

Prefazione

Come medici di medicina generale, da qualche anno, ci troviamo sempre di più di fronte a problemi di coppie incapaci di procreare. Tale infertilità, intesa come incapacità a concepire dopo almeno dodici mesi di rapporti intenzionalmente fecondi, interessa circa il 15% delle coppie neo-formate, costituendo ormai una problematica sanitaria e sociale.

Molte le cause: dalla diminuzione della natalità e della fertilità di coppia causate da fenomeni sociali (ruolo della donna nell'attuale società, spostamento in avanti dell'età della donna per la prima gravidanza, riduzione del numero di gravidanze desiderate, ecc.) a quelle più strettamente sanitarie (diminuita fertilità relativa al periodo di ricerca della gravidanza, aumento della prevalenza delle MST, verosimile diminuita fertilità assoluta, ecc.).

Di contro, il medico di medicina generale, per la presupposta competenza specialistica della materia, ne ha trascurato la formazione scientifica specifica, attivando un automatico istituto di delega e rinunciando all'assunzione di un ruolo con competenze proprie che da una parte prevede la capacità di fornire alla coppia un counselling di orientamento e dall'altra la conoscenza e la condivisione dei processi di diagnosi e cura attraverso l'attivazione dello specialista.

La SIMG, riconoscendo la necessità di migliorare nel medico di medicina generale le conoscenze di base, ha promosso questa iniziativa editoriale, con il fine di facilitargli l'ottimizzazione del suo intervento nell'ambito della prevenzione, di comprendere i processi assistenziali, di gestire quelli diagnostici e terapeutici di sua competenza e di interagire attivamente con lo specialista di riferimento per l'infertilità di coppia.

Salvatore Campo
Responsabile Nazionale Simg
Area Urologia

Raffaella Michieli
Responsabile Nazionale Simg
Area Salute della Donna





L'infertilità maschile

Salvatore Campo, Enrico Ioverno*

Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale dell'Area Urologia della SIMG;

* Medico di Medicina Generale, Collaboratore dell'Area Urologia della SIMG

Introduzione

La fertilità è una condizione che coinvolge l'individuo, la coppia e la società, per i significati e i valori ad essa legati in termini di concezione finalistico-esistenziale, di autopercezione dell'integrità fisica e psichica e di correlato relazionale interpersonale e sociale.

Infatti, nella condizione d'infertilità, oltre al possibile rilievo del deficit organico, sono frequenti vissuti devianti e spesso esagerati che portano a sensi di colpa, vergogna, frustrazioni, *diminutio* dell'autostima, alterazioni della personalità, ecc.

L'infertilità può portare ad una nebulosa percezione dei vissuti relativi a fertilità-virilità ed a fertilità-maternità-femminilità, nell'ambito della coppia, montando e maturando, spesso, una tempesta emozionale con effetti devastanti sul suo equilibrio.

L'infertilità, seppure coinvolge in maniera forte l'individuo, la coppia e la società, ad essa, oggi, non sempre si riesce a dare una risposta coerente ai bisogni e ai diritti del cittadino e alle possibilità di ausilio che i saperi attuali consentono, anche in termini di prevenzione.

Negli ultimi decenni, una migliore conoscenza della funzione riproduttiva e le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) sono stati i saperi che hanno consentito, spesso, risposte adeguate al desiderio di paternità e maternità, oltre che a stimolare iniziative di prevenzione per il benessere sessuale e riproduttivo.

La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) è consapevole della valenza socio-sanitaria dell'infertilità di coppia e di alcune carenze del sistema informativo generale e di quello sanitario che possono portare ad una gestione inappropriata della problematica, con pesanti ripercussioni sul benessere psico-fisico del cittadino. Infatti, mentre le problematiche del benessere riproduttivo della donna riconoscono, da tempo, nel ginecologo la figura professionale competente, quelle andrologiche solo da alcuni anni trovano nell'andrologo il professionista di riferimento. Non si possono sottacere alcune carenze sociali, informative e del sistema sanitario che sino ad oggi possono condurre ad una gestione inappropriata dell'infertilità maschile:

a. nel passato, per carenze conoscitive ma anche per una convenzione sociale che non poteva turbare nell'uomo

la presunzione di "maschio" perfetto, si riteneva che la "colpa" dell'infertilità fosse prevalentemente della donna e il maschio non era sottoposto ad indagini;

b. la valutazione dell'infertilità di coppia inizia, quasi sempre, dalla donna e se la valutazione ginecologica è negativa, ancora oggi accade, pur esistendo centri d'eccellenza per la diagnosi e cura dell'infertilità maschile, che per il maschio venga richiesto uno spermogramma, senza che venga onorato da una visita medica o dall'esecuzione di altre indagini, e non è raro che sulla base del solo spermogramma gli vengano prescritte terapie empiriche e/o ormonali potenzialmente lesive e dal dubbio effetto terapeutico.

Alcune cause d'infertilità sono curabili e la loro cura ha costi sanitari e psicologici inferiori rispetto ai programmi di PMA; ne deriva che, prima che la coppia sia avviata verso un programma di PMA, il maschio presumibilmente infertile deve essere sottoposto ad un *processing* diagnostico che possa condurre ad una diagnosi e ad una possibile terapia che possa assicurare la soddisfazione del bisogno di paternità in maniera quanto più fisiologica e psicologicamente accettata possibile.

Oggi in Italia è presente una rete nazionale di Andrologi, in condizioni di dare risposte adeguate alle problematiche dell'infertilità maschile ed alcune Società Scientifiche si sono intestate progettuallità dedicate alla prevenzione primaria e secondaria. Il MMG e la SIMG si vogliono confrontare con tali professionisti e con le Società Scientifiche per condividere percorsi utili al benessere della persona e della coppia.

Epidemiologia dell'infertilità maschile

È stato calcolato che la possibilità di concepire di una coppia potenzialmente fertile è del 25% entro un mese, del 75% entro sei mesi e del 90% entro un anno¹. Si stima che il 15% circa delle coppie neo-formate ha problemi di infertilità, intesa come incapacità a concepire dopo almeno 12 mesi di rapporti intenzionalmente fecondi². Le cause d'infertilità sono da attribuire con percentuali pressappoco equivalenti all'uomo e alla donna: circa 35% cause maschili, 35% cause femminili, 15% cause maschili e femminili, 15% da causa non chiara.



Bisogna tener presente che la fertilità-infertilità di una coppia media la condizione di fertilità-infertilità maschile con quella femminile per quella coppia, perché è frequente che condizioni sfavorevoli maschili e femminili si trovino a concorrere, anche se con peso determinante diverso.

Fisiopatologia della funzione riproduttiva maschile

Il controllo endocrino

L'efficienza della funzione riproduttiva umana è assicurata dalla corretta codifica genetica e dall'armonia tra disegno neuro-endocrino ed integrità degli organi uro-genitali.

Scheda 1. La regolazione del rilascio degli ormoni ipofisari.

Il disegno neuro-endocrino ha una sua regia nei nuclei grigi ipotalamici, alcuni dei quali sono costituiti da neuroni secernenti, che sono presenti nei nuclei magnocellulari, supraottico e paraventricolare e che producono ossitocina e vasopressina e nei nuclei parvicellulari che producono molecole stimolanti (*releasing hormone*) o inibenti (*inhibiting hormone*) che versate nel sistema portale ipotalamo-ipofisario regolano la dismissione degli ormoni ipofisari.

Dai nuclei ipotalamici è rilasciato nella circolazione portale ipotalamo-ipofisaria, in maniera pulsatile con picchi che si alternano al livello basale con intervallo medio di 90 minuti, un decapeptide, la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), che favorisce la sintesi e la liberazione, nell'ipofisi, del *luteinizing hormone* (LH) e del *follicle stimulating hormone* (FSH).

L'emivita plasmatica del GnRH è di appena 2-5 minuti e questo sistema pulsatile a periodi attivi brevi è fondamentale ai fini della stimolazione del rilascio di LH ed FSH. Infatti, la continua esposizione al GnRH determina, come effetto paradossale, l'inibizione del rilascio di LH ed FSH; tale caratteristica viene sfruttata nei trattamenti con gli analoghi del GnRH del carcinoma prostatico e di affezioni ginecologiche³.

La pulsatilità della secrezione interessa anche l'LH e l'FSH, quest'ultimo presenta un'emivita plasmatica più lunga.

L'LH agisce sui recettori delle cellule di Leydig inducendo la sequenza di eventi che portano alla steroidogenesi; la produzione di testosterone ha un andamento pulsatile, anche se meno accentuato di quello dell'LH, con un massimo al risveglio ed un minimo di sera.

L'FSH controlla la spermatogenesi, stimolando le cellule del Sertoli a produrre e dismettere l'*androgen-binding protein* (ABP) che lega il testosterone, favorendo la sua permanenza e l'attività intratubulare, utili per la spermatogenesi; l'inibina-B prodotta dalle cellule del Sertoli inibisce il rilascio dell'FSH e, inoltre, vi sarebbe un link tra gli spermatici e il controllo della secrezione dell'inibina-B, per cui questa assumerebbe il ruolo di indicatore della funzione testicolare⁴.

Una dinamica di feedback negativo controlla il sistema, per cui alte concentrazioni di GnRH determinano un rallentamento del suo rilascio, un'alta presenza di gonadotropine induce una diminuzione del rilascio di GnRH, un'alta concentrazione di ormoni sessuali induce una riduzione della formazione di gonadotropine e viceversa; un altro controllo indiretto è esercitato anche dagli estrogeni che possono derivare dal metabolismo del testosterone.

Questo sistema di controllo, come del resto avviene per altre funzioni, non è di tipo "terminale" e "dedicato" solo alla funzione riproduttiva ma presenta embricazioni diverse con il controllo endocrino generale e con l'equilibrio neuro-funzionale e strutturale degli organi; inoltre, presenta variabilità in relazione all'età (Scheda 2).

Scheda 2. Il controllo degli ormoni sessuali nell'adolescenza.

Nel corso dell'infanzia i livelli di LH e di testosterone si mantengono bassi. Dall'età di circa 6-8 anni si ha un progressivo aumento delle concentrazioni di LH e FSH che diventa maggiormente evidente nella pubertà, portando ad un'aumentata sintesi del testosterone testicolare e all'attivazione della spermatogenesi.

La "tempesta ormonale" puberale e il nuovo *setting* conseguito determinano le modificazioni somatiche e psichiche che accompagnano il periodo puberale e l'adolescenza. Nel corso della pubertà la pulsatilità dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade è più spiccata rispetto a quanto avviene nell'adulto e i massimi picchi si concentrano nelle ore notturne.

La spermatogenesi

I testicoli dell'adulto hanno un volume di 15-25 ml. La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi che sono in numero di 600-1200 e la cui estremità si continua nel tubulo retto e successivamente in 6-15 duttuli efferenti, prima di confluire nell'epididimo e poi nel canale deferente. L'intero ciclo spermatogenetico ha una durata di circa 85 giorni (Scheda 3).

Il percorso dello spermatozoo

Dalla coda dell'epididimo gli spermatozoi passano e transitano nel dotto deferente che, prima che penetri nella prostata, riceve l'afferenza del dotto escretore della vescicola seminale omolaterale; il dotto deferente, nel suo tratto terminale, aumenta di calibro, formando l'ampolla deferenziale, con funzioni di stoccaggio del liquido seminale. All'interno della prostata il dotto deferente continua con il dotto eiaculatorio che sbocca nell'utricolo uretrale, assieme agli altri osti delle ghiandole tubulo-acinose prostatiche che producono un secreto che costituisce circa il 15-30% del liquido seminale e contiene enzimi, prostaglandine, spermina, spermidina, immunoglobuline, ioni, colesterolo, antigene prostatico

Scheda 3. La spermatogenesi.

La spermatogenesi inizia nel periodo adolescenziale maschile e si protrae per tutta la vita. È dovuta ad un determinismo complesso, lungo nel tempo e soggetto ad interferenze di tipo diverso. Dallo spermatogonio allo spermatozoo maturo si arriva attraverso un percorso che dura circa 85 giorni, 70 per la spermatogenesi e 10-15 per la maturazione epididimaria. Ne deriva che gli effetti di un'odierna e potenziale *noxa* lesiva per la spermatogenesi (flogosi genitali, febbri, cause iatrogene, ecc.) potranno essere valutati con uno spermioγραμμα solo dopo tre mesi; lo stesso vale per la valutazione degli esiti degli interventi terapeutici sia farmacologici sia chirurgici.

Il processo spermatogenetico si compie all'interno dei tubuli seminiferi del testicolo con l'importante apporto delle cellule del Sertoli, che hanno funzioni di sostegno nel tubulo, di nutrizione delle cellule germinali e realizzano una compartimentalizzazione che esclude il contatto delle cellule germinali mature con il sangue (barriera emato-testicolare tra il compartimento basale pre-meiotico e quello luminale post-meiotico che consente d'isolare il gamete aploide non riconosciuto come "self" dal sistema immunitario); inoltre hanno una funzione di modulazione della spermatogenesi, mediata dai recettori specifici per l'FSH, e della regolazione neuro-endocrino-vascolare; oltre all'ABP, sintetizzano altre proteine (attivatore del plasminogeno, transferrina, ceruloplasmina, ormone anti-Mulleriano, H-Y antigene, inibina-B), regolano la conversione del testosterone in deidro-testosterone e in estradiolo ed esercitano una modulazione funzionale sulle cellule di Leydig e sugli spazi peritubulari⁴. Dallo spermatogonio "A" prendono origine lo spermatogonio "Ad", con funzione di riserva di cellule staminali, e lo spermatogonio "Ap", da cui origina lo spermatogonio B; da quest'ultimo, con la prima divisione meiotica, si perviene agli spermatozoi di primo e secondo ordine e successivamente, con la seconda divisione meiotica, allo spermatozoo che presenta un corredo cromosomico aploide (22+Y e 22+X). Lo spermatozoo, con la spermioistogenesi (formazione dell'acrosoma, condensazione del materiale genetico e formazione del flagello) diventerà spermatozoo, con l'acquisizione di caratteristiche indispensabili per lo svolgimento dei compiti a cui è chiamato nella funzione riproduttiva.

Nel tubulo seminifero sono presenti cellule gametiche nei diversi stadi di maturazione. Nell'epididimo, con habitat ricco di carnitina, glicerofosfolipina ed acido sialico, lo spermatozoo acquisisce la *mobilitazione*, una funzione che gli permette di muovere il flagello; un'ulteriore fase di evoluzione funzionale avverrà nelle tube uterine con la *capacitazione*, con l'attivazione della *reazione acromiale* che consentirà allo spermatozoo di poter penetrare all'interno della cellula uovo. La doppia via ipotalamo-ipofisi-gonade (GnRH-LH-testosterone e GnRH-FSH-spermatogenesi) non procede con finalismi esclusivi verso l'androgenogenesi e verso la spermatogenesi, ma con interazioni funzionali. Infatti, per azione dell'LH sui recettori della cellula di Leydig, queste, a partire dal colesterolo, producono testosterone che viene in secreto nel fluido interstiziale degli spazi peritubulari e da qui può passare nei vasi e quindi nella circolazione sistemica o nei tubuli seminiferi con azione di stimolo e regolazione della spermatogenesi. Inoltre, la cellula di Leydig produce ossitocina che determina la contrazione delle cellule muscolari dei tubuli seminiferi, favorendo la progressione degli elementi cellulari⁵.

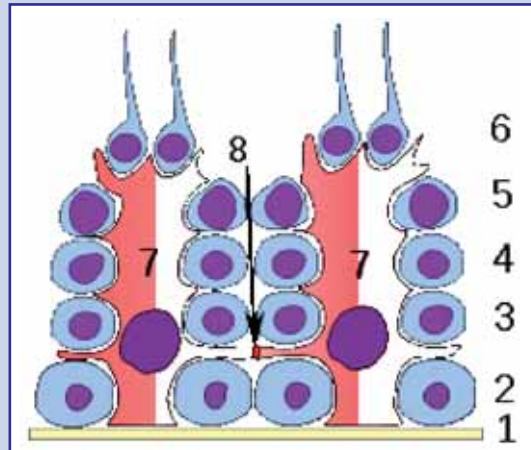


Figura 1.

Struttura del tubulo seminifero. Cellule del Sertoli (7), giunzioni intercellulari (8) e diversi stadi della gametogenesi (1-6).

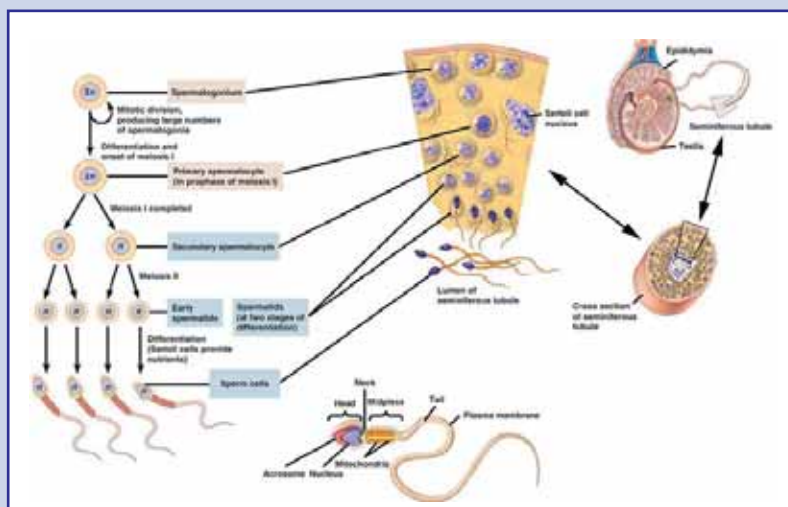


Figura 2.

Diagramma schematico della spermatogenesi (da <http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/devel/c>).

specifico, fosfatasi acida prostatica, zinco ed acido citrico che ne condiziona il pH acido (pH 6,4) ⁶.

Il secreto delle vescicole seminali ha un pH alcalino e contiene fruttosio, proteine, prostaglandine, lipidi e steroli.

Fisiologia dell'eiaculazione

Le aree neurologiche centrali che sovrintendono l'eiaculazione sono la corteccia frontale e il lobo limbico del Broca.

Le neuro-afferenze, attraverso i nervi pelvici, ipogastrici e pudendi e i fasci spinotalamici, si portano alla formazione reticolare ponto-mesencefalica ed alla corteccia.

Il processo eiaculatorio riconosce tre momenti: la preparazione, l'emissione e l'eiaculazione (Scheda 4).

Scheda 4. Le fasi dell'eiaculazione.

La *preparazione* è sotto l'influenza del sistema nervoso parasimpatico, la cui stimolazione è causa di aumento dell'attività secretoria delle ghiandole prostatiche e delle vescicole seminali; corrisponde alla fase dell'eccitazione ed all'inizio dell'attività sessuale.

La dinamica del rapporto sessuale porta, ad un tempo variabile dall'inizio e dipendente da diverse componenti, all'*emissione*, con progressivo aumento del transito degli spermatozoi lungo i deferenti, potenti e coordinate contrazioni peristaltiche della muscolatura liscia dei deferenti e delle ampolle referenziali, delle vescicole seminali e delle ghiandole prostatiche, con emissione del liquido seminale nell'uretra posteriore, con sensazione dell'"inevitabilità" dell'eiaculazione.

Questa fase è sotto l'influenza del sistema simpatico. In tale fase, la muscolatura liscia dell'uretra prostatica prossimale si contrae, costituendo un vero e proprio sfintere genitale.

Con l'*eiaculazione*, il secreto pervenuto nell'uretra si raccoglie prevalentemente nell'uretra sottomontana, dove la pressione aumenta per la chiusura dello "sfintere genitale" funzionale superiormente e dello sfintere striato esterno inferiormente, sino a quando le contrazioni ritmiche dei muscoli bulbo-cavernosi, ischio-cavernosi e del pavimento pelvico, realizzando una condizione assimilabile ad una camera di compressione, non vincono la resistenza dello sfintere striato esterno dell'uretra con la fuoriuscita del bolo eiaculatorio ⁷. Nell'eiaculato, la prima parte è costituita dal secreto delle ghiandole accessorie e di quelle prostatiche, la seconda parte dal contenuto delle ampolle referenziali e poi delle vescicole seminali.

