

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO. CUBA

## Histología testicular en pacientes con azoospermia

Por los Dres.:

RUBEN S. PADRON DURAN, GUILLERMO ALEMAN SOUZ JORGE MAS DIAZ

Padrón Durán, R.S. y otros. Histología testicular en pacientes con azoospermia. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Se realizó biopsia testicular bilateral a 110 pacientes con azoospermia. En 107 casos se halló el mismo patrón histológico en ambos testículos, la frecuencia de cada patrón histológico fue la siguiente: hialinización tubular, 40,9%; aplasia germinal, 27,3%; hipoespermatogénesis, 15,4%; testículos inmaduros, 6,4%; hipoespermatogénesis unilateral con hialinización tubular o aplasia germinal contralateral, 2,7% y arresto de la espermatogénesis 0,9%. Las causas más frecuentes de hialinización tubular fueron el síndrome de Klinefelter (73,3%) y la orquitis urliana (13,4%). Las posibles causas de aplasia germinal más comunes fueron las infecciones seminales (33,4%) y el síndrome de Klinefelter (20,0%). Se observó que diferentes agentes físicos son capaces de provocar estas lesiones graves del epitelio germinal.

\* Endocrinólogo, Especialista de I grado. INEM.

La introducción de la biopsia testicular en la práctica clínica, contribuyó de manera notable a aumentar los conocimientos sobre esta glándula. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada con propósitos diagnósticos en el hipogonadismo y en pacientes infértiles con azoospermia u oligozoospermia. En la infertilidad, su principal objetivo es determinar cuál es el estado del epitelio germinal, para conocer si existen posibilidades de tratamiento.

Se han desarrollado diferentes métodos de estudio cuantitativos del tejido testicular, pero éstos son muy laboriosos, por lo que se han dedicado casi exclusivamente a la investigación. Mientras, en la práctica clínica se ha adoptado la evaluación cualitativa de la histología y su clasificación en diferentes patrones o imágenes de fácil identificación.<sup>1171-</sup>

En este trabajo mostramos los resultados obtenidos en la histología testicular de pacientes con azoospermia, así como exponemos las posibles causas de los patrones histológicos más frecuentes.

#### MATERIAL Y METODOS

Esta serie está constituida por 110 pacientes con azoospermia, estudiados entre 1969 y 1979. La muestra de tejido testicular fue obtenida por medio de biopsia bilateral<sup>3</sup> y fijada en solución Bouin, coloreada con hematoxilina-eosina y estudiada en microscopio de luz; la muestra se clasificó en los siguientes patrones histológicos: a) normal o casi normal;

- b) hipoespermatogénesis; c) arresto a la espermatogénesis; d) aplasia germinal; e) hialinización de los tubulillos seminíferos; f) testículos inmaduros.<sup>11</sup>

#### RESULTADOS

En 107 pacientes se observó el mismo patrón histológico en ambos testículos. Los hallazgos más frecuentes fueron la hialinización tubular (40,9%) y la aplasia germinal (27,3%), el arresto de la espermatogénesis sólo se encontró en un paciente. En tres pacientes se encontró hipoespermatogénesis grave unilateral, con hialinización tubular o aplasia germinal contralateral. La frecuencia de otros patrones se encuentran en el cuadro I.

La causa más frecuente de hialinización tubular fue el síndrome de Klinefelter (73,3%), que constituyó el 30% del total de pacientes con azoospermia. La orquitis urliana representó el 13,4% de los pacientes con hialinización tubular. Otras causas se muestran en el cuadro II.

Entre las posibles causas de aplasia germinal, las más comunes fueron las infecciones seminales (33,4%) y el síndrome de Klinefelter (20,0%). Otras causas posibles muestran en el cuadro III.

