

RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO TESTICULAR APÓS TRATAMENTO DE PROLACTINOMA: RELATO DE CASO

RECOVERY OF TESTICULAR FUNCTION AFTER THE PROLACTINOMA TREATMENT: case report

José Fernando de Macedo¹, Maristela Rodrigues Oliveira^{2*}, Luiz Mauro Oliveira Gomes³, Gustavo Capinzaiki de Macedo⁴, Giovanna Capinzaiki de Macedo⁵, Daniela Oliveira Gomes⁶, Luiz Carlos Maciel⁷, Sandra Irene Sprogis dos Santos⁸

^{1 e 6}- Médicos, Clínica Reproferty, São José dos Campos, SP

²- Bióloga Embriologista, Clínica Reproferty, São José dos Campos, SP

³- Biomédico Embriologista, Clínica Reproferty, São José dos Campos, SP

^{4,5}- Acadêmicos de Medicina, São José dos Campos, SP

⁷- Professor Doutor, Universidade de Taubaté, Taubaté, SP

⁸- Professora Doutora, Curso de Farmácia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

*Correspondência: maristelaroliveira@gmail.com

RECEBIMENTO: 28/11/18 - ACEITE: 23/01/19

Resumo

O aumento dos níveis séricos da prolactina, associado aos prolactinomas que levam ao hipogonadismo hipogonadotrófico é demonstrado num caso clínico, bem como sua evolução e tratamento. O tratamento clínico dos prolactinomas empregando agonistas dopaminérgicos, normaliza os níveis séricos da prolactina e reduz a massa tumoral, porém, nem sempre restaura a função gonadal e sexual. No presente estudo, foi observado que o paciente se manteve em hipogonadismo hipogonadotrófico necessitando de tratamento complementar, o qual elevou os níveis hormonais, recuperando a concentração e motilidade dos espermatozoides. Diante do quadro, o paciente foi encaminhado para congelamento do sêmen, destacando-se a importância desse procedimento no intuito de preservar sua fertilidade além de manter sua qualidade de vida sexual e emocional, visto que se trata de paciente jovem que deseja uma paternidade futura.

Palavras-chave: Prolactina. Hiperprolactinemia. Prolactinoma.

Abstract

The increasing of the prolactin serum levels associated with the prolactinomas which leads to hypogonadotropic hypogonadism it is subjected as evidence in a clinical case, as well as its evolution and treatment. The clinical treatment of prolactinoma using *dopaminergic agonists* normalizes the serum prolactin levels and reduces tumor mass, however it does not always restore gonadal and sexual function. In the present study, it was perceived that the patient remained in hypogonadotropic hypogonadism needing a complementary treatment, which raised the hormonal levels, recovering the concentration and motility of the spermatozoa. According to the patient's condition, the semen was sent for freezing. It stands out the importance of this procedure in order to preserve their fertility and maintain their sexual and emotional quality of life, since it is a young patient who wishes a future fatherhood.

Keywords: Prolactin. Hyperprolactinemia. Prolactinoma.

Introdução

A infertilidade afeta homens e mulheres sendo uma das questões de maior relevância na sociedade moderna. Dados revelam que a prevalência média de infertilidade é de 8% a 12%, por motivos os mais diversos, ressaltando-se ainda que as causas de infertilidade masculina na maioria das vezes são subdiagnosticadas e subtratadas.¹⁻⁴

Rosemblat et al.⁵ referem que distúrbios na hipófise, tanto a deficiência quanto o excesso de secreção relacionados a produção de prolactina são condições que remetem à infertilidade.

A prolactina é um polipeptídeo hormonal sintetizado no lobo anterior da glândula hipófise e que tem efeito nas funções metabólica e sexual. Nas mulheres é importante para o desenvolvimento das mamas e na produção láctea. Nos homens, apesar de seu efeito não ser tão claro, sabe-se que exerce papel importante na função testicular, sugerindo-se que atue estimulando a função testicular por meio do aumento de receptores do Hormônio Luteinizante (LH) nas células de Leydig, aumento dos receptores do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) nas células de Sertoli, e conversão dos espermátocitos em espermátides.^{2,4,6,7}

