

Flogosi urogenitali e infertilità

Estratto da:

Report sulla valutazione ottimale del maschio infertile
A cura del Comitato per la miglior gestione clinica dell'American Urological Association e del Comitato per la pratica clinica dell'American Society for Reproductive Medicine

Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril 2006;86(Suppl. 4):S202-S209.

Introduzione

Approssimativamente il 15% delle coppie non sono in grado di ottenere un concepimento dopo un anno di rapporti non protetti. Un fattore maschile costituisce l'unico responsabile in circa il 20% delle coppie infertili e contribuisce ad un altro 30-40%¹. Se un fattore maschile è presente, è quasi sempre associato ad uno spermioγραμμα alterato, sebbene altri fattori maschili possano avere un ruolo anche in presenza di uno spermioγραμμα normale. Questa review presenta raccomandazioni per la valutazione diagnostica ottimale del partner maschile di una coppia infertile.

Quantificazione dei leucociti nel liquido seminale

Un elevato numero di leucociti nel liquido seminale è stato associato ad alterazioni della funzione e della motilità degli spermatozoi. Al microscopio ottico leucociti e cellule germinali immature appaiono simili, ed in tal senso sono opportunamente descritti come *round cells*. Molti laboratori in maniera impropria riportano tutte le *round cells* come "leucociti". Il clinico ha la responsabilità di accertarsi che i due tipi di cellule siano differenziati. Esiste una varietà di determinazioni per distinguere tra leucociti e cellule germinali immature, tra cui: colorazione citologica tradizionale, e tecniche immunocitochimiche². I pazienti con piospermia vera (> 1 milione leucociti/ml) vanno indagati per infezione o infiammazione genitale.

Bibliografia

- 1 Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991;6:811-6.
- 2 Wolff H, Anderson DJ. Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. Fertil Steril 1988;49:497-504.

Estratto da:

European Association of Urology.

Linee guida su: Infertilità Maschile 2007

G.R. Dohle, A. Jungwirth, G. Colpi, A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave

Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2007.

http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/13_Male_Infertility_2007.pdf

1. Introduzione

1.2 EPIDEMIOLOGIA E EZIOLOGIA

Una riduzione della fertilità maschile può essere il risultato di anomalie urogenitali congenite e acquisite, infezioni dell'apparato genitale, aumento della temperatura scrotale (varicocele), disturbi endocrini, anomalie genetiche, cause immunologiche¹.

Tab. 1. Eziologia e distribuzione (%) dell'infertilità maschile tra 7.057 uomini¹.

Eziologia	Distribuzione(%)
Fattori sessuali	17
Infezioni urogenitali	6,6
Anomalie congenite	2,1
Fattori acquisiti	2,6
Varicocele	12,3
Alterazioni endocrine	0,6
Cause immunologiche	3,1
Altre anomalie	3,0
Anomlie seminali idiopatiche (OAT* syndrome) o cause non dimostrabili	75,1

* OAT = Oligo-asteno-teratozoospermia

Bibliografia

- 1 World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press 2000.

11. INFEZIONI DELLE GHIANDOLE ACCESSORIE MASCHILI (MAGIs)

11.1 Introduzione

Le infezioni del tratto urogenitale maschile costituiscono cause potenzialmente curabili di infertilità maschile ¹⁻³. In questo contesto uretriti, postatiti, orchiti e epididimiti sono state considerate infezioni delle ghiandole accessorie maschili (MAGIs) dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ². Tuttavia non sono disponibili dati specifici che confermino che queste malattie abbiano un'influenza negativa sulla qualità spermatica e sulla fertilità maschile in generale.

11.2 Uretriti

L'uretrite infettiva, contratta sessualmente, può essere causata da una varietà di agenti patogeni, più comunemente da *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) e *Neisseria gonorrhoea* (*N. gonorrhoea*) ⁴. Cause non infettive di uretrite comprendono irritazioni dovute a reazioni allergiche, traumi e manipolazioni. I sintomi predominanti delle uretriti acute sono le secrezioni uretrali e i problemi di svuotamento della vescica.

11.2.1 Diagnosi e trattamento

La diagnosi è basata sull'analisi del secreto uretrale e del primo getto delle urine (VB1). L'evidenza di 4 granulociti per campo microscopico (ad alta risoluzione – x1000) nel secreto uretrale, o di 15 granulociti per campo microscopico (x400) in un campione di sedimento da 3 mL VB1, viene considerato patognomonico ⁴. Nell'uretrite, definita dalla secrezione infiammatoria, l'analisi del liquido seminale per i di-

sordini della fertilità non è possibile dato che nell'uretra anteriore vi è del materiale infetto e infiammatorio che impedisce un'analisi dirimente ⁵.

