

INFERTILITA' E INFIAMMAZIONE



XXI Congresso annuale
della sezione MERS
“L’Andrologia Sociale”
Ferrara 22 settembre 2017

***Scarano Pasquale
Rimini***

Cause infertilità su una popolazione di 7.057 uomini

- Sexual factors 1.7%
- Urogenital infections 6.6%
- Congenital abnormalities 2.1%
- Acquired factors 2.6%
- Varicocele 12.3%
- Endocrine disturbances 0.6%
- Immunological factors 3.1%
- Other abnormalities 3.0%
- Idiopathic abnormal semen (OAT syndrome) 75.1%

WHO 2010

Obiettivi

Le flogosi del tratto seminale sono causa di infertilità?

Cosa rende difficile la diagnosi di queste flogosi?

Il trattamento è sempre seguito da un successo terapeutico e conseguentemente dalla gravidanza?

Flogosi del tratto seminale

URETRITE

PROSTATITE

EPIDIDIMITE

ORCHITE

URETRITE

Patogeni responsabili: Chlamydia, Ureaplasma, Neisseria G.

L'impatto di una uretrite acuta sulla qualità del liquido seminale non è stato dimostrato

PROSTATITE

Fino al 50% degli uomini durante la loro vita può essere affetto da prostatite

Patologia ad eziologia incerta che interessa una parte importante della pratica andrologica, i cui rapporti con l'infertilità rimangono ancora non chiariti

Non esiste ancora un Gold standard nei test diagnostici e nella terapia

Mehik, Br. J. Urol. 2000

Classification of prostatitis

I Acute bacterial prostatitis (ABP)

II Chronic bacterial prostatitis (CBP)

III Chronic pelvic pain syndrome (CPPS)

IIIA Inflammatory CPPS

IIIB Non-inflammatory CPPS

***IV Asymptomatic inflammatory prostatitis
(histological prostatitis)***

PROSTATITE

La nuova classificazione riconosce che il dolore è il sintomo principale nelle CP/CPPS ed è il criterio “ottimale” per differenziare tali pazienti dai sani o da quelli che hanno altri disturbi genito-urinari

Definizione di CP/CPPS è basata sulla presenza di dolore genito-urinario in assenza di batteri uropatogeni individuati con le tecniche microbiologiche standard e della durata del dolore da almeno 3 mesi

Linee Guida per la valutazione dei pazienti con CP/CPPS

Third International Collaborative Network Meeting Washington 2000

Indagini Mandatorie

Anamnesi, esame fisico (DRE), analisi urine/urinocoltura, Spermiogramma, Tampone cervicale completo

Indagini Raccomandate

Test di Stamey (4 bicchieri) o test dei 2 bicchieri, questionario NIH-CPSI, uroflussometria o RPM, es. citologico urinario

Indagini Opzionali

Spermiocoltura, tamponi uretrali, urodinamica, cistoscopia, IPSS, ecografia prostatica, PSA, imaging pelvico

EPIDIDIMITE

Nella maggior parte dei casi è dovuta ai comuni patogeni urinari

Negli uomini sessualmente attivi con età < 35 anni è frequentemente causata da Chlamydia, Ureaplasma U. e Neisseria G.

Spesso si associa ad uretrite

Complicanza tardiva è la stenosi del dotto epididimale, con importante riduzione degli spermatozoi sino all' azoospermia, se bilaterale

ORCHITE

La più comune è quella post parotitica che si sviluppa nel 20-30% dei pazienti in età post-puberale