Em adição, a hiperprolactinemia é considerada como o transtorno mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário.^{1,2,8} O aumento dos níveis séricos da prolactina pode causar uma inibição direta da esteroidogênese gonadal devido a inibição da secreção do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo e consequente diminuição das gonadotrofinas hipofisárias, levando ao hipogonadismo hipogonadotrófico. Ocorre interrupção da pulsatilidade do GnRH que, por consequência, influencia negativamente a liberação do LH e FSH, com prejuízo para a esteroidogênese.^{5,10,11}

O excesso de prolactina pode resultar de disfunções hipotalâmicas ou de tumores hipofisários, os prolactinomas, que são os mais frequentes, com uma prevalência de 3,5 - 5 por 10 mil habitantes e são classificados como adenomas de hipófise secretores de prolactina.^{1,8,10,12}

As classificações anátomo-radiológicas do prolactinomas baseiam-se na dimensão e no grau de invasão do tumor, descritas como: lesões menores que um centímetro, compatíveis com micro prolactinoma, ou maiores que um centímetro, compatíveis com macro prolactinoma. Prolactinomas gigantes são definidos quando o maior diâmetro ultrapassa quatro centímetros.^{13,14}

No homem os prolactinomas são, na sua maioria, macro adenomas, e podem provocar cefaleia, distúrbios visuais, disfunção sexual,

diminuição da libido e da infertilidade, ginecomastia, disfunção erétil, osteoporose, ganho de peso e galactorreia.^{2,11,14} A literatura refere ainda que elevados níveis de prolactina são demonstrados em todo homem com oligozoospermia.^{2,4,6}

O diagnóstico do prolactinoma tem como base os níveis de prolactina sérica acima de 200 ng/ml em pacientes com lesão expansiva hipofisária detectada na ressonância magnética de tamanho maior do que um centímetro.¹⁴

Tem sido demonstrado que o tratamento clínico dos adenomas hipofisários com medicamentos agonistas dopaminérgicos (AD), normalizam os níveis séricos da prolactina e reduzem a massa tumoral, restaurando a função gonadal e sexual. Contudo, ainda há poucos dados na literatura sobre o efeito dessa medicação nos parâmetros seminais como concentração e motilidade.^{2,3,10}

O tratamento cirúrgico permanece como indicação para os casos resistentes à medicação, com sintomas compressivos graves ou doentes intolerantes aos agonistas dopaminérgicos.^{3,10,12,15}

Deste modo, sendo os prolactinomas os adenomas mais comuns da hipófise, responsáveis por 51% dos casos¹² e por não terem um diagnóstico e tratamento bem estabelecidos, o presente caso clínico visa trazer dados para subsidiar um melhor conhecimento e tratamento da doença.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 36 anos, procurou atendimento médico em Ambulatório de Especialidades do município de São Jose dos Campos, em janeiro de 2012, referindo início súbito de cefaleia holocraniana de forte intensidade. Negava náuseas ou vômitos, alterações visuais e tontura. Referia também diminuição da libido e disfunção erétil. Não apresentava comorbidades e não fazia uso de medicações contínuas.

À anamnese clínica não mostrava alterações neurológicas.

Iniciou-se investigação diagnóstica em 14/03/2012, com solicitação de dosagens hormonais. Os resultados mostraram Testosterona normal: 303,4 ng/dL; Prolactina elevada, acima de 200,0 ng/mL; Spermograma com valores normais.

A ressonância magnética de crânio, realizada em 25/06/2012, revelou: presença de lesão expansiva heterogênea extrafascial selar e supra selar; importante envolvimento da haste hipofisária e do hipotálamo, além de comprometimento ósseo da sela turca, caracterizando assim um macro prolactinoma (figura 1).

