

L'INFERTILITÀ MASCHILE

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Anche se, a rigor di termini, sterilità e infertilità sarebbero concetti diversi (il primo si riferisce all'assenza di concepimento dopo almeno un anno di rapporti sessuali mirati; il secondo all'incapacità a portare avanti una gravidanza fino ad un'epoca che garantisca la vitalità del feto), nella pratica clinica i due termini sono considerati sinonimi, che qui verranno utilizzati indistintamente. Inoltre, la definizione andrebbe rimodulata, distinguendo tra sterilità o infertilità **definitiva** (che riguarda un numero ridotto di situazioni in cui non è possibile la risoluzione) e condizione di **ipo- o subfertilità**, dove è possibile, con opportuni presidi, risolvere il problema, che per fortuna riguarda la maggior parte delle coppie cosiddette sterili.

Una condizione di infertilità riguarda circa il 15-20% delle coppie. Ad accentuare il problema concorrono sicuramente, almeno nel mondo occidentale, fattori socio-economici, che ritardano la pianificazione familiare verso fasce di età in cui la fertilità tende ad essere naturalmente ridotta. In particolare, nel 30% dei casi risulta preponderante il fattore maschile, nel 30% dei casi il fattore femminile, nel restante 40% vi è un fattore di coppia.

ITER DIAGNOSTICO

Per un efficace inquadramento, è indispensabile un'accurata **anamnesi**, in cui vanno presi in considerazione anche lo "stile di vita" (fumo, alcool, sostanze stupefacenti, ecc.) e l'eventuale utilizzo di farmaci (ad es. steroidi anabolizzanti per attività sportive), fattori con impatto negativo sulla spermatogenesi, che devono quindi essere corretti.

Lo studio della potenzialità fecondante si basa sull'**esame clinico**, anche in relazione all'età, ma soprattutto sullo **studio seminologico**, che deve essere effettuato in centri specialistici, dal momento che a tutt'oggi, malgrado le linee-guida del WHO, non vi è ancora una standardizzazione soddisfacente per la valutazione dei parametri seminali, con inevitabili ripercussioni interpretative nella loro valutazione.

Esame standard del liquido seminale

L'esame seminale deve essere eseguito almeno 2-3 volte, a distanza di 30 giorni l'uno dall'altro, per evitare indicazioni insufficienti dovute alla variabilità dei parametri seminali.

Modalità di raccolta

Il rispetto delle indicazioni che riguardano la raccolta del liquido seminale rappresenta la premessa indispensabile alla corretta esecuzione dell'esame. Il campione deve essere raccolto esclusivamente per masturbazione, in un contenitore sterile di vetro o di plastica, dopo aver osservato un periodo di astinenza sessuale di 3-5 giorni. Il campione deve essere consegnato in laboratorio entro 60 minuti dalla raccolta e bisogna assolutamente evitare, durante il trasporto, eccessive escursioni termiche (temperatura non < 15°C e non > 36°C).

Caratteri macroscopici del liquido seminale

Il liquido seminale umano, subito dopo l'eiaculazione, subisce un processo di coagula-

zione promosso da fattori prodotti dalle vescicole seminali. Successivamente inizia un processo di fluidificazione che si completa nel giro di 25-30 minuti.

Il volume in condizioni di normalità è compreso tra 2 e 5 ml, con notevoli oscillazioni anche individuali. Quando l'eiaculato è < 0.5 ml si ha la condizione di **ipospermia**. Viene definita inoltre **aspermia** la mancata emissione di liquido seminale.

