



### Introducción

Se define como azoospermia a la ausencia completa de espermatozoides en el eyaculado. La prevalencia en la población ha sido estimada en un 2%, siendo mayor en pacientes que consultan por infertilidad (7% a 20% según las series publicadas).

### Clasificación Clínica de las Azoospermias

- Lesión hipotálamo-hipofisaria (factores pretesticulares)
  - Síndrome de Kallmann
  - Déficit primario de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): síndrome de Prader Willi
  - Déficit secundario de GnRH: tumor, trauma, irradiación
  - Hipopituitarismo: trauma, irradiación, isquemia, cirugía
- Lesión primaria testicular (factores testiculares)
  - Anorquia congénita
  - Anorquia adquirida (traumática, quirúrgica)
  - Criptorquidia
  - Quimioterapia
  - Radioterapia
  - Torsión testicular
  - Orquiepididimitis inespecífica
  - Orquitis urliana
  - Alteraciones genéticas
  - Tóxicos germinales
  - Atrofia testicular (postraumática, posquirúrgica)
  - Varicocele
  - Síndrome de Sertoli de origen congénito
  - Detención de la maduración de origen congénita
- Lesiones obstructivas (factores post-testiculares)
  - Agénesia epidídimo-deferencial
  - Epididimitis
  - Síndrome de Young
  - Obstrucción de conductos eyaculadores
  - Vasectomía

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	01/10	16/10

### Estudio Del Varón Azoospermico

#### Anamnesis

- Familiares con problemas de fertilidad
- Exposición a calor, tóxicos laborales o ambientales
- Ingesta de medicamentos (anabólicos)
- Radioterapia, quimioterapia
- Mal descenso testicular
- Orquitis
- Traumatismo testicular
- Enfermedades venéreas
- Prostatitis
- Alteración de la eyaculación
- Tratamientos farmacológicos previos
- Cirugías genitales o retroperitoneales

#### Examen Físico

- El examen físico del paciente azoospermico incluye:
  - Comprobar presencia o ausencia de signos de virilización.
  - Examen mamario para detectar ginecomastia.
  - Examen peniano para descartar hipospadias.
  - Examen de la bolsa escrotal para advertir:
    - Presencia o ausencia de testículos en su interior; la ausencia unilateral o bilateral implica la búsqueda de otras localizaciones.
    - Cálculo de su volumen (por orquidometría) y consistencia.
    - Detección de áreas sospechosas de tumor testicular.
    - Palpación de epidídimos, conductos deferentes y la presencia o ausencia de afecciones inflamatorias o granulomatosas asociadas.

#### Espermograma

Cuando en un espermograma se informa ausencia de espermatozoides, se debe confirmar que se trata de una azoospermia. Para ello se debe centrifugar la muestra durante 15 a 20 minutos a 1500 revoluciones por minuto e investigar el *pellet* al microscopio, así como confirmar con un segundo espermograma. En casos de hallar algunos espermatozoides, se clasifica como criptozoospermia. Orienta a la sospecha de procesos obstructivos la combinación de volumen seminal bajo, pH ácido y fructosa baja o ausente.

### Evaluación Hormonal

- En el paciente azoospermico se realiza un perfil hormonal, no sólo para identificar endocrinopatías tratables, sino también para detectar la causa subyacente. Con el dosaje de gonadotrofinas (hormona folículo-estimulante [FSH], hormona luteinizante [LH]) y testosterona se pueden detectar:
  - testosterona baja, LH y FSH elevadas: hipogonadismo hipergonadotrófico
  - testosterona y LH normal, FSH alta: falla aislada del compartimiento germinal
  - testosterona, LH y FSH baja: hipogonadismo hipogonadotrófico
  - testosterona, LH y FSH normales: azoospermia obstructiva
- En casos de probable patología hipofisaria, se indican pruebas adicionales:
  - estimulación con GnRH
  - medición de prolactina, en casos de hipogonadismo hipogonadotrófico,
  - determinación de estradiol y prolactina, en casos de ginecomastia
  - prueba de estimulación con TRH, en casos de hiperprolactinemia
- El hipogonadismo hipogonadotrófico tiene buena respuesta al tratamiento sustitutivo. Se ha postulado que la inhibina B producida por las células de Sertoli puede ser un marcador para predecir la presencia de espermatogénesis, pero se necesitan más investigaciones para determinar su papel en la práctica clínica.

### Infecciones Genitales

- Los procesos infecciosos del tracto genital pueden ser causa de azoospermia. La infección original puede constituir una uretritis no tratada en tiempo y forma, o bien prostatitis, epididimitis u orquitis. Los mecanismos son lesiones obstructivas entre los conductos eyaculadores y el epidídimo y/o cuadros histológicos variables (desde detención de la maduración a atrofia testicular por afectación infecciosa de la gónada).
- Si bien estos cuadros son el resultado de infecciones previas, corresponde descartar por métodos bacteriológicos la persistencia de agentes de transmisión sexual, como *Chlamydia*. No se ha podido demostrar la posibilidad de modificar la azoospermia por tratamiento antibacteriano una vez pasado el episodio agudo; en las lesiones virales, como la orquitis urliana, no hay tratamiento efectivo reconocido. En casos obstructivos selectos, como la estenosis de conductos eyaculadores, la resección transuretral puede revertir la azoospermia.
- En los casos de afectación testicular, suelen permanecer focos de espermatogénesis que permiten la recuperación de espermatozoides por biopsia testicular; en los casos sólo obstructivos, la norma es la recuperación de gametas.

