

Iter diagnostico del maschio infertile

Alessandro Ilacqua¹, Gianluca De Morelli², Antonio Aversa³

¹Dipartimento di Scienze Motorie Umane e della Salute - Sezione: Scienze della Salute. Università del Foro Italico, Roma

²Medicina Interna, Ospedale dell'Annunziata, Azienda Ospedaliera Cosenza

³Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro, Catanzaro, Italia

aversa@unicz.it

La valutazione ambulatoriale della fertilità maschile si avvale principalmente dell'utilizzo dello spermioγραμμα attraverso due analisi separate nel tempo. Questo rappresenta da oramai 50 anni un test sicuro e poco costoso, di primo approccio ad un uomo che voglia approfondire problematiche legate alla fertilità. Il campione seminale deve essere intervallato da almeno una settimana, e deve essere raccolto con una astinenza sessuale compresa fra i 3 ed i 5 giorni. L'endocrinologo della riproduzione deve tenere in mente che esiste una variabilità individuale sostanziale all'interno dello stesso campione, che dovrebbe pertanto essere sempre ripetuto dallo stesso seminologo.

Anamnesi, esame obiettivo. L'inquadramento clinico-diagnostico dipende primariamente dallo studio dei fattori di rischio modificabili e non modificabili esplorabili in prima analisi attraverso un'adeguata conduzione anamnestica e dell'esame obiettivo. Tra i fattori vanno considerati: l'età, lo sviluppo neonatale (criptorchidismo), puberale (varicocele, ipotrofia testicolare) e la valutazione in epoca adulta (infiammazioni croniche delle ghiandole sessuali accessorie, disfunzioni sessuali), gli stili di vita, lo stress, l'ambiente, il peso, le eventuali comorbidità e la farmacoterapia. L'esame obiettivo deve valutare la presenza/assenza dei caratteri sessuali primari e secondari

Esame del liquido seminale (LS) o spermioγραμμα. Il referto seminale deve essere standardizzato, di chiara ed univoca interpretazione, tenendo conto che i valori al di sotto del 5° percentile rispecchiano la più bassa probabilità di fertilità. La valutazione seminale deve tenere conto dei parametri macroscopici: il volume (iper/ipoposia), del pH (acido o alcalino), dell'aspetto (regolare/irregolare), la fluidificazione (fisiologica/irregolare) e la viscosità (iperviscosità); e dei parametri microscopici (tabella 1). La valutazione microscopica differenzia i vari tipi di dispermia principali. L'oligospermia è la riduzione della concentrazione nemaspermica al di sotto dei 15 mil /ml, mentre l'azoospermia è l'assenza di spermatozoi nel volume eiaculato valutato dopo centrifugazione. In rari casi la ricerca va estesa alle urine post-orgasmiche (neuropatie, etc). Al di sotto della soglia del 4% di spermatozoi tipici, si identifica la condizione clinica denominata teratozoospermia. L'astenozoospermia è data dalla riduzione della motilità totale e progressiva. In caso di presenza di astenozoospermia e/o di zone di spermioagglutinazione sarà necessario richiedere MAR o IBT test per la ricerca degli antigeni nemaspermici. Inoltre, la presenza di leucocitospermia (>1 mil/ml) è mandatoria per lo studio microbiologico. In caso di

ipo/acinesia nemaspermica si esegue ricerca genetica per la discinesia ciliare primitiva. La biochimica seminale differenzia le azoospermie secretorie dalle escretorie per mezzo delle determinazioni seminali dei livelli dell'alfa-glicosidasi e della L-Carnitina, del fruttosio e dell'acido citrico. [1]

Studio microbiologico. Le alterazioni reologiche e cellulari non gametiche orientano verso la presenza di una possibile infezione. I parametri da osservare con particolare attenzione sono i seguenti: riduzione volume eiaculato, colore giallognolo, aumento del tempo di liquefazione, aumento della viscosità, pH alcalino, leucocitospermia, presenza di macrofagi, agglutinazioni, MAR Test positivo (>50%), astenozoospermia isolata.[2] (fig.1)

Diagnostica endocrinologica. Lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è raccomandato al fine di diagnosticare la presenza di patologia pre-testicolare, testicolare e/o post testicolare. [3]

Ecografia testicolare. Indispensabile per valutare i volumi (ipotrofia, atrofia) e l'ecostruttura testicolare, le strutture epididimarie (epididimiti), deferenziali ed il plesso pampiniforme venoso bilateralmente (varicocele).

Inoltre la presenza/assenza di idrocele. La presenza assenza di pervietà del dotto peritoneo-vaginale. [4]

Ecografia prostato-vescicolare via trans-rettale. Consente di verificare le dimensioni e la morfologia delle ghiandole accessorie del tratto genitale (prostato-vescicolite, l'assenza monolaterale o bilaterale delle vie seminali, etc).[5]

Ago-aspirato testicolare ed epididimario. In caso di sospetta azoospermia ostruttiva a scopo diagnostico e terapeutico, utilizzando cioè gli eventuali spermatozoi recuperati per tecniche di PMA.

Biopsia testicolare. Secondo le linee guida europee, è oramai considerata malpractice a scopo diagnostico nella diagnosi differenziale tra le azoospermie escretive e quelle secretive; viene utilizzata la micro-TESE, ai fini diagnostici e per eventuale tecnica di PMA.

Risonanza magnetica dell'ipofisi. Necessaria per escludere la presenza di lesioni della regione ipotalamo-ipofisaria.

