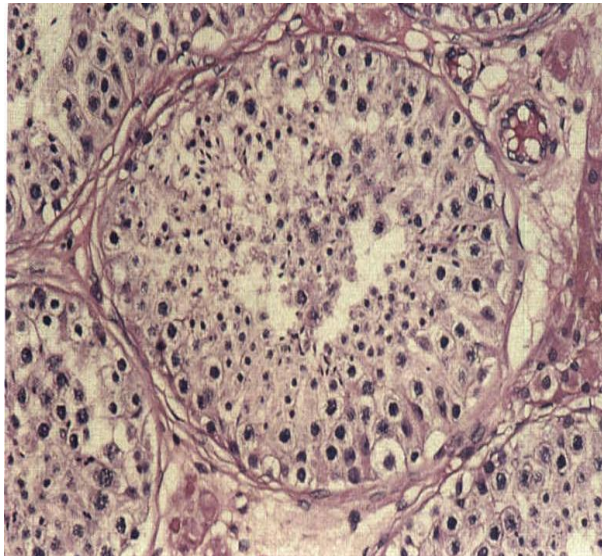


تشخیص پاتولوژیک ضایعات مرتبط با ناباروری مردان



کمیته علمی - پژوهشی آزمایشگاه مرکزی فردیس

با آن که ناباروری مردان یک علت اصلی نازایی در بین زوج ها محسوب میشود (تقریبا در ۱/۴ موارد علت اولیه و در ۳۰-۴۰ درصد موارد عامل کمکی میباشد) ولی بررسی زوج های نابارور همیشه بر روی عوامل پاتولوژیک زنان تمرکز می یابد. ارزیابی مردان نابارور شامل شرح حال و معاینه بالینی، semen analysis، ارزیابی هورمونی، جستجوی آنتی اسپرم آنتی بادی، ترانس رکتال اولتراسونوگرافی، وازوگرافی، مطالعه ژنتیکی و بیوپسی بیضه می باشد.

علل ناباروری مردان به ۳ گروه اصلی تقسیم میشود:

Posttesticular-3 , Testicular-2 , Pretesticular-1

علل Pretesticular ناباروری شامل بیماریهای غدد درون ریز خارج گنادی (Extragenadal endocrine diseases) میباشد مثل بیماری های با منشا هیپوتالاموس، هیپوفیزیا آدرنال. این بیماریها از طریق تحریک یا مهار نابجا بر روی اسپرماتوژنیز اثر معکوس دارند.

علل Testicular ناباروری اختلالات اولیه بیضه را شامل می شود. این بیماری ها یا مادرزادی بوده یا ثانویه به محرکهای محیطی یا سایر بیماریها میباشد.

علل Posttesticular ناباروری اساسا از انسداد مجاری تخلیه کننده بیضه منشا می گیرند. افراد در این گروه تحت جراحی ترمیمی مجاری یا غربالگری Cystic fibrosis قرار می گیرند.

اندیکاسیون های بیوپسی بیضه:

بیوپسی بیضه عموما برای مردان با آزواسپرمی بکار می رود. آزواسپرمی در ۱۰-۵ درصد از مردانی که برای ناباروری بررسی می شوند گزارش می گردد و به معنی مشاهده کمتر از ۲۰ میلیون اسپرم به ازاء هر یک میلی لیتر مایع سمینال در دو آزمایش متوالی میباشد.

نقش اساسی بیوپسی برای افتراق آزواسپرمی انسدادی از آزواسپرمی ناشی از بیماریهای بیضه است. بیوپسی برای مواردی که علت آزواسپرمی براساس یافته های بالینی قابل تشخیص است کاربرد ندارد مثل سندرم کلاین فلتز یا نارسایی گنادوتروپین قبل از بلوغ (Prepubertal gonadotropin insufficiency) .

