

Case report

Hypogonadotropic Hypogonadism in Empty Sella Syndrome: A Case Report and Review of the Literature

Ehsan Adib¹, Anahita Zakeri², Shokofeh Banaei^{*3}

1. Students Research Committee, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Department of Physiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

**Corresponding author.* Tel: +984533534692, Fax: +984533534703, E-mail: S.banaei@arums.ac.ir

Article info

Article history:

Received: Oct 5, 2025

Accepted: Nov 15, 2025

Keywords:

Empty Sella Syndrome

Hypogonadotropic

Hypogonadism

Pituitary Gland

ABSTRACT

Background: Hypogonadotropic hypogonadism occurs when the pituitary gland fails to synthesize sufficient amounts of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). In this deficiency, despite the normal testicular parenchyma, testosterone production from the testicles is reduced, ultimately causing symptoms in the individual. An uncommon cause of inadequate secretion of LH and FSH is empty sella syndrome (ESS). This condition occurs when cerebrospinal fluid accumulates in the sella turcica for various reasons, leading to flattening of the pituitary gland.

Case Presentation: This case report introduces a 24-year-old man who complained of symptoms related to some secondary sexual characteristics compared to his peers, such as decreased libido. Investigations included brain MRI and hormonal tests, which revealed empty sella as well as decreased testosterone, LH, and FSH levels.

Conclusion: After the definitive diagnosis of ESS, treatment with human chorionic gonadotropin (hCG) was started for the patient. However, after some time, the patient faced challenges in his treatment and gave up on continuing the treatment.

How to cite this article: Adib E, Zakeri A, Banaei Sh. Hypogonadotropic Hypogonadism in Empty Sella Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(3):

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Background: Hypogonadotropic hypogonadism occurs when the pituitary gland fails to synthesize sufficient amounts of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). In this deficiency, despite the normal testicular parenchyma, testosterone production from the testicles is reduced, ultimately causing symptoms in the individual like impaired spermatogenesis and infertility, sexual dysfunction, general weakness, gynecomastia, decreased testicular volume, anemia, decreased muscle mass, osteoporosis, etc. Some important causes that can lead to Hypogonadotropic hypogonadism (HH) include pituitary and hypothalamic tumors, trauma, hyperprolactinemia, hypophysitis, infiltrative diseases, drugs, as well as structural abnormalities in the pituitary and hypothalamus, which can lead to problems in the production and secretion of each of the gonadotropic hormones (LH, FSH) or gonadotropin-releasing hormone (GnRH). An uncommon cause of inadequate secretion of LH and FSH is empty sella syndrome (ESS). This condition occurs when cerebrospinal fluid (CSF) accumulates in the sella turcica for various reasons, leading to flattening of the pituitary gland, causing the sella turcica to appear empty of the pituitary gland on magnetic resonance imaging (MRI) images, which is called Empty sella. This condition is asymptomatic in most cases. However, if a person develops endocrine, ophthalmological, and neurological signs and symptoms, it is called ESS.

Case Presentation: A 24-year-old male patient was referred to the endocrinology clinic complaining of symptoms related to secondary sexual characteristics, such as a high-pitched voice, low growth of facial hair, insufficient muscle mass, and decreased libido. He was visited and examined by a urologist and was referred with suspicion of pituitary disorders. He states gynecomastia, for which surgery for the removal of tissue from both breasts was done. In hormonal tests, the serum levels of all three hormones, testosterone (1.29), LH (0.54), and FSH (0.61) have decreased, which indicates hypogonadotropic hypogonadism. The results of other hormones were normal. In semen

analysis, his fertility was normal. Also bone age was the same as the chronological age. On MRI of the pituitary, evidence of pituitary gland height loss and CSF protrusion into the sella turcica was observed. Pituitary gland height was approximately 2 mm. Based on the above results; the ESS was eventually confirmed. In this case, this syndrome led to the involvement of the pituitary-gonadal axis, and fortunately, it has not led to the involvement of other pituitary axes. Therefore, given that the patient's fertility was normal and not affected by hypogonadism, human chorionic gonadotropin (hCG) injection was considered. After 2 months of treatment, the patient returned and stated that he had responded well to treatment and his symptoms had reduced. However, he was dissatisfied and stated that he wanted to replace hCG with testosterone replacement therapy (TRT). hCG required frequent injections and caused discomfort to the patient, and it was also expensive and imposed a large monthly cost. It was explained to the patient that TRT, unlike hCG, has various side effects, and it can increase the risk of infertility by inhibiting spermatogenesis. However, after much discussion, he decided to discontinue the treatments.

Conclusion: ESS is a condition that exhibits significant heterogeneity, varying from an incidental neuroradiological observation with no clinical implications to ESS, which is characterized by the presence of endocrine, ophthalmological, and neurological symptoms, either individually or in combination. The treatment approach for ESS should focus on addressing hypopituitarism through appropriate hormonal replacement therapies. Exogenous testosterone administration can suppress intratesticular testosterone, which is associated with a risk of infertility in patients with hypogonadotropic hypogonadism. Therefore, hCG has been introduced as an alternative treatment for the treatment in patients with hypogonadotropic hypogonadism where fertility is desired. However, some challenges and problems, such as Need for multiple injections, fear of injection, lack of access to the person giving the injection, local pain at the injection site, embarrassment from frequent visits for injections, fear of social stigma, High price of the drug, etc., in treating these patients discourage them from continuing treatment or

even starting hCG treatment. Therefore, the most important and challenging issue in patients with hypogonadotropic hypogonadism is the initiation of treatment, and this issue requires the appropriate clinical judgment of physicians as well as the personal opinions of patients. Although we know that the main and

preferred treatment for hypogonadotropic hypogonadism is hCG, physicians should inform patients about the side effects and benefits of both treatment methods and allow patients to choose which treatment method they prefer according to their conditions.

