

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE DELL'INFERTILITÀ MASCHILE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, responsabile tra l'altro della stesura delle linee guida sull'interpretazione del liquido seminale, definisce l'**infertilità** come l'**incapacità** di una coppia **di ottenere una gravidanza dopo un anno di rapporti non protetti, con una frequenza di almeno tre rapporti al mese**.

Negli ultimi decenni l'infertilità ha assunto sempre più i connotati di una vera e propria **malattia sociale**: si stima, infatti, che il 15% delle coppie possa andare incontro a difficoltà nel concepimento, con una sostanziale equa ripartizione fra fattori maschili, femminili e di coppia. Un'adeguata tutela della salute riproduttiva parte dalla prevenzione: tuttavia, è sin troppo frequente il ricorso allo specialista solo in un momento eccessivamente tardivo, quando le opzioni terapeutiche rimaste a disposizione sono minori, sia per numero che per efficacia.

Le **terapie** farmacologiche dell'infertilità maschile sono in larga misura **dipendenti dall'eziopatogenesi**: cause pre-testicolari, testicolari e post-testicolari rappresentano entità cliniche completamente diverse, ciascuna delle quali meritevole di trattamenti mediante terapie specifiche. In aggiunta alle terapie eziologiche ed empiriche, il primo approccio alla terapia dell'infertilità consiste nel suggerire un'**adeguata attività sessuale** e l'**astensione dai possibili fattori di rischio** associati a una peggiore qualità seminale (1). Solide evidenze scientifiche supportano il ruolo causale dell'uso di alcol, tabacco e sostanze di abuso nel favorire la comparsa di alterazioni dei parametri seminali: pertanto, il primo approccio al trattamento dell'infertilità deve essere prevalentemente comportamentale.

TERAPIE EZIOLOGICHE

La classificazione dell'eziopatogenesi dell'infertilità maschile non ha scopo esclusivamente didascalico, ma rappresenta invece la chiave di interpretazione per meglio comprendere come alcuni farmaci siano fruibili in alcuni casi e del tutto inadeguati in altri (2).

Cause pre-testicolari

Le cause pre-testicolari sono classicamente rappresentate dall'**ipogonadismo ipogonadotropo**. I pazienti affetti presentano ridotte concentrazioni delle gonadotropine ipofisarie LH e FSH, per un danno ipofisario o ipotalamico; a seguito della carenza di tali ormoni, viene a ridursi lo stimolo alla produzione testicolare di steroidi sessuali e di spermatozoi, fino a configurare quadri clinici di azoospermia e franca carenza androgenica (2).

Oltre alle forme su base genetica, quale la sindrome di Kallmann che è la più conosciuta, esistono numerose forme acquisite, riconducibili a fenomeni neoplastici, infiammatori o infettivi. Nelle forme congenite, la mancata esposizione alle gonadotropine determina la comparsa di segni e sintomi maggiormente accentuati rispetto alle forme acquisite.

In molti soggetti affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, indipendentemente dal momento d'esordio, la somministrazione di **gonadotropine esogene** può portare alla risoluzione del quadro clinico, inducendo la ripresa della spermatogenesi e della steroidogenesi testicolare (2, 3).

Non esiste un consenso generale in merito allo schema terapeutico più idoneo per il trattamento con gonadotropine. Comunemente si utilizza hCG (o preparati simili, come LH ricombinante), alla dose di 1500-2500 UI per due volte a settimana, per un periodo di almeno tre mesi (3). Al termine del primo trimestre di trattamento è consigliato ripetere l'esame del liquido seminale: in alcuni casi, più comunemente nelle forme di ipogonadismo ipogonadotropo acquisite dopo la pubertà, la sola somministrazione di hCG o simili può ripristinare la spermatogenesi. Qualora il quadro di azoospermia persista dopo il primo trimestre, l'aggiunta di FSH (ricombinante, o purificato urinario), abitualmente 150 UI a giorni alterni, può favorire il ripristino della spermatogenesi. È indicato ripetere l'esame del liquido seminale dopo almeno tre mesi, e ogni tre mesi per almeno un anno qualora persista il quadro di azoospermia. Il tempo mediano per il **ripristino della spermatogenesi** è **fra 9 e 12 mesi dall'inizio della terapia combinata**; è quindi fondamentale istruire il paziente a proseguire il trattamento anche in caso di iniziale insuccesso.