L'impatto delle uretriti sulla qualità seminale e sulla fertilità non è dimostrato essere legato alla contaminazione dell'eiaculato da materiale flogistico uretrale.

L'influenza negativa dei microrganismi trasmessi per via sessuale sulla funzione spermatica è ancora oggetto di dibattito ^{1, 6, 7}. Restringimenti uretrali e disturbi dell'eiaculazione sono stati considerati potenzialmente influenzanti la fertilità maschile ², poiché lo sviluppo di un'ostruzione ⁸, sia in forma di stenosi uretrale che di lesione nell'uretra posteriore nell'area del *verumontanum*, può condurre a disturbi dell'eiaculazione e ostruzione centrale delle vie seminali ².

Il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse è standardizzato dalla linee guida del *Centers of Disease Control and Prevention in Atlanta* ⁹. Dato che l'eziologia delle uretriti acute di solito è ignota al momento della diagnosi, è consigliata una terapia empirica diretta contro patogeni potenziali. Ciò comporta somministrare una singola dose di un fluorochinolone seguita da 2 settimane di doxiciclina. Il trattamento è efficace sia per il gonococco che per le infezioni da *C. trachomatis* / *U. urealyticum* (coesistenti).

11.3 Prostatiti

La prostatite rappresenta la più comune diagnosi urologica in uomini sotto i 50 anni di età ¹⁰.

Tradizionalmente, la malattia è stata classificata in quattro entità cliniche:

- prostatiti acute batteriche (ABP) e ascesso prostatico come sequela/complicazione di una ABP;

Tab. I. Nuova classificazione NIH/NIDDK della sindrome prostatica ¹⁰.

Nuova categoria NIH	Entità Clinica	Descrizione
I	Prostatite batterica acuta	Infezione acuta della ghiandola prostatica
II	Prostatite batterica cronica	Infezione ricorrente della prostata
III	Prostatite cronica abatterica / CPPS*	
	Non infezioni dimostrabili	
III A	CPPS infiammatoria	Leucociti nel liquido seminale, secreto prostatico o nelle urine post massaggio prostatico
III B	CPPS non-infiammatoria	Assenza di leucociti nel liquido seminale, secreto prostatico o nelle urine post massaggio prostatico
IV	Prostatite asintomatica infiammatoria	Assenza di sintomi soggettivi. Infiammazione rilevata nella biopsia prostatica o in presenza di leucociti nel secreto prostatico o nel liquido seminale durante una valutazione per altri disturbi

* CPPS = *Chronic pelvic pain syndrome*

- prostatiti croniche batteriche (CBP);
- prostatiti non- o abatteriche (NBP);
- prostatodinia.

Per migliorare la definizione e la comprensione della sindrome prostatica, è stato proposto un nuovo sistema classificativo da parte del *National Institute of Health* (NIH) e del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) ¹⁰ (Tab. I).

11.3.1 Microbiologia

La prostatite acuta batterica (NIH I), la CBP (NIH II) e, più significativamente, l'ascesso prostatico, sono malattie clinicamente rilevanti, benché non frequenti. Le cause più comuni di prostatite batterica sono i batteri gram-negativi, soprattutto ceppi di *Escherichia coli* (*E. coli*) ¹¹. Il ruolo dei batteri gram-positivi nelle prostatiti batteriche è controverso. Sebbene gli enterococchi possano causare prostatiti batteriche e infezioni ricorrenti associate del tratto urinario (UTI), l'importanza di altri batteri gram positivi nelle prostatiti croniche è dubbia ¹¹, come nel caso della *C. trachomatis* e del *Mycoplasma*, particolarmente dell'*U. urealyticum* ¹¹⁻¹⁵. Batteri occulti possono essere eziologicamente coinvolti in pazienti con prostatite cronica idiopatica dopo l'esclusione di infezioni batteriche tipiche ¹⁶. L'identificazione di batteri con tecniche molecolari non ha portato risultati conclusivi.

