



La coppia infertile: il fattore maschile

Giovanni Beretta

Unità di Andrologia

C.I.F.S. e Centro PMA Demetra

Unità di Andrologia Firenze – Milano



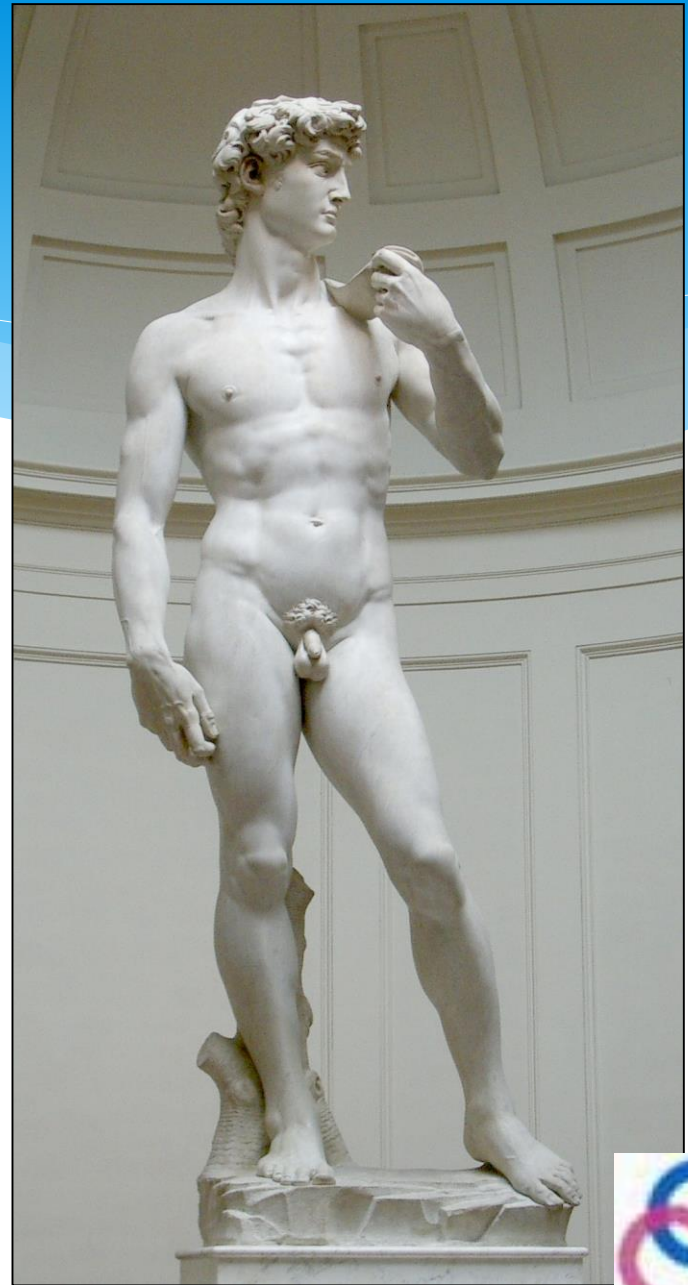
Congresso Nazionale AGEO 2016 Firenze



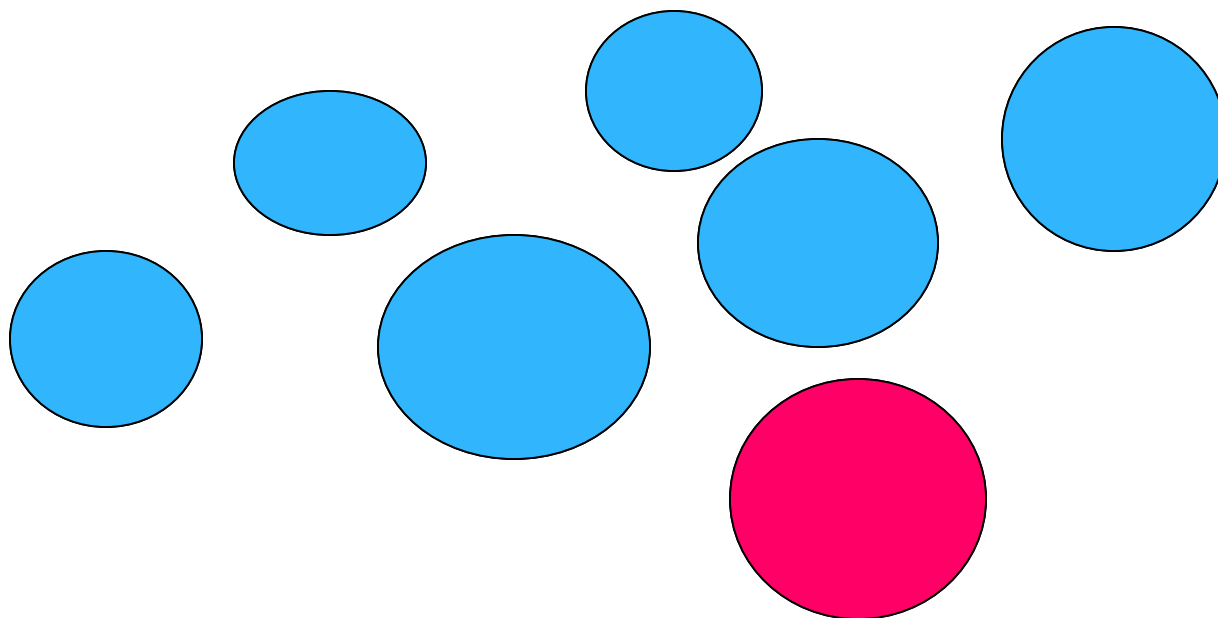
* **Nel 40 % dei casi l'infertilità della coppia riconosce una causa maschile.**

* **Circa il 5-10% dei maschi sono infertili o sub-fertili.**

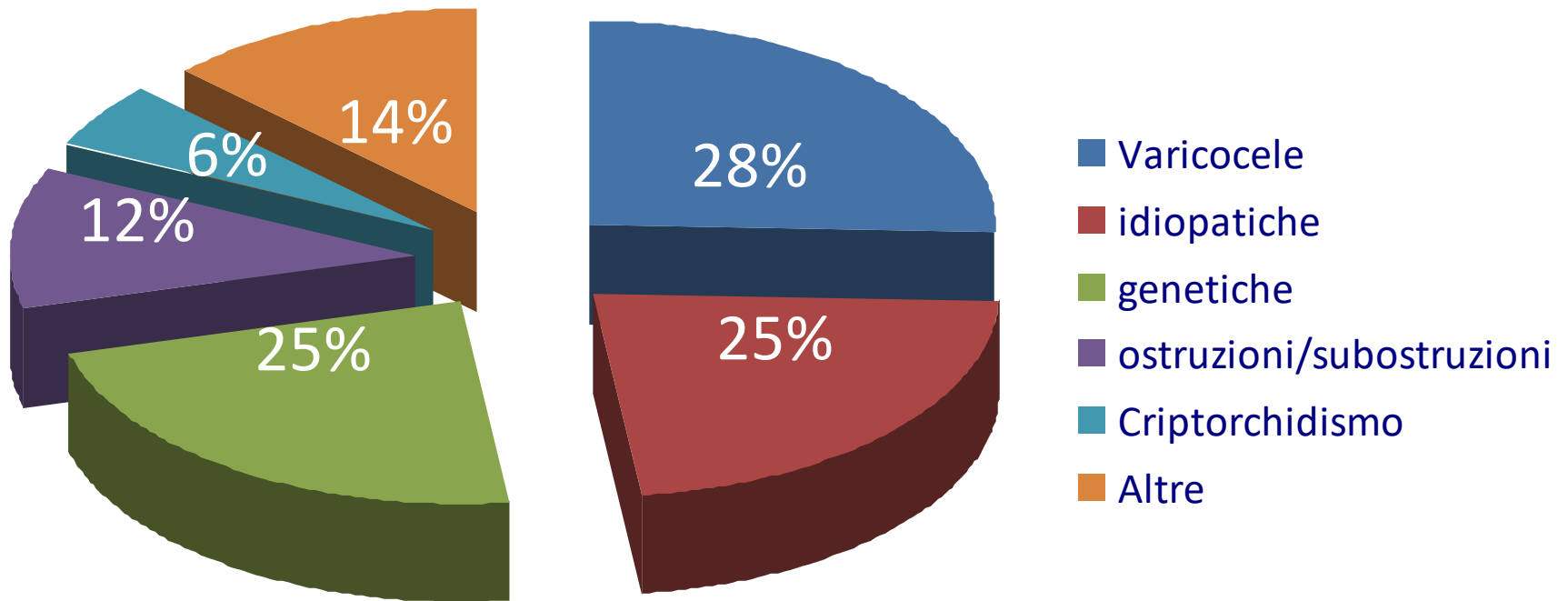
CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



**LA INFERTILITÀ MASCHILE È UN'ENTITÀ
ETEROGENEA, UN SINTOMO.
SOLO UNA MINORANZA DI PAZIENTI PRESENTA
UNA PATOLOGIA DEFINITA.**



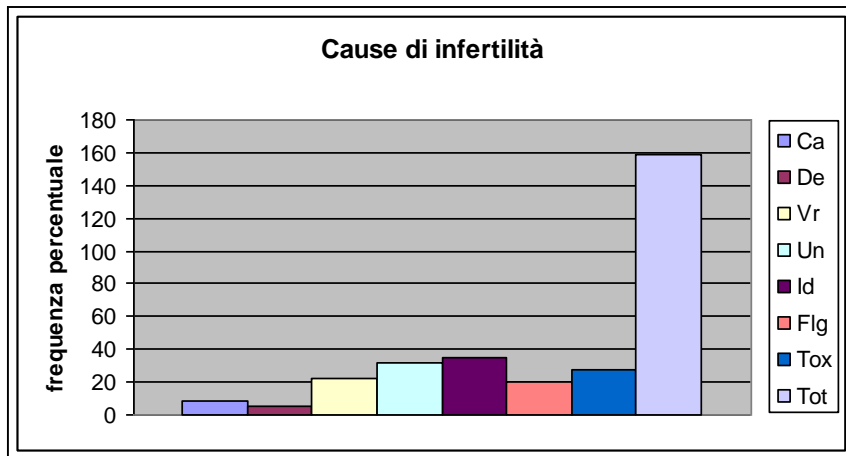
% Diagnostic categories in 2120 infertile men



Non basta a volte diagnosticare una causa soltanto.



