

Giorgio Piubello

---

# L'INFERTILITÀ MASCHILE NELLA PRATICA CLINICA

---

*Con il contributo di Maria Ciliberti*





---

# INDICE

---

<b>Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>1. Etiologia dell'infertilità maschile</b>	<b>7</b>
<b>2. Classificazione e manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo</b>	<b>18</b>
<b>3. Il ruolo delle gonadotropine nell'infertilità maschile</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>43</b>



---

## INTRODUZIONE

---

L'infertilità di coppia rappresenta un importante problema medico e sociale, interessando circa il 15-20% delle coppie in età fertile nei Paesi industrializzati. Studi recenti hanno permesso di chiarire che almeno la metà delle cause dell'infertilità di coppia è da ricercare nel maschio. Pertanto, un ruolo fondamentale deve essere riconosciuto allo **specialista andrologo**, il cui compito è quello di individuare la patogenesi dell'infertilità maschile e **intraprendere percorsi terapeutici atti a migliorare le caratteristiche seminali del soggetto infertile**.

Inoltre, nei Centri di procreazione medicalmente assistita (PMA) l'andrologo dovrebbe essere un ulteriore punto di riferimento, in sinergia con il ginecologo, ai fini della valutazione del ricorso alla PMA, delle relative tempistiche e delle tecniche più adatte al raggiungimento del risultato atteso.

Attualmente le patologie andrologiche hanno raggiunto una diffusione tale da essere considerate malattie sociali ed è ormai noto che queste possono manifestarsi in tutti gli stadi della vita del maschio, dalla nascita fino alla terza età. Pertanto, particolare attenzione andrebbe riservata al ruolo della **prevenzione in ambito andrologico**. Infatti, con l'abolizione della visita di leva – in passato prima e unica forma di screening per il giovane adulto – è venuta a mancare un'importante attività preventiva di primo livello per cui la salute riproduttiva e sessuale del maschio viene presa in carico solo quando le problematiche diventano eclatanti, con un ritardo che certamente non agevola l'intervento medico e che si accompagna spesso a una crescita dei costi sanitari.

Un programma di prevenzione su larga scala, rivolto ai giovani adulti, dovrebbe favorire l'informazione sui principali fattori di rischio che causa-

no i disturbi dell'apparato riproduttivo e sessuale. I pediatri, sia di libera scelta che dei reparti specialistici, hanno un ruolo centrale nella prevenzione in età infantile e preadolescenziale e sono, quindi, i primi gestori della comunicazione andrologica. Ma in età adulta è il medico di medicina generale che ha il compito di sensibilizzare e informare i propri pazienti sui principali fattori che mettono a rischio la corretta funzionalità riproduttiva e sessuale del maschio.

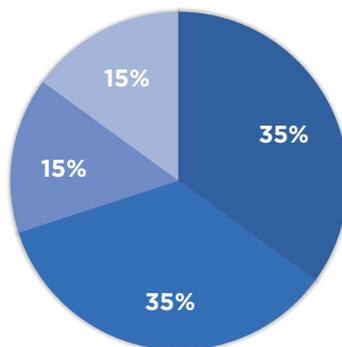
Nella prima parte di questo Manuale vengono richiamati i principali fattori coinvolti nell'eziologia dell'infertilità maschile, fenomeno spesso sottovalutato e poco indagato rispetto alla condizione femminile. Nel secondo capitolo vengono descritte le classificazioni e le manifestazioni cliniche dell'ipogonadismo maschile, una delle principali cause di infertilità nell'uomo, entrando nel merito della fisiopatologia della produzione gonadica maschile e dei parametri seminali. Infine, il terzo capitolo affronta, sulla base dei dati di letteratura e delle Linee guida disponibili, la terapia indicata per la gestione dei casi di ipogonadismo, tenendo in considerazione i diversi fattori che concorrono nella scelta della strategia terapeutica, come l'età di insorgenza della malattia, la severità dei sintomi, il desiderio di prole e altro ancora.

# 1. EZIOLOGIA DELL'INFERTILITÀ MASCHILE

Il trattamento dell'infertilità di coppia assume sempre maggiore rilevanza anche in considerazione della crescente denatalità dei Paesi occidentali, inclusa l'Italia, cui concorrono cause di varia origine: problemi di carattere economico e sociale, il procrastinarsi dell'età in cui si ricerca una gravidanza, ma anche il disconoscimento del fattore maschile nell'eziopatogenesi dell'infertilità.

Secondo i dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità, nel 35% dei casi di infertilità risulta preponderante il fattore maschile, in un altro 35% quello femminile, nel 15% vi è un fattore di coppia, ossia una condizione in cui coesiste una subfertilità sia maschile che femminile, e nel restante 15% l'eziologia rimane *sine causa* (figura 1) [1].

© **Figura 1.** Eziopatogenesi dell'infertilità



■ Fattore femminile ■ Fattore maschile ■ Infertilità di coppia ■ Infertilità idiopatica

Fonte: Ministero della Salute.

L'**infertilità**, definita dall'assenza di gravidanza volontaria dopo almeno un anno di rapporti sessuali mirati, completi e non protetti, è un fenomeno che, nei Paesi industrializzati, **interessa il 15-17% circa delle coppie in età riproduttiva** [2]. Essendo l'età un fattore determinante per la fertilità femminile, dopo i 35 anni sono sufficienti 6 mesi di assenza del concepimento nonostante rapporti mirati per intraprendere gli accertamenti sulla coppia.

Tuttavia, l'attenzione della maggior parte degli specialisti in ginecologia continua a essere focalizzata, soprattutto all'inizio, sulle indagini riservate alla paziente in carico per infertilità, con un coinvolgimento del partner maschile solo in una fase tardiva di accertamento, limitato in genere all'ecografia testicolare e all'esame del liquido seminale, senza avvalersi dell'importante consulto con l'andrologo, figura di riferimento della salute riproduttiva e sessuale maschile e, di riflesso, della coppia.

Pertanto, un approfondito iter diagnostico e terapeutico dovrebbe essere condotto anche nei pazienti candidati a procreazione medicalmente assistita (PMA), al fine di utilizzare spermatozoi qualitativamente migliori e, quindi, aumentare le probabilità di successo dell'intervento.

I fattori di rischio che interferiscono sulla funzione gonadica maschile sono piuttosto noti:

- ◆ **stile di vita:** diete ipercaloriche, sedentarietà, obesità, stress psicofisico e sportivo, fumo, alcol, uso di sostanze d'abuso (droghe e doping sportivo);
- ◆ **fattori ambientali:** esposizione a inquinanti ambientali con effetto di *endocrine disruptors* (pesticidi, resine epossidiche, vernici, ecc.);
- ◆ **rischi occupazionali:** con interessamento di settori lavorativi quali agricoltura, zootecnia, industria chimica, siderurgia;
- ◆ **fattori socio-economici:** pianificazione della gravidanza dopo i 35 anni, con conseguente importante riduzione della riserva ovarica femminile e maggiore rischio di anomalie cromosomiche fetali e di aborto.

Il liquido seminale rappresenta un indicatore dello stato di salute e di benessere dell'uomo e viene sensibilmente alterato da diverse condizioni, come un rialzo febbrile, una malattia, lo stile di vita e l'occupazione professionale. L'abitudine al fumo, ad esempio, influenza la motilità sperma-

tica così come anche un allenamento sportivo eccessivo può incidere sulla produzione ormonale testicolare e sulla spermatogenesi. Relativamente alle sostanze d'abuso, a differenza del consumo occasionale, l'uso cronico della cannabis provoca un danno riproduttivo persistente anche dopo la sua sospensione. Relativamente ai contaminanti ambientali, piuttosto diffusi, i primi casi descritti di calo della fertilità maschile sono stati osservati nei casellanti autostradali e nei vigili urbani, a causa dell'esposizione cronica al piombo di scarico delle autovetture.

La medicina del lavoro non prevede per il lavoratore degli stabilimenti di produzione del settore chimico o in coloro che entrano in contatto con sostanze tossiche per motivi professionali (ad esempio, resine epossidiche, vernici, pesticidi, erbicidi) l'opportunità di sottoporsi a un esame seminale in ingresso e a controlli periodici sulla fertilità, a differenza di quanto avviene nella lavoratrice.

Infine, ad accentuare il problema contribuiscono, almeno nel mondo Occidentale, fattori socio-economici che ritardano la pianificazione familiare verso fasce di età in cui la fertilità tende fisiologicamente a ridursi.

L'infertilità maschile può essere classificata in forme che agiscono a livello **pre-testicolare**, **testicolare** e **post-testicolare** (**tabella 1**).

---

⦿ **Tabella 1.** Classificazione dell'infertilità maschile

#### **Pre-testicolare**

- ◆ Ipogonadismo ipogonadotropo.
- ◆ Disturbi del coito.

#### **Testicolare (75% dei casi)**

- ◆ Varicocele.
- ◆ Criptorchidismo.
- ◆ Traumi testicolari.
- ◆ Alterata produzione spermatica dovuta ad anomalie del cariotipo e a microdelezioni del cromosoma Y.

#### **Post-testicolare**

- ◆ Lesioni ostruttive o subostruttive del tratto seminale.
  - ◆ Infezioni o malattie infiammatorie delle ghiandole accessorie.
  - ◆ Malattie autoimmuni.
-

**Le cause di infertilità** che agiscono con meccanismo **pre-testicolare** (ipogonadismo ipogonadotropo e disturbi del coito) **interferiscono con il normale funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare**, riducendo, quindi, la sintesi e/o la secrezione di gonadotropine e testosterone, con conseguente ridotta o mancata produzione di spermatozoi. **Le forme testicolari** rappresentano le cause più frequenti di infertilità maschile (circa 75% dei casi) e comprendono varie patologie che **agiscono direttamente a livello testicolare** causando un danno, **alterando la spermatogenesi e, talvolta, anche la steroidogenesi**.

Tra le forme testicolari, il **varicocele** è una patologia che si presenta come un'anomala dilatazione varicosa (ectasia) dei vasi del plesso pampiniforme, che colpisce maggiormente il testicolo sinistro, a causa della confluenza ad angolo retto della vena testicolare sinistra nella vena renale, di calibro inferiore rispetto alla vena cava inferiore in cui confluisce, ad angolo acuto, la vena testicolare di destra. Il varicocele colpisce circa il 20% dei maschi. Tuttavia, tale condizione non implica necessariamente l'infertilità, che riguarda il 25% dei casi: se il testicolo è "geneticamente" robusto, anche una condizione sfavorevole di innalzamento della temperatura causata dal varicocele potrà essere compensata; viceversa, se il testicolo è fragile geneticamente o in conseguenza all'esposizione di fattori ambientali spermiotossici, il danno del varicocele può essere molto rilevante sulla spermatogenesi [3].

Il **criptorchidismo**, altra causa testicolare di infertilità maschile, è caratterizzato dalla mancata discesa alla nascita di uno o entrambi i testicoli nel sacco scrotale. Tale condizione non è quasi mai dovuta a una ostruzione della discesa. Come noto, il testicolo si forma nella cavità addominale dell'embrione, in prossimità dell'area renale, e il percorso di discesa nel sacco scrotale è guidato da una struttura che si ritrae, il *gubernaculum*. La fase di discesa all'esterno dell'addome è funzionale all'attività del testicolo, essendo la temperatura del sacco scrotale inferiore a quella addominale. Un testicolo criptorchide, anche quando portato chirurgicamente in sede nella prima infanzia (è il pediatra ad accertarsi della condizione), risulta tuttavia disgenetico e associato con molta probabilità a un liquido seminale di bassa

qualità; di conseguenza, andrebbe mantenuta una sorveglianza post-puberale, richiedendo un esame del liquido seminale verso i 18-20 anni, quando la spermatogenesi è ancora sufficiente, indirizzando eventualmente alla crioconservazione entro i 30 anni, per preservare la fertilità maschile [3].

