



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

UROLOGIE ANDROLOGIE NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban



17. INFERTILITATEA MASCULINĂ

Ion Dumbrăveanu, Iurie Arian

Infertilitatea de cuplu se consideră condiția în care nu este posibilă conceperea unui copil într-o perioadă de un an în prezența relațiilor sexuale neprotejate.

Actualmente se consideră că cel puțin 15% dintre cupluri nu sunt în stare să conceapă. Factorul masculin de sine stătător este responsabil de cel puțin 20% din cazurile de infertilitate și conduce la infertilitatea de cuplu în alte 30-40%. Prin urmare, factorul masculin este implicat în circa 50% din infertilitatea de cuplu. Fertilitatea masculină poate fi influențată de mai mulți factori. Calitatea bună a materialului seminal nu implică obligatoriu și buna funcționare a celorlalte mecanisme necesare fecundării: capacitația, reacția acrosomală, activarea centrosomului etc. În același timp, nici absența totală a spermatozoizilor (azoospermia) nu presupune absența focarelor de spermatogeneză activă în testicule și posibilitatea obținerii acestora în ejaculat sau în puncție după tratament. Identificarea cauzelor genetice de infertilitate sunt la fel de importante, chiar în pofida naturii ireversibile, iar cunoașterea lor îi va permite cuplului să ia decizii etice în ceea ce privește impactul acestora asupra viitorilor lor copii.

Evaluarea optimă a bărbatului infertil va avea următoarele **obiective**:

a) Identificarea condițiilor patologice potențial reversibile și tratamentul acestora în timp util pentru cuplu, în special având în vedere vârsta partenerei.

b) Excluderea condițiilor patologice cu risc crescut pentru sănătatea sau viața pacientului, care pot sta la baza infertilității, iar în cazul confirmării patologiei, prezervarea fertilității trebuie să fie considerată pretratament.

c) Direcționarea subiecților cu afecțiuni ireversibile pentru tratament prin tehnologii de reproducere asistată, nu înainte însă de a fi consiliați de către medicul-genetician în cazul originii genetice a infertilității.

d) Consilierea corectă a cuplurilor pentru care opțiunile de mai sus nu sunt aplicabile, iar sperma donatorului sau adopția sunt unicele opțiuni.

Repere anatomice și elemente de fiziologie testiculară normală

Condiția esențială a unei funcții reproductive masculine adecvate este **spermatogeneza normală**. Spermatogeneza sau gametogeneza este procesul prin care celulele germinale primordiale, numite *spermatogonii*, parcurg multiple procese de transformare până la un produs finit numit *spermatozoizi*, fiind celule cu grad de specializare extrem de înalt comparativ cu spermatogoniile. Spermatogeneza are loc în gonadele masculine, numite și *testicule*.

Testiculele sunt organe pare, responsabile nemijlocit de funcția steroidegenă și cea gametogenă. Cele două testicule sunt situate fiecare într-o pungă scrotală la nivelul perineului anterior. Testiculul stâng este situat mai jos (cu circa 1 cm) și este redus în volum, comparativ cu cel drept. Lungimea unui testicul este de aproximativ 4-5 cm, grosimea este de circa 3 cm, iar lățimea – de 2-2,5 cm. Epididimul este anexat testiculului, având forma unei virgule.

Testiculul și epididimul sunt acoperite de albuginee. Tunica albuginee este un înveliș fibros, rezistent, de culoare albicioasă-albăstruie, ce pătrunde în testicul pe marginea posterioară și formează o zonă de septuri, denumită *mediastin testicular* sau *corpul Higmore*. Stroma conjunctivă are septuri testiculare ce pleacă radial și străbat parenchimul, delimitând lobulii ce conțin parenchimul glandei.

Parenchimul testicular este format din 200-300 de lobuli piramidali cu vârful orientat spre mediastin, iar baza privește spre periferie, în direcția albugineei. Fiecare lobul are 3-5 tubi seminiferi contorți. Lungimea unui tub este de 70-80 cm, iar diametrul – de 0,12-0,3 mm. Ajunși la vârful lobulului, tubii seminiferi contorți se anastomozează între ei, formând un singur tub seminifer drept. Tubii seminiferi ai celor 200-300 de lobuli confluează și formează în fiecare testicul 20-30 de tubi seminiferi drepecți. Lungimea unui tub seminifer drept este de 0,1-0,4 mm, iar diametrul – de 0,05 mm. Tubii seminiferi au o structură microscopic diferită în testiculul infantil față de cel adult. La maturitate, tubii seminiferi au la periferie o membrană hialină de 3-6 um, pe care se află un epiteliu multistratificat polimorf, în care se disting două tipuri de celule:

a) celule Sertoli;

b) celulele liniei seminale cu rol în gametogeneza, reprezentate de: spermatogonii dispuse la periferia tubului (de tip A și B), spermatoците de

ordinul I și spermatoците de ordinul II dispuse spre centrul tubului, spermatoide și spermatozoizii prezenți spre lumenul tubului.

Celulele Sertoli din tubii seminiferi au un nucleu fuziform, veziculos. Citoplasma conține un reticul endoplasmic, mitocondrii, glicogen și lipide, dat fiind rolul lor trofic. Celulele Sertoli căpтуșesc membrana bazală a tuburilor seminiferi și măresc grosimea peretelui testicular, având următoarele funcții:

- a) încercuiesc și învelesc celulele germinale;
- b) produc substanța mullerian-inhibitoare;
- c) aromatizează androgenii (din cel. Leydig), transformându-i în estrogeni;
- d) au rol de suport pentru celulele germinative;
- e) rol paracrin prin sinteza unei proteine fixatoare de androgeni (ABP – androgen binding protein);
- f) rol endocrin prin secreția și sinteza inhibinei, care are un rol în reglarea secreției de androgeni și în inhibiția secreției hormonului de stimulare foliculară (FSH);
- g) produc lichidul tubilor seminiferi.

Celulele Sertoli au joncțiuni strânse care formează o barieră hematotesticulară. Aceasta restricționează transportul dintre sânge și celulele germinale, controlând astfel disponibilitatea nutritivă.

Celulele Sertoli, sub influența FSH și a androgenilor, produc proteina fixatoare de androgen. Ea este similară cu proteina plasmatică fixatoare a hormonului sexual (SHBG), dar este localizată intratesticular, având funcția de a asigura nivele mari de androgeni în testicule și în lichidele seminale. Această proteină se mai numește și *globulina fixatoare de testosteron-estrogen* (TeBG). Ea leagă testosteronul, estradiolul și DHT cu mare afinitate. FSH-ul stimulează în celulele Sertoli producția proteinei activatoare de plasminogen, care activează plasmă, cu rol în spermiatie, adică în detașarea finală a spermatozoidului în lumenul tubului. Celulele Sertoli produc și lichidul tubular seminifer, care este un mediu nutritiv adecvat spermei: conține nutrienți ce inhibă capacitația și motilitatea, prelungind astfel viața spermatozoizilor. Celulele Sertoli ajută la progresarea spermatozoizilor din lumenul tubular în epididim, produc numeroase peptide, care acționează paracrin, endocrin și autocrin pentru a regla funcția tes-

ticulară: inhibinul, activinul, folistatinul, factorul de creștere insulin-like, factorii de creștere transformatori, transferinul și alte citokine.

Țesutul interstițial al testiculului este situat în spațiul interlobular, fiind în directă legătură cu fibrele conjunctive și vasele sangvine. În acest țesut se găsesc celulele interstițiale Leydig, dispuse grupat sau izolat în jurul tubilor seminiferi și în strânsă legatură cu capilarele dilatate. Celulele Leydig sintetizează androgenul testicular, sunt intercalate printre tubii seminiferi și prezintă receptori pentru hormonul luteinizant (LH), care stimulează steroidogeneza începând cu lunile 2-4 de gestație. Androgenii produși sunt esențiali pentru dezvoltarea tractului reproductiv masculin. În trimestrul III de sarcină, datorită prezenței androgenilor, a substanței inhibitoare-mulleriene și a tensiunii intraabdominale crescute, testiculele coboară din partea superioară a cavității abdominale în scrot prin canalele inghinale. Localizarea în scrot este esențială, deoarece scade cu 2 grade temperatura necesară spermatogenezei normale. La nou-născut, steroidogeneza crește din nou, atingând valori mari la 2-3 săptămâni post-partum. Steroidogeneza testiculară rămâne la nivele scăzute până la pubertate, când creșterea secreției de LH activează testiculele și producția de androgen crește rapid.