Caratteri microscopici del liquido seminale

- **Concentrazione nemaspermica.** Nei soggetti perfettamente normali da un punto di vista anatomico, andrologico ed endocrinologico vi è una notevole oscillazione del numero degli spermatozoi. Secondo i criteri di normalità del WHO, la concentrazione minima può essere stabilita intorno ai 20×10^6 /ml.
- **Motilità.** La motilità rappresenta senza dubbio una proprietà fondamentale dello spermatozoo. Tale parametro va distinto dalla vitalità nemaspermica: infatti, gli spermatozoi non devono necessariamente essere mobili per essere vitali. Il movimento dello spermatozoo è di tipo flagellare: consiste in una serie di onde che si originano lungo la base del flagello e si propagano lungo quest'ultimo, per cui la testa viene spinta in avanti passivamente con oscillazioni ritmiche di ampiezza regolare. È necessario valutare non soltanto la percentuale di forme mobili, ma anche il tipo di motilità, che normalmente deve essere di tipo progressivo e vivace, con una velocità media > 25 $\mu\text{m}/\text{sec}$. Nel soggetto normale, dopo un'ora dall'eiaculazione la percentuale degli spermatozoi dotati di motilità progressiva (veloce + lenta, categorie "a" e "b" del WHO) è > 50%. Per valori inferiori si ha una condizione di **ipocinesia** e discinesia più o meno accentuata, che nei casi estremi giunge all'acinesia, o assenza di motilità. La motilità nemaspermica viene generalmente valutata soggettivamente mediante osservazione diretta al microscopio ottico, ponendo una goccia di sperma tra vetrino porta- e coprioggetto. Per quanto concerne lo studio computerizzato della motilità nemaspermica, il metodo più diffuso è rappresentato dal *Computer-Aided Sperm Analysis (CASA) System*. Si tratta di un sistema video-micrografico automatizzato e computerizzato, in grado di valutare la motilità, la velocità e la linearità di un singolo spermatozoo o di una popolazione nemaspermica impiegando un software di elaborazione di immagini che trasforma la visione microscopica in immagine digitalizzata, analizzabile dal programma. È stato infine messo a punto dal nostro gruppo un nuovo approccio per lo studio computerizzato della cinetica nemaspermica, il "*Superimposed Image Analysis System*" (*SIAS*), basato sulla sovrapposizione di immagini, che permette agli spermatozoi in movimento di descrivere delle tracce con "effetto movimento". Il grande vantaggio di questo sistema è costituito dal fatto che si tratta di traiettorie realmente descritte dagli spermatozoi e non di immagini digitalizzate come nel CASA system.
- **Morfologia.** Lo studio della morfologia nemaspermica si avvale delle tecniche di microscopia ottica e elettronica. Nella pratica di laboratorio, essa viene valutata su strisci colorati, con l'elaborazione di uno *spermocitogramma*. Le atipie sono classificabili in: a) atipie della testa; b) residuo citoplasmatico in eccesso; c) atipie del collo e tratto intermedio; d) atipie della coda. In un soggetto normospermico le forme tipiche devono essere $\geq 30\%$ (o $> 5\%$ secondo i criteri stretti di Tygerberg); per percentuali superiori di atipie si ha una condizione di **teratozoospermia**. Vanno qui fatte due considerazioni: la prima è che tali parametri sono riferiti a soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni. La seconda è che una cosa è il giudizio sulla normalità del campione in esame, intesa come normalità gaussiana statisticamente valutata, ed una cosa ben diversa è il giudizio sulla potenzialità fecondante del seme: un seme può fecondare anche con parametri nemaspermici al di sotto della norma.

Altri presidi diagnostici

Ci si può avvalere di numerosi presidi, essenziali o di integrazione: profilo ormonale, studio ecografico, test biologici sullo spermatozoo (test di penetrazione nel muco cervicale, capacitazione, motilità iperattivata, decondensazione cromatinica, ecc.), biochimica seminale, cariotipo, biologia molecolare, indagini radiologiche (deferento-vescicolografia), risonanza magnetica, agoaspirato e biopsia testicolare.

CLASSIFICAZIONE DELLE DISPERMIE

Per dispermia si intende un'alterazione di uno o più parametri seminali, che determina una condizione di ipofertilità di vario grado o di infertilità. Le cause delle dispermie possono essere classificate come segue.