Relativamente ai **traumi testicolari**, se molto violenti, possono condurre a danni severi, fino all'atrofia del testicolo. Quando il trauma testicolare avviene dopo la pubertà, mette in condizioni il sistema immunitario di produrre anticorpi diretti contro gli spermatozoi, riconosciuti come estranei.

Infine, le **anomalie genetiche** sia del **cariotipo** (ossia, del numero dei cromosomi) che di **traslocazione** di alcuni frammenti di cromosomi su altri e le delezioni sul cromosoma Y<sup>1</sup> rappresentano le cause testicolari di infertilità da alterata produzione spermatica.

Le cause post-testicolari includono:

- ◆ tutte le lesioni che ostruiscono o subostruiscono il condotto seminale, deputato al passaggio degli spermatozoi dal testicolo fino alla zona di eiaculazione, e le ghiandole accessorie (vescichette seminali);
- ◆ le infezioni e le malattie infiammatorie delle ghiandole accessorie, che alterano la composizione del liquido seminale nutritivo, in cui sopravvivono le cellule germinali;
- ◆ le malattie autoimmuni.

Come anticipato, l'**ipogonadismo ipogonadotropo** è causato dalla compromissione della componente ipotalamica-ipofisaria, essendo l'alterata produzione di gonadotropine ipofisarie responsabile del deficit della produzione locale di androgeni (testosterone) e della ridotta o assente spermatogenesi. Tra le **cause genetiche note** dell'ipogonadismo ipogonadotropo, sono state studiate le seguenti condizioni:

- ◆ **sindrome di Kallmann**, associata caratteristicamente all'anosmia (assenza dell'olfatto) o all'iposmia e ad altre anomalie non olfattive; la forma familiare è dovuta a una trasmissione autosomica dominante o recessiva legata al cromosoma X;

1. La perdita di regioni del braccio lungo del cromosoma Y (microdelezioni del cromosoma Y) causa un'alterazione della spermatogenesi ed è responsabile di circa il 5-10% delle azoospermie non ostruttive e oligozoospermie gravi [N.d.R.].

- ◆ **sindrome di Prader-Willi**, situazione più severa e complessa, caratterizzata anche da grave obesità e ritardo mentale; è determinata dalla delezione del braccio 15q11-13 nel cromosoma di origine paterna;
- ◆ **sindrome di Laurence-Moon-Biedl**, in cui si associano retinite pigmentosa, obesità e polidattilia.

Tuttavia, nel 60% dei casi l'eziologia rimane sconosciuta e si parla di **ipogonadismo ipogonadotropo congenito**, geneticamente eterogeneo, senza diagnosi delle motivazioni alla base di una funzione ipotalamica o ipofisaria inadeguata a stimolare l'attività del testicolo o di una secrezione di gonadotropine non attive.

Il **fenotipo** è quello di una **pubertà ritardata**, con i vari segni correlati (habitus eunucoide, ginecomastia, ridotto volume testicolare); talvolta, è riscontrabile soltanto un **ipoandrogenismo "lieve"** che conduce a diagnosi tardiva.

Le cause **acquisite** dell'ipogonadismo ipogonadotropo sono elencate di seguito:

- ◆ tumori ipofisari o trattamenti ablativi o radianti in sede ipotalamica/ipofisaria;
- ◆ adenomi secernenti o non secernenti;
- ◆ deficit isolato di LH (noto come "eunuco fertile"), caratterizzato da bassi livelli di LH con livelli di FSH tuttavia nella norma;
- ◆ patologie infiammatorie dell'ipofisi (ad esempio, ipofisite autoimmune);
- ◆ terapie soppressive dell'attività ipotalamica/ipofisaria.

Tra le cause soppressive, si richiamano l'abuso di steroidi anabolizzanti, la terapia con testosterone e la disfunzione ipotalamica conseguente all'abuso e consumo di oppiacei.

L'andrologo (o l'urologo con competenze andrologiche) pone diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo attraverso:

- ◆ **dosaggi biumorali**: *in primis* andranno verificati i bassi valori di LH, FSH e testosterone e, a seguire, eventuali/ulteriori accertamenti ormonali mirati, come nel caso dell'adenoma ipofisario GH o prolattina-secernente, che rivelerà aumentati livelli di GH (ormone della crescita), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) o prolattina;

◆ **tecniche di imaging:** RMN (con contrasto) o CT nei casi di sospette manifestazioni in sede cerebrale e ipofisaria.

In tali pazienti la terapia con gonadotropine risulta efficace nell'incrementare i parametri seminali e, frequentemente, nel favorire il concepimento naturale; inoltre, nel caso in cui la condizione sia diagnosticata nel periodo prepuberale, tale terapia consente la progressione della fase di accrescimento verso la pubertà.

I **disturbi del coito**, rara causa di infertilità, sono conseguenza di disturbi dell'erezione, aneiaculazione o eiaculazione retrograda. In caso di disfunzione erettile, è importante escludere le cause organiche su base neurologica e/o vascolare e improntare una terapia farmacologica con PDE5-inibitori. Infine, nei casi di eiaculazione retrograda, diagnosticata dall'assenza di spermatozoi nel liquido seminale e dalla loro presenza nelle urine dopo masturbazione, la soluzione percorribile è il ricorso alle tecniche di fecondazione assistita.

Ritornando alle cause testicolari di infertilità (**tabella 2**), il varicocele è una condizione che può essere corretta chirurgicamente, compatibilmente-

© **Tabella 2.** Cause testicolari di infertilità

Condizione	Caratteristiche	Diagnosi	Terapia
<b>Varicocele</b>	Ectasie dei vasi del plesso pampiniforme presenti nel 10-15% dei maschi adulti e nel 25% dei maschi infertili; nella maggior parte dei casi coinvolge il testicolo sinistro, dove la vena spermatica confluisce nella renale ad angolo retto.	Esame clinico o con ecodoppler.	Tecniche di correzione chirurgica/scleroterapica nei casi indicati.
<b>Criptorchidismo</b>	Può essere congenito o acquisito; è più frequente come difetto congenito e può essere isolato o in associazione ad altre anomalie congenite. L'incidenza è del 2-9% alla nascita e si riduce all'1-2% dopo i 3 mesi di età per la discesa testicolare spontanea.	Esame obiettivo e/o con ausilio di RM.	Correzione chirurgica entro i 2 anni di età.
<b>Torsione testicolare</b>	Torsione spontanea del testicolo sul funicolo con dolore ischemico in sede addominale e scrotale.	Clinica ed ecografica, che mostra assenza del flusso arterioso.	Detorsione manuale o chirurgica (entro 4 ore dall'insorgenza).

te con l'età anagrafica della partner considerando che per ottenere un miglioramento dei parametri seminali bisogna attendere almeno un anno dall'intervento. Relativamente al danno da torsione testicolare, a causa del mancato afflusso arterioso, è prioritario intervenire urgentemente con la detorsione manuale o chirurgica (entro 3-4 ore) per salvare il testicolo. Tra i **fattori genetici** che determinano un'alterata produzione spermatica, la più nota **alterazione del cariotipo** (0,4% della popolazione) è rappresentata dalla **sindrome di Klinefelter** (47XXY). Tra le **microdelezioni del cromosoma Y**, quella che interessa la regione AZF del braccio lungo del cromosoma Y è responsabile del grave deficit della produzione spermatica che incide sul 10% degli azoospermici non ostruttivi e sul 3-5% degli oligospermici idiopatici. Possiede valore prognostico prima dell'esecuzione della biopsia testicolare; nel caso di completa delezione delle aree AZFa o AZFb l'esame bioptico non è raccomandato in quanto la possibilità di trovare spermatozoi è nulla e non si può ricorrere nemmeno alla PMA. Infine, la sindrome da insensibilità parziale agli androgeni (**PAIS**) è una condizione riscontrata nel 2-3% dei casi di azoospermia o oligospermia severa, legata al cromosoma Xq11-12 che si associa a un quadro clinico variabile, che può comprendere la sola infertilità o la femminilizzazione. L'**esame seminale**, che consente di valutare il danno severo della spermatogenesi, è il test cardine nell'iter diagnostico dell'infertilità maschile, ma **non è sufficiente per porre una diagnosi**. Nell'ambito della riproduzione assistita, al fine di guidare l'interpretazione dell'esame del liquido seminale, è importante che si instauri un dialogo tra il biologo della riproduzione e il seminologo, che possiedono una percezione globale della qualità del liquido seminale osservato al microscopio, e lo specialista che deve intraprendere la terapia mirata a migliorare i parametri spermatici per la PMA dopo aver visionato il referto seminale.

Come riportato nell'edizione aggiornata al 2021 del manuale OMS per l'esame e il trattamento del liquido seminale e nella relativa versione tradotta [4], **è considerato fertile un soggetto che rientra nel quinto percentile** di valori dei parametri spermatici; **tuttavia**, bisogna considerare

che l'entità di tale fertilità è estremamente modesta<sup>2</sup> e che **una buona fertilità si colloca intorno al cinquantesimo percentile**. Di conseguenza, i valori di riferimento dei parametri seminali non devono essere intesi come perentorio indice di normalità del liquido seminale, ma devono essere interpretati nel contesto clinico della coppia. Tale evenienza potrebbe rappresentare un limite per l'interpretazione dell'esame condotto al di fuori dei Centri di PMA; una conta, ad esempio, di 16 milioni di spermatozoi/1 ml, ritenuta sufficiente ai fini della fertilità, potrebbe non rendere evidente al clinico la possibilità di un supporto con gonadotropine per migliorare i parametri spermatici in assenza di ulteriori riferimenti nel referto seminale (un valore intorno a 55-60 milioni di spermatozoi/1 ml è generalmente indicativo di una fertilità valida).

L'esame seminale viene accompagnato al dosaggio di FSH e alla valutazione del volume testicolare. Premesso che **non esistono valori assoluti di FSH o di volume testicolare predittivi della presenza o assenza di spermatozoi**, in presenza di un **livello di FSH superiore a 8 mUI/L e di un volume testicolare ridotto (<15 ml) è verosimile un danno tubulare severo** e indipendente dalle gonadotropine; quando i valori di FSH e volume testicolare sono nella norma, è possibile un danno tubulare moderato. L'esecuzione dell'ecodoppler scrotale è utile in caso di varicocele o di sospetto tumore scrotale. Il riscontro di microlitiasi testicolare pone indicazione all'esecuzione dei marker tumorali e necessita di monitoraggio periodico (autopalpazione).

Tra le **cause post-testicolari ostruttive**, quelle infettive come la *Clamidia*, sebbene poco sintomatiche, possono causare ostruzioni dei condotti deferenti, dell'epididimo o dei condotti eiaculatori (**tabella 3**). Su questi ultimi possono verificarsi ostruzioni causate da cisti prostatiche che devono essere indagate attraverso un'ecografia transrettale, con successiva rimozione e risoluzione dell'ostruzione.

**2.** Tale riferimento deriva dalla distribuzione dei valori degli uomini le cui partner hanno concepito entro 12 mesi dalla sospensione dei metodi contraccettivi; il quinto percentile inferiore di questa distribuzione è stato interpretato come il cut-off tra uomini fertili e infertili. È quindi essenziale ampliare il concetto di interpretazione dei risultati dell'esame del liquido seminale [*N.d.R.*].

© **Tabella 3.** Cause post-testicolari ostruttive di infertilità

Condizioni	Cause congenite	Cause acquisite
<b>Ostruzione intratesticolare</b>	Cisti.	Post-infettive o post-traumatiche.
<b>Ostruzione epididimaria</b>	Associate a mutazioni. Genetiche (con agenesia/disgenesia di tratti dell'epididimo).	Flogosi da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> o <i>Chlamydia trachomatis</i> o esiti di interventi.
<b>Ostruzione dei vasi deferenti</b>	Assenza congenita bilaterale dei deferenti.	Vasectomia, aderenze post-chirurgiche.
<b>Ostruzione dei dotti eiaculatori</b>	Cisti prostatiche o mulleriane.	Post-chirurgiche o post-infettive, ad esempio, uretroprostatiti.