Lo stress ossidativo e l'infertilità maschile

Lo stress ossidativo è il risultato di uno squilibrio tra i fattori di difesa anti-ossidanti dell'organismo, che garantiscono la normale funzione cellulare, e gli insulti provenienti dalle specie reattive dell'ossigeno (ione idrossido, superossido, idrogeno perossido, ecc.) che, come radicali liberi, inceppano i sistemi biologici e funzionali della cellula, agendo sulle diverse componenti cellulari (glicidi, proteine, lipidi, acidi nucleici, ecc.).

Negli ultimi anni è stato evidenziato il ruolo negativo che lo stress ossidativo può esercitare sulla fertilità maschile. Un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) è ritenuto responsabile della diminuita estrusione citoplasmatica dal gamete in maturazione con esito in spermatozoi anormali e funzionalmente invalidati. La presenza di leucociti, sia sotto stimolo infiammatorio sia infettivo, e quella di gameti abnormi è associata allo stress ossidativo da ROS. Bisogna precisare che i ROS hanno anche un'attività positiva sulla fisiologia riproduttiva; infatti, una loro bassa concentrazione è necessaria allo spermatozoo per attivare, nelle tube, la reazione acrosomiale e pervenire alla sua capacitazione ⁸.

Bibliografia

- 1 Spira A. *Epidemiology of human reproduction*. Human Reprod 1986;1:111-5.
- 2 World Health Organization. *WHO Manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- 3 Swerdloff RS, Wang C. *Fisiologia della funzione ipotalamo-ipofisaria*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Darracott E, editors. *Urologia di Campbell*. VII edn. Philadelphia: Saunders Co. 1998, pp. 1249-63.
- 4 Rago R, Salacone P. *Hypothalamus-hypophysis-testicle axis*. JAS 2008;15(Suppl. 1):13-17.
- 5 Scarpe RM. *Endocrinology and paracrinology of the testes*. In: Lamb JC, Foster PMD, editors. *Physiology and toxicology of male reproduction*. San Diego, California: Academic Press 1988, pp. 71-99.
- 6 Gentile V. *Male infertility*. JAS 2008;15(Suppl. 1):5-12.
- 7 Gruppo Italiano Studio sull'Impotenza. *Fisiologia dell'eiaculazione*. In: *I disturbi dell'eiaculazione*. Padova: Edimes 1995, pp. 43-8.
- 8 Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. *Role of antioxidants in treatment of male infertility; an overview of the literature*. Reprod Biomed Online 2004;8:616-27.





I percorsi diagnostici dell'infertilità maschile

Salvatore Campo, Enrico Ioverno*

Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale dell'Area Urologia della SIMG;

* Medico di Medicina Generale, Collaboratore dell'Area Urologia della SIMG

Una valutazione di base che rientra tra le possibili competenze del medico di medicina generale (MMG) prevede tre momenti, essenziali per qualunque valutazione dello stato di fertilità-infertilità del maschio: l'anamnesi, l'esame obiettivo e lo spermioγραμμα. Altre indagini diagnostiche sono di secondo livello e generalmente di indicazione specialistica e valutazione integrata.

Anamnesi

L'*anamnesi familiare* può darci indicazioni su condizioni di fertilità dei congiunti ascendenti e collaterali e sull'eventuale presenza di malattie che possono relazionarsi con l'infertilità.

L'*anamnesi fisiologica e comportamentale* deve indagare sulla pubertà, sulla fisiologia uro-genitale, sugli stili di vita (sport, tipo di lavoro, ecc.), su eventuali figli concepiti con la stessa partner o con altre, sulle esposizioni potenzialmente nocive (farmaci, sostanze chimiche, sostanze tossiche, radiazioni, alte temperature, assunzione di steroidi anabolizzanti ai fini di una migliore performance fisica, ecc.).

L'*anamnesi patologica* esplora possibili condizioni o eventi, progressi o attuali, che possono influenzare la fertilità (criptorchidismo, varicocele, interventi chirurgici pelvici ed inguino-scrotali, patologie endocrine e metaboliche, malattie genetiche, sintomatologia riferibile a flogosi delle vie uro-genitali, patologie testicolari, traumi scrotali, neoplasie e trattamenti chemioterapici e radianti, assunzione di farmaci, ecc.).

Considerati i tempi della spermatogenesi è utile porre domande su eventi o esposizioni (episodi febbrili, anche non riferibili alle vie urogenitali, traumi, terapie, ecc.) accorsi nei tre mesi precedenti l'esecuzione di uno spermioγραμμα.

Esame obiettivo

È un momento importante e per il MMG, oltre a rientrare tra le procedure diagnostiche, deve rientrare tra quelle preventive da esercitare sin dall'assunzione in carico del cittadino, soprattutto adolescente, come assistito.

L'esame obiettivo dei genitali integra altri dati che sono già acquisiti nel data-base o nella memoria del medi-

co, quali habitus costituzionale, distribuzione pilifera, sviluppo muscolo-scheletrico, ginecomastia, segni di patologia endocrina e di anomalie genetiche, condizioni psico-comportamentali, ecc.

Il MMG non è molto aduso, nel corso di un esame obiettivo, a valutare i genitali maschili, più che per incompetenza, per un presunto senso del pudore e di un malinteso rispetto nei confronti della privacy del ragazzo o dell'adulto.

Alcuni dati, facilmente ricavabili dall'ispezione e dalla palpazione, ci possono fornire elementi utili ai fini della diagnosi: patologie peniene, aumento del volume scrotale, la presenza e il volume dei testicoli, anomalie degli epididimi, varicocele, cicatrici di pregressi interventi, lo stato del deferente dalla coda dell'epididimo all'anello inguinale esterno, ecc.

La misura del volume testicolare nel passato veniva effettuata con l'orchidometro di Prader; una collana di elementi ovoidali e a volume predefinito e che venivano paragonati con il testicolo palpato; tale misurazione era suscettibile di errori ed oggi ha un valore pressoché storico; la misurazione corretta va fatta con l'ecografia testicolare (nel caso in cui non sia stato già effettuato un ecocolordoppler), ricavando i tre diametri ortogonali (DT, DL e DA-P) e applicando la formula dell'ellissoide.

Lo spermioγραμμα

L'esame del liquido seminale è l'indagine di laboratorio fondamentale e indispensabile nello studio del maschio infertile e consente di stabilire se il partner maschile di una coppia sterile o ipofertile debba essere effettivamente considerato portatore o meno di alterazioni. Dall'esito di questa analisi, infatti, può dipendere la valutazione del benessere riproduttivo del maschio, in relazione alla presenza di patologie andrologiche da prevenire o da trattare e, ove possibile, guarire, l'istituzione e il monitoraggio di costose terapie ormonali, la decisione sull'utilità di terapie chirurgiche e la scelta sull'utilità della crioconservazione del seme in condizioni particolari ed infine, anche, l'avvio della coppia ad una tipologia di fecondazione assistita semplice o ad un'altra più complessa.

Uno spermogramma ben eseguito, pertanto, è un'indagine fondamentale; purtroppo, pur in presenza di standard di valutazione internazionali proposti sia dal-

l'*World Health Organization (WHO)* ¹ che dalle Società Scientifiche Nazionali ², per varie motivazioni non sempre è effettuato secondo le procedure corrette (Scheda 5).

Scheda 5.

Procedure di prelievo e laboratoristiche di uno spermogramma.

Innanzitutto, vanno osservate scrupolosamente le indicazioni pre-esame; è indispensabile che, prima dell'indagine, sia mantenuta un'astinenza sessuale compresa fra 3 e 5 giorni, per ridurre le variazioni casuali, in quanto la produzione del liquido seminale e la concentrazione degli spermatozoi sono soggette a notevole variabilità e per tale motivo, inoltre, è utile che sia ripetuto 2 o 3 volte. Preferibilmente, la raccolta andrebbe fatta presso il laboratorio, per una lettura entro un'ora dall'emissione; eccezionalmente, su motivata richiesta, può essere fatta in ambiente domestico, proteggendo il campione da escursioni termiche, < 20°C - > 37°C) e in un idoneo contenitore, come quello sterile per esame urine.

I parametri da considerare nella valutazione del liquido seminale, la cui alterazione è spesso indicativa di specifiche patologie, sono:

1. *volume*; deve essere > 2 ml; riduzioni del volume (iposia) possono ritrovarsi nell'eiaculazione retrograda, nell'assenza delle vescicole seminali, nell'ipogonadismo o nelle alterazioni del sistema simpatico;
2. *pH*; è compreso fra 7,2 e 8;
3. *fluidificazione*; fisiologicamente avviene in un tempo compreso fra i 10 e 60 minuti;
4. *viscosità*; quando è aumentata può essere definita con graduazione (+, ++, +++);
5. *numero di spermatozoi*; sono indicati per numero/ml (normale > 20 milioni/ml) e per concentrazione/eiaculato (normale > 40 milioni);
6. *motilità*; è valutata a fresco in camera di Makler, dopo un'ora dall'emissione e distinguendo il movimento degli spermatozoi in:
 - a. lineare veloce;
 - b. lineare lenta;
 - c. discinetica o non lineare;
 - d. agitatoria *in loco* o *in situ*;
 - e. immobili.
 Valori di riferimento per la normalità sono "a+b" ≥ 50% o "a" ≥ 25%. Le anomalie della motilità sono spesso determinate da flogosi, anticorpi antispermatozoo, alterazioni strutturali dello spermatozoo, varicocele, ostruzione parziale delle vie seminali, ecc.;
7. *morfologia*; dovrà indicare, oltre che gli spermatozoi con forma tipica (> 30%), anche le atipie distinte fra quelle della testa, collo e coda degli spermatozoi;
8. *valutazione della componente cellulare non nemaspermica*; emazie, elementi della linea germinativa, cellule epiteliali di sfaldamento, zone di spermioagglutinazione, corpuscoli prostatici; i leucociti, quando aumentati (> 1 milione/ml), sono espressione di flogosi delle vie seminali;
9. *test opzionali*; fra i più importanti si segnalano il test di vitalità (con colorazione all'eosina per rilevare la percentuale di spermatozoi vivi, normale per valori > 70%) ed il MAR (*Mixed Anti-globuline Reaction*) test per la ricerca degli anticorpi antispermatozoo.

Nella valutazione finale bisogna tener conto che la spermatogenesi dura circa 85 giorni e pertanto episodi di tipo febbrile (> 38,5°C), trattamenti chirurgici, e una certa quantità di farmaci possono, anche transitoriamente, alterare gli esiti di uno spermogramma.

Nella Tabella I è riportata la terminologia correntemente usata nella descrizione degli esiti dello spermogramma.

La diagnostica di secondo livello

I dati ricavati dall'anamnesi, esame obiettivo e spermogramma possono essere sufficienti a far acquisire la consapevolezza dello stato di fertilità. Altre volte i dati sono utili ad indirizzare verso un sospetto diagnostico che potrà essere confermato o meno da indagini di secondo livello e che saranno richiamate nel corso della trattazione (ecografia, ecocolordoppler, esame genetico

e consulenza genetica, TAC, RM, biopsia testicolare, venografia, ecc.).

Le cause dell'infertilità maschile e percorsi clinici

Le cause d'infertilità maschile sono diverse (anomalie urogenitali congenite o acquisite, infezioni del tratto urogenitale, varicocele, problematiche endocrine, anomalie genetiche, fattori immunologici, esposizioni lesive, postumi d'interventi, ecc.) e possono essere raggruppate in: *cause endocrine, cause testicolari e cause delle vie spermatiche escrettrici* ³.





TABELLA I.
Terminologia usata nella descrizione degli esiti dello spermogramma.

<i>Normozoospermia</i>	Esito dei valori nell'ambito della norma
<i>Oligozoospermia</i>	Concentrazione nemaspermica < 20 milioni/ml
<i>Astenozoospermia</i>	< 50% spermatozoi con motilità rapida e lenta (a+b) oppure < 25% con motilità progressiva rapida (a)
<i>Teratozoospermia</i>	< 30% di spermatozoi con forma normale
<i>Oligo-asteno-teratozoospermia</i>	Anomalia di tutte e tre le variabili
<i>Azoospermia</i>	Assenza di spermatozoi nell'eiaculato
<i>Iposia</i>	Diminuzione del volume dell'eiaculato (< 1-1,5 ml)
<i>Aspermia</i>	Assenza di eiaculazione

Bisogna tener presente che nel 60-75% dei casi non si riesce ad individuare la causa dell'infertilità (infertilità maschile idiopatica).

Cause endocrine

L'armonica funzione del sistema endocrino è un prerequisito essenziale per la normale fertilità maschile. Qualsiasi alterazione della delicata interazione fra le componenti

dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli può determinare un ipogonadismo o altre condizioni che possono portare ad infertilità. Le cause endocrine dell'infertilità maschile sono presenti nel 5% (0,6-9,7) circa dei maschi infertili⁴. Possono pertanto configurarsi quadri di ipogonadismo ipogonadotropo, insufficienza testicolare, deficit di 5- α -reduttasi o resistenza androgenica. Per ogni categoria di disordine è identificabile un meccanismo patogenetico, a seconda del livello di alterazione.

Alterazioni a livello ipotalamico

Nell'ipotalamo possono avere origine gli ipogonadismi ipogonadotropi caratterizzati dalla mancanza o diminuita secrezione del GnRH, con conseguente iposecrezione di FSH (*follicle stimulating hormone*) ed LH (*luteinizing hormone*).

Possiamo distinguere:

- *ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico*. Un'insufficiente secrezione di GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), senza causa apparente, può essere osservata isolatamente o come parte della sindrome di Kallmann che si associa a difetti della linea mediana, con anosmia, labio e palatoschisi, sordità, criptorchidismo e cecità ai colori. La sindrome di Kallman è stata descritta come forma familiare, nel 15% dei casi legata al cromosoma X e autosomica (gene KAL1), e come forma sporadica; la sua incidenza è stimata essere di 1 caso per 10.000-60.000 nati. Nella patogenesi è stata implicata un'alterazione, in epoca embrionale, del processo di migrazione dei neuroni GnRH secernenti nell'ipotalamo e provenienti dai bulbi olfattori, extracerebrali. Generalmente i pazienti sono affetti da anosmia, braccia e gambe lunghe, dovute a ritardo di chiusura delle cartilagini di coniugazione, pubertà ritardata e testicoli atrofici. In questi pazienti la terapia con testosterone può normalizzare le caratteristiche sessuali secondarie ma non può ripristinare la spermatogenesi, per l'azione di feed back negativo sul *release* del GnRH. Il ricorso alla somministrazione pulsatile di GnRH ed HCG (*Human chorionic gonadotropin*) oppure a quella di FSH ed HCG, in molti pazienti, può essere efficace nel ripristinare la spermatogenesi⁵. Pazienti selezionati con ipogonadismo ipogonadotropo comparso da adulti possono rispondere alla terapia con clomifene citrato⁶;
- *sindrome di Prader-Willi*. È caratterizzata da grave obesità, ritardo mentale, mani e piedi piccoli ed ipogonadismo ipogonadotropo, dovuto a mancanza di GnRH; è causata da un disordine dell'*imprinting* genetico con delezione, nel cromosoma di origine paterna, del braccio 15q11-13;
- *sindrome di Laurence-Moon-Biedl*. I pazienti sono affetti da retinite pigmentosa, obesità e polidattilia; l'infertilità è dovuta all'ipogonadismo ipogonadotropo;
- *altre condizioni*. Altre lesioni e malattie, come i tumori del sistema nervoso centrale (SNC) e molti farmaci (per esempio, dopamino antagonisti) possono alterare l'asse ipotalamo ipofisario a livello ipotalamico e generare pertanto ipogonadismo.

Alterazioni a livello ipofisario

Sia l'insufficienza che l'iperfunzione ipofisaria possono causare infertilità. L'insufficienza può essere congenita o acquisita, includendo tumori, infarto, radiazioni, infezioni, malattie granulomatoze, ecc. I tumori non funzionanti possono agire comprimendo il peduncolo e interrompendo la catena di segnali della via ipotalamo-ipofisaria, oppure comprimendo la ghiandola e le linee cellulari secernenti le gonadotropine. Altre volte, tumori funzionanti possono alterare la secrezione di GnRH attraverso l'eccesso di prolattina.

- **Prolattinoma**
 - L'adenoma prolattino-secernente è la causa più comune di tumore funzionante dell'ipofisi e all'infertilità si associa ginecomastia e galattorrea. La crescita del tumore può associarsi ad alterazioni visive se lo sviluppo della massa arriva a comprimere il chiasma ottico.
 - Livelli di prolattina superiori a 150 mcg/l sono suggestivi di un adenoma, mentre livelli superiori a 300 mcg/l sono sicuramente diagnostici. La RMN o la TAC della sella turcica possono essere utili per diagnosticare un micro o macroadenoma.
 - La bromocriptina o la cabergolina, dopamino agonisti, sono i farmaci correntemente usati per ridurre i livelli di prolattina e sono di fatto il trattamento medico per il microadenoma. La terapia è in grado di ripristinare i normali livelli di testosterone e migliorare le caratteristiche seminali.
- **Deficit isolato di LH** (eunuco fertile)
 - I livelli di LH sono ridotti, mentre i livelli di FSH sono nella norma. Questi pazienti hanno *habitus* eunucoide, con testicoli normali.
- **Deficit isolato di FSH**
 - È una condizione rara con oligospermia e normali caratteristiche sessuali.
- **La malattia di Cushing**
 - L'aumento del cortisolo, proprio della sindrome, causa un feedback negativo a livello ipotalamico riducendo il *release* del GnRH.

Alterazioni a livello delle ghiandole periferiche

L'asse ipotalamo-ipofisario può essere interrotto da tumori periferici ormono-secernenti o da altri fattori esogeni determinanti eccesso o difetto di cortisolo o eccesso di androgeni. Di seguito, sono descritte alcune condizioni.

- Un'ipercortisolemia dovuta ad iperplasia, adenoma o carcinoma surrenalico, a sindromi paraneoplastiche o ad eccessiva somministrazione esogena, come già descritto, riduce la secrezione del GnRH.
- Il deficit di cortisolo per insufficienza surrenalica (infezione, infarto, iperplasia congenita per deficit di enzimi, il più comune quello della 21-idrossilasi) determina ipersecrezione di ACTH (*adreno cortico tropic hormone*) che a sua volta porta ad incrementare la secrezione del testosterone e feedback negativo sul GnRH.
- L'eccesso di estradiolo è presente in pazienti con tumore delle cellule del Sertoli, tumore delle cellule del Leydig, insufficienza epatica o obesità severa. L'azione dell'estrogeno si esplica causando un feedback negativo ipofisario con inibizione della secrezione di FSH ed LH.

Le indagini utili per confermare il sospetto diagnostico d'ipogonadismo sono riassunte nella Tabella II⁴.

Azoospermie non ostruttive

Con il termine di azoospermia si indica l'assenza di spermatozoi nell'eiaculato, mentre possono essere presenti elementi della linea germinativa. La diagnosi di questa condizione va posta avendo cura di verificare che la ricerca nel seme sia stata effettuata anche dopo la centrifugazione e necessita anche della ricerca di sper-

matozoi nelle urine post eiaculazione, per l'esclusione di una eventuale eiaculazione retrograda.

Va fatta distinzione fra azoospermia da mancata produzione di spermatozoi (azoospermia secretoria o non ostruttiva, NOA), che è la condizione più frequente, da quella dovuta ad impossibilità degli spermatozoi di progredire per le normali vie seminali sino all'emissione (azoospermia escretoria o ostruttiva, OA); talvolta sono presenti entrambe le condizioni.

Va ricordato che la NOA non sempre coincide con l'assenza di spermatozoi nel testicolo, in quanto requisito





TABELLA II.
Indagini utili per confermare il sospetto diagnostico d'ipogonadismo.

<i>Indagini ormonali basali:</i> LH, FSH, prolattina, testosterone, androstenedione, deidroepiandrosterone solfato, estradiolo, SHBG (<i>Sex Hormone Binding Globuline</i>), diidrotestosterone
<i>Indagini ormonali dinamiche:</i> test al GnRH, test all'HCG, test al clomifene
<i>Esami morfologici del cranio:</i> Rx, TAC, RMN
<i>Esami morfologici della gonade:</i> ecotomografia, TAC, RMN, biopsia, FNAC
<i>Altri esami:</i> cariotipo, cromatina sessuale, olfattometria, campo visivo, spermioγραμμα

TABELLA III
Cause di azoospermia secretoria o non ostruttiva (NOA).