## CUADRO I

### RESULTADOS DE LA HISTOLOGIA TESTICULAR EN 110 PACIENTES AZOOSPERMICOS

Diagnóstico	No.	%
Hialinización tubular	45	40,9
Aplasia germinal	30	27,3
Hipoespermatogénesis	17	15,4
Testículos inmaduros	7	6,4
Normal o casi normal	7	6,4
Hipoespermat.-hial. tubular*	2	1,8
Hipoespermat.-aplasia-germ.*	1	0,9
Arresto de la espermatogénesis	1	0,9
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100,0</b>

\* Hipoespermatogénesis unilateral contralateral. e hialinización o aplasia germinal

## CUADRO II CON HIALINIZACION TUBULAR

### CAUSA DE LA AZOOSPERMIA EN PACIENTES

Causa	No.	%
Síndrome de Klinefelter	33	73,3
Orquitis urliana	6	13,4
Agentes físicos*	3*	6,7
Idiopática	2	4,4
Orquitis traumática	1	2,2
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>

\* Dos expuestos a radiaciones y uno raturas. expuesto a altas tempe-

### CUADRO III

#### POSIBLE CAUSA DE LA AZOOSPERMIA EN PACIENTES CON APLASIA GERMINAL

Causa	No.	%
Infecciones seminales	10	33,4
Síndrome de Klinefelter	6	20,0
Agentes físicos	4*	13,3
Varicocele	4	13,3
Idiopática	4	13,3
Orquitis traumática	2	6,7
Total	30	100,0

\* Tres expuestos a altas temperaturas y uno expuesto a electricidad de muy alta frecuencia.

#### DISCUSION

El estudio del tejido testicular en pacientes con azoospermia, ha demostrado que ésta no se asocia con patrón histológico único. La frecuencia de cada patrón histológico varía en las distintas series publicadas,<sup>1-11</sup> lo que puede deberse a diferentes factores, tales como: criterios utilizados para indicar la biopsia testicular, tipos de pacientes estudiados, frecuencia de los distintos factores que afectan los testículos en el lugar donde se realizó la investigación, etc. Por esta razón, los estudios publicados no suelen ser comparables. La comprobación de una azoospermia fue la única condición previa que se consideró para practicar la biopsia testicular en los pacientes de esta serie, la gran mayoría de ellos (97,3%) presentó el mismo patrón histológico en ambos testículos, lo que ha sido enfatizado por otros.<sup>1</sup> De la Balze<sup>1</sup> ■ propuso 'a denominación de disgenesis testicular mixta, para los pacientes que presentaban imágenes histológicas diferentes y bien definidas en ambos testículos, como 3 de nuestros pacientes; pero el término no se ha generalizado, pues no tiene ninguna especificidad ni utilidad práctica.

La imagen histológica más común en pacientes con azoospermia fue la hialinización tubular bilateral, lo que constituye un mal pronóstico, pues es una lesión de carácter irreversible. Entre las causas que la ocasionan se citan las orquitis de cualquier causa, pero en especial la orquitis urliana- la administración de ciertos medicamentos citostáticos y las anomalías cromosómicas, en particular el síndrome de Klinefelter.<sup>2,4,7,8,15,16</sup> En nuestro estudio aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con hialinización tubular presentaban síndrome de Klinefelter y le siguió en orden de frecuencia la orquitis urliana, que fue la causa del 13,4% de los casos.

Las otras posibles causas fueron poco comunes (agentes físicos, orquitis traumática e hialinización tubular idiopática). Debe señalarse que generalmente se acepta que la exposición a agentes físicos tales como: las radiaciones y las altas temperaturas pueden causar un daño transitorio y reversible del epitelio germinal.<sup>11</sup> Sin embargo, el hallazgo de hialinización tubular en tres de nuestros pacientes expuestos a dichos agentes físicos, sin otra causa aparente, sugieren que éstos son capaces de ocasionar una lesión intensa permanente e irreversible del epitelio germinal.

La gran preponderancia del síndrome de Klinefelter como causas de hialinización tubular en esta serie, se debe probablemente al tipo de paciente que acude a las consultas de endocrinología. Es muy probable que si estudiamos otra muestra (por ejemplo, en pacientes infértiles solamente) la frecuencia fuese menor.