Indagini genetiche vedi (tabella 2). [3]

Test di frammentazione del DNA spermatico. I dati attuali suggeriscono che bassi valori di frammentazione siano correlati ad un maggiore successo di impianto e di gravidanza sia naturale che da PMA. Attualmente se ne suggerisce l'utilizzo nella diagnostica di secondo livello, in caso di infertilità idiopatica, di varicocele di II –III grado con alterazioni dei parametri seminali, aborti ricorrenti e/o fallimenti cicli IUI, stili di vita e fattori di rischio ambientali. [6]

Tabella 1 Parametri seminali sec. Manuale WHO 2010

Parametri (unità)	N	Percentile								
		2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
Volume (ml)	1941	1.2	1.5	2.0	2.7	3.7	4.8	6.0	6.8	7.6
Numero spermatozoo /eiaculato (10 ⁶ /eiaculato)	1859	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Numero spermatozoo/ml (10 ⁶ /ml)	1859	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Motilità totale (PR + NP, %)	1781	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Motilità progressiva (PR, %)	1780	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Motilità non progressiva (NP, %)	1778	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Spermatozoi immobili (IM, %)	1863	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitalità (%)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Forme normali (%)	1851	3	4	5.5	9	15	24.5	36	44	48

Figura 1 Iter diagnostico microbiologico del maschio infertile

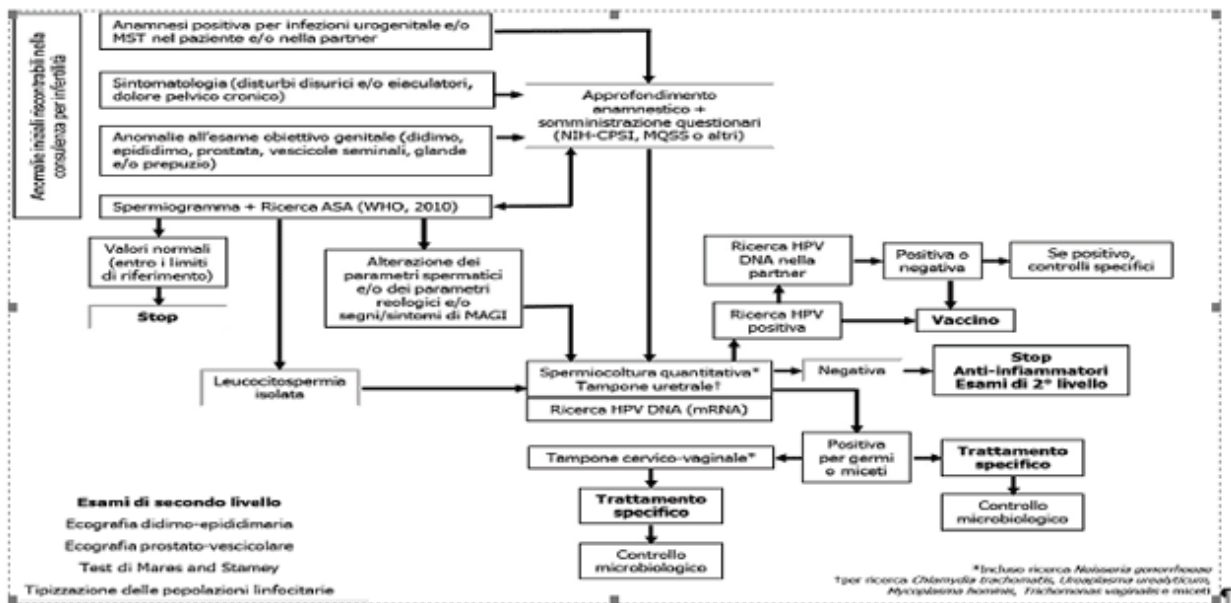


Tabella 2 Test genetici utilizzati nell'iter diagnostico del maschio infertile

Test genetici	Indicazioni per l'analisi
Cariotipo	Azoo o <10 milioni spermatozoi/ml da testicolopatia primaria; aborti ricorrenti; familiarità per aborti, malformazioni, malattie cromosomiche
Screening microdelezioni del cromosoma Y (AZFa, AZFb, AZFc)	Azoo- o <5 milioni spermatozoi/ml da testicolopatia primaria
Screening delezione gr/gr	Oligozoospermia (< 39 milioni spermatozoi totali)
Geni candidati CHH (pannello più ampio possibile di geni)	Sindrome di Kallmann o CHH normosmico
CFTR	Assenza congenita di vasi deferenti (uni/bilaterale)
Recettore Androgenico (AR)	Azoo- o <5 milioni spermatozoi/ml con segni di insensibilità agli androgeni
TEX11*	Azoospermia idiopatica (da arresto spermatocitico)
AURKC	Macrocefalia spermatica
DPYL2	Globozoospermia
CHH: ipogonadismo ipogonadotropo congenito; *potenzialmente inseribile nella diagnostica genetica.	

Conflitto di interesse Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO (2010) Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, Fifth Edition, Geneva, Switzerland,
2. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, et al (2014) Microbiological investigation in male infertility: a practical overview. *Med Microbiol.* 63 :1-14.
3. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, et al (2018) European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology.* 6: 513-524
4. Lenzi A and Isidori AI (2018) vol Ultrasound of the Testis for the Andrologist: Morphological and Functional Atlas in book Trends in Andrology and Sexual Medicine. Eds Jannini EA, Foresta C, Lenzi A, Maggi M. Springer International. Switzerland.
5. Lotti F, Maggi M (2015) Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 21:56-83.
6. Santi D, Spaggiari G and Simoni M (2018) Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - meta-analyses. *Reprod Biomed Online.* 37: 315-326.