

## **Programmed cell death in varicocele-bearing testes**

**Andrologia 2009;41:39-45; DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00894.x**

A. HASSAN (1), E. M. EL-NASHAR (2) & T. MOSTAFA (3)

(1) Department of Dermatology & Andrology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt; (2) Department of Histology & Cytology, Faculty of Medicine, Benha University, Benha, Egypt; (3) Department of Andrology & Sexology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Correspondance to: Taymour Mostafa, MD, Department of Andrology & Sexology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo 11562, Egypt. Tel.: +20 10 515 0297; E-mail: [taymour1155@link.net](mailto:taymour1155@link.net)

Accelerated apoptosis is a significant factor in the pathophysiology of male infertility disorders associated with abnormal spermatogenesis. This study aimed to investigate apoptosis in varicocele-bearing testes. Sixty four men with varicocele (18 fertile and 46 infertile) were studied compared with eight men with obstructive azoospermic as controls. Apoptosis was assessed in testicular biopsy specimens using terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling (TUNEL) method as well as electron microscopy. The results demonstrated that the occurrence of apoptotic changes comprised all types of germ cells but not affecting Sertoli cells. Mean tubular apoptotic indices of fertile or infertile men with varicocele were significantly higher than controls (mean  $\pm$  SD:  $4.55 \pm 1.03\%$ ,  $6.29 \pm 1.82\%$  versus  $2.71 \pm 0.45\%$ ,  $P < 0.05$ ). Mean Leydig cells apoptotic indices of infertile men with varicocele were significantly higher than those of fertile men without varicocele as well as controls ( $1.18 \pm 0.38\%$ ,  $0.68 \pm 0.15\%$ ,  $0.31 \pm 0.21\%$ ,  $P < 0.05$ ). Apoptotic indices were nonsignificantly correlated with Johnsen score, testicular volume or varicocele grade. It is concluded that testicular apoptosis is increased in varicocele-associated men either fertile or infertile who may be implicated in associated spermatogenic dysfunction.

### **La morte cellulare programmata nei testicoli connessi a varicocele**

L'apoptosi accelerata è un fattore significativo della fisiopatologia dei disordini di infertilità maschile associati alla spermatogenesi anormale. Lo scopo di questo studio fu di analizzare l'apoptosi nei testicoli connessi a varicocele. Sono stati studiati sessantaquattro uomini con varicocele (18 fertili e 46 infertili) comparandoli con otto uomini con azoospermia ostruttiva come controlli. L'apoptosi è stata determinata in campioni da biopsia testicolare tramite il metodo della marcatura dell'interruzione terminale alla deossinucleotidil transferasi (TUNEL) così come con la microscopia elettronica. I risultati hanno dimostrato che la comparsa delle modificazioni apoptotiche riguardavano tutti i tipi delle cellule germinali ma non interessavano le cellule di Sertoli. L'indice medio dei tubuli apoptotici degli uomini fertili e infertili con varicocele fu significativamente maggiore dei controlli (media  $\pm$  SD:  $4.55 \pm 1.03\%$ ,  $6.29 \pm 1.82\%$  contro  $2.71 \pm 0.45\%$ ,  $P < 0.05$ ). L'indice medio delle cellule di Leydig apoptotiche degli uomini fertili e infertili con varicocele fu significativamente maggiore di quello degli uomini fertili senza varicocele così come dei controlli ( $1.18 \pm 0.38\%$ ,  $0.68 \pm 0.15\%$ ,  $0.31 \pm 0.21\%$ ,  $P < 0.05$ ). Gli indici di apoptosi non correlarono significativamente con il punteggio di Johnsen, il volume testicolare o il grado di varicocele. Si può concludere che l'apoptosi testicolare è aumentata negli uomini con varicocele siano essi fertili o infertili e può essere coinvolta nella disfunzione spermatogenica associata.

**Il commento** – L'apoptosi è la attività di suicidio delle cellule che avviene quando queste sono alterate o in sofferenza persistente. Fermo restando quanto osservano anche gli autori relativamente al gruppo di controllo (uomini con blocco ostruttivo della emissione degli spermatozoi impiegati perché è difficilissimo impiegare uomini assolutamente normali non potendo, per questioni etiche, sottoporli a biopsia testicolare solo ai fini della ricerca scientifica), che comunque ha dimostrato avere un assetto della funzione testicolare sovrapponibile a quello degli uomini normali, è ben dimostrato che in presenza di varicocele di qualunque grado i testicoli sono in stato di sofferenza e che in ragione di tale sofferenza le cellule germinali vanno incontro ad una apoptosi molto importante che riduce di molto la capacità di produzione degli spermatozoi, pur non essendo invalidata la funzione endocrina come è ben noto. Ancora una volta e in modo sempre più inequivocabile si dimostra la necessità di porre correzione stabile e radicale alle condizioni di varicocele qualunque ne sia il grado clinico e/o ecografico. Ovviamente la presenza del varicocele deve sempre essere ben definita e non deve essere sottovalutata la frequente bilateralità e l'associazione con l'idrocele e con le patologie congestizio-infiammatorie pelvico-prostatiche, coem noi e molti autori ormai sosteniamo da tempo. Il trascurare, non trattare, minimizzare le forme modeste o peggio le forme marcate, comporta la progressiva perdita della funzione spermio genetica anche se possono rimanere in gioco abbastanza spermatozoi per ottenere una gravidanza. Il processo apoptotico descritto nello studio peraltro è alla base delle alterazioni del DNA degli spermatozoi che, ove emessi, sono i responsabili dei fallimenti delle gravidanze e aumentano considerevolmente il rischio di ritrovare alterazioni geniche nei nuovi nati.