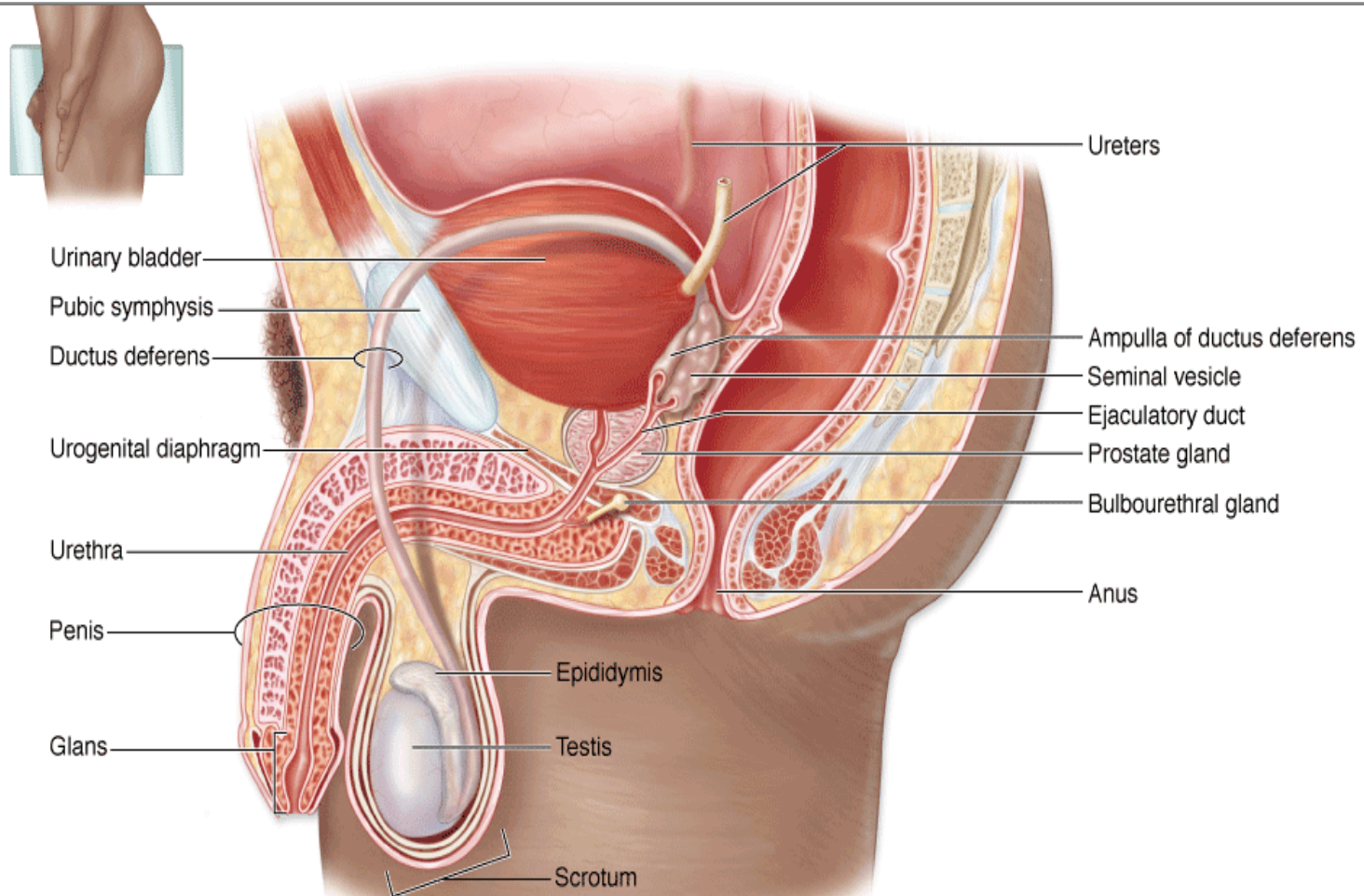


Η ιστολογία του όρχεως και η σχετιζόμενη με υπογονιμότητα ιστοπαθολογία του

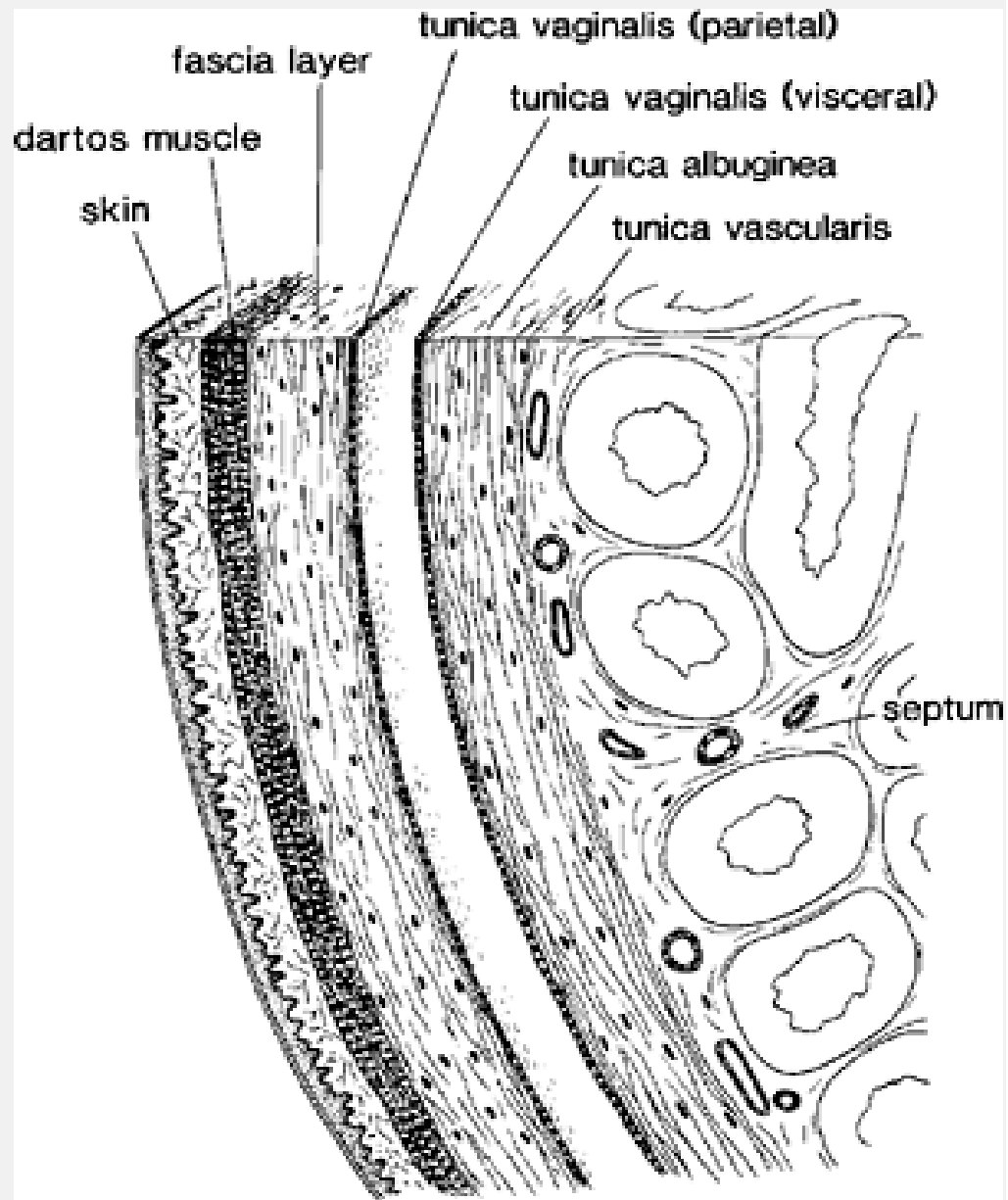
Βασιλική Τζελέπη, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Πατρών, email: btzelepi@upatras.gr

Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής, Διευθυντής
Α' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, email: alazaris@med.uoa.gr

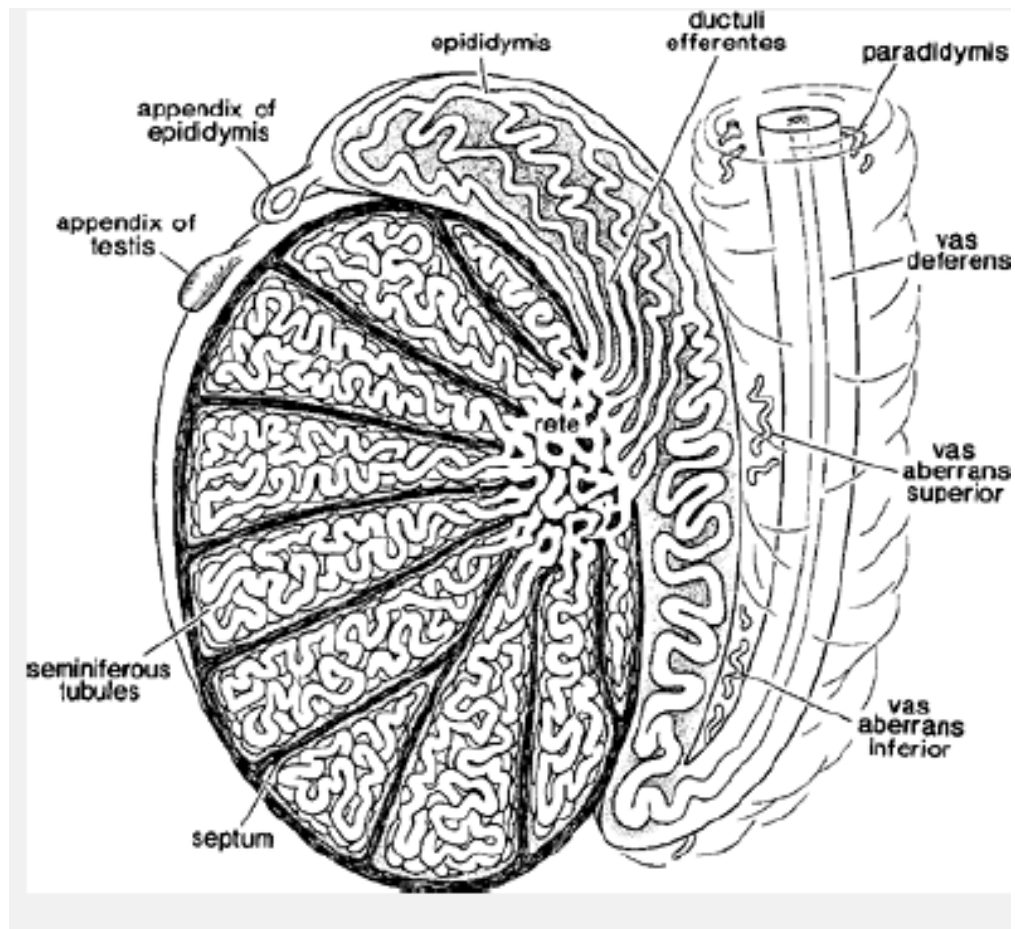
Γεννητικό Σύστημα Άρρενος





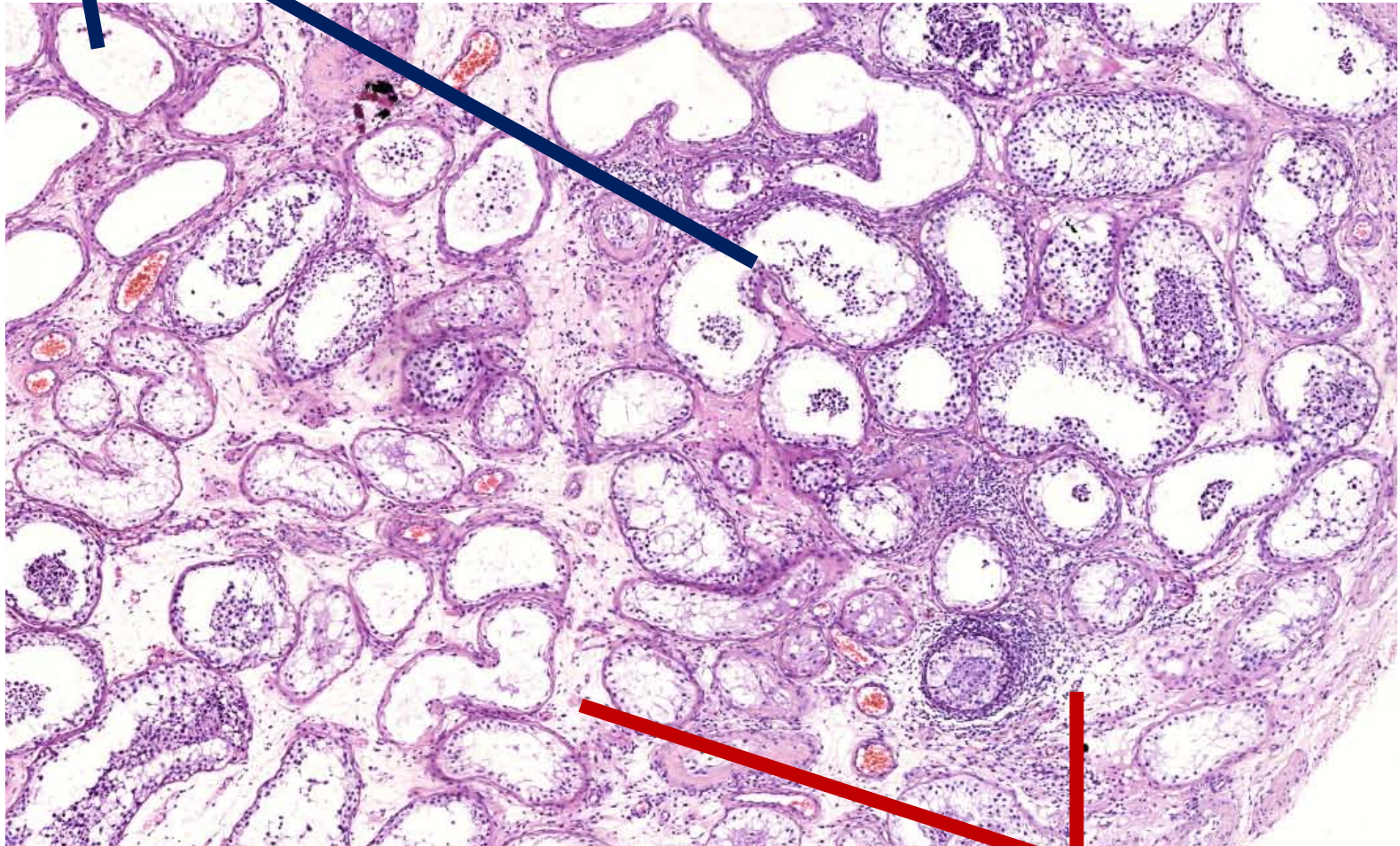


Όρχις



Σπερματικά
σωληνάρια

Ιστολογία

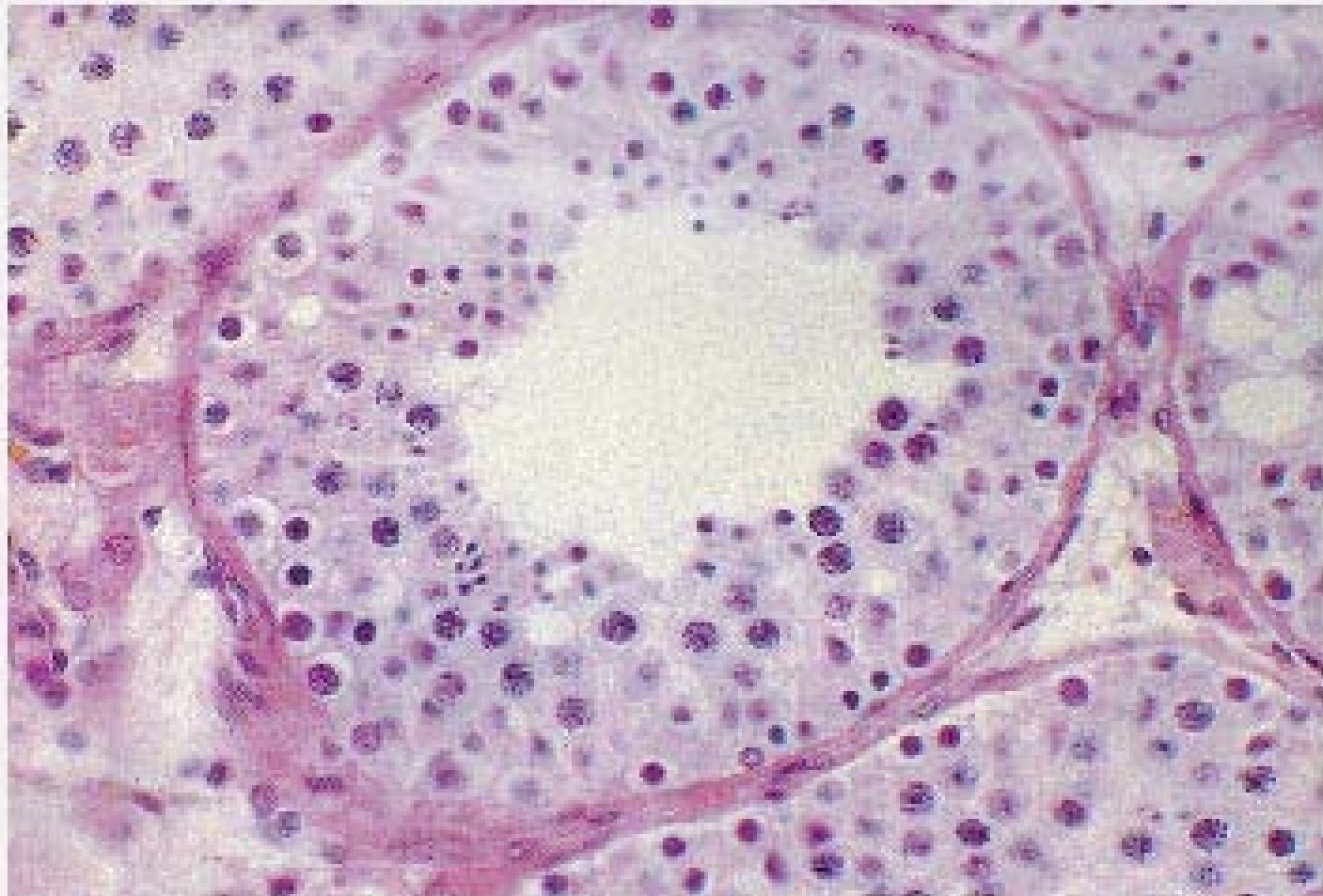


Διάμεσος χώρος

ΟΡΧΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

- Παραγωγή γαμετών (σπερματογένεση) από τα ορχικά (σπερματικά) σωληνάρια
- Σύνθεση ανδρογόνων από τα κύτταρα του Leydig

- Αμφότερες οι ως άνω λειτουργίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο του υποθαλαμοϋποφυσιακού συστήματος.
- GnRH (LHRH) (υποθάλαμος) → ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) & θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) (υπόφυση) → κύτταρα Leydig και Sertoli (αντιστοιχα) → βιοσύνθεση τεστοστερόνης και προαγωγή μεταγραφής γονιδίων (αντίστοιχα).



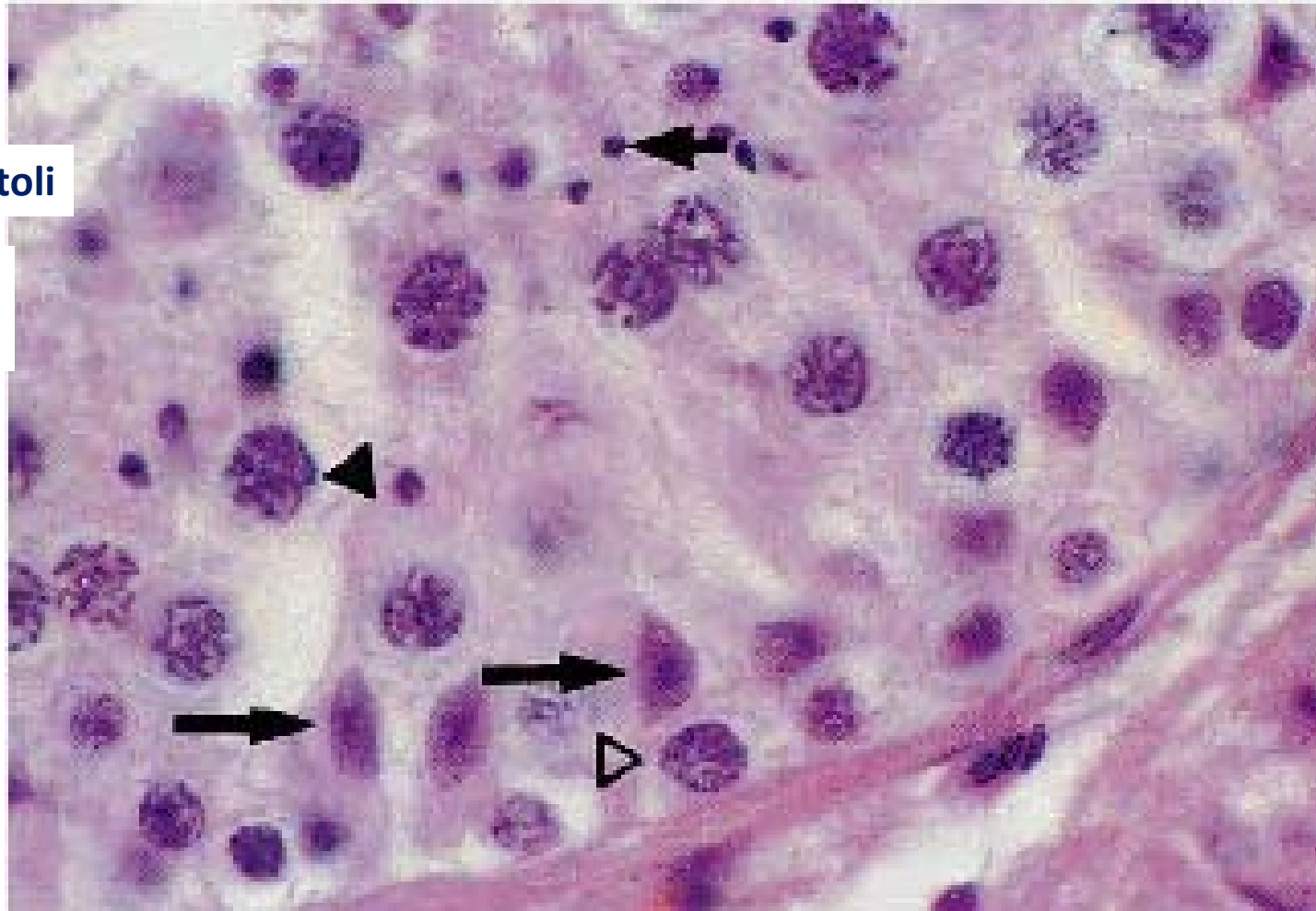
Σπερματικό σωληνάριο

▷ Σπερματογόνια

→ Κύτταρα Sertoli

◁ Πρωτογενή
σπερματοκύτταρα

→ Σπερματίδες



Testis H&E



Ανάπτυξη όρχεως

- Ο εμβρυικός όρχις εμφανίζεται την 7^η-8^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής
- Την 8^η εβδομάδα εμφανίζονται τα κύτταρα Leydig
- Την 9^η εβδομάδα φτάνουν στον όρχι τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (από την αλλαντοΐδα) (που από εδώ και πέρα θα λέγονται γονοκύτταρα)

Εμβρυογένεση- μετανάστευση γεννητικών κυττάρων

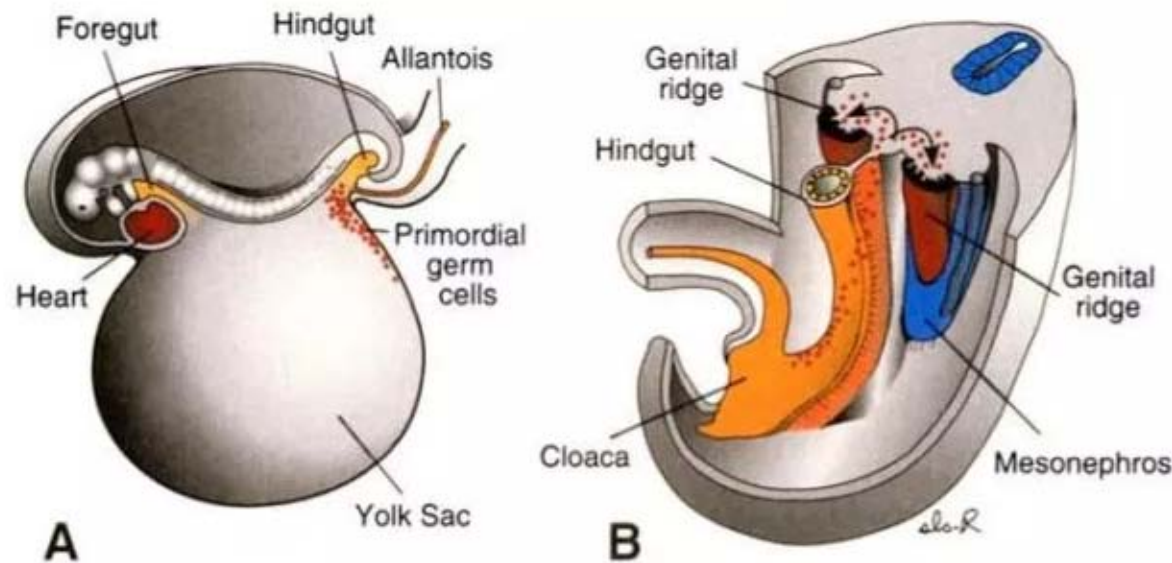
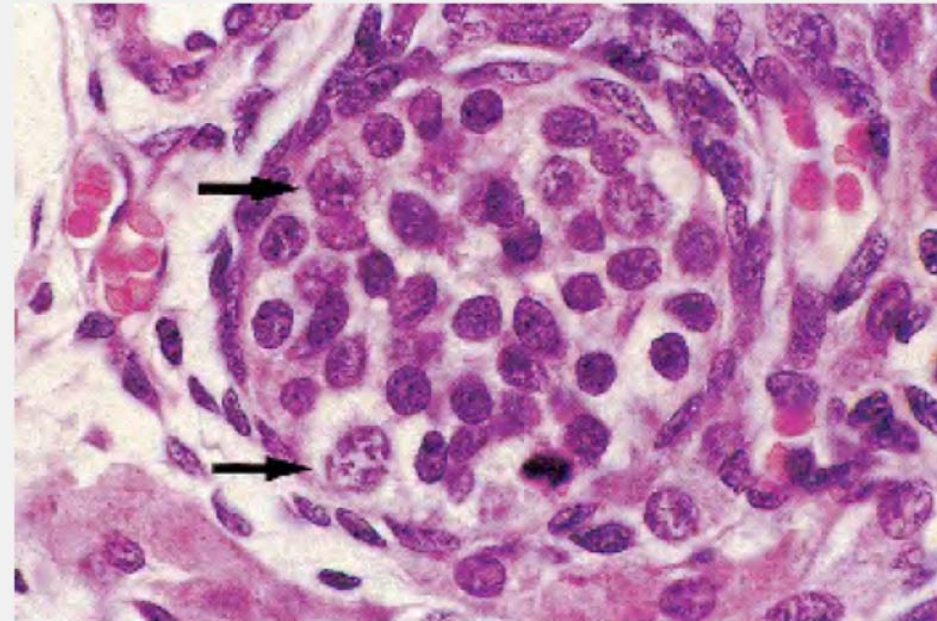
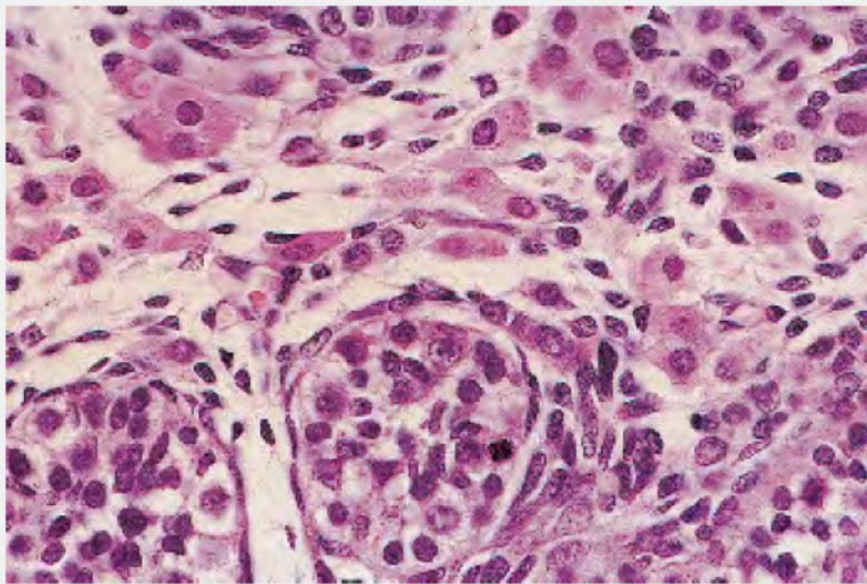


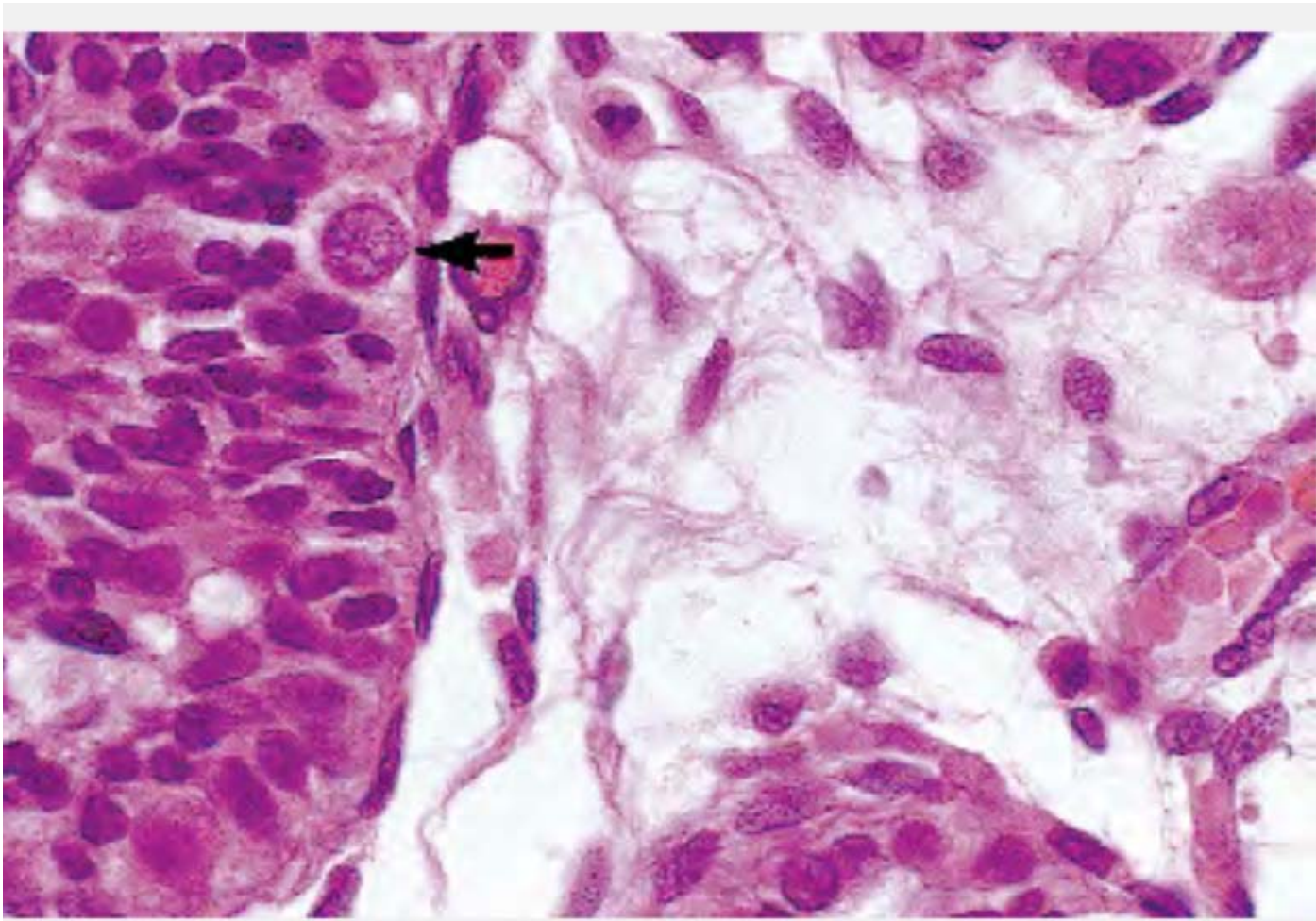
Figure 14.18. A. A 3-week-old embryo showing the primordial germ cells in the wall of the yolk sac close to the attachment of the allantois. B. Migrational path of the primordial germ cells along the wall of the hindgut and the dorsal mesentery into the genital ridge.

