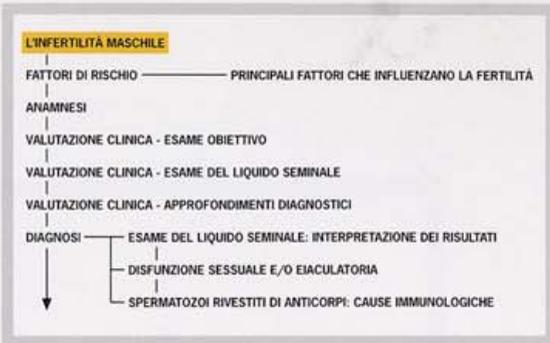


# L'infertilità maschile

Si definisce infertilità la mancanza di concepimento dopo 12 mesi di rapporti non protetti con frequenza adeguata.



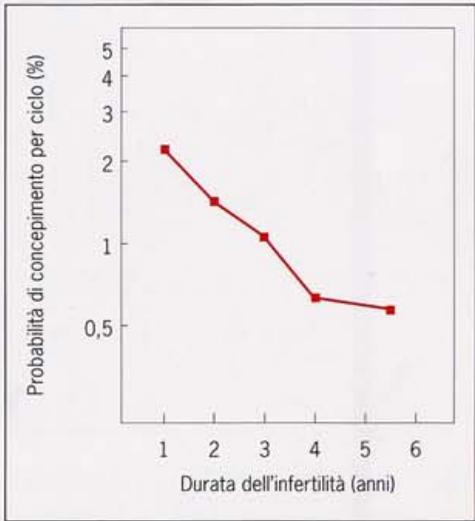
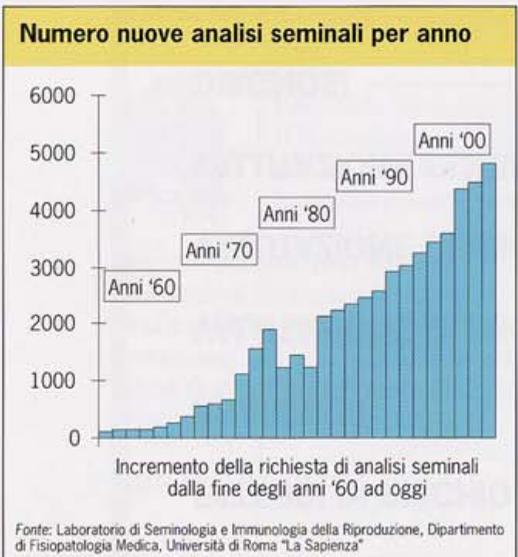
Principali fattori che influenzano la fertilità

**Infertilità maschile**

**Primaria:**  
quando l'uomo non ha mai fecondato alcuna donna.

**Secondaria:**  
quando l'uomo ha già fecondato una donna (partner attuale o precedente).  
Normalmente le chance di recuperare la fertilità sono maggiori rispetto all'infertilità primaria.

In passato, si riteneva che la mancanza di concepimento dipendesse soprattutto dalla donna. Si è invece dimostrato che almeno nel 50% dei casi è l'uomo ad avere una ridotta capacità riproduttiva.



Con il protrarsi della infertilità, le probabilità di concepimento diminuiscono drasticamente.





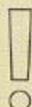
### Durata dell'infertilità involontaria

È definita come il numero di mesi durante i quali la coppia ha avuto rapporti sessuali senza adottare metodi contraccettivi. È un dato importante perché fornisce informazioni prognostiche circa la fertilità futura della coppia. Le coppie con una durata inferiore o uguale a tre anni hanno maggiori probabilità di una futura gravidanza spontanea; durate superiori possono far presagire gravi problemi biologici.



### Frequenza dei rapporti sessuali

Se la frequenza è uguale o inferiore a due volte al mese, va registrata in anamnesi come inadeguata: i rapporti fecondi sono quelli corrispondenti ai giorni preovulatori.



\*Il calo della fertilità maschile è un problema segnalato in vari studi epidemiologici. Peraltro, tale calo, legato a un peggioramento della qualità seminale, non è stato confermato con studi prospettivi controllati su ampie popolazioni. Gli studi fin qui eseguiti possono, infatti, risentire di numerosi *bias*. Comunque, è certamente aumentata la coscienza del problema come è evidente dalla tabella che riporta il numero di nuove analisi seminali per anno del Laboratorio di Seminologia dell'Università di Roma.\*



### Probabilità cumulativa di concepimento per il tempo atteso per la gravidanza in una coppia (corretto per età)

Regione	Probabilità di concepimento cumulativa (%) a			Gravidanza programmata (%)	Numero di coppie
	6 mesi	12 mesi	24 mesi		
Danimarca	66	74	79	79	714
Germania dell'Ovest	62	74	80	67	697
Germania dell'Est	63	74	83	69	460
Polonia	45	54	64	51	365
Italia del Nord	61	73	79	72	1241
Italia del Sud	79	87	89	90	623
Spagna	77	84	88	83	685
Totale	65	75	81	74	4785

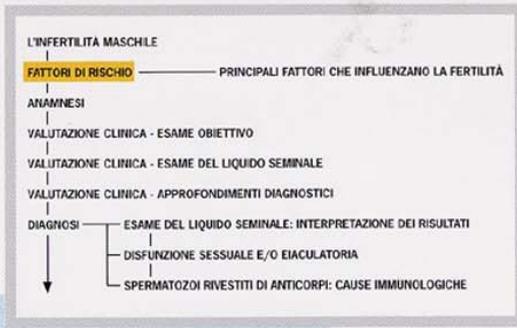
Nota:

TTP = tempo atteso per la gravidanza

Fonte: Juul et al., 1997; modificata, con il permesso dell'editore

# Fattori di rischio

Per tutto l'arco della vita di un uomo, numerosi fattori possono influenzare negativamente la sua capacità riproduttiva, determinando situazioni di infertilità transitorie o meno.



**Fattori principali nel determinismo dell'infertilità maschile anche transitori la cui rimozione o trattamento può ricondurre alla normalità**

- Febbre
- Patologie quali: diabete, infezioni urinarie, orchite etc.
- Terapie mediche
- Trattamenti chirurgici
- Fattori ambientali e occupazionali
- Abuso di sostanze voluttuarie

Principali fattori che influenzano la fertilità

I fattori che possono influenzare negativamente la fertilità maschile sono molti: alcuni agiscono più frequentemente in età particolari.



**PRIMA DEL CONCEPIMENTO**  
Uso di farmaci da parte della madre

**FINO AI 10 ANNI**  
Criptorchidismo, chirurgia erniaria

**FINO AI 20 ANNI**  
Torsioni funicolo, traumi, orchite postparotitica, steroidi anabolizzanti

**FINO AI 30 ANNI**  
Infezioni genitali, varicocele, orchiepididimite

**FINO AI 50 ANNI**  
Uso di farmaci, patologie professionali, abusi di alcol e fumo

**DOPO I 50 ANNI**  
Patologie prostatiche, infezioni urinarie



## Patologie associate con infertilità maschile

Patologia	Meccanismo
<b>Malattie congenite</b>	
Malattie genetiche	
Sindrome di Kartagener	Immobilità degli spermatozoi
Fibrosi cistica	Associata ad agenesia dei dotti deferenti e a disturbo secretivo dell'epididimo
Carenza di recettori per gli androgeni	Mancato sviluppo degli organi genitali
Sindrome da deficit della muscolatura addominale	Criptorchidismo
Celiachia	Danno testicolare
Criptorchidismo	Danno testicolare
Sindrome von Hippel-Lindau	Cistoadenoma dell'epididimo
<b>Malattie acquisite</b>	
<i>Infezioni</i>	
Parotite infettiva (orecchioni)	Orchite
Tubercolosi	Ostruzione e orchite
Bilharziosi	Ostruzione
Gonorrea	Ostruzione (e orchite)
Epididimite da <i>Chlamydia</i>	Ostruzione
Filariosi	Ostruzione
Febbre tifoide	Orchite
Influenza	Orchite
Febbre ondulante (Brucellosi)	Orchite
Sifilide	Orchite
Pemfigo foliaceo nel Sud America	Azoospermia (? ostruzione)
<i>Malattie endocrine</i>	
Tireotossicosi	Alterazione del pattern ormonale
Diabete mellito	Insufficienza gonadica e disturbi dell'eiaculazione
Insufficienza epatica	Alterazione del pattern ormonale
Insufficienza renale	Insufficienza gonadica e perdita della libido
<i>Insufficienza testicolare secondaria</i>	
Adenoma cromofobo	Ipopituitarismo; di solito associato a carenza androgena
Astrocitoma	
Amartoma	
Teratoma	
Sarcoidosi	
<i>Patologia neurologica</i>	
Paraplegia	Impotenza erettile e disturbi dell'eiaculazione; danno alla spermioinesi; danno alle ghiandole sessuali secondarie
<i>Malattie croniche delle vie respiratorie</i>	
Bronchiectasia	Possano essere associate ad anomalie ciliari dello spermatozoo nella sindrome delle ciglia immobili, nel situs inversus o a disturbi secretori dell'epididimo come nella sindrome di Young
Sinusite cronica	
Bronchite cronica	

Fonte: Hargreave, 1994; modificata



## Alcuni farmaci i cui effetti collaterali interferiscono con la fertilità maschile

Nome della sostanza	Azione sulla fertilità maschile
Chemioterapia antitumorale	Gli agenti alchilanti di solito causano danni irreversibili.
Trattamenti ormonali	Alte dosi di corticosteroidi, androgeni e antiandrogeni, progestinici, estrogeni e (super) agonisti o antagonisti dell'LHRH (GnRH). Per esempio, steroidi anabolizzanti possono essere assunti da atleti e da giovani che praticano il body building. Questi steroidi possono interferire con il meccanismo di feedback dell'ipofisi causando una riduzione della secrezione di gonadotropine e ipotrofia testicolare che di solito è reversibile.
Cimetidina	Può inibire in modo competitivo l'effetto androgenico sul recettore.
Sulfasalazina	Causa la compromissione della qualità dello sperma mediante tossicità diretta.
Spirolattone	Svolge, in alcuni tessuti, azione antagonista nei confronti degli androgeni.
Nitrofurantoina	Può causare la compromissione della qualità dello sperma mediante tossicità diretta.
Niridazolo	È un agente utilizzato nella terapia della schistosomiasi, inibisce la spermatogenesi nelle gonadi dello schistosoma, e può anche causare un calo temporaneo della fertilità nell'uomo.
Colchicina	In letteratura è riportata una riduzione della fertilità per tossicità diretta sulla spermioinesi.

