

**Remus Iulian NICA
Gheorghe Dănuț CIMPONERIU
Mihai TOMA
Lavinia Mariana BERCA
Alina-Teodora NICU
Alexandru Horia NICA
Liliana BURLIBAȘA**

**INFERTILITATEA
MASCULINĂ:
mecanisme citogenetice
și implicații clinice**



Editura
Hamangiu

durere la palpare), ischemie testiculară secundară inflamației și edemului, care poate contribui la atrofia testiculară uni- sau bilaterală și la infertilitate (21,22).

Diferite bacterii (ex. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*) pot afecta fertilitatea masculină prin inflamație, obstrucție sau distrugerea țesutului testicular și epididimar (23). Consecințele infecțiilor pot fi identificate prin investigații imagistice și pot necesita tratament chirurgical.

❑ Alte caracteristici clinice relevante în evaluarea infertilității masculine

Pe lângă examinarea organelor genitale și a caracterelor sexuale secundare există și trăsături fenotipice generale care pot să ofere indicii importante despre etiologia infertilității masculine. Acestea reflectă adesea dezechilibre hormonale sau sindroame genetice complexe (Tabel 6). Spre exemplu, semnele de feminizare (ex. ginecomastia, reducerea pilozității faciale și corporale) pot indica un dezechilibru între hormonii androgeni și estrogeni. Ele pot să fie asociate cu hipogonadismul hipogonadotrop sau cu tulburări endocrine complexe.

Caracteristică clinică	Descriere	Cauze posibile	Implicații asupra fertilității
Ginecomastie	hipertrofia țesutului glandular mamar la bărbat (frecvent asociată	hipogonadism, sindrom Klinefelter, prolactinom,	dezechilibru hormonal, afectarea spermatogenezei

Caracteristică clinică	Descriere	Cauze posibile	Implicații asupra fertilității
	cu hipogonadism primar sau secundar)	tumori, medicamente	
Pilozitate corporală redusă	afectează pilozitatea facială, axilară și pubiană	deficit de testosteron, sindroame genetice, hipopituitarism	indicator al hipogonadismului
Masă musculară scăzută	reducerea masei musculare, predominant la nivelul membrelor	hipogonadism, sindrom Klinefelter	asociată cu deficit androgenic cronic
Statură peste medie	statură disproporționată (alungirea membrelor)	caracteristică sindromului Klinefelter	sugerează anomalii cromozomale
Statură sub medie	înălțime sub percentila 5 pentru vârstă și sex	mutații <i>SHOX</i> , deleții Yq, mutații care determină unele boli genetice (ex. fibroză chistică) sau sindroame (ex. sindrom Turner, sindrom Down)	poate indica afectare genetică sau endocrină
Dificultăți de coordonare motorie	probleme motorii fine sau grosiere	Sindrom Klinefelter, tulburări de neurodezvoltare	asociate cu anomalii cromozomale

Caracteristică clinică	Descriere	Cauze posibile	Implicații asupra fertilității
Tulburări cognitive și de învățare	întârzieri în dezvoltarea limbajului, dificultăți de învățare	sindrom Klinefelter, sindrom Down	pot coexista cu infertilitate în sindroame genetice complexe
Obezitate sau distribuție anormală a grăsimii	predominant abdominală sau ginoidă	hipogonadism, sindrom metabolic, disfuncții endocrine	poate afecta axa HPG și calitatea spermei (prin disfuncție hormonală și rezistență la insulină)

Tabel 6. Alte caracteristici clinice relevante în evaluarea infertilității masculine

Ginecomastia se poate dezvolta din cauza unui deficit relativ de testosteron față de estrogen (raport testosteron/estrogen scăzut), chiar dacă valorile estrogenului sunt normale. Etiologia ginecomastiei este variată și include următoarele cauze: afecțiuni genetice (ex. sindromul Klinefelter), tumori testiculare sau suprarenaliene care secretă estrogeni, afecțiuni hepatice sau renale cronice care alterează metabolismul hormonilor sexuali. Medicamentele pot avea efect direct (ex. steroizi anabolizanți, antiandrogeni, spironolactonă) sau indirect (ex. citostatice, antidepressive) asupra ginecomastiei sau asupra afectării spermatogenezei (²⁴).

