

DIAGNOSTICA CITOLOGICA CON AGOASPIRATO TESTICOLARE

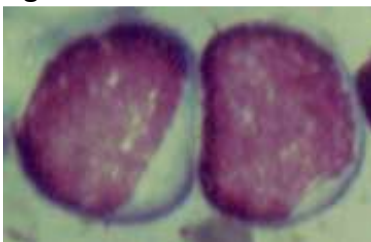
Negli uomini infertili affetti da azoospermia va sempre raccomandata l'esecuzione di un agoaspirato testicolare, perché tale procedura, minimamente invasiva, permette di valutare la struttura istologica del testicolo e lo stato della spermatogenesi, differenziando le condizioni di sindrome a sole cellule del Sertoli, le ipospermatogenesi, gli arresti spermatogoniali, quelli spermatidici ed i quadri di normale spermatogenesi.

L'agoaspirazione testicolare fu proposto per la prima volta nel 1992 ed attualmente è considerata una tecnica minimamente invasiva e facilmente riproducibile per lo studio dell'epitelio seminifero e del processo spermatogenetico in soggetti infertili (1,2,3). Tale metodica permette di distinguere azoospermie ed oligozoospermie di natura ostruttiva da quelle di natura secretiva e, nell'ambito di queste ultime, consente di individuare diversi gradi di ipospermatogenesi, associati o meno a turbe maturative. L'esatta categorizzazione del paziente consente di scegliere una terapia specifica, mirata per ciascun soggetto.

Sulla base delle caratteristiche citologiche all'esame microscopico dopo colorazione, è possibile individuare in maniera precisa le caratteristiche delle varie cellule della spermatogenesi qui di seguito riportate:

- **Spermatogoni.** Nell'uomo, come nel ratto, sono stati identificati tre diversi tipi di spermatogoni, denominati A dark (Ad), A pale (Ap) e B (4,5) (Fig.1).

Fig.1



Spermatogonio A dark



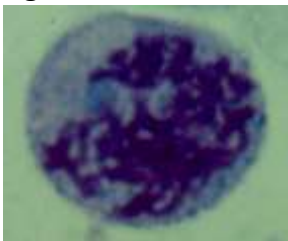
Spermatogonio A pale



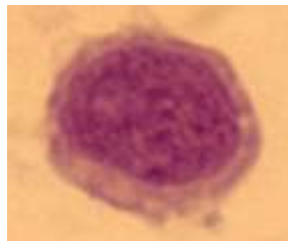
Spermatogonio B

- **Spermatocita primario e Spermatocita secondario** (Fig.2)

Fig.2



Spermatocita primario



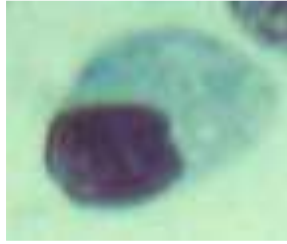
Spermatocita secondario

- **Spermatidi.** Classicamente si distinguono 2 tipi di spermatidi: early spermatidi (Sab) o spermatidi rotondi e late spermatidi (Scd) o spermatidi allungati. (Fig.3).

Fig. 3



Spermatide ab (rotondo)



Spermatide cd (allungato)

- **Spermatozoi.** Talora possono presentare piccoli residui citoplasmatici a livello del middle-piece od essere privi della coda come conseguenza dello striscio su vetrino, o essere immersi nel citoplasma di cellule del Sertoli prima del rilascio nel lume tubulare (Fig.4).

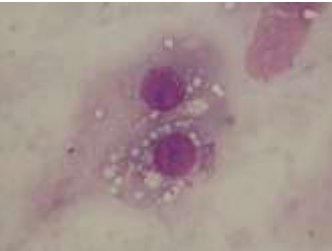
Fig. 4



Spermatozoo maturo

- **Cellula del Sertoli.** Essendo molto delicate vengono facilmente danneggiate durante lo striscio e possono apparire sprovviste di citoplasma. (Fig.5).