Lichidul tubular este produs în tubii seminiferi și este parte componentă a lichidului seminal. El intră într-o serie de tubi anastomozanți ce formează rețeaua testiculară și trece apoi prin ductele eferente, ce se unesc într-un singur canal numit *epididim*. Epididimul are o structură încolăcită la suprafața testiculului, cu o lungime de 5-7 m, și este format din cap, corp și coadă. Spermatozoizii care intră în capul epididimului sunt imaturi și incapabili de motilitate direcțională sau capacitație. Spermatozoizii rămân în epididim până dobândesc aceste calități. Locurile de depozitare a spermatozoizilor maturi este epididimul și ampula vasului deferent. Canalul deferent continuă canalul epididimar și se termină la baza prostatei, unde se unește cu canalul veziculei seminale, formând canalul ejaculator. Canalul ejaculator se deschide în proiecția coliculului seminal. În tranzitul spermatozoizilor spre meatul uretral, pe lângă lichidul tubilor seminiferi se adaugă produsul de secreție al glandelor anexe: veziculele seminale, prostata și glandele Cowper (bulbouretrale), astfel formând sperma.

Reglarea hipotalamo-hipofizo-testiculară

Hipotalamusul, hipofiza și testiculele formează un sistem de feedback integrat, responsabil pentru secreția adecvată a hormonului masculin

și pentru o spermatogeneză normală. Testiculele necesită a fi stimulate de gonadotropinele hipofizare, hormonul luteinizant și hormonul foliculo-stimulant, care sunt secretate ca răspuns la secreția pulsatilă a hormonului eliberator al gonadotropinei (GnRH – Gonadotropin-Releasing Hormone).

Hipotalamusul este legat de hipofiză prin tracturi nervoase și sistemul port vascular, ce permite un control strict și direct asupra funcției hipofizare. Marea majoritate a centrilor reglatori ai funcției testiculare sunt concentrați la nivelul unei zone ce cuprinde aria prechiasmatică, merge posterior până la nivelul corpiilor mamilari, iar inferior – până la infundibul. Cea mai importantă zonă este însă o mică arie triunghiulară, situată în hipotalamusul medial, la nivelul căreia se găsește o densitate remarcabilă de structuri implicate în controlul funcției testiculare. Acestea cuprind neuronii peptidergici (sistemele opioide, GnRH), sistemele aminergice (dopamina, norepinefrina, serotonina) și neuronii cu receptori steroidieni (figura 17.1).

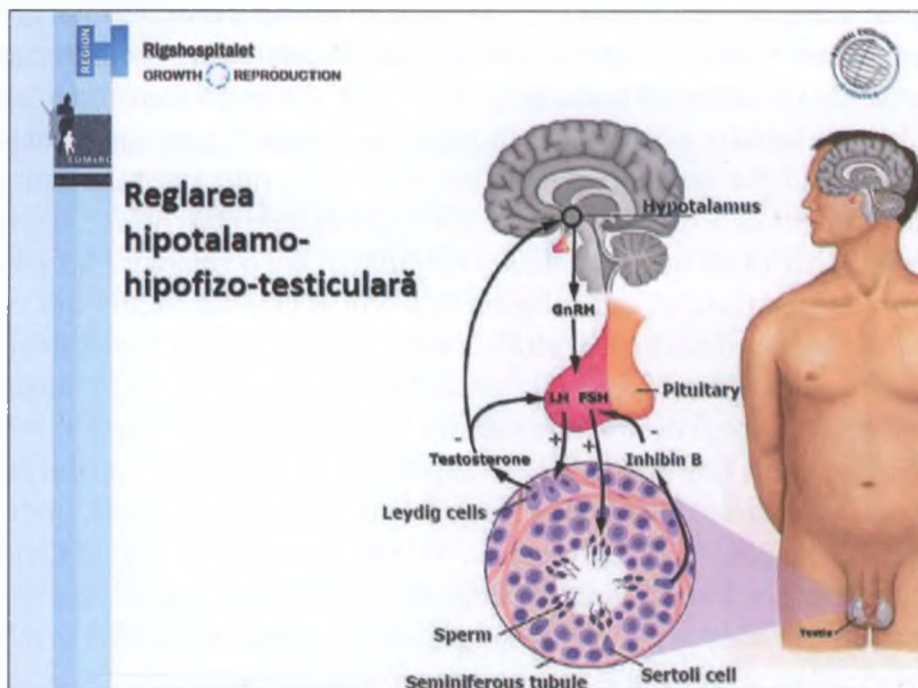


Figura 17.1. Reglarea hipotalamo-hipofizo-testiculară

Neuronii secretori de GnRH se dezvoltă din epitelul părții mediale a plăcii olfactive și migrează în timpul vieții fetale de-a lungul septului nazal alături de nervii terminalis și vomero-nazali și intră în regiunea preoptică

a hipotalamusului; originea embriologică a neuronilor secretori de GnRH are importanță pentru explicarea etiopatogeniei sindromului Kallmann de Morsier (olfactogenital). GnRH este secretat la interval de 90-120 de minute în sistemul port hipotalamo-hipofizar. La nivel pituitar se leagă de receptorii specifici ai celulelor gonadotrope. Controlul secreției GnRH este realizat sub acțiunea coordonată a mai multor factori. GnRH este secretat în serii de pulsuri cu frecvență și amplitudini variate, hipofiza răspunzând la aceste pulsuri prin secreție de LH și FSH. Pentru o funcție secretorie hipofizară normală este necesar ca pulsurile să se producă la interval strict.

Hormonul luitenizant (LH) își menține secreția doar în condițiile unei stimulări pulsatile la intervale de 90-120 de minute. Hipofiza urmează pulsațiile GnRH, între pulsații secreția de LH este absentă. La bărbați se înregistrează aproximativ 12-14 pulsuri/24 ore. După sinteză, moleculele de LH și FSH sunt stocate în granule secretorii diferite, fiind eliberate în funcție de stimularea specifică. Metabolizarea are loc în principal la nivel hepatic, renal și gonadal și o mică parte se elimină nemetabolizat urinar (12-60 UI/24 h). LH are timpul de înjumătățire scurt, de circa 20 min., comparativ cu FSH-ul, care are timpul de înjumătățire de două ore.

Pentru o producție suficientă de testosteron este necesară activarea unui număr redus de receptori pentru LH. Expunerea celulelor Leydig la nivele crescute de LH timp de mai multe ore determină un fenomen de „down regulation” (reglare descendentă) prin inhibarea sintezei de noi receptori, internalizarea receptorilor existenți și creșterea degradării lizosomale a acestora. În continuare scade și activitatea 17-20 liazei și 17 alfa OH în paralel cu creșterea activității aromatazei și, respectiv, a producției de estradiol.

Reglarea secreției de LH este realizată prin mecanismul de feedback negativ: doi steroizi, androgenii și estrogenii, controlează la două nivele separate, independent, secreția de LH. Mecanismul de feedback androgenic acționează în special la nivel hipotalamic, efectul lor la nivel hipofizar fiind minor. Testosteronul reduce frecvența impulsurilor de GnRH hipotalamic de la 1/100 la 1/200. Feedbackul negativ al estrogenilor, în contrast cu testosteronul, se exercită atât la nivel hipofizar cât și la nivel hipotalamic.

Hormonul de stimulare foliculară (FSH) este principalul factor coordonator al spermatogenezei. Menținerea unei concentrații spermatice

normale este strict dependentă de prezența acestuia. Acțiunile FSH-ului la nivelul epiteliului seminifer sunt următoarele:

- a) Diferențierea și dezvoltarea celulelor Sertoli la pubertate, menținerea joncțiunilor celulare;
- b) Diferențierea și proliferarea spermatogoniilor;
- c) Dezvoltarea spermatocitară;
- d) Spermiția.