Prolactinomul este o tumoră benignă a hipofizei anterioare care reprezintă cea mai frecventă cauză de hiperprolactinemie patologică care inhibă secreția pulsatilă de GnRH, ceea ce determină scăderea nivelurilor de FSH și LH. Acest mecanism predispune la hipogonadism hipogonadotrop

secundar care se manifestă prin: ginecomastie, scăderea libidoului, disfuncție erectilă, infertilitate (^{25,26,27}).

2.3. Examenul paraclinic în evaluarea infertilității masculine

Diagnosticul infertilității masculine și stabilirea etiologiei acesteia, cu excepția cazurilor flagrante (ex. absența testiculelor din scrot), nu pot fi realizate doar pe baza examenului fizic, deoarece există puține semne clinice patognomonice. Examenul paraclinic include o serie de investigații standardizate: spermograma (analiza lichidului seminal), determinări hormonale serice (ex. FSH, LH, testosteron total, prolactină, estradiol), teste genetice (ex. teste citogenetice, analiza microdelețiilor din cromozomul Y, a mutațiilor din gena CFTR asociate cu fenotipul CBAVD sau a unor mutații specifice), testarea fragmentării ADN spermatic, testul reacției acrozomale, testul de legare la hialuronan, evaluarea stresului oxidativ, ecografie scrotală și transrectală, RMN hipofizar (în caz de suspiciune de tumori hipotalamo-hipofizare), biopsie testiculară (în cazuri de azoospermie neelucidată).

Spermograma este testul de bază pentru evaluarea fertilității masculine. Acest test trebuie efectuat după două – șapte zile de abținere sexuală și trebuie repetat de cel puțin două ori, la un interval de două – patru săptămâni pentru a asigura reproductibilitatea rezultatelor (²⁸). Proba se recoltează complet într-un recipient steril (pe care se notează ora recoltării) care este menținut la ~37°C până la procesare. Analiza se inițiază la mai puțin de o oră de la recoltare. Dacă pacientul a avut febră sau boli acute în

ultimele 3 luni, se recomandă testarea după recuperarea spermatogenezei (~74 zile de la aceste evenimente clinice).

Evaluarea probei biologice include evaluarea lichefierii, pH-ul, vâscozitatea și volumul ejaculatului, numărul total de spermatozoizi/ejaculare (milioane) și concentrația acestora (milioane/mL), morfologia (criterii Kruger stricte) și motilitatea (totală și progresivă) spermatozoizilor din ejaculat, vitalitatea (eozină-nigrozină sau echivalent) și prezența leucocitelor (leucospermie). Interpretarea rezultatelor se realizează corelat cu examenul clinic și cu profilul endocrin.

În cazul analizei probelor prelevate de la bărbații cu probleme de fertilitate, spermograma poate evidenția modificări patologice: azoospermie, criptozoospermie, oligozoospermie, astenozoospermie și teratoospermie.

Azoospermia descrie situația în care nu sunt detectați spermatozoizi după centrifugarea probei de lichid seminal.

Criptozoospermia (denumită și azoospermia virtuală) este considerată o formă extrem de severă de oligozoospermie, caracterizată prin prezența unui număr foarte redus de spermatozoizi în ejaculat (<100000 de spermatozoizi/mL), detectabili doar după proceduri speciale de concentrare a probei (ex. centrifugarea probei) sau după o examinare microscopică prelungită⁽²⁹⁾. Spermatozoizii recoltați au adesea o motilitate redusă. Această spermatogeneză minimă este insuficientă pentru fertilizare naturală și adesea necesită tehnici de reproducere asistată⁽³⁰⁾. Criptozoospermia poate fi confundată cu azoospermia. Cercetătorii au descoperit că bărbații cu criptozoospermie idiopatică nu formează un grup omogen; identificarea a două subgrupuri clinice distincte (diferențiate prin compoziția țesutului testicular, volumul testicular și nivelurile de FSH) sugerează că mai multe

mecanisme etiologice pot cauza criptozoospermie, chiar dacă pacienții au un fenotip clinic care este aparent similar ⁽³¹⁾. Criptozoospermia este detectată la 8,73% dintre bărbații infertili ⁽³²⁾.

