

Criteria di appropriatezza strutturale,
tecnologica e clinica nella prevenzione,
diagnosi e cura delle patologie andrologiche



Quaderni
del Ministero
della Salute



Ministero della Salute

Ministro della Salute: Renato Balduzzi
Direttore Scientifico: Giovanni Simonetti
Direttore Responsabile: Paolo Casolari
Direttore Editoriale: Daniela Rodorigo
Vicedirettore esecutivo: Ennio Di Paolo

Comitato di Direzione

Massimo Aquili (Direttore Ufficio V – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Francesco Bevere** (Direttore Generale della Programmazione Sanitaria); **Silvio Borrello** (Direttore Generale per l'Igiene, la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione); **Massimo Casciello** (Direttore Generale della Ricerca Sanitaria e Biomedica e della Vigilanza sugli Enti); **Giuseppe Celotto** (Direttore Ufficio Generale delle Risorse, dell'Organizzazione e del Bilancio); **Gaetana Ferri** (Direttore Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari); **Giovanni Leonardi** (Direttore Generale delle Professioni Sanitarie e delle Risorse Umane del Servizio Sanitario Nazionale); **Romano Marabelli** (Capo Dipartimento della Sanità Pubblica Veterinaria, della Sicurezza Alimentare e degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute); **Marcella Marletta** (Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure); **Fabrizio Oleari** (Capo Dipartimento della Sanità Pubblica e dell'Innovazione); **Filippo Palumbo** (Capo Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale); **Daniela Rodorigo** (Direttore Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Giuseppe Ruocco** (Direttore Generale dei Rapporti Europei e Internazionali); **Francesco Schiavone** (Direttore Ufficio III – Direzione Generale della Comunicazione e delle Relazioni Istituzionali); **Rossana Ugenti** (Direttore Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario); **Giuseppe Viggiano** (Direttore Generale degli Organi Collegiali per la Tutela della Salute)

Comitato Scientifico

Giampaolo Biti (Direttore del Dipartimento di Oncologia e Radioterapia dell'Università di Firenze); **Alessandro Boccanelli** (Direttore del Dipartimento dell'Apparato Cardiocircolatorio dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata – Roma); **Lucio Capurso** (Direttore Generale degli Istituti Fisioterapici Ospitalieri – Roma); **Francesco Cognetti** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Irccs – Roma); **Alessandro Del Maschio** (Direttore del Dipartimento di Radiologia dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Vincenzo Denaro** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia e Responsabile dell'Unità Operativa Ortopedia e Traumatologia del Policlinico Universitario Campus Biomedico – Roma); **Massimo Fini** (Direttore Scientifico dell'Irccs S. Raffaele Pisana – Roma); **Enrico Garaci** (Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma); **Enrico Gherlone** (Direttore del Servizio di Odontoiatria dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano); **Maria Carla Gilardi** (Ordinario di Bioingegneria Elettronica e Informatica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Renato Lauro** (Rettore dell'Università Tor Vergata – Roma); **Gian Luigi Lenzi** (Ordinario di Clinica Neurologica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università la Sapienza – Roma); **Francesco Antonio Manzoli** (Direttore Scientifico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli – Bologna); **Attilio Maseri** (Presidente della Fondazione "Per il Tuo cuore - Heart Care Foundation Onlus" per la Lotta alle Malattie Cardiovascolari – Firenze); **Maria Cristina Messa** (Ordinario del Dipartimento di Scienze Chirurgiche presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano – Bicocca); **Sergio Ortolani** (Coordinatore dell'Unità di Malattie del Metabolismo Osseo e Reumatologia – Irccs Istituto Auxologico Italiano – Milano); **Roberto Passariello** (Direttore dell'Istituto di Radiologia – Università La Sapienza – Roma); **Antonio Rotondo** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini – 2ª Università di Napoli); **Armando Santoro** (Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia – Irccs Istituto Clinico Humanitas – Rozzano, MI); **Antonio Emilio Scala** (Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita/Salute San Raffaele – Milano); **Giovanni Simonetti** (Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radioterapia e Radiologia Interventistica del Policlinico Universitario Tor Vergata – Roma); **Alberto Zangrillo** (Ordinario di Anestesiologia e Rianimazione dell'Università Vita/Salute San Raffaele e Direttore dell'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Cardiochirurgica dell'Ospedale San Raffaele Irccs – Milano)

Comitato di Redazione

Simonetta Antonelli, **Massimo Ausanio**, **Carla Capitani**, **Amelia Frattali**, **Francesca Furiuzzi**, **Milena Maccarini**, **Carmela Paolillo**, **Alida Pitzulu**, **Claudia Spicola** (Direzione Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali del Ministero della Salute), **Antonietta Pensiero** (Direzione Generale Personale, Organizzazione e Bilancio del Ministero della Salute)

Quaderni del Ministero della Salute

© 2012 - Testata di proprietà del Ministero della Salute

A cura della Direzione Generale Comunicazione e Relazioni Istituzionali

Viale Ribotta 5 - 00144 Roma - www.salute.gov.it

Consulenza editoriale e grafica: Wolters Kluwer Health Italy S.r.l.

Registrato dal Tribunale di Roma - Sezione per la Stampa e l'Informazione - al n. 82/2010 del Registro con Decreto del 16 marzo 2010

ISSN 2038-5293

Pubblicazione fuori commercio, consultabile online sul sito www.quadernidellasalute.it

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore

Le ragioni di una scelta e gli obiettivi

Perché i Quaderni

Uniformare e fissare, nel tempo e nella memoria, i criteri di appropriatezza del nostro Sistema salute.

È l'ambizioso progetto-obiettivo dei *Quaderni del Ministero della Salute*, la nuova pubblicazione bimestrale edita dal dicastero e fortemente voluta dal Ministro Ferruccio Fazio per promuovere un processo di armonizzazione nella definizione degli indirizzi guida che nascono, si sviluppano e procedono nelle diverse articolazioni del Ministero.

I temi trattati, numero per numero, con taglio monografico, affronteranno i campi e le competenze più importanti, ove sia da ricercare e conseguire la definizione di *standard* comuni di lavoro.

La novità è nel metodo, inclusivo e olistico, che addensa e unifica i diversi contributi provenienti da organi distinti e consente quindi una verifica unica del criterio, adattabile volta per volta alla *communis res*. La forma dunque diventa sostanza, a beneficio di tutti e ciò che è sciolto ora coagula. Ogni monografia della nuova collana è curata e stilata da un ristretto e identificato Gruppo di Lavoro, responsabile della qualità e dell'efficacia degli studi. Garante dell'elaborazione complessiva è, insieme al Ministro, il prestigio dei Comitati di Direzione e Scientifico.

Alla pubblicazione è affiancata anche una versione telematica integrale sfogliabile in rete ed edita sul portale internet del Ministero www.salute.gov.it; qui è possibile il costante approfondimento dei temi trattati grazie alla semplicità del sistema di ricerca e alla scaricabilità dei prodotti editoriali; tra questi spiccano le risultanze dei pubblici convegni mirati che, volta per volta, accompagnano l'uscita delle monografie nell'incontro con le articolazioni territoriali del nostro qualificato Sistema salute.

Non ultimo, il profilo assegnato alla Rivista, riconoscibile dall'assenza di paternità del singolo elaborato, che testimonia la volontà di privilegiare, sempre e comunque, la sintesi di sistema.

Paolo Casolari
Direttore Responsabile

Giovanni Simonetti
Direttore Scientifico

Criteri di appropriatezza strutturale,
tecnologica e clinica nella prevenzione,
diagnosi e cura delle patologie andrologiche

GRUPPO DI LAVORO

Francesco Bevere, Aldo E. Calogero, Annamaria Colao, Andrea Fabbri, Carlo Foresta,
Loredana Gandini, Emmanuele A. Jannini, Andrea Lenzi, Mario Maggi, Fabrizio Oleari,
Filippo Palumbo, Antonio Rizzotto, Giovanni Simonetti

Si ringraziano per i contributi apportati:

- Matilde Calanchini
- Massimiliano Caprio
- Andrea Isidori
- Francesco Lombardo
- Rosario Pivonello
- Antonio Radicioni



Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche

Indice

Prefazione	pag. IX
Foreword	pag. XII
Sintesi dei contributi	pag. XV
Abstract	pag. XXII
Sinossi	pag. XXIX
Synopsis	pag. XXXVI
1. L'andrologia clinica	pag. 1
2. Definizione, cenni di eziopatogenesi e fattori di rischio delle patologie andrologiche e dei disturbi della sessualità	pag. 5
3. Epidemiologia delle patologie andrologiche	pag. 19
4. Prevenzione in andrologia: primaria, secondaria e terziaria	pag. 27
5. Appropriately diagnostica e clinica delle patologie andrologiche	pag. 35
6. Valutazione laboratoristica e controllo di qualità dello spermogramma	pag. 67
7. La crioconservazione del seme e del tessuto testicolare	pag. 73

8. Trattamento delle patologie andrologiche	pag. 79
9. Criteri di appropriatezza strutturale-operativa e tecnologica: il concetto di rete andrologica territoriale	pag. 89
10. Specifiche competenze di un Centro di andrologia, medicina riproduttiva e della sessualità	pag. 97
Appendici	pag. 99
Bibliografia essenziale	pag. 139



Prefazione

Il documento “Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche” è finalizzato alla definizione degli standard diagnostico-terapeutici e assistenziali delle principali patologie andrologiche. Vengono trattate tutte quelle patologie che maggiormente spingono l'uomo a rivolgersi all'andrologo clinico, quali l'infertilità, l'ipogonadismo, la sindrome di Klinefelter e di Kallmann, i tumori testicolari e i disturbi della sessualità.

Qual è il peso epidemiologico del problema? A oggi si stima che un maschio su tre presenti patologie andrologiche, diverse a seconda della fascia di età presa in considerazione. Si calcola che il 27% dei giovani italiani da 0 ai 18 anni presenta problematiche della sfera riproduttiva e sessuale, rappresentate principalmente da criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, anomalie congenite e malattie sessualmente trasmesse. Gli adulti tra i 19 e i 50 anni affetti da patologie andrologiche sono circa il 40%, con una maggiore prevalenza di infertilità e problematiche sessuali. Il tumore testicolare è poi la neoplasia più frequente nel maschio tra i 15 e i 40 anni. Infine, circa il 38% dei maschi sopra i 50 anni consulta l'andrologo clinico per risolvere il variegato corteo sintomatologico dell'ipogonadismo o per la patologia della sessualità.

La crescita della speranza di vita nel nostro Paese comporta un progressivo incremento dell'incidenza delle citate patologie del maschio italiano, facendone, di fatto, un problema di rilevanza sanitaria e sociale.

Il management clinico delle patologie e della prevenzione in ambito andrologico ha subito negli ultimi anni una sostanziale, benefica metamorfosi. I progressi di una produzione scientifica dedicata alle scienze andrologiche, ove l'Italia è certamente leader (lo dimostrano la presenza dei nostri scienziati nei contesti scientifici internazionali e la numerosità e la qualità dei lavori pubblicati dagli andrologi italiani), hanno permesso e sempre più permettono di conoscere le cause organiche



di patologie fino a poco tempo fa considerate incurabili, o di natura esclusivamente psicologica. Tutto ciò fa dell'andrologo clinico la figura professionale di riferimento per ciò che riguarda la salute riproduttiva e sessuale maschile e, ovviamente, della coppia.

Nonostante i grandiosi progressi della scienza andrologica, restano ancora molte le patologie spesso misconosciute o la cui diagnosi viene fatta solo tardivamente. Ancora molti dei nostri giovani, per una serie di motivi storici e culturali, non sono appropriatamente seguiti nel corso del loro sviluppo puberale, psicosessuale ed emozionale. Venuta meno la visita di leva, che costituiva l'unica forma di screening su larga scala, non vi è alcuna valutazione andrologica di primo livello nei giovani maschi. Proprio per questo motivo diventa di crescente importanza creare una confidenza nei confronti della figura dell'andrologo.

Di fatto, il consulto andrologico ha un ruolo cardinale sin dalla prima infanzia, proprio per prevenire che molte patologie vengano riscontrate tardi, quando abbiano già prodotto danni, talvolta irreversibili, con un inevitabile impatto sociosanitario, anche in termini di costi assistenziali. Da queste premesse nascono l'urgenza e l'importanza del presente documento, che intende delineare percorsi chiari per gestire al meglio le principali patologie andrologiche.

L'obiettivo è uniformare sul territorio il management clinico e assistenziale dell'andrologia ed eliminare le inapproprietezze, laddove presenti, distribuendo in modo più congruo le risorse professionali e strumentali. In tal senso l'attività svolta dal medico di medicina generale e dal pediatra di libera scelta è fondamentale e insostituibile; tali figure devono poter contare su un Sistema Sanitario efficiente nel fornire accesso alle prestazioni specialistiche andrologiche, mettendo a disposizione una rete di Centri di secondo e terzo livello, indispensabili a garantire standard di cura elevati a costi contenuti e sopportabili per la comunità.

Chi ha steso questo Quaderno ha avuto a cuore prima di tutto la prevenzione in ambito andrologico. Molto si è fatto, ma molto c'è ancora da fare in ambito di prevenzione primaria. C'è da lavorare per diffondere messaggi educativi su stili di

vita salutarì, soprattutto indirizzati ai nostri giovani, per tanti motivi fragilissimi sia nel loro apparato riproduttivo sia in quello specificamente sessuale. Viene inoltre posta particolare attenzione nel mettere in risalto la formazione e la sensibilizzazione dei medici verso le problematiche andrologiche.

Questo Quaderno, il primo in Italia e non solo, dedicato alle Scienze Andrologiche Cliniche, testimonia l'impegno del Sistema Sanitario a favorire l'integrazione tra prevenzione e cura, da una parte, e bisogni sociosanitari della popolazione maschile, dall'altra, con la consapevolezza che, per risultare efficace, un intervento sanitario deve ispirarsi a criteri di appropriatezza, clinica e strutturale, condivisi e scientificamente solidi.

Prof. Renato Balduzzi
Ministro della Salute



Foreword

The aim of the “Criteria of structural, technological and clinical appropriateness in the prevention, diagnosis and treatment of andrological disorders” is to define diagnostic, therapeutic and care standards for the most common andrological disorders. It deals with all those conditions for which men most commonly attend andrology clinics, such as infertility, hypogonadism, Klinefelter and Kallmann syndrome, testicular tumours and sexual problems.

What is the epidemiological weight of the problem? It is currently estimated that one in three males have andrological disorders, which may vary according to the age bracket considered. It has been calculated that 27% of young Italians aged 0-18 years have reproductive and sexual problems, primarily cryptorchidism, varicocele, hypogonadism, congenital abnormalities and sexually transmitted diseases. Approximately 40% of adult men between 19 and 50 years of age suffer from andrological conditions, primarily infertility and sexual problems. In addition, testicular tumour is the most frequent form of cancer in males between 15 and 40 years of age. Lastly, approximately 38% of men over 50 attend andrology clinics to resolve the varied set of symptoms related to hypogonadism and for sexual problems.

The increase in life expectancy in Italy implies a gradual increase in the incidence of these conditions amongst Italian males, to the extent that it must be considered an issue of both medical and social importance.

The clinical management and prevention of andrological disorders has improved significantly in recent years. The advances in scientific production related to andrological sciences, in which Italy is undoubtedly a leader (as is demonstrated both by the presence of our scientists on the international panorama and the quantity and quality of papers published by Italian andrologists) have improved, and increasingly deepen our knowledge of the systematic causes of disorders that were, until recently, considered incurable, or of an exclusively psychological nature. These

factors make clinical andrologists key professional figures for all matters concerning the reproductive and sexual health of men and, indeed, of the couple.

Despite the great advances made in the andrology field, many conditions are frequently misrecognised or diagnosed late. For a series of historical and cultural reasons, many young Italian men are still not adequately supported during their puberal, psycho-sexual and emotional development. The abolition of mandatory military service has meant that they no longer have the preliminary medical examination, which constituted the only form of wide-scale screening, and there is no longer any first-level andrological assessment amongst young males. It is precisely for this reason that it is increasingly important to promote a positive approach to the figure of the andrologist.

Indeed, andrological consultations play a key role from early childhood in preventing many disorders from being diagnosed late, when they have already caused damage, in some cases irreversible, with an inevitable social and medical impact, also in terms of healthcare expenditure. The issues outlined above are the grounds for both the urgency and importance of this publication, which aims to define clear programmes for the optimal management of common andrological disorders.

The aim is to provide a uniform standard of clinical management and treatment in andrology nationwide and to eliminate any inappropriatenesses present, by distributing professional and instrumental resources in a more consistent manner. In the light of this, the work of general practitioners and primary care paediatricians is essential and irreplaceable. These professionals must be able to count on a Health Service that is efficient in granting access to specialist andrology services, by providing a network of second- and third level centres that are essential to guaranteeing high treatment standards at reasonable costs that are affordable for the community.

The Authors of this publication have focussed, first and foremost, on prevention in the andrology field. As regards primary prevention, although a great deal has already been done, there is still much to do. We need to strive to transmit educational



messages on healthy lifestyles, targeting, in particular, our young people, who are for many reasons fragile from both a reproductive and a specifically sexual point of view. Emphasis is also placed on the importance of training doctors and improving their awareness of andrological disorders.

This “Quaderno”, the first of its kind in Italy and elsewhere, dedicated to Clinical Andrology, is a tangible sign of the Health Service’s commitment to favouring an integration between prevention and care on the one hand, and the social and medical needs of the male population on the other, in the knowledge that, in order to be efficacious, healthcare initiatives must be inspired by shared and scientifically sturdy criteria of clinical and structural appropriateness.

Prof. Renato Balduzzi
Minister of Health

Sintesi dei contributi

1. L'andrologia clinica

L'andrologia clinica è la branca della medicina cui spetta la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle alterazioni degli organi riproduttivi e sessuali maschili che possono compromettere lo sviluppo psicofisico, la fertilità, l'attività sessuale e la salute della coppia. L'andrologia moderna ha esteso le sue competenze a moltissimi campi della medicina e oggi l'andrologo è considerato colui che si occupa in modo trasversale della salute del maschio. L'attività clinica dell'andrologo si concretizza in varie fasi della vita dell'uomo e consiste nella prevenzione delle patologie andrologiche, nella verifica del normale sviluppo e funzione dell'apparato genitale, nella diagnosi e terapia sia delle cause di infertilità che dei disturbi della sfera sessuale. A oggi si stima che un maschio su tre abbia problemi andrologici, che possono essere diversi a seconda della fascia di età. Fino al completamento dello sviluppo puberale l'andrologia svolge un ruolo fondamentale soprattutto in ambito preventivo, aspetto che meriterebbe maggiore attenzione. Infatti, la prevenzione andrologica rappresenta un intervento anticipato alla ricerca di fattori di rischio o di eventuali problemi prima che si manifestino, o che determinino ripercussioni non reversibili.

In questo Quaderno vengono approfondite le principali tematiche andrologiche, tenendo sempre in considerazione l'epidemiologia, la prevenzione e l'individuazione dei fattori di rischio prima di procedere con la diagnosi e la terapia delle varie patologie del sistema riproduttivo maschile.

2. Definizione, cenni di eziopatogenesi e fattori di rischio delle patologie andrologiche e dei disturbi della sessualità

Si parla di infertilità quando la coppia non riesce a procreare nonostante rapporti sessuali non protetti per 12-24 mesi. L'infertilità maschile può essere classificata in pre-testicolare, testicolare e post-testicolare e le cause principali sono idiopatiche o di natura genetica, iatrogena, immunologica o infiammatorio-infettiva. Fattori di rischio sono: età, stress, obesità, esposizione ad agenti fisici e chimici, fumo e assunzione di alcool o sostanze stupefacenti.

La mancanza di un'erezione adeguata per un rapporto sessuale soddisfacente prende il nome di disfunzione erettile. Può essere dovuta a cause di natura organica e/o psicologica. I principali fattori di rischio sono il fumo, l'alcool, le dislipidemie, il diabete mellito e le infezioni urogenitali.

I disturbi dell'eiaculazione possono interessare la fase di emissione (eiaculazione retrograda e precoce), la fase di espulsione e l'orgasmo. Le cause possono essere di natura organica o psicologica. L'ipogonadismo maschile è una patologia caratterizzata da insufficiente produzione di testosterone. Tale alterazione influisce negativamente sulla qualità della vita del maschio e aumenta il rischio di eventi cardiovascolari gravi.

Il tumore testicolare è la neoplasia più frequente fra i 15 e i 40 anni. La diagnosi precoce è essenziale, in quanto permette la guarigione con eventuale crioconservazione del seme dopo asportazione del testicolo colpito e prima che il paziente sia sottoposto a trattamento radio- e/o chemioterapico.

3. Epidemiologia delle patologie andrologiche

Le patologie andrologiche hanno raggiunto una diffusione tale da essere considerate una problematica sociale. Si stima, infatti, che un maschio su

tre in tutte le fasce di età sia a rischio di infertilità o disfunzioni sessuali. Dati recenti indicano che il 15% delle coppie in età fertile è affetto da infertilità e in circa il 40% si riconosce una causa maschile. Anche i problemi della sfera sessuale rappresentano un problema andrologico molto frequente, tanto che circa 5 milioni di italiani soffrono di questi disturbi. I problemi sessuali più frequenti nell'uomo sono rappresentati dai disturbi dell'eiaculazione, tuttavia la disfunzione erettile rappresenta il motivo più frequente di consultazione andrologica. L'ipogonadismo, pur se meno frequente delle precedenti patologie, è una condizione clinica che va sempre valutata attentamente per le sue influenze sulla salute generale del soggetto e, in particolare, per le sue implicazioni sul sistema cardiovascolare. Tra le malattie genetiche rare che inducono ipogonadismo le più rilevanti sono la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann, la cui incidenza è, rispettivamente, di 1/600 e 1/8000-10.000 maschi. È infine da ricordare che i tumori del testicolo rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi giovani, nonché una possibile causa di ipogonadismo secondario. L'incidenza è molto variabile in relazione all'area geografica e in Italia è di circa 6 casi/100.000 persone l'anno nella fascia di età compresa tra i 15 e i 40 anni.

4. Prevenzione in andrologia: primaria, secondaria, terziaria

Per prevenzione s'intende l'insieme di misure di profilassi mediche rivolte a evitare l'insorgenza di una malattia o a limitarne la progressione e la gravità. In Italia la prevenzione andrologica è stata a lungo trascurata, andando a minare il potenziale di fertilità delle generazioni future. La prevenzione primaria è volta a ridurre l'incidenza di patologie andrologiche e si attua rimuovendo i fattori di rischio che la causano. La prevenzione secondaria

ha lo scopo di identificare la patologia precocemente. La prevenzione terziaria è volta a ridurre la gravità e le complicazioni di malattie ormai instaurate. Con l'abolizione della visita di leva, che in passato costituiva una forma di screening su larga scala, è venuta a mancare un'importante attività preventiva di primo livello. La salute riproduttiva e sessuale maschile viene presa in considerazione solo quando le problematiche diventano eclatanti, spesso con un ritardo che vanifica l'azione medica. Un meccanismo patogenetico fondamentale, associato sia al peggioramento della qualità del liquido seminale sia all'aumento delle malformazioni genitali nei Paesi industrializzati, è quello svolto dall'esposizione ad agenti tossici ambientali, in particolare l'esposizione cronica, anche a basse dosi, in epoche precoci della vita. A questo si aggiungono l'uso di sostanze dopanti, le malattie a trasmissione sessuale, oltre al tabagismo e all'alcolismo. L'origine di gran parte delle patologie andrologiche è spesso legata alla prima infanzia o al complesso e delicato periodo dell'adolescenza e dello sviluppo puberale; per tale motivo la prevenzione deve seguire la vita del maschio fin dal suo concepimento. Tra le condizioni che richiedono un trattamento precoce vi sono proprio il criptorchidismo, l'ipospadia e i tumori testicolari, le tre componenti della sindrome da disgenesia gonadica.

5. Appropriata diagnostica e clinica delle patologie andrologiche

Infertilità. L'approccio dell'andrologo clinico al paziente infertile non può prescindere da un'attenta anamnesi e un esame obiettivo internistico e specificatamente andrologico, completati da eventuali accertamenti strumentali e di laboratorio. L'esame del liquido seminale è l'indagine di primo livello atta a definire la potenzialità fecondante del maschio, in particolare fornisce informazioni riguardo

alterazioni del numero (azoospermia, oligozoospermia), della motilità (astenozoospermia) e della morfologia degli spermatozoi (teratozoospermia). Tra i dosaggi ormonali, il dosaggio delle gonadotropine LH e FSH, e in particolare di quest'ultima, rappresenta l'elemento fondamentale nell'orientamento diagnostico. Livelli elevati di gonadotropine associati a bassi livelli di testosterone indicano una condizione di ipogonadismo primitivo (ipogonadismo ipergonadotropo); bassi livelli di testosterone associati a bassi o normali livelli di gonadotropine testimoniano un ipogonadismo secondario a patologia ipotalamo-ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo).

Molte anomalie che si associano a infertilità maschile, come l'idrocele, le patologie epididimarie, lo spermatocele, l'agenesia dei vasi deferenti e i tumori testicolari, possono sfuggire all'esame obiettivo, pertanto è utile eseguire un'ecografia scrotale. L'ecografia transrettale viene presa in considerazione nel sospetto di un'ostruzione o agenesia dei vasi deferenti. Spermiocoltura e tampone uretrale sono esami di conferma per una sospetta infezione delle vie urogenitali.

Negli uomini affetti da azoospermia solitamente l'aumento dell'FSH correla con l'alterazione della spermatogenesi: più elevato è l'FSH, più precoce è l'arresto della spermatogenesi all'interno del tubulo seminifero. In questi pazienti va raccomandata l'esecuzione di un agoaspirato testicolare. Infine, l'esame del cariotipo deve essere eseguito in tutti i pazienti azoospermici e oligozoospermici, dal momento che le anomalie cromosomiche sono circa 10 volte più frequenti nei maschi infertili che nella popolazione generale. Le microdelezioni del cromosoma Y rappresentano la causa genetica più frequente nei soggetti affetti da azoospermia e oligozoospermia severa.

Recentemente anche le infezioni da HPV sembrano avere un ruolo nell'infertilità maschile.

Disturbi della sessualità maschile e di coppia e del transessualismo. Sono messi in evidenza i principali momenti diagnostici attraverso i quali l'andrologo riconosce le cause organiche, intrapsichiche e relazionali delle più frequenti disfunzioni sessuali maschili: disfunzione erettile ed eiaculazione precoce con la disamina anamnestica, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio e strumentali. La diagnosi che ne scaturisce colloca sempre l'evento disfunzionale nell'ambito della patologia della coppia, ma "utilizza" il sintomo sessuale come sintomo sentinella di patologie metaboliche, vascolari, endocrine e neurologiche, obbedendo al primo dovere dell'andrologo, che è quello della prevenzione. Ne risulta la necessità di competenze internistiche particolarmente affinate e approfondite indispensabili per la gestione della coppia affetta dalle citate disfunzioni sessuali.

Così è d'altronde per il disturbo di identità di genere (DIG). La presenza dell'endocrinologo, dello psichiatra o psicologo e del chirurgo esperto è ritenuta fondamentale affinché un Centro tratti con competenza e appropriatezza tale problematica.

Ipogonadismo. L'ipogonadismo maschile è una condizione clinica caratterizzata da un difetto della funzione testicolare che può manifestarsi con quadro di ipo-infertilità e/o di deficit androgenico. Si distinguono forme congenite e acquisite, sia primitive sia secondarie. In alcuni casi è possibile riscontrare una condizione mista, come nell'ipogonadismo a insorgenza in età adulta o LOH (*late onset hypogonadism*). L'effettuazione di una corretta diagnosi richiede l'anamnesi, un approfondito esame obiettivo e l'esecuzione di test di laboratorio, mentre le indagini di diagnostica strumentale rivestono un ruolo essenzialmente di supporto. I quadri clinici di ipogonadismo possono essere particolarmente diversificati in relazione all'età di insorgenza del deficit androgenico. Un deficit androgenico

che si instaura durante la vita fetale tra il primo e il terzo trimestre si manifesta generalmente con un'inadeguata differenziazione sessuale (da genitali femminili ad ambigui e/o ipospadia, micropene e/o criptorchidismo). Se il deficit si instaura in età prepuberale la diagnosi risulta più complessa ed è spesso posticipata alla pubertà per la presenza di ritardo puberale, mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari, aspetto eunucoide, ridotto volume testicolare e prostatico, riduzione della massa muscolare e ginecomastia. La diagnosi appare più semplice in età adulta per la presenza di riduzione della massa muscolare, aumento del grasso viscerale, calo del desiderio sessuale, disfunzione erettile, riduzione della fertilità, vampate di calore, riduzione della concentrazione. Nell'adulto con segni e sintomi di ipogonadismo si deve inizialmente dosare il testosterone totale. La diagnosi di ipogonadismo è esclusa in soggetti con testosterone totale > 12 nmol/L (350 ng/dl). Nei pazienti con livelli di testosterone totale tra 8 e 12 nmol/L è indicato valutare i livelli di testosterone libero; laddove vi sia sintomatologia clinica è indicata la terapia sostitutiva con testosterone. In questi pazienti e nell'ipogonadismo marcato con testosterone totale < 8 nmol/L (230 ng/dl) è necessaria una diagnostica di secondo livello con valutazione della prolattina, estradiolo e delle gonadotropine basali e dopo test al GnRH. L'analisi della mappa cromosomica e la diagnostica molecolare vanno riservate ad alcuni specifici quadri clinici.

Tumori testicolari. I tumori del testicolo rappresentano le neoplasie più frequenti nei giovani adulti e la loro incidenza è in continuo incremento. Negli ultimi anni lo sviluppo delle terapie combinate alle tecniche chirurgiche ha permesso un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza. L'eziopatogenesi è sconosciuta, anche se vengono indicati come fattori predisponenti

la predisposizione familiare e il substrato genetico. Oltre il 90% di essi origina dall'epitelio germinativo dei tubuli seminiferi (seminomi e tumori non seminomatosi), mentre il restante 10% comprende il gruppo dei tumori non germinali. La sintomatologia d'esordio è rappresentata da un rigonfiamento del testicolo generalmente non associato a dolenzia locale. Solo raramente il paziente riferisce un dolore acuto. Pertanto, per la diagnosi è fondamentale l'esame obiettivo. L'algoritmo diagnostico più corretto di fronte alla presenza di una massa testicolare inizia con l'esame ecografico; in caso di esito dubbio e per stadiare la patologia si eseguono TC e RM addominale e pelvica. Una volta accertata la natura neoplastica, si effettua l'orchifunicolectomia con legatura del funicolo spermatico al livello dell'anello inguinale interno. Il trattamento combinato di tali neoplasie dipende dall'istotipo; infatti, i tumori non seminomatosi sono trattati con chemioterapia, mentre i seminomi, essendo molto radiosensibili, vengono generalmente trattati con radioterapia mirata ai linfonodi paraortici.

Malattie rare. Nell'ambito delle malattie rare di pertinenza andrologica, la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann, prototipi dell'ipogonadismo rispettivamente iper- e ipogonadotropo, sono certamente le più importanti.

La sindrome di Klinefelter è un ipogonadismo ipergonadotropinico dovuto alla presenza di un cromosoma sessuale X in più (47,XXY). Come già riportato, ha una prevalenza di 1:600 maschi, ma risulta sottodiagnosticata per un fenotipo estremamente variabile. Nel neonato può associarsi a malformazioni genitali (criptorchidismo e micropene) e durante l'infanzia può presentarsi con problemi del linguaggio. I ragazzi con la sindrome di Klinefelter, in genere, iniziano regolarmente la pubertà, ma la crescita testicolare si arresta preco-

cemente non superando il volume di 4-5 ml. Il danno della gonade causa elevati livelli di FSH e LH. Nell'adulto, oltre alla statura mediamente superiore alla norma, si riscontrano valori di testosterone nel range medio-basso e infertilità (azoospermia). La terapia sostitutiva con testosterone è indicata quando i valori del testosterone risultano inferiori alla norma.

La sindrome di Kallmann è un ipogonadismo ipogonadotropo associato a difetti dell'olfatto con ipo-anosmia ed è frequentemente legata a un'alterazione genetica. Clinicamente si presenta con aspetto eunucoide, sviluppo puberale incompleto, ipotrofia testicolare, ginecomastia e infertilità. La terapia ormonale permette di completare lo sviluppo e talvolta di ripristinare la fertilità.

L'ipogonadismo può essere un sintomo importante di altre patologie più rare e complesse.

6. Valutazione laboratoristica e controllo di qualità dello spermogramma

L'esame del liquido seminale rappresenta l'indagine di primo livello che definisce la potenzialità fecondante del partner maschile di una coppia. È il punto di partenza nell'impostazione di un corretto iter diagnostico dell'infertilità ed è indispensabile per la valutazione della salute del maschio, in relazione alla presenza di patologie andrologiche da prevenire o da trattare. Tale esame deve comprendere un'accurata valutazione di parametri macroscopici e microscopici del campione seminale. Per quanto riguarda i parametri macroscopici, vengono considerate le caratteristiche "reologiche" quali aspetto, viscosità, fluidificazione, volume dell'eiaculato e pH seminale. L'esame microscopico permette di valutare la concentrazione degli spermatozoi, la percentuale di motilità differenziata per tipologia di traiettoria e la morfologia nemaspermica. Infine, si passa alla valutazione

della componente cellulare non nemaspermica, costituita da leucociti, cellule della linea germinativa, cellule epiteliali, emazie, zone di spermio-agglutinazione, corpuscoli prostatici. Per una corretta esecuzione laboratoristica dell'esame del liquido seminale è fondamentale standardizzare precise norme di raccolta e di consegna del campione, al fine di evitare errori che potrebbero alterare i dati della fase analitica. Infine, i risultati dell'esame seminale devono sempre essere integrati con i dati derivanti da un'accurata anamnesi e da una corretta valutazione clinica.

Data la complessità dell'analisi seminale, è opportuno che ogni laboratorio di seminologia sia dotato di un programma di controllo di qualità interno che preveda un controllo intra-operatore e un controllo inter-operatori. Dovrebbe essere prevista, inoltre, l'adesione a un Programma di Qualità esterno che preveda la valutazione, in cieco, di campioni seminali per controllare l'attendibilità del laboratorio stesso. Il Programma di Qualità si basa sull'analisi di campioni inviati al laboratorio da un laboratorio di riferimento o da organismi regionali, nazionali o internazionali; il Centro organizzatore eseguirà le analisi statistiche e invierà l'insieme dei dati in forma anonima. Lo scopo del controllo di qualità non è mai repressivo, ma il confronto dei propri dati con quelli degli altri partecipanti aiuterà i laboratori di seminologia a migliorare l'attendibilità dei risultati dello spermogramma.

7. La crioconservazione del seme e del tessuto testicolare

La crioconservazione del seme e del tessuto testicolare è una metodologia che permette di conservare vitali i gameti maschili per un tempo indefinito e rappresenta uno dei più importanti presidi a disposizione per offrire una possibile futura fertilità a pazienti che in passato sarebbero stati con-

dannati alla sterilità. Il maggiore problema biologico della crioconservazione è rappresentato dal possibile danno ai meccanismi di controllo delle attività molecolari indotte dall'esposizione a basse temperature, che porta le cellule irreversibilmente a morte. Per ovviare a tali danni si ricorre a opportune metodologie che proteggono il materiale biologico dallo shock termico. La crioconservazione ha assunto un'importanza sempre maggiore nella gestione dei pazienti affetti da neoplasie o malattie autoimmuni che si devono sottoporre a trattamenti in grado di indurre sterilità permanente o temporanea ed è un supporto per tutte quelle patologie urogenitali che necessitano di interventi chirurgici che alterano la capacità eiaculatoria del soggetto; infine, per i pazienti affetti da azoospermia secretoria o escretoria è possibile crioconservare il tessuto testicolare, modificando quindi radicalmente la prognosi di questi soggetti in passato etichettati come sterili. È pertanto indispensabile che tale possibilità venga consigliata dagli specialisti e resa possibile a livello regionale.

8. Trattamento delle patologie andrologiche

Il trattamento dell'infertilità maschile si avvale dell'impiego di gonadotropine, antibiotici, antinfiammatori e antiossidanti, a seconda della causa. La terapia chirurgica trova indicazione nei casi di ostruzione delle vie seminali o per la correzione del varicocele. Utile è anche l'agoaspirato testicolare o epididimario che permette il recupero di spermatozoi in caso di azoospermia.

I farmaci utilizzati per la disfunzione erettile sono gli inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) o la somministrazione intracavernosa di prostaglandina. Essi permettono il rilasciamento della cellula muscolare liscia dei corpi cavernosi. Prima di intraprendere qualsiasi trattamento farmacologico è necessario, infatti, eliminare i fattori di

rischio. Il gold standard terapeutico è costituito dai PDE5i. Vengono scoraggiati l'autoprescrizione e l'acquisto dei PDE5i attraverso internet. Infine, si ricorre al chirurgo per l'impianto di protesi peniene.

Per l'eiaculazione precoce si propongono esercizi per aumentare il controllo del riflesso eiaculatorio. L'unico farmaco approvato con indicazione specifica è la dapoxetina.

Non sempre è possibile risolvere l'eiaculazione ritardata attraverso la rimozione della causa. Quando essa è psicologica, si può ricorrere a terapie di tipo psicoanalitico e comportamentale.

Il trattamento dell'ipogonadismo primario si basa sulla terapia sostitutiva con testosterone, mentre le forme secondarie possono essere trattate con gonadotropine o testosterone.

La terapia dei tumori testicolari consiste sempre nell'asportazione del testicolo malato (orchietomia). L'associazione di linfadenectomia, chemioterapia e radioterapia dipende dallo stadio e dal tipo di tumore.

9. Criteri di appropriatezza strutturale-operativa e tecnologica: il concetto di rete andrologica territoriale

Sessualità e riproduzione rappresentano due entità indivisibili: necessitano, perciò, di una struttura assistenziale speciale che abbia come bersaglio la salute non del singolo individuo ma dell'entità coppia, che sempre condivide tali patologie. Un'equipe di esperti (medico di medicina generale, ginecologo e andrologo, psicologo) deve operare in un concerto armonico al fine di raccogliere e affrontare il disagio riproduttivo e sessuale con due valenze:

- preventiva (per facilitare la diagnosi precoce di altre malattie con conseguenze ben più gravi sulla salute dell'individuo), realizzando un intervento di proposta o formativo;
- terapeutica (per facilitare la ripresa della fertilità

e sessualità con strategie specifiche e, soprattutto, con modifiche dello stile di vita), realizzando un intervento di risposta diagnostico-terapeutico.

L'intervento diagnostico-terapeutico si deve articolare secondo il modello di rete "Hub & Spoke". L'intervento primario è un tipico compito del medico di medicina generale che intercetta e decodifica i disagi.

L'intervento secondario è delegato a strutture d'accoglienza ambulatoriale dislocate il più diffusamente possibile (es. i consultori), in cui siano presenti competenze specialistiche, già previste dall'attuale normativa, a cui va aggiunta la figura dell'andrologo.

L'intervento terziario è svolto in Centri ove operino figure ad alta qualificazione, in cui l'utenza possa trovare una precoce risposta alle problematiche sia riproduttive sia sessuali.

10. Specifiche competenze di un Centro di andrologia, medicina riproduttiva e della sessualità

L'intervento diagnostico-terapeutico in ambito andrologico si esplica su tre livelli.

- L'attività del Primo livello si concretizza prevalentemente nell'approccio clinico anamnestico e obiettivo, nell'individuazione dei fattori di rischio per infertilità e disturbi della sessualità e nel counseling. L'attività di primo livello viene svolta da andrologi, ma anche da medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e medici dei consultori.
- Il Secondo livello prevede un'adeguata gestione dei pazienti e della coppia per problematiche riproduttive e di salute sessuale. Dovrebbe essere composto da un'equipe multiprofessionale ed essere dotato di appropriate competenze culturali e tecnologiche per garantire un corretto approccio diagnostico e terapeutico.
- Il Terzo livello è riservato ai percorsi diagnostico-terapeutici di alta specializzazione. Oltre alle competenze proprie del secondo livello, dovrebbe prevedere analisi morfofunzionali e genetiche degli spermatozoi, agoaspirato/biopsia testicolare, crioconservazione dei gameti, selezione degli spermatozoi, tecniche di prelievo e crioconservazione di spermatozoi da testicolo ed epididimo. Tale attività si attua anche nei Centri di procreazione medicalmente assistita.



Abstract

1. Clinical andrology

Clinical andrology is the branch of medicine that deals with the prevention, diagnosis and treatment of alterations of the male reproductive and sexual organs that can compromise the psychophysical development, fertility, sexual activity and health of the couple. Modern andrology has extended its area of competence to very many fields of medicine, to the point that today's andrologists are considered professional practitioners who deal with all aspects of male health. The andrologist's clinical work involves all the various phases of a man's life and consists in the prevention of andrological conditions, verification that the genital system develops and functions correctly, and the diagnosis and treatment of the causes of infertility and sexual disorders. It is currently estimated that one in three males has andrological problems, which vary according to the age bracket considered. From birth until the completion of pubertal development, andrology plays a key role particularly in the sphere of prevention, an aspect that deserves greater attention. Indeed, andrological prevention comes before investigations to identify risk factors or any problems before they arise or have irreversible repercussions.

This "Quaderno" deals with the most pressing andrological issues, always taking into consideration the epidemiology, prevention and identification of risk factors before proceeding with the diagnosis and treatment of the various conditions affecting the male reproductive system.

2. Definition, basic aetiopathogenesis and risk factors for andrological conditions and sexual disorders

The term "infertility" is used when a couple is unable to procreate despite having had unprotected sexual intercourse over a 12-24 months period. Male infertility can be classified as pre-testicular, testicular and post-testicular and the main causes are idiopathic or of a genetic, iatrogenic, immunological or inflammatory/infective origin. The risk factors are: age, stress, obesity, exposure to physical and chemical agents, smoking, drinking and abuse of psychoactive substances.

Erectile dysfunction is the term used to indicate the absence of an erection adequate for satisfying sexual intercourse. It can be due to organic and/or psychological causes. The main risk factors are smoking, drinking, dyslipidaemia, diabetes mellitus and urogenital infections.

Ejaculation disorders can involve the release phase (delayed and premature ejaculation), the expulsion phase and orgasm. The causes can be of a somatic or psychological nature.

Male hypogonadism is a condition characterised by inadequate testosterone production. This alteration has a negative influence on quality of life in males and increases the risk of severe cardiovascular events.

Testicular tumours are the most frequent form of cancer in males between 15 and 40 years of age. Early diagnosis is essential, since it allows recovery and permits semen cryoconservation following removal of the affected testicle, before the patient undergoes radio- and/or chemotherapy treatment.

3. The epidemiology of andrological disorders

Andrological conditions are now so common that they are considered a social problem. It is estimated

that one in three males of any age is at risk of infertility or sexual dysfunction. Recent data suggests that 15% of couples of childbearing age suffer from infertility and in approximately 40% of cases, it can be attributed to the male. Sexual disorders are a very common andrological condition, to the extent that approximately 5 million Italians are thought to suffer from this type of problem. The most frequent sexual disorders in men are ejaculation-related, however erectile dysfunction is the most common reason for seeking an andrologist's consultation. Despite being less common than the conditions indicated above, hypogonadism is a clinical condition that always warrants thorough evaluation, due to its impact on the individual's overall health and, in particular, its cardiovascular implications. Of the rare genetic diseases that cause hypogonadism, the most important are Klinefelter syndrome and Kallmann syndrome, which have an incidence of 1/600 and 1/8000-10,000 males, respectively. It is important to remember that testicular tumours are the most frequent form of cancer in young males, as well as a cause of secondary hypogonadism. Incidence varies greatly with geographical area and in Italy it affects approximately 6 cases/100,000 in the 15-40 year age range.

