

Biopsia testicolare

Francesco ha 25 anni, studia giurisprudenza e ha una compagna con la quale ha una relazione stabile da circa 2 anni. Ci consulta poiché, in occasione di un'algia testicolare transitoria, è stato prescritto uno spermioγραμμα dal medico di medicina generale, con riscontro di un quadro di azoospermia.

Il paziente riferisce di avere effettuato una raccolta completa del liquido seminale, come pure si evince dal referto.

In anamnesi, il paziente nega fumo di sigaretta, uso di alcolici, pregressi traumi testicolari, pregressi interventi chirurgici, o patologie pregresse. Nega episodi febbrili negli ultimi tre mesi.

Riferisce uno stile di vita sedentario, scarsa esposizione solare. Nega deficit erettile o altri disturbi della sfera sessuale.

All'anamnesi familiare presenza di infertilità del fratello maggiore che è sposato da 10 anni, ma non riesce a avere figli.

All'esame obiettivo, Francesco mostra un'asta normo conformata, con glande e prepuzio indenni, frenulo corto, testicoli entrambi in sede scrotale, consistenza parenchimatosa, volume testicolare destro di 20 ml, sinistro di 15-20 ml, epididimi nella norma bilateralmente e funicolo spermatico presente bilateralmente. Normopeso (60 kg, h: 162 cm, indice di massa corporea 22,9 kg/m²).

Gli esami ematochimici mostrano: FSH 9 mUI/mL (v.n. 1.5-12 mUI/mL), LH = 5.2 mUI/mL (v.n. 1.5-10 mUI/mL), testosterone totale: 20 nmol/L (v.n. 12-30 nmol/L).

Chiediamo al paziente di ripetere l'esame del liquido seminale. Questo secondo spermioγραμμα viene eseguito a distanza di 6 settimane dal precedente. Il quadro di azoospermia si conferma. Il paziente presenta un volume del liquido seminale pari a 2 ml e un pH di 7.4.

Vengono richiesti esami di approfondimento che mostrano: cariotipo 46, XY e assenza di microdelezioni della regione AZF del cromosoma Y. Viene eseguito lo screening per un pannello di geni responsabili di difetti quantitativi della spermatogenesi e viene riscontrata una mutazione del gene MEIOB, nota in letteratura ed esitante in una proteina tronca, con perdita totale di funzione.

Il paziente ci chiede informazioni circa la probabilità di reperire spermatozoi mediante ricorso a metodica di micro-TESE.

Quale sarà il quadro istologico testicolare più probabilmente presente?

- 1) *Sindrome a sole cellule di Sertoli*
- 2) *Arresto maturativo*
- 3) *Atrofia mista*
- 4) *Ipospermatogenesi*

La risposta esatta è la n° 2

Arresto maturativo

Una mutazione del gene MEIOB esitante in una perdita completa della funzione della proteina si associa più probabilmente ad arresto maturativo alla fase di spermatocita primario, per incapacità di completare il crossing-over.

Perché? Il gene MEIOB codifica per una proteina coinvolta nei processi di riparazione del DNA a singolo filamento. Queste rotture si verificano nel corso del crossing-over che avviene durante la meiosi I.

Mutazioni inattivanti la proteina rendono impossibile il completamento del crossing-over. I tubuli del testicolo, pertanto, si presenteranno ricchi di gonociti, cellule del Sertoli e spermatociti

primari, mentre saranno assenti spermatociti secondari, spermatidi e spermatozoi. L'elevata cellularità tubulare giustifica il volume testicolare nella norma. La proliferazione conservata dei gonociti giustifica invece i livelli sierici di FSH nella norma.