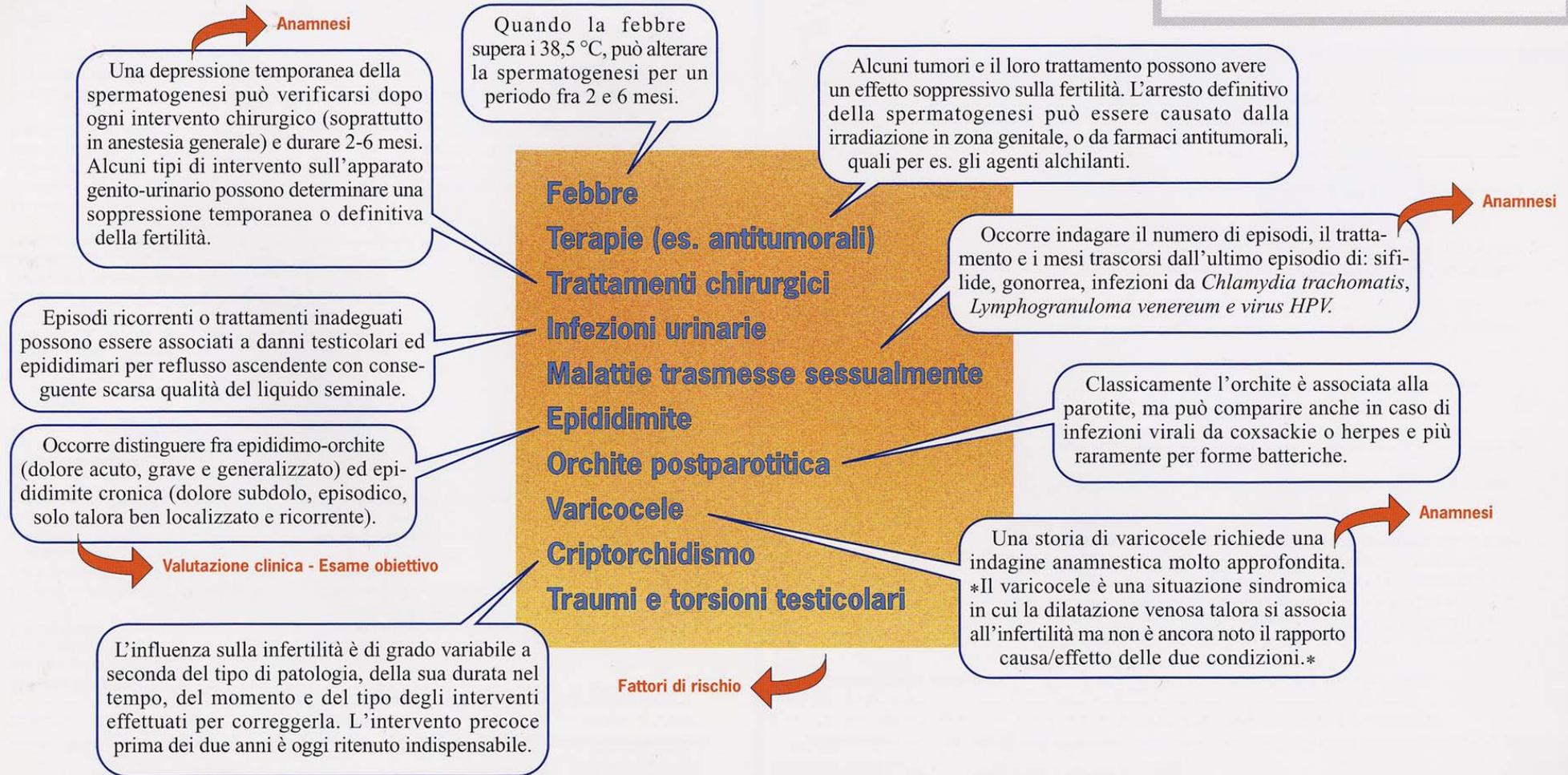
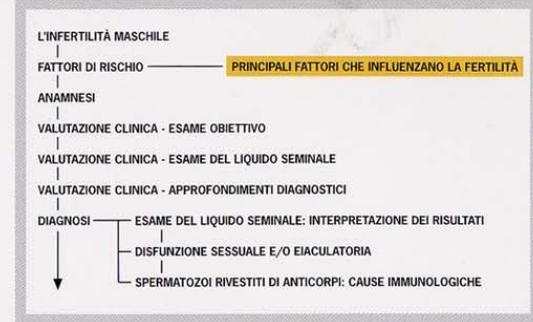
### Nota:

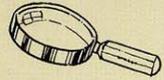
Altre sostanze che possono interferire con la funzione riproduttiva comprendono alcuni antiipertensivi e tranquillanti che interferiscono con la capacità erettile e l'eiaculazione (per una lista completa delle sostanze si veda Forman et al., 1996)



# Principali fattori che influenzano la fertilità

I fattori che influenzano la fertilità maschile appartengono a categorie diverse: alcuni di essi rivestono un'importanza maggiore e vanno indagati in modo particolare.

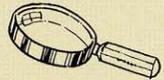




### Trattamenti chirurgici

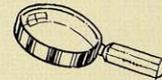
Le seguenti pratiche chirurgiche possono determinare una alterazione della fertilità:

- Prostatectomia o incisione del collo della vescica (rischio di aneiaculazione o eiaculazione retrograda)
- Cateterizzazione urinaria e interventi endoscopici
- Chirurgia ricostruttiva per ipospadia, epispadia, etc.
- Interventi di riduzione dell'ernia: possibili danni al vas deferens con ostruzione parziale/completa
- Vasectomia (anche dopo chirurgia ricostruttiva a causa della presenza di anticorpi antispermatozoo)
- Linfadenectomia, interventi retroperitoneali maggiori (rischio di simpatectomia lombare che esita in eiaculazione retrograda o aneiaculazione).



### Orchite parotitica

In seguito a un attacco di orchite, il recupero della fertilità è variabile: alcuni uomini rimangono sterili, in altri il tempo di recupero può andare oltre i due anni. La parotite prima della pubertà, come pure la parotite che non determina orchite, non interferiscono con la fertilità e non devono essere registrate nell'anamnesi come veri fattori di rischio.

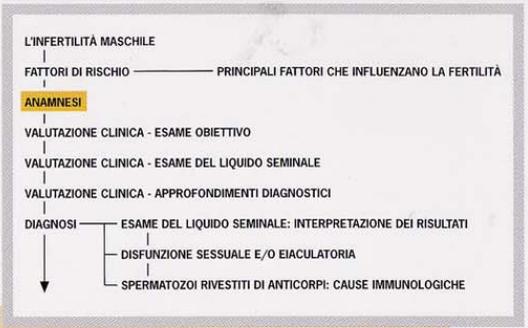


### Traumi testicolari – Torsione testicolare

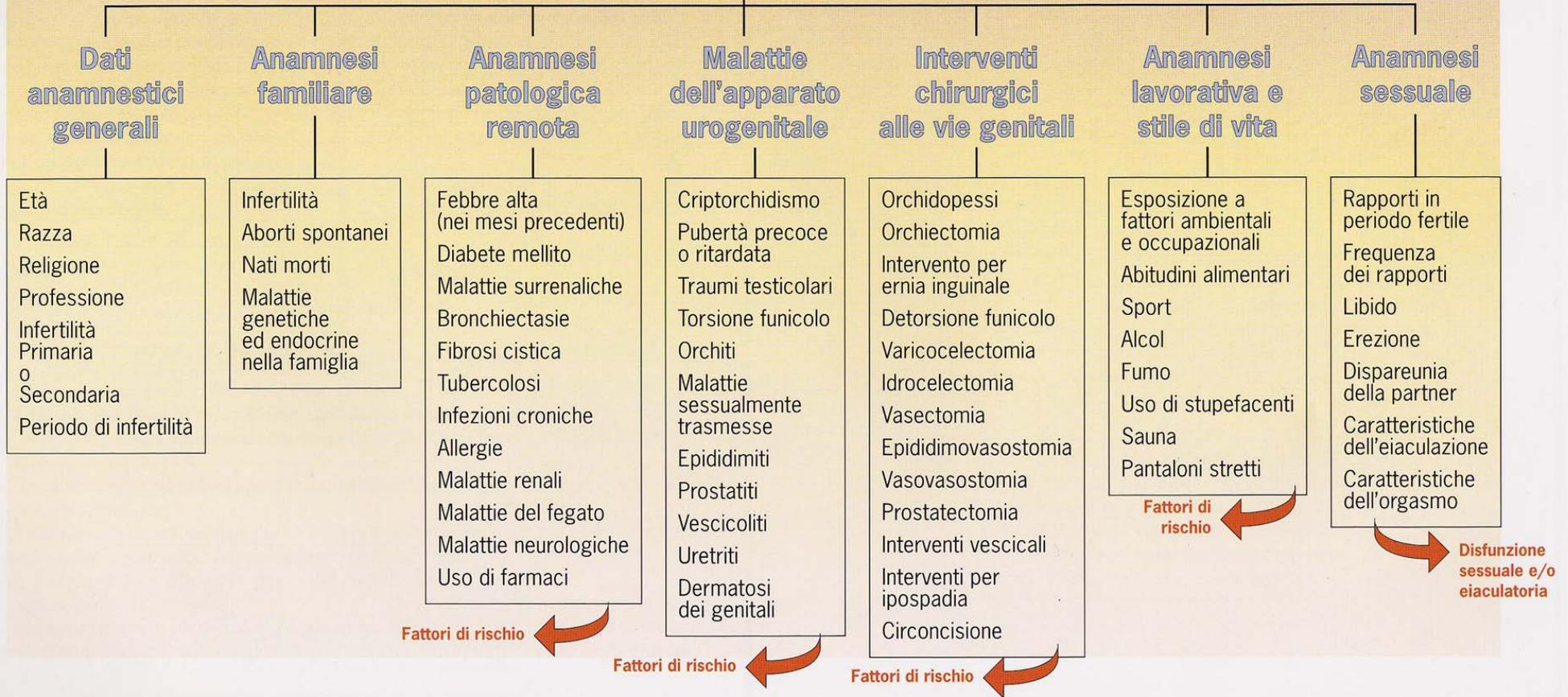
Sono entrambi cause infrequenti di infertilità. Microtraumi sono comuni e non è nota la loro azione. Occorre registrare solo i casi accompagnati da danno tissutale: ematoma scrotale, ematospermia, ematuria, atrofia testicolare susseguente al trauma.

\*Le torsioni del funicolo spermatico se non operate entro pochissime ore determinano ipotrofia grave o atrofia testicolare. Le sub-torsioni, più subdole, causano graduale ipotrofia e ipospermatogenesi.\*

# Anamnesi



## Anamnesi del maschio infertile



Principali fattori che influenzano la fertilità

Valutazione clinica - Esame obiettivo





**Anamnesi: patologie conseguenti alla somministrazione o esposizione a farmaci o fattori ambientali, occupazionali e chimici**

***Ipogonadismo ipogonadotropo***

↓

Androgeni  
Ciproterone  
Medrossi-progesterone acetato  
Interventi ipofisari  
Terapia radiante alla testa

***Iperprolattinemia***

↓

Amitriptilina  
Anfetamine  
Antidepressivi  
Butirrofenoni  
Estrogeni  
Imipramina  
Metadone  
Metildopa  
Metoclopramide  
Morfina  
Pimozide  
Fenotiazine  
Reserpina  
Sulpiride  
Tioxantina

***Ipogonadismo normo o ipergonadotropo***

↓

Agenti antinfettanti  
Farmaci citotossici  
Eroina  
Spironolattone  
Traumi chirurgici testicolari  
Terapia radiante  
Anestetici  
Bario  
Cadmio  
Carbonio  
Calore  
Piombo  
Mercurio  
Pesticidi  
Irradiazioni

***Ipocinesi nemaspermica***

↓

Atropina  
Antidepressivi  
Antibiotici  
Clorpromazina  
Diazepam  
Anestetici locali  
Metoclopramide  
Fentolamine  
Propanololo  
Cadmio  
Rame  
Argento

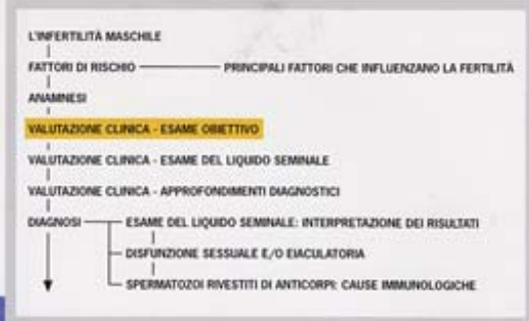
***Patologie ostruttive***

↓

Interventi al deferente  
Interventi all'epididimo  
Ernioplastica inguinale  
Orchidopessi  
Interventi alla prostata  
Interventi vescicali  
Mercurio

# Valutazione clinica - Esame obiettivo

L'esame obiettivo va condotto in una stanza a temperatura di 20-22 °C, con il paziente completamente svestito, \*la prima valutazione dell'apparato genitale va eseguita con il paziente in stazione eretta.\*



## Esame obiettivo del maschio infertile

### Esame obiettivo generale

### Esame obiettivo urogenitale

- Peso
- Altezza
- Pressione sanguigna
- Esame fisico generale
- Caratteri sessuali secondari
- Ginecomastia

- Pene
- Testicoli
- Epididimi
- Vasi deferenti
- Volume testicolare
- Varicocele
- Esplorazione inguinale
- Esplorazione rettale

L'obesità (BMI ≥ 30) è stata associata a ridotto volume testicolare e talora a diminuita spermatogenesi.

