Modulo: Infertilità

Capitolo: Work up diagnostico del maschio infertile

Indice

- Workup diagnostico di I livello
  - Anamnesi
  - Esame obiettivo
  - Esame seminale
- Workup diagnostico di II livello
  - Valutazione endocrina
  - Analisi delle urine post eiaculazione
  - Diagnostica ecografica
  - Test seminali di II livello
  - Test genetici
  - Test genetici su seminali
- Conclusioni

Workup diagnostico di I Livello

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Quando indagare?

- In caso di coppia infertile (rapporti liberi senza gravidanza) da almeno 12 mesi
- Valutazione più precoce, entro 6 mesi di tentativi, in caso di storia medica o obiettività positive per patologie potenzialmente causa di infertilità o per età della partner > 35 anni

Inquadramento iniziale:

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Spermiogramma

Anamnesi

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Cosa chiedere ?

- Abitudini di vita (fumo di sigarette, cannabis e altre sostanze)
- Attività lavorativa (esposizione a fonti di calore, sostanze tossiche etc)
- Attività fisica/sedentarietà
- Malattie familiari e la presenza di problemi riproduttivi in consanguinei
- Malattie pregresse (con particolare riferimento alle patologie genitali e dello sviluppo)
- Vita sessuale per valutazione di eventuali disfunzioni o inadeguatezza nei rapporti

Esame obiettivo

Cosa valutare?

Un EO accurato consenti di individuare la maggior parte delle patologie scrotali, compreso varicocele, spermatocele, assenza dei vasi deferenti, indurimenti epididimari, e masse testicolari.

- Stato, volume e posizione dei testicoli (orchidometro di Prader. Volume totale dei testicoli = parametro diagnostico)
- Stato delle vie seminali (epididimi e dotti deferenti) del funicolo (eventuale presenza e grado di varicocele)
- Stato del pene
- Palpazione della prostata solo in caso di sintomatologia f bgistica del tratto urinario

Esame seminale

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Spermiogramma (secondo criteri WHO 2010)

- Normale (limiti inferiori di riferimento):

Volume	1.5 mL
pH	7.2
conc.	$15x10^6$ spermatozoi/mL
n tot	$39x10^6$ spermatozoi/eiaculato
Motilità progressiva	32%
Morfologia	4%

- Alterato:

• oligozoospermia: concentrazione di spermatozoi < 15 milioni/mL
  - lieve 10-15 milioni/ml
  - moderata 5-10 milioni/ml
  - severa 1-5 milioni /ml
  - criptozoospermia <1 milione

•Azoospermia: assenza di spermatozoi anche dopo es del centrifugato

•astenozoosperrmia: < 32% motilità progressiva

•teratozoospermia: < 4% forme normali

Workup diagnostico di II livello

Workup

Se l'anamnesi e l'esame obiettivo non evidenziano cause di infertilità e se il risultato dello spermiogramma è nei limiti dei parametri WHO 2010, un solo esame è sufficiente e non vengono consigliati ulteriori step diagnostici

II Livello

Se anamnesi e obiettività sono positivi o se lo spermiogrmma evidenzia anomalie in almeno 2 esami, sono indicate ulteriori valutazioni diagnostiche

- Valutazione endocrina
- Ecografia scrotale e prostatica
- Esame urine post eiaculazione
- Test seminali specialistici
- Valutazione genetica

Valutazione endocrina

Indicata se:
1.Oligozoospermia (<10 milioni/mL
2.Infertilità associata a disfunzioni sessuali
3.Presenza di reperti clinici suggestivi di endocrinopatia

Valutazione iniziale
- Dosaggio di FSH e T totale

Approfondimento se T ridotto < 300 ng/mL)
- T tot, T free, SHBG, LH; PRL
- La correlazione tra T, LH, FSH e PRL aiuta a capire l'origine dei livelli ridotti di T
- Un livello elevato di FSH in presenza di OAT indica chiaramente un danno tubulare.
- Un dosaggio del TSH può essere richiesto se sospettata una alterazione della funzione tiroidea
- La inibina B è stata proposta come marker della spermatogenesi. La inibina B è significativamente bassa in uomini infertili e correlerebbe meglio del FSH con i parametri seminali (ma costi elevati e pochi laboratori che la dosano)

Analisi delle urine post eiaculazione

Quando ?

Un volume ridotto o una aneiaculazione anterograda suggeriscono una raccolta incompleta, una retroeiaculazione, una mancanza di emissione, una ostruzione dei dotti eiaculatori, un ipogonadismo o una CBAVD

- L'analisi delle urine post eiaculatorie deve essere eseguito per volumi < 1.0mL
- Eccetto per i casi diagnosticati come ipogonadismo o CBAVD
- Escludere raccolte inappropriate, incomplete o con astinenza molto breve (< 1 giorno)

Tecnica:

- centrifugare le urine per 10 minuti a 300g
- Esame microscopico del pellet a 400x
- In uomini con azoospermia o aspermia, la presenza di spermatozoi nelle urine post eiaculatorie suggerisce una eiaculazione retrograda
- In uomini con oligozoospermia e ridotto volume dell'eiaculato deve essere osservato un ''numero significativo'' di spz per sostenere la diagnosi di eiaculazione retrograda (non vi è consenso sul numero minimo di spz)

Diagnostica ecografica

Benchè molti specialisti pratichino l'esame ecografico come completamento dell'esame obiettivo, all'atto della prima visita, l'esame è indicato solo in un numero ridotto di uomini infertili.