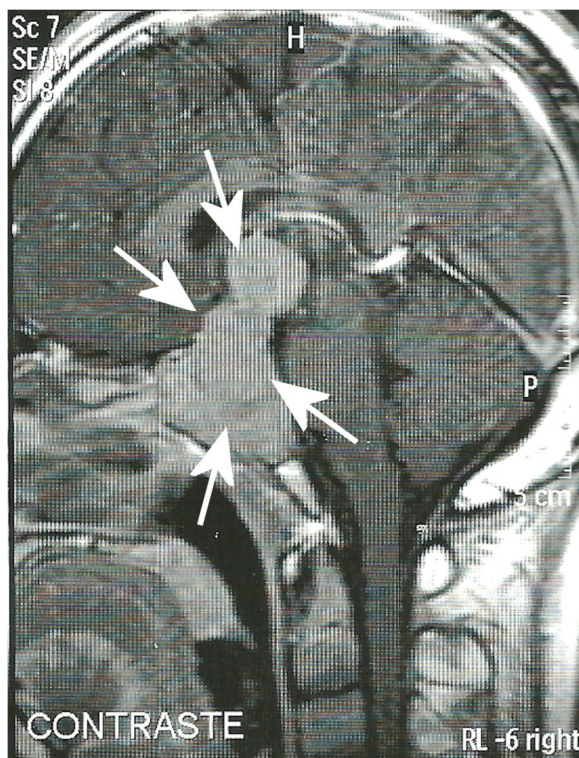


Figura 1- Imagem de Ressonância Magnética evidenciando lesão expansiva heterogênea extrafascial selar e supra selar (setas)

Foi instituído tratamento para o adenoma hipofisário com Cabergolina 0,5 mg, dois comprimidos em dose única em dias alternados. Durante o tratamento, iniciado em junho de 2012, o paciente referiu melhora dos sintomas clínicos.

Após três anos do tratamento inicial com agonista dopaminérgico, em 23/05/2015, o paciente foi submetido a novos exames de controle que mostraram os seguintes resultados: FSH: 2,850 mUI/mL; LH: 1,820 mUI/mL; com valores de referência normais e Testosterona: 144,7 ng/dL, evidenciando diminuição no valor de referência desse hormônio.

Foi realizado um teste para avaliar a prolactina em 01/12/2015, verificando-se a normalização dos níveis em 4,12 ng/mL.

Em 18/02/2016, novos exames demonstraram diminuição do FSH: < 0,100 mUI/mL; LH: < 0,100 mUI/mL e Testosterona ainda com valor abaixo do esperado em 215,4 ng/dL. A

Prolactina foi normalizada em níveis de 7,22 ng/mL. Diante destes resultados, foi realizado um espermograma em 04/07/2016 com resultado de azoospermia. Após avaliação da presença de hipogonadismo hipogonadotrófico, foi instituído tratamento com Citrato de Clomifeno 50 mg, um comprimido ao dia.

Após três meses de tratamento, em 08/10/2016 verificou-se melhora significativa na dosagem de FSH que passou para 3,430 mUI/mL e LH para 3,840 mUI/mL e a testosterona continuou com níveis abaixo do normal, em 193,1 ng/dL. O espermograma revelou concentração de espermatozoides igual a 2×10^6 com motilidade progressiva de 3%.

Em 26/10/2016 foi realizada uma análise comparativa com uma nova ressonância magnética que mostrou redução do espessamento da haste hipofisária e demais estruturas sem alterações evolutivas significativas (figura 2).



Figura 2- Imagem de Ressonância Magnética evidenciando remissão da massa tumoral

Diante dos resultados relatados, o tratamento foi substituído pelo Citrato de Tamoxifeno 20 mg ao dia em conjunto com Gonadotrofina Coriônica Humana 5000 UI, uma ampola a cada três meses. Em 07/05/2017, após sete meses do tratamento, o paciente recuperou os parâmetros seminais com concentração de espermatozoides de 84×10^6 e 58% de motilidade progressiva. Os níveis sanguíneos de FSH e LH permaneceram dentro da normalidade, entretanto, a testosterona se manteve diminuída.

Nesse contexto, foi realizado o congelamento do sêmen do paciente com intuito de preservação da fertilidade.

O paciente recebe atualmente, dose de manutenção de Cabergolina, dois comprimidos de 0,5 mg em dose única, uma vez por semana, suspendendo o tratamento dos demais medicamentos. Foi introduzida a administração de Cipionato de Testosterona 200 mg, a cada três semanas, visto que os níveis deste hormônio foram diminuindo gradativamente e o paciente mantinha a queixa de perda de libido e função erétil. Verificou-se então um quadro de azoospermia, confirmado por espermograma realizado em janeiro de 2018.