- Στον εμβρυικό όρχι τα γονοκύτταρα βρίσκονται μέσα στα σωληνάρια, συνήθως στο κέντρο και περιβάλλονται από ανώριμα κύτταρα Sertoli
- Τα Sertoli είναι πολύ περισσότερα από τα γονοκύτταρα (7:1) και είναι ανώριμα (στρογγυλοί πυρήνες χωρίς πυρήνιο)
- Δεν αναγνωρίζονται αυλοί στα σπερματικά σωληνάρια
- Στο διάμεσο χώρο αναγνωρίζονται καλά αναπτυγμένα κύτταρα Leydig



- Στο δεύτερο μισό της εμβρυϊκής ζωής και τους πρώτους έξι μήνες μετά τη γέννηση τα γονοκύτταρα ωριμάζουν, μεγαλώνουν σε μέγεθος, και μεταναστεύουν στην περιφέρεια του σωληναρίου
- Ονομάζονται (προ)σπερματογόνια
- Ξεκινούν την πρώτη μειωτική διαίρεση όπου παραμένουν σε mitotic arrest

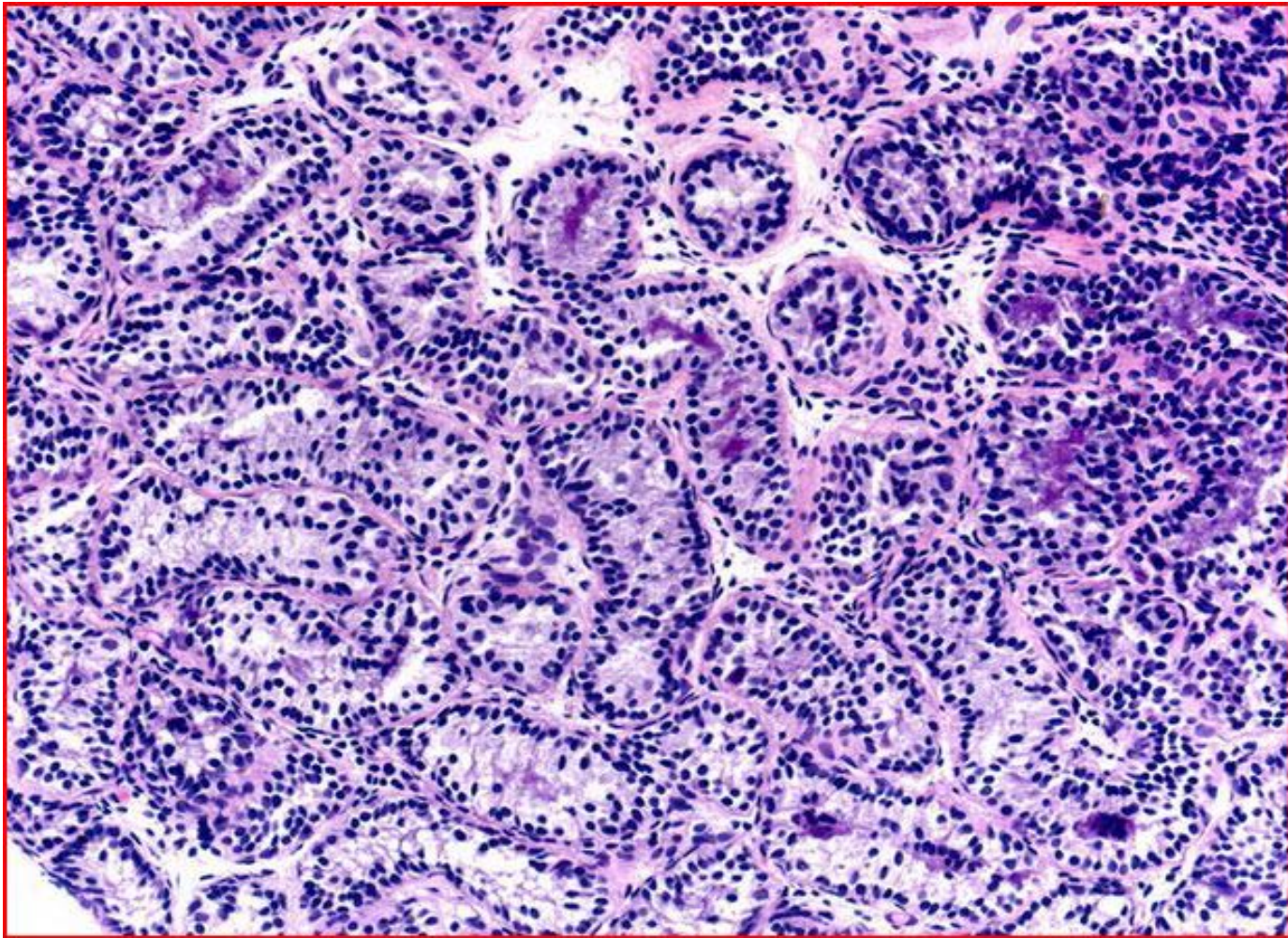
- Τα κύτταρα Leydig αρχίζουν να μειώνονται μετά της 14-18^η εβδομάδα
- Κατά τη γέννηση είναι πολύ λίγα
- Αυξάνονται πάλι 2-3 μήνες μετά τη γέννηση (λόγω ενεργοποίησης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες)
- Στη συνέχεια μειώνονται πάλι και από τον 4^ο μήνα εξαφανίζονται (μόνο ατρακτοειδή κύτταρα εντοπίζονται στον διάμεσο χώρο)
- Πριν τη εφηβεία εμφανίζονται πάλι και παίρνουν την τελική τους ώριμη μορφή



Παιδική ηλικία

- Τα κύτταρα Sertoli πολλαπλασιάζονται (κυρίως τον πρώτο χρόνο, και λιγότερο μέχρι την εφηβεία)
- Οι όρχεις αυξάνονται σε μέγεθος των πρώτο χρόνο της ζωής κυρίως λόγω πολλαπλασιασμού των Sertoli και επιμήκυνσης των σωληναρίων
- Τα γονοκύτταρα παραμένουν σε mitotic arrest σε όλη την παιδική ηλικία
- Τα κύτταρα Leydig δεν αναγνωρίζονται στον παιδικό όρχι

Φυσιολογικός όρχις προ της ήβης, σε 8χρονο αγόρι



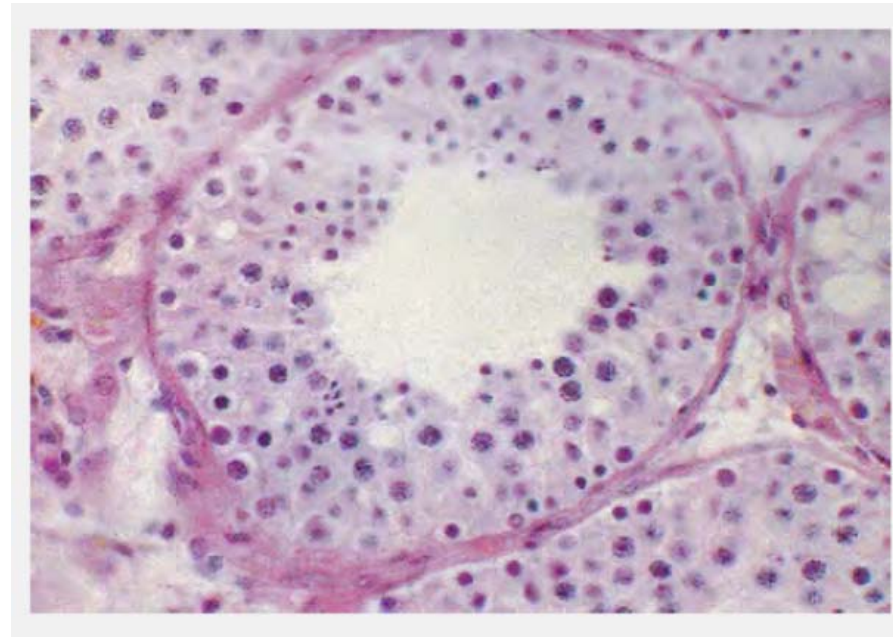
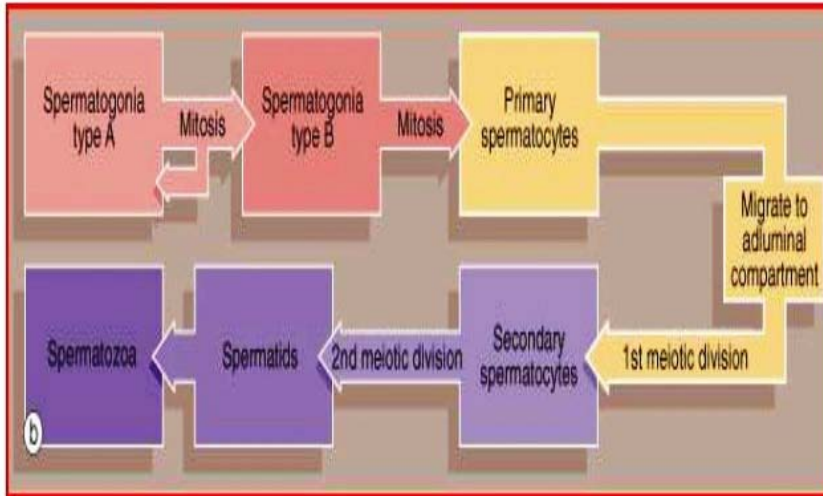
- Τα σωληνάρια αποτελούνται πρωτίστως από άωρα (ανώριμα) κύτταρα του Sertoli.
- Μετρώνται δύο έως τέσσερα γεννητικά κύτταρα (σπερματογόνια) ανά σωληνάριο
- Μια τέτοια εικόνα σε ενήλικα με μη συμπλεκόμενα, άωρα κύτταρα Sertoli, απουσία ωρίμων κυττάρων Leydig και απουσία περισωληναριακών ελαστικών ινών αποδίδεται σε προεφηβική απουσία ή ελλιπή έκκριση γοναδοτροπινών, λόγω ανεπάρκειας της υπόφυσης (π.χ. επί κρανιοφαρυγγιώματος) ή υπερβολικής παρουσίας ανδρογόνων.

Προεφηβεία (10 έτη έως εφηβεία)

- 10 ετών: Τα κύτταρα του Leydig εμφανίζονται στο διάμεσο υπόστρωμα.
- Στα 11 έτη εμφανίζονται πρωτογενή και δευτερογενή σπερματοκύτταρα.
- Στα 12 έτη, πολυάριθμες σπερματίδες.
- Τελικά, εμφανίζονται τα σπερματοζωάρια. Τα ωριμάζοντα ορχικά σωληνάρια με την ενεργό σπερματογένεση αυξάνουν σταδιακά ως την ενηλικίωση του άρρενος.

Φυσιολογικός όρχις ενήλικα

SPERMATOGENESIS



ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ:

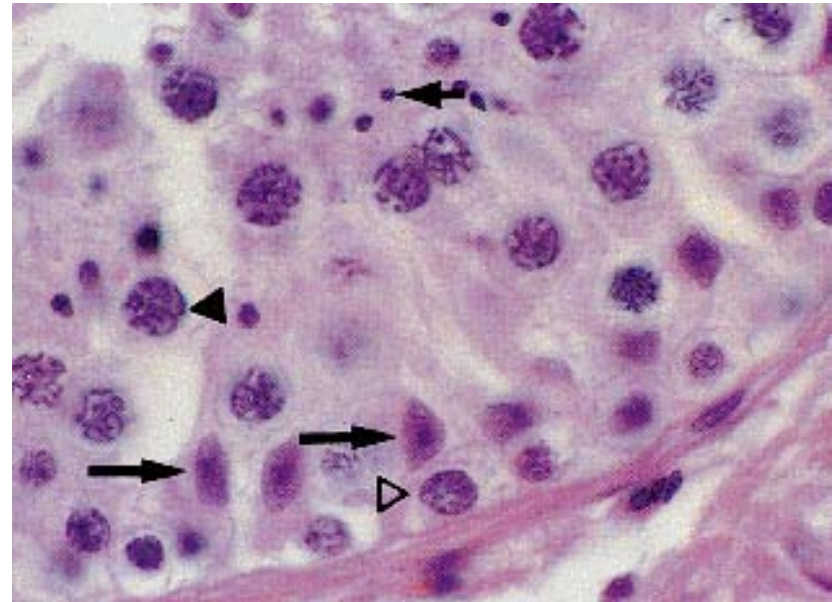
Η παραγωγή των γαμετών του άρρενα

ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗ :

Η μετατροπή-ωρίμανση των γαμετών του άρρενα σε κινούμενα σπερματοζωάρια. Η τελική ωρίμανση τελείται στην επιδιδυμίδα.

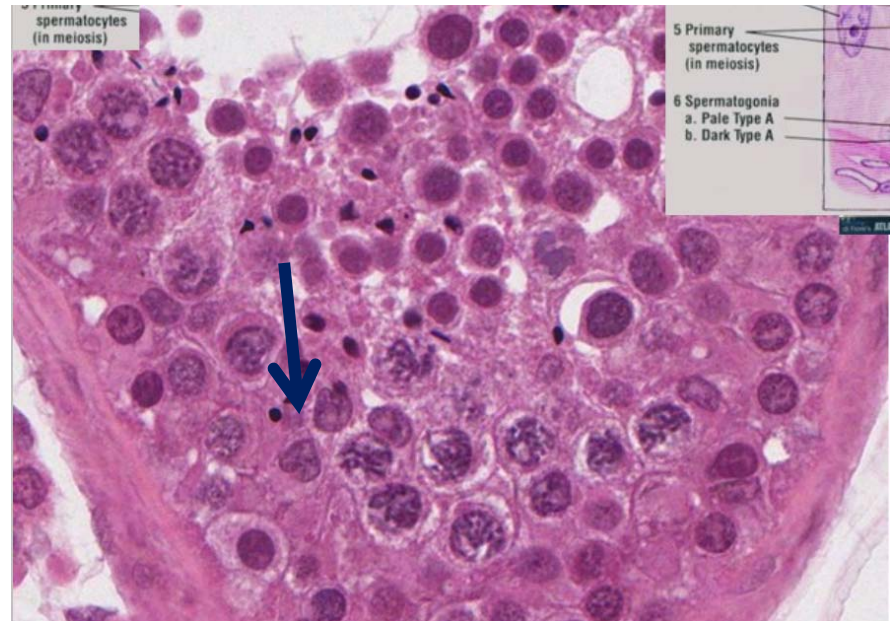
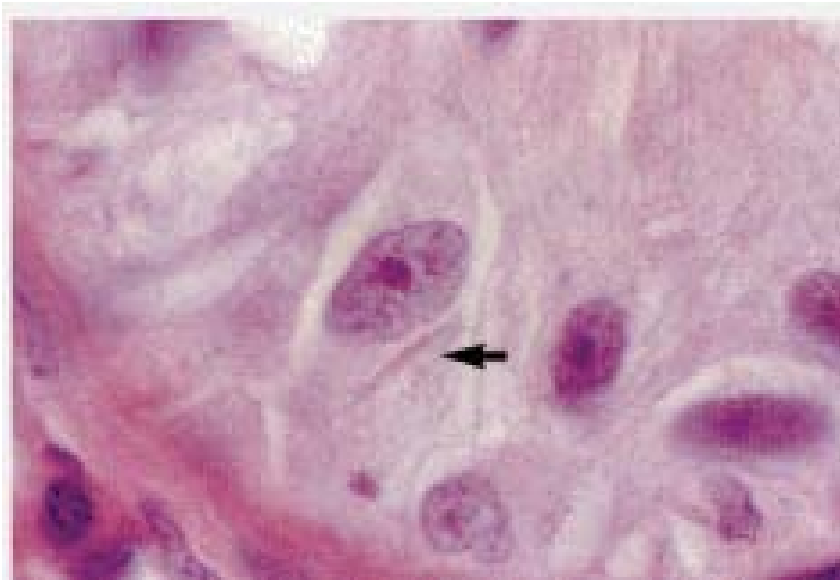
Κύτταρα Sertoli

- Βρίσκονται στη βασική περιοχή του σωληναρίου, λίγο πιο κεντρικά από τα σπερματογόνια
 - 10% των πυρήνων του σωληναρίου στον ενήλικα
 - Έχουν κεντρικό πυρήνιο και πολλαπλές αποφυάδες που περιβάλλουν τα γεννητικά κύτταρα
 - Το κυτταρόπλασμα τους αλλάζει συνεχώς καθώς τα γειτονικά γεννητικά κύτταρα ωριμάζουν και μετακινούνται προς τον αυλό του σωληναρίου
 - Charcot-Buttcher κρύσταλλοι
-
- Εκφράζουν AR
 - Επίσης εκφράζουν vimentin, inhibin,
 - Δεν εκφράζουν AMH, CKs (μόνο πριν την εφηβεία)



Κύτταρο Sertoli

- Τριγωνικός πυρήνας με κεντρικό πυρήνιο, κοντά στη βάση του σωληναρίου

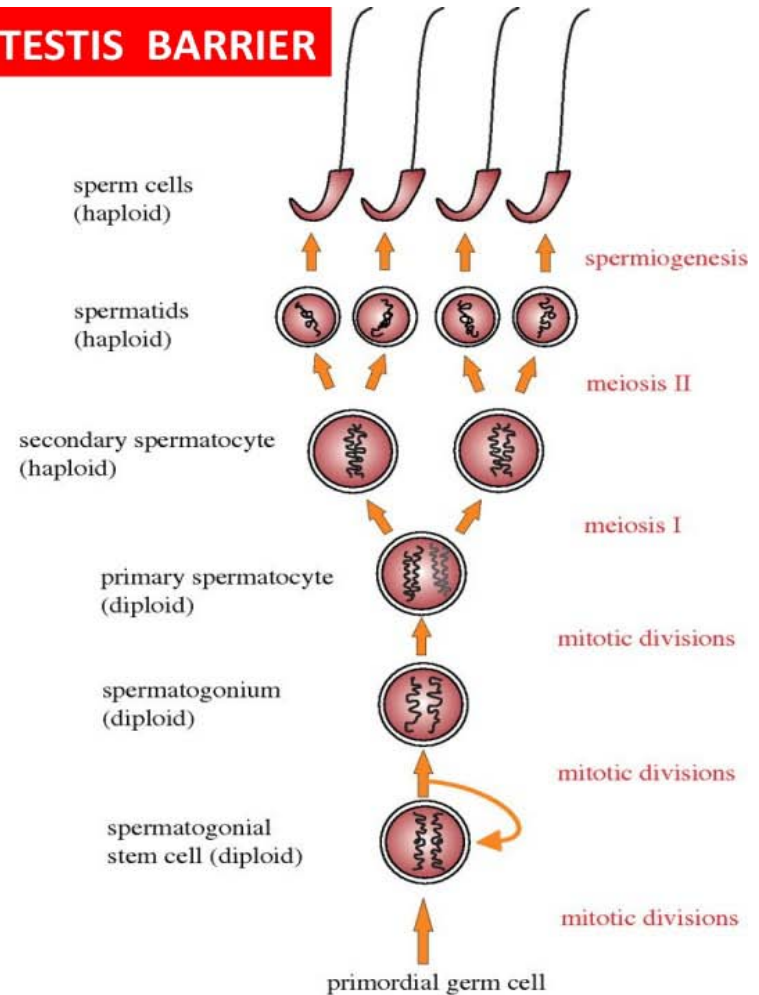
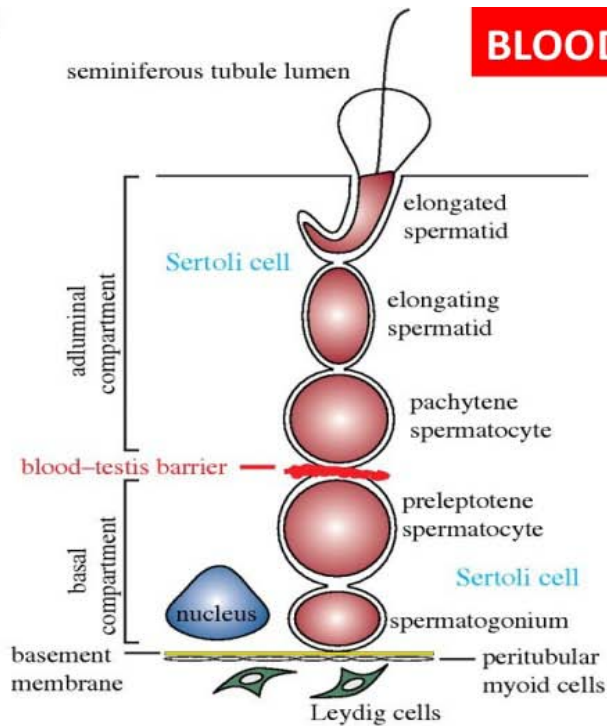


Λειτουργίες

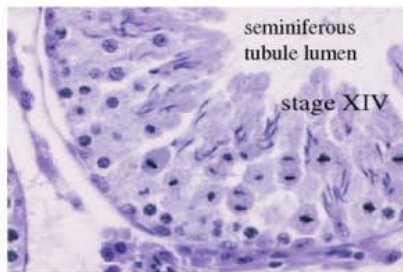
- **Φαγοκυτταρώνουν υπολείμματα των ωριμαζόντων γεννητικών κυττάρων**
- **Ρυθμίζουν την ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων**
- **Αποφρακτικές ενώσεις μεταξύ γειτονικών Sertoli χωρίζουν το σωληνάριο σε δύο διαμερίσματα (βασικό και αυλού) (βασικό στοιχείο του αιματο-ορχικού φραγμού)**

Ο αιματο-ορχικός φραγμός αφορίζει το βασικό από το προαύλιο διαμέρισμα.

(a)



(b)



Γεννητικά κύτταρα

- Σπερματογόνια
- Πρωτογενή σπερματοκύτταρα (προλεπτοταινία, λεπτοταινία, ζυγοταινία, παχυταινία, και διπλοταινία)
- Δευτερογενή σπερματοκύτταρα
- Σπερματίδες
- Σπερματοζωάρια

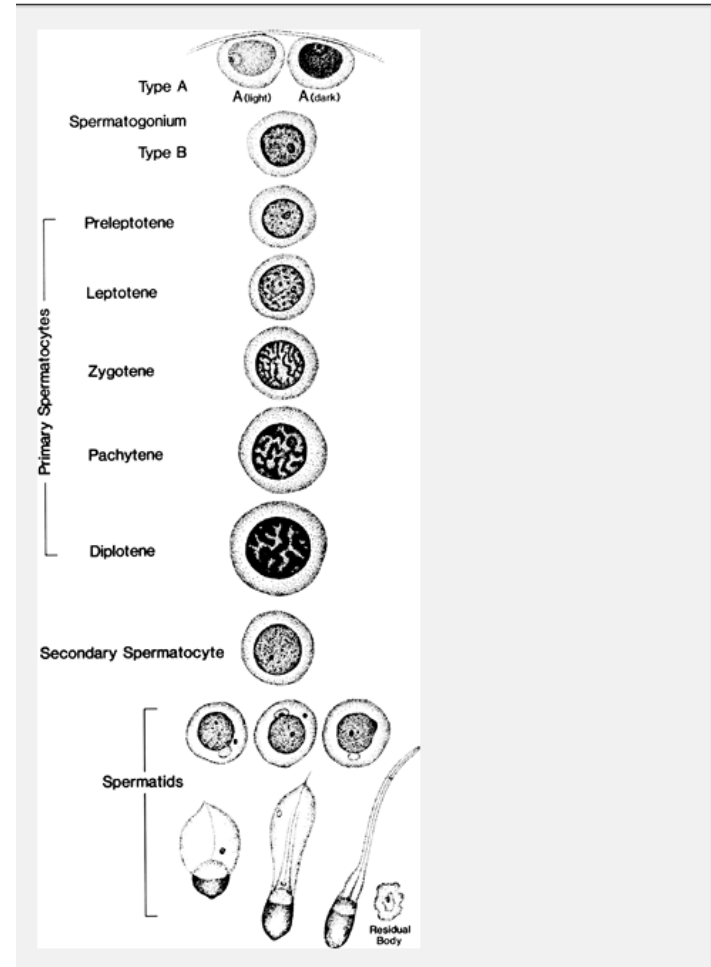
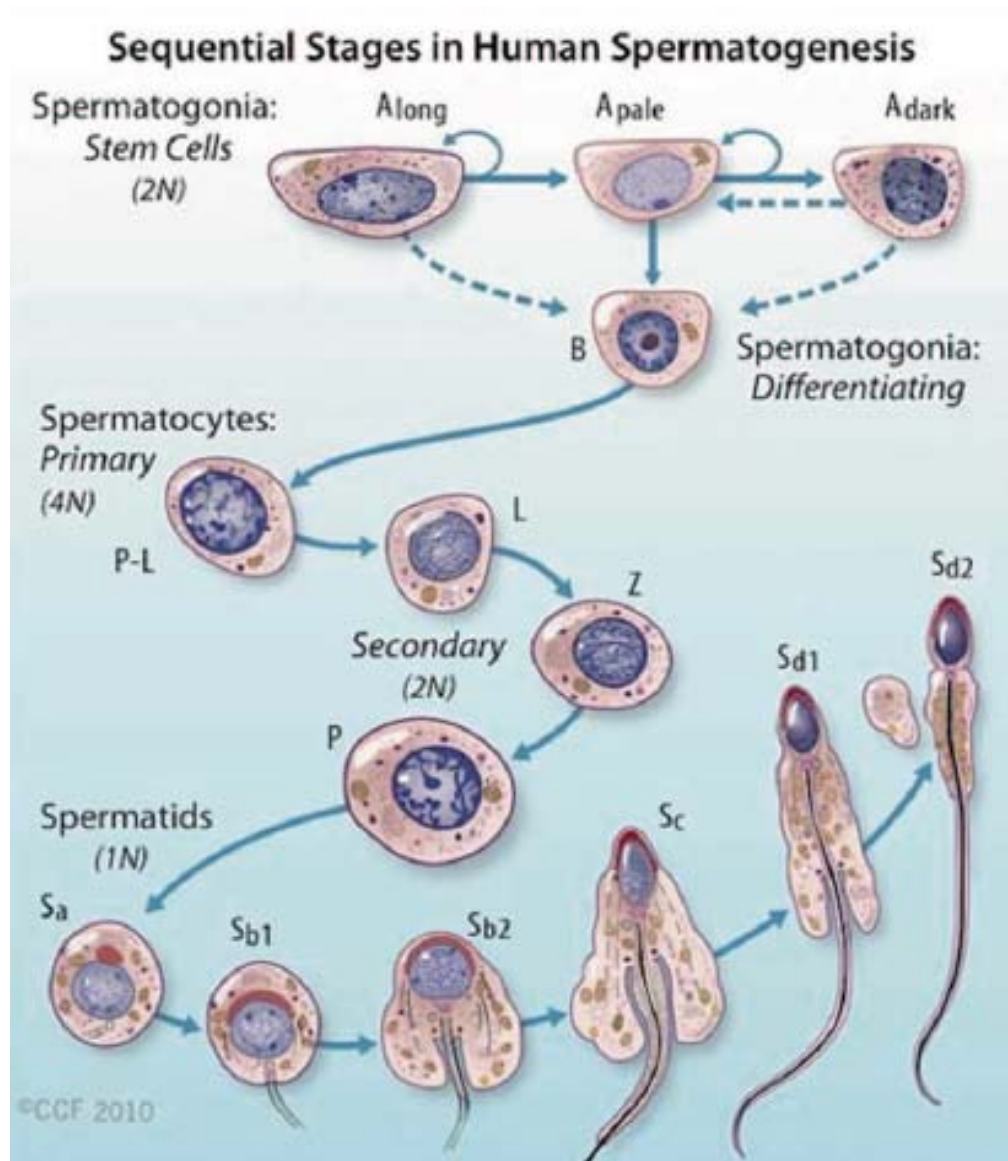
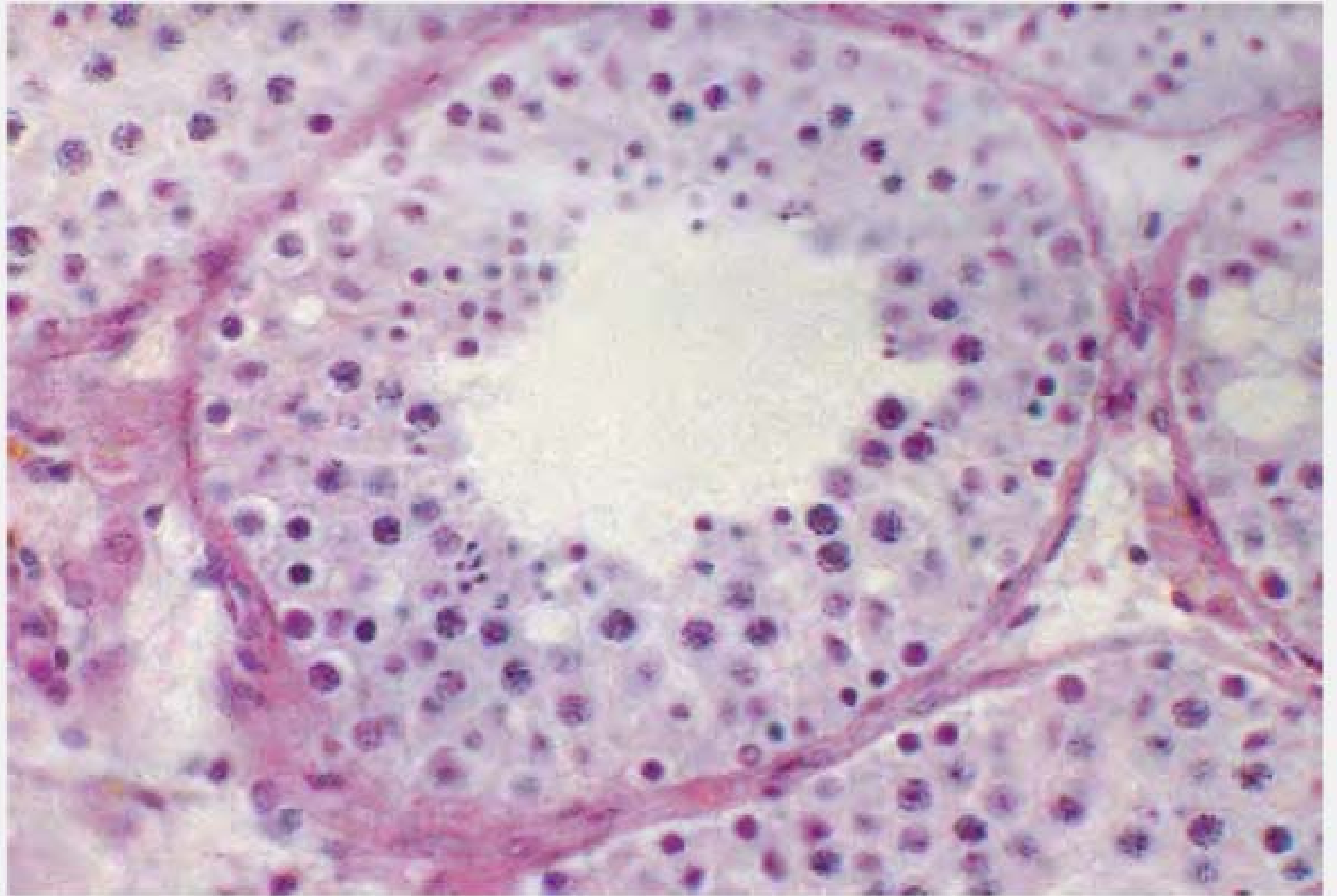


Figure 37.7 Steps in spermatogenesis.