Una indicazione importante può essere fornita dalla distribuzione dei peli nel corpo. Peli radi o con distribuzione femminile a triangolo in zona pubica possono essere segno di ipoandrogenismo. Per valutare le anomalie nello sviluppo sessuale secondario, si usa la scala di Tanner (vedi CD).

In età puberale una lieve ginecomastia può essere normale e senza conseguenze. La ginecomastia può derivare anche dall'esposizione a estrogeni esogeni o endogeni, o a farmaci (digitale, spironolattone). Per la classificazione, è d'uso seguire la scala di Tanner (vedi CD).

L'esame va praticato dopo che il paziente è rimasto in piedi per alcuni minuti. Importante la temperatura ambientale superiore ai 20 °C. Con la manovra di Valsalva si può evidenziare un reflusso.

Può essere omessa in assenza di sospetto di patologie alle ghiandole sessuali accessorie, \*è indispensabile in caso di sospetta patologia infiammatoria prostatica. Può essere sostituita da un'indagine ultrasonografica transrettale.\*

L'ispezione deve fornire ogni informazione riguardo a: ipospadia, fimosi o frenulo corto, cicatrici da trauma o chirurgiche, placche fibrotiche o deviazioni, lesioni infiammatorie.

L'esame va effettuato con l'uomo in piedi; entrambi devono essere presenti nello scroto e palpabili. Per la valutazione del volume testicolare si può utilizzare l'orchidometro.

Una palpazione leggera (non deve causare dolore) deve consentire di apprezzare la dimensione e la struttura; non devono essere presenti noduli.

Devono essere entrambi palpabili senza dolore e noduli.

Occorre evidenziare eventuali cicatrici chirurgiche (possibili lesioni durante chirurgia per criptorchidismo o ernia) o lesioni di tipo infettivo e linfonodi.

Anamnesi

Valutazione clinica - Approfondimenti diagnostici



### Esame dei testicoli

Inquadrare le condizioni anomale in una delle seguenti categorie:

#### *Testicoli retrattili*

Per effetto del riflesso cremasterico, il testicolo si ritrae fino all'anello inguinale esterno. Frequente nei bambini fino ai 5/6 anni, può persistere nell'adulto. Ruolo nell'infertilità ancora dibattuto.

#### *Testicoli ectopici*

Quando vi è deviazione dalla normale via di discesa: normalmente in una tasca inguinale superficiale. Raramente in altri siti (canale femorale, regione pubica, lato opposto dello scroto).

#### *Discesa incompleta*

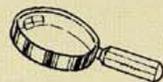
Posizioni: alta nello scroto; all'interno del canale inguinale; non palpabile. Rara l'assenza completa (differenziabile in caso di lesione bilaterale dalla localizzazione intraaddominale per assenza di incremento del testosterone serico dopo stimolazione con gonadotropina corionica umana).

#### *Stima del volume testicolare*

Con il soggetto supino, generalmente per comparazione con l'orchimetro di Prader. Negli uomini caucasici, generalmente volumi inferiori a 15 ml possono indicare una quantità insufficiente di epitelio seminifero.

Testicoli grandi e asimmetrici possono indicare idrocele, infezioni o tumori testicolari: verifica con ecografia.

La consistenza normale è gommosa; testicoli morbidi sono associati di solito a difetti di spermatogenesi.



### Esame degli epididimi

Normalmente sono appena palpabili, hanno un profilo regolare e una consistenza morbida. Una palpazione delicata non causa dolore: noduli dolorosi indicano epididimite o granulomi spermatici. Ingrossamento complessivo ostruzioni epididimo-deferenziali.

Noduli nel caput suggeriscono cisti o infezioni (es. *Chlamydia*); dolore o noduli nella regione caudale possono invece indicare infiammazione o infezione (da patogeni comuni del tratto urinario o gono-coccica).

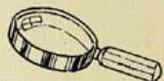


### Varicocele

Il varicocele può essere inquadrato sul piano clinico nelle seguenti categorie:

- grado III, quando il plesso venoso, rigonfio, deforma visibilmente l'epidermide dello scroto ed è facilmente palpabile;
- grado II, quando la sovradistensione venosa scrotale è palpabile ma non visibile;
- grado I, se la sovradistensione non è visibile né palpabile, salvo quando si esegue la manovra di Valsalva;
- subclinico, se non si manifesta clinicamente ma l'anomalia venosa è rilevabile con termografia dello scroto o ultrasonografia Doppler.

(La diagnosi dei gradi I e subclinico va confermata con ulteriori indagini).



### Esame dei vasi deferenti

Occorre palpare entrambi i deferenti, che devono presentarsi come cordoni sottili e di consistenza dura rispetto ai vasi sanguigni che li circondano. Talora all'esame clinico sfugge l'assenza bilaterale dei vasi: è quindi opportuno riesaminare gli uomini con azoospermia.

Se i vasi sono presenti, occorre annotare se sono normali, ispessiti, con noduli o dolenti alla pressione.



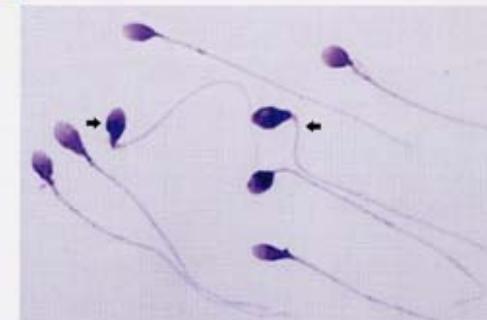
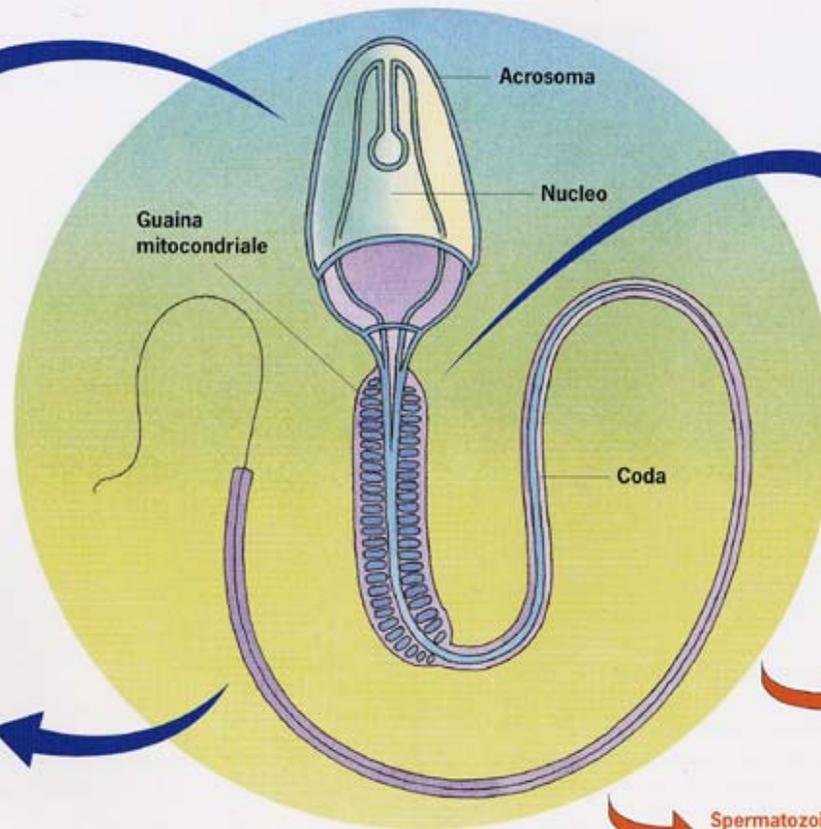
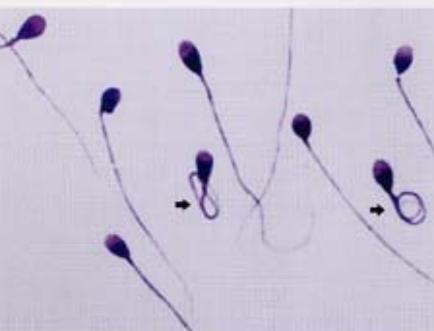
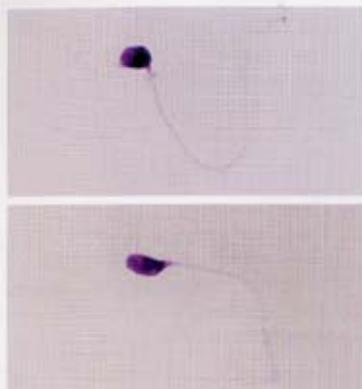
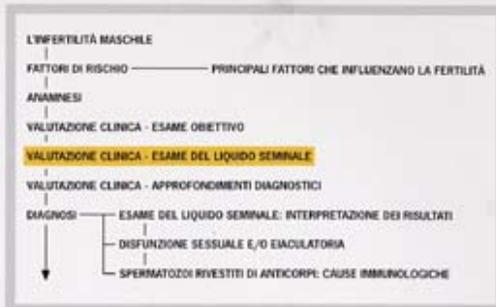
### Esame della prostata e delle vescicole seminali

Può essere omissa se non esiste il sospetto che il paziente presenti una qualche patologia delle ghiandole sessuali accessorie (su basi anamnestiche, fisiche o dai risultati delle analisi dell'urina e seminale). Va comunque eseguito o sostituito dalla ultrasonografia transrettale in tutte le forme infiammatorie anche subcliniche associate ad alterazione del liquido seminale.



