

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ  
Λεωφόρος Νίσιος 33, 54622 Θεσσαλονίκη  
2310228028  
info@imop.gr  
www.imop.gr



## ANDROLOGY UPDATE 2018

Κλινικές  
δεξιότητες  
στην  
Ανδρολογία



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

9-11 Φεβρουαρίου 2018  
Lazart Hotel, Θεσσαλονίκη

# Conflict of interest



Σωτήρης Ανδρεαδάκης  
Ουρολόγος, Θεσσαλονίκη



Σταμάτης Παπαχαρίτου  
Βιολόγος Αναπαραγωγής, Θεσσαλονίκη

11:00–11:45

Περιστατικό 3:  
Γιατί δεν βρήκα σπερματοζώαρια

Σ. Ανδρεαδάκης  
Σ. Παπαχαρίτου

3

Μια δύσκολη στιγμή για τον Ουρολόγο είναι όταν κατά τη βιοψία δεν βρει σπερματοζώαρια. Και στην προσπάθεια αυτή οι πολλαπλές τομές μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε ατροφία του όρχη. Μπορούμε να προβλέψουμε αν θα βρούμε σπερματοζώαρια; Μπορούμε να σεβαστούμε τον όρχη στην επεμβατική αυτή πράξη;

Άνδρας 36 ετών

Μη αποφρακτική αζωοσπερμία

Προ τριετίας υπεβλήθη σε κλασική βιοψία  
όρχεως, αναφέρεται ότι έγινε λήψη μόνο από τον  
ένα όρχι, δεν βρέθηκαν σπερματοζωάρια

Προχώρησαν σε IVF με σπέρμα δότη

Απέκτησαν ένα υγιές άρρεν τέκνο

Μετά από τρία χρόνια αποφασίζει να  
εξαντλήσει τις πιθανότητες για να αποκτήσει  
βιολογικό τέκνο

Ζητά να υποβληθεί σε micro TESE

Δεν υπάρχουν εξετάσεις από την προηγούμενη  
διαδικασία

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Ιστορικό

## Ιστορικό άνδρα

Ελεύθερο ιατρικό (παθολογικό και χειρουργικό) ιστορικό μέχρι την ενηλικίωση.

Ελεύθερο σεξουαλικό και οικογενειακό ιστορικό.

Επάγγελμα: Ξενοδοχοϋπάλληλος σε μεγάλη τουριστική μονάδα

## Ιστορικό άνδρα

Φυσική κατάσταση: φυσιολογικό βάρος και σωματότυπος

«Ελαφρύς» καπνιστής (3-4 τσιγάρα/μέρα)

Αλκοόλ: ελάχιστο, 1-2 ποτά την εβδομάδα, αν βρεθεί σε παρέα

Δεν λαμβάνει κάποιο φάρμακο



## Ιστορικό συζύγου

33 ετών

Βασικός έλεγχος γονιμότητας αρνητικός για ευρήματα

Κανένα γνωστό θέμα υγείας (ορμονικός κύκλος, θυρεοειδής, κλπ)

Φυσική κατάσταση: πολύ καλή

Μετά τη διέγερση είχε δώσει 13 ωάρια

Η εγκυμοσύνη επετεύχθη με τη δεύτερη εμβρυομεταφορά (έχουν σε κατάψυξη άλλα 2 έμβρυα)

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

## Κλινικός έλεγχος

Και οι δύο όρχεις στο όσχεο, με ικανοποιητικό μέγεθος και καλή υφή

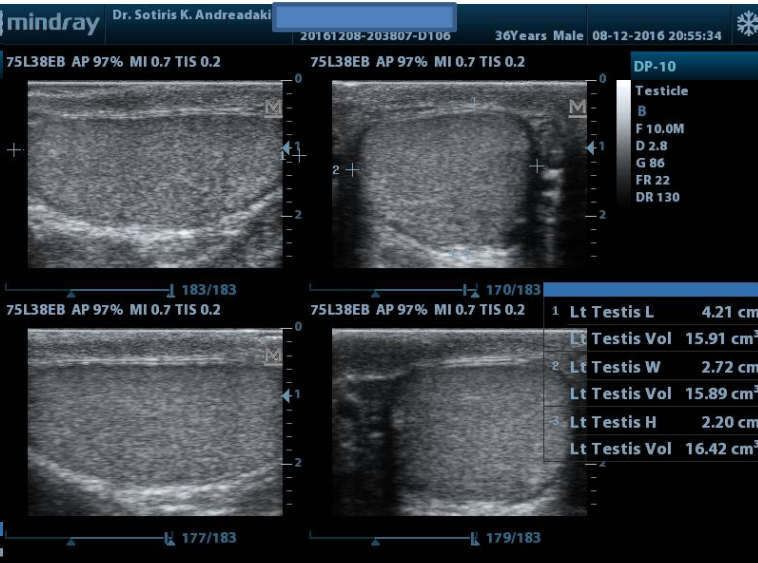
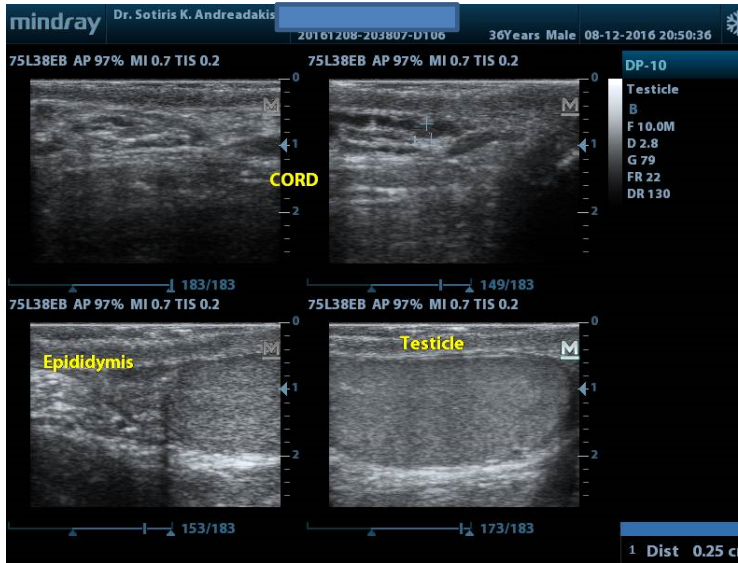
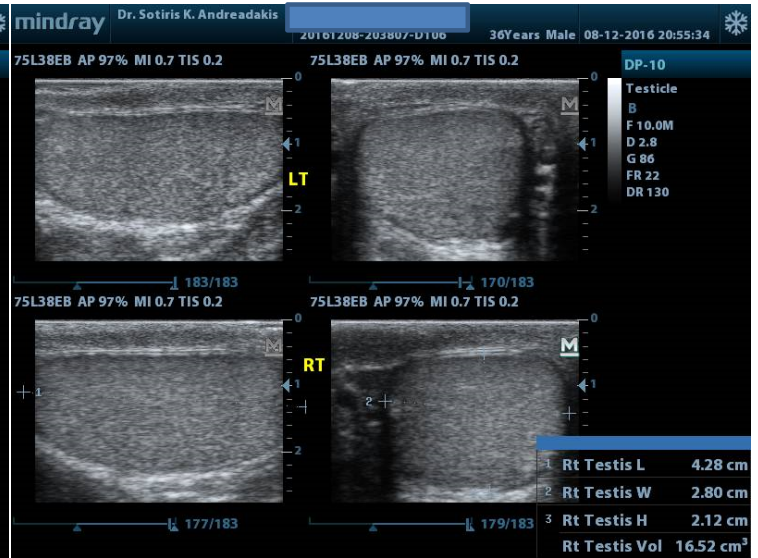
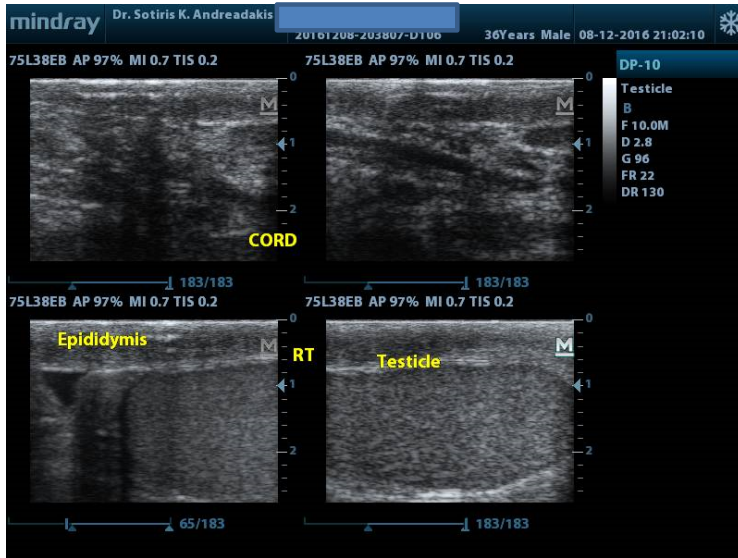
Κανένα εύρημα από τις επιδιδυμίδες και τους σπερματικούς τόνους, ψηλαφητός σπερματικός πόρος αμφοτερόπλευρα

