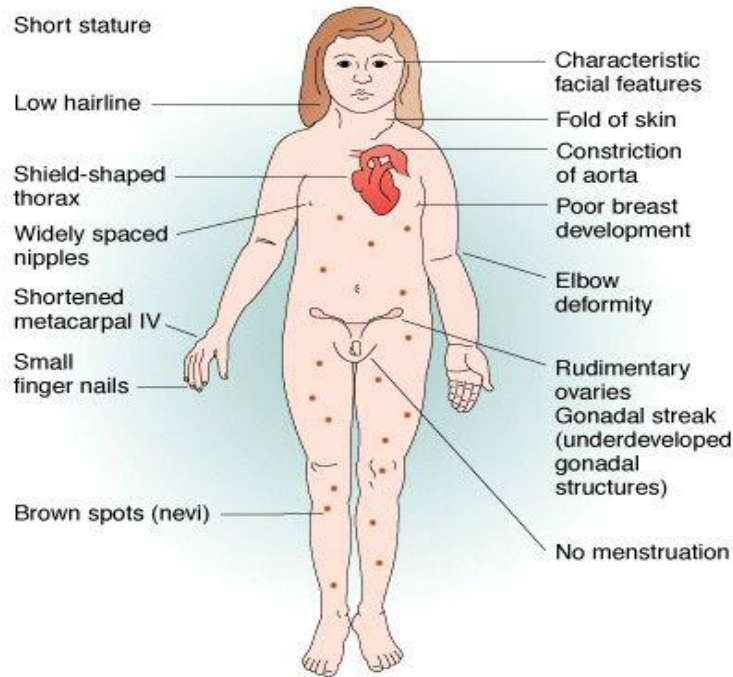
القاء تخمک گذاری در زنان نیز مانند مردان با hCG امکان پذیر است. در موارد اشکال هیپوتالاموس یک درمان جایگزین و مؤثر (فقط در مراکز تحقیقاتی) استفاده از پمپ GnRH بصورت زیر پوستی است

پیگیری

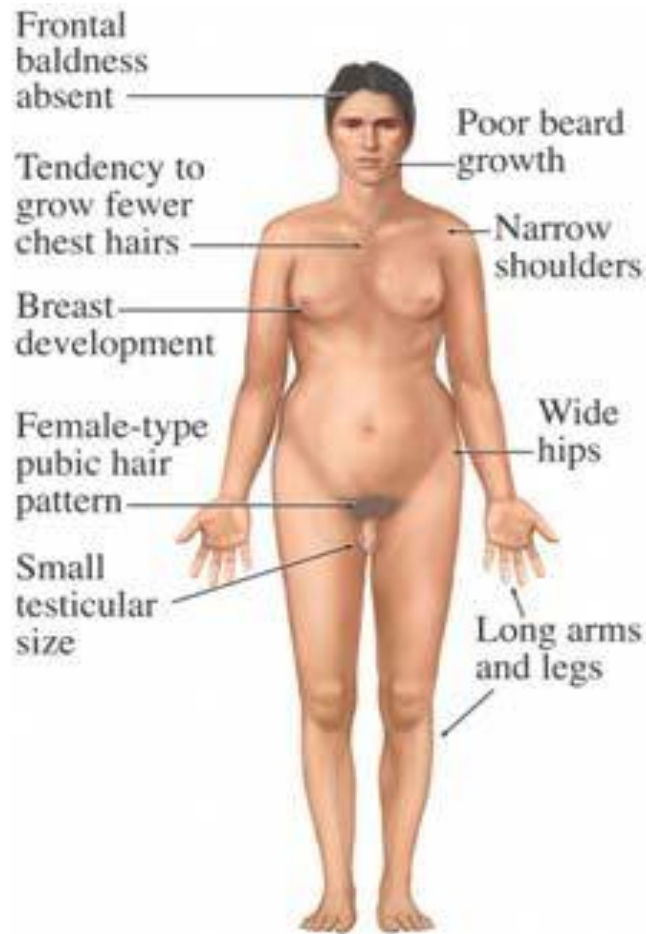
در هر دو جنس، معاینات و بررسی سال اول درمان هر ۴ تا ۶ ماه و پس از آن هر ۶ ماه خواهد بود. وضعیت چگالی استخوانی در ابتدای درمان و ۶ ماه بعد از درمان ارزیابی شود. عوارض متابولیک استروئیدهای جنسی نیاز به پیگیری بصورت بالینی و آزمایشگاهی دارند افراد با اختلالات انعقادی باید استروژن با دوز کمتر دریافت کنند. اگر در طی درمان تستوسترون بیضه بزرگ شود نشانه بهبود کم کاری غدد جنسی همراه با کاهش محرکهای غدد جنسی و یا شروع خودبخودی بلوغ است. در این موارد درمان قطع و ۲ تا ۳ ماه بعد بررسی مجدد صورت می گیرد. با درمان ذکر شده همه چیز بجز باروری طبیعی خواهد شد. پسرهابلوغ و صفات ثانویه جنسی کامل، نعوظ و انزال طبیعی ولی مایع منی بدون اسپرم خواهند داشت و دخترها فنوتیپ (ظاهر زنانه) و قاعدگی طبیعی پیدا خواهند کرد.

نگاره های کم کاری غدد جنسی

سندرم ترنریا کمبود یک کروموزم X یا XO



سندروم کلاین فلتر یا XXY



ترجمه و تلخیص دکتر دهقان منشادی فوق تخصص غدد-متابولیسم و رشد کودکان

برگرفته از کتاب مرجع طب غدد ویلیامز ۲۰۱۲

گرد آوری: دکتر سید حسین دهقان منشادی

آدرس مطب: تهران خ شریعتی، متروی شریعتی، جنب حسینیه ارشاد، کوچه ارشاد، پلاک ۱، طبقه ۳، واحد ۲۱

تلفن:

۰۹۱۰۶۸۲۵۰۹۹

۰۲۱-۲۲۸۹۴۱۰۸