
5 Cause non genetiche dell'infertilità maschile

È utile un breve richiamo anche alle cause non genetiche dell'infertilità maschile, tenendo presente che comunque spesso si tratta di disordini in cui sono associati entrambi questi fattori causali.

■ 5.1 Infertilità escretorie

Le infertilità escretorie possono rientrare sia nelle cause genetiche che in quelle non genetiche d'infertilità. Sono dovute ad anomalie organiche o funzionali che impediscono la normale progressione degli spermatozoi e del liquido seminale fino al meato uretrale. La percentuale delle infertilità da ostruzione delle vie seminali si ritiene non superiore al 10%. Azoospermie ostruttive possono dipendere da interventi di vasectomia, dall'assenza dei vasi deferenti, da agenesia o infezioni croniche dell'epididimo. La malattia genetica che più di frequente comporta agenesia dei vasi deferenti è la fibrosi cistica. Vi sono anche agenesie genetiche primitive, che rientrano quindi in un contesto sindromico. Le infertilità ostruttive possono comportare una normale spermatogenesi, con presenza di spermatozoi sia nell'epididimo che nei tubuli seminiferi, da cui si possono ricavare con tecniche diverse: PESA e MESA (aspirazione percutanea o prelievo microchirurgico dagli epididimi).

Gli ostacoli sono in genere a livello del didimo, dell'epididimo o dei dotti deferenti; possono essere congeniti (agenesia dell'epididimo o dei deferenti) o acquisiti (spesso sono la conseguenza di stenosi postflogistiche). Una azoospermia associata a pH seminale acido (inferiore a 7) deve fare sospettare un'agenesia delle vescichette seminali e/o dei deferenti, mentre una azoospermia con valori normali di FSH, di LH e di testosterone, è tipica di una infertilità escretoria. Va però ricordato che anche le infertilità escretorie con severa alterazione dell'epitelio germinale, possono dare valori elevati di FSH.

La deferento-vescicolografia consente di individuare l'esatta sede di una ostruzione e può talvolta fornire informazioni anche sulle cause.

Può accadere, in questo come in altri tipi di infertilità, che le cellule germinali per la riproduzione assistita siano immature (spermatidi rotondi) per un arresto della spermatogenesi allo stadio di spermatidi. Numerosi studi hanno dimostrato che queste cellule possono essere usate per la fecondazione *in vitro*, anche se le percentuali di successo sono basse.

■ 5.2 Infertilità da infezioni

Le infezioni croniche dell'apparato urogenitale possono in maniera e in grado diverso indurre infertilità. Le orchiti sono di natura infettiva e talvolta autoimmunitaria. La più comune è l'orchite che complica la parotite epidemica. Nell'infezione contratta dopo la pubertà, la complicazione può arrecare un danno alla linea germinale, risparmiando quasi sempre la funzione endocrina; questo spiega la oligospermia di vario grado non associata alla riduzione di testosterone e di LH.

Le "malattie dell'epididimo" possono essere causa di infertilità, agendo con meccanismi differenti, infettivi, bioimmunologici e genici. L'epididimo, infatti, non è soltanto la sede di conservazione e di trasporto degli spermatozoi, ma ha un ruolo importante nella loro maturazione e attività funzionale.

Non viene esclusa anche un'attività endocrina. Le patologie dell'epididimo possono indurre azoospermie ostruttive e non ostruttive. Si è già fatto cenno alla necrozoospermia epididimale. Gli epididimi sono spesso sede di stereocilia che può produrre ostruzioni parziali e unilaterali.

Sulla capacità fecondante degli spermatozoi epididimari vi sono opinioni contrastanti. È stato dimostrato che la fertilità indotta con epididimovasostomia ha diversa probabilità in rapporto alla sede, prossimale o più distale, dell'ostacolo ostruttivo. Nelle ostruzioni più distali si sono evidenziati anticorpi *antisperm*; sembra dimostrato che la presenza di questi anticorpi sia correlata al livello di ostruzione nell'epididimo. Va comunque tenuto presente che alla ICSI, gli spermatozoi epididimali danno risultati inferiori a quelli testicolari [74].

■ 5.3 Infertilità autoimmuni

Quando si sospetta una patologia autoimmune, si deve procedere alla titolazione degli anticorpi agglutinanti, immobilizzanti e citotossici liberi. Gli spermatozoi agglutinati si presentano uniti per uno o più tratti della loro struttura (testa, coda, tratto intermedio). Normalmente si trovano in percentuale non superiore a 5%.