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در سندرم سلای خالی: گزارش موردی و مرور متون

احسان ادیب^۱، آناهیتا ذاکری^۲، شکوفه بنایی^۳*

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۳۴۶۹۲ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۳۴۷۰۳ پست الکترونیک: S.banaei@arums.ac.ir

چکیده

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک به حالتی اطلاق می‌شود که در آن غده هیپوفیز نتواند هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) را به مقدار کافی سنتز کند. در این حالت علیرغم اینکه پارانشیم بیضه طبیعی است، اما تولید تستوسترون از بیضه‌ها کاهش می‌یابد و در نهایت باعث ایجاد علائم در فرد می‌شود. یک علت غیرمعمول برای ترشح ناکافی LH و FSH، سندرم سلای خالی (ESS) است. این وضعیت زمانی ایجاد می‌شود که مایع مغزی نخاعی به دلایل مختلف در سلا تورسیکا تجمع می‌یابد و منجر به مسطح و پهن شدن غده هیپوفیز می‌شود. در این گزارش موردی یک آقای ۲۴ ساله معرفی می‌گردد که از علائم مرتبط با برخی از ویژگی‌های ثانویه جنسی در مقایسه با همسالان خود، مثل کاهش میل جنسی، شکایت داشت. بررسی‌ها شامل MRI مغز و آزمایشات هورمونی بود که سلای خالی و همچنین کاهش سطوح تستوسترون، LH و FSH را نشان داد. پس از تشخیص قطعی ESS، درمان با گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) برای بیمار آغاز شد. با این حال، پس از مدتی بیمار در درمان خود با چالش‌هایی روبرو شد و از ادامه درمان منصرف شد.

واژه‌های کلیدی: سندرم سلای خالی، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، غده هیپوفیز

پذیرش: ۱۴۰۴/۸/۲۴

دریافت: ۱۴۰۴/۷/۱۳

مقدمه

در مردان، هیپوگنادیسم یک سندرم بالینی است که از اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ناشی می‌شود. این وضعیت منجر به نارسایی غدد جنسی (بیضه‌ها) می‌شود که مانع از ترشح تستوسترون سرمی کافی توسط سلول‌های لیدیک در بافت بیضه می‌شود [۱]. دو نوع اساسی هیپوگنادیسم وجود دارد: اولیه و ثانویه. شکل اولیه که با عنوان هیپوگنادیسم

هیپرگنادوتروپیک نیز شناخته می‌شود، با اختلال عملکرد و نارسایی در پارانشیم بیضه مشخص می‌شود که منجر به سطح پایین تستوسترون سرم در کنار سطوح بالای هورمون لوتئینیزه کننده (LH)^۱ و هورمون محرک فولیکول (FSH)^۲ می‌شود. برعکس، در شکل ثانویه یا هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک،

^۱ Luteinizing Hormone

^۲ Follicle-Stimulating Hormone

پارانشیم بیضه سالم بوده و مشکل اصلی در هیپوتالاموس یا غده هیپوفیز قرار دارد که منجر به کاهش سطوح سرمی تستوسترون، LH و FSH می‌شود [۲،۳]. هیپوگنادیسم اولیه می‌تواند به علل مختلفی از جمله واریکوسل، عوامل عفونی (مانند اوریون)، ضربه فیزیکی، پیچ خوردگی بیضه، ناهنجاری در آنزیم‌های تولیدکننده تستوسترون، سندرم‌های ژنتیکی و مادرزادی (مانند سندرم کلاین فلتز) و درمان‌هایی مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی و غیره ناشی شود. همچنین، از علل مهمی که می‌توانند منجر به هیپوگنادیسم ثانویه شوند می‌توان به تومورهای هیپوفیز و هیپوتالاموس، جراحی مغز و پرتودرمانی سر و گردن، ترومای مغزی، خونریزی‌های داخل مغزی، هیپرپرولاکتینمی (افزایش سطح سرمی پرولاکتین)، هیپوفیزیت (التهاب هیپوفیز)، بیماری‌های ارتشاحی (مانند هموکروماتوز و سارکوئیدوز)، داروها (مانند آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های GnRH) و همچنین ناهنجاری‌های ساختاری مادرزادی در هیپوفیز و هیپوتالاموس اشاره کرد که می‌توانند منجر به مشکلاتی در تولید و ترشح هر یک از هورمون‌های گنادوتروپیک (FSH، LH) از هیپوفیز یا هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)^۱ از هیپوتالاموس شوند [۱،۴]. هیپوگنادیسم درمان نشده در مردان می‌تواند منجر به اختلال در اسپرماتوژنز و ناباروری، اختلال عملکرد جنسی، ضعف عمومی، ژنیکوماستی، کاهش حجم بیضه، کم‌خونی، کاهش توده عضلانی، پوکی استخوان و غیره شود [۳].