Fig.5

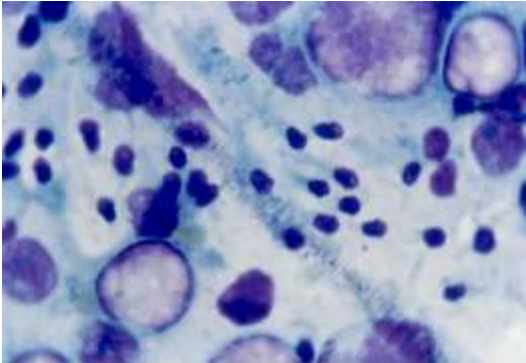


Cellula del Sertoli

I preparati citologici dei soggetti con normozoospermia sono caratterizzati dalla presenza di tutte le cellule spermatogenetiche, con prevalenza delle forme più mature rispetto a quelle immature e alle cellule del Sertoli. In particolare le forme più rappresentate sono gli spermatidi Sab e Scd, in accordo con la progressione geometrica cui vanno incontro le cellule a partire dallo stadio di spermatogonio fino a quello di spermatide. Una simile progressione numerica non è presente da spermatociti primari e secondari, che presentano percentuali simili tra loro, a causa della breve durata (circa 24 ore) dello stadio di spermatocita secondario. La percentuale di spermatozoi non risulta superiore a quella degli spermatidi in conseguenza della mancanza di un'ulteriore divisione cellulare e della rapida esfoliazione degli spermatozoi nel lume tubulare e nelle vie escrettrici.

Normalmente le cellule del Sertoli rappresentano circa un terzo di tutte le cellule testicolari visualizzabili nei vetrini allestiti da agoaspirato (Fig.6).

Fig. 6

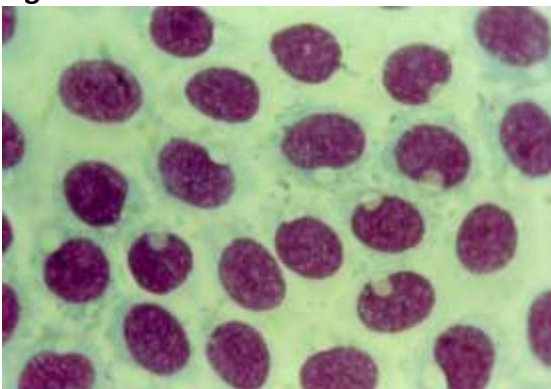


Quadro citologico normale/ostruttivo

L'esame citologico testicolare permette di distinguere in maniera certa le azoospermie di natura secretiva, da sindrome a sole cellule di Sertoli o da grave ipospermatogenesi o da arresti maturativi completi nella linea spermatogenetica, da quelle di natura escretoria, conseguenti ad ostruzione delle vie seminali. La lettura dei preparati citologici dei soggetti azoospermici può evidenziare pertanto i seguenti quadri:

- **Sindrome a sole cellule di Sertoli.** In questo quadro mancano completamente gli elementi della linea germinale (Fig.7).

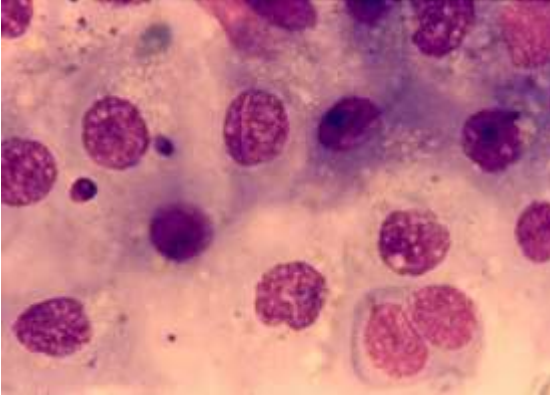
Fig. 7



Sindrome a sole cellule del Sertoli

- **Gravi ipospermatogenesi.** Le gravi ipospermatogenesi sono caratterizzate dalla marcata riduzione della componente germinativa, con incremento della percentuale di cellule del Sertoli rispetto a quella delle cellule della spermatogenesi (Fig.8).

