



## 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)* <sup>1</sup> che dalle Società Scientifiche Nazionali <sup>2</sup>, 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. agitata *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* <sup>3</sup>.



**TABELLA I.**  
**Terminologia usata nella descrizione degli esiti dello spermioγραμμα.**

<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 infertili<sup>4</sup>. Possono pertanto configurarsi quadri di ipogonadismo ipogonadotropo, insufficienza testicolare, deficit di 5- $\alpha$ -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 spermatogenesi<sup>5</sup>. Pazienti selezionati con ipogonadismo ipogonadotropo comparso da adulti possono rispondere alla terapia con clomifene citrato<sup>6</sup>;
- *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 II <sup>4</sup>.

## 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).**

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

minimo per la presenza di spermatozoi nell'eiaculato è che ci siano più di 4 spermatozoi maturi per tubulo seminifero<sup>7</sup>; 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 ostruttiva<sup>8</sup>.

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 invasiva<sup>9</sup> 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"> <li>• 47, XXY (sindrome di Klinefelter)</li> <li>• 47, XYY ed altre YY aneuploidie</li> <li>• 46, XX e maschi 45, X</li> <li>• Aberrazioni strutturali del cromosoma Y: delezioni, anelli, isocromosomi, inversioni, translocazioni</li> </ul>
2. Autosomiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Translocazioni (Robertsoniani, reciprocanti)</li> <li>• Inversioni</li> <li>• Altre anomalie strutturali (inversioni, ESACs: <i>extra satellite cromosomi marker</i>)</li> <li>• Sindromi cliniche: trisomia 21, duplicazioni parziali e delezioni</li> <li>• Eteromorfismo cromosomiale: Inv<sup>9</sup>, inversione familiare dell'Y, Yq+, incremento/riduzione dell'eterocromatina pericentromerica, Large-sized/duplicazione satellite su acrocentro cromosomiale</li> </ul>
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"> <li>• sindromi genetiche complesse nelle quali l'infertilità è la manifestazione minore (come la distrofia miotonia o il deficit di 5<math>\alpha</math>-reduttasi)</li> <li>• 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</li> </ul>
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 <sup>10,11</sup>.

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

### 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 fertilizzazione. 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 <sup>13</sup>.

### 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/azoospermia<sup>14</sup>. 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 maturativo<sup>10</sup>. La frequenza di queste alterazioni presenta un range variabile in letteratura dall'1,5 al 18%<sup>15</sup> 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%<sup>15</sup> 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 normale<sup>16</sup>.

## 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%<sup>16</sup>.

**TABELLA V.**  
Cause di danno spermatogenetico<sup>17</sup>.

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'epididimo<sup>18</sup>.

Insorge nel periodo adolescenziale-giovanile e ne è affetto il 15% circa dei maschi adulti, mentre si riscontra nel 25-40% dei maschi infertili<sup>19</sup>. 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 vissuta 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 Leydig<sup>24</sup>, che altri confermano i benefici del trattamento del varicocele<sup>20-23</sup>, altri lavori ancora forniscono dati contrastanti<sup>25 26</sup>; una meta-analisi di cinque trial non indica benefici dal trattamento<sup>27</sup>, mentre una successiva metanalisi è a favore dei benefici dal trattamento<sup>28</sup>.