Fonte: Salonia *et al.*, 2021 [5], mod.

Le **infezioni** conducono a un danno della qualità spermatica del liquido seminale con compromissione della capacità di nutrimento e di energia dello spermatozoo sospeso. Pertanto, insieme all'infertilità immunologica, rientrano tra le cause post-testicolari non ostruttive (**tabella 4**).

© **Tabella 4.** Cause post-testicolari non ostruttive di infertilità

Cause	
<b>Infezioni ghiandole accessorie</b>	Uretriti, prostatiti, vescicoliti, epididimiti, orchiti.
Cause neoplastiche	
<b>Infertilità immunologica</b>	Presenza di anticorpi anti-spermatozoi sulla superficie del gamete maschile rilevati tramite metodo diretto (MAR test) o nel sangue mediante test indiretto (GAT) in <5% dei maschi infertili.

Fonte: Salonia *et al.*, 2021 [5], mod.

In tali casi l'analisi del liquido seminale è utile per la diagnosi. Considerando che la gran parte del volume di eiaculato è costituito dal liquido di sostentamento degli spermatozoi e che questi ultimi rappresentano il 10% del volume, i casi di **basso volume di eiaculato** non sono visivamente evidenti al momento della raccolta del campione. La valutazione del basso volume di eiaculato (<1 ml è generalmente indicativo di una lesione delle ghiandole accessorie) si affianca all'interpretazione dell'alterazione

di parametri dell'esame seminale suggestivi di **cause post-testicolari di infertilità**, tra cui:

- ◆ **pH e viscosità**: un valore elevato del pH è indicativo di un processo infiammatorio (ad esempio, prostatite). Se il pH è molto acido, è probabile una causa ostruttiva (ad esempio, ostruzione del dotto eiaculatore per cisti prostatica);
- ◆ **conta leucocitaria**: se il numero dei leucociti >1 milione/ml, deve essere presa in considerazione una causa infiammatoria (i patogeni più comuni sono enterococco, *E. coli* e ureoplasma).

---

## 2. CLASSIFICAZIONE E MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPOGONADISMO

---

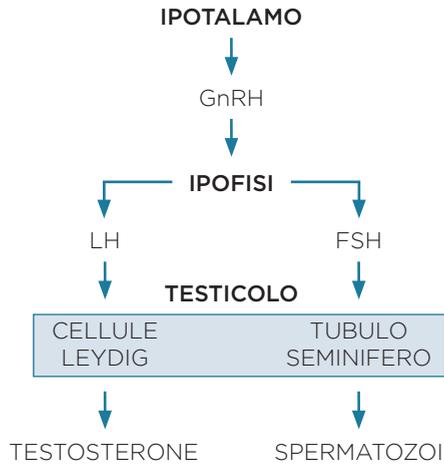
Come noto, **la produzione** endocrina **del GnRH** (ormone di rilascio delle gonadotropine) **ipotalamico** induce a livello dell'**ipofisi** il rilascio di gonadotropine: LH e FSH, che stimolano lo sviluppo e la funzionalità testicolare. A livello periferico, l'ormone FSH va ad agire su tubuli seminiferi del testicolo promuovendo le prime fasi maturative della spermatogenesi. Le cellule interstiziali di Leydig, sotto lo stimolo dell'ormone LH, producono gli ormoni androgeni, in particolare testosterone che, attraverso il legame ai recettori androgenici espressi sulle cellule di Sertoli che costituiscono l'epitelio dei tubuli seminiferi, stimola le fasi finali della spermatogenesi. Inoltre, il testosterone promuove la virilizzazione dei tessuti non gonadici e, in analogia agli steroidi gonadici, esercita a livelli accresciuti un effetto di feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, responsabile del controllo endocrino sulla secrezione del GnRH e delle gonadotropine (**figura 2**).

La **volumetria** del testicolo **è proporzionale alla quantità dei tubuli seminiferi**, aree deputate alla produzione degli spermatozoi e, in minima parte, dalle **cellule interstiziali di Leydig**.

La parete dei tubuli seminiferi è costituita da un epitelio germinativo che comprende, accanto alle cellule germinali in diverso stadio differenziato, le **cellule di Sertoli**, cellule di sostegno con importanti funzioni endocrine. Le cellule germinali in stadio precoce di sviluppo sono localizzate perifericamente, mentre quelle negli stadi maturativi più avanzati prospettano verso il lume (**figura 3**).

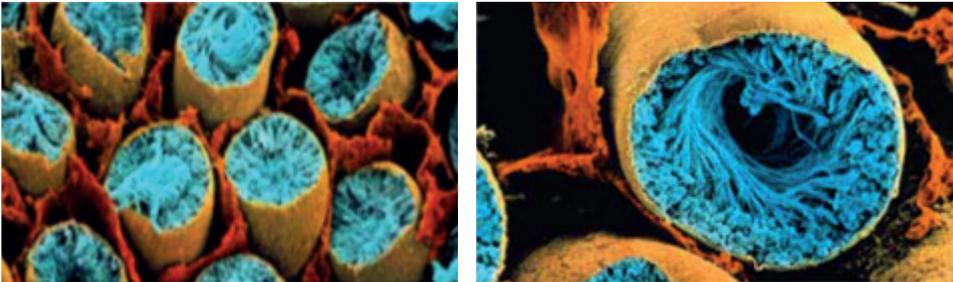
Per **ipogonadismo maschile** si intende una condizione clinica caratterizzata da una riduzione più o meno marcata dei caratteri sessuali secondari

© **Figura 2.** Schema di regolazione endocrina dell'attività gonadica maschile



In dettaglio, l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) agisce sulle cellule gonadotrope ipofisarie, stimolandole alla secrezione dell'ormone luteinizzante (Luteinizing Hormone, LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (Follicle-Stimulating Hormone, FSH). FSH e LH, prodotti rispettivamente dalle cellule  $\beta$  e  $\gamma$  dell'adenipofisi, agiscono sulla gonade maschile.

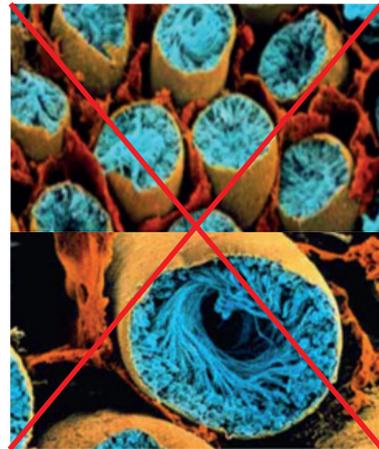
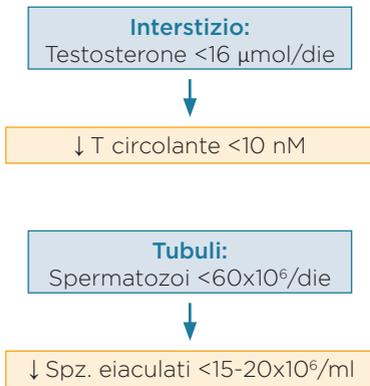
© **Figura 3.** Dettaglio tubuli seminiferi e interstizio del testicolo



conseguente a una ridotta secrezione di testosterone oppure a un'insensibilità periferica alla sua azione. Tale condizione, interessando le due principali popolazioni cellulari rappresentative dell'interstizio e dei tubuli seminiferi, si può realizzare con una disfunzione a carico della componente endocrina conseguente alla riduzione dei livelli di testosterone circolante, o di quella esocrina, a causa del deficit della spermatogenesi (**figura 4**).

⊙ **Figura 4.** Alterazioni endocrine ed esocrine dell'ipogonadismo

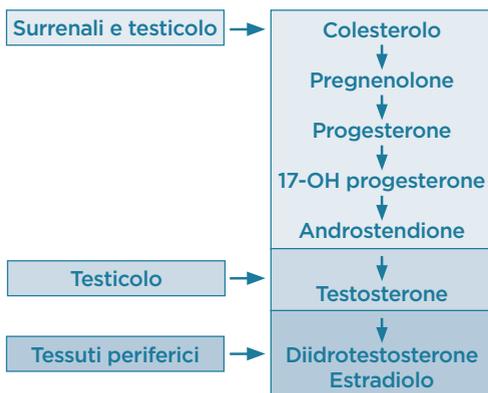
**TESTICOLO: due principali popolazioni**



Il testosterone viene sintetizzato nel testicolo attraverso i processi enzimatici della **steroidogenesi**, a partire dal precursore colesterolo e dalla successiva conversione dei derivati intermedi, compresi quelli di origine surrenale (**figura 5**).

Nei tessuti bersaglio la maggior parte del testosterone circolante viene trasformata nel derivato androgeno diidrotestosterone dall'isoenzima

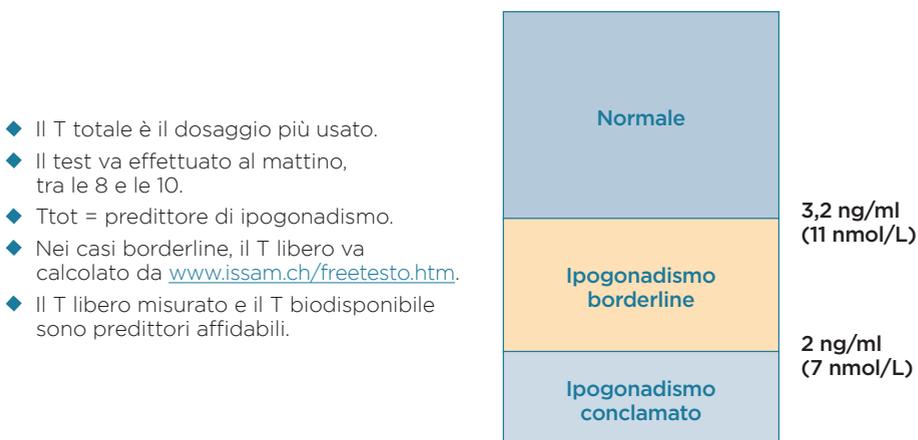
⊙ **Figura 5.** Steroidogenesi e organi bersaglio del testosterone



microsomiale 5  $\alpha$ -reduttasi; una quota minoritaria viene convertita in estradiolo, sotto l'azione dell'enzima aromatasi, localizzato principalmente nel tessuto adiposo.

Un'espressione fenotipica diretta dell'alterato assetto endocrino dell'obeso a causa degli elevati livelli di estrogeni è la **ginecomastia maschile**, con presenza di alterazioni sulla fertilità e sulla spermatogenesi conseguenti al deficit indotto sulla sintesi e sul rilascio delle gonadotropine ipofisarie. Per completezza di esposizione, anche nella donna viene prodotto, in rapporto minoritario rispetto agli estrogeni, testosterone di derivazione ovarica e surrenale, ma tale attività è fondamentale per l'espressione della morfologia genitale, come lo sviluppo pilifero, del clitoride e il desiderio sessuale. La misurazione dei livelli sierici di testosterone consente la determinazione dello stato androgenico. Il dosaggio del testosterone totale è il test più diffuso e va eseguito al mattino, a causa del ciclo circadiano di secrezione dell'ormone, che è massimale nelle prime ore del giorno e tende a calare verso la sera. Il test rappresenta un buon predittore dell'ipogonadismo: un valore superiore a 3,2 ng/ml (corrispondente a 11-12 nmol/L)<sup>3</sup> è generalmente riconosciuto come condizione di normalità (**figura 6**).

© **Figura 6.** Misurazione dello stato androgenico



**3.** Limite italiano. In USA, ad esempio, il valore di cut-off è spostato a 3,5 ng/ml, mentre il limite inferiore a livello europeo è 3,0 ng/ml [N.d.R.].