Λοιπή εξέταση χωρίς ευρήματα

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

**Απεικονιστικός έλεγχος**

**U/S οσχέου - όρχεων**



## Απεικονιστικός έλεγχος

### Υπερηχογράφημα οσχέου

Και οι δύο όρχεις με φυσιολογικό μέγεθος και φυσιολογική ηχοδομή.

Δεν παρατηρούνται παθολογικά διευρυσμένες φλέβες στο σπερματικό φλεβικό δίκτυο τόσο του ΔΕ όσο και του ΑΡ όρχεως, παρά οριακά διευρυσμένα αγγεία ΑΡ, έως 0,25 εκ..

Διαστάσεις όρχεων:

ΔΕ όρχις: 4,28 X 2,80 X 2,12 εκ.

Όγκος 16,52 κ.εκ.

ΑΡ όρχις: 4,21 X 2,72 X 2,20 εκ.

Όγκος 16,42 κ.εκ.

Επιδιδυμίδες αμφότερες κφ .

Δεν αναγνωρίζεται παθολογική ποσότητα υγρού στο όσχεο.

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

## Εργαστηριακός έλεγχος

### Ορμονικός έλεγχος

FSH: 7,6 mIU/ml (0,6-12 mIU/ml)

LH: 6,8 mIU/ml (3,0-14,7 mIU/ml)

Testo(total): 4,4 ng/ml (2,6-12 ng/ml)

E2: 45 pg/ml < 52.0 pg/ml

PRL: 16 ng/ml (2,5-14,5 ng/ml)

TSH: 1.2 mIU/lt (0,4-4,0 mIU/lt)

## Εργαστηριακός έλεγχος

### Γενική αίματος - Βιοχημικός Έλεγχος

Χοληστερόλη: **210** mg/dl (<200 mg/dl)

LDL: **135** mg/dl (<130 mg/dl)

SGPT: 23IU/L (10-40 IU/L)

SGOT: 26IU/L (10-40 IU/L)

Λοιπά όλα εντός φυσιολογικών ορίων

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

## Γενετικός έλεγχος

**Καρυότυπος :** φυσιολογικός ( 46, XY )

**Μικροελλείψεις χρωσώματος Y :** απουσία μικροελλείψεων

**Κυστική ίνωση :** δεν έγινε



Κυστική ίνωση

Μας αφορά;

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μικροχειρουργική αμφοτερόπλευρη βιοψία  
όρχεων με σκοπό την ανεύρεση και κατάψυξη  
σπερματοζωαρίων για χρήση σε δεύτερο χρόνο για  
ICSI

**Ταυτόχρονη** λήψη ιστοτεμαχίων και από τους δύο  
όρχεις **για ιστολογική εξέταση**

Μετεγχειρητική πορεία ομαλή

Έξοδος από την κλινική μετά από 7 ώρες

Δεν υπήρξαν άμεσες ή αψότερες επιπλοκές

Όνοματεπώνυμο: [REDACTED]

Ημερομηνία: 9/2/2017

Κλινική: Βιοκλινική

Ιατρός: Ανδρεαδάκης Σωτήριος

#### ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΩΣ-micro TESE

Παρελήφθησαν πολλαπλά ιστοτεμαχίδια από βιοψία αριστερού και δεξιού όρχεως. Μετά από ειδική επεξεργασία του ιστού προέκυψε υγρό παρασκεύασμα, το οποίο υποβλήθηκε σε παρατεταμένη μικροσκοπική παρατήρηση.

Τα ευρήματα στο υγρό παρασκεύασμα τόσο στον αριστερό όσο και στο δεξιό όρχι έδειξαν :

- ορχικά σωληνάκια μικρής διαμέτρου,
- μικρή παρουσία κυττάρων Sertoli, και μικρή παρουσία διαφόρων κυτταρικών τύπων
- απουσία ώριμων μορφών σπερματοζωαρίων.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις καθιστούν το δείγμα όχι κατάλληλο προς κρυοσυντήρηση στα πλαίσια του προγράμματος εξωσωματικής γονιμοποίησης με κατεψυγμένα ορχικά σπερματοζωάρια (FROZEN TESE).

### ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

α-δ) Πολλαπλές τομές έδειξαν ότι τα ιστοτεμάχια αποτελούσαν τμήματα ορχικού παρεγχύματος, που παρουσίαζαν περισσότερα των 120 εσπειραμένων σπερματικών σωληναρίων, το σύνολο των οποίων παρουσίαζαν διακοπή της σπερματογένεσης στο επίπεδο του σπερματοκυττάρου πρώτης τάξεως. Παρατηρήθηκε φυσιολογικός αριθμός σπερμογονίων και σπερματοκυττάρων πρώτης τάξεως και απουσία σπερματίδων και σπερματοζωαρίων.

Κακοήθης νεοπλασματική εξεργασία **δεν** διαπιστώθηκε.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** α-δ) Ορχεις με αλλοιώσεις πλήρους διακοπής της σπερματογένεσης  
- Απουσία σπερματοζωαρίων (Ταξινόμηση κατά Levin).\_

ΑΝ/Π

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Τι δεν πήγε ή δεν κάναμε καλά;
- Υπήρχε κάποια άλλη εξέταση που θα έπρεπε να έχει γίνει ΠΡΙΝ την επέμβαση;
- Υπήρχε κάποιος καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης;
- Θα μπορούσαμε να είχαμε προβλέψει το αποτέλεσμα;

Processing and selection of  
surgically-retrieved sperm for ICSI

Υπάρχει «χώρος» για το FNA σήμερα;

Αν κάναμε 2 φορές TESE;

## Μέθοδος εκλογής ανεύρεσης σπερματοζωαρίων σε ΜΑΑ

- ανοικτή βιοψία
- Τεχνική λήψης: Πολλαπλά δείγματα από όλες τις περιοχές του όρχεως
- **Microsurgical Testicular Sperm Extraction**



- **micro TESE + ICSI αποτελούν πια την πιο δημοφιλή θεραπεία στη ΜΑΑ**
- **↑ ποσοστά ανεύρεσης σπέρματος**