1. Cause **pre-testicolari (secretorie)**: si tratta di casi di ipogonadismo ipogonadotropo, di natura congenita (s. di Kallmann, s. di Prader-Willi, ecc.) o acquisita (generalmente esiti di traumi cranici o interventi per neoplasie ipofisarie o ipotalamiche). Il quadro clinico è contrassegnato da ipogonadismo con profilo ormonale caratterizzato da ridotti livelli di testosterone e di gonadotropine.
2. Cause **testicolari (secretorie)**: sono le più numerose, dovute a vario grado di alterazione della spermatogenesi, e possono essere distinte in diversi sottotipi.
 - a. Dispermie da cause **pregresse**, ossia con fattore etiopatogenetico ben identificabile, di natura congenita o acquisita. In tutte queste forme il quadro clinico è rappresentato generalmente da ipoplasia testicolare bilaterale, vario grado di ipotestosteronemia ed elevati livelli di gonadotropine, azoospermia o severa oligo-asteno-terato-zoospermia.
 - I. **Congenite**
 - Anomalie del **cariotipo**: il quadro più classico è la s. di Klinefelter (47, XXY) e relativi mosaicismi; un quadro del tutto particolare è inoltre rappresentato dalla s. del maschio XX, con fenotipo maschile e genotipo femminile; meno chiaro è il coinvolgimento spermatogenetico da altre alterazioni del cariotipo, quali le traslocazioni.
 - In altri casi vi possono essere **microdelezioni del cromosoma Y**, che possono riguardare il 10-15% dei maschi con azoospermia o severa oligozoospermia: si tratta di microdelezioni che riguardano la regione eucromatica del braccio lungo del cromosoma Y (Yq11), in corrispondenza della quale si trova il "fattore azoospermico" (AZF).
 - Patologie ad incerta classificazione (su base genetica?): il **criptorchidismo**, che se non è tempestivamente trattato può portare ad ipoplasia testicolare con alterata spermatogenesi e aumentata suscettibilità alle neoplasie testicolari; la Only Sertoli Cell Syndrome, con tubuli seminiferi senza elementi della linea spermatogenica.
 - II. **Acquisite**
 - Orchiti bilaterali, che possono conseguire a traumi o a infezioni, e che spesso esitano in ipoplasia testicolare.
 - Torsioni funicolari.
 - Patologie neoplastiche testicolari.
 - Radiazioni ionizzanti (per fini diagnostici e/o terapeutici) che possono alterare anche irreversibilmente la normale spermatogenesi.

- b. Dispermie **con patologie "in atto"**, ossia situazioni in cui la patologia non è un fattore patogenetico certo ed esclusivo, ma può concorrere, con varie modalità, ad un quadro di alterazione spermatogenetica, generalmente di grado lieve/medio e con normale profilo ormonale. Tra queste, le più importanti sono rappresentate da:
- I. **flogosi o infezioni** del tratto genitale: prostatiti, vescicoliti ed epididimiti, dovute a batteri, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, ecc;
 - II. **varicocele**, ossia l'ectasia dei vasi del plesso pampiniforme (generalmente di sinistra), che può influenzare negativamente la normale spermatogenesi con meccanismo termico (aumento di temperatura) e biochimico (reflusso venoso di cataboliti tossici);
 - III. **disordini endocrini**: a parte l'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli, altri sistemi ormonali possono influenzare negativamente la spermatogenesi, quali l'iper- e l'ipotiroidismo e le iperprolattinemie;
 - IV. **malattie dismetaboliche**, con particolare attenzione al diabete mellito;
 - V. **autoimmunità** anti-spermatozoo;
 - VI. **stress ossidativo**, dovuto a iperproduzione di specie reattive di ossigeno o all'inefficacia del sistema *scavenger*.
- c. Dispermie **idiopatiche**: si tratta di situazioni in cui è presente il sintomo "dispermia", ma non sono evidenziabili aspetti etiopatogenetici ben definiti, né clinicamente né con i presidi diagnostici a disposizione.
3. Cause **post-testicolari (escretorie)**: in questi casi la funzione spermatogenetica è integra, ma nell'ejaculato vi è azoospermia, dovuta all'ostruzione o all'agenesia parziale delle vie seminali, per cause congenite o acquisite:
- a. **congenite**: la più comune è l'agenesia congenita bilaterale dei vasi deferenti, dovuta a mutazione del gene *CFTR* della Fibrosi Cistica;
 - b. **acquisite**: pregresse infezioni uretrali con interessamento retrogrado dei dotti eiaculatori o dei deferenti, che possono portare ad un quadro di ostruzione.
- La diagnosi si basa essenzialmente sull'ipoposia (volume ejaculato < 0.5 ml), pH seminale acido dovuto alla sola secrezione prostatica, profilo biochimico seminale caratterizzato dalla quasi totale assenza nell'ejaculato di fruttosio (di origine vescicolare) e di L-Carnitina (di origine epididimaria) e naturalmente sulla biologia molecolare per l'evidenziazione di eventuali mutazioni del gene *CFTR*.
- Una situazione del tutto peculiare è costituita dalla **ejaculazione retrograda**, ossia nella vescica urinaria, per una disfunzione dello sfintere uretrale dovuta a pregressi interventi chirurgici in ambito pelvico o a neuropatia diabetica. La diagnosi si basa sull'evidenziazione di spermatozoi in urine post-orgasmiche.