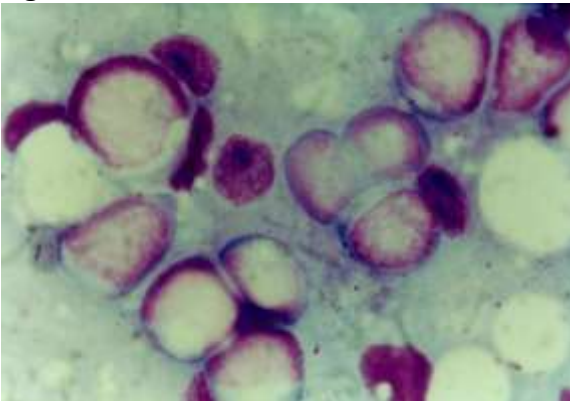
Fig. 8



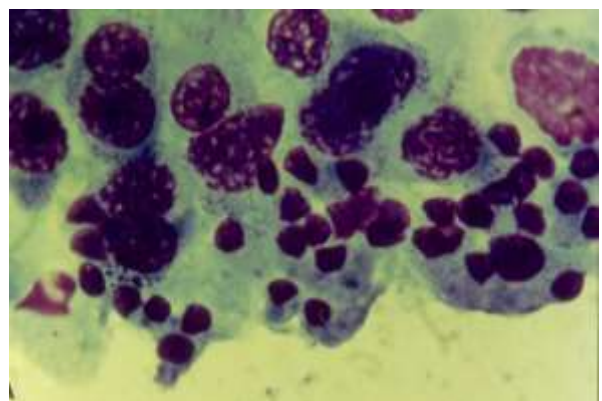
Grave ipospermatogenesi

- **Arresti maturativi.** Spesso sono presenti importanti anomalie nella progressione maturativa spermatica e fenomeni di rallentamento maturativo, responsabili dell'aumento percentuale di spermatogoni e/o spermatociti primari e dell'assenza di forme mature di spermatozoi. Negli arresti maturativi viene conservato il normale rapporto tra cellule di Sertoli e cellule spermatogenetiche, ma sono presenti importanti disturbi maturativi con aumento della percentuale di spermatogoni e spermatociti primari e corrispondente decremento delle forme più a valle fino alla completa assenza di elementi maturi. Poiché il feed-back negativo sulla secrezione di FSH coinvolge solo le cellule spermatogenetiche più mature, i quadri di blocco maturativo precoce (a livello spermatogoniale-spermatocitico primario) si associano ad incremento dell'FSH, mentre quelli tardivi (a livello spermatocitico secondario-spermatidico) si accompagnano a normali livelli di gonadotropina (Fig.9).

Fig. 9



Arresto spermatogoniale completo

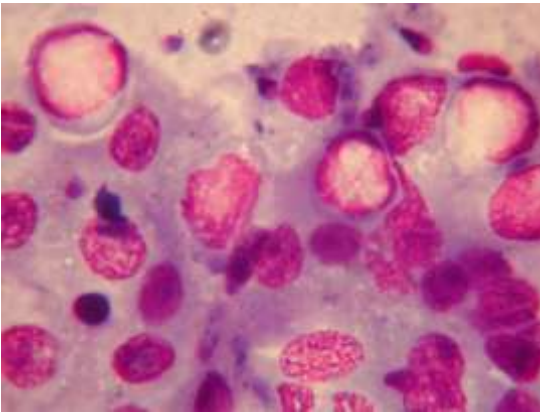


Arresto spermatidico completo

Infine, nelle azoospermie escretorie la citologia testicolare evidenzia un normale andamento maturativo germinale con presenza di tutte le cellule spermatogenetiche (Fig.6) e frequente incremento percentuale delle forme mature rispetto alle altre cellule della spermatogenesi e alle cellule del Sertoli (6).