FSH-ul singur poate crește numărul de spermatide rotunde și alungite, dar este incapabil de a finaliza singur spermatogeneza, efectele mediate de LH, rămânând un determinant critic pentru inițierea adecvată a spermatogenezei și pentru realizarea ultimelor stadii ale dezvoltării postmeiotice.

Rata de secreție zilnică de FSH este de 140-280 UI/zi; 5% se elimină pe cale urinară, iar restul este metabolizat la nivelele hepatic și renal. Timpul de înjumătățire este mai lung decât al LH-ului, ceea ce face ca patternul secretor al FSH-ului să fie mai greu de evidențiat. Secreția de FSH este reglată de GnRH și inhibină.

Spermatogeneza este procesul prin care celulele germinale primordiale, numite *spermatogonii*, parcurg multiple procese de transformare până la produsul finit de spermatozoizi maturi, extrem de specializați. Efectele LH asupra spermatogenezei sunt indirecte, deoarece receptori pentru LH se găsesc doar la nivelul celulelor Leydig. LH-ul stimulează însă producerea intra- și extratesticulară de testosteron. Receptori pentru testosteron s-au evidențiat la nivelul celulelor Leydig, Sertoli și pe miocitele peritubulare, dar existența lor pe epiteliul germinativ este controversată. La nivel testicular, concentrația de testosteron este de 50 de ori mai mare decât cea plasmatică (mult în exces față de concentrația necesară pentru saturarea receptorilor intratesticulari).

Spermatogeneza

În timpul formării embrionului, celulele germinale primordiale migrează la nivelul testiculelor, devenind celule germinale imature – spermatogonii, dispuse în două sau trei straturi pe suprafața internă a tubilor seminiferi. Spermatogoniile suferă, începând cu pubertatea, mai multe diviziuni mitotice și continuă să prolifereze și să se diferențieze, trecând prin diferite faze de dezvoltare, până la formarea spermatozozilor. Spermatogeneza se desfășoară pe întreaga durată a vieții în tubii seminiferi, ca rezultat al stimulării exercitate de hormonii gonadotropi ai hipofizei anterioare.

Procesul debutează în medie la vârsta de 13 ani, reducându-se marcat odată cu înaintarea în vârstă.

În prima etapă a spermatogenezei, spermatogoniile migrează printre celulele Sertoli către lumenul central al tubilor seminiferi. Celulele Sertoli sunt celule de dimensiuni mari, prevăzute cu prelungiri citoplasmice care înconjoară spermatogonia aflată în dezvoltare pe întregul ei parcurs către lumenul central al tubului seminifer. Spermatogoniile au un nucleu mare, ce reprezintă capul de serie al procesului spermatogenic. La pubertate, spermatogoniile intră mai întâi într-un proces de proliferare prin mitoză. În acest proces iau naștere două tipuri de celule, care se deosebesc după aspectul nucleului: spermatogonia *de tip A* și spermatogonia *de tip B*. Ambele au câte 46 de cromozomi, doar că una dintre celule va rămâne neschimbată, pe când cealaltă va urma ciclul spermatogenic până în stadiul final.

Spermatogoniile ce traversează bariera constituită din stratul de celule Sertoli se modifică treptat și se măresc, devenind spermatocite primare. Fiecare dintre acestea va suferi o diviziune meiotică, cu formarea a două spermatocite secundare. După câteva zile, acestea se vor divide și ele, formând spermatide, care vor fi supuse unor ultime modificări înainte de a deveni spermatozoizi.

Pe parcursul transformărilor de la stadiul de spermatocit la cel de spermatozoid, cei 46 de cromozomi ai spermatocitelor vor suferi un proces de diviziune, astfel încât 23 de cromozomi vor fi înglobați într-o spermatidă, iar ceilalți 23 – în cealaltă spermatidă.

În momentul formării inițiale a spermatidelor, acestea pastrează caracteristicile obișnuite ale celulelor epitelioide, dar la scurt timp ele vor începe să se diferențieze și să se alungească, luând aspectul de spermatozoid. Fiecare spermatozoid este alcatuit din cap și coadă. Capul conține nucleul celular condensat, care este înconjurat de un strat citoplasmatic foarte subțire și de membrane celulare. La exteriorul celor două treimi anterioare ale capului se găsește o membrană îngroșată, care poartă numele de *acrozom* și este alcatuită în principal din aparatul Golgi. Aceasta conține o cantitate de enzime similare cu cele întâlnite în lizozomii unei celule obișnuite, dintre care hialuronidaza și enzime proteolitice extrem de active. Aceste enzime asigură pătrunderea spermatozozilor în interiorul ovulului să-l fecundeze.

Coadă spermatozoidului, numită *flagel*, are trei componente majore: un schelet central, alcătuit din 11 microtubuli, numit *axonemă*, membrana

celulară subțire ce acoperă axonema și o aglomerare de mitocondrii care înconjoară axonema în regiunea proximală a cozii. Mișcarea pendulară a cozii este cea care asigură mobilitatea spermatozoizilor. Spermatozoizii normali se deplasează în mediul lichid cu o viteză cuprinsă între 1 și 4 mm/min. Această capacitate le permite înaintarea de-a lungul tractului genital feminin pentru a ajunge la ovul.

După formarea spermatozoizilor în tubii seminiferi, aceștia necesită câteva zile pentru a parcurge lungimea de șase metri a epididimului. Spermatozoizii extrași din tubii seminiferi și din porțiunile inițiale ale epididimului nu sunt mobili și nu pot fecunda ovulul. După ce rămân în epididim o perioadă cuprinsă între 18 și 24 de ore, spermatozoizii dezvoltă capacitatea de mișcare.

Cele două testicule ale adultului produc în fiecare zi până la 120 de milioane de spermatozoizi. O mică parte a acestora vor fi depozitați în epididim, dar majoritatea sunt depozitați în vasele deferente. Ei pot rămâne la acest nivel cel puțin o lună de zile, păstrându-se nealterată fertilitatea. În această perioadă, spermatozoizii sunt menținuți într-o stare de inactivitate deplină sub acțiunea mai multor substanțe cu rol inhibitor din secreția ductelor. În schimb, în cazul unei activități sexuale intense și a unor ejaculări frecvente, depozitarea lor nu poate să dureze mai mult de câteva zile.

După ejaculare, spermatozoizii devin mobili și au capacitatea de a fecunda ovulul. Celulele Sertoli și epiteliul epididimar secretă un lichid de nutriție special, care este parte componentă a ejaculatului. Acest lichid conține hormoni, enzime și substanțe nutritive speciale, care sunt necesare pentru maturarea spermatozoizilor. Spermatozoizii normali, mobili și fertili, au capacitatea de a efectua mișcări elicoidale în mediul lichid. Activitatea spermatozoizilor este puternic amplificată într-un mediu neutru sau ușor alcalin, cum este cel din lichidul seminal, și este suprimată într-un mediu ușor acid.

Steroidogeneza testiculară

Androgenul predominant produs de testicul este **testosteronul**: 95% din produs în testicule și 5% produs în glandele suprarenale. Din acest testosteron seric, zilnic, circa 5 mg se transformă în alte trei grupe de hormoni:

- 1) estrogen (10-15 mg/zi);
- 2) dehidrotestosteron (50-100 ug/zi);
- 3) 17-alfa-hidroxiprogesteron (1-2 mg/zi).

În multe țesuturi, testosteronul este convertit, sub acțiunea 5-alfa-reductazei, într-un androgen mai puternic – dehidrotestosteron (DHT), care interacționează cu același receptor, dar este de 2,5 ori mai puternic decât testosteronul. Testosteronul poate fi aromatizat în estrogeni, proces mai intens observat în celulele țesutului adipos. Celulele Sertoli și Leydig produc, prin aromatizare, circa 10-15% din estrogenii serici ai unui bărbat adult. Testiculul produce, de asemenea, și doi androgeni mai puțin potenți: dehidroepiandrosteronul (DHEA) și androstendiona, inclusiv progesteron și 17-alfa-hidroprogesteron.