11.3.2 Diagnosi

La valutazione dei sintomi deve essere condotta mediante punteggi standardizzati, quali il nuovo *NIH symptom score* ¹⁷. Altre procedure di indagine comprendono la diagnosi di laboratorio di CBP usando il test dei quattro campioni per la localizzazione batterica ^{10,11}. Il test misura in modo sequenziale la presenza di batteri nell'uretra tramite colture batteriologiche da uretra, urina vescicale e secrezioni prostatiche, presenti dopo massaggio prostatico sia nelle secrezioni da uretra (EPS), sia nell'urina ¹². Tecniche semplificate confrontano la conta dei batteri e dei leucociti nelle urine prima e dopo massaggio prostatico ¹⁸. A integrazione di quanto esposto vanno considerate sia l'esame dello svuotamento vescicale che l'*imaging* della ghiandola prostatica. Il punto chiave per la diagnosi è la dimostrazione dei leucociti nel secreto prostatico, nelle urine dopo massaggio prostatico e/o eiaculato per distinguere tra CPPS infiammatoria e non infiammatoria.

11.3.3 Analisi dell'eiaculato

Un'analisi dell'eiaculato (vedere la sezione 2: Indagini) aiuta a chiarire se la prostata è una parte di un'infezione generalizzata delle ghiandole sessuali accessorie (MAGI) e fornisce informazioni circa la qualità del liquido seminale. Inoltre, l'analisi dei leucociti consente una distinzione tra CPPS infiammatoria e non infiammatoria (NIH II A vs. NIH III B).

11.3.4 Reperti microbiologici

Dopo l'esclusione di uretriti e infezioni vescicali, ≥ 106 globuli bianchi perossidasi-positivi per mL di eiaculato sono indicativi di un processo infiammatorio. In questi casi, dovrebbe essere eseguita una coltura per patogeni comuni del tratto urinario, in particolare per batteri gram-negativi. Una concentrazione $\geq 10^3$ ufc/mL di germi patogeni del tratto urinario nell'eiaculato è considerata una batteriospermia significativa. Di solito, si identificano vari microrganismi nel tratto genitale di uomini visti presso centri per l'infertilità con, nella maggior parte dei casi, più di un ceppo batterico isolato ¹. Il momento in cui viene raccolto il campione influenza la percentuale di microrganismi nel liquido seminale e la frequenza di isolamento di ceppi diversi ¹⁹. Nonostante le moderne tecniche di rilevamento del DNA, il test diagnostico ideale per la *C. trachomatis* nel liquido seminale non è ancora stato definito ¹⁴. Al contrario dei reperti sierologici nella donna, la ricerca degli anticorpi per *C. trachomatis* nel plasma seminale non è indicativa se non sono usati metodi tipo-specifici ¹⁴. In analogia con il *Mycoplasma*, *U. urealyticum* sembra essere patogeno solo in alte concentrazioni ($> 10^3$ ufc/mL eiaculate). Non oltre il 10% circa dei campioni analizzati per *U. urealyticum* superano questa concentrazione ²⁰. La normale colonizzazione dell'uretra ostacola la classificazione delle infezioni urogenitali associate al *Mycoplasma* usando campioni come l'eiaculato ¹⁵.

11.3.5 Globuli bianchi (WBC)

Il significato clinico di un'aumentata concentrazione di globuli bianchi (WBC) o leucociti nell'eiaculato è molto controverso ²¹. Sembra essere generalmente accettato che l'infezione sia indicata solo da un livello aumentato di leucociti (in particolare polimorfonucleati) e dei loro prodotti (es. elastasi leucocitica) secreti nel fluido seminale. La maggior parte dei leucociti sono granulociti neutrofili, come suggerito da specifiche colorazioni alla reazione alla perossidasi ². Benché la maggior parte degli autori consideri la leucocitospermia come un segno di infiammazione,

questa non è necessariamente associata con una infezione batterica o virale⁷. Questo è in accordo con il concetto già acquisito che un numero elevato di leucociti non è una causa naturale di infertilità maschile²². Secondo la classificazione WHO, è stata definita leucospermia una concentrazione $> 1 \times 10^6$ WBC per mL. Solo due studi hanno analizzato alterazioni delle WBC nell'eiaculato di pazienti con prostatiti accertate^{23,24}. Entrambi gli studi hanno dimostrato un numero maggiore di leucociti rispetto a uomini privi di infiammazione (CPPS, NIH III B).