Tabela 1- Evolução e tratamento clínico de caso de prolactinoma atendido em Ambulatório de Especialidades do município de São Jose dos Campos-SP

Data	Dosagens hormonais				ESP* Conc e mot	Ressonância magnética de crânio	Tratamento
	PRL* ng/mL	FSH* mUI/mL	LH* mUI/mL	T* ng/dL			
14/03/2012	> 200	-	-	303,4	65×10^6 A+B=48%		
25/06/2012						lesão expansiva extrafascial selar e supra selar.	Cabergolina 0,5 mg, dois comprimidos em dose única em dias alternados
23/05/2015	-	2,850	1,820	144,7	-		“
01/12/2015	4,12	-	-	-	-		“
18/02/2016	7,22	< 0,100	< 0,100	215,4	-		“
04/07/2016	-	-	-	-	Zero azoospermia		“
05/07/2016							Cabergolina + Citrato de Clomifeno 50 mg/dia
08/10/2016	8,33	3,430	3,840	193,1	2×10^6 A+B=3% oligozoospermia		Cabergolina + Citrato de Tamoxifeno 20 mg/dia + hCG 5.000 UI 1 amp a cada 3 meses
26/10/2016						Sem a alterações	
07/05/2017	7,12	1,682	1,360	33,6	84×10^6 A+B=58%		Cabergolina + Congelamento seminal + Testosterona 250 mg 1 amp a cada 3 semanas
06/01/2018	-	-	-	-	Zero azoospermia		Cabergolina, dois comprimidos de 50 mg/dose única, uma vez por semana

* Valores de referência: Prolactina (PRL) 2,1 a 17,7 ng/mL; Testosterona (T) 241,0 a 827,0 ng/mL; Hormônio luteinizante (LH) 1,7 a 8,6 mUI/mL; Hormônio folículo estimulante (FSH) 1.500 a 12.400 mUI/mL; Concentração de espermatozoides (ESP) $\geq 15 \times 10^6$; motilidade A+B= $\geq 32\%$

Discussão

A administração de AD é considerada como tratamento padrão ouro dos prolactinomas por promover controle hormonal com redução da massa tumoral e do dano sobre o tecido.¹² Nessa categoria

de medicamentos estão a Bromocriptina e Cabergolina, que são indicados como primeira linha no tratamento de adenoma e infertilidade. Algumas evidências sugerem que a Cabergolina é superior na supressão da produção de prolactina em 70% dos

pacientes que são resistentes a Bromocriptina, demonstrando também causar menos efeitos adversos. Em contrapartida, pacientes resistentes à AD são candidatos a redução cirúrgica do adenoma.¹⁵⁻¹⁷

Assim, a administração de Cabergolina ao paciente em estudo, levou a normalização dos níveis de prolactina e a partir daí, não houve mais queixa de cefaleia. Entretanto, o paciente continuou se queixando da diminuição da libido e da função erétil.

Segundo Tritos et al.,¹¹ Glezer e Bronstein¹² a disfunção erétil e diminuição da libido são manifestações clínicas que ocorrem em pacientes com hiperprolactinemia, mesmo naqueles apresentando níveis normais de testosterona. Já Keskin et al.,⁴ analisando parâmetros seminais em pacientes com diferentes níveis de prolactina, referem não ter encontrado diferenças significantes, afirmando que os efeitos sobre tais parâmetros não são claros.

Outros pesquisadores^{3,10,12} demonstraram que a maioria dos pacientes que usaram a Cabergolina recuperaram os níveis de testosterona, a mobilidade, a morfologia e concentração espermática em no máximo 24 meses de tratamento. Porém, reportam ainda que alguns pacientes demonstraram persistência no nível abaixo do normal deste hormônio, requerendo a administração de andrógenos e gonadotrofinas exógenas. No caso em estudo, o paciente apresentou alterações nos níveis hormonais e na fertilidade durante o uso da Cabergolina, sendo então tratado com Citrato de Clomifeno na dose de 50 mg diariamente.

É comum aceitar que a combinação da diminuição da libido e a disfunção erétil podem ser resultado de anormalidades hormonais, entretanto, tratamento com andrógenos é usualmente empregado a longo prazo e requer um seguimento com frequente monitoramento de níveis sanguíneos para analisar benefícios e contra-indicações da resposta terapêutica. Um número crescente de homens tem iniciado o tratamento de hipogonadismo hipogonadotrófico com o uso de testosterona como primeira opção, porém, a suplementação com testosterona deve ser administrada sob rígida vigilância para se identificar possíveis efeitos adversos como problemas cardiovasculares e câncer de próstata.¹⁸

