

مقایسه نتایج بیوپسی از نواحی مختلف یک بیضه در ۳۲۰ بیمار مبتلا به آپلازی ژرم سل

چکیده

منصور جمالی زواره‌ای
محمد رضا جراحی*

گروه پاتولوژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: آپلازی ژرم سل از مهمترین علل اختلال اولیه اسپرماتوژنز در بیضه و آروسپرمی می‌باشد. در این بیماری لوله‌های سمینفر تنها از لوله‌های سرتولی تشکیل شده‌اند. گاهی علاوه بر سلول‌های سرتولی به صورت فوکال در برخی از لوله‌ها نواحی با فعالیت تولید اسپرم مشاهده می‌گردد.

روش بررسی: مطالعه ما به صورت گذشته‌نگر بر روی مردان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز جهاد دانشگاهی ایران در سالهای ۸۲-۱۳۸۱ که دارای حداقل دو بیوپسی از یک بیضه بوده و تشخیص آپلازی ژرم سل برای آنها داده شده بود، صورت گرفت.

یافته‌ها: مقایسه محل‌های بیوپسی از یک بیضه از مجموع ۳۲۰ مورد مطالعه شده نشان داد که در ۳۷ مورد (۱۱/۶٪) در حالی که در یک محل فقط سلول سرتولی وجود داشت با انجام بیوپسی چندکانونی در محل دیگر سلول ژرم مشاهده گردید و به طور کلی با در نظر گرفتن مواردی هم که در هر دو محل در کنار لوله‌های فقط سرتولی، سلول ژرم دیده می‌شد جمعاً در ۱۵/۳٪، انجام بیوپسی‌های چندگانه باعث بدست آوردن کانونی با فعالیت اسپرماتوژنز یا بلوغ بهتر سلول‌های ژرم و رتبه بالاتر که برای اورولوژیست ارزشمند است، گردیده است.

نتیجه‌گیری: اکنون که در درمان‌های جدید به کمک میکرواینجکشن "Intracytoplasmic Sperm Injection" با یک عدد اسپرماتوزوئید و حتی اسپرماتید (پس از بازیافت) موفق به بارور کردن زوج نازا می‌گردند، نمونه‌برداری به صورت چندکانونی به جای تک‌کانونی به عنوان روش ارجح جهت تعیین وجود مناطقی با فعالیت تولید اسپرم در بیماران آروسپرمی قویاً توصیه می‌گردد.

کلمات کلیدی: ناباروری، آپلازی مختلط سلول ژرم، بیوپسی متعدد، بیضه.

*نویسنده مسئول

نشانی: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی،

بخش پاتولوژی مرکزی

تلفن تماس: ۶۱۱۹۲۶۳۱

پست الکترونیک: elre57@yahoo.com

مقدمه

بر اساس آمارها حدود ۱۵٪ از زوجها نابارور هستند که در ۵۰٪ موارد زنان، ۲۰٪ مردان و ۳۰٪ زن و مرد هر دو دچار اشکال هستند.^۱ علل ناباروری در مردان به سه دسته اختلال در سطوح قبل از بیضه‌ای، بیضه‌ای و پس از بیضه‌ای تقسیم می‌شود.^۲ ژرم سل آپلازی از مهمترین علل اختلال در سطح بیضه‌ای می‌باشد که در آن بیمار با آزو اسپرمی مراجعه می‌کند.^۲ در این بیماری لوله‌های سمینفر منحصراً از یک لایه سلول‌های سرتولی مفروش شده‌اند.^۳ گاهی علاوه بر لوله‌های سمینفر حاوی سلول‌های سرتولی، برخی از لوله‌ها به صورت کانونی اسپرماتوژنز را نشان می‌دهند.^{۴-۶} که به این حالت Mixed germ cell aplasia with focal spermatogenesis اطلاق می‌شود.^{۴،۵} بیوپسی بیضه جهت تشخیص و افتراق علل انسدادی (پس از بیضه‌ای) از علل ناباروری در سطح بیضه‌ای و همچنین جهت بدست آوردن اسپرم‌های بیضه‌ای جهت Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) و لقاء خارج رحمی (IVF) In Vitro Fertilization به کار می‌رود.^۷ قبلاً در مطالعه‌ای توسط دکتر جمالی و دکتر حائری^۸ و همچنین در مطالعه دیگری توسط دکتر Plas و همکاران^۹ نشان داده شد که بیوپسی‌های دو طرفه بیضه چپ و راست به ترتیب در مطالعه اول در ۲۳/۹ و در مطالعه دوم در ۲۸ مورد با هم مشابه نیستند. ما در این مطالعه به دنبال بررسی این موضوع هستیم که برای فردی که با یک بیوپسی جواب ژرم سل آپلازی داده شده است، اگر در همان بیضه بیوپسی مجدد شود یا به‌طور همزمان از چند کانون یک بیضه نمونه‌برداری شود ممکن است بیوپسی‌ها با هم همخوانی نداشته و حداقل به صورت کانونی مناطقی با فعالیت اسپرماتوژنز آشکار گردد.