# Valutazione clinica - Esame del liquido seminale

*Nell'indagine di una coppia infertile, è obbligatorio effettuare almeno due valutazioni del liquido seminale. Questo esame comprende la valutazione delle caratteristiche degli spermatozoi e del plasma seminale e consente un primo inquadramento della fertilità maschile.*



Spermatozoi anormali: cause evidenziabili

Spermatozoi anormali: nessun fattore causale individuabile

Valutazione clinica - Esame obiettivo

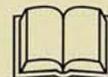
Valutazione clinica - Approfondimenti diagnostici



## Parametri

Definizione	Significato
Volume	Quantità di eiaculato, è normalmente compresa fra i 2 e i 6 ml
Aspetto	È normalmente lattescente omogeneo, può essere pioide od ematico in caso di patologie
Fluidificazione e viscosità	La fluidificazione del coagulo spermatico deve avvenire entro 30-60' dall'eiaculazione, al termine l'eiaculato deve essere omogeneo e con caratteristica viscosità
pH	Normalmente varia fra 7,2 e 8,0
Concentrazione	Secondo il WHO la fertilità è possibile con valori $>20 \times 10^6/\text{ml}$ , ovviamente tale valore deve essere integrato con gli altri dati di motilità e morfologia e una effettiva normalità in individui di 20-40 anni è $>50 \times 10^6/\text{ml}$
Motilità	È normale per valori di motilità rettilinea $>50\%$ di cui almeno la metà rapida
Morfologia	Utilizzando tecniche di citologia specialistiche fino al 70% degli spermatozoi è normalmente atipico, si tratta sempre di atipie miste essendo le monomorfe su base genetica
Zone di agglutinazione	Sono normalmente assenti, la loro presenza è talora correlata con infezioni e autoanticorpi
Leucociti	Sono normalmente presenti in concentrazione $<1 \times 10^6/\text{ml}$
Cellule spermatogenetiche	Sono normalmente presenti e possono essere indicative di una attività spermatogenetica o di una pervietà delle vie seminali in caso di azoospermia o durante terapie
Altre componenti	Sono corpuscoli prostatici e cellule epiteliali di sfaldamento normalmente presenti in piccole quantità

Fonte: Cap. 32 - Manuale medico di endocrinologia e metabolismo (a cura di Mario Andreoli), Il Pensiero Scientifico Editore, 2000; modificata



## Glossario

Definizione	Significato
Oligospermia o dispermia	Riduzione quantitativa e qualitativa complessiva o di parte dei parametri seminali
Oligoposia	Scarsa quantità di eiaculato
Aspermia	Assenza di eiaculato, può associarsi o meno ad anorgasmia o a eiaculazione retrograda
Normozoospermia	Normale concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi nell'eiaculato
Oligozoospermia	Riduzione della concentrazione degli spermatozoi
Criptoospermia	Presenza di rarissimi spermatozoi nell'eiaculato, talora evidenti solo dopo centrifugazione del campione e apposite tecniche di colorazione
Azoospermia	Assenza di spermatozoi nell'eiaculato
Normocinesi	Normale percentuale di motilità e normale qualità di movimento degli spermatozoi
Astenospermia	Alterazione quantitativa della percentuale di spermatozoi mobili
Discinesi	Alterazione qualitativa del movimento degli spermatozoi per ridotta velocità, progressività o linearità
Acinesi	Completa assenza di spermatozoi mobili
Teratozoospermia	Aumentata percentuale di atipie della morfologia spermatica, tali atipie possono essere monomorfe o miste e composite

Fonte: Cap. 32 - Manuale medico di endocrinologia e metabolismo (a cura di Mario Andreoli), Il Pensiero Scientifico Editore, 2000; modificata



## Ripetizione dell'esame

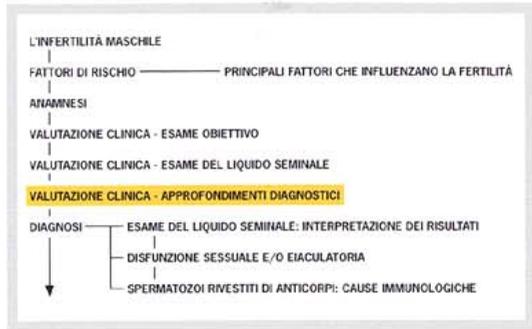
Non vi è bisogno di ripetizione solo se il primo campione è normale.

I risultati vanno in ogni caso interpretati in congiunzione con i dati dell'esame clinico: ad esempio in caso di azoospermia e agenesia bilaterale dei deferenti non vi è nessuna necessità di ripetizione, peraltro in caso di azoospermia con basso volume e pH acido vi è la quasi certezza di una agenesia deferenziale.

Se il risultato del secondo campione è decisamente diverso da quello del primo, occorre effettuare l'analisi di altri campioni a intervalli di tempo maggiori.

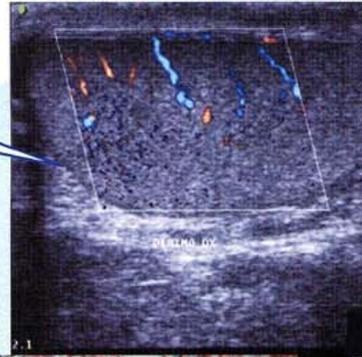
# Valutazione clinica - Approfondimenti diagnostici

Per completare la diagnosi può essere opportuno approfondire le indagini con tecniche di imaging (ultrasonografia e u. Doppler) e biopsia testicolare.

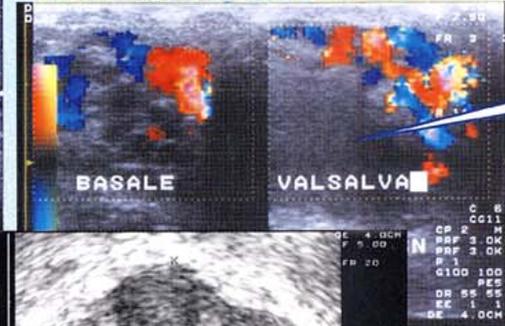


\*Deve essere eseguita con sonda lineare 7,5 Mhz; devono essere descritte le dimensioni testicolari, l'eventuale presenza di idrocele, una accurata descrizione dei didimi (posizione, forma, struttura, ecogenicità parenchimale, lesioni focali) e fornita una accurata descrizione degli epididimi nelle varie parti (testa, corpo, coda) e dei deferenti.\*

Ultrasonografia testicolare

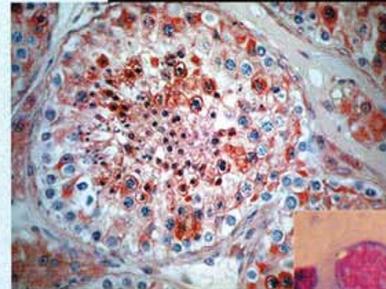


Ultrasonografia Doppler

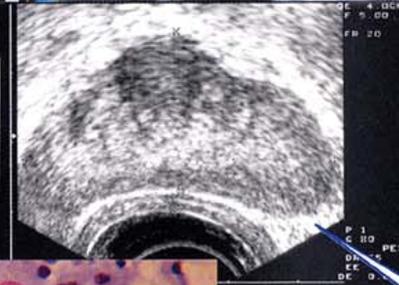


\*Devono essere descritti i parametri velocimetrici arteriosi e venosi con rilievo di eventuali reflussi da varicocele. Una valutazione accurata intratesticolare può identificare focolai di spermatogenesi attiva.\*

Valutazione clinica - Esame obiettivo



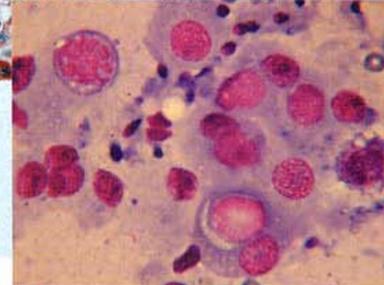
Biopsia testicolare



Ultrasonografia prostatico-vescicolare

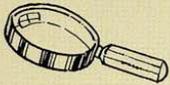
\*Deve essere eseguita con sonda transrettale e deve descrivere con accuratezza anche piccole lesioni, depositi calcifici, ipodensità che denuncino una flogosi prostatica o dilatazioni, fibrosi o concamerazioni vescicolari che siano suggestive di un ristagno seminale.\*

\*Si può eseguire un citoaspirato con ago sottile o una biopsia a cielo aperto. La prima indagine citologica dovrebbe essere di routine nei centri andrologici; la seconda, istologica, dà informazioni sull'architettura tissutale.\*



Citoaspirato testicolare





## Esami di laboratorio

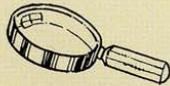
Una analisi ematologica può costituire un utile screening per identificare malattie sistemiche con possibile influenza sulla fertilità.

Di norma vengono eseguite: emocromo, VES, glicemia, test di funzionalità epatica e renale, sideremia, protidogramma.

Altri esami più specifici possono essere indicati sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo.

È utile prescrivere come routine l'esame delle urine e urinocoltura. Per la diagnosi della *Chlamydia trachomatis* si utilizza il primo getto, ricorrendo poi a tecniche di amplificazione (PCR).

L'esame delle urine post orgasmo è utile per identificare l'eiaculazione retrograda (spermatozoi nelle urine presenti in casi di azoospermia o aspermia o spermatozoi urinari  $\geq$  che nell'eiaculato).

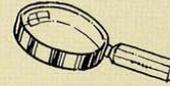


## Dosaggi ormonali

Sono indispensabili in particolari situazioni di carenza, in altre situazioni sono utili come complemento diagnostico.

Ad esempio in caso di:

- Oligozoospermia <10 milioni/ml: testosterone + FSH serici consentono di identificare la maggior parte delle patologie endocrine significative.
- Azoospermia: FSH elevato indica danno primitivo testicolare.
- Disfunzioni sessuali: prolattinemia elevata orienta verso una patologia ipofisaria.
- Ginecomastia: estradiolo elevato impone un approfondimento endocrino.
- Altre tre analisi utili sono: LH, TSH, FT3, FT4.



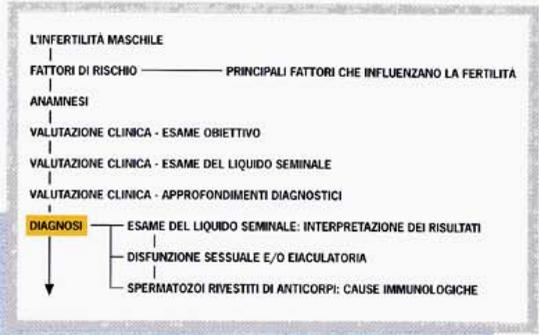
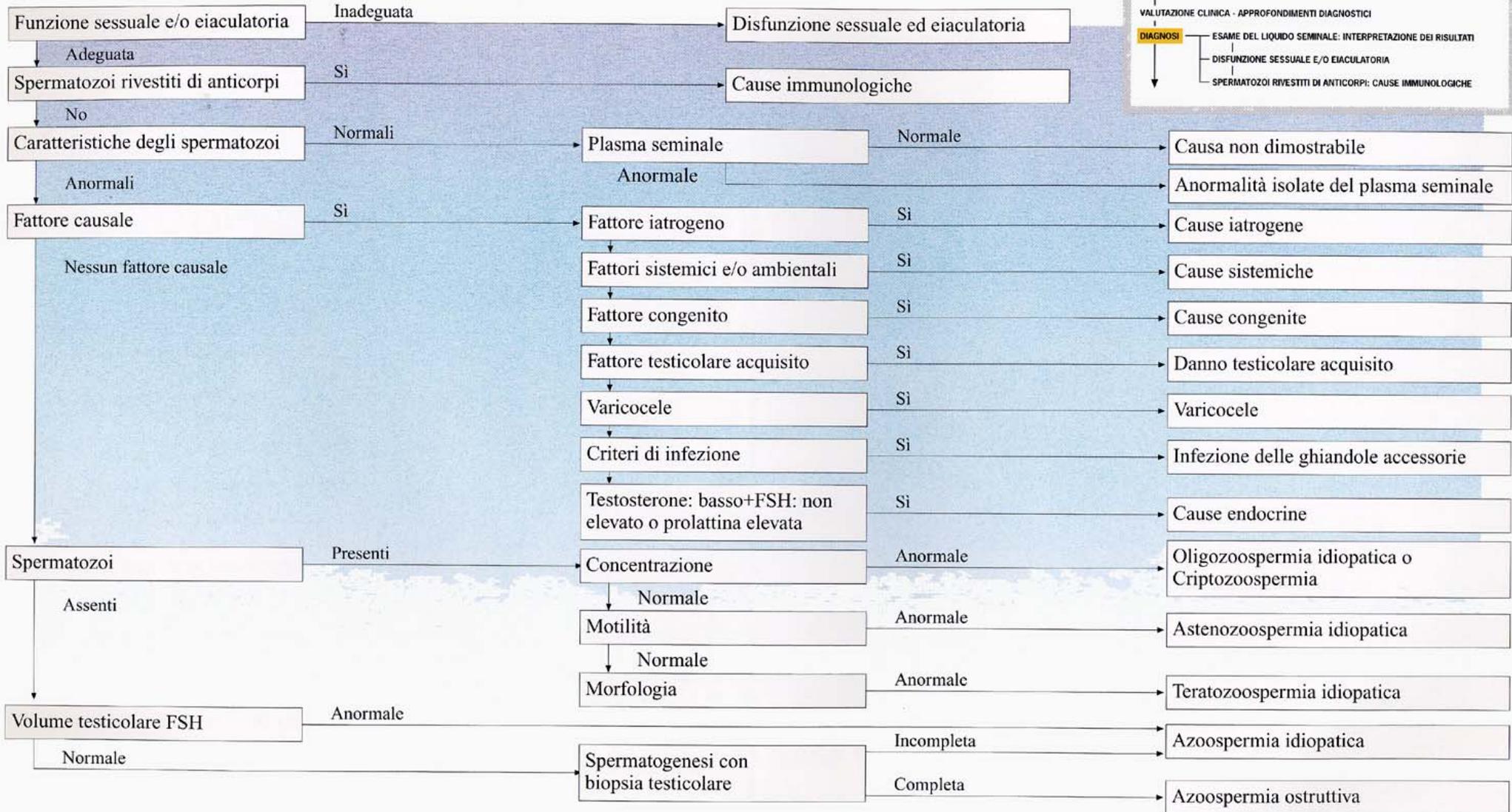
## Analisi dei cromosomi