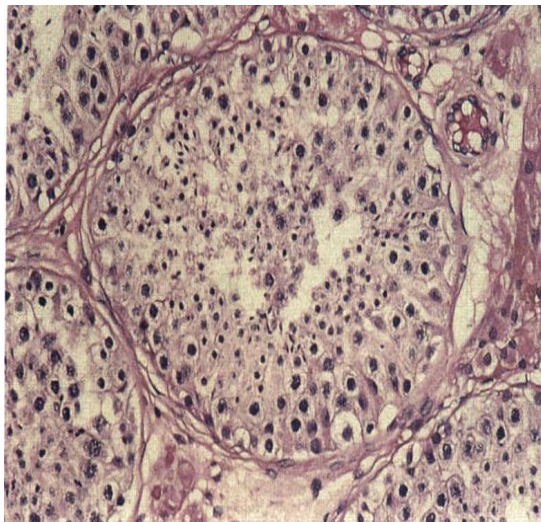
نمونه گیری و آرتیفکت ها :

بطور ایده آل یک قطعه بافت در ابعاد ۳×۳×۳ سانتی متر برای بررسی بافتی توصیه میشود. جراح باید نمونه را مستقیما در یک محلول فیکساتیو مناسب قراردهد و از فشردن بافت خودداری نماید. یک محلول فیکساتیو مثل محلول Bouin یا Acid-zinc formalin به جای فرمالین ساده توصیه می شود چون فرمالین باعث چروکیدگی و ریزش سلولها بدخل مجرا می گردد. حداقل ۵ برش بافتی به ضخامت ۴-۵ میکرون تهیه شده و با محلول هماتوکسیلین و ائوزین یا PAS رنگ آمیزی می شود. بیوپسی دوطرفه کمک کننده است زیرا تقریبا در ۱/۴ بیوپسی ها تفاوت هایی در پترن هیستولوژیک بیضه دوطرف دیده می شود.

بافت شناسی بیضه نرمال:

جزء اصلی هر بیضه لوله های Seminiferous است که طول هر لوله به ۷۰ سانتی متر می رسد. در داخل این لوله ها اسپرماتوژنیز انجام می شود. حد خارجی هر لوله از یک غشاء پایه ظریف تشکیل می شود که توسط الیاف کلاژن و الاستین احاطه می گردد. در فضای بین لوله ها بافت بینابینی قرار دارد که شامل فیبروبلاست، ماست سل، ماکروفاژ، عصب و مجاری لنفاتیک است. در طی بلوغ سلولهای Leydig در بافت بینابینی بالغ شده و تستوسترون ترشح می کند.

سلول سرتولی یک سلول کشیده هرمی شکل داخل لوله ای است که قاعده آن روی غشاء پایه لوله ای قرار گرفته و اسپرماتوژنیز را حمایت می کند.



پروسه اسپرماتوژنیز در داخل لوله از اسپرماتوگونیم شروع می شود که بعد از غشاء پایه لوله قرار دارد. بعد از بلوغ اسپرماتوگونیم تقسیم شده و یا به اسپرماتوگونی تایپ A تبدیل می شود که به صورت یک stem cell تمایز نیافته باقی می ماند و یا به اسپرماتوگونی تایپ B تبدیل می شود که این سلول به اسپرماتوسیت اولیه تبدیل می گردد. اسپرماتوسیت اولیه سریعاً وارد اولین تقسیم میوزی شده و چهار مرحله پروفاز را قبل از میوتیک متافاز طی می نماید. چهار مرحله پروفاز تقریباً سه هفته طول می کشد به همین دلیل در برش عرضی لوله ها در

یک بیوپسی نرمال تعداد زیادی اسپرماتوسیت اولیه دیده می شود. این سلول بزرگترین ژرم سل داخل لوله است که بعد از تقسیم سلولی به یک سلول کوچک تر به نام اسپرماتوسیت ثانویه تبدیل می شود. این سلول ها به تعداد خیلی کم در بیوپسی دیده می شوند چون سریعاً دومین تقسیم میوزی را انجام داده و تبدیل به اسپرماتید می گردند. اسپرماتید به واسطه سایز کوچک، کروماتین تیره و متراکم و موقعیت داخل مجرای در لوله قابل شناسایی است. تمایز بعدی شامل تشکیل فلاژل، از دست دادن سیتوپلاسم و کشیده شدن هسته بوده که منجر به تولید اسپرماتوزوای بالغ شده که محصول نهایی اسپرماتوژنیز است.