Da alterazioni testicolari secondarie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ipogonadismo ipogonadotropo congenito, acquisito o idiopatico 2. Tumori ipofisari/iperprolattinemia 3. Emocromatosi 4. Ipofisite autoimmune 5. Soppressione delle gonadotropine da ormoni esogeni (androgeni, estrogeni, glucocorticoidi) o esogeni (tumori secernenti, iperplasia surrenalica congenita) o farmaci (spironolattone, digossina) 6. Malattie sistemiche, denutrizione
Da alterazioni testicolari primitive	<p>Ad interessamento globale del testicolo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Forme congenite:</i> criptorchidismo, anarchia bilaterale, da aberrazioni cromosomiche (sindrome di Klinefelter e sue varianti), sindrome del maschio xx, sindrome di Noonan, sindrome di Steinert 2. <i>Forme acquisite:</i> castrazione, torsione del funicolo testicolare <p>Ad interessamento prevalentemente interstiziale</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Aplasia delle cellule del Leydig</i> (mutazione del recettore LH) 2. <i>Deficit enzimatici della steroidogenesi</i> 3. <i>Mancata azione degli androgeni per mutazione del recettore degli androgeni</i> (sindrome da insensibilità degli androgeni) o per resistenza degli androgeni (deficit 5α-reduktasi) <p>Ad interessamento prevalentemente tubulare</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Forme congenite:</i> microdelezione del cromosoma Y, aplasia delle cellule germinali (sindrome a sole cellule del Sertoli), degenerazione tubulare idiopatica 2. <i>Forme acquisite:</i> infezioni (orchite post parotitica), radiazioni, chemioterapici, sostanze chimiche tossiche, autoimmunità (orchite autoimmune)

minimo per la presenza di spermatozoi nell'eiaculato è che ci siano più di 4 spermatozoi maturi per tubulo seminifero⁷; pertanto la ricerca di spermatozoi testicolari, con le diverse metodiche ed ai fini di un programma di procreazione medicalmente assistita (PMA), può essere positiva anche in presenza di azoospermia.

Cause di azoospermia non ostruttiva

Nella Tabella III sono riassunte le cause di azoospermia non ostruttiva⁸.

La diagnostica prevede, in prima battuta, il ricorso alla determinazione ormonale dell'FSH, LH, testosterone e, quando disponibile, dell'inibina B.

In presenza di un *normale volume testicolare*, il quadro ormonale è frequentemente nella norma e l'iter successivo prevede l'indagine ecografica e lo screening genetico. Frequentemente si deve ricorrere alla biopsia

testicolare che, nella stessa seduta, può permettere il recupero di spermatozoi da destinare all'ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) o alla crioconservazione, o all'indagine citologica (FNAC) che ha il vantaggio di essere meno invasiva⁹ ma non permette il congelamento del seme.

Nel caso di *testicoli di volume ridotto*:

- *se vi è elevazione dell'FSH* (con riduzione dell'inibina B), espressione di danno primitivo gonadico, va effettuata indagine ecografia e genetica; il riscontro di elevati livelli di solo LH con testosterone normale/elevato è suggestivo per la mutazione del recettore degli androgeni, che può essere ricercata. La negatività di queste indagini pone indicazione per il ricorso alla biopsia o al FNAC; la possibilità di reperire spermatozoi nel testicolo rende possibile il ricorso a metodiche di PMA di II-III livello;

TABELLA IV.
Classificazione delle cause genetiche di infertilità maschile.

Aberrazioni cromosomiche (omogenee o mosaicismi)	
1. Dei cromosomi sessuali	<ul style="list-style-type: none"> • 47, XXY (sindrome di Klinefelter) • 47, XYY ed altre YY aneuploidie • 46, XX e maschi 45, X • Aberrazioni strutturali del cromosoma Y: delezioni, anelli, isocromosomi, inversioni, translocazioni
2. Autosomiche	<ul style="list-style-type: none"> • Translocazioni (Robertsoniani, reciprocanti) • Inversioni • Altre anomalie strutturali (inversioni, ESACs: <i>extra satellite cromosomi marker</i>) • Sindromi cliniche: trisomia 21, duplicazioni parziali e delezioni • Eteromorfismo cromosomiale: Inv⁹, inversione familiare dell'Y, Yq+, incremento/riduzione dell'eterocromatina pericentromerica, Large-sized/duplicazione satellite su acrocentro cromosomiale
Mutazioni geniche	
1. Legate al cromosoma X: sindrome di Kallmann, sindrome da insensibilità androgenica/sindrome di Kennedy	
2. Legate al cromosoma Y: microdelezioni Yq11	
3. Autosomiche:	<ul style="list-style-type: none"> • sindromi genetiche complesse nelle quali l'infertilità è la manifestazione minore (come la distrofia miotonica o il deficit di 5α-reduttasi) • infertilità come manifestazione principale: CTFR (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>), geni per beta subunità di LH e FSH e geni per i recettori di LH ed FSH
Alterazioni cromosomiche confinate allo sperma	
1. Severa testiculopatia primaria	
2. Dopo radio-chemioterapia	

- se l'FSH, LH, testosterone e inibina B sono ridotti va ricercata un'eventuale eziologia ipotalamo-ipofisaria con tecniche di imaging e/o con indagini ormonali dinamiche. Questa condizione è suscettibile di trattamento con terapia medica.

Cause genetiche dell'infertilità maschile

Si stima che il 6-13% dei maschi infertili presenti anomalie cromosomiche, rispetto allo 0,6% della popolazione generale. Nei pazienti con azoospermia o grave oligospermia si hanno più anomalie cromosomiche (10-15%) rispetto agli infertili che hanno una densità spermatica nella norma (1%). Pertanto i pazienti con azoospermia non ostruttiva o severa oligospermia (< 5 milioni/ml) sono i maggiori candidati alle indagini genetiche ^{10,11}.

Nella Tabella IV è riportata una classificazione delle cause genetiche dell'infertilità maschile ¹².

Sindrome di Klinefelter

È la causa più comune di infertilità da causa ormonale e si stima essere presente in 1 nato ogni 500-1000 maschi. La forma classica presenta un cariotipo 47-XXY ed è causata dalla non disgiunzione durante la prima divisione meiotica, più comunemente di origine materna. Le forme a mosaico sono invece determinate dalla

non disgiunzione successivamente alla fecondazione. Il solo fattore di rischio conosciuto per questa sindrome è l'età avanzata della madre e l'infertilità è determinata da un'insufficienza testicolare primitiva che nella maggior parte di questi pazienti determina azoospermia. Il profilo ormonale presenta livelli elevati di FSH ed LH mentre il 60% ha ridotti livelli di testosterone. All'esame fisico spesso si riscontra ginecomastia, testicoli piccoli ed un habitus tendenzialmente eunucoide dovuto a pubertà ritardata, mentre in alcuni soggetti l'aspetto è normale. Questi pazienti presentano rischio più elevato di tumore mammario, di leucemia, di diabete mellito, di sindrome della sella vuota e di tumori ipofisari. L'istologia rivela ialinizzazione dei tubuli seminiferi e nel 20% dei casi residuano foci di spermatogenesi; il pattern XXY si osserva negli spermatogoni e spermatociti primari mentre molti spermatociti secondari e spermatidi hanno un pattern normale ¹³.

Maschio XX

I pazienti si presentano con bassa statura, testicoli piccoli, ginecomastia e pene normale. I tubuli seminiferi sono in sclerosi.

Maschio XYY

Presente nel 0,1-0,4% dei maschi e caratterizzato da oligospermia o azoospermia determinato da gradi diversi di arresto germinativo.





Sindrome di Noonan

Conosciuta come sindrome di Turner maschile per l'analogia dei difetti con il quadro femminile, caratterizzato da pterigio al collo, bassa statura, ptosi, linfedema a mani e piedi, cubito valgo. Molti di questi pazienti sono infertili per insufficienza testicolare primitiva.

Microdelezioni del cromosoma Y

È la causa genetica più frequente dell'oligo/azoospermia¹⁴. Delezioni di sequenze specifiche del braccio lungo del cromosoma Y possono causare un parziale o totale fallimento della spermatogenesi. Sono distinte in tre regioni chiamate *Azoospermic Factor*: AZFa, AZFb, AZFc.

Le delezioni relative all'intervallo AZFa sono rare e di solito associate a fenotipo azoospermico con assenza completa dei spermatogoni.

Quelle relative all'AZFb sono solitamente associate ad arresto maturativo causando nei 2/3 dei casi azoospermia.

Le delezioni dell'intervallo AZFc, che coinvolgono soprattutto il gene DAZ, sono le più frequenti e associate a fenotipo azoospermico ma più frequentemente oligozoospermico, provocando alterazione del processo maturativo¹⁰. La frequenza di queste alterazioni presenta un range variabile in letteratura dall'1,5 al 18%¹⁵ e la ricerca va effettuata in pazienti azoo/oligoospermici con conta spermatica < 5 milioni di spermatozoi/ml.

Sindrome di Down

Questi pazienti hanno vari gradi di riduzione delle cellule germinali con livelli di FSH ed LH generalmente aumentati.

Insensibilità del recettore per gli androgeni

Sindrome legata al cromosoma X che porta a un difetto del recettore per gli androgeni, localizzato in Xq11-12. Il quadro clinico è variabile da soggetti con gradi diversi di femminilizzazione fino alla sola infertilità. Sono state riportate più di 300 mutazioni, la maggior parte puntiformi per sostituzione di amminoacidi. È sospettabile quando a livelli di LH elevato si accompagnano livelli di testosterone normale/aumentato ed è stimato essere presente in percentuale variabile dal 2 al 3%¹⁵ dei soggetti con azoospermia od oligospermia severa.

Distrofia miotonica

È un difetto autosomico dominante caratterizzato da ritardato rilassamento della muscolatura dopo la contrazione; nel 75% è presente atrofia testicolare con normale patrimonio delle cellule di Leydig.

Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

La fibrosi cistica è la più frequente malattia autosomica recessiva nella popolazione caucasica; più di 900 sono le

mutazioni del gene identificate. La condizione eterozigote si associa ad assenza bilaterale o unilaterale dei vasi deferenti con spermatogenesi solitamente normale¹⁶.

Cause testicolari

Danno spermatogenetico primario

Viene riferito alle condizioni di danno spermatogenetico non dovuto ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario e che comporta clinicamente un'azoospermia non ostruttiva. La prevalenza dell'azoospermia nella popolazione generale è di circa il 2%, mentre nei maschi infertili del 10-20%¹⁶.

TABELLA V.
Cause di danno spermatogenetico¹⁷.

Anorchia
Fattori congeniti (disgenesia testicolare)
Fattori acquisiti (trauma, torsione testicolare, chirurgia)
Testicoli con problemi di discesa
Sindrome di Klinefelter
Altre alterazioni cromosomiche
Aplasia delle cellule germinali
Aplasia focale e totale delle cellule germinali (sindrome a sole cellule di Sertoli), sia congenita che acquisita: testicoli con problemi di discesa, terapia radiante, farmaci citostatici
Arresto spermatogenetico
Post-infiammatorie (orchiti)
Fattori esogeni (farmaci, tossine, radiazioni, calore)
Malattie sistemiche (cirrosi epatica, insufficienza renale)
Tumori testicolari
Varicocele
Chirurgia con possibile danno alla vascolarizzazione testicolare
Idiopatiche

La molteplicità delle possibili cause porta a procedure diagnostiche di base (spermiogramma, esami ormonali) e ad altre specifiche orientate sul sospetto diagnostico. Nei maschi con NOA la biopsia testicolare, oltre ad avere un significato diagnostico, offre l'occasione per il recupero di spermatozoi per la crioconservazione o per l'iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo nella cellula uovo (ICSI).

Il varicocele

Il varicocele è un'ectasia dei vasi del plesso pampiniforme che drena il sangue venoso dal testicolo e dall'epididimo ed è assimilato ad uno sistema a scambio termico utile a mantenere bassa la temperatura intrascrotale e peri-testicolare.

La parte del plesso anteriore al dotto deferente, la più cospicua e drenante il testicolo e la testa dell'epididimo,

è costituita da 5-6 tronchi venosi che accompagnano l'arteria testicolare; quella posteriore è costituita da 3-4 vene che provengono principalmente dalla coda dell'epididimo¹⁸.

Insorge nel periodo adolescenziale-giovanile e ne è affetto il 15% circa dei maschi adulti, mentre si riscontra nel 25-40% dei maschi infertili¹⁹. Nella maggior parte dei casi è a sn., verosimilmente perché la vena spermatica confluisce nella vena renale sn. ad angolo retto (a dx. confluisce nella vena cava ad angolo acuto) ed, inoltre, per la maggior presenza a sn. di agenesie valvolari venose; un'altra ipotesi sarebbe l'azione compressiva esercitata dall'arteria mesenterica superiore sulla

vena renale di sn., con meccanismo a schiaccianoci (*nutcracker phenomenon*), ed aumento della pressione idrostatica sul plesso pampiniforme.

La classificazione più usata è quella di Dubin ed Amelar che prevede:

- varicocele sub-clinico: non visibile e non palpabile, ma documentabile solo strumentalmente all'ecocolordoppler;
- varicocele di I grado: evidente alla palpazione, sotto manovra del Valsalva;
- varicocele di II grado: evidente alla palpazione;
- varicocele di III grado: palpabile e visibile all'ispezione.

Scheda 6. Diagnosi, rilevanza clinica e trattamento del varicocele.

Diagnosi

La diagnosi del varicocele prevede l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ecocolordoppler scrotale.

L'anamnesi nella maggior parte dei casi non è indicativa.

Soprattutto nel varicocele di grado I e II, il riscontro diagnostico è spesso occasionale e con anamnesi negativa. A volte i soggetti riferiscono sensazione di pesantezza all'emiscroto, soprattutto durante l'attività fisica. Tali sintomi, invece, sono generalmente presenti nel varicocele di III grado.

L'esame obiettivo locale può consentire di valutare all'ispezione un aumento volumetrico dell'emiscroto con il profilo delle varicosità e, spesso, il testicolo interessato con posizione inferiore rispetto al controlaterale. L'obiettività palpatoria del varicocele è stata descritta come la sensazione di palpare un sacchetto di vermi o le interiora di un pollo (per chi ha vissuto questa esperienza). L'indagine deve essere eseguita in clinostatismo ed in ortostatismo, integrandola con la manovra del Valsalva; tale procedura favorisce il riconoscimento di un varicocele secondario che presenta scarse modificazioni in ortostatismo e sotto Valsalva.

In una percentuale variabile, a seconda degli studi, al riscontro del varicocele può essere associata un'ipotrofia testicolare (c'è sufficiente accordo nel definire l'ipotrofia quando il testicolo mostra una riduzione volumetrica di oltre il 20% rispetto al controlaterale normale); a volte l'ipotrofia può essere preceduta da un'ipertrofia testicolare per ectasia venosa intratesticolare. La rilevazione dell'ipotrofia testicolare omolaterale al varicocele è un elemento importante ai fini della valutazione dell'opportunità dell'intervento chirurgico.

L'ecocolordoppler scrotale consente l'acquisizione di dati sui testicoli, sull'entità del varicocele, sul flusso, sull'inversione di flusso sotto Valsalva. Per convenzione, la diagnosi ecografica di varicocele viene fatta in presenza di tronchi venosi di calibro superiore a 3 mm.

La venografia spermatica è indicata in caso di programmato trattamento sclerosante o in caso di varicocele persistente o recidivante e, in ogni caso, contestualmente alla sua eventuale correzione.

La biopsia testicolare non è indicata nell'adolescente con varicocele; quando è indicata nell'adulto infertile, si procede contestualmente al recupero di spermatozoi dal testicolo e dall'epididimo per la fecondazione in vitro e per crioconservazione degli spermatozoi.

Rilevanza clinica

La rilevanza clinica del varicocele è riferibile a due problematiche: la sintomatologia fisica e l'infertilità. I sintomi fisici sono presenti nel 2-10% dei soggetti affetti e quando sono invalidanti costituiscono motivazione per l'intervento terapeutico. Il varicocele è stato ritenuto la causa più comune di infertilità maschile, anche se, negli ultimi anni, alcuni lavori ne hanno ridimensionato il ruolo.

Infatti, se è vero che alcuni lavori confermano che il varicocele si associa ad anomalie seminali, a diminuzione di volume del testicolo omolaterale e a un declino della funzione delle cellule del Leydig²⁴, che altri confermano i benefici del trattamento del varicocele²⁰⁻²³, altri lavori ancora forniscono dati contrastanti^{25 26}; una meta-analisi di cinque trial non indica benefici dal trattamento²⁷, mentre una successiva metanalisi è a favore dei benefici dal trattamento²⁸.

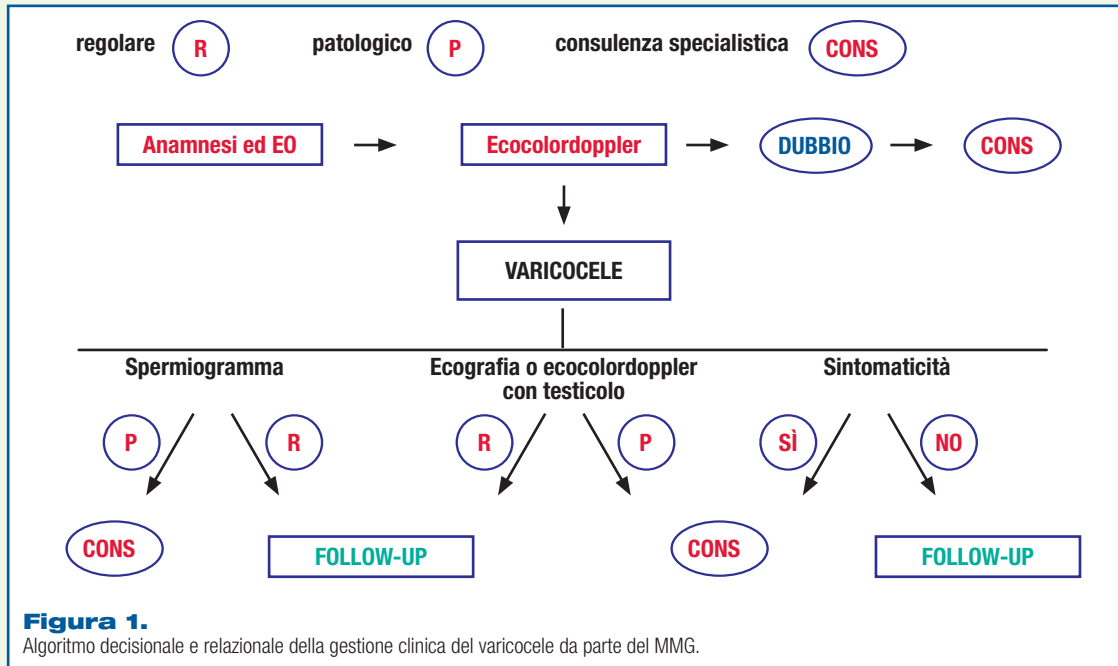
Una verosimile distorsione sta nell'alta prevalenza del varicocele, per cui è possibile che in una coppia infertile la presenza del varicocele faccia riferire ad esso la causa dell'infertilità, sottovalutando eventuali altre componenti maschili e femminili. Anche se in alcuni casi d'infertilità il trattamento del varicocele può dare dei benefici, verosimilmente, nel passato, si è ricorso ad un *over-treatment* del varicocele.

Trattamento

Il trattamento del varicocele ha il fine di risolvere la sintomatologia fastidiosa per il paziente oppure di limitare i danni per la fertilità.

Sono disponibili diversi trattamenti e il ricorso ad essi dipende soprattutto dall'esperienza del medico: scleroterapia anterograda e retrograda, embolizzazione retrograda, intervento scrotale, intervento inguinale, intervento con legatura alta, microchirurgia e laparoscopia. Nella Figura 1 è sviluppato un algoritmo decisionale, utile nel setting delle cure primarie, per alcune condizioni cliniche del varicocele.