اصطلاح «سلا تورسیکای خالی یا امپتی سلا تورسیکا» اولین بار در سال ۱۹۵۱ برای توصیف تظاهرات نورورادیولوژیکی یک سلا تورسیکا (زین ترکی) که خالی از غده هیپوفیز به نظر می‌رسد، تعریف شد [۵]. در واقع در سلا تورسیکای خالی، بافت متراکم و گرد مانند غده هیپوفیز به دیواره‌های سلا تورسیکا فشرده

شده و باعث می‌شود سلا تورسیکا در تصاویر حاصل از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)^۲ خالی از غده هیپوفیز به نظر برسد که این وضعیت در بیشتر موارد بدون علامت است. با این حال، اگر فردی علائم و نشانه‌های مرتبط با غدد درون‌ریز، بینایی و یا عصبی را بروز دهد، به آن سندرم سلائی خالی (ESS)^۳ گفته می‌شود [۶]. ESS دو نوع دارد. نوع اول یا سلائی خالی اولیه که با عنوان ایدیوپاتیک نیز شناخته می‌شود، بدون علت خاص قابل شناسایی اتفاق افتاده و ممکن است با افزایش فشار داخل جمجمه (ICP)^۴ مرتبط باشد. نوع دوم یا سلائی خالی ثانویه، می‌تواند پس از ضربه مغزی، ایسکمی هیپوفیز ناشی از کاهش جریان خون، پس از دریافت پرتودرمانی به سر و گردن و از همه مهم‌تر، به دلیل ICP مرتبط با تومورهای مغزی یا شرایط ایدیوپاتیک ایجاد شود [۶،۷]. ESS در مطالعات و مقالات مختلف به دو شکل نسبی و کامل نیز طبقه‌بندی می‌شود. ESS نسبی با وجود مایع مغزی نخاعی (CSF)^۵ در کمتر از ۵۰٪ حجم سلا تورسیکا تعریف می‌شود، در حالی که ESS کامل با وجود CSF در بیشتر از ۵۰٪ از حجم سلا تورسیکا تعریف می‌شود [۸].

معرفی بیمار

بیمار آقای ۲۴ ساله با شکایت از علایم مرتبط با برخی از صفات ثانویه جنسی در مقایسه با همسالان خود و کاهش میل جنسی به کلینیک غدد ارجاع داده شد. بیمار توسط یک متخصص اورولوژی ویزیت و معاینه شده بود و با توجه به طبیعی بودن معاینات دستگاه تناسلی و سونوگرافی بیضه‌ها، با شک به اختلالات سیستم عصبی مرکزی و هیپوفیز به متخصص غدد ارجاع داده شده بود. بیمار از صدای زیر و نازک، رشد کم موهای صورت به شکل مردانه و همچنین توده عضلانی ناکافی در اندام‌ها و تنه و به دنبال آن

^۲ Magnetic Resonance Imaging

^۳ Empty Sella Syndrome

^۴ Intracranial Pressure

^۵ Cerebrospinal Fluid

^۱ Gonadotropin-Releasing Hormone

ضعف عضلانی شکایت داشت. بیمار از سن ۱۵ تا ۲۲ سالگی ژنیکوماستی بدون گالاکتوره را بیان می کرد که سایز آن به تدریج با افزایش سن، افزایش یافته بود و در سن ۲۲ سالگی به درجه ۳ در پستان چپ و درجه ۲ در پستان راست رسیده بود و جراحی و خارج سازی بافت فیبرو-گلندولار از هر دو پستان برای بیمار انجام شده بود که در آزمایش پاتولوژی انجام شده بر روی نمونه ها، هیچ نئوپلازی یا بدخیمی گزارش نشده بود. بیمار هیچ سابقه ای از اختلالات جنسی مشابه در اعضای خانواده را ذکر نمی کرد و داروی خاصی نیز مصرف نمی کرد. در معاینه اولیه، قد بیمار ۱۹۰ سانتی متر و وزن او ۱۱۵ کیلوگرم اندازه گیری شد. بنابراین، طبق BMI^1 محاسبه شده ($31/8$)، بیمار چاقی کلاس ۱ با توزیع چربی شکمی داشت. آتروفی واضح عضلات پروگزیمال اندام فوقانی و تحتانی مشهود بود که باعث می شد بیمار احساس ضعف و ناتوانی در بلند کردن اجسام داشته باشد.

بیمار از ریزش مو در نواحی مختلف مانند سر یا اندام ها شکایتی نداشت و رشد موهای زیر بغل و ژنتال در معاینات طبیعی بود. با این حال، در معاینه قفسه سینه و اندام ها، رشد موی کاهش یافته مشهود بود. تعداد تنفس ۱۹ عدد در دقیقه و الگوی تنفسی نیز طبیعی بود و هیچ صدای پاتولوژیکی در سمع ریه ها شنیده نشد. در معاینه قلب و عروق، ضربان قلب بیمار ۸۰ ضربه در دقیقه بوده و هیچ صدای پاتولوژیکی در سمع قلب شنیده نشد. فشار خون سیستولیک اندازه گیری شده از هر دو بازوی بیمار ۱۲۵ میلی متر جیوه بود و دمای بدن بیمار نیز ۳۶/۵ درجه سانتی گراد اندازه گیری شد.

طبق معاینات و گزارش های ارسالی توسط متخصص اورولوژی، معاینه نواحی تناسلی طبیعی بوده و هیچ مورد غیرطبیعی مشاهده نشده بود. بیمار از معاینه مجدد توسط متخصص غدد خودداری کرد؛ بنابراین،

بررسی های بیشتری در این زمینه انجام نشد. در گزارش سونوگرافی درخواستی توسط متخصص اورولوژی از کیسه بیضه، بیضه ها از نظر اندازه و پارانشیم طبیعی بودند و مشکل خاصی نداشتند. علاوه بر این، طبق نتایج آزمایش های خون شناسی درخواست شده توسط متخصص اورولوژی، همه پارامترهای خونی طبیعی بودند (جدول ۱). در ارزیابی هورمونی، سطح تستوسترون $1/85$ نانوگرم بر میلی لیتر (محدوده طبیعی: $2/49-8/36$ نانوگرم بر میلی لیتر) گزارش شده بود که نشان دهنده کمبود هورمون تستوسترون بود. سطح پرولاکتین نیز 154 میکرو واحد بین المللی بر لیتر (محدوده طبیعی: $0.7-4.0$ میکرو واحد بین المللی بر لیتر) بود که در محدوده طبیعی قرار داشت. هیچ آزمایشی برای بررسی سطوح LH و FSH درخواست نشده بود. آخرین آزمایش درخواست شده توسط متخصص اورولوژی، آنالیز مایع منی (SA)^۲ بود که نتایج آن در جدول ۲ فهرست شده است. همانطور که در این جدول مشاهده می شود، خوشبختانه باروری بیمار طبیعی بوده و تحت تاثیر هیپو گنادیسم بیمار قرار نگرفته است.