Questo è il sogno dell'andrologo: il paziente con una causa soltanto di infertilità.



Cavallini G, Beretta G

Clinical Management of Male Infertility. Springer editor 2015

Il valore della anamnesi

- * Nel 25% dei casi è possibile fare una diagnosi sulla base della sola anamnesi.
- * E' praticamente impossibile una prognosi senza storia clinica.

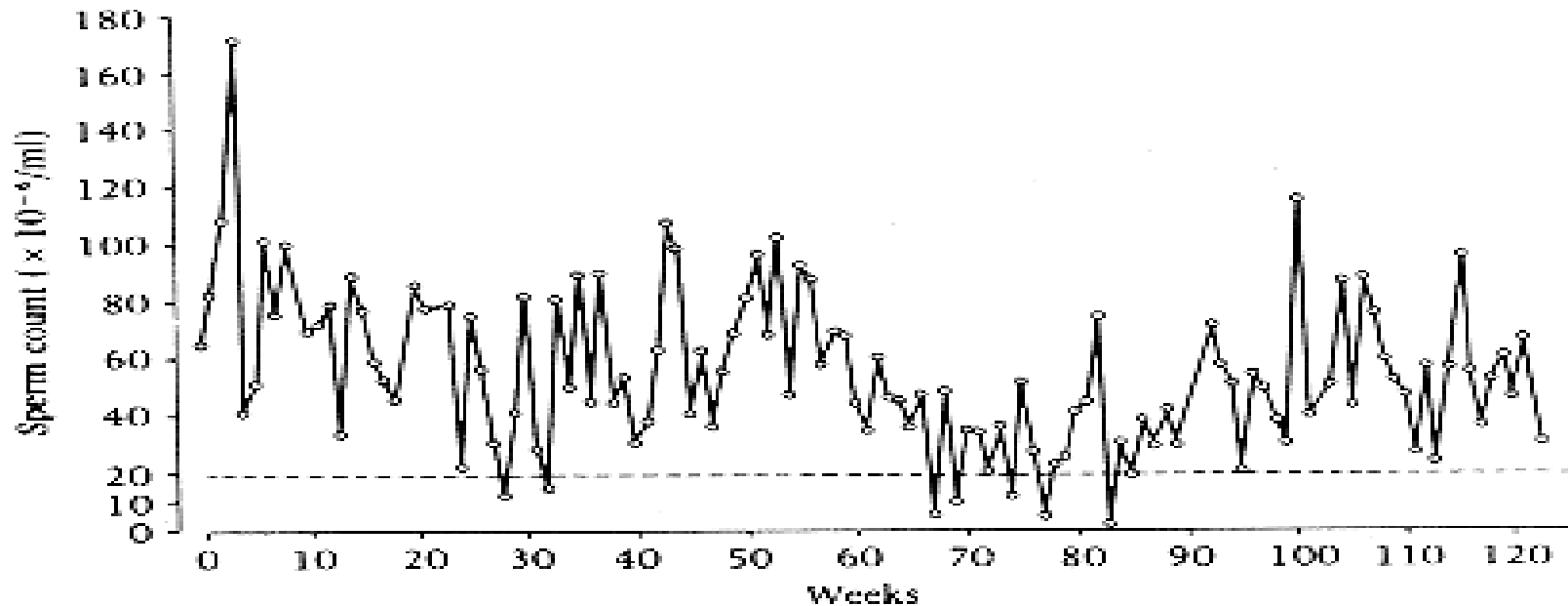
Comhaire F.H. Male Infertility, Chapman & Hall, London 1996.
Beretta G, Cavallini G. Clinical management of Male Infertility Springer ed. 2015



L'esame seminale, indispensabile...ma

L'esame seminale è un punto cardine nell'iter diagnostico dell'infertilità maschile ma la variabilità biologica è molto alta ...

Paulsen



Variabilità nelle modalità di esecuzione e mancato adeguamento alle indicazioni dell'OMS . (...non solo in Italia)

Human Reproduction Vol.20, No.12 pp. 3441–3445, 2005

doi:10.1093/humrep/dei230

Advance Access publication July 29, 2005.

Lack of compliance by UK andrology laboratories with World Health Organization recommendations for sperm morphology assessment

Denise Riddell¹, Allan Pacey² and Kate Whittington^{1,3}

¹University of Bristol, Clinical Science at South Bristol (Obstetrics & Gynaecology), St Michael's Hospital, Southwell Street, Bristol and

²Academic Unit of Reproductive and Developmental Medicine, Level 4, The Jessop Wing, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, S10 2SF, UK

³To whom correspondence should be addressed. E-mail: K.Whittington@bris.ac.uk

Semen Analysis: World Health Organization Guidelines

Parameters

Volume

Sperm conc.

Sperm motility

Sperm morphology

Leukocyte density

Normal range

1.5 - 5 mL

>15 million/mL

>50%

> 4% normal forms

< 1 million/mL



In sintesi:

è bene fare due esami del liquido seminale, eseguiti correttamente seguendo le indicazioni date dal OMS, questi forniscono un'utile, se pur relativa, indicazione sulla fertilità di un uomo.

Beretta G. Interpretation of Sperm Analysis. In Clinical Management of Male Infertility Springer ed. 2015



Interferenti endocrini

Sostanze di origine sintetica prodotte dall'industria agro- alimentare e chimica, la cui introduzione nell'ambiente sarebbe responsabile di alterazioni dei meccanismi riproduttivi delle specie viventi, nonché alterazioni endocrino-metaboliche

Esempi:

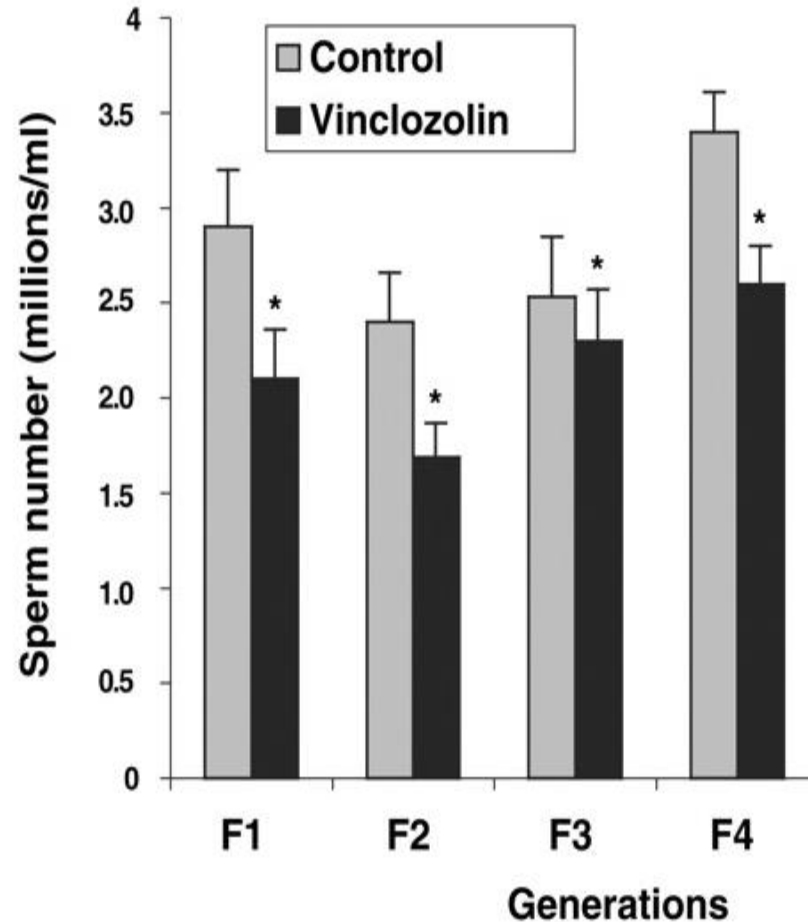
- * plasticizzanti: bisfenolo A; ftalati (DBP, DEHP)
- * insetticidi, fungicidi: linuron, lindano, vinclozolina
- * diossine: TCDD



Environmental Epigenetics



Endocrine disruptors have transgenerational effects on male fertility that occur as a result of DNA methylation



Anway. *Science* 2005; 308:1466

Lo spermatozoo, precoce e fedele "spia" di una contaminazione ambientale



Dr. Giovanni Beretta

01.02.2016



4,3k



4

f Condividi

192

Tweet

G+ Condividi

6

in Condividi

27

Le **sostanze inquinanti**, che si trovano nell'ambiente, possono essere rilevate anche negli spermatozoi ed il **liquido seminale** di maschi adulti potrebbe essere un importante indice di **valutazione** del grado di **contaminazione ambientale** in particolari territori esposti ad importanti fattori di inquinamento.

E' questa l'interessante idea di un andrologo, responsabile dell'Ambulatorio pubblico di Andrologia della **Asl di Salerno**, Luigi Montano, che ha pensato di utilizzare gli spermatozoi come "indici" per valutare il grado di "contaminazione" delle popolazioni maschili, esposte alle sostanze inquinanti che caratterizzano un territorio particolarmente devastato come la "**Terra dei Fuochi**".

Il progetto di ricerca, chiamato "EcoFoodFertility", è stato condotto in collaborazione con diversi Centri di ricerca universitari, sia nazionali che internazionali, e con il CNR.

Questo studio, in particolare, è stato condotto su 175 uomini di età fertile, selezionati su 1000 casi valutati, caratterizzati da abitudini di vita corrette (non fumatori, non uso di alcool, assenza di sovrappeso) e non esposti professionalmente a particolari situazioni "inquinanti"; di questi 70 erano residenti in zone ad alto impatto ambientale (cioè la "Terra dei fuochi") e 105 in zone a basso tasso d'inquinamento.

I risultati di questo lavoro preliminare hanno mostrato una maggiore percentuale di alterazioni nei parametri del liquido seminale e danni al DNA negli spermatozoi dei maschi che abitavano nei territori inquinati.

www.researchgate.net/publication/282638894_Evaluation_of_environmental_impact_on_sperm_DNA_integrity_by_Sperm_Chromatin_Dispersion_Test_and_p53_ELISA_Preliminary_data_ECOFOODFERTILITY_Project

Nov 20 2015



Non richiedere esami inutili...