4. Prevention in andrology: primary, secondary, tertiary

Prevention is intended as the set of prophylactic measures implemented to prevent the onset of a disease or to restrict its progression and severity. In Italy, andrological prevention has been neglected for a long time, consequently compromising the fertility potential of future generations. Primary prevention aims to reduce the incidence of andrological conditions and is implemented by removing the underlying risk factors. The aim of secondary prevention is to identify the condition at an early

stage. Tertiary prevention, on the other hand, aims to reduce the severity and complications of conditions once they have become established. With the abolition of the medical examination performed prior to military service, which in the past constituted a form of large-scale screening, an important first-level prevention activity has been lost. Male reproductive and sexual health is only considered when problems become manifest, often with a delay that makes medical therapy inefficient. One fundamental pathogenetic mechanism, associated with both a worsening in the quality of seminal fluid and in the increase in genital malformations in industrialised countries, is that exerted by exposure to toxic environmental agents, particularly chronic exposure, even at low doses, during the early stages of life. To this we can also add use of doping substances, sexually transmitted diseases, smoking and alcohol consumption. In most cases, the origin of andrological conditions is connected with early childhood or the complex and delicate period of adolescence and pubertal development, which makes it essential for prevention that follows a man's life from his conception. Conditions requiring early treatment include cryptorchidism, hypospadias and testicular tumours, the three components of gonadal dysgenesis.

5. Diagnostic and clinical appropriateness of andrological conditions

Infertility. The clinical andrologist's approach to an infertile patient must necessarily include a thorough medical history and physical examination of the internal organs and the urogenital system in particular, complete with any appropriate instrumental and laboratory investigations. The seminal fluid test is a first-level investigation aimed at defining a man's fertility potential. In particular, it provides information on alterations in the number

(azoospermia, oligospermia), motility (asthenozoospermia) and morphology (teratozoospermia) of the spermatozoa. Tests to establish the levels of the gonadotropins LH and, particularly, FSH, are fundamental to guiding diagnosis. High gonadotropin levels associated with low testosterone indicate a condition of primary hypogonadism (hypergonadotropic hypogonadism); low testosterone associated with low or normal gonadotropin levels indicates hypogonadism secondary to hypothalamic-pituitary disease (hypogonadotropic hypogonadism).

Many abnormalities associated with male infertility, such as hydrocele, epididymal conditions, spermatocele, agenesis of the deferent blood vessels and testicular tumours, may not be detected during the physical exam, making a scrotal ultrasound examination a useful complement. Transrectal ultrasound is considered when deferent vessel agenesis or obstruction are suspected. Spermiculture tests and urethral swabs are used to confirm suspicions of a urogenital infection.

In men with azoospermia, the increase in FSH is usually associated with an alteration in spermatogenesis: the higher the FSH, the earlier spermatogenesis stops inside the seminiferous tubule. In these patients, performance of a testicular needle aspiration should be recommended. Lastly, the karyotype exam must be performed in all azospermic and oligozoospermic patients, since chromosome abnormalities are approximately 10 times more common in infertile males than in the general population. Y chromosome microdeletions are the most common genetic cause in subjects with severe azoospermia and oligospermia.

HPV infections have recently been associated to male infertility.

Sexual disorders of the male and couple and transsexualism. The main diagnostic steps by

means of which the andrologist recognises the organic, intrapsychic and relational causes of the most common male sexual dysfunctions - erectile dysfunction and premature ejaculation - are medical history, physical exam, laboratory tests and instrumental procedures. The resulting diagnosis always contextualises the dysfunctional event in relation to the couple, but “uses” the sexual symptom as a sentry symptom of metabolic, vascular, endocrine and neurological diseases, thereby fulfilling the andrologist’s primary duty, that of prevention. This calls for particularly well-developed and specialised internal medicine skills, which are essential for the management of couples suffering from this kind of sexual dysfunction.

The same thing can be said of gender identity disorder (GID). The presence of the endocrinologist, psychiatrist or psychologist and expert surgeon is considered essential for a Centre to manage this issue with the necessary competence and appropriateness.

Hypogonadism. Male hypogonadism is a clinical condition characterised by a testicular functional defect that can present with hypo-infertility and/or androgenic deficit. These can be broken down into congenital and acquired, primary and secondary. In certain cases, a mixed condition may be present, such as late onset hypogonadism (LOH). Correct diagnosis requires a medical history, an in-depth physical exam and performance of laboratory tests, whereas diagnostic instrumental procedures essentially play a supporting role. The clinical presentations of hypogonadism, in particular, can be diversified according to the age at which the androgenic deficit arose. An androgenic deficit that is established during gestation between the first and third trimester usually presents with inadequate sexual differentiation (from female to ambiguous genitals and/or hypospadias,

micropenis and/or cryptorchidism). If the condition arises during the pre-pubertal age, diagnosis is more complex and is often put off until puberty due to the presence of delayed sexual maturation, non-appearance of secondary sexual characteristics, eunuch-like appearance, reduced testicular and prostatic volume, reduced muscle mass and gynaecomastia. Diagnosis is simpler during the adult age, due to a reduction in muscle mass, increase in abdominal fat, loss of sexual desire, erectile dysfunction, reduction in fertility, hot flushes and loss of concentration. In adults presenting signs and symptoms of hypogonadism, the first step is to measure total testosterone. A diagnosis of hypogonadism can be ruled out in subjects with total testosterone > 12 nmol/L (350 ng/dl). In patients with total testosterone levels of between 8 and 12 nmol/L, free testosterone levels should be tested and in cases of clinical symptoms, testosterone replacement therapy is indicated. In these patients and in those with marked hypogonadism with total testosterone < 8 nmol/L (230 ng/dl), second-level diagnosis is required, involving testing prolactin, oestradiol and gonadotropins at baseline and after the GnRH test. Chromosome mapping and molecular diagnostics should be kept for certain specific clinical presentations.

Testicular tumours. Testicular tumours are the most common form of cancer in young adults and their incidence continues to increase. Over the past few years, treatment combined with surgical techniques has allowed a significant improvement in prognosis and survival. Although aetiopathogenesis is still unclear, familial predisposition and the genetic substrate have been identified as predisposing factors. Over 90% of these cases originate from the germinal epithelium of the seminiferous tubules (seminomas and non-seminomatous tumours), whereas the remaining

10% includes the group of non-germinal tumours. The first symptoms are a swelling of the testicle that is generally not associated with local tenderness. Patients only experience acute pain rarely. Consequently, the physical exam is of fundamental importance for diagnosis. The most correct diagnostic algorithm to be applied in cases of a testicular growth starts with an ultrasound examination. When the outcome is ambiguous and for disease staging purposes, abdominal and pelvic CT and MRI scans are performed. Once the neoplastic nature has been confirmed, an orchifuniclectomy is performed, with ligation of the spermatic cord at the deep inguinal ring. The combined treatment of these kinds of cancer depends on their histotype. Nonseminomatous tumours are treated with chemotherapy, whereas seminomas, which are highly radio-sensitive, are usually treated with radiotherapy targeting the para-aortic lymph nodes.

Rare diseases. Of the rare andrological diseases, Klinefelter syndrome and Kallmann syndrome, prototypes of hyper- and hypogonadotropic hypogonadism, respectively, are certainly the most important.

Klinefelter syndrome is a hypergonadotropic hypogonadism caused by the presence of an extra X chromosome (47,XXY). As mentioned, it has a prevalence of 1/600 males, but is underdiagnosed due to its extremely variable phenotype. In infants it can be associated with genital malformations (cryptorchidism or micropenis) and during childhood, it can present with speech defects. Boys with Klinefelter syndrome usually start puberty normally, but testicular growth stops early and does not exceed 4-5 ml. The gonadal damage causes high levels of FSH and LH. In adults, as well as a bigger than average build, testosterone values are found to be in the medium-low range and there is infertility (azoospermia). Replacement

therapy with testosterone is indicated when testosterone values are lower than normal.

Kallmann syndrome is a hypogonadotropic hypogonadism associated with smell defects with hypo-anosmia and it is frequently associated with genetic alterations. Clinically, it presents with a eunuch-like appearance, incomplete pubertal development, testicular hypotrophy, gynaecomastia and infertility. Hormone treatment makes it possible to complete development and sometimes restore fertility.

Hypogonadism can be an important symptom of other rare and more complex conditions.

6. Laboratory evaluation and semen analysis quality control

Seminal fluid analysis is the first level investigation that defines the fertility potential of the male partner in a couple. It is the starting point for a correct diagnostic approach to infertility and it is essential for evaluating the male's health, in relation to the presence of andrological conditions to be prevented or treated. This analysis must include a careful evaluation of the macroscopic and microscopic parameters of the semen sample. As regards the macroscopic parameters, rheological characteristics such as appearance, viscosity, fluidity, ejaculate volume and seminal pH, are considered. The microscopic examination makes it possible to evaluate the concentration of the spermatozoa, the motility rate for each type of trajectory and nemaspermic morphology. This is followed by the evaluation of the non-nemaspermic cellular component, constituted by leukocytes, germ cell line, epithelial cells, red blood cells, areas of sperm agglutination and prostate corpuscles. For a correct laboratory analysis of seminal fluid, it is essential to standardise precise rules for sample collection and delivery, in order to avoid

mistakes that could alter analytic data. Lastly, the results of the seminal test must always be integrated with the data obtained from a thorough medical history and correct clinical evaluation.

Given the complexity of semen analysis, all seminology laboratories should have an in-house quality control programme that includes intra-operator and inter-operator controls. They should also take part in an external Quality Programme involving the blinded evaluation of seminal specimens to evaluate the reliability of the laboratory. The Quality Programme should be based on the analysis of samples sent to the laboratory by a reference laboratory or by regional, national or international bodies. The organising Centre will perform statistical analyses and will submit the data set in an anonymous form. The purpose of quality control is never repressive, rather the exchange of one laboratory's data with that of the other participants will help seminology laboratories to improve the reliability of the results of semen analysis.

7. Cryoconservation of semen and testicular tissue

The cryoconservation of semen and testicular tissue is a technique that makes it possible to keep male gametes vital for an indefinite time and represents one of the most important options for possible future fertility that can be offered to patients who in the past would have been condemned to sterility. The biggest biological problem with cryoconservation is the potential damage to the control mechanisms of molecular activities caused by exposure to low temperature, which leads to the irreversible death of the cells. To avoid this damage occurring, suitable methods are employed to protect the biological material from thermal shock. Cryoconservation has taken on

ever greater importance in the management of patients with tumours and autoimmune diseases requiring treatments that can cause permanent or temporary sterility and it is a support for all those urogenital conditions that require surgical procedures that can affect the subject's ejaculatory capacity. For patients with secretory or excretory azoospermia, testicular tissue can be cryconserved, thereby radically modifying the prognosis of these subjects who in the past would have been labelled as sterile. It is therefore indispensable that this possibility is recommended by specialists and made available on a regional level.

8. The treatment of andrological conditions

Male infertility is treated with gonadotropins, antibiotics, anti-inflammatories and anti-oxidants, depending on the cause. Surgical treatment is indicated in cases where the seminal ducts are obstructed or to correct varicocele. Testicular or epididymal needle aspiration is also useful, since it allows the recovery of spermatozoa in the presence of azoospermia.

The medicinal products used to treat erectile dysfunction are phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) or intracavernous prostaglandin. These treatments allow the relaxation of the smooth muscle cells of the cavernous bodies. Indeed, before commencing any pharmacological treatment, all risk factors must be eliminated. PDE5i are the gold standard treatment. Self-prescription and purchasing of PDE5i over the Internet is discouraged. Penile implant surgery is another option.

In cases of premature ejaculation, exercises that increase control over the ejaculatory reflex can be proposed. The only medicinal product with a specific indication is dapoxetine.

It is not always possible to resolve delayed ejaculation by removing the cause. When the cause is

psychological, psychoanalysis and behavioural treatments can be used.

The treatment of primary hypogonadism is based on replacement therapy with testosterone, whereas the secondary forms can be treated with gonadotropins or testosterone.

The treatment of testicular tumours always consists in removing the affected testicle (orchietomy). Prescription of associated lymph adenectomy, chemotherapy and radiotherapy depends on the stage and type of tumour.

9. Organisational and technological appropriateness criteria: the andrology network concept

Sexuality and reproduction are two inseparable aspects and, as such, they require a special care structure whose ultimate target is the health, not only of the individual, but also of the couple, as these kinds of condition always affect both components. A team of experts (general practitioner, gynaecologist and andrologist, psychologist) must work in harmonious concert to manage and deal with reproductive and sexual disorders on two different levels:

- preventative (to facilitate the early diagnosis of other conditions with far more severe consequences on the individual's health), by providing lifestyle advice or organising educational initiatives;
- therapeutic (to facilitate recovery of fertility and sexuality, with specific strategies and, above all, lifestyle changes), by formulating and implementing a diagnosis and treatment programme.

The diagnostic and therapeutic programme must be organised following the "Hub and Spoke" network model.

The first step is taken by the general practitioner,

whose job it is to identify and interpret the individual's problems.

The second stage involves outpatient facilities located as widely as possible (for example, community medical centres), staffed by the specialist practitioners currently required by applicable regulations, plus the additional figure of the andrologist. Tertiary procedures are performed in centres staffed by highly-qualified practitioners, where patients can find an early solution to both reproductive and sexual problems.

10. The specific areas of competence of an andrology and reproductive and sexual medicine Centre

In andrology, the diagnostic-treatment programme is structured on three levels.

- The first level of activity primarily involves the clinical approach, consisting in medical history, physical exam, the identification of risk factors for infertility and sexuality problems and counselling. This first level involves andrologists, as well as general practitioners, primary care paediatricians and community medical centre doctors.
- The second level consists in an appropriate management of patients and the couple for reproductive and sexual health issues. It should involve a multidisciplinary team with the skill sets and technological facilities required to guarantee a correct approach to diagnosis and treatment.
- The third level regards highly-specialised diagnosis and treatment programmes. In addition to the areas covered by the second level, it should involve morpho-functional and genetic spermatozoa analysis, testicular needle aspiration/ biopsy, gamete cryoconservation, spermatozoa selection and the harvesting and cryoconservation of spermatozoa from the testicles and epididymis. These activities are also performed in medically-assisted reproduction Centres.

Sinossi

Epidemiologia delle patologie andrologiche

Attualmente le patologie di pertinenza andrologica hanno assunto un ruolo rilevante: nel corso degli ultimi anni è stato infatti registrato un preoccupante incremento delle affezioni andrologiche, in termini di patologie organiche, riproduttive e sessuali, al punto da essere considerate alla stregua di vere e proprie malattie sociali. A oggi si stima, infatti, che un maschio su tre abbia problemi andrologici che possono essere diversi a seconda della fascia di età a cui si fa riferimento.

Se si considera la popolazione dei giovani tra 0 e 18 anni, le patologie andrologiche più frequenti sono rappresentate da criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, ipotrofia testicolare, ipospadia e altre anomalie congenite, malattie sessualmente trasmesse e problematiche sessuali. Si stima che circa il 27% della popolazione italiana in questa fascia di età sia affetto da una delle suddette patologie. Considerando, invece, i soggetti tra i 19 e i 50 anni, le patologie con maggiore prevalenza sono rappresentate dall'infertilità e dalle problematiche sessuologiche. In questa fascia di età vanno inoltre considerati l'ipogonadismo, il tumore del testicolo e, ancora una volta, le malattie sessualmente trasmesse. Si calcola che circa 5 milioni e mezzo di maschi italiani siano affetti da almeno una di queste patologie (circa 40%).

Un'ampia parte di popolazione maschile che si rivolge all'andrologo è costituita da soggetti di età superiore ai 50 anni che lamentano problematiche relative alla sfera sessuale.

Infertilità maschile e spermogramma

Nel Quaderno viene per primo affrontato l'approccio clinico e organizzativo all'infertilità maschile. Studi compiuti negli ultimi anni hanno permesso di chiarire che almeno la metà delle cause dell'infertilità di coppia è da ricercare nel maschio. Varie sono le cause che alterano i parametri del liquido seminale e numerosi studi analizzano gli effetti di fattori ambientali e stili di vita sulla produzione spermatica e sulla fertilità maschile. L'età, lo stress psicofisico, la familiarità per l'infertilità, l'obesità, il consumo di sostanze voluttuarie e l'esposizione a particolari agenti fisici e chimici costituiscono altrettanti fattori di rischio per la fertilità maschile.

L'iter diagnostico della coppia infertile non deve cominciare se la coppia non ha tentato di raggiungere una gravidanza per almeno 12 mesi, a meno che uno dei due partner sia affetto da patologie che possono causare infertilità.

L'approccio iniziale al paziente infertile dovrà prevedere prima di tutto un'adeguata e accurata anamnesi generale e un esame obiettivo internistico, completati da eventuali accertamenti strumentali e di laboratorio sempre di tipo generalistico.

Superata questa prima fase si focalizzerà l'attenzione sull'indagine anamnestica e sull'esame obiettivo specificatamente andrologico supportato dalle indagini strumentali e di laboratorio specifiche, a iniziare dall'esame del liquido seminale. La presenza di infezione e/o infiammazione delle vie urogenitali dovrebbe essere accuratamente ricercata nel maschio infertile.

Al fine di preservare la fertilità maschile è necessario escludere precocemente, alla nascita e durante l'età dello sviluppo, tutte le anomalie anatomiche e funzionali che alterano la spermatogenesi, come il criptorchidismo e il varicocele. Inol-

tre ogni uomo, già in età adolescenziale, dovrebbe essere adeguatamente informato sugli stili di vita che si ripercuotono negativamente sulla futura fertilità.

Merita un capitolo dedicato la valutazione laboratoristica del liquido seminale, che costituisce l'indagine di primo livello atta a definire la potenzialità fecondante del partner maschile. Tale indagine, inserita in un iter diagnostico appropriato, consente di impostare terapie mediche o chirurgiche o di indirizzare la coppia verso la fecondazione assistita. Infine, è l'indagine necessaria per realizzare un programma di crioconservazione del seme in caso di patologie che necessitino di terapie potenzialmente sterilizzanti. Tuttavia, in Italia oltre l'80% degli spermioigrammi viene eseguito senza competenze specifiche e controlli di qualità adeguati a un'indagine citologica di tale importanza. Da anni sia l'OMS sia le Società scientifiche nazionali e internazionali hanno proposto standard di riferimento e hanno predisposto un protocollo condiviso di standardizzazione delle procedure dell'esame del liquido seminale. Affinché tale esame diventi finalmente significativo, il personale addetto dovrebbe avere una preparazione adeguata, nonché attenersi a Linee guida riconosciute, che consentano di dare un'interpretazione univoca ai dati repertati.

Come in tutte le analisi di laboratorio, anche per lo spermioigramma si distinguono tre fasi: pre-analitica, analitica e post-analitica. Tutte queste fasi richiedono un'uguale attenzione del laboratorista e del clinico che le interpreta, in quanto un errore in una di queste fasi può alterare l'attendibilità del risultato finale. Le indagini seminali devono essere certificate come consone attraverso un programma di controllo di qualità interno ed esterno.

Nel presente documento si definiscono i parametri del controllo di qualità dello spermio-

gramma e i criteri di appropriatezza clinica, strutturale-operativa e tecnologica a cui i Centri andrologici che eseguono questa metodica dovrebbero attenersi.

Il trattamento farmacologico dell'infertilità maschile può essere distinto in ormonale e non ormonale. La terapia con gonadotropine viene utilizzata con efficacia nel trattamento dei casi dovuti a ipogonadismo ipogonadotropo. La Nota AIFA n. 74 regola la somministrazione delle gonadotropine, stabilendo che la prescrizione delle stesse è a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico rilasciato da strutture specialistiche. La terapia farmacologica non ormonale è utilizzabile nelle forme di infertilità maschile in cui si riscontrano alterazioni quantitative e/o qualitative spermatiche da cause post-testicolari o forme idiopatiche. La terapia chirurgica urologica dell'infertilità maschile trova indicazione per i casi di patologia escretoria ostruttiva. Infine, il ricorso al trattamento chirurgico riguarda l'agoaspirato del testicolo, al fine di prelevare spermatozoi o frammenti di tessuto per la crioconservazione nei casi di azoospermia, o per l'impiego immediato in tecniche di procreazione medicalmente assistita quali la ICSI.

Disturbi della sessualità

I disturbi della sessualità sono tra i principali problemi medici che spingono i soggetti di età superiore ai 50 anni a consultare lo specialista andrologo. I problemi sessuali più frequenti nell'uomo sono rappresentati dalla disfunzione erettile e dai disturbi dell'eiaculazione. Sebbene l'eiaculazione precoce risulti essere la disfunzione sessuale maschile più frequente, non è però il maggiore motivo di consultazione andrologica, rappresentato invece dalla disfunzione erettile. Il disturbo di erezione aumenta di prevalenza con

l'aumentare dell'età e, considerando l'attuale tendenza a un progressivo invecchiamento della popolazione, nei prossimi 20 anni la prevalenza della disfunzione erettile è destinata ad aumentare notevolmente sino a valori stimati intorno al 50% della popolazione maschile compresa tra i 40 e 75 anni di età.

Una volta riconosciuti, curati o eliminati le cause e i fattori di rischio di disfunzione erettile, il trattamento con gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i) è da considerarsi di prima scelta. A differenza del disturbo di erezione, l'eiaculazione precoce può manifestarsi a qualunque età e può essere associata a disturbo erettile. Si stima che l'eiaculazione precoce in Italia abbia un'incidenza sulla popolazione maschile del 20%, vale a dire oltre 4 milioni di uomini.

Nel Quaderno della Salute in Andrologia si sottolinea che il ruolo dell'andrologo clinico in queste condizioni non si limita alla cura del disturbo sessuale, ma si spinge alla comprensione del fenomeno che lo ha indotto. Infatti, nelle fasce di età più avanzate, questi disturbi sono frequentemente il primo sintomo di importanti patologie sistemiche come diabete, vasculopatie, sindrome metabolica, ipogonadismo ecc. che, se trascurate, possono compromettere seriamente lo stato di salute del paziente.

Ipogonadismo e malattie rare

Numerose sono le patologie che causano ipogonadismo (primario, secondario o a patogenesi mista). La causa più frequente è l'ipogonadismo correlato all'età (*late onset hypogonadism*, LOH). La misurazione dei livelli ematici di testosterone deve essere presa in considerazione nei maschi con diabete o obesità e con l'avanzare dell'età per identificare l'eventuale presenza di ipogonadismo, che influisce negativamente sulla qualità della

vita del maschio e aumenta il rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, l'ipogonadismo porta alla perdita di desiderio sessuale e può causare debolezza, deficit dell'erezione, infertilità, riduzione della densità minerale ossea, anemia, obesità e alterazione del metabolismo lipidico e glicidico. L'andrologo effettua diagnosi di ipogonadismo solo dopo aver riscontrato livelli di testosterone totale inferiori alla norma in presenza di specifici segni e sintomi suggestivi di ipogonadismo. Le Linee guida redatte dalle principali Società scientifiche andrologiche internazionali suggeriscono di escludere la diagnosi di ipogonadismo in soggetti con livelli di testosterone totale > 12 nmol/L, di trattare i soggetti con livelli di testosterone totale < 8 nmol/L e di valutare i livelli di testosterone libero in pazienti con livelli di testosterone non diagnostici. Il dosaggio delle gonadotropine è utile per distinguere una condizione di ipogonadismo primitivo (con gonadotropine alte) dalle forme secondarie (con gonadotropine basse o inadeguate) e indagini di secondo livello vengono richieste dall'andrologo per ricercare la causa dell'ipogonadismo.

In presenza di ipogonadismo l'andrologo propone una terapia ormonale sostitutiva, prefiggendosi di ridurre le conseguenze della carenza androgenica.

Nel Quaderno vengono anche trattate le malattie rare di maggiore interesse per l'andrologo clinico: la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann, che determinano, rispettivamente, un quadro di ipogonadismo iper- e ipo-gonadotropo. La diagnosi precoce della sindrome di Klinefelter permette di migliorare la componente psicologica presente nelle persone affette, di raggiungere un adeguato picco di massa ossea, nonché aumenta la probabilità di ritrovare spermatozoi a livello testicolare, con conseguente possibile fertilità futura.

Tumori del testicolo

Il tumore testicolare rappresenta la neoplasia più frequente nel maschio tra i 15 e i 40 anni. La frequenza è di circa 3 casi/100.000 persone l'anno, che però supera i 6 casi/100.000 nella fascia di età compresa tra i 15 e i 40 anni. Negli ultimi 20 anni lo sviluppo della chemioterapia e/o della radioterapia, combinate alle tecniche chirurgiche, ha permesso un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza di questi pazienti e attualmente circa il 90% di questi tumori diagnosticati precocemente raggiunge la guarigione. La letteratura internazionale è ancora discorde sull'opportunità di eseguire protocolli di screening nei soggetti in età a rischio per questa patologia.

Tuttavia, poiché il tumore del testicolo colpisce i maschi in una fascia di età ben definita, una recente "Cochrane Review" suggerisce che una politica di informazione, di valutazione dei fattori di rischio e di screening rivolta ai giovani maschi sarebbe in grado di ridurre significativamente l'incidenza, gli effetti collaterali e la mortalità che si associano a questa patologia. In tal senso ogni adolescente deve essere correttamente informato su come eseguire l'autopalpazione dei testicoli.

L'approccio diagnostico più corretto in presenza di una massa testicolare inizia con l'esame ecografico con color-Doppler. Contestualmente è importante valutare i livelli sierici dei principali marcatori tumorali specifici per i tumori testicolari, come β -HCG, AFP, NSE, LDH, CEA e PLAP, in grado di fornire importanti informazioni riguardanti la certezza di diagnosi, la stadiazione di malattia, oltre che il successivo controllo della risposta alla terapia.

La crioconservazione del seme o del tessuto testicolare è una metodologia che permette di conservare vitali gli spermatozoi per un tempo inde-

finito e rappresenta un importante strumento per i pazienti affetti da tumori testicolari e linfomi. Poter garantire un futuro fertile a tali pazienti può rappresentare un incoraggiamento importante per affrontare le difficoltà del momento. Nel Quaderno si ribadisce la necessità di sensibilizzare il medico di medicina generale, gli oncologi e gli ematologi, che più spesso vengono a contatto con questa tipologia di pazienti, affinché prospettino l'eventualità di crioconservare il seme. È indispensabile, inoltre, che ogni Regione organizzi un'efficiente Banca del Seme, in modo da soddisfare in tempi brevi e con il più alto grado di professionalità le sempre maggiori richieste di crioconservazione.

Prevenzione andrologica

Particolare attenzione viene riservata al ruolo della prevenzione in ambito andrologico. Con l'abolizione della visita di leva, che in passato costituiva l'unica forma di screening andrologico, è venuta a mancare l'unica attività preventiva di primo livello prevista per i giovani adulti. La salute riproduttiva e sessuale maschile viene presa in considerazione solo quando le problematiche diventano eclatanti, spesso con un ritardo che vanifica l'azione medica e si accompagna a una crescita dei costi sanitari. Ecco quindi l'importanza di prevenire ed evidenziarle precocemente.

Un programma di prevenzione su larga scala dovrebbe favorire l'informazione ed educare la popolazione maschile, *in primis* i giovani, sui principali fattori di rischio causa di 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. 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. Ogni uomo dovrebbe quindi essere adeguatamente informato sugli stili di vita che si ripercuotono negativamente sulla futura fertilità e sulla funzione sessuale. In tal senso è indispensabile l'attuazione di un intervento formativo, accreditato ECM, rivolto agli operatori delle equipe consultoriali e dei Centri di procreazione medica assistita. L'intervento formazione/informazione dovrà essere esplicitato anche nei confronti della popolazione generale, per esempio con interventi mirati nelle scuole, laddove una corretta informazione sulla salute sessuale e riproduttiva è essenziale. La campagna informativa prevede la definizione a livello regionale di materiale informativo (opuscoli, locandine, dvd) da utilizzare per sensibilizzare la popolazione (come svolto in nove Regioni a livello sperimentale con la recente esperienza della Campagna Amico Andrologo, coordinata dall'Università degli Studi "Sapienza" e sponsorizzata, tramite il CCM, dal Ministero della Salute). Un'informazione attraverso i media e altri canali informativi graditi ai giovani, semplice e diretta, può avere un ruolo nell'aumentare il livello di conoscenza generale nella popolazione, specie giovanile, relativamente ai problemi andrologici (come testato quest'anno nella campagna Androlife svolta su tutto il territorio nazionale con il patrocinio e il supporto del Ministero della Salute).

Il Quaderno della Salute in Andrologia esplicita le esperienze pregresse e le necessità dei prossimi anni atte a soddisfare i bisogni delle future generazioni e a ridurre, con una forte componente di eticità dell'intervento e una riduzione dei costi sociali ed economici, le necessità di interventi terapeutici invasivi sulla fertilità e sulla sessualità in età adulta.

Percorsi di cura in andrologia – modello di rete "Hub & Spoke"

Infine, il Quaderno della Salute in Andrologia fornisce indicazioni sui percorsi di cura, evidenziando l'importanza del territorio quale luogo di analisi dei bisogni e dell'integrazione tra vari livelli di assistenza per un appropriato uso delle risorse professionali ed economiche a parità di sicurezza ed efficacia terapeutica. L'intervento della figura dell'andrologo deve essere non focalizzato in un'unica struttura centralizzata, ma, potenzialmente, diffuso su tutto il territorio, così da renderlo più fruibile.

È fortemente auspicabile che si articoli secondo il modello di rete "Hub" (Centri di eccellenza) e "Spoke" (Centri periferici), al fine di ottimizzare le risorse esistenti e la qualità della risposta.

L'intervento diagnostico-terapeutico si esplica in modo interattivo su tre livelli.

- L'intervento primario è tipicamente in carico, a seconda dell'età del paziente, al pediatra di libera scelta e al medico di medicina generale. Entrambi svolgono attività di informazione, diagnosi precoce, orientamento e sostegno nel percorso assistenziale e possono iniziare l'iter diagnostico orientando, secondo la situazione, ai Consultori (Centri Secondari) o ai Centri Terziari.
- L'intervento secondario è delegato a strutture di accoglienza ambulatoriale, dislocate il più diffusamente possibile, in cui siano presenti competenze specialistiche (medico consulente con competenze andrologiche, ginecologiche o psicologiche). Una potenziale formula è quella del Consultorio. Il punto di forza è costituito dalla presenza di un'equipe multiprofessionale con un approccio integrato medico, psicologico e sociale che possa accompagnare il paziente in tutto il percorso. Il punto di de-

bolezza sta nell'attuale Legge n. 405 del 29 luglio 1975, che istituisce i Consultori familiari e che non prevede esplicitamente la presenza dell'andrologo all'interno delle strutture consultoriali. Un'eccezione sono le recenti delibere della Regione Toscana e della Regione Marche che esplicitano l'importanza del ruolo dell'andrologo nelle strutture secondarie.

- I Centri Terziari sono costituiti da strutture ad alta qualificazione ed eccellenza ove l'utente possa trovare una risposta adeguata alle proprie problematiche sessuali e riproduttive. Nei Centri Terziari si eseguono analisi morfofunzionali e genetiche degli spermatozoi, agoaspirato/biopsia testicolare, crioconservazione dei gameti, selezione degli spermatozoi, tecniche di prelievo e crioconservazione di spermatozoi da testicolo ed epididimo. Tale attività si attua anche nei Centri di procreazione medicalmente assistita (PMA).

La figura dell'andrologo è già prevista nei Centri PMA dal Decreto dell'11 aprile 2008. Ciononostante, in molte realtà italiane la figura dell'andrologo è assente nei Centri PMA o collocata solamente in fondo all'iter diagnostico. È utile e proficuo ipotizzare che la figura dell'andrologo debba posizionarsi all'inizio dell'iter della coppia infertile. Curare il maschio può migliorare la qualità seminale, eliminare la necessità del ricorso alla PMA, semplificare il livello della procedura e migliorare i risultati (tasso di gravidanza) della PMA.

Obiettivi e raccomandazioni

In conclusione, le patologie andrologiche hanno raggiunto una diffusione tale da essere considerate malattie sociali e possono manifestarsi in tutti gli individui in qualsiasi momento della vita, dall'epoca della nascita fino alla terza età. Per tale

motivo ogni individuo a qualsiasi età potrebbe necessitare della figura dell'andrologo. Oggi le competenze dell'andrologo spaziano dall'endocrinologia alla medicina interna, dalla microbiologia alla biologia molecolare, dalla semeiologia alla genetica, dalla psicologia alla sociologia della salute e sempre più l'andrologo è considerato colui che si occupa in modo trasversale della salute sessuale e riproduttiva del maschio e della coppia. Alla luce delle suddette considerazioni, il Quaderno della Salute in Andrologia intende dare agli operatori e ai decisori istituzionali conoscenze aggiornate sulle principali patologie andrologiche, dei disturbi della sessualità e dell'identità di genere, delineando i criteri di appropriatezza clinica, strutturale-operativa e tecnologica per la prevenzione, diagnosi e terapia delle patologie andrologiche. Tenendo conto del concetto di appropriatezza, si intende qui valutare sia gli standard clinici sia quelli economici, con l'intento di individuare gli interventi nell'ambito di criteri il più possibile certi.

Le fonti del documento sono costituite dalla letteratura scientifica internazionale, da Linee guida emanate dalle principali Società scientifiche di riferimento nazionale e internazionale e da documenti di consenso tra esperti.

Il Quaderno fornisce anche indicazioni sui percorsi di cura, evidenziando l'importanza del territorio quale luogo di analisi dei bisogni e dell'integrazione tra i vari livelli di assistenza, con la centralità del paziente. Nel documento viene sottolineata l'importanza di concentrare l'assistenza, in relazione alla diversa problematica del paziente, in Centri periferici (Spoke) e l'invio in Centri di eccellenza (Hub), in relazione alla prosecuzione/integrazione del percorso diagnostico e terapeutico.

Tra gli obiettivi del Quaderno vi è quello di fornire gli strumenti affinché le scelte organizzative

e i comportamenti professionali in ambito andrologico siano basati sulle più aggiornate evidenze scientifiche e omogenei su tutto il territorio nazionale.

Ulteriore obiettivo del documento è promuovere la prevenzione primaria, secondaria e terziaria in campo andrologico. Molto c'è da fare in tal senso e molte sono le figure professionali coinvolte a partire dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta, che devono essere costantemente aggiornati su tutti gli aspetti diagnostico-terapeutici che ruotano attorno al paziente con problemi andrologici e devono poter contare

su Centri di riferimento regionali di eccellenza. Tra i programmi di prevenzione primaria un ruolo centrale è svolto dalla diffusione dei messaggi educativi su stili di vita salutari, soprattutto indirizzato ai giovani, data l'importanza di un corretto stile di vita sulla funzione dell'apparato riproduttivo e sessuale maschile.

Infine, per rendere il Quaderno più fruibile possibile, molta cura è stata posta all'inserimento di tabelle e grafici all'interno del testo; inoltre, in Appendice sono riportate flow-chart diagnostiche, Note AIFA e un dizionario andrologico utili ad approfondire i vari argomenti trattati.

Synopsis

The epidemiology of andrological disorders

Andrological conditions currently occupy a significant position: in recent years there has been a worrying increase in andrological disorders, in terms of systematic, reproductive and sexual conditions, to the point that they can now be considered fully-blown social diseases. It is currently estimated that 1 in 3 males has andrological problems, which vary according to the age bracket considered.

If we consider the population of youngsters of between 0 and 18 years of age, the most common andrological conditions are cryptorchidism, varicocele, hypogonadism, testicular hypotrophy, hypospadias and other congenital abnormalities, sexually transmitted diseases and sexual problems. It is thought that approximately 27% of the Italian population in this age bracket has one of the above conditions. If, on the other hand, we consider subjects aged between 19 and 50, the most prevalent conditions are related to infertility and sexual problems. The same age bracket is also affected by hypogonadism, testicular tumours and, once again, sexually transmitted diseases. It has been calculated that approximately 5 and a half million Italian males suffer from at least one of these diseases (approximately 40%).

A large part of the male population seeking an andrological consultation is constituted by subjects aged over 50 with sexual problems.

Male infertility and semen analysis

The “Quaderno” starts by dealing with the clinical and organisational approach to male infertility.

Studies performed in recent years have clarified that at least half of all cases of infertility in couples is due to the male. There are various causes that alter the parameters of semen and a number of studies have analysed the effects of environmental factors and lifestyles on sperm production and male fertility. Age, psychophysical stress, a family history of infertility, obesity, use of narcotic substances and alcohol and exposure to certain physical and chemical agents also constitute risk factors for male fertility.

The diagnostic programme for infertile couples should not start before the couple has been attempting a pregnancy for at least 12 months, unless one of the partners has a medical condition that can cause infertility.

The initial approach to the infertile patient must include, first and foremost, an adequate and thorough general history and a physical exam by an internal medicine specialist, completed by instrumental and laboratory investigations, again of a general nature.

After this initial phase, attention is focussed on medical history investigations and a specifically andrological examination, supported by specific instrumental and laboratory tests and procedures, starting with semen analysis.

The presence of urinary tract infections and/or inflammations should be thoroughly investigated in infertile males.

In order to preserve male fertility, it is necessary to rule out at an early stage, at birth and during the developmental age, all those anatomical and functional abnormalities that affect spermatogenesis. In addition, all adolescent males should be adequately informed about lifestyles that have a negative effect on future fertility.

It is worth dedicating a whole chapter to semen analysis, which represents the first-level investigation aimed at defining the fertility potential of the

male partner. As part of an appropriate diagnostic programme, this investigation makes it possible to plan medical or surgical treatment or direct the couple towards assisted reproduction. Lastly, it is the investigation required to implement a program of semen cryoconservation in the case of conditions requiring potentially sterilising therapies. In any case, in Italy over 80% of semen analysis is performed without specific competence and adequate quality controls for a cytological investigation of such importance. For some years now, both the WHO and national and international scientific societies have suggested reference standards and drafted a shared protocol for the standardisation of semen analysis procedures. For this examination to finally become significant the staff involved should be suitably trained and follow recognised guidelines that make it possible to give an unambiguous interpretation to the findings.

As for all laboratory tests, semen analysis has three separate phases: pre-analytical, analytical and post-analytical. All three phases should be dedicated equal attention by the analyst and the clinician interpreting them, since a mistake in any one phase can affect the reliability of the final result. Semen analyses must be certified as suitable by an internal and external quality control programme.

This publication defines the quality control parameters for semen analysis and the criteria of clinical, structural, operative and technological appropriateness to be considered by andrology centres performing this investigation.

Pharmacological treatment of male infertility can be broken down into hormonal and non-hormonal. Gonadotropin therapy has been seen to be efficacious in the treatment of cases secondary to hypogonadotropic hypogonadism. AIFA [Italian Medicines Agency] circular no. 74 provides instructions on the administration of gonadotropins,

specifying that they are available on the National Health Service, subject to diagnosis and a treatment plan issued by specialised facilities. Non-hormonal pharmacological therapy can be used in those forms of male infertility in which there are quantitative and/or qualitative semen alterations secondary to post-testicular causes or idiopathic forms. Urological surgery as a treatment for male infertility is indicated for cases of obstructive excretory disorders. Lastly, the use of surgical treatment involves testicular needle aspiration in order to harvest sperm or fragments of tissue for cryoconservation in cases of azoospermia or for immediate use in assisted reproduction techniques such as ICSI.

Sexual disorders

Sexual problems are amongst the most common medical conditions that cause men over 50 to consult an andrology specialist. The most common sexual problems in males are erectile dysfunction and ejaculation disorders. Although premature ejaculation is the most common sexual disorder amongst men, it is more frequent for male patients to seek the consultation of an andrologist for erectile dysfunction. The prevalence of erectile dysfunction increases with age and considering the current trend characterised by a progressive aging of the population, over the next 20 years, the prevalence of erectile dysfunction looks set to increase significantly up to values of around 50% of the male population aged between 40 and 75.

Once the causes and risk factors of erectile dysfunction have been recognised, treated or eliminated, treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) should be considered the treatment of election.

Unlike erectile dysfunction, premature ejaculation may occur at any age and can be associated with erectile disorders. It has been estimated that in

Italy, premature ejaculation has an incidence amongst the male population of 20%, i.e. it affects over 4 million men.

The “Quaderno” on Health in Andrology emphasises the fact that the clinical andrologist’s role in such conditions does not merely lie with treating the sexual disorder, but also includes investigations aimed at understanding the underlying cause. Indeed, amongst the older age brackets, these disorders are often the first symptom of important systemic conditions such as diabetes, vascular disease, metabolic syndrome, hypogonadism, etc., which, if neglected, can seriously compromise the patient’s state of health.

Hypogonadism and rare diseases

Many different conditions can cause hypogonadism (primary, secondary or mixed pathogenesis). The most frequent cause of hypogonadism is age-related (*late onset hypogonadism*, LOH). Blood testosterone level analysis should be taken into consideration in males with diabetes or obesity and as age increases, in order to identify the presence of hypogonadism, which has a negative influence on the quality of life in male subjects and increases the risk of cardiovascular events. Furthermore, hypogonadism leads to a loss of sexual desire and can lead to weakness, erection deficit, infertility, reduction in bone mineral density, anaemia, obesity and lipid and glucose metabolism alterations.

The andrologist only diagnoses hypogonadism after lower than normal total testosterone levels have been observed in the presence of specific signs and symptoms of hypogonadism. The guidelines drawn up by leading international andrology societies suggest ruling out a diagnosis of hypogonadism in subjects with total testosterone levels > 12 nmol/L, treating subjects with total testos-

terone levels < 8 nmol/L and evaluating free testosterone levels in patients with non-diagnostic testosterone levels. The gonadotropin test is useful for making a distinction between a condition of primary hypogonadism (with gonadotropin elevation) and the secondary forms (with low or inadequate gonadotropin levels) and the andrologist subsequently requests second-level investigations to identify the cause of the hypogonadism.

In the presence of hypogonadism, the andrologist suggests hormone replacement treatment, with the aim of reducing the consequences of androgen deficiency.

The “Quaderno” also deals with the rare diseases of greatest interest to clinical andrologists: Klinefelter syndrome and Kallmann syndrome, which cause hyper- and hypogonadotropic hypogonadism, respectively. Early diagnosis of Klinefelter syndrome makes it possible to improve the psychological component present in those affected and to reach an adequate bone mass peak and could also increase the probability of finding testicular spermatozoa, with consequent potential future fertility.

Testicular tumours

Testicular tumours are the most frequent form of cancer in males between 15 and 40 years of age. Overall frequency is approximately 3 cases per 100,000 inhabitants per year, but rises to 6 cases per 100,000 in the 15 to 40 year bracket. Over the past 20 years, the development of chemotherapy and/or radiotherapy, combined with surgical techniques, has allowed a significant improvement in the prognosis and survival of these patients and approximately 90% of these tumours diagnosed early reaches recovery. The appropriateness of screening protocols for subjects in age bands at risk is still a matter for debate in international

literature. However, since testicular tumours affect males within a well-defined age range, a recent Cochrane Review suggests that a policy focussing on information, risk factor assessment and the screening of young males could significantly reduce the incidence, secondary effects and mortality associated with this condition. All adolescents should therefore receive correct information on how to perform a testicular self-examination. The most correct diagnostic approach in the presence of a testicular mass starts with a colour Doppler ultrasound scan. At the same time, it is important to evaluate serum concentrations of the main specific markers for testicular tumours, such as β -HCG, AFP, NSE, LDH, CEA and PLAP, which provide valuable information on the certainty of the diagnosis, disease staging and subsequent verification of the response to treatment. The cryoconservation of semen or testicular tissue is a technique that makes it possible to keep spermatozoa vital for an indefinite time and represents an important instrument for patients with testicular tumours and lymphomas. In order to guarantee a fertile future, for these patients it can be an important encouragement in facing the immediate difficulties.

The “Quaderno” stresses the need to raise awareness among GPs, oncologists and haematologists, who are most frequently in contact with this type of patient, so that they can inform patients of the semen cryoconservation option. It is also essential that each Region organises an efficient Semen Bank, to allow it to satisfy the ever-greater demand for cryoconservation rapidly and in the most professional way possible.

Andrological prevention

Special attention is dedicated to the role of prevention in the andrology field. With the abolition

of the medical examination preceding compulsory military service, which in the past constituted the only form of andrological screening, we lost the only form of first-level prevention provided for young men. Male reproductive and sexual health is only considered when problems become manifest, often with a delay that makes medical therapy inefficient and is accompanied by an increase in medical costs. Hence the importance of prevention and early diagnosis.