در نهایت، با توجه به علائم و یافته های ذکر شده و همچنین اقدامات قبلی انجام شده برای بیمار، به دلیل تأخیر بیش از ۶ ماه در مراجعه به کلینیک غدد، انجام مجدد آزمایش های خون شناسی و هورمونی به همراه اندازه گیری سطوح LH و FSH برای بیمار درخواست شد. همچنین برای بررسی بیشتر، MRI غده هیپوفیز درخواست شد. برای ارزیابی سن استخوانی، تصویربرداری رادیوگرافی از مچ دست چپ بیمار درخواست شد. تعیین سن استخوانی از طریق رادیوگرافی مچ دست روش مفیدی برای تعیین مرحله رشد است که البته در برخی موارد نادر ممکن است با سن تقویمی موافق نباشد. در این بیمار تمام

² Semen Analysis¹ Body Mass Index

صفحات اپی فیزی میج دست چپ بسته بودند و سن استخوانی با سن تقویمی یکسان و موازی بود (شکل ۱). نتایج آزمایش‌های خون‌شناسی و بیوشیمی خون همچنان طبیعی و مشابه آزمایشات قبلی بودند. آزمایشات هورمونی در جدول ۳ ارائه شده‌اند. در این آزمایش سطوح سرمی هر سه هورمون تستوسترون، LH و FSH کاهش یافته بود که نشان‌دهنده هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک برای بیمار بود. نتایج سایر هورمون‌ها، مثل هورمون‌های

تیروئیدی، پرولاکتین، کورتیزول، ¹TSH و غیره، نیز در جدول زیر ذکر شده و در محدوده طبیعی قرار دارند. در MRI انجام شده، شواهدی از کاهش ارتفاع غده هیپوفیز و بیرون‌زدگی CSF به داخل زین ترکی مشاهده شد. ارتفاع غده هیپوفیز تقریباً ۲ میلی‌متر و نسبت آن به ارتفاع زین ترکی ۰/۲ بود (شکل ۳و۲).

¹ Thyroid-Stimulating Hormone

جدول ۱. نتایج آزمایشات خون‌شناسی در بیمار

محدوده طبیعی	نتایج	خون‌شناسی
۴-۱۲	۹/۷	گلبول سفید ($10^3/\mu\text{L}$)
۴/۳-۶/۱	۵/۶۴	گلبول قرمز ($10^6/\mu\text{L}$)
۱۳/۵-۱۸	۱۶/۳	هموگلوبین (g/dl)
۳۹-۵۳	۴۶/۶	(%) هماتوکریت
۸۱-۹۹	۸۲/۶	(FL) میانگین حجم کورپوسکولار
۲۷-۳۳	۲۸/۹	(pg) میانگین هموگلوبین کورپوسکولار
۱۵۰-۴۵۰	۲۵۹	پلاکت ($10^3/\mu\text{L}$)
۱۵/۵>	۱۲/۵	(%) پهنای توزیع گلبول‌های قرمز
۰-۱۵	۹	میزان رسوب گلبول قرمز یک (mm/h)ساعته
-	۱۴/۹	زمان پروترومبین (Sec)
-	۱/۰۷	نسبت نرمال شده بین‌المللی
۳۰-۴۵	۳۶	(Sec) زمان ترومبوپلاستین نسبی

جدول ۲. نتایج آزمایش مایع منی (Semen)

محدوده طبیعی	نتایج	رنگ و ظاهر
-	شیری	رنگ و ظاهر
$\geq 1/5$	۷	حجم (ml)
۷/۲ - ۷/۸	۷/۶	PH
> 3	۵	ویسکوزیته
-	۳۰	زمان روانگرایی
≥ 15 میلیون	۴۲	شمار اسپرم (million/ml)
> 30	۴۰	(%) فرم طبیعی
-	۶۰	(%) فرم غیرطبیعی
-	۴۰	(%) سر غول پیکر
-	۱۰	(%) اسپرم جونایل
-	۱۰	(%) سر سنجاقی
-	۴۰	(%) عدم تحرک

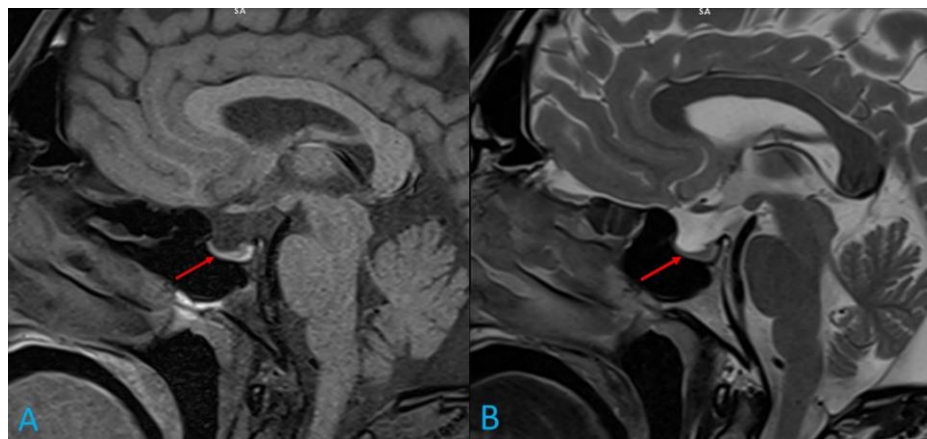
تحرك كل بعد از ۱ ساعت (%)	۶۰	>٪۴۰
تحرك پیشرونده (%)	۳۵	>٪۳۰
گلبول سفید (/hpf)	۰-۱	۰-۵
گلبول قرمز (/hpf)	۰-۱	۰-۵
سلول زایا (/hpf)	۰-۱	۰-۵