Le recenti linee guida dell'ASRM (American Society for Reproductive Medicine) e dell'AUA (American Urological Association) raccomandano di **NON** eseguire dosaggi ormonali in uomini con una concentrazione spermatica superiore ai 15 milioni/ml: è evidente che, in questi casi, la causa dell'infertilità non è endocrinologica.

*Practice committee of American Society for Reproductive Medicine :
Diagnostic evaluation of infertile male : a committee opinion Fertil
Steril 2012*

*American Urological Association . The optimal evaluation of infertile
male : best practice statement revisited 2010*



Dati clinici hanno dimostrato come una buona parte dell'infertilità maschile abbia delle basi genetiche e recenti studi hanno identificato diversi geni coinvolti nel determinare infertilità maschile.

Il processo della spermatogenesi è dipendente dal programma genetico delle singole cellule coinvolte.



Genetica dell'infertilità maschile

- * **Alterazioni cromosomiche** (cromosomi sessuali, autosomi ed eteromorfismi cromosomici)
- * **Alterazioni geniche** (legate alla X, legate alla Y, autosomiche)
- * **Alterazioni cromosomiche confinate agli spermatozoi**



Cariotipo: quando?

La frequenza delle anomalie cromosomiche è inversamente proporzionale al numero di spermatozoi: 10-15 % degli azoospermici, 5% delle gravi oligozoospermie (< 5 milioni/ml) e meno del 1 % con una concentrazione normale di spermatozoi.



Ravel C Hum Reprod; 21 : 1484 2006

Differenti indicazioni tra Regione e Regione in Italia

Gli indirizzi operativi della Regione Toscana li prevedono:

“Per i soggetti di sesso maschile solo in presenza di oligozoospermia moderata-grave (inferiori a 10 milioni di spermatozoi / ml) o di azoospermia”.



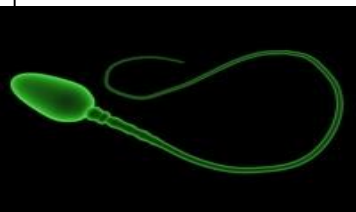
I test colturali ...qual è il loro significato?

- * Ci sono coppie che perdono mesi o anni ripetendo esami colturali che stentano a negativizzarsi.
- * Ma qual è l'impatto reale sulla fertilità?



* Urethritis and prostatitis are not clearly associated with male infertility.

* Antibiotic treatment often only eradicates microorganisms; it has no positive effect on inflammatory alterations and/or cannot reverse functional defects and anatomical dysfunctions



E.A.U. Guidelines, 2013

- * Una approfondita **revisione della letteratura** arriva alla conclusione che, nonostante molti studi indichino un'associazione tra **FVS e sterilità maschile**, nessuno di questi, dopo rigorosa revisione metodologica, riesce a dimostrare in modo inequivocabile l'esistenza di **una relazione causale**.
- * Non è provato quindi in modo diretto e definitivo che la **compromissione** della qualità del **liquido seminale** possa essere attribuita direttamente ad una **infezione delle vie seminali**.



*Eggert-Kruse W, Weltin M, Strowitzki T. -
Urology. 2011*

FATTORI CHE POSSONO ALTERARE LA SPERMATOGENESI E LA SPERMIOGENESI: L'IPERTERMIA



Un aumento della temperatura scrotale determina una diminuzione nel numero di spermatozoi.

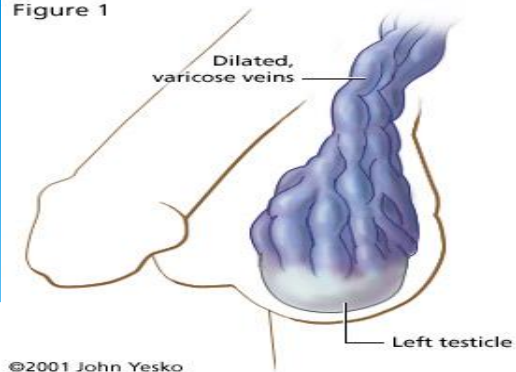
Varie patologie (varicocele, criptorchidismo) o fattori esogeni (sedia a rotelle, pannoloni, esposizioni professionali al calore) alterano la termoregolazione testicolare e la fertilità nell'uomo .



Mieusset R, Fertil Steril, 1997



Figure 1



- * **Il varicocele:** la distensione del plesso pampiniforme è responsabile delle dispermie in una percentuale che varia, a seconda degli autori, dal 15 al 40%.
- * *Il varicocele è peraltro di riscontro comune anche nei soggetti fertili.*



*Beretta G. Varicocele and Infertility.
In Clinical Management of Male Infertility . Springer Ed. 2015*

Varicocele: il dilemma

- **esiste relazione tra varicocele ed infertilità ?**



- **il trattamento del varicocele può migliorare la fertilità ?**



available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Andrology

Does Varicocele Repair Improve Male Infertility? An Evidence-Based Perspective From a Randomized, Controlled Trial

Taha A. Abdel-Meguid^{a,b,*}, Ahmad Al-Sayyad^a, Abdulmalik Tayib^a, Hasan M. Farsi^a

^a Department of Urology, King Abdulaziz University Medical City, Jeddah, Saudi Arabia

^b Department of Urology, El-Minia University, El-Minia, Egypt

Livello di evidenza: 1b

Table 3 – Pregnancy rates in both arms

	Within-arm analysis		p	Between-arm analysis		
	CA (n = 10 of 72)	TA (n = 24 of 73)		D	OR	NNT
Pregnancy, % (95% CI)	13.9 (7–24)	32.9 (22–45)	0.01	19 ± 0.8 (5.19–32.78)	3.04 (1.33–6.95)	5.27 (1.55–8.99)
Age of pregnant wives, yr ± SD (95% CI)	26.1 ± 4.4	27.2 ± 4.6	0.52	1.11 (–2.37 to 4.59)	–	–

CA = control arm; TA = treatment arm; D = mean difference; CI = confidence interval; OR = odds ratio; NNT = number needed to treat.

Sperm count worsening following initial improvement after left varicocelectomy: A novel population?

25 patients were found: 13 patients had their sperm count decreased after fathering and 12 did not. A decrease in testicular volume and an increase in FSH parallel the worsening of sperm concentration, motility and morphology after fathering. No other difference could be observed between the groups.

Conclusions: our data indicated that the beneficial effects of a varicocelectomy might be transitory in some cases; thus, semen cryoconservation should be considered when the sperm count improves after surgery.

G Cavallini, G Beretta, G Biagiotti, Maretti C, et al Urol Ann. 2015



A publication of Saudi Urological Association

**UROLOGY
ANNALS**

[Home](#)
[Current issue](#)
[Instructions](#)
[Submit article](#)

Considerazioni andrologiche prevalenti

Il trattamento è oggi indicato se:

- **varicocele di grado elevato (2° - 3°)**
- **paziente giovane**
- **severa oligoastenoteratospermia**
- **ipotrofia testicolare omolaterale**
- **età partner < 35 aa**



L'azoospermia riconosce tre situazioni cliniche:

- * **vie seminali mancanti o ostruite (OA)**
- * **Assenza di una normale spermatogenesi (NOA)**
- * **Cause miste (OA e NOA)**

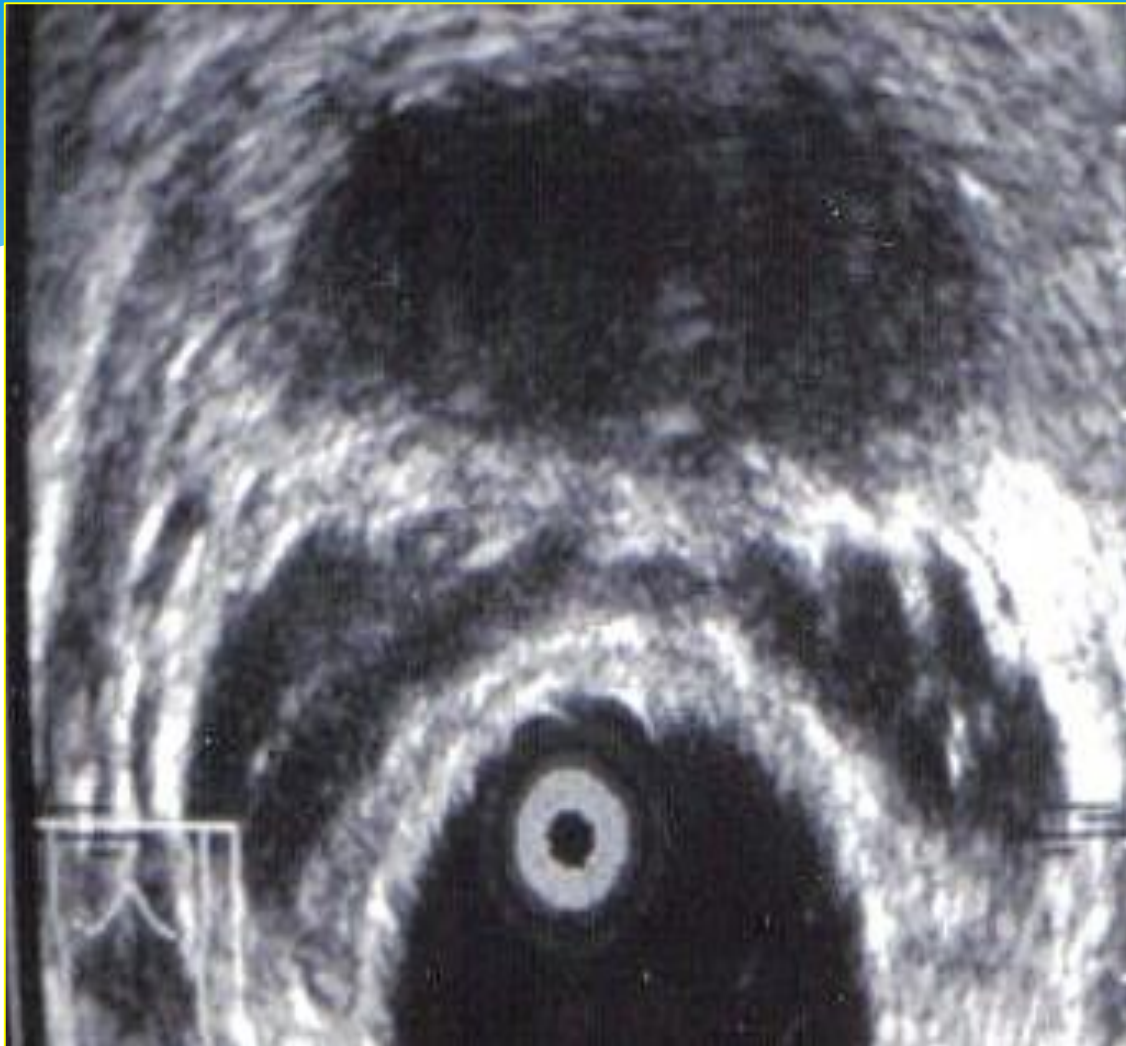




*** La patologia ostruttiva, in presenza di normale spermatogenesi, è causa non infrequente di infertilità maschile.**

*** Amelar e Dublin hanno riscontrato in circa il 2% di tutti gli uomini con problemi riproduttivi una assenza congenita bilaterale dei deferenti.**