Ecografia scrotale:
- Nel sospetto varicocele (varicocele sospetto ma non palpabile)
- Miglior definizione diagnostica di masse apparenti
- Malposizionamento dei testicoli (posizione scrotale alta)
- Ipoplasia della sacca scrotale
- Uomini con infertilità e rischio cancro (storia di criptorchidismo, precedenti tumori testicolari, familiarità per tumori testicolari)

Ecografia transrettale (TRUS):
- Le vescicole seminali sono usualmente <1.5 cm (diametro antero-posteriore). La TRUS può rilevare una dilatazione delle vescicole o del dotto eiaculatorio o cisti prostatiche ma non è in grado di stabilire se l'ostruzione sia parziale o completa
- Uomini con CBAVD spesso hanno vescicole seminali assenti o ipotrofiche .
- Uomini con ostruzione parziale dei dotti eiaculatori spesso hanno ipoposia e OAT
- Alcuni esperti raccomandano la TRUS come esame di routine per uomini

Test seminali di II livello

Da riservare per quei casi nei quali i risultati possono orientare il trattamento.

- **Conta dei leucociti**: uomini con piospermia vera (>1 milione/mL) dovrebbero essere valutati per escludere infezioni del tratto genitale
- **Test per ricerca anticorpi anti spermatozoi** (ASA): in casi di astenozoospermia isolata o agglutinazione. Fattori di rischio: traumi, torsioni, biopsia, orchiti, cancro del testicolo, vasectomia. Il test ASA non è indicato qualora sia programmata una ICSI.
- **Test di vitalità**: differenzia spermatozoi immobili vitali da cellule morte. Nel test lo spermatozoo vitale non mobile, che si gonfia quando incubato in una soluzione ipoosmotica, può essere utilizzato con successo per ICSI.
- **Test di frammentazione del DNA**: Il danno del DNA dello spermatozoo può verificarsi a causa di fattori intrinseci, come il deficit di protamina e le mutazioni che influenzano la compattazione del DNA, o da fattori estrinseci, come calore, radiazioni e gonado-tossine. Metodi diretti (Comet e TUNEL) e indiretti (SCSA). Il danno del DNA spermatico correla con l'infertilità di coppia e con ISG ricorrenti.

Test seminali di II livello

- **Sperm penetration assays**: può rilevare difetti nella capacità fertilizzante dello sperma e potrebbe identif ̈care i pazienti che trarrebbero benef ̈cio dall'applicazione dell'ICSI. Scarso valore clinico.
- **Reazione acrosomiale**: la reazione acrosomiale degli spermatozoi può essere rilevata con l'uso di tecniche di colorazione specf ̈che. Spermatozoi di uomini infertili hanno livelli di reazione acrosomiale spontanea più alti ma livelli più bassi in presenza di induttori.
- **Dosaggio delle sperm creatine kinase e delle reactive oxygen species (ROS)**. I ROS sono generalti sia da leucociti seminali che dalle cellule spermatiche e possono interferire con la funzione spermatozoaria mediante perossidazione delle membrane lipidiche e creazione di perossidi di acidi grassi tossici.
- **Test di selezione spermatica per ICSI**: procedure usate per identif ̈care spermatozoi di qualità migliore per ICSI. Ma i vari test usati (**hyaluronic acid binding**, **membrane maturity testing, apoptotic evaluation**, e il magnif ̈ed sperm examination) hanno ad oggi una limitata utilità clinica e non inf ̆uenzano il trattamento

Test genetici

Quando?

•Uomini con NOA o OS (oligozoospermia severa: <5 milioni / ml) sono a maggior rischio di avere un'anormalità genetica.

Quali test?

•Cariotipo

•Ricerca di microdelezioni del cromosoma Y

•Ricerca di mutazioni del gene per la f brosi cistica

•Una consulenza genetica è indicata in caso di sospetta o rilevata anomalia genetica nel partner maschile o femminile

Test genetici su seminale

Sperm chromosome aneuploidy

- l'aneuploidia dello spermatozoo può essere valutata mediante la tecnologia di ibridazione in situ.
- Fino al 6% degli uomini infertili con normale cariotipo hanno alterazioni meiotiche rilevabili nei loro spermatozoi
- Uomini con maggiore rischio di aneuploidia spermatica sono quelli con alterazioni del cariotipo, grave teratozoospermia, NOA, ISG ricorrente.
- In questi pazienti il test è indicato ma l'utilizzo routinario di questa tecnologia è limitata dal costo, dall'impossibilità di esaminare lo spermatozoo selezionato per la ICSI e dalla difficoltà di assegnare una valutazione del rischio significativa alle coppie sulla base dei risultati del test

Conclusioni riassuntive

- La valutazione iniziale di screening del partner maschile di coppia infertile è indicata in tutti casi di infertilità primaria (mancata gravidanza dopo 12 mesi di rapporti non protetti o dopo 6 mesi se la partner femminile ha> 35 anni)
- Valutazione più precoce se se presenti specifici fattori di rischio per l'infertilità
- La valutazione iniziale (I livello) deve essere specialistica e comprendere
  - anamnesi medica e riproduttiva
  - esame obiettivo
  - spermiogramma
- Solo se presenti anomalie in questi 3 ambiti è indicato un approfondimento diagnostico (II livello) mediante test specifici
  - Test endocrini
  - Ecografia
  - Esame urine post eiaculazione
  - Test seminali specialistici
  - Test genetici

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

SIA
Società Italiana di Andrologia
Commissione Certificazione

Materiale didattico a cura della Commissione Certif cazione Andrologica SIA

AREA CHIRURGICA
. Carlo Ceruti
. Danilo Di Trapani

AREA MEDICA
. Giorgio Piubello
. Paolo Turchi

Collaboratori:
. Luca Boeri
. Chiara Sabbadin
. Mirko Preto
. Mattia Barbot

Supervisor:
.Vincenzo Gentile

.