**Table 1 Comparison of the sperm retrieval rate (SRR) between conventional and micro- testicular sperm extraction (TESE)**

<i>Year</i>	<i>Author</i>	<i>Case (n)</i>	<i>SRR by conventional TESE (%)</i>	<i>SRR by micro-TESE (%)</i>
1999	Schlegel <sup>32</sup>	27	45	63
2000	Amer <i>et al.</i> <sup>36</sup>	100	30	47
2002	Okada <i>et al.</i> <sup>33</sup>	74	16.7	44.6
2002	Tsujimura <i>et al.</i> <sup>34</sup>	56	35.1	42.9
2004	Tsujimura <i>et al.</i> <sup>37</sup>	180	—	44.4
2005	Ramasamy <i>et al.</i> <sup>35</sup>	460	32	57
2005	Mulhall <i>et al.</i> <sup>38</sup>	48	50	45
2009	Ramasamy <i>et al.</i> <sup>39</sup>	792	—	60
2010	Ishikawa <i>et al.</i> <sup>40</sup>	150	—	42 (32, 44, 48)

- **44% ανεύρεση σπέρματος σε προηγηθείσα αποτυχημένη κλασσική TESE** Tsujimura et al,2006
- **Δεν υπάρχει όριο αριθμού προηγούμενων βιοψιών για ανεύρεση σπέρματος με micro TESE** Ramasamy R, Schlegel PN, 2007

MALE

Recommendations	GR
For men who are candidates for sperm retrieval, give appropriate genetic counselling even when testing for genetic abnormalities was negative.	A
In men with non-obstructive azoospermia (NOA), perform simultaneous testicular biopsy with multiple testicular sperm extraction (TESE) (or micro- TESE) to define spermatogenesis and diagnose intratubular germ cell neoplasma of unclassified type (ITGCNU) and eventually kryopreservation of sperm.	A

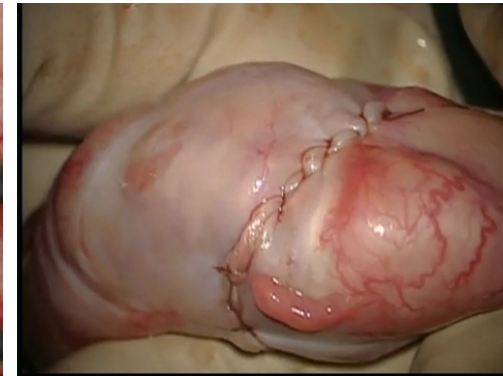
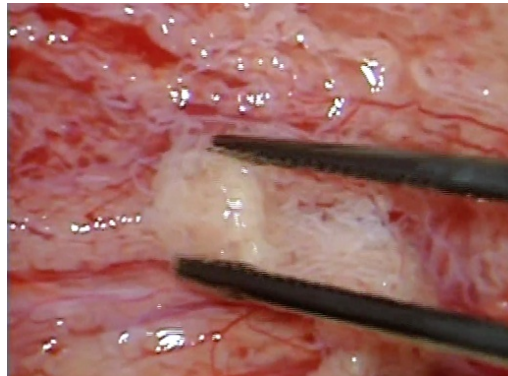
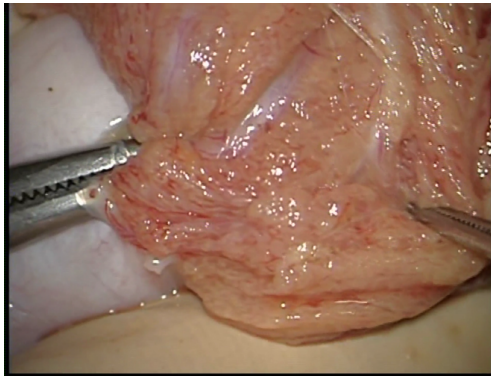
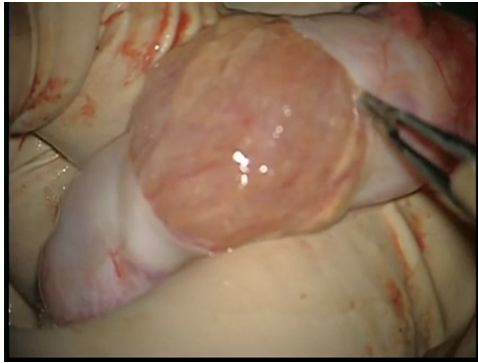
**Microsurgical TESE yields the highest sperm retrieval rates, and multiple TESE is superior to conventional TESE.**

**Microsurgical TESE should be preferred in severe cases of non-obstructive azoospermia**

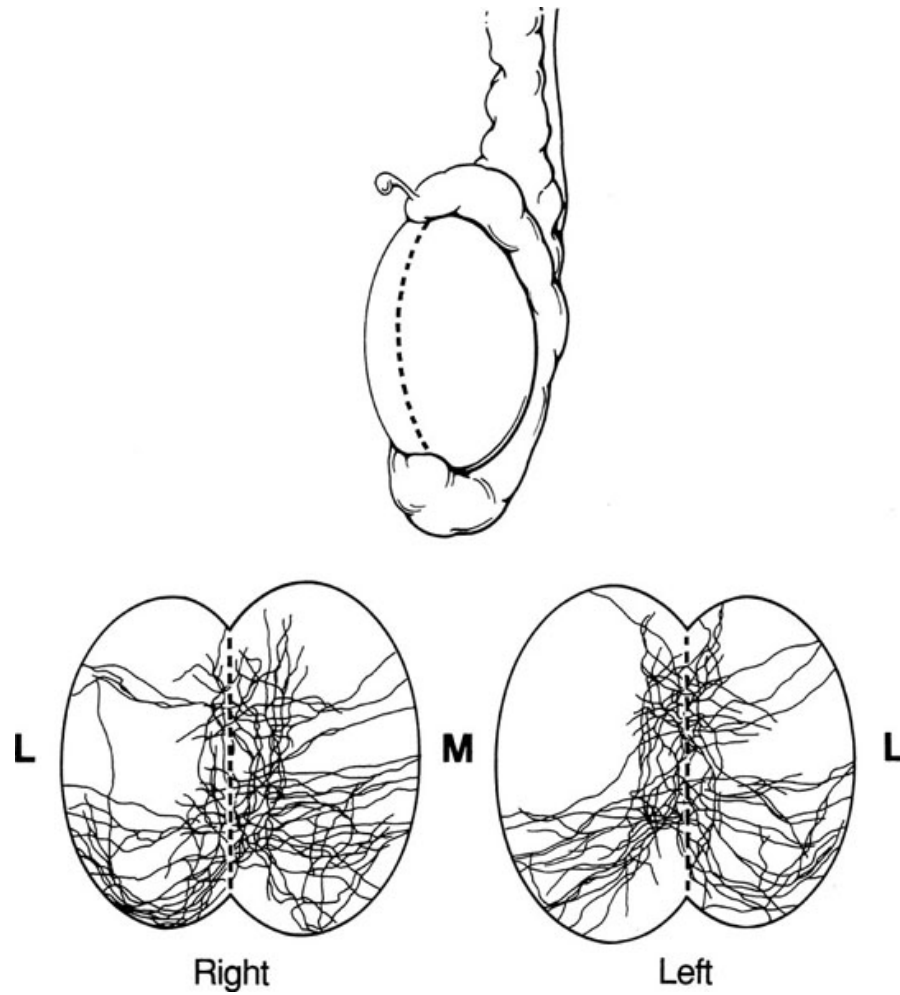
EAU Guidelines on  
**Male  
Infertility**