روش بررسی

در یک مطالعه case series و به صورت گذشته‌نگر، کلیه مردان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز جهاد دانشگاهی ایران در سال ۸۲-۱۳۸۱ که مبتلا به ژرم سل آپلازی بودند حداقل از دو محل یک بیضه مورد نمونه‌برداری قرار گرفتند. جمع‌آوری داده‌ها از طریق بازبینی لام‌های بیماران فوق‌الذکر بود و محل‌های مختلف بیوپسی از نظر متغیرهای زیر مورد مقایسه و نتایج مورد تفسیر قرار گرفته است. لازم به ذکر است که تمامی نمونه‌های بیوپسی ما با شیوه بیوپسی باز صورت

گرفته و در محلول Bouin فیکس شده و با روش (هماتوکسیلین و ائوزین) و بعضاً تریکروم و رتیکیلین رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ نوری مشاهده و بررسی شده است. متغیرهای مورد بررسی شامل:

پراکندگی سنی برحسب سال تعریف شد.

در بیوپسی بیضه، لوله‌های سمینفر به‌طور کلی از سلول‌های سرتولی مفروش گردیده‌اند. وجود سلول‌های ژرم بر مبنای فعالیت اسپرماتوژنز بررسی شد.

مرحله بلوغ سلول‌های ژرم بر اساس سیستم جانسون در پنج درجه (۱- سرتولی، ۲- اسپرماتوگونی، ۳- اسپرماتوسیت، ۴- اسپرماتید و ۵- اسپرماتوزوئید) و ضخامت غشاء پایه نیمه کمی و بر اساس سیستم جانسون در سه درجه (۱- به صورت ظریف، ۲- اندکی ضخیم و ۳- ضخیم) تعریف شد. سلول‌های لایدیگ به صورت نیمه کمی بر اساس سیستم جانسون در پنج درجه (۱- نبودن سلولهای لایدیگ، ۲- در حد طبیعی، ۳- هیپرپلازی خفیف، ۴- هیپرپلازی متوسط و ۵- هیپرپلازی شدید) ارزیابی گردید.

تعداد لایه‌های سلولی لوله: بر اساس سیستم جانسون و به صورت نیمه کمی در سه درجه (۱- لوله‌های سمینفر متشکل از یک لایه سلولی می‌باشد، ۲- لوله‌های سمینفر از دو تا چهار لایه سلولی تشکیل شده و ۳- تعداد لایه‌ها بیشتر از چهار می‌باشد که می‌تواند کل فضای لوله‌های سمینفر توسط سلول‌های ژرم پر شود)

ارزیابی وجود سلول‌های آماسی فیروز بر مبنای وجود سلول‌های آماسی فیروز در نسج بینابینی می‌باشد.

ارزیابی وجود هیالینزاسیون بر مبنای وجود هیالینزاسیون در لوله‌های سمینفر می‌باشد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک نرم افزار SPSS و آزمون آماری Chi-square انجام گرفت.