Conclusioni

L'European Association of Urology, nelle sue raccomandazioni, sottolinea:

- il trattamento del varicocele è raccomandato negli adolescenti con progressivo deterioramento dello sviluppo testicolare evidenziato in valutazioni successive (Grado B);
- nessuna evidenza mostra benefici da trattamento del varicocele negli adolescenti con normale liquido seminale o negli adulti con varicocele sub-clinico; in tali casi il trattamento del varicocele non può essere raccomandato (Grado B);
- sebbene il trattamento del varicocele possa essere utile in coppie selezionate, review di trial randomizzati hanno sollevato dubbi sui benefici del trattamento del varicocele negli uomini infertili (Grado B).

Criptorchidismo

La gonade maschile inizia il suo sviluppo in cavità addominale ed inizia la discesa verso la borsa scrotale dopo il settimo mese di gestazione, raggiungendola in periodo perinatale.

Per criptorchidismo s'intende l'arresto della migrazione del testicolo, lungo il normale percorso. Si deve distinguere dal testicolo ectopico (testicolo ritenuto in un tragitto non ordinario), dall'anorchia (mancanza congenita del testicolo) e dal testicolo retrattile (testicolo normalmente disceso nello scroto e che occasionalmente risale sino all'anello inguinale esterno).

È presente in circa il 30% dei prematuri, nel 3,4%

dei nati a termine (di cui il 10% con criptorchidismo bilaterale e il 3% con entrambi i testicoli assenti), tra lo 0,8 e l'1,5% ad un anno d'età e nello 0,8% nell'adulto²⁹.

Si associa frequentemente all'ernia inguinale per la mancata o incompleta chiusura del processo vaginale che collega la cavità vaginale alla tunica vaginale.

L'eziopatogenesi può essere meccanica, endocrina, genetica, ecc. Un difetto di produzione di gonadotropine o della sintesi o dell'attività degli androgeni può influenzare la migrazione dei testicoli; tale ipotesi è avvalorata dalla frequente associazione di sindromi con alterata produzione di gonadotropine o di androgeni con lo stato di criptorchide.

In base alla sede può essere:

- addominale, a monte dell'anello inguinale interno;
- intracanicolare, tra l'anello inguinale interno e quello esterno.

L'errore diagnostico più comune è con il testicolo retrattile; bisogna tenere presente che sino ai nove anni il riflesso cremasterico è abbastanza evidente per cui un testicolo risalito nella tasca inguinale superficiale, al di sotto dell'anello inguinale esterno, può essere scambiato con un criptorchidismo³⁰.

Dai dati statistici esposti ne deriva che la maggior parte dei casi di criptorchidismo si normalizza, con la discesa testicolare nella borsa scrotale entro il primo anno (soprattutto entro i primi tre mesi), senza che succeda niente d'irreparabile per il testicolo.



Scheda 7. Diagnosi, rilevanza clinica e trattamento del criptorchidismo.

Diagnosi

La diagnosi è basata sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sulla ricerca della conferma strumentale:

- anamnesi; quando manca un chiaro riferimento nella scheda pediatrica, spesso sono i genitori che riferiscono della storia del testicolo in relazione alla sua sede;
- esame obiettivo; nel criptorchidismo la borsa scrotale è vuota; nel caso di testicolo intracanicolare è possibile palparlo;
- ecografia; è l'indagine di scelta per il testicolo nella tasca inguinale superficiale e all'interno del canale inguinale; la presenza di meteorismo non ne consente l'uso per il testicolo intra-addominale;
- TAC ed RMN; sono valide per la ricerca del testicolo ritenuto intra-addominale e bilaterale;
- angiografia; è un'indagine invasiva, può presentare alcune complicanze ed è riservata a casi particolari.

Complessivamente le indagini strumentali hanno un'accuratezza complessiva di circa il 44%, pertanto, spesso, è la laparotomia esplorativa a dirimere il quesito della sede e a portare il testicolo nella borsa scrotale.

Rilevanza clinica

Dopo il 1°-2° anno d'età comincia ad accentuarsi il danno testicolare con la riduzione delle cellule germinative sino ad arrivare all'atrofia testicolare che si realizza comunque solo dopo la pubertà; il danno è maggiore nel testicolo intra-addominale rispetto a quello inguinale; pertanto il riconoscimento e la correzione dovrebbero avvenire entro il 2° anno d'età, soprattutto nelle forme bilaterali.

Successivamente a tale periodo, l'intervento è sempre meno efficace nel recupero della funzione germinativa, ma resta in ogni caso motivato dalla prevenzione della possibile degenerazione neoplastica del testicolo ritenuto. I danni seminali sono più severi nel criptorchidismo bilaterale dove l'oligozoospermia è presente nel 31% e l'azoospermia nel 42%.

Rispetto agli uomini con criptorchidismo bilaterale, in quelli con criptorchidismo monolaterale il danno seminale è meno evidente e la paternità è indipendente dall'età dell'orchidopessia, dalla sede e dal volume testicolare³¹.

L'associazione testicolo ritenuto e degenerazione neoplastica è sottolineata da alcune evidenze cliniche che mostrano come il 10% delle neoplasie testicolari si sviluppano in testicoli ritenuti e che il rischio neoplastico è di 3,6-7,4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale³².

I dati epidemiologici affermano che la degenerazione maligna avviene principalmente nella pubertà e, quindi, diventa meno giustificato l'intervento in età decisamente adulta, tranne che per l'effetto cosmetico, in alcuni casi decisamente richiesto.

Anche se non ci sono decisive evidenze sull'effetto protettivo dell'orchidopessia nei confronti della degenerazione neoplastica, portando il testicolo nella borsa scrotale si consente una più agevole rilevazione di un'eventuale neoplasia e un più facile accesso per il monitoraggio dell'eventuale ipo-infertilità.

Terapia

La terapia medica è basata sull'uso dell'HCG e del GnRH che direttamente o indirettamente stimolano le cellule di Leydig e quindi aumentano l'incremento di testosterone che può indurre la discesa testicolare.

Le percentuali di successo dopo terapia medica variano ampiamente da ricercatore a ricercatore (dal 6 al 70%). Una metanalisi di 33 studi ha dimostrato che la percentuale di successo è più alta nel testicolo in posizione pre-scrotale e scrotale alta³³, mentre è rara la discesa stimolata del testicolo non palpabile e intraddominale.

In caso d'insuccesso, la terapia chirurgica è finalizzata a portare il testicolo nella borsa scrotale e a fissarlo ad essa (orchidopessia).

Torsione del funicolo spermatico

La torsione del funicolo spermatico sul suo asse comporta un arresto, più o meno completo a seconda del grado di torsione, della circolazione arteriosa e venosa. Un sintomo costante è il dolore scrotale che, anche se può essere associato ad altre patologie (traumi, flogosi, neoplasie, ecc.), nel MMG deve far valutare il sospetto diagnostico di torsione del funicolo spermatico, soprattutto per due motivi; perché la sintomatologia e l'obiettività d'esordio possono essere simili a quelle di altre patologie scrotali, inducendo in errore diagnostico, e perché solo un intervento precoce (al più presto e in ogni caso entro poche ore) può consentire di evitare danni irreparabili al testicolo, secondari all'ischemia protratta. Questo fa sì che un dolore acuto scrotale nei giovani dall'età infantile-adolescenziale sino a 30 anni, periodo

di maggiore incidenza della torsione, deve essere considerato una torsione del funicolo, sino a prova contraria. L'esordio è generalmente acuto, con dolore localizzato allo scroto o anche irradiato all'inguine e alla regione addominale sovrainguinale. Quando il dolore è particolarmente intenso, possono associarsi vomito, sudorazione profusa e tachicardia. L'esame obiettivo può evidenziare un aumento del volume scrotale per presenza d'idrocele e talvolta arrossamento della cute scrotale per iperemia. La palpazione è difficoltosa per la sofferenza provocata; viene descritto come reperto locale una indistinta delimitazione testicolo-epididimo che nella pratica è di difficile definizione perché il paziente spesso non tollera il minimo contatto palpatorio. Per la rotazione del funicolo può essere obiettivamente la risalita del testicolo interessato.



TABELLA VI.
Quadro clinico della torsione del
funicolo spermatico ^{34 35}.

Massima frequenza: infanzia-adolescenza sino a 30 anni
Il dolore insorge acutamente ed è continuo
EO: dolore alla palpazione e scarsa definizione epididimo-testicolo, aumento del volume scrotale, risalita del testicolo e posizione atipica
Esami ematochimici e delle urine regolari
L'ecocolordoppler può essere diagnostico
Nei casi correttamente diagnosticati e nei casi dubbi il MMG deve attivare una visita specialistica urgente
Nei casi dubbi è indicata l'esplorazione chirurgica

In alcuni casi il dolore è meno acuto e dura qualche ora ed è da riferire ad una sub-torsione con meccanismo di torsione-detorsione, con ripristino del flusso arterioso dopo qualche minuto o qualche ora dalla torsione. Tali episodi di sub-torsione possono precedere la torsione funicolare completa.

Le indagini ematochimiche e l'esame delle urine sono regolari e per una corretta diagnosi, in aggiunta all'anamnesi e all'esame obiettivo, ci viene in soccorso l'ecocolordoppler scrotale che può documentare la diminuzione o l'assenza della perfusione arteriosa. Quando la torsione non è adeguatamente trattata il dolore si risolve dopo qualche giorno, con il regredire dell'edema testicolare, con esito in atrofia testicolare.

La terapia prevede la possibilità di tentare la detorsione manuale e l'intervento chirurgico. Tenendo conto che il testicolo generalmente ruota verso l'interno, la detorsione manuale va praticata dall'interno verso l'esterno; quando la manovra ha successo si ha l'allungamento del funicolo e la risoluzione del dolore e deve essere seguita dalla fissazione chirurgica del testicolo, come procedura preventiva.

L'intervento chirurgico deve essere condotto entro sei ore dall'insorgenza dei sintomi se si vuole limitare l'evenienza ischemia-necrosi-atrofia testicolare e consiste nella fissazione, con tecniche chirurgiche diverse, del testicolo affetto e di quello controlaterale.

Nei casi dubbi il MMG deve attivare una visita specialistica urgente con ecocolordoppler, così come il chirurgo, nei casi dubbi, procede all'intervento chirurgico esplorativo.

Azoospermia ostruttiva

Il termine azoospermia ostruttiva (OA) indica l'assenza di spermatozoi e di cellule spermatogenetiche nel liquido seminale e nelle urine post-eiaculazione per ostruzione bilaterale delle vie escrettrici seminali. Costituiscono il 15-20% di tutte le azoospermie. Queste forme debbono essere sospettate in presenza di azoospermia o di oligozoospermie severe. Le cause più comuni sono sintetizzate nella Tabella VII, secondo il livello d'ostruzione e la natura congenita o acquisita ¹⁷.

Ostruzione intratesticolare. Costituiscono il 15% delle OA, in percentuale inferiore quelle congenite, sono prevalenti quelle acquisite, secondarie a flogosi o a traumi ³⁶.

Ostruzione epididimaria. Sono le forme più comuni. Alcune forme sono congenite, spesso associate a mutazioni genetiche, e comportano disgenesia-agenesia di tratti dell'epididimo. Quelle secondarie sono dovute a flogosi da germi diversi (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, ecc.) o ad esiti cicatriziali di interventi chirurgici (rimozione di cisti).

Ostruzione dei vasi deferenti. Tra le forme congenite, la più frequente è l'assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti, mentre, quale forma acquisita, la causa più frequente è la vasectomia, dove questa è una pratica anticoncezionale maschile; una parte dei soggetti sottoposti a vasectomia richiede successivamente il ripristino della continuità dei dotti deferenti, sottoponendosi a una vaso-vasostomia microchirurgica. Negli interventi per ernia inguinale, le cicatrici, la reazione fibroblastica al materiale di sutura o legature non corrette possono determinare intrappolamenti del deferente con ostruzione del lume.

Ostruzione dei dotti eiaculatori. Costituiscono l'1-3% delle azoospermie ostruttive e riconoscono fra le cause la presenza di cisti, che possono dislocare e comprimere i dotti compromettendone la continuità funzionale, o gli esiti stenotizzanti di uretroprostatiti.

In questi casi, il fruttosio, prodotto prevalentemente nelle

TABELLA VII.
Cause più comuni di OA, secondo il livello d'ostruzione e la natura congenita
o acquisita (da EAU, 2009, mod.) ¹⁷.

Condizioni	Congenite	Acquisite
Ostruzione testicolare ed epididimaria	Ostruzione epididimaria idiopatica Cisti	Post-infettiva (epididimite) Post-chirurgica Traumi
Ostruzione dei vasi deferenti	Assenza congenita dei vasi deferenti	Post-vasectomia Post-chirurgica (ernia, chirurgia scrotale)
Ostruzione dei dotti eiaculatori	Cisti prostatiche (cisti Mulleriane)	Post-chirurgica (sul collo vescicale) Post-infettiva



vescicole seminali, è ridotto o assente, il volume dell'eiaculato è ridotto ed ecograficamente, spesso, le vescicole seminali sono ectasiche.

La diagnosi si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sulla valutazione del liquido seminale, dei parametri ormonali e, come tecnica di imaging, sulla TRUS (ecografia transrettale della prostata); in alcuni casi è necessaria l'esplorazione chirurgica.

La terapia consiste nel cercare di ripristinare la continuità delle vie seminali; un valido aiuto viene dalla micro-chirurgia ricostruttiva (epididimo-vasostomia, vaso-vasostomia, ecc.), i cui esiti dipendono dal livello di ostruzione e dalle condizioni anatomo-funzionali locali. Quando è opportuno, nella stessa seduta chirurgica si pongono in atto procedure di recupero degli spermatozoi ai fini della fecondazione *in vitro*.

Infezione delle ghiandole accessorie maschili

L'OMS ha definito come infezioni delle ghiandole accessorie (MAGI) infezioni che interessano le ghiandole del tratto urogenitale; alcune possono portare ad infertilità ed alcune ancora rientrano tra le malattie sessualmente trasmesse.

Uretriti. Le uretriti possono essere secondarie ad infezioni di germi diversi e tra questi i più comuni sono la *Chlamydia trachomatis*, l'*Ureaplasma urealyticum* e la *Neisseria gonorrhoea*³⁷. Possono essere anche non infettive e dovute ad irritazioni, reazioni allergiche, traumatismi, ecc.

Possono influenzare la fertilità per contaminazione del liquido seminale con materiale settico o piogeno uretrale e perché possono essere punto di partenza per la disseminazione uro-genitale della flogosi e dell'infezione. Bisogna tener presente che eventuali esiti in stenosi uretrali possono comportare problemi per la fisiologia della minzione e della eiaculazione.

Prostatiti. Le prostatiti costituiscono la causa più frequente di visite urologiche nei maschi under-50.

Il *National Institute of Health* (NIH) e il *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) statunitensi hanno proposto la classificazione delle prostatiti schematizzata nella Tabella VIII.

Più frequentemente sono sostenute da germi Gram-negativi, soprattutto *Escherichia coli*, ma anche da *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* e da *Ureaplasma urealyticum*.

Il ruolo delle prostatiti sulla qualità del liquido seminale non è ben codificato per la presenza in letteratura di dati contrastanti³⁸⁻⁴⁰, anche se la presenza nel liquido seminale di leucociti, di citochine infiammatorie, di anticorpi, di specie reattive dell'ossigeno, ecc. suggeriscono una loro possibile attività lesiva nei confronti dello spermatozoo.

Vescicoliti. La flogosi delle vescicole seminali si associa frequentemente a quella dell'epididimo e della prostata. Con modulazione d'acuità, che varia dalle forme acute a quelle croniche, la sintomatologia può essere varia: dolore perineale, irradiato al testicolo o alla radice della coscia o alla fossa iliaca, stranguria, eiaculazione precoce, eiaculazione dolorosa, emospermia, deficit erettile, turbe della fertilità con quadri seminali diversi, ecc. Il quadro sintomatologico della vesciculite ricorda quello della prostatite, con il quale si confonde e spesso si associa.

Epididimiti. Sono generalmente monolaterali e si possono associare alle uretriti (spesso da *Chlamydia trachomatis* o da *Neisseria gonorrhoea*) o alle infezioni delle vie urinarie.

La sintomatologia, caratterizzata da dolore e senso di peso, inizia generalmente nella coda dell'epididimo per estendersi poi al corpo e alla testa. Non sono rari gli esiti in fibrosi obiettivamente con un aumento di consistenza e nodularità dell'epididimo.

Le epididimiti possono influire sulla densità del liquido seminale e su motilità e morfologia dello spermatozoo.

Orchiti. L'infezione coinvolge, frequentemente, anche l'epididimo (orchiepididimite) e può determinare un danno nei tubuli seminali e nei processi spermatogenetici, influenzando sul numero e sulla qualità degli spermato-

TABELLA VIII.

Classificazione delle prostatiti, secondo il NIDDK.

Categoria NIH, Entità clinica	Descrizione
I. Prostatite acuta batterica	Infezione acuta della prostata
II. Prostatite cronica batterica	Infezione prostatica ricorrente
III. Prostatite cronica abatterica/sindrome da dolore pelvico cronico	Infezione non dimostrabile
IIIA. Sindrome da dolore pelvico cronico, su base infiammatoria	Presenza di leucociti nel secreto prostatico o nelle urine dopo massaggio prostatico
IIIB. Sindrome da dolore pelvico cronico, su base non infiammatoria	Assenza di leucociti nel secreto prostatico o nelle urine dopo massaggio prostatico
IV. Prostatite su base infiammatoria, asintomatica	Obiettività cellulare e microbica di flogosi, in assenza di sintomi





zoi. Alcune forme possono esitare in atrofia testicolare. La diagnosi si basa sulla sintomatologia, sull'esame dell'eiaculato, su indagini microbiologiche ed eventuali altre procedure diagnostiche necessarie.

La terapia è mirata alla eradicazione dei germi responsabili dell'infezione, a migliorare il quadro seminologico e a far regredire l'eventuale sintomatologia fisica.

Cause neoplastiche

I *tumori testicolari*. Sono le neoplasie più frequenti nei maschi dai 15 ai 40 anni ed interessano circa l'1% dei maschi infertili. Nei Paesi occidentali l'incidenza è di 2-10 nuovi casi per 100.000 maschi per anno, con trend in aumento.

Secondo i dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) del 2009, il rischio di avere una diagnosi di tumore del testicolo nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 3,7‰ (1 caso ogni 273 uomini), mentre il rischio di morire è dello 0,2‰. Per gli anni 2000-2003, il tasso d'incidenza per ogni 100.000 abitanti per anno, standardizzato secondo la popolazione europea, è stato 2,7, con modeste differenze tra le diverse macroaree italiane.

I tumori testicolari possono essere preceduti dal carcinoma *in situ* (CIS) che se non trattato può evolvere verso il cancro invasivo. È stato dimostrato che gli uomini con cancro testicolare hanno una condizione di diminuita fertilità ancor prima della diagnosi⁴¹. A questo si deve aggiungere il contributo peggiorativo dato dall'orchietomia o dall'eventuale chemio o radioterapia. Inoltre, in tali uomini è stata evidenziata una disfunzione delle cellule di Leydig anche nel testicolo controlaterale, configurando una condizione di rischio per ipogonadismo⁴².

La *microllitiasi testicolare* è riscontrata nel 0,6-9% degli uomini sottoposti ad ecografia testicolare e può costituire fattore di rischio sia per il CIS sia per il cancro testicolare. Verosimilmente, è legata ad una disgenesia testicolare che porta ad un'ostruzione dei tubuli seminali, danno delle cellule del Sertoli ed esito in calcificazioni.

L'EAU (*European Association of Urology*) raccomanda (Grado B), quale procedura di prevenzione oncologica, la biopsia testicolare o il follow-up ecografico, oltre che l'educazione all'autopalpazione testicolare, nei pazienti con litiasi testicolare associata a storia d'infertilità, di criptorchidismo, di cancro testicolare o con atrofia testicolare; mentre, nessuna procedura è indicata nelle calcificazioni in assenza di fattori di rischio.

Altre neoplasie. Le malattie neoplastiche possono richiedere trattamenti chirurgici, radianti, chemioterapici ed altri che, direttamente o indirettamente, possono essere causa di danni per il sistema riproduttivo e compromettere la fertilità. In tali casi, nella valutazione pre-trattamento, bisogna tener conto della possibilità della crioconservazione del seme ed offrire l'opportunità al paziente che deciderà in base al suo status psico-sanitario e alle determinazioni per il suo futuro.