MALE INFERTILITY - LIMITED UPDATE MARCH 2017

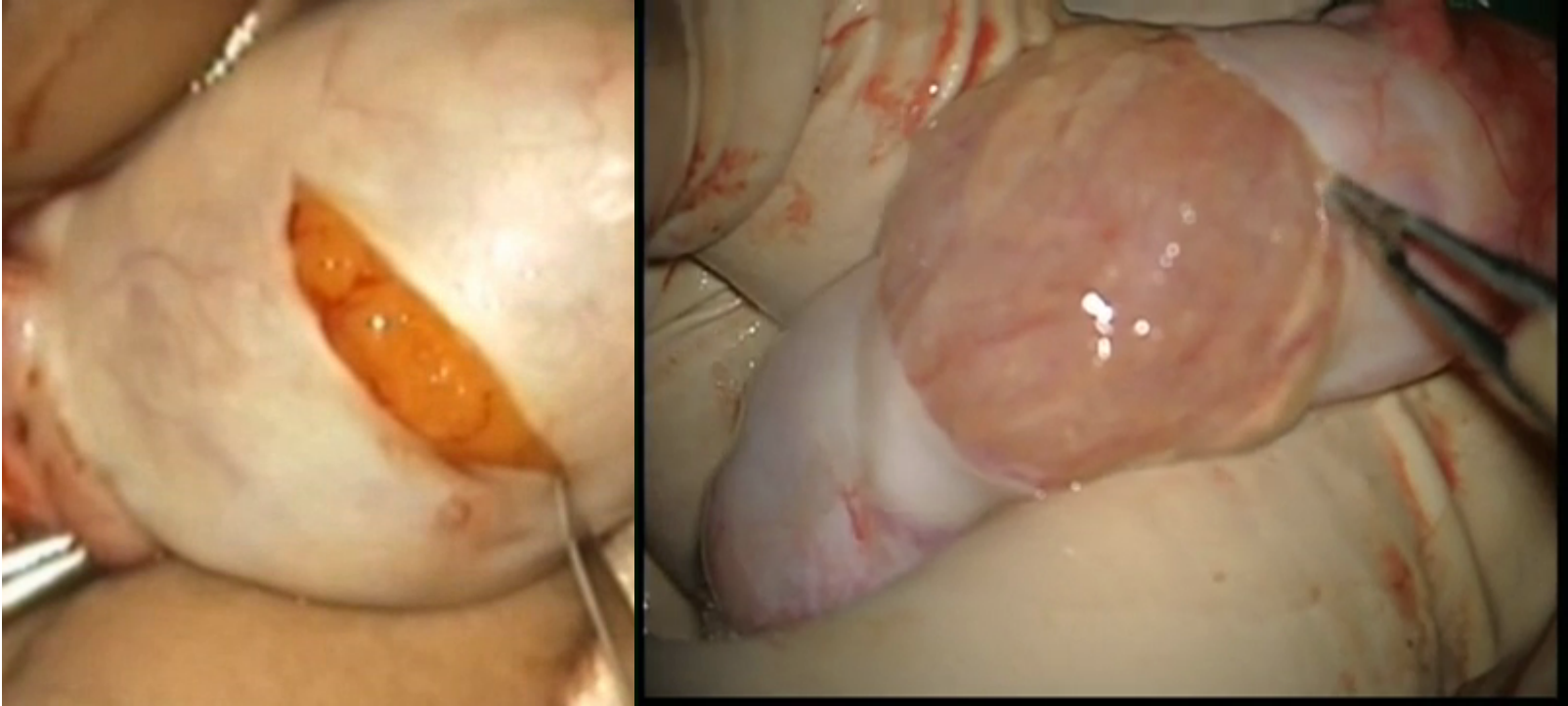
- μικροχειρουργική ( micro TESE )