Manualul Organizației Mondiale a Sănătății pentru analiza probelor de spermă a suferit actualizări de-a lungul timpului, ultima ediție (2021) eliminând termeni consacrați în mediul clinic precum oligozoospermie, astenozoospermie și teratozoospermie, întrucât raportarea la valorile percentilei a 5-a pentru parametrii spermatici nu este suficientă pentru acordarea diagnosticului de infertilitate masculină. Totuși, în utilizarea clinică se întâlnesc în continuare acești termeni, raportați la cele mai recente valori. Astfel, oligozoospermia indică existența a mai puțin de 16 milioane de spermatozoizi într-un mililitru de probă biologică. Oligozoospermia poate fi considerată moderată (un mililitru de probă conține 5-10 milioane de spermatozoizi) sau severă (un mililitru de probă conține mai puțin de 5 milioane de spermatozoizi). În cazul astenozoospermiei, mai puțin de 30% dintre spermatozoizii din ejaculat prezintă motilitate progresivă. Teratozoospermia se caracterizează prin apariția unor anomalii la nivelul capului, piesei intermediare sau cozii spermatozoizilor. Ea se stabilește pe baza criteriilor Kruger stricte (mai mult de 85% dintre spermatozoizi au formă anormală) sau OMS (>96% dintre spermatozoizi au formă anormală). Dacă 10-14% dintre spermatozoizi din ejaculat au aspect normal atunci teratozoospermia este considerată ușoară; teratozoospermia este moderată dacă procentul spermatozoizilor cu morfologie normală se încadrează în intervalul 5-9% sau severă dacă procentul este mai mic de 5% ^(33, 34, 35).

Aceste modificări pot avea diferite etiologii: endocrine, obstructive, genetice, infecțioase sau idiopatice. În cazul acestor categorii pot exista subgrupe de pacienți. Spre exemplu, în categoria bărbaților cu cripto-zoospermie idiopatică au fost identificate subgrupuri distincte. Gruparea în clustere aplicată pe datele prelevate de la 132 de pacienți cu cripto-zoospermie și 160 de pacienți cu azoospermie obstructivă a permis discriminarea a două grupe de pacienți cu cripto-zoospermie cu etiologii diferite. Aceste grupe diferă prin compoziția țesutului testicular, volumul testicular și nivelurile de FSH. Analizele histologice și imunohistochimice au evidențiat o reducere a spermatogoniilor de rezervă ($A_{\text{intunecate}}$ sau A_{dark}) și o creștere a spermatogoniilor PIWIL4+ în ambele grupe de pacienți cu cripto-zoospermie, corelate cu o scădere a tubilor care conțin spermatozoizi alungite. PIWIL4+ este un marker pentru spermatogonii nediferențiate, de rezervă. Aceste modificări sugerează o reacție comună la producția redusă de spermatozoizi, posibil asociată cu un fenotip progresiv (³⁶). Aceste rezultate trebuie interpretate în funcție de contextul clinic, corelat cu istoricul pacientului și cu rezultatele obținute de la celelalte investigații paraclinice realizate. În consecință, explorarea cauzelor genetice trebuie personalizată, iar rezultatele pot ghida opțiunile de tratament în reproducerea asistată.

Evaluarea endocrină este o componentă esențială a diagnosticului infertilității masculine, în special în cazurile în care spermograma este anormală sau pacientul prezintă semne clinice sugestive de hipogonadism (ex. microorhidie, ginecomastie, pilozitate redusă, disfuncție erectilă, libido scăzut). Conform ghidurilor AUA/ASRM 2024, evaluarea hormonală este