Tutti gli uomini infertili con una concentrazione di spermatozoi inferiore a 5-10 milioni dovrebbero essere valutati per anomalie numeriche e strutturali sia dei cromosomi sessuali sia degli autosomi \*(cariotipo). In caso di azoospermia o grave oligozoospermia senza evidenti cause eziologiche è indicato lo studio delle microdelezioni del cromosoma Y.

La valutazione di aneuploidie spermatiche mediante ibridizzazione *in situ* (FISH) è proposta prima della fecondazione assistita in caso di rischio anamnestic.\*

# Diagnosi

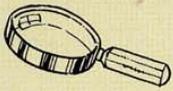
Flowchart diagnostica WHO (clinico-laboratoristica).



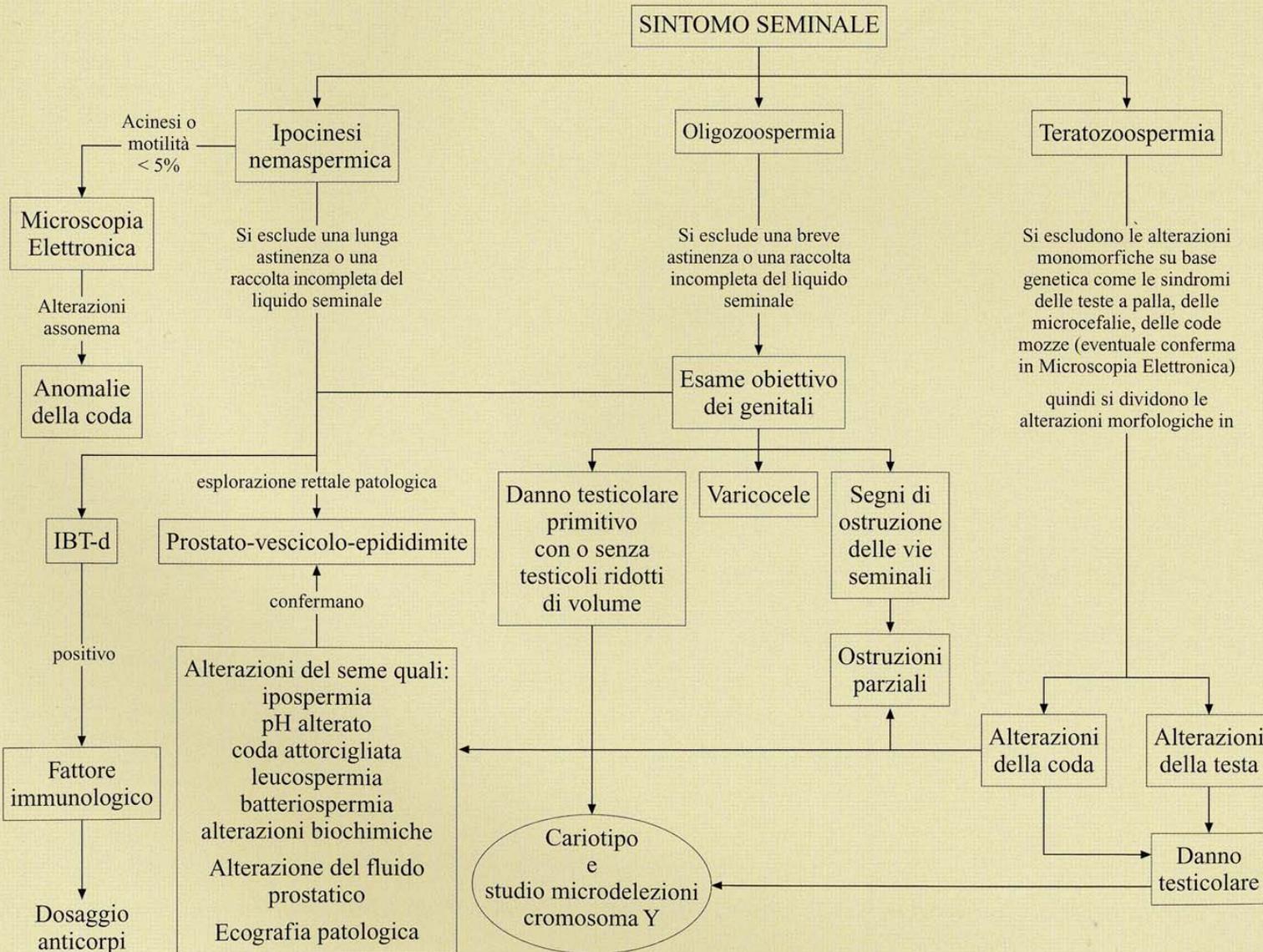
Valutazione clinica - Approfondimenti diagnostici

Esame del liquido seminale: interpretazione dei risultati



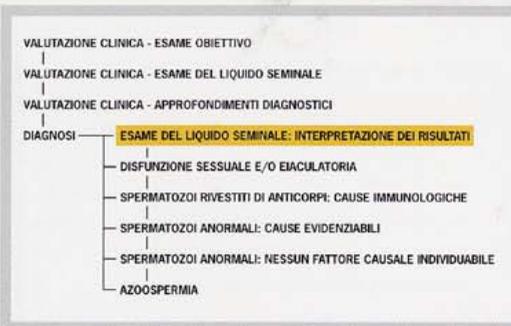


## Flowchart diagnostica basata sul "sintomo seminale" di alterazioni quantitative e qualitative degli spermatozoi



# Esame del liquido seminale: interpretazione dei risultati

*I due campioni seminali raccomandati per ogni soggetto vanno classificati indipendentemente secondo una o più delle diagnosi presenti nel core content.*



- I - Spermatozoi e liquido seminale normali**
- II - Spermatozoi normali e anomalie del liquido seminale**
- III - Oligozoospermia**
- IV - Astenozoospermia**
- V - Teratozoospermia**
- VI - Criptozoospermia**
- VII - Azoospermia**
- VIII - Aspermia**
- IX - Spermatozoi presenti con anticorpi adesi alla superficie**

Spermatozoi anormali:  
cause evidenziabili

Spermatozoi anormali:  
nessun fattore causale  
individuabile

## Valori di riferimento per i parametri del liquido seminale (WHO)

Volume	≥2,0 ml
pH	≥7,2
Concentrazione di spermatozoi	≥20 x 10 <sup>6</sup> spermatozoi/ml
Numero totale di spermatozoi	≥40 x 10 <sup>6</sup> spermatozoi per eiaculato
Motilità	≥50% con motilità progressiva (gradi "a" e "b") oppure ≥25% con rapida progressione lineare (grado "a") entro 60 minuti di eiaculazione
Morfologia*	
Vitalità	≥75% vivi, cioè escludendo i colorati
Globuli bianchi	minori di 1 x 10 <sup>6</sup> /ml
Immunobead test	minore del 50% di spermatozoi mobili con granuli legati
MAR test	minore del 50% di spermatozoi mobili con particelle adese

\*(a) Sono in corso studi multicentrici di popolazione con i metodi di valutazione morfologica esposti nel *WHO Laboratory Manual* (CUP, 4<sup>a</sup> ed.,1999).

(b) Dati ottenuti dai programmi di fecondazione assistita suggeriscono che, quando le forme normali degli spermatozoi scendono al di sotto del 15%, secondo metodi e definizioni descritti nel *WHO Laboratory Manual* (CUP, 4<sup>a</sup> ed.,1999), la percentuale di fecondazione *in vitro* diminuisce.

Spermatozoi rivestiti di anticorpi: cause immunologiche



## Classificazione

I **Normospermia**: spermatozoi normali, plasma seminale normale

Valori seminali secondo i valori di riferimento

- e agglutinazione: no
- e plasma seminale: normale per aspetto e consistenza
- e parametri biochimici: normali
- e leucociti:  $< 1 \times 10^6/\text{ml}$
- e cultura: negativa ( $< 1000$  batteri CFU/ml)

II **Spermatozoi normali con agglutinazioni, o plasma seminale anormale, o presenza di leucociti**

Spermatozoi: secondo i valori di riferimento

Agglutinazioni = sì

Uno dei seguenti parametri del plasma seminale anormale:

- volume
- aspetto, viscosità o fluidificazione
- pH
- parametri biochimici
- leucociti (aumento)
- cultura: positiva ( $> 1000$  CFU/ml)

III **Oligozoospermia**

Spermatozoi: concentrazione inferiore ai valori di riferimento

IV **Astenozoospermia**

Spermatozoi: concentrazione secondo i valori di riferimento

e motilità: inferiore ai valori di riferimento in termini quantitativi o qualitativi

V **Teratozoospermia**

Spermatozoi: concentrazione e motilità secondo i valori di riferimento

e morfologia caratterizzata da un aumento della percentuale delle forme atipiche oltre i valori di riferimento

VI **Criptozoospermia**

Spermatozoi: assenti nell'analisi seminale microscopico standard

e pochi spermatozoi evidenziabili dopo centrifugazione

VII **Azoospermia**

Spermatozoi: assenti nell'analisi seminale microscopico standard

e nessun spermatozoo nel centrifugato

VIII **Aspermia**

Assenza di liquido seminale

IX **Spermatozoi che presentano anticorpi adesi alla superficie**

MAR o Immunobead:  $\geq 50\%$  degli anticorpi mobili sono rivestiti di anticorpi



## La strategia generale di trattamento

Il trattamento dell'infertilità maschile prevede il tentativo di migliorare la qualità del seme del paziente e/o fare il miglior uso possibile dei suoi spermatozoi. Il trattamento di un fattore causale o della oligozoospermia idiopatica può determinare un aumento di probabilità di concepimento naturale. Può anche migliorare la probabilità di successo di tecniche di fecondazione assistita, o consentire di utilizzare tecniche meno aggressive (IUI o IVF convenzionale) invece di tecniche più aggressive e costose (ICSI, TESE).

Con questo approccio, il trattamento dell'uomo può ridurre la necessità di trattamento per la partner e i rischi per la prole, diminuire i costi per la coppia e per la società, e anche aumentare le reali probabilità di concepimento.