Infertilità immunologica

Questa condizione è diagnosticata quando si rinvencono anticorpi anti-spermatozoi a titolo significativo (ASAs) nel liquido seminale, in assenza di altre cause spiegabili di infertilità.

Gli anticorpi antispermatozoo possono essere ricercati mediante test "diretti", nel plasma seminale, che sono in grado di valutarne l'eventuale presenza sulla superficie del gamete maschile (MAR Test o *Immunobead Test*) o nel siero di sangue mediante test "indiretto" (*Gelatin Agglutination Test*, GAT).

Il MAR Test diretto è quindi in grado di rivelare la presenza nel seme fresco, degli anticorpi della classe IgG adesi alla superficie degli spermatozoi.

Nell'IBT vengono utilizzati marker della reazione antigene-anticorpo che sono rappresentati da sferule di latex ricoperte con anticorpi anti-immunoglobuline umane delle classi G, A ed M.

Il GAT è un test di flocculazione in gelatina che usa spermatozoi mobili come antigene.

La presenza degli ASAs va sospettata quando gli spermatozoi presentano scarsa motilità e/o spermioagglutinzioni nel liquido seminale.

Gli anticorpi antispermatozoo possono svilupparsi come esito di flogosi, trauma testicolare, varicocele, torsioni testicolari, neoplasie, ostruzioni delle vie seminali, vasectomia o senza causa apparente⁴³.

Quantità superiori al 50% spesso sono associate a ridotta *pregnancy rates* e concentrazioni oltre il 90% praticamente escludono le possibilità di una gravidanza spontanea⁴³.

La terapia medica prevede un trattamento immunosoppressore con corticosteroidi gravato però dalla possibilità di importanti effetti collaterali (necrosi asettica della testa del femore, infezioni, danni gastrici e muscolari) ben superiori dei benefici^{44,45}. Nei soggetti che presentano titolo di ASAs molto elevato risultano efficaci le tecniche di fecondazione assistita quale la ICSI in cui i tassi di fecondazione e di gravidanza risultano simili in entrambi i gruppi di pazienti ASA-positivi e ASA-negativi^{46,47}.

Infertilità maschile idiopatica

Nonostante la valutazione diagnostica clinica e le indagini eseguite, circa il 44% di casi d'infertilità maschile resta senza una causa eziologia evidente⁴⁸.

In tali forme "idiopatiche" l'atteggiamento terapeutico è piuttosto empirico e fantasioso (androgeni, HCG, *Human menopausal gonadotrophin* – HMG, bromocriptina, alfa-litici, terapia corticosteroidica, supplementazioni dietetiche diverse, interventi per varicoceci presunti colpevoli, ecc.) e proprio per questo coronato, generalmente, da scarso successo.

Le uniche linee guida che affrontano il problema della terapia medica delle oligospermie sono quelle della EAU, che prendono in considerazione solo le terapie non ormonali, concludendo che solo per alcune esistono risultati positivi, ma in assenza di studi controllati e ran-

domizzati sono da considerarsi solitamente inefficaci nel trattamento dell'infertilità maschile su base idiopatica (raccomandazione di grado B) e necessitano di ulteriori studi che abbiano come *outcome* la *pregnancy rate*⁴⁹. L'iter diagnostico-terapeutico della coppia infertile stilato dal board italiano interdisciplinare (andrologi, endocrinologi, urologi e ginecologi) in occasione del XV Convegno di Medicina della Riproduzione nel 2005 per le terapie non ormonali (carnitina, vitamina E e C, acetilcisteina, glutatone, bioarginina e folina) ha escluso indicazioni su gravi oligospermie (< 5 milioni/ml) o azoospermia, mentre sono indicate per astenospermia ed oligospermia moderata⁸.

Per quanto riguarda la terapia ormonale, infine, solo un'attenta selezione del paziente può individuare i casi che potenzialmente possono giovare del trattamento medico; la terapia con gonadotropine migliora i parametri seminali in pazienti con FSH basso (< 6,86 UI/l) che presentano una oligospermia determinata da ipospermatogenesi senza blocchi maturativi⁵⁰.

Si raccomanda un'attenta valutazione delle possibili componenti che possono concorrere all'infertilità in quanto l'idiopaticità potrebbe essere secondaria ad una insufficiente valutazione diagnostica.

Da segnalare che nei casi di infertilità inspiegabile non c'è differenza significativa nella percentuale di gravidanze ottenute da fecondazione in vitro e semplice attesa⁵¹.

Fattori da considerare nella infertilità di coppia

Entrambi i partner debbono avere sufficientemente chiara la fisiologia della funzione riproduttiva; non sarà mai inutile chiarire alla coppia che vuole concepire l'opportunità di razionalizzare i rapporti in funzione del periodo presumibilmente fertile del ciclo mestruale e commentare e discutere su eventuali osservazioni e richieste di chiarimento.

Gli spermatozoi che dopo l'eiaculazione raggiungono il muco cervicale rimangono vitali per circa 48 ore, per cui si stima che un rapporto ogni due giorni, nel periodo fertile, possa assicurare la presenza di spermatozoi che possono fecondare l'ovocita nella tuba di Falloppio. Del resto, rapporti frequenti in periodo pre-ovulatorio possono portare nel successivo periodo peri-ovulatorio ad un'eiaculato con ridotta concentrazione di spermatozoi.

Fasi lunari e parametri seminologici

Il ruolo delle fasi lunari sulla fertilità di alcuni animali è riconosciuto; nel sentire della medicina popolare non sono rare le associazioni di tipo diverso tra fertilità, nascite e fasi lunari. In uno studio retrospettivo, Moretti et al. hanno dimostrato l'assenza di una correlazione significativa tra fasi lunari e fertilità nell'uomo; bisogna segnalare che uno dei limiti dello studio era che i sog-

getti erano pazienti che afferivano in un ambulatorio per lo studio dell'infertilità⁵².

La crioconservazione del liquido seminale e l'infertilità maschile

Il liquido seminale può essere crioconservato mantenendo la sua capacità fecondante; alcune evidenze scientifiche dimostrano che non c'è differenza, nei risultati di gravidanze ottenute, con ICSI con uso di liquido seminale fresco e con l'uso di liquido seminale congelato^{53,54}.

La crioconservazione degli spermatozoi è un'occasione che oggi deve essere offerta al cittadino con problemi d'infertilità, essenzialmente con due motivazioni di programma clinico: recupero e conservazione di spermatozoi ai fini di un programma di PMA e, a fine preventivo, per condizioni cliniche e terapie potenzialmente lesive per la fertilità futura. I progressi conseguiti nell'ambito dei programmi di PMA debbono trovare punti di coerenza con la legislazione che regola la PMA e con i limiti fissati; proprio tali limiti rinforzano la necessità di scegliere percorsi preventivi ai fini di soddisfare il desiderio/bisogno di paternità/maternità. In alcuni casi di severa ipofertilità o di azoospermia, alcune tecniche [MESA (*microsurgical epididymal sperm aspiration*), TESE (*Testicular sperm extraction*), ecc.] consentono di recuperare spermatozoi testicolari ed epididimari da utilizzare subito o in maniera differita, crioconservandoli, per i programmi di PMA. Diverse malattie possono comportare rischi diretti per la fertilità in maniera diretta (parotite, tumori testicolari, malattie autoimmuni, ecc.) o indiretta, mediata spesso dagli interventi terapeutici (radioterapia, chemioterapia, ecc.). Altre condizioni e malattie possono non ledere la spermiogenesi ma alterare i processi che interessano l'emissione seminale (patologie neurologiche, interventi chirurgici, ecc.). In questi casi, alcune volte l'imperativo etico, secondario anche al concetto del "prendersi cura" del cittadino, altre volte l'imperativo etico-giuridico debbono indurre il medico a spiegare e chiarire la condizione clinica al cittadino e a prospettare possibili soluzioni, alcune delle quali potrebbero essere mediate dalla crioconservazione del seme. Il cittadino che sceglie di crioconservare il liquido seminale deve rivolgersi al centro che gestisce la banca conservativa che, secondo un contratto-regolamento, prevede che tutte le fasi, dalla raccolta alla riconsegna, avvenga rispettando le modalità ottimali per la crioconservazione, nel rispetto dei diritti del cittadino.

Un fattore limitante è legato alla ridotta e disomogenea distribuzione territoriale della banca del seme e ai costi, anche se per tale servizio si sceglie la strada di un costo "etico" che prevede il solo pagamento dei costi.

I programmi di procreazione medicalmente assistita, la Legge 40 e le problematiche maschili

La Legge 19 febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita", pubblicata nella





Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004, era attesa da tempo e pone ordine alla materia. All'art. 1, nei commi 1 e 2 stabilisce le finalità della legge e contestualmente ne consente il ricorso solo quando non è possibile rimuovere la causa dell'infertilità. Lo spirito della legge, quindi, è contraria a una visione di programmi PMA-Opificio ma a un ricorso oculato ai programmi di PMA che non debbono mai essere visti come "scorciatoia" e debbono essere preceduti da una verifica anche delle condizioni del maschio e dalla ricerca di possibili rimedi terapeutici alle cause d'infertilità.

TABELLA IX.
Art. 1 della Legge 19 febbraio 2004,
n. 40.

Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana è consentito il ricorso alla procreazione medicalmente assistita, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla presente legge, che assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito

Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità

L'art. 2 sottolinea l'interesse prioritario per la ricerca e la prevenzione, mirando a "promuovere ricerche sulle cause patologiche, psicologiche, ambientali e sociali dei fenomeni della sterilità e della infertilità e favorire gli interventi necessari per rimuoverle nonché per ridurne l'incidenza". All'art. 4, è vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo e si fissano i principi della PMA:

- gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;
- consenso informato, da realizzare ai sensi dell'art. 6.

L'art. 5 stabilisce i requisiti oggettivi: "possono accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi". Il consenso informato deve essere richiesto ad entrambi i partner e debbono essere esplicitate le eventuali conseguenze sulla salute e giuridiche sulla donna, sull'uomo e sul nascituro; alla coppia deve essere esplicitato il costo del programma e "tra la manifestazione della volontà e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni" e "la volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento della fecondazione dell'ovulo". L'art. 8 definisce lo stato giuridico del nato: "i nati a seguito dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita hanno lo stato di figli legittimi o di figli riconosciuti della coppia che ha espresso la volontà di ricorrere alle tecniche medesime

ai sensi dell'art. 6". L'art. 11 prevede, "presso l'Istituto Superiore di Sanità, il registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita" e la legge prevede i requisiti che le strutture debbono possedere. L'art. 12 prevede sanzioni nei casi di uso di gameti eterologhi, nel caso di PMA a coppie i cui componenti non siano entrambi viventi o uno dei due componenti sia minorenne ovvero che siano composte da soggetti dello stesso sesso o non coniugati o non conviventi, in assenza di consenso informato, nel caso di PMA al di fuori dei centri autorizzati, per chi commercializza gameti o embrioni e nel caso di clonazione. La legge prevede misure di tutela per l'embrione (capo VI) affermando il divieto per qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano, per la selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti, per interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca, per la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e per la produzione di ibridi o di chimere. Il comma 2 dell'art. 14 contiene una disposizione tra quelle che hanno ricevuto più attacchi: "Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'art. 7, comma 3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre". Lo stesso articolo vieta la crioconservazione e la soppressione di embrioni, mentre consente la crioconservazione dei gameti maschili e femminili, previo consenso informato e scritto.

Questa è la Legge 40 del 2004 che ha creato ampi dibattiti e sollevato perplessità. Tralasciando appositamente problematiche di tipo etico e religioso, la maggior parte dei rilievi sono stati posti sul limite massimo dei tre embrioni, da impiantare tutti e sul divieto di crioconservazione dell'embrione che avrebbero implementato il "turismo procreativo".

Il 12 e 13 giugno 2005 si tenne il voto su quattro referendum abrogativi sulla legge 40, ma votando solo il 25,9% degli aventi diritto, non è stato raggiunto il quorum per la validità referendaria. La Corte Costituzionale, con sentenza n. 151 del 1° aprile 2009, ha dichiarato parzialmente illegittimi i commi 2 e 3 dell'art. 14. In particolare, il comma 2 è stato dichiarato illegittimo laddove prevede un limite di produzione di embrioni "comunque non superiore a tre" e laddove prevede l'obbligo di "un unico e contemporaneo impianto". Il comma 3, che prevede di poter crioconservare gli embrioni "qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione", è stato altresì dichiarato illegittimo nella parte in cui non prevede che il trasferimento di tali embrioni, "da realizzare non appena possibile", debba essere effettuato anche senza pregiudizio per la salute della donna.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. *WHO laboratory manuale for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th edn. Cambridge: Cambridge University press 2000.
- 2 *Workshop di standardizzazione delle procedure per l'esame del liquido seminale*. Giornale Italiano di Andrologia 2004;11:11-3.
- 3 Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. *EAU Guidelines on male infertility*. EAU 2009, pp. 1-62.
- 4 Andreoli M. *Manuale medico di endocrinologia e metabolismo*. Roma: Pensiero Scientifico Editore 2000.
- 5 Bouloux P, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility. *Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism*. Fertil Steril 2002;77:270-3.
- 6 Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. *Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate*. Fertil Steril 2006;86:1664-8.
- 7 Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Camus M, Van Steirteghem AC. *The effect of female age and ovarian reserve on pregnancy rate in male infertility: treatment of azoospermia with sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection*. Hum Reprod 1997;12:2693-700.
- 8 Foresta C, Lanzone A, Ferlin A. *Consensus: iter terapeutico della coppia infertile*. Padova: Cleup 2005.
- 9 Foresta C, Ferlin A, Bettella A, Rossato M, Varotto A. *Diagnostic and clinical features in azoospermia*. Clin Endocrinol 1995;43:537-43.
- 10 Krasuz C, Quintana-Murci L, Barbaux F, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D. *A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic fertility*. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3606-12.
- 11 Rucker GB, Mielnik A, King P, Goldstein M, Schlegel PN. *Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction*. J Urol 1998;160:2068-71.
- 12 Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dalla Piccola B. *Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couplet*. Eur J Hum Gen 2002;10:303-12.
- 13 Chen H. *Klinefelter Syndrome, 2007*, <http://emedicine.medscape.com/article/945649-overview>.
- 14 Vogt PH, Edelman A, Kirsch S, Henegariu G, Hirshmann P, Kiesewetter F. *Human Y chromosomal azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11*. Hum Mol Genet 1996;5:933-43.
- 15 Krasuz C, Forti G, McElreavey K. *The Y chromosome and male fertility and infertility*. Int J Androl 2003;26:70-5.
- 16 World Health Organization. *WHO Manual for the standardised investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- 17 European Association of Urology. *Guidelines*. 2009 Edition.
- 18 Testut L, Jacob O. *Trattato di anatomia topografica*. Vol. II. Torino: UTET 1987, pp. 279-85.
- 19 Irvine DS. *Epidemiology and aetiology of male infertility*. Hum Reprod 1998;13 (Suppl. 1):33-44.
- 20 Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. *Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study*. Fertil Steril 1992;58:756-62.
- 21 Paduch DA, Niedzielski J. *Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study*. J Urol 1997;158:1128-32.
- 22 Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. *Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men*. Fertil Steril 1995;63:120-4.
- 23 Hargreave TB. *Varicocele: overview and commentary on the results of the WHO varicocele trial*. In: Waites GM, Frick J, Baker GW, editors. *Current advances in andrology*. Proceedings of the VIth International Congress of Andrology, Salzburg, Austria. Bologna: Monduzzi Editore 1997, pp. 31-44.
- 24 World Health Organization. *The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics*. Fertil Steril 1992;57:1289-93.
- 25 Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. *Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica*. Hum Reprod 1995;10:347-53.
- 26 Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. *Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction?* Br J Urol 1979;51:591-6.
- 27 Evers JL, Collins JA. *Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review*. Lancet 2003;361:1849-52.
- 28 Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Argawal R, Short RA, Benoff S, et al. *Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis*. Fertil Steril 2007;88:639-48.
- 29 Scorer CG, Farrington GH. *Congenital deformities of the testis and epididymis*. New York: Appleton-Century-Crofts 1971.
- 30 Rajfer J. *Anomalie congenite del testicolo e dello scroto*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Darracott E, editors. *Urologia di Campbell*. VII edn. Philadelphia: Saunders Co. 1998.
- 31 Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. *Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters*. Horm Res 2001;55:249-53.
- 32 Giwercman A, Bruun E, Fridtjof-Moller C, Skakkebaek NE. *Prevalence of carcinoma in situ and other istopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism*. J Urol 1989;142:998-1001.
- 33 Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. *A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism*. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2795-9.
- 34 Rozanski T, Bloom DA, Colodny A. *Chirurgia dello scroto e del testicolo nell'infanzia*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Darracott E, editors. *Urologia di Campbell*. VII edn. Roma: Verduci 1999, pp. 2213-30.
- 35 Thuroff JW. *Dolore scrotale in diagnosi differenziale in urologia*. I ed. Italiana. CIC ed Int. 1998, pp. 256-68.
- 36 Hendry WF. *Azoospermia and surgery for testicular obstruction*. In: Hargreave TB, editor. *Male infertility*. Berlin: Springer-Verlag 1997, pp. 319-36.
- 37 Schiefer HG. *Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiological classification*. Andrologia 1998;30(Suppl. 1):7-13.
- 38 Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. *Infertility and chronic prostatitis*. Andrologia 1984;16:417-22.
- 39 Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. *Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography*. Urology 1991;38:545-9.



- ⁴⁰ Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. *Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality?* Fertil Steril 1994;616:1109-16.
- ⁴¹ Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. *Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer.* J Clin Oncol 1999;173:941-7.
- ⁴² Willemse PH, Sleijfer DT, Sluiter WJ, Schraffordt Kooops H, Doorenbos H. *Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect.* Acta Endocrinol (Copenh) 1983;1024:616-24.
- ⁴³ Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. *Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies.* Am J Reprod Immunol 1998;39:157-6.
- ⁴⁴ Kamischke A, Nieschlag E. *Analysis of medical treatment of male infertility.* Hum Reprod 1999;14(Suppl. 1):1-23.
- ⁴⁵ *Subfertility module of the Cochrane database of systematic reviews.* In: The Cochrane library (database on disk and CD-ROM), issue 4. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software 1997.
- ⁴⁶ Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. *Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies.* Am J Reprod Immunol 1998;39:157-60.
- ⁴⁷ Ombelet W, Vandepuit H, Janssen M, Cox A, Vossen C, Pollet H, et al. *Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF?* Hum Reprod 1997;12:1165-70.
- ⁴⁸ Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JT, Weber RF. *The advantages of standardized evaluation of male infertility.* Int J Androl 2000 236:340-6.
- ⁴⁹ Dhole GR, Jungwirth A, Colpi G, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. *Guidelines on male infertility.* Arnhem: European Association of Urology 2004, pp. 42-4.
- ⁵⁰ Foresta C, Bettella A, Ferlin A, Garolla A, Rossato M. *Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the spermatogonial population in adult males.* Fertil Steril 1998;69:636-42.
- ⁵¹ Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. *In vitro fertilisation for unexplained subfertility.* Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003357.
- ⁵² Moretti E, Tallis V, Gnech M, Capitani S, Ponchiotti R, Collodel G. *Do lunar phases influence semen parameters?* JAS 2008;15:158-63.
- ⁵³ Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. *Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia.* Hum Reprod 1995;10:1457-60.
- ⁵⁴ Shibahara H, Hamada Y, Hasegawa A, Toji H, Shigeta M, Yoshimoto T, et al. *Correlation between the motility of frozen-thawed epididymal spermatozoa and the outcome of intracytoplasmic sperm injection.* Int J Androl 1999;22:324-8.





Fisiopatologia della funzione riproduttiva femminile

Conoscenze sulla fisiopatologia genitale e riproduttiva, finalizzate alla comprensione della problematica dell'infertilità

Arne Luehwink, Emilio Arisi*

Direttore UO Ostetricia-Ginecologia, Responsabile Centro Provinciale PMA, Ospedale di Arco, Trento;

* Direttore UO Ostetricia-Ginecologia, Ospedale Regionale "S. Chiara", Trento

Introduzione

Su 10 coppie italiane in età fertile 1-2 rimangono involontariamente senza figli. Questo è ormai l'*incipit* di quasi tutti gli articoli sull'infertilità. Si tratta dunque di un problema sanitario di primaria importanza, di cui oltretutto manca la percezione concreta nella vita pubblica, essendo l'argomento ancora coperto da un velo di timore e pudore.