STEP 0.5 CM
STEP INC.
STEP DEC.
WRITE
ERASE
ARE CM2
PRM CM
VOL CM3
SUR CM2
ELL CM3
DIST



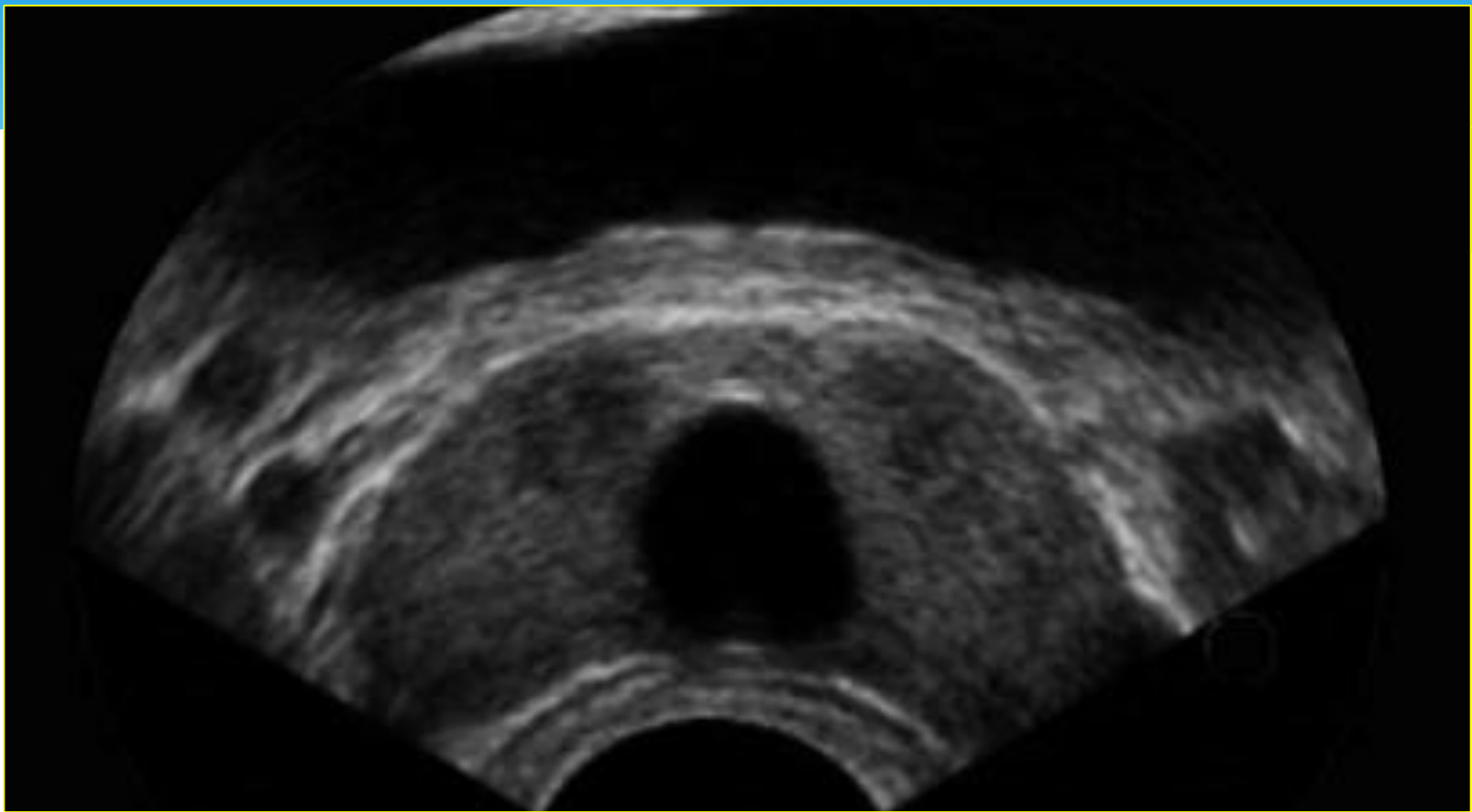
CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA





CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA

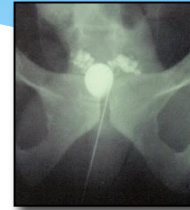




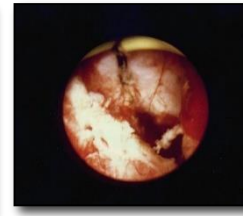
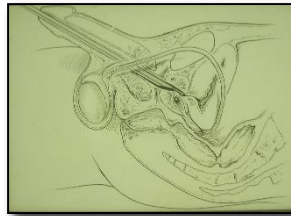
CHIRURGIA OSTRUZIONI VIE SEMINALI

DISTALI

- TRUCA

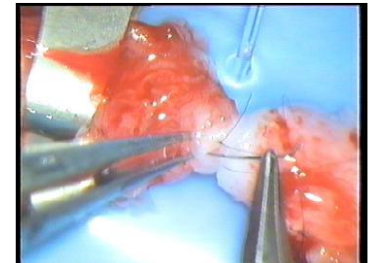
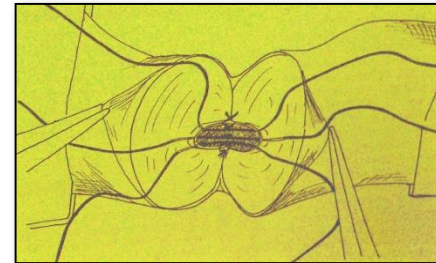


- TURED

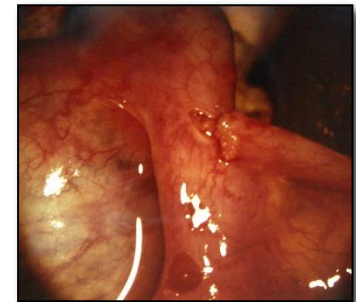
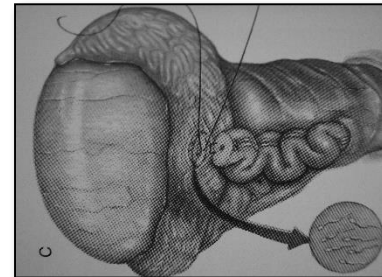