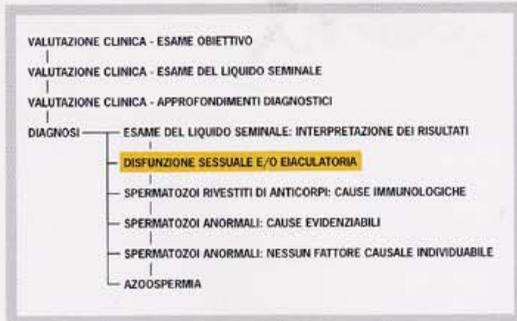
## Valori di riferimento WHO

\*I valori di riferimento del WHO (World Health Organization) relativi agli spermatozoi (concentrazione  $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ , motilità  $\geq 50\%$  rettilinea e morfologia  $\leq 70\%$  di forme atipiche) sono da considerarsi valori minimi di potenzialità fecondante per vie naturali e non valori medi o normali della popolazione sana fertile.\*



# Disfunzione sessuale e/o eiaculatoria

La disfunzione sessuale e/o eiaculatoria può determinare infertilità per incapacità di depositare il seme in vagina (disfunzione erettile totale o eiaculatoria ante portas), o per incapacità della coppia di identificare il periodo fecondo del partner femminile.



\*La frequenza dei rapporti sessuali, finalizzata alla riproduzione, dovrebbe prevedere sia una adeguata concentrazione di spermatozoi mobili nell'eiaculato, sia la presenza di condizioni periovulatorie nelle vie genitali femminili, sia, infine, la bio-disponibilità di un ovocita maturo, nel tratto intermedio della salpinge, nelle 12-24 ore successive al rapporto. A tal fine, un'astinenza dai rapporti di 4-5 gg fino al periodo preovulatorio seguito da rapporti ogni 24 ore a partire da 1-2 gg prima del presunto giorno ovulatorio possono essere consigliati in caso di ritardo del concepimento. Un monitoraggio ecografico e ormonale (17β E<sub>2</sub> giornaliero) nei giorni periovulatori, e un post-coital test a 8-10 ore dal rapporto, possono consentire una valutazione contemporanea dello status ovulatorio femminile e della sopravvivenza spermatica in vivo.\*

\*La prima condizione è caratterizzata dall'assenza sia della fase preparatoria preorgasmo sia di quella di emissione (il paziente riferisce assenza di contrazioni orgasmiche del pavimento pelvico). Nel secondo caso l'orgasmo è presente ed è quasi sempre avvertito dal paziente, ma il seme affluisce in vescica, anziché essere emesso all'esterno, a causa di una disregolazione del sistema sfinteriale dell'uretra. Il paziente riferisce torbidità delle urine postorgasmiche che a un esame microscopico rivelano la presenza di spermatozoi.\*

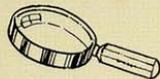


\*È necessario distinguere tra l'eiaculazione "ante-portas" che non consente la penetrazione e la deposizione del seme in vagina, dalla eiaculazione precoce dopo la penetrazione che non dovrebbe di per sé interferire con la fertilità. Peraltro, spesso l'eiaculazione precoce rappresenta un sintomo patognomonico di flogosi prostatico-vescicolari, il cui trattamento può dare risultati positivi anche sull'eventuale infertilità associata.\*

\*L'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per un'attività sessuale soddisfacente non rappresenta di per sé (salvo casi estremi) una causa assoluta di infertilità. La diminuzione della frequenza dei rapporti, che ne consegue, d'altra parte rende improbabile un timing dei rapporti adeguato. Inoltre il fenomeno "disfunzione erettile" e l'infertilità possono rendere il rapporto sessuale oggetto di ansia da obbligatorietà di prestazione amplificando le difficoltà della vita sessuale della coppia.\*

Esame del liquido seminale: interpretazione dei risultati

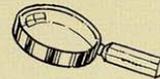
Spermatozoi rivestiti di anticorpi: cause immunologiche



### **Rapporti sessuali inadeguati (frequenza, timing)**

*Management*  
- Counselling

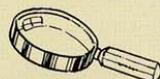
Il momento dei rapporti deve cadere idealmente nelle 24 h precedenti l'ovulazione. Questa può essere identificata per un cambiamento della temperatura basale, modificazioni del muco cervicale, modificazioni ormonali (esistono appositi kits).



### **Assenza di eiaculazione**

*Management*

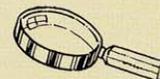
- Valutare possibili cause organiche o psicologiche.
- Trattare la patologia causale.
- Inseminazione intrauterina (In caso di fallimento della IUI, utilizzo di tecniche più avanzate e specifiche: IVF, ICSI, eventualmente riproduzione assistita con spermatozoi ottenuti dall'epididimo o dal testicolo).



### **Eiaculazione retrograda**

È un disturbo specifico dell'eiaculazione: il seme viene eiaculato nella vescica. I pazienti si presentano con aspermia o con basso volume di eiaculato e grave oligozoospermia.

*Management*  
Trattare il fattore causale per quanto possibile (ad es. uso di farmaci antifamimetici per restaurare l'eiaculazione anterograda in caso di resezione dei linfonodi paraaortici con danno al sistema nervoso). Inseminazione artificiale (IUI) o riproduzione assistita con spermatozoi ottenuti da urina postorgasmica alcalinizzata, oppure dall'epididimo o dal testicolo.



### **Erezione inadeguata**

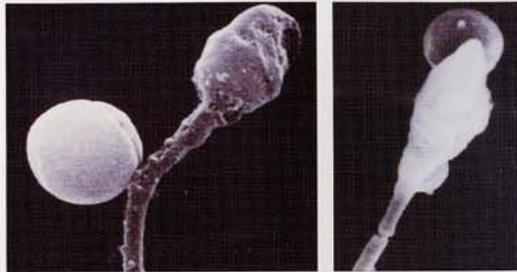
*Management*

- Valutare le cause organiche e/o psicologiche.
- Trattare le eventuali cause scatenanti: iatrogene, urologiche, vascolari, metaboliche, neurologiche o endocrine.
- Associare counselling e psicoterapia.
- Considerare la possibilità dell'uso di inibitori della fosfodiesterasi, di apomorfina o iniezioni intracavernose di prostaglandina E<sub>1</sub>.
- Testosterone basso e LH elevato: considerare terapia ormonale sostitutiva (attenzione alla soppressione della spermatogenesi).

# Spermatozoi rivestiti di anticorpi: cause immunologiche

La diagnosi può essere considerata effettiva quando il 50% o più degli spermatozoi è rivestito di anticorpi e va confermata da ulteriori test eseguiti sul siero di sangue che valutano l'importanza biologica degli anticorpi.

VALUTAZIONE CLINICA - ESAME OBIETTIVO	
VALUTAZIONE CLINICA - ESAME DEL LIQUIDO SEMINALE	
VALUTAZIONE CLINICA - APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI	
DIAGNOSI	ESAME DEL LIQUIDO SEMINALE: INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI
	DISFUNZIONE SESSUALE E/O EIACULATORIA
	<b>SPERMATOZOI RIVESTITI DI ANTICORPI: CAUSE IMMUNOLOGICHE</b>
	SPERMATOZOI ANORMALI: CAUSE EVIDENZIABILI
	SPERMATOZOI ANORMALI: NESSUN FATTORE CAUSALE INDIVIDUABILE
	AZOOSPERMIA



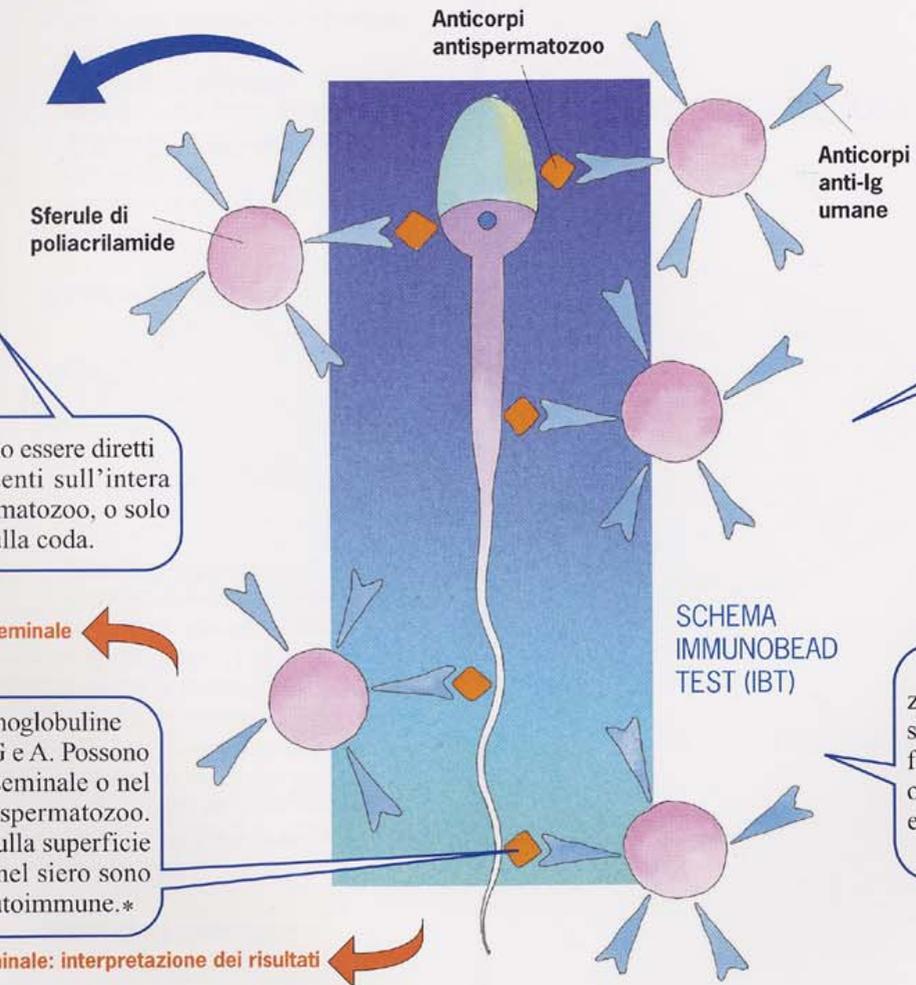
IBT (visione al microscopio elettronico a scansione)

Gli anticorpi possono essere diretti contro antigeni presenti sull'intera superficie dello spermatozoo, o solo sulla testa o solo sulla coda.

Valutazione clinica - Esame del liquido seminale

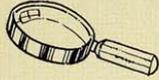
\*Gli anticorpi antispermatozoo sono immunoglobuline che appartengono prevalentemente alle classi G e A. Possono essere presenti in forma solubile nel liquido seminale o nel siero di sangue e adesi alla superficie dello spermatozoo. La percentuale di spermatozoi con anticorpi sulla superficie e il titolo anticorpale nel plasma seminale e nel siero sono indicativi dell'importanza della patologia autoimmune.\*

Esame del liquido seminale: interpretazione dei risultati



\*La presenza di anticorpi antispermatozoo si associa a ridotta capacità fecondante degli spermatozoi; la prima interferenza avviene nel seme dove gli anticorpi si associano talora a dispermia e agglutinazione degli spermatozoi. Sono descritti, peraltro, casi di assoluta normozoospermia in presenza anche di elevati livelli anticorpali.\*

\*Una interferenza notevole viene dall'interazione degli anticorpi presenti sulla superficie degli spermatozoi, durante il transito nelle vie genitali femminili (con il muco cervicale e con fluidi uterini o tubarici). Anche la penetrazione nell'ovocita può essere inibita per l'interferenza con il rapporto recettoriale spermatozoo-ovocita.\*

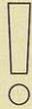


## Management

Valutare l'importanza biologica degli anticorpi mediante PCT – Test Postcoitale *in vivo*, o SCMC – Sperm-Cervical Mucus Contact *in vitro*.