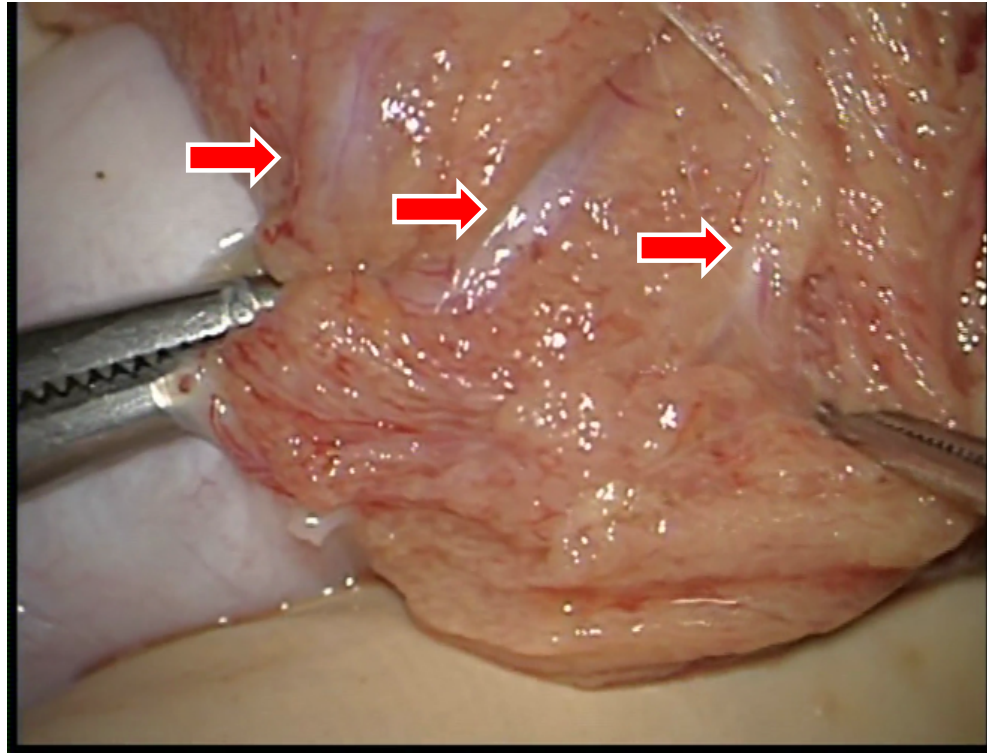
## Κατανομή αρτηριακών κλάδων



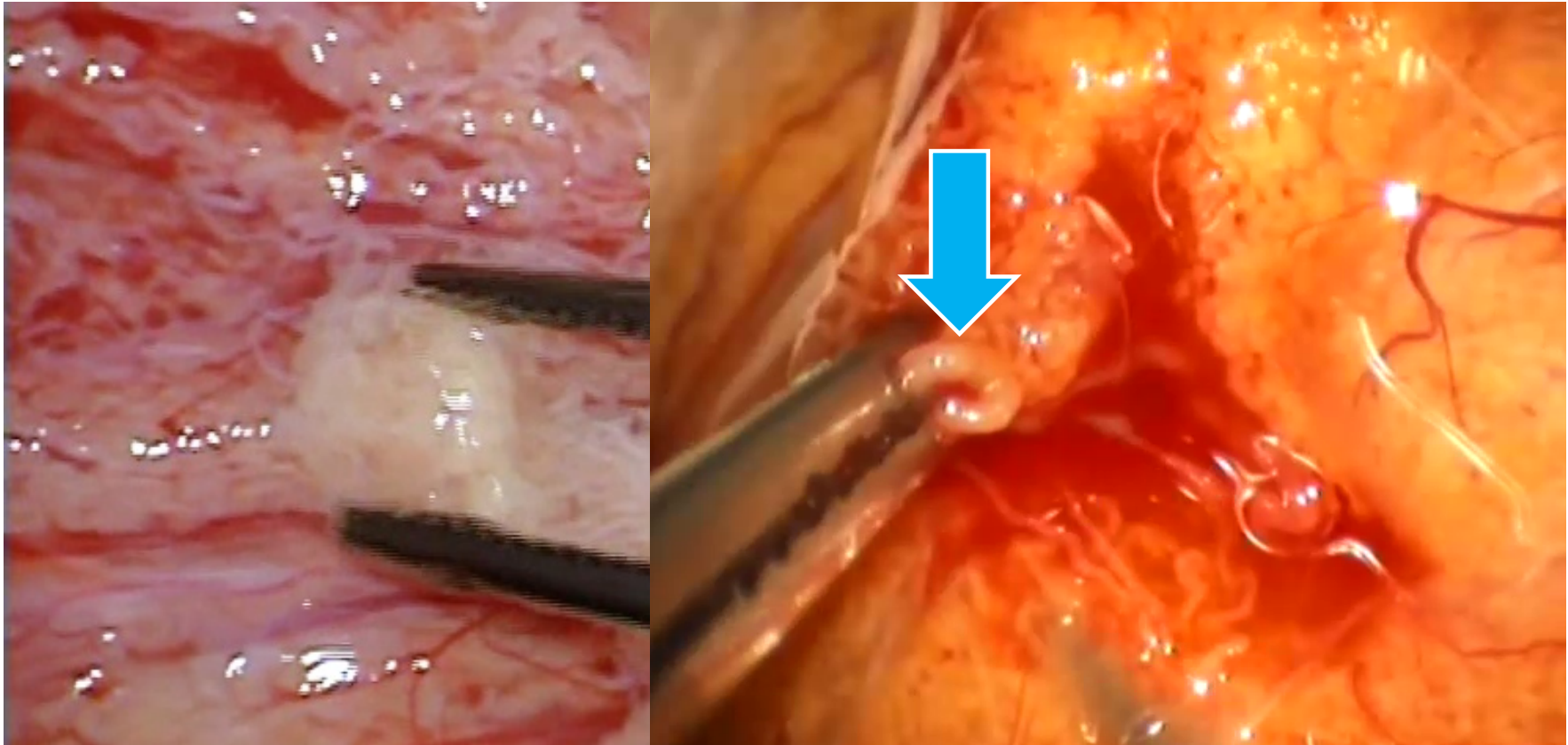
- **micro TESE**



- Αναγνώριση (με τη χρήση της μεγέθυνσης) ανάγγειας περιοχής για πιο αποτελεσματική αιμόσταση και σεβασμό της αιμάτωσης του οργάνου

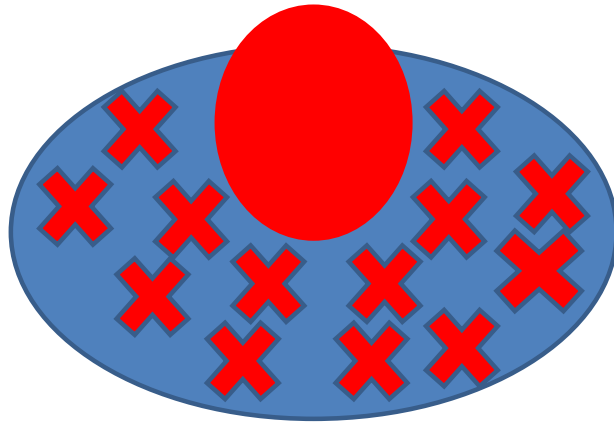


Αναγνώριση των ενδοορχικών αγγείων και σεβασμός της αιμάτωσης του οργάνου

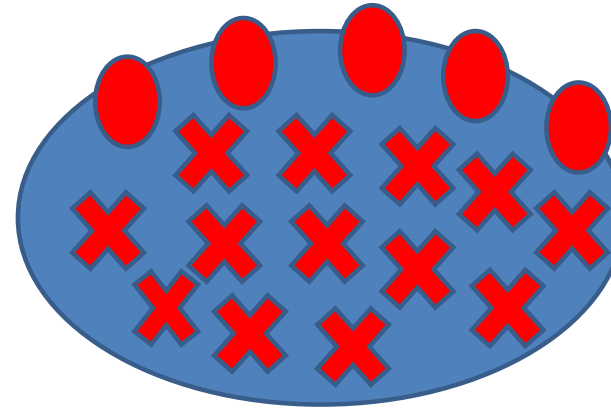


- Δυνατότητα ανεύρεσης των σπερματικών σωληναρίων στα οποία φαίνεται πιθανό να υπάρχει σπερματογένεση :
  - **μεγαλύτερη** διάμετρο και **διαφορετικό χρώμα και υφή**

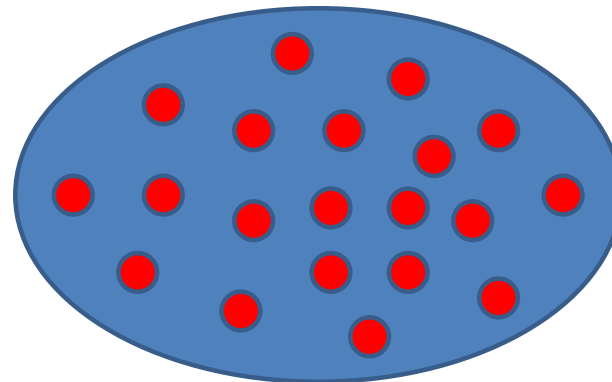
## Πρόσβαση σε όλο το παρέγχυμα



Κλασική βιοψία

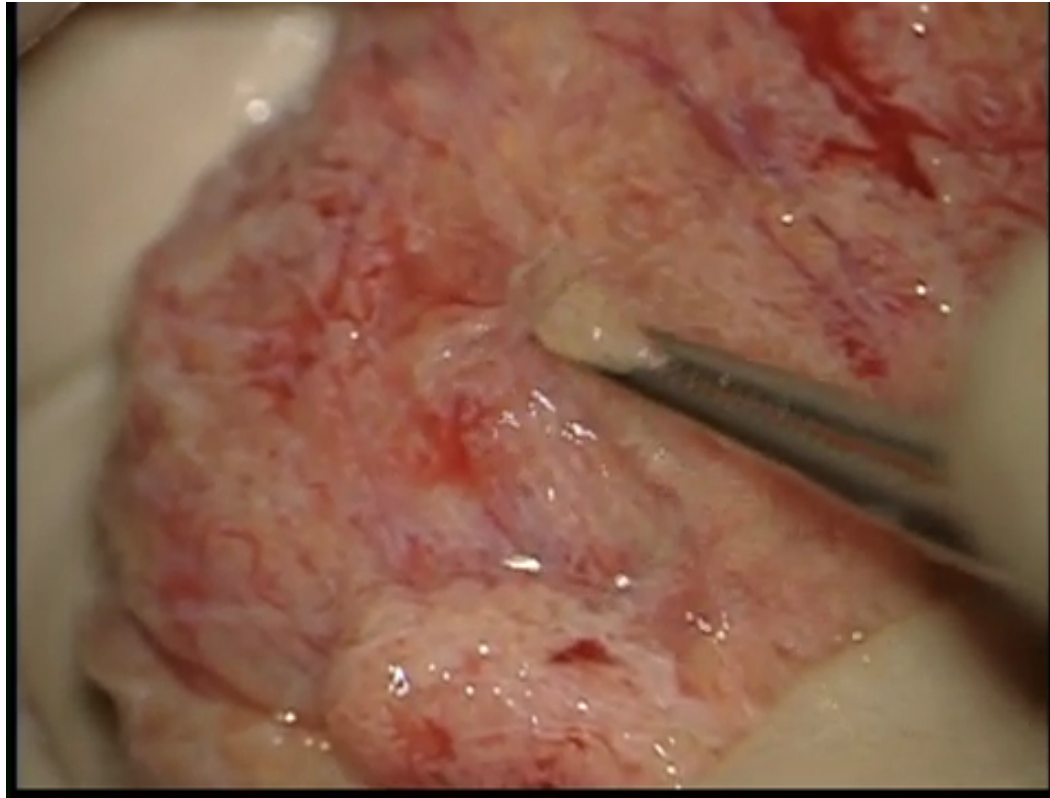


Πολλαπλές βιοψίες



Μικροχειρουργική βιοψία





- Αφαίρεση σημαντικά μικρότερης ποσότητας ορχικού ιστού και αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα για ανεπάρκεια ανδρογόνων