Hormonii steroizi sunt puțin solubili în sânge și de aceea 97% din cei circulanți sunt legați de proteine: 30-45% legați de SHBG (globulina fixatoare a hormonilor sexuali); 50-68% legați de albumină și alte proteine; 1-3% sunt în stare liberă (testosteron seric liber).

LH-ul acționează asupra celulelor Leydig pentru a stimula steroidogeneza, iar FSH-ul reacționează cu androgenii pentru a stimula sinteza proteinei fixatoare de androgen în celulele Sertoli. Această proteină (ABP) creează nivele ridicate de androgen intratesticular, în vecinătatea celulelor germinative, fără de care maturarea spermatozoizilor nu este posibilă. Testosteronul seric acționează asupra hipofizei și a hipotalamusului pentru a inhiba producția hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) în hipotalamus și asupra celulelor gonadotrope hipofizare, care eliberează LH. Administrarea de androgeni exogeni poate duce la infertilitate prin blocarea producției de LH și FSH. Când nivelele de LH scad, se reduce și producția de androgen testicular, deși nivelele lui sangvine sunt ridicate. Aceste nivele ridicate de androgeni (prin aport exogen) inhibă secreția de FSH și opresc funcționarea celulelor Sertoli.

Lichidul seminal, ejacularea, capacitația și reacția acrozomală

Lichidul seminal are în mod normal un volum de 3-5 ml/ejaculat și este o secreție a tubilor seminiferi, a prostatei (30%), a veziculelor seminale (60%) și a glandelor Cowper. Conține substanțe nutritive (fructoză), hormoni și factori de capacitație. Secreția prostatică este alcalină și are prostaglandine, fructoză, dar și citrat, zinc, spermină și fosfatază acidă. Hormonii din lichidul spermatic sunt: androgeni, estrogeni, progesteron și prostaglandine, produși în celulele Leydig, celulele Sertoli, în prostată și veziculele seminale. Alți compuși sunt inhibitorul acrozomal, care previne conversia proacrosinei în acrosină, în capul spermatozoidului și

spermina – proteină eliberată în spermă, fiind utilizată ca marker al lichidului seminal. Secrețiile glandelor Cowper sunt bogate în mucus, iar funcția lor principală este de a lubrefia uretra și de a alcaliniza mediul acid al acesteia.

În lichidul seminal sunt substanțe-tampon – fosfat și bicarbonat – pentru neutralizarea acidității secrețiilor vaginale, iar pH-ul ușor alcalin promovează viabilitatea spermei. Prostaglandinele din spermă sunt stimulatori importanți ai motilității tractului genital feminin, favorizând mișcarea spermatozoizilor la acest nivel.

Ejacularea este un proces fiziologic puternic controlat de sistemul nervos autonom. Este format din două faze principale: *emisie* și *expulzare*. Principalele organe implicate în ejaculare sunt epididimul distal, vasele deferente, vezicula seminală, prostata, uretra prostatică și colul vezicii urinare. Primul pas în faza de emisie este închiderea colului vezicii urinare pentru a preveni expulzia retrogradă a lichidului seminal în vezică. Aceasta este urmată de expulzarea secreției prostatice, care este mixată cu spermatozoizii aduși din ductele deferente în uretra prostatică. Ulterior, lichidul veziculelor seminale, conținând fructoză, alcalinizează sperma.

Organele implicate în procesul de ejaculare sunt inervate de nervii autonomi, simpatici și parasimpatici din plexul pelvin. Plexul pelvian este localizat retroperitoneal pe ambele părți ale rectului, lateral și posterior de veziculele seminale. Acesta primește aport neuronal de la nervii hipogastrici și pelvieni, pe lângă lanțul simpatic caudal paravertebral. Neuronii simpatici joacă rolul dominant în procesul de ejaculare. Rolul plexului hipogastric în emisie este bine demonstrat clinic prin pierderea fazei de emisie la pacienții paraplegici sau după disecția ganglionilor paraaortali. Faza de emisie se află și sub un control cerebral și poate fi indusă prin stimulare erotică fizică sau vizuală.

Expulzarea este faza care urmează după emisie, fiind procesul culminant al ejaculării, și constă în expulzarea materialului seminal prin meatul uretral. Materialul seminal este propulsat prin contracțiile ritmice ale mușchilor striati pelvieni, cu participarea activă a mușchilor bulbospongios și ischiocavernos. Pentru a realiza expulzarea spermei, colul vezicii urinare rămâne închis inclusiv în faza a doua, în timp ce sfincterul uretral extern este deschis. Sfincterul extern și musculatura pelviană se află sub control somatic, dar nu există dovezi că controlul voluntar joacă un rol în procesul de expulzie.

Spermatozoizii din lichidul seminal sunt incapabili să fertilizeze un ovul, ei dobândesc această capacitate numai după ce petrec ceva timp în tractul genital feminin sau când sunt „spălați” de conținutul lichidului seminal. Capacitația nu este însoțită de modificări anatomice ale spermatozoizilor, ci de modificări chimice și fiziologice: crește ritmul metabolic al spermatozoizilor, crește fluiditatea membranelor și Ca^{++} intracelular.

Capacitația este necesară înaintea apariției reacției acrozomale. Reacția acrozomală apare atunci când un spermatozoid capacitat atinge ovulul, fiind necesară pentru penetrarea ovulului. O glicoproteină din zona lucidă ZP3 ar putea induce reacția acrozomală. Membrana acrozomală externă fuzionează cu membrana plasmatică a spermatozoizilor, determinând o veziculație progresivă a membranelor, care crește accesibilitatea enzimelor proteolitice acrozomale: acrosina și hialuronidaza. Acrosina este o protează ce hidrolizează glicoproteina zonei pelucide ce înconjoară ovulul. Hialuronidaza hidrolizează acidul hialuronic ce leagă celulele granuloase ale ovulului.

Cauzele pretesticulare, testiculare și posttesticulare ale infertilității masculine

Clasificarea cauzelor infertilității masculine a cunoscut mai multe modificări. Cea mai acceptabilă este delimitarea cauzelor cu origine pretesticulară, testiculară și posttesticulară. Pogresele actuale în domeniul studierii cauzelor infertilității masculine demonstrează natura ei extrem de eterogenă, iar cauzele acestei patologii devin tot mai greu de sistematizat. De aceea, pe lângă clasificarea respectivă, poate apărea un domeniu destul de larg, neîncadrat în cele denumite mai sus, intitulat: *alte cauze ale infertilității masculine*.

Cauzele pretesticulare ale infertilității masculine

Cauzele pretesticulare în mare parte aparțin patologiilor cu impact asupra activității de reglare testiculară hipotalamo-hipofizară. Acești factori pot fi atât genetici, cât și dobândiți.

Hipogonadismul hipogonadotrop se caracterizează prin secreția deficitară de gonadotropine (FSH și LH). Astfel apare deficitul steroidian din cauza absenței stimulării de către LH a celulelor Leydig și compromiterea spermatogenezei în absența stimulării celulelor Sertoli de către FSH.

Patologia hipotalamusului. Hipogonadismul congenital hipogonadotrop (HCH) este o afecțiune genetică foarte rară, ce rezultă din

secreția sau acțiunea deficitară a GnRH fenotipizat prin pubertate absentă și infertilitate. Tabloul clinic este extrem de eterogen, dependent de gradul deficienței de GnRH. Pacienții se pot prezenta - în adolescență sau la vârsta adultă timpurie - cu acuze de prezență a testiculelor prepubertare (volum testicular <4 ml). Formele mai grave prezintă criptorhidie/micropenis la naștere și absența completă a dezvoltării pubertare. Formele mai ușoare prezintă un anumit grad de dezvoltare testiculară (volumul testicular >4 ml). Anosmia poate fi prezentă în aproximativ 50% din cazuri (sindromul Kallmann). Majoritatea cazurilor de HCH sunt sporadice, dar în aproximativ o treime din cazuri are o transmitere genetică.