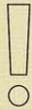
Trattare le condizioni favorevoli, come infezioni, varicocele o l'ostruzione parziale delle vie seminali.

In caso di insuccesso, o se la qualità dello sperma è gravemente compromessa, utilizzare tecniche di secondo livello (IVF o ICSI).



### Rapporto privilegiato del gamete maschile con il sistema immunocompetente

\*Lo spermatozoo è una cellula che vive parzialmente isolata dal sistema immunocompetente in un comparto (il tubulo seminifero) immunologicamente protetto al fine di evitare il contatto con i linfociti attivati che non la riconoscerebbero come “self”. Complessi sistemi di immunoprivilegio e tolleranza immunologica evitano una autovaccinazione massiccia antispermatozoo e rendono il testicolo un cosiddetto “santuario immunologico”.\*

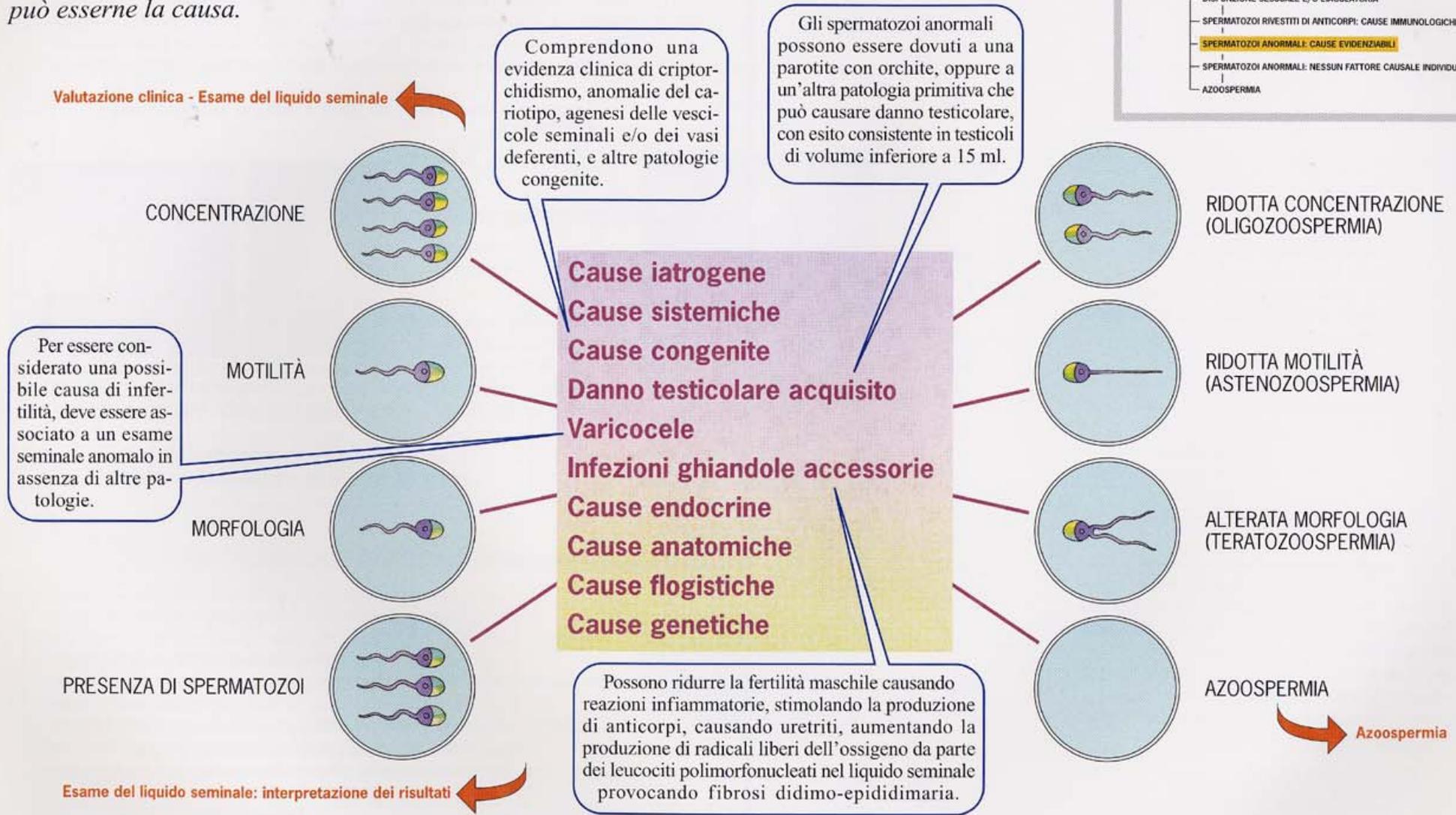
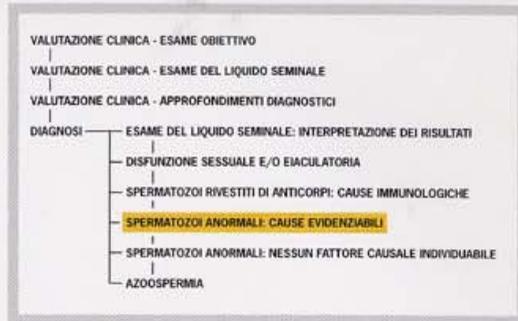


### Protocollo per la ricerca degli anticorpi antispermatozoo

\*Per una corretta ricerca degli anticorpi antispermatozoo è necessario valutare la presenza degli anticorpi sulla superficie del gamete maschile eiaculato mediante un test “diretto” (MAR Test o Immunobead Test) e nel siero mediante un test “indiretto” (Gelatin Agglutination Test – GAT o Tray Agglutination Test – TAT). La percentuale di legame, nel primo caso, e il titolo anticorpale, nel secondo, sono essenziali per stabilire l'importanza clinica del dato di laboratorio.\*

# Spermatozoi anormali: cause evidenziabili

In presenza di anomalie del liquido seminale, una serie di fattori eziologici può esserne la causa.



Spermatozoi rivestiti di anticorpi: cause immunologiche

Spermatozoi anormali: nessun fattore causale individuabile



### Cause iatrogene

Perché la diagnosi sia corretta devono essere presenti in anamnesi terapia con possibili influenze negative sulla fertilità e/o interventi chirurgici con possibili effetti negativi.

#### Management

- Quando possibile, sostituire la terapia dannosa con altri farmaci.
- Ricorrere alla banca del seme prima di chemioterapia o radioterapia.
- Intervento ricostruttivo per una vasectomia o una interruzione chirurgica dei deferenti.



### Infezioni delle ghiandole accessorie maschili

#### (MAGI - Male Accessory Gland Infection)

#### Management

- Se infezione da *E. coli*, *Proteus* o *Klebsiella* spp.: trattare con chinoloni fluorurati per 20 gg (in un unico ciclo o in due cicli di 10 gg con 10 di intervallo).
- Se *Streptococcus* spp.: aminopenicillina o doxiciclina per 20 gg.
- Se *Chlamydia trachomatis*: trattare con chinoloni fluorurati per 20 gg (anche la partner).
- Verificare con una nuova indagine batteriologica.
- Se la qualità del seme rimane alterata nonostante l'eliminazione dell'infezione, trattare come anomalia idiopatica.



### Cause sistemiche

Perché la diagnosi sia corretta devono ricorrere: anamnesi di malattie sistemiche; e/o febbre alta negli ultimi 6 mesi; e/o fattori ambientali e/o occupazionali; e/o eccessivo uso di alcol, fumo; e/o uso di droghe.

#### Management

Trattare le patologie scatenanti, evitare fattori ambientali dannosi, proibire l'uso di alcol e droghe, correggere altri eventuali stili di vita negativi.



### Cause endocrine

#### Management

- Verificare il fattore causale.
- Trattare con gonadotropine (FSH estrattivo o ricombinante, HCG, LH ricombinante) l'ipogonadismo ipogonadotropo.
- Valutare e trattare la causa di iperprolattinemia, somministrare farmaci dopaminergici quando indicato (bromocriptina, cabergolina).
- Somministrare una terapia gonadotropinica complementare quando necessario.
- Offrire riproduzione assistita se persistono oligozoospermia o azoospermia.
- In caso di insuccessi ripetuti, consigliare l'inseminazione artificiale con seme di donatore.



### Danno testicolare acquisito (traumi, torsioni del funicolo spermatico)

#### Management

Trattare la patologia di base con terapia medica o chirurgica adeguata al caso.



### Anomalie congenite

#### Criptorchidismo

##### Management

Correzione chirurgica entro i due anni; se presente dopo la pubertà e in uomini adulti è maggiore il rischio di sviluppo di un tumore testicolare maligno.

#### Anomalie genetiche

(Cariotipo anomalo, microdelezioni del cromosoma Y)

##### Management

Proporre l'inseminazione con seme di donatore o l'adozione.

#### Azoospermia per agenesi bilaterale dei deferenti

(Volume eiaculato < 1 ml e pH < 7; oppure deferenti non palpabili)

##### Management

Analisi genetica, per fibrosi cistica.

#### Anomalie congenite degli spermatozoi

Sindrome delle cilia immobili: la diagnosi andrebbe confermata con microscopia elettronica.

Associazioni con destrocordia e bronchiectasie causate da alterazioni dei microtubuli ciliari.

Globozoospermia, o sindrome teste a palla, caratterizzata da assenza di acrosoma.



### Varicocele

#### Management

Confermare la diagnosi di varicocele subclinico o di grado I con ulteriori indagini.

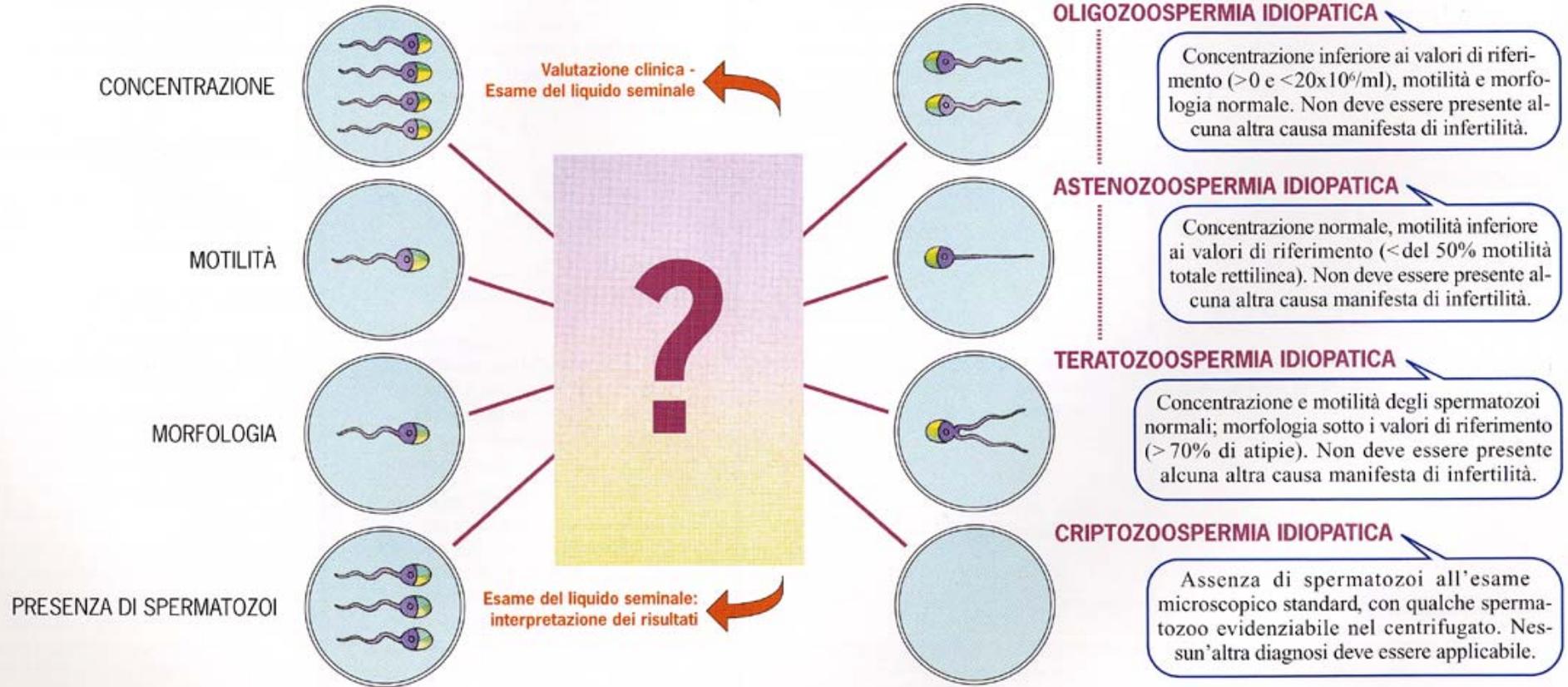
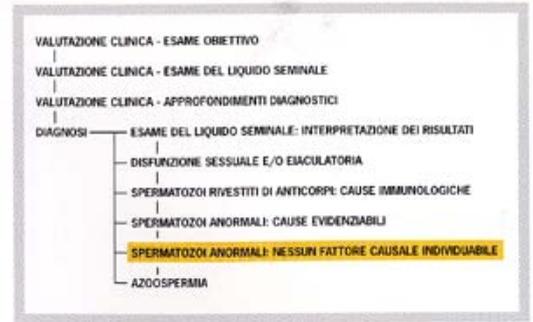
Trattare con scleroembolizzazione o con la chirurgia classica.