L'**iperprolattinemia** può indurre una soppressione della fisiologica produzione di gonadotropine, determinando un quadro clinico di ipogonadismo ipogonadotropo secondario. Appare evidente come in tali circostanze la terapia di scelta non sia diretta a ripristinare i livelli di FSH e LH mediante somministrazione di gonadotropine esogene, quanto piuttosto a ridurre le concentrazioni di PRL. Qualora sia confermata la presenza di un adenoma ipofisario, la terapia di scelta è con farmaci **dopamino-agonisti**: questo trattamento, oltre a normalizzare i valori di PRL, può ridurre le dimensioni della massa tumorale e ripristinare le fisiologiche funzioni gonadiche. Fra i dopamino-agonisti, il farmaco di scelta è abitualmente la cabergolina: l'assunzione di 0.25 mg per due volte a settimana rappresenta una terapia spesso adeguata e consente una buona *compliance* da parte dei pazienti. La cabergolina presenta maggiore efficacia della bromocriptina, sia in termini di riduzione dei valori di PRL, sia di riduzione volumetrica della massa ipofisaria.

Cause testicolari

Rappresentano il più comune riscontro nella pratica clinica. Numerose condizioni influiscono direttamente sullo sviluppo testicolare già in età infantile o adolescenziale: è il caso del **criptorchidismo** e del **varicocele**, in grado di determinare un peggioramento della qualità del liquido seminale. Infezioni e infiammazioni, soprattutto in età adulta, possono portare a un repentino calo della fertilità, determinando un quadro di parziale **ipogonadismo ipergonadotropo**; parimenti, l'esposizione ad agenti cito-tossici e radiazioni può influire notevolmente sul potenziale di fertilità, spesso senza determinare contestualmente una compromissione della steroidogenesi gonadica. Alle cause acquisite, si aggiungono **fattori congeniti**, in larga parte genetici: micro-delezioni del cromosoma Y, sindrome di Klinefelter e forme genetiche di oligo- o azoospermia sono di riscontro relativamente frequente nel contesto di visite specialistiche per infertilità maschile (4).

In massima parte, le forme di infertilità di origine testicolare sono **difficilmente responsive a una terapia medica eziologica**. Le attuali indicazioni AIFA prevedono la somministrazione di FSH allo scopo di stimolare la spermatogenesi solo nei soggetti che presentino valori < 8 UI/L di tale gonadotropina. Il rationale per questo trattamento deriva dal riscontro di alcune mutazioni puntiformi a carico del gene per la catena β dell'FSH (β -FSH) e del gene per il recettore dell'FSH (FSH-R). Una diminuita sensibilità recettoriale nei confronti dell'FSH può determinare disturbi della spermatogenesi di varia entità, che tendono a divenire clinicamente evidenti soprattutto qualora le mutazioni di β -FSH e FSH-R coesistano nello stesso soggetto. Inoltre, numerose evidenze sembrano suggerire che la somministrazione di FSH esogeno possa migliorare non solo la concentrazione, ma anche i parametri seminali. In questo frangente, la terapia con FSH rappresenta l'unico trattamento approvato sia per le azoospermie che per le oligozoospermie idiopatiche (5).

Una nota a margine merita la terapia delle forme di **autoimmunità anti-spermatozoo**. Gli anticorpi anti-spermatozoo, legandosi alla superficie dello spermatozoo, ne inibiscono la motilità e ostacolano la reazione acrosomiale; è stata ipotizzata la somministrazione di cortisonici o immuno-modulatori al fine di inibire la risposta auto-immune, sebbene il trattamento di scelta resti la procreazione medicalmente assistita (PMA).

Cause post-testicolari

Le cause post-testicolari includono tutte le condizioni che influenzano l'ejaculazione. Le **forme ostruttive**, quali ad esempio quelle che si osservano in seguito a traumi o a patologie congenite quali la fibrosi cistica, sono generalmente meritevoli di valutazione chirurgica o micro-chirurgica.

La terapia farmacologica è prevalentemente rivolta alle forme di **disfunzione sessuale**: l'incapacità di ottenere o mantenere un'erezione adeguata al compimento dell'attività sessuale rappresenta un limite alla capacità di fecondare, e i farmaci per il trattamento della disfunzione erettile possono in parte contribuire ad alleviare il problema (4). È comunque raccomandato un corretto inquadramento della disfunzione sessuale: non è, infatti, raro il riscontro di disfunzioni sessuali secondarie a meccanismi psicologici strettamente associati all'infertilità di coppia.

TERAPIE EMPIRICHE

I prodotti **nutraceutici** trovano sempre più spazio nel trattamento dell'infertilità maschile, sebbene siano **carenti** le **evidenze** scientifiche a sostegno di una loro reale efficacia.

Fornire un elenco completo di tutte le molecole che sono state proposte per il trattamento dell'infertilità maschile idiopatica è al di là dello scopo di questo lavoro; tuttavia, vale la pena ricordare le vitamine E e C, la carnitina, la catalasi, il selenio, la N-acetil-cisteina, il coenzima Q10 e la SuperOssido-Dismutasi (6, 7). Il **razionale** per il loro uso deriva dall'ipotesi che quadri infiammatori aspecifici possano essere risolti in parte mediante l'uso di agenti ad azione anti-ossidante: sebbene da un punto di vista teorico questo sia vero, in molti casi è difficile, se non impossibile, determinare quale anti-ossidante sia più fruibile nel singolo paziente. In netta controtendenza alla medicina "sartorializzata", i "cocktail" di anti-ossidanti consentono di somministrare più molecole nella speranza che, agendo a più livelli, il trattamento possa giovare in diverse forme di oligo-asteno-teratozoospermia idiopatica (6, 7). Non solo le evidenze a supporto dell'efficacia di questi prodotti sono limitate, ma esiste il rischio che l'assunzione di elevate quantità di agenti anti-ossidanti possa avere azione contraria a quella auspicata, a causa dell'inibizione della reazione acrosomiale (6, 7).