Ai fini di una corretta interpretazione del test, il valore numerico del testosterone totale deve essere contestualizzato in base all'età anagrafica del paziente, a causa del fisiologico declino produttivo del testosterone età-correlato, ma, soprattutto, a livello individuale. A titolo di esempio, un valore di T totale di 7,5 ng/ml misurato in un giovane adulto sano che, rivalutato dopo i 40 anni, raggiunge un valore pari a 3,2 possiede una valenza diversa rispetto al declino prevedibile in base all'età in un altro soggetto ultra40enne che, a parità di T totale (3,2 ng/ml), partiva da un valore di 4,5 ng/ml a 20 anni. Dunque, per una corretta valutazione andrologica, le indagini andrebbero previste in giovanissima età, verso i 18-20 anni, quando la produzione di testosterone è massima.

I casi di ipogonadismo borderline, cioè con valori di T totale compresi tra 2 e 3,2 ng/ml, il cui declino è associato al deficit della spermatogenesi, possono rispondere favorevolmente all'impiego di gonadotropina corionica (human Chorionic Gonadotropin, hCG) che sostiene la produzione di testosterone. In tali soggetti infertili non è indicato l'impiego del testosterone, che inibisce la spermatogenesi<sup>4</sup>, ma il raggiungimento e il mantenimento di un valore di testosterone al di sopra di 3,0 ng/ml deve essere perseguito attraverso l'uso di hCG.

L'ipogonadismo è **classificabile** secondo due criteri principali, di seguito specificati.

◆ **Per sede del danno (figura 7):**

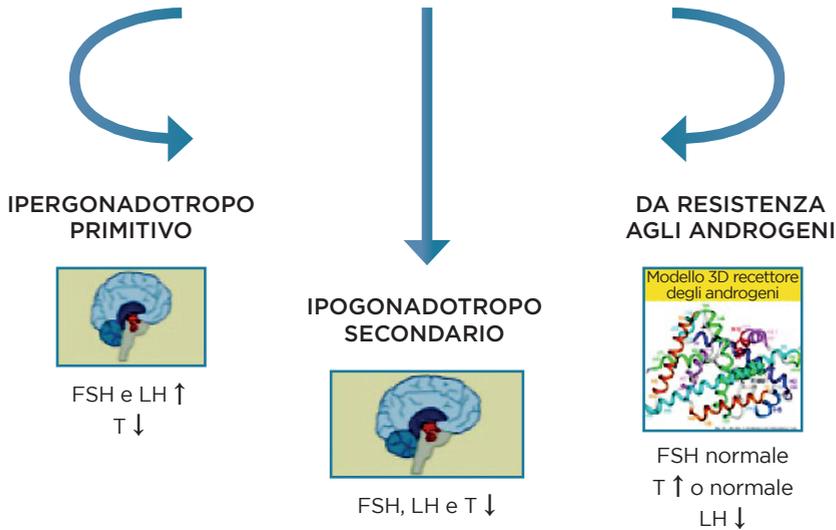
1. ipogonadismo primario o primitivo (ipergonadotropo) o testicolare;
2. ipogonadismo secondario (ipogonadotropo) o ipotalamo-ipofisario;
3. ipogonadismo da resistenza ormonale.

◆ **Per epoca di insorgenza (tabella 5):**

1. VEOH (Very Early Onset Hypogonadism), ovvero a insorgenza molto precoce (fetale);
2. EOH (Early Onset Hypogonadism), ovvero a insorgenza precoce (adolescenziale);
3. LOH (Late Onset Hypogonadism), ovvero a insorgenza tardiva.

4. A causa del feedback negativo indotto dal testosterone a livello centrale, che deprime la produzione di gonadotropine ipofisarie. Tale razionale è alla base delle associazioni di progesterone e testosterone ad alti dosaggi, studiate come anticoncezionali maschili [N.d.R.].

⊙ **Figura 7.** Classificazione dell'ipogonadismo per sede del danno



L'ipogonadismo **primario**, detto **ipergonadotropo**, è caratterizzato da **elevati livelli plasmatici di gonadotropine**, con sede di presentazione del **danno a livello testicolare**. Nella forma **secondaria**, invece, la sede del **danno è a livello ipotalamo-ipofisario** e sono rilevabili **bassi livelli plasmatici di gonadotropine** (ipogonadismo **ipogonadotropo**).

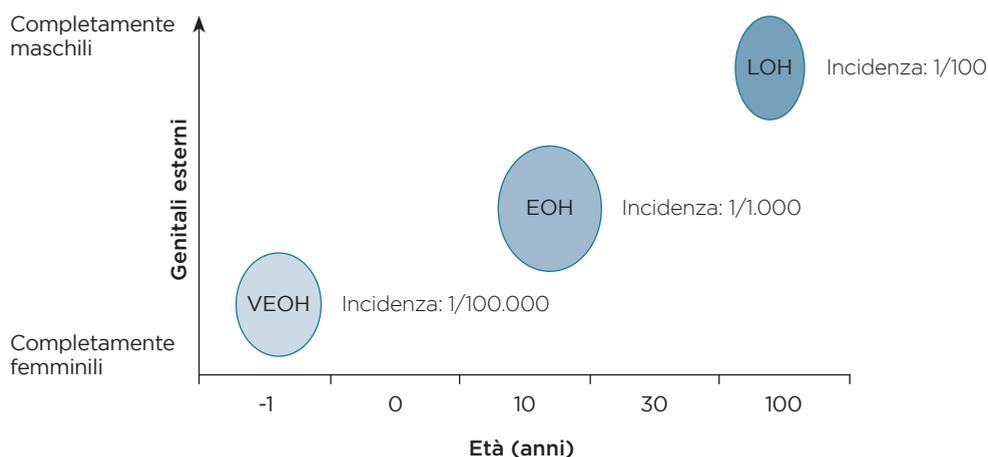
⊙ **Tabella 5.** Classificazione dell'ipogonadismo per epoca di insorgenza

Ipogonadismo	Caratteristiche
VEOH	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Compare in età fetale.</li> <li>◆ Maschi con normale cariotipo 46XY.</li> <li>◆ Mutazioni del recettore per gli androgeni o per deficit di uno degli enzimi coinvolti nella sintesi del testosterone.</li> <li>◆ Alla nascita, genitali esterni ambigui o completamente femminili.</li> <li>◆ Alla pubertà, amenorrea.</li> </ul>
EOH	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Compare nell'infanzia per conseguenza di danni ipofisari o per cause genetiche.</li> <li>◆ I genitali possono presentare deficit di completa virilizzazione e vi è ritardo puberale.</li> </ul>
LOH	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Sindrome clinica e biochimica associata all'invecchiamento e caratterizzata da ridotti livelli di testosterone.</li> <li>◆ Può determinare un peggioramento della qualità della vita e influenzare la funzione di molti organi.</li> <li>◆ Numerose comorbidità (diabete, sindrome metabolica, insufficienza renale cronica, cirrosi epatica) possono influenzare la produzione di testosterone.</li> </ul>

Nell'ipogonadismo fetale **VEOH**, la cui incidenza è di 1/100.000 casi, **i genitali esterni si presentano alla nascita ambigui o completamente femminili** nonostante il cariotipo normale. Ciò a causa di mutazioni del recettore per gli androgeni o per il deficit di uno degli enzimi coinvolti nella sintesi del testosterone, con conseguente mancata trasformazione dei genitali indifferenziati fetali verso il fenotipo maschile. In assenza di testosterone in età fetale, quindi, i testicoli rimarranno confinati all'interno dell'addome, privi del sacco scrotale, e il neonato presenterà genitali esterni ambigui o femminili e assenza di utero. L'indagine sull'assenza di mestruazione in età puberale consentirà di risalire alla diagnosi della condizione.

Nella condizione tipica dell'età puberale o adolescenziale **EOH** (incidenza: 1/1.000 casi), invece, che si manifesta per conseguenza di danni ipofisari o per cause genetiche, **i genitali esterni si sono differenziati**, sebbene con **quadri variabili di alterazione della virilizzazione** (ad esempio, ridotto o assente sviluppo pilifero, aspetto di tipo eunucoide) e **ritardo puberale**. Infine, nella più frequente forma tardiva **LOH** (incidenza: 1/100 casi), il **fenotipo maschile risulta nella norma**. Si tratta di una condizione associata all'invecchiamento o all'uso cronico di sostanze d'abuso, per la quale concorrono comorbilità che determinano un abbassamento dei livelli

⊙ **Figura 8.** Classificazione dell'ipogonadismo per età e fenotipo



plasmatici di testosterone, la più frequente delle quali è il diabete, seguito dalla sindrome metabolica e, più raramente, dall'insufficienza renale cronica e dalla cirrosi epatica (**figura 8**).

Ricapitolando, l'**ipogonadismo primario** (o ipergonadotropo) è dovuto a una **ridotta secrezione di testosterone da parte di un testicolo** che non si sviluppa normalmente nella vita fetale oppure è danneggiato da malattie intercorrenti, traumi o iatrogenicità. Più in dettaglio, in base all'eziologia del danno, l'ipogonadismo primario può essere differenziato come di seguito specificato:

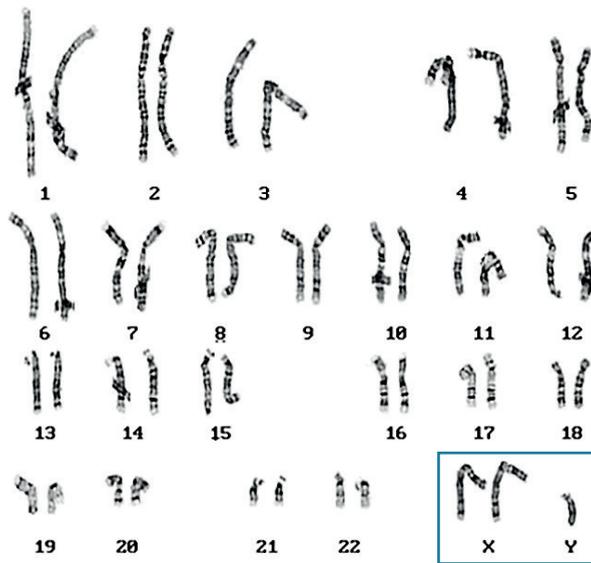
- ◆ **su base genetica**, che comprende più frequentemente la sindrome di Klinefelter (**figura 9**), una condizione ancora sottodiagnosticata nonostante l'incidenza (1/500-600), causa investigata in occasione della ricerca di prole o per accertamenti legati ad altre condizioni. Altre cause su base genetica sono la distrofia miotonica e la sindrome XYY;
- ◆ **da danno funzionale**, che comprende la castrazione (chirurgica o traumatica), l'esposizione a sostanze tossiche (farmaci o agenti chimici) e a radiazioni ionizzanti;
- ◆ **su base enzimatica**, che include il deficit degli enzimi 17- $\alpha$ -idrossilasi, C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> desmolasi e 17- $\beta$ -OH steroido-deidrogenasi;
- ◆ **da danno infettivo**, che comprende l'orchite parotitica e altre tipologie di orchiti.

Nei casi di **ipogonadismo da resistenza ormonale**, la mancata risposta agli androgeni può essere dovuta all'**assenza completa** o alla **riduzione dei recettori**, oppure a **difetti della funzionalità recettoriale o post-recettoriale** che comportano una ridotta bioattività ormonale.

Nei casi di **ipogonadismo secondario**, come già anticipato, il testicolo non presenta alterazioni e, sebbene sano, rimane in uno stato di quiescenza infantile perché non raggiunto dal messaggio puberale legato all'incremento della secrezione di gonadotropine, a seguito di un'alterazione della funzionalità ipofisaria o di una mancata risposta pituitaria che origina dal segnale ipotalamico<sup>5</sup>.

5. A rigore, se la sede del danno è a livello ipotalamico, l'ipogonadismo è definito terziario. Il termine di ipogonadismo secondario andrebbe riservato ai casi di danno ipofisario [N.d.R.].

© **Figura 9.** Cariotipo della sindrome di Klinefelter



La zona riquadrata evidenzia il cromosoma aggiunto X che determina il cariotipo 47XXY anziché 46XY.