Forma clasică de hipogonadism hipogonadotrop izolat este cea a sindromului Kallmann. Acest sindrom este asociat cu mutațiile genelor KAL-1 și este un model de moștenire legat de cromozomul sexual X, având o incidență de 1 la 10.000 bărbați. Sindromul Kallmann poate fi și o urmare a mutației autosomale dominante sau recesive, digenic sau oligogenic, iar alte gene mai rar implicate sunt: FGFR1, PROKR2, PROK2, FGF8, CHD7, WDR11, HS6ST1 și SEMA3A. Diverse studii histopatologice au demonstrat că afectarea controlului hipotalamic al funcției reproductive este provocată de perturbarea migrației embrionare a neuronilor sintetizatori de GnRH din nas spre creier.

Diagnosticul clinic al sindromului Kallmann se face în baza prezenței anosmiei, diminuarea libidoului, disfuncție erectilă și lipsă/întârziere sau blocaj în dezvoltarea pubertară a caracterelor sexuale secundare. Deși starea hipofizei și a hipotalamusului aparent este normală în sindromul Kallmann, subiecții afectați prezintă un nivel scăzut de testosteron seric (<100 ng/ml). Bărbații adulți prezintă habitus corporal eunuchoid datorat maturizării întârziate a scheletului. În testicule pot fi identificate diverse grade de afectare a spermatogenezei. În unele cazuri, pe lângă afectarea funcției olfactive și sexual-reproductive, bărbații cu sindrom Kallmann pot prezenta agenezie renală unilaterală, ptoză congenitală, dischinezii și/sau anomalii ale scheletului, buza/palatul despicat, defecte de ureche/auz, agenezie a unuia sau mai multor dinți (hipodontie), obezitate și hiperlaxitatea articulațiilor.

Patologia hipofizei. Deficitul izolat de LH (sindromul de eunuc fertil) este o tulburare rară, caracterizată prin secreție normală de FSH care stimulează spermatogeneza, dar testosteron insuficient, fapt ce duce la

absența virilizării și la un fenotip specific eunuoid. Deficiența izolată de FSH este extrem de rară, pacienții sunt normal virilizați, dar infertili din cauza lipsei stimulării celulelor Sertoli de către FSH.

Tumorile producătoare de prolactină (prolactinoamele) sunt cele mai frecvente tumori ale glandei hipofize. Din cauza compresiei hipofizare se inhibă secreția gonadotropinei, iar pacienții se adresează cel mai frecvent pentru disfuncție erectilă. Tumorile secretoare de adrenocorticotropi și hormonul creșterii se manifestă inclusiv prin sindromul Cushing, gigantism sau acromegalie. Tumorile producătoare de FSH se manifestă cu deficiență vizuală treptată, oligospermie și disfuncție erectilă. Tumorile care nu produc prolactină pot avea ca rezultat creșterea modestă a prolactinei din cauza perturbării căilor neurogene care atenuează eliberarea dopaminei în circulația portală a glandei hipofizare. De asemenea, din motivul compresiei celulelor gonadotrope interferează cu secreție de LH și FSH.

Craniofaringiomul este o tumoră benignă ce invadează șeaua turcească și conduce la suprimarea secreției hormonilor hipofizari, precum și la compresia chiasmei optice. Derivă din resturile de punji ale lui Rathke și crește încet de obicei. Pacienții se prezintă cu disfuncție hormonală hipofizară, dureri de cap, tulburări de vedere, spermatogeneză afectată și disfuncție erectilă.

Patologiile infiltrative ale hipofizei includ histiocitoza X, amiloidoza, sarcoidoza și bolile infecțioase granulomatoase care duc la dereglarea sintezei gonadotropinelor hipofizare, inducând hipogonadismul hipogonadotrop. Maladiile care determină creșterea nivelului de fier circulant (anemia celulară, talasemia și hemocromatoza), de asemenea, se pot manifesta prin hipogonadism hipogonadotrop din cauza depunerii de fier în glanda hipofizară.

Traumatismele bazei craniului pot duce la scăderea secreției de hormoni hipofizari. Traumatismul cerebral poate fi minor și extrem de timpuriu în raport cu momentul apariției datelor clinice de hipopituitarism. Acest fapt duce la neglijarea sau subestimarea importanței traumatismului cerebral suportat în antecedente ca factor etiologic în patologia hipofizară. Scăderea mai pronunțată a nivelului FSH-ului versus secreția de LH este raportată în majoritatea cazurilor de hipopituitarism posttraumatic. De asemenea, necesită a fi considerate drept cauze de hipopituitarism major intervențiile

chirurgicale asupra tumorilor bazei craniului sau a hipofizei, ce implică complicații prin leziunea structurilor hipotalamice sau hipofizare.

Cauzele testiculare de infertilitate masculină

Testiculul este subiectul celor mai multe afecțiuni care pot induce alterarea calității materialului seminal. Cauzele testiculare reprezintă cel mai voluminos compartiment al infertilității masculine. Acestea pot fi atât genetice, cât și dobândite pe parcursul vieții bărbatului. Cauzele testiculare pot afecta doar testiculul, respectiv vorbim de *afectare testiculară primară*, dar pot fi și cu *afectare secundară* a testiculului, organul sau patologia primară fiind una sistemică cu impact asupra funcției testiculare.

Patologii cu afectare testiculară directă:

- a) varicocelul;
- b) criptorhidia;
- c) sindromul Klinefelter;
- d) microdelețiile cromozomului Y;
- e) sindromul 46,XX, masculin;
- f) sindromul 47,XYY;
- g) leziunile testiculare: traumele, torsiunea.

Patologii extratesticulare cu impact asupra funcției testiculare:

- a) insuficiența renală cronică;
- b) insuficiența hepatică;
- c) hiperplazia adrenală congenitală;
- d) HIV;
- e) orbita urliană;
- f) patologiile oncologice;
- g) boala Crohn/colita ulceroasă;
- h) bolile hematologice.

Aplazia celulelor germinale (sindromul celulelor Sertoli):

- a) sindromul de arest meiotic;
- b) expunerea la substanțe gonadotoxice.

Lista expusă nu este una exhaustivă, aceasta poate fi completată cu multiple alte patologii cu impact direct sau indirect asupra funcției testiculare.

Varicocelul este o cauză comună a infertilității masculine, întâlnită în aproximativ 40% și, respectiv, 80% din bărbații cu infertilitate primară sau, corespunzător, secundară, de asemenea poate fi întâlnit la circa 20% din populația generală de sex masculin, fără anamneză de infertilitate. Influența varicocelului asupra fertilității masculine este descrisă în capitolul respectiv.

Sindromul Klinefelter este o boală genetică determinată de trisomia XXY, caracterizată prin prezența suplimentară a unui (mai rar a mai multor) cromozom X la o persoană de sex masculin. Existența acestei anomalii cromozomice determină disgenezie testiculară ce induce un deficit de secreție al hormonilor sexuali masculini cu hipogonadism, respectiv absența producerii de spermatozoizi (azoospermie), cu sterilitate masculină primară.

Deoarece boala nu are semne clinice particulare în timpul copilăriei, aceasta este diagnosticată, de obicei, după pubertate din cauza întârzierii dezvoltării caracterelor sexuale secundare masculine sau deja în cadrul evaluării cuplurilor infertile. Este cea mai frecventă anomalie cromozomială la sexul masculin, afectând aproximativ 1 din 800-1000 de nou-născuți de sex masculin. Maladia are o incidență egală la indivizii de diferite rase. Principalele anomalii identificate sunt: trisomie XXY omogenă - 47,XXY (90% din cazuri), trisomie XXY în mozaic - 46,XY/47,XXY (~10% din cazuri), mozaicuri complexe de tipul 46,XY/47,XXY/48,XXXY sau 47,XXY/48,XXXY.

În cazul trisomiilor XXY omogene, în majoritatea cazurilor cromozomul X suplimentar are origine maternă, existând o corelație statistică între riscul de sindrom Klinefelter la copil și vârsta maternă avansată în momentul concepției.

În copilărie, sindromul Klinefelter poate fi suspectat în caz de prezență a unei staturi înalte, aspect gracil, micropenis. De regulă, mama raportează că pacientul a prezentat o întârziere de 6-12 luni a apariției vorbirii, iar la școală a avut dificultăți de adaptare și de învățare. Cele mai importante semne clinice evidente postpubertare sunt:

- a) statură înaltă;
- b) asociere între microorhidie (testicule mici) și penis normal.
- c) sterilitate masculină;
- d) inadaptabilitate socială.