La aplasia germinal, llamada por algunos autores anglosajones *only sertoli cells*, es una causa común de azoospermia y en esta serie ocupó el segundo lugar en frecuencia, con el 27,3% de los pacientes. La causa es desconocida, aunque se ha atribuido a distintos factores tales como: trastornos cromosómicos y genéticos, defectos congénitos, orquitis, varicocele, exposición a agentes físicos y criptorquidia.<sup>2,4,7,8,15,18</sup>

La mayoría de los pacientes con aplasia germinal suelen acudir a las consultas de reproducción por su trastorno de la fertilidad, ya que habitualmente no presentan manifestaciones clínicas de insuficiencia androgénica.

En 10 de los 30 pacientes azoospermicos (33,4%) de nuestra serie, la única posible causa hallada fue la infección seminal demostrada por medio del cultivo del semen. Este hecho merece ser comentado, pues por regla general, cuando se diagnostica una infección en el semen, ésta se trata de relacionar con las vías seminales y no suele pensarse que los testículos estén afectados. Sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que las infecciones, aún sin orquitis clínica, deben incluirse entre las posibles causas de aplasia germinal, pues la frecuencia de éstos fue significativamente mayor en este tipo de pacientes, que en los azoospermicos con otros patrones histológicos, y ésta pudiera ser el resultado final de una serie de orquitis subclínica. La mayoría de los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan hialinización tubular de diferente intensidad; pero, se ha demostrado que en algunos de ellos puede hallarse aplasia germinal.<sup>19-21</sup> En este estudio encontramos que el síndrome de Klinefelter ocupó el segundo lugar en frecuencia (20%), como posible causa de aplasia germinal. La exposición a los agentes físicos y el varicocele, se consideraron la causa de la aplasia germinal en 13,3% de los pacientes cada uno. El hecho de que la exposición a los agentes físicos puede dar lugar a la aplasia germinal da mayor validez a nuestra sugerencia, ya enunciada al comentar la hialinización tubular, de que estos agentes son capaces de provocar una lesión grave del epitelio germinal. Con respecto al varicocele, es conocido que la histología testicular en estos pacientes es variable<sup>18</sup> y el grado de afectación del epitelio germinal pudiera estar en relación con el tiempo de evolución, tamaño y otras alteraciones asociadas o dependientes del varicocele.

En 13,3% de los pacientes no se encontró factor alguno que pudiera ser la causa de la aplasia germinal, por lo que lo hemos denominado "ídio-páticos". En este tipo de pacientes con aplasia germinal sin causa aparente, es en el que se ha propuesto que existe un defecto congénito que da como resultado la no migración de los gonocitos, hasta su localización definitiva durante la etapa fetal.<sup>28</sup> En conclusión, según nuestros resultados, en la mayoría de los pacientes azoospermicos se encuentra un patrón similar en la histología de ambos testículos y las causas más frecuentes de azoospermia son la hialinización tubular, en especial debido al síndrome de Klinefelter y en menor frecuencia a la orquitis urliana; y la aplasia germinal, en particular la observada en pacientes con infecciones seminales y con síndrome de Klinefelter.

#### SUMMARY

Padrón Durán, R. S. et al. *Testicular histology In patients with azoospermia*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Bilateral testicular biopsy was performed to 110 patients with azoospermia. In 107 cases the same histologic pattern for both testis was found. Frequency for each histologic pattern was as follows: tubular hyalinization, 40,9%; germinal aplasia, 27,3%; hypospermatogenesis, 15,4%; immature testis, 6,4%; unilateral hypospermatogenesis with tubular hyalinization or contralateral germinal aplasia, 2,7%; and spermatogenesis arrest, 0,9%. The most frequent causes of tubular hyalinization were Klinefelter's syndrome (73,3%) and orchitis parotidea (13,4%). The most common possible causes for germinal aplasia were seminal infections (33,4%) and Klinefelter's syndrome (20,0%). It was noted that different physical agents are able to produce these acute germinal epithelial lesions.

#### RÉSUMÉ

Padrón Durán, R. S. et al. *Histologie testiculaire chez des patients atteints d'azoospermie*. Rev Cub Med 21: 1, 1982.