Effettivamente le liste d'attesa nei centri per la procreazione medicalmente assistita sono piuttosto lunghe e tendono ad allungarsi sempre di più.

Va detto, però, che le pubblicazioni scientifiche degli ultimi anni non dimostrano valide modificazioni delle cause elencate nella Tabella I, ricavata dalle linee guida del 2008, Legge 40/2004¹.

Quello che è davvero cambiato e continua a cambiare è l'età media delle coppie che cercano la prima gravidanza. Essa aumenta di anno in anno, dimostrando con ciò che alla base del problema della crescente infertilità c'è un problema socio-culturale e politico.

Ma per comprendere appieno il fenomeno, esso va inquadrato in una visione non puramente causale – quale quella che emerge dalla Tabella – ma soprattutto dina-

mica: con il passare degli anni diventiamo inevitabilmente meno fertili e questo è un dato oggettivo, che tutte le possibilità tecniche della procreazione medicalmente assistita (PMA) non possono modificare. Effettivamente l'aumento dell'età media della coppia in terapia PMA, a fronte di costi sempre crescenti, riduce le probabilità di successo, vale a dire di gravidanza.

È dunque di fondamentale importanza ricordare alle coppie che il prezzo di una continua posticipazione della pianificazione familiare può essere molto alto.

È corretto consigliare ad ogni coppia che cerca una gravidanza da più di un anno, anche soltanto in termini di rapporti non protetti, di rivolgersi allo specialista per iniziare un percorso diagnostico. Per le coppie, in cui la donna ha più di 35 anni o dove emergono dall'anamnesi elementi indicativi di un potenziale danno alla fertilità, il consiglio è valido anche da prima.

Fattore ovulatorio

Il *fattore ovulatorio* è la causa femminile di infertilità più frequente. Prima ancora delle indagini di laboratorio o strumentali è l'anamnesi che ci guida: più regolare e vicino

TABELLA I
Cause di sterilità stimate da due Autori.

Cause di sterilità	SPIRA: frequenza	Collins: frequenza
Fattore femminile	57%	54%
• difetto ovulatorio	29%	27%
• fattore tubarico	16%	22%
• endometriosi	7%	5%
• fattore cervicale	2%	-
• fattore uterino	3%	-
Fattore maschile	21%	25%
Sterilità inspiegata	4%	17%
Fattore maschile-femminile	18%	-
Altri	4%	4%



ai 28 giorni è il ciclo, più probabili sono le ovulazioni valide. Nelle donne giovani troviamo spesso problemi ovulatori riconducibili alla *sindrome dell'ovaio policistico (PCO)*, che è un complesso di manifestazioni cliniche molto frequente (colpisce fino al 10% della popolazione femminile in età giovane), di variabile espressione in quanto a gravità. Irregolarità mestruali (dall'oligomenorrea all'amenorrea), iperandrogenismo (acne, ipertricosi) e spesso obesità ne sono i segni principali². Indagini di laboratorio evidenziano spesso un'inversione del rapporto FSH/LH (con un LH alto, talvolta anche più del doppio del FSH), una resistenza insulinica ed un quadro ecografico delle ovaie con tanti piccoli follicoli raggruppati prevalentemente a livello corticale. Il PCO è una condizione di ipofertilità legata alla ridotta frequenza delle ovulazioni. Cicli mestruali di 35 giorni sono spesso ovulatori attorno al ventesimo giorno. Ma più il ciclo si allontana dalla frequenza normale, meno probabili diventano le ovulazioni. Il ritorno ad un normopeso, nel caso di PCO legata all'obesità, sarebbe spesso la terapia più semplice ed efficace, ma non è sempre facile da ottenere. Non esiste una valida terapia causale e spesso si deve ricorrere ad una non facile stimolazione ovarica e a rapporti mirati.

Cicli tendenzialmente corti (attorno ai 25 giorni) sono frequentemente segni di incombente *insufficienza ovarica*, per lo più dipendente dall'età. Anche qui si tratta di una situazione di ipofertilità relativa. L'ovulazione avviene prima, in genere attorno al decimo/undicesimo giorno, e spesso gli ovociti hanno un difetto maturativo non suscettibile di terapia. Le possibilità terapeutiche con la fecondazione in vitro aumentano leggermente la probabilità di gravidanza, semplicemente perché mettono a disposizione più ovociti, anche se la qualità embrionaria spesso ridotta è lo specchio della senescenza ovarica. Indicativa della riserva ovarica può essere la misura del FSH in terza giornata del ciclo: un valore oltre 10 UI/l significa una moderata riduzione, mentre uno oltre 15 UI/l è il segno di una grave riduzione della riserva ovarica.

Meno frequentemente si trovano disturbi ovulatori indicati da irregolarità mestruali o amenorree secondarie, causate da *disfunzioni dell'unità ipofisi-ipotalamica*.

Gli ipo- o ipertiroidismi, come anche le iperprolattinemie, possono modificare l'ovulazione ed il ciclo. Un TSH basale non deve mai mancare nell'approccio di laboratorio.

Un aumento della prolattina (PRL) va sempre interpretato nel contesto dell'anamnesi farmacologica. Prima di procedere alle indagini strumentali sull'encefalo (meglio una RMN della TAC), soprattutto nel caso di leggeri aumenti di PRL, va esclusa una macroprolattinemia ed un aumento indotto dallo stress da prelievo (tecnica del prelievo a 2 tempi).

Le oligoamenorree con valori di FSH e LH bassi – che si trovano nelle disfunzioni ipotalamiche – sono teoricamente ben suscettibili di una terapia ormonale sostitutiva. I problemi terapeutici sono per lo più di natura pratica, nella gestione delle iniezioni o della pompa endovenosa e nel monitoraggio del loro effetto.

Fattore tubarico

Il *fattore tubarico* è il secondo per frequenza nel campo femminile. Rare sono le agenesie o atresie tubariche, spesso correlate a delle malformazioni uterine. Più frequentemente il difetto tubarico è da ricondurre a *lesioni post-infettive, post-chirurgiche* o è legato all'*endometriosi*. I primi elementi utili per sospettare un difetto tubarico vanno cercati con un'attenta anamnesi: possono essere costituiti da precedenti interventi sull'addome (appendicite complicata – peritonite – pregressa gravidanza extrauterina), episodi dolorosi addominali anche non ben diagnosticati, che rimandano a pregresse infezioni come annessiti o PID (*Pelvic Inflammatory Disease*). Dismenorrea e dolori addominali ricorrenti possono essere causati da un'endometriosi.

Il percorso diagnostico parte con un'attenta visita ginecologica ed un'accurata ecografia transvaginale. Queste possono essere confortate da esami di laboratorio, come una ricerca degli anticorpi anti-clamidia (annessite pregressa) o CA 125 (modesti aumenti si trovano spesso in caso di endometriosi). L'ulteriore passo è invece strumentale ed è rappresentato dall'isterosalpingografia, vale a dire dalla dimostrazione della pervietà tubarica attraverso l'istillazione transcervicale di un mezzo di contrasto ed una contemporanea radiografia addominale. Si tratta di un esame ambulatoriale, facile, ma spesso fastidioso. Tecnicamente simile – ma con lo svantaggio della limitata riproducibilità – è l'isterosonografia. Il "Gold Standard" diagnostico tubarico è la laparoscopia diagnostica, meglio combinata con un'isteroscopia ed il passaggio di un mezzo di contrasto colorato attraverso le tube (isterosalpingocromoscopia).

Va precisato che tutti gli esami routinariamente a disposizione per valutare la pervietà tubarica non sono in grado di verificare l'attivo trasporto ovocitario attraverso la tuba, legato all'attività delle ciglie intratubariche. Risultati falsi positivi possono essere causati da spasmi tubarici. Ai fini terapeutici è stato dimostrato che la riparazione tubarica è meno efficace della fecondazione in vitro per ottenere una gravidanza.

Endometriosi

L'*endometriosi* – cioè la presenza di mucosa endometriale al di fuori dell'utero, tipicamente con cisti ovariche contenenti sangue vecchio e con aderenze o cicatrici peritoneali fino a focolai intestinali, vescicali o vaginali – si trova frequentemente in donne subfertili. Il dolore e l'infertilità variamente combinati sono i sintomi cardinali. L'apparente aumento di questa patologia è da imputare alla tarda età di pianificazione della prima gravidanza, ma anche alle migliorate possibilità diagnostiche. Frequenti dolori addominali ciclici e non – spesso interpretati come dismenorrea generica – devono invece far sospettare una endometriosi. Il procedimento diagnostico parte dalla visita ginecologica e dall'ecografia transvaginale.

La diagnosi definitiva – visiva e/o istologica – è invece laparoscopica, ma essendo la laparoscopia un esame invasivo, avviene spesso tardi. L'endometriosi è una malattia cronico-recidivante. È molto importante distinguere la condotta terapeutica per il fenomeno algico da quella per l'infertilità. L'endometriosi causa ipofertilità meccanica, dal momento che interferisce sulla motilità tubarica ed ovarica, riduce la massa ovarica funzionante con lo sviluppo di cisti (spesso anche l'intervento di enucleazione compromette ulteriormente la riserva ovarica) ed agisce sul piano autoimmunitario. La terapia specialistica va gestita attentamente tra i due estremi di radicalità, ai fini di dominare la sintomatologia del dolore e di conservare al massimo le strutture anatomiche e la riserva ovarica per la fertilità.

Fattore uterino

È difficile, in generale ed in particolare, stimare l'importanza del *fattore uterino* nel determinare l'infertilità. Non sono infrequenti gravidanze in donne con fibromiomi anche grandi. Sicuramente, però, miomi con sede intracavitaria o intramurali, che deformano l'endometrio o che occludono il passaggio tubarico attraverso il miometrio, determinano subinfertilità o infertilità. Miomi più grandi, a completa sede intramurale o anche esterni, possono causare problemi in gravidanza o anche subfertilità statisticamente verificabile, in quanto modificano l'integrità strutturale dell'utero, ma anche la loro rimozione crea cicatrici e rischi operatori. La diagnosi può essere sospettata in presenza di mestruazioni abbondanti ed anemizzanti, ma sono la visita e l'ecografia ginecologica ad essere decisive.

Fattore cervicale

Il fattore *cervicale* è per lo più post-chirurgico. Conizzazioni per displasie possono, rare volte, modificare l'anatomia cervicale in maniera tale da rendere poco probabile una gravidanza. Spesso il danno è da attribuire alla mancanza relativa o assoluta del muco cervicale, dovuta alla riduzione chirurgica delle ghiandole cervicali. Uno screening citologico cervicale regolare (PAP-test) può spesso indurre ad una terapia tempestiva e adeguata e contenere il danno cervicale. La vaccinazione anti-HPV può rendere il danno cervicale meno frequente in futuro.

Conclusioni

Conoscere il limite naturale del tempo fertile della donna (a 40 anni, meno della metà delle donne che cercano una gravidanza rimane ancora spontaneamente incinta), educare ad una procreazione responsabile a tutti gli effetti, riconoscere in tempi brevi i fattori che influenzano la fertilità ed inviare le coppie – con tempistiche adeguate – allo specialista o al centro per la procreazione medicalmente assistita può fare risparmiare a molte donne/coppie terapie impegnative dal punto di vista fisico e psichico e a tutti spese sanitarie inutili.

Bibliografia

- ¹ Ministero della Salute, Decreto 11 aprile 2008. *Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita*. Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30-04-2008.
- ² Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.





La sindrome dell'ovaio policistico

Giorgio Tresoldi

SIMG, Milano

La sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS) è uno dei più comuni disordini ormonali nelle donne, essendo presente nel 5-10% delle donne in età fertile ¹.

Attualmente la diagnosi di PCOS viene posta in base ai criteri proposti nel 2003 dal Rotterdam ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) /ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) PCOS Consensus Workshop Group che definisce come PCOS la presenza di almeno due dei seguenti criteri:

- oligomenorrea e/o anovulazione;
- segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo;
- ecostruttura policistica dell'ovaio;

in assenza di iperplasia surrenale congenita, sindrome di Cushing e tumori surrenalici o ovarici secernenti androgeni ². Nel caso tali criteri non siano soddisfatti totalmente si può parlare di un quadro *PCOS-like*.

La PCOS viene in questo modo definita come una patologia funzionale e non primariamente come un'alterazione anatomica dell'apparato genitale: l'ingrandimento delle ovaie e la loro presentazione cistica (cioè proprio ciò che indusse Stein e Leventhal a dare questo nome alla sindrome) non sono necessari per fare diagnosi di PCOS e per converso, la loro sola presenza non permette di fare diagnosi.

Pur essendo caratterizzata da un'ampia eterogeneità di quadri clinici, nella pratica clinica quotidiana il medico di medicina generale (MMG) di solito viene interpellato dalla paziente affetta da PCOS per uno o più dei seguenti problemi: irregolarità mestruale, infertilità, segni di iperandrogenismo oppure sovrappeso/obesità.

- Le *irregolarità mestruali* sono di solito associate ad anovulazione che è la causa della oligomenorrea (meno di nove cicli mestruali/anno; cicli di durata media superiore a 36-40 giorni). L'anovulazione può comparire anche prima che si instauri l'oligomenorrea e in circa il 30% dei casi l'anovulazione è accompagnata da amenorrea secondaria, che insorge dopo un periodo di oligomenorrea di durata variabile.
- L'*iperandrogenismo*, le cui manifestazioni cliniche più caratteristiche sono irsutismo ed acne (anche se questa da sola non costituisce un elemento dia-

gnostico). Frequente è il riscontro di seborrea e cute grassa mentre di solito non si riscontrano i segni di virilizzazione tipici delle forme di iperandrogenismo grave quali alopecia temporale, modificazione in senso maschile del timbro della voce e ipertrofia del clitoride. La valutazione biochimica dell'iperandrogenismo è legata ai livelli di testosterone totale e libero ³.

- *Ecostruttura policistica dell'ovaio*: il solo riscontro ecografico di presenza di microcisti ovariche non è patognomonicamente della PCOS in quanto si può riscontrare anche in altre endocrinopatie, non caratterizzate da iperandrogenismo (esempio iperprolattinemia e amenorrea da stress). Secondo i criteri di Rotterdam sono definite policistiche le ovaie in "presenza di almeno un ovaio che mostri 12 o più follicoli con diametro medio 2-9 mm, a prescindere dalla loro disposizione, e/o un volume ovarico totale > 10 ml³, esaminate con sonda transvaginale" e la valutazione deve essere effettuata sia in scansione longitudinale sia trasversale ². È sufficiente che una sola ovaia abbia questi caratteri, se valutata in fase follicolare e in assenza di utilizzo di terapia estroprogestinica. La distribuzione periferica dei follicoli e l'ipertrofia dello stroma ovarico possono essere presenti, ma non sono necessari per la diagnosi, in quanto la misura del volume ovarico si è dimostrata un indicatore sufficiente nella pratica clinica. Non è attendibile una valutazione ecografica per via soltanto transaddominale, soprattutto in donne che sono spesso in sovrappeso ⁴.

I sintomi esordiscono solitamente in epoca puberale (attenzione a un pubarca precoce: è un campanello d'allarme perché indicatore di una precoce secrezione androgena), ma possono modificarsi spontaneamente nel tempo. Proprio ciò rappresenta il pericolo per noi medici: inseguire e trattare di volta in volta un segno (l'acne, le irregolarità mestruali, l'infertilità ...) senza affrontare e risolvere il problema fondamentale.

L'iperinsulinemia secondaria all'insulino resistenza e l'associata ipercreazione di androgeni con diminuzione della *sex hormone-binding globulin* (SHBG), costituiscono il momento centrale della patogenesi della PCOS.

Circa il 25-50% delle pazienti affette da PCOS sono sovrappeso/obese (*body mass index*, BMI > 25). Tuttavia nelle donne affette da PCOS l'iperinsulinismo non è presente solo nelle pazienti obese, (circa il 70-80% delle obese sono iperinsulinemiche), ma anche nel 30-40% delle pazienti magre o normopeso, forse per fattori eredo-costituzionali e familiari (genitori e/o nonni diabetici).

L'obesità delle donne con PCOS è una obesità di tipo androide, caratterizzata cioè dal rapporto vita/fianchi WHR (*waist-hip ratio*) > 0,80, che è già di per sé causa di insulino-resistenza e di aumento della secrezione di androgeni. Non a caso, infatti, il calo ponderale nelle pazienti PCOS obese è un mezzo efficace per ridurre gli androgeni, incrementare la sensibilità periferica all'insulina e in generale per migliorare il quadro ormonale⁵. L'insulina induce iperandrogenismo stimolando le cellule della teca ovarica. Tuttavia, vari studi hanno evidenziato la possibilità che non tutte le donne con insulino-resistenza e iperinsulinismo sviluppino iperandrogenismo. Ciò supporta l'ipotesi che esistano due sottopopolazioni di pazienti PCOS, una con assente ipersensibilità ovarica all'insulina e una con marcata ipersensibilità ovarica all'insulina, quest'ultima caratterizzata da un'aumentata produzione ovarica di androgeni⁶.

Le conseguenze a lungo termine della PCOS vanno quindi ben al di là del solo apparato genitale e comprendono più elevati rischi di sviluppare patologie di tipo metabolico, cardiovascolare e neoplastico. Le donne con PCOS, infatti, possono andare incontro con maggiore frequenza a⁷:

- obesità con distribuzione del grasso di tipo androide;
- IGT (ridotta tolleranza al glucosio) e diabete mellito di 2 tipo;
- ipertensione arteriosa e disfunzione vascolare endoteliale;
- dislipidemia mista con VLDL (*very low density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*) elevate; HDL (*high density lipoprotein*) basse e trigliceridi elevati;
- aterosclerosi delle coronarie e dei vasi periferici e cerebrali;
- iperplasia e carcinoma dell'endometrio (vedi poi). Non è confermato l'aumento di rischio di tumore dell'ovaio e della mammella segnalato negli scorsi anni in pazienti affette da PCOS.

È difficile in queste pazienti discriminare il rischio dovuto alla sola PCOS da quello dovuto all'obesità, all'anovulazione, all'infertilità e alle numerose terapie ormonali cui queste pazienti vengono sottoposte.

Tutte le conseguenze metaboliche presenti nelle donne affette da PCOS sono simili a quelle dei pazienti affetti da sindrome metabolica, che è notoriamente una situazione clinica predisponente e predittiva di aterosclerosi, in particolare di malattia coronaria e cerebrovascolare⁸.

Valutazione clinico-diagnostica

In ambulatorio, di fronte ad una paziente che lamenta irregolarità mestruale, infertilità, segni di iperandrogeni-

simo e spesso sovrappeso/obesità, il MMG dovrà porre diagnosi differenziale con tutti quei quadri che generino sintomi o segni simili a quelli della PCOS (Tab. I).

TABELLA I.
Diagnosi differenziale della PCOS.

• Amenorrea delle sportive
• Iperprolattinemia/prolattinoma
• Ipotiroidismo primitivo
• Tumori virilizzanti ovarici o surrenalici
• Iperplasia surrenalica congenita ad esordio tardivo
• Acromegalia
• Sindrome di Cushing
• Menopausa precoce
• Obesità semplice
• Condizioni correlate all'uso di farmaci (androgeni, acido valproico, ciclosporina, ecc.)

Anamnesi: considerare lo sviluppo puberale, l'epoca del menarca, le caratteristiche del ciclo mestruale e in particolare il momento di inizio delle irregolarità mestruali e l'eventuale nascita prematura (forse correlata all'insorgenza di PCOS). Verificare la modalità d'esordio dei segni di iperandrogenismo e la loro evoluzione, poiché un esordio rapido (2-6 mesi) deve far sospettare la presenza di un tumore androgeno-secerente, mentre un andamento graduale con esordio nell'adolescenza è più tipico della PCOS. Rilevante è anche indagare sulla possibile assunzione di farmaci ad azione androgenica.