Σπερματογένεση





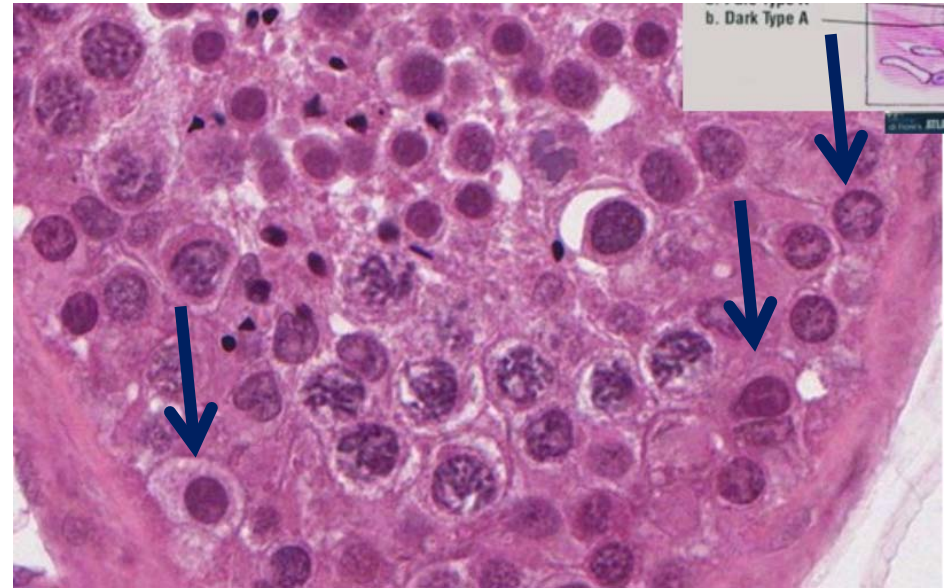
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Τα σπερματογόνια εμφανίζουν αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα. Αναφορικά με τα πυρηνικά τους χαρακτηριστικά, τα τύπου A διαθέτουν μεγάλους, στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες, με προβάλλον πυρηνικό κενοτόπιο, πυκνή χρωματίνη και περιφερικό πυρήνιο. Τα τύπου B στερούνται πυρηνικού κενοτοπίου, η χρωματίνη τους είναι διασκορπισμένη και το πυρήνιο κεντρικό.

Σπερματογόνια

Τοποθετημένα στη βάση του σωληναρίου (σε επαφή με τη βασική μεμβράνη)

- Τύπου A: Μεγάλοι ωσειδής πυρήνες με πυκνή χρωματίνη και περιφερικό πυρήνιο (διακρίνονται σε σκοτεινό και ωχρο σπερματογόνιο τύπου A)
- Τύπου B: Αραιή χρωματίνη και κεντρικό πυρήνιο



Dr Larry Johnson, Texas A&M
University,

<https://player.slideplayer.com/27/8977577/#>

- Τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα διαθέτουν άφθονο κυτταρόπλασμα και μεγάλους πυρήνες με τη χρωματίνη τους σε χοντρές συστάδες ή λεπτά νημάτια. Έχουν διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (46, 2N). Κάθε χρωμόσωμα έχει δύο χρωματίδες. Καθώς ολοκληρώνουν την πρώτη μειωτική διαίρεση προκύπτουν τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα
- Τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα έχουν μικρούς πυρήνες, κοκκώδη χρωματίνη και απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (23, ένα από κάθε ζευγάρι), αλλά κάθε χρωμόσωμα έχει δύο χρωματίδες. Καθώς διαιρούνται ταχέως, σπάνια ταυτοποιούνται ιστολογικώς. Με την ολοκλήρωση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης προκύπτουν οι σπερματίδες
- Οι σπερματίδες έχουν μικρούς πυρήνες (ανώριμες σπερματίδες, μοιάζουν με τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα) οι οποίοι σταδιακά γίνονται μυτεροί (ώριμες σπερματίδες) καθώς υπόκεινται σε μεταμόρφωση για να δημιουργηθούν τα σπερματοζωάρια. Οι σπερματίδες έχουν απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (23, ένα από κάθε ζευγάρι) και κάθε χρωμόσωμα έχει μία χρωματίδα

Before Division

Homologous pair of chromosomes



one **diploid** parent cell

σπερματογόνια

Interphase – chromosomes replicate

Homologous pair of *replicated* chromosomes



πρωτογενή σπερματοκύτταρα

Meiosis I – first cell division

Homologous pair of replicated chromosomes separates



δευτερογενή σπερματοκύτταρα

Meiosis II – second cell division

Sister chromatids separate



σπερματίδες

four haploid daughter cells

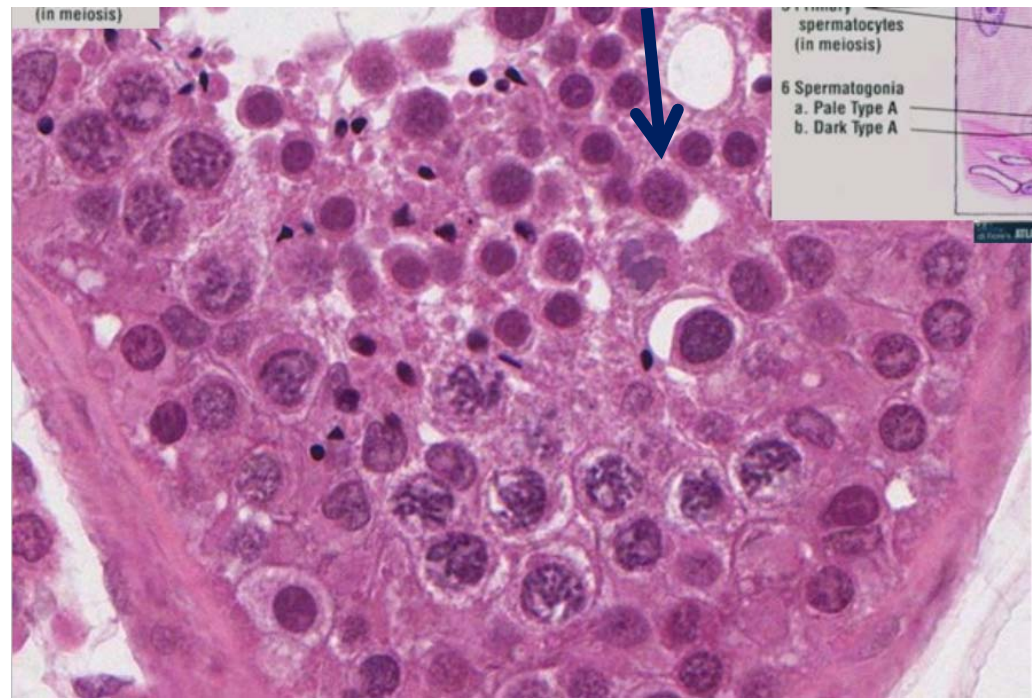
Πρωτογενή σπερματοκύτταρα

- άφθονο κυτταρόπλασμα και μεγάλοι πυρήνες με χρωματίνη σε χοντρές συστάδες ή λεπτά νημάτια (πρώτη μειωτική διαίρεση)



Δευτερογενή σπερματοκύτταρα

- τα λιγότερο άφθονα κύτταρα καθώς διαιρούνται ταχέως



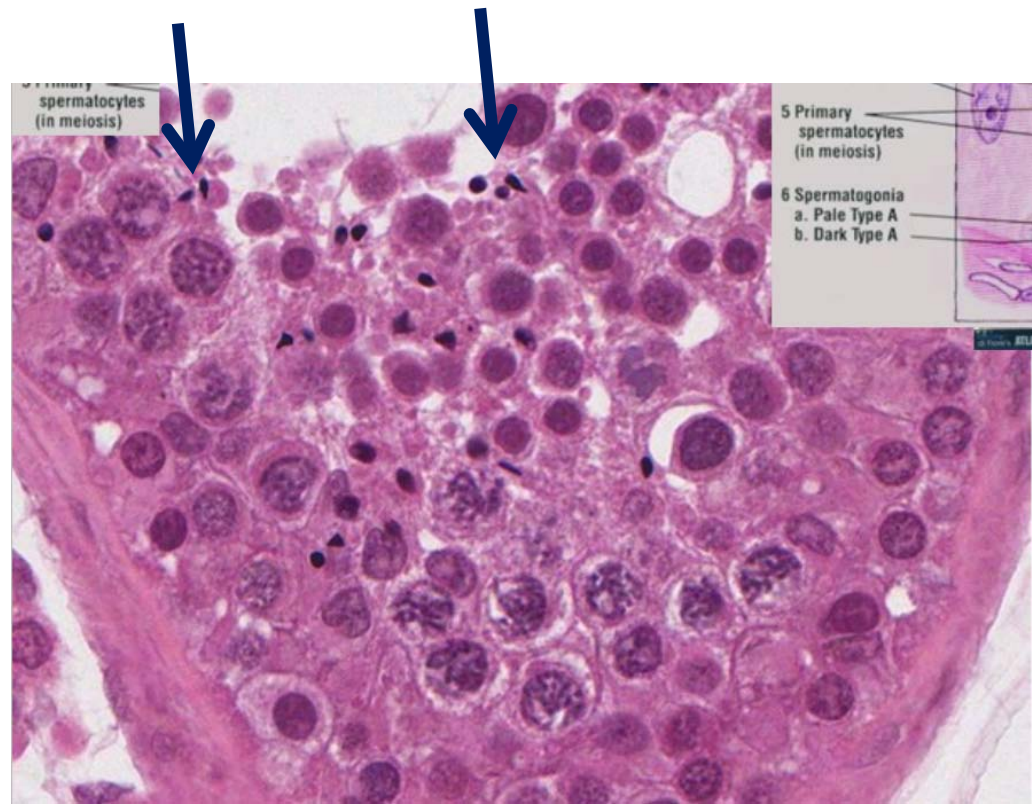
Σπερματίδες

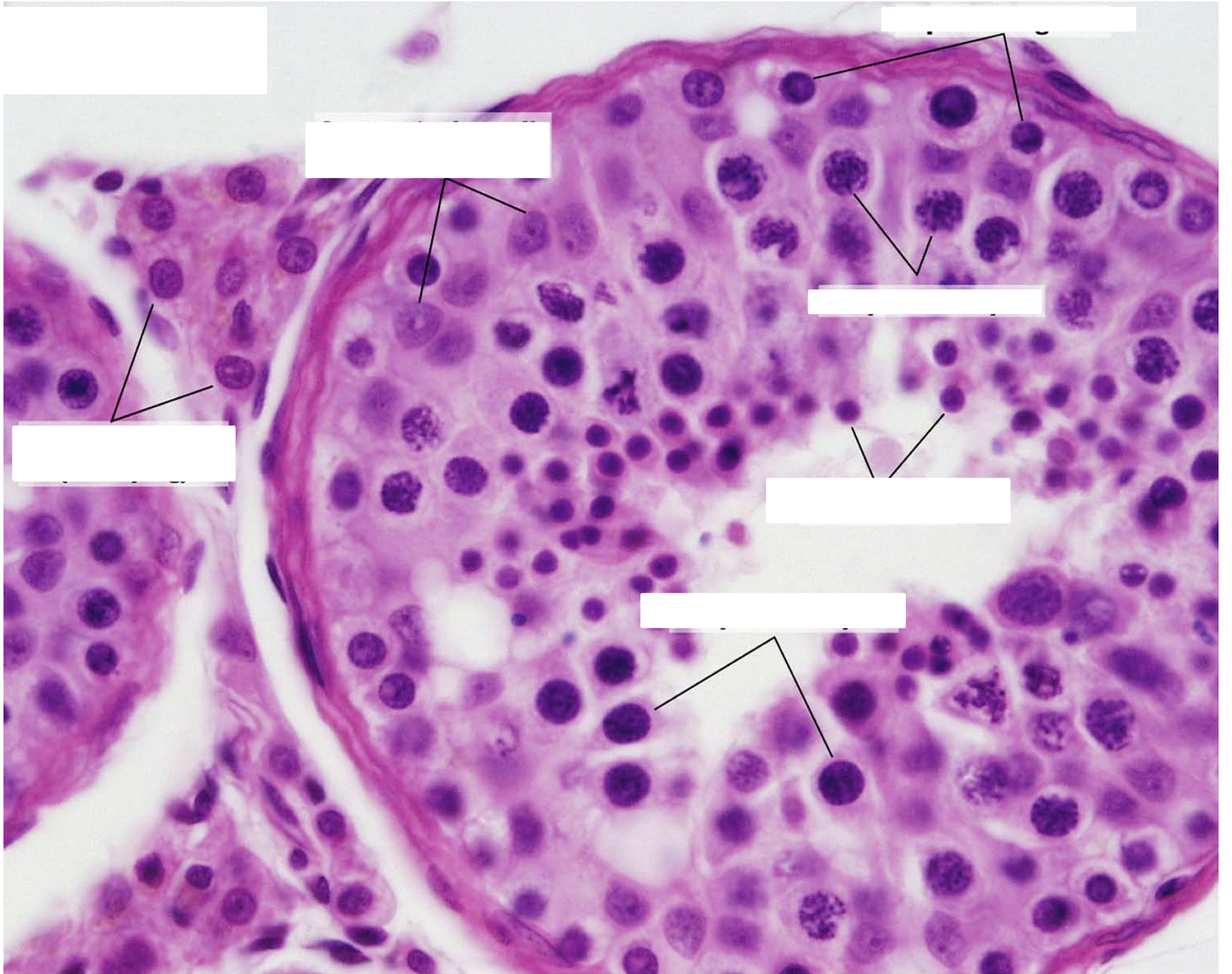
- Μικροί στρογγυλοί πυρήνες (ανώριμες σπερματίδες)

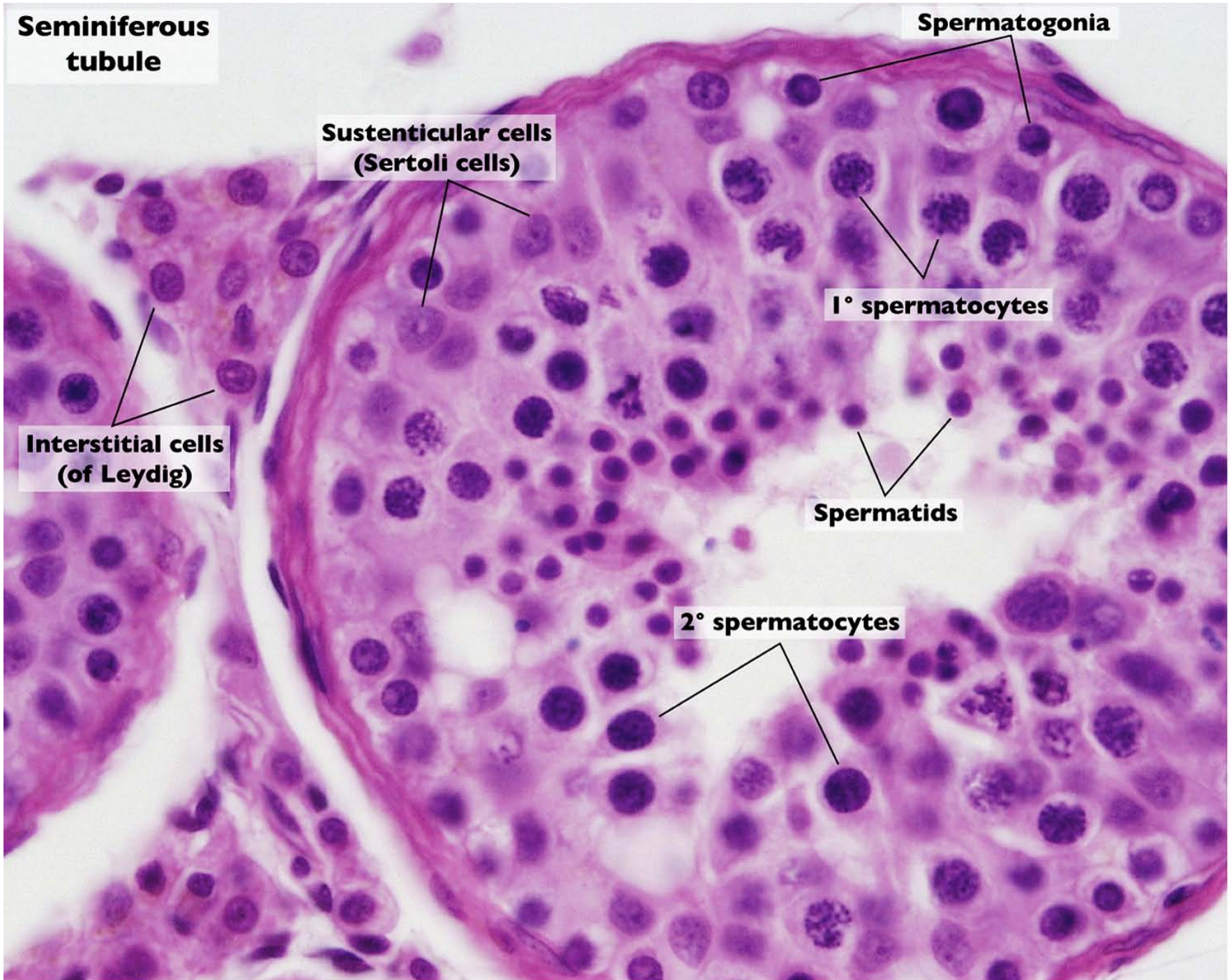


Σπερματίδες

- Μικροί στρογγυλοί πυρήνες (ανώριμες σπερματίδες) οι οποίοι σταδιακά επιμηκύνονται (ώριμες σπερματίδες)



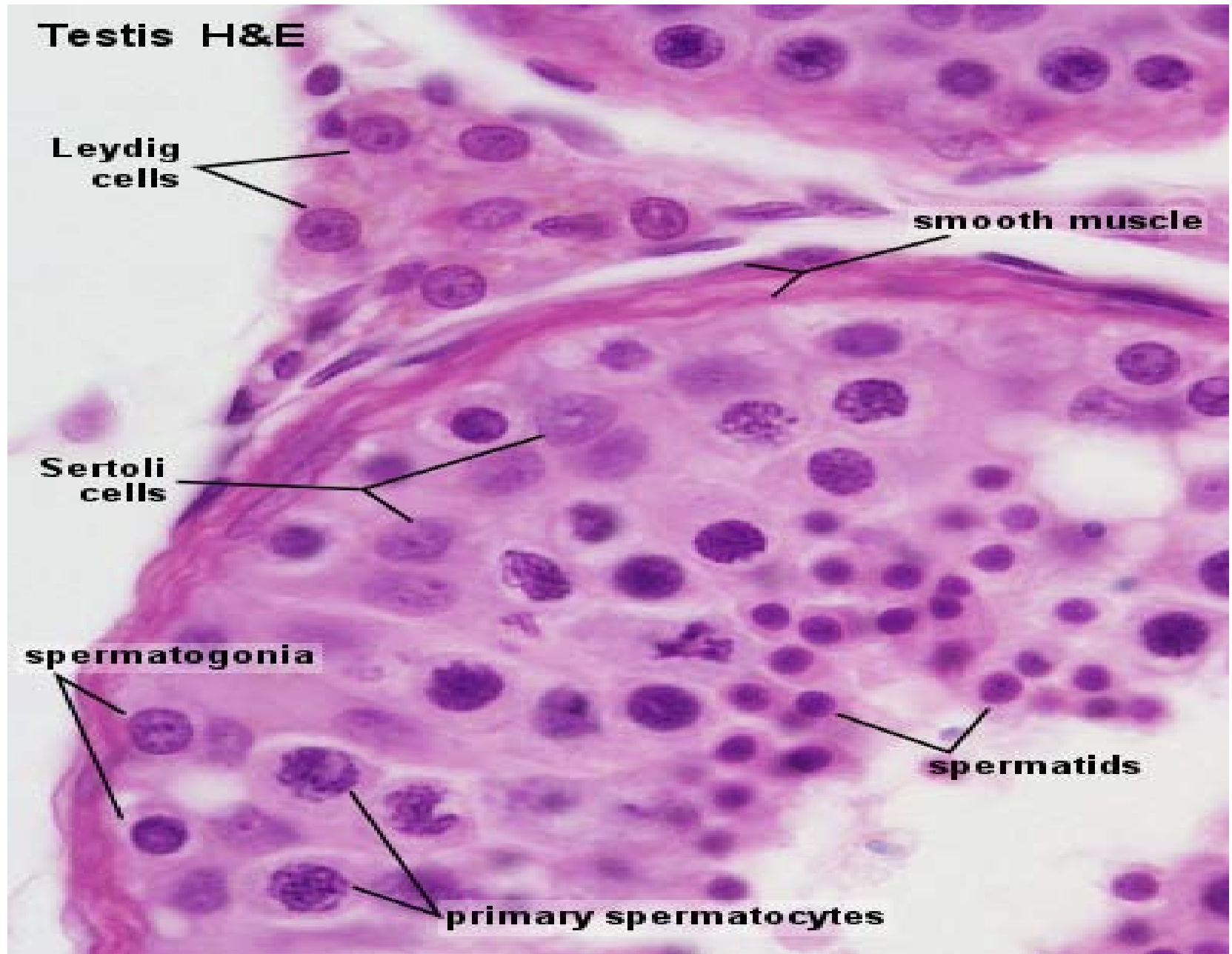




Testis H&E



Testis H&E



Leydig cells

smooth muscle

Sertoli cells

spermatogonia

spermatids

primary spermatocytes

Ενδείξεις βιοψία όρχεως

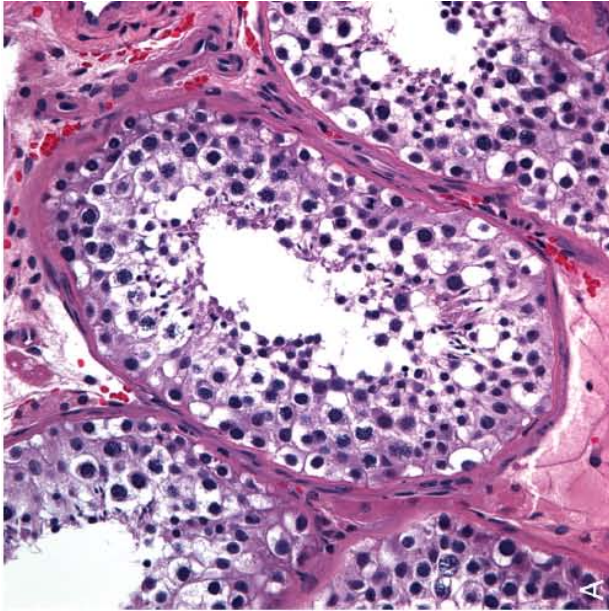
- Η βιοψία όρχεως κυρίως ενδείκνυται για το χειρισμό αρρένων με μη αποφρακτική αζωοσπερμία που είναι υποψήφιοι για λήψη σπέρματος απευθείας από τους όρχεις – testicular sperm extraction (TESE) (για τεχνητή γονιμοποίηση)
- Η ανεύρεση έστω και ένα ώριμου σπερματοζωαρίου ανά ωκύτταρο (σε ορχική μικροανατομή) είναι επαρκής για την ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος

- Εκτίμηση της βαρύτητας και του είδους των αλλοιώσεων του ορχικού παρεγχύματος (προγνωστική αξία για επιτυχία επακόλουθης TESE/ICSI)
- Εκτίμηση υπογονιμότητας (ΔΔχ απόφραξης από παθολογία ορχικού παρεγχύματος)
- Εκτίμηση βιωσιμότητας σε συστροφή
- Παρακολούθηση ασθενών με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη κακοήθειας (από γεννητικά κύτταρα)
- Παρακολούθηση ασθενών με λευχαιμία (και προσβολή του όρχεως) μετά από ΧΜΘ

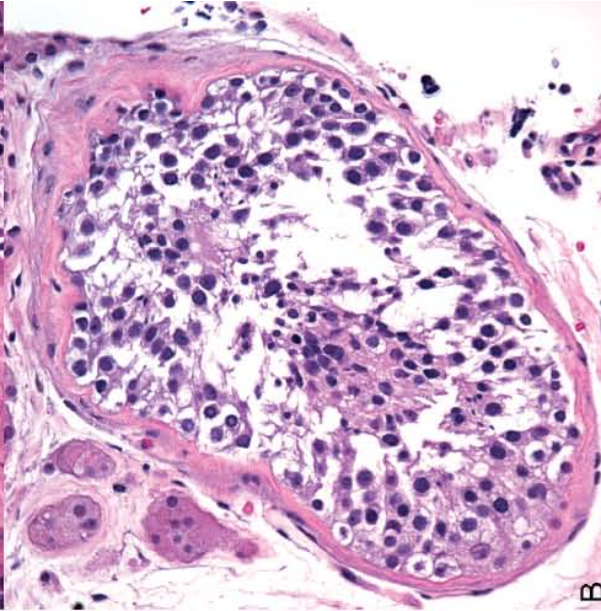
Βιοψία όρχεως

- Οι χειρισμοί τους ιστού της βιοψίας όρχεως πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί για αποφυγή artifacts
 - Αποφυγή χρήσης λαβίδων για το δείγμα
- Το δείγμα ΔΕΝ πρέπει να μονιμοποιείται σε φορμόλη
 - Χαμηλής ποιότητας διατήρηση των κυτταρολογικών χαρακτηριστικών των γεννητικών κυττάρων και τεχνητή συρρίκνωση/αποφολίδωση κυττάρων στον αυλό
- Σύνηθες μονιμοποιητικό διάλυμα: Bouin's solution
 - Σημείωση για τον παθολογοανατόμο: Καλό ξέπλυμα του δείγματος μετά την μονιμοποίηση με νερό και συχνές αλλαγές διαλυμάτων αλκοόλης (50%) για απομάκρυνση του πικρικού οξέος
 - Μειονέκτημα: Σε παρατεταμένη μονιμοποίηση ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στην ανοσοϊστοχημεία (σημαντικό βοήθημα στην αναγνώριση νεοπλασίας γεννητικών κυττάρων in situ)

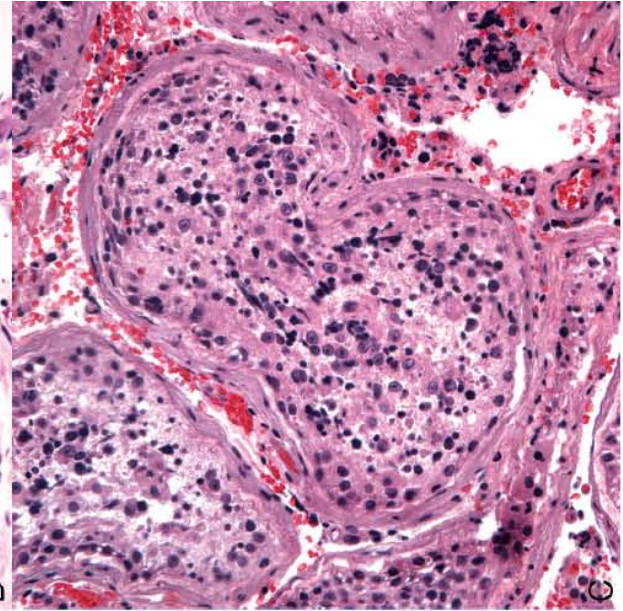
Βουινός



Φορμόλη



Σύνθλιψη



Βιοψία όρχεως

- Λαμβάνουμε τεμαχίδια 3Χ3Χ3 χιλ. από τον κάθε όρχι
- Χρήσιμη η αμφοτερόπλευρη βιοψία καθώς στο 2% μπορεί να υπάρχει ασυμφωνία
- Δεν χρησιμοποιούμε λαβίδα (από το ψαλίδι στο μονιμοποιητικό διάλυμα)
- Λαμβάνουμε 5 τομές (4μm) σε χρώση Α-Η

- **Κατανομή αλλοιώσεων**
 - Διάχυτη ή εστιακή
 - Σε εστιακή εκτίμηση του ποσοστού
- **Εκτίμηση των κάθετων/εγκάρσιων διατομών από τουλάχιστον 20-30 σωληνάκια**

Εκτιμούμε

 - τη βασική μεμβράνη και τη διάμετρο των σωληναρίων
 - τη μορφολογία και τον βαθμό ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων
 - μορφολογία και αριθμό κυττάρων Leydig/Sertoli
 - διάμεσο ιστό (ίνωση, φλεγμονή, αγγειακές διαταραχές)

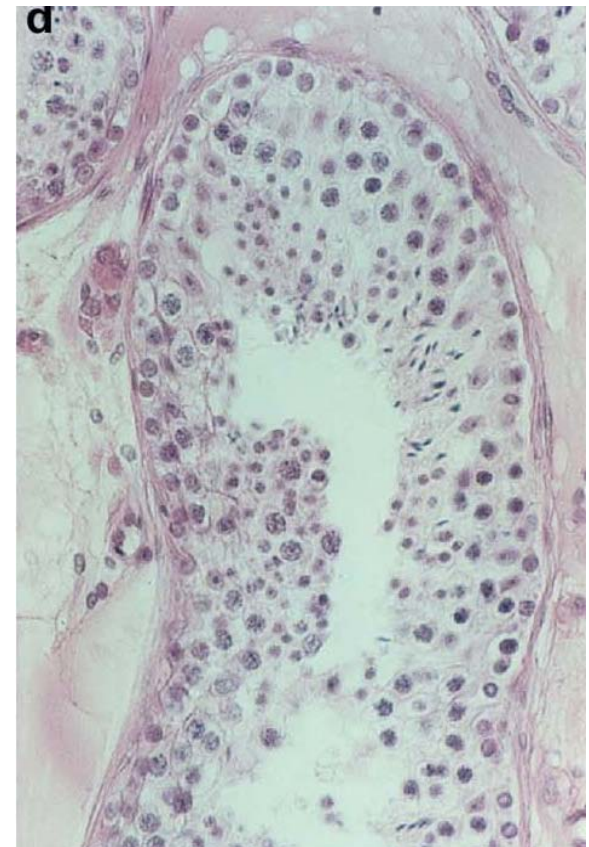
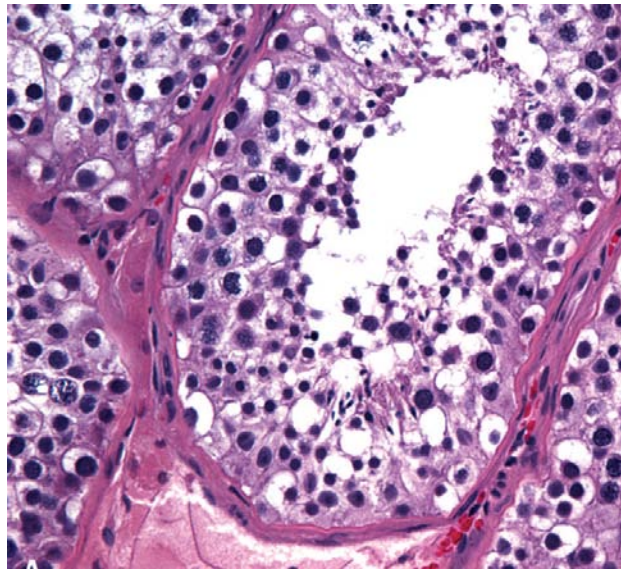
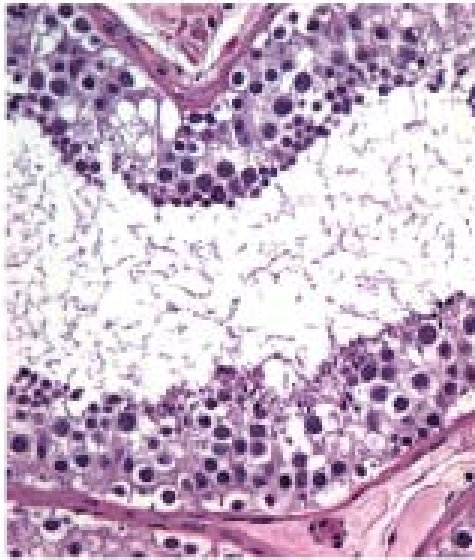
- Φυσιολογικά στα περισσότερα (όχι σε όλα) τα σωληνάρια ανευρίσκονται ώριμες σπερματίδες
- Ο μέσος αριθμός των σπερματίδων ανά σωληνάριο σχετίζεται με τα ευρήματα του σπερμοδιαγράμματος
- Αν αυτό δεν συμβαίνει είναι πιθανό να έχουμε πλήρη ή μερική απόφραξη