Considerato il coinvolgimento del gene MEIOB nella meiosi I, la mutazione del gene esitante in una perdita completa di funzione della proteina ha una probabilità minore di associazione con sindrome a sole cellule di Sertoli (risposta n. 1 possibile, ma non corretta) in quanto la proteina non è coinvolta nei processi di proliferazione dei gonociti. La loro proliferazione, pertanto, rimane immodificata

L'atrofia mista è caratterizzata da un quadro istologico variabile, con foci di spermatogenesi residua, e foci in cui l'architettura tubulare è alterata e sostituita dalla presenza di tessuto fibroso. La perdita completa di funzione della proteina MEIOB non è stata riportata essere compatibile con la presenza di foci di spermatogenesi residua, né è stata descritta come responsabile della formazione di tessuto fibroso a livello testicolare. Pertanto, la risposta n. 3 è errata.

Allo stesso modo, la mutazione del gene MEIOB, che produce una proteina non funzionante, ha una probabilità minore di associazione con un quadro di ipospermatogenesi (risposta n. 4 errata), in quanto la fase di differenziazione della spermatogenesi è arrestata. Non è pertanto possibile trovare cellule in una fase più avanzata dello stadio di spermatocita primario.

La spermatogenesi rappresenta un meccanismo molto complesso, nel quale oltre 2000 geni sono coinvolti.

Evidenze recenti suggeriscono la presenza di mutazioni di specifici geni in pazienti con azoospermia apparentemente idiopatica. Alcuni studi definiscono addirittura l'azoospermia non ostruttiva come una patologia genetica ad ereditarietà mendeliana.

Seppure questo aspetto sia ancora molto dibattuto, è in corso l'elaborazione di pannelli genetici specifici che, in futuro, potrebbero essere inclusi nella pratica clinica al fine di a) aumentare il tasso di diagnosi dei pazienti con azoospermia non ostruttiva apparentemente idiopatica, b) predire l'istologia testicolare, evitando quindi la ricerca di spermatozoi nel testicolo nel caso di quadri istologici non compatibili con il loro recupero.

Bibliografia di riferimento

1. Gershoni M, Hauser R, Barda S, Lehavi O, Arama E, Pietrokovski S, Kleiman SE. A new MEIOB mutation is a recurrent cause for azoospermia and testicular meiotic arrest. *Hum Reprod.* 2019 Apr 1;34(4):666-671. doi: 10.1093/humrep/dez016. PMID: 30838384
2. Krausz C, Riera-Escamilla A, Moreno-Mendoza D, Holleman K, Cioppi F, Algaba F, Pybus M, Friedrich C, Wyrwoll MJ, Casamonti E, Pietroforte S, Nagirnaja L, Lopes AM, Kliesch S, Pilatz A, Carrell DT, Conrad DF, Ars E, Ruiz-Castañé E, Aston KI, Baarends WM, Tüttelmann F. Genetic dissection of spermatogenic arrest through exome analysis: clinical implications for the management of azoospermic men. *Genet Med.* 2020 Dec;22(12):1956-1966. doi: 10.1038/s41436-020-0907-1. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32741963; PMCID: PMC7710580
3. Ribeiro J, Dupaigne P, Petrillo C, Ducrot C, Duquenne C, Veaute X, Saintomé C, Busso D, Guerois R, Martini E, Livera G. The meiosis-specific MEIOB-SPATA22 complex cooperates with RPA to form a compacted mixed MEIOB/SPATA22/RPA/ssDNA complex. *DNA Repair (Amst).* 2021 Jun; 102:103097. doi: 10.1016/j.dnarep.2021.103097. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33812231
4. Cannarella R, Condorelli RA, Duca Y, La Vignera S, Calogero AE. New insights into the genetics of spermatogenic failure: a review of the literature. *Hum Genet.* 2019 Feb;138(2):125-140. doi: 10.1007/s00439-019-01974-1. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30656449

Autori

Dott.ssa Rossella Cannarella, M.D., Ph.D., Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania. Glickman Urological & Kidney Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland (OH, USA). Email: rossella.cannarellanict.it

Prof. Aldo E. Calogero, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania. Email: aldo.calogero@unict.it