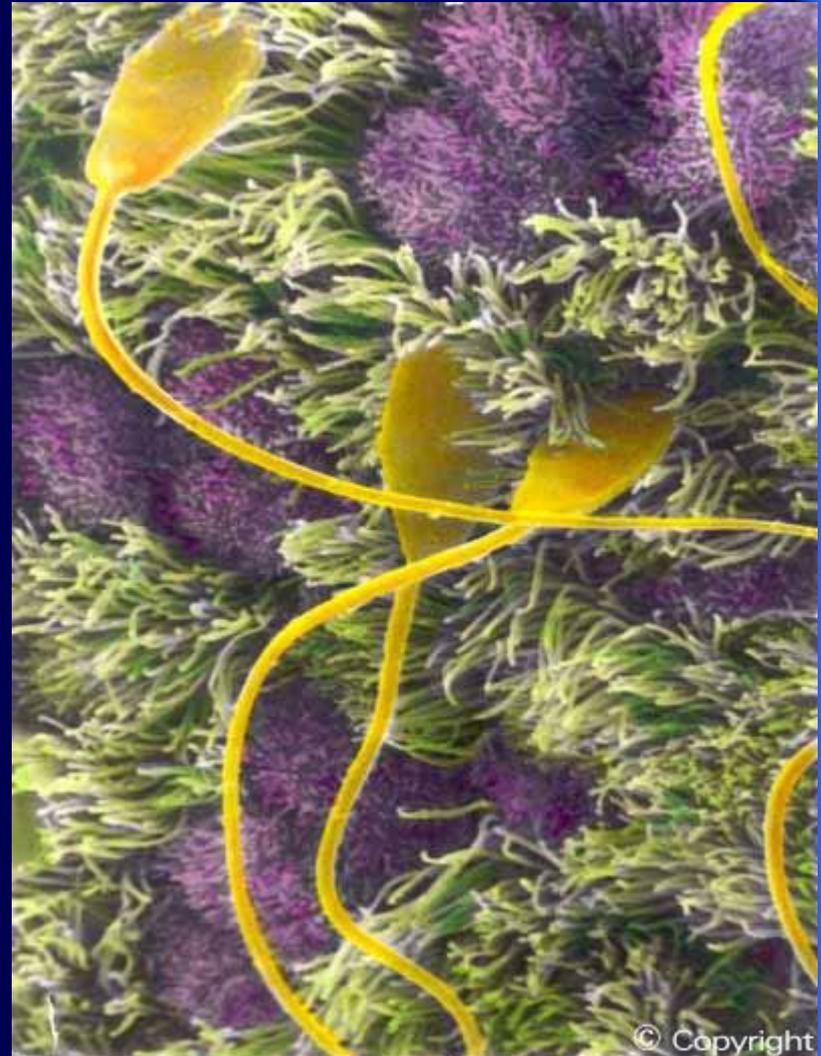
Lesioni infiammatorie del testicolo che possono esitare in sclerosi tubulare

La diagnosi clinica ed ecografica è specifica e ben standardizzata

ALTERAZIONE DEI PARAMETRI SEMINALI

Danno diretto provocato dai microrganismi

Studi al microscopio elettronico hanno dimostrato l'aderenza di U. Urealyticum alla testa o alla parte intermedia degli spermatozoi: ciò può spiegare la ridotta motilità in presenza di microrganismo



ALTERAZIONE DEI PARAMETRI SEMINALI

Danno secondario provocato dall'aumentato numero di leucociti attivati i quali producono ROS (radicali liberi dell'ossigeno)

Gli effetti nocivi dei ROS possono determinare tre diverse condizioni:

1- ridotta mobilità

2- ridotta capacità di fertilizzazione

3- alterazione del DNA

Una approfondita revisione della letteratura arriva alla conclusione che, nonostante molti studi indichino un'associazione tra FVS e sterilità maschile, nessuno di questi, dopo rigorosa revisione metodologica, riesce a dimostrare inequivocabilmente l'esistenza di una relazione causale.

Non è provato quindi in modo diretto e definitivo che la compromissione della qualità del liquido seminale possa essere attribuita direttamente ad una infezione del tratto seminale.

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

Chlamidiosi

Le chlamidiosi sono le malattie sessualmente trasmesse attualmente più frequenti sia nell'uomo che nella donna.