پاتولوژی ناباروری مردان

برای کسب بیشترین اطلاعات از بیوپسی بیضه باید اطلاعات کاملی از شرح حال و معاینه فیزیکی بیمار، نتیجه آزمایش مایع سمینال و نتایج سطح سرمی گنادوتروپین ها در اختیار داشت. این اطلاعات نتایج حاصل از تفسیر بیوپسی بیضه را تغییر نخواهد داد بلکه به ارائه تفسیر معنی دار تغییرات مشاهده شده در بیوپسی بیضه کمک خواهد کرد.

تغییرات بافت شناسی در بیضه مردان نابارور شامل:

۱- Normal spermatogenesis :

وقتی یافته های بیوپسی با یک بیضه کاملاً فانکشنال مطابقت داشته باشد (تمام توبول ها به طور فعال در حال اسپرماتوژنیز هستند) تشخیص نرمال اسپرماتوژنیز داده میشود. زمانی که این تشخیص مطرح می گردد باید با اطلاعات بالینی مطابقت داده شود. نرمال اسپرماتوژنیز در بیماران با انسدادمجاری تخلیه ای و یا در بیماران با شمارش اسپرم نرمال ولی با تحرک کم دیده می شود. ارزیابی فراساختاری مایع سمینال ممکن است نشان دهنده ابنورمالیتی ساختمانی در اسپرماتوزوآ در مردان با شمارش اسپرم نرمال باشد مثل round-headed sperm و یا Immotile-cilia syndrome.

۲- Hypospermatogenesis :

هایپواسپرماتوژنیز به معنی کاهش میزان اسپرماتوژنیز و نه توقف در یک نقطه خاص در پروسه اسپرماتوژنیز است و با کاهش محسوس در تعداد سلول های ژرمینال مشخص می شود. هایپواسپرماتوژنیز به کاهش تعداد لایه های سلول های اپی تلیال منجر می شود. مشاهده این تغییرات در بعضی از توبول ها به عنوان Mild و کاهش بارز در تعداد سلول های ژرمینال در تقریباً همه توبول ها به عنوان Severe تفسیر می شود. سلول های لیدینگ در زوایای بین توبول ها وجود دارند. عموماً راه دقیقی برای برقراری ارتباط بین تعداد این سلول ها و سطح سرمی تستوسترون وجود ندارد. فقط زمانی که این سلول ها اصلاً وجود ندارد با سطح سرمی پایین تستوسترون همراهی دارد و هنگامی که به تعداد زیادی مشاهده می شوند احتمالاً یک افزایش در سطح سرمی LH وجود دارد. هایپواسپرماتوژنیز نشان دهنده اتیولوژی خاصی نبوده و اختصاصی نمی باشند و در تعدادی از موارد مثل تماس با سموم یا حرارت زیاد، واریکوسل و هایپوتیروئیدیسم دیده می شود.

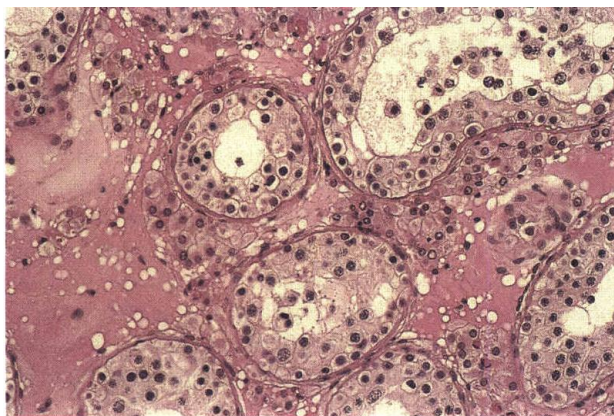


FIG. 46-12. Complete maturation arrest in a 49-year-old man. Spermatogonia, primary spermatocytes, and degenerated intratubular cells are present in small tubules.