**BINTEO**

- **ΠΟΤΕ** διαγνωστική ( μόνο ) βιοψία

- **ΠΑΝΤΑ** λήψη ιστού - ιστολογική εξέταση  
- κρυοσυντήρηση

Επεξεργαζόμενοι το δείγμα...

Πόσο εξαντλητικά αναζητούμε σπερματοζωάρια;

Για πόση ώρα;

Γιατί;

Χρήση κατεψυγμένου ορχικού ιστού για ΥΑ;

Προσθέτοντας άγχος  
στο ζευγάρι,  
στον χειρουργό-ουρολόγο,  
στον βιολόγο & εμβρυολόγο

Ιδανικό σενάριο:

Ανεύρεση άφθονων σπερματοζωαρίων με μια μικρή διατομή του όρχεως υπό τοπική αναισθησία και χρήση για άμεση γονιμοποίηση...

... όμως στην πραγματικότητα ...

- Σημαντικό ποσοστό (-) για σπερματοζωάρια
- Συνέπειες θεραπείας - διαδικασία, πιθανές επιπλοκές
  - συναισθηματικές
  - οικονομικές
- Πολύ σημαντική η **δυνατότητα πρόβλεψης** της ανεύρεσης σπέρματος με τη **χρήση μοριακών ή βιοχημικών ( μη επεμβατικών ) μεθόδων πριν** την επέμβαση

Υπάρχει εξέταση που να μπορεί να μας δώσει  
απάντηση για την επιτυχή ανεύρεση  
σπερματοζωαρίων;



- **FSH** : - καλός δείκτης της συνολικής ορχικής λειτουργίας
  - δεν μπορεί να προβλέψει την επιτυχή TESE
- **High and abnormal FSH levels should not be considered a contraindication for micro-TESE in experienced hands.**

Bernie, Ramasamy, Schlegel 2013

- **Inhibin B**: δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αποκλεισμό ενός άνδρα με ΜΑΑ από τη βιοψία
- **Μέγεθος των όρχεων**: δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα Campbell F. Bryson 2014
- **Ηλικία** : πιθανόν να παίζει ρόλο στην πιθανότητα εγκυμοσύνης, δεν φαίνεται όμως να επηρεάζει την ανεύρεση σπέρματος

Bernie, Ramasamy, Schlegel 2013

- Τα επίπεδα της **Τεστοστερόνης** δεν σχετίζονται με το αποτέλεσμα της micro TESE

**Althakafi et al 2017**

- Αλγόριθμοι που ενσωματώνουν **FSH , Inhibin και μέγεθος όρχεων**, θα πρέπει να επαναξιολογηθούν ως προγνωστικά μοντέλα

**Boitrelle et al., 2011**

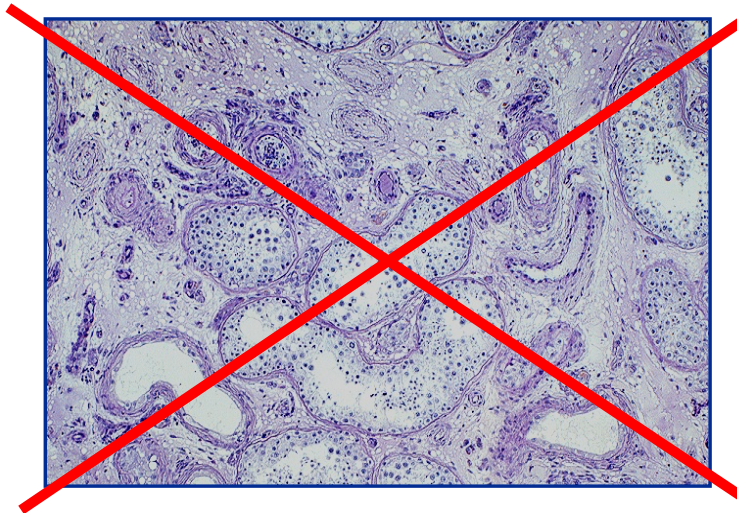
**Tournaye, 2011**

- **Ιστολογική εξέταση**

- υπάρχει η άποψη ότι η ιστολογία του βιοπτικού υλικού είναι ο πιο έγκυρος προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχή ανεύρεση σπέρματος

- Δυστυχώς όμως **δεν** είναι διαθέσιμος, αφού δεν δύναται να ληφθεί εκτός από την ώρα της TESE Colpi et al., 2010

( ο μόνος τρόπος είναι η διενέργεια **διαγνωστικής βιοψίας**, η οποία όμως **ΔΕΝ** συνιστάται - απαγορεύεται)



? κατά πόσο η ανεύρεση ενός προεξάρχοντος ιστολογικού τύπου SCO μπορεί να αποκλείσει την παρουσία εστιακής σπερματογένεσης

- **Γενετικός έλεγχος**

- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
  - **αριθμητικές** ( τρισωμία )
  - **δομικές** ( αναστροφές, μετατοπίσεις )

Υπογόνιμοι άνδρες **5,8%** :

- **4,2 % φυλετικά χρωμοσώματα**
- **1,5 % αυτοσωμικά**

**Σε σοβαρή oligospermia και NOA ↑↑↑ κίνδυνος ( φυλετικά )**

- Klinefelter's syndrome
- Y-chromosome microdeletions

# EAU Guidelines on Male Infertility

MALE INFERTILITY - LIMITED UPDATE MARCH 2017

Recommendations	GR
Obtain <u>standard karyotype analysis</u> in all men with damaged spermatogenesis (spermatozoa <u>&lt; 10 million/mL</u> ) who are seeking fertility treatment by in vitro fertilisation (IVF).	B