L'*esame obiettivo* ha lo scopo di:

- accertare e quantificare i segni di iperandrogenismo quali irsutismo, acne, seborrea ed eventuali segni di virilizzazione;
- constatare la presenza di obesità valutando il BMI, la circonferenza addominale e la stima della distribuzione del grasso corporeo (ginoide o androide) tramite il calcolo del rapporto vita/fianchi (WHR);
- verificare la presenza di ipertensione arteriosa, dei segni della sindrome di Cushing e l'*acanthosis nigricans* (espressione cutanea di iperinsulinismo).

Le *indagini di laboratorio*⁹ sono di ausilio per la diagnosi differenziale e per la valutazione del rischio di complicanze metaboliche. Il loro razionale è il seguente:

1. escludere una gravidanza con *beta HCG*;
2. confermare l'eccesso di androgeni mediante: *testosterone*, nella PCOS può essere normale, basso o aumentato; utile soprattutto per escludere tumori virilizzanti; *testosterone libero*, solitamente aumentato soprattutto nelle donne con PCOS; utile per stabilire la diagnosi e il monitoraggio delle terapie; *diidroepiandrosterone* (DHEA), un suo valore molto





elevato dovrebbe suggerire la presenza di una virilizzazione di origine surrenalica;

3. *17-OH-progesterone* permette di escludere un deficit di 21-beta idrossilasi e quindi una forma ad esordio tardivo di iperplasia surrenale;
4. *cortisolo* ematico e urinario 24 ore per escludere la s.di Cushing;
5. *LH, FSH e estradiolo* permettono di escludere un ipogonadismo ipogonadotropo o una menopausa precoce; inoltre il loro rapporto (di solito elevato nella PCOS) è un ulteriore indicatore della presenza della patologia;
6. *TSH e prolattina* per escludere patologie tiroidee ed ipofisarie.

Per il controllo ormonale di base, si consiglia di procedere in questo modo: se la paziente mestrua, si eseguono 3 prelievi, il primo tra il 3° e 6° giorno del ciclo, il secondo tra il 16° e il 20° giorno del ciclo e il terzo prelievo tra il 26° e il 30° giorno del ciclo, qualora la donna mestruasse ogni 40-50 giorni. In caso di amenorrea, si eseguono due prelievi a random, a distanza di 15 giorni l'uno dall'altro.

La diagnosi ormonale di PCOS è certa quando sono presenti i seguenti valori: LH > 10 mUI/ml ; LH/FSH > 2,5; estradiolo (in fase follicolare) > 60 pg/ml; androstenedione > 2,5 ng/ml; testosterone > 1 ng/ml, (in particolare aumenta la quota libera attiva per concomitante riduzione dei livelli di SHBG); 17-OHP > 2 ng/ml (di regola non supera gli 8 ng/ml. Se vengono superati si deve ipotizzare un deficit surrenalico) ¹⁰.

7. *glicemia o test con carico orale di glucosio* (OGTT). La *American Diabetes Association* riconosce la PCOS come fattore di rischio che giustifica lo screening per il diabete mellito ¹¹. Non vi è accordo unanime sull'opportunità di uno screening per l'alterata tolleranza glucidica in tutte le donne con PCOS. Gli "Standard Italiani per la cura di diabete mellito" suggeriscono l'OGTT ¹²;
8. l'insulina e le indagini che servono a *documentare e quantificare l'insulina resistenza* non sono considerate indagini di routine nelle pazienti con PCOS. Infatti la insulina resistenza nelle obese è sostanzialmente sempre presente e nelle non obese le indagini di laboratorio proposte (insulina a digiuno; OGTT; clamp euglicemico; rapporto glicemia/insulina o G/I ratio; HOMA test: insulina x glicemia/22,5; QUICKI index) non sono sempre precise o sono indaginose. Una curva da carico orale di glucosio (OGTT con 75 g di glucosio) permette di valutare l'andamento della glicemia e stima la secrezione di insulina. Nella pratica quotidiana è la soluzione più semplice, economica e redditizia per il tipo e la quantità di informazioni che permette di ottenere;
9. *quadro lipidico* come indicatore di rischio cardiovascolare;

10. la *polisonnografia* può essere utile se la paziente è obesa, russa e il rischio per apnee è aumentato.

Approccio terapeutico

Le scelte terapeutiche saranno in funzione del tipo e della entità dei disturbi per i quali la paziente si è rivolta a noi, delle priorità e delle attese di salute che la paziente ha in quel momento della sua vita e divergono drasticamente se la paziente desidera o meno una gravidanza. Nel caso vi sia desiderio di gravidanza, infatti, la terapia avrà come obiettivo principale la ricerca del concepimento e non potrà invece risolvere alcuni dei disturbi legati all'iperandrogenismo. Di questo la paziente va resa consapevole.

Gli obiettivi dell'azione terapeutica sono:

1. ridurre gli androgeni circolanti e dei segni di androgenizzazione;
2. ridurre la resistenza all'insulina e prevenire le complicanze metaboliche a lungo termine e diminuire il rischio cardiovascolare;
3. cercare di raggiungere il peso ideale;
4. controllare la ciclicità mestruale e/o dei sanguinamenti disfunzionali e individuare la forma di contraccezione più adatta per ciascuna paziente;
5. correggere l'infertilità mediante induzione dell'ovulazione spontanea e/o migliorando la risposta alle terapie di induzione dell'ovulazione;
6. proteggere l'endometrio e prevenire il carcinoma dell'endometrio;
7. prevenire delle apnee notturne.

A. Strategie non farmacologiche

L'unica misura terapeutica che è proponibile in tutte le pazienti e che può avere effetti positivi su tutti gli aspetti della PCOS perché interviene sul meccanismo "patogenetico" della PCOS è la *riduzione del peso corporeo* mediante una dieta adeguata e un programma sistematico di esercizio fisico aerobico. Attività fisica e calo di peso hanno un significativo impatto non solo sul quadro metabolico, ma anche sulla funzione ovarica e sul ripristino della fertilità delle pazienti sovrappeso. Le donne obese infatti hanno una risposta peggiore alle terapie di induzione della ovulazione (clomifene citrato e gonadotropine esogene), e nelle tecniche di fecondazione assistita (*fertilization in vitro embryo transfer, FIVET; intra cytoplasmic sperm injection, ICSI*) hanno una minor percentuale di gravidanze e un'aumentata frequenza di aborti spontanei.

Pur non essendovi chiare evidenze degli effetti della dieta e dell'esercizio fisico nelle donne con PCOS non obese, sembra prudente suggerire anche a loro di mantenere il peso entro i valori normali ¹³.

Così come accade nei pazienti con sindrome metabolica, l'*attività fisica* aumenta la sensibilità all'insulina, riduce il peso corporeo, il grasso viscerale e sottocutaneo meglio

della dieta e ha effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare purché sia regolare, sufficientemente intensa e prolungata nel tempo ¹⁴. Una passeggiata a passo rapido per 30-40 minuti almeno tre (meglio cinque) volte la settimana per le persone poco allenate; oppure – se si è allenati – un'ora tre volte a settimana di attività aerobica (nuoto, bicicletta, corsa) costituiscono un adeguato programma di attività fisica.

B. Strategie farmacologiche

B.1 Obiettivi terapeutici nelle pazienti che non cercano la gravidanza

B.1.1 Ridurre l'iperandrogenismo

Obiettivo primario, ma che implica una terapia a lunga scadenza (non inferiore a 12 mesi) e i cui segni possono ricomparire alla sospensione del trattamento. Possibili strategie per ridurre il livello di androgeni possono essere:

- **contraccettivi orali (CO).** I risultati ottenuti con estrogeno-progestinici (15-20 µg/cp di etenil-estradiolo, EE) sono del tutto paragonabili a quelli con elevato dosaggio ¹⁵, eccetto che nelle pazienti francamente obese, per le quali è opportuno usare un CO con 30 µg/cp di EE. Tra i progestinici abbinati all'EE il ciproterone acetato (CPA) ha un'azione antiandrogena potente in grado di bloccare il legame periferico degli androgeni con i loro recettori ed è pertanto efficace, in associazione con EE, per il trattamento dell'irsutismo, dell'acne/seborrea e dell'alopecia di natura ovarica o secondaria a lievi deficit enzimatici del surrene ¹⁶. Anche drospirenone e clomadinone Acetato sono risultati efficaci nel miglioramento dei segni dell'iperandrogenismo;
- **anti-androgeni:** flutamide, finasteride e spironolattone sono composti sprovvisti del tutto o in parte di attività ormonale steroidea, in grado però di competere selettivamente con i siti recettoriali androgenici o di ridurre l'attività enzimatica intracellulare (5α-reduttasi). Usati spesso per patologie prostatiche nel maschio, sono somministrati abitualmente abbinati con un contraccettivo estrogeno-progestinico per il loro rischio teratogeno in caso di concepimento di un feto maschio. La paziente deve essere adeguatamente informata di questo e dare il suo consenso esplicito e scritto alla terapia. *Flutamide*, al dosaggio giornaliero di 250-500 mg per os viene prescritta in terapia continuativa per almeno 6-12 mesi riducendo la dose del 50% ad intervalli di 4 mesi se si riscontra un miglioramento della sintomatologia. I tempi di recidiva dei sintomi dopo sospensione, sono più prolungati rispetto ad altri farmaci. A causa della sua possibile tossicità epatica vanno effettuati controlli degli indici di funzionalità epatica già a partire da un mese dopo l'inizio del trattamento. La *finasteride*, che inibisce la produzione di DHT (deidro-

testosterone) bloccando l'attività dell'enzima 5α-reduttasi, può influenzare positivamente i segni di irsutismo ma non agisce sull'acne e la seborrea. Lo *spironolattone* (diuretico antagonista dell'aldosterone) inibisce la sintesi ovarica e surrenalica di androgeni, mediante competizione con il recettore per gli androgeni e inibendo direttamente l'attività enzimatica 5α-reduttasi. Induce una risposta clinica direttamente correlata al suo dosaggio e richiede un controllo periodico della potassiemia. Viene spesso utilizzato (50-200 mg/die x os) associato ai contraccettivi orali di cui limita l'azione sodio-ritentiva e potenzia l'azione antiandrogena;

- **GnRh analoghi:** sopprimono la secrezione ipofisaria di LH bloccando l'attività ovarica e determinando un quadro di marcato ipoestrogenismo, responsabile della comparsa di sintomi simil-menopausali. Per tale motivo sono utilizzati solo per brevi periodi (3-4 mesi) e nelle forme più severe di iperandrogenismo della PCOS ed è necessario che vengano associati ad un trattamento sostitutivo estrogeno-progestinico che anzi conviene in genere iniziare prima e somministrare il GnRh (la cui assunzione va iniziata il 1° giorno della mestruazione) solo dopo 1-2 cicli di estrogeno-progestinici;
- **la rimozione dei peli** (meccanica, laser, ecc.) è spesso un necessario completamento delle terapie farmacologiche ¹⁷.

B.1.2 Riequilibrare l'insulino-resistenza

Primariamente con il calo ponderale, ma anche con farmaci che aumentano la sensibilità periferica all'insulina, detti perciò insulino-sensibilizzanti: metformina e gli glitazonici e gli inositolo-fosfoglicani (IPG). Metformina e glitazonici attualmente hanno come unica indicazione autorizzata in Italia il diabete mellito tipo 2, pertanto la loro prescrizione nelle pazienti con PCOS è "off-label". Gli IPG sono di fatto integratori.

La *metformina* ¹⁸ è una biguanide utilizzata da molto tempo nella terapia del diabete di 2 tipo in pazienti sovrappeso. Agisce come insulino-sensibilizzante inibendo il rilascio epatico e l'assorbimento intestinale di glucosio e riducendo la gluconeogenesi. Viene usata a dosi variabili da 250 mg bis die nei casi lievi, sino ad arrivare ad 1 g x 3 die nei casi più severi. È controindicata in caso di insufficienza epatica o renale (la creatinemia deve essere < 1,3 mg/dl), scompenso cardiaco e in tutte quelle condizioni patologiche e non (alcol!!) che predispongono all'acidosi lattica. Raramente determina ipoglicemia e può essere somministrata anche a pazienti con insulino-resistenza non diabetici. Provoca spesso nausea, vomito, disgeusia e disturbi gastrointestinali, ma non sono mai stati riportati effetti collaterali gravi a parte l'acidosi lattica. Nelle pazienti affette da PCOS la somministrazione di metformina provoca una riduzione dei livelli serici di insulina, di testosterone libero e totale, e un rialzo di SHBG. La metformina





contribuisce a ridurre alcuni fattori di rischio cardiovascolari (pressione arteriosa e colesterolo LDL) ed ha effetti anche sulla capacità riproduttiva favorendo, in terapie a breve-medio termine (3-6 mesi), l'ovulazione spontanea e la percentuale di gravidanze. Migliora inoltre la risposta alle terapie con farmaci induttori dell'ovulazione: nelle terapie con metformina e clomifene citrato infatti i tassi di ovulazione e di gravidanze sono più alti rispetto a quelle con clomifene citrato da solo. Il suo utilizzo in gravidanza è controverso. Potrebbe essere indicato per ridurre la percentuale di aborti spontanei e il rischio di diabete gestazionale nelle donne con PCOS, tuttavia – benché sia ritenuto sicuro (categoria B della *Food and Drug Administration*) – sono disponibili solo studi osservazionali di coorte di piccole dimensioni con risultati contrastanti sui possibili effetti del farmaco sul feto¹⁹. È utilizzabile nella terapia di pazienti con PCOS sia obese sia normopeso. Nelle normopeso i maggiori risultati si ottengono quando sia presente anche iperandrogenismo e iperinsulinemia, quindi in quel gruppo di donne PCOS magre in cui l'ovaio presenta una maggior sensibilità e risposta ovarica all'insulina in termini di biosintesi androgenica²⁰. Nella paziente obesa la perdita di peso corporeo attraverso una dieta ipocalorica ipoglicidica è spesso efficace nel ripristinare la regolare ciclicità mestruale e/o l'ovulazione.

Recentemente sono apparse in letteratura segnalazioni circa un suo effetto di riduzione del rischio di neoplasie (prevalentemente ormono-correlate) probabilmente in relazione al suo effetto su IGF-1²¹.

I *glitazonici* sono farmaci insulino-sensibilizzanti che sono agonisti dei recettori nucleari PPAR gamma (*peroxisome proliferator activated receptor*) presenti in molti tessuti, ma prevalentemente negli adipociti e nelle miocellule. Il pioglitazone e il rosiglitazone aumentano la ritenzione idrica e sono controindicati in presenza di insufficienza cardiaca. Negli USA sono entrambi approvati per l'uso nelle donne in PCOS con la raccomandazione di un monitoraggio intensivo della funzione epatica. Recenti osservazioni segnalano un aumentato rischio di fratture non tipicamente osteoporotiche (mani e piedi) nelle donne trattate con glitazoni²². Esistono in commercio attualmente anche prodotti di associazione tra metformina e glitazoni.

L'ipotesi della presenza di un difetto nel segnale di trasduzione dell'insulina ha fatto porre l'attenzione sulla funzione dei secondi messaggeri del segnale dell'insulina, quali gli IPG sui quali esistono per ora solo studi preliminari²³.

B.1.3 Prevenire il carcinoma dell'endometrio

L'associazione della PCOS con il *carcinoma endometriale* è stata osservata da tempo. La presenza di anovulazione cronica associata a livelli estrogenici premenopausali, comporta una condizione di iperestrogenismo relativo che, perdurando negli anni, può condurre a iperplasia endometriale ed aumentato rischio di carcinoma, condizione peraltro associata anche all'obesità e al diabete

mellito. Per questo alcuni²⁴ raccomandano di indurre farmacologicamente un flusso pseudomestruale almeno ogni 3-4 mesi nelle donne con PCOS e oligomenorrea grave o amenorrea. L'assunzione di contraccettivi orali combinati sembra avere un effetto protettivo sull'iperplasia endometriale.

B.2 Obiettivi terapeutici nella paziente che desidera una gravidanza

B.2.1 Determinare un'efficace stimolazione follicolare e la successiva ovulazione mediante:

- *clomifene Citrato (CC)*: farmaco di prima scelta per indurre l'ovulazione nelle pazienti con anovulazione cronica ma con normale funzionalità ipofisaria. Agisce a livello ipotalamico inducendo un'aumentata sintesi e rilascio di FSH e LH. La ripetizione dello schema terapeutico in più cicli successivi aumenta la probabilità di successo, ma dopo 6 cicli a dosi piene senza ovulazione bisogna considerare il cambiamento della terapia;
- *gonadotropine esogene*: terapia proponibile dopo fallimento con clomifene. Necessita di controlli ecografici seriati e adeguamento progressivo del dosaggio e si associa un aumentato rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) con un maggior numero di gravidanze gemellari. Tale rischio viene ridotto dall'utilizzo di gonadotropine ricombinanti low-dose dimostratesi efficaci e sicure per ottenere un'ovulazione monofollicolare;
- *GnRh pulsatile*: possibilità terapeutica teorica, ma scarsamente praticabile per il costo e le difficoltà tecniche.

Nelle pazienti desiderose di gravidanza si dovrà cercare di ottenere un ripristino del peso corporeo ideale anche in considerazione dell'aumentato rischio di diabete e di malattie metaboliche in cui la donna potrebbe incorrere in caso di gravidanza e sarà possibile anche far precedere la ricerca del concepimento da un periodo di 3-6 mesi durante i quali si cerca di ridurre l'iperandrogenismo, secondo le indicazioni esposte più sopra.

Nella gestione della paziente affetta da PCOS è possibile e a volte necessario attuare terapie complesse combinando molecole di vario tipo: per esempio nei casi di PCOS marcata è possibile associare metformina, flutamide e contraccettivi orali con drospironone.

Va però ribadito che il cambiamento dello stile di vita resta la misura terapeutica essenziale, soprattutto nelle pazienti soprappeso. Le pazienti tendono a sottovalutare l'importanza dello stile di vita. Anche qui l'opera del MMG è essenziale: chiarire che non esistono terapie definitive; che le terapie farmacologiche dei vari segni della PCOS funzionano fin tanto si utilizzano; chiarire costi e benefici delle terapie antiandrogene ed estrogeniche, degli induttori dell'ovulazione e dei

sensibilizzanti all'insulina costituiscono compiti inderogabili per chi come il MMG ha (deve avere) una visione d'insieme della salute delle loro pazienti.

Bibliografia

- 1 Ehrmann DA. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 2005;352:1223-36.
- 2 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2004;81:19-25.
- 3 Chang RJ. *A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome*. Am J Obstet Gynecol 2004;191:713-7.
- 4 Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. *Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions*. Hum Reprod Update 2003;9:505-14.
- 5 Franks S. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1995;333:853-61.
- 6 Baillargeon JP, Nestler JE. *Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:22-4.
- 7 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Long-term consequences of polycystic ovary syndrome*. London: RCOG 2003.
- 8 National Institutes of Health. *Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III - ATP III)*. Circulation 2002;106:3143-421.
- 9 Richardson MR. *Current Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome*. Am Fam Physician 2003;68:697-706.
- 10 Santagni S, Rattighieri E, Lanzoni C, Ricchieri F, Ricchieri F, Chierchia E, et al. *Gestione ambulatoriale della paziente con policistosi ovarica*. Ginecorama 2009;1:27-9.
- 11 American Diabetes Association. *Screening for type 2 diabetes*. Diabetes Care 2007;30(Suppl. 1):S4.
- 12 AMD-SID-Diabete Italia. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito. Linee guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica 2007.
- 13 Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. *Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity?* Metabolism 2004;53:358-76.
- 14 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. *Reduction in obesity related comorbid condition after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2000;133:92-103.
- 15 Van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels A, Thijssen J. *Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding total and free testosterone*. Contraception 1999;41:345-52.
- 16 Holdaway IM, Croxson MS, Ibbertson HK, Sheehan A, Knox B, France J. *Cyproterone acetate as initial treatment and maintenance therapy for hirsutism*. Acta Endocrinol Copenh 1985;109:522-9.
- 17 ACOG Practice Bulletin. *Polycystic ovary syndrome. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. Obstet Gynecol 2002;100:1389-402.
- 18 Barbieri RL. *Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome*. Obstet Gynecol 2003;101:785-93.
- 19 Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. *Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester: John Wiley and Sons 2002.
- 20 Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni MV. *Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia*. Gynecol Endocrinol 2007;23:146-52.
- 21 Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. *Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16)*. Diabetes Care 2009 Nov 16 [Epub ahead of print].
- 22 Short R. *Fracture risk, a class effect of glitazones*. BMJ 2007;334:551.
- 23 Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. *Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction*. Gynecol Endocrinol 2007;23:700-3.
- 24 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Long-term consequences of polycystic ovary syndrome*. London: RCOG 2003.