11.3.6 Qualità spermatica

È tutt'ora oggetto di dibattito un possibile effetto deleterio delle prostatiti croniche sulla densità, motilità e morfologia spermatica¹. Tutte le indagini hanno fornito risultati contraddittori e non hanno confermato che la prostatite cronica abbia un ruolo decisivo nell'alterare i parametri seminali convenzionali²⁵⁻²⁷.

11.3.7 Alterazioni del plasma seminale

L'elastasi plasmatica seminale è accettata come indicatore biochimico di attività dei linfociti polimorfonucleari nell'eiaculato^{1,28,29}, con un valore di cut-off di circa 600 ng/mL¹. Varie citochine sono coinvolte nell'infiammazione e possono influenzare la funzione spermatica; diversi studi hanno indagato l'associazione tra la concentrazione delle interleuchine, leucociti e funzioni spermatiche³⁰⁻³². Nessuna differenza è stata riscontrata tra i sottogruppi definiti sulla base della percentuale di motilità progressiva, percentuale di forme anomale e diagnosi di prostatite. La prostata sembra essere la principale sede di origine dell'interleuchina 6 (IL-6) nel plasma seminale. È generalmente accettato che le citochine, in particolare la IL-6, possano giocare un ruolo importante nei processi infiammatori delle ghiandole accessorie maschili³³, livelli elevati di citochine non dipendono dal numero di leucociti nelle EPS³⁴.

11.3.8 Disfunzioni secretorie ghiandolari

Le infezioni delle ghiandole sessuali possono danneggiare la funzione escretoria. Diminuite quantità di acido citrico, fosfatasi, fruttosio, zinco e attività alfa glutamiltransferasi sono state valutate come parametri di attività secretoria prostatica alterata¹. Una concentrazione ridotta di fruttosio è un indicatore di danno della funzione vescicolare^{20,35}.

11.3.9 Anticorpi spermatici

Gli anticorpi sierici contro antigeni spermatici non sono utili nella diagnosi di infertilità immunologica.

Studi precedenti avevano riportato una associazione tra livelli aumentati di anticorpi spermatici nel siero e NBP^{36,37}. Tuttavia, a parte in casi di sospetta infezione da *C. trachomatis*³⁸, solo una storia di vasectomia sembra essere predittiva di formazione di anticorpi antispermatozoo³⁹.

11.3.10 Radicali liberi dell'ossigeno

È generalmente accettato che i radicali liberi dell'ossigeno possano aumentare nelle infezioni urogenitali associate a un numero aumentato di leucociti⁴⁰. Tuttavia, il loro significato biologico nelle prostatiti rimane non chiaro¹.

11.3.11 Terapia

Il trattamento delle prostatiti croniche è normalmente mirato ad alleviare i sintomi^{10,41}. Andrologicamente, la terapia per le alterazioni seminali nelle flogosi maschili è mirata a:

- riduzione o eradicazione di microrganismi nelle secrezioni prostatiche e nel liquido seminale;
- normalizzazione dei parametri infiammatori, come leucociti e paratetri secretori;
- possibile miglioramento dei parametri seminali per controbilanciare il danno alla fertilità⁴².

Il trattamento include antibiotici, anti-infiammatori, procedure chirurgiche, normalizzazione del flusso urinario, terapia fisica e modifiche del comportamento generale e sessuale.

La terapia antibiotica induce sollievo dei sintomi, eradicazione dei microrganismi e diminuzione dei parametri infiammatori cellulari e umorali nelle secrezioni urogenitali, solo nelle CBP (NIH II). L'uso degli alfa bloccanti per il miglioramento dei sintomi è controverso. Benché le procedure antibiotiche possano migliorare la qualità spermatica⁴², non c'è una convincente evidenza che il trattamento delle prostatiti croniche aumenti la probabilità di concepimento^{1,43}.

11.4 Orchiti e orchiepididimiti

11.4.1 Introduzione

L'orchite è una lesione infiammatoria del testicolo associata a essudato prevalentemente di WBC all'interno e all'esterno dei tubuli seminiferi, potenzialmente esitante in una sclerosi tubulare. L'infiammazione causa dolore e rigonfiamento. Le alterazioni infiammatorie croniche nei tubuli seminiferi disturbano il normale processo di spermatogenesi e causano alterazioni sia di numero che di qualità spermatica⁴⁴. È generalmente accettato che l'orchite possa essere anche un'importante causa di arresto spermatogenetico⁴⁵, che può essere reversibile nella mag-

gior parte dei casi. L'atrofia testicolare può svilupparsi come risultato della sclerosi tubulare ⁴⁵.