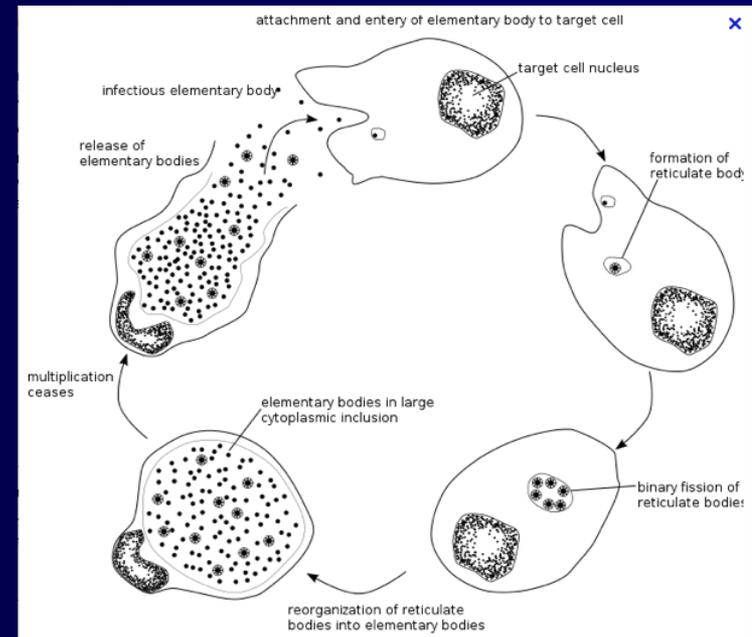
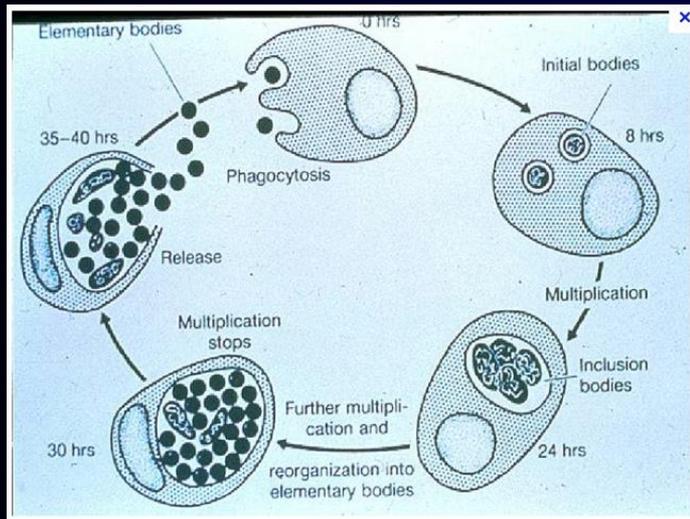
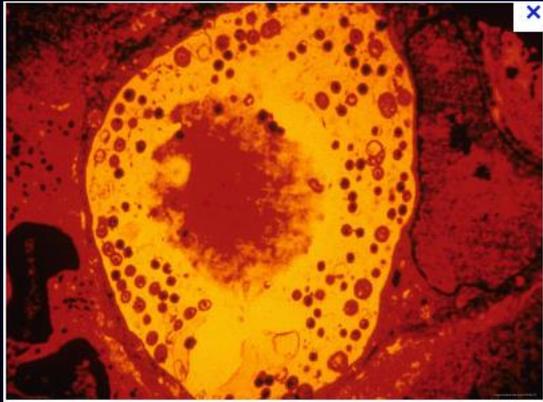
Incidenza circa 3 milioni di nuovi casi/anno negli USA e 4 milioni in Europa

Elevata trasmissione sessuale (>50%)

La *C. Trachomatis* è caratterizzata da 2 entità morfofunzionali che si alternano durante il ciclo di sviluppo:

- il *corpo elementare*, incapace di riprodursi, ma in grado di sopravvivere al di fuori della cellula ospite**
- il *corpo reticolare* in grado di riprodursi, ma incapace di infettare**