۳- Maturation arrest :

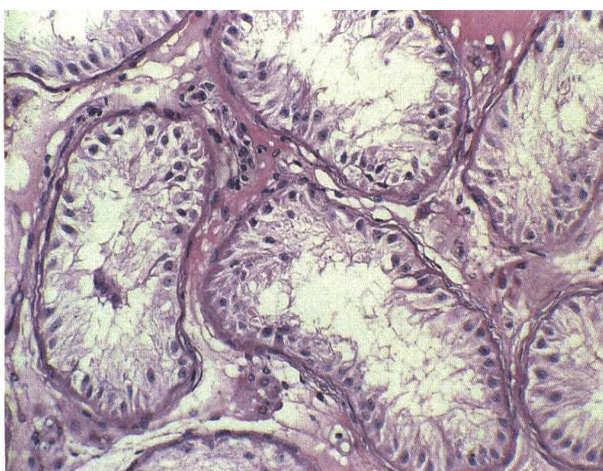
زمانی تشخیص Complete maturation arrest داده می شود که سلول های ژرمینال در لوله های seminiferous فقط تا یک نطقه معین بالغ میشوند. در Incomplete maturation arrest تغییرات مشابهی دیده میشود به جز این که تعداد کمی late spermatid در داخل لومن تعداد کمی از توبولها دیده می شود. در هر دو Complete maturation arrest و Incomplete maturation arrest قطر توبول ها کاهش می یابد اما افزایش در ضخامت دیواره توبول ها با ابنورمالیتی در بافت بینابینی یا سلول های لیدیگ مشاهده نمی شود.

بر اساس تغییرات هیستولوژیک اتیولوژی اختصاصی را نمی توان پیش بینی نمود. همان مواردی که ایجاد هایپواسپرما توژنزیس می نماید می تواند منجر به germinal cell arrest شود. به علاوه کمبود گنادوتروپین بعد از بلوغ (postpubertal gonadotropin deficiency), Alkylating agent therapy و radiation therapy می توانند تغییرات مشابهی ایجاد نمایند.

در بیماران با maturation arrest تغییرات ساختمانی با شمارش اسپرم مطابقت خوبی نشان می دهند. در بیماران با complete maturation arrest شمارش اسپرم معمولا صفر است. زمانی که تعداد کمی اسپرم در مایع سمینال مشاهده میشود و بیوپسی بیضه complete maturation arrest است این نمونه معرف هر دو بیضه نمی باشد. بیماران با Incomplete maturation arrest معمولا اولیگواسپریمیک هستند.

۴- Germ cell aplasia :

در بیوپسی های Germ cell aplasia لوله های seminiferous با قطر کاهش یافته فقط با سلولهای سرتولی مفروش می شوند به همین دلیل اصطلاح مترادف Sertoly-cell-only syndrome هم بکار می رود. سلولهای سرتولی عمود برغشاء پایه توبولی اغلب به صورت گروه های سلولی در امتداد طول توبول ها قرار می گیرند. سلول های لیدیگ معمولا نمای نرمالی دارند اما ممکن است تعداد آن ها افزایش نشان دهد.



در del Castillo syndrome که مردانی با فنوتیپ نرمال، بیضه های کوچک و نرم، صفات ثانویه جنسی نرمال ، سطح سرمی نرمال تستوسترون، افزایش FSH و آزو اسپرمی هستند بیضه ها Germ cell aplasia نشان می دهند. گاهی

در یک بیوپسی Germ cell aplasia با اسپرما توگونیه های پراکنده دیده می شود که در این حالت ترم germinal cell hypoplasia به کار می رود. در germ cell hypoplasia or aplasia ممکن است سلول های ژرمینال بدخیم داخل

توبولی دیده شود. اگر تعداد این سلول ها کم باشد یا فیکساسیون بافت مناسب نباشد ممکن است این سلول ها تشخیص داده نشوند.

Alkylating agent ها و رادیاسیون در مقادیر کافی و مدت زمان معنی دار منجر به Germ cell aplasia می گردد. البته این تغییرات در طی یک دوره طولانی قابل برگشت هستند.

۵- Germ cell aplasia and focal spermatogenesis :

در این حالت دو جمعیت توبولی مشاهده می شود، توبول های کوچکتر با GCA و توبول های با قطر افزایش یافته اسپرماتوژنزیس نشان می دهند. این بیماران معمولا کاهش بارز در شمارش اسپرم دارند.