11.4.2 Diagnosi

Pazienti con orchite-epididimiti di solito presentano un dolore scrotale monolaterale ⁴⁶. La diagnosi è basata sulla storia medica recente e sulla palpazione. L'ecografia di solito mostra testicoli edematosi ed aumentati di volume. Le caratteristiche ecografiche del tessuto non consentono alcuna diagnosi differenziale ⁴⁷.

11.4.3 Analisi dell'eiaculato

L'analisi dell'eiaculato, che comprende l'analisi dei leucociti, mostra un'attività infiammatoria persistente. In molti casi, specialmente nelle orchite-epididimiti acute, può essere osservata una transitoria riduzione della conta spermatica e una riduzione della motilità progressiva ^{44, 46}. Un'azoospermia ostruttiva dovuta a una ostruzione completa è considerata una rara complicanza.

Un'orchite parotitica può determinare atrofia testicolare bilaterale ⁴⁵ e azoospermia. Quando è sospettata una orchite granulomatosa, si formano autoanticorpi anti-spermatozoo.

11.4.4 Terapia

Solo la terapia della orchite-epididimite batterica acuta e della orchite granulomatosa specifica sono standardizzate ⁴⁶ (Tab. II). Diversi regimi sono in grado di migliorare la lesione infiammatoria. Sfortunatamente, le terapie a base di corticosteroidi e di sostanze antiflogistiche non steroidee, come il diclofenac, l'indometacina e l'acido acetilsalicilico, non sono state valutate in prospettiva dei loro risultati andrologici ⁴⁷. Un ulteriore trial terapeutico riguarda il trattamento con GnRH per prevenire gli effetti dannosi della infiammazione sulla spermatogenesi ⁴⁹. Nell'orchite parotitica la terapia sistemica con *interferone alpha-2b* è stata segnalata in grado di prevenire

l'atrofia testicolare e l'azoospermia ⁵. Nell'orchite idiopatica granulomatosa la rimozione chirurgica dei testicoli appare la terapia di scelta.

11.5 Epididimite

11.5.1 Introduzione

L'infiammazione degli epididimi causa dolore e tumefazione localizzata monolateralmente, solitamente è ad insorgenza acuta. Nella maggior parte delle orchiepididimiti il testicolo è coinvolto nel processo infiammatorio. Tra gli uomini sessualmente attivi sotto i 35 anni di età l'epididimite è spesso causata da *C. trachomatis* o *N. gonorrhoea* (Tab. II) ^{51, 52}. L'epididimite sessualmente trasmessa è di solito accompagnata da uretrite. L'epididimite non sessualmente trasmessa è associata a UTI. Questo tipo è più frequente in uomini sopra i 35 anni sottoposti di recente a procedure strumentali o chirurgiche del tratto urinario, e in coloro che hanno anomalie anatomiche ⁵².

11.5.2 Diagnosi

Nelle epididimiti acute infiammazione e tumefazione di solito iniziano nella coda dell'epididimo e possono estendersi al resto dell'epididimo e del tessuto testicolare ⁴⁶. Benché uomini con epididimite da trasmissione sessuale abbiano sempre una storia di attività sessuale, l'esposizione può essere avvenuta mesi prima dell'insorgenza. L'eziologia microbica dell'epididimite è di solito facile da determinare mediante una colorazione di gram sia del secreto uretrale per l'uretrite sia di un campione di urine del mitto intermedio per batteriuria da gram-negativi ^{51, 52}. La presenza di diplococchi gram-negativi nel secreto correla con la presenza di *N. gonorrhoea*. Solo la presenza di WBCs nel secreto uretrale è indicativa di una uretrite non gonococcica; la *C. trachomatis* viene isolata in circa due terzi di questi pazienti ⁵³.

Tab. II. Trattamento della orchite-epididimite.

Condizione e patogeni	Trattamento
Orchite-epididimite acuta batterica	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Tetracicline
<i>C. trachomatis</i>	Tetracicline
<i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Fluorochinoloni
Orchite parotitica	Interferone alpha-2b
Orchite-epididimite cronica non-specifica	Antinfiammatori steroidei e non steroidei
Orchite granulomatosa (idiopatica)	Orchiectomia del didimo coinvolto
Orchite specifica	Terapia della malattia di base

Tab. III. Epididimite acuta e impatto sui parametri spermatici.