PROSSIMALI

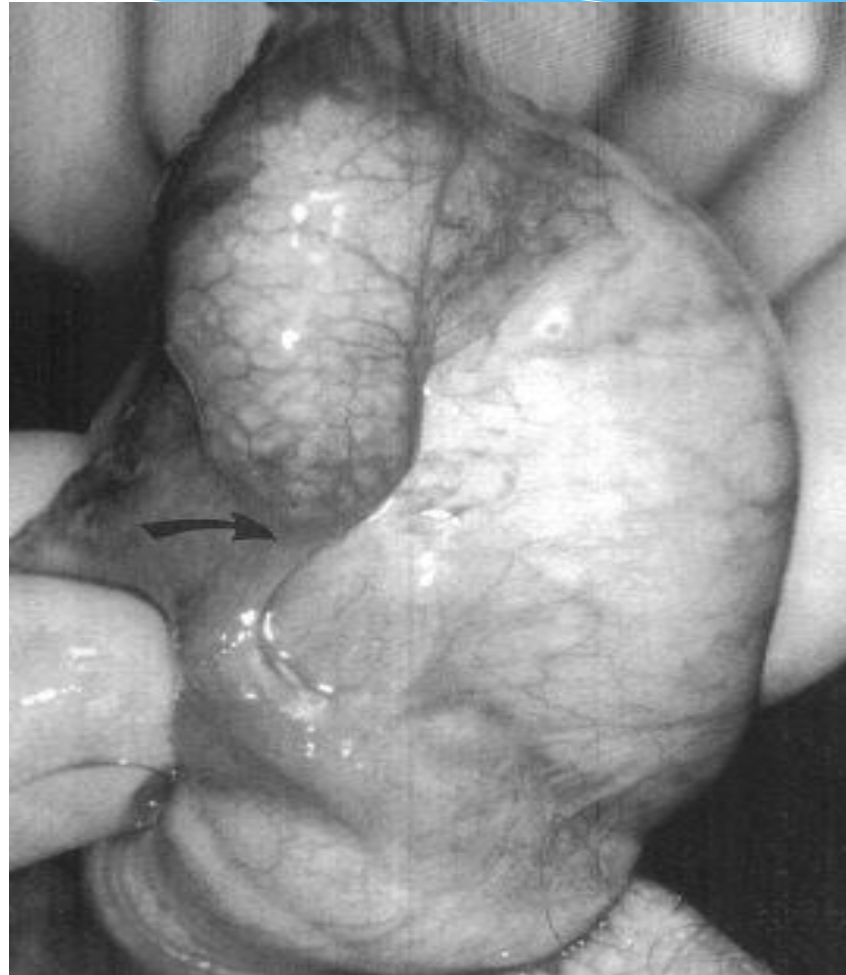
- Vaso-vasostomia



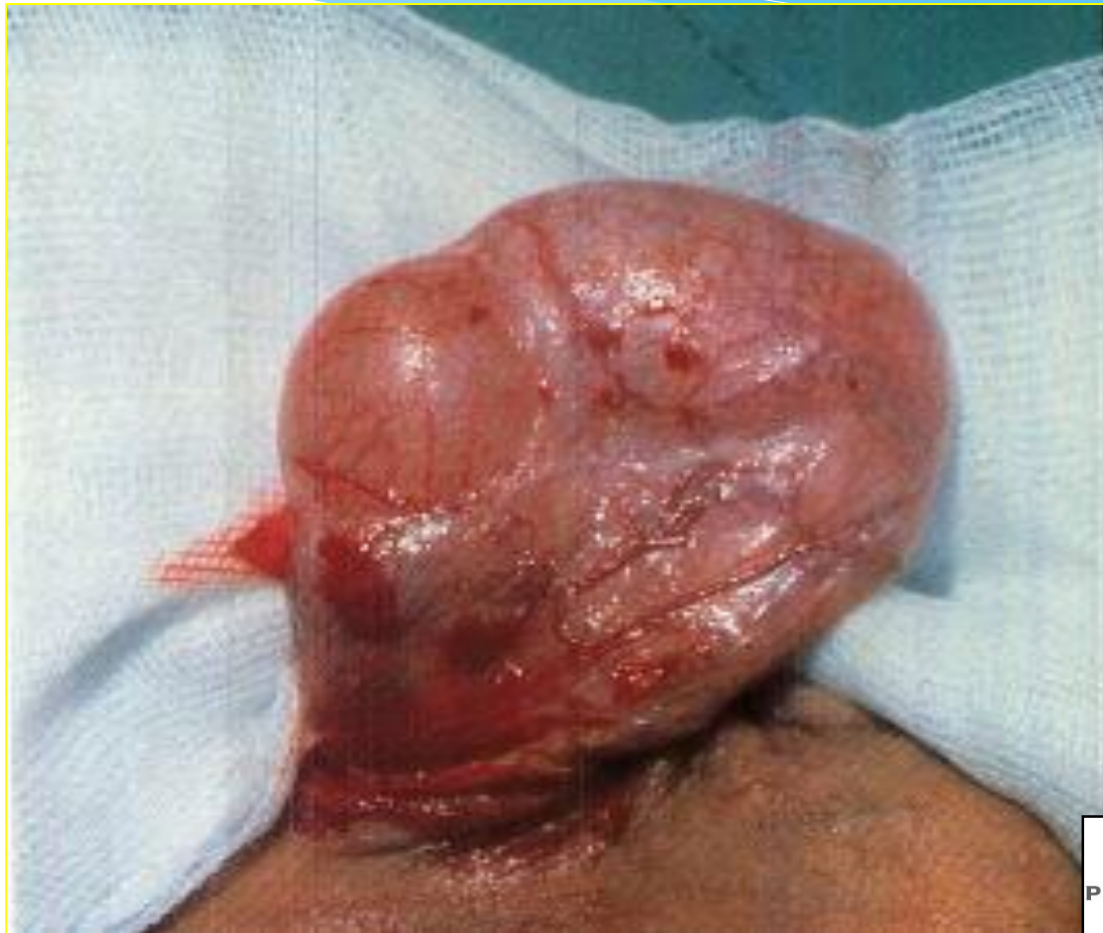
- Epididimo-vasostomia



Agenesia corpo e coda epididimo



Cisti testa epididimo



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



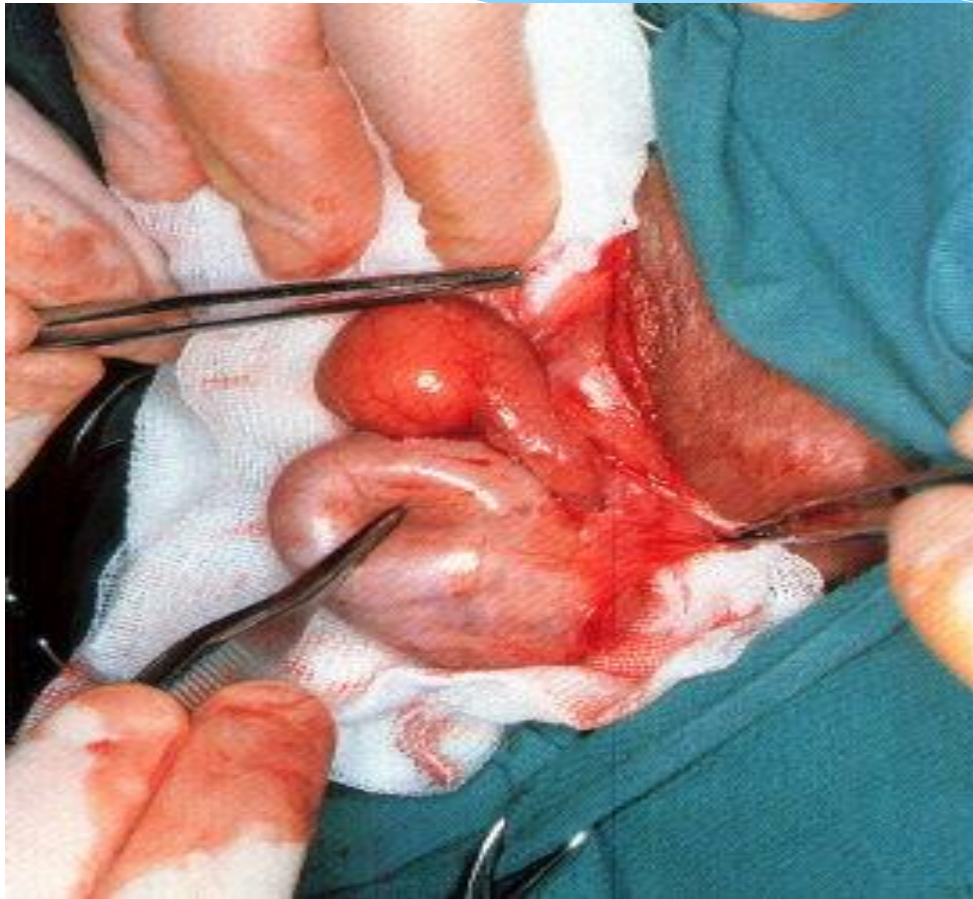
Cisti ematica testa epididimo

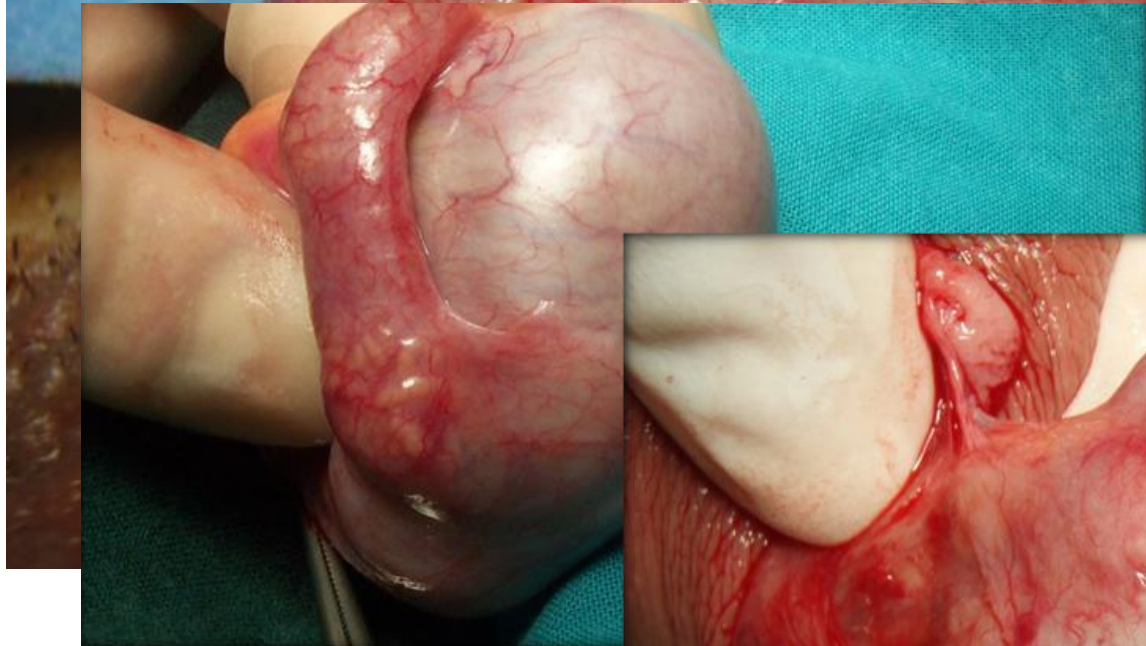
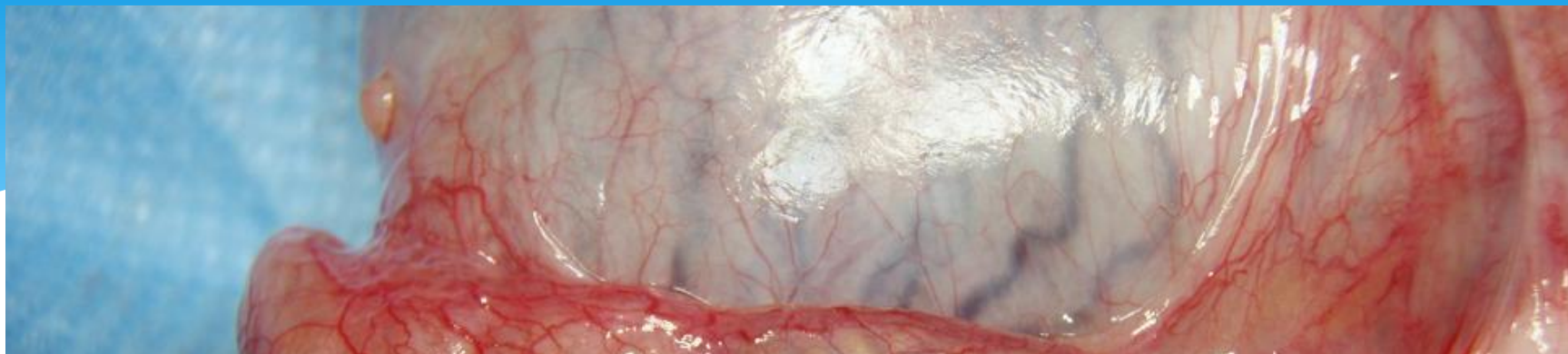


CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



Spermatocele testa epididimo





CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



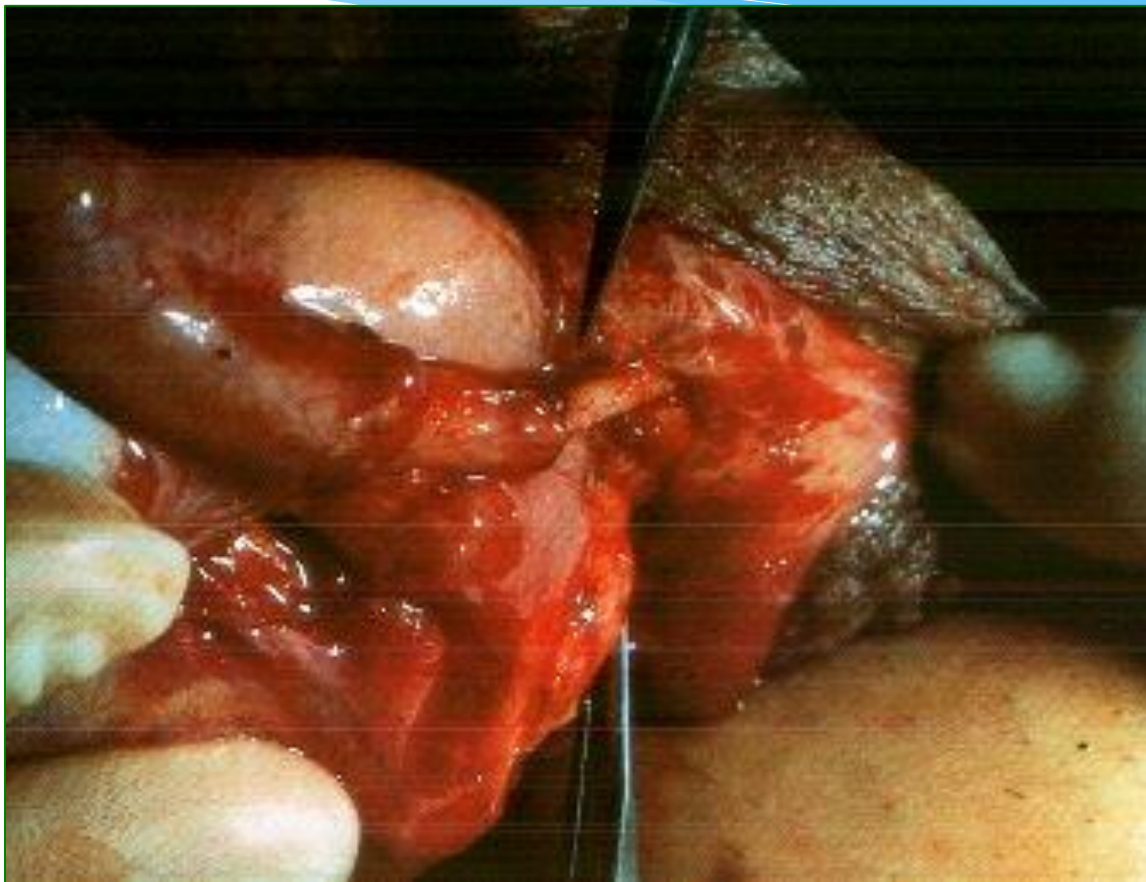
Microchirurgia



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



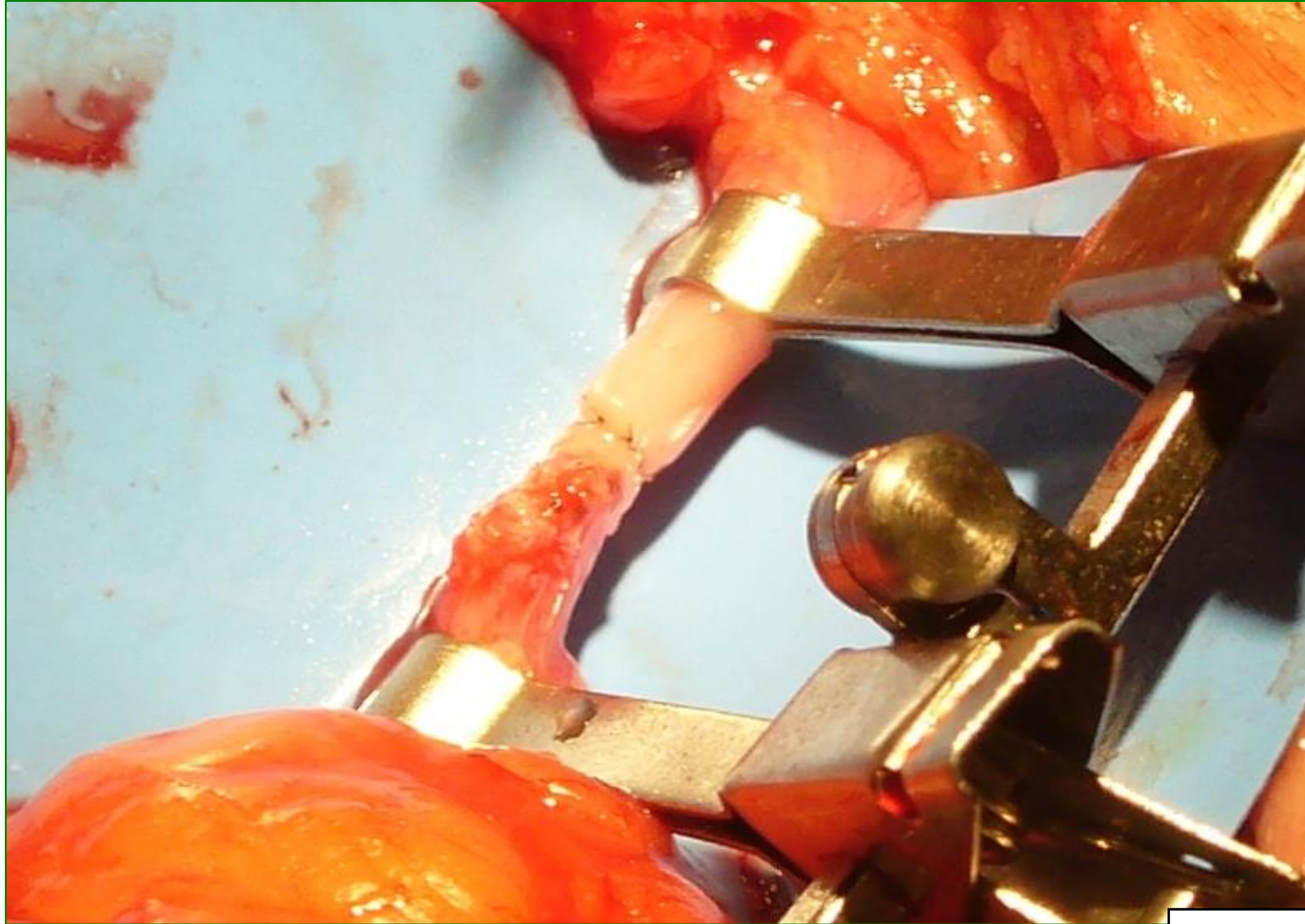
Come recuperare gli spermatozoi?



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



Vaso-vasostomia



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



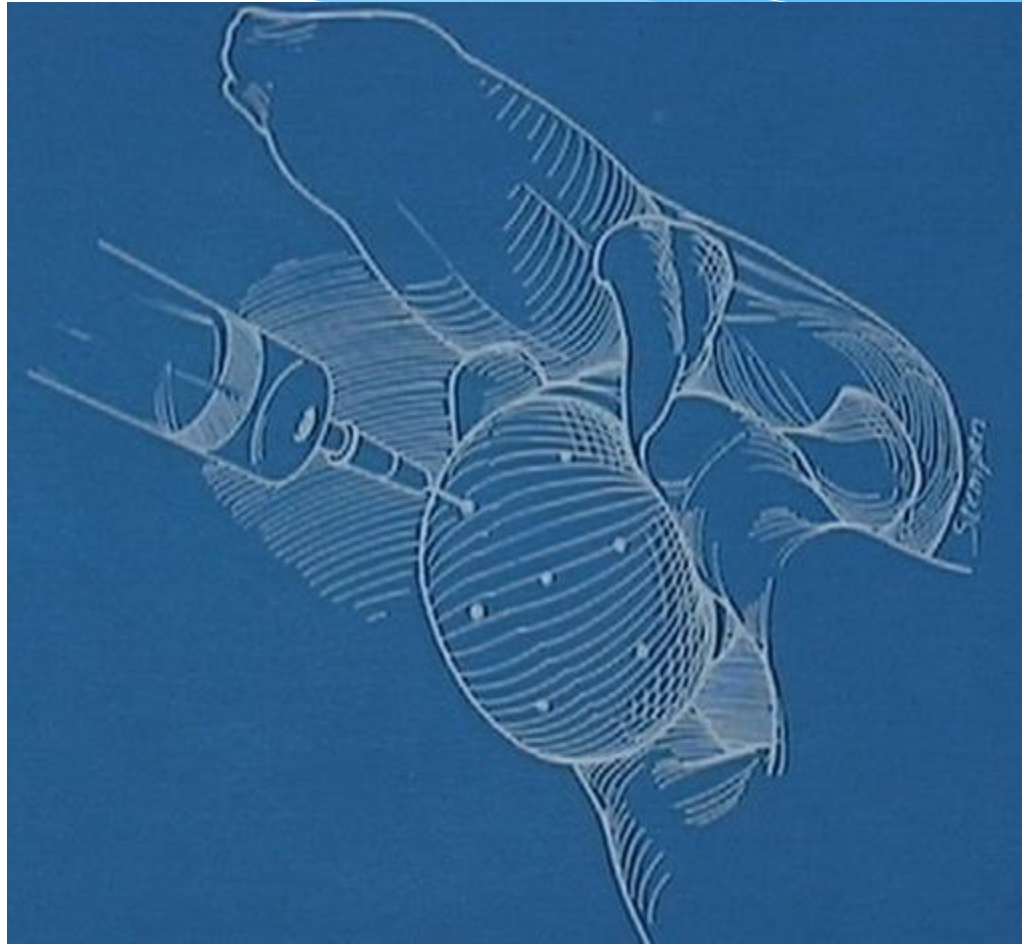
Tecniche recupero gameti maschili

MESA: Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
PESA: Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration
TESE: TEsticular Sperm Extraction
TESA: TEsticular Sperm Aspiration
ESE: Epididymal Sperm Extraction
MVSA: Microsurgical Vasal Sperm Aspiration
DISTA: Distal Seminal Tract Aspiration

