



## 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

- b. 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 spermioγραμμα, senza che venga onorato da una visita medica o dall'esecuzione di altre indagini, e non è raro che sulla base del solo spermioγραμμα 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 progettualità 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 anno<sup>1</sup>. 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 fecondi<sup>2</sup>. 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, sopraottico 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 ginecologiche<sup>3</sup>.

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 spermatozoi e il controllo della secrezione dell'inibina-B, per cui questa assumerebbe il ruolo di indicatore della funzione testicolare<sup>4</sup>.

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



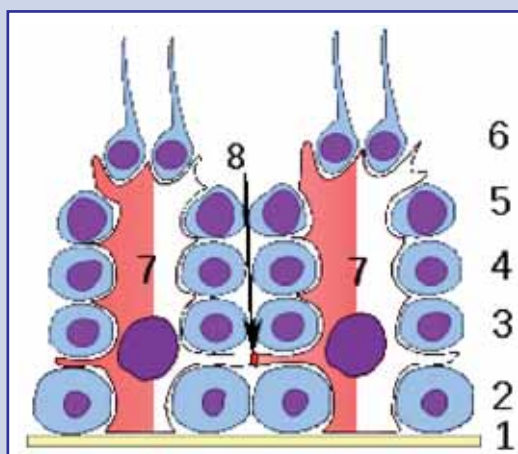
## Scheda 3. La spermatogenesi.

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 spermigiogramma 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-Mülleriano, 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 peritubulari <sup>4</sup>. 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 spermatoцитi di primo e secondo ordine e successivamente, con la seconda divisione meiotica, allo spermatoide che presenta un corredo cromosomico aploide (22+Y e 22+X). Lo spermatoide, 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.

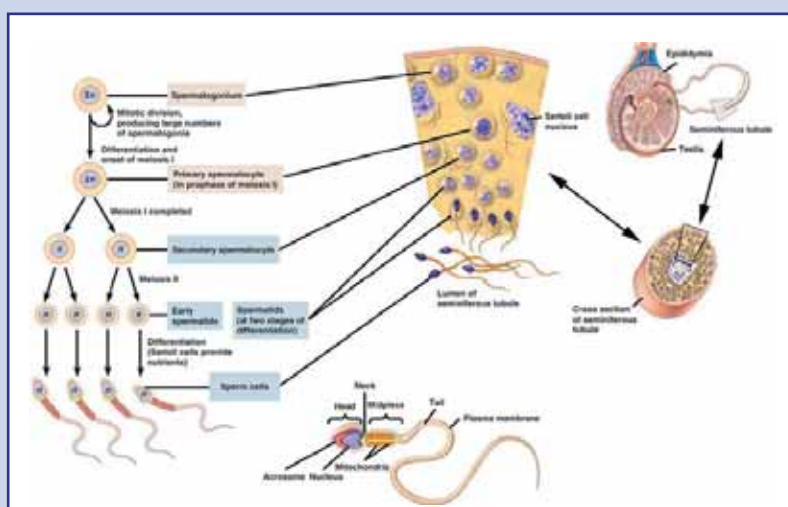
Nel tubulo seminifero sono presenti cellule gametiche nei diversi stadi di maturazione. Nell'epididimo, con habitat ricco di carnitina, glicerofosfolipina ed acido sialico, lo spermatozoo acquisisce la *mobilitazione*, una funzione che gli permette di muovere il flagello; un'ulteriore fase di evoluzione 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 cellulari <sup>5</sup>.



**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) <sup>6</sup>.

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 ampole 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 <sup>7</sup>. Nell'eiaculato, la prima parte è costituita dal secreto delle ghiandole accessorie e di quelle prostatiche, la seconda parte dal contenuto delle ampole 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 <sup>8</sup>.

### 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.