Chlamydia



L'infezione può presentarsi in modo:

ASINTOMATICO

PAUCISINTOMATICO

*i sintomi compaiono solitamente
entro 1-3 settimane dal contagio*

Chlamidiosi

UOMO

Asintomatico >50%
Secrezioni uretrali
Disuria
Epididimite subacuta
Prostatite
Infezioni rettali

DONNA

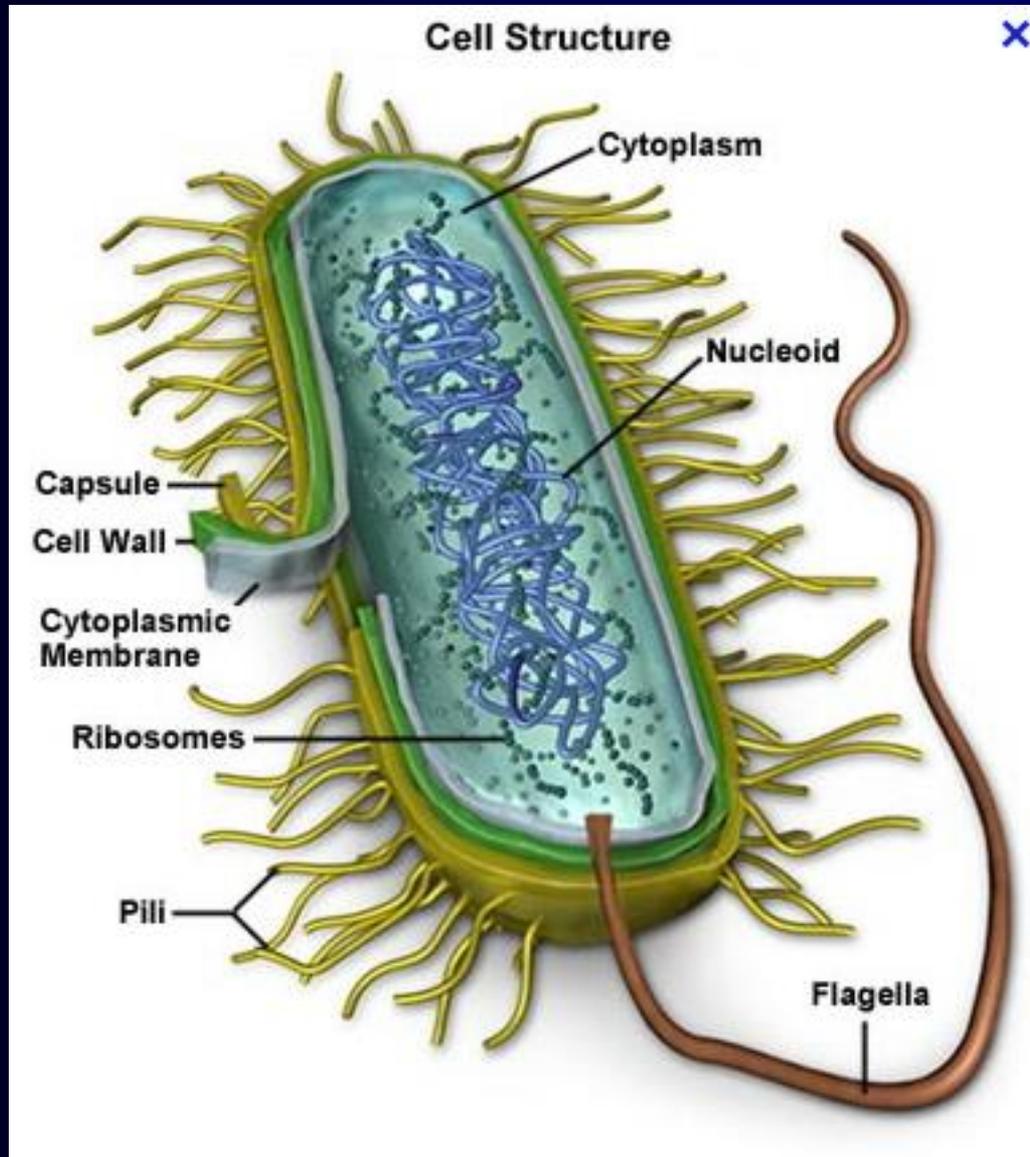
Asintomatica 80%
Perdite vaginali anomale
Lieve bruciore minzionale
*Sanguinamento intermestruale
o post-coitale*
Cervicite mucopurulenta
*Malattia infiammatoria
pelvica*