یافته‌ها

در مجموع ۳۲۰ مورد بررسی شدند که تعداد موارد بیوپسی در ۲۷۴ مورد از دو محل، ۲۸ مورد از سه محل و ۱۸ مورد از چهار محل یک بیضه بود. یافته‌های آماری بر اساس اهداف و متغیرها با مقایسه بیوپسی‌های گرفته شده به قرار زیر است:

۱- پراکندگی سنی: گستره سنی بیماران از ۲۱ تا ۵۱ سال با متوسط ۳۴ سال و انحراف معیار ۶/۰۲٪ بود. بیشترین تعداد موارد در گروه

۳- بلوغ سلول‌های ژرم: مقایسه محل‌های مختلف یک بیضه از لحاظ بلوغ سلول‌های ژرم در ۲۶۶ مورد (۸۳/۱٪) یکسان بوده و در ۵۴ مورد (۱۶/۹٪) اختلاف را نشان می‌دهد که به شرح زیر است:

در ۳۷ مورد در یک محل فقط سرتولی و در محل دیگر سلول ژرم وجود داشت که اختلاف واضح است، ۱۷ مورد بقیه (در سه مورد یک محل تا اسپرماتوزوئید و محل دیگر اسپرماتوسیت، در سه مورد یک محل تا اسپرماتوسیت و محل دیگر تا اسپرماتید، چهار مورد در یک محل تا اسپرماتوزوئید و محل دیگر تا اسپرماتید) بالغ شده بودند که تفاوت در سطح بلوغ ملاحظه می‌شد. در هفت مورد نیز اگرچه محل‌ها تا اسپرماتوزوئید بالغ شده بودند ولی تعداد اسپرماتوزوئیدها در یک لوله و یا تعداد لوله‌های حاوی اسپرماتوزوئید از محلی به محلی دیگر تفاوت داشت.

۴- ضخامت غشاء پایه: با مقایسه محل گرفته شده در یک بیضه ضخامت غشاء پایه در ۳۰۹ مورد (۹۶/۵٪) مشابه و در ۱۱ مورد (۳/۵٪) غیر مشابه بود.

۵- تعداد لایه‌های سلولی لوله: مقایسه محل‌های مختلف گرفته شده در یک بیضه در ۲۷۷ مورد از این لحاظ مشابه و در ۴۳ مورد (۱۳/۴٪) اختلاف را نشان می‌دهد.

۶- سلول‌های لایدیگ: مقایسه محل‌های مختلف گرفته شده در یک بیضه نیز در ۳۱۲ مورد (۹۷/۵٪) مشابه و در هشت مورد (۲/۵٪) غیرمشابه بود.

۷- ارکیت: از لحاظ مقایسه محل در هفت مورد (۲/۲٪) اختلاف وجود داشت و در ۳۱۳ مورد (۹۷/۸٪) از لحاظ وجودی عدم وجود سلول‌های انتهایی محل‌ها مشابه بودند.

۸- فیروز: از لحاظ مقایسه محل‌ها در پنج مورد (۱/۶٪) اختلاف وجود داشته و در (۹۸/۴٪) از لحاظ وجود یا عدم وجود فیروز محل‌ها مشابه بودند.

۹- هیالینزاسیون: از لحاظ مقایسه محل‌های بیوپسی شده در یک بیضه در ۲۷۹ مورد (۹۲/۸٪) مشابه و در ۲۳ مورد (۷/۲٪) غیر مشابه بودند.

سنی ۳۰ تا ۴۰ سال بود. همچنین از مجموع ۳۲۰ مورد، ۱۴۹ مورد (۴۶/۵٪) از بیوپسی‌ها مربوط به بیضه چپ و ۱۷۱ مورد (۵۳/۵٪) مربوط به بیضه سمت راست بود.