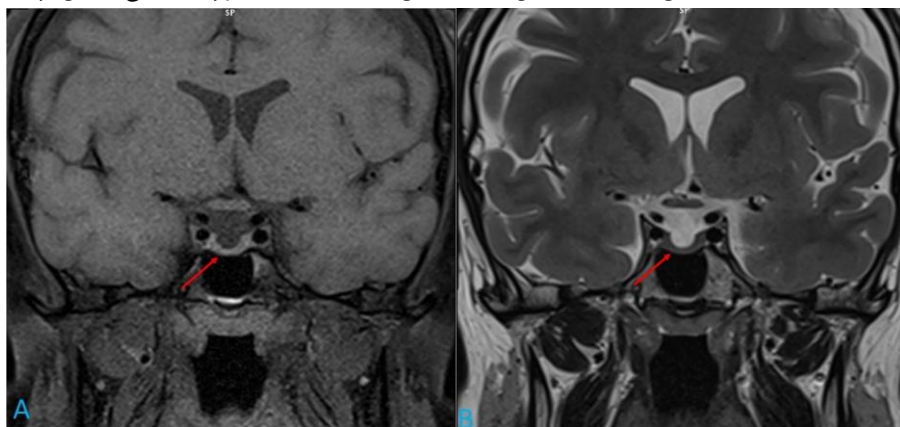
شکل ۱. رادیوگرافی از دست و مچ دست چپ. دایره قرمز بسته بودن صفحات اپی فیزیال را نشان می دهد.

جدول ۳. سطح سرمی هورمون ها در بیمار

هورمون	نتایج	محدوده طبیعی
هورمون محرک تیروئید (mIU/ml)	۱/۶	۰/۴-۵
تیروکسین (T4) (ng/dl)	۱۱۰	۶۵/۶-۱۸۱
پرولاکتین (μIU/L)	۲۵۸	۷۳-۴۰۷
هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	۳۴	۰/۳۲-۲/۳۲
تستسترون (ng/ml)	۱/۲۹	۲/۴۹-۸/۳۶
هورمون لوتئینیزه کننده (mIU/mL)	۰/۵۴	۰/۵۷-۱۲/۰۷
هورمون محرک فولیکول (mIU/mL)	۰/۶۱	مردان (۰/۹۵-۱۱/۹۵)
کورتیزول صبحگاهی (μg/dl)	۱۱/۴	۳/۷-۱۹/۴
هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (pg/ml)	۲۰/۶	۷/۲-۶۳/۶



شکل ۲. تصاویر MRI ساژیتال مغز با سکانس T1 (A) و سکانس T2 (B). فلش‌های قرمز به غده هیپوفیز مسطح در زین تورکی اشاره دارند.



شکل ۳. تصاویر MRI کروئال مغز با سکانس T1 (A) و سکانس T2 (B). فلش‌های قرمز به غده هیپوفیز مسطح اشاره دارند.

جایگزینی تستوسترون (TRT)^۲ جایگزین کند. hCG نیاز به تزریق متعدد در هفته داشت و باعث ناراحتی بیمار می‌شد، همچنین گران‌قیمت بوده و هزینه ماهانه زیادی را به او تحمیل می‌کرد. بنابراین بیمار تمایل داشت درمان خود را با TRT ادامه دهد. به بیمار توضیح داده شد که TRT برخلاف hCG عوارض جانبی مختلفی دارد؛ به عنوان مثال، می‌تواند با مهار اسپرماتوژنز، خطر ناباروری را افزایش دهد و بهتر است درمان با hCG ادامه یابد. با این حال، بیمار پس از اطلاع از مزایا و معایب هر کدام از روش‌های درمانی تصمیم گرفت درمان را ادامه ندهد و از فالوآپ خارج شد.

بحث

درمان سنتی و روتین برای بیمارانی که از علائم کمبود تستوسترون رنج می‌برند، درمان جایگزینی تستوسترون (TRT) است. با این حال، تجویز تستوسترون خارجی (اگزوژن)^۳ در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک (ثانویه) می‌تواند تستوسترون تولیدی توسط بیضه را سرکوب کند که با کاهش تعداد و تحرک اسپرم و در نهایت با خطر ناباروری همراه است [۹-۱۱]. بنابراین، hCG به عنوان