TERAPIE OFF-LABEL

Dei numerosi farmaci proposti e sperimentati nel trattamento dell'infertilità maschile, nessuno, al di là delle gonadotropine, ha ottenuto l'approvazione per l'uso nella pratica clinica quotidiana.

La somministrazione di **clomifene** citrato (25-50 mg/die) o di **tamoxifene** (10-20 mg/die), consente di incrementare i livelli di FSH e LH mediante l'effetto sul *feed-back* ipofisario (8); questo trattamento, spesso utilizzato per ripristinare la spermatogenesi nei soggetti con storia di abuso di androgeni anabolizzanti, non risulta ovviamente efficace nei soggetti che presentino elevate concentrazioni basali di FSH e LH (8).

Gli **inibitori dell'aromatasi** (letrozolo 2.5 mg/die, anastrozolo 1 mg/die) agiscono con un meccanismo simile, ma trovano specifica indicazione nei soggetti che presentano maggiore attività aromatasica (8).

LIMITI, DUBBI E PERPLESSITÀ

La terapia dell'infertilità maschile rappresenta un'area calda della ricerca in ambito andrologico. L'introduzione delle metodiche di PMA ha consentito di indurre gravidanze anche in condizioni di severa compromissione della spermatogenesi: tuttavia, è stato ipotizzato che la terapia con gonadotropine possa migliorare i parametri seminali e il tasso di **frammentazione nemaspermica**, contribuendo in tal modo a migliorare le possibilità di successo della PMA. La frammentazione del DNA spermatico rappresenta un parametro abitualmente non valutato nell'*iter* diagnostico tradizionale: tuttavia, numerose evidenze negli ultimi decenni hanno mostrato come la presenza di anomalie strutturali a carico del DNA sia associata a un minor tasso di fertilità. Non sono ancora stati stabiliti i valori di riferimento per i principali test utilizzati, quali ad esempio Comet e TUNEL; allo stesso modo, non è ancora stato individuato il principio eziopatogenetico sotteso all'aumento delle alterazioni cromatiniche.

È essenziale ricordare che lo scopo ultimo di un qualsiasi trattamento per l'infertilità maschile consiste nell'aumento del tasso di gravidanze o delle nascite. **Un miglioramento nei parametri seminali**, seppure di notevole entità, **non si traduce automaticamente in un risultato "clinico"**: nei soggetti affetti da azoospermia, un risultato anche di minima entità può consentire alla coppia di considerare il ricorso alla PMA; in un uomo con buoni parametri seminali, un ulteriore miglioramento può non portare a nessun giovamento a fronte di costi non trascurabili.

CONCLUSIONI

La terapia farmacologica dell'infertilità maschile non può prescindere da un **corretto inquadramento diagnostico**. A disposizione del clinico esistono numerosi farmaci che possono migliorare i parametri seminali, o persino ripristinare la spermatogenesi agendo sulla causa sottostante.

Sebbene l'introduzione delle metodiche di PMA abbia sensibilmente cambiato l'approccio alla coppia infertile, i trattamenti farmacologici possono contribuire a favorire il concepimento per vie naturali o persino aumentare le possibilità di successo della fecondazione assistita. Laddove non esista una specifica indicazione al trattamento ormonale, il ricorso a terapie empiriche e *off-label* rappresenta un'ulteriore possibilità, sebbene le evidenze a supporto siano significativamente meno valide.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert Opin Pharmacother* [2012, 13: 2511-31](#).
2. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3532-42](#).
3. Isidori AM, Sansone A, Gianfrilli D. Hormonal treatment of male infertility: gonadotropins and beyond. In: Simoni M, Huhtaniemi I (eds) *Endocrinology of the testis and male reproduction*. Endocrinology. Springer, Cham, 2017: 1-20.
4. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 554-64](#).
5. Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G, et al. The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* [2018, 41: 1107-22](#).
6. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview. *Asian J Androl* [2011, 13: 690-7](#).
7. Calogero AE, Aversa A, La Vignera S, et al. The use of nutraceuticals in male sexual and reproductive disturbances: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest* [2017, 40: 1389-97](#).
8. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, et al. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertil Steril* [2013, 99: 718-24](#).
9. Mazzilli F, Delfino M, Mazzilli R. Terapie dell'infertilità. [Endowiki](#).