TESE: TEsticular Sperm Extraction
mTESE: Microsurgical TEsticular Sperm Extraction
(TeFNA): Testicular Fine Needle Aspiration



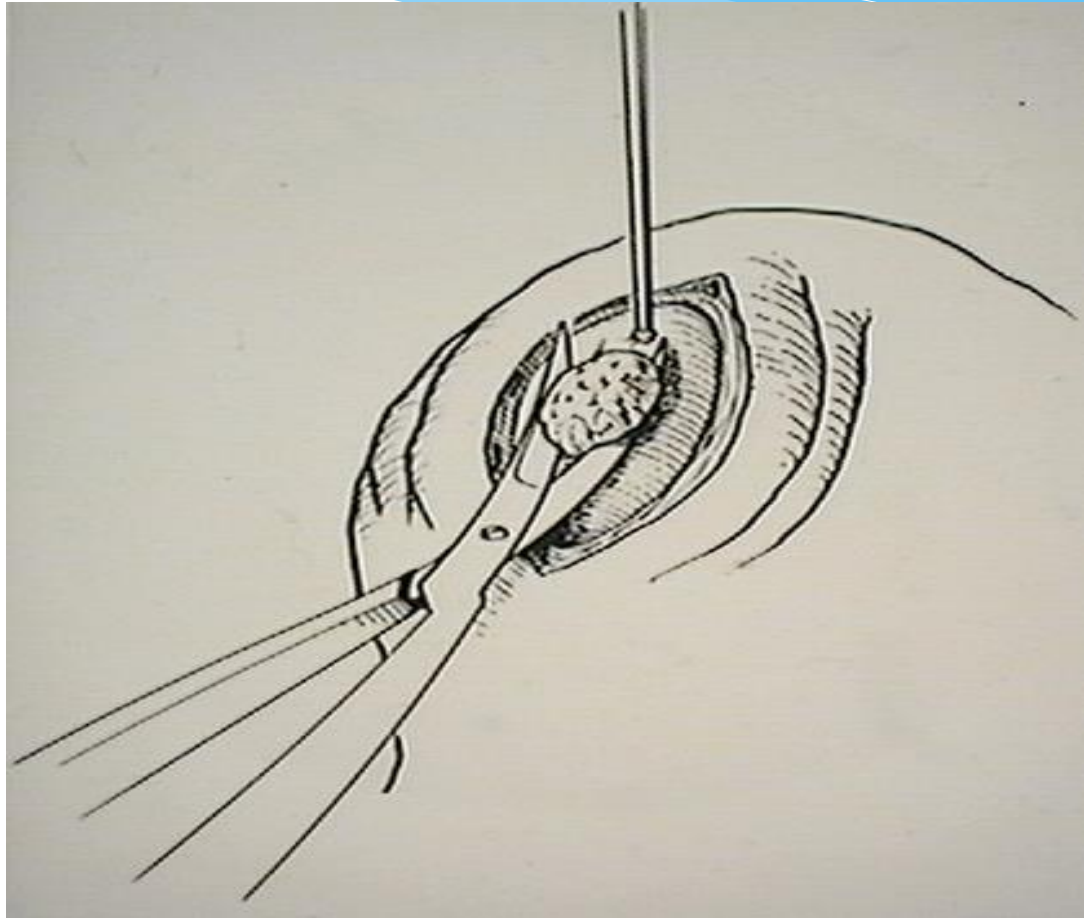
Aspirazione tramite griglia formata da una garza



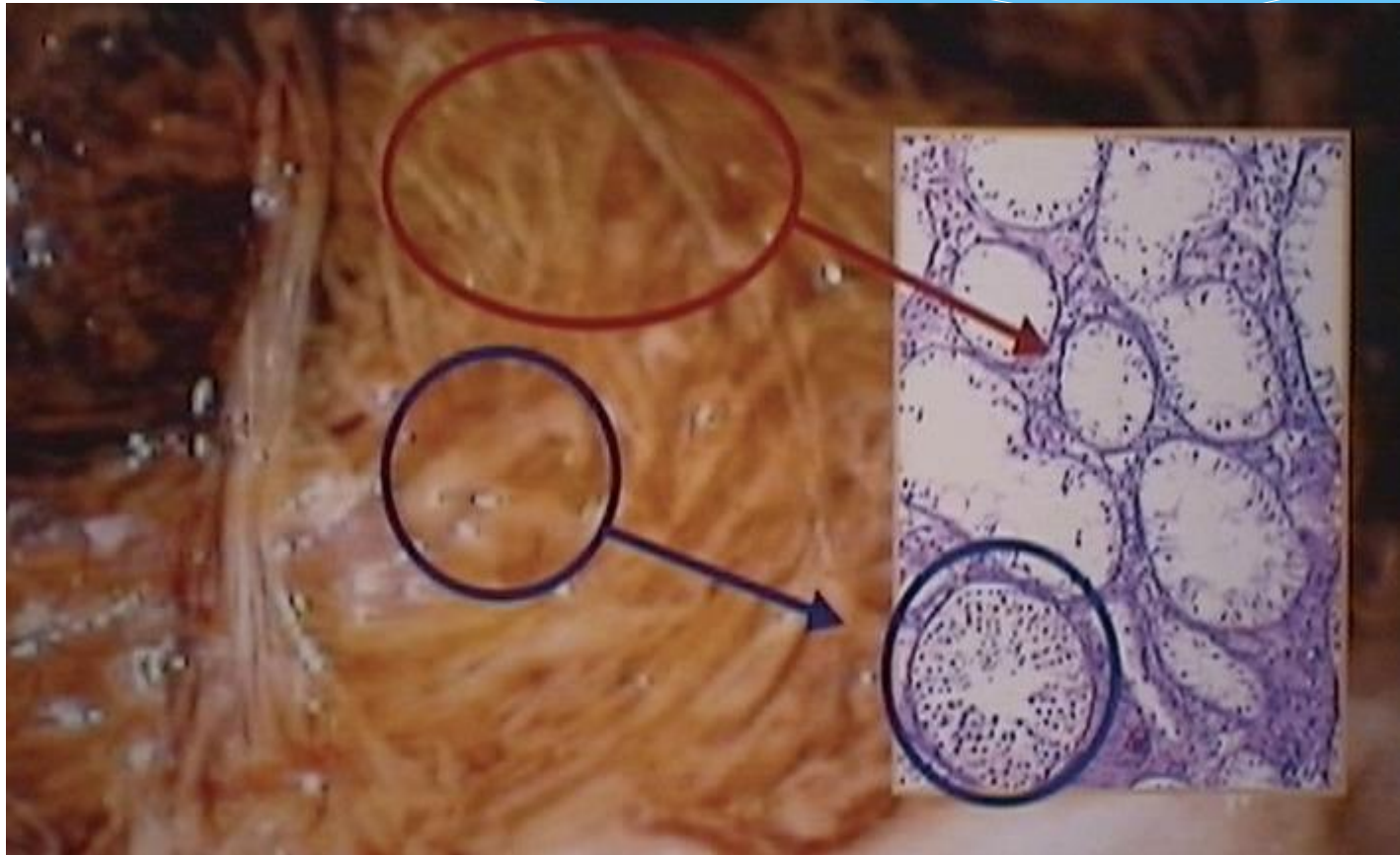
TESA



TESE



Identificazione dei tubuli con probabile spermatogenesi



Cancro testicolare e infertilità

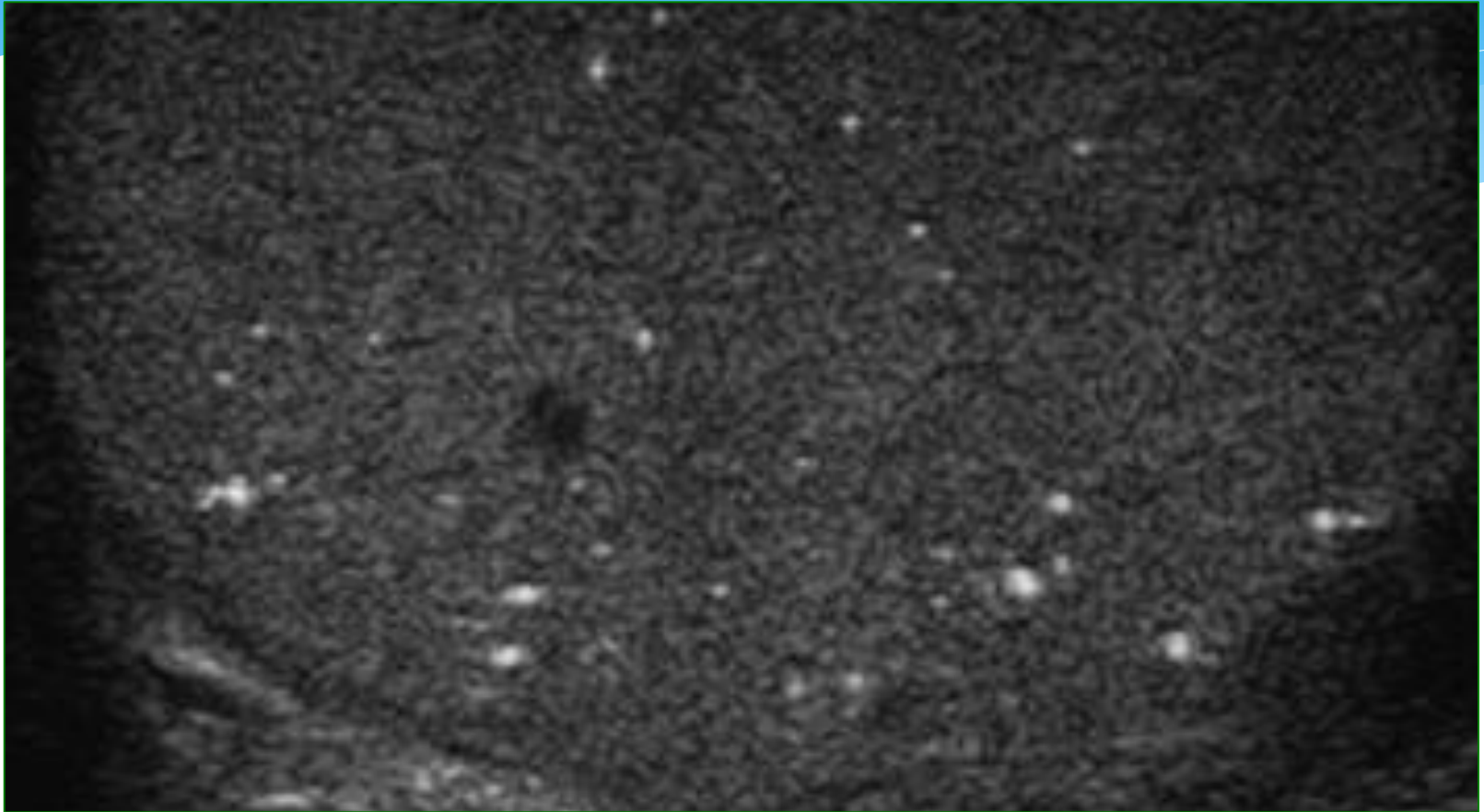
Il rischio è 18 volte superiore alla media se paragonato alla popolazione maschile senza dispermia (anche togliendo i casi di criptorchidia).