Morales et al.¹⁸ relatam ainda que a Associação Americana de Urologia atesta que o uso de terapia com suplementação de testosterona em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico indicada para minimizar sintomas como diminuição do libido, fadiga, depressão e disfunção erétil tem causado significantes implicações no potencial da fertilidade, pois a testosterona exógena pode induzir

um *feedback* negativo com a inibição do eixo hipotalâmico pituitário, levando a atrofia do epitélio germinal e conseqüentemente a não produção intratesticular de testosterona endógena necessária para a espermatogênese. Esse efeito, é semelhante àquele observado em atletas que usam esteroides anabolizantes.¹⁶

De acordo com Ribeiro e Abucham¹⁹ e Carrasquillo e Ramasamy,¹⁶ em pacientes com prolactinoma que permanecem com hipogonadismo hipogonadotrófico após tratamento com AD, o emprego de citrato de clomifeno pode restaurar a produção de testosterona endógena.

Conforme dados de Duarte et al.,²⁰ 71% dos pacientes que usaram Citrato de Clomifeno normalizaram o nível diminuído de testosterona, referindo que a droga atua como um modulador seletivo de receptor de estrógeno (MSREs), bloqueando a ação desse hormônio no hipotálamo e na glândula pituitária, aumentando a produção do hormônio GnRH e a secreção de LH e FSH.

O uso do Citrato de Clomifeno fez com que o paciente do presente trabalho recuperasse em três meses os níveis de FSH e LH, mostrando pequena melhora nos resultados do espermograma, mantendo oligozoospermia. Entretanto, os níveis de testosterona permaneceram abaixo do esperado.

Por outro lado, a literatura cita que o tamoxifeno é um antagonista de estrogênio, não esteroide sintético recomendado também na infertilidade masculina, considerado também como um MSREs.^{21,22}

Carrasquillo e Ramasamy¹⁶ descrevem que o tamoxifeno age de modo semelhante ao Citrato de Clomifeno, pois atua também como um modulador de receptor de estrogênio. Deste modo, ambos constituem métodos atrativos de tratamento devido ao baixo custo e efetivas respostas na melhoria dos parâmetros seminais. Mas ressaltam que o uso desses medicamentos isoladamente ainda é pouco conhecido, portanto, a recomendação é que se opte pelo uso conjunto das duas drogas.

O maior efeito da administração do citrato de tamoxifeno é a estimulação das células de Sertoli, melhorando o ambiente testicular para espermatogênese. Embora o tratamento com Tamoxifeno em homens pareça ser bem tolerado, distúrbios cardiovasculares, desenvolvimento de obesidade, esteatose hepática e irritação gastrointestinal podem ocorrer, como descrevem Wibowo et al.²³ e Allasia et al.²⁴

Com o intuito de melhorar os parâmetros seminais do paciente pesquisado, substituiu-se o citrato de clomifeno pelo citrato de tamoxifeno em conjunto com hCG.

No estudo Tang et al.,²⁵ a incidência de gravidez espontânea foi 21,1% maior em pacientes

cujos parceiros com oligozoospermia foram tratados com citrato de tamoxifeno, associado com testosterona.

Segundo Carrasquillo e Ramasamy¹⁶, a terapia com hCG também pode ser usada em conjunto com os medicamentos acima citados por substituir a ação do LH, em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, promovendo a restauração de testosterona intratesticular.

Após a realização do congelamento seminal para a preservação da fertilidade, foi suspenso o tratamento com o tamoxifeno e introduziu-se a testosterona exógena, o que por sua vez, produziu no paciente novamente um quadro de azoospermia, confirmado por espermograma realizado em janeiro de 2018. Esse quadro corrobora com aquele descrito por Morales et al.¹⁸ que relatam as consequências do uso de testosterona exógena, resultando no *feedback* negativo do hipotálamo, diminuindo a secreção de GnRH e consequente diminuição FSH e LH que

deste modo corrige o déficit de testosterona endógena, porém inibe a espermatogênese.

Conclusão

Como já descrito na literatura, verificou-se que o tratamento de eleição dos prolactinomas é realizado com agonistas dopaminérgicos, sendo Cabergolina o mais utilizado. Em consonância com os diferentes autores citados, no presente estudo, também foi observada a eficácia da administração de Cabergolina para o tratamento do prolactinoma.