Studiile demonstrează că la pacientul cu sindrom Klinefelter, cromozo-

mul X suplimentar se inactivează ca și în cazul femeilor, formând corpusculul Barr. Pacienții pot suferi de patologii cardiovasculare, dereglări de coagulare, iar corecțiile în fondul hormonal al pacientului nu duc la ameliorarea patologiilor sistemice concomitente.

Majoritatea pacienților cu trisomie XXY prezintă o sexualizare masculină deficitară, determinată de disgenezia gonadică. Totuși, la vârsta adultului tânăr, unii pacienți vor avea activitate sexuală ce poate fi încadrată în limitele acceptabile, disfuncția erectilă apare mai târziu, ceea ce face diagnosticul și mai dificil.

În absența nivelului normal de testosteron, caracterele sexuale secundare sunt dezvoltate mai slab:

- a) pilozitatea facială, axilară și tronculară sunt slabe sau lipsesc;
- b) pilozitatea pubiană este redusă și are aspect ginoid (triunghi cu vârful în jos);
- c) corpul are conformație de tip feminin (uneori șolduri mai late decât umerii);
- d) vocea este înaltă;
- e) adipozitatea are o dispoziție de tip ginoid;
- f) ginecomastie.

Dezvoltarea intelectuală se încadrează în parametri normali, dar pacienții cu sindrom Klinefelter pot prezenta tulburări de învățare, determinate de dislexie. Doar la pacienții cu polisomii XY prezența unui număr crescut de cromozomi X se asociază cu retard intelectual.

Microdelețiile cromozomului Y

Brațul lung al cromozomului Y conține trei regiuni esențiale pentru spermatogeneza normală, parțial suprapuse, dar discrete. Pierderea oricărei dintre aceste regiuni submicroscopice, denumite și *regiuni AZF* (AZF – factorul de azoospermie) ale cromozomului Y, duc în mod stabil la infertilitate din cauza oligozoospermiei severe sau a azoospermiei. Prevalența delețiilor AZF este cuprinsă între 5% și 10% la bărbații cu azoospermie și între 2% și 5% la cei cu oligozoospermie severă. Pacienții la care se suspectă azoospermie neobstructivă sau oligozoospermie severă, trebuie investigați pentru prezența microdelețiilor AZF, care reprezintă una dintre puținele cauze genetice bine cunoscute de infertilitate masculină.

Microdelețiile cromozomului Y pot implica câteva regiuni, iar în funcție

de regiunea afectată, pot fi mai multe evoluții clinice. Regiunile afectate sunt: AZFa, AZFb, AZFbc și AZFc. Circa 80% din toate delețiile reprezintă deleția regiunii AZFc, iar din cauza suprapunerii regiunii b și c pe un segment de 24 de gene, deleția AZFbc e al doilea tip ca frecvență. Deleția completă a regiunilor AZFb și AZFa este mai puțin frecventă, însă clinic cu cea mai gravă formă de azoospermie.

Pacienții care prezintă o deleție a regiunii AZF clinic manifestă tulburări severe ale spermatogenezei, funcția endocrină testiculară în unele cazuri fiind de asemenea afectată. La bărbații azoospermici, prezența deleției complete a regiunii AZFa pare să fie asociată cu aplazia uniformă și completă a celulelor germinale, histologic fiind tabloul sindromului celulelor Sertoli. În cazul bărbaților cu deleții ale regiunilor AZFb și AZFbc, histologic se vor combina tubuli cu arest spermatogenic și tubuli cu absența totală a liniilor germinale. Șansele de succes de obținere a spermatozoizilor la purtătorii de deleție AZFa completă, precum și în cazul delețiilor AZFb și AZFbc, sunt considerate „virtual zero”. În schimb, bărbații purtători de deleții ale regiunii AZFc pot avea un fenotip mai ușor, la aproximativ 50% se va identifica oligozoospermie severă, cu concentrația spermatozoizilor de până la 1 milion/ml, pe când în cazul altor 50% din pacienți este vorba de azoospermie sau criptoospermie. Tabloul histologic al bărbaților cu delețiile regiunii AZFc poate fi diferit, poate varia de la sindromul celulelor Sertoli complet până la arest spermatogenic focal sau atrofie mixtă a tubilor seminiferi. Spermograma repetată ar putea fi utilă la acești pacienți, deoarece spermatozoizii pot apărea ocazional în ejaculat și pot fi folosiți pentru procedurile de fertilizare artificială. Extragerea din testicul a spermatozoizilor (TESE) este posibilă la pacienții cu delețiile regiunii AZFc, cu probabilitate de a obține spermatozoizi în aproximativ 50% din cazuri.

Cauzele posttesticulare de infertilitate masculină

Cauzele posttesticulare se referă la patologii care perturbă procesul de transportare a spermatozoizilor din testicule în tractul genital feminin, inclusiv motilitatea postejaculatorie a spermatozoizilor. Aceste cauze pot fi clasificate în câteva categorii:

A. Obstrucție cu determinare genetică:

- a) CBAVD – absența bilaterală congenitală a ductelor deferente;
- b) CUAVD – absența unilaterală congenitală a ductului deferent;

- c) fibroza chistică;
- d) obstrucția congenitală a ductelor deferente;
- e) sindromul Young;
- f) obstrucția epididimală idiopatică;
- g) obstrucția unilaterală sau bilaterală a ductului ejaculator;
- h) polichistoza renală.

B. Obstrucția dobândită:

- a) traumatismul iatrogen după intervenții chirurgicale pe abdomen și bazinul mic, în special zona inghinală (hernii inghinale, apendicită, transplant renal, hidrocel etc.);
- b) infecții ale tractului urogenital;
- c) post-vasectomie.

C. Dereglări coitale:

- a) disfuncția erectilă;
- b) disfuncții ejaculatorii: ejacularea retrogradă, anejacularea;
- c) dereglările libidoului;
- d) hipospadias.

D. Alterarea motilității și a funcției spermatozoizilor:

- a) sindromul de dischinezie ciliară primară;
- b) sindromul Kartagener;
- c) defecte de maturare a spermatozoizilor;
- d) infertilitatea imunologică;
- e) infecții ale tractului urogenital.

Principiile de diagnostic al infertilității masculine

Un cuplu care încearcă să conceapă trebuie să fie evaluat pentru cauzele posibile de infertilitate, în cazul în care sarcina nu apare pe parcursul unui an de acte sexuale regulate și neprotejate. Evaluarea funcției reproductive poate fi făcută și mai devreme de un an de tentative nereușite, dacă sunt cunoscuți:

- a) factorii de risc pentru infertilitate masculină, precum istoricul de criptorhidie bilaterală;

- b) factorii de risc de infertilitate feminină, inclusiv vârsta feminină avansată (peste 35 de ani);
- c) cuplul pune la îndoială potențialul de fertilitate al partenerului masculin.

Bărbații care pun la îndoială starea de fertilitate, chiar în absența unei partenere actuale, au dreptul să beneficieze de o evaluare a funcției lor reproductive. Evaluarea inițială de screening a partenerului masculin în cadrul unui cuplu infertil ar trebui să includă cel puțin o anamneză cu accent pe funcția sexual-reproductivă și două spermograme efectuate la interval de cel puțin o lună distanță între ele. Anamneza reproductivă trebuie să includă:

- a) frecvența actelor sexuale și elementele de planificare a acestora;
- b) durata infertilității și informații despre tentative anterioare cu alte partenere, sarcini concepute și copii născuți vii din relațiile precedente;
- c) patologiile suportate în copilărie sau în adolescență, istoricul dezvoltării sexuale și celei reproductive;
- d) prezența patologiilor sistemice (diabet zaharat, boli ale căilor respiratorii superioare, boli cronice renale etc.);
- e) intervenții chirurgicale anterioare, în special intervențiile pe testicule, hernii inghinale și patologii ale bazinului mic;
- f) istoric sexual, inclusiv infecții cu transmitere sexuală;
- g) expunerea la radiații sau la toxine gonadale, inclusiv deprinderi nocive (fumat, droguri etc.).