Per capire quanto siano rilevanti questi dati la situazione può essere descritta anche così: per ogni 500 uomini che richiedono cure per l'infertilità, procedendo nelle normali indagini, si può intercettare un tumore e, per fare un paragone, negli screening di massa per il cancro al seno si intercetta un tumore ogni 1500 donne.

Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol. 2005 .



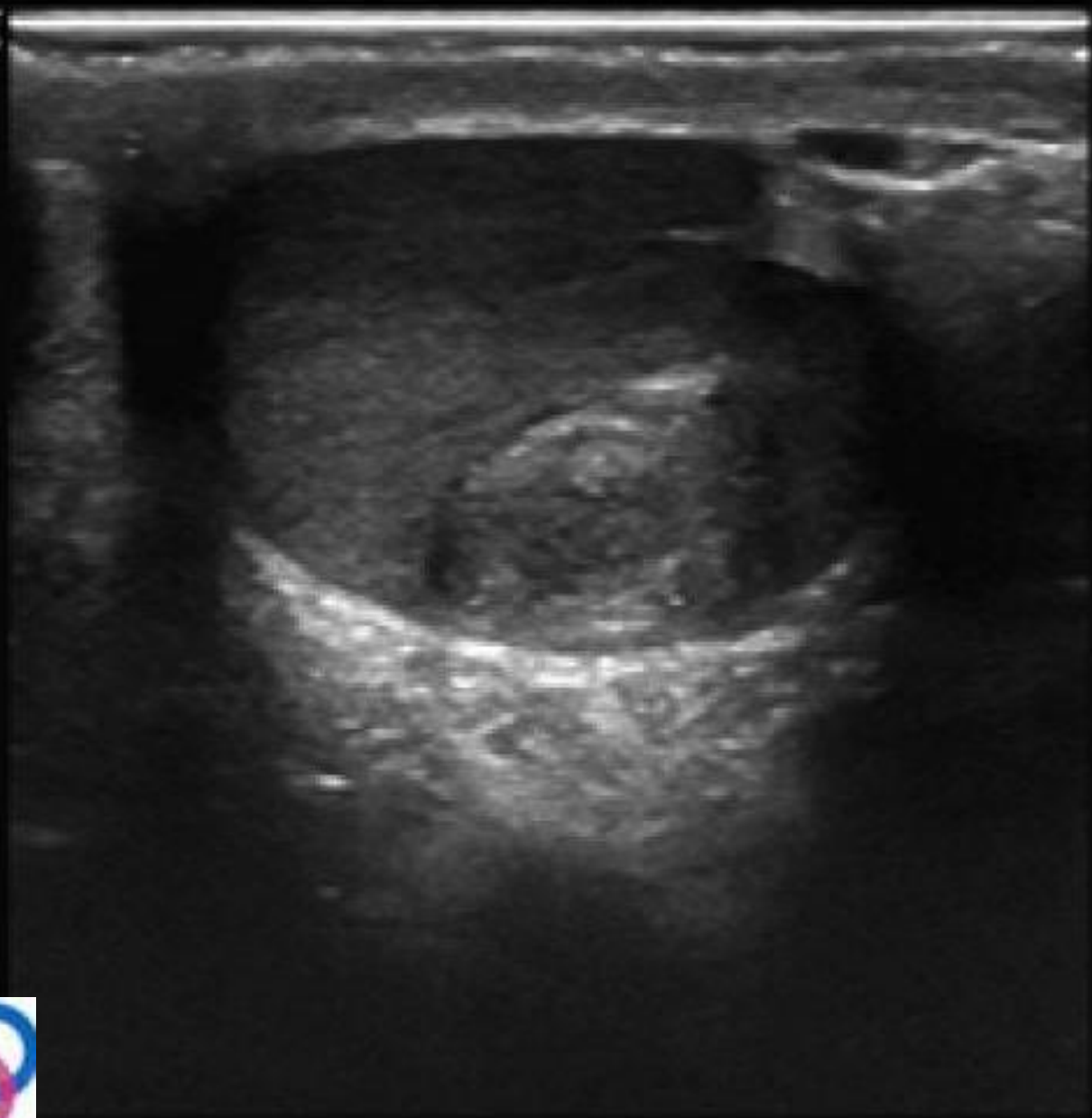
Calcificazioni intra testicolari



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA



96
15



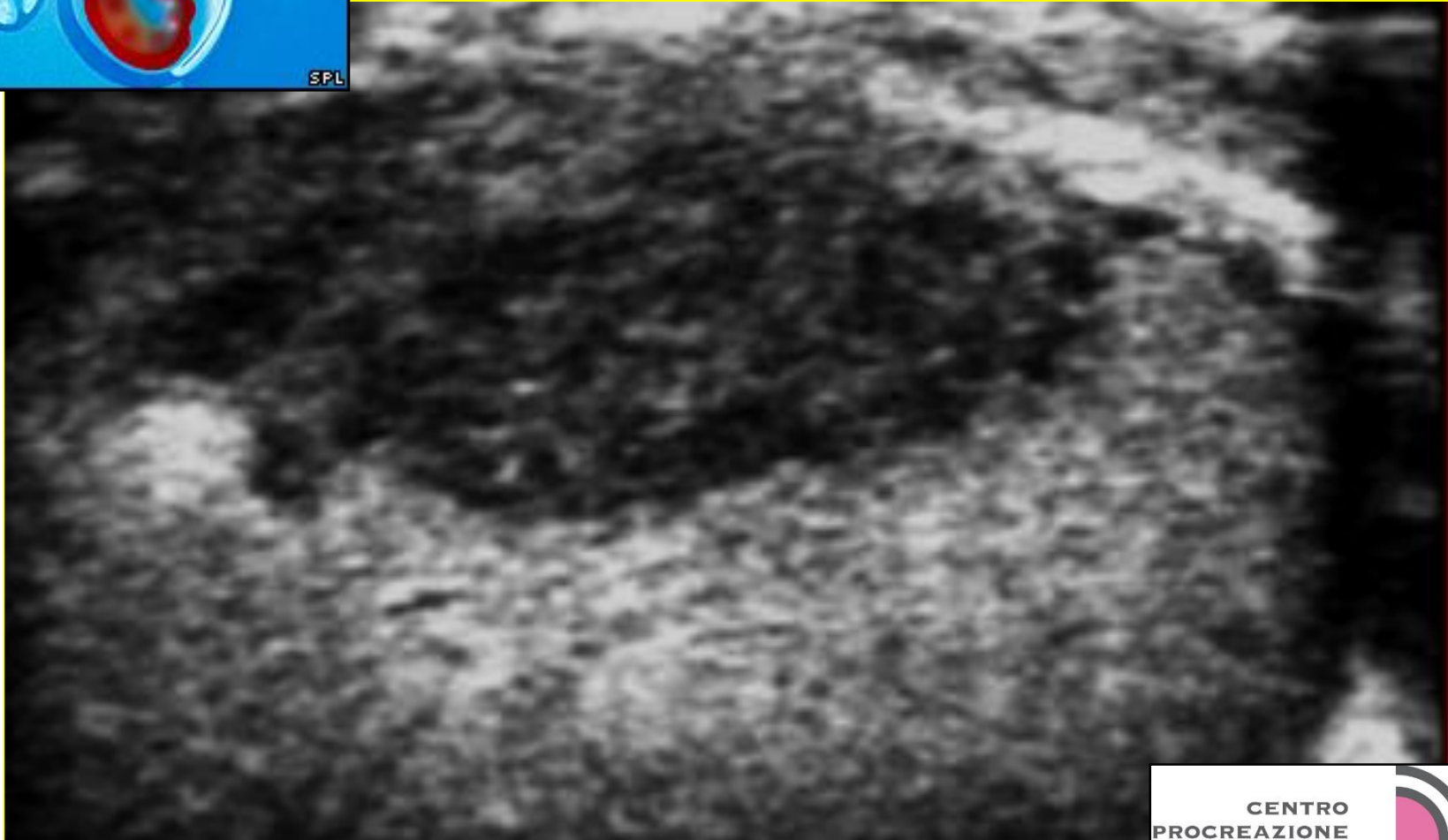
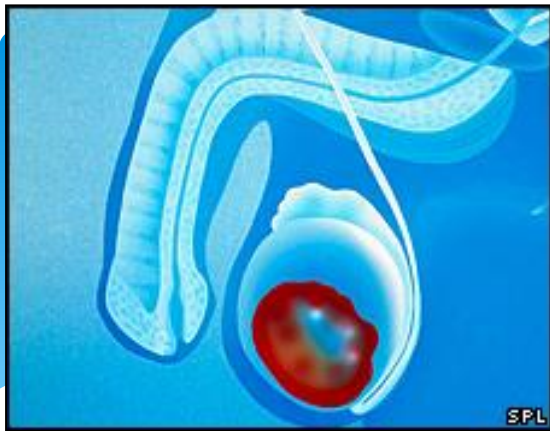
B
Frq 14.0 MHz
Gn 42
S/A 2/1
Map H0/0
D 4.0 cm
DR 72
FR 18 Hz
1- AO 100 %

I
-
I
2- I
-
I
3-
-
4-



CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA





Cisti epidermoidi multiple del testicolo



Grazie per attenzione!



**CENTRO
PROCREAZIONE
ASSISTITA
DEMETRA**