In base all'eziopatogenesi, l'ipogonadismo secondario viene ulteriormente classificato come di seguito precisato:

- ◆ **deficit isolato di gonadotropina:** il cariotipo e gli altri parametri endocrini sono normali, a fronte di livelli di FSH e/o LH molto bassi o indosabili e assenza di tumore in sede ipofisaria o ipotalamica. Tale condizione clinica è riscontrata nelle cause genetiche note delle sindromi di Kallmann, dell'eunuco fertile, di Prader-Labhart-Willi, di Laurence-Moon-Biedl;
- ◆ **ipogonadismo secondario a iperprolattinemia:** l'iperprolattinemia è una causa riconosciuta di ipogonadismo maschile, attraverso la modulazione del rilascio del GnRH ipotalamico. Può originare da neoplasie ipofisarie (ad esempio, presenza di macroadenoma della prolattina) o essere di eziologia iatrogena;
- ◆ **ipopituitarismo,** con parziale o completa perdita della funzionalità del lobo anteriore dell'ipofisi: può essere idiopatico, secondario a neoplasie ipofisarie (ad esempio, craniofaringioma, adenomi) o a infezioni e processi infiammatori (ad esempio, tubercolosi, ipofisiti, istiocitosi X);

◆ **patologie acute e croniche:** malattie epatiche o renali, emocromatosi, che inducono un danno ipofisario.

L'**ipogonadismo tardivo** (LOH) è una sindrome **clinica e biochimica associata all'invecchiamento e caratterizzata da ridotti livelli plasmatici di testosterone** che, dopo i 40 anni di età<sup>6</sup>, si associa frequentemente a una produzione seminale alterata. Il LOH è di gran lunga la più comune forma di ipogonadismo maschile: anche le stime più prudenti riconoscono una prevalenza di 1-2:100 maschi adulti [6].

In una popolazione di uomini anziani, un basso livello di T totale ha una prevalenza del **30% in uomini di età superiore a 60 anni**. Premesso che diverse **comorbidità** (diabete, sindrome metabolica, IRC, cirrosi epatica) possono influenzare la produzione di testosterone, tale condizione assume rilevanza sociale a causa della ricerca di paternità in età sempre più avanzata, anche dopo i 50-60 anni.

In generale, **per livelli di T totale <12 nmol/L**, l'ipogonadismo tardivo è **sempre associato a sintomi e segni di entità variabile che riflettono la gravità della carenza androgenica** (ad esempio, riduzione della libido, delle erezioni spontanee e del volume testicolare, diminuzione della massa ossea e muscolare, astenia e turbe dell'umore, disturbi del sonno, scarsità della peluria), molti dei quali possono comportare un peggioramento della qualità di vita.

La scelta delle terapie disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da LOH va intrapresa in base al **desiderio di fertilità del paziente**, possibilità che esclude l'impiego di testosterone e per la quale è indicato il ricorso all'hCG, la cui conseguenza sarà l'incremento fisiologico del testosterone a supporto della produzione seminale. Diversi pazienti possono trarre beneficio dalla sola hCG, mostrando dopo qualche mese di terapia un miglioramento dei parametri dell'esame seminale, che può essere ulteriormente migliorato con l'aggiunta di FSH.

All'origine del normale declino della produzione di testosterone correlato all'invecchiamento sono riconosciute due cause principali, quella testico-

6. Dopo i 40 anni il testosterone cala dell'1% all'anno, aumentano i livelli di SHBG, viene perso il ritmo circadiano di secrezione e diminuiscono i recettori androgenici in alcuni tessuti [N.d.R.].

lare, alla base dell'insufficienza testicolare primaria, e quella conseguente all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (**tabella 6**). Attualmente si ritiene che entrambe le ipotesi (testicolare e ipofisaria) siano, in modo congiunto, responsabili dell'insorgenza della LOH.

© **Tabella 6.** Cause della LOH

Testicolare:	Asse ipotalamo-ipofisario:
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Riduzione quantitativa delle cellule di Leydig.</li> <li>◆ Ridotta perfusione ematica testicolare.</li> <li>◆ Alterazione della via delta-5 della steroidogenesi.</li> <li>◆ Ridotta risposta allo stimolo con hCG.</li> <li>◆ Normale risposta di LH allo stimolo con GnRH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Aumento modesto dei tassi di LH.</li> <li>◆ Scomparsa del ritmo nicotemurale del testosterone.</li> <li>◆ Modificazione delle oscillazioni pulsatili di LH.</li> <li>◆ Diminuzione quantitativa dei neuroni a GnRH.</li> </ul>

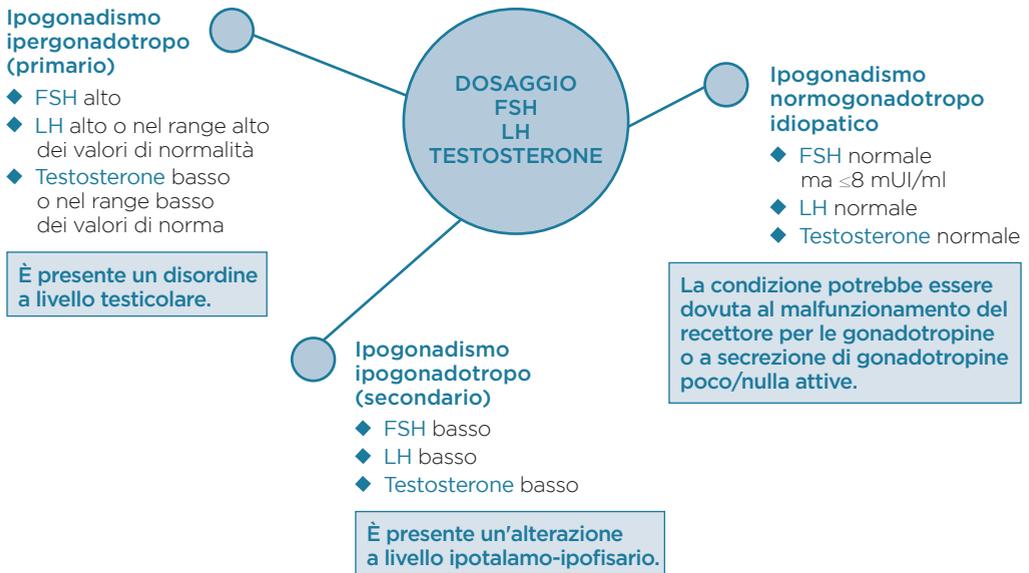
La rilevazione dei livelli sierici di testosterone e delle gonadotropine consente la differenziazione a livello biochimico dell'ipogonadismo fra forme primitive e secondarie.

Nell'**ipogonadismo ipergonadotropo** (primario), dove il danno è al livello testicolare, il valore di FSH è elevato, in analogia a quello di LH, mentre quello di testosterone è basso o collocato nel limite inferiore del range di normalità.

Nell'**ipogonadismo ipogonadotropo** (secondario), a seguito di un'alterazione a livello ipofisario-ipotalamico, è presente una bassa secrezione di FSH, LH e testosterone.

Infine, nel cosiddetto **ipogonadismo normogonadotropo** (idiopatico), con valori di FSH normali, ma inferiori alla soglia di 8,0 mUI/ml, valori di LH e testosterone normali o tendenzialmente spostati verso il range basso di normalità, la condizione potrebbe essere dovuta al malfunzionamento del recettore per le gonadotropine o alla secrezione di gonadotropine poco o per nulla attive (**figura 10**).

© **Figura 10.** Algoritmo diagnostico dell'ipogonadismo maschile



Fonte: Carnegie, 2004 [8]; Valenti *et al.*, 2013 [9], mod.

---

### 3. IL RUOLO DELLE GONADOTROPINE NELL'INFERTILITÀ MASCHILE

---

A partire dalla definizione di infertilità come l'incapacità di una coppia sessualmente attiva di ottenere una gravidanza dopo un anno di rapporti liberi, senza uso di alcuna metodica anticoncezionale, si stima che **circa il 25% delle coppie** non ottiene la gravidanza entro un anno. Di queste, il 15% richiede un trattamento medico per infertilità e meno del 5% rimarrà senza figli contro la propria volontà [10]. Il **fattore maschile** è responsabile dell'infertilità di coppia – come causa principale o co-fattore – in **oltre il 65% dei casi**, un dato ampiamente supportato dalla letteratura.

Tuttavia, negli USA è emerso che, su 7 milioni di coppie sottoposte ogni anno a tecniche di riproduzione medicalmente assistita, circa 2 milioni riferiscono che i partner maschili non sono stati sottoposti a valutazione andrologica [11], dato che evidenzia la mancata attenzione culturale alla condizione maschile come causa di infertilità.

Il dato è confermato anche in Italia: su 250.000 coppie infertili diagnosticate, sono 150.000 le coppie che non si avvalgono dei Centri di PMA e 45.000 quelle che non si rivolgono all'andrologo. Inoltre, la maggior parte dei maschi infertili valutati nei Centri di PMA viene indagata esclusivamente dal punto di vista seminale, con una visione riduttiva della condizione maschile che esclude, peraltro, la possibilità di diagnosticare patologie anche significative come una neoplasia testicolare.

Se dai dati emerge una grave sottovalutazione dell'infertilità, soprattutto maschile, tale condizione viene invece riconosciuta a livello legislativo: la

legge 40<sup>7</sup> ha infatti stabilito che l'infertilità è equiparata a una malattia e che **l'infertilità maschile è spesso prevenibile e talvolta curabile**.

L'ipogonadismo è riconosciuto in oltre il 10% delle cause di infertilità maschile (**tabella 7**). Di tali pazienti, quelli che rientrano nella categoria dell'ipogonadismo ipogonadotropo, che incidono intorno al 2%, rispondono in maniera efficace alla terapia con gonadotropine.

Tra le gonadotropine di impiego clinico, l'ormone **FSH regola la funzione delle cellule di Sertoli** che costituiscono i tubuli seminiferi e, tramite i fattori di crescita rilasciati da queste ultime, **interviene anche nella regolazione della funzione delle cellule di Leydig, contribuendo** pertanto, direttamente e indirettamente, **alla spermatogenesi**. In sinergia con

© **Tabella 7.** Distribuzione eziologica dell'ipogonadismo maschile

Diagnosi	Pazienti non selezionati
<b>Tutte</b>	<b>100%</b>
<b>Infertilità di causa (possibile) nota</b>	<b>42,6%</b>
- Testicoli mal discesi	8,4%
- Varicocele	14,8%
- Autoanticorpi spermatici	3,9%
- Tumori testicolari	1,2%
- Altro	20%
<b>Infertilità idiopatica</b>	<b>30%</b>
<b>Ipogonadismo</b>	<b>10,1%</b>
- Sindrome di Klinefelter (47,XXY)	2,6%
- XX maschile	0,1%
- Ipogonadismo primario di causa sconosciuta	2,3%
- Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)	1,6%
- Sindrome di Kallmann	0,3%
- Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico	0,4%
- Residuo dopo intervento chirurgico all'ipofisi	0,1%
<b>Malattia generale/sistemica</b>	<b>2,2%</b>
<b>Crioconservazione a causa di malattie maligne</b>	<b>7,8%</b>
<b>Disturbi dell'erezione/eiaculazione</b>	<b>2,4%</b>
- Ostruzione/vasectomia	3,1%
- Fibrosi cistica (CBAVD)	0,5%

Cause di infertilità maschile, fattori associati e percentuali di distribuzione su 10.469 pazienti.

Fonte: Dohle *et al.*, 2005 [12], mod.

**7.** Legge 19 febbraio 2004, n. 40 “Norme in materia di procreazione medicalmente assistita”, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004 [N.d.R.].

il testosterone, i cui livelli adeguati rappresentano il requisito assoluto per la spermatogenesi<sup>8</sup>, **l'FSH svolge comunque un ruolo chiave nella progressione maturativa degli spermatogoni dal tipo A al tipo B e nel favorire la vitalità delle cellule germinali**. Il rilascio di spermatozoi allungati dai testicoli (spermiazione) è sotto il controllo sinergico di FSH/T nel ratto ma anche nella scimmia [13].