Bărbaților care nu au nici măcar un copil, inclusiv cu alte partenere decât partenera actuală de cuplu, li se va stabili diagnosticul prezumptiv de *infertilitate primară*. Bărbaților care au deja un copil, dar întâmpină dificultăți în conceperea celui de-al doilea, dacă corespund criteriilor, li se va stabili diagnosticul de *infertilitate secundară*. Bărbații cu infertilitate secundară trebuie evaluați în același mod ca și cei cu infertilitate primară.

Examenul fizic al bărbatului cu infertilitate

Examenul fizic general este parte integrantă a evaluării infertilității masculine. Pe lângă examenul fizic general, trebuie să se acorde o atenție specială examinării organelor genitale:

- a) examinarea penisului, inclusiv localizarea meatului uretral;
- b) palparea testiculelor și măsurarea dimensiunilor acestora;
- c) prezența cicatricelor scrotale sau inghinale;
- d) prezența în scrot și consistența epididimului și a ductelor defirente;
- e) prezența sau absența dilatării plexului papiniform, uni- sau bilaterala;
- f) prezența caracterelor sexuale secundare, inclusiv constituția mușchilor și a scheletului osos, distribuția părului și dezvoltarea sânilor;
- g) examenul digital rectal.

De exemplu, diagnosticul de absență bilaterală congenitală a ductelor deferente (CBAVD) poate fi stabilit prin examinarea fizică corectă, nefiind necesare alte explorări imagistice suplimentare.

Analiza materialului seminal

Analiza materialului seminal este piatra de temelie a evaluării de laborator a bărbatului infertil și ajută la definirea gradului de gravitate a infertilității masculine. Analiza materialului seminal poate fi de două tipuri: *automatizată* și *microscopică*. Dispozitivele pentru analiza automatizată a materialului seminal sunt folosite mai des cu scop de screening, oferind un tablou general despre prezența spermatozoizilor și calitatea acestora. Metoda microscopică, sau metoda manuală, este una mai specifică, cu valoare de diagnostic mai mare, în special în cazurile cu dereglări severe ale spermogramei. În andrologia modernă are prioritate metoda microscopică.

Spermograma va fi interpretată în baza recomandărilor ghidurilor OMS, ultima ediție, a 5-a, a *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* din 2010. Medicii trebuie să ofere pacienților instrucțiuni standardizate și foarte clare în ceea ce privește colectarea materialului seminal, cum ar fi:

- a) abțință de cel puțin 3-4 zile;
- b) colectare preferabil prin masturbare sau în timpul actului sexual, folosind un prezervativ fără substanțe lubrifiante dăunătoare spermatozoizilor;
- c) sperma poate fi colectată în laborator sau acasă, cu condiția că proba se va păstra la temperatura corpului în timpul transportării și se va examina nu mai târziu de o oră de la colectare.

Analiza materialului seminal oferă informații despre volumul spermei, concentrația spermatozoizilor, motilitatea și morfologia acestora. Conform ghidului OMS din 2010, normele parametrilor cantitativi și calitativi ai spermogramei sunt următorii:

- 1) Volumul de spermă: >1,5 ml;
- 2) Cantitatea totală de spermatozoizi: >39 milioane;
- 3) Concentrația spermei (prin calcul): >15 milioane/ml;
- 4) Procentul de spermatozoizi mobili: >40%;
- 5) Procentul de spermatozoizi cu mobilitate progresivă: >32%;
- 6) Procentul de spermatozoizi viabili: >58%;
- 7) Procentul de spermatozoizi prezentând o formă normală (morfologic): >4%.

Prin urmare, din rezultatul spermogramei putem stabili o dereglare cantitativă (oligozoospermie) și calitativă (astenozoospermie și teratozoospermie), cu definirea următoarelor variante de diagnostic:

- a) oligozoospermie ușoară: concentrația 10–15 mil./ml;
- b) oligozoospermie moderată: concentrația 5–10 mil./ml;
- c) oligozoospermie severă: concentrația <5 mil./ml;
- d) astenozoospermie ușoară: mobilitate 40–50%;
- e) astenozoospermie moderată: mobilitate 30–40%;
- f) astenozoospermie severă: mobilitate <30%;
- g) teratozoospermie: forme normale <4%;
- h) azoospermie – absența totală a spermatozoizilor în ejaculat;
- i) criptozoospermie – identificarea spermatozoizilor unici în sedimentul obținut la centrifugarea spermei.

Azoospermia se va stabili doar după ce materialul seminal se va supune centrifugării (de preferință 3000 xg) timp de 15 minute, urmată de analiza sedimentului pentru excluderea criptozoospermiei.

Evaluarea endocrină

Dereglările axei hipotalamo-hipofizo-testiculare sunt cauze frecvente ale infertilității masculine. Astfel, o evaluare endocrină trebuie efectuată dacă există:

- a) analiza anormală de spermă, mai ales dacă concentrația spermatozoizilor este mai mică de 10 milioane/ml;
- b) afectarea funcției sexuale;
- c) alte particularități clinice care sugerează o endocrinopatie specifică.

Nu există un consens de opinie care ar fi lista exhaustivă a hormonilor care trebuie investigați. Evaluarea hormonală minimă va include determinarea valorilor hormonului stimulator de folicule (FSH) și testosteronului total seric. Dacă nivelul de testosteron este scăzut, se cere determinarea repetată a testosteronului total și celui liber, a hormonului luteinizant (LH) și a prolactinei. Un nivel normal de FSH seric nu echivalează cu prezența spermatogenezei intacte, dar un nivel crescut de FSH chiar și la limita superioară poate fi indicator al unui defect al spermatogenezei.

Relația dintre testosteron, LH, FSH și prolactină ne permite identificarea diferitor stări clinice (tabelul 17.1).

Tabelul 17.1. Relația dintre LH, FSH, testosteron și prolactină în diagnosticul diferitor stări clinice

Diagnosticul clinic	FSH	LH	Testosterone	Prolactină
Spermatogeneză normală	Norma	Norma	Norma	Norma
Hipogonadism hipogonadotrop	Scăzut	Scăzut	Scăzut	Norma
Spermatogeneză compromisă	Crescut/norma	Norma	Norma	Norma
Insuficiență testiculară / hipogonadism hipergonadotrop	Crescut	Crescut	Norma/scăzut	Norma
Tumoră hipofizară secretoare de prolactină	Norma/scăzut	Norma/scăzut	Scăzut	Crescut

Evaluarea urinei post-ejaculare

Volumul ejaculator redus sau absența ejaculatului poate fi cauzată de: ejacularea retrogradă, lipsa stadiului de emisie (de regulă, de natură neurologică), obstrucția canalului ejaculator, hipogonadism sau CBAVD. Pentru a

excluce o posibilă ejaculare retrogradă, este indicată analiză de urină post-ejaculare. Este important să ne asigurăm că la efectuarea spermogramei nu s-au comis erori tehnice în momentul colectării sau perioada de abstenență a fost mai mică de o zi. Se va efectua analiza urinei post-ejaculare prin centrifugarea specimenului timp de 10 minute la minim 300 xg și inspectarea la microscop la mărire 400x. Prezența oricărui spermatozoid într-o probă a unui pacient cu azoospermie este sugestivă pentru diagnosticul de ejaculare retrogradă. De asemenea, identificarea unui număr semnificativ de spermatozoizi în proba unui pacient cu oligozoospermie va sugera diagnosticul de ejaculare retrogradă. Încă nu există un consens privind definirea valorilor numerice „unui număr semnificativ de spermatozoizi în urină”.

Ecografia prostatei

Veziculele seminale normale au diametrul anteroposterior mai mic de 2 cm. Ecografic se poate identifica dilatarea veziculelor seminale, dilatarea canalelor ejaculatorii, prezența structurilor chistice în proiecția liniei medii a prostatei, care sunt sugestive pentru obstrucția completă sau parțială a canalelor ejaculatorii. Pacienții cu obstrucție completă a ductelor ejaculatorii au un volum ejaculator redus, analiza la fructoza lichidului seminal e negativă, pH acid și azoospermie. Pacienții cu absența bilaterală congenitală a ductelor deferente (CBAVD) pot avea aceleași caracteristici, deoarece veziculele seminale adesea lipsesc sau sunt atrofiate. Pacienții cu obstrucția parțială a canalului ejaculator, de regulă, au un volum redus de material seminal și oligoastenozoospermie. Ecografia transrectală a prostatei (TRUS-P) este recomandată de rutină la pacienți oligospermici cu volum ejaculator redus, ductele deferente palpabile și testicule cu dimensiuni normale.