در نهایت بر اساس یافته‌های فوق، سندرم ESS در این بیمار مورد تشخیص قرار گرفت. در این بیمار، این سندرم منجر به درگیری محور هیپوفیز-گناد شده بود و خوشبختانه منجر به درگیری سایر محورهای مرتبط با هیپوفیز (مانند آدرنال، تیروئید، پرولاکتین و غیره) نشده و عملکرد آن‌ها طبیعی بودند. بنابراین، با توجه به اینکه باروری در بیمار طبیعی بوده و تحت تأثیر هیپوگنادیسم قرار نگرفته بود، تزریق گنادوتروپین جفتی انسان (hCG)^۱ سه بار در هفته برای بیمار به عنوان درمان هیپوگنادیسم و پیشگیری از عوارض آن در نظر گرفته شد. با توجه به اضافه وزن بیمار، انجام ورزش منظم برای کاهش وزن ۱۵ تا ۲۰ کیلوگرم به بیمار توصیه شد. برای ارزیابی مجدد بیمار از نظر کاهش یا رفع علائم به او توصیه شد ۶ ماه پس از شروع درمان مجدداً به کلینیک غدد مراجعه کند. اما پس از ۲ ماه، بیمار به کلینیک غدد مراجعه کرد و اظهار داشت که به درمان پاسخ خوبی داده است و رشد موهای صورت و تنه افزایش یافته و صدای زیر او کمی بم‌تر شده است. در مدت ۲ ماه او توانسته بود با رژیم غذایی مناسب و انجام تمرینات ورزشی ۵ کیلوگرم از وزن خود را کاهش دهد. با این حال، بیمار از روش درمانی خود ناراضی بود و درخواست داشت که hCG را قطع کرده و با درمان

^۲ Testosterone Replacement Therapy

^۳ Exogenous

^۱ Human Chorionic Gonadotropin

یک درمان جایگزین برای درمان کمبود تستوسترون در بیماران مبتلا به هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک معرفی شده است. hCG به دلیل عملکرد مشابه LH، می‌تواند تولید اسپرم و تستوسترون را در بیضه‌ها تحریک کند و گزینه مناسبی برای درمان هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک در مردان است. دستورالعمل‌های ارائه شده توسط آکادمی اروپایی آندروالوژی در مورد بررسی و درمان هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک، در مواردی که نرمال ماندن باروری مد نظر است، درمان با hCG را توصیه می‌کند [۹، ۱۲]. برعکس، در بیمارانی که از هیپو گنادیسم هیپر گنادوتروپیک (اولیه) رنج می‌برند، استفاده از hCG مفید نبوده و فقط در مردانی که به دلیل اختلال عملکرد هیپوتالاموس یا غده هیپوفیز دچار هیپو گنادیسم شده‌اند، قابل استفاده است. بنابراین TRT بهترین گزینه درمانی در بیماران مبتلا به هیپو گنادیسم هیپر گنادوتروپیک است [۱۳، ۱۱]. پیشنهاد شده است که دوزهای پایین hCG (حدود ۴۰۰-۵۰۰ واحد بین‌المللی) سه بار در هفته می‌تواند سطوح تستوسترون سرم و داخل بیضه را در بیماران مبتلا به هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک به حالت طبیعی برساند. با این حال، در بیمارانی که هدف درمانی برای آنها افزایش تولید اسپرم و بهبود باروری است، باید از دوزهای بالاتر hCG، مثلاً تا تقریباً ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی در هفته استفاده شود [۱۴].

همانطور که گفته شد، hCG گزینه مناسبی برای درمان بیماران مبتلا به هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک است که مایل به فرزنددار شدن در آینده هستند. با این حال، برخی چالش‌ها و مشکلات در درمان این بیماران آن‌ها را از ادامه درمان یا حتی شروع درمان با hCG منصرف می‌کند. ابتدا باید در نظر داشته باشیم که hCG در بهترین حالت باید سه بار در هفته تزریق شود که به دلایل مختلف مانند ترس از تزریق، عدم دسترسی به فرد تزریق کننده، درد موضعی

محل تزریق، خجالت از مراجعه مکرر برای تزریق، ترس از انگ اجتماعی و غیره منجر به کاهش اشتیاق بیماران برای ادامه درمان می‌شود. این در حالی است که تزریق تستوسترون بسته به دوز آن می‌تواند تا هر ۲۱ روز یکبار تزریق شود که منجر به محبوبیت بیشتر این دارو نسبت به hCG در بین بیماران می‌شود. عامل دیگر این است که یک دوز تزریقی hCG بسیار گران قیمت‌تر از یک دوز تزریقی تستوسترون است (تقریباً ۱۵-۱۰ برابر گران‌تر در ایران) و همچنین این دارو در اکثر موارد تحت پوشش بیمه قرار نمی‌گیرد و باعث می‌شود بیماران تستوسترون را به hCG ترجیح دهند. این عوامل باعث می‌شوند بیمارانی که با hCG تحت درمان قرار گرفته‌اند، پس از مدت کوتاهی از ادامه درمان خود منصرف شوند. بنابراین، مهمترین و چالش برانگیزترین مسئله در بیماران مبتلا به هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک، انتخاب روش درمانی آن‌ها است و این موضوع نیاز به قضاوت بالینی مناسب پزشکان و همچنین نظرات شخصی بیماران دارد. علیرغم اینکه مسلم است درمان ارجح و اصلی در هیپو گنادیسم هیپو گنادوتروپیک hCG است، اما پزشکان باید بیماران را در مورد عوارض جانبی و مزایای هر دو روش درمانی آگاه کنند و به بیماران این فرصت را بدهند که بسته به شرایط خود، روش درمانی مورد نظر خود را انتخاب کنند.

سطوح سرمی تستوسترون در نژادها، گروه‌های سنی و شاخص‌های توده بدنی مختلف متغیر است. نشان داده شده است که ترشح تستوسترون با افزایش سن و افزایش BMI به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. طبق مطالعات انجام شده، محدوده طبیعی سطوح تستوسترون صبحگاهی در مردان زیر ۴۰ سال، ۲/۹۰ تا ۱۱/۱۸ میکروگرم در لیتر متغیر است، در حالی که این طیف برای مردان بالای ۴۰ سال، ۲/۱۴ تا ۶/۹۶ میکروگرم در لیتر است [۱۵]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً ۳۹ درصد از مردان بالای ۴۰ سال و همچنین ۵۰ درصد از مردان بالای ۸۰ سال، احتمالاً در

آینده به طور فیزیولوژیک دچار هیپوگنادیسم می‌شوند [۱۷، ۱۶].