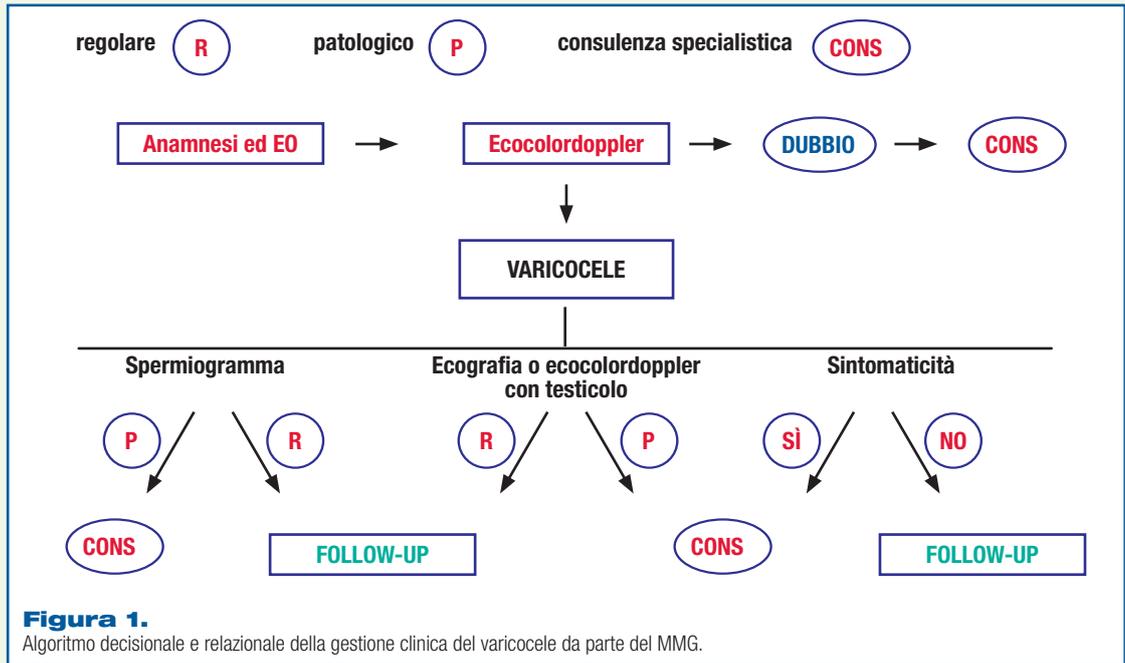
Una verosimile distorsione sta nell'alta prevalenza del varicocele, per cui è possibile che in una coppia infertile la presenza del varicocele faccia riferire ad esso la causa dell'infertilità, sottovalutando eventuali altre componenti maschili e femminili. Anche se in alcuni casi d'infertilità il trattamento 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'adulto<sup>29</sup>.

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 criptorchidismo<sup>30</sup>.

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 testicolare<sup>31</sup>.

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 generale<sup>32</sup>.

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 alta<sup>33</sup>, 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** <sup>34 35</sup>.

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 <sup>17</sup>.

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

*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.)** <sup>17</sup>.

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*<sup>37</sup>. 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 contrastanti<sup>38-40</sup>, 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 diagnosi<sup>41</sup>. 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 ipogonadismo<sup>42</sup>.

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 apparente<sup>43</sup>.

Quantità superiori al 50% spesso sono associate a ridotta *pregnancy rates* e concentrazioni oltre il 90% praticamente escludono le possibilità di una gravidanza spontanea<sup>43</sup>.

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<sup>44,45</sup>. 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<sup>46,47</sup>.

## 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 evidente<sup>48</sup>.

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*<sup>49</sup>. 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 moderata<sup>8</sup>.

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 maturativi<sup>50</sup>.

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 attesa<sup>51</sup>.

### 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'infertilità<sup>52</sup>.

### 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<sup>53,54</sup>.

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*. 4<sup>th</sup> 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 VI<sup>th</sup> 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 aetiologic 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.



- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> Kamischke A, Nieschlag E. *Analysis of medical treatment of male infertility.* Hum Reprod 1999;14(Suppl. 1):1-23.
- <sup>45</sup> *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.
- <sup>46</sup> 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.
- <sup>47</sup> 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.
- <sup>48</sup> 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.
- <sup>49</sup> 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.
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. *In vitro fertilisation for unexplained subfertility.* Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003357.
- <sup>52</sup> Moretti E, Tallis V, Gnech M, Capitani S, Ponchiotti R, Collodel G. *Do lunar phases influence semen parameters?* JAS 2008;15:158-63.
- <sup>53</sup> 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.
- <sup>54</sup> 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.