PRINCIPI DI TERAPIA

Le **dispermie pre-testicolari**, ossia i quadri di ipogonadismo ipogonadotropo, rappresentano le condizioni che meglio si prestano alla terapia farmacologica. Sono attualmente disponibili in commercio le gonadotropine ottenute sia per estrazione urinaria con successiva purificazione (menotropina, urofollitropina, HCG, HMG) che con la tecnica del DNA ricombinante (follitropina alfa e beta, lutropina alfa e coriogonadotropina alfa). Per quanto riguarda le **dispermie testicolari**, le cause "in atto" possono essere reversibili. La **terapia** deve essere il più possibile **eziopatogenetica** e si può avvalere di presidi farmacologici (antibiotici e antiflogistici per infezioni e flogosi del tratto genitale) e di

interventi chirurgici e di radiologia interventistica (legatura o trombo-sclero-embolizzazione della vena spermatica in caso di varicocele). Indispensabile la correzione, se dovuta, dell'assetto ormonale extra-gonadico e di quello metabolico. Nelle situazioni in cui una componente patogenetica della dispermia è rappresentata dallo stress ossidativo (per iperproduzione di specie reattive di ossigeno o per deficit del sistema scavenger), è indicata la terapia con anti-ossidanti (tocoferolo, pentossifillina, ecc.). Infine, nelle dispermie "sine causa" caratterizzate prevalentemente da deficit della cinetica spermatica è utilizzata la terapia empirica cosiddetta "energizzante" o "pro cinetica" con L-carnitina e acetil-carnitina, arginina, ubidecarenone ed altre sostanze per promuovere la motilità nemaspermica.

Le patologie congenite non sono ovviamente suscettibili di terapie mediche. In genere, le uniche possibilità risolutive sono riconducibili, nei casi in cui vi sia una spermatogenesi residua e ovviamente con opportuno *counselling* genetico, a programmi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). Nei casi in cui la dispermia è tale da rendere improbabile o impossibile la fecondazione per via naturale, si può ricorrere a programmi di **Riproduzione Assistita** di 1° livello (*IntraUterine Insemination*, IUI), o di 2° livello (*In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, IVF/ET, e *IntraCytoplasmic Sperm Injection*, ICSI).

Per quanto riguarda i casi di **patologie post-testicolari**, nelle **forme ostruttive** delle vie seminali, sia congenite che acquisite, vi è l'indicazione, con *counselling* genetico, alle tecniche di PMA (IVF e ICSI), previo recupero degli spermatozoi dalle vie seminali attraverso tecniche specifiche: MESA (*Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*), PESA (*Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*), TESA (*Testicular Sperm Aspiration*), TESE (*Testicular Sperm Extraction*). In realtà, le tecniche di prelievo di spermatozoi direttamente dal testicolo e successiva ICSI sono utilizzate anche in taluni casi di azoospermia secretoria o criptozoospermia, ossia con tubuli seminiferi residui funzionanti, ma con assenza di spermatozoi vitali nell'eiaculato.

Nei casi, infine, di **eiaculazione retrograda**, è possibile, dopo opportuna preparazione, selezionare spermatozoi da urine post-orgasmiche e utilizzarli per programmi di IUI.

BIBLIOGRAFIA

1. ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Hum Reprod* 2001, 16: 1518-26.
2. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 4rd ed 1999.
3. Gandini L, Lomardo F, Lenzi A, Dondero F. Atlante di seminologia. Percorsi Editoriali, 1999.
4. Dondero F, Mazzilli F. Esame del liquido seminale. In 'Andrologia', a cura di Fabbrini A, Santemma V; Masson 2° ed, 1992: 91.
5. Porena M, Menchini Fabris GF. Trattato di Andrologia. UTET Scienze Mediche, 2005.