Μορφολογικά πρότυπα βιοψίας όρχεως

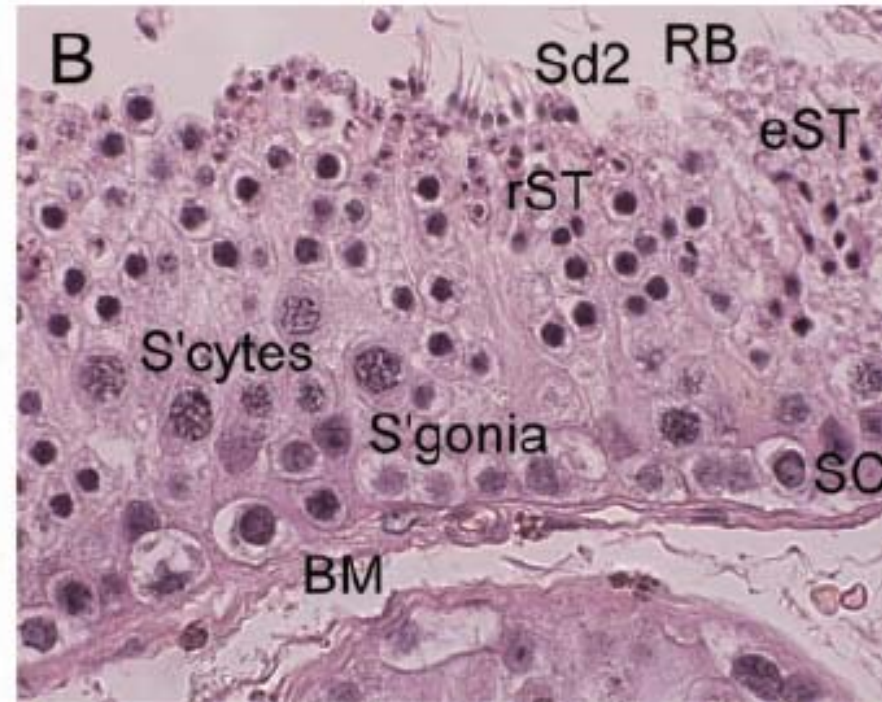
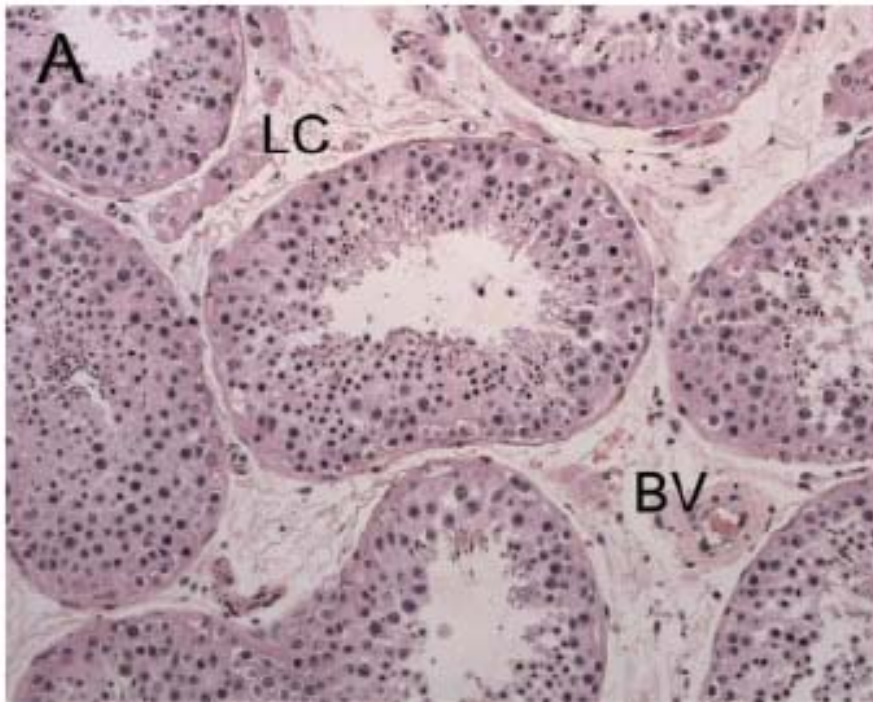
- Φυσιολογική σπερματογένεση
 - Υποσπερματογένεση
 - Αναστολή ωρίμανσης
 - Παρουσία μόνο κυττάρων Sertoli
 - Υαλοειδοποιημένα σωληνάρια
 - Συνδυασμός των παραπάνω
- ✓ Νεοπλασία γεννητικών κυττάρων *in situ*

Φυσιολογική σπερματογένεση

- Παρουσία ενεργού σπερματογένεσης στα περισσότερα σωληνάρια



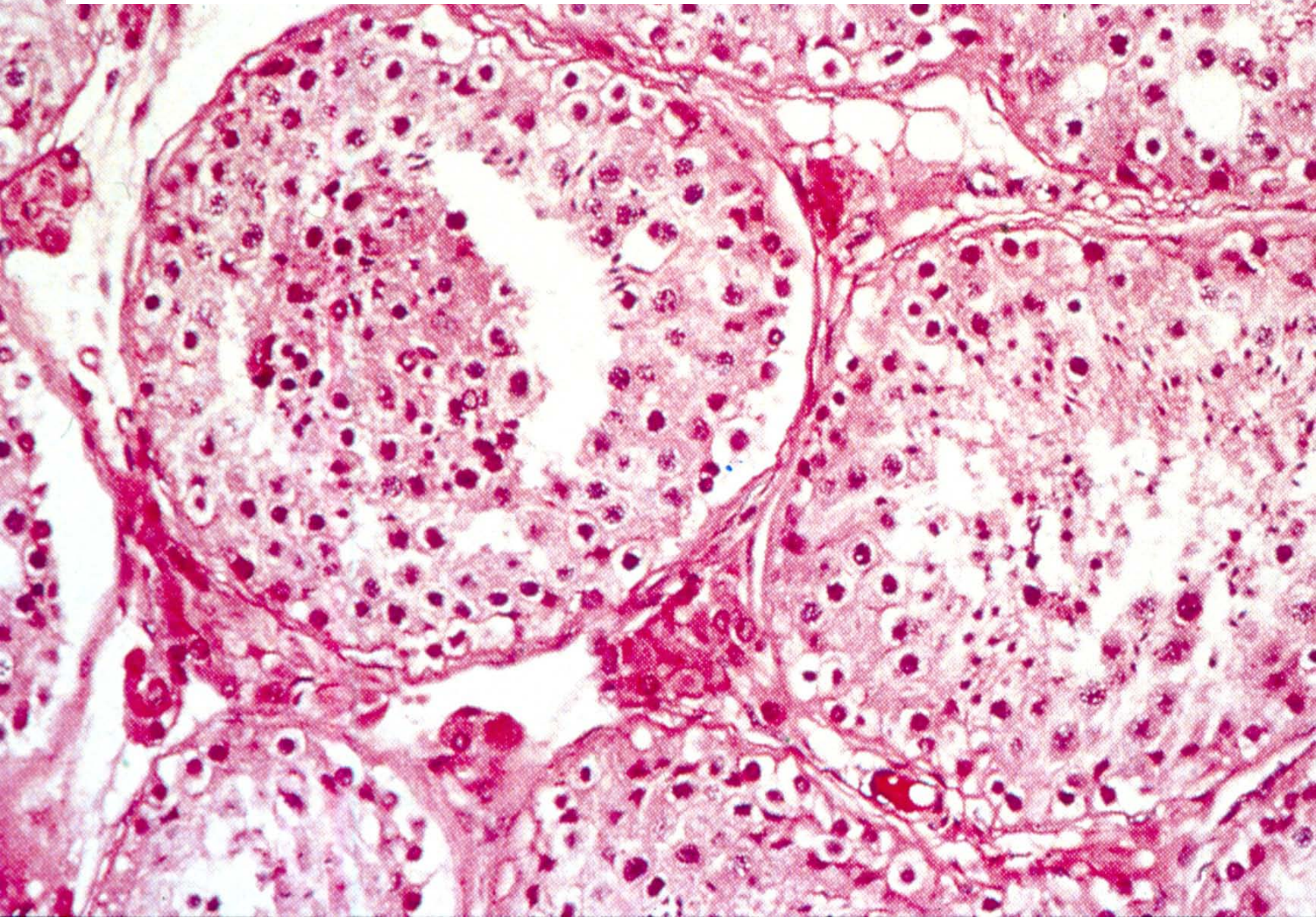
Φυσιολογική σπερματογένεση



Αίτια υπογονιμότητας

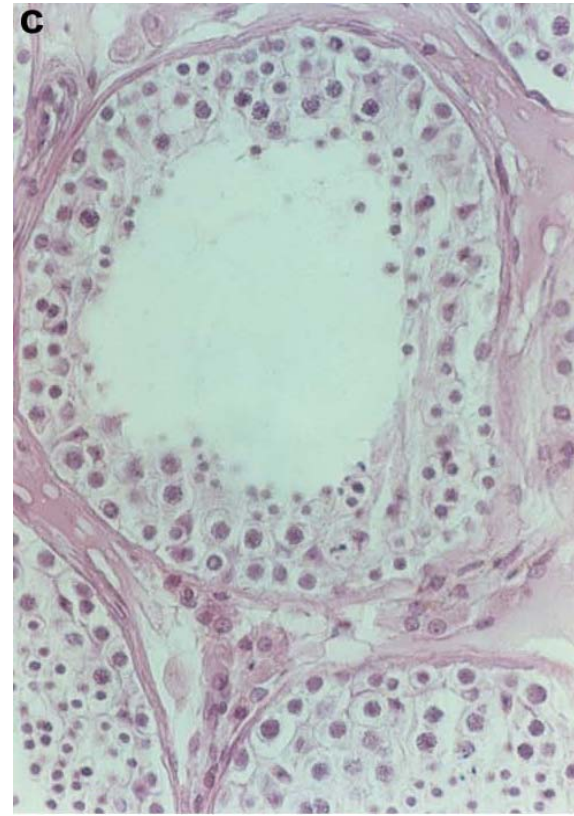
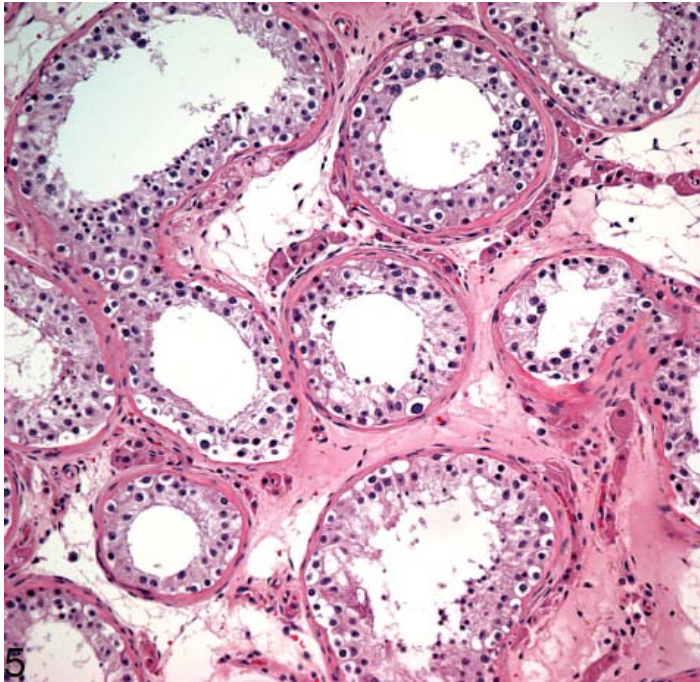
- Συνήθως μετα-ορχικά αίτια (αποφρακτική αζωοσπερμία)
- Άριστες προοπτικές γονιμοποίησης

Άρρεν 28/ ετών με αγενεσία σπερματικού πόρου

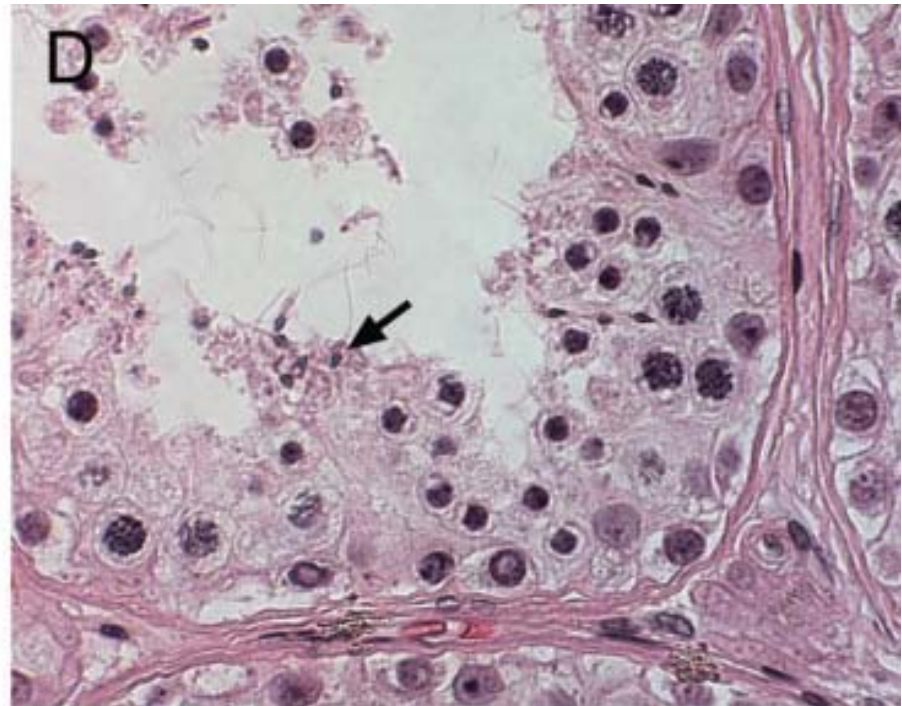
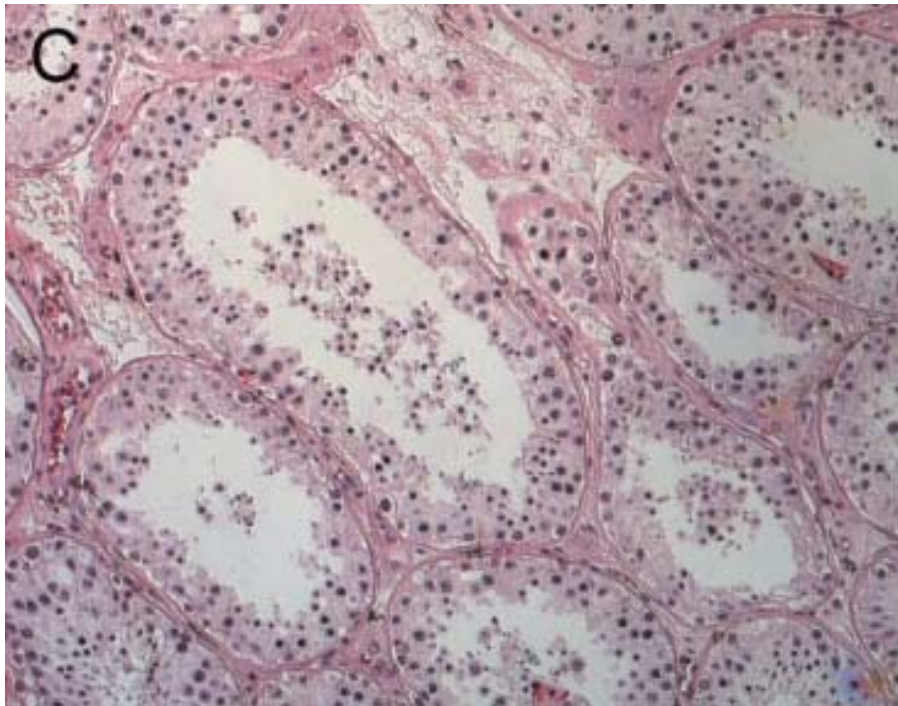


Υποσπερματογένεση

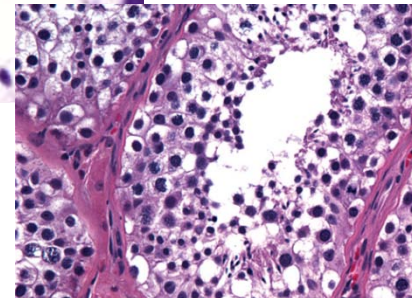
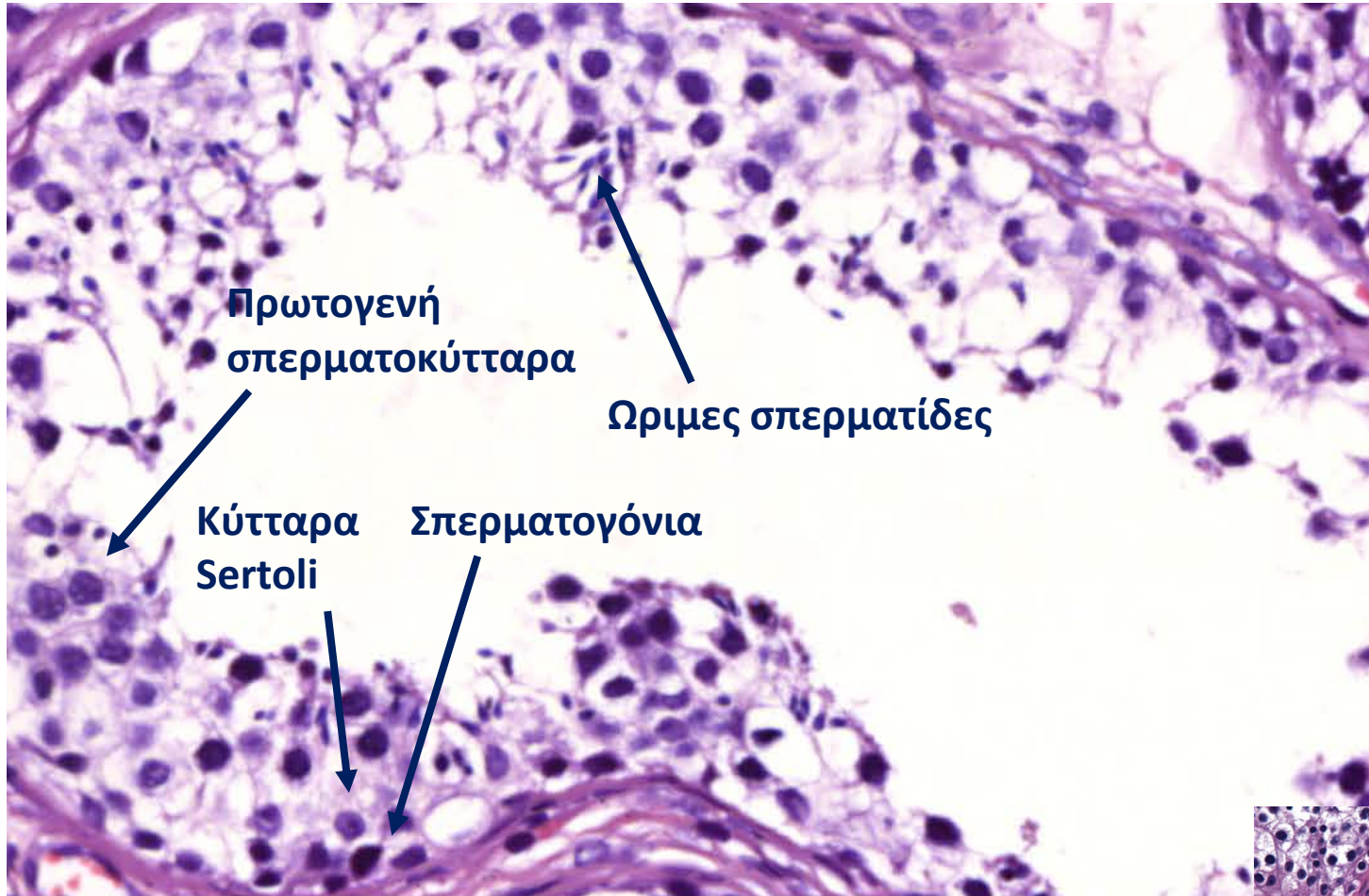
Όλα τα στάδια των γεννητικών κυττάρων είναι παρόντα, αλλά σε μειωμένο αριθμό (αναγνωρίζονται ώριμες σπερματίδες- μείωση στον αριθμό των πολλαπλασιαζόμενων σπερματογονίων)

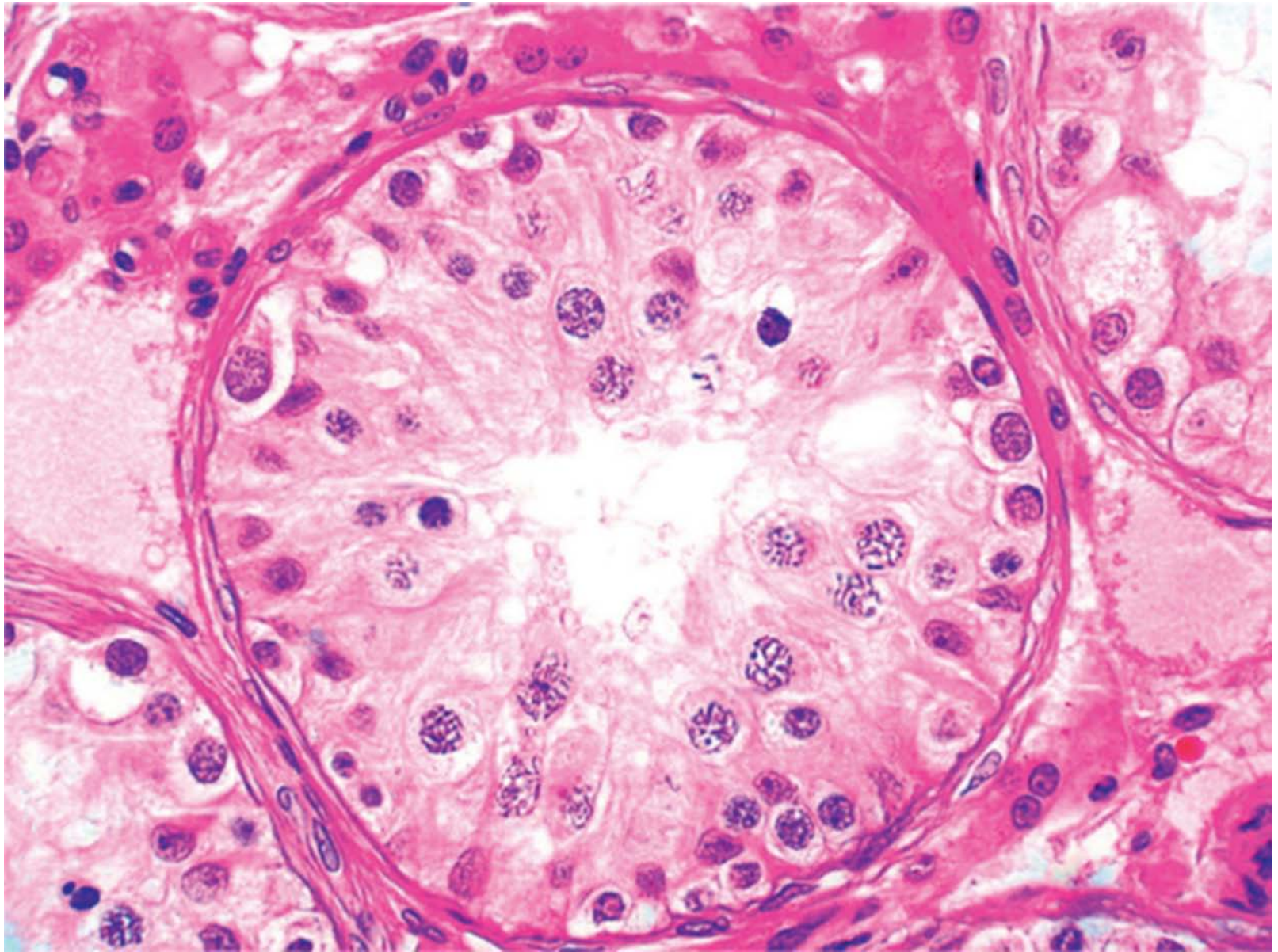


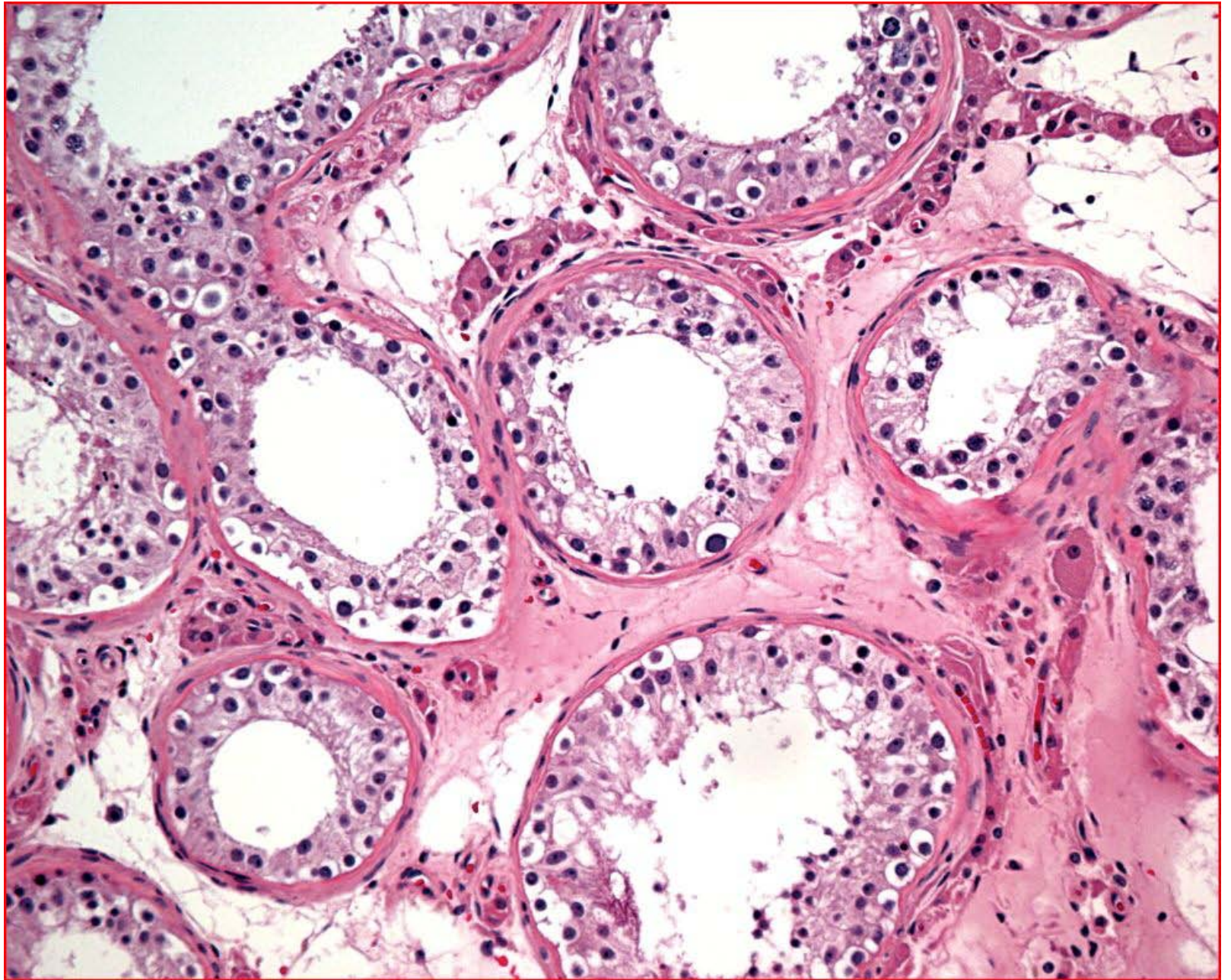
Υποσπερματογένεση



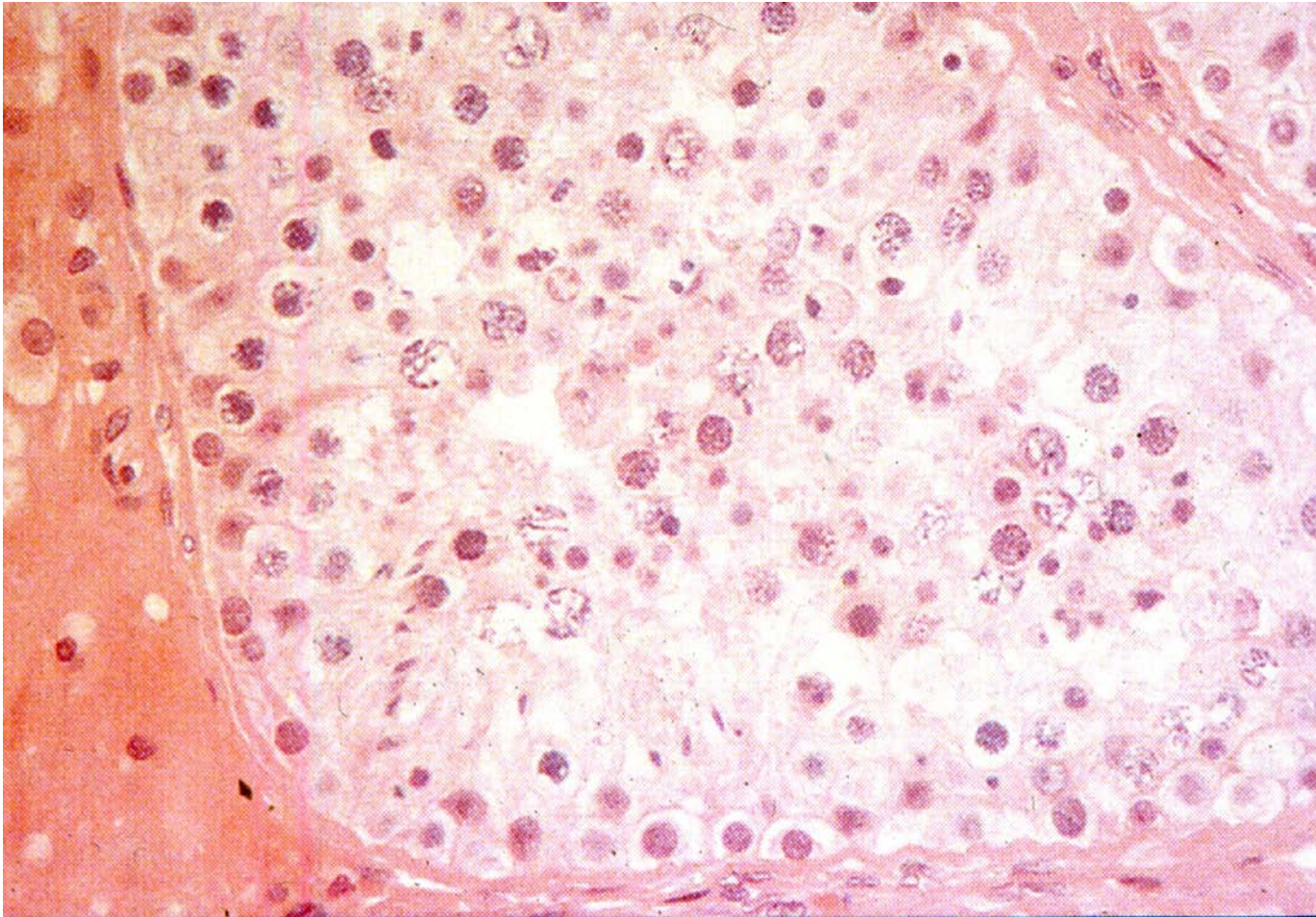
Υποσπερματογένεση







Ασθενής 30 ετών με κίρσοκήλη



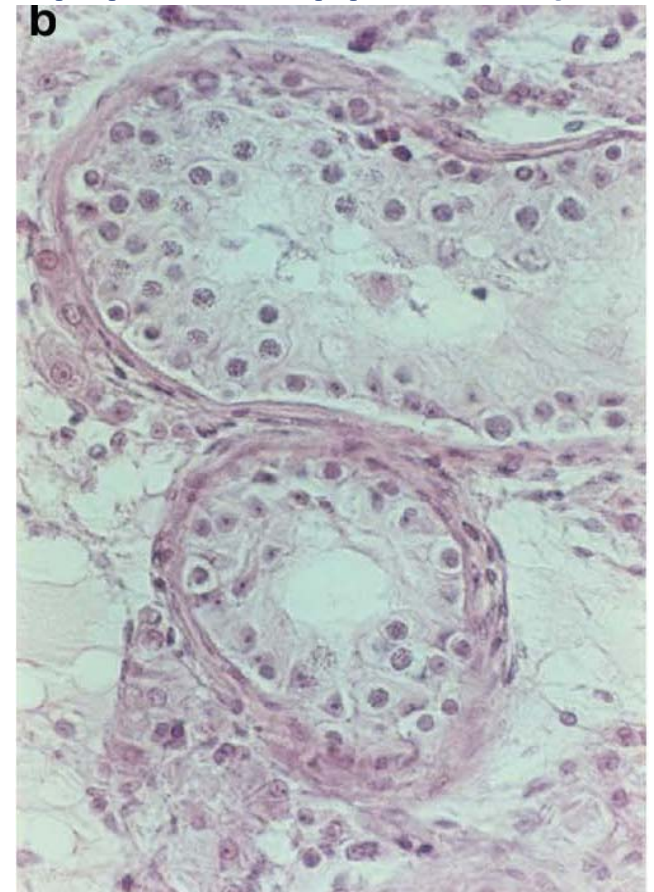
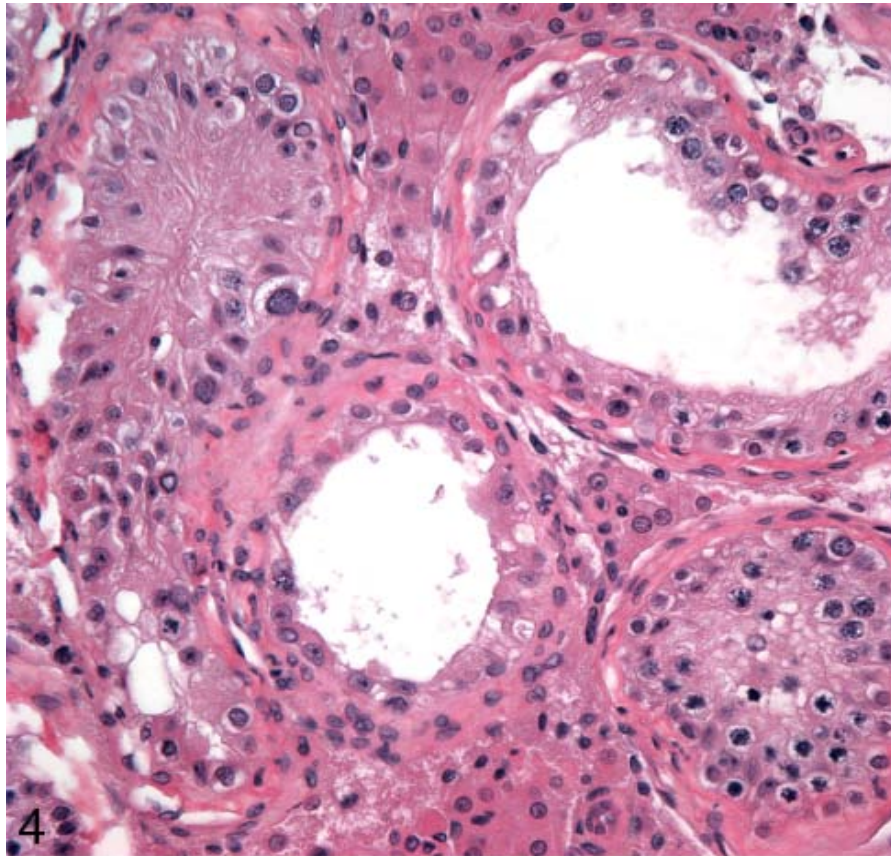
Υποσπερματογένεση-αίτια