Une biopsie testiculaire bilatérale a été faite chez 110 patients atteints d'azoospermie. Dans 107 cas on a trouvé le même patron histologique dans les deux testicules. la fréquence de chaque patron histologique étant la suivante: hyalinisation tubulaire, 40,9%; aplasie germinale, 27,3%; hyospermatogenése, 15,4%; testicules immatures, 6,4%; hipospermatogenése unilatérale avec hyal'nisation tubulaire ou aplasie germinale contro- latérale, 2,7%; et arrét de la spermatogenése, 0,9%. Les causes les plus fréquentes d hyalinisation tubulaire ont été le syndrome de Klinefelter (73,3%) et l'orchite ourlienne (13,4%). Les possibles causes d aplasie germinale les plus fréquentes ont été les infections séminales (33,4%) et le syndrome de Klinefelter (20,0%). Il a été noté que différents agents physiques sont capables de provoquer ces lésions graves de l'épithélium germinal.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Charny, C. I/V. Testicular biopsy. Its value in male sterility. JAMA 115: 1249, 1940.  
/IS\* Infertilidad masculina: etiología, clínica y tratamiento. Tesis. I.E.E.M. La Habana, 1972.
3. Paramio A. et al. Valor de la biopsia testicular en la infertilidad masculina. Cuad Endocr Metab 1: 49, 1974.
4. Wong T W et al. Testicular biopsy in the study of male infertility. I. Testicular causes of infertility. Arch Pathol 95: 151, 1973.

5. Pryor, P. et al. Plasma gonodotrophic hormones, testicular biopsy and seminal analysis in the men of infertile marriages. Br J Urol 48: 709, 1976.
6. Scott, R. et al. The results of 100 small tissue biopsy of testis in male infertile patients. Postgrad Med J 52: 693, 1976.
7. Hendry, VJ. F. et al. 200 infertile males: correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical studies. Br J Urol 47: 899, 1976.
8. Cliandley, A. C. et al. Cytogenetics and infertility in man. II. Testicular histology and meiosis. Ann Hum Genet (Lond.) 40: 165, 1976.
9. Hargreave, T. B.; A. M. Jequier. Can follicle stimulating hormone replace testicular biopsy in the diagnosis of obstructive azoospermia? Br J Urol 50: 415, 1978.
10. Janczewski, J.; L. Bablok. The diagnostic and prognostic significance of the testicular biopsy. Andrología 5: 393, 1978.
11. De Kretser, D. M. et al. Hormonal, histological and genetic studies on male infertility. J Clin Endocrinol Metab 35: 392, 1972.
12. De Kretser, D. M. The management of the infertile male. Clin Obstet Gynecol 1: 409, 1974.
13. Posinovec, J. The necessity for bilateral biopsy in oligo and azoospermia. Intern J Fétil 21: 189, 1976.
14. De la Balze, F. A. et al. Mixed testicular dysgenesis. Colloquia on endocrinology. The testis, Ciba Founs 16: 255, 1975.
15. Steinberger, E. The etiology and pathophysiology of testicular dysfunction in man. Fétil Steril 29: 481, 1978.
16. Dubin, L.; R. D. Amelar. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. Fétil Steril 22: 469, 1971.
17. Padrón, Fj. S. Diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina. En: Reproducción Humana y Regulación de la Infertilidad. Simposio Cuba-OMS. La Habana, 1978. Ed. B. Arce y P. Pujol-Amat. P. 129, España, Barcelona, 1978.
18. Paramio, A. y otros. Hallazgos histológicos testiculares en el varicocele. Rev Cub Cir 17: 87, 1978.
19. Hung, S. et al. Hallazgos de laboratorio en el síndrome de Klinefelter. Rev Cub Med 15: 571, 1976.
20. Padrón, R. S. et al. Estudio citogenético y de los dermatoglifos de la aplasia germinal. Rev Cub Med 17: 381, 1978.
21. Arce, B.; R. S. Padrón. Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome Reproducción 4: 177, 1980.
22. Del Castillo, E. B. et al. Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. J Clin Endocrinol Metab 7: 493, 1947.

Recibido: junio 26, 1981. Aprobado: diciembre 5, 1981.

Dr. Rubén S. Padrón Durán. INEM, "Hospital Fajardo" Zapata y D, Vedado. Ciudad de La Habana.