Por outro lado, diante da complexidade e variedade de resultados obtidos com o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico com reposição hormonal, incluindo-se os efeitos cardiovasculares secundários, destaca-se a importância do congelamento do sêmen do paciente preservando sua fertilidade e por fim, mantendo sua qualidade de vida sexual e emocional.

Referências

- Sohrabvand F, Jafari M, Shariat M, Haghollahi F, Lotfi M. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. *Acta Med Iran*. 2015;53(4):231-5.
- Hasan R, Wijesinghe JAAS. The effects of abnormal prolactin levels on semen parameters on male white rats. *J Adv Med Dent Sci Res*. 2016;3(10):26-8.
- Singh P, Singh M, Cugati G, Singh AK. Hyperprolactinemia: an often missed cause of male infertility. *J Hum Reprod Sci*. 2011 May-Aug;4(2):102-3.
- Keskin MZ, Budak S, Gubari S, Celik O, Yalbuздаğ ON, Ilbey YÖ. The effect of hyperprolactinemia on semen parameters. *J Clin Anal Med*. 2016;7(6):757-9.
- Rosenblatt C, Delgado Filho MA, Delgado DR, Delgado FR. Infertilidade Masculina -Novos Conceitos. *Prat hosp*. 2010 Set/Out;7(71):85-92.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9.
- Aleem M, Choudhari J, Padwal V, Balasiner N, Parte P, Gill-Sharma MK. Hyperprolactinemia affects spermiogenesis in adult male rats. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan;28(1):39-48.
- Rosa-e-Silva ACJS, Madisson MM, Sá MFS, Reis RM, Rosa-e-Silva JC, Lara LAS. Macroprolactinemia e hiperprolactinemia intermediária: manifestações clínicas e achados radiológicos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(2):92-6.
- Tavares P, Rocha G, Resende M, Mascarenhas L, Oliveira MJ. Prolactinoma gigante – 3 casos clínicos e revisão da literatura. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2016;11(2):202-7.
- Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M et al. Outcome of Cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on Prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1704-11.
- Tritos NA, Guay AT, Malarkey WB. Asymptomatic 'big' hyperprolactinemia in two men with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(1):82-5.
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):118-23.
- Guedes Junior RO, Sabaneff J, Ribeiro Junior H, Amadei H. Macroprolactinoma como Etiologia de Hipogonadismo. *Urominas*. 2017;4(11):52-4.
- Mendes BB, Bastos LG, Carneiro CC. Adenoma hipofisário: correlação clínica, laboratorial e radiológica. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2015;13(1):256-69.
- Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012, 1:1-33.
- Carrasquillo RJ, Ramasamy R. Fertility preservation in hypogonadal men. In: Majzoub A, Agarwal A, editors. *The Complete Guide to Male Fertility Preservation*. Springer; 2017. p. 105-120.

17. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:286-93.
18. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, Torres LO. Endocrine Aspects of Sexual Dysfunction in Men. *J Sex Med.* 2004 Jul;1(1):69-81.
19. 19. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:163-9.
20. Duarte FHG, Jallad RS, Bronstein MD. Impact of Clomiphene Citrate on IGF-1 and Testosterone Levels in Acromegalic Patients Non Controlled By Conventional Therapy. In: *Proceedings of Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo; 2014 June 21-24; Chicago; 2014.* MON-0732.
21. Madhukar D, Rajender S. Hormonal Treatment of Male Review Infertility: Promises and Pitfalls. *J Androl.* 2009;30(2):95-112.
22. López JM, Oestreicher E. Reversal of hypogonadotropic hypogonadism with tamoxifen in a patient with hyperprolactinemia resistant to dopamine agonists. *Fertil Steril.* 2005 Sep;84(3):756.
23. Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology.* 2016 Sep;4(5):776-88.
24. Allasia S, Motta G, Mirabelli M, Tagliabue MP, Lanfranco F. A case of deep vein thrombosis in a young male treated with tamoxifen for idiopathic infertility. *Asian J Androl.* 2017 Sep-Oct;19(5):615-6.
25. Tang KF, Zhao YL, Ding SS, Wu QF, Wang XY, Shi JQ, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6*10 and the effectiveness of combined Tamoxifen Citrate and testosterone undecanoate treatment in infertile men with idiopathic oligozoospermia. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015 Mar;16(3):191-7.