Come ribadivano le Linee guida EAU del 2012, nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo viene raccomandato con un forte livello di evidenza l'impiego della terapia con gonadotropine per il trattamento dell'infertilità maschile, condizione per la quale è controindicato il trattamento sostitutivo con testosterone [14] (**tabella 8**).

I pazienti affetti da **ipogonadismo ipogonadotropo a insorgenza precoce rispondono in maniera efficace alla terapia con gonadotropine**, che consente l'induzione e il mantenimento puberale e la crescita del volume testicolare a partire da valori infantili fino all'avvio della spermatogenesi. **Per tali soggetti, non ancora alla ricerca di prole, non è opportuno proseguire negli anni con una terapia iniettiva a base di gonadotropine. Sarà opportuno, pertanto, sospenderla e sostituirla con una terapia a base di testosterone, al fine di mantenere lo stato di androgenizzazione, e prevedere un'eventuale crioconservazione seminale.** Il trattamento con testosterone dovrà essere **interrotto nel momento in cui il soggetto ricercherà la prole, per riprendere la terapia con hCG e FSH ai fini della spermatogenesi, fino al concepimento**. Nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo giovanile con presenza di condizioni cliniche come il varicocele, l'approccio terapeutico potrà essere integrato ove

© **Tabella 8.** Raccomandazioni delle Linee guida EAU 2012

Raccomandazioni	Grado
È disponibile una terapia farmacologica efficace per ottenere la fertilità negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo.	A
La sostituzione del testosterone è strettamente controindicata per il trattamento dell'infertilità maschile (bassi livelli di FSH e LH).	A

Fonte: Jungwirth *et al.*, 2012 [14], mod.

8. >3 ng/ml [N.d.R.].

possibile dall'intervento chirurgico, per evitare un danno alle gonadi portate a maturazione puberale con gonadotropine.

Nell'ultimo aggiornamento delle Linee guida EAU, **si ribadiscono con forte valenza il ruolo risolutivo delle gonadotropine** (FSH/hCG sia altamente purificate sia ricombinanti) **nell'induzione della spermatogenesi in caso di ipogonadismo ipogonadotropo (tabella 9) e la controindicazione all'impiego del testosterone nel trattamento dell'infertilità maschile [5].**

Per quanto riguarda il ruolo delle gonadotropine sull'**infertilità maschile idiopatica**, in una metanalisi Cochrane del 2013 condotta su 6 studi controllati randomizzati per un totale di 456 pazienti con infertilità idiopatica<sup>9</sup>,

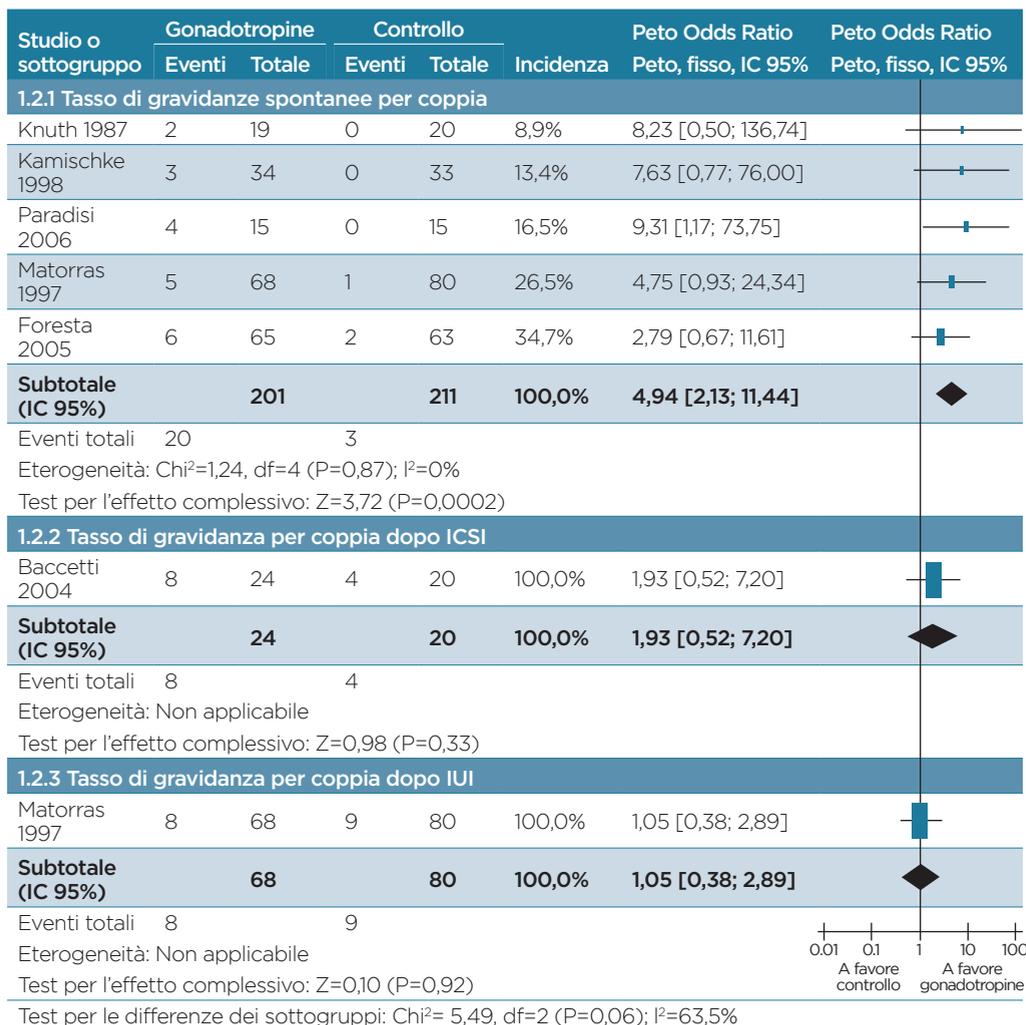
◉ **Tabella 9.** Raccomandazioni delle Linee guida EAU 2021

Raccomandazioni	Valutazione della forza
L'ipogonadismo ipogonadotropo (ipogonadismo secondario), comprese le cause congenite, deve essere trattato con la gonadotropina corionica umana (hCG) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH) (FSH ricombinante, FSH altamente purificato) o con l'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) pulsatile tramite terapia con microinfusore per stimolare la spermatogenesi.	Forte
Negli uomini con ipogonadismo ipogonadotropo, indurre la spermatogenesi mediante una terapia farmacologica efficace (hCG, gonadotropine umane della menopausa, FSH ricombinante, FSH altamente purificato).	Forte
L'utilizzo della terapia con GnRH è più costoso e non offre alcun vantaggio rispetto alle gonadotropine per il trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo.	Forte
Negli uomini con oligozoospermia idiopatica e valori di FSH entro il range di normalità, il trattamento con FSH può migliorare i risultati della spermatogenesi.	Debole
Non è possibile fornire raccomandazioni conclusive sull'uso di FSH ad alte dosi negli uomini con infertilità idiopatica e precedente (m)TESE e pertanto non possono essere sostenute di routine.	Debole
Non utilizzare la terapia con testosterone per il trattamento dell'infertilità maschile.	Forte
Fornire terapia con testosterone ai pazienti sintomatici con ipogonadismo primario e secondario che non stanno prendendo in considerazione la genitorialità.	Forte
In presenza di iperprolattinemia, la terapia con agonisti della dopamina può migliorare la spermatogenesi.	Debole

**9.** Sono casi di ipogonadismo maschile normogonadotropo o idiopatico, senza evidenza di un danno testicolare e con livelli di FSH <8,0 mUI/ml [N.d.R.].

il trattamento con gonadotropine ha indotto un aumento significativo del **tasso di gravidanza spontanea per coppia entro 3 mesi dalla fine della terapia** rispetto agli uomini che avevano ricevuto un placebo o nessun trattamento (16% vs 7% nel sottogruppo di controllo) e un miglioramento del tasso di gravidanza dopo ICSI, sebbene non significativo (**figura 11**). Anche

◉ **Figura 11.** Forest Plot comparativo tra gonadotropine vs placebo/nessun trattamento sul tasso di gravidanza delle coppie con subfertilità idiopatica maschile assegnate casualmente ai trattamenti



Fonte: Attia et al., 2013 [15], mod.

la percentuale di nati vivi per coppie assegnate casualmente (27% vs 0%) è risultata superiore negli uomini trattati con gonadotropine [15].

Come noto, **l'effetto dell'ormone FSH sulla spermatogenesi si instaura a 6-8 settimane dal trattamento**, diventa **significativo dopo 12 settimane** di terapia e **si protrae dalle 6 alle 12 settimane dopo la sospensione** delle gonadotropine (**figura 12**) [16].

Tendenzialmente, **la durata indicata della terapia con gonadotropine è fino a 4 mesi**, ma se i risultati attesi a livello seminale sono confortanti, si può proseguire a discrezione del clinico.

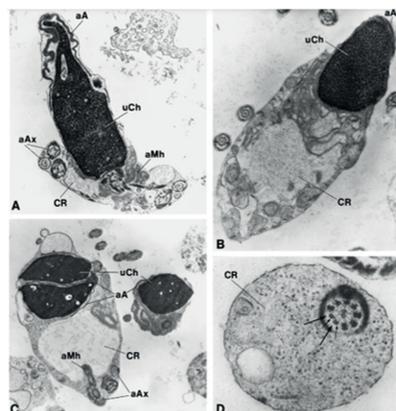
**In alcuni pazienti, la stimolazione continua con gonadotropine può innescare un effetto di desensibilizzazione** recettoriale o down-regulation che determina la **perdita di efficacia della terapia**. Di conseguenza, **in corso di terapia, è importante osservare periodicamente (ogni 2 o 3 mesi) i parametri seminali per valutare la prosecuzione della stessa**. In caso di sospensione, la ripresa del trattamento dopo 2-3 mesi può rivelarsi utile per la ricomparsa della risposta valutata con l'andamento dell'esame seminale, compatibilmente con le caratteristiche della partner femminile (età anagrafica tale da non inficiare, con i tempi di attesa, la sua riserva ovarica), soprattutto nei casi di ricerca spontanea della gravi-

© **Figura 12.** Effetto della terapia con FSH rispetto al placebo sul liquido seminale

Effetto della terapia con ormone follicolo-stimolante (FSH) e del trattamento con placebo sugli eiaculati di 81 pazienti analizzati secondo la formula di Baccetti et al. (1995).

	Numero di pazienti	Media del numero di spermatozoi sani	Media delle percentuali di spermatozoi sani
Prima della terapia	66	119.129	0,231 <sup>a</sup>
Terapia di 12 settimane	66	533.837	1,260 <sup>b</sup>
6-12 settimane dopo la fine della terapia	48	1.209.913	1,339
Prima del trattamento con placebo	15	113.814	0,090
Trattamento placebo per 12 settimane	15	91.784	0,080

<sup>a</sup>, <sup>b</sup>: Valori significativamente diversi (P<0,05, t-test appaiato).



Fonte: Baccetti et al., 1997 [16], mod.

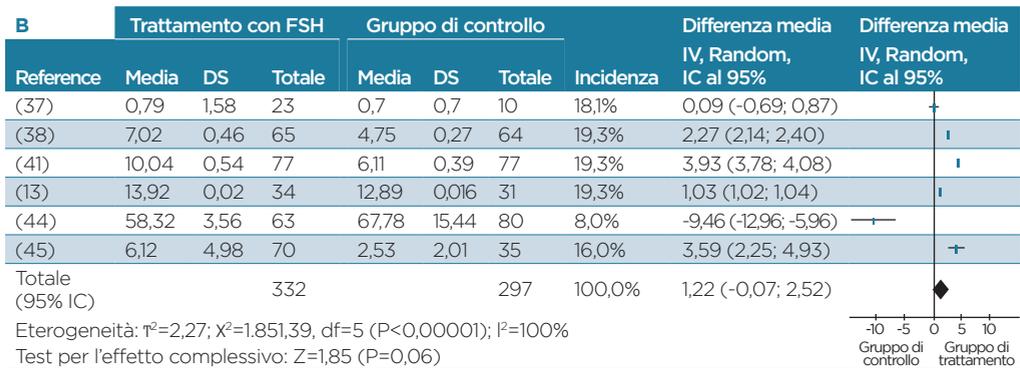
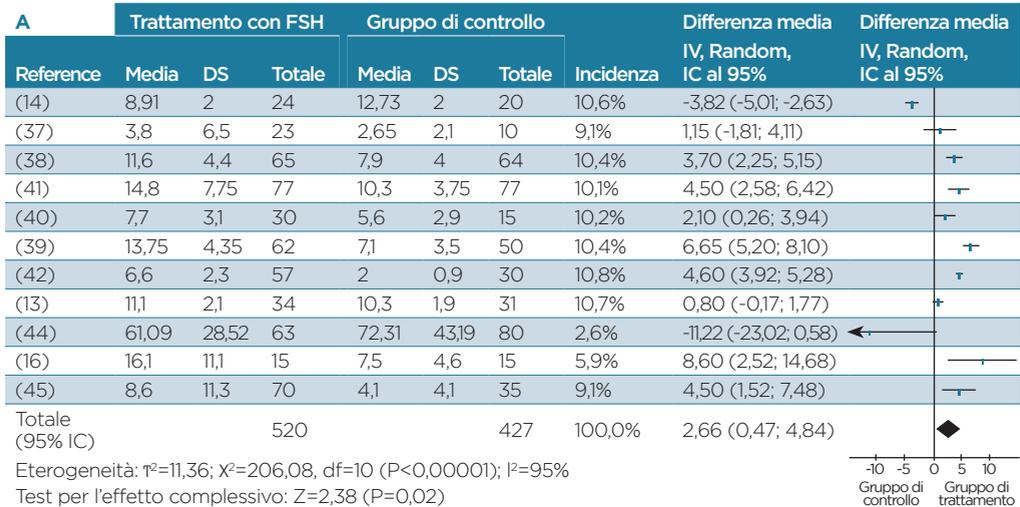
danza. Diverso è il caso di una coppia inserita in un programma di PMA, dove è diffuso l'uso delle gonadotropine ai fini del miglioramento della qualità seminale; in particolare, l'urofollitropina riduce la frammentazione del DNA nei casi di oligo-asteno-teratospermia (OAT) idiopatica, come dimostrato dalle evidenze a disposizione [17-20].

Il contributo delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica è stato ulteriormente investigato in una metanalisi del 2015, che ha analizzato i dati provenienti da 15 trial clinici randomizzati (Randomized Controlled Trial, RCT) [21]. È emerso che la **concentrazione degli spermatozoi dopo trattamento con FSH**, analizzata in 11 RCT, era significativamente migliorata rispetto al gruppo controllo, con un aumento medio di  $2,66 \times 10^6/\text{ml}$  (95% IC: 0,47-4,84). Il parametro seminale della **motilità progressiva degli spermatozoi** proveniente da 6 RCT mostrava un trend favorevole al gruppo trattato con FSH, sebbene senza significatività ( $1,22 \times 10^6/\text{ml}$ ; 95% IC: -0,07-2,52) (**figura 13**).

Nel complesso, dai dati provenienti di 15 RCT è emerso un miglioramento significativo del trattamento maschile con FSH sul **tasso di gravidanza cumulativo** (OR: 2,09; 95% IC: 1,46-3,01;  $P < 0,001$ ), confermato sia in caso gravidanza spontanea (OR: 4,5; 95% IC: 2,17-9,33;  $P < 0,001$ ), analizzata in 9 RCT, che a seguito del ricorso a tecniche di PMA (OR: 1,60; 95% IC: 1,08-2,37;  $P = 0,002$ ), indipendentemente dalla preparazione di FSH impiegata (ricombinante o urinario altamente purificato) (**figura 14**) [21].

Le evidenze attualmente disponibili non documentano alcuna differenza nella risposta spermatica delle preparazioni di FSH (ricombinante o urinario altamente purificato). Ad oggi, **gli studi di confronto tra FSH ricombinante e urinario**, soprattutto di tipo meta-analitico e farmaco-economico, non mettono in risalto differenze significative tra le opzioni disponibili, ma dimostrano una **sostanziale sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza fra FSH ricombinante (rFSH) ed estrattivo (uFSH)**. Si tende a preferire i prodotti ricombinanti rispetto a quelli estrattivi per la loro modalità di somministrazione più pratica e user friendly (siringa pre-riempita). Tuttavia, il minor costo delle formulazioni

© **Figura 13. A)** Forest Plot degli 11 RCT che hanno valutato la concentrazione spermatica dopo somministrazione di FSH. **B)** Forest Plot dei 6 RCT che hanno valutato la motilità progressiva spermatica

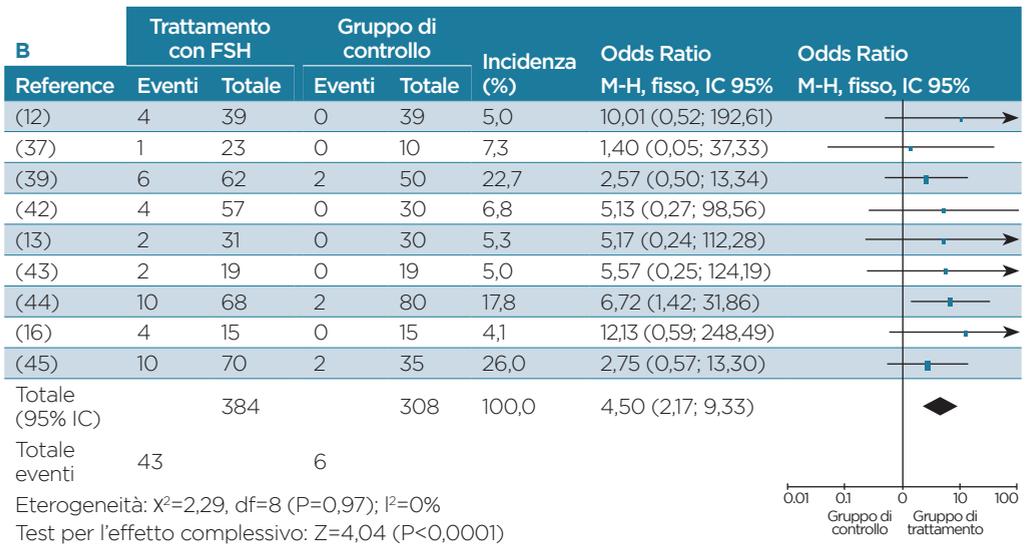
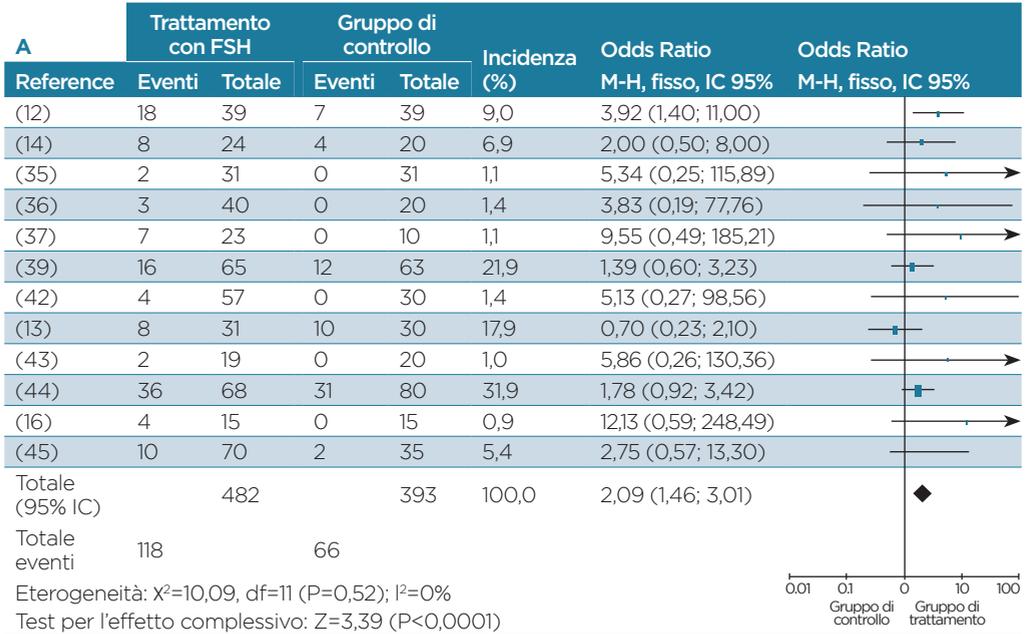


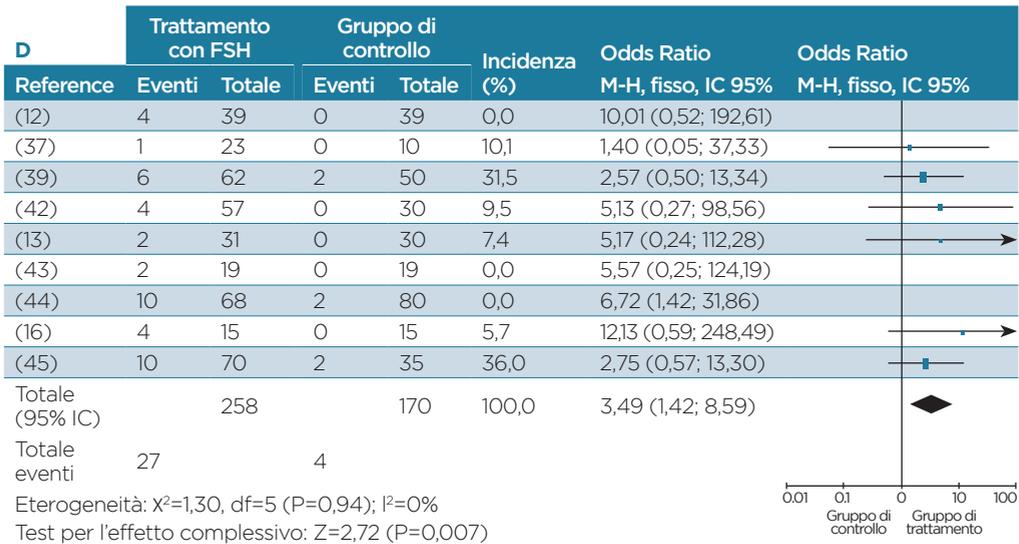
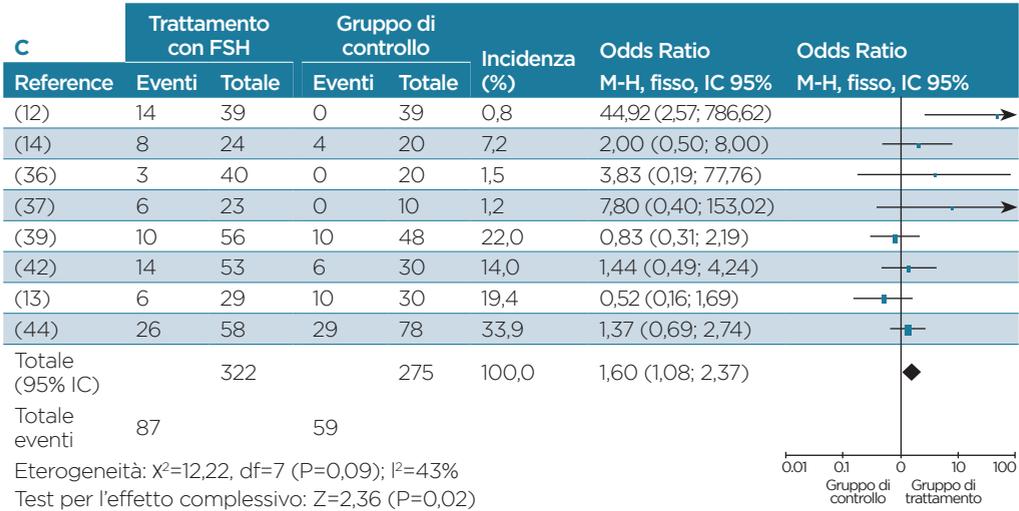
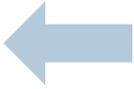
Il diamante indica l'effetto stimato complessivo (la diagonale maggiore rappresenta l'intervallo di confidenza al 95% IC).

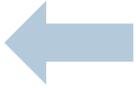
Fonte: Santi *et al.*, 2015 [21], mod.

estrattive compensa il vantaggio della maneggevolezza delle preparazioni ricombinanti, soprattutto in termini di spesa per il SSN. Pertanto, la scelta da parte del clinico dell'una o dell'altra preparazione di FSH nella stimolazione della spermatogenesi deve essere dettata dalle **necessità individuali dei pazienti**, tenendo conto del dosaggio richiesto, della modalità di somministrazione e della durata del trattamento, nonché dalla **disponibilità delle risorse economiche per il SSN e per i pazienti**.

© **Figura 14. A)** Forest Plot dei RCT che hanno valutato il tasso di gravidanza dopo trattamento con FSH. **B)** Forest Plot dei 9 RCT che hanno valutato il tasso di gravidanza spontaneo dopo trattamento con FSH. **C)** Forest Plot degli 8 RCT che hanno valutato il tasso di gravidanza nei protocolli di PMA dopo trattamento con FSH. I risultati del tasso di gravidanza sono divisi in base all'uso di FSH ricombinante (**D**) o urinario (**E**)







E	Trattamento con FSH		Gruppo di controllo		Incidenza (%)	Odds Ratio M-H, fisso, IC 95%	Odds Ratio M-H, fisso, IC 95%
	Eventi	Totale	Eventi	Totale			
(12)	4	39	0	39	18,1	10,01 (0,52; 192,61)	
(37)	1	23	0	10	0,0	1,40 (0,05; 37,33)	
(39)	6	62	2	50	0,0	2,57 (0,50; 13,34)	
(42)	4	57	0	30	0,0	5,13 (0,27; 98,56)	
(13)	2	31	0	30	0,0	5,17 (0,24; 112,28)	
(43)	2	19	0	19	17,9	5,57 (0,25; 124,19)	
(44)	10	68	2	80	64,0	6,72 (1,42; 31,86)	
(16)	4	15	0	15	0,0	12,13 (0,59; 248,49)	
(45)	10	70	2	35	0,0	2,75 (0,57; 13,30)	
Totale (95% IC)		126		138	100,0	7,11 (2,02; 25,00)	
Totale eventi	16		2				

Eterogeneità:  $X^2=0,08$ ,  $df=2$  ( $P=0,96$ );  $I^2=0\%$   
 Test per l'effetto complessivo:  $Z=3,06$  ( $P=0,002$ )

0,01 0,1 0 10 100  
 Gruppo di controllo Gruppo di trattamento

Fonte: Santi *et al.*, 2015 [21], mod.

La Nota 74 dell'AIFA prevede la prescrizione a carico del SSN delle gonadotropine nel trattamento dell'infertilità maschile secondo le condizioni richiamate in **tabella 10** [22], su diagnosi e piano terapeutico emessi da strutture specialistiche.

La **compilazione del piano terapeutico**, all'interno dei Centri autorizzati per la cura dell'infertilità, spetta agli specialisti in:

- ◆ Endocrinologia;
- ◆ Fisiopatologia della riproduzione umana;
- ◆ Ostetricia e Ginecologia;
- ◆ Urologia.

Come si può notare, non viene contemplata nel percorso prescrittivo la figura dello specialista andrologo. Inoltre, in diverse regioni, non sempre lo specialista in Fisiopatologia della riproduzione umana è incluso nei Centri di PMA.

In conclusione, la **terapia con FSH**:

- ◆ **è efficace** nel migliorare la concentrazione e la motilità degli spermatozoi **in soggetti selezionati**<sup>10</sup>;

**10.** I soggetti selezionati vanno intesi come esenti da altre patologie [N.d.R.].

⊙ **Tabella 10.** Modalità prescrittive delle gonadotropine per il trattamento dell'infertilità maschile (Nota AIFA 74)

<b>Nota 74</b>	<b>Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>◆ Corifollitropina alfa</li><li>◆ Coriogonadotropina alfa</li><li>◆ Follitropina alfa</li><li>◆ Follitropina alfa/Lutropina alfa</li><li>◆ Follitropina beta</li><li>◆ Follitropina delta</li><li>◆ Lutropina alfa</li><li>◆ Menotropina</li><li>◆ Urofollitropina</li></ul>	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"><li>◆ <b>trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque FSH non superiore a 8 mUI/ml.</b></li></ul> Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.
----------------	---	---

- ◆ **riduce la frammentazione del DNA spermatico**, parametro importante per predire il successo della PMA;
- ◆ **migliora la fertilità naturale**, consentendo di eseguire tecniche di PMA meno invasive<sup>11</sup> e di aumentare i tassi di gravidanza mediante ICSI;
- ◆ **non è indicata nei casi di ipogonadismo ipergonadotropo (primario)**<sup>12</sup>, condizione che esclude l'impiego delle gonadotropine [5];
- ◆ **è indicata, insieme alla hCG**, nei pazienti che presentano **ipogonadismo ipogonadotropo (secondario)**<sup>13</sup> [5, 23];
- ◆ può essere presa in considerazione (best-practice) nei casi di **ipogonadismo normogonadotropo idiopatico**<sup>14</sup> **senza fattori individuabili di infertilità**<sup>15</sup> nelle seguenti condizioni:
  - volume testicolare >10 ml;
  - FSH ≤8 UI/L [5, 9, 21, 24];
  - assenza di arresto maturativo<sup>16</sup>;
- ◆ laddove i livelli di **testosterone** siano **≤3 ng/ml** può essere presa in considerazione anche la **contemporanea somministrazione di hCG**.

11. Come una IUI [N.d.R.].

12. Caratterizzato, a livello biochimico, da alti livelli di FSH e da LH elevato o nel range alto dei valori di normalità e testosterone basso o nel range basso dei valori di normalità [N.d.R.].

13. Con livelli bassi di FSH, LH e testosterone [N.d.R.].

14. Con livelli di FSH ≤8 mUI/ml, LH e testosterone normale [N.d.R.].

15. Come, ad esempio, il varicocele [N.d.R.].

16. Laddove eseguito l'esame dell'agoaspirato testicolare [N.d.R.].

Per quanto riguarda la posologia raccomandata nel trattamento dell'ipogonadismo ipogonadotropo, di seguito si richiamano i regimi autorizzati:

- ◆ **FSH 150 UI** per via iniettiva **3 volte a settimana, per non oltre 4 mesi**, eventualmente in associazione a **hCG 2.000 UI 2 volte a settimana** (o al dosaggio richiesto per normalizzare il livello sierico di testosterone<sup>17</sup>).

Per valori di spermatozoi inferiori a 5 milioni/ml e in presenza di indicazioni per l'uso delle gonadotropine, una pratica utile è quella di **crio-conservare il liquido seminale**, al fine di escludere l'evenienza piuttosto rara di una down-regulation con l'arresto della spermatogenesi per eccessiva stimolazione esogena con gonadotropine. Tale pratica è condivisa dal Delphi Consensus SIA sulla gestione clinica del maschio infertile [25] ma è assente nelle Linee guida EAU [5].

17. 3,5 ng/ml.



---

## BIBLIOGRAFIA

---

[1] Ministero della Salute. *Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche*. Quaderni del Ministero della Salute. n. 13, gennaio-febbraio 2012. Disponibile al link: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1710\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1710_allegato.pdf)

[2] World Health Organization (WHO). *Report of the Meeting on the Prevention of Infertility at the Primary Health Care Level*. WHO, Geneva; 1983.

[3] Irvine DS. *Epidemiology and aetiology of male infertility*. Hum Reprod. 1998 Apr;13 Suppl 1:33-44.

[4] Società Italiana di Andrologia (SIA)-Società Italiana di Riproduzione Umana (SIRU). *Manuale di laboratorio dell'OMS per l'esame e il trattamento del liquido seminale*, sesta Edizione, Carocci Editore 2022. (Traduzione italiana del *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*, Sixth Edition a cura di SIA e SIRU). Disponibile al link: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-ita.pdf>

[5] Salonia A, Bettocchi C, Boeri L *et al.*; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. *European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction*. Eur Urol. 2021 Sep;80(3):333-57.

[6] Harman SM, Metter EJ, Tobin JD *et al.*; Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging.* J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):724-31.

[7] O'Donnell L, Stanton P, de Kretser DM. *Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis.* 2017 Jan 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR *et al.* editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.

[8] Carnegie C. *Diagnosis of hypogonadism: clinical assessments and laboratory tests.* Rev Urol. 2004;6 Suppl 6(Suppl 6):S3-8.

[9] Valenti D, La Vignera S, Condorelli RA *et al.* *Follicle-stimulating hormone treatment in normogonadotropic infertile men.* Nat Rev Urol. 2013 Jan;10(1):55-62.

[10] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L *et al.*; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. *European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility.* Eur Urol. 2021 Nov;80(5):603-20.

[11] Eisenberg ML, Lathi RB, Baker VL *et al.* *Frequency of the male infertility evaluation: data from the national survey of family growth.* J Urol. 2013 Mar;189(3):1030-4.

[12] Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB *et al.*; EAU Working Group on Male Infertility. *EAU guidelines on male infertility.* Eur Urol. 2005 Nov;48(5):703-11.

[13] Sriraman V, Anbalagan M, Rao AJ. *Hormonal regulation of Leydig cell proliferation and differentiation in rodent testis: a dynamic interplay between gonadotrophins and testicular factors.* Reprod Biomed Online. 2005 Oct;11(4):507-18.

[14] Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H *et al.*; European Association of Urology Working Group on Male Infertility. *European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update.* Eur Urol. 2012 Aug;62(2):324-32.

[15] Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. *Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 23;(8):CDO05071.

[16] Baccetti B, Strehler E, Capitani S *et al*. *The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (Notulae seminologicae 11)*. Hum Reprod. 1997 Sep;12(9):1955-68.

[17] Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. *Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod. 2008 Dec;23(12):2663-8.

[18] Colacurci N, Monti MG, Fornaro F *et al*. *Recombinant human FSH reduces sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoastheno-teratozoospermia*. J Androl. 2012 Jul-Aug;33(4):588-93.

[19] Ruvolo G, Roccheri MC, Brucculeri AM *et al*. *Lower sperm DNA fragmentation after r-FSH administration in functional hypogonadotropic hypogonadism*. J Assist Reprod Genet. 2013 Apr;30(4):497-503.

[20] Garolla A, Cosci I, Bertoldo A *et al*. *DNA double strand breaks in human spermatozoa can be predictive for assisted reproductive outcome*. Reprod Biomed Online. 2015 Jul;31(1):100-7.

[21] Santi D, Granata AR, Simoni M. *FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis*. Endocr Connect. 2015 Sep;4(3):R46-58.

[22] AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Nota 74, di cui alla Determinazione n. 1334/2018 (GU n. 199 del 28 Agosto 2018).

[23] Yang L, Zhang SX, Dong Q *et al*. *Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience*. Int Urol Nephrol. 2012 Apr;44(2):393-9.

[24] Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G *et al*. *The use of follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS)*. J Endocrinol Invest. 2018 Sep;41(9):1107-22.

[25] Boeri L, Capogrosso P, Ortensi I *et al.* *Diagnostic and therapeutic workup of male infertility: results from a Delphi consensus panel.* Int J Impot Res. 2023 Jun;35(4):1-13.