### Estudios por Imágenes

- La ecografía testicular nos permite determinar el volumen de la gónada, sobre todo en casos de hidrocele, fibrosis epididimaria o piel escrotal engrosada. También permite detectar áreas no palpables sospechosas de tumor testicular. La ecografía transrectal puede reconocer agenesia de vesículas seminales y/o de conductos deferentes, quistes prostáticos compresivos y dilatación de conductos eyaculadores por obstrucción. Los procesos obstructivos de vías, en caso de indicarse cirugía correctiva, pueden confirmarse por deferentovesiculografía.
- La patología hipotálamo-hipofisaria se explora por tomografía axial computada o resonancia magnética cerebral.

### Factor Genético

- El estudio genético es esencial en el paciente azoospermico. Los resultados pueden derivar en la prosecución de técnicas de recuperación de espermatozoides o en el consejo genético y la recomendación de otras opciones (semen de donante, adopción)
- El estudio inicial es el cariotipo por bandejo, que permite detectar anomalías numéricas cromosómicas. La alteración más frecuente es el síndrome de Klinefelter. Es importante que el número de metafases estudiadas sea suficiente, dado que además de las formas 47,XXY existen los mosaicos (46,XY/47,XXY) que pueden ser subfértiles y, por ende, presentar espermatozoides en la biopsia testicular.
- En las anomalías numéricas cromosómicas no hay tratamiento causal, pero se deben investigar alteraciones (aparte de la fertilidad) que merecen tratamiento, como el hipogonadismo causal de disfunción sexual y la osteoporosis en pacientes con síndrome de Klinefelter.
- Además de las alteraciones numéricas, se investigan las anomalías estructurales cromosómicas, dado que un cromosoma Y intacto es importante para la estructura y función del sistema reproductivo. El brazo largo del cromosoma Y contiene por lo menos 3 regiones necesarias para la espermatogénesis. La falta de estos *loci*, designados *AZFa*, *AZFb* y *AZFc*, lleva a la infertilidad. Los genes más estudiados son *RBM* y *DAZ*.
- La agenesia bilateral de la vía espermática es una alteración que se ha detectado en un 2% de los hombres estériles. Se asocia con la fibrosis quística, que constituye alteración genética que se transmite en forma autosómica recesiva. En estos pacientes se estudian las mutaciones que tiene el gen *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) en ambos miembros de la pareja. Si el hombre es homocigota, transmite la mutación a toda su descendencia, en tanto si es heterocigota, lo hace en un 50%. En caso de mujeres portadoras, la transmisión es de un 50% si el hombre es homocigota y de un 25% si es heterocigota. Si la mujer no tiene la mutación y el hombre es heterocigota, la posibilidad es 0.5%.

- Actualmente están en desarrollo las técnicas de estudio genético preimplantatorio para detectar anomalías genéticas antes de la transferencia embrionaria.

### Biopsia Testicular

- En pacientes azoospermicos, la biopsia testicular puede informar cuadros histológicos básicos:
  - Espermatogénesis normal
  - Hipoespermatogénesis.es de realizar la transferencia embrionaria.
  - Detención de la maduración
  - Síndrome de Sertoli solo
  - Atrofia tubular
- Los 2 primeros tipos histológicos son los habituales en patologías obstructivas, mientras que los últimos lo son en lesiones testiculares. Las alteraciones histológicas testiculares no son necesariamente uniformes, sino que pueden presentarse focos de espermatogénesis aislados. Por ello, actualmente no se recomienda la biopsia diagnóstica, sino la biopsia con simultánea recuperación de espermatozoides en el laboratorio de fertilidad.
- Técnicamente se propone la biopsia múltiple y bilateral. El uso de microcirugía testicular puede incrementar los índices de recuperación en casos de síndrome de Sertoli solo. Corresponde señalar que toda heterogeneidad en el estudio ecográfico previo debe ser identificada durante la biopsia para descartar carcinoma *in situ*.
- La recuperación de espermatozoides se complementa con criopreservación de los no utilizados (en caso de realizarse de modo simultáneo a una inyección intracitoplasmática de estos gametos [ICSI]) o de su totalidad (en caso de ICSI diferida).

### Bibliografía

1. Acta Bioquím Clín Latinoam 2005; 39 (2): 225-41
2. Rev. Arg. de Urol. • VoL 68 (4) 2003
3. APPROACH TO THE PATIENT The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(6):1995–2004
4. The Hypothalamo-Pituitary Unit, Testes, and Male Accessory Organs Peter Y. Liu and Johannes D. Veldhuis. Endocrinology of Reproduction