Mycoplasmosi

Nelle vie genitali ne sono stati individuati 4 specie: Ureaplasma Urealyticum, Ureaplasma Parvum, M. Hominis, M. Genitalium.

Questi microrganismi colonizzano la vagina di donne sessualmente attive asintomatiche nel 28%-75% dei casi ed esiste una correlazione positiva con il numero dei partners

Mycoplasma



Mycoplasmosi

- ***Non sono riportati dati epidemiologici***
- ***Maggiore prevalenza di infezione da U.U. variabile dal 4-40% nelle coppie infertili (ben più alta della prevalenza della C. Trachomatis variabile tra 1-15%)***

Infezione da u. urealyticum

UOMO

Asintomatico 30%

Secrezioni uretrali

Bruciore minzionale

Prostatite e prostato-

vescicolite con emospermia

DONNA

Asintomatico 50%

Vaginosi batterica

*Sindrome uretrale e disturbi
disurici*

*Malattia infiammatoria
pelvica*

Micoplasmosi

E' importante considerare in pazienti totalmente asintomatiche l'elevata diffusione di questi microrganismi, che li fa ritenere comuni commensali delle basse vie genitali. Tuttavia studi recenti dimostrano come gli ureaplasmi siano responsabili di aborti spontanei, morte intrauterina e parto pretermine.

(Atti Soc. It. di Ginecologia e Ostetricia Vol. LXXXII)