Ecografia scrotală

Majoritatea patologiilor testiculare sunt palpabile la examinarea fizică: varicocelul, spermatocelele, absența ductelor deferente, indurarea epididimului și tumorile testiculare. Ecografia scrotală poate identifica varicocelele care nu sunt palpabile, cu toate acestea, semnificația acestora din punct de vedere clinic nu este unanim acceptată. Ecografia scrotală poate fi utilă și pentru a clarifica anumite semne ambigue observate la examinarea fizică. Ecografia este utilizată pentru evaluarea microstructurii testiculare, a prezenței microcalcinatelor, formațiunilor hipo- sau

hiperecogene, în special la pacienții cu dereglări severe de spermatogeneză. Algoritm de evaluare al bărbatului cu infertilitate este prezentat în figura 17.2.

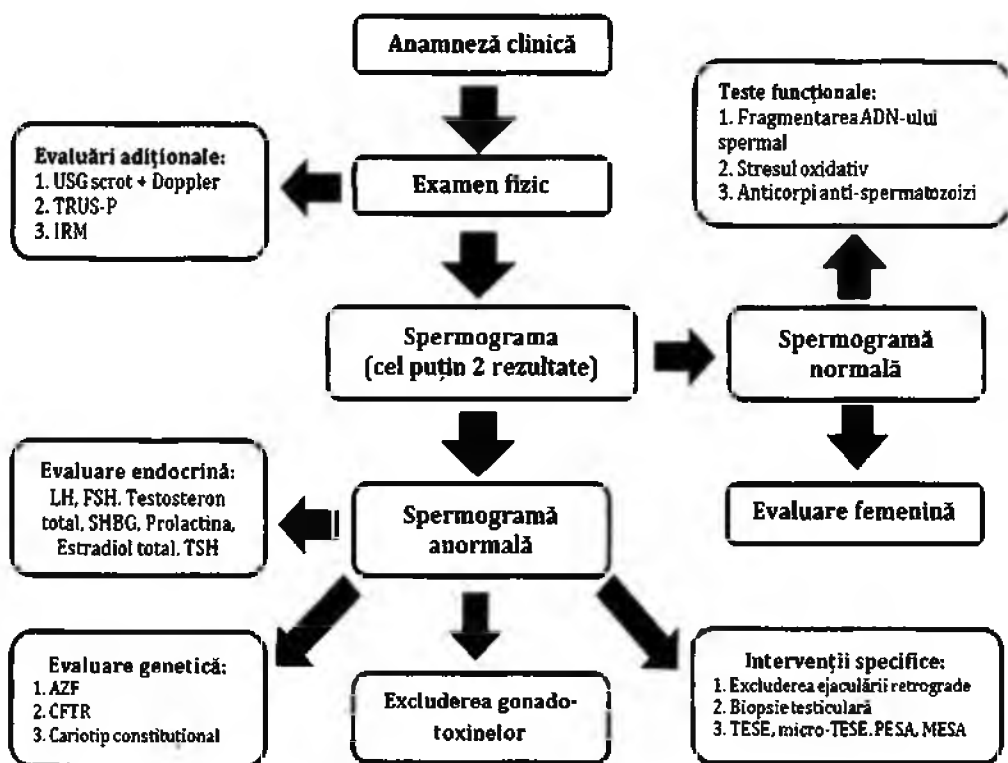


Figura 17.2. Algoritm de evaluare al bărbatului cu infertilitate

Principiile de tratament al infertilității masculine

Tratamentul infertilității masculine a devenit unul dintre cele mai importante subiecte de cercetare ale andrologiei moderne. Metodele terapeutice folosite depind de cauza infertilității (tabelul 17.2). Sunt câteva metode care se folosesc cu succes în tratamentul contemporan al infertilității masculine:

- A. Tratamentul medicamentos hormonal (FSH, LH, hCG, corticosteroizi);
- B. Tratamentul medicamentos cu efect modulator asupra fondului hormonal (inhibitorii enzimei aromataza, inhibitorii receptorilor de estrogen etc.);

Tabelul 17.2. Azoospermia: tipuri, particularități și tratament

Diagnostic	Particularități clinice și de laborator	Tratament
Azoospermie neobstructivă	Hipogonadism hiper-gonadotrop congenital, anosmie – sindromul Kallmann	Tratament cu hCG combinat cu FSH până la realizarea funcției reproductive, apoi tratament cu testosteron pe viață
Azoospermie obstructivă	Obstrucția bilaterală epididimală post-orhoepididimită acută	Extragerea testiculară de spermatozoizi + injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor
Azoospermie neobstructivă	Sindromul Klinefelter	Tentativă de extragere testiculară de spermatozoizi + injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor, sau sperma donatorului
Azoospermie neobstructivă	Microdeleția de tip AZFbc	Tentativă de extragere testiculară de spermatozoizi + injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor, sau sperma donatorului
Oligoastenoteratozoospermie moderată	Evaluarea endocrină în limita normei, varicocel pe stânga	Tratamentul chirurgical al varicocelului, tratament antioxidant, excluderea gonadotoxinelor și viciilor
Oligoastenoteratozoospermie severă	Microdeleția de tip AZFc	Injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor
Oligoastenoteratozoospermie severă	Leucocitospermie, prostatită cronică	Tratament antibacterian + tratament antioxidant
Azoospermie neobstructivă	Atrofie testiculară bilaterală, orhită urliană bilaterală postpubertară, hipogonadism hiper-gonadotrop	Tentativă de extragere testiculară de spermatozoizi + injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor, sau sperma donatorului

- C. Tratamentul antioxidant (L-carnitina, coenzima Q10, selenium, zinc, N-acetilcisteina, vitamina E etc.);
- D. Excluderea/reducerea expunerii la gonadotoxine, a viciilor (abandonul fumatului), excluderea expunerii la radiații ionizante, chimioterapice, medicamente, substanțe cu structură estrogenică sau cu efect antiandrogenic, pesticide etc.);
- E. Tratamentul chirurgical (corecția chirurgicală a obstrucției epididimale sau a ductelor deferente, tratamentul varicocelului, extragerea din testicule a spermatozoizilor etc.);
- F. Tratamentul prin tehnici de fertilizare artificială (fertilizare in vitro, injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor);
- G. Crioconservarea spermei pentru pacienții cu risc de compromitere a fertilității.

Bibliografie selectivă

1. *Urologie și nefrologie chirurgicală: curs de prelegeri*. Sub red. A. Tănase. Chișinău, 2005.
2. *Andrology. Male Reproductive health and dysfunction hardcover*. By Eberhard Niesclag. Berlin. Springer, 2009.
3. Jonathan Jarow, MD, Chairman; Mark Sigman, MD, Facilitator; et al. *Optimal Evaluation of the Infertile Male*, Reviewed and Validity Confirmed, 2011.
4. European Association of Urology Guidelines. *Male Infertility*. 2020. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#9>
5. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*, 5th ed., 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>
6. *Handbook of Andrology*. Second edition. The American Society of Andrology. Printed by Alen Press. 2010.
7. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. *Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair*. Eur Urol. 2011; 60(4):796–808.
8. Aksglaede, L., et al. *Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review*. Eur J Endocrinol. 2013. 168: R67.

9. Beretta G. *Iatrogenic infertility*. In: Cavallini G, Beretta G, editors. *Clinical management of male infertility*. New York/Dordrecht/London: Springer, 2015. p. 145-51.
10. Krausz, C., et al. *EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013*. *Andrology*, 2014. 2: 5.
11. Krausz, C. *Genetic aspects of male infertility*. *Eur Urol Rev*, 2009. 3.
12. Tuttelmann, F., et al. *Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review*. *Reprod Biomed Online*, 2007. 15: 643.