Se non si ottiene una gravidanza nei 12-24 mesi seguenti a un intervento riuscito, trattare come una anomalia idiopatica, secondo i risultati dell'esame seminale.



# Spermatozoi anormali: nessun fattore causale individuabile

In diverse condizioni patologiche del liquido seminale, può non essere identificabile alcun fattore causale preciso (oligo-, asteno-, teratozoospermia idiopatica).



Spermatozoi anormali: cause evidenziabili

Azoospermia

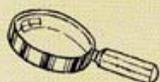




### Oligozoospermia idiopatica

#### Management

- Valutare la possibilità di ripetere l'analisi seminale dopo un intervallo di 15-60 gg.
- A seconda delle caratteristiche seminali, considerare l'inseminazione intrauterina o la riproduzione assistita.



### Teratozoospermia idiopatica

#### Management

- Valutare la possibilità di ripetere l'analisi seminale dopo un intervallo di 15-60 gg.
- In funzione della gravità della teratozoospermia:
- Se moderata: tentare IUI.
  - Nei casi gravi, o dopo fallimento delle procedure IUI: tentare IVF o ICSI.
  - In caso di insuccessi ripetuti, proporre l'inseminazione artificiale con il seme di donatore o l'adozione.



### Criptozoospermia idiopatica

#### Management

ICSI con spermatozoi ricavati dal seme, dopo attenta valutazione genetica e counselling.



### Astenozoospermia idiopatica

#### Management

- Valutare la possibilità di ripetere l'analisi seminale dopo un intervallo di 15-60 gg.
- Offrire l'inseminazione intrauterina con spermatozoi selezionati, o la riproduzione assistita a seconda delle caratteristiche seminali.
- In caso di insuccessi ripetuti, proporre l'inseminazione artificiale con il seme di donatore o l'adozione.



### Terapia medica dell'oligo-asteno-teratozoospermia idiopatica (studi controllati)

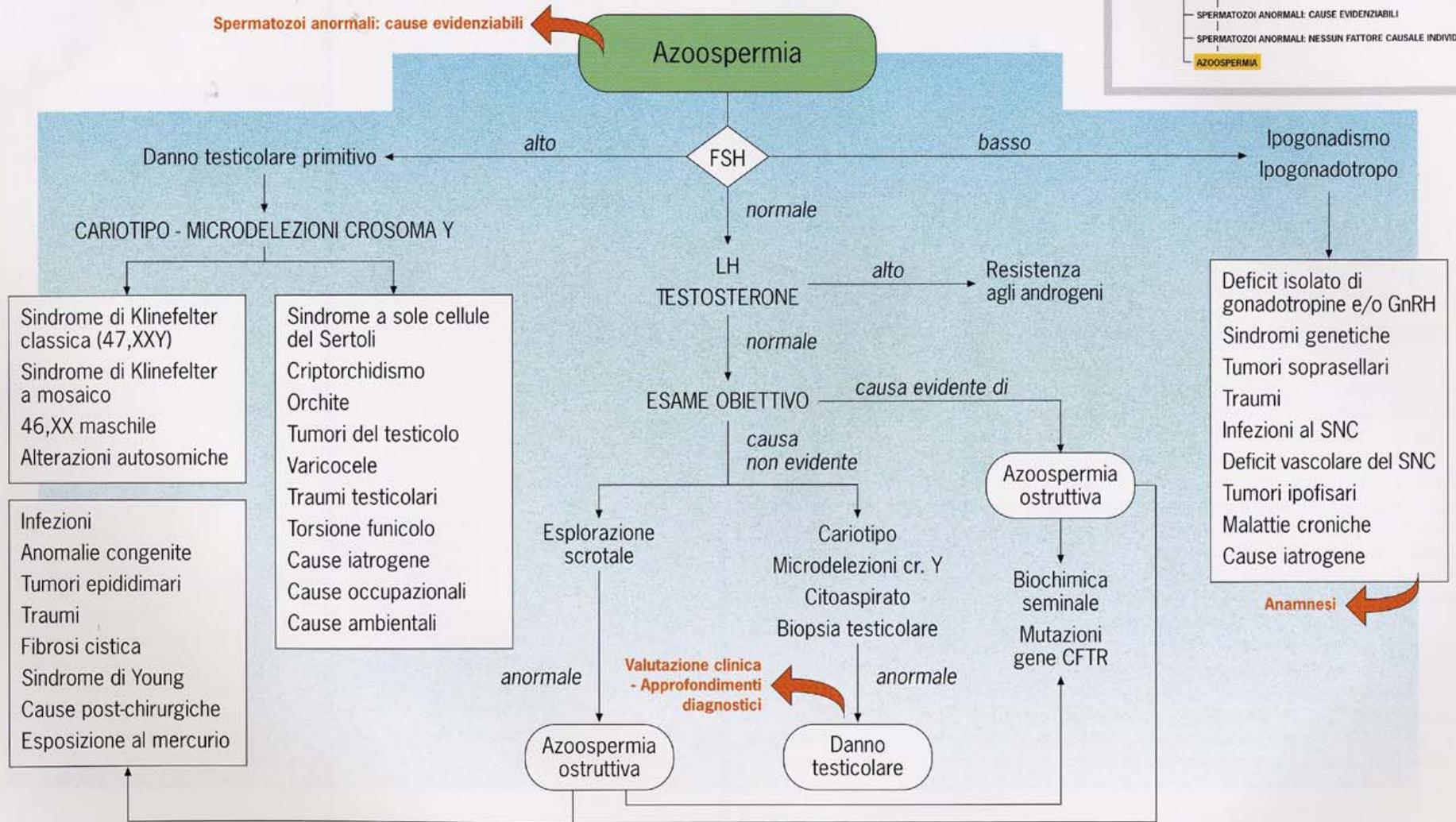
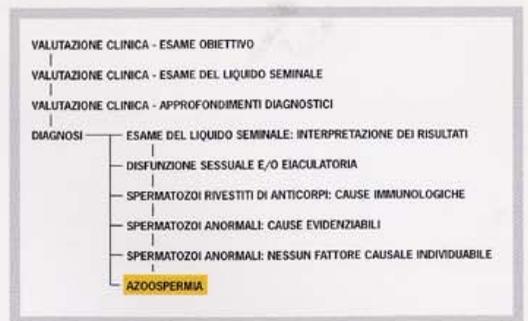
\*In caso di oligo-asteno-teratozoospermia idiopatica sono state tentate numerose terapie mediche nel tentativo di curare il "sintomo seminale", pur non essendo nota la causa eziologica. In rari casi, in passato, si sono fatti reali studi controllati. Sulla scorta della possibile patogenesi comune a molte patologie che danneggiano la spermatogenesi alterando il metabolismo energetico e l'equilibrio fra fattori antiossidanti e proossidanti, di recente, sono stati eseguiti studi controllati di cross-over verso placebo su casistiche estremamente selezionate.

Fra questi studi il più recente ha dimostrato l'efficacia delle carnitine sui pazienti in cui ogni patologia andrologica risultava apparentemente assente.

In particolare, le numerose scuole andrologiche italiane, impegnate nello studio e nella terapia dell'infertilità maschile, dopo una serie di studi multicentrici non controllati, hanno prodotto interessanti dati derivanti da studi controllati, che provano l'azione delle carnitine in forme di prostato-vescicolo-epididimite abatterica e in casistiche ampie e altamente selezionate di pazienti con forme idiopatiche di oligo-asteno-teratozoospermia. Tali studi dimostrano un'azione sia sulla concentrazione che sulla motilità spermatiche e, dato ancora di maggiore interesse, tale significatività è più elevata nei pazienti con caratteristiche seminali basali più alterate.\*

# Azoospermia

Indica la carenza di spermatozoi maturi nel seme, possono essere presenti cellule germinali immature se non vi è ostruzione.



Spermatozoi anormali: nessun fattore causale individuabile



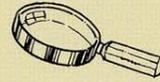


### **Azoospermia ostruttiva**

Per confermare la diagnosi occorre che siano tutte presenti le seguenti condizioni: azoospermia; presenza di spermatozoi nel citoaspirato o nella biopsia testicolare; volume testicolare totale >30 ml (o singolo testicolo >15 ml); FSH plasmatico normale; nessun'altra diagnosi applicabile. Spesso accompagnata da volume seminale basso (<1 ml) e pH acido (<7,0) che sono sintomi di ostruzione dei dotti eiaculatori.

#### *Management*

- Esplorazione scrotale chirurgica; tentativo di riparazione in microchirurgia.
- Considerare IVF, preferibilmente ICSI, con spermatozoi epididimali o testicolari dopo accurata valutazione genetica e counseling.
- Proporre inseminazione artificiale con seme di donatore, o l'adozione.

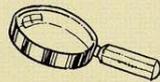


### **Azoospermia secretoria idiopatica**

La diagnosi richiede per conferma che siano tutte presenti le seguenti condizioni: azoospermia; assenza di spermatozoi nel citoaspirato o nella biopsia testicolare; volume testicolare totale  $\leq$ 30 ml (o singolo testicolo  $\leq$ 15 ml); FSH plasmatico aumentato; normali volume e pH seminale; nessun'altra diagnosi applicabile.

#### *Management*

Non vi è trattamento per l'arresto completo della spermatogenesi o per la sindrome a sole cellule di Sertoli.  
Proporre inseminazione artificiale con seme di donatore, o l'adozione.



### **Polizoospermia**

Presenza di numero di spermatozoi/ml > di 250/300 mil. Si ritiene sia associata ad altre anomalie della spermatogenesi.

Escludere preventivamente le infiammazioni e l'eccesso di astinenza.

La polizoospermia è stata talora associata a una riduzione della fertilità spontanea e all'aumento della frequenza di aborti spontanei.

I metodi riferiti per il trattamento dell'infertilità associata a polizoospermia prevedono la diluizione seminale *in vitro* e l'inseminazione artificiale.