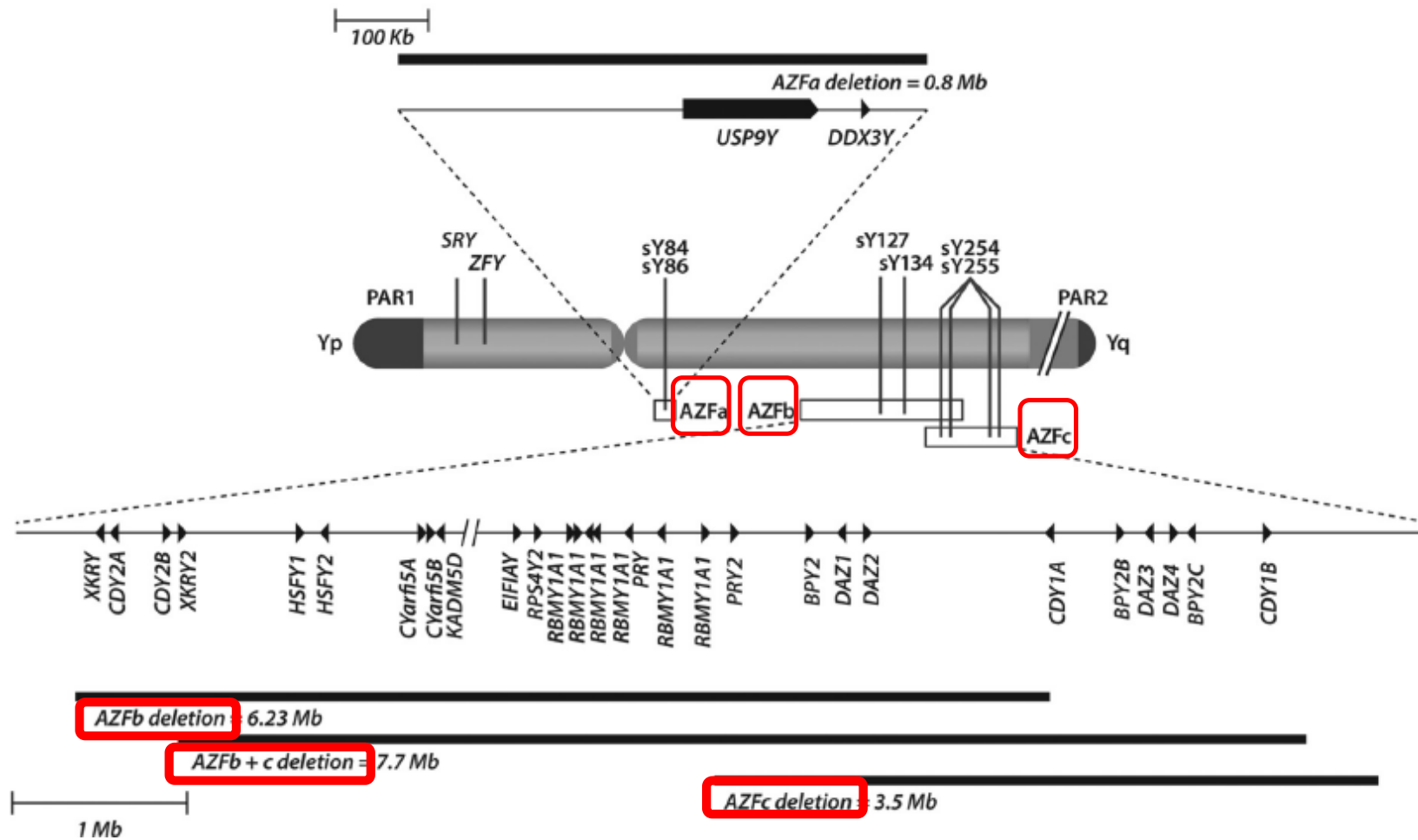
## Testing for Y microdeletions

Indications for AZF deletion screening are based on sperm count and include azoospermia and severe oligozoospermia (**spermatozoa count < 5 million/mL**).

- Ποσοστά ανεύρεσης σπέρματος **υψηλότερα σε KS** παρά σε άνδρες με **ΜΑΑ και καρυότυπο 46,XY**

T Ishikawa, 2012

- Y-chromosome microdeletions



- Περίπου 10% ανδρών με ΜΑΑ: μικροελλείψεις σε μία ή περισσότερες γονιδιακές περιοχές στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος Y Yq
- AZFa , AZFb , AZFc



# EAU Guidelines on Male Infertility

MALE INFERTILITY - LIMITED UPDATE MARCH 2017

## 5.1.2.4 Testicular biopsy

Testicular biopsy can be part of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment in patients with clinical evidence of NOA. Testicular sperm extraction (TESE) is the technique of choice. Spermatogenesis may be focal, which means that in about 50% of men with NOA, spermatozoa can be found and used for ICSI. There is a good correlation between the histology found upon diagnostic biopsy and the likelihood of finding mature sperm cells during testicular sperm retrieval and ICSI [15-17]. However, no threshold value has been found for FSH, inhibin B, or testicular volume and successful sperm harvesting. When there are complete AZFa and AZFb microdeletions, the likelihood of sperm retrieval is virtually zero and therefore TESE procedures are contraindicated. Microsurgical TESE yields the highest sperm retrieval rates, and multiple TESE is superior to conventional TESE. Microsurgical TESE should be preferred in severe cases of non-obstructive azoospermia

- Έως τώρα η πλήρης έλλειψη AZFa και AZFb είναι η **μοναδική** εξέταση που **αποκλείει** την ανεύρεση σπέρματος σε άνδρες με MAA
- **Κάθε** άνδρας με MAA αζωοσπερμία **πρέπει** να εξετάζεται για καρυότυπο και μικροελλείψεις Y χρωμοσώματος **πριν** **υποβληθεί σε TESE**

genetic condition. For men with complete AZFa, AZFb or AZFbc microdeletions we do not recommend proceeding with SR. However, given the limited number of cases documented in the literature to allow a categorical statement against SR, we sporadically perform SR in such cases provided the patient is given consent after exhaustive counseling. In our experience sperm have been retrieved in 1/9 men with complete AZFb deletions, and in 0/5 cases with AZFa.

Sandro C Esteves 2015

- Νεώτερη έρευνα

**Highly sensitive quantitative telomerase assay of diagnostic testicular biopsy material predicts the presence of haploid spermatogenic cells in therapeutic testicular biopsy in men with Sertoli cell-only syndrome\***

Yasuhisa Yamamoto<sup>1</sup>, Nikolaos Sofikitis<sup>1,3</sup>  
Yasuyuki Mio<sup>2</sup> and Ikuo Miyagawa<sup>1</sup>

testicular spermatozoa or s  
treatment, enabling these



22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο  
Ουρολογικό Συνέδριο

Ηράκλειο  
16-19 Οκτωβρίου 2014  
Creta Maris Hotel

**ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΑ ΑΝΑΡΡΟΦΗΘΕΝΤΑ  
ΟΡΧΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΡΟΒΛΕΨΟΥΝ ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ  
ΜΙΑΣ ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΡΧΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ.**

## **Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome\***

---

**Yasuhisa Yamamoto<sup>1</sup>, Nikolaos Sofikitis<sup>1,2,4</sup>, Yasuyuki Mio<sup>3</sup>, Dimitrios Loutradis<sup>1</sup>, Apostolos Kaponis<sup>1</sup> and Ikuo Miyagawa<sup>1</sup>**

- **Μέτρηση της ABP ( androgen binding protein ) στον ορχικό ιστό**

**RESEARCH**

**Open Access**

**Expression** analysis of *MND1/GAJ*, *SPATA22*,  
*GAPDHS* and *ACR* genes in **testicular biopsies**  
from non-obstructive azoospermia (NOA) patients

Andriy Dorosh<sup>1</sup>, Olina Tepla<sup>2</sup>, Eva Zatecka<sup>1</sup>, Lukas Ded<sup>1</sup>, Karel Koci<sup>2</sup> and Jana Peknicova<sup>1\*</sup>

## **Expression level of chromodomain Y (CDY): potential marker for prediction of sperm recovery in non-obstructive azoospermia**

*Neda Heydarian<sup>1, 2</sup> M.Sc., Raha Favaedi<sup>2</sup> M.Sc., Mohammad Ali Sadighi Gilani<sup>3, 4</sup> M.D., Maryam Shahhoseini<sup>2</sup> Ph.D.*