Autore	Influenza negativa su:			Commenti
	Densità	Motilità	Morfologia	
Ludwig & Haselberger ⁵⁷	+	+	+	Pyospermia in 19 casi su 22
Berger et al. ⁵¹		+		
Weidner et al. ⁴⁷	+	+	+	Azoospermia in 3 uomini su 70
Haidl ⁵⁸		+		Infezioni croniche; macrofagi elevati
Cooper et al. ⁵⁹				Riduzione nei <i>markers</i> epididimari: alfa-glucosidasi, L-carnitine

11.5.3 Analisi dell'eiaculato

L'analisi dell'eiaculato secondo i criteri del WHO, inclusa l'analisi dei leucociti, può indicare la presenza di una attività infiammatoria persistente. In molti casi viene osservata una transitoria diminuzione della conta spermatica e della motilità progressiva^{46,48,51}. Un'orchite ipsilaterale di basso grado è stata ipotizzata quale causa di questo leggero peggioramento della qualità seminale (Tab. III)⁵⁴⁻⁵⁶. Lo sviluppo di una stenosi del dotto epididimario, una riduzione della conta spermatica e l'azoospermia sono elementi importanti da considerare nel follow-up della epididimite bilaterale (vedere la sezione 5 azoospermia ostruttiva). Il grado di azoospermia dopo una epididimite rimane poco chiaro.

11.5.4 Trattamento

La terapia antibiotica è indicata anche prima che siano disponibili i risultati delle colture (Tab. II). Il trattamento delle epididimiti è mirato a:

- cura microbiologica dell'infezione;
- miglioramento dei segni clinici e dei sintomi;
- prevenzione del potenziale danno testicolare;
- prevenzione della trasmissione ad altri;
- riduzione delle potenziali complicanze, ad es. infertilità o dolore cronico.

Pazienti che hanno epididimiti note o sospette da *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* dovrebbero richiedere un consulto per valutazione e trattamento dei partner sessuali⁶⁰.

11.6 Conclusioni

- Uretriti e prostatiti non sono sempre associate a subfertilità o infertilità maschile. In molti casi un'analisi basale dell'eiaculato non rivela un legame tra l'infezione delle ghiandole sessuali accessorie e alterazioni seminali.
- Inoltre, la terapia antibiotica spesso eradica solo i microrganismi; non ha effetti positivi sulle alterazioni infiammatorie e/o non può invertire i deficit funzionali e le disfunzioni anatomiche.

11.7 Raccomandazioni

- Dato che l'eziologia dell'uretrite acuta è sconosciuta nella maggior parte dei casi al momento della diagnosi, è suggerita una terapia empirica con una singola dose di un fluorochinolone, seguita da un regime di 2 settimane di doxiciclina. Il trattamento è efficace per le infezioni sia da gonococco che da clamidia/ureaplasma (coesistenti)⁹ (raccomandazione di grado B).
- La terapia antibiotica delle prostatiti batteriche (croniche) si è dimostrata efficace nel fornire sollievo sintomatico, eradicazione dei microrganismi e una riduzione dei parametri infiammatori cellulari e umorali nelle secrezioni urogenitali⁶¹⁻⁶⁴ (raccomandazione di grado B).
- Sebbene le procedure antibiotiche per le MAGIs possano migliorare la qualità spermatica, la terapia non necessariamente aumenta la probabilità di concepimento^{1,43} (raccomandazione di grado B).
- Pazienti che hanno epididimiti che sia noto o sospetto essere causate da *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* dovrebbero essere istruiti per richiedere una valutazione e un trattamento per i loro partners sessuali⁶⁰ (raccomandazione di grado B).

Bibliografia

- 1 Weidner W, Krause W, Ludwig M. *Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis*. Hum Reprod Update 1999;5:421-32.
- 2 World Health Organization. *WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- 3 Purvis K, Christiansen E. *Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility*. Int J Androl 1993;16:1-13.
- 4 Schiefer HG. *Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification*. Andrologia 1998;30(Suppl 1):7-13.
- 5 Chambers RM. *The mechanism of infection in the urethra*,