A large-scale prevention programme should favour awareness and educate the male population, youngsters in particular, of the main risk factors that cause reproductive and sexual disorders. Primary care and hospital paediatricians play a key role in childhood and amongst the pre-adolescent population and are, consequently, the first to manage andrological awareness. In the adult age, general practitioners are responsible for raising awareness and informing patients of the main factors that put correct male reproductive and sexual function at risk.

All men should be adequately informed about lifestyles that have a negative effect on future fertility and sexual function. It would therefore seem essential to organise a CEM-accredited training initiative for those working in community health centres and medically-assisted reproduction centres. The training/information initiative should also involve the general public, for example through a specific campaign in schools, when correct information about sexual and reproductive health is essential. The information campaign involves the preparation on a regional scale of informative materials (leaflets, flyers, DVDs) to be used to raise public awareness (as implemented on a pilot level in nine regions with the recent Campagna Amico Andrologo experience, organised by “La Sapienza” University of Rome and sponsored, through the CCM (National Disease

Prevention and Control Centre), by the Ministry of Health. Simple, direct information transmitted through the media and the other information channels frequently used by young people, could contribute to improving the general level of awareness in the population, especially youngsters, concerning andrological problems (as tested this year with the nationwide Androlife campaign supported and sponsored by the Ministry of Health). The “Quaderno” on Health in Andrology illustrates previous experiences and the necessity in the years to come, to satisfy the needs of future generations and to reduce, through a strong ethical component of the initiative and a reduction in social and economic costs, the need for invasive fertility and sexual treatments in the adult age.

Andrology treatment programmes – the “Hub & Spoke” network model

The “Quaderno” on Health in Andrology provides indications regarding treatment programmes, highlighting the importance of community medicine for the analysis of needs and the integration between the various levels of care for an appropriate use of professional and economic resources at equal safety and efficacy of treatment. The work of andrologists must not focus exclusively on a single centralised structure, rather, potentially, spread all over the territory, to make it more accessible.

This should preferably take the form of the Hub (centres of excellence) and Spoke model, in order to optimise existing resources and the quality of response.

Diagnosis and therapy are provided in an interactive way on three levels.

- Depending on the age of the patient, primary intervention is usually the responsibility of the primary care paediatrician or general practitioner. Both figures perform activities of in-

formation, early diagnosis, referral and support during the care pathway and can initiate the diagnostic pathway by referring patients to community medical centres (Secondary Centres) or Tertiary Centres, as appropriate.

- Secondary intervention is performed by outpatient facilities, located in the most extensive way possible, that provide specialist services (consultations with clinicians specialising in andrology, gynaecology or psychology). Another potential solution is the Community Medical Centre option. The strong point of this approach is constituted by the presence of a multidisciplinary team with an integrated medical, psychological and social approach that accompanies the patient throughout the programme. The weak point is Law no. 405 of 29 July 1975, which introduces the institution of family planning clinics, without explicitly envisaging the presence of an andrologist at the medical centre. One exception is the recent resolutions issued by Tuscany and March Regional Authorities that indicate the importance of the andrologist’s role in secondary facilities.
- Tertiary Centres are constituted by highly qualified facilities and centres of excellence in which users can find an adequate response to all their sexual and reproductive problems. Tertiary centres perform morpho-functional and genetic analyses on spermatozoa, testicular needle aspiration/biopsy, gamete cryoconservation, spermatozoa selection and the harvesting and cryoconservation of spermatozoa from the testicles and epididymis. These activities are also performed in medically-assisted reproduction centres.

Andrologists must be present in assisted reproduction centres pursuant to the Decree of 11 April 2008. Nevertheless, in many areas of Italy,

either there are no andrologists present in these Centres or they only appear at the end of the diagnostic process. It would be useful and profitable to consider the andrologist being present at the start of the programme followed by infertile couples. Treating the male could improve seminal quality, eliminate the need for medically-assisted reproduction, simplify the level of the procedure and improve results (pregnancy rate) of medically-assisted reproduction.

Aims and recommendations

To conclude, andrological disorders are now so frequent that they are considered social diseases and they may present in any individual at any time in life, from birth through to old age. Consequently, any individual of any age could need to consult an andrologist. The skill sets of today's andrologists range from endocrinology to internal medicine, microbiology to molecular biology, semeiology to genetics, psychology to sociology of health and increasingly andrologists are considered the person that deals with all aspects of the sexual and reproductive health of the male and couple. In the light of these considerations, the "Quaderno" on Health in Andrology aims to provide professionals and decision-makers with up-to-date information on the main andrological disorders, sexual dysfunctions and identity problems in general, thereby defining the criteria of clinical, organisational and technological appropriateness for the prevention, diagnosis and treatment of andrological disorders. By considering the concept of appropriateness, the intention is to evaluate both clinical and economical standards, with the intention of identifying the directions to be taken within the framework of the most certain criteria possible. The sources used are international scientific literature, the guidelines issued by the most authori-

tative national and international scientific societies and expert consensus documents.

The "Quaderno" also provides indications concerning treatment programmes, highlighting the importance of the community as the place for the analysis of needs and integration between the various levels of care, with a patient-oriented approach. The document also highlights the importance of focusing care, depending on the various conditions affecting patients, in peripheral (Spoke) centres and centres of excellence (Hubs), for the continuation/integration of the diagnostic and therapeutic pathway.

The aims of the "Quaderno" are to provide instruments that make organisational decisions and professional behaviour in the andrology field as far as possible based on the most up-to-date scientific evidence in a homogeneous way nationwide.

Another aim of the document is to promote primary, secondary and tertiary prevention in the andrology field. There is still a lot to be done in this sense and many professional figures are involved, starting with general practitioners and primary care paediatricians, who must be kept constantly up-to-date on all the diagnostic and therapeutic aspects affecting patients with andrological problems and must be able to count on regional centres of excellence. Of the primary prevention programmes, a key role is played by the diffusion of educational messages on healthy lifestyles, aimed particularly at youngsters, given the importance of a correct lifestyle on the functioning of the male reproductive and sexual organs.

Lastly, to make the "Quaderno" as practical as possible, great attention has been dedicated to the inclusion in the text of tables and charts and the Appendix section contains diagnostic flow-charts, AIFA circulars and glossary of andrological terms, in order to promote a more thorough investigation of the various issues dealt with.

1. L'andrologia clinica

L'andrologia clinica è una branca della medicina cui spetta la diagnosi e la terapia delle malattie e delle malformazioni degli organi riproduttivi maschili che possono compromettere lo sviluppo fisico, l'attività sessuale e la fertilità. L'andrologia moderna ha esteso le sue competenze a molti campi della medicina, pertanto le competenze dell'andrologo clinico oggi spaziano dalla medicina interna all'endocrinologia, dalla microbiologia alla biologia molecolare, dalla semiologia alla genetica e sempre più l'andrologo è considerato il professionista che si occupa in modo trasversale della salute del maschio.

L'attività clinica dell'andrologo si concretizza soprattutto in tre momenti, che possono coincidere o meno con particolari fasi della vita dell'uomo. Tale attività consiste:

- nella prevenzione delle patologie andrologiche;
- nella verifica del normale sviluppo e della normale funzione dell'apparato genitale all'epoca della completa maturazione sessuale;
- nella diagnosi e nella terapia delle cause di infertilità maschile in età adulta e nella comprensione e terapia dei meccanismi alla base dei disturbi della sfera sessuale.

Le patologie andrologiche possono essere presenti in tutti gli individui in qualsiasi momento della

vita, dall'epoca della nascita fino alla terza età. Per tale motivo ciascun individuo a qualsiasi età potrebbe avere la necessità di rivolgersi all'andrologo. A oggi si stima che un maschio su tre abbia problemi andrologici che possono essere diversi a seconda della fascia di età. Se si considera la popolazione dei giovani tra 0 e 18 anni, le patologie andrologiche più frequenti sono rappresentate da criptorchidismo, varicocele, ipogonadismo, ipotrofia testicolare, ipospadia e altre anomalie congenite, malattie sessualmente trasmesse e problematiche sessuologiche. Poiché la popolazione italiana in questa fascia d'età è costituita da circa 5.500.000 soggetti, si stima che oltre 1 milione e mezzo di questi (27% circa) sia affetto da una delle suddette patologie. Considerando, invece, i soggetti tra i 19 e i 50 anni, le patologie con maggiore prevalenza sono rappresentate dall'infertilità e dalle problematiche sessuologiche. In questa fascia di età vanno inoltre considerati l'ipogonadismo, il varicocele, gli esiti del criptorchidismo, il tumore del testicolo e le malattie sessualmente trasmesse. La popolazione italiana in questo range di età è costituita da circa 13.700.000 soggetti e sulla base della prevalenza di queste patologie si calcola che circa 5 milioni e mezzo di soggetti ne siano affetti (circa 40%). Un'ampia parte di popolazione maschile che si rivolge all'andrologo è

costituita da soggetti di età superiore ai 50 anni che lamentano problematiche relative alla sfera sessuale. In questi soggetti sono frequentemente riscontrabili altre patologie, quali l'ipogonadismo e le sue conseguenze e le malattie sessualmente trasmesse. Circa 2,5 milioni dei 6.600.000 soggetti che rientrano in questa popolazione presentano una patologia andrologica (circa 38%).

Nelle prime fasi della vita e fino al completamento dello sviluppo puberale l'andrologia svolge un ruolo fondamentale soprattutto in ambito preventivo. Questo aspetto, che per molti anni è stato trascurato, meriterebbe un'attenzione particolare. Infatti, la prevenzione in andrologia rappresenta un intervento anticipato alla ricerca di fattori di rischio o di un eventuale problema prima che questo si manifesti, o prima che si determinino ripercussioni cliniche non reversibili. Inoltre, con l'abolizione della visita di leva, che in passato costituiva l'unica forma di screening andrologico, è venuta a mancare l'unica attività preventiva di primo livello prevista per i giovani adulti. Lo stesso mondo scientifico internazionale ha riservato un limitato interesse al problema della prevenzione in andrologia, come appare chiaro quando si cercano informazioni attraverso i principali motori di ricerca. Andando a ricercare per parole chiave l'associazione "*Adolescence & Andrology*", i risultati relativi agli studi pubblicati sulle riviste internazionali sono solamente 186. Tale dato viene ancora più sottolineato se messo a confronto con l'analoga ricerca nel sesso femminile: "*Adolescence & Gynecology*": in questo caso i risultati ottenibili sono ben 12.629. Ciò non meraviglia e conferma una realtà già nota: la profonda mancanza di cultura sull'esistenza e sulla necessità di uno specialista che si occupi della salute del maschio in tutte le diverse fasi della vita, specialista che per la donna è invece sempre esistito.

Il primo momento di prevenzione dovrebbe rea-

lizzarsi in collaborazione con il pediatra di libera scelta dalla nascita fino ai 18 anni, momento di completa maturazione del sistema riproduttivo. Questo approccio ha il significato di diagnosticare precocemente alterazioni andrologiche e anomalie congenite del sistema riproduttivo. La letteratura internazionale riporta una prevalenza di patologie andrologiche in età prepuberale e adolescenziale variabile dal 28% al 35%.

Inoltre, nelle strategie di prevenzione andrologica non va mai sottovalutata l'importanza dell'informazione. Visto l'impatto negativo di alcuni stili di vita che frequentemente si riscontrano nei giovani (abuso di alcool, utilizzo di sostanze stupefacenti e anabolizzanti e fumo di sigaretta, che impattano sul normale funzionamento dell'apparato riproduttivo maschile), sono auspicabili opportune campagne di sensibilizzazione da parte di specialisti andrologi e dei medici di medicina generale.

La prevenzione costituisce, quindi, un momento fondamentale per l'individuazione di fattori di rischio che potrebbero risultare dannosi sia per la salute generale del soggetto sia per il suo stato di fertilità. L'infertilità di coppia rappresenta oggi un importante problema medico e sociale, interessando circa il 15-20% delle coppie in età fertile nei Paesi industrializzati. Studi compiuti negli ultimi anni hanno permesso di chiarire che almeno la metà delle cause dell'infertilità di coppia è da ricercare nel maschio. A tale proposito risulta fondamentale il ruolo dello specialista andrologo, il cui compito deve essere quello di suggerire percorsi clinico-diagnostici che consentano l'individuazione della patogenesi dell'infertilità e quello di intraprendere provvedimenti terapeutici allo scopo di migliorare le caratteristiche seminologiche del soggetto infertile, ponendosi come obiettivo principale quello di risolvere il problema dell'infertilità in modo naturale. La figura dell'andrologo deve essere un punto di riferimento

anche nell'ambito dei Centri di procreazione medicalmente assistita (PMA), una figura in grado di determinare insieme al ginecologo la necessità e l'utilità o meno della PMA, la tempistica della stessa e il livello di tecnologia necessario per raggiungere il risultato.

I disturbi della sessualità sono tra i principali problemi medici che spingono i soggetti al di sopra dei 50 anni a consultare lo specialista. Il ruolo dell'andrologo in queste condizioni non deve limitarsi alla cura del disturbo sessuale, ma deve spingersi alla comprensione del fenomeno che lo ha indotto. Infatti, nelle fasce d'età più avanzate, questi disturbi sono frequentemente il primo sintomo di importanti patologie sistemiche come vasculopatie, sindrome metabolica, ipogonadismo ecc. e, se trascurati, possono compromettere seriamente lo stato di salute e a volte la vita del paziente.

Concludendo, in questo Quaderno vengono ap-

profondite le principali tematiche di pertinenza dell'andrologia clinica, che dovrebbe tenere sempre in considerazione l'epidemiologia, la prevenzione e l'individuazione dei fattori di rischio prima di procedere con la diagnosi e la terapia delle varie patologie del sistema riproduttivo maschile. Inoltre, in questo volume vengono stilati i percorsi clinico-diagnostico-terapeutici di patologie quali l'infertilità maschile, i disturbi della sessualità, l'ipogonadismo, il tumore del testicolo e le malattie genetiche rare che devono portare lo specialista a un'adeguata diagnosi allo scopo di eseguire trattamenti specifici.

L'accesso, a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), alle prestazioni richiamate nei percorsi clinico-diagnostico-terapeutici qui presentati è regolato dal DPCM 29 novembre 2001 recante la definizione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) in campo sanitario.

2. Definizione, cenni di eziopatogenesi e fattori di rischio delle patologie andrologiche e dei disturbi della sessualità

Infertilità maschile

Definizione e classificazione dell'infertilità di coppia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'*American Fertility Society* definiscono l'infertilità come l'incapacità della coppia a ottenere un concepimento nonostante rapporti sessuali regolari e non protetti in un arco di tempo pari a 12-24 mesi. L'infertilità può essere dovuta a fattori femminili, maschili o a cause presenti in entrambi i partner. Infine, l'eziologia rimane sconosciuta in alcuni casi.

In termini nosologici, si distinguono due tipologie di infertilità:

- l'infertilità primaria: quando la coppia non ha mai ottenuto un concepimento;
- l'infertilità secondaria: quando si è verificato un concepimento, esitato successivamente in parto a termine, aborto o gravidanza ectopica, ma la coppia non riesce successivamente a ottenere un altro concepimento.

1° criterio di appropriatezza: L'iter diagnostico della coppia infertile non deve cominciare prima che la coppia non abbia tentato di otte-

tere una gravidanza per almeno 12 mesi, a meno che uno dei due partner sia affetto da patologie che possono causare infertilità.

Classificazione, cause e fattori di rischio dell'infertilità maschile

L'infertilità maschile può essere classificata in forme che agiscono a livello pre-testicolare, testicolare e post-testicolare. Le varie cause alterano i parametri del liquido seminale con conseguente riduzione del numero degli spermatozoi (oligozoospermia), fino alla loro completa assenza nel liquido seminale (azoospermia), degli spermatozoi provvisti di motilità (astenozoospermia) e/o del numero di gameti di forma normale (teratozoospermia).

Le cause di infertilità che agiscono con meccanismo pre-testicolare interferiscono con il normale funzionamento dell'asse endocrino ipotalamo-ipofisi-testicolo; riducono, quindi, la sintesi e/o la secrezione di gonadotropine e testosterone, con conseguente ridotta o mancata produzione di spermatozoi. Le principali cause pre-testicolari sono elencate nella *Tabella 2.1*.

Le cause testicolari di infertilità comprendono varie patologie che agiscono direttamente a livello

Tabella 2.1 Cause pre-testicolari di infertilità maschile

Genetiche

- Mutazioni di geni del cromosoma X (*X-linked*): sindrome di Kallmann, ipoplasia surrenalica congenita
- Mutazioni di geni non localizzati sui cromosomi sessuali (autosomiche): mutazioni del gene per il recettore del GnRH, mutazioni dei geni per l'LH o per l'FSH

Endocrine

- Ipogonadismo secondario
- Iperprolattinemia
- Ipogonadotropismo
- Disfunzione tiroidea
- Ipercortisolismo
- Iperplasia surrenalica congenita

Iatrogene

- Assunzione di androgeni
- Assunzione di estrogeni

Malattie sistemiche croniche

- Diabete mellito
- Malnutrizione
- Insufficienza renale cronica
- Dialisi
- Epatopatie
- Emocromatosi

FSH, ormone follicolo-stimolante; LH, ormone luteinizzante.

testicolare, alterando la spermatogenesi e talvolta anche la steroidogenesi. Le cause principali sono riportate nella *Tabella 2.2*.

Le cause post-testicolari di infertilità danneggiano anatomicamente e/o funzionalmente le strutture deputate alla maturazione e al trasporto all'esterno degli spermatozoi prodotti dal testicolo. Le cause principali sono riportate nella *Tabella 2.3*.

Anomalie genetiche di tipo cromosomico o mutazioni geniche sono chiaramente riconosciute essere causa di infertilità maschile. Esse si riscontrano nel 15% circa dei pazienti infertili. Tra le patologie cromosomiche si ricordano la sindrome di Klinefelter, che rappresenta l'anomalia cariotipica più comune, e la mutazione del gene *CFTR* che, se interessa entrambi gli alleli, determina la comparsa della fibrosi cistica.

Tabella 2.2 Cause testicolari di infertilità maschile

Genetiche

- Anomalie cromosomiche (47,XXY, 47,XYY, 46,XX, 45,X0, traslocazioni robertsoniane, traslocazioni reciproche, inversioni, duplicazioni e delezioni parziali, trisomia 21)
- Anomalie geniche (sindrome da insensibilità agli androgeni, sindrome dell'X fragile, microdelezioni della regione AZF del cromosoma Y)
- Anomalie cromosomiche confinate agli spermatozoi

Varicocele

Idrocele

Tumori testicolari

Traumi testicolari

Criptorchidismo

Torsione del funicolo spermatico

Iatrogene

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia

Infezioni del tratto urogenitale, orchite ed esiti post-orchitici

Malattie sistemiche

Autoimmunitarie

Altra causa di infertilità è il criptorchidismo, alterazione congenita frequente che colpisce il 3-5% dei nati maschi e influisce negativamente sulla fertilità.

2° criterio di appropriatezza: La diagnosi e il trattamento precoci (entro i primi 2 anni di vita) del criptorchidismo sono necessari per preservare la fertilità e ridurre il rischio di degenerazione neoplastica dei testicoli.

Il varicocele, condizione clinica caratterizzata da abnorme dilatazione e tortuosità delle vene del plesso pampiniforme, è presente nel 35-40% degli uomini infertili; nel 60-70% dei pazienti con varicocele sono riscontrabili alterazioni a carico dei

Tabella 2.3 Cause post-testicolari di infertilità maschile

Ostruzione congenita delle vie seminali
• Atresia dell'epididimo
• Atresia dei dotti deferenti
• Atresia delle vescicole seminali
• Agenesia del dotto eiaculatore
• Su base genetica per mutazione del gene <i>CFTR</i>
Infezione/inflammatione delle ghiandole sessuali accessorie maschili
• Prostatite
• Prostatite-vescicolite
• Prostatite-vescicolo-epididimite
Ostruzione acquisita delle vie seminali
• Postinfettiva
• Iatrogena
Disfunzioni eiaculatorie
• Aneiaculazione
• Eiaculazione retrograda (diabete mellito; iatrogena)
Autoimmunitaria
• Presenza di anticorpi antispermatozoo
Malformazioni del pene e dell'uretra
Ipospadi

parametri seminali, che possono migliorare dopo varicocelectomia.

3° criterio di appropriatezza: Una corretta stadiazione mediante ecocolor-Doppler e la valutazione dei parametri del liquido seminale sono requisiti fondamentali prima che il paziente con varicocele venga avviato a terapia chirurgica o a scleroembolizzazione.

Alcune malattie sistemiche danneggiano la fertilità maschile, determinando riduzione dei livelli plasmatici di testosterone e alterazione dei parametri convenzionali del liquido seminale.

L'assunzione di farmaci altera la fertilità attraverso diversi meccanismi: alcuni farmaci (ciclofosfamide, cisplatino, nitrosuree) sono gonadotossici; altri [*selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI),

antiandrogeni, antidepressivi triciclici], agendo sul sistema nervoso centrale, riducono il desiderio sessuale; alcuni antibiotici (aminoglicosidi) alterano la produzione di spermatozoi. Gli steroidi anabolizzanti assunti per aumentare la forza e la massa muscolare possono determinare effetti collaterali anche gravi, come azoospermia, che potrebbe persistere per anni dopo la sospensione. Nell'8-10% dei casi l'infertilità maschile è dovuta a un'alterazione immunologica, caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni presenti sulla superficie degli spermatozoi.

Le infezioni del tratto riproduttivo maschile (prostatiti, vescicoliti, epididimiti, orchiti) sono una causa frequente di infertilità maschile. Gli agenti eziologici che determinano infezioni urogenitali possono essere di natura batterica, fungina o virale. Questi possono agire direttamente sugli spermatozoi, determinando la loro agglutinazione e/o immobilizzazione, e/o indirettamente, innescando una risposta infiammatoria con aumento del numero dei leucociti nel liquido seminale e della concentrazione di citochine e iperproduzione di radicali liberi dell'ossigeno che alterano la funzionalità nemaspermica.

4° criterio di appropriatezza: La presenza di infezione e/o infiammazione delle vie urogenitali dovrebbe essere accuratamente ricercata nel maschio infertile.

L'aumento del numero di uomini infertili potrebbe essere attribuibile ad alcuni fattori socioambientali e allo stile di vita, che secondo diversi studi hanno delle ripercussioni sulla produzione nemaspermica e sulla fertilità; la loro relazione causale con l'infertilità necessita di ulteriori conferme (*Tabella 2.4*). Il procrastinare la data del concepimento costi-

Tabella 2.4 Stili di vita e fattori di rischio per la fertilità maschile

Età
Stress psicofisico
Obesità
Familiarità per infertilità
Temperature scrotali elevate
Esposizione ad agenti fisici
Esposizione ad agenti chimici
Sostanze voluttuarie:
• Fumo di sigaretta
• Alcool
• Sostanze stupefacenti

tuisce un fattore di rischio per la fertilità. Dopo i 50 anni, infatti, si ha una lenta e progressiva riduzione della funzione testicolare con calo dei livelli di testosterone, riduzione del volume dell'eiaculato e del numero, della motilità e della percentuale di spermatozoi morfologicamente normali. È stato inoltre riportato un aumento del tasso di aneuploidie spermatiche con l'avanzare dell'età in maschi con normale corredo cromosomico a livello somatico. L'aumento del tasso delle aneuploidie spermatiche è stato riportato essere associato a una peggiore performance riproduttiva nei programmi di procreazione medicalmente assistita (PMA).

Uno stile di vita frenetico (stress psicofisico) altera i meccanismi endocrini che regolano la gametogenesi. In genere gli inquinanti ambientali sono in grado di alterare i parametri seminali. La spermatogenesi potrebbe anche essere danneggiata dall'esposizione a sostanze spermio-tossiche, radiazioni, microtraumi e dall'aumento della temperatura scrotale. L'esposizione ad alte temperature e l'esposizione prolungata a temperature moderate, infatti, peggiorano quantitativamente e/o qualitativamente la spermatogenesi.

Il fumo di sigaretta agisce sul gamete maschile, riducendone la motilità e alterandone la morfologia. Interagisce, inoltre, con le ghiandole accessorie maschili modificando la loro secrezione con conseguente alterazione del pH, riduzione del volume dell'eiaculato e aumento della viscosità. Infine, le sostanze tossiche presenti nel fumo di sigaretta sono in grado di danneggiare la cromatina e il DNA degli spermatozoi in misura direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate.

Il consumo eccessivo di alcool tende a ridurre la sintesi di testosterone e ad accelerare il suo metabolismo; ciò può determinare disfunzione erettile, riduzione del grado di androgenizzazione e infertilità, alla cui insorgenza contribuisce il danno sulle cellule di Sertoli causato dall'assunzione di alcool.

5° criterio di appropriatezza: Ogni uomo dovrebbe essere adeguatamente informato sugli stili di vita che si ripercuotono negativamente sulla futura fertilità.

Disfunzione erettile

Definizione, classificazione e cause

Per disfunzione erettile si intende la costante incapacità a raggiungere e/o mantenere un'erezione adeguata a portare a termine un rapporto sessuale soddisfacente. La classificazione e le principali cause di disfunzione erettile sono riportate nella *Tabella 2.5*. Le cause vascolari rappresentano il principale fattore eziologico responsabile di disfunzione erettile di natura organica. La disfunzione vascolare può riguardare l'afflusso arterioso e/o il deflusso venoso (alterazione del meccanismo veno-occlusivo). Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato che la disfunzione erettile su base ar-

Tabella 2.5 Classificazione e cause di disfunzione erettile

Organica	Non organica
Vascolare (arteriosa-venosa) <ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosi • Ipertensione arteriosa • Diabete mellito • Trauma • Malattia di La Peyronie • Sindrome di Leriche 	Fattori immediati o situazionali che comprendono l'ansia da prestazione
Ormonale <ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo primario • Ipogonadismo secondario o centrale • Iperprolattinemia • Ipotiroidismo • Iperitiroidismo • Sindrome di Cushing • Resistenza agli androgeni 	Eventi della storia recente del soggetto
Neurologica <ul style="list-style-type: none"> • Sclerosi multipla • Neuropatia diabetica e periferica • Ictus cerebri • Morbo di Alzheimer • Morbo di Parkinson • Tabe dorsale • Traumi spinali • Traumi pelvici • Chirurgia pelvica 	Fattori che hanno riguardato lo sviluppo del soggetto durante l'infanzia e l'adolescenza
Malattie sistemiche <ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito • Insufficienza renale • Scompenso cardiaco • Insufficienza epatica 	
<i>Iatrogena (vedi Tabella 2.6)</i>	

teriosa precede un possibile danno vascolare in altri distretti dell'organismo (cuore, cervello ecc.). Pertanto, il disturbo erettile potrebbe rappresentare un sintomo di allarme che dovrebbe indurre a valutare la presenza di aterosclerosi pluridistrettuale e a un tempestivo intervento terapeutico (comprensivo di modifiche dello stile di vita). Altre cause organiche di disfunzione erettile sono rappresentate da disendocrinopatie, patologie neurologiche e malattie sistemiche.

A volte i disturbi dell'erezione non riconoscono

una causa organica, ma hanno una genesi psicologica maggiore. Esistono anche delle forme miste organiche-psicogene.

Infine, numerosi farmaci sono in grado di interferire, spesso negativamente, con la funzione erettile (*Tabella 2.6*).

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per la disfunzione erettile sono il fumo di sigaretta, l'assunzione di

Tabella 2.6 Relazione tra farmaci e funzione erettile

Farmaci	Effetti sulla funzione erettile
Simpaticolitici	Riduzione
Agonisti, antagonisti adrenergici	Riduzione-miglioramento (yoimbina)
Diuretici	Riduzione
Farmaci antiparkinsoniani	Miglioramento
Anticolinergici	Riduzione
Antipsicotici	Riduzione-priapismo (molidone)
Antidepressivi	Riduzione-miglioramento (trazodone)
Terapie endocrine	Riduzione

alcool, la presenza di dislipidemia o di anamnesi positiva per diabete mellito, le patologie cardiovascolari e le infezioni urogenitali (prostatite).

Disturbi dell'ejaculazione

I disturbi dell'ejaculazione possono interessare la fase di emissione (ejaculazione retrograda ed ejaculazione precoce), la fase di ejaculazione propriamente detta (ejaculazione precoce, ritardata e anejaculazione), la fase dell'orgasmo (ejaculazione precoce, anorgasmia e disturbi post-orgasmici). Altra disfunzione ejaculatoria è l'ejaculazione retrograda.

Le disfunzioni ejaculatorie di più frequente riscontro nella pratica clinica sono l'ejaculazione precoce e l'ejaculazione ritardata, spesso sottodiagnosticate e pertanto non trattate opportunamente.

Ejaculazione precoce

Definizione, classificazione e cause

Tra le varie definizioni di ejaculazione precoce, la più completa è quella secondo la quale l'ejacula-

zione avviene sempre, o quasi sempre, prima o subito dopo la penetrazione in vagina (entro 2 minuti), con incapacità di controllare il riflesso ejaculatorio in tutte, o quasi tutte, le penetrazioni vaginali e conseguente disagio sia a livello personale sia all'interno della coppia. Dalla definizione emergono tre fattori principali:

- l'ejaculazione avviene prima che la coppia lo desideri;
- il mancato controllo sul riflesso ejaculatorio;
- il senso di disagio generato dal disturbo, a livello sia personale sia di coppia.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere due forme di ejaculazione precoce:

- primaria o "lifelong" se è presente sin dall'inizio dell'attività sessuale e avviene entro un minuto dalla penetrazione vaginale;
- secondaria o acquisita se si sviluppa solo dopo un periodo di funzionalità normale e avviene entro due minuti dalla penetrazione vaginale.

Questa classificazione tiene conto, però, solo dell'epoca di insorgenza del disturbo. Altre classificazioni sono basate:

- sul tempo: anteportas (prima della penetrazione); intramoenia (durante la penetrazione);
- sul tipo: assoluta (indipendentemente dalla partner e dalla situazione); relativa (a una sola partner o a una situazione);
- sulla presenza di co-morbidità: semplice (in assenza di altre disfunzioni sessuali); complicata (in presenza di altre disfunzioni).

L'ejaculazione precoce anteportas, l'anejaculazione e l'ejaculazione retrograda costituiscono, inoltre, una causa di infertilità maschile (circa l'1% dei casi). In passato l'ejaculazione precoce era considerata un disordine esclusivamente di tipo psicologico; recenti evidenze hanno invece indicato il ruolo crescente delle patologie organiche e delle influenze iatrogene nella sua determinazione (Tabella 2.7).

Tabella 2.7 Cause di eiaculazione precoce

Cause organiche e iatrogene	Cause non organiche o psicogene
<ul style="list-style-type: none"> • Genetiche • Neurobiologiche • Neurologiche (sclerosi multipla, spina bifida, neuropatia periferica, processi espansivi midollari, tumori della corda spinale) • Urologiche (fimosi, frenulo corto, infezioni urogenitali) • Endocrine (ipertiroidismo, ipogonadismo) • Iatrogene (anfetamine, agonisti dopaminergici) • Assunzione di droghe 	<ul style="list-style-type: none"> • Funzionale (educazione, esperienze) • Costituzionale (costituzione psicologica) • Indotta dallo stress (acuto o cronico) • Deficit delle capacità psicosessuali

Tabella 2.8 Classificazione dell'eiaculazione ritardata secondo Kaplan

Grado di intensità	Descrizione
Lieve	Eiaculazione che avviene dopo un coito prolungato (30-45 minuti) ed energico
Moderato	Eiaculazione che avviene solo dopo stimolazione manuale o orale in presenza della partner con incapacità a eiaculare in vagina
Grave	Incapacità a eiaculare in presenza della partner, ma solo con autoerotismo (autosessualità)
Aneiaculazione	Con anorgasmia

6° criterio di appropriatezza: Tutti i pazienti con eiaculazione precoce, prima di essere trattati, devono essere sottoposti a un iter diagnostico volto a escludere l'eventuale presenza di cause organiche.

Eiaculazione ritardata

Definizione, classificazione e cause

Non esiste a tutt'oggi una definizione standardizzata di eiaculazione ritardata. Tuttavia, la definizione più completa è quella secondo la quale per eiaculazione ritardata si intende un'inibizione del riflesso eiaculatorio con ridotta o assente emissione di liquido seminale e ridotte contrazioni eiaculatorie, associate a ridotto o assente orgasmo. All'interno di questa definizione rientrano soggetti che eiaculano dopo grande sforzo o coito prolun-

gato (30-45 minuti). Vi sono varie forme di eiaculazione ritardata con sintomatologia variabile da lieve a moderata. La classificazione più utilizzata è quella di Kaplan, che definisce l'eiaculazione ritardata in base al livello di gravità (*Tabella 2.8*). Anche l'eiaculazione ritardata, disturbo piuttosto raro che riguarda l'1-4% della popolazione maschile sessualmente attiva, era ritenuta fino a qualche anno fa esclusivamente di origine psicologica. Oggi si sa che alla base di tale disturbo vi possono essere anche cause o fattori di rischio di natura organica (*Tabella 2.9*).

Aneiaculazione

L'aneiaculazione è definita come la mancata fuoriuscita di liquido seminale e può essere provocata da cause psicogene, patologie neurologiche o iatrogene (*Tabella 2.10*).

Tabella 2.9 Cause di eiaculazione ritardata

Cause psicologiche (grado lieve-moderato)	Cause organiche (grado severo o aneiaculazione)
Ipercontrollo del riflesso eiaculatorio	Congenite <ul style="list-style-type: none"> • Cisti mulleriane • Anomalie del dotto di Wolff • Sindrome di Prune-Belly
Credo religioso	Neurogene <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia autonoma (diabetica, alcolica) • Lesioni midollari • Simpatectomia bilaterale • Asportazione aneurisma addominale • Linfadenectomia paraortica
Ridotta eccitazione sessuale	Infettive <ul style="list-style-type: none"> • Uretriti • Vesciculiti • Prostatiti
Paura della vagina	Endocrine <ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo • Ipotiroidismo
Senso di colpa di "sporcare" la partner	Farmacologiche <ul style="list-style-type: none"> • α-metildopa • Inibitori triciclici • Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina • Fenotiazine • Inibitori dell'enzima PDE5
Complesso edipico non superato	
Timore di una gravidanza	
Mancanza di attrazione	
Repulsione per la partner e conseguente senso di colpa	
Traumi psicologici	
Egoismo	
Narcisismo	
Disturbo ossessivo-compulsivo	

Tabella 2.10 Cause di aneiaculazione

Cause psicogene

- Patologie neurologiche
- Lesioni midollari
- Spina bifida
- Sclerosi multipla
- Morbo di Parkinson
- Neuropatia autonoma (diabete ecc.)

Cause iatrogene

- Chirurgiche (chirurgia addominale e chirurgia del colon-retto)
- Assunzione di farmaci (antipsicotici, α -bloccanti, antipertensivi, antidepressivi)

Eiaculazione retrograda

L'eiaculazione retrograda è definita come la mancata emissione all'esterno di liquido seminale conseguente al suo reflusso in vescica proprio durante la fase di espulsione. Può essere completa o parziale.

Le cause principali possono essere di tipo neurologico, iatrogeno, dovute a ostruzione uretrale o a incontinenza, congenita o acquisita, del collo vescicale. Frequente l'associazione con il diabete come conseguenza di una neuropatia.

Ipogonadismo

Definizione

L'ipogonadismo maschile è una condizione patologica caratterizzata da insufficiente produzione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, con conseguente deficit androgenico e ridotta o

assente produzione di spermatozoi con conseguente infertilità.

Classificazione e cause

L'ipogonadismo maschile può essere distinto in:

- primario o ipergonadotropo, causato da una patologia che interessa primariamente il testicolo;
- secondario (centrale) o ipogonadotropo, causato da una compromissione della componente ipotalamo-ipofisaria;
- da deficit dell'azione degli androgeni, causato da resistenza periferica completa o parziale dei tessuti bersaglio degli androgeni per deficit recettoriale o causato da deficit dell'enzima 5α -reduttasi, responsabile della trasformazione nei tessuti bersaglio, del testosterone nel suo metabolita più attivo, il 5α -diidrotestosterone.

Numerose patologie causano ipogonadismo primario, secondario o a patogenesi mista (*Tabella 2.11, 2.12, 2.13*).

Tabella 2.11 Cause di ipogonadismo primario

Forme congenite	Forme acquisite
Sindrome di Klinefelter	Infezioni testicolari (post-orchite)
Microdelezioni della regione AZF del cromosoma Y	Castrazione
Varicocele	Da radiazioni
Criptorchidismo	Da farmaci inibenti la sintesi di testosterone o la sua azione a livello recettoriale (cimetidina, spironolattone, ketoconazolo, ciproterone, flutamida, metopirone, aminoglutetimide, mitotane)
Maschio 46,XX	Fibrosi retro-peritoneale
Maschio 47,XXY	Torsione bilaterale
Mutazioni del recettore per le gonadotropine	Emocromatosi
Anorchia bilaterale	Traumi
Sindrome di Noonan	Patologie sistemiche (insufficienza renale, cirrosi, diabete, sindrome metabolica)
Distrofia miotonica	
Difetti enzimatici della sintesi del testosterone	
Deficit della 5α -reduttasi	
Aplasia leydigiana	

Tabella 2.12 Cause di ipogonadismo secondario o centrale

Forme congenite	Forme acquisite
<p>Sindromi eredo-familiari con ipogonadismo ipogonadotropo costante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico (sindrome di Kallmann, ipogonadismo ipogonadotropo normoosmico) • Deficit isolato di LH (eunuco fertile) • Deficit isolato di FSH • Panipopituitarismo congenito 	<p>Tumori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Germinoma • Glioma • Astrocitoma • Metastasi • Craniofaringioma • Meningioma • Adenomi ipofisari
<p>Sindromi genetiche con ipogonadismo ipogonadotropo non costante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Rud • Sindrome di Laurence-Moon-Biendl • Sindrome di Prader-Willi • Sindrome di Mobius • Sindrome di Lowe • Sindrome LEOPARD • Sindrome di Carpenter 	<p>Processi infettivi e/o infiltrativi della regione ipotalamo-ipofisaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istiocitosi • Sarcoidosi • Tubercolosi • Ipofisiti • Encefaliti e altre infezioni micotiche o virali del sistema nervoso centrale
<p>Ipogonadismo ipogonadotropo con atassia cerebellare familiare</p>	<p>Iatrogene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventi neurochirurgici • Terapia radiante • Anabolizzanti • Androgeni • Estrogeni • Sostanze stupefacenti
	<p>Endocrinopatie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipotiroidismo • Ipertiroidismo • Iperplasia surrenalica congenita • Sindrome di Addison • Sindrome di Cushing • Tumori virilizzanti o femminilizzanti • Iperprolattinemia • Acromegalia
	<p>Malattie croniche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emocromatosi • Epatopatie/cirrosi epatica • Insufficienza renale cronica • Malnutrizione
	<p>Trauma cranico</p>

FSH, ormone follicolo-stimolante; LH, ormone luteinizzante.

7° criterio di appropriatezza: La misurazione dei livelli ematici di testosterone dovrebbe essere eseguita nei maschi con diabete mellito o obesità

o sintomi specifici di carenza di testosterone e con il trascorrere degli anni in tutti i soggetti sopra i 60 anni per identificare l'eventuale presenza di

Tabella 2.13 Cause di ipogonadismo a patogenesi mista primaria e secondaria

Ipogonadismo a insorgenza tardiva
Patologie sistemiche
Uremia
Cirrosi epatica
AIDS
Anemia a cellule falciformi
Obesità
Somministrazione di corticosteroidi

ipogonadismo, che influisce negativamente sulla qualità della vita del maschio e aumenta il rischio di eventi cardiovascolari di maggiore gravità.

Malattie rare

Tra le malattie rare in campo andrologico, la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann, responsabili, rispettivamente, di ipogonadismo primario e secondario, meritano un excursus più approfondito.

Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter (o disgenesia dei tubuli seminiferi) è una condizione patologica causata da un'alterazione del cariotipo caratterizzato dalla presenza di un cromosoma X soprannumerario, nella forma classica (47,XXY), o di più cromosomi X nelle varianti (48,XXX; 48,XXYY).

Tale anomalia è riconducibile a un errore di disgiunzione cromosomica che può verificarsi durante la prima o la seconda divisione meiotica della spermatogenesi (40% dei casi) o dell'oogenesi (60% dei casi). Cause più rare sono la mancata disgiunzione durante la prima mitosi post-zigotica o la presenza di un mosaicismo 47,XXX/46,XX nella madre.

La gravità del fenotipo della sindrome di Klinefelter sembra correlare in modo diretto con il numero di cromosomi X soprannumerari rispetto al normale cariotipo maschile, suggerendo un effetto da sovradosaggio genico. Le manifestazioni cliniche compaiono durante l'epoca puberale, nel corso della quale l'aumento delle gonadotropine non è seguito da un ingrandimento dei tubuli seminiferi, che progressivamente diventano fibrotici e ialinizzati con conseguente formazione di testicoli piccoli e duri. Si ha inoltre disfunzione di grado variabile delle cellule di Leydig, che causa una riduzione più o meno marcata della secrezione di testosterone. Questa disfunzione causa un aumento delle concentrazioni di ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH) con conseguente aumento della secrezione di 17 β -estradiolo, comparsa di ginecomastia e iperplasia delle cellule di Leydig.

Va infine sottolineato che alcune patologie si riscontrano con maggiore frequenza nei pazienti con sindrome di Klinefelter. Tra queste vi sono: malattie polmonari croniche (enfisema, bronchite cronica), varici venose e ulcere agli arti inferiori, intolleranza al glucosio o diabete mellito, ipotiroidismo primitivo, carcinoma mammario (rischio 20:1 rispetto ai maschi normali), ingrandimento ipofisario, disordini immunologici (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sclerodermia), tumori delle cellule germinali (mediastino, retro-peritoneo, cervello, testicolo).

8° criterio di appropriatezza: La diagnosi precoce della presenza di sindrome di Klinefelter permette di migliorare la componente psicologica presente nelle persone affette e di raggiungere un adeguato livello di massa ossea. È inoltre capace di aumentare la probabilità di ritrovare spermatozoi a livello testicolare, con conseguente possibile fertilità futura.

Tabella 2.14 Geni le cui mutazioni causano sindrome di Kallmann

Gene	Eredità	Funzione
<i>Kal-1</i>	<i>X-linked</i>	Codifica la proteina anosmina che svolge un ruolo essenziale nel processo di migrazione dei neuroni GnRH dal placode olfattivo embrionale all'ipotalamo, loro sede definitiva
<i>FGFR-1</i> o <i>Kal-2</i>	AD	Codifica la produzione del recettore tipo 1 per il <i>fibroblast growth factor</i> (FGF). Questa proteina appartiene alla famiglia dei recettori per l'FGF che sono coinvolti in processi importanti quali la divisione cellulare, la regolazione della crescita e della maturazione cellulare, la formazione dei vasi, la guarigione delle ferite e lo sviluppo embrionale. L'FGFR-1 (<i>fibroblast growth factor</i>) è necessario per l'evaginazione iniziale del bulbo olfattivo
<i>FGF8</i>	AD	Codifica una proteina che è il ligando endogeno del recettore tipo 1 per l'FGFR-1 e appartiene alla famiglia degli FGF i cui membri hanno azione mitogena sulla sopravvivenza cellulare e svolgono varie azioni biologiche (sviluppo embrionale, crescita cellulare, morfogenesi, riparazione tissutale ecc.)
<i>PROKR2</i> o <i>Kal-3</i>	AD/AR	Codifica per una proteina che è il recettore tipo 2 delle prokineticine. Dopo legame con il ligando endogeno, il recettore attiva una serie di segnali chimici che regolano varie funzioni cellulari
<i>PROK-2</i> o <i>Kal-4</i>	AD/AR	Codifica una proteina chiamata prokineticina 2 che, in seguito al legame con il suo recettore specifico (PROKR2), svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo del bulbo olfattivo e nella migrazione dei neuroni GnRH secernenti
<i>Nasal embryonic LHRH factor</i> (NELF)	AD	Codifica una proteina che svolge un ruolo importante nella migrazione dei neuroni che producono GnRH

AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva.

Sindrome di Kallmann

La sindrome di Kallmann è una condizione patologica che viene inquadrata nell'ambito dell'ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico, un sottogruppo isolato congenito di ipogonadismo caratterizzato da estremo ritardo puberale (fino a 18 anni) o assenza di pubertà non associata ad alterazioni anatomiche della regione ipotalamo-ipofisaria.

I pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico presentano anosmia o iposmia nel 60% dei casi (sindrome di Kallmann), mentre il rimanente ha una normale sensibilità olfattoria (ipogonadismo ipogonadotropo normoosmico).

La patologia è dovuta a mutazioni di geni che hanno un ruolo importante nel controllo del rilascio o nell'azione del GnRH che si riscontrano nel 30% dei casi di sindrome di Kallmann e nel

5% dei casi di ipogonadismo ipogonadotropo normoosmico. I principali geni le cui mutazioni causano sindrome di Kallmann sono riportati nella *Tabella 2.14*.

La sindrome di Kallmann è spesso associata ad altre manifestazioni cliniche di tipo: neurologico (sincinesia, nistagmo, atassia cerebellare, epilessia, paraplegia spastica, cecità ai colori, ridotta capacità di apprendimento), renale (aplasia renale mono o bilaterale, rene a ferro di cavallo), genitale (agenesia dei vasi deferenti), facciale (labbro leporino, palatoschisi), cutaneo (macchie caffelatte).

Tumori testicolari

Eziopatogenesi, classificazione e stadiazione

Il tumore testicolare rappresenta la neoplasia più frequente nel maschio tra i 15 e i 40 anni. La

causa dei tumori testicolari non è nota, ma si conoscono alcuni fattori predisponenti alla loro insorgenza. Essi sono il criptorchidismo, che aumenta il rischio di 20-40 volte rispetto a un testicolo normalmente disceso, le disgenesi gonadiche e l'anamnesi positiva per precedente tumore del testicolo. Il 90-95% delle neoplasie testicolari è rappresentato da tumori originanti dalle cellule germinali, che si distinguono in tumori semino-

matosi e non seminomatosi. Il rimanente 5-10% trae origine dalle cellule non germinali.

9° criterio di appropriatezza: La diagnosi precoce del tumore testicolare è di fondamentale importanza in quanto ne permette la guarigione.

Secondo l'OMS, i tumori del testicolo sono classificati come riportato nella *Tabella 2.15*.

Tabella 2.15 Classificazione dei tumori del testicolo secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità

Cellula di origine	Denominazione	Varianti/tipo	Caratteristiche	
Germinale	Tumori seminomatosi	Tipico	<ul style="list-style-type: none"> Istotipo più frequente (40%) Marcato linfotropismo Molto radiosensibile Notevolmente chemioresponsivo 	
		Spermatocitico	<ul style="list-style-type: none"> Caratteristico dell'anziano Comportamento clinico benigno Prognosi buona, non metastatizza 	
		Anaplastico	<ul style="list-style-type: none"> Aggressivo Ad alto indice mitotico Si manifesta in stadi avanzati 	
		Trofoblastico	<ul style="list-style-type: none"> Mostra aspetti emorragici Secerne hCG Prognosi cattiva 	
	Tumori non seminomatosi	Carcinoma embrionario	<ul style="list-style-type: none"> Metastatizza frequentemente 	
		Corioncarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> Molto maligno Nella forma pura è raro Metastatizza per via ematica Secerne hCG Ginecomastia 	
		Teratoma	<ul style="list-style-type: none"> Se maturo, è benigno nel bambino ma maligno nell'adulto Frequente trasformazione sarcomatosa Poco responsivo alla chemioterapia 	
		Tumore del sacco vitellino	<ul style="list-style-type: none"> Tipico dell'età infantile Metastatizza solo per via ematica Secerne α-fetoproteina 	
		Forme miste		
	Non germinale	Cellule specializzate del testicolo	Leydigomi Sertoliomi	
Cellule non specializzate del testicolo		Linfomi Sarcomi Fibromi Lipomi		

Tabella 2.16 Stadiazione TNM dei tumori testicolari

Parametro	Classificazione	Descrizione
Tumore primario (T)	T0	Nessuna evidenza di tumore
	Tis	Tumore intratubulare delle cellule germinali
	T1	Tumore limitato al parenchima testicolare
	T2	Tumore limitato al testicolo e all'epididimo e/o infiltrazione della tonaca albuginea
	T3	Tumore infiltrante il funicolo spermatico
	T4	Tumore infiltrante lo scroto
Interessamento linfonodale (N)	Nx	Linfonodi regionali non valutabili
	N0	Assenza di metastasi linfonodali
	N1	Metastasi linfonodali con diametro massimo < 2 cm
	N2	Metastasi linfonodali con diametro massimo compreso tra 2 e 5 cm
	N3	Metastasi linfonodali con diametro massimo > 5 cm
Presenza di metastasi (M)	Mx	Metastasi a distanza non identificate
	M0	Nessuna metastasi a distanza
	M1	Metastasi a distanza
	M1a	Metastasi polmonari
	M1b	Altra metastasi a distanza

Tabella 2.17 Stadiazione clinica dei tumori testicolari

Stadio	Caratteristiche
I	Neoplasia limitata al testicolo
II	Metastasi ai linfonodi retroperitoneali
IIA	Linfonodi di dimensioni < 2 cm
IIB	Linfonodi di dimensioni compresa tra 2 e 5 cm
IIC	Linfonodi di dimensioni > 5 cm
III	Metastasi ai linfonodi sopra il diaframma o epatiche, polmonari, cerebrali

La stadiazione dei tumori testicolari viene eseguita utilizzando il sistema TNM come indicato nella *Tabella 2.16*.

In base ai criteri sopraindicati, il tumore testicolare viene stadiao clinicamente in tre stadi (*Tabella 2.17*).

10° criterio di appropriatezza: I pazienti con tumore testicolare devono crioconservare il loro seme dopo essere stati sottoposti all'asportazione del testicolo colpito dal tumore e prima di effettuare il trattamento radioterapico e/o chemioterapico.

3. Epidemiologia delle patologie andrologiche

Attualmente le patologie di pertinenza andrologica hanno assunto un'importanza molto rilevante, tali da poter essere inquadrare come vere e proprie malattie sociali. Basti pensare al rilevante aumento dell'incidenza di problematiche quali l'infertilità maschile e le disfunzioni sessuali.

Epidemiologia dell'infertilità maschile

L'infertilità è l'incapacità degli esseri viventi di riprodursi. Storicamente, l'infertilità ha rappresentato da sempre un problema sentito in tutte le società. I primi scritti che parlano di questo argomento risalgono ad alcuni papiri egiziani risalenti al 2200 a.C. e, inoltre, numerosi sono i riferimenti biblici sull'importanza della procreazione (“...prolificate, moltiplicatevi e riempite il mondo...” – Genesi 1:28) e sulla concezione di maledizione divina per l'infertile (“...registrate questo uomo con la dicitura senza figli...” – Geremia 22:30). A Ippocrate (460-370 a.C.) si deve il primo trattato “sul seme”, mentre sarà la medicina romana a riconoscere come cause del declino della fertilità, già allora evidenziato, l'avvelenamento da piombo, la promiscuità dei rapporti sessuali e il ricorso a bagni caldi.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'*American Fertility Society*, una coppia è

da considerarsi infertile quando non è in grado di concepire e di avere un bambino dopo 1-2 anni di rapporti sessuali regolari e non protetti. Viceversa, è da considerarsi sterile quella coppia nella quale uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non renda possibile avere dei bambini. Vengono definite affette da infertilità secondaria quelle coppie che non riescono ad avere un bambino dopo una gravidanza. Secondo l'OMS, circa il 15% delle coppie in età fertile nei Paesi occidentali è affetto da infertilità.

Le limitazioni all'applicazione dell'epidemiologia a questa condizione sono legate al fatto che non si tratta di analizzare le caratteristiche e la diffusione di un agente eziologico ben preciso. L'infertilità e la sterilità sono infatti espressione di agenti eziologici diversi, talvolta sintomatici, ma molto spesso asintomatici da un punto di vista clinico. Una ridotta o totale incapacità riproduttiva è inoltre espressione dell'interazione di due differenti condizioni fisiche, quella maschile e quella femminile. Una stima dell'infertilità e della sterilità di una popolazione deve quindi necessariamente utilizzare dei metodi approssimativi di tipo indiretto o diretto.

Pur con queste premesse, studi epidemiologici sulla popolazione generale riportano una percentuale di concepimento dell'80-85% entro 12 mesi di rap-

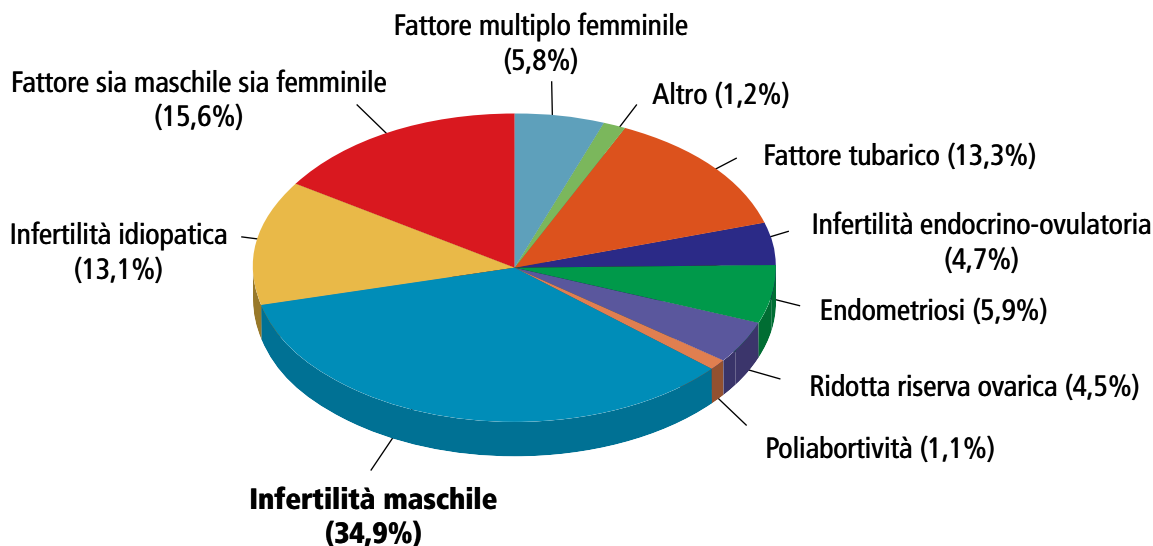


Figura 3.1 Distribuzione delle coppie infertili secondo le cause.

porti liberi. Le restanti coppie che non hanno gravidanza entro 2 anni possono avere destini diversi: la metà delle coppie senza anomalie andrologiche e ginecologiche otterrà una gravidanza entro i successivi 6 anni, mentre in presenza di oligo-asteno-teratospermia medio-severa solo il 22-35% delle coppie otterrà una gravidanza spontanea entro 12 anni. Infine, è ben noto che la fertilità di una coppia correla con la frequenza coitale e con l'età della donna. I dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità indicano che in circa il 35% delle coppie infertili si riconosce un fattore maschile, nel 35% dei casi un fattore femminile, nel 15% dei casi entrambi i fattori e, infine, nel 15% delle coppie l'eziologia rimane sconosciuta (*Figura 3.1*).

Tuttavia, come per l'infertilità femminile, la definizione di infertilità da fattore maschile di per sé non racchiude una sindrome clinica omogenea e ben definita, potendo sottintendere diverse eziologie. Alla base dell'infertilità maschile è possibile infatti distinguere diverse cause (*Figura 3.2*):

- pre-testicolari, come per esempio la mancata

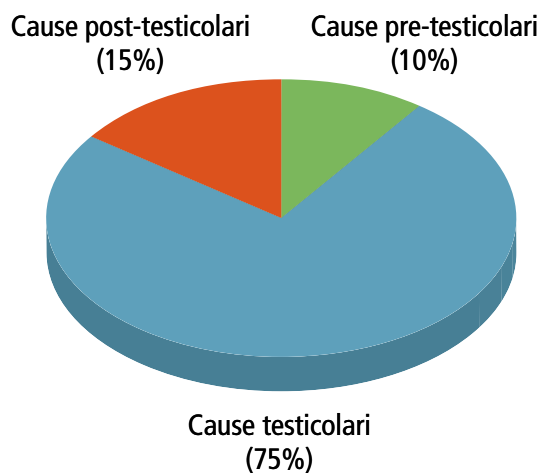


Figura 3.2 Distribuzione percentuale delle cause di infertilità maschile.

o ridotta produzione spermatica da inadeguata secrezione gonadotropinica;

- testicolari per patologie primitive del testicolo;
- post-testicolari da ostacolo nel trasporto spermatico lungo le vie escrettrici, da disturbi eiaculatori, da fattore immunologico o da alterata biofunzionalità nemaspermica.

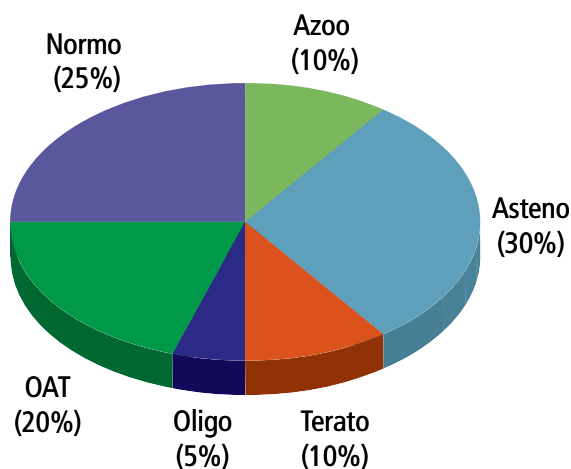


Figura 3.3 Distribuzione dei quadri seminali nella popolazione dei maschi infertili. OAT, oligoastenoteratospermia.

Inoltre, ogni patologia si riflette in un'alterazione dei parametri seminali che può coinvolgere il numero e/o la qualità degli spermatozoi. Da non dimenticare che non va mai confuso il termine di fertilità con normozoospermia, data la presenza di soggetti infertili pur essendo normozoospermici (Figura 3.3) e viceversa.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno tentato di analizzare i possibili effetti di fattori ambientali e stili di vita sulla produzione spermatica e sulla fertilità maschile. Tuttavia, a causa dell'enorme variabilità nella conta spermatica fra i diversi individui e nello stesso soggetto, solo per pochi studi vi è una solida evidenza scientifica di una qualche relazione causale, mentre per molti fattori di rischio rimangono evidenze limitate di una chiara associazione con l'infertilità.

Alcuni autori hanno riportato un aumento negli ultimi anni di diverse patologie del tratto riproduttivo maschile, tra cui criptorchidismo, ipospadia e soprattutto tumore del testicolo. Questo dato, assieme al supposto aumento di alterazioni della spermatogenesi negli ultimi decenni, ha fatto

ipotizzare che alcuni fattori comuni nel determinare tali patologie possano agire durante la vita fetale e neonatale. Tali fattori agirebbero sulle cellule di Leydig, sulle cellule di Sertoli o sulle cellule germinali primordiali e spermatogoni e rappresenterebbero, dunque, fattori di rischio per il successivo sviluppo di patologie del tratto riproduttivo.

Epidemiologia delle malattie rare andrologiche

Tra le malattie genetiche rare andrologiche le più rilevanti sono la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann.

Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter è la più comune patologia a carico dei cromosomi sessuali causata da ipogonadismo primitivo nel maschio ed è causata dalla presenza di uno o più cromosomi X aggiuntivi al cariotipo maschile. È stata descritta per la prima volta nel 1942 da Harry Klinefelter come un'entità clinica caratterizzata da ginecomastia, testicoli duri e piccoli, ipogonadismo, azoospermia e aumentati livelli sierici di ormone follicolo-stimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH). La sindrome identificata da specifici segni e sintomi clinici è descritta come "non infrequente", ma la sua reale prevalenza è rimasta ignota sino a quando non è stato possibile eseguire su vasta scala analisi cliniche, strumentali e di laboratorio, che potessero offrire una diagnosi di certezza, in particolare lo studio del cariotipo, che si è dimostrato essere il "gold standard", fornendo un dato di univoca interpretazione.

A oggi dagli studi epidemiologici eseguiti attraverso diversi Paesi ed etnie è stata stimata una prevalenza pari a 152 casi per 100.000 maschi o 1/660.

Esiste una certa discrepanza tra la prevalenza in

età postnatale e prenatale, indice probabilmente di un difetto diagnostico. Infatti, solo il 25% dei pazienti è diagnosticato in epoca postnatale e meno del 10% prima della pubertà: quest'ultimo dato assume una rilevanza tanto maggiore quanto più a oggi nuove evidenze scientifiche mostrano la possibilità di intervento terapeutico mediante terapia ormonale sostitutiva e di preservazione della fertilità mediante crioconservazione degli spermatozoi in età precoce.

Sindrome di Kallmann

La sindrome di Kallmann è definita dall'associazione di ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia/iposmia. Questa condizione è stata descritta per la prima volta da un patologo spagnolo, Maestre de San Juan, che descrisse l'autopsia di un paziente maschio con genitali iposviluppati e assenza dei bulbi olfattivi. Inoltre, interrogando i familiari del paziente seppe che egli non aveva il senso dell'olfatto. Successivamente, nel 1944 Kallmann descrisse la patologia come una sindrome genetica riportando il caso di 11 pazienti appartenenti a 3 famiglie con eunucoïdismo e anosmia. Infine, nel 1963 De Morsier e Gauthier suggerirono una disfunzione ipotalamica come eziologia di questa sindrome.

L'incidenza della sindrome di Kallmann è stimata essere circa 1/8000-10.000 maschi e 1/40.000 femmine. La patologia si trasmette sia come carattere legato al cromosoma X, sia come carattere dominante o recessivo, in base a quale gene risulta coinvolto. Sono infatti state descritte mutazioni in 6 diversi geni associati alla sindrome, ovvero *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8* e *CHD7*. Comunque, solo il 30% dei pazienti con diagnosi clinica viene caratterizzato dal punto di vista molecolare, mettendo in evidenza l'estrema eterogeneità genetica legata a questa sindrome.

Epidemiologia dei tumori del testicolo

I tumori del testicolo rappresentano la neoplasia maligna più frequente nei maschi giovani di età compresa tra i 15-20 e i 35-40 anni. L'incidenza è variabile in relazione all'area geografica ed è molto più frequente in America, Nord Europa e Nuova Zelanda, rispetto all'Africa e al Continente asiatico.

Nelle ultime 3-5 decadi c'è stato un notevole e continuo incremento nell'incidenza del tumore del testicolo soprattutto nei Paesi industrializzati: da 3,8 a 6,8 casi/100.000 persone l'anno in America dal 1975 al 2002, da 3,5 a 10 casi/100.000 l'anno nei Paesi scandinavi dal 1960 al 2000. La maggiore diffusione nei Paesi industrializzati suggerisce che cambiamenti nei fattori ambientali possano avere un ruolo nello sviluppo del tumore. Parallelamente all'incremento dell'insorgenza di nuovi casi per anno, tuttavia, si registra una riduzione della mortalità, legata al miglioramento delle tecniche diagnostiche, all'individuazione di marcatori tumorali sensibili e specifici, all'utilizzo di nuovi protocolli radio-chemioterapici e alla modificazione delle tecniche chirurgiche.

In Italia circa 5000 maschi l'anno si ammalano di tumore e circa un quinto di questi è affetto da tumore testicolare, con una frequenza di circa 3 casi/100.000 persone l'anno, che però supera i 6 casi/100.000 nella fascia di età compresa tra i 15-20 e i 35-40 anni.

La letteratura internazionale è ancora discorda sull'opportunità di eseguire protocolli di screening nei soggetti in età a rischio per questa patologia. Tuttavia, poiché il tumore del testicolo colpisce i maschi in una fascia di età ben definita, una recente "Cochrane Review" suggerisce che una politica di informazione, di valutazione dei fattori di rischio e di screening rivolta ai giovani maschi sarebbe in grado di ridurre significativamente l'in-

cidenza, gli effetti collaterali e la mortalità che si associano a questa patologia.

Epidemiologia dell'ipogonadismo

L'ipogonadismo maschile è una condizione clinica caratterizzata da un difetto della produzione di testosterone e/o spermatozoi causato da un'alterazione a uno o più livelli dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo (*Tabella 3.1*). In relazione alla sede di origine viene usualmente distinto in ipogonadismo primitivo (quando causato da patologie testicolari), ipogonadismo secondario (quando il difetto è di tipo centrale ipotalamo-ipofisario) e ipogonadismo misto (quando causato dalla combinazione di entrambi i problemi). Inoltre, in relazione all'epoca di comparsa, è possibile distinguere forme congenite e acquisite. Sebbene sia riconosciuto che l'ipogonadismo primitivo è molto più frequente rispetto al secondario, e le forme acquisite di gran lunga più frequenti rispetto a quelle congenite, non esistono dati epidemiologici circa la prevalenza e l'incidenza del deficit androgenico nella popolazione generale. Le cause più frequenti di ipogonadismo primitivo sono rappresentate da sindrome di Klinefelter, esiti di criptorchidismo, esiti di chemio-radioterapia, traumi testicolari, tumori testicolari, orchiti e in ge-

nerale le testicolopatie primitive associate a infertilità. Sebbene non esistano dati epidemiologici validi sull'incidenza di ipogonadismo (in termini di bassi livelli di testosterone) in queste patologie, una stima attendibile indica che il 10-15% dei soggetti infertili sia ipogonadico. Pertanto, si può calcolare la prevalenza di ipogonadismo primitivo in 1-2% della popolazione maschile.

Le cause secondarie di ipogonadismo includono tumori ipofisari, iperprolattinemia, emocromatosi e altre malattie infiltrative e le forme genetiche e idiopatiche di ipogonadismo ipogonadotropo congenito. La prevalenza di ipogonadismo ipogonadotropo congenito è stata stimata in 1/4000-1/10.000 maschi. La prevalenza di ipogonadismo ipogonadotropo acquisito, anche se non stabilita da studi epidemiologici su larga scala, si può stimare in circa 0,5-1% dei maschi, considerando che circa il 5-10% dei maschi infertili presenta una causa secondaria di riduzione dei livelli di testosterone.

L'ipogonadismo dell'età adulta (*late onset hypogonadism*, LOH) è invece una forma combinata di ipogonadismo in cui coesistono alterazioni primitive testicolari e alterazioni funzionali ipotalamo-ipofisarie. La prevalenza di LOH differisce a seconda dei criteri diagnostici biochimici (livelli

Tabella 3.1 Epidemiologia dell'ipogonadismo maschile

• Primitivo o ipogonadotropo (cause testicolari)	1-2%
– Sindrome di Klinefelter	
– Anorchia	
– Testicolopatie primarie (esiti di chemio-radioterapia, traumi testicolari, tumori testicolari, orchiti ecc.)	
• Secondario o ipogonadotropo (cause ipotalamo-ipofisarie)	0,5-1%
– Ipogonadismo ipogonadotropo congenito (idiopatico, genetico)	
– Ipogonadismo ipogonadotropo acquisito (tumori ipofisari, iperprolattinemia ecc.)	
• Ipogonadismo correlato all'età (LOH)	
– 60-69 anni	20%
– 70-79 anni	30%
– 80-89 anni	50%

LOH, *late onset hypogonadism*.

di testosterone plasmatico) adottati: LOH grave con testosterone < 8 nmol/L e lieve con testosterone 8-12 nmol/L secondo la *Consensus Conference* delle principali Società andrologiche internazionali; LOH se testosterone < 10,4 nmol/L secondo la *Endocrine Society*. Il *Baltimore Longitudinal Study of Aging* ha riscontrato bassi livelli di testosterone (< 11 nmol/L) in circa il 20% degli uomini di 60-69 anni, nel 30% degli uomini tra 70 e 79 anni e nel 50% dei maschi tra 80 e 89 anni. Il *Massachusetts Male Aging Study* ha indicato che i livelli di testosterone calano di circa l'1-2%/anno di età. Uno studio prospettico europeo su circa 3200 uomini di 40-79 anni ha riscontrato una riduzione dei livelli di testosterone libero pari a 9 pg/dl l'anno.

Epidemiologia delle disfunzioni sessuali

Da statistiche recenti risulta che circa 5 milioni di italiani soffrono di disturbi legati alla sfera della sessualità. I problemi sessuali più frequenti nell'uomo sono rappresentati dalla disfunzione erettile e dai disturbi dell'eiaculazione. Sebbene l'eiaculazione precoce risulti essere la disfunzione sessuale maschile più frequente, non è però il maggiore motivo di consultazione andrologica, rappresentato invece dalla disfunzione erettile. La disfunzione erettile, intesa come l'incapacità di raggiungere e/o mantenere un'erezione tale da consentire un rapporto sessuale soddisfacente, è uno dei sintomi maggiormente riferiti dall'uomo, interessa più di 150 milioni di persone nel mondo, aumenta di prevalenza con l'aumentare dell'età e si associa a un significativo declino nella qualità di vita. Considerando l'attuale tendenza a un progressivo invecchiamento della popolazione, nei prossimi 20 anni la prevalenza della disfunzione erettile è destinata ad aumentare notevolmente. Attualmente, i dati circa la reale prevalenza

sono discordanti. Alcuni Autori riportano una prevalenza di disfunzione erettile del 12% per uomini di età compresa tra i 40 e 65 anni, altri del 49% tra i 40 e 70 anni, il *Massachusetts Male Aging Study* riporta invece una prevalenza di disfunzione erettile del 52%.

I dati epidemiologici accumulatisi in questi ultimi anni hanno evidenziato chiaramente come la disfunzione erettile si associ frequentemente a vari fattori di rischio e comorbidità quali il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione, le dislipidemie e l'obesità che, se presenti contemporaneamente nello stesso paziente, caratterizzano un quadro sindromico definito sindrome metabolica.

Tutti questi fattori di rischio, sia singolarmente sia in associazione tra loro, determinando un danno a livello endoteliale, favoriscono la comparsa della disfunzione erettile e lo sviluppo di varie patologie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD). A conferma di ciò è stato calcolato un intervallo medio di 39 mesi (range 1-165 mesi) tra l'insorgenza della disfunzione erettile e lo sviluppo di patologie coronariche (*coronary artery disease*, CAD), che nel 40% dei casi si manifestavano con una sindrome coronarica acuta (tempo di intervallo 32 mesi) e nel restante 60% con l'insorgenza di sintomatologia anginosa (tempo di intervallo 48 mesi). Per queste ragioni la disfunzione erettile in soggetti altrimenti asintomatici deve essere considerata come un sintomo sentinella per la presenza di vari fattori di rischio cardiovascolari, di un'alterata funzionalità endoteliale e della presenza di concomitanti patologie cardiovascolari.

Sono inoltre ormai chiari i meccanismi fisiopatologici con cui l'ipogonadismo favorisce l'insorgenza della disfunzione erettile e come tale condizione si presenti frequentemente nei soggetti diabetici, nella sindrome metabolica e con l'avanzare dell'età.

La più frequente disfunzione sessuale maschile è l'eiaculazione precoce, considerata come una condizione medica che altera il meccanismo eiaculatorio. Le cause dell'eiaculazione precoce possono essere individuate sia in disturbi di tipo organico (prostato-vescicoliti, ipertiroidismo), sia in problematiche più complesse e multifattoriali, di tipo psicologico e sessuologico, che possono riguardare il singolo soggetto o la coppia nel suo insieme. A differenza della disfunzione erettile, l'eiaculazione precoce può manifestarsi a qualunque età e può essere associata a disturbo erettile. Si stima che l'eiaculazione precoce in Italia abbia un'incidenza sulla popolazione maschile del 20%, vale a dire oltre 4 milioni di uomini, senza differenza di

incidenza nelle varie fasce di età. L'incidenza è assimilabile a quella degli altri Paesi europei e degli Stati Uniti, anche se in alcuni Paesi sembra più elevata rispetto ad altri. Negli Stati Uniti la prevalenza di eiaculazione precoce è stimata intorno al 24%, in Europa è presente in un ampio range (3,7-66%), in Estremo Oriente la stima è del 29,1%, nei Paesi medio-orientali e africani è invece del 17,3%.

Tra i disturbi dell'eiaculazione viene considerata anche l'eiaculazione ritardata che, sia pur meno frequente, rappresenta una forma molto problematica e di difficile trattamento. La prevalenza di questo disturbo non è chiara, ma sembra essere compresa tra l'1% e il 10%.

4. Prevenzione in andrologia: primaria, secondaria e terziaria

In ambito andrologico l'informazione e la prevenzione primaria possono ridurre le patologie di oltre il 50%.

Per prevenzione si intende l'insieme di misure di profilassi mediche, ma anche di tipo sociale o economico, rivolte a evitare l'insorgenza di una malattia in una popolazione sana o a limitare la progressione e la gravità di una malattia, adottate allo scopo finale di eliminarla. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito tre livelli di prevenzione della malattia dell'uomo:

- prevenzione primaria;
- prevenzione secondaria;
- prevenzione terziaria.

La prevenzione primaria è volta a ridurre l'incidenza di una patologia e si attua rimuovendo i determinanti (fattori di rischio) che la causano. La prevenzione secondaria ha lo scopo di identificare la patologia precocemente. La prevenzione terziaria è volta a ridurre la gravità e le complicazioni di malattie ormai instaurate.

In Italia la prevenzione andrologica è stata a lungo trascurata, andando a minare il potenziale di fertilità delle generazioni future. Nel corso degli ultimi anni è stato registrato un preoccupante incremento delle affezioni andrologiche in termini di patologie organiche riproduttive e sessuali. Tutto ciò è da correlare a comportamenti scorretti o dannosi acquisiti in età

giovanile, dovuti anche a una scarsa informazione. Inoltre, con l'abolizione della visita di leva, che in passato costituiva una forma di screening su larga scala, è venuta a mancare l'unica attività preventiva di primo livello. La salute riproduttiva e sessuale maschile viene presa in considerazione solo quando le problematiche diventano eclatanti, spesso con un ritardo che vanifica l'azione medica e si accompagna a una crescita dei costi sanitari. Ecco quindi l'importanza di evidenziarle precocemente.

Prevenzione primaria in andrologia

In ambito sanitario si indica come primaria la forma di prevenzione focalizzata sull'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia, agendo sui fattori di rischio responsabili di un aumento dell'incidenza di quella stessa patologia. Gli studi epidemiologici effettuati negli ultimi anni hanno evidenziato dati allarmanti circa un peggioramento della salute andrologica maschile, rintracciabile soprattutto in tre elementi:

- un incremento dell'incidenza di malformazioni dello sviluppo dei genitali, frequentemente associate tra loro e con il carcinoma *in situ* in un complesso che prende il nome di sindrome di disgenesia gonadica;

- un progressivo declino del potenziale di fertilità maschile;
- un incremento dell'incidenza, secondo un trend quasi epidemico, del tumore testicolare.

Alla base di questo quadro sono evidentemente presenti degli elementi perturbanti esogeni o endogeni che agiscono su un substrato genetico di predisposizione, sui quali devono essere focalizzati gli studi e gli interventi della prevenzione primaria in andrologia. In particolare, le fasi cruciali di vulnerabilità di sviluppo della gonade maschile, durante le quali agenti esterni possono alterare i fisiologici processi di sviluppo sono:

- la fase intrauterina (quinta settimana di gestazione), corrispondente al momento della migrazione delle cellule germinali primordiali dalla parete del sacco vitellino alle creste genitali;
- la fase neonatale, corrispondente al momento della discesa dei testicoli all'interno della sacca scrotale;
- la pubertà, corrispondente al raggiungimento della maturità riproduttiva e sessuale.

In tutte le fasi sopradescritte, anche se in maniera maggiore in epoca intrauterina, un ruolo patogenetico fondamentale associato sia all'incremento dell'incidenza delle malformazioni urogenitali, sia al peggioramento della qualità del liquido seminale nelle popolazioni dei Paesi industrializzati, è svolto dall'esposizione ad agenti tossici ambientali, sebbene con meccanismi ancora non del tutto noti. L'esposizione cronica, anche a basse dosi, in epoche precoci della vita, a sostanze chimiche sembra essere responsabile della morte prematura delle cellule germinali e quindi della riduzione del numero di spermatozoi nell'età adulta. È stata dimostrata una diretta associazione tra l'esposizione ad alcune sostanze e l'aumento di incidenza di alcune patologie: nello specifico, l'uso del DDT per la sanificazione di zone endemiche per la malaria e dei pesticidi, in giardinieri o agricoltori, en-

trambi associati a un'elevatissima incidenza di criptorchidismo, ipospadia e tumori testicolari. Analogamente, la riduzione della motilità degli spermatozoi registrata soprattutto nei Paesi industrializzati è potenzialmente legata all'esposizione a sostanze nocive quali polveri sottili, piombo e ossido di carbonio, presenti nell'aria e in molti cibi. È consigliabile che i soggetti esposti cronicamente a sostanze chimiche o a radiazioni per la loro attività lavorativa si sottopongano periodicamente a una visita andrologica.

In particolare in età infantile e durante lo sviluppo puberale, un fattore di rischio per infertilità e disfunzioni dell'apparato sessuale, che spesso viene sottovalutato, è rappresentato dall'eccesso ponderale e da uno stile di vita sedentario, associato a non corrette abitudini alimentari. L'obesità e il sovrappeso determinano un innalzamento della temperatura fisiologica dei testicoli, che può portare a conseguenze negative sulla qualità degli spermatozoi, influenzando la fertilità. L'assorbimento di alcune sostanze che si accumulano durante il metabolismo, attraverso complicati meccanismi, può influenzare il sistema ormonale e interferire con la maturazione degli spermatozoi. In letteratura non sono presenti correlazioni significative tra l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e la riduzione della qualità del liquido seminale, in termini di numero, concentrazione, forma e motilità degli spermatozoi, ma non è trascurabile la relazione tra obesità, sovrappeso e le alterazioni degli ormoni legati alla fertilità. Inoltre, l'inattività motoria e l'eccesso di massa grassa sono responsabili dell'insorgenza e dell'aggravamento di numerosissime patologie a carico di sistemi e apparati (obesità viscerale, diabete, sindrome metabolica, cardiopatie ecc.) frequentemente responsabili di alterazioni patologiche di interesse andrologico (deficit erettile, alterazioni della libido, infertilità). D'altro canto, anche l'attività sportiva intesa in ter-

mini agonistici può avere effetti negativi sulla funzione riproduttivo-sessuale, sia per possibili traumi a livello dei genitali, sia per possibili modifiche ormonali (allenamenti eccessivamente intensi possono alterare i circuiti che controllano la produzione di ormoni sessuali) e sia per il frequente uso di sostanze dopanti.

Superata la soglia dell'età infantile, con la pubertà e il raggiungimento dell'età adulta i fattori di rischio maggiormente lesivi per la salute sessuale e riproduttiva dell'uomo sono rappresentati dalle abitudini sessuali e di vita. Ruolo fondamentale è rappresentato dal rischio di contrarre malattie a trasmissione sessuale. Attualmente tali patologie costituiscono, soprattutto tra i più giovani, un pianeta quasi sconosciuto e obiettivo principale della prevenzione andrologica deve essere quello di attuare programmi di informazione su quali sono queste infezioni e su come si trasmettono e che promuovano il corretto uso dei metodi di protezione. Tutto ciò al fine di limitare la diffusione di patologie croniche e invalidanti come le epatiti e l'HIV, ma anche di patologie a rischio di sviluppo di neoplasie come l'infezione da HPV.

Per quanto concerne, invece, le abitudini di vita è importante menzionare, in primo luogo, il tabagismo, dannoso non soltanto per lo stato di salute generale dell'individuo, ma anche perché si associa sia a un aumentato rischio di disfunzione sessuale in età avanzata, sia a una riduzione della funzione riproduttiva per effetti diretti sulla spermatogenesi. In secondo luogo vi è l'alcool (pur troppo sempre più popolare tra i giovani per l'effetto disinibente), non soltanto capace di ridurre i livelli sierici di testosterone con conseguente calo della libido e difficoltà di erezione, ma a lungo termine causa di atrofia testicolare irreversibile. Non trascurabile, infine, è il ruolo svolto dall'assunzione di sostanze d'abuso quali droghe e steroidi anabolizzanti in forma di do-

ping. I cannabinoidi sono responsabili di alterazioni della spermatogenesi e della funzione erettile. Analogamente, ecstasy, crack, eroina e cocaina sono causa di infertilità, deficit erettile e diminuzione del desiderio sessuale riducendo i livelli circolanti di testosterone. Gli steroidi anabolizzanti, invece, sono causa, negli uomini, di disfunzione erettile, riduzione del volume dei testicoli fino all'atrofia, depressione, perdita dei capelli, ritenzione idrica, aumento dell'incidenza di tumori al fegato e alla prostata, ginecomastia, aumento dell'aggressività, malattie del fegato e del pancreas. La produzione endogena dell'ormone maschile e la spermatogenesi vengono inibite. Negli adolescenti, in particolare, possono verificarsi l'arresto della crescita per un blocco precoce del processo di sviluppo e danni importanti a livello testicolare, tali da compromettere il potenziale riproduttivo e sessuale futuro.

Un programma di prevenzione su larga scala potrebbe favorire l'informazione ed educare la popolazione maschile sui principali disturbi andrologici e sul ruolo della prevenzione in andrologia, soprattutto spiegando l'importanza di un corretto stile di vita sulla funzione dell'apparato riproduttivo e sessuale maschile. Inoltre, permetterebbe di acquisire dati e diffondere informazioni sullo stato di salute andrologica e sulla conoscenza che gli uomini hanno dell'argomento, al fine di impostare strategie di prevenzione primaria e secondaria per la salute riproduttiva e sessuale (*Tabella 4.1*).

Prevenzione secondaria in andrologia

La prevenzione secondaria andrologica consiste nel diagnosticare precocemente l'insorgenza di patologie o condizioni dell'apparato genitale in grado di influenzare negativamente la fertilità e la sessualità. L'origine di gran parte delle patologie andrologiche è spesso legata alla prima infanzia o

Tabella 4.1 Obiettivi di un programma di prevenzione

Informare	<ul style="list-style-type: none"> • sugli effetti negativi di scorretti stili di vita sulla funzione dell'apparato riproduttivo e sessuale • sulle patologie andrologiche • su quando effettuare visite e controlli medici (pediatra di libera scelta, medico di medicina generale, medico sportivo, andrologo)
Fornire	<ul style="list-style-type: none"> • supporti educativi multimediali
Creare	<ul style="list-style-type: none"> • riferimenti istituzionali • progetti e campagne di informazione e sensibilizzazione

al complesso e delicato periodo dell'adolescenza e dello sviluppo puberale, e per tale motivo la prevenzione deve accompagnarsi alla vita del maschio fin dal suo concepimento.

Risulta dunque evidente nella pratica clinica che per ogni patologia esista un'età ottimale per la sua individuazione precoce che deve coincidere con l'età migliore per un tempestivo intervento terapeutico, concetto applicabile anche all'andrologia (Tabella 4.2).

Alla nascita

Alla nascita è importante la valutazione dei genitali esterni e programmare la correzione di eventuali anomalie riscontrate, come per esempio la sindrome di disgenesia gonadica (incremento dell'incidenza di malformazioni dello sviluppo dei genitali, frequentemente associate tra loro e con il carcinoma *in situ* del testicolo).

Criptorchidismo

La mancata discesa alla nascita di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale rappresenta l'anomalia più frequente dell'apparato urogenitale in età pediatrica e in alcuni casi può associarsi ad altre anomalie del tratto genitourinario.

Tale anomalia va diagnosticata e valutata con molta attenzione e trattata nei tempi corretti, in quanto può associarsi a importanti ripercussioni sulla spermatogenesi (soprattutto se bilaterale) e

Tabella 4.2 Prevenzione secondaria in andrologia

0-2 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Criptorchidismo • Ipospadi • Fimosi, parafimosi • Disgenesie gonadiche
2-6 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Fimosi • Residui criptorchidi • Testicoli "in ascensore"
6-10 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Obesità • Pubertà – alterazioni correlate
10-18 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Varicocele • Malattie sessualmente trasmesse
18-60 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilità • Ipogonadismo • Tumori testicolari • Malattie HPV-correlate • Disfunzione erettile • Malattie sessualmente trasmesse
> 60 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie prostatiche • Ipogonadismo • Disfunzione erettile

HPV, papillomavirus umano.

comporta un maggiore rischio di tumore testicolare. Il testicolo ritenuto può discendere spontaneamente entro il primo anno di età, ma in caso contrario è necessario l'intervento terapeutico, medico (ormonale) e/o chirurgico (orchidopessi), entro il secondo anno di vita, al fine di favorirne la discesa e preservare la capacità riproduttiva. Una corretta diagnosi di criptorchidismo prevede una visita andrologica durante la quale verrà effettuato un accurato esame obiettivo per valutare

la sede e la morfologia del testicolo quando questo è palpabile.

L'ecografia a livello inguinale e scrotale può risultare d'aiuto, soprattutto per la valutazione della morfologia e per evidenziare all'interno del canale inguinale un testicolo non palpabile all'esame obiettivo. Altro esame utile in alcuni casi è la risonanza magnetica dell'addome, soprattutto in quelli in cui la posizione del testicolo è in addome.

Ipospadi

Con il termine ipospadia si intende un'anomalia congenita dei genitali, nel caso specifico del pene, in cui vi è un alterato sviluppo dell'uretra, il cui sbocco (meato) non si trova all'apice del glande, ma sulla faccia ventrale del pene oppure, nei casi più gravi, nello scroto o nel perineo.

Nella maggior parte dei casi è un'anomalia isolata, ma talvolta e soprattutto nelle forme più gravi può essere associata ad altre malformazioni dei genitali, come un incurvamento del pene, e delle vie urinarie.

Fimosi

Il termine fimosi indica la presenza di un restringimento del lembo di pelle scorrevole che copre il glande, che si chiama prepuzio.

Tale anomalia rende difficile scoprire completamente e spontaneamente il glande e la sua persistenza fino all'età adulta può essere responsabile di alterazioni nel comportamento sessuale, con ripercussioni psicologiche anche importanti e soprattutto, impedendo una corretta igiene del glande, può favorire infiammazioni e infezioni del pene.

Tra i 2 e i 6 anni d'età

Tra i 2 e i 6 anni dovrebbero essere periodicamente rivalutati gli esiti di eventuali interventi per anomalie dei genitali. In questa fascia di età particolare

attenzione deve essere data, inoltre, al riscontro di un eventuale testicolo ipermobile, cosiddetto "in ascensore", perché vi sono evidenze che possa essere responsabile di un danno riproduttivo nella vita adulta e, soprattutto, perché è una delle più frequenti cause di torsione del funicolo spermatico, una vera emergenza andrologica da risolversi chirurgicamente in poche ore per evitare la perdita del testicolo. Nella maggior parte dei casi il testicolo in ascensore scenderà definitivamente nello scroto al momento della crescita del testicolo stesso. Al momento della diagnosi e anche dopo un eventuale intervento di orchidopessi, sarà utile programmare controlli periodici per verificare il corretto posizionamento del testicolo e monitorare ecograficamente la presenza di alterazioni strutturali dovute a possibili traumatismi.

Tra i 6 e i 9-10 anni d'età

Tra i 6 e i 9-10 anni è importante la valutazione della comparsa di segni di sviluppo puberale precoce attraverso l'esame obiettivo (Stadi di Tanner) e, se presenti evidenze cliniche, attraverso indagini ematochimiche ormonali e strumentali, per distinguere una pubertà precoce vera, conseguente a una prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, da una pseudopubertà precoce, uno sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie a causa di livelli elevati in circolo di estrogeni e androgeni, che possono essere secreti da un tumore gonadico o surrenalico, ma senza attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario.

Inoltre, spesso in questo periodo è presente un aumento del volume mammario, la ginecomastia, che può anche associarsi a modesto dolore. Questo fenomeno tendente a risolversi spontaneamente entro 1 o 2 anni è legato alle modificazioni ormonali di questo periodo, che comunque dovrebbero essere attentamente valutate dal medico.

Tra i 10 e i 18 anni d'età

Tra i 10 e i 18 anni andranno osservate all'esame obiettivo generale e dei genitali la comparsa di una corretta progressione dello sviluppo puberale, la presenza di alterazioni scrotali o peniene, dovute per esempio all'insorgenza del tumore testicolare, del varicocele o alla presenza di recurvatum congenito del pene, e anche la comparsa di segni evidenti di malattie sessualmente trasmissibili. Nello studio di queste patologie risulta fondamentale l'integrazione con indagini ematochimiche ormonali e genetiche, strumentali come l'ecocolor-Doppler e l'esame del liquido seminale per la valutazione della fertilità.