- Υπερπρολακτιναιμία
 - Κίρρωση
 - Διαβήτης
 - Αλκοολισμός
 - Κρυφορχία
 - Κιρσοκήλη
 - Φάρμακα
 - Λοιμώδης ορχίτιδα
 - Ακτινοβολία
- ✓ Καλή πιθανότητα για εξαγωγή σπέρματος

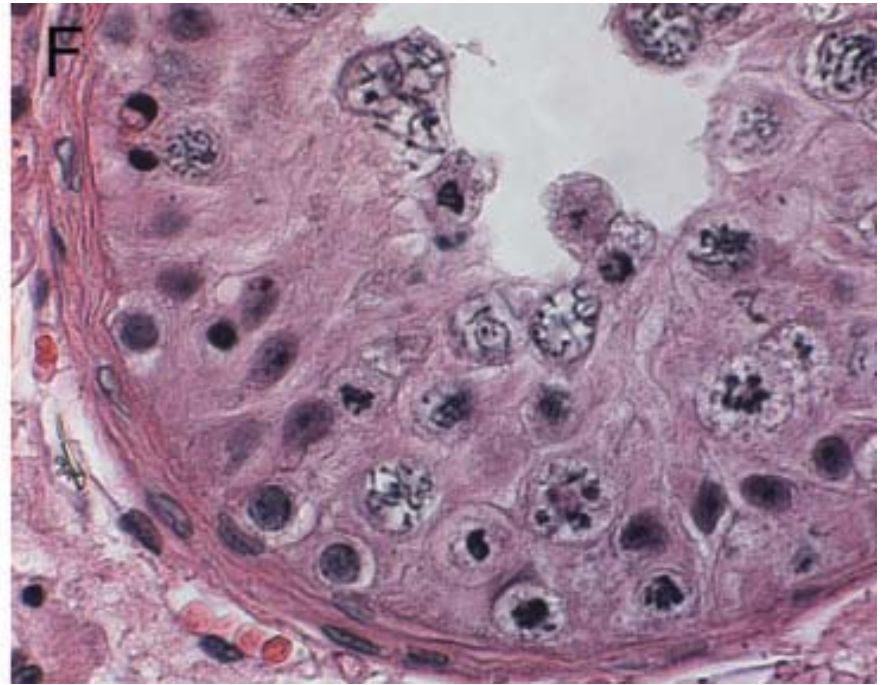
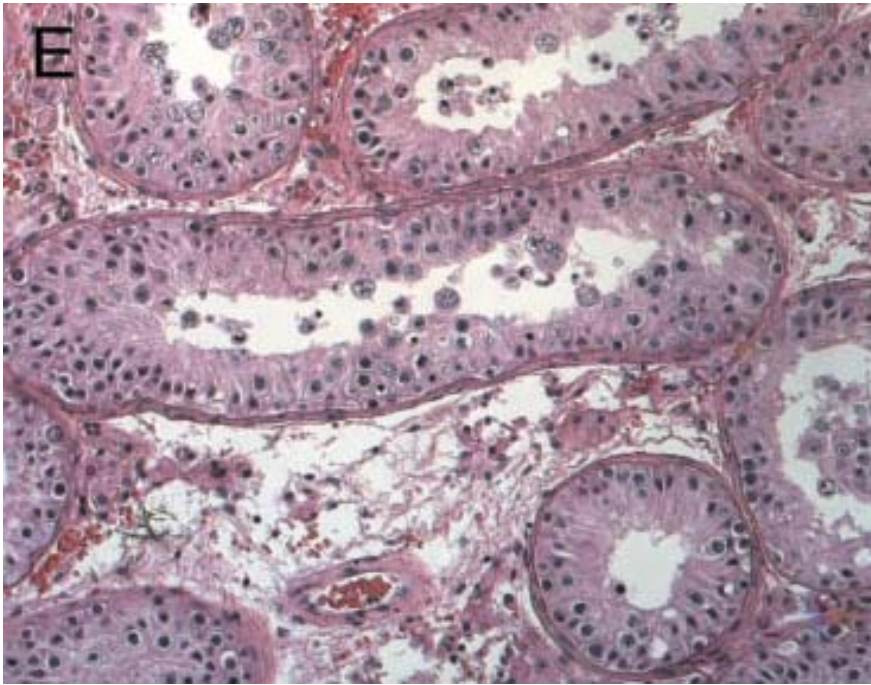
Αναστολή ωρίμανσης

(spermatogenic or maturation arrest)

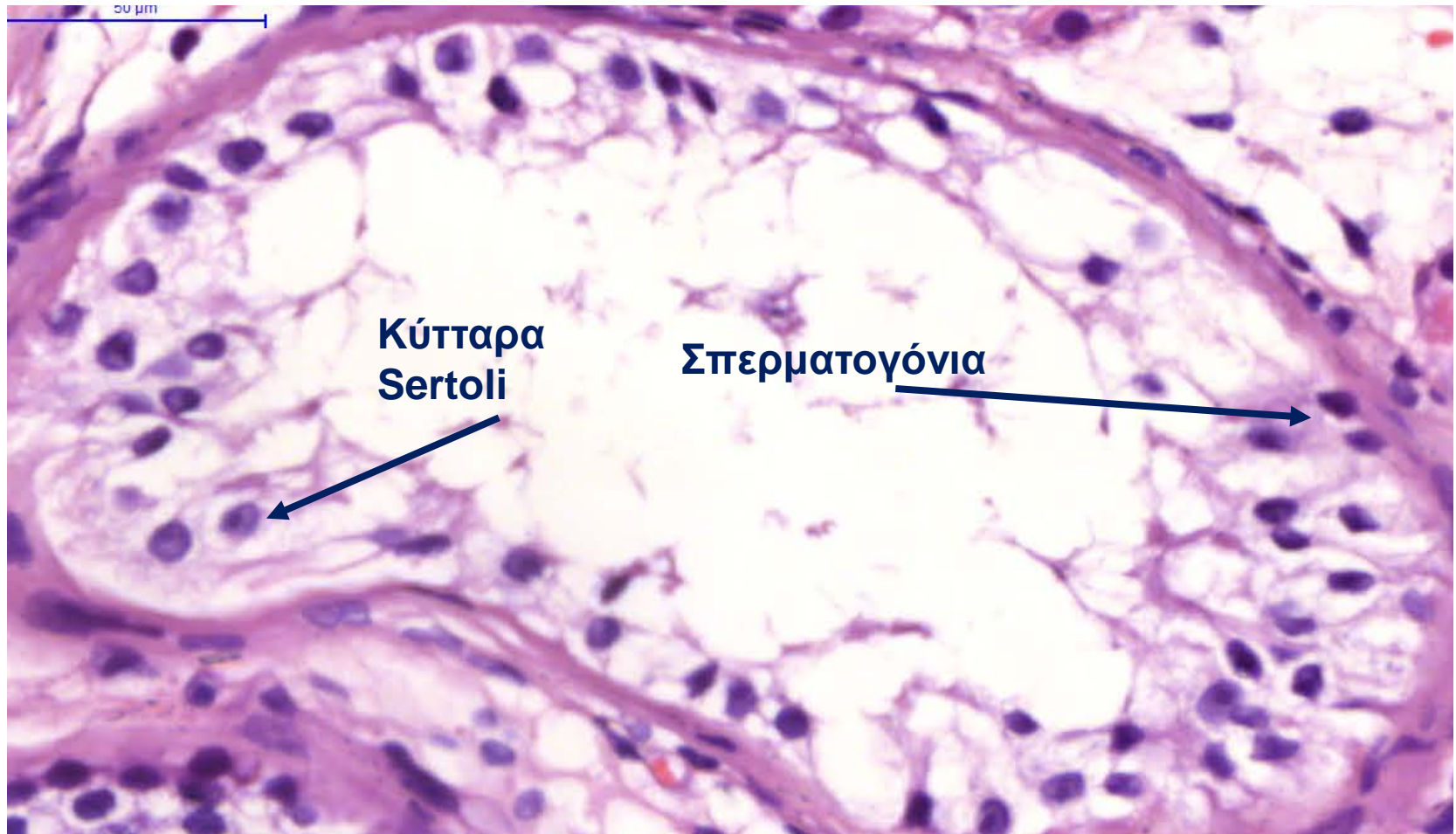
Η ωρίμανση δεν προχωράει πέρα από το στάδιο του σπερματοκυττάρου (δεν αναγνωρίζονται ώριμες σπερματίδες)



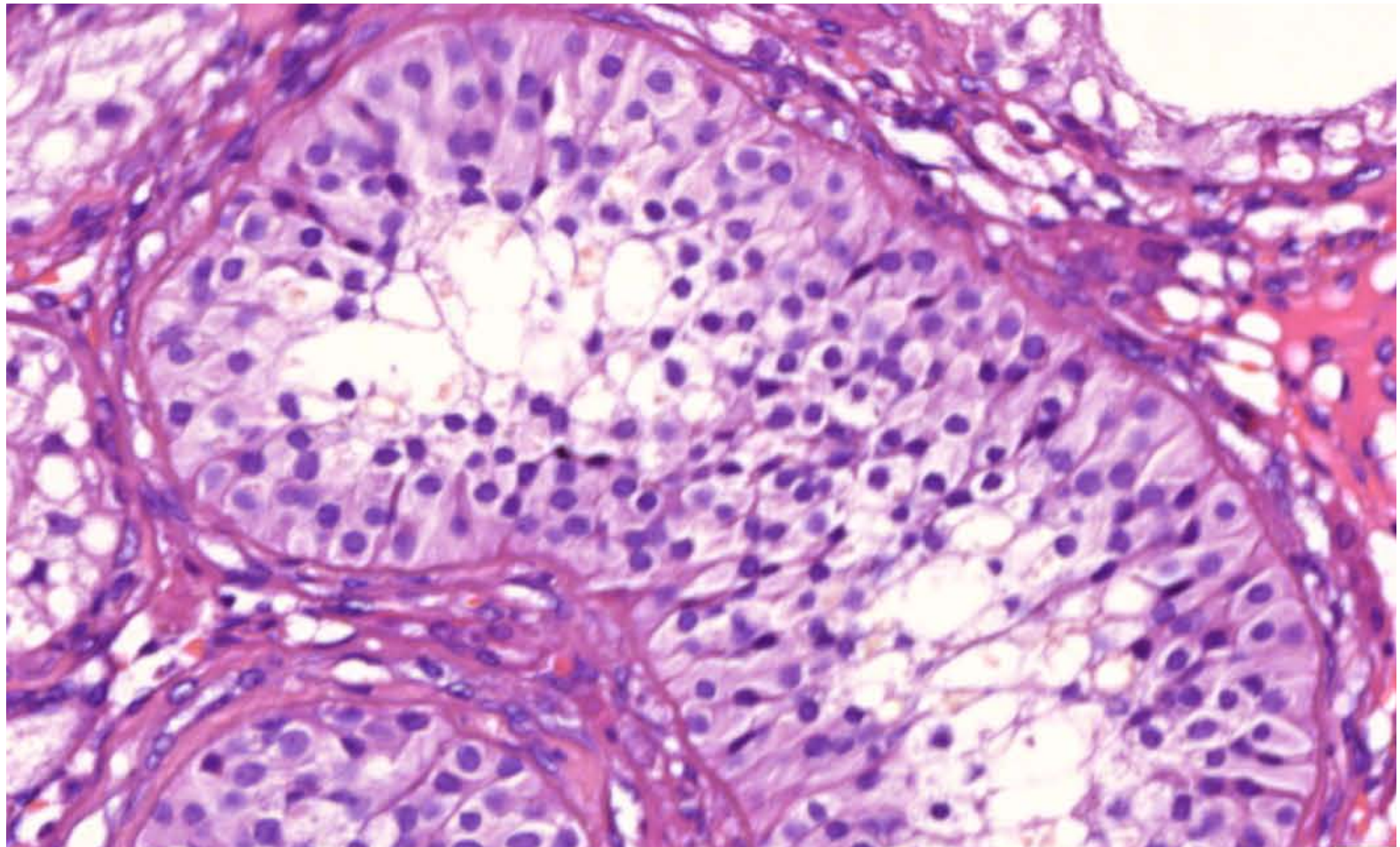
Αναστολή ωρίμανσης



Αναστολή ωρίμανσης (πρώιμη)



Αναστολή ωρίμανσης (όψιμη)

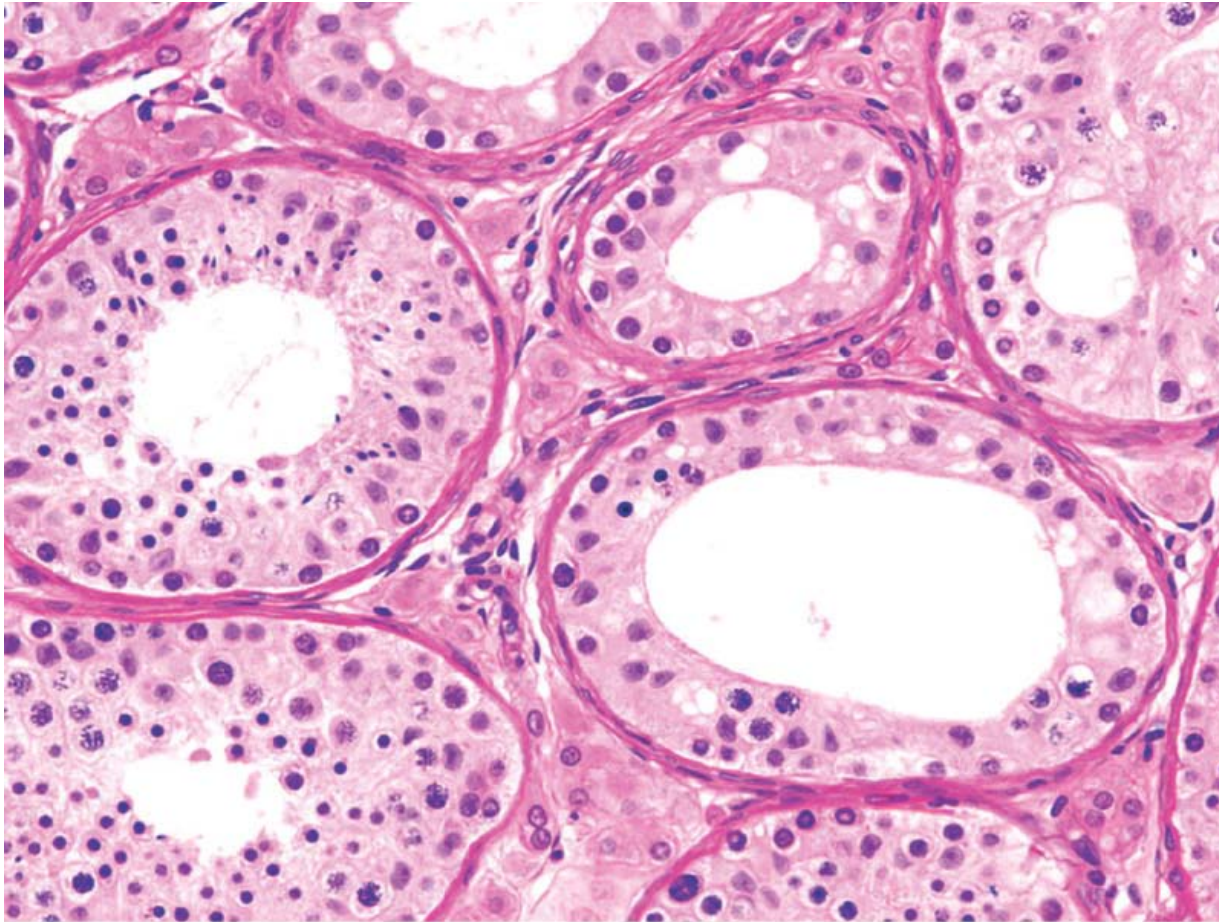


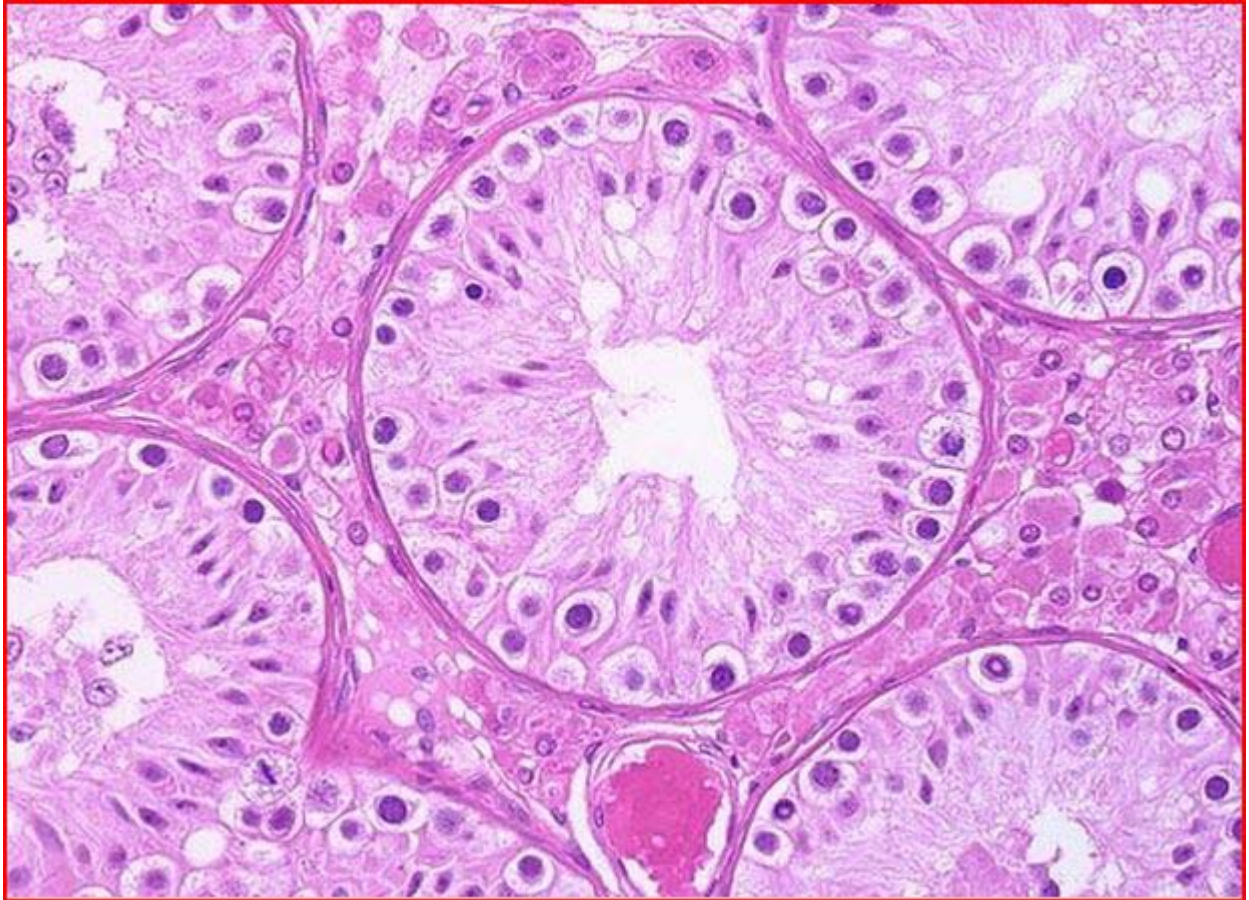
Αναστολή ωρίμανσης

- Κρυψορχία, Χημειοθεραπεία, Αλκοολισμός
- Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών, ακτινοθεραπεία , διαταραχή της σύζευξης των χρωμοσωμάτων, θερμότητα, λοιμώξεις, χρωμοσωμικές ανωμαλίες

✓ Πιθανότητα για εξαγωγή σπέρματος: 14-46%, ανάλογα με το επίπεδο της αναστολής

Όρχις ενήλικα. Αποκατάσταση κρυφορχίας στην ηλικία των 2 ετών

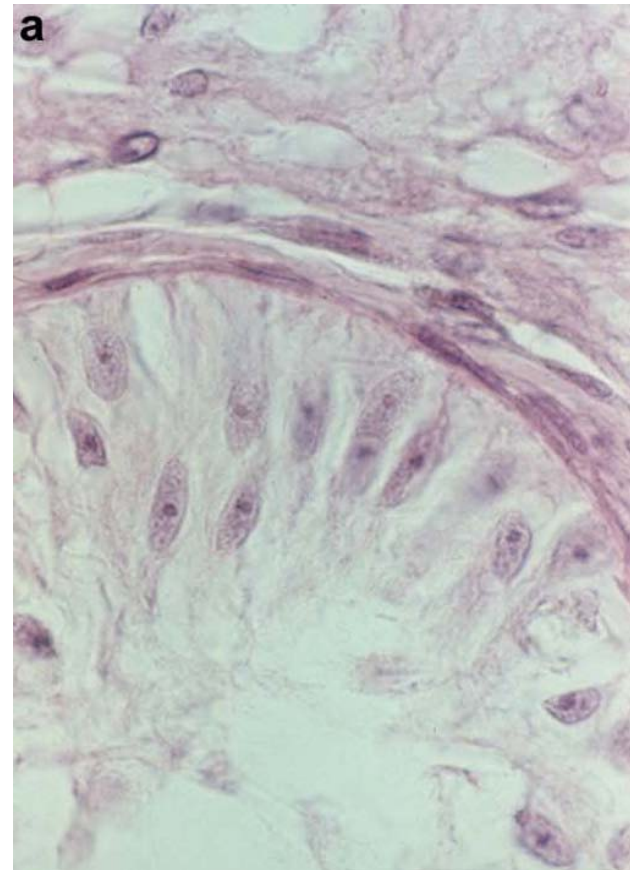
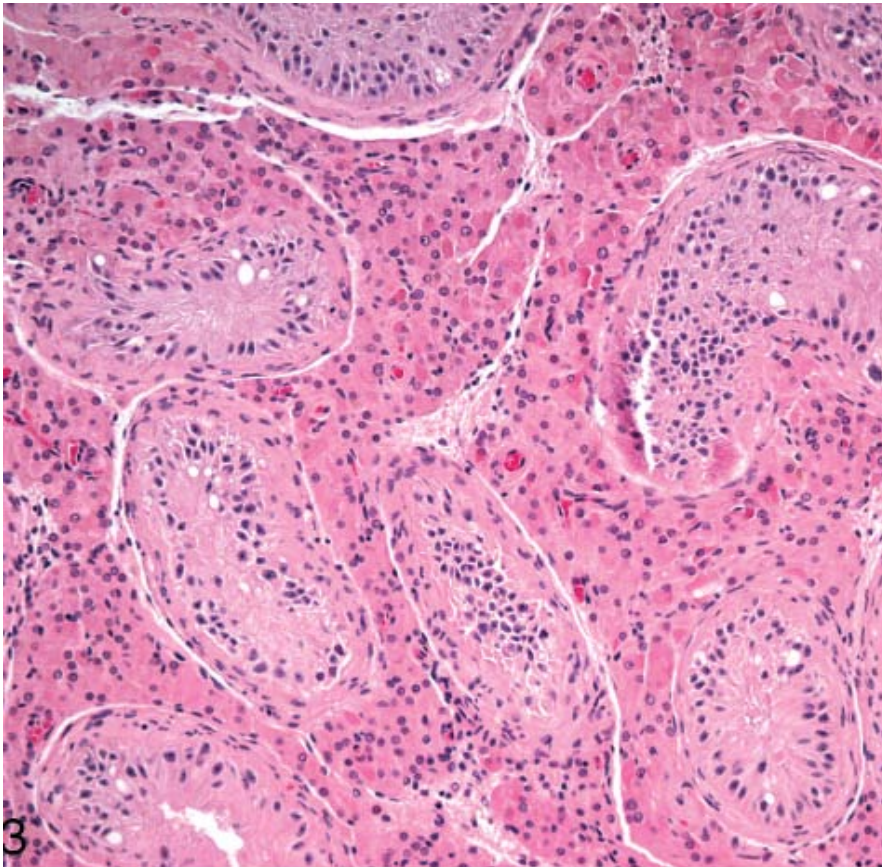




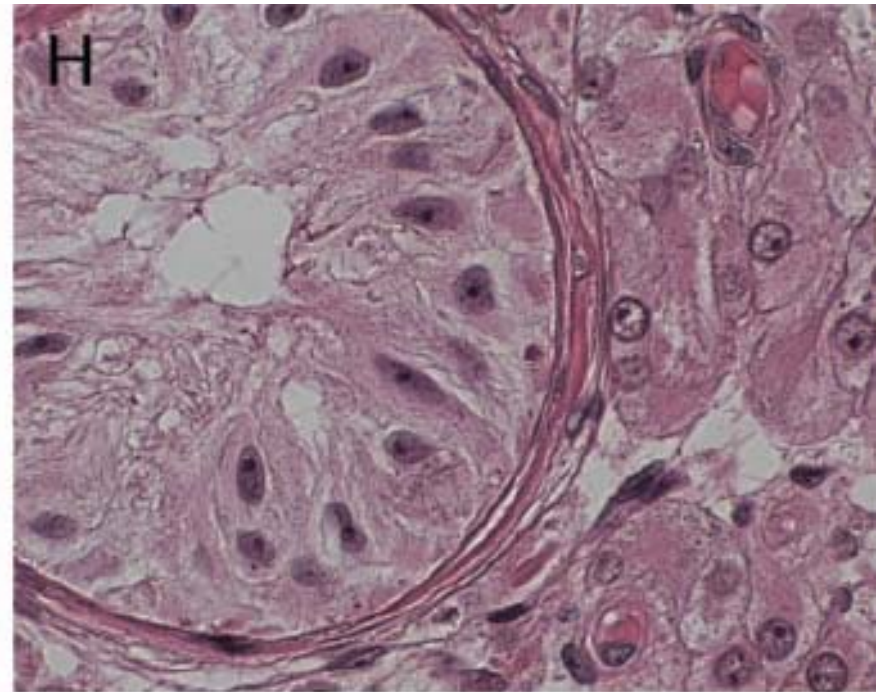
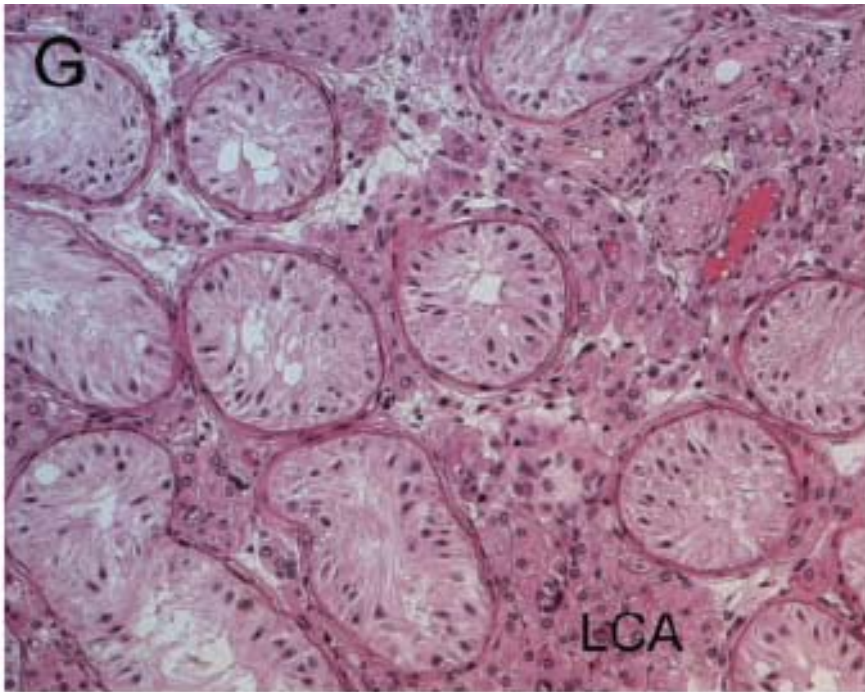