Micoplasmosi

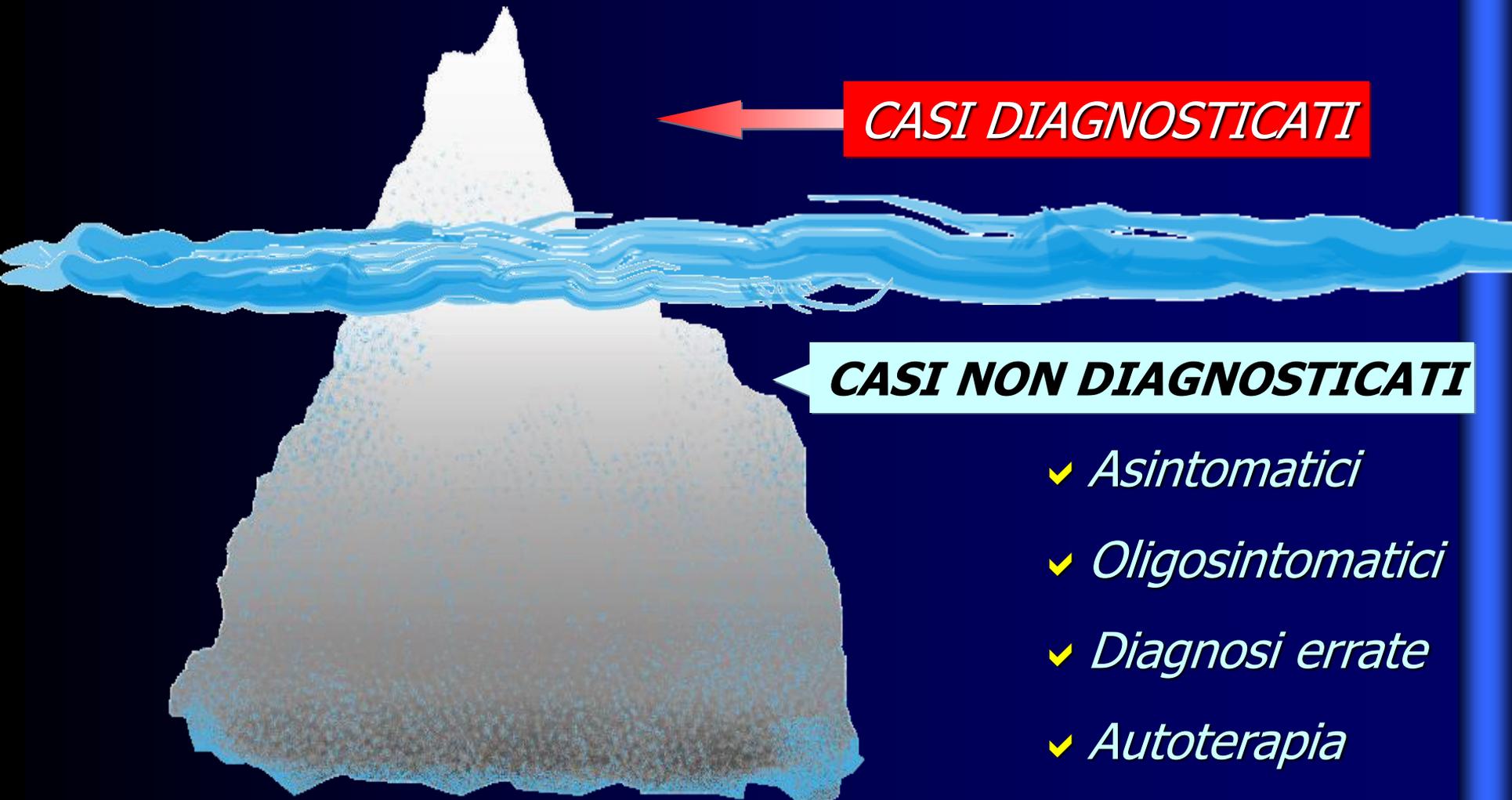
In considerazione della discordanza dei dati pubblicati in letteratura, non è possibile affermare con certezza quale sia la responsabilità di questi microrganismi nella sterilità e nelle complicanze della gravidanza!

Chlamydia trachomatis

Ureaplasma urealyticum

**Infezioni
subdole!**

Solo una parte dei casi di MST viene riconosciuta



Diagnosi di laboratorio convenzionale

- ***Esame colturale***
- ***Ricerca del materiale genetico (DNA) mediante pcr***

Criteria diagnostici (WHO) per la diagnosi di infezioni delle ghiandole accessorie (MAGI)

Gruppo A (storia/segni fisici):

Storia di infezione urinaria

Infezione dell'epididimo

MST

Segni fisici di infezione

Criteria diagnostici per la diagnosi di Infezioni delle ghiandole accessorie

Gruppo **B** (urine dopo massaggio prostatico):

Urine anormali dopo massaggio

Coltura positiva per chlamydia.

Criteri diagnostici per la diagnosi di infezioni delle ghiandole accessorie

Gruppo C (segni dell'eiaculato):

Numero elevato di globuli bianchi positivi per la perossidasi

Coltura con crescita significativa di germi patogeni

Coltura positiva per chlamydia

***Anormale aspetto e/o viscosita' e/o ph e/o anormali
indici biochimici del liquido seminale e/o livelli elevati
dei markers di infezione***

***La diagnosi richiede
almeno due segni ognuno
di un gruppo differente o
due segni dell'eiaculato in
ogni eiaculato***

L'impatto di queste infezioni nelle coppie infertili è risultato un dato chiaro; controversa è invece l'opinione che queste infezioni abbiano una influenza negativa sulla qualità dello sperma, sulla fertilità maschile in generale e soprattutto sull'andamento delle tecniche di PMA.