Pubertà ritardata

Nei bambini la prima manifestazione dell'inizio della pubertà è l'aumento del volume dei testicoli, che avviene a circa 12 anni.

Quando i caratteri sessuali non appaiono prima dell'età di 14 anni si parla di pubertà ritardata.

Molteplici possono esserne le cause. Ci può essere un ritardo costituzionale di accrescimento e di pubertà, che in realtà è la causa più frequente di pubertà ritardata nel ragazzo. In questo caso vi può essere una familiarità per una maturazione tardiva. Inoltre, può essere dovuta a patologie croniche intercorrenti, a disturbi della nutrizione, a disturbi ormonali, a patologie genetiche come la sindrome di Klinefelter o anche a eventi "stressanti".

Varicocele

Il varicocele è una patologia che interessa il sistema vascolare del testicolo caratterizzata da una dilatazione e da un'incontinenza delle vene testicolari (o spermatiche). Quando queste vene sono dilatate si verifica un reflusso di sangue dall'alto verso il testicolo, che provoca un aumento della temperatura e una condizione ambientale sfavo-

revole per una normale produzione di spermatozoi (spermatogenesi).

Interessa circa il 10-20% della popolazione generale maschile. Può insorgere già in età preadolescenziale (riscontro nel 2-2,5% dei ragazzi tra i 7 e i 10 anni), ma l'epoca in cui normalmente si manifesta è quella della maturazione sessuale, tra gli 11 e i 16 anni.

È interessato soprattutto il testicolo sinistro (95%) e raramente il testicolo destro (5%); ciò a causa delle differenti caratteristiche anatomiche tra le due vie vascolari.

Una diagnosi precoce è fondamentale per seguire l'evolversi della patologia a carico della funzione riproduttiva.

Generalmente la diagnosi di varicocele viene posta in primo luogo con la visita; un'accurata ispezione dello scroto e un completo esame obiettivo da parte del medico andrologo permettono di determinare la presenza di varicosità a livello testicolare. Dal momento che il varicocele può portare a una compromissione della qualità del liquido seminale, sono indispensabili uno spermioγραμμα e un ecocolor-Doppler testicolare, strumento principale nella valutazione del varicocele.

Recurvatum congenito del pene

L'incurvamento penieno congenito (*recurvatum penis*) si ritiene sia dovuto a un disarmonico sviluppo dei tessuti del pene (corpi cavernosi e/o corpo spongioso) durante i primi anni di vita.

Può presentare gravità di curvatura e direzioni diverse: la deviazione più spesso si manifesta ventralmente (verso l'addome) e talora lateralmente (con maggiore frequenza a sinistra). I disturbi correlati all'incurvamento penieno congenito variano principalmente in base all'angolo di curvatura.

Tipicamente non provoca dolore in erezione ed è presente già nel prepubere, anche se il problema diventa manifesto con lo sviluppo fisico.

Tumori testicolari

Il tumore al testicolo è uno dei tumori che colpiscono più frequentemente i giovani fra i 15 e i 35 anni. Fortunatamente i trattamenti medici per questa patologia sono molto migliorati, ma la diagnosi precoce è però fondamentale, per la sopravvivenza e anche per mantenere la possibilità di avere figli in futuro. Le cause del cancro al testicolo restano sconosciute, anche se diversi fattori di rischio possono favorirlo. Tra questi il principale è il criptorchidismo, cioè la mancata discesa nello scroto di uno dei testicoli che resta nell'addome o nell'inguine. Un altro importante fattore di rischio è la sindrome di Klinefelter. Infine, gli uomini che hanno avuto un tumore al testicolo hanno il 2-5% di probabilità di sviluppare lo stesso tumore nell'altro testicolo.

È importante che gli uomini imparino a fare l'autoesame o autopalpazione. Adulti e ragazzi dovrebbero conoscere dimensioni e aspetto dei loro testicoli, esaminandoli almeno una volta al mese. Ogni testicolo andrebbe esaminato facendolo ruotare tra pollice e indice alla ricerca di noduli anomali. Questo accorgimento può consentire una diagnosi precoce.

La diagnosi del tumore viene effettuata tramite un'ecografia dello scroto e il dosaggio di alcuni marcatori, cioè sostanze presenti nel sangue prodotte dalle cellule tumorali o indotte dalla presenza del tumore.

Età adulta

Negli adulti saranno da ricercare segni e sintomi di infezioni legate all'attività sessuale, di disfunzioni sessuali, come i disturbi dell'erezione o dell'eiaculazione, e di disturbi ormonali.

Le misure di prevenzione del deficit erettile saranno tese a ridurre non solo i fattori predisponenti, ma anche a trattare quelle patologie che ne

possono essere alla base (diabete, ipertensione, patologie cardiovascolari e neurologiche, effetti collaterali di farmaci, ipertrofia prostatica). Inoltre, come noto, la funzione erettile è ormai considerata un importante indicatore di salute maschile e non solo un evento relegato all'ambito sessuale. Infatti, una deficienza della funzione erettile può precedere anche di anni una patologia molto più grave di tipo cardiovascolare o metabolica, o esserne il segno di una progressione.

Per quanto riguarda invece la funzione testicolare, è ormai noto che la riduzione della produzione di ormoni sessuali maschili, che si verifica frequentemente nella terza età, configura vere e proprie sindromi (*partial androgen deficiency in the ageing male*, PADAM; *androgen deficiency in the ageing male*, ADAM) che comportano ripercussioni fisiche e psicologiche generali. La precoce identificazione di questi quadri e l'adeguata terapia prevengono le loro complicanze a lungo termine.

Prevenzione terziaria in andrologia

La prevenzione terziaria si basa sull'applicazione di interventi volti a ridurre la gravità e le complicazioni indotte da malattie non "guaribili". Essa può determinare un notevole miglioramento del benessere individuale.

Le patologie andrologiche che possono provocare complicazioni a lungo termine sono gli ipogonadismi e le terapie citotossiche/radioterapia, utilizzate come adiuvanti all'intervento chirurgico nei tumori testicolari.

Negli uomini l'ipogonadismo porta alla perdita di desiderio sessuale e può causare debolezza, impotenza, infertilità, riduzione della densità minerale ossea, anemia, obesità e alterazione del metabolismo lipidico e glicidico.

In presenza di una sintomatologia evidente e di bassi valori di androgeni, l'andrologo può pro-

porre una terapia ormonale sostitutiva, prefiggendosi di ridurre le conseguenze della carenza androgenica.

Prima della prescrizione è necessario eseguire una serie di valutazioni [anamnesi, esame obiettivo generale e andrologico, esami ematochimici generali + PSA (*prostate-specific antigen*), PRL (prolattina), testosterone libero e totale, LH (*luteinizing hormone*), ECG, densitometria ossea] per stabilire la reale necessità e la mancanza di controindicazioni assolute, come per esempio elevati livelli del PSA con rischio di tumore della prostata, policitemia, gravi cardiopatie ed epatopatie.

La terapia sostitutiva deve essere attentamente monitorata, valutando i benefici soggettivi riferiti dal paziente (aumento della libido e miglioramento dell'erezione, aumento della forza muscolare, miglioramento del tono dell'umore e della cenestesi), effettuando controlli periodici del testosterone, dell'LH, del PSA, della densitometria ossea e dell'emocromo, proponendo eventuali aggiustamenti posologici.

I soggetti affetti da sindrome di Klinefelter hanno un rischio maggiore, rispetto ad altri, di disordini autoimmunitari. Il meccanismo patogenetico non è chiaro, ma potrebbe essere associato ai livelli di testosterone e di estrogeni. Si ritiene, infatti, che gli androgeni esercitino un'azione protettiva nei confronti dei processi autoimmunitari. Altri rischi sono un aumentato rischio di insorgenza di tumore alla mammella (20 volte maggiore), di leucemia linfatica acuta e di neoplasie delle cellule germinali. Per tale motivo è obbligatorio effettuare periodicamente controlli clinici ed ecografici della regione mammaria e dei testicoli, come anche la valutazione degli indici di infiammazione. Recenti studi hanno dimostrato, in soggetti adulti con sindrome di Klinefelter, un'aumentata prevalenza di sindrome metabolica. In particolare, è stata rilevata una ridotta sensibilità all'insulina, che in questi pa-

zienti correla positivamente con l'obesità addominale. C'è pertanto per tali pazienti l'esigenza di adottare, insieme a una dieta per l'obesità, anche uno stile di vita attivo, atto a mantenere la persona nei livelli ottimali di normopeso.

I tumori del testicolo rappresentano circa l'1% del totale e il 3-10% di quelli che colpiscono l'apparato urogenitale maschile. Quando il tumore è diagnosticato in fase iniziale ed è limitato al testicolo, la chirurgia con o senza radioterapia è la prima scelta. Nelle forme più avanzate, invece, è necessario ricorrere alla chemioterapia, considerando che questo tipo di tumore è molto sensibile agli effetti dei farmaci, con cui si ottengono quindi ottimi risultati. La chemioterapia, in particolare, può mettere seriamente a repentaglio la fertilità maschile. Questa tecnica, fondamentale e altamente efficace anche nel trattamento e nella guarigione di molte patologie neoplastiche maligne, può provocare danni a livello dell'apparato genitale, soprattutto ai testicoli e alla spermatogenesi. La gravità di questo danno dipende dal tipo di chemioterapico e dalle dosi utilizzate e dall'intervallo di tempo che passa tra un ciclo e un altro di terapia. Durante queste terapie ci può essere un deterioramento delle cellule germinali e di altre cellule del testicolo, portando a oligozoospermia grave e anche ad azoospermia al termine del trattamento. Anche le cellule del testicolo che producono testosterone, pur meno sensibili a queste terapie, possono subire danni e causare una diminuzione di produzione di questo ormone e valori circolanti bassi, che possono richiedere l'inizio di un trattamento ormonale sostitutivo. La prevenzione terziaria in caso appunto di terapie radianti e soprattutto chemioterapiche per patologie maligne consiste anche nella sensibilizzazione dei pazienti, ma soprattutto dei medici, a effettuare la crioconservazione del seme prima di iniziare tali trattamenti al fine di preservare la fertilità.

5. Appropriatazza diagnostica e clinica delle patologie andrologiche

Le patologie andrologiche richiedono competenze specialistiche associate alle competenze del medico di medicina generale e del pediatra di libera scelta.

Infertilità

1° criterio di appropriatezza: L'approccio iniziale al paziente infertile dovrà prevedere prima di tutto un'adeguata e accurata anamnesi generale e un esame obiettivo internistico, completati da eventuali accertamenti strumentali e di laboratorio sempre di tipo generalistico. Superata questa prima fase, si focalizzerà l'attenzione sull'indagine anamnestica, sull'esame obiettivo specificatamente andrologico e sulle indagini strumentali e di laboratorio specifiche, a iniziare dall'esame del liquido seminale.

Anamnesi

Il paziente deve essere interrogato su eventuali cambiamenti riguardo alla sua libido, sul volume dell'eiaculato, sulla frequenza della rasatura della barba, nonché sulle abitudini sessuali della coppia, in particolare la frequenza dei rapporti e l'eventuale presenza di turbe della vis.

La raccolta anamnestica dovrebbe comprendere

dati concernenti eventuali malattie sistemiche, uso di farmaci, abuso di alcool, tabacco e steroidi anabolizzanti, esposizione a sostanze tossiche nell'ambiente di lavoro, pregressa chemio-radioterapia, pregressi traumi testicolari, orchiti (con particolare riguardo all'orchite post-parotitica), criptorchidismo, interventi chirurgici per varicocele o per ernia inguinale. Casi di infertilità, malformazioni o aborti ricorrenti in famiglia indicano una possibile eziologia genetica.

Esame obiettivo

A parte l'esame standard, la visita andrologica comprende la palpazione scrotale con la misurazione del volume testicolare con l'orchidometro di Prader, la palpazione del pene e l'esplorazione rettale per la valutazione della prostata. La determinazione del volume testicolare è particolarmente importante, dal momento che l'80-85% della massa testicolare è costituito dai tubuli seminiferi. Un volume testicolare inferiore alla norma (< 12 ml) è indice di una riduzione della quantità di tubuli seminiferi, quindi di un danno testicolare. La valutazione delle strutture funicolari è doverosa per escludere la presenza di ectasie del plesso pampiniforme e/o di reflusso venoso. L'habitus eunucoide, i genitali infantili, la scarsa rappresentazione del si-

stema pilifero, la ginecomastia e il basso volume testicolare con ipo/anomia sono indicativi della forma congenita di ipogonadismo ipogonadotropo (sindrome di Kallmann), ma tale patologia di regola si associa ad azoospermia. L'habitus eunucoide (con o senza ginecomastia) con testicoli estremamente piccoli (2-4 ml) e di consistenza dura è caratteristico della sindrome di Klinefelter, la quale anche nella sua forma classica (47,XXY) può manifestarsi con un quadro di oligozoospermia severa con un numero inferiore a 1 milione di spermatozoi/ml.

Esame del liquido seminale

Per quanto riguarda l'esame del liquido seminale (o spermioγραμμα) in questa sede ci si limita a poche nozioni, in quanto per la complessità e specificità dell'esecuzione si è dedicato l'intero Capitolo 6 di questo Quaderno.

L'infertilità maschile può essere dovuta a molteplici condizioni, quali alterazioni del numero o della qualità degli spermatozoi. Di seguito saranno trattate le alterazioni che riguardano il numero (azoospermia, oligozoospermia) e la motilità degli spermatozoi (astenozoospermia).

Riduzione del numero degli spermatozoi

L'esame del liquido seminale dovrebbe essere eseguito secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2010. In presenza di risultati anomali, l'analisi del liquido seminale deve essere ripetuta a distanza di circa 12 settimane (la spermatogenesi si completa nell'arco di circa 3 mesi). La ripetizione dell'esame è legata soprattutto alla grande variabilità intrapersonale dei parametri seminali nel tempo. Fattori pre-analitici, come per esempio assunzione di antibiotici, febbre alta nei 2-3 mesi precedenti, perdita di liquido seminale durante la raccolta e trasporto inappropriato del seme

al laboratorio, possono alterare l'esito dell'esame e il medico deve esserne a conoscenza. Per distinguere la forma estrema di oligozoospermia severa, ovvero la criptoospermia dall'azoospermia ("assenza di spermatozoi nell'eiaculato"), deve essere eseguita l'analisi del citocentrifugato. Pertanto, il medico deve sempre assicurarsi che sia stata eseguita anche la centrifugazione. I dati seminologici più importanti nella valutazione dell'azoospermia sono il volume dell'eiaculato, il pH, la capacità di coagulare e di liquefarsi, la presenza o l'assenza di elementi spermatici maturi o immaturi anche nel centrifugato. Un basso volume con un pH acido è tipico dell'assenza congenita dei vasi deferenti e dell'ostruzione dei dotti eiaculatori, ma può anche essere presente nei casi di eiaculazione retrograda. È necessario ricercare la presenza di spermatozoi nel sedimento delle urine raccolte dopo l'eiaculazione per la diagnosi di eiaculazione retrograda. L'assenza di spermatozoi anche nel sedimento delle urine post-eiaculazione orienta verso una probabile ostruzione e giustifica la valutazione biochimica del plasma seminale. I dosaggi di alcuni composti chimici presenti nel plasma seminale vengono utilizzati in varia combinazione per caratterizzare le forme ostruttive, ma nella pratica è sufficiente la valutazione del fruttosio, considerato un marker delle vescicole seminali.

Dosaggi ormonali

Il dosaggio dell'ormone follicolo-stimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) rappresenta l'elemento fondamentale nell'orientamento diagnostico. Alti valori di FSH indicano un danno testicolare primitivo, bassi valori associati ad azoospermia o a oligozoospermia severa sono indicativi di ipogonadismo ipogonadotropo. Valori normali di FSH sono caratteristici delle forme ostruttive, tuttavia possono essere presenti anche in casi di oligozoospermia da danno testicolare primitivo. Il dosaggio dell'inibina B (un ormone prodotto

dalle cellule di Sertoli e da alcuni tipi di cellule spermatogenetiche) è un esame complementare all'FSH. I valori di inibina B sono bassi o indosabili in caso di ipogonadismo primitivo. L'ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH), il testosterone e la prolattina andrebbero richiesti in casi di sospetto ipoandrogenismo e/o ipogonadismo ipogonadotropo (sospetti che sorgono dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dai valori di FSH). Livelli elevati di gonadotropine associati a bassi livelli di testosterone indicano una condizione di ipogonadismo primitivo o testicolare (ipogonadismo ipergonadotropo), bassi livelli di testosterone associati a bassi o normali livelli di gonadotropine sono a favore di un ipogonadismo secondario a patologia o disfunzione di origine centrale ipotalamo-ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo). In quest'ultimo caso è necessario valutare la restante funzione ipofisaria, in prima battuta attraverso il dosaggio mattutino degli altri ormoni ipofisari e degli ormoni prodotti dalle ghiandole bersaglio (prolattina, ACTH e cortisolo, GH e IGF-1, TSH, FT3 e FT4), eventualmente completato dagli opportuni test di stimolo, e richiedere uno studio per immagini della regione diencefalo-ipofisaria per differenziare le forme secondarie a patologia organica dalle forme funzionali o idiopatiche. I dati clinici (presenza di anosmia e/o di malformazioni associate) e l'anamnesi familiare possono giustificare l'avvio di uno studio molecolare per identificare eventuali alterazioni di specifici geni responsabili di ipogonadismo ipogonadotropo (gene *KAL*, *DAX1*, GnRH recettore, betaLH ecc). Livelli elevati di LH e testosterone possono essere indicativi di una resistenza agli androgeni che viene invocata in alcuni rari casi di infertilità.

Ecografia ed eco-Doppler scrotale

Considerando il basso costo e la non-invasività di questo esame, il suo utilizzo nella diagnostica

andrologica è sempre più diffuso. Molte anomalie come l'idrocele, le patologie epididimarie, lo spermatocele, l'agenesia dei vasi deferenti e i tumori testicolari possono sfuggire all'esame obiettivo. L'esame viene richiesto di norma prima dell'intervento chirurgico per il grading del varicocele. Inoltre, data la stretta associazione tra danno della spermatogenesi e carcinoma del testicolo, una diagnosi precoce di quest'ultimo con l'ecografia è particolarmente importante.

Ecografia transrettale

Questo esame ha un valore importante per identificare le azoospermie associate a ostruzione acquisita o ad agenesia dei deferenti, modesto per la diagnostica delle oligozoospermie severe. In mani esperte può fornire informazioni utili per la valutazione di forme sub-ostruttive acquisite delle vie seminali distali e per la visualizzazione della presenza di patologie prostatiche (prostatite, ascesso prostatico). Tuttavia, queste ultime sono da considerare co-fattori e non fattori principali dell'oligozoospermia severa.

Spermiocoltura e tampone uretrale

Questi due esami sono da considerare come esami di conferma per una sospetta infezione delle vie urogenitali. I sintomi/segni indiretti di un'infezione sono: la pollachiuria, il bruciore alla minzione, il test di spremitura positivo, il dolore alla palpazione degli epididimi. Alterazioni caratteristiche dell'esame del liquido seminale sono: l'astenozoospermia, il pH > 8, l'alta viscosità e la leucocitospermia.

Agoaspirato testicolare

Negli uomini infertili affetti da azoospermia va sempre raccomandata l'esecuzione di un agoaspirato testicolare, perché tale procedura, minimamente invasiva, permette di valutare la struttura

istologica del testicolo e lo stato della spermatogenesi, differenziando le condizioni di sindrome a sole cellule di Sertoli, le ipospermatogenesi, gli arresti spermatogoniali, quelli spermatidici e i quadri di normale spermatogenesi. In caso di azoospermia ostruttiva l'esame citologico testicolare evidenzierà una normale linea maturativa spermatica.

Studi genetici

L'esame del cariotipo deve essere eseguito in tutti i pazienti azoo- e oligozoospermici ($< 10 \times 10^6$ /ml), visto che le anomalie cromosomiche sono circa 10 volte più frequenti nei maschi infertili (5,3%) che nella popolazione generale (0,6%). L'esame dovrebbe essere eseguito anche in pazienti con un numero maggiore di 10 milioni spermatozoi/ml in caso di anamnesi familiare positiva per infertilità e aborti ricorrenti.

Le microdelezioni del cromosoma Y rappresentano la causa genetica più frequente nei soggetti affetti da azoospermia e oligozoospermia severa. Le microdelezioni vengono classicamente divise sulla base della regione *Azoospermia Factor* (AZF) che viene a mancare in seguito alla delezione: AZFa, AZFb e AZFc. I tre tipi di microdelezioni sono associati a quadri diversi di difetti della spermatogenesi. Le microdelezioni che rimuovono l'intera regione AZFa (delezioni complete) sono associate a sindrome a sole cellule di Sertoli (SCOS) tipo I, quelle dell'AZFb all'arresto della spermatogenesi (SGA), mentre quelle dell'AZFc (anche in caso di delezioni parziali) sono associate a quadri istologici variabili dalla SCOS tipo I (assenza totale di cellule germinali) e tipo II (possibile presenza di alcuni tubuli con normale spermatogenesi), SGA, ipospermatogenesi con quadro seminale variabile dall'azoospermia all'oligozoospermia. Le microdelezioni sono strettamente associate a un danno della spermatogenesi. Inoltre, le microdelezioni

sono state riportate con una frequenza non trascurabile anche in associazione ad altre patologie come ipogonadismo ipogonadotropo, criptorchidismo, varicocele e forme ostruttive. Questo esame dovrebbe quindi essere richiesto per tutti i pazienti affetti da azoospermia o oligozoospermia con numero di spermatozoi $< 5 \times 10^6$ /ml (per le forme non-idiopatiche) ed eventualmente $< 10 \times 10^6$ /ml (per le forme idiopatiche).

La ricerca di mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR) deve essere richiesta solo in soggetti affetti da azoospermia ostruttiva da agenesia bilaterale dei vasi deferenti e delle vescichette seminali e nei soggetti oligozoospermici con assenza monolaterale dei deferenti.

Il significato clinico dello studio del numero delle triplette CAG situate nel primo esone del recettore androgenico (AR) in soggetti oligozoospermici è ancora discusso. La ricerca di mutazioni del gene *AR* è giustificata in caso di sospetta sindrome da resistenza androgenica [alti valori di LH e testosterone che viene indicato come *Androgen Sensitivity Index* (ASI)].

Pur essendo stati definiti dei parametri di normalità nell'interpretazione dell'esame seminale, la scoperta di casi di infertilità maschile causati da anomalie nel potenziale di fertilizzazione dello spermatozoo (fenomeni apoptotici e/o alterazione dell'integrità cromatinica) ha portato alla ribalta nuove problematiche. Infatti, spermatozoi, persino con parametri tradizionali normali, possono presentare frammentazione del DNA, alterazione del potenziale di membrana mitocondriale o incremento delle aneuploidie spermatiche, che in natura difficilmente consentono un normale concepimento. Pertanto, il valore dello spermioγραμμα nella diagnosi d'infertilità è relativo e va comunque integrato da esami specifici, che valutino l'integrità genomica della cellula spermatica

e quindi la reale funzionalità dello spermatozoo. In particolare, le metodiche più utili sono rappresentate dal test di frammentazione del DNA (TUNEL TEST), dallo studio dell'integrità cromatinica (Arancio di acridina), dal test di condensazione nucleare e dalla valutazione delle aneuploidie spermatiche mediante FISH (*fluorescent in situ hybridization*). Tali approfondimenti sono indicati nei maschi affetti da grave oligozoospermia, con infertilità idiopatica e nelle coppie con storia di aborti ricorrenti o ripetuti fallimenti delle tecniche di riproduzione assistita o con cattiva qualità embrionale.

Riduzione della motilità spermatica

Esame del liquido seminale

Anche in caso di astenozoospermia l'esame del liquido seminale deve confermare la presenza di tale alterazione in almeno due analisi del liquido seminale eseguite a distanza di almeno 12 settimane. Importanti sono la modalità della raccolta del liquido seminale e la sua conservazione/trasporto al laboratorio di analisi, la valutazione del pH, la valutazione della viscosità seminale e della presenza di spermioagglutinazioni. In questo caso l'esame seminale deve prevedere anche la ricerca degli anticorpi antispermatozoo.

Spermiocoltura – urinocoltura del primo mitto

Tali accertamenti sono diretti a scoprire la presenza di un'infezione del tratto riproduttivo e delle vie urogenitali che potrebbero essere alla base dell'astenozoospermia (effetto batterico diretto sugli spermatozoi o indiretto tramite la produzione di citochine o altri prodotti da parte delle cellule della risposta infiammatoria). In tale caso la terapia antibiotica mirata dovrà essere seguita da una nuova analisi del liquido seminale da eseguire almeno tre mesi dopo l'eradicazione dell'infezione.

Dosaggi ormonali

Anche se vi sono delle evidenze che i livelli plasmatici di FSH correlano inversamente con le percentuali di motilità spermatica, è probabile che la presenza di livelli elevati di FSH nei soggetti con astenozoospermia sia legata più a un'alterazione primitiva della spermatogenesi che causa diretta della riduzione della motilità degli spermatozoi. Anche il ruolo di LH, testosterone e prolattina nel determinismo dell'astenozoospermia non appare ben definito, pertanto il dosaggio di questi ormoni dovrebbe essere riservato a situazioni che prevedano, oltre alla presenza di astenozoospermia, anche la presenza di segni clinici di ipoandrogenismo o iperprolattinemia e non come screening ormonale di base nei soggetti con astenozoospermia.

Ecografia scrotale e prostato-vescicolare

L'utilizzo di questa metodica di indagine clinica intesa come estensione dell'esame obiettivo andrologico dovrebbe aiutare il clinico a evidenziare possibili alterazioni del tratto riproduttivo in grado di determinare anche astenozoospermia quali varicocele, alterazioni dell'epididimo, alterazioni della prostata e delle vescicole seminali. Inoltre, l'elevata prevalenza di alterazione dei parametri seminali e quindi anche della motilità spermatica osservata nei soggetti con neoplasia testicolare primitiva rafforza l'utilizzo delle indagini ecografiche testicolari anche nei soggetti infertili con astenozoospermia isolata.

Studi genetici

Se per quanto riguarda i difetti quantitativi della spermatogenesi umana il ruolo delle alterazioni cromosomiche e geniche appare sempre più in evoluzione, il ruolo di tali alterazioni nella modificazione della motilità spermatica non appare ben chiaro. Fino a oggi sono state individuate più

di duecento proteine differenti associate all'assonema del flagello dello spermatozoo e, nonostante la loro importanza nel determinare una corretta funzione flagellare, solo poche di esse sono state finora individuate. In particolar modo le dineine, le principali proteine responsabili del movimento del flagello, sono componenti di una famiglia di proteine multigeniche la cui funzione ATPasica determina lo scivolamento delle doppiette di microtubuli esterne che determina il movimento flagellare. Qualsiasi alterazione della struttura dei geni di queste proteine può determinare un'alterazione della loro funzione risultando in una modificazione del movimento flagellare. L'assonema, inoltre, non è peculiare dello spermatozoo, ma è presente in tutte le cellule flagellate e ciliate (orecchio interno, epitelio bronchiale ecc.). Pertanto, alterazioni dell'assonema possono determinare fenotipi complessi quali infertilità, malattie respiratorie croniche, sordità. Recentemente sono state individuate alterazioni dei geni che codificano per le dineine associate a sindrome da discinesia ciliare e sindrome di Kartagener, patologie che si caratterizzano per la completa immobilità degli spermatozoi e quindi anche con l'infertilità. Queste alterazioni, geneticamente eterogenee, sono trasmesse come malattie autosomiche recessive che si accompagnano, oltre che all'infertilità, a bronchiectasie, sinusiti croniche, situs inversus (sindrome di Kartagener).

Ruolo dell'HPV

Recentemente le infezioni da papillomavirus umano (*human papilloma virus*, HPV) sembrano avere un ruolo nell'infertilità maschile.

I siti colpiti dall'HPV nell'uomo possono essere: superficie esterna o interna del prepuzio, glande, uretra distale, area perianale e scroto.

Il "brushing" penieno è ritenuto il metodo con maggiore sensibilità e una ricerca condotta su 50 pazienti, partner di donne HPV positive, ha dimostrato che il campionamento penieno possiede una sensibilità dell'88,9%, quello uretrale del 50% e quello del liquido seminale del 33,3%; se però il campionamento penieno è associato a quello uretrale o del liquido seminale, la sensibilità è, rispettivamente, del 100% e del 97,2%.

Le manifestazioni cliniche del pene più comunemente associate ai papillomavirus sono condilomi acuminati, verruche, papule, neoplasie intraepiteliali e carcinomi *in situ*. Clinicamente le neoplasie e i carcinomi appaiono come papule iperpigmentate e spesso sono piatte. Non è ancora chiara la storia naturale dell'evoluzione di tali patologie, ma rilevante è la prevalenza dell'HPV-DNA nei carcinomi e nelle neoplasie. L'infezione da papillomavirus è considerata il fattore di rischio principale per lo sviluppo di neoplasie intraepiteliali anali ed è inoltre associata ad altre lesioni benigne quali i condilomi. Particolare attenzione meritano, inoltre, le patologie HPV correlate del cavo orale nell'uomo come nella donna.

Infine, particolare attenzione è suscitata dalla presenza di DNA-HPV nel liquido seminale. Non è chiaro se tale presenza sia dovuta a lesioni uretrali o di altri siti genitali, tuttavia studi sperimentali che illustrano il ritrovamento di materiale genetico dell'HPV nelle cellule di Sertoli, di Leydig e nei dotti deferenti lasciano spazio a riflessioni su un probabile ruolo dell'infezione anche nell'infertilità. Un recente studio eseguito su 100 giovani maschi sessualmente attivi ha dimostrato, tramite metodica FISH, la presenza del virus nelle cellule spermatiche del 10% dei pazienti; tali soggetti presentavano una riduzione significativa della motilità spermatica.

Nota: in Appendice sono riportate le flow-chart diagnostiche per le maggiori patologie seminali.

Disturbi della sessualità maschile e di coppia e del transuressalismo

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica della disfunzione erettile

Interpretare la disfunzione erettile come sintomo (e non come malattia, sindrome ecc.) è fondamentale dal punto di vista clinico. Per un medico il termine “sintomo” evoca la necessità della ricerca della causa eziologica. E questo è particolarmente importante per la disfunzione erettile, che trova nella patologia cardiovascolare il principale momento eziologico. La disfunzione erettile è certamente un sintomo predittivo e stadiante. È predittivo di problematiche cardiovascolari maggiori (arteriosclerosi, infarto, ictus ecc.), avendo in comune con queste i fattori di rischio e i meccanismi patogenetici. Non a caso si è detto disfunzione endoteliale = disfunzione erettile, ma è pur evidente l'esatto contrario: la disfunzione erettile è spia e sintomo che permette di individuare e predire con sufficiente anticipo un evento cardiovascolare maggiore. Si è detto, infatti, che un paziente con un'impotenza vasculogenica subirà nei successivi dieci anni un evento cardiovascolare maggiore, a meno che non cambi stile di vita e curi dislipidemia, ipertensione, diabete ecc. Non a caso un diabetico ogni dieci è riconosciuto per il suo stato diabetico proprio per la disfunzione erettile, che diviene quindi sintomo di esordio o sintomo sentinella.

La disfunzione erettile è però anche sintomo stadiante. È cioè un sintomo che permette di individuare lo stadio in cui la malattia cardiovascolare si trova al momento della diagnosi di impotenza. Un evidente esempio proviene ancora dalla diabetologia: è assai improbabile che un diabetico perfettamente potente abbia in corso le temibili complicanze angiopatiche, neuropatiche ed endocri-

nopatiche del diabete mellito stesso. Al contrario, un diabetico con una disfunzione erettile vasculogenica o neurogenica denuncia con il suo sintomo una compromissione specifica del distretto vascolare o della sensibilità periferica che verranno riconosciute proprio a partire dall'impotenza.

2° criterio di appropriatezza: Non esaminare la possibilità di disfunzione erettile nel paziente a rischio e non diagnosticare questo sintomo e le sue cause significa perdere l'occasione di compiere nel migliore dei modi il primo dovere del medico: la prevenzione.

Anamnesi

Una corretta anamnesi si articola in due momenti fondamentali: anamnesi medica (familiare, fisiologica e remota) e anamnesi sessuologica (prossima, fisiologica, remota, familiare). Il compito del medico sarà anche chiarire a se stesso e al paziente il motivo della consultazione. Utilissima è la somministrazione di test psicometrici validati, anche nella versione italiana, dalla letteratura internazionale (*International Index of Erectile Function, Structured Interview on Erectile Dysfunction, Androtest*). Fondamentale, ove possibile, il colloquio con il partner del paziente, che si svolge sovente in separata sede. Nei casi particolari, caratterizzati da un importante impegno intrapsichico e/o relazionale, è utile in questa fase la consultazione psicossessuologica. Essendo la formazione in psicossessuologia spesso ancora affidata a corsi privati di dubbia caratura scientifica, si presterà particolare attenzione a individuare figure professionali con reali competenze, possibilmente certificate da corsi pubblici di livello universitario o post-universitario.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo parte dallo studio morfofunzionale dell'intero corpo (dimensioni e propor-

zione degli arti rispetto al tronco, distribuzione pilifera e del capillizio, distribuzione del grasso corporeo sottocutaneo, volume mammario, rappresentazione della massa muscolare e del trofismo cutaneo ecc.), con ovvia particolare attenzione ai segni indicativi di disfunzioni capaci di alterare la risposta erettile. Solo successivamente si passa a valutare il distretto genitale propriamente detto e le ghiandole accessorie. Sarà spesso utile aggiungere l'esame obiettivo neurologico.

Esami di laboratorio

Occorre distinguere due differenti indicazioni per gli esami di laboratorio nella disfunzione erettile. Le prime sono relative agli esami minimi che devono sempre e comunque essere effettuati in tutti i pazienti. Le altre, invece, sono la diretta conseguenza dell'anamnesi e dell'esame obiettivo.

3° criterio di appropriatezza: Le *Consensus Conferences* che si sono occupate della diagnostica minima nella disfunzione erettile sono concordi nel riconoscere la necessità di un esame emocromocitometrico (per le patologie ematologiche), di un esame delle urine (per glicosuria e patologia renale), degli indici di valutazione di scompenso diabetico e di complicanze angiopatiche quali glicemia, creatinemia, colesterolo totale, lipoproteine a elevata densità (*high density lipoprotein*, HDL) e trigliceridi. Per semplicità ed economia, è appropriato aggiungere almeno un marker aspecifico [velocità di eritrosedimentazione (VES)].

Più discussa è l'opportunità di effettuare un esame ormonale minimo. L'incidenza della patogenesi endocrina è relativamente rara tra i soggetti con disfunzione erettile. Sono inoltre molti a ritenere che l'esame obiettivo possa essere sufficiente per individuare i rari casi di ipogonadismo. Tuttavia,

non è così. Una riduzione dei livelli di testosterone può essere del tutto priva di segni fisici o comunque paucisintomatica. Alcuni sintomi possono poi essere così aspecifici (riduzione del desiderio, astenia, depressione ecc.) da rendere impossibile un riconoscimento senza l'aiuto del laboratorio. Infine, si è dimostrato che molti pazienti non rispondono sufficientemente alle terapie orali proprio per mancanza di livelli sufficienti di testosterone.

4° criterio di appropriatezza: È importante valutare il testosterone basale in tutti i pazienti con disfunzione erettile, a tutte le età e in ogni circostanza. Nei pazienti obesi, in quelli di età > 60 anni, nei disendocrinopatici o in terapia con antiepilettici può essere utile aggiungere la valutazione della proteina vettore *sex hormone-binding globulin* (SHBG), i cui livelli patologicamente aumentati riducono la quota biodisponibile del testosterone. Nel caso in cui il testosterone risulti inferiore a 3 ng/ml il dosaggio dovrà essere ripetuto in considerazione della caratteristica pulsatilità di questo ormone. La gonadotropina *luteinizing hormone* (LH) è richiesta solamente in seguito a un sospetto clinico specifico, rappresentando un approfondimento diagnostico di secondo livello. Non sono da considerarsi adeguati alla diagnostica della disfunzione erettile quei Centri in cui non esistono competenze specifiche per la valutazione dei livelli ormonali dei pazienti impotenti.

Più discutibile è l'obbligatorietà del dosaggio della prolattina in prima istanza. Il dosaggio di screening di questo ormone è da ritenersi buona pratica clinica, giacché non sempre i livelli di testosterone si abbassano nelle iperprolattinemie (adenoma ipofisario prolattino-secernente, insufficienza renale, patologie tiroidee o utilizzo di farmaci quali estrogeni, cimetidina, metildopa, fenotiazine). In ogni

caso, la presenza della comorbidità con il desiderio sessuale ipoattivo obbliga all'esame della prolattina. Infine, il *thyroid-stimulating hormone* (TSH) per la valutazione della funzionalità tiroidea può essere richiesto in presenza di sospetti clinici specifici.

Diagnosi strumentale

La valutazione obiettiva e quantitativa delle erezioni notturne che fisiologicamente si verificano in concomitanza delle fasi *rapid eye movement* (REM) del sonno è stata proposta per la diagnosi differenziale di disfunzione erettile organica/non organica. Tale tecnica è operatore-indipendente, può essere eseguita a domicilio, non è particolarmente invasiva e non è dolorosa. Gli svantaggi però superano ampiamente i vantaggi, apparendo priva di reale potere diagnostico.

Il più frequente fattore di rischio, e in molti casi vero e proprio momento eziologico, di disfunzione erettile è quello vascolare. Sebbene questa evidenza scientifica sia universalmente accettata, pochi sono in grado di trarne conseguenze dal punto di vista diagnostico. Altrettanto si dica per il più diffuso trattamento della disfunzione erettile, con farmaci vasoattivi, la cui posologia non è titolata in nessuna Linea guida sulle reali condizioni vascolari del paziente. Risulta solare che lo studio delle condizioni vascolari di un paziente con disfunzione erettile dovrebbe essere irrinunciabile, anche in considerazione del valore predittivo della disfunzione erettile per accidenti cardiovascolari maggiori. Tuttavia, per molti motivi, non è così.

5° criterio di appropriatezza: La disponibilità e l'accessibilità dell'ecocolor-Doppler penieno dinamico con test alla prostaglandina intracavernosa costituisce un buon criterio per valutare l'appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica di un centro dedicato alla disfunzione erettile e alla medicina sessuale in generale.

Possono essere infine utili, anche a scopo profilattico, le metodiche impiegate per lo studio del controllo endoteliale del tono vasale. La dilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente (*endothelium-dependent vasomotion* o vasodilatazione flusso-indotta) è considerata il test più efficiente per misurare l'integrità dell'endotelio, aspetto critico della performance vascolare in generale e quindi erettile in particolare.

Poiché non esiste attualmente un protocollo diagnostico per la disfunzione erettile neurogenica universalmente accettato, ci si affida a competenze neurofisiologiche disponibili in pochi centri specialistici. Il medico non neurologo può però utilmente esplorare parzialmente l'integrità della conduzione nervosa periferica attraverso un'attenta anamnesi e un esame obiettivo neurologico accurato.

Flow-chart diagnostica

Non esiste a tutt'oggi una flow-chart diagnostica universalmente accettata. Lo sforzo compiuto dalle *Consensus Conferences* internazionali è sempre stato quello di stabilire il percorso diagnostico minimo per il paziente con disfunzione erettile prima di istituire un trattamento, in genere affidato ai farmaci vasoattivi. In buona sostanza, esiste accordo solo sull'esplorazione dell'omeostasi glicemica, epatica e renale con l'aggiunta (peraltro non da tutti condivisa e ancora da pochi praticata) della valutazione dei livelli ormonali. Un'anamnesi accurata e un esame obiettivo approfondito non sono spesso sufficienti per effettuare la diagnosi. Una diagnosi ancora spesso immaginata, sbagliando, secondo la dicotomia (organica-psicogena), con l'aggiunta della forma mista. Il medico che tratta la disfunzione erettile deve comportarsi con lo stesso atteggiamento olistico che ormai si richiede in ogni campo della medicina, rinunciando a distinzioni diagnostiche ormai inadeguate.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica dell'eiaculazione precoce

Il percorso operativo diagnostico del paziente con eiaculazione precoce prevede una sequenza (anamnesi; esame obiettivo focalizzato e visita neurologica; indagini di laboratorio-strumentali utili alla formulazione di una diagnosi certa o ad alta probabilità di certezza) per molti versi sovrapponibile a quella descritta per la disfunzione erettile.

Anamnesi

L'anamnesi sessuologica del paziente permette di inquadrare l'eiaculazione precoce come forma primaria (presente dalle prime esperienze sessuali del paziente), o secondaria (acquisita dopo un vissuto sessuale apparentemente soddisfacente): quest'ultima diventa occasione per valutare la presenza di altre condizioni morbose o di assunzione di farmaci. Invece, nei casi di eiaculazione precoce secondaria situazionale, l'anamnesi di approfondimento può richiedere un approccio multidisciplinare (andrologo + psicosessuologo), nel corso del quale il paziente deve essere aiutato a uscire da una serie di difficoltà psicoemozionali. Verrà valutata l'epoca d'insorgenza (utile per differenziare le forme di natura primitiva, cioè insorta in concomitanza alla prima esperienza sessuale), o acquisita (dopo un periodo di normale controllo dei tempi eiaculatori), se l'eiaculazione precoce è costante (partner-indipendente) o situazionale (partner-dipendente), se l'eiaculazione precoce si verifica prima (ante-portas) o durante il momento della penetrazione vaginale (intra moenia), se si associa ad altre problematiche della sfera sessuale (disfunzione erettile, calo della libido) primitive o secondarie, se si associa a un già noto e clinicamente manifesto disturbo d'ansia. Il medico presterà attenzione anche all'anamnesi farmacologica (con particolare attenzione ai farmaci interferenti sui tempi

eiaculatori), alla presenza di sintomi e/o documentazione di malattie sistemiche croniche (diabete mellito, epatopatie ecc.), a sintomi e/o documentazione di malattie endocrine (ipertiroidismo) e alla presenza di sintomi e/o documentazione di flogosi urogenitali (prostatiti, infezioni urinarie).

Esame obiettivo

Simile a quello descritto per la disfunzione erettile, con particolare attenzione alla visita prostatico-vescicolare (esplorazione ano-digito-rettale, EADR) accertando eventuali asimmetrie di sviluppo, consistenza molle-parenchimatosa, dolenzia focale o diffusa, eventuale irradiazione al polo inferiore dell'epididimo, secrezione durante EADR (prostatorea). Utilissima è la valutazione neurologica dei riflessi e degli altri sintomi che possono accompagnare l'ipertiroidismo, riconosciuta causa di eiaculazione precoce.

Indagini di laboratorio

Sono guidate dal sospetto diagnostico, formulato in base all'anamnesi e all'esame obiettivo e consistono nell'esame batterioscopico e colturale del liquido seminale con conta colonie ed eventuale antibiogramma, nell'esame batterioscopico e colturale delle urine con conta colonie ed eventuale antibiogramma, nel test di Meares & Stamey, nei dosaggi ormonali (TSH).

Indagini strumentali

Ove indicato, la fisiopatologia eiaculatoria può essere studiata con l'ecografia scrotale didimo-epididimaria, l'ecografia transrettale prostatico-vescicolare, la biotesiometria peniena (per una parziale valutazione dell'eventuale ipersensibilità del glande).

6° criterio di appropriatezza: Poiché l'esame clinico permette facilmente di individuare i sintomi di ipertiroidismo, non è considerato ap-

proprio lo screening del TSH plasmatico dei pazienti con eiaculazione precoce. Al contrario, può essere utile prendere l'occasione dell'eiaculazione precoce per uno screening che preveda almeno l'esplorazione digitale della prostata.