La gestione dell'endometriosi in Medicina Generale

Melchiorre Fidelbo

Medico di Medicina Generale; Ginecologo, Catania

Definizione

L'endometriosi è un disordine genetico poligenico multifattoriale che si caratterizza per la presenza di tessuto endometriale ectopico, che determina una reazione infiammatoria cronica in sede pelvica (ovaie, peritoneo, legamenti uterosacrali, cavo del Douglas, setto rettovaginale) ed extrapelvica (più frequentemente omento e torace).

Essa è una malattia benigna ad eziopatogenesi incerta, tipica dell'età fertile, ad insorgenza precoce perfino in età adolescenziale.

Una prima ipotesi eziopatogenetica consiste nella mestruazione retrograda: secondo questa teoria, durante la mestruazione, piccole parti di tessuto endometriale si muovono in senso inverso nelle tube per poi impiantarsi nell'addome. Secondo alcuni esperti la mestruazione retrograda è presente in tutte le donne, ma solo nelle donne affette da endometriosi, a causa di difetti immunitari e/o ormonali o l'aumento di attività infiammatoria nel liquido peritoneale, il tessuto endometriale riesce a radicarsi e crescere, per poi diffondersi per metastatizzazione linfatica o venosa. Un'altra teoria propone il viraggio metaplasico dei tessuti celomatici.

Epidemiologia e rilevanza sociale dell'endometriosi

In verità in Italia non esistono dati attendibili in quanto non esiste una indagine conoscitiva con una rete di rilevazione, ma i dati sono estrapolazioni matematiche di dati internazionali.

Si stima che circa il 10% delle donne in Europa sia affetta da endometriosi, e che il 30-40% dei casi di infertilità femminile sia dovuto a endometriosi; in Italia le donne con diagnosi conclamata di endometriosi sarebbero 3 milioni, ma questo dato è in realtà una sottostima dei casi reali, che spesso non vengono diagnosticati per la disinformazione diffusa sia tra i medici di famiglia che tra i ginecologi. I tempi medi di diagnosi dalla prima comparsa dei sintomi, che avviene tipicamente in età giovanile, è infatti superiore ai 10 anni. Nel 2004 una rilevazione del *Census Bureau* ha stimato una prevalenza di 2.902.873 donne su una popolazione di 58.057.477.

Per i suddetti motivi già da anni si è lavorato in sede parlamentare per il riconoscimento di tale patologia come "malattia sociale", con la redazione di un documento conclusivo dell'indagine conoscitiva esaminato ed approvato in 12ª Commissione del Senato nella XIV legislatura (*Doc XVII n. 24 - 99° resoconto sten., 18-01-06*). Tale documento nasce da una mozione ed una iniziativa del Parlamento Europeo, dove 266 membri avevano firmato la *Written Declaration on Endometriosis*, richiamando l'attenzione sul fatto che nell'Unione Europea l'endometriosi colpisce una donna su 10, per un totale che si stima si aggiri sui 14 milioni di donne. L'onere annuale conseguente dei congedi malattia relativi a tale patologia viene stimato in 30 miliardi di euro; con elevati costi anche in termini di salute fisica e psichica, che incidono sulla qualità di vita, con ripercussioni sia nella vita sociale, che nel lavoro ed a livello personale (in famiglia e nei rapporti di coppia). Il 40% non ne parla al datore di lavoro per paura delle conseguenze sul lavoro.

Purtuttavia non esiste una giornata europea dell'endometriosi e la conoscenza è piuttosto modesta. Pertanto si sollecitavano i governi a programmi comunitari di salute pubblica per una prevenzione secondaria, consistente in una diagnosi precoce.

Dal sintomo alla diagnosi

Da 2 studi statunitensi rispettivamente su 3000 e 4000 donne affette da endometriosi, si può rilevare che il 38% delle pazienti riferisce i primi episodi dolorosi alla pelvi circa a 15 anni, ed il 58% ha ritenuto fossero sintomi normali; il 21% dei medici ha ritenuto che tali pazienti non fossero affette da tale patologia, a dimostrazione della sottovalutazione del problema: il 35% di tali donne non si è sentita presa sul serio dal proprio medico ed il 38% non ha ricevuto dallo stesso alcun aiuto.

Il tempo medio della diagnosi è stato di 9,3 anni: 4,7 anni sono necessari alla paziente per considerarlo un problema, e 4,6 anni si perdono nella identificazione della diagnosi, dopo aver consultato circa 5 medici. L'81% delle pazienti manifestava disturbi del sonno, il 39% mostrava depressione, frustrazione e rabbia. Nel 79% delle donne il problema influiva sul lavoro, ed il 77% aveva rapporti dolorosi fino alla sospensione.

L'endometriosi è spesso dolorosa fino ad essere invalidante (60% dei casi circa), con sintomi molto caratteristici: *dolore pelvico cronico*, soprattutto durante il ciclo mestruale (dismenorrea), o in concomitanza con lo stesso o dell'ovulazione, dolore ovarico intermestruale, dolore all'evacuazione, dispareunia. Quando lo stadio di endometriosi porta ad un aumento importante l'infiammazione causata dalle isole endometriose, si può avere anche un aumento della temperatura corporea durante il periodo mestruale. La flogosi cronica che ne consegue causa spesso in cavità pelvica la formazione di aderenze che aggravano la sintomatologia dolorosa e l'invalidità.

Ci sono anche altri sintomi, non meno significativi: il dolore durante e dopo i rapporti sessuali (64%), o post-coitale, infertilità (30-35%), aborti spontanei, affaticamento cronico, aumento di infiammazione a carico delle mucose, colite intestinale, periodi di stitichezza alternati a diarrea. Questi ultimi sintomi vengono molto spesso associati ad una diagnosi di "colon irritabile" in quanto i sintomi sono simili, ma in presenza di endometriosi la sintomatologia presenta un andamento ciclico, legato appunto alle fasi ormonali del periodo mestruale.

Talvolta l'endometriosi è riscontrabile anche in sede intestinale e vescicale, sui legamenti utero sacrali, nel setto retto vaginale, tube. Nel caso di *endometriosi vescicale* i sintomi sono quelli tipici della cistite, o anche di incontinenza, senza che risultino infezioni batteriche o virali a carico della vescica. La loro *ricorrenza ciclica in rapporto con le mestruazioni* è un elemento determinante per la diagnosi differenziale.

La paziente può inoltre manifestare *alterazioni del ciclo mestruale*, come menorragie (mestruazioni abbondanti), metrorragia (perdita ematica al di fuori della mestruazione) o entrambe, anche per possibili localizzazioni sulla cervice uterina. È abbastanza comune la dismenorrea. Occorre prestare attenzione, infine, a sintomi strani che si presentano in modo catameniale (in corrispondenza delle mestruazioni): epistassi, ematuria ed ematochezia. Alla palpazione ginecologica si possono apprezzare noduli infiltrativi che all'ecografia possono sfuggire, specie sul setto retto-vescicale, sui legamenti utero-sacrali, sulla plica vescico-uterina.

Gli esami che possono fare sospettare la presenza di endometriosi sono l'ecografia pelvica e/o trans vaginale, che pur dovendo sempre precedere l'intervento chirurgico, non sempre riescono a dirimere il quadro clinico.

Si può ottenere una diagnosi certa dell'endometriosi (*gold standard*) solo attraverso un esame chirurgico esplorativo in anestesia totale: la laparoscopia. All'esame macroscopico i noduli endometrioidici si presentano di colore bluastro. Questo esame è importante, oltre che per fare diagnosi, anche per stadiare l'endometriosi e per trattare terapeuticamente (asportazione del tessuto, vacuolizzazione e lisi delle aderenze con elettrobisturi a radiofrequenze).

All'ecografia transvaginale è possibile constatare una retroversione uterina fissa e dolorosa (per le aderenze che fissano l'utero alla pelvi) o un altro quadro tipico, quale la "cisti ovarica cioccolato", così definita in quanto l'aspetto alla sezione del liquido è dovuto alla ossidazione del sangue, che per il fenomeno simile alla mestruazione non coagula, ma si ossida in color cioccolato. Tale cisti si presenta all'ecografia come una cisti con liquido interno omogeneo iperecogeno, ma in assenza di accumulo disomogeneo di echi quale riscontreremmo con la formazione di coaguli.

Il dosaggio del CA125 è un esame non sensibile e non specifico.

Sono state proposte molte classificazioni dell'endometriosi, ma la più utilizzata è quella della *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) che identifica 4 stadi, pur non essendoci una corrispondenza con la gravità della malattia, ma con la localizzazione, estensione e caratteristiche dell'aderenza; mentre la severità è dipendente dalla sintomatologia, in alcuni casi estremamente dolorosa, e dalle conseguenze secondarie consistenti in sterilità (localizzazione su ovaie e tube) ed emorragie di organi interni (per localizzazioni intestinali e vescicali). Eventuali dolori toracici, specie retrosternali, in concomitanza con le mestruazioni, possono far sospettare localizzazioni toraciche per metastatizzazione linfatica o venosa di cellule endometriose.

Il counselling e la terapia

Dal quadro sintomatologico e dalla storia naturale della malattia si evince il ruolo fondamentale che il Medico di Famiglia ha nel far emergere una diagnosi precoce, innanzitutto registrando un'accurata ed approfondita anamnesi della paziente, che può concorrere ad indirizzare verso una prima diagnosi, seppur non definitiva. Altrettanto fondamentale deve essere l'intervento, facendo percepire alla donna la "presa in carico", al fine di condurre in porto tutto l'iter diagnostico ed iniziare così, precocemente, il trattamento, riducendo la condizione di invalidità psicofisica.

Terapie definitive per la cura dell'endometriosi a tutt'oggi non sono ancora state trovate.

A seconda dei casi, dell'età della donna, del grado di dolore, del desiderio di maternità e dalla gravità delle lesioni, il trattamento può consistere in terapie diverse, anche se non risolutive.

La dieta

Un posto di rilievo sembra occupare la corretta alimentazione; da diversi studi scientifici si ricava la convinzione che l'assunzione o meno di determinati alimenti (frutta e verdura) possa concorrere a ridurre fino al 40% il rischio di endometriosi. In donne che, viceversa, consumano grandi quantità di carne rossa (manzo, prosciutto), si osserva un aumento del rischio relativo pari all'80-100%. Sostanze che si ritiene aumentino molto il





rischio di endometriosi sono inoltre i pesticidi agricoli, i farmaci e gli ormoni somministrati agli animali di allevamento, che si ritrovano nella carne e nei latticini, e gli zuccheri semplici (saccarosio, miele, fruttosio), che fanno aumentare la produzione di estrogeni a causa del picco insulinico.

La terapia del dolore va controllata con i FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei).

Ma il controllo del dolore è più efficace con l'uso di *estroprogestinici combinati* (pillola anticoncezionale, anello vaginale, spirale al progesterone, progesterone I.M. depot). Data la difficoltà ed il tempo impiegato per un adeguato *management diagnostico*, nel caso di sintomatologia dolorosa molto intensa e ove possibile per la comparsa di eventuali effetti collaterali, può essere indicata, almeno in un primo approccio in attesa di una diagnosi certa, una terapia ormonale con estroprogestinici monofasica e continua.

La riduzione della presenza degli estrogeni circolanti, in modo da ridurre lo sviluppo dell'endometriosi, provocando, quindi, una menopausa artificiale e temporanea, si può ottenere tramite gli antagonisti del GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*). Gli effetti collaterali sono i classici effetti della menopausa: vampate di calore, aumento di peso, sudorazione notturna, irritabilità, perdita di calcio; pertanto non andrebbero somministrati più a lungo di 6 mesi.

Può essere utile anche la terapia con androgeni, per la capacità di antagonizzare l'azione degli estrogeni e del progesterone. Gli androgeni usati sono il gestrinone e il più datato danazolo. Questi farmaci sono gravati di effetti collaterali simili, meno intensi per il gestrinone, tipici dell'effetto androgenico: irsutismo, virilizzazione, acne, seborrea, capelli e pelle untuosi e aumento di peso.

Le Linee Guida del 2007 del NHS (*National Health Service*) definiscono i farmaci ormonali e gli antagonisti del GnRH come ugualmente efficaci nell'alleviare il dolore associato all'endometriosi, quando questi sono prescritti per 6 mesi, pur differendo tra loro per gli effetti clinici e il costo.

La terapia chirurgica può essere di tipo esplorativo e/o diagnostico (laparoscopia esplorativa) e di tipo interventistico (laparoscopia interventiva o laparotomia). Con la laparoscopia si esplora la cavità addominale ricercando eventuali isole endometriose, cisti o noduli. Nel caso in cui fossero presenti lesioni ben visibili, si procede all'eliminazione delle stesse e al prelievo di materiale per la biopsia. La degenza in ospedale si riduce ad un massimo di 3 giorni, la ripresa è rapida e le cicatrici sono poco visibili. La laparotomia viene effettuata se si sospetta che le lesioni e le aderenze siano particolarmente estese, anche se viene usata sporadicamente per lasciare sempre più il posto alla laparoscopia.

Il counselling alla coppia infertile

Manuela Lerda

Medico di Medicina Generale, ASL 15, Cuneo

Introduzione

L'infertilità di coppia è una malattia caratterizzata dall'assenza del bambino immaginato, è un simbolo di vuoto, l'impossibilità di donare vita e allargare l'universo dei propri affetti, è la mancata testimonianza familiare e sociale della scelta di amore di una donna e di un uomo. Si tratta di un lutto difficile da elaborare proprio per la mancanza di una perdita reale: è il sé proiettato nel futuro che viene meno. Pone gli individui in una dimensione di incompiutezza che investe tutte le aree della vita, affettiva, relazionale e lavorativa ¹.

Che tipo di counselling?

Due sono i tipi di counselling, tra quelli definiti dalla *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) che il medico di medicina generale (MMG) può attuare: quello di sostegno e quello decisionale.

Il *counselling di sostegno* ha lo scopo di dare sostegno nelle situazioni di stress, attivando le risorse interne del paziente o della coppia e favorendo l'elaborazione di nuove strategie per gestire al meglio le difficoltà. Lo stress è causato dalla frustrazione del naturale desiderio di un figlio, ma anche dalla pressione sociale o familiare intorno alla genitorialità, oltre che dal rischio che il trattamento fallisca. Il trattamento medico in sé, inoltre, è spesso causa di stress aggiuntivo. Infine, situazioni specifiche di stress sono tipicamente quelle in cui è necessario prendere rapidamente delle decisioni in merito alla terapia, i periodi di attesa del risultato del test di gravidanza, i giorni successivi al fallimento di un ciclo di trattamento, le occasioni di conflitto date dal dover decidere se interrompere o meno la terapia e naturalmente l'elaborazione della rinuncia definitiva ².

Il *counselling decisionale* ha come scopo fondamentale quello di consentire ai soggetti di comprendere e di riflettere durante la proposta di trattamento sulle implicazioni che questo potrebbe avere per loro, per le loro famiglie e sugli eventuali figli.

Quale ruolo per il medico di medicina generale?

Il MMG può essere di aiuto alla donna e alla coppia fin

dall'inizio, prima ancora che si rendano necessari gli accertamenti diagnostici di base volti a valutare la possibilità di un concepimento. In epoca di Internet arrivano pazienti che hanno già trovato in rete tutte le conoscenze necessarie e magari a causa di queste avanzano richieste ipertecnologiche e forse inutili, mentre capita che con altri possa essere di aiuto dare qualche piccola nozione di fisiologia e spiegare come riconoscere il periodo dell'ovulazione. A volte in realtà non ci sono veri problemi, ma la causa del mancato concepimento sembrerebbe legata soltanto allo stress e allo stile di vita della coppia; altre volte viene posto il problema quando ancora non è tale, per esempio perché il mancato concepimento data di pochi mesi, oppure perché i rapporti sessuali sono talmente pochi da renderlo poco probabile.

In ogni caso in questa prima fase sarà utile valutare e aiutare a correggere alcune possibili cause di infertilità, quali fumo, peso, farmaci, abusi vari ².

Spesso è la prima volta che il MMG affronta il problema sesso con i pazienti e occorre superare barriere psicologiche anche da parte del medico stesso. Il più delle volte il timore di affrontare una questione così intima e di essere fraintesi non ha fondamento, in quanto il paziente da per scontata la professionalità del curante, ma certamente occorre tenere conto degli aspetti di tipo socio-culturale ed etico. È certamente più facile se in passato si è già parlato di contraccezione o di altri problemi legati alla sfera intima.

Una volta impostati i primi accertamenti, il problema diagnostico e terapeutico della coppia infertile non è più compito del medico di famiglia, ma egli potrà approfittare delle innumerevoli volte in cui gli sarà richiesta la prescrizione di accertamenti e di farmaci per effettuare un valido lavoro di counselling.

Dopo aver visto molte coppie "scoppiare" durante o dopo la ricerca a tutti i costi di una gravidanza mi sono convinta che già in questa fase sia importante stimolare il più possibile il dialogo tra i partner, invitandoli a riflettere su cosa li spinge a desiderare un figlio e a concordare fin dall'inizio quando eventualmente sospendere i tentativi di procreazione assistita.

Il "vissuto" dell'infertilità influenza non solo il versante personale e di coppia, ma anche l'entourage socio-familiare: spesso la coppia si trova a dover "giustificare" con



la famiglia, gli amici e i conoscenti il fatto che ancora non ha figli.

Per quanto riguarda i versanti personale e di coppia, di solito il problema viene vissuto diversamente nei due sessi. Il maschio spesso tende a devirilizzarsi e può diventare impotente; d'altra parte il sesso a comando e la masturbazione dopo un periodo di astinenza modificano la spontaneità del rapporto. La donna spesso tende a privilegiare l'attività sessuale nei periodi supposti fertili a discapito dell'aspetto edonistico e anche questo si ripercuote nel rapporto di coppia.

Il rapporto sessuale può trasformarsi in un'esperienza dai connotati di esercizio fisico: sesso finalizzato al concepimento. Ciò ovviamente porta ad una ridotta soddisfazione sessuale.

Nel caso di pre-esistenza di problemi sessuali quali disfunzione erettile, disturbi dell'orgasmo, diminuzione del desiderio, questi potranno peggiorare. D'altra parte fare sesso a comando potrebbe indurre problemi anche in una coppia che non li abbia avuti in precedenza³.

Un altro momento critico è quello della procreazione assistita e del suo eventuale insuccesso.

Anche quando la coppia decida di sospendere i tentativi di procreazione assistita, la crisi può protrarsi per anni e quasi sempre sono presenti ripercussioni sulla qualità del matrimonio.

Una coppia "sana" dovrà riuscire a rielaborare insieme il lutto, ma non è semplice. Ci sono differenze tra il portatore di problemi e chi li subisce, tra chi più ardentemente desidera un figlio e chi magari si è fatto un po' trascinare.

In questa fase può essere utile suggerire qualche strategia di coping³: comprensione e ricerca di un significato razionale, focalizzazione del problema, cercando di cambiare la situazione a proprio favore, focalizzazione delle emozioni, lavorando sull'aspetto emotivo e cercando di cambiare il significato dell'evento o di mantenere un realistico ottimismo.

In definitiva ritengo che il MMG, anche se non si sente sufficientemente preparato a fornire un appoggio psicologico professionale, se dimostra una buona capacità di ascolto e di empatia, sarà comunque di aiuto alla coppia e svolgerà in modo ottimale il suo lavoro.

Bibliografia

- ¹ Nappi RE, Vaccaio P, Mignon A, Piccinino M, Masanti ML, Polatti F. *Il counselling psico-sessuale nella coppia infertile*. Riv It Ost Gin 2004;3:12-4.
- ² Scaravelli G. *Il counseling per le coppie infertili*. www.iss.it/rpma
- ³ Basile Fasolo C, Conversano C, Lensi E. *Quando l'infertilità causa problemi sessuali: il ruolo dell'intervento sessuologico integrato*. GIMSeR 2007;14:23-9.