Μόνο Κύτταρα Sertoli

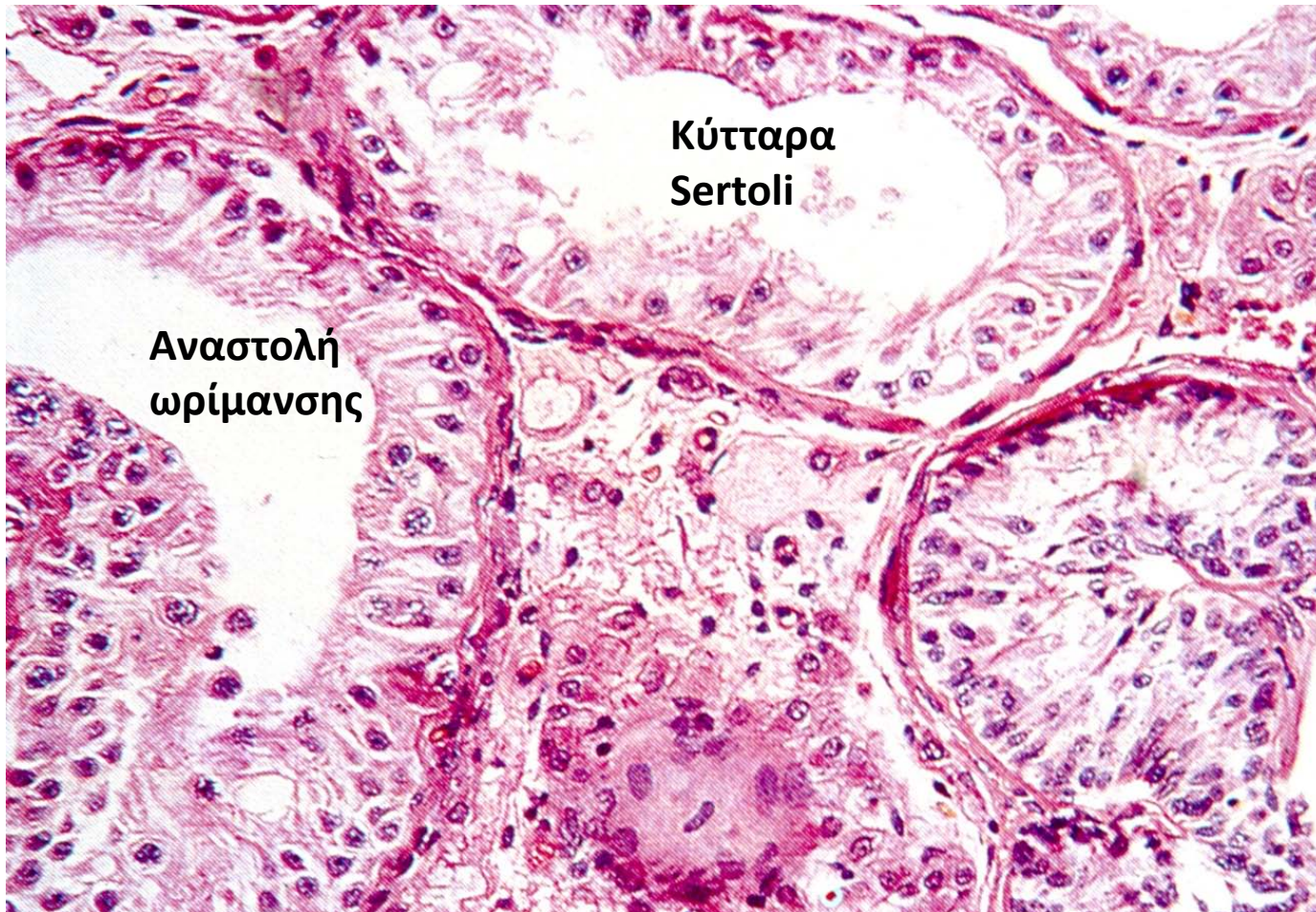
Πλήρης απουσία γεννητικών κυττάρων



Μόνο Κύτταρα Sertoli



17 ετών κρυφορχία

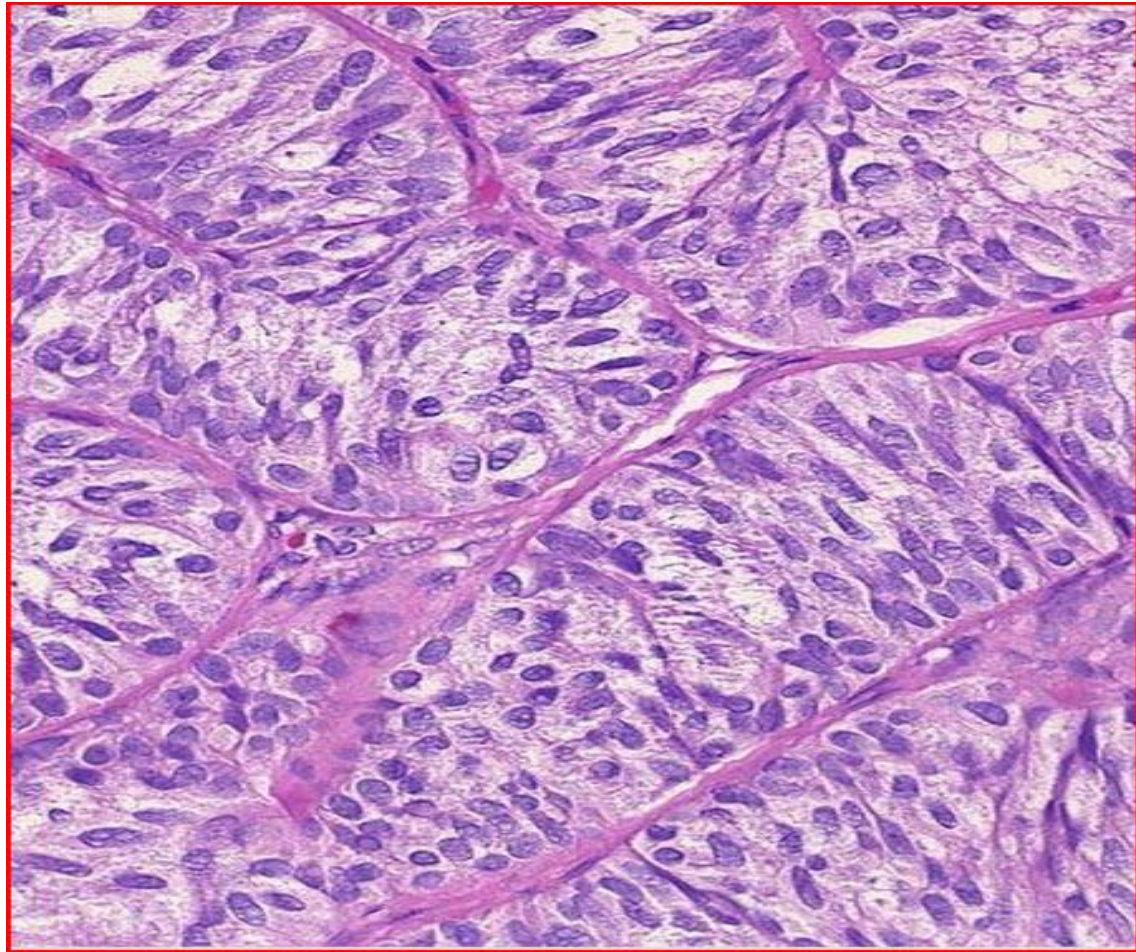


Κύτταρα
Sertoli

Αναστολή
ωρίμανσης

Ανώριμα
κύτταρα
Sertoli
(αδένωμα
Pick)

Αδένωμα του Pick



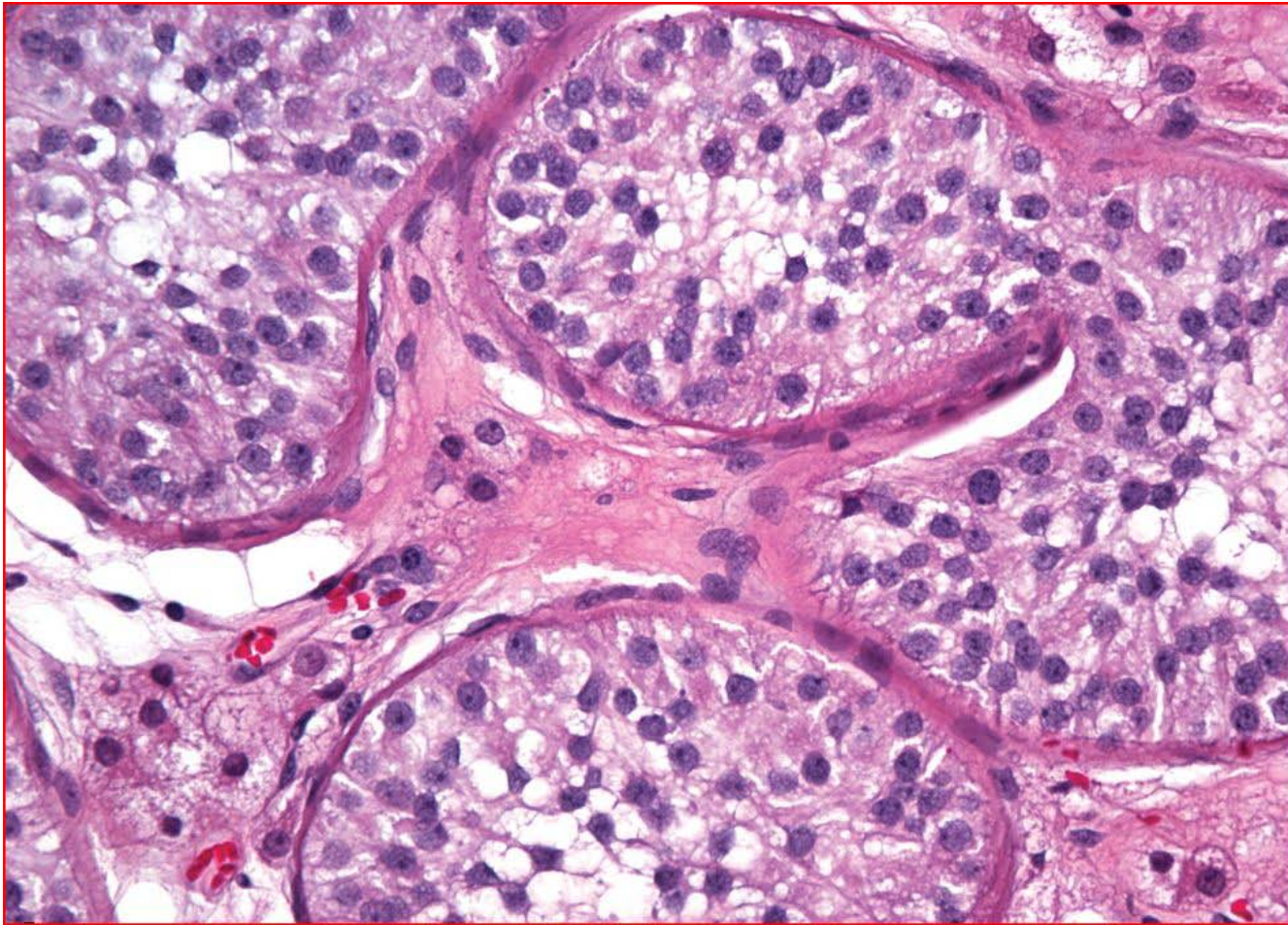
Μόνο Κύτταρα Sertoli-αίτια

- Στην αμιγή του μορφή (σύνδρομο με κύτταρα Sertoli μόνο) σχετίζεται με σύνδρομο Klinefelter, έκθεση σε χημικά/τοξίνες, αντιανδρογονική θεραπεία για καρκίνο προστατη, ιογενή ορχιτιδα, ακτινοβολία, μικροαπαλείψεις του Y χρωμοσώματος ή είναι ιδιοπαθές
- ✓ Στην αμιγή του μορφή χαμηλή πιθανότητα για εξαγωγή σπέρματος

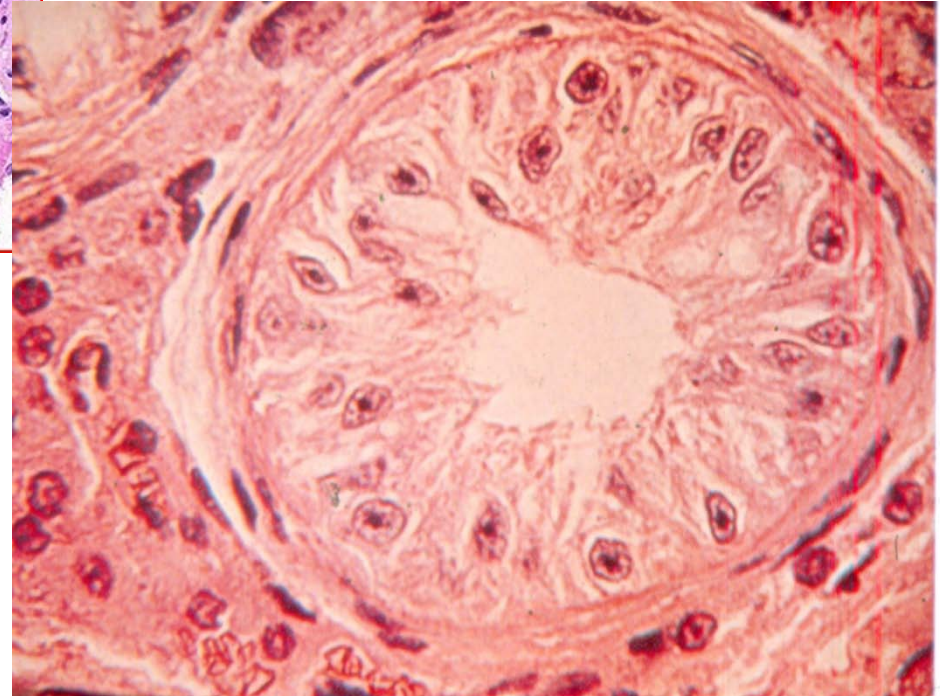
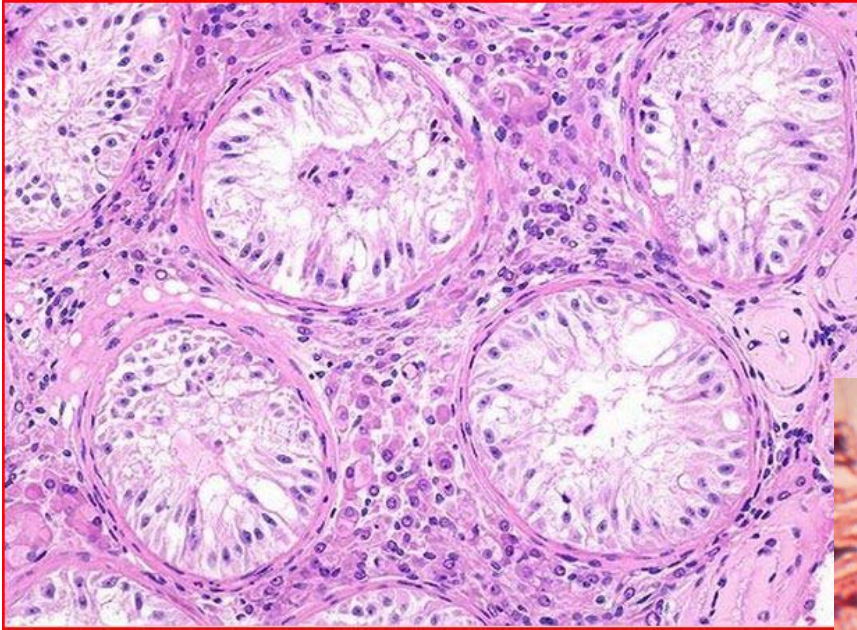
Ποικιλίες συνδρόμου από κύτταρα Sertoli

- **Με ανώριμα κύτταρα** (όπως στον παιδικό όρχι και σε ψευδοπολυστοιβάδωση) Αιτία: ορμονική ανεπάρκεια FSH-LH. Ενίοτε παρατηρούνται μεμονωμένα σπερματογόνια (!), χωρίς όμως ικανότητα εξέλιξης.
- **Με δυσγενετικά κύτταρα.** Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ελαφρώς χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και υψηλά επίπεδα FSH & LH. Αιτίες: κρυφορχία, ιδιοπαθής υπογονιμότητα, ανωμαλίες του χρωμοσώματος Y.
- **Με ώριμα κύτταρα τύπου ενήλικα.** FSH & LH σε υψηλά επίπεδα. Αιτίες: διαταραχή μετανάστευσης αρχηγόνων γεννητικών κυττάρων, ιογενής αιτιολογία.
- **Με συνεστραμμένα κύτταρα.** Ο όρχις έχει ήδη υποστεί μια διαδικασία ατροφίας. Αιτίες: μετά από ακτινοβολίες και τοξικές χημειοθεραπείες.
- **Με αποδιαφοροποιημένα κύτταρα.** Παρουσία ανώριμων κυττάρων Sertoli σε κατά τα λοιπά ώριμου τύπου σπερματικά σωληνάρια. Αιτίες: Θεραπεία με οιστρογόνα , χημειοθεραπεία με σκευάσματα πλατίνας.

Με ανώριμα κύτταρα Sertoli



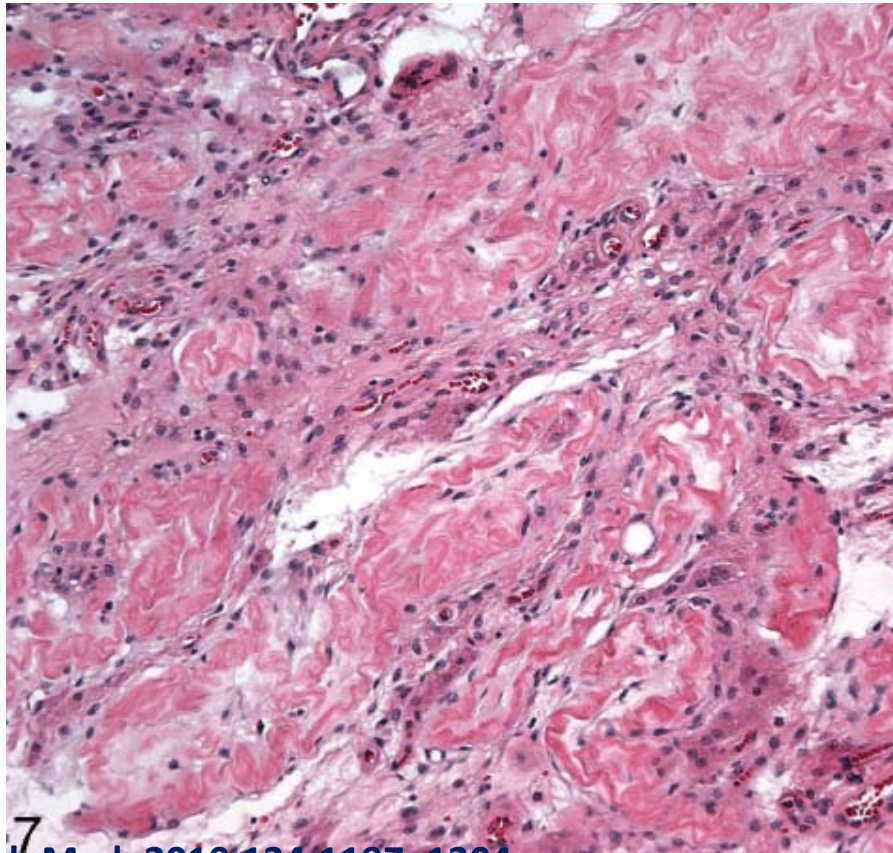
Όριμα κύτταρα Sertoli



Σκλήρυνση σωληναρίων

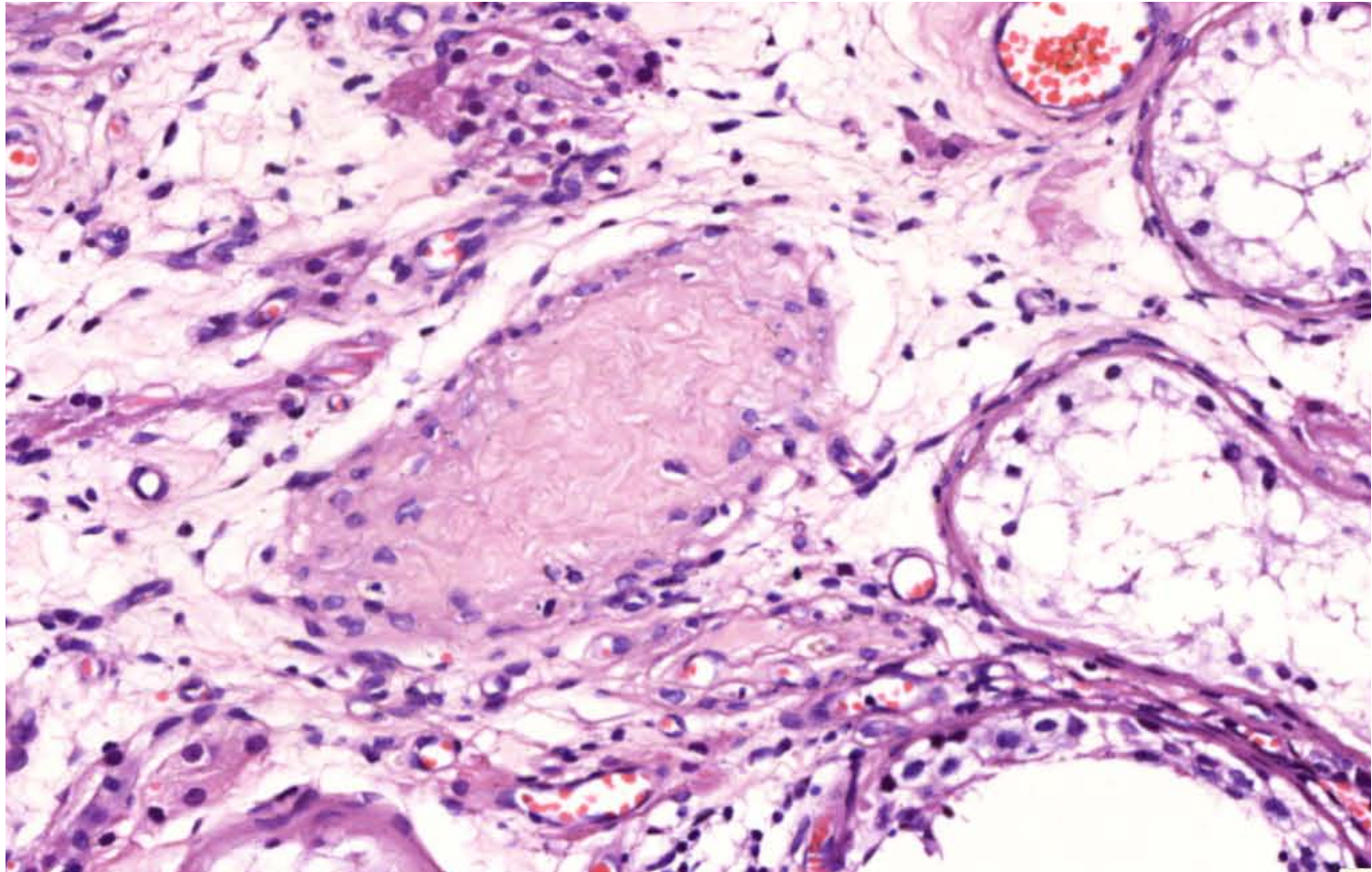
Υαλοειδοποιημένα σωληνάρια

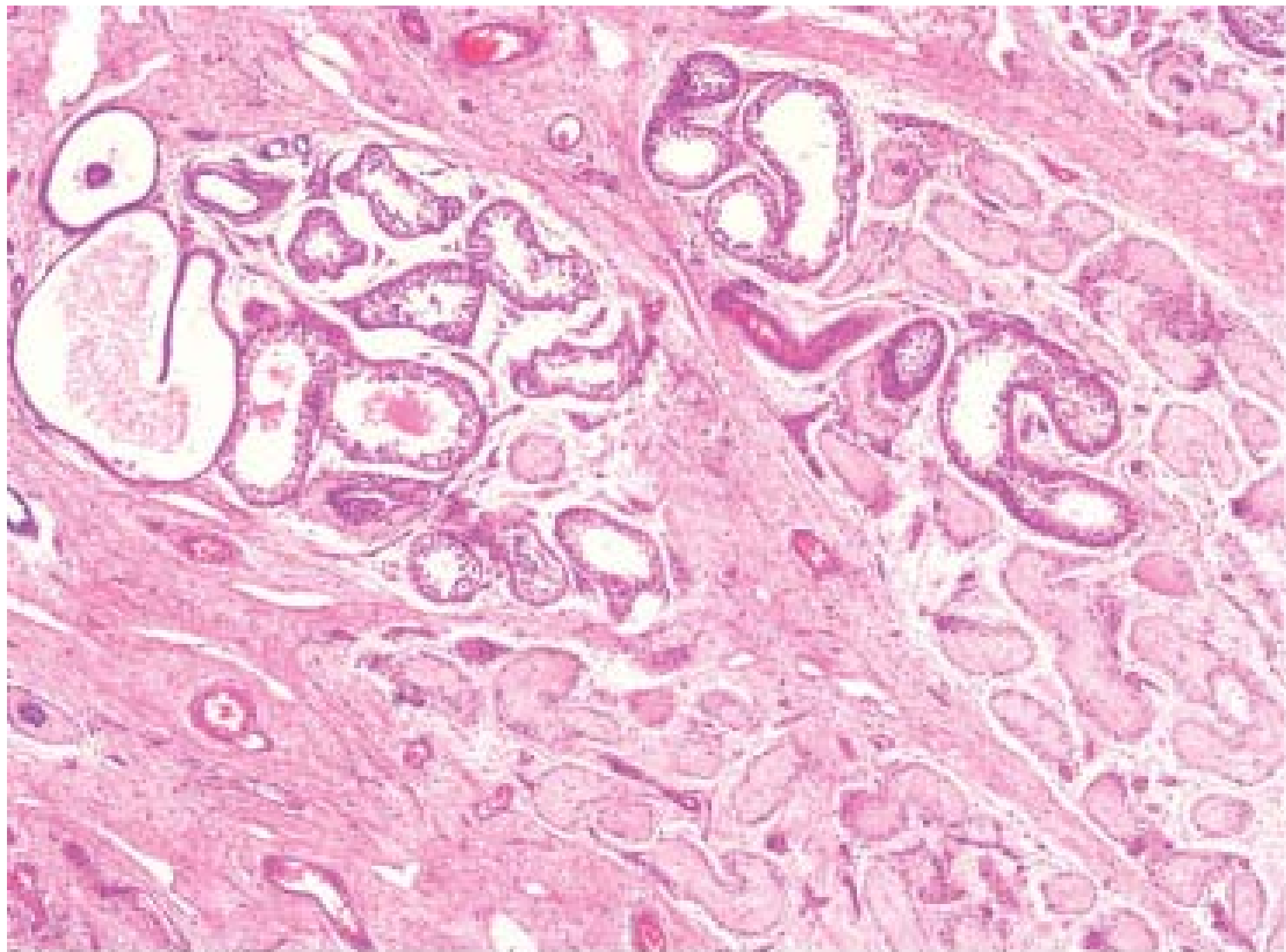
Πλήρης απουσία κυττάρων στα σωληνάρια-
ανάπτυξη ινώδους ιστού



7

Υαλοειδοποιημένα σωληνάρια





Υαλοειδοποιημένα σωληνάρια-αίτια

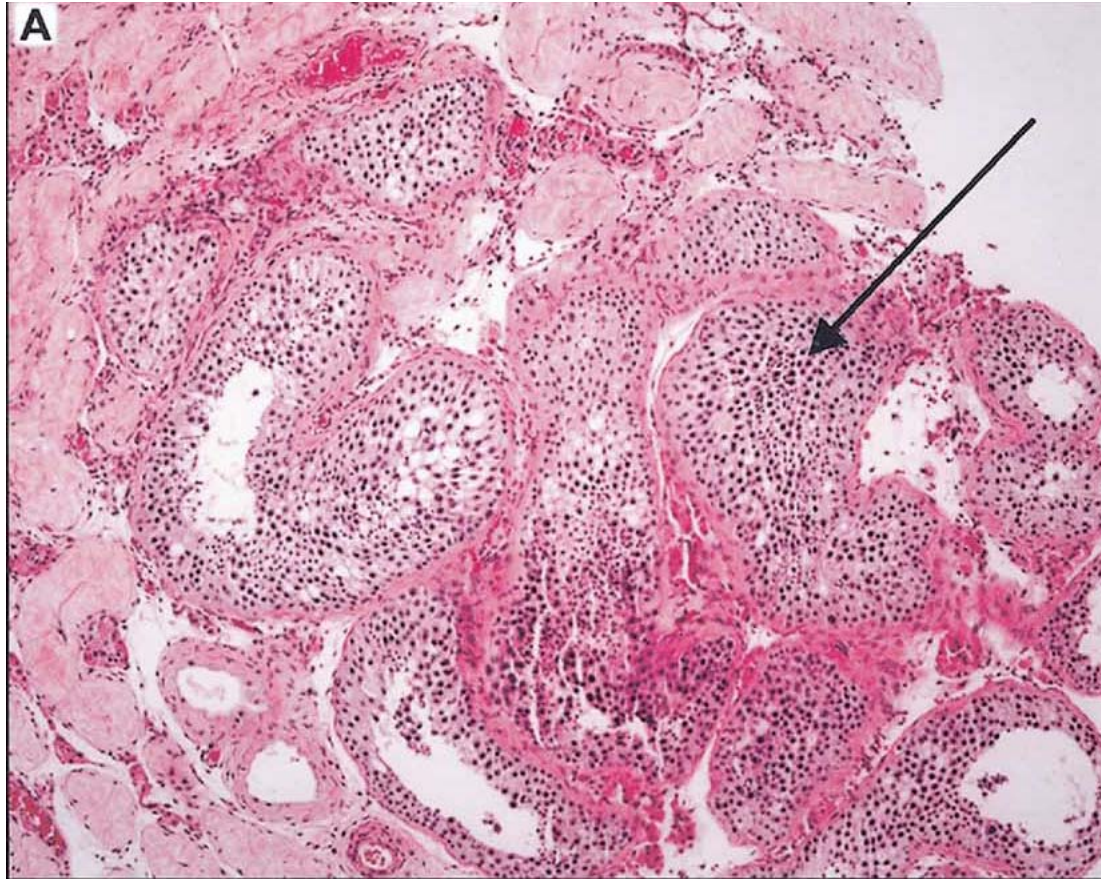
- Χρόνια ορχίτιδα, κρυψορχία, ισχαιμία, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, ανεπάρκεια γοναδοτροπινών, σύνδρομο Klinefelter , ιδιοπαθής
- ✓ Αν πλήρης: όρχις τελικού σταδίου
- ✓ Ελάχιστες πιθανότητες για εξαγωγή σπέρματος