Criteria di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nel disturbo di identità di genere

La sessualità è scandita da due momenti, coesistenti in ciascun individuo, ma profondamente diversi: l'orientamento sessuale e l'identità sessuale. La prima detta la preferenza sessuale, la seconda il soggettivo senso di appartenenza in modo permanente a un genere (sentirsi maschio o femmina). Il disturbo di identità di genere (transessualismo) è una rara ma devastante patologia che scardina l'identità e relega l'individuo in un inferno esistenziale ove la risposta suicidiaria è molto elevata. Spesso vengono confusi l'orientamento con l'identità e traslati comportamenti devianti nell'ambito delle parafilie, come il travestitismo, con il transessualismo. È necessario non confondere il transessualismo con condizioni più sfumate di varianza di genere, che possono essere o meno associate a sofferenza. Il disturbo, che nella maggior parte dei casi è autodiagnosticato, può colpire sia i soggetti di sesso femminile (disturbo *female to male*, FtM), sia quelli di sesso maschile (disturbo *male to female*, MtF); il disturbo è più frequente nella forma MtF con una sex-ratio di circa 3:1. L'identificazione tra transessualismo e prostituzione è erronea e assolutamente lontana dalla realtà.

7° criterio di appropriatezza: È appropriato e doveroso non confondere il disturbo di identità di genere con altre condizioni che di per sé non costituiscono patologia, quali il travestitismo e l'omosessualità.

Nel 1994 il comitato del DSM-IV definì la categoria clinica di disturbo di identità di genere (DIG) e sostituì la diagnosi di transessualismo con quella di DIG, tuttora utilizzata (DSM IV-TR, 2000).

Nella classificazione europea (*International Classification of Diseases-10*, ICD-10) si mantiene il termine transessualismo.

Questa condizione, a eziologia ancora ampiamente sconosciuta, si instaura spesso nell'infanzia ed è accompagnata da una profonda, intensa e persistente sofferenza. È una condizione cronica, invalidante, che compromette tutti gli aspetti della vita della persona. Richiede un trattamento prolungato, spesso per tutta la vita, sia a livello medico sia a livello psicologico/psichiatrico.

Il soggetto che si presenta per un presunto DIG deve iniziare un percorso, che la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH) ha cercato di impostare definendo i criteri minimi di trattamento e ponendo le basi per un team basato su multidisciplinarietà e integrazione tra le diverse figure professionali, affinché venga assicurata l'adeguatezza delle cure fornite (psichiatri, psicoterapeuti, psicologi, endocrinologi e chirurghi).

È pertanto indispensabile l'azione di tutela della salute nei confronti dei soggetti interessati nel rispetto degli indirizzi degli artt. 13 e 32 della Costituzione italiana:

- la libertà personale è inviolabile;
- la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività... nel rispetto della persona umana.

In questo senso nel 1982 è intervenuta la Legge 164, che norma in materia di rettifica di attribuzione di sesso, superando i limiti ostativi dell'articolo precostituzionale n. 5 del Codice Civile in materia di atti di disponibilità del proprio corpo, attraverso una consulenza filtro psicosexuale, prevista dalla legge solo in modo facoltativo su azione

diretta del giudice, che è previsto debba agire in materia di autorizzazione con sentenza dell'adeguamento dei caratteri sessuali.

8° criterio di appropriatezza: Garantire una rete di intervento multidisciplinare che veda più figure professionali coinvolte nel momento diagnostico e terapeutico. La presenza dell'endocrinologo, psichiatra, psicologo e chirurgo esperto è ritenuta fondamentale perché un Centro tratti con competenza e appropriatezza tale problematica.

È obbligo del clinico capire quanto la diagnosi sia irreversibile e netta e quanto un intervento medico-chirurgico porti a benessere psicofisico e a miglioramento della qualità di vita. Per questo si è reso necessario arrivare a definire degli standard di cura (SOC).

Il proposito fondamentale dei SOC è di articolare in modo organizzato il consenso tra diversi professionisti riguardo al management psicologico, medico e chirurgico dei DIG. Questi standard costituiscono una guida per la pratica professionale in quest'area e si identificano sostanzialmente due fasi:

- la prima è di tipo diagnostico, osservazionale e informativo. Prima che sia preso in considerazione qualsiasi tipo di intervento fisico, sono necessarie un'esplorazione estensiva delle questioni familiari, psicologiche e sociali del soggetto, una valutazione puntuale e una diagnosi accurata. Il soggetto viene poi informato su tutte le procedure e i trattamenti previsti, nonché sui rischi connessi a tali trattamenti e sull'irreversibilità di alcuni di essi. Bisogna inoltre discutere le aspettative più o meno realistiche relative ai benefici del trattamento e presentare le varie possibilità terapeutiche, sia ormonali sia chirurgiche. Come indicato dalla WPATH, questa fase deve durare almeno tre mesi;

- la seconda fase consiste nel cosiddetto test di vita reale, cioè nel tentativo pratico del soggetto di vivere completamente nel ruolo di persona del sesso opposto. È un periodo di vita a tempo pieno come membro del sesso desiderato. Durante tale periodo il soggetto vive stabilmente negli abiti e nel ruolo del sesso desiderato, in modo da gestire la propria identità di genere nella vita di tutti i giorni. Serve a valutare la decisione del soggetto, la sua capacità di funzionamento nel genere preferito, l'adeguatezza del supporto sociale, economico e psicologico. Il test di vita reale permette al soggetto e ai professionisti che lo seguono di monitorare l'esperienza di vita nel ruolo desiderato e di osservare le interazioni con gli altri. Senza questo test che permette di valutare come gli altri reagiscono al soggetto e viceversa, il soggetto conoscerebbe solo le sue convinzioni e fantasie private riguardo alla sua appartenenza al sesso opposto. Queste potrebbero essere irrealistiche e portare ad aspettative magiche riguardo ai risultati dell'intervento. Come indicato dalla WPATH questa fase deve durare almeno dodici mesi.

Il soggetto che si presenta per DIG e a cui venga confermata la diagnosi dallo specialista psichiatra o psicologo particolarmente competente andrà pertanto incontro a una serie di visite mediche e colloqui psicoterapeutici inevitabili e necessari al suo percorso stesso.

9° criterio di appropriatezza: La diagnosi di DIG deve essere formulata da personale esperto di patologia mentale (psichiatra o psicologo) che abbia una specifica competenza sull'argomento.

Ruolo dell'esperto in patologie mentali

Pur non essendo obbligatorio secondo le Linee guida internazionali, un percorso psicoterapeutico per persone transessuali è fortemente raccoman-

dato. Lo scopo della psicoterapia è il raggiungimento di uno stile di vita stabile a lungo termine e di un maggiore equilibrio interiore ed esteriore. Il ruolo del terapeuta deve essere flessibile e teso a raggiungere l'obiettivo che di volta in volta è prioritario per il paziente a seconda dello stadio di consapevolezza e transizione in cui si trova.

Prerequisito fondamentale per la psicoterapia è che a questo clima si sostituisca una relazione basata su fiducia e collaborazione, che permetta al paziente di sostenere il dubbio e di esplorare la propria identità.

Ruolo dell'endocrinologo

Durante l'esperienza di vita reale, previa valutazione di condizioni mediche che possano essere esacerbate dalla terapia ormonale, è possibile iniziare un trattamento ormonale. I criteri minimi per iniziare la terapia ormonale sono: un'esperienza di vita reale di almeno tre mesi o un periodo di psicoterapia; il raggiungimento di un ulteriore consolidamento dell'identità di genere durante l'esperienza di vita reale o la psicoterapia; il riscontro di progressi nel superamento di problemi legati alla salute mentale; la conoscenza degli effetti degli ormoni e la probabilità che il paziente li assuma in modo responsabile. La terapia ormonale ha due scopi: ridurre il più possibile i caratteri sessuali secondari, espressione del proprio sesso genotipico, e indurre le caratteristiche sessuali secondarie del sesso di elezione.

- Conversione “*Male to Female*” (MtF). Presenta due obiettivi da raggiungere:
 - la demascolinizzazione;
 - la femminilizzazione del soggetto.

Per entrambi gli obiettivi si utilizzano protocolli terapeutici ormonali in cui l'intervento dell'endocrinologo è essenziale per stabilire il dosaggio corretto e limitare i possibili effetti collaterali. Per ulteriori approfondimenti si rinvia

ai trattati specialistici elencati in bibliografia.

- Conversione “*Female to Male*” (FtM): altrettanto importante è l'intervento dell'endocrinologo nei soggetti FtM, in quanto anche in questo caso le terapie ormonali necessarie sono complesse e richiedono competenze specialistiche specifiche e l'utilizzo di protocolli accettati a livello nazionale e internazionale. In entrambi i percorsi, sono consigliati controlli endocrinologici trimestrali; semestrali e poi annuali nel post-chirurgico.

Ruolo del chirurgo

Dopo almeno 12 mesi di esperienza di vita reale e almeno 6 mesi di terapia ormonale, se il soggetto è consapevole delle modalità e dei rischi della riassegnazione chirurgica di sesso (RCS), se ha ottenuto un ulteriore consolidamento dell'identità di genere e se ha fatto progressi nel superamento di problemi legati alla salute mentale, è possibile per lui accedere alla terapia chirurgica. Dopo la RCS, il gruppo medico avrà la funzione di monitorare la terapia ormonale e le condizioni psichiche del soggetto.

Ipogonadismo

Definizione

L'ipogonadismo maschile è una condizione clinica caratterizzata da un difetto della funzione testicolare che può espletarsi a carico della componente gametogenica, con conseguente quadro di ipoinfertilità, o della componente steroidogenica, con conseguente deficit androgenico, o di entrambe.

Classificazione

È possibile classificare l'ipogonadismo sulla base della sede principale del difetto come primitivo (patologia testicolare) o secondario (da inadeguata

stimolazione da parte dell'asse ipotalamo-ipofisario). In alcuni casi si riscontra una condizione mista, come nell'ipogonadismo a insorgenza in età adulta o età correlato, noto come LOH (*late onset hypogonadism*). Altre patologie che si presentano con sindromi cliniche da ipogonadismo sono le sindromi da resistenza parziale agli androgeni (*partial androgen insensitivity syndrome*, PAIS). In relazione all'epoca di insorgenza si distinguono forme congenite e acquisite (Tabella 5.1).

Diagnosi

L'effettuazione di una corretta diagnosi in campo andrologico e in particolare la valutazione di uno stato di ipogonadismo richiede: una corretta anamnesi, un approfondito esame obiettivo, l'esecuzione di test di laboratorio e indagini strumentali.

Anamnesi

La raccolta accurata dei dati anamnestici rappre-

Tabella 5.1 Cause congenite e acquisite di ipogonadismo primitivo e secondario

Cause di ipogonadismo

Tipo	Congenito	Acquisito
Primitivo (testicolare)	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Klinefelter • Anorchia (bilaterale) • Criptorchidismo • Distrofia miotonica • Difetti enzimatici della sintesi di testosterone • Deficit di 5α-reduttasi • Aplasia leydigiana • Sindrome di Noonan • Microdelezioni del cromosoma Y • Maschio 46,XX o 47,XXY • Mutazioni del recettore per le gonadotropine 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemio-radioterapia • Infezioni testicolari • Farmaci inibenti la sintesi/azione di testosterone: cimetidina, spironolattone, ketoconazolo, flutamide, ciproterone, metopirone aminoglutemide, mitotane • Castrazione • Torsione bilaterale • Traumi • Patologie sistemiche: insufficienza renale cronica, cirrosi epatica, diabete mellito, sindrome metabolica • Varicocele
Secondario (ipotalamo-ipofisario)	<p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo isolato</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Con anosmia: sindrome di Kallmann • Normosmico <p><i>Combinato ad altri deficit ormonali: da mutazioni di geni e fattori di trascrizione ipotalamo-ipofisari</i></p> <p><i>Isolated luteinizing hormone deficiency</i></p> <p><i>Sindromi genetiche con ipogonadismo ipogonadotropo non costante</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Rud • Sindrome di Laurence-Moon-Biendl • Sindrome di Prader-Willi • Sindrome di Mobius • Sindrome di Lowe • Sindrome LEOPARD • Sindrome di Carpenter <p><i>Ipogonadismo ipogonadotropo con atassia cerebellare familiare</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma cranico • Tumori: germinoma, glioma, astrocitoma, metastasi, craniofaringioma, meningioma, adenomi ipofisari secernenti e non • Processi infettivi e/o infiltrativi della regione ipotalamo-ipofisaria: istiocitosi, sarcoidosi, tubercolosi, ipofisiti, encefaliti e altre infezioni micotiche o virali del sistema nervoso centrale • Iatrogeno: interventi neurochirurgici, terapia radiante, uso di sostanze anabolizzanti, androgeni, estrogeni, stupefacenti • Endocrinopatie: ipo- e ipertiroidismo, iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Addison, sindrome di Cushing, iperprolattinemia, acromegalia • Malattie croniche: emocromatosi, epatopatie/cirrosi, insufficienza renale cronica, malnutrizione
Misto		<ul style="list-style-type: none"> • LOH • Alcolismo, corticosteroidi • Patologie sistemiche • Uremia, cirrosi epatica, AIDS, <i>sickle cell disease</i>, obesità

LOH, *late onset hypogonadism*.

senta un punto cruciale nell'iter diagnostico del paziente ipogonadico. In una cartella clinica dedicata dovranno essere presenti informazioni circa ipogonadismo o infertilità in altri soggetti della famiglia, pregresso criptorchidismo, ipospadia, epispadia, crescita e sviluppo puberale, parotite o altre infezioni genitali, torsioni o traumi testicolari, ernie inguinali, pregressi interventi chirurgici a carico di gonadi o vie genitourinarie, disturbi sessuali, terapie farmacologiche pregresse e in atto, attività lavorativa (con particolare riferimento a possibili esposizioni a radiazioni, fonti di calore, sostanze chimiche, sedentarietà), utilizzo di sostanze stupefacenti, alcool e fumo.

Di ulteriore ausilio possono risultare i numerosi questionari o interviste strutturate ideate per la valutazione della funzione sessuale e del deficit androgenico: IIEF (*International Index of Erectile Function*) nelle versioni di 5 o 15 quesiti, ADAM (*Androgen Deficiency in Aging Males scale*) composto da 10 quesiti, MMAS (scala derivata dal *Massachusetts Male Aging Study*) formulato in 9 quesiti, AMS (*Aging Male Scale*) composto da 17 quesiti, ANDROTEST composto da 12 quesiti e il NERI (*New England Research Hypogonadism Screener*) composto da 18 quesiti (*Tabella 5.2*).

10° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo con competenza andrologica raccoglie i dati anamnestici del paziente come primo passo dell'iter diagnostico.

Esame obiettivo

Le misure antropometriche quali altezza, peso, diametro apertura braccia (span), circonferenza vita, segmento corporeo superiore (sinfisi pubica-vertice) forniscono informazioni circa lo sviluppo osseo e la presenza di patologie che possono influenzare negativamente la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (obesità, sovrappeso,

malnutrizione). Lo span maggiore di 5 cm rispetto all'altezza e il segmento corporeo inferiore (pube-suolo) maggiore del segmento corporeo superiore (pube-vertice) possono permettere l'identificazione di un aspetto scheletrico di tipo eunucoide caratteristico di condizioni di ipogonadismo insorte in epoca prepuberale. Il grado di virilizzazione, la pigmentazione, l'elasticità cutanea, la secrezione sebacea, l'alopecia e la presenza di ginecomastia o adipomastia dovrebbero essere sempre valutati. Lo studio specifico dell'apparato genitale consiste nell'esplorazione, con paziente supino o in posizione eretta, degli involucri scrotali, della valutazione di sede (testicoli retrattili, in ascensore, criptorchidismo), consistenza (generalmente duro-elastica), superfici e volumi testicolari (mediante orchidometro di Prader), strutture epididimarie. Testicoli duri e piccoli sono caratteristici della sindrome di Klinefelter, mentre una consistenza elastica di testicoli piccoli è normale in età prepuberale. In caso di ipogonadismo ipogonadotropo il riscontro più frequente è una riduzione di volume e consistenza. Al di sotto dei 4 ml i testicoli sono considerati come stadi prepuberali, mentre nell'adulto sono considerati normali volumi da 15 a 35 ml. La palpazione dei deferenti permette, in caso di agenesia, di sospettare una fibrosi cistica che si associa ad azoospermia. La presenza di varicocele va ricercata in posizione eretta facendo eseguire al paziente la manovra di Valsalva (profonda inspirazione seguita da contrazione dei muscoli addominali in modo da aumentare la pressione intra-addominale). Anche lo studio dell'asta fornisce utili informazioni circa lo sviluppo genitale (lunghezza e circonferenza peniena) ed eventuali fattori interferenti con un'adeguata funzione erettile (curvature, eventuali placche fibrotiche). Importante è valutare la possibilità di un meato uretrale con anomala posizione (ipospadia) che fa sospettare un'alterata azione degli androgeni

Tabella 5.2 Questionari disponibili e relativi segni e sintomi indagati per la diagnosi di ipogonadismo età-correlato

AMS	ADAM	MMAS	ANDROTEST	NERI Hypogonadism Screener
1. Benessere generale	1. Riduzione della libido	1. Età	1. Età	1-2. Frequenza delle erezioni mattutine spontanee
2. Dolori muscolari e articolari	2. Mancanza di energia fisica	2. Diabete mellito	2. Precedente pubertà ritardata	3. Riduzione delle erezioni sesso-correlate
3. Sudorazione	3. Riduzione della forza	3. Asma	3. Precedenti patologie ipofisarie	4-5. Riduzione della libido
4. Disturbi del sonno	4. Riduzione della statura	4. Qualità del sonno	4. Storia di criptorchidismo	6. Frequenza del bisogno di avere rapporti sessuali
5. Sensazione di stanchezza	5. Incapacità a godersi la vita	5. Tabagismo	5. Disfunzione erettile di grado severo	7. Difficoltà nell'autocontrollo
6. Irritabilità	6. Sensazione di tristezza	6. Cefalea	6. Frequenza delle erezioni notturne	8. Depressione
7. Nervosismo	7. Problematiche sessuali	7. Problematiche sessuali	7. Frequenza di masturbazione	9. Ansia
8. Ansia	8. Riduzione delle performance sportive	8. Capacità manageriali	8. Benessere durante autoerotismo	10. Irritabilità
9. Mancanza di vitalità	9. Stanchezza dopo cena	9. Altezza e peso	9. Desiderio sessuale	11. Difficoltà nel ricordare i nomi
10. Riduzione della forza muscolare	10. Riduzione delle capacità lavorative		10. Storia di riduzione del volume dell'eiaculato	12. Difficoltà nel ricordare le cose lette
11. Depressione			11. Storia di eiaculazione ritardata	13. Difficoltà a ricordare le direzioni
12-13. Sentirsi spenti, di aver toccato il fondo			12. Indice di massa corporea	14. Frequenza di smarrire le cose
14. Riduzione della crescita della barba				15. Disturbi del sonno
15. Riduzione delle prestazioni sessuali				16. Sonnolenza diurna
16. Riduzione delle erezioni spontanee notturne				17-18. Stanchezza
17. Riduzione della libido				

durante la vita fetale. Anche la prostata va sempre indagata, perché facilmente esplorabile e fonte di ottime informazioni sullo stato di androgenizzazione. Una prostata piccola indica inequivocabilmente uno stato di ipogonadismo. Inoltre, la palpazione prostatica può dare informazioni essen-

ziali sulla presenza di neoplasie o stati flogistici. La ricerca di segni e sintomi da alterazione della funzione gonadica deve essere effettuata considerando che i quadri clinici potrebbero essere particolarmente diversificati in relazione all'età di insorgenza del deficit androgenico (*Tabella 5.3*).

Tabella 5.3 Segni e sintomi di ipogonadismo in relazione all'età di insorgenza**Ipogonadismo in età prepuberale**

- Criptorchidismo, testicoli, fallo e prostata piccoli
- Peli pubici e ascellari radi
- Arti superiori e inferiori non proporzionati (habitus eunucoide)
- Massa muscolare ridotta
- Ginecomastia

Ipogonadismo in età postpuberale

- Riduzione progressiva della massa muscolare
- Aumento del grasso viscerale
- Ipercolesterolemia
- Calo della libido
- Disfunzione erettile
- Oligo-azoospermia
- Vampate di calore
- Riduzione della concentrazione
- Riduzione della densità minerale ossea

Un deficit androgenico che si instaura tra il primo e il terzo trimestre si manifesta generalmente con un'inadeguata differenziazione sessuale (da genitali femminili ad ambigui e/o ipospadia, micropene e/o criptorchidismo). Se il deficit si instaura durante l'infanzia o comunque in età prepuberale, potrebbe essere diagnosticato con maggiore difficoltà e spesso la diagnosi viene posticipata alla pubertà per la presenza di ritardo puberale, la mancata comparsa dei caratteri sessuali secondari, fenotipo eunucoide, ridotto volume testicolare e prostatico. La diagnosi potrebbe apparire più semplice in età adulta per la presenza di caratteristici segni e sintomi (vedi *Tabella 5.3*), sebbene spesso sia presente solo una sintomatologia sfumata, riferita compatibile con il fisiologico processo di invecchiamento, associata a incremento del grasso viscerale, riduzione del senso di benessere, riduzione della massa ossea, riduzione della massa muscolare, alterazione del tono dell'umore e prevalenza di sintomi sessuali, come calo della libido e disfunzione erettile, come nella LOH.

11° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo con competenza andrologica effettua un accurato esame obiettivo ricercando sintomi e segni associati all'ipogonadismo consapevole della varietà dei quadri clinici che l'età di insorgenza dello

stesso può manifestare. L'esame obiettivo dei testicoli e della prostata è di facile esecuzione e fornisce importantissime informazioni.

Indagini di laboratorio

La diagnosi sospettata sulla base dei riscontri clinici può essere confermata dall'ausilio fornito dalla diagnostica di laboratorio. Le due principali funzioni testicolari, gametogenica e steroidogenica, possono essere valutate, rispettivamente, mediante l'effettuazione di un esame del liquido seminale (per approfondimenti si rimanda al Capitolo 6) e l'esecuzione di dosaggi ormonali. Il livello di testosterone totale dosato al mattino è utile per l'inquadramento iniziale di un sospetto stato di ipogonadismo. Il testosterone totale può essere dosato mediante dosaggi radioimmunologici (*Radio Immuno Assay*, RIA), o immunometrici (*Immunoradiometric Assay*, IRMA), immunoenzimatici (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA), o con cromatografia con spettrometria di massa. Dosaggi automatizzati del testosterone totale sono disponibili nella maggior parte delle strutture ospedaliere e sono ritenuti generalmente sufficientemente accurati.

12° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo con competenza andrologica effettua diagnosi di ipogonadismo solo dopo aver riscon-

trato livelli di testosterone totale inferiori alla norma in presenza di specifici segni e sintomi suggestivi di ipogonadismo.

In caso di livelli di testosterone inferiori alla norma, seppure non francamente patologici, occorre praticare la valutazione del testosterone libero. Quest'ultima è ancora oggetto di un acceso dibattito metodologico in ambito scientifico, può avvenire in maniera "calcolata" utilizzando il valore del testosterone totale unitamente a quello della *sex hormone binding globulin* (SHBG) e dell'albumina o in alternativa tramite dialisi d'equilibrio, metodica considerata d'elezione, ma tecnicamente problematica, costosa e di pertinenza di pochi laboratori, o infine in modalità immunometrica, di semplice esecuzione ma scarsa accuratezza. A tale proposito bisogna tenere presente che la SHBG può essere ridotta (obesità, sindrome nefrosica, ipotiroidismo, uso di glucocorticoidi e androgeni, acromegalia, diabete mellito) oppure aumentata (età, cirrosi epatica, epatite, ipertiroidismo, uso di anticonvulsivanti, HIV) in alcune patologie e/o condizioni.

13° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo con competenza andrologica effettua la valutazione dei livelli di testosterone libero se i livelli sierici di testosterone totale risultano "borderline", cioè non francamente patologici, ma non certamente nella norma.

La valutazione delle gonadotropine (LH-FSH) è utile per la distinzione di un ipogonadismo primitivo o secondario nell'adulto, ma risulta poco utile nei soggetti prepubere ed è inficiata dall'enorme variabilità dovuta alla pulsatilità della secrezione ipofisaria e in alcuni casi potrebbe essere utile effettuare prelievi seriati. La maggior parte dei laboratori effettua la misurazione dei livelli delle gonadotropine mediante dosaggi immunometrici.

La determinazione della prolattina (PRL), basale o più finemente mediante prelievi seriati, permette di identificare condizioni di iperprolattinemia in genere associate a ipogonadismo ipogonadotropo. In caso di sospetto deficit enzimatico di 5α -reduktasi [enzima che converte il testosterone nel più potente diidrotestosterone (DHT)] è utile dosare il DHT sierico. In casi specifici i livelli di inibina B forniscono un ulteriore parametro di valutazione delle alterazioni della spermatogenesi. La valutazione delle tropine ipofisarie e dei loro ormoni bersaglio, ACTH, cortisolo, GH, IGF-1, TSH, FT4 e FT3, deve essere considerata in caso di sospetto ipogonadismo ipogonadotropo. L'effettuazione dei test dinamici non è consigliabile per l'uso routinario e devono essere praticati in Centri specialistici. Il test al GnRH può essere utile in alcuni casi per effettuare una diagnosi differenziale tra forme di ipogonadismo primitivo o secondario e tra alterazioni ipotalamiche e ipofisarie. Il test di stimolo con gonadotropina corionica umana (hCG) può essere utile per distinguere l'anorchia dal criptorchidismo o la valutazione di deficit enzimatici della sintesi steroidea testicolare. L'analisi del cariotipo e la diagnostica molecolare vanno riservate ad alcuni specifici quadri clinici.

14° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo con competenza andrologica si avvale del dosaggio delle gonadotropine per distinguere una condizione di ipogonadismo primitivo (con gonadotropine alte) dalle forme secondarie (con gonadotropine basse o inadeguate) ed effettua indagini di secondo livello per cercare l'eziologia della patologia identificata.

Indagini strumentali

Le indagini strumentali sono di supporto alla diagnosi clinica e biochimica. L'ecografia inguinoscrotale con eventuale esame ecocolor-Doppler

dei vasi del plesso pampiniforme fornisce ulteriori informazioni circa lo stato anatomico-funzionale delle gonadi e permette una diagnosi più accurata del varicocele o del criptorchidismo, oltre alla valutazione di orchiti o torsioni. Può fornire informazioni circa la presenza di patologie epididimarie, associate a riduzione della fertilità. L'esame RM della regione sellare e parasellare con e senza mezzo di contrasto (mdc) con strumentazione di almeno 1,5 TESLA è utile per lo studio delle strutture ipotalamo-ipofisarie. In casi selezionati

può essere utile una valutazione dell'addome mediante esame TC con mdc per l'inquadramento di un criptorchidismo e/o anorchia.

Inquadramento diagnostico

Una rappresentazione schematica dell'iter diagnostico è riportata nella *Figura 5.1*.

Le Linee guida formulate dalle principali Società scientifiche andrologiche internazionali (*International Society for the Study of the Aging Male; In-*

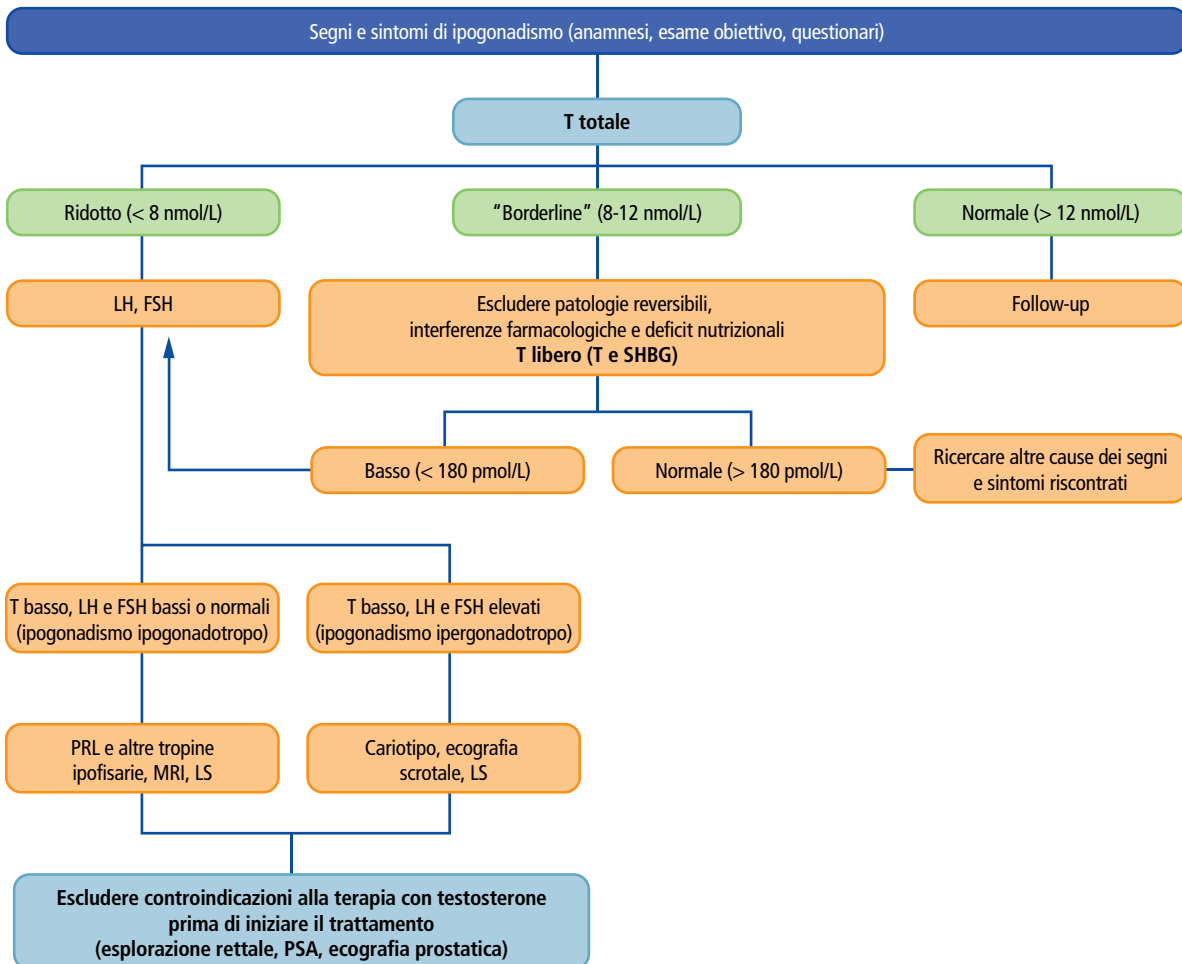


Figura 5.1 Flow-chart diagnostica semplificata dell'ipogonadismo maschile nell'adulto. FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; LS, liquido seminale; MRI, magnetic resonance imaging; PRL, prolattina; PSA, prostate-specific antigen; SHBG, sex hormone-binding globulin; T, testosterone.

ternational Society of Andrology; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology) definiscono, in pazienti con sintomi e segni di ipogonadismo, normali i valori di testosterone superiori a 12 nmol/L (350 ng/dl), mentre indicano come necessaria la terapia in caso di valori inferiori a 8 nmol/L (230 ng/dl), previa determinazione plasmatica di prolattina e LH. In caso, invece, di rilevamento di una concentrazione plasmatica di testosterone compresa fra 8 e 12 nmol/L sono indicati l'esame dei singoli aspetti sintomatologici e la valutazione del testosterone libero.

15° criterio di appropriatezza: Le Linee guida redatte dalle principali Società scientifiche andrologiche internazionali suggeriscono di escludere la diagnosi di ipogonadismo in soggetti con livelli di testosterone totale > 12 nmol/L, di trattare adeguatamente i soggetti con sicuro ipogonadismo, cioè con livelli di testosterone totale < 8 nmol/L, e di valutare i livelli di testosterone libero in pazienti con livelli di testosterone non diagnostici.

Tumori testicolari

I tumori del testicolo rappresentano l'1-2% di tutti i tumori maschili e il 4-10% di tutti i tumori del tratto genitourinario. Il tumore del testicolo assume un'importanza particolare non tanto per la sua incidenza (che è piuttosto bassa), quanto per la giovane età dei pazienti colpiti, infatti l'analisi della frequenza mostra un andamento trimodale con un picco in età infantile (1/100.000 nei maschi sotto i 15 anni), uno in età giovane-adulta (11/100.000 tra i 15 e i 29 anni) e un picco nell'anziano (1/100.000 all'età di 70 anni). La maggior parte dei tumori del testicolo origina dalla li-

nea germinale, mentre quelli di tipo non germinale sono molto meno frequenti. L'incidenza nella popolazione maschile è in reale aumento, pari a 3-4 casi ogni anno per 100.000 abitanti. Il tumore del testicolo rappresentava sino a 25 anni fa la prima causa di morte per cancro nell'uomo al di sotto dei 40 anni di età. Negli ultimi 20 anni lo sviluppo della chemioterapia e/o della radioterapia combinate alle tecniche chirurgiche ha permesso un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza di questi pazienti e attualmente circa il 90% di questi tumori diagnosticati precocemente raggiunge la guarigione. Le caratteristiche dei tumori che ne favoriscono un efficace trattamento sono: origine dalle cellule germinali (molto radiosensibili e chemiosensibili) e insorgenza in soggetti giovani che solitamente non hanno altre patologie e tollerano meglio trattamenti più aggressivi.

In Italia si registrano 500-600 nuovi casi l'anno. L'eziopatogenesi dei tumori testicolari è sconosciuta, anche se sono stati individuati vari fattori predisponenti. Il principale fattore di rischio è considerato il criptorchidismo, che incrementa da 20 a 40 volte il rischio di degenerazione tumorale; peraltro, circa il 20% dei tumori testicolari associati a criptorchidismo origina nel testicolo regolarmente disceso nello scroto, suggerendo un condizionamento genetico e non solo da incremento termico. Come per altre patologie, anche per il tumore testicolare è stata ipotizzata una predisposizione familiare. Infatti, nel 2% dei casi il paziente riferisce positività per tale patologia nei familiari e, inoltre, fratelli di pazienti con cancro del testicolo hanno un rischio da 6 a 10 volte maggiore di sviluppare la stessa malattia.

Recentemente è stata dimostrata una correlazione fra neoplasie germinali del testicolo e livelli elevati di estrogeni durante la decima settimana di gestazione che potrebbero agire sul testicolo embrionale, influenzando negativamente la sua capacità sper-

matogenetica e la sua fisiologica discesa nella borsa scrotale. Anche l'esposizione in gravidanza della madre ad alcool, sedativi e radiazioni ionizzanti è considerata un fattore di rischio. Per quanto riguarda i traumi testicolari, non è mai stato dimostrato con sicurezza che possano causare direttamente la neoplasia; spesso, però, tale evento traumatico consente di giungere alla diagnosi di tumore grazie all'esame obiettivo testicolare e alla diagnostica ecografica; perciò il trauma, più che come evento scatenante il tumore, è molto importante per indurre il paziente a effettuare una visita andrologica. Le neoplasie testicolari possono avere anche un substrato genetico. In particolare, in alcuni casi è stata riscontrata la presenza dell'isocromosoma i(12p), cioè la duplicazione del braccio corto del cromosoma 12. Inoltre, alcuni geni che intervengono nel controllo del ciclo cellulare, come la ciclina D2, sono localizzati nel cromosoma 12 e vengono iperespressi in tali neoplasie. Una mutazione nel cromosoma Xq27 è stata associata all'aumentato rischio familiare di contrarre tale neoplasia, specialmente quando uno o più dei maschi è affetto da cancro testicolare bilaterale. Inoltre, famiglie con casi di criptorchidismo mostrano più frequentemente mutazioni nella regione Xq27. Accanto a questi fattori predisponenti di tipo genetico e/o congenito esistono dei fattori ambientali correlati al possibile sviluppo di tumori testicolari, come è stato segnalato in addetti alla lavorazione del petrolio greggio e all'estrazione di gas naturali e in addetti all'agricoltura e all'allevamento del bestiame.

Classificazione

I tumori del testicolo comprendono una grande varietà di tipi istologici. Oltre il 90% di essi origina dall'epitelio germinativo dei tubuli seminiferi e costituisce i tumori a cellule germinali che pre-

sentano un comportamento di tipo maligno. Il restante 10% comprende i tumori non germinali, che includono i tumori dello stroma e dei cordoni sessuali, che possono originare dalle cellule interstiziali (cellule di Leydig), o dalle cellule somatiche intratubulari (cellule di Sertoli).

Dallo stroma connettivo-vascolare possono originare tumori, quasi esclusivamente benigni, tra cui angiomi, leiomiomi, neurofibromi, che non si diversificano per l'aspetto istologico e per la prognosi dagli omonimi tumori di altre sedi. Raramente si possono osservare adenomi o adenocarcinomi della rete testis. Infine, il testicolo può essere sede di tumori metastatici, la maggior parte derivante da carcinomi della prostata, da carcinomi polmonari o localizzazione di leucemie infantili o di linfomi.

Tumori a cellule germinali del testicolo

I tumori a cellule germinali del testicolo vengono suddivisi in due categorie: i seminomi e i tumori non seminomatosi. Tale distinzione risulta fondamentale per motivi sia prognostici sia terapeutici. I seminomi comprendono il seminoma tipico, la variante anaplastica e quella spermatocitica, che differisce dalle prime due sia per gli aspetti clinici sia per quelli istologici. I tumori non seminomatosi, più frequenti nel terzo decennio di vita, sono costituiti da quattro tipi istopatologici: carcinoma embrionale, tumore del sacco vitellino, coriocarcinoma e teratoma. In questi tumori quelli che presentano un singolo tipo istologico (tumori puri) rappresentano circa il 40% di tutte le neoplasie. Nel rimanente 60% si osserva la contemporanea presenza di due o più tipi istologici (tumori misti), con prognosi in parte dipendente dai vari istotipi che costituiscono il tumore.

Seminomi

Il seminoma è il tumore germinale più comune ed è classificato in tipico (85%), anaplastico (10%)

e spermatocitico (5%). Insorge prevalentemente tra la seconda e la quarta decade e risulta praticamente assente nell'infanzia.

Il seminoma puro rappresenta il 35-55% dei tumori a cellule germinali del testicolo, è bilaterale nel 2-5% dei casi ed è il tumore associato con maggiore frequenza al criptorchidismo.

Se la lesione neoplastica è di grandi dimensioni, il testicolo si presenta, oltre che ingrandito, di consistenza aumentata per la tensione della tonaca albuginea. Se la lesione è piccola e localizzata nella zona centrale del testicolo, risulta difficilmente palpabile e la diagnosi può essere solo ecografica. Il tumore è in genere limitato al testicolo e solo in fasi tardive infiltre l'albuginea, l'epididimo e il funicolo spermatico.

Il classico seminoma non si colora immunoistochimicamente né per l'alfa-fetoproteina (AFP), né per le gonadotropine corioniche (HCG), mentre contiene fosfatasi alcalina placentare (PLAP) ed enolasi neurone-specifica (NSE). I livelli sierici di PLAP e NSE, infatti, costituiscono un marcatore importante nel monitoraggio dei pazienti affetti da seminoma. Inoltre, nel 15% dei casi alcune cellule neoplastiche, simili al sinciziotrofoblasto placentare nei vari stadi del suo sviluppo, sono distribuite nel contesto della neoplasia, generalmente isolate o in piccoli gruppi; la caratteristica di tali cellule è la loro capacità di produrre gonadotropine corioniche. Per tale motivo in questi pazienti il livello sierico di HCG è elevato.

In circa il 75% dei casi il seminoma è confinato al testicolo e solo il 10% dei pazienti presenta una sintomatologia provocata da localizzazioni metastatiche. Inoltre, tale neoplasia ha un'evoluzione più lenta rispetto ad altri tumori a cellule germinali ed è altamente radiosensibile. Tutto ciò rende la prognosi favorevole in oltre il 90% dei casi.

Il seminoma spermatocitico è un tumore poco frequente che costituisce l'1-2% di tutte le neo-

plasie germinali testicolari, presenta la massima incidenza dopo i 45 anni; manca ogni correlazione con il criptorchidismo e non è mai stato segnalato in sedi diverse dal testicolo. Nel 10% dei casi è bilaterale, si accresce lentamente, non invade l'epididimo o il funicolo spermatico e quasi mai metastatizza.

Tumori non seminomatosi

Carcinoma embrionale. Il carcinoma embrionale insorge fra la seconda e la terza decade di vita, mentre è raro nell'infanzia. È il tumore germinale più frequente dopo il seminoma. Più spesso si presenta come componente di tumori misti (45% dei tumori germinali), più che in forma pura (3%). Circa un terzo dei pazienti affetti da tale tumore presenta, alla diagnosi, metastasi linfonodali, para-aortiche, epatiche e polmonari. Occasionalmente i soggetti colpiti presentano ginecomastia.

Il carcinoma embrionale è formato da cellule anaplastiche, con notevoli potenzialità differenziative verso altri istotipi. Si tratta, quindi, di una neoplasia aggressiva, a rapida crescita, poco sensibile al trattamento radioterapico. AFP e HCG sieriche possono risultare positive, ma la loro presenza è indicativa di un tumore misto, poiché sono prodotte, rispettivamente, dalle cellule del sacco vitellino e del sinciziotrofoblasto placentare.

Tumore del sacco vitellino. Il tumore del sacco vitellino (in inglese *yolk sac tumor*), detto anche carcinoma embrionale infantile o tumore del seno endodermico, è il tumore testicolare più comune nei bambini al di sotto dei 2-3 anni e presenta, almeno in questa fascia d'età, una prognosi molto buona. Per le forme infantili non hanno valore i fattori di rischio validi per l'adulto come il criptorchidismo. Negli adulti è raro che si presenti come forma pura, è più frequente nelle forme mi-

ste. Tali tumori, se presenti nell'adulto, mostrano una scarsa sensibilità al trattamento chemioterapico e un'aggressività clinica maggiore dai quali deriva una prognosi decisamente peggiore.

Coriocarcinoma. Il coriocarcinoma nella sua forma pura è il più raro tumore a cellule germinali del testicolo, pari all'1% di essi. Più frequente è la presenza di focolai di coriocarcinoma in forme miste. L'incidenza maggiore si ha tra la seconda e terza decade di vita. Neoplasie identiche possono insorgere nella placenta, nell'ovaio o da residui di cellule totipotenti, a livello mediastinico o addominale. È un tumore altamente maligno che metastatizza precocemente per via ematica. La precocità delle metastasi fa sì che quasi sempre, al momento della prima diagnosi, i sintomi siano dovuti a localizzazioni a distanza (encefalo, polmone, fegato e osso), anche se le dimensioni del tumore possono essere esigue. Può essere presente ginecomastia. La prognosi è infausta.

Teratoma. Il teratoma è formato da una varietà di tessuti derivati dai tre foglietti embrionali, ectoderma, endoderma e mesoderma. Questo tumore costituisce nel bambino il 40% circa di tutti i tumori testicolari. Nell'adulto è molto frequente in associazione con altri tipi istologici (45% dei tumori germinali), mentre nella forma pura rappresenta il 3% circa dei tumori a cellule germinali. Tutte le età possono essere colpite, ma la maggiore frequenza si ha nelle prime tre decadi. Nei bambini i teratomi hanno una prognosi buona e nell'adulto una prognosi più favorevole rispetto ad altri tumori a cellule germinali non seminomatosi. È importante una valutazione diagnostica accurata, in quanto tumori apparentemente ben differenziati possono nascondere piccoli focolai cancerosi e devono perciò essere trattati come tumori maligni. In un terzo dei casi, infatti, il teratoma

metastatizza entro 5 anni dalla diagnosi, solitamente attraverso il sistema linfatico.

Tumori germinali misti

Il 60% dei tumori a cellule germinali risulta formato dalla combinazione di due o più tipi istologici. Tali tumori vengono chiamati tumori germinali misti. Il carcinoma a cellule embrionali è il componente più frequente seguito dal teratoma e dal seminoma. La più frequente combinazione è quella tra carcinoma embrionale, teratoma, tumore del sacco vitellino e sinciziotrofoblasto contenente HCG. Alla combinazione di carcinoma embrionale e teratoma si dà il nome di teratocarcinoma. La prognosi è in parte influenzata dai singoli tipi istologici; da ciò deriva l'estrema importanza che riveste la specifica indicazione degli istotipi che compongono la neoplasia con la loro relativa percentuale.

Tumori non a cellule germinali

I tumori non a cellule germinali del testicolo o tumori dello stroma e dei cordoni sessuali originano dalle cellule di Leydig, dalle cellule di Sertoli o da una comune cellula indifferenziata progenitrice. Questi tumori prendono il nome delle cellule da cui derivano (tumori a cellule di Leydig, tumori a cellule di Sertoli e tumori dello stroma gonadico indifferenziato). Essi sono complessivamente rari e rappresentano circa il 3-6% di tutti i tumori testicolari dell'adulto. I più frequenti sono i tumori a cellule di Leydig. I tumori non germinali del testicolo possono insorgere in qualsiasi età, sono più frequenti nell'età infantile e sono benigni nel 90% dei casi; mancano tuttavia caratteri morfologici sicuramente predittivi di un eventuale comportamento maligno. L'unico indizio sicuro di malignità è costituito dalla presenza di metastasi; per questo motivo è generalmente indicata in tutti i casi un'enucleazione della lesione o l'orchietomia.

Sintomatologia e diagnosi

La sintomatologia d'esordio in più del 75% dei pazienti affetti è rappresentata da un aumento volumetrico del testicolo generalmente non associato a dolenzia locale.

Per la diagnosi, pertanto, è fondamentale l'esame obiettivo; alla palpazione o autopalpazione del testicolo si apprezza generalmente una massa solida, distinguibile dall'epididimo, di consistenza tes-elastica, di dimensioni variabili, contenuta in un sacco scrotale di solito indenne. Al momento della visita è importante valutare la presenza di masse epatiche o addominali o di edema agli arti inferiori. Una dolorabilità acuta del testicolo interessato dalla neoplasia si può manifestare più frequentemente quando alla patologia tumorale si associa un fenomeno emorragico, una torsione o un'infezione epididimaria. Alla presenza della massa si può associare ginecomastia (come nel caso di tumori non seminomatosi), che può essere utile nell'orientare la diagnosi verso una patologia tumorale che non ha una sintomatologia importante. Per questo motivo, talvolta, si giunge alla diagnosi occasionalmente nell'ambito di controlli routinari eseguiti per infertilità (incidentaloma). Circa il 5-10% dei pazienti si presenta con sintomi legati a una metastasi a distanza, fra cui dolore dorsale, dolori scheletrici, gastrointestinali e addominali, alterazioni neurologiche e sintomi polmonari e pleurici (dolore, dispnea, emottisi).

La diagnosi differenziale deve essere fatta con infezioni (epididimiti, orchiti, tubercolosi e ascessi scrotali), varicocele, idrocele, ematocele, spermatocele e torsione del funicolo.

16° criterio di appropriatezza: L'algoritmo diagnostico più corretto di fronte alla presenza di una massa testicolare inizia con l'esame ecografico con color-Doppler. Questa indagine è,

da sola, in grado di differenziare con elevata specificità e sensibilità un processo maligno da uno benigno. I dati ecografici più importanti sono rappresentati da: ecogenicità della massa rispetto al restante parenchima tissutale e rispetto al testicolo controlaterale, presenza di una capsula e irregolarità dei margini, presenza di calcificazioni, vascolarizzazione peri- o intraliesionale (quest'ultima suggestiva di crescita tissutale). Un esito negativo all'ecografia esclude con un buon margine di precisione la malattia.

Nel caso in cui l'esame ecografico fornisca esito positivo o dubbio e comunque al fine di stadiare la patologia, si prosegue con l'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) sia locali (addominale e pelvica), sia volte all'individuazione di eventuali ripetizioni metastatiche e di scintigrafia ossea.

17° criterio di appropriatezza: Contestualmente alla diagnostica d'immagine è importante valutare i livelli sierici dei principali marcatori tumorali specifici per i tumori testicolari come β -HCG, AFP, NSE, LDH, CEA e PLAP, in grado di fornire importanti informazioni riguardanti la certezza di diagnosi, la stadiazione di malattia, oltre che il successivo controllo della risposta alla terapia.

I livelli dei marcatori tumorali vanno determinati periodicamente dopo l'intervento di orchietomia, in quanto il tempo di dimezzamento dell'HCG è di circa 24 ore, mentre quello dell'AFP è di cinque giorni; è indispensabile valutare, quindi, se la normalizzazione di tali parametri avviene in tempi più o meno lunghi. La ricomparsa di livelli elevati di HCG e/o AFP e la mancata caduta dei livelli di questi marcatori sono indicatori di persistenza o recidiva del tumore.

Per confermare la diagnosi l'ultima fase prevede l'esplorazione chirurgica del testicolo. Questa deve essere sempre effettuata con un'incisione inguinale per impedire la comunicazione tra i linfatici del testicolo e i linfatici dello scroto che drenano nei linfonodi inguinali superficiali, al fine di prevenire in caso di conferma del tumore diffusioni metastatiche.

La classificazione e stadiazione proposta per i tumori testicolari sono illustrate nelle *Tablelle 2.15, 2.16 e 2.17* del Capitolo 2.

18° criterio di appropriatezza: A partire dai 15 anni è indispensabile effettuare periodicamente la palpazione dei testicoli per identificare l'eventuale insorgenza di una formazione sospetta. Qui di seguito vengono riportate le raccomandazioni del *National Cancer Institute* per l'autopalpazione (l'esame andrebbe effettuato dopo una doccia o un bagno caldo, che rilassano lo scroto):

1. porsi di fronte a uno specchio e verificare che non vi siano rigonfiamenti sullo scroto;
2. esaminare ogni testicolo con entrambe le mani, mettendo indice e medio nella zona inferiore e pollice in quella superiore. Eseguire un movimento rotatorio delicato (non bisogna sentire alcun dolore) e non allarmarsi se un testicolo sembra un po' più grande dell'altro, in quanto è una situazione fisiologica;
3. identificare l'epididimo, cioè la morbida struttura che si trova dietro al testicolo, che alle prime palpazioni potrebbe essere scambiato per una massa sospetta;
4. se si avverte al tatto una massa con una consistenza più dura, rivolgersi subito a un medico, meglio se andrologo. Bisogna ricordare che un'alterazione testicolare potrebbe essere dovuta a un'infezione, ma se fosse causata da un tumore non bisogna perdere tempo;

5. ricordarsi che tutte le masse che possono muoversi liberamente all'interno del testicolo non sono di origine maligna, ma in ogni caso è preferibile farsi visitare da un medico esperto.

Malattie rare

Tra le malattie rare di interesse andrologico le più frequenti sono la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Kallmann, che determinano, rispettivamente, un quadro di ipogonadismo iper- e ipogonadotropo. Altre sindromi sono caratterizzate da ipogonadismo clinico e/o biochimico.

Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter è un'anomalia cromosomica (aneuploidia dei cromosomi sessuali) caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X soprannumerario (47,XXY, anziché 46,XY come avviene nel maschio normale). Esistono varianti della sindrome di Klinefelter classica in cui accanto al genotipo XXY coesiste il normale genotipo XY (mosaicismi), oppure possono essere presenti 2 o più cromosomi X soprannumerari (48,XXX, 49,XXXX). Presenta una frequenza di 1 su 500-600 nati maschi.

Manifestazioni cliniche

Il quadro clinico può essere molto variabile e può differire a seconda dell'età del paziente e dell'assetto cromosomico, con quadri più sfumati nei mosaicismi. Anche per questo motivo la sindrome di Klinefelter è sicuramente sottodiagnosticata e per lo più diagnosticata tardivamente in età adulta. Negli ultimi anni, si è chiarita l'esistenza di un "fenotipo non classico" accanto a quello "classico" e sono emerse problematiche sistemiche, collegate o meno all'ipogonadismo.

19° criterio di appropriatezza: È necessario diffondere informazioni su questa patologia a tutti i livelli, non solo per identificarla correttamente, ma anche per arrivare alla diagnosi in epoca più precoce possibile. Infatti, considerando che la sintomatologia e i segni clinici della sindrome di Klinefelter hanno un andamento ingravescente con il tempo, una diagnosi precoce potrebbe permettere una migliore gestione clinica con conseguente riduzione della spesa sanitaria.

Vita fetale

Confrontando feti affetti da sindrome di Klinefelter e feti con cariotipo XY, non sono state trovate differenze significative per quanto riguarda la produzione di androgeni.

Periodo neonatale e infanzia

Alla nascita non sono rilevabili differenze sostanziali fra neonati normali e affetti da sindrome di Klinefelter, anche se alcuni hanno documentato una maggiore incidenza di malformazioni genitali quali micropene e criptorchidismo (mancata discesa dei testicoli nello scroto alla nascita). È utile ricordare che la sindrome di Klinefelter è considerata la causa genetica più comune di criptorchidismo. Alcuni autori hanno evidenziato in questa fase un incremento del testosterone. Durante l'infanzia, la maggior parte dei soggetti con sindrome di Klinefelter non mostra sostanziali differenze, né psicologiche né fisiche, rispetto ai soggetti sani. Si deve comunque segnalare che in una parte non trascurabile di questi pazienti sono presenti aumento della statura, deficit della coordinazione e frequentemente difficoltà del linguaggio, che richiedono un tempestivo trattamento del logopedista. Se non adeguatamente corretto, il disturbo del linguaggio può comportare difficoltà di apprendimento e socializzazione che possono

ulteriormente peggiorare durante la fase iniziale dell'adolescenza.

L'assetto ormonale dei bambini con sindrome di Klinefelter non differisce da quello di bambini normali, anche se da alcuni autori sono stati segnalati livelli di testosterone superiori ai controlli normali.

Pubertà

Normalmente, nei ragazzi con sindrome di Klinefelter il testosterone sierico aumenta progressivamente, raggiungendo valori normali o ai limiti inferiori, assicurando così un regolare inizio della pubertà con normale comparsa dei caratteri sessuali secondari (peli pubici, dimensioni e morfologia del pene e volume testicolare). Peraltro, la crescita del volume testicolare si arresta precocemente e nella fase intermedia della pubertà (G3) ciascuna gonade non supera il volume di 4-5 ml, rispetto a valori normali di circa 8-10 ml. Solo in una minoranza di pazienti si può sviluppare un ipogonadismo franco con ritardo puberale e/o evidenti segni e sintomi di ipovirilizzazione già in età adolescenziale.

Lo sviluppo fisico è caratterizzato da alta statura, sproporzione tronco/arti con arti inferiori lunghi rispetto al tronco e apertura braccia che supera l'altezza di almeno 2 cm (habitus eunucoide). Vi è tendenza al sovrappeso/obesità con localizzazione viscerale del grasso e una ridotta massa muscolare. Durante la pubertà, circa il 40% dei pazienti con sindrome di Klinefelter sviluppa una ginecomastia bilaterale.

A causa del danno della gonade, clinicamente evidenziato dalla grave ipotrofia testicolare con aumento della consistenza, a partire dalla fase puberale intermedia i livelli sierici di LH e soprattutto di FSH crescono progressivamente fino a livelli del franco ipogonadismo ipergonadotropo caratteristico della patologia cromosomica.

Età adulta (Figura 5.2 e Tabella 5.4)

Come detto in precedenza, nelle fasi tardive dello sviluppo puberale si manifesta il quadro classico di ipogonadismo ipergonadotropo. Tuttavia, in circa il 35-40% degli uomini adulti con sindrome di Klinefelter si possono osservare valori sierici di testosterone normali o ai limiti bassi del range, che a volte tendono ad abbassarsi a partire dalla quarta decade di vita fino a quadri di ipogonadismo franco.

Usualmente, nell'età adulta si completa il processo, già iniziato nelle fasi medio-tardive della pubertà (G3-G4), che conduce ad apoptosi/aplasia delle cellule germinali e atrofia dei tubuli seminiferi (fibroialinosi). Caratteristicamente i testicoli di questi pazienti sono di volume ridotto e di consistenza aumentata ("testicoli piccoli e duri").

La spermatogenesi è sempre compromessa; in particolare, il 90% dei pazienti è azoospermico e solo alcuni presentano criptozoospermia. Il danno alla spermatogenesi è progressivo nel tempo e quindi una diagnosi precoce nel periodo peripuberale è di fondamentale importanza per poter preservare la fertilità di questi soggetti.

Per tale motivo, in assenza di una precedente diagnosi, l'infertilità costituisce il motivo che più

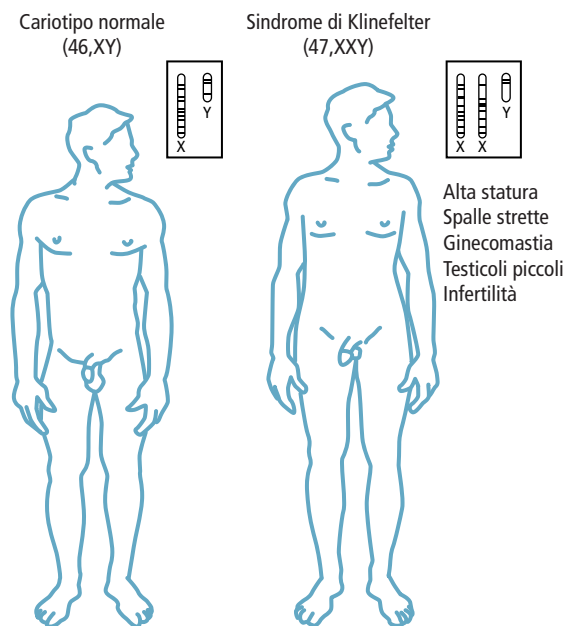


Figura 5.2 La sindrome di Klinefelter: fenotipo classico dell'adulto.

frequentemente porta questi pazienti a consultare il medico. Anche i sintomi legati all'ipogonadismo, e in particolare la disfunzione erettile e il calo del desiderio sessuale, dovrebbero permettere di porre il sospetto diagnostico.

Inoltre, vanno segnalate alcune patologie sistem-

Tabella 5.4 Quando sospettare la sindrome di Klinefelter in età adulta

Fenotipo "classico"

- Si rivolge al medico per infertilità (azoospermia, oligozoospermia grave) e/o disturbi sessuali
- Ipofertrofia testicolare (< 5 ml) e ↑ consistenza
- Statura superiore al target genetico
- Arti inferiori lunghi e apertura braccia che supera l'altezza di almeno 2 cm
- Riduzione caratteri sessuali secondari
- Ginecomastia
- Obesità centrale
- Ipogonadismo ipergonadotropo

↓
Diagnosi facile

Fenotipo non "classico"

- Infertilità (azoospermia, oligozoospermia grave) e/o
- Ipofertrofia testicolare (< 5 ml) e ↑ consistenza e/o
- Elevati livelli di gonadotropine (FSH e LH)

↓
Diagnosi più difficile

FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

che frequentemente correlate alla sindrome di Klinefelter: vene varicose con conseguente incremento di eventi tromboembolici, ridotta densità ossea con aumentato rischio di fratture, tumore mammario, tumori a cellule germinali, anemia e ritardi in specifici ambiti del linguaggio e dell'apprendimento. Particolare attenzione deve essere posta per il dimostrato incremento di patologie metaboliche come l'obesità, il diabete mellito e la sindrome metabolica nei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter.

Il fenotipo "non classico" si può presentare solamente con alterazione dei parametri seminali, ipotrofia testicolare ed elevati valori delle gonadotropine. In questi casi la diagnosi di sindrome di Klinefelter può risultare più difficile, anche se la ridotta volumetria gonadica dovrebbe indurre a porre il sospetto. Al contrario, la diagnosi può risultare molto difficile nei casi con mosaicismi in cui il cariotipo del paziente è in parte 47,XXY e in parte 46,XY. In questi pazienti i sintomi possono essere molto sfumati e anche la volumetria testicolare solo modicamente ridotta.

Assetto ormonale

L'assetto ormonale è abbastanza caratteristico: valori del testosterone sierico frequentemente basso o ai limiti bassi del range di normalità, FSH costantemente elevato e LH molto frequentemente ai limiti alti o francamente elevato, estradiolo e SHBG elevati nella maggior parte dei casi, inibina B costantemente elevata dalla pubertà in avanti e *insulin-like factor 3* (INSL3) mediamente basso. La concentrazione di testosterone libero (calcolato sulla base del valore di testosterone totale e di SHBG) documenta meglio del testosterone totale la reale condizione di ipogonadismo a causa del frequente aumento dell'SHBG. Peraltro, a oggi il dosaggio dell'INSL3 non viene routinariamente eseguito nei laboratori assistenziali e quindi scar-

samente utilizzato nell'iter diagnostico. INSL3 è un ormone peptidico secreto dalle cellule di Leydig fetali e i suoi livelli diminuiscono con l'età. Dopo la fase intermedia della pubertà, l'inibina B è prodotta dalle cellule di Sertoli e dalle cellule della spermatogenesi costituendo, quindi, un marker della funzione delle cellule di Sertoli e dell'attività dei tubuli seminiferi; svolge anche un ruolo fondamentale nella regolazione della secrezione dell'FSH. L'estradiolo è caratteristicamente elevato, così come il rapporto estradiolo/testosterone.

20° criterio di appropriatezza: Una volta posto il dubbio diagnostico, si analizza il cariotipo su coltura di linfociti periferici, che consente di avere una diagnosi definitiva. È importante eseguire tale indagine su un numero sufficiente di metafasi per escludere/quantificare la presenza di forme di mosaicismi.

Management clinico

Una volta posta la diagnosi di sindrome di Klinefelter, il management clinico può essere distinto in:

- esami di base per inquadrare la sindrome e indirizzare la terapia (oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo):
 - esame del liquido seminale,
 - inquadramento endocrino (testosterone totale, FSH, LH, SHBG, estradiolo, inibina B);
- esami di approfondimento per inquadrare le comorbidità legate alla sindrome:
 - emocromo,
 - DEXA lombare e femorale e metabolismo fosfo-calcico (calcemia, fosforemia, 25OH vitamina D, PTH),
 - metabolismo glucidico (glicemia, insulina, OGTT),
 - metabolismo lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi),

- TSH, fT3, fT4,
- PSA,
- BetaHCG, CEA,
- ecografia mammaria,
- Rx del torace,
- ecocardiografia,
- valutazione psiconeurologica, ove necessario;
- diagnostica e terapia dell'infertilità (oltre all'esame del liquido seminale e all'assetto ormonale):
 - ecografia testicolare,
 - crioconservazione degli spermatozoi da eiaculato o da tessuto testicolare. La raccolta dell'eiaculato va eseguita in giovane età prima della deriva apoptotica delle cellule germinali che si verifica alla pubertà e prima di iniziare il trattamento con androgeni. Data la complessità della procedura, i giovani pazienti vanno affidati a Centri specializzati. Poiché solo circa il 10% dei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter presenta spermatozoi nell'eiaculato, si ricorre frequentemente alla ricerca direttamente nel testicolo mediante tecnica di estrazione spermatica per microchirurgia testicolare (*testicular sperm extraction*, TESE). In percentuali variabili a seconda degli studi, la TESE ha successo e permette di candidare questi pazienti alle tecniche di fecondazione medicalmente assistita. Anche per la crioconservazione di spermatozoi da tessuto testicolare si deve ricordare che il danno alla linea spermatogenetica è progressivo e, di conseguenza, è molto importante una diagnosi precoce,
 - eventuale analisi delle aneuploidie spermatiche,
 - il counseling genetico è fondamentale per le coppie che possono accedere a cicli di fecondazione *in vitro*, anche per l'aumentato rischio di aneuploidie dei cromosomi sessuali nella progenie;
- terapia dell'ipogonadismo: un soggetto con sindrome di Klinefelter e ipogonadismo necessita di una terapia sostitutiva con androgeni, che va iniziata il prima possibile, ma, ove possibile, dopo aver effettuato tutte le procedure riguardanti la fertilità. Non ci sono studi di comparazione tra le diverse formulazioni di testosterone, per cui la scelta dipende dagli stessi fattori in gioco negli altri casi di ipogonadismo. Durante la terapia i livelli di testosteronemia dovrebbero essere riportati intorno alla metà del range di riferimento e l'LH dovrebbe normalizzarsi. L'andamento dei sintomi clinici riportato dai pazienti è un parametro importante per aggiustare la terapia sostitutiva;
- terapia delle comorbidità: la terapia sostitutiva con testosterone è efficace per migliorare il desiderio sessuale, la densità minerale ossea, l'anemia, i caratteri sessuali secondari, la forza muscolare, l'obesità e l'insulino-resistenza. Per la terapia del sovrappeso/obesità sono anche necessari una terapia dietetica ed eventuali cambiamenti dello stile di vita. In presenza di ridotta massa ossea è necessario valutare la supplementazione con calcio e/o vitamina D e l'eventuale associazione con bisfosfonati. La terapia sostitutiva con testosterone non è efficace sulla ginecomastia, che deve quindi essere trattata chirurgicamente, se insorgono problemi di tipo estetico e psicologico per il paziente;
- follow-up: la terapia sostitutiva con testosterone va monitorata sia per quanto riguarda l'ottimizzazione del dosaggio, sia per gli eventuali effetti collaterali mediante il monitoraggio dell'ematocrito, l'esplorazione rettale e il dosaggio del PSA. Il follow-up è inizialmente trimestrale allo scopo di ottimizzare la terapia sostitutiva fino a ottenere una normalizzazione

dei livelli di testosterone (e LH) e un miglioramento dei sintomi riferiti dal paziente e dei segni clinici; successivamente sarà sufficiente un controllo clinico-laboratoristico annuale. Il follow-up è inoltre necessario per prevenire e curare le complicanze sistemiche che si associano alla sindrome. Con scadenza biennale il paziente deve ripetere: DEXA, Rx del torace ed ecografia mammaria.

Sindrome di Kallmann

Il deficit isolato della secrezione di GnRH ipotalamico può presentarsi con ipogonadismo ipogonadotropo idiopatico senza anosmia o essere associato a ipo-anosmia nella sindrome di Kallmann. La sindrome di Kallmann rappresenta la causa più frequente di deficit gonadotropinico isolato, con una prevalenza di circa 1 su 10.000 nati maschi. Può presentarsi in forma sia sporadica sia familiare, trasmessa generalmente con carattere autosomico dominante, ma anche autosomico recessivo o legato al cromosoma X. Sono stati identificati vari geni responsabili della sindrome di Kallmann e del deficit isolato di gonadotropine (vedi *Tabella 2.14*).

Clinica

La presenza di iposmia o anosmia è caratteristica della sindrome di Kallmann. Tipicamente il paziente non percepisce odori come la vaniglia e la lavanda, mentre sostanze irritanti per il nervo trigemino (es. l'ammoniaca) vengono riconosciute. Il disturbo olfattorio viene quindi documentato con test olfattometrici. È inoltre utile eseguire un'accurata anamnesi familiare.

L'esame obiettivo evidenzia uno sviluppo puberale incompleto o assente con volume testicolare ridotto, mancata pigmentazione scrotale, micropene, assenza o scarsità di peli. L'habitus è di tipo

eunucoide, con distribuzione dell'adipe di tipo femminile, ed è frequente una ginecomastia bilaterale. Se non adeguatamente e tempestivamente curata, la sindrome di Kallmann può associarsi a una condizione di infertilità.

Nella maggior parte dei casi il soggetto con sindrome di Kallmann presenta altre anomalie come criptorchidismo, agenesia renale monolaterale, palatoschisi, sordità congenita e malformazioni scheletriche (es. asimmetria cranio-facciale, IV metacarpo corto).

Diagnosi

Il quadro ormonale è caratterizzato da deficit di gonadotropine, livelli sierici di testosterone bassi e inibina B ridotta. Il deficit di gonadotropine può essere di grado variabile: si possono avere forme complete, in cui entrambi i livelli di LH e FSH sono bassi e non c'è alcuna evidenza di maturazione sessuale, e forme incomplete, con deficit parziale di GnRH, in cui prevale il deficit di LH e si ha uno sviluppo sessuale incompleto. Sebbene sia ampiamente utilizzato, il test con GnRH può non essere completamente diagnostico.

Prima di formulare una diagnosi di deficit gonadotropinico isolato è necessario studiare tutte le altre tropine ipofisarie, per escludere il coinvolgimento di altri assi ormonali eventualmente associati alla sindrome di base. È necessario eseguire una RM dell'encefalo per escludere malformazioni, processi espansivi e infiltrativi a carico della regione ipotalamo-ipofisaria e per documentare l'eventuale ipoplasia dei bulbi e dei tratti olfattori.

Sebbene la sindrome di Kallmann sia rara e l'analisi di mutazioni dei geni responsabili non sia facilmente eseguibile, di fronte al fondato sospetto clinico è raccomandata l'analisi genetica. L'ecografia scrotale è importante per obiettivare la volumetria testicolare e per escludere anomalie delle vescichette seminali e dei dotti deferenti.

Nei pazienti con sindrome di Kallmann può infine essere utile eseguire un esame ecografico renale per escludere malformazioni renali che spesso si associano alla sindrome.

Terapia

La terapia consiste nell'induzione ormonale della pubertà e della fertilità. Non è disponibile una terapia per l'anosmia. Nel paziente giovane che desidera uno sviluppo armonico e il recupero della fertilità sono indicati trattamenti rivolti a stimolare l'intero asse ipofisi-gonadi. Gli strumenti farmacologici utili a questo fine sono il GnRH o le gonadotropine. Il GnRH deve essere somministrato in maniera pulsatile, per via sottocutanea per mezzo di una pompa che infonda dei boli ogni 120 minuti. Questa terapia può correggere anche l'eventuale criptorchidismo. Le gonadotropine vengono invece somministrate ogni 2-3 giorni. Questi trattamenti hanno un'efficacia simile nel ristabilire un normale sviluppo testicolare e nel favorire una produzione di spermatozoi e di testosterone. La fertilità viene generalmente raggiunta dopo alcuni mesi di terapia. È d'obbligo ricordare che una gravidanza rende possibile la trasmissione del difetto genetico ai figli. Nel soggetto che invece non desidera una paternità, la terapia dell'ipogonadismo può essere quella sostitutiva con androgeni.

Sindrome di Lawrence-Moon-Biedl

È una sindrome rara, di cui si conoscono a oggi 12 geni differenti responsabili. È caratterizzata da retinite pigmentosa, ipogonadismo ipogonadotropo, associato a ritardo mentale, poli- o sindattilia, obesità e malformazioni renali. La retinite pigmentosa è praticamente sempre presente in questi pazienti e può determinare ipovisione e cecità. Le malformazioni renali conducono spesso a

insufficienza renale nell'età adulta. Meno costanti sono le malformazioni cardiache, il diabete, l'ipertensione e il morbo di Hirschsprung. L'approccio clinico alla sindrome di Lawrence-Moon-Biedl deve essere quindi multidisciplinare e l'andrologo svolge un ruolo essenziale nel diagnosticare e trattare l'ipogonadismo.

Sindrome di Prader-Willi

È una sindrome rara, con frequenza di circa 1 su 25.000 nati, e si presenta per lo più in forma sporadica. È causata dalla delezione o alterazione di un gene o di geni del braccio lungo prossimale del cromosoma paterno 15 o dalla disomia materna del cromosoma 15.

La sindrome di Prader-Willi è caratterizzata da obesità, ipogonadismo ipogonadotropo, criptorchidismo, ritardo mentale e bassa statura. La sindrome può essere sospettata già durante la gravidanza quando si rileva una riduzione dei movimenti fetali. I pazienti presentano sin dalla nascita ipotonia, criptorchidismo e dimensioni ridotte di mani e piedi. L'esordio degli altri sintomi caratterizzanti la condizione morbosa, quali il ritardo mentale e l'obesità grave da iperfagia incontrollabile, può essere ugualmente precoce oppure più tardivo.

Sindrome da insensibilità agli androgeni

La sindrome da insensibilità agli androgeni è una malattia recessiva legata al cromosoma X causata da un'anomalia del gene per il recettore degli androgeni (AR) che è localizzato in Xq11-12. Sono state riportate più di 300 diverse mutazioni nel gene AR, la maggior parte delle quali è rappresentata da alterazioni puntiformi che portano a sostituzione amminoacidica.

I soggetti affetti possono presentare diversi fenotipi

che variano da un fenotipo femminile completo (sindrome di Morris) all'ambiguità genitale e al maschio infertile. I maschi infertili con mutazioni dell'*AR* presentano azoospermia o grave oligozoospermia, sia come manifestazione isolata sia associata ad altre anomalie dovute a una scarsa sensibilità agli androgeni (come criptorchidismo, ipospadia, ginecomastia, scarsa virilizzazione). Per lo studio e l'eventuale individuazione dei testicoli è necessario un esame ecografico e/o risonanza magnetica.

Questi soggetti hanno un caratteristico profilo ormonale con aumentati livelli plasmatici di LH e testosterone normale oppure aumentato. Il pro-

dotto LH per testosterone, chiamato indice di sensibilità agli androgeni (ASI), può essere utile nell'identificare i pazienti a rischio di mutazioni del gene *AR*.

Per quanto riguarda la terapia, nei casi con fenotipo maschile è indicata la terapia sostitutiva con testosterone. Nei casi di genitali ambigui diagnosticati prima della pubertà sono indicate la chirurgia ricostruttiva di tipo femminile e l'asportazione dei testicoli; quindi si provvede a instaurare la terapia sostitutiva estro-progestinica. Nella sindrome di Morris la terapia consiste nella rimozione chirurgica dei testicoli e nella terapia estro-progestinica sostitutiva.

6. Valutazione laboratoristica e controllo di qualità dello spermogramma

Lo spermogramma è un'indagine complessa e richiede una competenza specialistica e un laboratorio dedicato.

In Italia, oltre l'80% degli spermogrammi viene eseguito senza competenze specifiche e controlli di qualità adeguati a un'indagine citologica di tale importanza.

Lo spermogramma costituisce l'indagine di laboratorio di primo livello che definisce la potenzialità fecondante del partner maschile di una coppia; inoltre, è indispensabile per la valutazione della salute del maschio, in relazione alla presenza di patologie andrologiche da prevenire o da trattare.

Tale indagine, inserita in un iter diagnostico appropriato, consente di impostare terapie mediche o chirurgiche o di indirizzare la coppia verso la fecondazione assistita. Infine, è l'indagine necessaria per realizzare un programma di crioconservazione del seme in caso di patologie che richiedano terapie potenzialmente sterilizzanti.

Come detto, molto spesso, tuttavia, l'esame del liquido seminale viene eseguito con scarsa competenza specifica, come se si trattasse di un'analisi non specialistica. Da anni sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sia le Società scientifiche nazionali e internazionali hanno proposto standard di riferimento e hanno predisposto un

protocollo condiviso di standardizzazione delle procedure dell'esame del liquido seminale.

Come in tutte le analisi di laboratorio, anche per lo spermogramma occorre distinguere tre fasi: preanalitica, analitica e postanalitica (*Tabella 6.1*). Tutte queste fasi richiedono un'uguale attenzione del laboratorista e del clinico che le interpreta, in quanto un errore in una di queste fasi può alterare l'attendibilità del risultato finale.

Tabella 6.1 Esame liquido seminale: percorso metodologico

Fase preanalitica

• Giorni di astinenza	3-5 giorni (2-7 giorni)
• Modalità di raccolta	Completa, per masturbazione
• Tipo di contenitore	Sterile per urine
• Modalità di consegna	Entro 30-60 minuti dalla raccolta

Fase analitica

- Valutazione macroscopica
 - volume, pH, aspetto, viscosità, fluidificazione
- Valutazione microscopica
 - componente gametica: numero, motilità, morfologia
 - componente cellulare non nemaspermica: leucociti, emazie, zone di spermioagglutinazione, corpuscoli prostatici, cellule epiteliali

Fase postanalitica

La refertazione dell'esame seminale deve essere la più completa possibile e deve prevedere la descrizione dettagliata di tutti i parametri esaminati. Devono essere sempre riportati i valori di riferimento; in particolare, a oggi vengono utilizzati quelli indicati dall'ultima edizione del Manuale OMS (2010)

Fase preanalitica

La fase preanalitica comprende le norme relative alla raccolta del liquido seminale e la successiva processazione del campione.

Norme per la raccolta del campione seminale

Le norme di raccolta del campione seminale necessitano di un'adeguata standardizzazione come avviene per altri campioni biologici e devono essere comunicate al paziente in maniera chiara. Tali norme riguardano i giorni di astinenza, le modalità di raccolta, il contenitore e le modalità di consegna. Per quanto riguarda il numero minimo e massimo di giorni di astinenza da eiaculazioni prima della raccolta si suggeriscono due possibilità, una più ampia di 2-7 giorni e una più stretta di 3-5 giorni, che consente una valutazione meno soggetta a variazioni casuali. Ciò è indispensabile per poter standardizzare la quantità e qualità degli spermatozoi prodotti, per poter effettuare confronti con altri esami precedenti o successivi e per l'interpretazione dell'esame seminale rispetto ai valori di riferimento. Il campione seminale deve essere raccolto per masturbazione; solo in casi di incapacità o opposizione etica o psicologica alla masturbazione, può essere consentita la raccolta in appositi preservativi non citotossici. È preferibile che il campione venga raccolto in laboratorio, specie se esistono motivi medico-legali (es. crioconservazione del seme, cause di disconoscimento di paternità) che impongono tale scelta. È tuttavia accettabile che il campione venga raccolto in altra sede (es. ambiente domestico) per motivi psicologici o organizzativi.

Il contenitore migliore per eseguire questa analisi è quello sterile per urine. Il campione deve essere consegnato entro 30-60 minuti dall'eiaculazione e, se raccolto in sede diversa dal laboratorio, deve

essere protetto dalle eccessive escursioni termiche e trasportato senza capovolgere il contenitore per evitarne la fuoriuscita e per provocare il minore traumatismo cellulare possibile.

Tali indicazioni possono essere disattese solo se l'analisi deve essere eseguita con urgenza per interventi chirurgici, inizio di chemioterapia o radioterapia, grave difficoltà o impossibilità del paziente a eiaculare.

La seconda parte della fase preanalitica è rappresentata dalla processazione del campione e consiste nel porre il contenitore in un termostato a temperatura controllata (35-37 °C) per consentire il processo di fluidificazione e nel trasferimento del campione dal contenitore sterile per urine in una provetta conica graduata. Tali norme sono essenziali per evitare artefatti ed errori nella successiva fase analitica.

Fase analitica

La fase analitica va distinta in due momenti successivi: valutazione macroscopica e microscopica.

Valutazione macroscopica

In questa fase si valutano i seguenti parametri: volume, pH, aspetto, fluidificazione e viscosità. Tali variabili dovrebbero essere esaminate entro la prima ora dall'eiaculazione e non più tardi di 2 ore, comunque sempre al termine del processo di fluidificazione.

Il volume si calcola in millilitri (ml) ed è un parametro fondamentale per la successiva valutazione della quantità di spermatozoi per eiaculato e della pervietà delle vie seminali, infatti un volume ridotto può essere indicativo di un'ostruzione. Il pH si valuta utilizzando cartine al tornasole con un range molto stretto (fra 6 e 10). Un pH < 7 associato a basso volume consente di indirizzare

verso una diagnosi di alterazione della secrezione delle vescicole seminali, mentre valori > 8 sono talora associati a patologie flogistiche.

L'aspetto si valuta ponendo la provetta di fronte a una fonte luminosa. L'aspetto fisiologico del seme è avorio opalescente (aspetto proprio o fisiologico o normale). Può essere trasparente se la componente cellulare è molto scarsa (aspetto acquoso); rosato, rosso o rosso bruno in caso di presenza di emazie (ematico), bianco-latte se costituito solo da secreto prostatico (lattescente), bianco-giallastro in caso di piospermia (pioide) o di assunzione di farmaci o sostanze pigmentate.

La fluidificazione si valuta facendo percolare il seme da una pipetta lungo le pareti della provetta e osservando il fluido in trasparenza contro una sorgente luminosa. La fluidificazione del seme avviene in un tempo variabile tra 10 e 60 minuti e in funzione di tali tempi e della sua completezza viene definita: fisiologica, completa e normale oppure irregolare, incompleta, finemente irregolare o ritardata se permangono coaguli o filamenti.

La viscosità si valuta facendo gocciolare il liquido seminale da una pipetta: se le gocce si staccano una dopo l'altra viene definita normale. È aumentata e può essere indicativa di patologie flogistiche acute o croniche se le gocce sono sostituite da un unico filamento, oppure diminuita se le gocce si staccano più rapidamente a causa di una scarsa componente cellulare.

Valutazione microscopica

Valutazione della componente gametica

Per la valutazione dei gameti maschili è necessario rilevare sempre i seguenti tre parametri: numero, motilità e morfologia. Non devono essere considerati validi i referti che non riportino le tre voci con i dettagli sotto descritti, in quanto privi di valore clinico.

Il numero di spermatozoi deve essere valutato sia per ml sia per eiaculato totale, al fine di definire l'attività spermatogenetica testicolare strettamente correlata con il quadro ormonale. In caso di assenza di spermatozoi in sospensione è necessario centrifugare l'eiaculato e ricercare gli spermatozoi nel sedimento. Solo in assenza di spermatozoi nell'intero sedimento è possibile definire il paziente azoospermico. La diagnosi di azoospermia deve essere confortata da una ripetizione dell'analisi per almeno due o tre volte. Nei casi in cui l'azoospermia si associa a volume e pH nei valori di norma, viene definita secretiva, cioè causata da un'alterazione testicolare; se, invece, l'azoospermia si associa a volume e pH al di sotto dei valori di normalità si definisce ostruttiva, cioè causata da un'ostruzione a livello delle vie seminali.

La motilità nemaspermica viene valutata in percentuale a tempi fissi dall'eiaculazione. La motilità deve essere sempre definita, anche da un punto di vista qualitativo, come segue: progressiva, non progressiva, immobile. L'alterazione della motilità è correlata a quasi tutte le patologie andrologiche e non è pertanto un sintomo patognomonico. Solo nel caso di assenza di motilità (acinesia) si può sospettare una patologia genetica legata all'alterazione della costituzione microtubulare del flagello (sindrome delle cilia immobili) talora correlata con la sindrome di Kartagener. La motilità può essere valutata anche con sistemi computerizzati denominati *Computer-Assisted Sperm Analysis* (CASA); tale analisi non può comunque sostituire la valutazione microscopica e viene utilizzata prevalentemente per ricerca.

La morfologia nemaspermica viene valutata su un preparato a fresco e su un preparato fissato e colorato con colorazioni specifiche. In particolare, le atipie vengono descritte in base al distretto della struttura cellulare in cui sono localizzate: testa, collo, coda. Come per la motilità, l'alterazione

Tabella 6.2 Valori di riferimento del Manuale OMS (2010)

	Volume	Numero/ml	Concentrazione/ eiaculato	Motilità progressiva	Motilità totale	Forme tipiche
5° percentile	1,5 ml	15×10^6	39×10^6	32%	40%	4%
50° percentile	3,7 ml	73×10^6	255×10^6	55%	61%	15%
95° percentile	6,8 ml	213×10^6	802×10^6	72%	78%	44%

della morfologia spermatica non è correlata a singole patologie andrologiche.

Nei casi in cui il campione seminale presenti rari spermatozoi in sospensione o solo nel sedimento, condizione definita criptozoospermia, non è possibile dare una definizione percentuale della motilità e della morfologia spermatiche, pertanto è necessario descrivere tali parametri solo qualitativamente nella sezione dedicata alle osservazioni.

Valutazione della componente non gametica

Tale valutazione consente di individuare le seguenti componenti: leucociti, emazie, elementi della linea germinativa, cellule epiteliali di sfaldamento, zone di spermioagglutinazione, corpuscoli prostatici. I leucociti sono rappresentati prevalentemente dai neutrofili, ma anche da macrofagi e linfociti, vengono valutati in milioni/ml e in una concentrazione superiore a 1×10^6 /ml sono considerati un importante indicatore di flogosi/infezione del tratto genitale. Le emazie non dovrebbero essere presenti nell'eiaculato e se presenti sono sintomo di microemorragie o di patologie flogistiche. Gli elementi della linea germinativa sono sempre presenti nell'eiaculato e sono rappresentati prevalentemente da spermatozoi e spermatozoidi, più raramente spermatozoni. Le cellule epiteliali di sfaldamento derivano dall'apparato genitourinario e possono presentarsi isolate o in piccoli ammassi; vengono indicate come rare, presenti o numerose e solo in questo caso possono essere segno di esfoliazione patologica di tipo infiammatorio. Le zone di spermioaggluti-

nazione possono essere costituite da aggregati cellulari misti (spermatozoi e leucociti o altre cellule) o di soli spermatozoi; in quest'ultimo caso possono essere suggestive per la presenza di una reazione autoimmune antispermatozoo. Vengono valutate a fresco e indicate come rare, presenti o numerose. Infine, i corpuscoli prostatici sono rappresentati da materiale non cellulare proveniente dalla prostata. Non sono quasi mai correlati con patologie prostatiche specifiche.

Per meglio affrontare l'interpretazione dei dati derivanti dall'esame del liquido seminale è opportuno conoscere e utilizzare i valori di riferimento proposti dall'OMS 2010 (Tabella 6.2).

Fase postanalitica

La fase postanalitica consiste nella definizione di un referto chiaro e dettagliato.

La refertazione dell'esame seminale deve essere la più completa possibile, anche in funzione della sua valenza medico-legale, e deve prevedere la descrizione di tutti i parametri esaminati; può inoltre prevedere osservazioni ma non giudizi clinici sulla fertilità del paziente. Non devono mai comparire, in un referto seminale corretto, i cosiddetti "indici di fertilità"; da molto tempo sono considerati non solo privi di significato clinico, ma spesso addirittura fuorvianti. Devono essere sempre riportati i valori di riferimento; in particolare, a oggi vengono utilizzati quelli indicati dalla ultima edizione del Manuale OMS (2010). Tali va-

lori derivano da analisi seminali eseguite su ampie casistiche di uomini fertili provenienti da otto Paesi in tre continenti, la cui partner ha ottenuto una gravidanza entro 12 mesi; tali dati non assumono una distribuzione regolare cioè gaussiana e quindi non è possibile descriverli con $\text{media} \pm \text{DS}$ (deviazione standard), ma con i percentili (vedi *Tabella 6.2*).

Controllo di qualità

Data la complessità dell'analisi seminale è opportuno che ogni laboratorio di seminologia sia dotato di un programma di controllo di qualità interno che preveda un controllo intra-operatore e un controllo inter-operatori. Dovrebbe essere prevista, inoltre, l'adesione a un programma di qualità esterno che preveda la valutazione, in cieco, di campioni seminali per controllare l'attendibilità del laboratorio stesso. Si basa sull'analisi di campioni inviati al laboratorio da un laboratorio di riferimento o da organismi regionali, nazionali o internazionali.

Controllo di qualità interno

Qualunque misura sperimentale è affetta da errore. Si definisce errore di un'analisi quantitativa la differenza tra il valore vero (noto o incognito) della sostanza dosata e il valore rilevato con il procedimento analitico. Si distinguono due tipologie di errore: casuale e sistematico.

Gli errori casuali sono per principio inevitabili e vengono compiuti senza che l'operatore se ne possa rendere conto. Tali errori sono generalmente imputabili all'analista e alle condizioni operative. Gli errori sistematici, invece, falsano il risultato analitico in maniera costante cioè "sistematica", sono caratterizzati dall'aver una causa conosciuta o comunque individuabile ed eliminabile e si ri-

petono tutte le volte che si effettua lo stesso tipo di analisi con lo stesso metodo. L'obiettivo del controllo di qualità è verificare la presenza e l'entità degli errori, casuali e sistematici, e annullarli ove possibile. Un modo semplice per effettuare il controllo di qualità interno è includere i campioni di controllo nella routine normale del laboratorio e seguire costantemente i risultati di questi campioni utilizzando le carte di controllo. È importante, quindi, che i campioni di controllo siano analizzati come tutti gli altri campioni e non trattati in modo speciale per evitare di produrre un risultato più preciso e accurato di quello dei campioni di routine.

