

Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study

Andrology 2022;10:13-23; DOI: 10.1111/andr.13073

AMARO N. DUARTE-NETO (1,2), THIAGO A. TEIXEIRA (3), ELIA G. CALDINI (1), CRISTINA T. KANAMURA (2), MICHELE S. GOMES-GOUVÊA (4), ANGELA B.G. DOS SANTOS (1), RENATA A.A. MONTEIRO (1), JOÃO R.R. PINHO (4), THAIS MAUAD (1), LUIZ F.F. DA SILVA (1,5), PAULO H.N. SALDIVA (1), MARISA DOLHNIKOFF (1), KATIA R.M. LEITE (3), JORGE HALLAK (1,3)

(1) Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, (2) Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brazil, (3) Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, (4) Departamento de Gastroenterologia (LIM-07), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, (5) Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence to: Amaro Nunes Duarte Neto, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Patologia. Av. Dr. Arnaldo, 455, sala 1161–Cerqueira Cesar, 01246–903 Sao Paulo, Brazil. Email: amaro.ndneto@hc.fm.usp.br

Multi-organ damage is a common feature of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, going beyond the initially observed severe pneumonia. Evidence that the testis is also compromised is growing. The aim was to describe the pathological findings in testes from fatal cases of COVID-19, including the detection of viral particles and antigens, and inflammatory cell subsets. Postmortem testicular samples were obtained by percutaneous puncture from 11 deceased men and examined by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for RNA detection and by light and electron microscopy (EM) for SARS-CoV-2. Immunohistochemistry (IHC) for the SARS-CoV-2 N-protein and lymphocytic and histiocytic markers was also performed. Eight patients had mild interstitial orchitis, composed mainly of CD68+ and TCD8+ cells. Fibrin thrombi were detected in five cases. All cases presented congestion, interstitial edema, thickening of the tubular basal membrane, decreased Leydig and Sertoli cells with reduced spermatogenesis, and strong expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM) in vessels. IHC detected SARS-Cov-2 antigen in Leydig cells, Sertoli cells, spermatogonia, and fibroblasts in all cases. EM detected viral particles in the cytoplasm of fibroblasts, endothelium, Sertoli and Leydig cells, spermatids, and epithelial cells of the rete testis in four cases, while RT-PCR detected SARS-CoV-2 RNA in three cases. In conclusion, the COVID-19-associated testicular lesion revealed a combination of orchitis, vascular changes, basal membrane thickening, Leydig and Sertoli cell scarcity, and reduced spermatogenesis associated with SARS-CoV-2 local infection that may impair hormonal function and fertility in men.

La patologia testicolare nel COVID-19: uno studio autoptico descrittivo

Il danno multi-organo è un comune aspetto della sindrome severa acuta respiratoria da infezione di coronavirus 2 (SARS-CoV-2), che prosegue oltre la polmonite severa osservata inizialmente. Sta aumentando l'evidenza anche sulla compromissione dei testicoli. Lo scopo fu di descrivere gli aspetti patologici nei testicoli derivati dai casi fatali di COVID-19, includendo la rilevazione delle particelle virali, degli antigeni e del gruppo di cellule infiammatorie. Furono ottenuti i campioni di testicoli postmortem, tramite puntura transcutanea da 11 uomini defunti, esaminati con la reazione a catena polimerasica a trascrizione inversa (RT-PCR) per la determinazione del RNA e con la microscopia a luce ed elettronica (EM) per il SARS-CoV-2. Furono altresì eseguiti i marcatori immunoistochimici (IHC) per la N-proteina del SARS-CoV-2, per i linfociti e gli istiociti. Otto pazienti ebbero una moderata orchite interstiziale, composta principalmente da cellule CD68+ e TCD8+. In cinque casi furono rilevati trombi di fibrina. Tutti i casi presentarono congestione, edema intestiziale, ispessimento della membrana tubulare basale, riduzione delle cellule di Leydig e di Sertoli con riduzione della spermatogenesi, forte espressione nei vasi della molecola vascolare di adesione cellulare (VCAM). La IHC rilevò in tutti i casi l'antigene del SARS-CoV-2 nelle cellule di Leydig, nelle cellule di Sertoli, negli spermatogoni e nei fibroblasti. La EM rilevò in quattro casi le particelle virali nel citoplasma dei fibroblasti, dell'endotelio, delle cellule di Sertoli e di Leydig, degli spermatidi e delle cellule epiteliali della rete testis, mentre la RT-PCR rilevò in tre casi il RNA del SARS-CoV-2. In conclusione, la lesione testicolare associata al COVID-19 rivelò una combinazione di orchite, modificazioni vascolari, ispessimento della membrana basale, scarsità delle cellule di Leydig e di Sertoli, ridotta spermatogenesi associata alla infezione locale da SARS-CoV-2 che può alterare la funzione ormonale e fertile degli uomini.

Il commento - Andrology apre l'anno 2022 con alcuni studi relativi al rapporto tra COVID-19 e funzione genitale maschile. Tali studi derivano dal fatto che le componenti genitali maschili sono particolarmente sede di espressione del recettore ACE2 e della proteina TMPRSS2, strutture necessarie al virus per infettare le cellule. Sul tema abbiamo già avuto modo di riportare e commentare in questa sede diversi articoli di questa ed altre riviste di settore che mettevano in luce la relazione ed il danno strutturale e funzionale prodotto dall'infezione e della attenzione che i medici e gli Andrologi devono avere rispetto ai pazienti che hanno

avuto a che fare con l'infezione, in particolare per la popolazione più giovane. Noi qui ora commentiamo questo studio che ci sembra decisamente interessante perché, per quanto su un campione piccolo di pazienti, dimostra la reale presenza del virus all'interno di tutti i tipi delle cellule testicolari con induzione della reattività infiammatoria e costituzione di un danno strutturale e funzionale: il decesso di tutti i pazienti del campione non ha consentito ovviamente di poter verificare se il virus venga poi eliminato dalle componenti e se il danno venga adeguatamente riparato. Un aspetto interessante, che tuttavia rischia di far sottovalutare il problema, è che l'infezione testicolare produce un quadro infiammatorio a bassa reattività, tanto che nessuno dei pazienti presentò i segnali chiari dell'orchite. L'aspetto più limitante è che l'età media fu di 64 anni e quindi in soggetti (salvo 3 pazienti di 32 e 41 e 45 anni) in cui almeno il quadro fertile non poneva questioni significative, ma probabilmente in quasi tutti poteva porsi il problema della produzione di testosterone; in proposito si vedano gli altri due articoli: *Andrology* 2022;10:24-33 e *Andrology* 2022;10:34-41. Quanto rilevato dagli Autori merita di essere esteso su una più ampia popolazione di pazienti più giovani, sia che vadano incontro a decesso (il che rende più semplice l'analisi sul campione testicolare) sia che tornino in un tempo ragionevole alla vita normale, attivando i dovuti test sulle componenti genitali e sulle variazioni dell'asse ormonale: potremmo trovarci di fronte a nuove forme di disfunzione che rischiano di essere minimizzate o misconosciute e che quindi rischiano di non trovare la utile soluzione. Sottolineiamo, insieme agli Autori, che tale quadro entra a far parte della cosiddetta "long covid syndrome", la quale andrà seguita e attentamente valutata non solo nei prossimi mesi, ma forse anche nei prossimi anni.