سندرم ESS وضعیتی را بیان می‌کند که در آن لایه تحت عنکبوتیه (ساب آراکنوئید)^۱، همراه با مایع مغزی نخاعی (CSF)، زین ترکی یا سلا تورسیکا را اشغال می‌کند که در نتیجه منجر به پهن و مسطح شدن غده هیپوفیز در داخل سلا تورسیکا می‌شود [۱۸]. اکثر افراد مبتلا به ESS با نسبت ۵ به ۱ زن بوده و اغلب مبتلا به چاقی، فشار خون بالا، سردرد و اختلالات بینایی نیز هستند. در برخی موارد نادر، بیماران ممکن است با آبریزش بینی و نقص در میدان دید نیز مراجعه کنند [۱۹]. در اکثر بیماران گزارش شده، سلای خالی ممکن است به طور اتفاقی توسط یک متخصص رادیولوژی در طول MRI یا سی‌تی‌اسکن مغز تشخیص داده شود [۲۰]. طیف علائم مرتبط با ESS بسیار متنوع است، به گونه‌ای که این بیماری می‌تواند کاملاً بدون علامت بوده و در طول زندگی فرد هیچ مشکلی ایجاد نکند یا ممکن است چندین محور غده هیپوفیز را تحت تأثیر قرار داده و منجر به چالش‌های قابل توجهی برای بیماران شود که خوشبختانه در اکثر موارد معمولاً فقط یک یا دو محور درگیر می‌شوند [۲۱]. شایع‌ترین اختلال درون‌ریز گزارش شده در ESS در مطالعات انجام شده، متفاوت گزارش شده است. در مطالعه‌ای که توسط دِمارینیس^۲ و همکاران انجام شد، تنها ۱۹ درصد (۴۰ نفر از ۲۱۳ نفر) افراد مبتلا به سلای خالی ناهنجاری‌های غدد درون‌ریز مستند داشتند که از این تعداد ۲۲ درصد (۹ نفر از ۴۰ نفر) مرد بودند [۸]. همچنین طبق مطالعه انجام شده توسط رانی^۳ و همکاران، هیپوکورتیزولمی (کاهش سطح سرمی کورتیزول) به عنوان شایع‌ترین اختلال درون‌ریز گزارش شده بود که ۶۲/۵٪ (۱۰ نفر از ۱۶ نفر) از شرکت‌کنندگان را مبتلا کرده بود. در

مقابل، هیپوگنادیسم در بخش کمتری از نمونه‌ها و در ۱۸/۷۵ درصد (۳ نفر) افراد مشاهده شد که به صورت توقف قاعدگی (آمنوره) در زنان و اختلال نعوظ در مردان بروز کرده بود [۲۲]. برعکس، در مطالعه‌ای که توسط گاتناتی^۴ و همکاران در مورد ESS انجام شده بود، نشان داده شد که هیپرپرولاکتینمی (افزایش سطح سرمی پرولاکتین) اختلال غالب بوده که ۲۰/۸ درصد (۵ نفر از ۱۲ نفر) از بیماران را تحت تأثیر قرار داده، در حالی که هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک تنها در دو بیمار مشاهده شده بود [۲۳]. از سوی دیگر، مطالعه انجام‌شده توسط استلماکوسکا^۵ و همکاران نشان داد که هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز است که در ۱۹ درصد (۵ نفر از ۲۱ نفر) از بیماران رخ داده است. این وضعیت با قاعدگی نامنظم (الیگومنوره) در زنان و کاهش عملکرد جنسی در مردان مشخص شده بود [۲۴]. داده‌های اپیدمیولوژیک مربوط به سلای خالی به طور قابل توجهی تحت تأثیر روش‌های مورد استفاده برای جمع‌آوری داده‌ها قرار می‌گیرد. طبق مطالعات متمرکز بر این سندرم، میزان بروز آن در موارد کالبدشکافی بین ۵ تا ۱۲ درصد گزارش شده است و در ارزیابی‌های تصویربرداری، بروز ۱۲ درصدی را در بین بیماران نشان می‌دهد [۲۵، ۲۱]. افتراق ESS از سایر اختلالات هیپوفیز یا اختلالات کیستیک، از جمله کیست‌های آراکنوئید و اپیدرموئید و همچنین ناهنجاری‌های مادرزادی غده هیپوفیز ضروری است. کیست‌های آراکنوئید سوپرا سلار می‌توانند به طور بالقوه به سلا تورسیکا فتق پیدا کنند. همچنین توده‌ی حاوی CSF ممکن است بطن سوم یا کیاسمای بینایی را جابجا کند، به طوری که دیواره‌های آن در تصویربرداری به وضوح قابل شناسایی باشند [۲۶].

⁴ Ghatnatti

⁵ Stelmachowska

¹ Subarachnoid

² De Marinis

³ Rani

رویکرد درمانی در ESS باید با تمرکز به کم کاری هیپوفیز از طریق درمان های جایگزینی هورمونی مناسب باشد. در صورت مدیریت و درمان مؤثر، وجود ESS بر کیفیت زندگی و امید به زندگی بیماران تأثیر منفی نخواهد گذاشت.