- prostate and epididymis. In: Keith LG, Berger GS, Edelmann DA, eds. *Infections in reproductive health: common infections*. Lancaster: MTP Press 1985, p. 283-96.
- 6 Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. *Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination*. Fertil Steril 1997;68:205-13.
 - 7 Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, et al. *Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men*. Fertil Steril 1998;70:315-9.
 - 8 Purvis K, Christiansen E. *The impact of infection on sperm quality*. J Br Fertil Soc 1995;1:31-41.
 - 9 Krieger JN. *New sexually transmitted diseases treatment guidelines*. J Urol 1995;154:209-13.
 - 10 Nickel JC. *Prostatitis: myths and realities*. Urology 1998;51:362-6.
 - 11 Naber KG, Weidner W. *Chronic prostatitis – an infectious disease?* J Antimicrob Chemother 2000;46:157-61.
 - 12 Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. *Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients*. Infection 1991;19(Suppl. 3):S119-125.
 - 13 Bruce AW, Reid G. *Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients*. J Urol 1989;142:1006-7.
 - 14 Taylor-Robinson D. *Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections*. Hum Reprod 1997;12(Suppl. 11):113-20.
 - 15 Taylor-Robinson D. *Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update*. Clin Infect Dis 1996;23:671-84; quiz 683.
 - 16 Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. *Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis*. J Clin Microbiol 1996;34:3120-8.
 - 17 Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. *The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network*. J Urol 1999;162:369-75.
 - 18 Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. *Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage – a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome*. Urology 2000;55:175-7.
 - 19 Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, et al. *Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental*. Hum Reprod 1996;11:1227-31.
 - 20 Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. *Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality*. Urol Int 1985;40:5-9.
 - 21 Aitken RJ, Baker HW. *Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans?* Hum Reprod 1995;10:1736-9.
 - 22 Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. *Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility*. Fertil Steril 1993;60:1069-75.
 - 23 Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. *Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia*. J Androl 1996;17:310-8.
 - 24 Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. *Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis*. Arch Androl 1991;26:173-83.
 - 25 Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. *Infertility and chronic prostatitis*. Andrologia 1984;16:417-22.
 - 26 Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. *Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography*. Urology 1991;38:545-9.
 - 27 Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. *Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality?* Fertil Steril 1994;61:1109-16.
 - 28 Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. *Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen*. J Androl 1991;12:331-4.
 - 29 Wolff H. *The biologic significance of white blood cells in semen*. Fertil Steril 1995;63:1143-57.
 - 30 Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. *Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility*. Hum Reprod 1997;12:1476-9.
 - 31 Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. *Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men*. Fertil Steril 1996;66:135-9.
 - 32 Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. *High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility*. Hum Reprod 1994;9:653-5.
 - 33 Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. *Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases*. Hum Reprod 1995;10:3161-5.
 - 34 Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. *Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. Urology 1998;52:744-9.
 - 35 Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. *Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility*. Int J Androl 1980;3:32-45.
 - 36 Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. *Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis*. Urology 1990;36:154-6.
 - 37 Witkin SS, Zelikovsky G. *Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis*. J Clin Lab Immunol 1986;21:7-10.
 - 38 Munoz MG, Witkin SS. *Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility*. Hum Reprod 1995;10:1070-4.
 - 39 Jarow JP, Sanzone JJ. *Risk factors for male partner antisperm antibodies*. J Urol 1992;148:1805-7.

- 40 Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. *The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection.* J Androl 1996;17:699-707.
- 41 Schaeffer AJ. *Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome.* N Engl J Med 2006;355:1690-8.
- 42 Weidner W, Ludwig M, Miller J. *Therapy in male accessory gland infection - what is fact, what is fiction?* Andrologia 1998;30(Suppl. 1):87-90.
- 43 Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. *The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study.* Int J Androl 1986;9:91-8.
- 44 Purvis K, Christiansen E. *Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility.* Int J Androl 1993;16:1-13.
- 45 Diemer T, Desjardins C. *Disorders of Spermatogenesis.* In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction.* Vol 4. San Diego: Academic Press 1999, pp. 546-556.
- 46 *Association of genitourinary medicine and the medical society for the study of venereal diseases: national guideline for the management of epididymo-orchitis.* Sex Transm Infect 1999;75(Suppl. 1):S51-53.
- 47 Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. *Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings.* Urologe A 1990;29:277-80.
- 48 Weidner W, Krause W. *Orchitis.* In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction.* Vol. 3. San Diego: Academic Press 1999, pp. 92-5.
- 49 Vicari E, Mongioi A. *Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis.* Hum Reprod 1995;10:2072-8.
- 50 Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. *Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis.* Eur Urol 1995;27:174-6.
- 51 Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, et al. *Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases.* J Urol 1979;121:750-4.
- 52 Berger RE. *Epididymitis.* In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al. eds. *Sexually transmitted diseases.* New York: McGraw-Hill 1984, pp. 650-62.
- 53 Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. *Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects.* Drugs 1987;34 (Suppl. 1):111-7.
- 54 Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. *Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis.* Fertil Steril 1968;19:748-57.
- 55 Osegbe DN. *Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis.* Eur Urol 1991;19:204-8.
- 56 Weidner W, Krause W, Ludwig M. *Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis.* Hum Reprod Update 1999;5:421-32.
- 57 Ludwig G, Haselberger J. *Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.* Fortschr Med 1977;95:397-9.
- 58 Haidl G. *Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection.* Arch Androl 1990;25:5-11.
- 59 Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. *The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid.* Int J Androl 1990;13:329-36.
- 60 Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. *Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated.* Br J Urol 1990;66:642-5.
- 61 Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG. *Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted diseases (STDs) - a synoptic overview for urologists.* Eur Urol 2003;44:1-7.
- 62 Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerklung-Johansen TE, Hochreiter WW, et al. *Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.* Eur Urol 2003;(Suppl.s 2):1-4.
- 63 Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, et al.; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial.* Ann Intern Med 2004;141:581-9.
- 64 Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. *Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial.* J Urol 2004;171:1594-7.