۲- وجود سلول‌های زایا: مقایسه محل‌های یک بیضه از لحاظ وجود یا عدم وجود سلول‌های ژرم (با هر درجه‌ای از بلوغ) در ۸۸/۴٪ موارد مشابه (هر دو محل بدون سلول ژرم یا هر دو دارای سلول ژرم) و در ۱۱/۶٪ غیر مشابه (یک محل بدون سلول ژرم و یک محل دارای سلول ژرم) بود ($P < 0.05$) که به تفکیک به شرح زیر می‌باشد. در ۲۴۱ مورد (۷۵/۳٪) محل‌های مختلف در یک بیضه مشابه و ژرم سل آپلازی بودند (شکل شماره ۱) اما در ۷۹ مورد (۲۴/۷٪) سلول ژرم نیز در بیوپسی مشاهده گردید که می‌توان آنها را به دو دسته تقسیم نمود:

الف: در ۳۷ مورد (۱۱/۶٪) در یک محل آپلازی ژرم سل و در محل دیگر سلول ژرم یافت شد (Mixed Germ cell aplasia) که در این موارد (M.G.C.A) ۲۸ مورد تا مرحله اسپرماتوزوئید (شکل شماره ۲)، چهار مورد تا اسپرماتید و پنج مورد هم تا اسپرماتوسیت بالغ شده بودند.

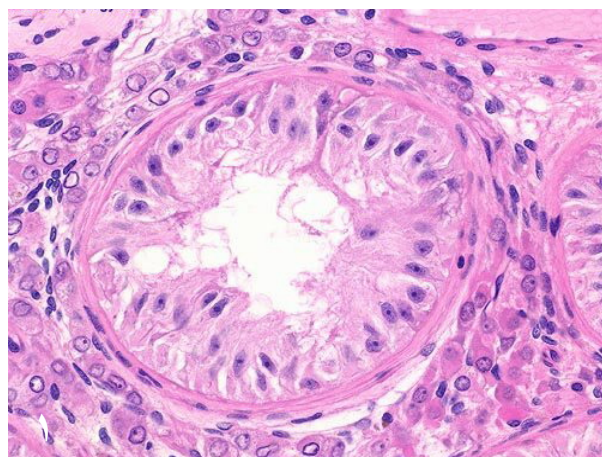
ب: در ۴۲ مورد (۱۳/۱٪) در هر دو محل سلول ژرم یافت شد. (M.G.C.A) که در این گروه مرحله بلوغ سلول‌های ژرم به قرار زیر بود:

در ۱۶ مورد محل‌های مختلف یک بیضه مشابه و تا مرحله اسپرماتوزوئید بالغ شده بودند. در دو مورد محل‌های مختلف یک بیضه مشابه و تا مرحله اسپرماتید بالغ شده بودند. در ۱۴ مورد محل‌های مختلف یک بیضه مشابه و تا مرحله اسپرماتوسیت بالغ شده بودند. در چهار مورد محل‌های مختلف یک بیضه با هم متفاوت بوده و تا مرحله اسپرماتوزوئید و اسپرماتید بالغ شده بودند. در سه مورد محل‌های مختلف یک بیضه با هم متفاوت و تا مرحله اسپرماتوزوئید و اسپرماتوسیت بالغ شده بودند. در سه مورد محل‌های مختلف یک بیضه با هم متفاوت بوده و تا مرحله اسپرماتید و اسپرماتوسیت بالغ شده بودند.

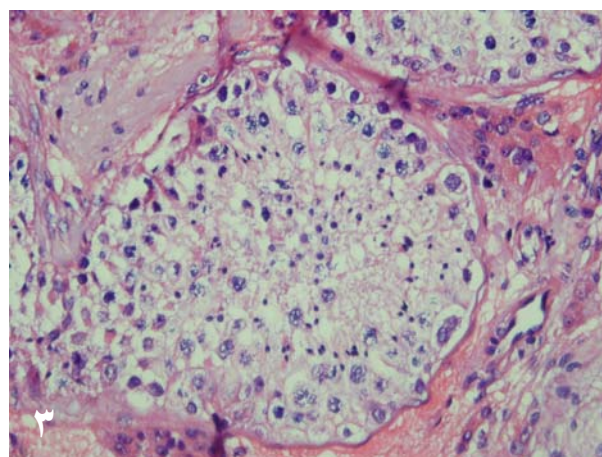
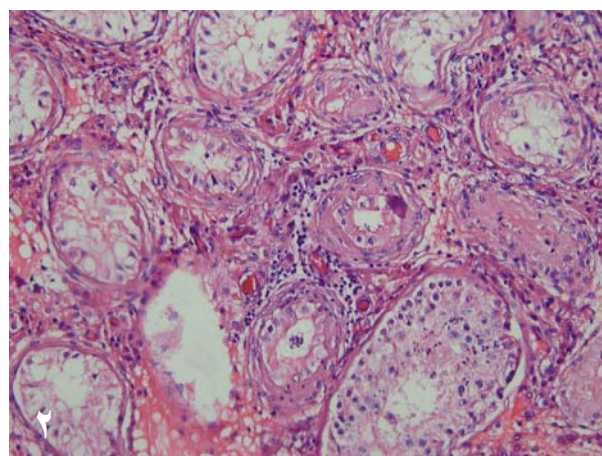
بحث