نتیجه گیری

سندرم ESS وضعیتی است که ناهمگونی قابل توجیهی را از لحاظ علائم بالینی از خود در بیماران نشان می دهد. از مشاهده تصادفی رادیولوژیک سلای خالی بدون هیچ علامت بالینی گرفته تا اختلالات مرتبط با غدد درون ریز، اختلالات بینایی و عصبی و غیره که می توانند به صورت جداگانه و یا به صورت ترکیبی با هم بروز کنند. در بیماران مبتلا به اختلالات غدد درون ریز ناشی از ESS باید همواره بقیه محورهای هیپوفیز نیز مورد توجه قرار گیرد و اقدامات لازم برای ارزیابی این محورها انجام شود. شروع سریع و به موقع درمان در موارد ESS بسیار مهم است، چراکه مداخله زودهنگام می تواند از عوارض متعدد و غیرقابل جبران ناشی از این اختلال در بیماران جلوگیری کند. در صورت عدم شروع درمان مناسب، وضعیتی که می توانست با درمانی ساده حل شود، ممکن است به یک مشکل چالش برانگیز و پرهزینه برای بیماران تبدیل شود.

مردانی که از هیپوگنادیسم رنج می برند، به دنبال مداخلات پزشکی و دارویی مختلفی برای بهبود وضعیت خود هستند. همانطور که ذکر شد، درمان های جایگزینی با تستوسترون و hCG هر کدام مزایا و معایبی دارند که انتخاب روش درمانی را برای

پزشکان و بیماران بسیار چالش برانگیز می کند. از سوی دیگر، عدم شروع درمان یا قطع آن می تواند منجر به مشکلات بالینی متعدد برای بیماران شود و این مسائل اهمیت یافتن روش های درمانی مناسب برای بیماران که کمترین معایب و بیشترین مزایا را داشته باشند، برجسته می کند. به ویژه تولید داروهایی که به تزریق کمتری نیاز دارند، ارزان تر هستند و همچنین در مواردی که باروری در بیماران مدنظر است، اختلالی در باروری بیماران ایجاد نکنند.

ملاحظات اخلاقی

شناسه اخلاقی و رضایت برای شرکت: این مطالعه از نظر اخلاق در پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مورد تصویب قرار گرفته است (با شناسه اخلاق: IR.ARUMS.REC.1403.224). رضایت کتبی آگاهانه از بیمار برای انتشار این گزارش موردی اخذ شده است.

تعارض منافع

هیچکدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و دستگاهها تعارض منافع برای انتشار این گزارش موردی را ندارند.

تشکر و قدردانی

این گزارش موردی تحت نظارت و حمایت «کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل» نوشته شده است. نویسندگان از بیمار به خاطر مشارکت در این گزارش سپاسگزاری می کنند.

References

- 1- Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014;383(9924):1250-1263.
- 2- Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: symptoms and treatment. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(3):297-301.
- 3- Pivonello R, Menafrà D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, De Angelis C, et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:345.

- 4- Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. 2013;1(1):3-16.
- 5- BUSCH W. Die morphologie der sella turcica und ihre beziehungen zur hypophyse [Morphology of sella turcica and its relation to the pituitary gland]. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1951;320(5):437-458 (German).
- 6- Lenz AM, Root AW. Empty sella syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;9(4):710-715.
- 7- Ucciferro P, Anastasopoulou C. Empty sella syndrome. [Updated 2023 Oct 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK541002/>
- 8- De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5471-5477.
- 9- Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, Maekawa T, Horie S. Human chorionic gonadotropin treatment: a viable option for management of secondary hypogonadism and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2021;16(1):1-8.
- 10- La Vignera S, Condorelli RA, Cimino L, Russo GI, Morgia G, Calogero AE. Late-onset hypogonadism: the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Aging Male*. 2016;19(1):34-39.
- 11- Crosnoe LE, Grober E, Ohl D, Kim ED. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2013;2(2):106-113.
- 12- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European academy of andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: european society of endocrinology. *Andrology*. 2020;8(5):970-987.
- 13- Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):427-448.
- 14- La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Mongioi LM, Cannarella R, Giacone F, et al. FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one. *Aging Male*. 2020;23(5):750-755.
- 15- Boyce MJ, Baisley KJ, Clark EV, Warrington SJ. Are published normal ranges of serum testosterone too high? Results of a cross-sectional survey of serum testosterone and luteinizing hormone in healthy men. *BJU Int*. 2004;94(6):881-885.
- 16- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-769.
- 17- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-73.
- 18- McLachlan M, Williams E, Doyle F. Applied anatomy of the pituitary gland and fossa. A radiological and histopathological study based on 50 necropsies. *Brit J Radiol*. 1968; 41(490):782-788.
- 19- Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary empty sella syndrome and the prevalence of hormonal dysregulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(7):99-105 (German).
- 20- Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Capobianco A, Anile C, et al. Diagnosis of endocrine disease: primary empty sella: a comprehensive review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6): 275-285.
- 21- Kumar K, Khalid M, Fadhil A, Lamba P, Basha SA, Ibrahim SAEZM. Empty sella syndrome: A case report and literature review. *Neurosci Med*. 2015; 6(1):42-45.
- 22- Rani PR, Maheshwari R, Reddy TS, Prasad NR, Reddy PA. Study of prevalence of endocrine abnormalities in primary empty sella. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(Suppl 1):S125-S126.
- 23- Ghatnatti V, Sarma D, Saikia U. Empty sella syndrome - beyond being an incidental finding. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S321-S323.
- 24- Stelmachowska-Banaś M, Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W. Clinical and hormonal assessment of patients with empty sella on MRI. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;23(12):814-8 (Polish).
- 25- Ahamed MAA, Shetty S, Hegde S, Prasanna P. The emptiness within: A case of empty sella syndrome. *Cureus*. 2022;14(9):e28941.

- 26- Sugerman HJ, Felton WL 3rd, Salvant JB Jr, Sismanis A, Kellum JM. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. *Neurology*. 1995; 45(9):1655-1659.