- Μέτρηση της **τελομεράσης**: υψηλή προγνωστική αξία, ανάγκη λήψης ιστού με διαδερμική αναρρόφηση
- **ABP**: υψηλή προγνωστική αξία στην ανεύρεση σπέρματος
- **Μέτρηση έκφρασης γονιδίων** ειδικών για τον όρχι : εκτίμηση σταδίου σπερματογένεσης
- **CDY1**: προγνωστική αξία σε ανάγκη **επαναληπτικής** TESE

**ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ: ΑΝΑΓΚΗ ΟΡΧΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ,  
δηλαδή διαγνωστικής βιοψίας**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Preclinical evaluation of a **TEX101** protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility



Dimitrios Korbakis<sup>1,2†</sup>, Christina Schiza<sup>1,3†</sup>, Davor Brinc<sup>3</sup>, Antoninus Soosaipillai<sup>3</sup>, Theano D. Karakosta<sup>1,4</sup>, Christine Légaré<sup>5</sup>, Robert Sullivan<sup>5</sup>, Brendan Mullen<sup>3</sup>, Keith Jarvi<sup>2,6</sup>, Eleftherios P. Diamandis<sup>1,2,3,4\*</sup> and Andrei P. Drabovich<sup>1,3,4\*</sup>

## ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

- Με μια τιμή αναφοράς 0,6 ng/ml μπορεί να προβλέψει την ανεύρεση σπερματοζωαρίων με **ειδικότητα 64%** και **ευαισθησία 73%**

# SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

## Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia

Received: 21 August 2017

Accepted: 24 November 2017

Published online: 15 December 2017

Massimo Alfano<sup>1</sup>, Eugenio Ventimiglia<sup>1,2</sup>, Irene Locatelli<sup>1</sup>, Paolo Capogrosso<sup>1,2</sup>, Walter Cazzaniga<sup>1,2</sup>, Filippo Pederzoli<sup>1,2</sup>, Nicola Frego<sup>1,2</sup>, Rayan Matloob<sup>1</sup>, Antonino Saccà<sup>3</sup>, Luca Pagliardini<sup>4</sup>, Paola Viganò<sup>4</sup>, Pietro Zerbi<sup>5</sup>, Manuela Nebuloni<sup>5</sup>, Marina Pontillo<sup>6</sup>, Francesco Montorsi<sup>1,2</sup> & Andrea Salonia<sup>1,2</sup>

	All iNOA men (n = 47)	Positive sperm retrieval (n = 23)	Negative sperm retrieval (n = 24)	P value	Reference values
	Median (IQR)				
Age at microTESE (Y)	38 (33–40)	39 (32–42)	38 (36–40)	0.6	
Waist circumf. (cm)	94.5 (88.5–99.5)	94.5 (90–98)	95 (88.5–99.5)	0.9	<102
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	25 (23.6–26.6)	25 (23.4–26.6)	25 (23.7–27.4)	0.8	18.5–25
Right testis vol. (ml)	10 (10–12)	11 (10–12)	10 (10–12)	0.9	15–25
Left testis vol. (ml)	10 (8–12)	10 (9–12)	10 (8–12)	0.7	15–25
Seminal volume (ml)	3 (2.5–4)	3 (2–4)	3 (2.7–4)	0.4	1.2–7.6
Seminal plasma pH	8 (7.8–8)	8 (7.8–8)	8 (7.8–8)	0.9	7.2–8
FSH (mUI/ml)	18.3 (12–25.7)	18.3 (12–27)	17.9 (12.3–23.1)	0.6	1.4–18.1
LH (mUI/ml)	7 (4.6–10.6)	7.7 (4.4–11.8)	7 (4.7–10.4)	0.8	1.7–8.6
Prolactin (ng/ml)	8.7 (6.2–13)	7.9 (5.4–10.2)	10 (7.7–15)	0.14	2–18
TSH (μUI/ml)	1.6 (1.3–2.6)	1.6 (1.2–1.2)	2 (1.3–3.1)	0.2	0.25–5
SHBG (nmol/L)	28.5 (21.8–33.9)	29 (21–33.1)	28 (22–35.9)	1	13–71
InhB (pg/ml)	34.8 (7–57.6)	32.7 (7–52)	37.7 (10.3–61.9)	0.7	25–325
E2 (pg/ml)	25 (24–29.4)	25 (24–27)	24 (22.5–31.6)	0.6	<58
tT (ng/ml)	3.7 (3–4.4)	3.9 (2.4–5)	3.6 (3–4.3)	0.5	2.8–8
AMH (ng/ml)	3.43 (2–6)	2.0 (1.09–2.91)	6 (4–9.43)	<0.001	0.77–14.5
AMH/tT	0.91 (0.42–1.84)	0.43 (0.3–0.77)	1.77 (1.13–2.41)	<0.001	

**47 άνδρες, 23 (+), 24 (-) στη microTESE**  
**AMH , AMH/tT οι μόνες παράμετροι με προγνωστική αξία**

	Univariable			Multivariable Model 1			Multivariable Model 2		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age at microTESE	1.0	0.91-1.12	0.91	0.96	0.8-1.14	0.62	0.94	0.79-1.12	0.5
Right testis volume	0.97	0.83-1.14	0.71	1.13	0.95-1.76	0.11	1.46	0.77-2.78	0.2
FSH	1.03	0.98-1.07	0.31	0.99	0.89-1.09	0.85	1	0.9-1.13	0.87
AMH	0.28	0.13-0.61	0.001	0.21	0.07-0.6	0.004			
AMH/tT	0.00	0.00-0.13	0.004				0.01	0.00-0.17	0.008

**Στατιστική ανάλυση για τους ασθενείς με (+)  
ανεύρεση σπερματοζωαρίων**

AMH < 4.62 ng/ml; AMH/tT < 1.02		Outcome		Total
		Negative at test	Positive at test	
Retrieval Negative	Count	19	5	24
	% within AMH	79.2	20.8	100
	% within outcome	100	17.9	51.1
Retrieval Positive	Count	0	23	23
	% within AMH	0	100	100
	% within outcome	0	82.1	48.9
Total iNOA	Count	19	28	47
	% within AMH	40.4	59.6	100
	% within outcome	100	100	100

- AMH < 4.62 ng/ml : 100% ευαισθησία και 82% ειδικότητα

- (+) προγνωστική αξία 79%

- (-) προγνωστική αξία 100%

Για την επιτυχή ανεύρεση σπερματοζωαρίων

- AMH/tT < 1,02 παρεμφερή ποσοστά

- Με τις συγκεκριμένες τιμές αναφοράς, **η επιτυχής ανεύρεση σπερματοζωαρίων προβλέφθηκε σε όλους τους άνδρες, ενώ 19 από τους 47 συνολικά θα μπορούσαν να αποφύγουν το χειρουργείο**

Προς το παρόν δεν έχουμε κάποια εξέταση που να μπορεί να προβλέψει με απόλυτο τρόπο την ανεύρεση σπερματοζωαρίων σε άνδρες με ΜΑΑ....

Έχοντας όλα αυτά κατά νου, ας δούμε αυτόν τον άνδρα πριν την πρώτη βιοψία...



Άνδρας 36 ετών

Προσπάθεια τεκνοποίησης από διετίας

1<sup>ο</sup> σπερμοδιάγραμμα

Μικροβιολογικό εργαστήριο

Δεν ανευρέθησαν σπερματοζωάρια

2<sup>ο</sup> σπερμοδιάγραμμα

Σε εξειδικευμένο εργαστήριο, παρατεταμένη

φυγοκέντρωση

Δεν ανευρέθησαν σπερματοζωάρια

Και τα δύο με 4 ημέρες αποχή

3 εβδομάδες διαφορά

Όγκος 3,4 και 4,2 ml

pH 7,8