Anticorpi antisperma (*AntiSpermal AntiBodies*, ASAB) possono essere causa di infertilità maschile. La ricerca richiede reazioni di agglutinazione, metodiche immunostochimiche e la citometria di flusso che dà informazioni sul contenuto in DNA delle cellule. Fattori di rischio sono considerati le infezioni degli organi riproduttivi, il varicocele, il criptorchidismo. Frequente causa di infertilità autoimmune sono le orchiti e le orchiepididimiti anche post-traumatiche. Il meccanismo con cui queste cause scatenanti inducono autoimmunità è ancora poco noto [75]. In pazienti con varicocele e subfertilità e positivi per ASAB, la varicocelectomia ha, in diversi casi, ridotto il livello anticorpale e migliorato la qualità del liquido seminale [76].

■ 5.4 Infertilità da esposizione ad agenti tossici e teratogeni

Alle molte cause cromosomiche e genetiche finora considerate, bisogna aggiungere molti agenti tossici: sostanze chimiche e fisiche, calore, farmaci, steroidi androgenizzanti usati per sostenere competizioni atletiche, radioterapia, abuso di sigarette, esposizione a radiazioni ionizzanti, a pesticidi, a metalli pesanti o solventi organici, a vibrazioni (martelli pneumatici), che possono arrecare danni alla sfera riproduttiva di entrambi i sessi.

L'abuso di alcol, come pure i trattamenti prolungati con testosterone, possono essere causa di infertilità: il primo in quanto induce la conversione del testosterone in estrogeni; il secondo perché, con un meccanismo di feedback, inibisce la secrezione delle gonadotropine.

L'uso e l'esposizione a sostanze chimiche prodotte industrialmente è impressionante. Gli effetti nocivi possono rilevarsi sulla capacità riproduttiva, ma anche sull'embrione e sul feto. Metalli pesanti come il piombo e il mercurio, steroidi naturali e sintetici, antineoplastici, insetticidi, erbicidi, fungicidi e fumiganti, additivi alimentari e numerose sostanze chimiche industriali, rientrano tra i potenziali fattori di rischio non solo perché possono essere la causa di una ridotta fertilità, ma anche per i potenziali effetti teratogeni sui concepiti. Purtroppo due ordini di fattori rendono difficile una documentazione esauriente su questo grave problema: vi è anzitutto la difficoltà di avere significativi dati statistici, trattandosi quasi sempre di danni a decorso non acuto, ma prolungato nel tempo. Ad esempio, fa notizia un danno acuto e mortale prodotto dalla ingestione di dosi anche infinitesime di paratione (usato in agricoltura al pari di altri composti ammoniacali quaternari), perché è un evento immediatamente riconoscibile. Gli effetti nocivi della stessa sostanza tossica (impunemente impiegata diluita, che contamina gli ortaggi e la frutta che si compra ai mercati), sono di impossibile verifica, perché cronici ed eterogenei (ridotta fertilità, possibile predisposizione all'insorgenza di tumori, danni funzionali epatici, ecc.). Il secondo ostacolo è creato dagli interessi economici delle industrie produttrici di queste sostanze tossiche. Naturalmente occorrerebbero politiche coraggiose (che mancano) miranti a salvaguardare anzitutto la salute dei consumatori.

■ 5.5 Cancro del testicolo

L'epoca di maggiore insorgenza è tra i 20 e i 45 anni, ciò che lascia supporre un inizio molto precoce di fattori che possono indurre la malattia. Sono stati a questo proposito considerati diversi eventi perinatali collegabili al rischio. Il cancro del testicolo, il criptorchidismo, l'ipospadia, la qualità scadente del liquido seminale, sembrano fattori interdipendenti. Nei maschi infertili l'insorgenza di un tumore del testicolo (seminoma, tumore delle cellule di Leydig o del Sertoli, teratoma maturo) è venti volte maggiore di quanto osservato nella popolazione generale (circa 1 su 200 maschi infertili con maggiore insorgenza tra i 20 e i 45 anni) [77]. La genesi del tumore viene perciò ricondotta a eventi prenatali o perinatali ancora sconosciuti. È stato però dimostrato che molti degli affetti hanno ridotta fertilità già prima dell'insorgenza della malattia, per fattori forse connessi a eventi prenatali predisponenti. Anche la maggiore insorgenza osservata nel criptorchidismo e nelle ipospadie non sembrerebbe casuale. L'osservazione di microliti all'ecografia richiede la biopsia testicolare per escludere la presenza di cellule tumorali *in situ*, specie se in casi di criptorchidismo e testicoli atrofici. Una microlitiasi testicolare in maschi subfertili può infatti precedere o essere associata al carcinoma *in situ* del testicolo [78].