Analogamente a quanto detto per le azoospermie, nelle oligozoospermie gravi è possibile individuare quadri citologici caratterizzati da ipospermatogenesi e/o da blocchi maturativi parziali e quadri parzialmente ostruttivi (Fig.10).

Fig. 10



Moderata ipospermatogenesi

Nelle ipospermatogenesi è presente una riduzione della percentuale di cellule della spermatogenesi rispetto alle cellule del Sertoli con presenza di rari spermatozoi maturi. In questi casi, l'entità dell'incremento della percentuale di cellule del Sertoli esprime il grado di alterazione e compromissione della componente spermatogenetica.

Nei blocchi maturativi è presente un incremento percentuale delle forme a monte del blocco, espressione di una difficoltosa progressione maturativa, con riduzione ma mai assenza, delle forme mature e frequente associazione con fenomeni cellulari di tipo degenerativo (elementi multinucleati o in fase di anomala divisione) (6). In tabella 2 sono riportati i vari quadri citologici riscontrabili nei diversi casi di azoospermia ed oligozoospermia con i rispettivi livelli di FSH.

Tab. 2 Principali quadri citologici correlati ad alterazioni quantitative dei parametri seminali.

QUADRO SEMINALE	DIAGNOSI CITOLOGICA	QUADRO CITOLOGICO	QUADRO ORMONALE
AZOOSPERMIA	-Quadro ostruttivo.	-Normale linea maturativa germinale	-FSH normale
	-Sindrome a sole cellule del Sertoli	-Assenza completa degli elementi germinali	-FSH elevato
	-Grave ipospermatogenesi	-Marcata riduzione della componente germinativa, con incremento della percentuale di cellule del Sertoli rispetto a quella delle cellule della spermatogenesi ed assenza di cellule spermatiche mature	-FSH elevato
	-Blocco maturativo completo a livello spermatogonale/ spermatocitico o spermatidico	-Normale rapporto tra cellule del Sertoli e cellule della spermatogenesi, assenza completa di cellule mature ed incremento percentuale delle cellule spermatogeniche a monte del blocco (spermatogoni/spermatociti o spermatociti/spermatidi)	-FSH elevato nei blocchi precoci; normale negli arresti maturativi tardivi (normale feed-back sull'ipofisi)

OLIGOZOOSPERMIE	-Ipospermatogenesi lieve-moderata -Blocchi maturativi parziali a livello spermatogoniale/ spermatocitico o spermatidico	-Incremento della percentuale di cellule del Sertoli per riduzione della componente germinativa ed aumento relativo delle cellule di Sertoli; riduzione delle cellule spermatiche mature - Normale rapporto tra cellule del Sertoli e cellule della spermatogenesi, riduzione del numero di cellule mature ed incremento percentuale delle cellule spermatogeniche a monte del blocco (spermatogoni/spermatociti o spermatociti/spermatidi)	-FSH elevato - FSH elevato nei blocchi precoci; normale negli arresti maturativi tardivi (normale feed-back sull'ipofisi)
-----------------	--	--	--

Bibliografia

1. Foresta C, Varotto A, Scandellari C. Assessment of testicular cytology by fine needle aspiration as a diagnostic parameter in the evaluation of the azoospermic subject. *Fertil Steril* 1992; 57: 858–865.
2. Foresta C, Ferlin A, Bettella A, Rossato M, Varotto A. Diagnostic and clinical features in azoospermia. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 537–543.
3. Foresta C, Varotto A. Assessment of testicular cytology by fine needle aspiration as a diagnostic parameter in the evaluation of the oligospermic subject. *Fertil Steril* 1992; 58: 1028–1033.
4. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in men. *Amer J Anat* 1963; 112: 35-51.
5. Clermont Y. Spermatogenesis in men. A study of the spermatogonial population. *Fertil Steril* 1966; 17: 705-721.
6. Shefi S, Kaplan K, Turek PJ. Analysis of spermatogenesis in non-obstructive azoospermic and virtually azoospermic men with known testicular pathology. *Reprod Biomed Online* 2009; 18(4): 460-464.