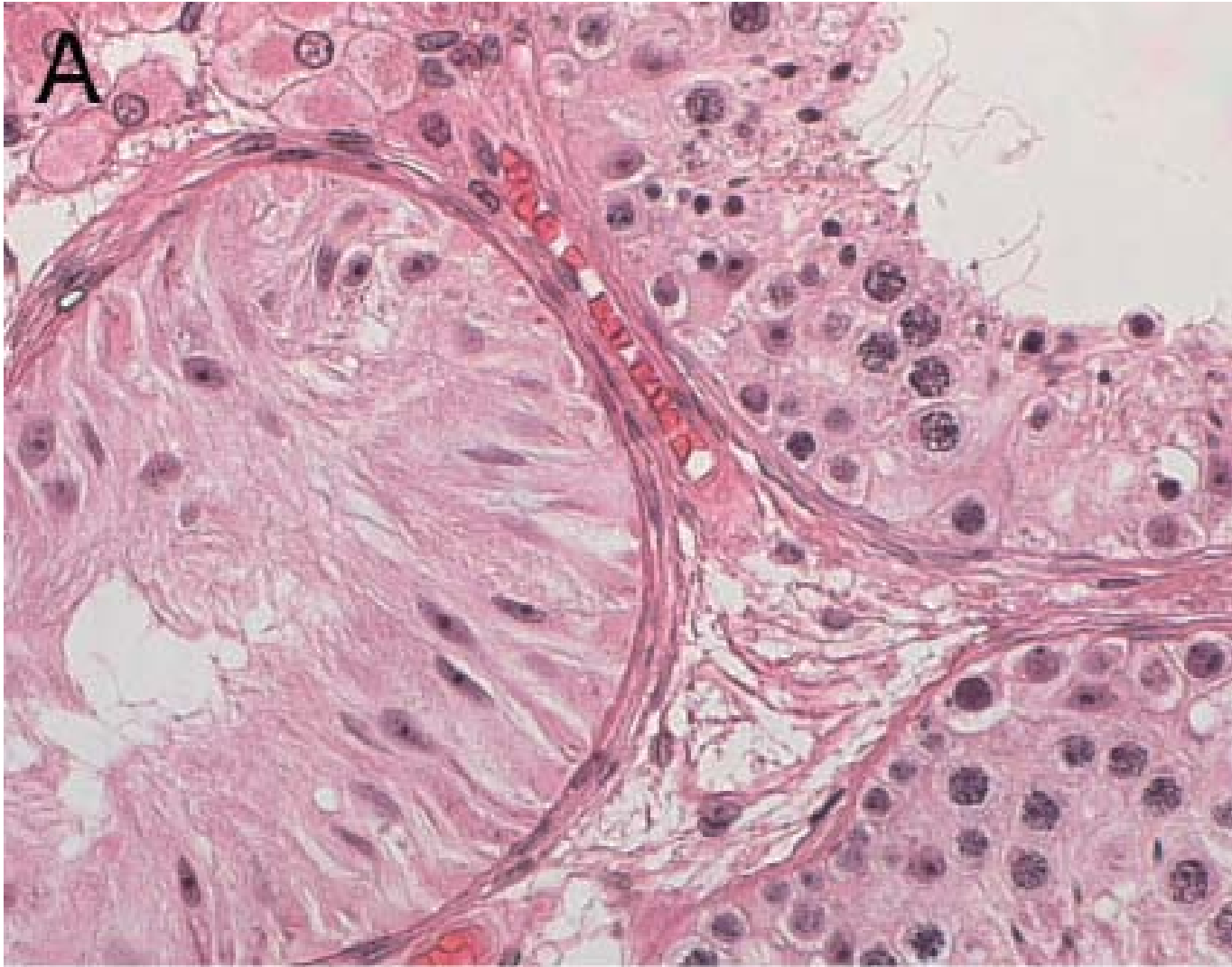
Μεικτά πρότυπα

- Συχνότερο πρότυπο
- Παρουσία περισσότερων του ενός από τα παραπάνω πρότυπα
- Συνήθως αναφέρεται ως υποσπερματογένεση, καθώς τα υπόλοιπα πρότυπα για να διαγνωστούν πρέπει να είναι αμιγή
- Σε μια βιοψία όρχεως όλα τα πρότυπα που αναγνωρίζονται πρέπει να αναφέρονται με το σχετικό ποσοστό τους

Μεικτά πρότυπα

- Η μεγαλύτερη διαφωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων έγκειται στην αναγνώριση των μεικτών προτύπων
- Οι διαφορές στην ανάκτηση σπερματοζωαρίων μεταξύ των μελετών συνήθως οφείλονται σε διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση των προτύπων (πχ. διάγνωση ως 'Παρουσία μόνο κυττάρων Sertoli', ενώ υπάρχουν και σωληνάρια με υποσπερματογένεση)



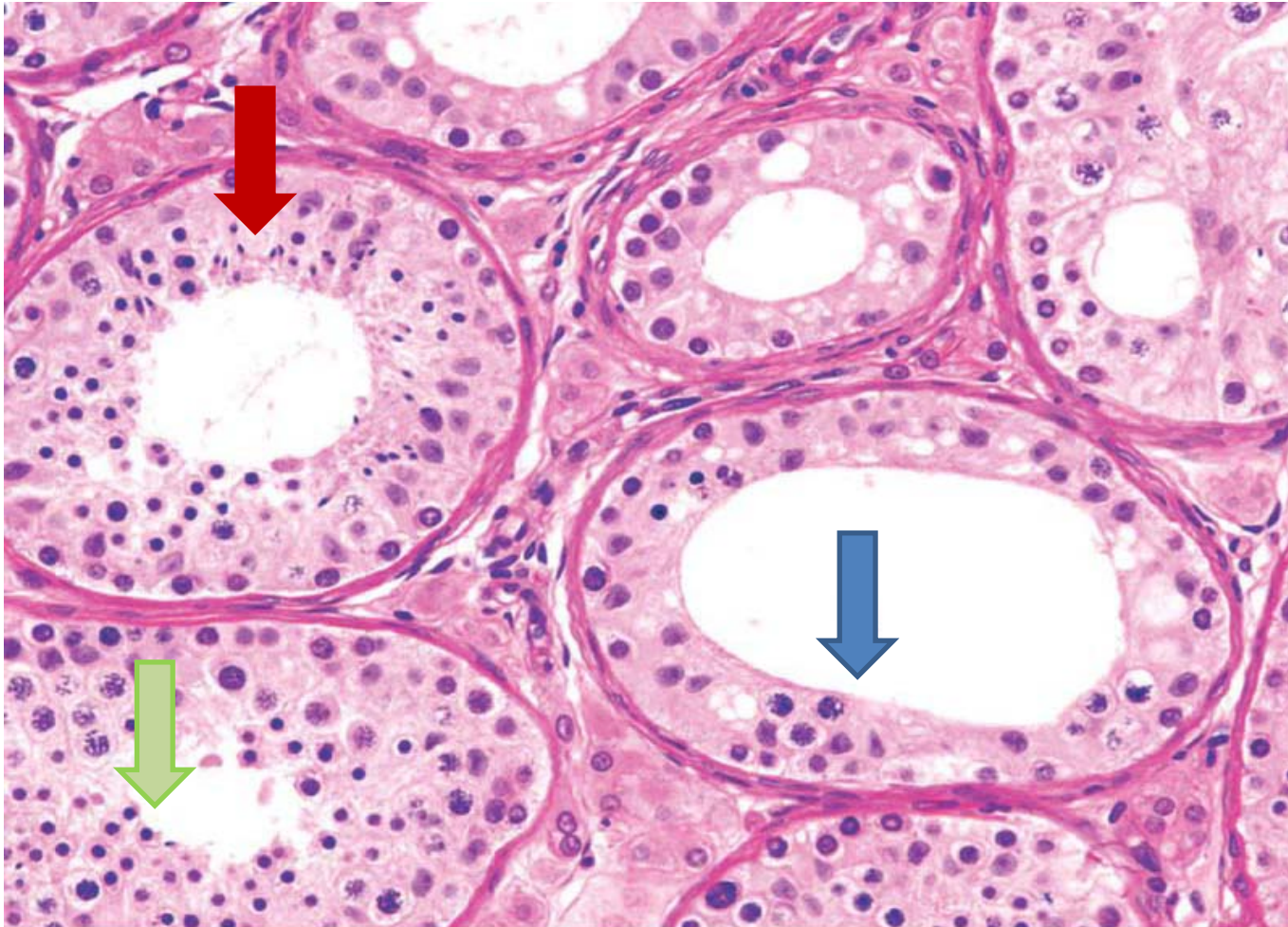


Υπόσπερματογένεση (αποκατάσταση κρυφορχίας σε ηλικία 2 ετών)

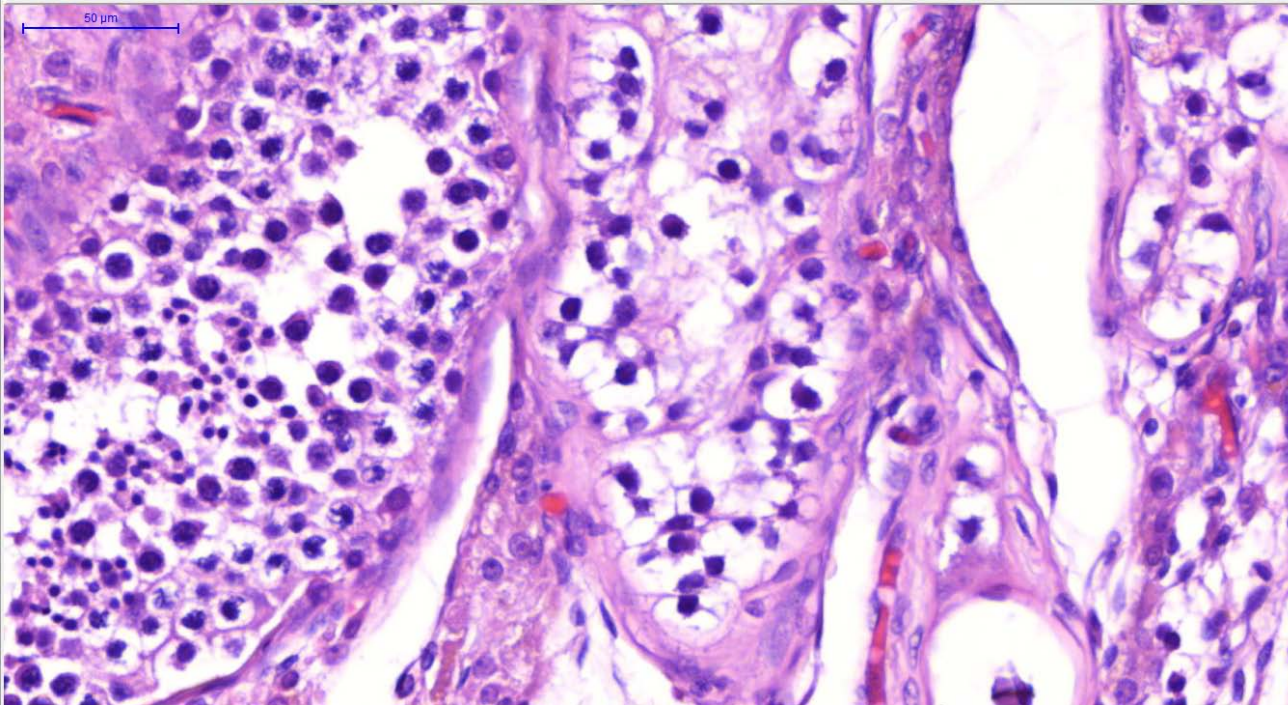
Ώριμες σπερματίδες 

Αναστολή της ωρίμανσης σε επίπεδο σπερματοκυττάρου 

και της ανώριμης σπερματίδας 

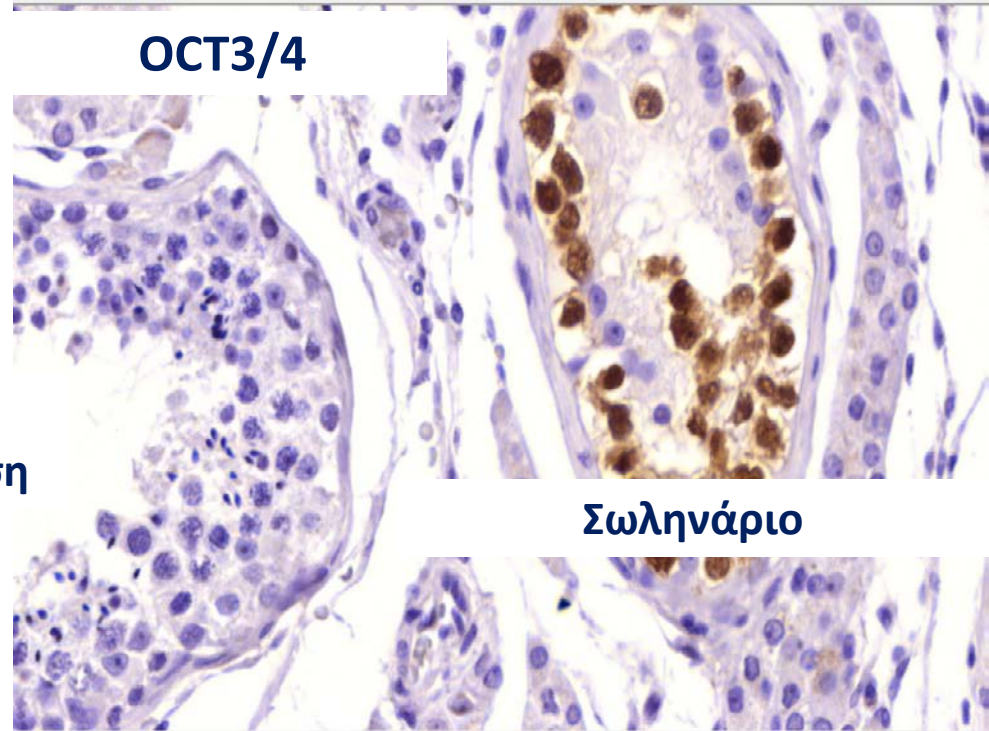


- Το πιο 'προχωρημένο' σωληνάριο (από πλευράς σπερματογένεσης) καθορίζει την πιθανότητα για επιτυχή εξαγωγή σπέρματος
- Υπάρχει ετερογένεια στο ορχικό παρέγχυμα και η βιοψία είναι ευάλωτη σε 'sampling error'



Νεοπλασία γεννητικών κυττάρων *in situ*

OCT3/4



Σωληνάριο με
σπερματογένεση

Σωληνάριο

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗΣ ΚΑΤΑ JOHNSON

- Βαθμός 10: Πλήρης σπερματογένεση
- Βαθμός 9: Ατελής σπερματογένεση με πολλές μεν ώριμες σπερματίδες αλλά αταξία και απόσπαση των γεννητικών κυττάρων
- Βαθμός 8: < 5 σπερματοζωάρια ανά σωληνάριο και λίγες οι ώριμες σπερματίδες
- Βαθμός 7: Πολλές άωρες σπερματίδες αλλά όχι σπερματοζωάρια ούτε ώριμες σπερματίδες
- Βαθμός 6: Λίγες άωρες σπερματίδες (< 5 -10), όχι σπερματοζωάρια ούτε ώριμες σπερματίδες
- Βαθμός 5: Πολλά σπερματοκύτταρα , όχι σπερματίδες , όχι σπερματοζωάρια
- Βαθμός 4: Λίγα σπερματοκύτταρα (<5) , όχι σπερματίδες , όχι σπερματοζωάρια
- Βαθμός 3: Μόνο σπερματογόνια
- Βαθμός 2: Μόνο κύτταρα Sertoli, απουσία γεννητικών κυττάρων
- Βαθμός 1: Παντελής απουσία κυττάρων στα ορχικά σωληνάρια

ΑΡΧΕΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ: ΜΙΚΡΗ ΜΕΓΕΘΥΝΣΗ

- Καθορισμός ομοιομορφίας ιστολογικών χαρακτηριστικών. Επί ετερογένειας, καθορισμός ποσοστού ιστού με συγκεκριμένο πρότυπο.
- Εκτίμηση ωριμότητας ή αωρότητας του ορχικού παρεγχύματος, αδρή εκτίμηση διαμέτρου σωληναρίων.
- Ανίχνευση οιδήματος στο διάμεσο υπόστρωμα, ίνωσης, κοκκιωμάτων ή φλεγμονής, πιθανώς συσχετιζομένων με κίρσοκήλη ή ορχίτιδα.
- Εκτίμηση της παρουσίας ή συσσώρευσης κυττάρων του Leydig.
- Αναγνώριση εστιών νεοπλασίας γεννητικών κυττάρων *in situ*

ΑΡΧΕΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ: ΜΕΓΑΛΗ ΜΕΓΕΘΥΝΣΗ

- Καθορισμός τύπων και αναλογιών γεννητικών κυττάρων στα σωληνάρια.
- Ο όρος «σύνδρομο από κύτταρα Sertoli μόνο» χρησιμοποιείται μόνο στις περιπτώσεις όπου σε όλα τα σωληνάρια απουσιάζουν (ωριμάζοντα) γεννητικά κύτταρα.
- Όταν, παρά την κυριαρχία των σωληναρίων με κύτταρα Sertoli μόνο, σε κάποια σωληνάρια αναγνωρίζονται ορισμένα σπερματογόνια ή και σπερματοκύτταρα, ομιλούμε περί υποπλασίας των γεννητικών κυττάρων.
- Εάν τα περισσότερα σωληνάρια περιέχουν μόνο κύτταρα Sertoli, ενώ σε άλλα αναγνωρίζονται ώριμες σπερματίδες, διαγιγνώσκουμε «υποσπερματογένεση μικτού προτύπου».
- Η αναγνώριση αναστολής ωρίμανσης επιβάλλει τη μη ανίχνευση επιμηκυσμένων (ώριμων) σπερματίδων σε κανένα από τα περικλειόμενα προς εξέταση σωληνάρια. Μετά καθορίζεται το επίπεδο της αναστολής.

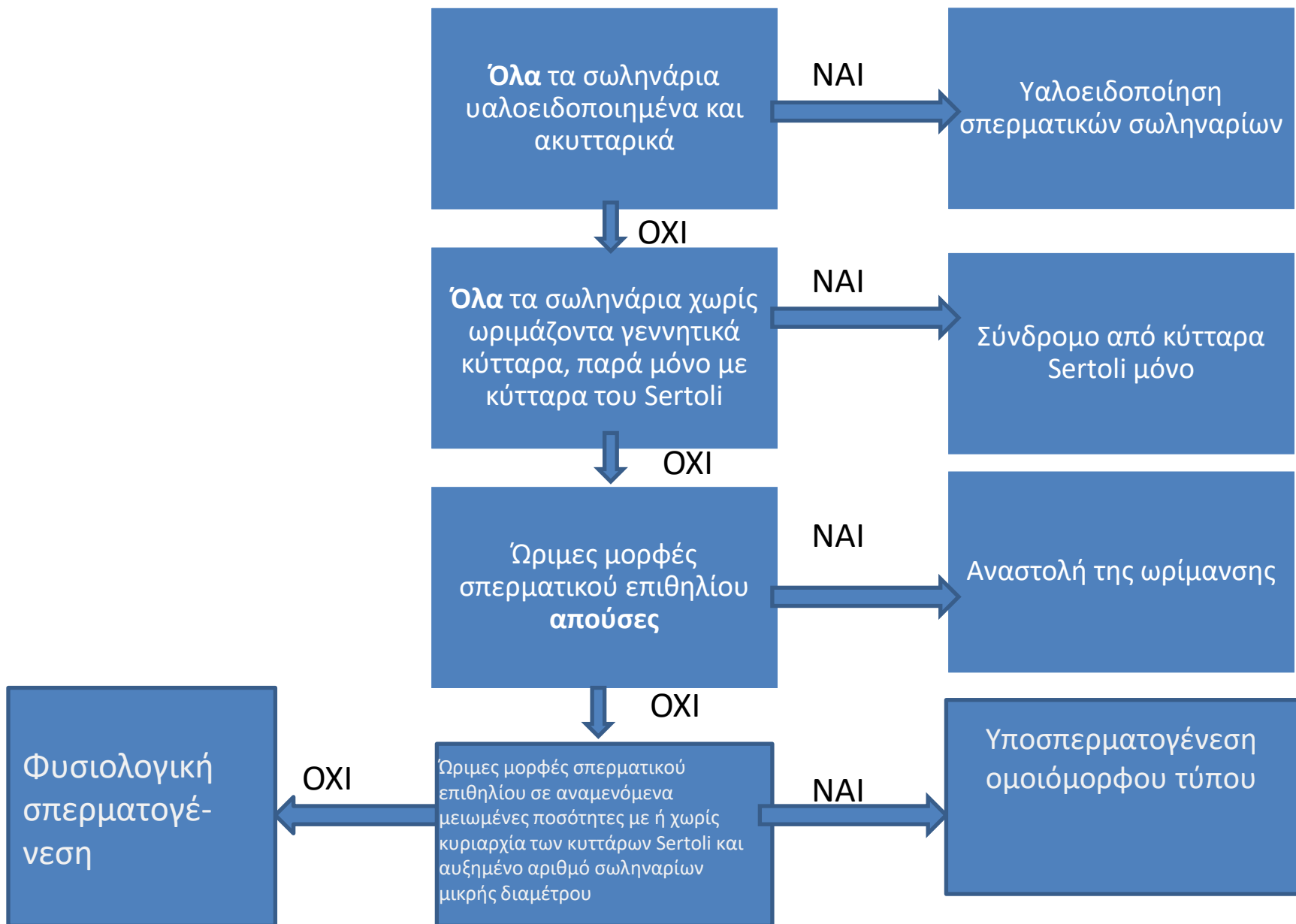
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

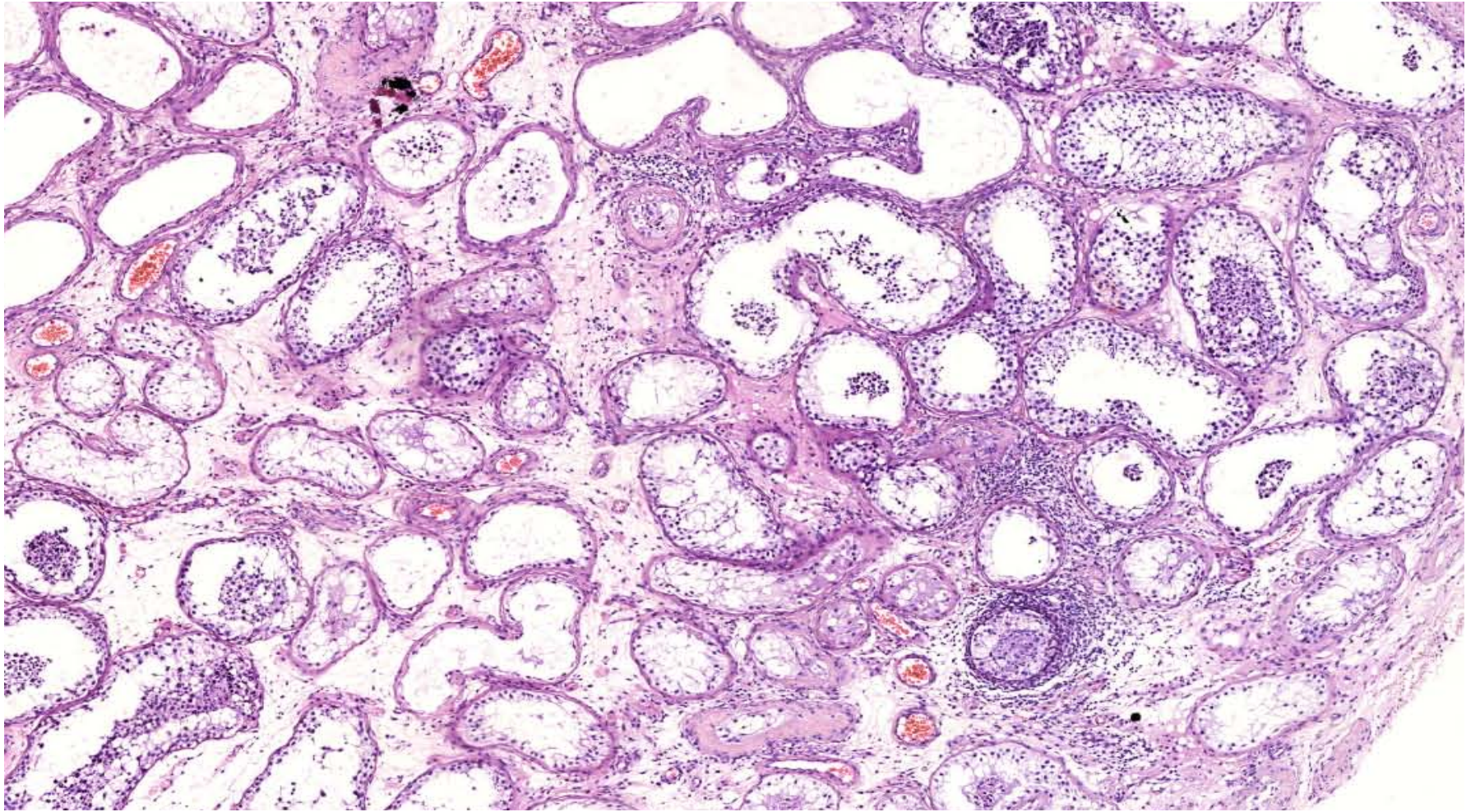
Στη μικρή μεγέθυνση (Χ40)

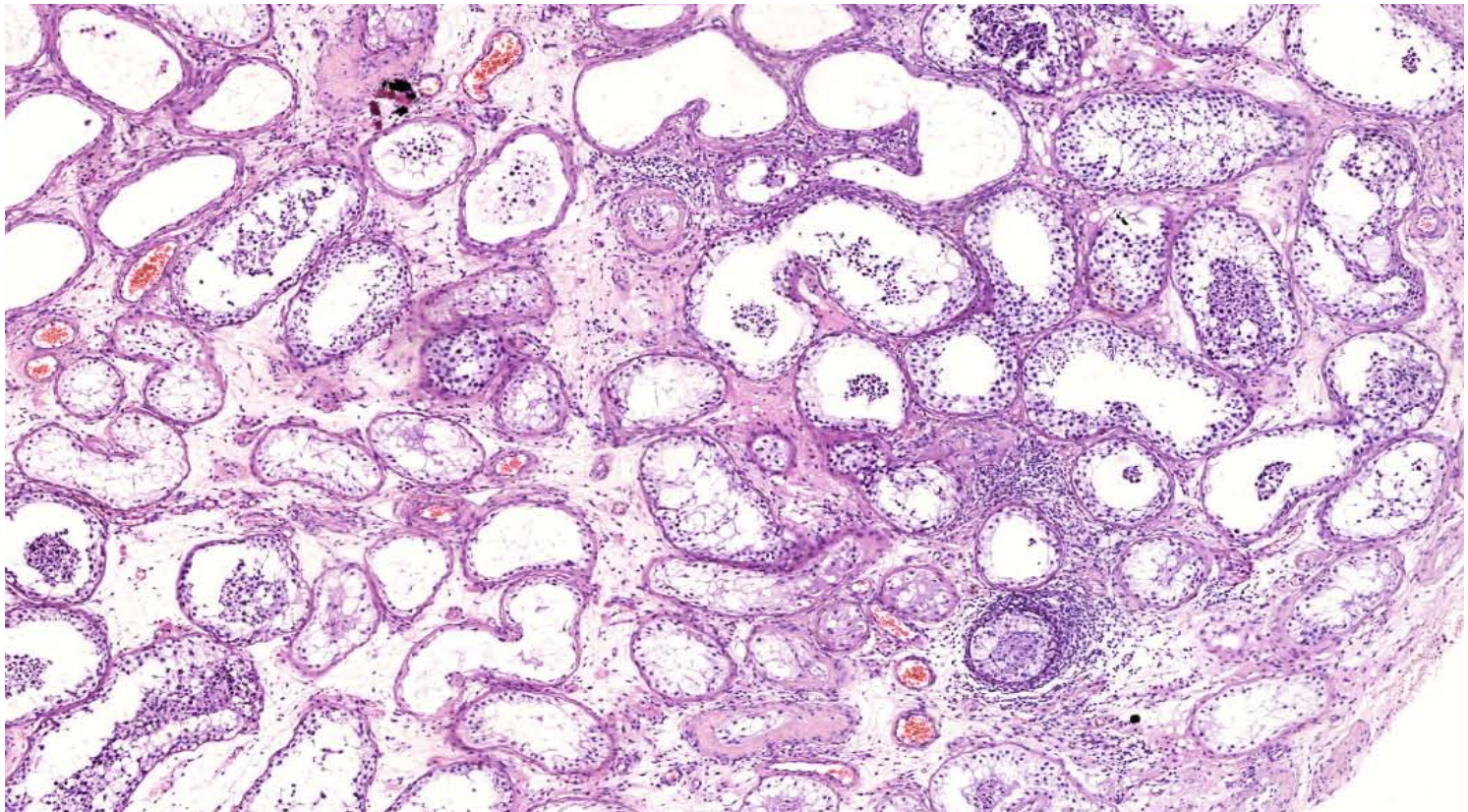
- Επιβεβαίωση καταλληλότητας ιστού (>75 εγκάρσιες τομές σωληναρίων)
- Αρχική εντύπωση εν γένει ετερογένειας , ανεύρεση εστιών ενδοσωληναριακής νεοπλασίας γεννητικών κυττάρων, κοκκιωμάτων, διάμεσης ίνωσης ή φλεγμονής.