با مقایسه محل‌های مختلف بیوپسی شده در یک بیضه، در ۲۴۱ مورد از ۳۲۰ مورد، یافته‌ها یکسان بوده و آپلازی ژرم سل مشاهده گردید. در ۷۹ مورد در واقع در یک محل و یا هر دو محل در کنار لوله‌ها، فقط سلول سرتولی به صورت فوکال در برخی از لوله‌ها سلول ژرم مشاهده می‌شود (Mixed Germ Cell Aplasia) که اگر سلول ژرم تا اسپرماتوزوئید بالغ گشته باشد، M.G.C.A with focal spermatogenesis و اگر بلوغ سلولهای ژرم تا قبل از اسپرماتوزوئید باشد M.G.C.A without focal spermatogenesis اطلاق می‌شود.

از ۷۹ مورد فوق‌الذکر در ۳۷ مورد (۴۶/۱٪) در حالی که یک محل فقط سرتولی و در محل دیگر سلول ژرم مشاهده شد که به تفکیک در ۲۸ مورد تا اسپرماتوزوئید، چهار مورد تا اسپرماتید و پنج مورد تا اسپرماتوسیت بالغ شده بود. با توجه به اینکه با بازیافت اسپرماتید نیز می‌توان به باروری رسید در مجموع در ۳۲ مورد (۱۰٪ از کل موارد) قابل اقدام از جهت اورولوژی می‌باشند. اما در مواردی که در هر دو محل سلول ژرم داشتیم در ده مورد (۳۱٪) بلوغ سلولهای ژرم در محل‌های مختلف به صورت چهار مورد اسپرماتوزوئید و اسپرماتید، سه مورد اسپرماتوزوئید و اسپرماتوسیت و سه مورد اسپرماتید و اسپرماتوسیت بود که انجام بیوپسی در دو محل باعث پیدا شدن کانون دیگری با بلوغ بهتر سلولهای ژرم می‌گردد به‌علاوه در هفت مورد (۲۲٪) با وجود آنکه هر دو محل تا اسپرماتوزوئید بالغ شده بودند ولی تعداد اسپرماتوزوئیدها در یک لوله یا لوله‌های حاوی اسپرماتوزوئید افزایش یافته بود و انجام دو بیوپسی باعث بدست آوردن کانونی با رتبه بالاتر و انتخاب اسپرماتوزوئید بهتر شد که از لحاظ اورولوژی حائز اهمیت می‌باشد. بنابراین در مجموع با انجام بیوپسی‌های چندتایی در ۱۵/۳ درصد از موارد باعث بدست آوردن احتمال پیدا نمودن کانون تولید سلول ژرم، کانونی با بلوغ بهتر سلول ژرم و یا با درجه بالاتر جهت اقدامات آتی اورولوژی می‌گردیم. لازم به ذکر است که در ایران به یقین مطالعه مشابهی منتشر نشده است و در کشورهای انگلیسی زبان نیز مقاله‌ای که کاری مشابه این تحقیق انجام داده باشند تا زمان انجام این مطالعه یافت نشد.



شکل-۱: نمای میکروسکوپی ژرم سل آپلازی



شکل‌های ۲ و ۳: در این نما علاوه بر لوله‌های سمنینفر حاوی سلولهای فقط سرتولی، لوله‌هایی با فعالیت اسپرماتوزوئید دیده می‌شوند که تا سطح اسپرماتوزوئید بالغ شده‌اند.