Estratto da:

Valutazione della fertilità e trattamento per le persone con problemi di fertilità

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence - NICE (www.nice.org.uk)

Clinical Guideline February 2004

Published by the RCOG Press, London
<http://guidance.nice.org.uk/CG11/guidance/pdf/English>

6 Gestione medica e chirurgica dei problemi maschili di fertilità

6.1 TERAPIA MEDICA

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA LEUCOCITOSPERMIA

Un RCT (*Randomised Controlled Trial*) in uomini con leucocitospermia ha randomizzato i pazienti a:

trattamento antibiotico, antibiotico con frequente eiaculazione, eiaculazione a un mese, nessun trattamento. L'effetto di questi interventi sulla *pregnancy rate* non è chiaro; tuttavia, i gruppi trattati mostravano risoluzione della leucocitospermia (40% vs. 68% vs. 32% vs. 4%)¹. La risoluzione era mantenuta a due e tre mesi solo in coloro che avevano assunto antibiotici e eiaculato frequentemente² [Livello di evidenza 1b].

Altri due RCT mostravano che il trattamento con antibiotici non migliorava i parametri seminali in pazienti con leucocitospermia³ né erano risolutivi per la leucocitospermia⁴ [Livello di evidenza 1b]. In questi studi i risultati delle gravidanze indotte non sono stati valutati. In un RCT (n = 23) pazienti con infezioni delle ghiandole accessorie (epididimo-prostato-vesicoliti), il trattamento antibiotico confrontato con placebo non ha mostrato un effetto significativo sulle *pregnancy rates* o sui parametri seminali (10% con antibiotici vs. 8% con placebo)⁴. Un altro RCT (n = 122) ha mostrato un significativo aumento nei parametri seminali e nelle *pregnancy rates* con l'uso di antibiotici a tre mesi (28,2% con antibiotici vs. 5,4% senza trattamento)⁵ [Livello di evidenza 1b]. Il trattamento con antibiotici non influenzava le *pregnancy rates* in coppie con infertilità micoplasma-correlata⁶ [Livello di evidenza 1b]. Un RCT (n = 120) ha riscontrato che un trattamento con antibio-

tici e kallikreina migliorava la motilità spermatica e le *pregnancy rates* (32% con kallikreina più antibiotici vs. 17% con antibiotici da soli; RR 1,84, 95% CI 0,95 a 3,56) in uomini infertili con infezioni del tratto genitale⁷ [Livello di evidenza 1b].

RACCOMANDAZIONI

A uomini con leucociti nel liquido seminale non dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico a meno che vi sia una infezione riconosciuta perché non c'è evidenza che questo migliori le *pregnancy rates*.

Bibliografia

- ¹ Branigan EF, Muller CH. *Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis*. Fertil Steril 1994;62:580-4.
- ² Meirou D, Schenker JG. *Appraisal of gamete intrafallopian transfer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;58:59-65.
- ³ Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, Anderson DJ. *Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective, randomized, controlled study*. Fertil Steril 1995;63:142-7.
- ⁴ Erel CT, Senturk LM, Demir F, Irez T, Ertungealp E. *Antibiotic therapy in men with leukocytospermia*. Int J Fertil Womens Med 1997;42:206-10.
- ⁵ Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. *The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study*. Int J Androl 1986;9:91-8.