Μεσαία-Μεγάλη μεγέθυνση (Χ200-Χ400)

- Καθορισμός τύπων και αναλογιών γεννητικών κυττάρων

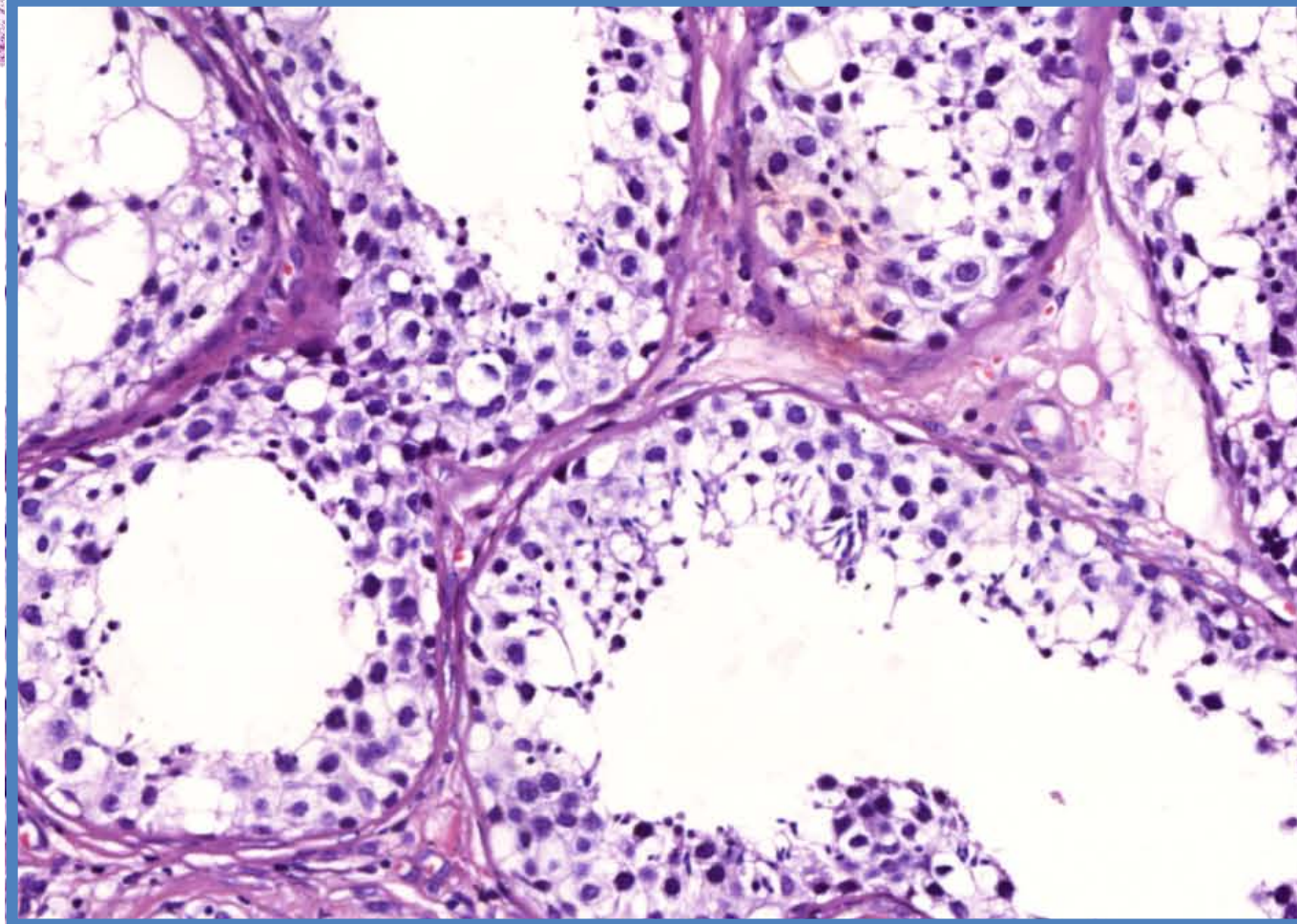
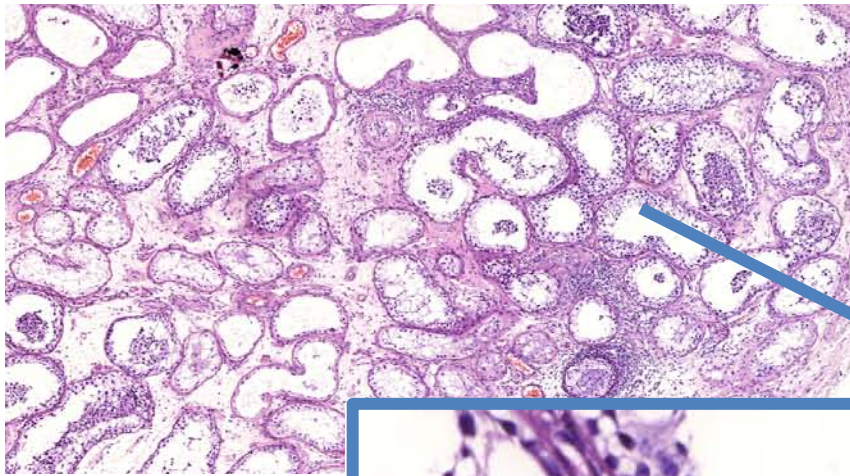




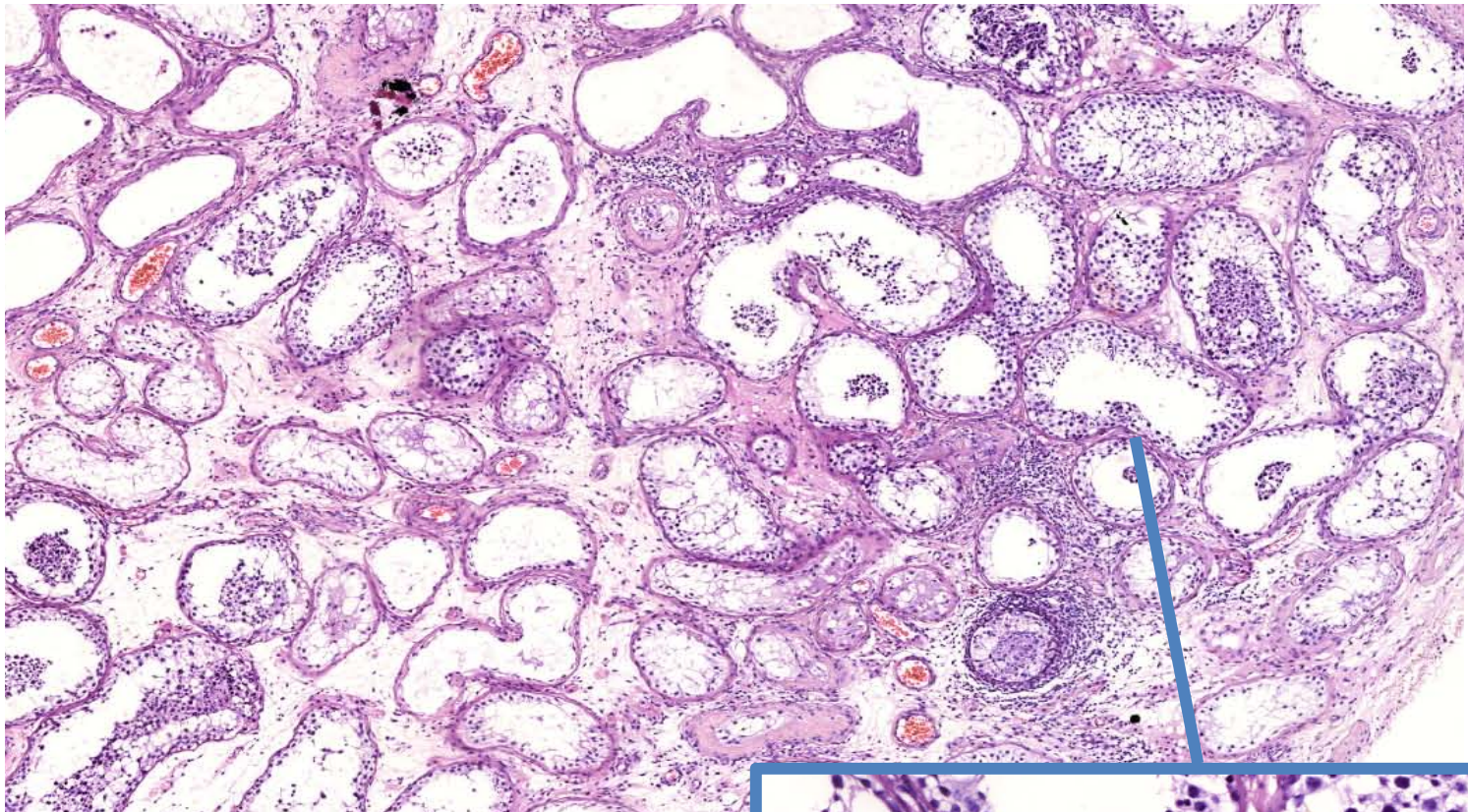


Αρχικά εκτιμούμε από χαμηλή μεγέθυνση τη συνολική εικόνα των σπερματικών σωληναρίων. Αν φαίνονται φυσιολογικά ή όχι και αν η εικόνα είναι ομοιογενής ή όχι.

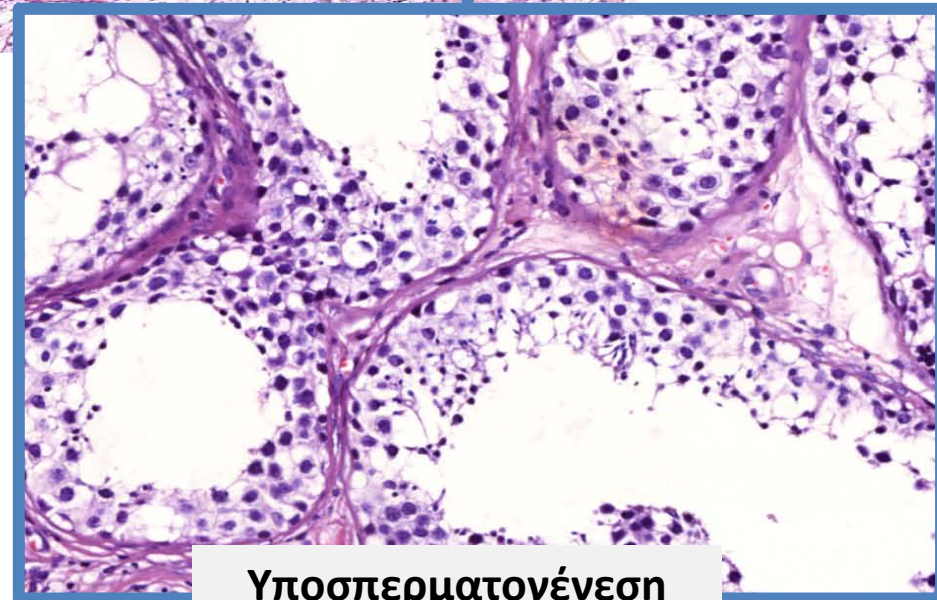
Σε αυτή την περίπτωση βλέπουμε μια ανομοιογενή εικόνα και οφείλουμε να δούμε τι συμβαίνει σε κάθε περιοχή. Για να γίνει αυτό θα πρέπει να δούμε σε μεγαλύτερη μεγέθυνση τις διάφορες περιοχές.



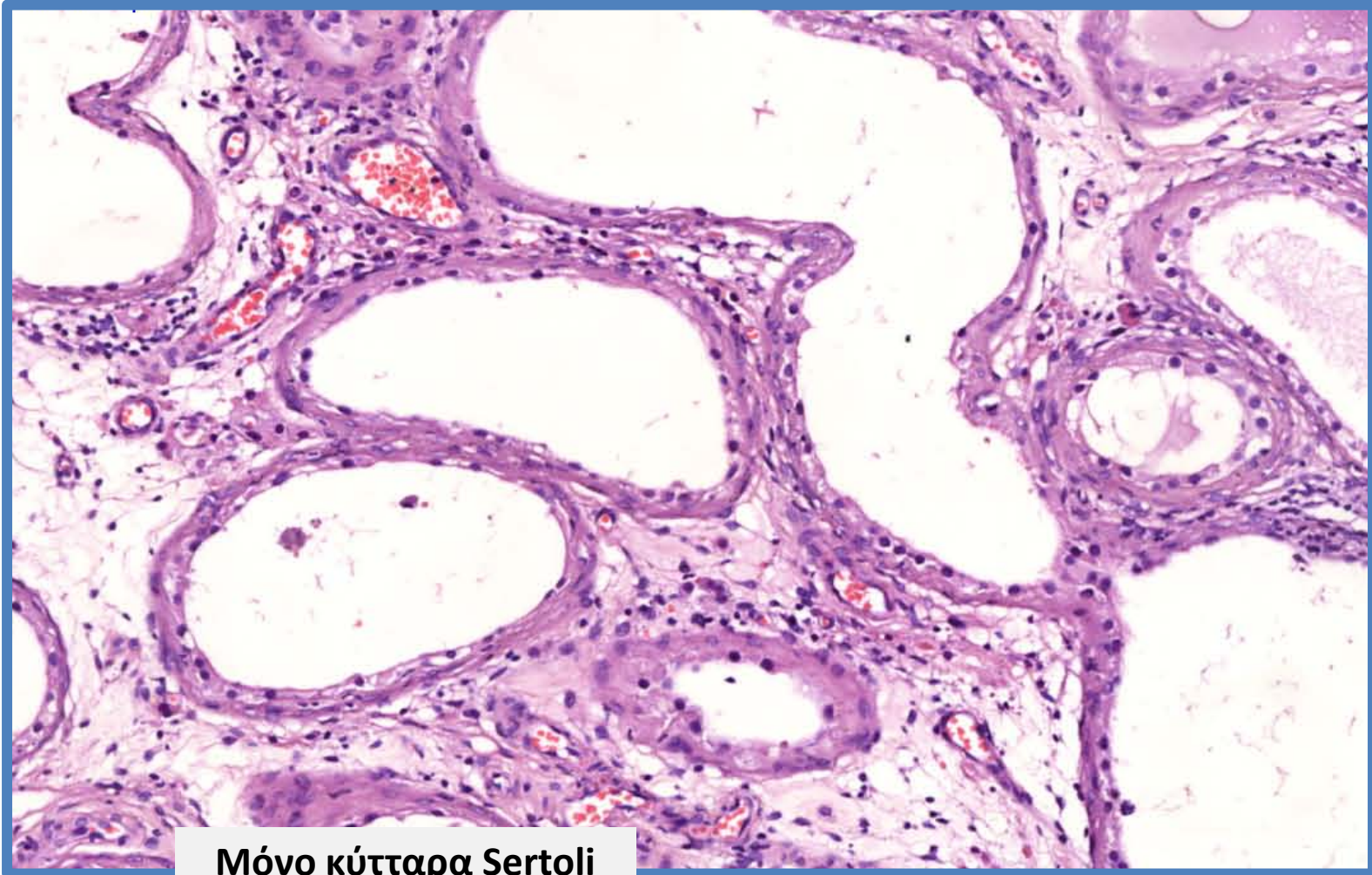
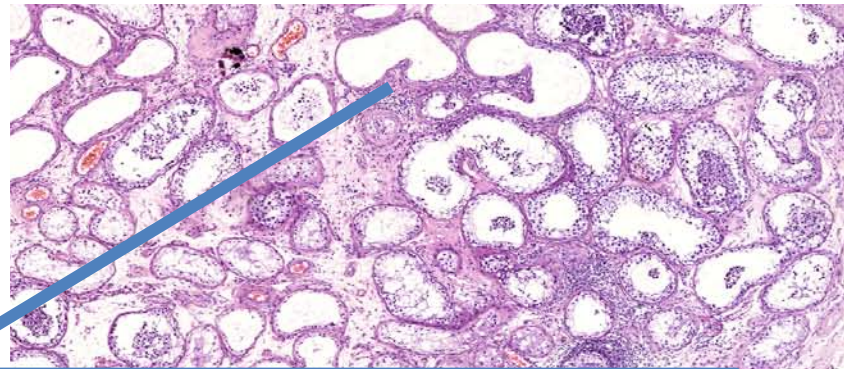
Υποσπερματογένεση



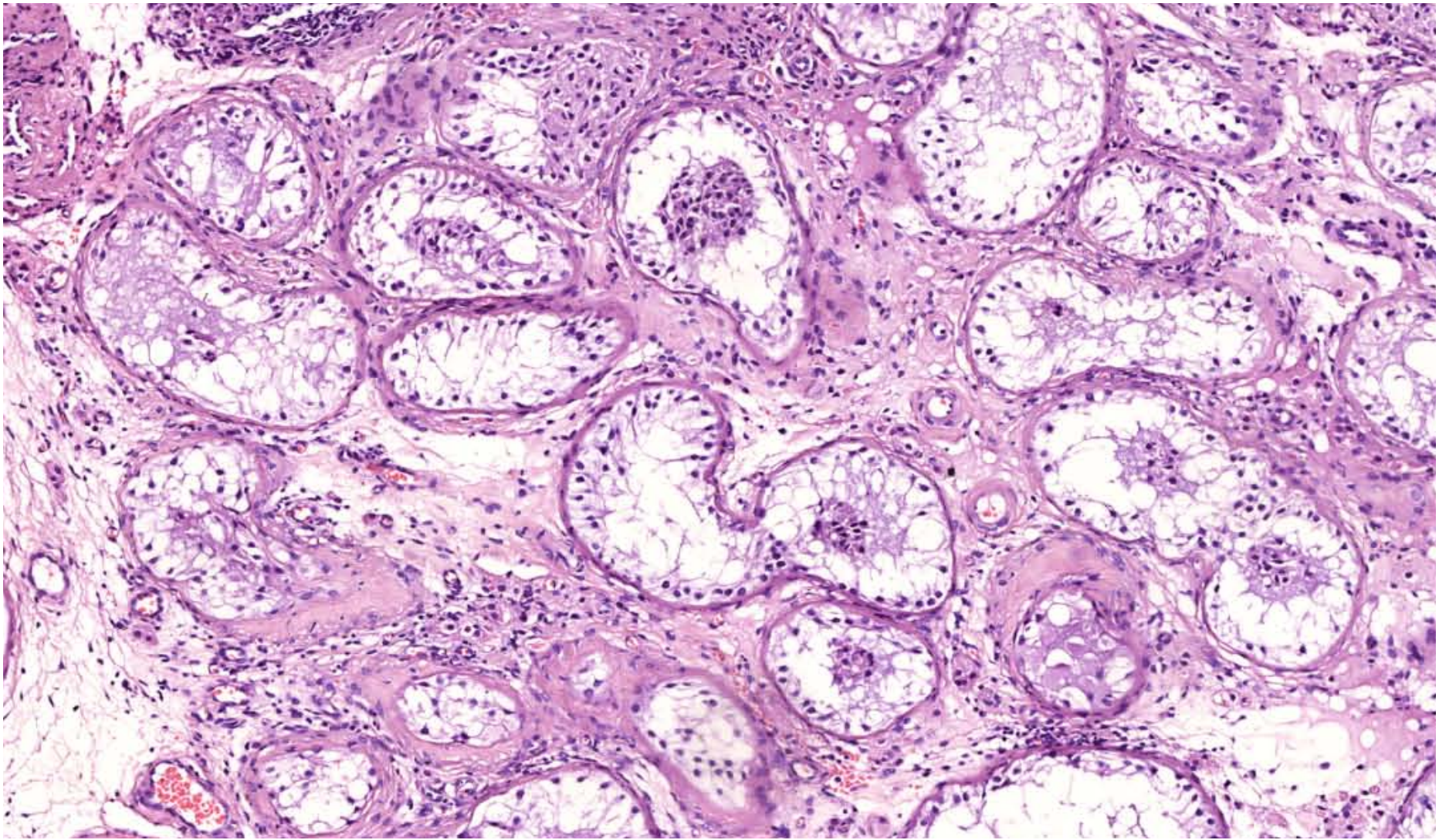
Ξεκινάμε από τα σωληνάρια που φαίνονται πιο 'γεμάτα' και παρατηρούμε ότι το τοίχωμα των σωληναρίων είναι πιο λεπτό από το αναμενόμενο αλλά αναγνωρίζουμε όλες τις μορφές γεννητικών κυττάρων μέχρι και τις ώριμες σπερματίδες. Πρόκειται για μία περιοχή υποσπερματογένεσης.



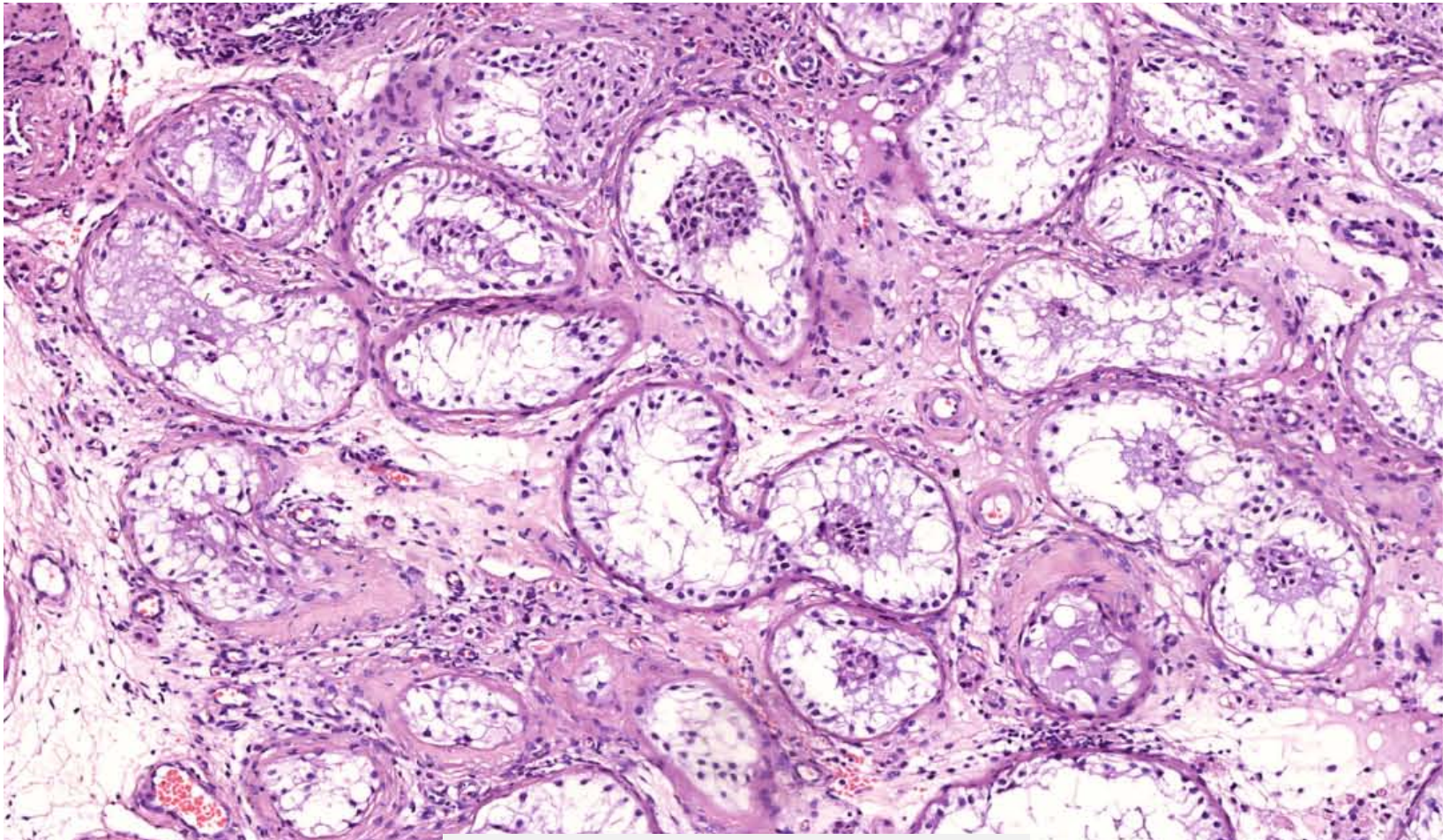
Υποσπερματογένεση



Μόνο κύτταρα Sertoli



Σε άλλη περιοχή το τοίχωμα είναι και πάλι λεπτό, αλλά αναγνωρίζονται σπερματογόνια. Επομένως έχουμε πρόιμη αναστολή της ωρίμανσης. Μερικά σπερματικά σωληνάρια έχουν αρχίσει να αντικαθίστανται από ινώδη ιστό (υαλοειδοποίηση)



Αναστολή τη ωρίμανσης και
αρχόμενη υαλοειδοποίηση

Διάγνωση

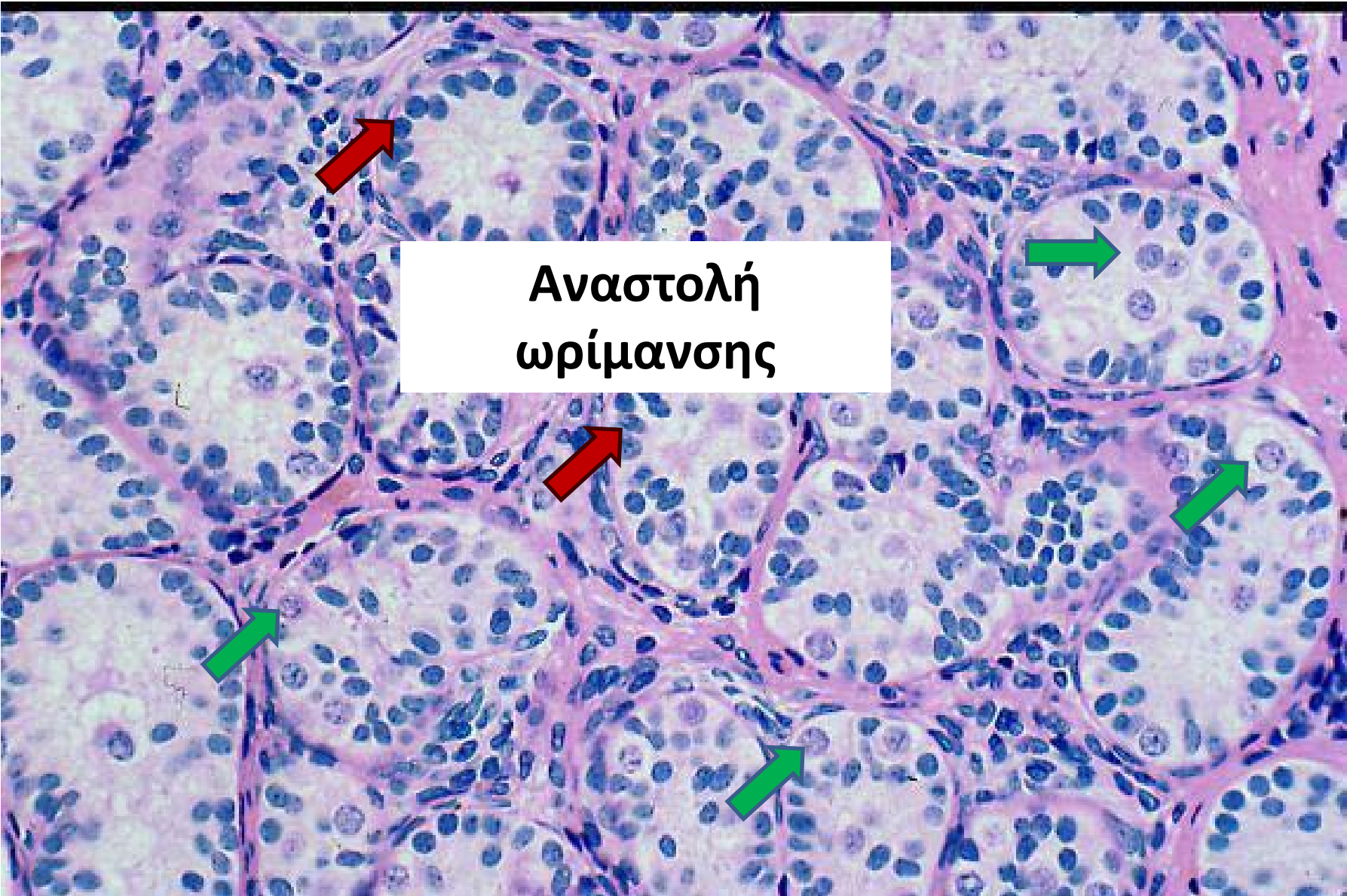
Σοβαρή υποσπερματογένεση με λίγα σωληνάκια με ώριμες σπερματίδες (30%), παρουσία σωληναρίων με αναστολή της ωρίμανσης (60%), σωληναρίων με κύτταρα Sertoli μόνο (5%) και υαλοειδοποιημένων σωληναρίων (5%)

- Πιθανότητα για εξαγωγή σπέρματος από τον όρχι (testicular sperm extraction) για εξωσωματική γονιμοποίηση (κυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος)

 Ανώριμα κύτταρα Sertoli

 Σπερματογόνια

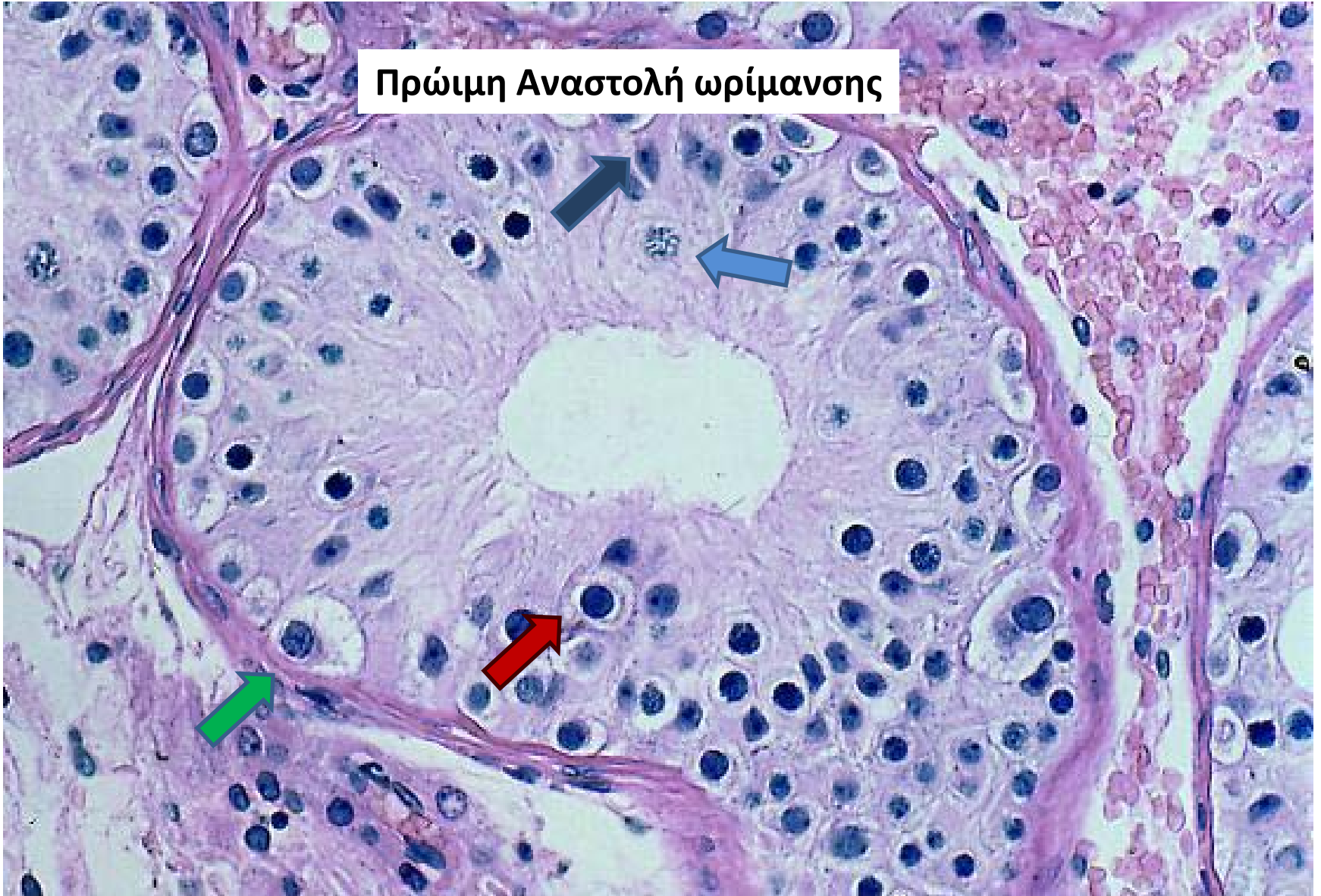
**Αναστολή
ωρίμανσης**



 Όριμα κύτταρα Sertoli

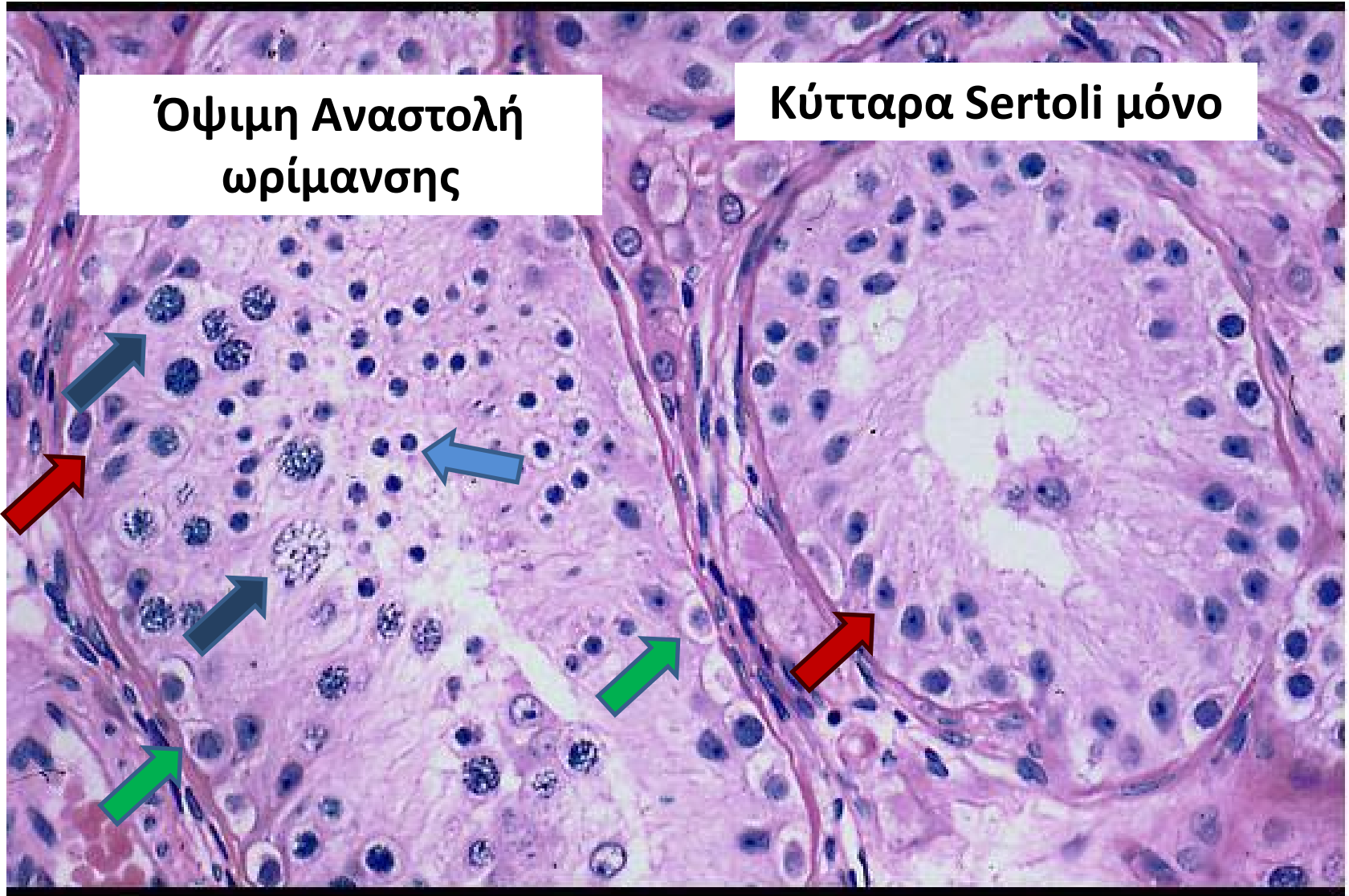


Πρώιμη Αναστολή ωρίμανσης



Όψιμη Αναστολή
ωρίμανσης

Κύτταρα Sertoli μόνο



Ευχαριστώ για την προσοχή σας