پیشنهادات:

پدید آوردن انقلابی در درمان ناباروری شده‌اند، و حتی یک عدد اسپرماتوزوئید قادر به بارور کردن زوج نازا می‌گردند، با توجه به نتایج فوق‌الذکر نمونه‌برداری به صورت چندکانونی به جای تک‌کانونی متد ارجح در بیماران آزواسپرمی بوده و قویاً توصیه می‌گردد.

ناباروری با معضلات روانی و اجتماعی فراوان همراه است و مردان در مجموع در ۵۰٪ از موارد (به صورت مستقل و مشترک با زن) در آن نقش دارند. اکنون که روش‌های جدیدی مثل ICSI و IVF باعث

References

1. Sigma M, Jarow J. Male infertility. In: Walsh P Retick, A Vaughan E, Editors. Campbells Urology. 8th ed. New York: WB Saunders Co: 2002; P. 1287-1304.
2. Rosai Ju. Male reproductive system. In: Rosai Ju editor. Acherman S. Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby: 2004; P. 1414-15.
3. Wheeler JE, Rudy FR. The testis, Paratesticular structure and male External genitalia. In: Silverberg ST Editors. Principle and practice in surgical pathology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Inc: 1990; P. 1540-44.
4. Damijanov IV. Male reproductive system. In: Damijanov IV, Linder JA, Editors. Anderson's pathology. 10th ed. United State of America: Anne S, Patherson: 1996; P. 2177-78.
5. Levin H. Non neoplastic disease of the testis. In: Milis SE, Carter D, Editors. Strenberg's diagnostic surgical pathology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994: 907-8.
6. Davidkim ED. Sertoli-cell-only syndrome. *E Medicin* 2002; 11: 440-3.
7. Tanagho ED, Mcanrich JW. Male infertility. In: Tanagho ED, Mcanrich JW, Editors. Smith's General Urology. 16th ed. United State of America: Lange Medical Book: 2004; P. 683-710.
8. Jamali M, Haeri H. Histopathologic finding in 848 testicular Biopsy of infertile men. *Acta Medica Iranica* 1999; 37: 176-80.
9. Plas E, Riedl CR, Engelhard PF. Unilateral or Bilateral testicular Biopsy in the era of ICSI. *Journal of Urology* 1999; 162: 2010-13.
10. Ziaee A, Nowroozi M. Prediction of successful sperm retrieval in patients with non obstructive Azoospermia. *Urology Journal* 2006; 3: 92-6.

Unilateral multifocal testicular biopsies in 320 patients with Germ Cell Aplasia

D Jamali Zavareii. M
Jarrahi. MR*

Department of Pathology

Tehran University of
Medical Sciences

Abstract

Background: Germ cell aplasia (G.C.A) is one of the most important testicular causes of infertility and azospermia. In this condition the seminiferous tubules are only lined by a single layer of sertoli cell. In some cases, there is focal area with spermatogenic activity.

Methods: We studied infertile men with G.C.A referred to Jahade Daneshgahi of Iran during 1381-82, retrospectively. All the cases had more than one biopsy of one testis.

Results: In 11.6% of 320 cases, comparison of multiple biopsy sites of a testis revealed: when one site showed G.C.A, another site revealed areas with spermatogenic activity. Considering the cases who showed germ cells in both sites, 15.3% of cases multiple biopsy sites appeared to have focal spermatogenesis, better maturation of germ cells or higher scoring area for urologic operation.

Conclusion: According to new techniques in treatment of infertility with ICSI (intra cytoplasmic sperm injection) in which fertility is possible with one spermatozoa or even spermatid (after recovery), biopsy of multiple sites instead of only one site is highly recommended in azospermic patient.

Keywords: Mixed Germ Cell Aplasia, infertility, multiple biopsy, testis.

* Corresponding author
Central Pathology Depart., Imam
Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd, Tehran
Tel: +98-21-61192631
Email: elre57@yahoo.com