Dohle GR.2003

Diversi Autori riportano come l'*Ureaplasma Urealyticum* e la *Chlamydia trachomatis* siano anche presenti in una elevata percentuale di uomini fertili, pur valutando che essi siano responsabili, a volte, di una notevole riduzione del numero, della motilità progressiva e della morfologia degli spermatozoi.

Ed è propria l'elevata percentuale di Oligo-asteno-teratospermia (OAT) ad essere, oggi chiamata in causa in oltre il 50% dei casi di infertilità di coppia.

L. Zhang et al. 2016

...LA COSTANTE RIDUZIONE DELLA
FERTILITA' MASCHILE SENZA UNA CAUSA
APPARENTE (OAT) PUO' ESSERE
IL RISULTATO DI INFEZIONI MISCONOSCIUTE
DEL TRATTO UROGENITALE ?





FLOGOSI GENITALI: UN PROBLEMA MISCONOSCIUTO

Scarano Pasquale U.O. Urologia Rimini

- Gli effetti negativi delle prostatiti croniche abatteriche sui parametri seminali sono ancora dibattute

Weidner, W., et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update, 1999.

- Gli studi eseguiti fino ad ora risultano contraddittori e non confermano il ruolo decisivo delle prostatiti croniche nell'alterare i parametri seminali

Christiansen, E., et al. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. Urology, 1991

Leib, Z., et al. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? Fertil Steril, 1994.

Terapie flogosi del tratto seminale

Terapia antibiotica

E' d'obbligo nei pazienti con prostatite acuta per 2 settimane e proseguita in caso di colture positive fino a 4/6 settimane

E' raccomandata nelle CPPS anche se il batterio non si rileva con i metodi convenzionali

Terapie flogosi del tratto seminale

Molti farmaci sono attivi contro i patogeni intracellulari

Tetracicline, macrolidi, alcuni fluorochinoloni e rifampicina.

Rifampicina: poco usata per veloci resistenze

Raccomandato l'uso dell' Azitromicina 1 g oppure Doxaciclina 100 mg x 2 per 7/14 gg

Terapie flogosi del tratto seminale

Non sono note ancora le cause fallimentari dei trattamenti

La persistenza di patogeni intracellulari dopo adeguato trattamento antibiotico è comune (23-68%).

In questi casi è indicato un trattamento combinato e/o per lunghi periodi

*Sena AC J.Infect. Dis. 2012
Meyer T. Hautarzt 2012*

Terapie flogosi del tratto seminale

In caso di parametri seminali “indicativi” di infezione non rilevata vengono proposti alcuni approcci farmacologici

Tuttavia la terapia antibiotica sembra eradicare i microrganismi, ma non mostra effetti altrettanto positivi sulle alterazioni infiammatorie seminali

Conclusioni

Le flogosi del tratto seminale possono essere responsabili di infertilità o subfertilità ...

... tuttavia non vi è alcuna prova evidente che infezioni asintomatiche possano avere un effetto negativo sulla fertilità maschile

Conclusioni

Non esiste ancora un gold standard nei test diagnostici.

Per avvicinarsi alla diagnosi è importante valutare anche e soprattutto, alcuni dei parametri seminali e considerare sempre la coppia come entità unica (l'infertilità è un problema di coppia e non individuale)

Conclusioni

Il trattamento antibiotico può eliminare i patogeni, ma non influisce sulle alterazioni infiammatorie e non recupera i danni funzionali e anatomici eventualmente determinati.

Il trattamento antibiotico può migliorare la qualità del seme ma non necessariamente può aumentare la probabilità di concepimento

Sono necessari ulteriori studi randomizzati con l'impiego di nuovi schemi terapeutici che prevedano associazioni antibiotiche e trattamenti più prolungati.

“ Grazie ai recenti progressi delle tecniche di riproduzione assistita e agli scarsi effetti dei trattamenti per infertilità da fattore maschile, è possibile ottenere una gravidanza anche senza valutare o trattare il maschio ”

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists