
1 Concetti di base e classificazione

■ 1.1 Introduzione

In numerose malattie genetiche si riscontrano difetti anatomo-funzionali dell'apparato riproduttivo di entrambi i sessi. Nel Clinical database GENUS (www.genusonline.org) le patologie del gruppo indicato come “*genital disorders*” sono circa 900, in associazione sindromica o come disordini isolati. Le cause dell'infertilità maschile sono qui trattate sia come patologie dovute a specifiche mutazioni geniche o cromosomopatie (“genetica nell'infertilità”), sia come disordini che fanno parte di particolari sindromi genetiche (“infertilità nelle malattie genetiche”).

L'infertilità maschile ha infatti eziologie complesse, dato che sono numerosi i fattori che intervengono nella maturazione e nella conservazione della funzione riproduttiva.

Le cause di molte infertilità maschili e femminili sono state da diversi anni riconosciute nelle anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi sessuali e degli autosomi. Altri fattori sono imputabili a difetti del controllo ormonale a cui partecipano il testicolo, l'ipofisi e l'ipotalamo. I disordini di questa coordinata rete funzionale nell'uomo si traducono spesso in una disfunzione testicolare e quindi in una ridotta, o assente, spermatogenesi.

Altri fattori che inducono infertilità con meccanismi differenti sono il varicocele, il criptorchidismo e le affezioni delle vie escrettrici del liquido seminale (epididimi, prostata, vescicole seminali, deferenti). Non vanno comunque sottovalutati molti fattori esterni, quali le infezioni acute e croniche dell'apparato urogenitale, gli agenti chimici e fisici, le particolari attività lavorative e lo stile di vita.

È stato già da tempo dimostrato che l'eziologia più frequente e anche meglio studiata della infertilità maschile è genetica. Si riconoscono a questo riguardo due principali gruppi di fattori genetici: le “cause cromosomiche” e le “cause genetiche propriamente dette” (cioè non cromosomiche, ma dovute a mutazioni di singoli geni). Nella trattazione di queste cause si farà natural-

mente richiamo anche ai fattori non genetici, in quanto tutti i processi morbosi sono sempre la risultante dell'associazione di fattori genetici e ambientali.

■ 1.2 Significato di infertilità e di sterilità

Nelle coppie in età fertile, che non hanno sofferenze organiche o funzionali di organi o apparati, la probabilità di concepire spontaneamente si ritiene che sia del 20% a ogni ciclo e, entro un anno, superiore all'80%.

Una coppia è definita "infertile" quando, dopo un anno (o due, secondo altre stime) di regolari rapporti non protetti, non abbia ottenuto concepimenti. L'infertilità, intesa come incapacità o difficoltà alla procreazione, si riscontra in Europa nel 15% delle coppie in età riproduttiva; essa ha molteplici cause eziologiche, attribuibili in eguale misura a difetti femminili o maschili [1]. Diversa dall'infertilità è la "sterilità" o infecondità, che definisce l'impossibilità assoluta alla procreazione. I due termini non sono quindi sinonimi, in quanto la sterilità è la totale incapacità riproduttiva. Ad esempio: l'ostruzione bilaterale delle tube può essere causa di infertilità, mentre l'assenza dell'utero o delle ovaie è causa costante di sterilità; la sindrome di Swyer induce sterilità, mentre nella sindrome di Kartagener si può avere infertilità; una oligozoospermia, anche se di grado severo, è causa di infertilità, mentre l'azoospermia comporta, nella maggioranza dei casi, sterilità; le azoospermie escretorie o ostruttive possono però essere causa di sola infertilità, in quanto suscettibili di correzione. Secondo una diversa definizione, la sterilità è l'incapacità di concepire dopo un anno di rapporti sessuali regolari e non protetti, mentre l'infertilità si riferirebbe a un difetto dell'annidamento o dello sviluppo dell'embrione fino a quando il feto è vitale.

Usare il termine "sterilità di coppia" nei casi di non avvenuto concepimento dopo un anno di normale vita sessuale, non è concettualmente corretto se non è stata dimostrata sterilità in uno dei coniugi. Sarebbe quindi preferibile il termine di "infertilità di coppia".

Pur trattandosi di patologie separate, che rientrano nel dominio specialistico rispettivamente degli andrologi e dei ginecologi, l'infertilità di uno dei coniugi deve essere sempre considerata nel contesto dell'infertilità di coppia, in considerazione della comunità decisionale che i coniugi assumono nel momento in cui viene intrapreso un programma di fecondazione assistita. Il presente lavoro è indirizzato principalmente all'infertilità maschile; non mancheranno però, per i motivi ora ricordati, richiami anche ad alcune cause della infertilità femminile.

■ 1.3 Classificazione delle infertilità maschili

Una classificazione eziologica esauriente delle infertilità maschili non è agevole, in quanto sono spesso presenti cause diverse e associate. In base ai fattori presi in considerazione, sono state quindi proposte molte classificazioni.

Una classificazione degli ipogonadismi, sia maschili che femminili, tiene conto della compromissione ipofisaria, distinguendoli quindi in ipogonadotropi e ipergonadotropi.

Una classificazione è stata proposta in base alla sede del difetto, per cui le infertilità maschili sono state raggruppate come segue:

- *pre-testicolari* (comprendenti le cause disgenetiche, neuroendocrine, quelle da ipogonadismo ipogonadotropo secondario a disfunzioni ipotalamo-ipofisarie; la più conosciuta è la sindrome di Kallmann);
- *testicolari* (ipogonadismi primitivi ipergonadotropi, da disfunzioni della componente interstiziale o tubulare del testicolo);
- *post-testicolari* o urogenitali (dovute al varicocele, alle ostruzioni o all'agenesia delle vie seminali, alle infezioni acute e croniche dell'apparato uro-genitale).

Una seconda classificazione differenzia le infertilità maschili in “secretorie” ed “escretorie”.

Le prime sono molto più frequenti e dovute alla ridotta o assente produzione dei gameti; rientrano in queste le ipospermatogenesi da ridotta produzione, quelle dovute ad arresto maturativo e la sindrome delle sole cellule di Sertoli.

Le infertilità escretorie sono dovute a ostruzione delle vie escrettrici spermatiche. Non sono rari i casi in cui siano presenti entrambi i difetti, come, ad esempio, nelle oligozoospermie epididimali.

Una terza classificazione tiene conto dei fattori eziologici, per cui si considerano le infertilità da cause endocrine, cromosomiche, geniche, tossico-infettive, psicogene, ecc. Accade però molto spesso che la causa eziologica non venga riconosciuta. In questi casi si usa parlare di “infertilità idiopatiche”, termine che nasconde la non conoscenza della loro eziologia. Nelle forme idiopatiche i livelli di testosterone e di LH (*Luteinizing Hormone*) sono in genere normali, mentre possono essere elevati i valori di FSH (*Follicle Stimulating Hormone*).

Viene definita *infertilità fisiologica* quella caratteristica del periodo di vita prepubere; essa ricompare, sotto altra forma, durante il processo di naturale invecchiamento dell'uomo, in cui si assiste alla graduale riduzione della spermatogenesi accompagnata da un ridotto volume del liquido seminale. In età senile si osserva, a livello cito-istologico, l'aumento di cellule germinali degenerate, una sclerosi dei tubuli seminiferi e l'addensamento della tunica. Le cellule di Leydig subiscono una progressiva riduzione, mentre aumentano i valori di LH e FSH, parallelamente alla riduzione degli androgeni. In sintesi, la senescenza è un processo fisiologico in cui compaiono progressivamente molte delle caratteristiche anatomo-funzionali proprie degli ipogonadismi ipergonadotropi e che, se osservate in età giovanile, vengono definite come patologiche.