۶- Karyotypic and chromosomal abnormalities:

شناخته شده ترین ابنورمالیتی کاریوتایپیک که با نمای کاراکتریستیک بیضه همراهی دارد klinefelter syndrome میباشد که با کاریوتایپ 47XXY، گاهی اوقات هیکل خواجه ای، کاهش موهای بدن و ناحیه عانه، ژنیکوماستی در ۸۰-۴۰ درصد موارد، بیضه های کاملا کوچک و افزایش سطح سرمی FSH و گاهی اوقات LH مشخص می شود. در KF نمای بیضه ها در بررسی با میکروسکوپ نوری در بعد از تولد نرمال است اما تعداد سلولهای ژرمینال داخل توبولی در بچه ها کاهش یافته است. بعد از بلوغ یک ساختمان شدیداً تغییر یافته با کاهش اسپرماتوژنزیس، اسکروز توبولی و ندول های سلول های لیدیگ دیده می شود. وجود اسپرم در مایع سمینال به طور قطع تشخیص KF را رد نمی کند.

۷- Tubular sclerosis and interstitial fibrosis :

گرچه لوله های سمینیفروس اسکروتیک در بیوپسی بیضه های با هایپواسپرماتوژنزیس، cryptorchid testis و در ابنورمالیتی های کاریوتایپیک دیده می شود ولی بندرت تمام بیضه از لوله های اسکروتیک تشکیل می شود. این حالت به دنبال کمبود اکتسابی گنادوتروپین، ارکیت مزمن، ایسکمی و یا بدون اتیولوژی شناخته شده دیده می شود. این تغییرات با فیبروز بافت بینابینی و از بین رفتن سلول های لیدیگ همراهی دارند و اگر تمام پارانشیم بیضه های دو طرف را درگیر نماید به عنوان End-stage testis شناخته می شود.

۸-Excurrent duct obstruction:

انسداد سیستم مجاری تخلیه ای دیستال به rete testis در حدود ۱۰ درصد بیوپسی های مردان نابارور دیده می شود. علت انسداد ممکن است مادرزادی یا اکتسابی باشد. انسداد ممکن است به علت آژنزی یا آترزی قسمتی از سیستم مجاری تخلیه ای یا آتروفی ناشی از انسداد در cystic fibrosis باشد. انسداد اکتسابی بدلیل عفونت، عقیم سازی داوطلبانه و بستن غیر عمدی وازدفران در حین عمل هرنیورافی یا واریکوسل دیده می شود. تریاد کلینیکوپاتولوژیک در بیماران با انسداد مجاری تخلیه ای شامل: آزواسپرمی، بیضه های با سایز نرمال و اسپرما توژنزیس فعال.

در قطعات خارج شده از وازدفران درجات متغییری از vasitis nodosum دیده می شود، که شامل تکثیر مجاری در دیواره وازدفران است. اسپرما توژوآ در داخل مجاری دیده می شود و تغییرات همراه شامل فیبروز، اسپرم گرانولوما، التهاب مزمن، تکثیر بافت الاستیک در دیواره عروق خونی و تکثیر عصبی شبیه تروماتیک نوروما. پترن انفیلتراتیو شبیه آدنوکارسینوما است اما شرح حال و وجود اسپرم در داخل مجرا بر علیه تشخیص بدخیمی می باشد.

منابع:

1. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.
2. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*. 2006;86(5 suppl):S202–S209.
3. Hung AJ, King P, Schlegel PN. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2007;178(2):608–612.
4. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE. Histological evaluation of the human testis—approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod*. 2007;22(1):2–16.
5. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991;6(2):245–250.
6. Bar-Shira Maymon B, Yogev L, Yavetz H, et al. Spermatogonial proliferation patterns in men with azoospermia of different etiologies. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1175–1180.



آزمایشگاه مرکزی فردیس

(مجتمع تخصصی)
کلینیکال - آناتومیکیال

FARDIS CENTRAL LAB

(Specialty Complex)

Clinical – Anatomical

کرج ، فردیس ، فلکه دوم ، خیابان پانزدهم ، پلاک ۳۵

تلفکس : ۰۵-۳۶۵۴۱۹۰۰

WWW.fardislab.com

info@fardislab.com

تهیه شده در کمیته علمی - پژوهشی

آزمایشگاه مرکزی فردیس