Come in ogni laboratorio di patologia clinica, anche nel laboratorio di seminologia è necessaria la produzione di dati attendibili, al fine di fornire al clinico un indispensabile supporto per definire una corretta diagnosi. La valutazione del liquido seminale è un esame di tipo citologico molto complesso e difficile da standardizzare a livello procedurale, infatti il campione, anche se ben miscelato, è caratterizzato da una distribuzione casuale degli spermatozoi che potrebbe determinare una scarsa precisione nei risultati. L'analisi di tutti i parametri seminali (concentrazione, motilità e morfologia) si esegue valutando un'aliquota di campione biologico che si presume essere rappresentativa della totalità del campione. Un errore casuale in questa fase rappresenta un tipico errore di campionamento. Il controllo di qualità diventa, quindi, essenziale per rilevare e correggere i possibili errori, per garantire accuratezza e precisione e ridurre la variabilità dei risultati intra- e inter-operatore. In particolare, è fondamentale controllare i parametri descrittivi della spermatogenesi, cioè concentrazione, morfologia e motilità nematospermica.

Gli errori che il controllo di qualità aiuta a evidenziare possono essere distinti in due tipologie: errori

di sapere e procedurali. Gli errori di sapere sono relativi a una scarsa conoscenza specifica della spermatogenesi umana e della fisiopatologia della riproduzione. Tale tipologia di errore può essere superata con opportuni percorsi formativi sia teorici sia pratici. Gli errori procedurali possono essere sia casuali sia sistematici e includono: incompleto miscelamento del campione, scarsa tecnica nel pipettaggio e nella manipolazione, esposizione del campione a temperature variabili, scarsa qualità dei microscopi, mancata calibrazione degli strumenti (pipette, incubatori, centrifughe ecc.).

Controllo di qualità esterno

Il controllo di qualità esterno permette di confrontare i risultati di un laboratorio con quelli di altri laboratori, al fine di valutare l'attendibilità e se possibile migliorarla. Il controllo di qualità esterno e quello interno sono complementari ed entrambi necessari. Il controllo di qualità esterno è realizzato da laboratori di riferimento, organismi nazionali o internazionali. Tali strutture hanno la funzione di preparare e gestire un numero elevato di campioni di controllo derivanti tutti da un unico pool, che verranno inviati anonimi ai laboratori iscritti al programma di qualità. In particolare, nel controllo di qualità in seminologia verranno predisposte e inviate:

- aliquote di liquido seminale (fissato o crioconservato) per la valutazione della concentrazione e della morfologia nemaspermica;
- registrazioni su supporto magnetico di campioni seminali per la valutazione della cinetica nemaspermica.

I risultati delle analisi verranno inviati da ogni laboratorio al Centro organizzatore che eseguirà le analisi statistiche e invierà l'insieme dei dati in forma anonima. Lo scopo del controllo di qualità non è mai punitivo, ma il confronto dei propri dati con quelli degli altri partecipanti aiuterà i seminologi a migliorare l'attendibilità del proprio laboratorio.

1° criterio di appropriatezza: L'esame del liquido seminale non è un'analisi di laboratorio routinaria di comune esecuzione, ma presuppone:

- un periodo di formazione specifico, che dovrebbe essere certificato in base a un adeguato numero di analisi eseguite secondo le norme e sotto la guida di un esperto seminologo;
- un laboratorio dedicato a questa tipologia di analisi con strumentazione di qualità e microscopi di ultima generazione;
- un programma di controllo di qualità sia interno sia esterno.

7. La crioconservazione del seme e del tessuto testicolare

In tutti i casi in cui la spermatogenesi è a rischio va proposta al paziente la crioconservazione del seme. La crioconservazione del seme o del tessuto testicolare è una metodologia che permette di conservare vitali gli spermatozoi per un tempo indefinito a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ e rappresenta un formidabile strumento per pazienti che si sottopongono a trattamenti medici o chirurgici potenzialmente in grado di indurre sterilità e per pazienti affetti da azoospermia secretoria o escretoria che possono accedere alle tecniche di fecondazione assistita. I primi tentativi di congelamento del seme, da parte di Spallanzani e Mantegazza, risalgono a circa 200 anni fa, anche se la storia della criobiologia degli spermatozoi umani inizia alla fine degli anni Quaranta quando Polge scopre le proprietà crioprotettive del glicerolo. Tale scoperta ha consentito di conservare gli spermatozoi umani in ghiaccio secco a $-79\text{ }^{\circ}\text{C}$. Successivamente è stato utilizzato l'azoto liquido e la crioconservazione del liquido seminale si è diffusa rapidamente in molti Paesi con l'istituzione di strutture dedicate definite Banche del Seme.

Aspetti metodologici

Il maggiore problema biologico della crioconservazione cellulare è rappresentato dal possibile

danno sui meccanismi di controllo delle attività molecolari causato dall'abbassamento della temperatura. Infatti, tutti i processi vitali si svolgono grazie a modificazioni biochimiche che avvengono in seguito a movimenti molecolari in ambiente acquoso.

Se l'acqua intra- ed extracellulare viene trasformata in ghiaccio per bloccare gli spostamenti molecolari e se il sistema biologico può essere successivamente riportato a temperatura ambiente senza che si verifichino danni cellulari, è possibile creare uno stato di "animazione sospesa", che consente la conservazione delle cellule per periodi di tempo variabili. Perché ciò avvenga è necessario seguire specifiche procedure. Infatti, le cellule vitali esposte a basse temperature subiscono danni irreversibili che ne provocano la morte. Per ovviare a tali danni si ricorre in criobiologia a metodologie specifiche (uso di sostanze crioprotettive e idonei tempi e procedure di congelamento e scongelamento), al fine di proteggere il materiale biologico dallo shock termico.

In campo seminologico la possibilità di congelare la cellula nemaspermica è basata sull'impiego di terreni di crioconservazione, costituiti da sostanze che hanno lo scopo di preservare lo spermatozoo dalla disidratazione e dall'aumento della concentrazione di sali, di proteggerlo dallo shock termico,

di salvaguardare l'integrità della membrana cellulare, soprattutto nella parte lipoproteica, e di ottimizzare l'osmolarità nei fluidi extracellulari. La crioconservazione si effettua nei vapori di azoto mediante due metodologie che prevedono un congelamento lento oppure rapido. Il primo metodo si avvale di apparecchiature automatiche che portano gradualmente le cellule dalla temperatura ambiente a quella di crioconservazione con velocità controllata. Il secondo metodo permette, invece, un congelamento rapido e non richiede attrezzature sofisticate come il precedente.

La fase di scongelamento deve consentire alle cellule di recuperare le normali attività biologiche, limitando quanto più possibile rapide differenze di temperatura. Pertanto, è necessario estrarre lentamente il materiale biologico dall'azoto liquido e consentire il raggiungimento dell'equilibrio termico tra materiale cellulare e ambiente esterno. La sopravvivenza cellulare dopo il congelamento e lo scongelamento dipende in larga misura dalla capacità di ridurre al minimo la formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari ed extracellulari utilizzando adeguate metodologie di raffreddamento e di riscaldamento. Gli spermatozoi umani, grazie alla loro struttura cellulare e all'azione del glicerolo, tollerano una serie di variazioni di temperature; infatti, sopportano i danni causati da un rapido raffreddamento iniziale (shock da freddo), in funzione dell'elevata fluidità di membrana dovuta agli acidi grassi insaturi del doppio strato lipidico e della scarsissima quota citoplasmatica con il conseguente basso contenuto di acqua (circa il 50%).

Indicazione alla crioconservazione del seme

Le principali indicazioni alla crioconservazione omologa del seme e del tessuto testicolare sono riportate nella *Tabella 7.1*.

Tabella 7.1 Principali indicazioni alla crioconservazione del seme

- Pazienti affetti da patologie neoplastiche o autoimmuni che si sottopongono a terapie in grado di causare sterilità transitoria o permanente
- Pazienti affetti da patologie urologiche che si devono sottoporre a interventi chirurgici in grado di alterare i meccanismi dell'eiaculazione
- Pazienti con lesioni del midollo spinale
- Pazienti inseriti in programmi di fecondazione assistita

Pazienti affetti da patologie neoplastiche

I tumori riscontrati nei pazienti che crioconservano il proprio seme sono rappresentati dalle neoplasie che colpiscono i maschi in età fertile, in particolare i tumori testicolari e i linfomi (Hodgkin e non-Hodgkin).

Il tumore del testicolo rappresenta l'1-2% di tutti i tumori maschili e il 4-10% di tutti i tumori del tratto genitourinario. L'incidenza nella popolazione maschile è in reale aumento, pari a 3-4 casi ogni anno per 100.000 abitanti. Negli ultimi vent'anni lo sviluppo della chemioterapia e/o della radioterapia combinate alle tecniche chirurgiche ha permesso un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza di questi pazienti e attualmente circa il 90% di questi tumori diagnosticati precocemente raggiunge la guarigione. Le caratteristiche dei tumori che li rendono più sensibili al trattamento antineoplastico sono: origine dalle cellule germinali (molto radiosensibili e chemiosensibili), modello prevedibile di diffusione, insorgenza in soggetti giovani che solitamente non hanno altre patologie e tollerano meglio trattamenti più aggressivi.

I tumori germinali non seminomatosi sono trattati in prima istanza con orchietomia radicale, resezione dei linfonodi retroperitoneali e, ove necessario, chemioterapia e/o radioterapia. Il protocollo chemioterapico più utilizzato è la

combinazione di etoposide, bleomicina e cisplatino (PEB). I trattamenti antineoplastici possono indurre alterazioni più o meno importanti sulla spermatogenesi, con possibile azoospermia transitoria o irreversibile, e sull'assetto della cromatina nemaspermatica. In particolare, il protocollo PEB esplica la sua azione citotossica determinando la rottura dei singoli filamenti del DNA e bloccando il ciclo cellulare a livello della fase S-G₂. La radioterapia danneggia il materiale nucleare mediante ionizzazione delle molecole di DNA con un'azione diretta o indiretta, impedendo alla cellula di replicarsi e causandone la morte.

Il linfoma è una malattia neoplastica del tessuto linfoide (linfociti T e B e loro precursori). I linfomi sono la terza più frequente neoplasia a livello mondiale, che costituisce il 5% dei tumori maligni e la quinta causa di morte per cancro. Il linfoma di Hodgkin (LH) rappresenta circa il 30% di tutti i linfomi maligni e la sua incidenza è in aumento. Sono più a rischio di malattia i giovani di età fra 20 e 30 anni e gli anziani con età superiore a 70 anni. I linfomi non-Hodgkin (LNH) rappresentano circa il 70% di tutti i linfomi e hanno un picco di incidenza tra 45 e 60 anni (anche se si può essere colpiti a qualsiasi età).

In caso di LH è indicata la polichemioterapia e il regime standard attualmente più impiegato è rappresentato dall'ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina). Nei LNH ad alto grado di aggressività i protocolli di chemioterapia comprendono lo schema CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina e prednisone) o lo schema MACOP-B (metotrexato, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, bleomicina e prednisone). Tutti questi principi attivi sono in grado di agire sul ciclo cellulare del DNA e hanno quindi effetti genotossici. Per tale motivo, a questi pazienti viene consigliato di differire la

gravidanza dopo circa due anni dalla fine del trattamento.

I pazienti oncologici in età fertile, pur dovendo affrontare un problema molto grave, trovano nella crioconservazione del seme non solo la speranza di una fertilità futura, ma anche un sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici. I progressi nella terapia antineoplastica e le sempre più sofisticate tecniche di fecondazione assistita hanno aperto nuove possibilità riproduttive per il maschio infertile e, quindi, la crioconservazione del seme si impone anche nei casi di liquidi seminali gravemente alterati che non avrebbero avuto alcuna possibilità di fecondare in epoca pre-ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). Vista l'importanza della sfera riproduttiva in pazienti molto spesso giovani e senza prole, è indispensabile che tale possibilità venga consigliata dagli specialisti e che ogni Regione si attrezzi per assicurare tale opzione nel modo più rapido ed efficiente possibile. Pertanto, è imperativo informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possono ledere in modo irreversibile la capacità fecondante ed è altrettanto imperativo eseguire la crioconservazione prima dell'inizio di qualsiasi terapia. A oggi questo obiettivo è piuttosto lontano e si valuta che a molti pazienti non venga proposto il deposito del liquido seminale.

1° criterio di appropriatezza: In caso di patologie neoplastiche testicolari, il “periodo finestra” utile per una corretta crioconservazione è quello fra l'intervento chirurgico di orchietomia e l'inizio della chemio- o radioterapia. In caso di altre patologie tumorali, degenerative o autoimmuni, il deposito del seme deve essere comunque eseguito prima di qualunque terapia che possa interferire con la spermatogenesi e con l'integrità del genoma.

Pazienti affetti da patologie urologiche che si devono sottoporre a interventi chirurgici in grado di alterare i meccanismi dell'eiaculazione

La prostatectomia radicale in caso di carcinoma prostatico prevede l'asportazione della prostata e delle vescicole seminali con la successiva anastomosi della vescica con il moncone uretrale. L'intervento è di solito preceduto dall'asportazione dei linfonodi che drenano i linfatici dalla ghiandola prostatica. In caso di ipertrofia prostatica benigna si effettua la resezione transuretrale della prostata mediante una tecnica che permette di rimuovere la parte centrale della prostata mentre la sua capsula permane. Questi interventi spesso si associano a eiaculazione retrograda, cioè al passaggio dello sperma, al momento dell'eiaculazione, in vescica, piuttosto che all'esterno come di norma. Anche in tali patologie la crioconservazione preventiva del liquido seminale può ovviare all'eventuale impotenza generandi a cui vanno incontro questi soggetti.

Pazienti con lesioni del midollo spinale

Un gruppo di pazienti sicuramente meno rappresentato e, a volte, trascurato è quello con lesioni del midollo spinale e conseguente perdita della capacità eiaculatoria. Le lesioni midollari post-traumatiche o post-chirurgiche (e anche altre neuropatie sistemiche come la sclerosi multipla e la neuropatia diabetica) possono associarsi a infertilità. La causa più importante è il danno neurologico delle vie seminali che provoca la mancata fuoriuscita del seme (aneiaculazione) o il passaggio del seme nella vescica (eiaculazione retrograda). L'aneiaculazione può essere trattata ricorrendo alla vibrostimolazione genitale a livello della superficie dorsale e ventrale del glande e sull'area peno-scro-

tale oppure, in caso di fallimento, all'elettroeiaculazione per via rettale; quest'ultima tecnica richiede nel 25% dei casi un'anestesia generale, in particolare nei pazienti con sensibilità conservata e/o lesioni incomplete. È quindi una metodica complessa che richiede personale medico e paramedico adeguatamente addestrato e, non ultimo, risulta particolarmente costosa. Per tali motivi la crioconservazione del seme può offrire ai pazienti il grande vantaggio di non doversi sottoporre più volte a questi trattamenti e di poter usufruire di spermatozoi utilizzabili in tecniche di fecondazione assistita.

Pazienti che si sottopongono a programmi di fecondazione assistita

Da quando sono state introdotte le tecniche di fecondazione artificiale e in particolare la ICSI il concetto di sterilità maschile si è modificato. Infatti, in epoca pre-ICSI le forme di infertilità da grave fattore maschile (severa oligoastenoteratozoospermia o azoospermia) avevano inevitabilmente una prognosi sfavorevole. Un'autentica rivoluzione in questo campo è avvenuta quando è stato messo a punto il prelievo microchirurgico di spermatozoi epididimari, con la conseguente possibilità di recuperare e impiegare in una tecnica di fecondazione assistita spermatozoi provenienti da pazienti affetti da azoospermia ostruttiva. Esistono varie tecniche che consentono il recupero degli spermatozoi sia dall'epididimo sia direttamente dal testicolo. Tali tecniche di recupero degli spermatozoi sono applicate nei casi di azoospermia ostruttiva che non possono essere trattati con successo con la microchirurgia ricostruttiva, o nei casi di severissima oligoastenoteratozoospermia o azoospermia ipergonodotropa da sindrome a sole cellule di Sertoli focale o da arresto incompleto della spermatogenesi. In questi ultimi casi la sper-

matogenesi è talmente compromessa da non consentire la presenza di spermatozoi nell'eiaculato ma, a volte, è possibile trovare piccoli focolai di spermatogenesi intratesticolare con possibile impiego nelle tecniche di fecondazione assistita. Ovviamente la crioconservazione degli spermatozoi e dei frammenti di tessuto testicolare ottenuto da biopsie consente al paziente di evitare ulteriori trattamenti invasivi. In conclusione, la crioconservazione del tessuto testicolare può inserirsi in un programma di fecondazione assistita oppure nella biopsia testicolare, ultimo livello dell'iter diagnostico dell'azoospermia escretoria o secretoria. Infatti, nel primo caso consente di avere la certezza di poter utilizzare gli spermatozoi del partner al momento del prelievo ovocitario e, nel secondo caso, se affianca il prelievo biotico eseguito a fini diagnostici, consente al paziente di non subire una seconda biopsia in sede di fecondazione assistita.

Modalità di effettuazione della crioconservazione

Poiché i virus dell'epatite B e C, l'HIV e il citomegalovirus si possono trasmettere attraverso l'azoto liquido in cui vengono conservati i campioni seminali, è necessario che il paziente si sottoponga a indagini di laboratorio per escludere la presenza di tali virus, al fine di evitare la trasmissione da un campione all'altro. Tali esami devono essere eseguiti non oltre tre mesi prima della crioconservazione del seme. È opportuno osservare un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni. Tale indicazione può essere ignorata qualora la terapia potenzialmente in grado di interferire con la produzione degli spermatozoi e con l'integrità del patrimonio genetico debba essere iniziata urgentemente. Per motivi medico-le-

gali la raccolta del campione seminale deve avvenire presso la Banca del Seme. Al paziente viene consegnato un contenitore sterile, contrassegnato con il suo nome e cognome o con un codice identificativo, in cui deve raccogliere il campione seminale per masturbazione. Il paziente deve compilare e sottoscrivere un modulo di consenso informato che regolerà il suo rapporto con la Banca del Seme. Il campione di liquido seminale crioconservato potrà essere ritirato solo dalla persona che lo ha prodotto, previa presentazione d'ideone documento d'identità.

Conclusioni

In conclusione, la crioconservazione del seme rappresenta uno dei più importanti presidi oggi a disposizione per garantire una possibile futura fertilità a pazienti che in passato sarebbero stati condannati alla sterilità. Come visto in precedenza, questo è soprattutto vero nel caso dei pazienti affetti da patologie neoplastiche, i quali si trovano ovviamente in un momento di grandissimo sconforto fisico e psicologico; poter garantire un futuro fertile a tali pazienti può rappresentare uno spiraglio di serenità e di incoraggiamento per affrontare le difficoltà del momento.

2° criterio di appropriatezza: È assolutamente necessario sensibilizzare gli oncologi e gli ematologi che più spesso vengono a contatto con questa tipologia di pazienti affinché prospettino l'eventualità della crioconservazione; è indispensabile, inoltre, che ogni Regione organizzi un'efficiente Banca del Seme, in modo da soddisfare in tempi più brevi possibili e con il più alto grado di professionalità le sempre maggiori richieste di crioconservazione.

8. Trattamento delle patologie andrologiche

La terapia medica delle patologie andrologiche richiede competenze specialistiche sia perché utilizza farmaci ormonali, sia per il costo degli stessi, sia per il rischio di patologie iatrogene, sia per le conseguenze sociali della mancata diagnosi ed errori terapeutici.

Il trattamento medico delle patologie andrologiche ha sostituito in gran parte quello chirurgico, ormai riservato alle urgenze urologiche, ai tumori (testicolo, pene ecc.), alla patologia prostatica (peraltro spesso trattabile con farmaci), al criptorchidismo (testicolo ritenuto), al trattamento della disfunzione erettile con protesi e al varicocele (secondo modalità ed efficacia tuttora controverse).

Poiché tutte queste patologie sono di specifico interesse urologico per quel che riguarda l'approccio chirurgico, verranno qui presentati i criteri relativi al trattamento medico.

1° criterio di appropriatezza: Le patologie andrologiche sono frequentemente patologie mediche e di interesse internistico. Il trattamento deve essere affidato a mani esperte e competenti proprio nella cultura internistica in generale ed endocrinologica in particolare. Le patologie andrologiche di interesse chirurgico ricadono, invece, nelle competenze specificamente urologiche.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura dell'infertilità

Il trattamento farmacologico dell'infertilità maschile può essere distinto in ormonale e non ormonale. Il fattore maschile nella patogenesi dell'infertilità può, infatti, essere a carico della funzione endocrina o a carico del complesso meccanismo che conduce alla produzione di gameti maschili funzionali. Non sempre i trattamenti in uso hanno un razionale eziologico, sono cioè conseguenti all'individuazione di una precisa causa. Molte infertilità sono, infatti, tuttora di causa ignota (idiopatica, infertilità inspiegata). In questi casi si propongono alla coppia infertile trattamenti su base empirica.

2° criterio di appropriatezza: L'endocrinologo e l'internista con competenza andrologica trattano i deficit ormonali alla base dell'infertilità o propongono terapie empiriche dopo aver esperito ogni sforzo diagnostico delle possibili cause dell'infertilità.

Trattamento ormonale

Tale approccio terapeutico utilizza sostanze ormonali implicate nella regolazione dell'asse ipo-

talamo-ipofisi-testicolo, per correggere i difetti (deficit di secrezione o inefficace attività biologica) di tale regolazione. La terapia con gonadotropine (FSH, hCG) viene utilizzata con efficacia nel trattamento dei casi dovuti a ipogonadismo ipogonadotropo, cioè a basse gonadotropine, al fine di attivare e mantenere la spermatogenesi. È quindi indispensabile che il medico prescrivente faccia correttamente la diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo. Va però detto che anche i pazienti con quadro seminologico di oligo-asteno-teratozoospermia idiopatica, chiara espressione di danno tubulare, associato a livelli sierici di FSH normali (fino a 8 UI/L) possono vantaggiosamente ricevere un trattamento con FSH. Le gonadotropine utilizzate in terapia possono essere di origine estrattiva urinaria o ricombinante, prodotta mediante transfezione di linee cellulari con frammenti di acidi nucleici (plasmidi) contenenti le due subunità geniche codificanti (*Tabella 8.1*).

3° criterio di appropriatezza: Gli studi di confronto tra FSH ricombinante e urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi, nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.

Nel maschio la somministrazione di gonadotropine, seppure raramente, può provocare ginecomastia, dolore mammario, mastite, nausea, anor-

Tabella 8.1 Farmaci per l'infertilità femminile e maschile

- Follitropina α da DNA ricombinante
- Follitropina β da DNA ricombinante
- Lutropina alfa
- Menotropina
- Urofollitropina

malità delle frazioni lipoproteiche, aumento degli enzimi epatici, eritrocitosi.

4° criterio di appropriatezza: La Nota AIFA n. 74 regola la somministrazione delle gonadotropine, stabilendo che la prescrizione delle stesse è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico rilasciato da strutture specialistiche e limitatamente al trattamento dell'infertilità femminile e maschile. Nel caso del maschio con ipogonadismo ipogonadotropo i livelli di gonadotropine devono essere bassi o normali e comunque l'FSH non deve essere superiore a 8 mUI/ml.

Per quanto riguarda altre possibilità di terapia ormonale si ricorda il possibile impiego di antiestrogeni o di molecole con attività androgenica per sfruttare l'effetto di rimbalzo alla sospensione del trattamento sul rilascio delle gonadotropine endogene.

Trattamento non ormonale

La terapia farmacologica non ormonale è utilizzabile nelle forme di infertilità maschile in cui si riscontrano alterazioni quantitative e/o qualitative spermatiche da "cause post-testicolari" (escretorie non ostruttive) o in forme idiopatiche. Le seguenti classi di farmaci rientrano in questa categoria:

- antibiotici: vengono prescritti quando sono presenti microrganismi in esami microbiologici mirati;
- antinfiammatori non steroidei (FANS): vengono prescritti nelle patologie infiammatorie/non infettive a carico delle ghiandole sessuali accessorie maschili (prostatite, vescicoliti ed epididimiti);
- decontratturanti (flavossato) e mucolitici (acetilcisteina): questi farmaci sono impiegati nei

casi caratterizzati da stasi della secrezione delle ghiandole sessuali accessorie maschili;

- procinetici (carnitine e coenzima Q10): vengono prescritti nelle forme caratterizzate da difetto funzionale postinfiammatorio dello spermatozoo;
- antiossidanti vitaminici e non vitaminici: per ripristinare la normale funzione antiossidante (scavenger) del plasma seminale la cui deplezione è spesso secondaria a pregressa fase infiammatoria/infettiva delle ghiandole sessuali accessorie maschili;
- corticosteroidi: vengono prescritti in presenza di autoimmunizzazione (presenza di autoanticorpi antispermatozoo).

Trattamento chirurgico

La terapia chirurgica urologica dell'infertilità maschile trova indicazione per i casi di patologia escretoria ostruttiva di natura congenita o acquisita (spermatocele, cisti mülleriane, cisti otricolari ecc.) e nei casi in cui interventi di ricanalizzazione possono in teoria consentire il recupero del transito degli spermatozoi. Altra indicazione per un trattamento chirurgico è la correzione del varicocele. Infine, il ricorso al trattamento chirurgico riguarda l'agoaspirato del testicolo, al fine di prelevare spermatozoi o frammenti di tessuto per la crioconservazione nei casi di azoospermia, o per l'impiego immediato in tecniche di procreazione medicalmente assistita quali la ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*).

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura della disfunzione erettile

La terapia della disfunzione erettile si basa sulla diagnosi, cioè sul riconoscimento delle possibili cause. Prima di intraprendere qualsiasi trattamento

farmacologico è necessario, infatti, eliminare i fattori di rischio.

Terapia farmacologica

Attualmente gli inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo V (PDE5i) [sildenafil, vardenafil, tadalafil], assunti per os, trovano largo impiego nella pratica clinica. Il loro meccanismo d'azione si basa essenzialmente sull'inibizione selettiva dell'enzima che degrada il guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi, a sua volta responsabile del rilassamento della cellula muscolare del corpo cavernoso e quindi dell'erezione. È quindi un meccanismo di "inibizione dell'inibizione biochimica locale".

5° criterio di appropriatezza: Una volta riconosciute, curate o eliminate le cause e i fattori di rischio di disfunzione erettile, il trattamento con PDE5i è da considerarsi di prima scelta.

I PDE5i, che agiscono tutti indistintamente sullo stesso substrato, si dividono però in due categorie:

- a breve T_{max} e breve $T_{1/2}$ (*short onset, short acting*). Sono farmaci creati per l'uso al bisogno (*on demand*), particolarmente indicati ove l'atto sessuale non sia programmabile e si debba svolgere in un contesto di spontaneità. Sildenafil (25, 50 e 100 mg) e vardenafil (5, 10, 20 mg, anche in forma orosolubile alla dose di 10 mg) fanno parte di questa categoria con una T_{max} di circa 1 ora e una $T_{1/2}$ di oltre 4 ore;
- a lunga T_{max} e lunga $T_{1/2}$ (*late onset, long acting*). Sono farmaci adatti a contesti di coppia ove l'atto sessuale sia programmabile oppure per l'uso cronico. Tadalafil (5, 10 e 20 mg) fa parte di questa categoria con una T_{max} di 2 ore e una $T_{1/2}$ di circa 17 ore.

Il medico stabilisce il farmaco più adatto sulla base della storia clinica del paziente e delle dinamiche della coppia, sceglie il trattamento cronico (tadalafil 5 mg) o al bisogno e prescrive il farmaco secondo le seguenti dosi di ingresso, che verranno modificate in base al risultato clinico:

- sildenafil: 50 mg;
- tadalafil: 10 mg;
- vardenafil: 10 mg.

La scelta tra uso cronico e *on demand* dipende dalle caratteristiche del paziente e della coppia: per alcuni può essere gratificante una somministrazione continua a basse dosi, che distacchi l'assunzione del farmaco dall'atto sessuale stesso; per altri può essere più efficiente la somministrazione al bisogno, in modo che il paziente si senta rassicurato sul piano psicologico, in quanto supportato dal farmaco appena assunto. La somministrazione *on demand* ad alte dosi è particolarmente indicata nei pazienti con grave impegno organico, ma anche nei soggetti con coinvolgimento psicologico severo, ove sia necessario interrompere il circolo vizioso con un trattamento sicuramente efficace.

6° criterio di appropriatezza: La valutazione dell'efficacia o inefficacia clinica dei PDE5i e dei loro dosaggi deve essere possibilmente compiuta utilizzando criteri validati come l'*International Index of Erectile Function* nella sua forma di 5 domande, l'*Erection Hardness Score*, la soddisfazione della coppia. Il medico, comunque, esprime il suo giudizio solo dopo che almeno 6-8 tentativi in presenza di stimoli sessuali congrui siano stati compiuti.

Controindicazioni assolute all'impiego di PDE5i sono la contemporanea assunzione di nitroderivati e l'anamnesi positiva per retinite pigmentosa. Gli inibitori delle PDE5 sono inoltre controindicati

in tutte quelle situazioni ove l'attività sessuale sia essa stessa controindicata (infarto e ictus recente, insufficienza cardiaca ecc.).

I PDE5i sono farmaci estremamente tollerabili e capaci di provocare lievi effetti collaterali di classe (nausea, disturbi gastrointestinali, rossore del volto ecc.). La somministrazione di 24 compresse di sildenafil 100 mg a scopo di suicidio non ha provocato danni sistemici gravi. Si può quindi affermare che si tratti di molecole sicure. Esiste, tuttavia, il pericolo dell'autoprescrizione e dell'acquisto dei PDE5i attraverso internet.

7° criterio di appropriatezza: L'autoprescrizione e l'acquisto dei PDE5i attraverso internet sono fortemente scoraggiati. Viene persa, infatti, l'occasione di effettuare la diagnosi delle malattie alla base della disfunzione erettile (malattie cardiovascolari, diabete, ipogonadismo ecc.) e il paziente si autoespone al rischio di dipendenza psicologica e di assunzione di sostanze non controllate nella composizione e nel dosaggio e potenzialmente pericolose.

Altra opzione farmacologica vasoattiva è rappresentata dalla somministrazione intracavernosa di prostaglandine (alprostadil), che attiva direttamente la produzione di adenosin monofosfato ciclico (cAMP) a livello della cellula muscolare liscia dei corpi cavernosi. Tale opzione farmacologica è da riservare ai pazienti scarsamente responsivi alla somministrazione di PDE5i o a particolari categorie di pazienti con alterazioni neuropatiche periferiche (es. prostatectomizzati).

8° criterio di appropriatezza: La prescrizione dei farmaci per la disfunzione erettile nel SSN è regolata dalla Nota AIFA n. 75. La prescrizione

di alprostadil è a carico del SSN limitatamente ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni permanenti e complete del midollo spinale o del plesso pelvico iatrogene, traumatiche o infiammatorie/degenerative. La prescrizione dei tre PDE5i è a carico del SSN limitatamente ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo o urologo con competenze andrologiche) per un periodo di un anno e per un numero massimo di 12 compresse/mese del minimo dosaggio efficace di ciascun farmaco.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica più efficace nel trattamento della disfunzione erettile è rappresentata dall'impianto di protesi peniene che sono in grado di restituire al paziente una soddisfacente vita sessuale, ma che rappresentano solo un surrogato di erezione naturale. Le protesi possono essere meccaniche e idrauliche.

9° criterio di appropriatezza: Il ricorso all'impianto chirurgico di protesi peniena è indicato ove altre terapie mediche o psicologiche abbiano fallito.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura dei disturbi dell'eiaculazione

Eiaculazione precoce

Il trattamento dell'eiaculazione precoce si basa sul trattamento delle possibili cause organiche (iper-

tiroidismi, prostatiti, patologia neurologica, uso di droghe ecc.). Ove non sia possibile individuare una causa rimovibile sono a disposizione i seguenti trattamenti.

Terapia comportamentale

La terapia comportamentale mira a ridurre l'ansia associata al rapporto sessuale e a ottenere un maggiore controllo sul riflesso eiaculatorio mediante esercizi da eseguire anche insieme alla partner.

Creme anestetiche locali

Le creme anestetiche locali (lidocaina, prilocaina ecc.) riducono la sensibilità della regione del glande ritardando il raggiungimento dell'orgasmo senza alterarne la percezione. L'utilizzo di queste creme è gravato dal limite che il medicinale può essere assorbito anche dalla partner durante il rapporto sessuale. Un secondo limite è legato al fatto che alcuni pazienti non riescono a mantenere un'erezione valida nell'intervallo che intercorre tra l'applicazione della crema e la penetrazione in vagina.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) [paroxetina, fluoxetina ecc.] ritardano il raggiungimento dell'orgasmo agendo sulla trasmissione serotoninergica, che è il principale neurotrasmettitore coinvolto nel riflesso eiaculatorio. Tra gli SSRI, l'unico farmaco approvato dalle agenzie regolatorie, tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per l'eiaculazione precoce è la dapoxetina per la sua rapidità d'azione (massimo effetto dopo 1 ora e mezza dall'assunzione del farmaco) e breve emivita (4 ore). Questo ne consente la somministrazione al bisogno nel trattamento di questo disturbo, mentre il fatto che le concentrazioni plasmatiche diminuiscono velocemente porta a una

potenziale riduzione della gravità degli effetti collaterali normalmente associati alla somministrazione degli SSRI. Per le sue capacità farmacocinetiche, le concentrazioni del farmaco non cambiano dopo somministrazioni giornaliere per più giorni consecutivi, pertanto dapoxetina esplica il suo effetto già dalla prima somministrazione. Migliora molteplici variabili soggettive riportate sia dal paziente sia dalla partner e variabili oggettive quali il tempo di latenza eiaculatoria intravaginale.

Studi condotti su dapoxetina hanno evidenziato una buona tollerabilità. Possibili effetti collaterali sono nausea, capogiri, diarrea, sonnolenza, cefalea, ipotensione ortostatica e sincope. Nessun effetto negativo sulla sfera sessuale. In genere questi effetti collaterali sono di grado lieve o moderato e si verificano solo nelle prime quattro settimane di trattamento.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (imipramina, desipramina, nortriptilina, clomipramina e amitriptilina) sono farmaci utilizzati per il trattamento delle sindromi depressive, del disturbo ossessivo-compulsivo, gli attacchi di panico, l'anoressia e la bulimia. A basse dosi sono in grado di ritardare l'eiaculazione agendo sul sistema noradrenergico e serotonergico.

Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati sono nausea, astenia, disfunzione erettile, riduzione del desiderio sessuale, cefalea, vampate di calore, disturbi del sonno, difficoltà nella guida. Sono farmaci di seconda scelta nel trattamento dell'eiaculazione precoce, pertanto vengono utilizzati solo nei soggetti resistenti agli SSRI.

Inibitori di PDE5

Gli inibitori di PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) vengono somministrati anche in combinazione con gli SSRI, ma non c'è sufficiente evidenza scientifica che suggerisca l'utilizzo di questa classe

di farmaci per il trattamento dell'eiaculazione precoce ove non coesista una disfunzione erettile.

10° criterio di appropriatezza: I trattamenti ufficialmente approvati per l'eiaculazione precoce sono da considerarsi di prima scelta.

11° criterio di appropriatezza: Il trattamento dell'eiaculazione precoce deve essere successivo alla terapia dell'eventuale comorbidità della disfunzione erettile.

Eiaculazione ritardata

Non sempre è possibile risolvere l'eiaculazione ritardata attraverso la rimozione della causa e dei fattori di rischio. In questi casi, quindi, la terapia è di natura sintomatica. Nei casi di eiaculazione ritardata dovuta a fattori di ordine psicologico, le uniche terapie disponibili sono di tipo psicoanalitico (tecniche comportamentali: focalizzazione sensoriale, raggiungimento dell'eiaculazione extravaginale, eiaculazione in vagina). Non vi sono a oggi farmaci efficaci e testati sull'uomo.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura dell'ipogonadismo

La terapia dell'ipogonadismo maschile è strettamente dipendente dalle cause della carenza ormonale e varia in base all'età del paziente. Infatti, nei soggetti con ipogonadismo a insorgenza prepuberale occorre promuovere e mantenere una crescita staturale normale, la comparsa dei caratteri sessuali secondari e un comportamento psicosessuale maschile, senza provocare la precoce saldatura dell'epifisi delle ossa lunghe compromettendo la sta-

Tabella 8.2 Principali androgeni utilizzati per il trattamento dell'ipogonadismo primario

Principio attivo	Somministrazione	Posologia	Effetti collaterali
Mesterolone, metiltestosterone	Orale	Non utilizzati	Epatotossici, inducono colestasi
Testosterone undecanoato	Orale	40-120 mg/die	Non significativi per l'assorbimento linfatico
Testosterone in base alcolica	Transdermica	1-3 cerotti/die (2,5-7,5 mg/die)	Prurito, eritema, reazioni di tipo bolloso
Testosterone in gel idroalcolico	Transdermica	50-100 mg/die	Minimi
Testosterone enantato, testosterone propionato, esteri enantico e propionico	Intramuscolo	250 mg ogni 3-4 settimane	Conseguenti alle ampie fluttuazioni dei livelli di testosterone, che raggiunge concentrazioni sopra fisiologiche nei primi 2-3 giorni dopo l'iniezione con una progressiva riduzione nelle successive 2-3 settimane
Testosterone undecanoato <i>long-acting</i>	Intramuscolo	1 fiala ogni 10-14 settimane	Minimi
Testosterone	Buccale	2 compresse/die per applicazione gengivale	Gengivite, edema e dolore sul sito di applicazione. Alterazioni del gusto

tura finale. Negli adulti, la terapia mira al ripristino e al mantenimento dei caratteri sessuali secondari, della libido e potenza sessuale e, a lungo termine, all'aumento del rapporto massa magra/massa grassa e della densità minerale ossea.

Il trattamento dell'ipogonadismo primario si basa sulla terapia sostitutiva con androgeni (*Tabella 8.2*).

12° criterio di appropriatezza: La prescrizione a carico del SSN del testosterone negli ipogonadici, in ciascuna delle formulazioni disponibili, è determinata dalla recentissima Nota AIFA n. 36 che prevede diagnosi e piano terapeutico rilasciato dalle strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, ai pazienti con concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmol/L o 350 ng/dl) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione della forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono del-

l'umore). La Nota prevede che possa essere trattato sia l'ipogonadismo primitivo (ipergonadotropo), sia quello secondario (ipogonadotropo).

Il trattamento dell'ipogonadismo secondario può alternativamente essere basato sulla somministrazione di gonadotropine o GnRH (*Tabella 8.3*).

Anche nei casi di ipogonadismo, la dispensazione di gonadotropine da parte del SSN è regolata dalla già citata Nota AIFA n. 74.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura delle malattie rare

Trattamento della sindrome di Klinefelter

Per quanto riguarda il deficit androgenico viene praticata una terapia ormonale sostitutiva (vedi *Tabella 8.2*).

Tabella 8.3 Farmaci e schemi posologici per il trattamento dell'ipogonadismo secondario

Farmaco	Schema	Monitoraggio
Soggetti adulti		
Gonadotropina corionica (hCG)	1000-2000 UI, 2-3 volte/settimana per 9-12 mesi	Testosteronemia e parametri del liquido seminale
hCG + FSH (in caso di azoospermia persistente o mancata crescita testicolare dopo 9-12 mesi di terapia con hCG)	<ul style="list-style-type: none"> • hCG: come sopra • FSH: 75 UI a giorni alterni per 6 mesi con eventuale aumento fino a 150 UI per 1-2 anni 	Testosteronemia e parametri del liquido seminale
GnRH sintetico	5-25 ng/kg di peso corporeo ogni 2 ore per via sottocutanea	Testosteronemia e parametri del liquido seminale
Soggetti prepuberi		
hCG	1500 UI 2-3 volte la settimana	Testosteronemia, estradiolo (dopo 8 settimane) e radiografia del polso (una volta l'anno)

Per l'infertilità, nonostante fino a pochi anni fa si ritenesse che i soggetti con sindrome di Klinefelter avessero una sterilità assoluta, recentemente è stata riportata la presenza di focolai di spermatogenesi all'interno dei testicoli di questi soggetti. Queste aree focali di spermatogenesi, ancora presenti alla pubertà, tendono a declinare nell'età adulta. La loro presenza rappresenta il presupposto per la ricerca chirurgica o microchirurgica di spermatozoi dal testicolo, allo scopo di procedere successivamente a tecniche di procreazione medicalmente assistita mediante ICSI.

Una recente analisi di tutti gli studi pubblicati al riguardo ha dimostrato che globalmente vi è una possibilità del 44% di recuperare chirurgicamente spermatozoi dal testicolo; questa probabilità sale al 55% se si considera la microchirurgia. A tutt'oggi il prelievo di spermatozoi dal testicolo e la ICSI hanno permesso la nascita di oltre 100 bambini sani, figli di soggetti con sindrome di Klinefelter.

Come già accennato, nei testicoli dei soggetti con sindrome di Klinefelter possono esistere alcuni focolai di spermatogenesi normale in età puberale,

che tendono poi a regredire in età adulta. Purtroppo è difficile che in tale fascia di età si faccia diagnosi della sindrome e nei casi in cui la diagnosi è poi posta successivamente il rischio è di focalizzarsi sull'eventuale deficit di testosterone, iniziando una terapia sostitutiva. Purtroppo la terapia sostitutiva con testosterone esogeno deprime la spermatogenesi, riducendo ulteriormente la fertilità residua.

Per questo motivo, in caso di diagnosi precoce, alla quale bisogna sempre puntare, è quindi importante pensare alla fertilità. Recentemente è stato proposto di effettuare in questi ragazzi un prelievo (micro)chirurgico dal testicolo con crioconservazione del tessuto prelevato prima di iniziare un'eventuale terapia sostitutiva con testosterone, proprio per tutelare la fertilità futura di questi giovani uomini.

Tattamento della sindrome di Kallmann

Si fa riferimento allo schema riportato per il trattamento dell'ipogonadismo secondario (vedi *Tabella 8.3*).

Criteria di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella cura dei tumori testicolari

La terapia dei tumori testicolari è sempre chirurgica e consiste nell'orchietomia. L'associazione di linfadenectomia, chemioterapia e radioterapia dipende dallo stadio e dal tipo di tumore. È molto importante differenziare il seminoma dal non seminoma, in quanto il primo è molto sensibile alla terapia radiante.

Seminomi

- Stadio I: l'orchietomia è associata alla radioterapia profilattica dei linfonodi retroperitoneali, oppure alla "sorveglianza" mediante determinazioni frequenti dei marcatori sierici tumorali ed esami strumentali.
- Stadio IIA e IIB: l'orchietomia è associata a radioterapia dei linfonodi retroperitoneali.
- Stadio IIC e III: l'orchietomia è associata a cicli di polichemioterapia.

Tumori non seminomatosi

- Stadio I: l'orchietomia è associata a dissezione bilaterale dei linfonodi retroperitoneali (*laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection*, RPLND), oppure alla "sorveglianza" mediante determinazione dei marcatori tumorali e una TC dell'addome ogni 2-4 mesi durante il primo anno.
- Stadio IIA e IIB: l'orchietomia è associata alla

dissezione bilaterale dei linfonodi retroperitoneali e a cicli di polichemioterapia.

- Stadio IIC e III: l'orchietomia è associata a polichemioterapia ed eventuale rimozione chirurgica dei residui di malattia.

I tumori a cellule di Leydig o di Sertoli benigni sono trattati solo mediante orchietomia monolaterale per via inguinale, mentre per quelli maligni si associa il trattamento con mitotano.

Il trattamento chemioterapico dei tumori del testicolo è rappresentato nella maggior parte dei casi dallo schema PEB (cisplatino, etoposide, bleomicina). Altri schemi sono il PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) e il PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide).

Follow-up

Le recidive si manifestano in genere entro i primi mesi dall'intervento chirurgico e solo raramente dopo il secondo anno. Importante è il controllo del testicolo controlaterale per il rischio aumentato (2-5%) di sviluppare un secondo tumore. Il follow-up dei tumori del testicolo viene eseguito mediante:

- dosaggio dei marcatori tumorali ogni mese nel primo anno e ogni 2 mesi nel secondo anno;
- radiografia del torace e TC torace e addome ogni 6 mesi per 2 anni;
- dosaggio di testosterone da eseguire ogni anno per la maggiore probabilità che i monorchidi con precedente testiculopatia possano andare incontro a ipogonadismo.

Nota: in Appendice sono riportate in estenso le Note AIFA di interesse andrologico.

9. Criteri di appropriatezza strutturale-operativa e tecnologica: il concetto di rete andrologica territoriale

Il ruolo dell'andrologo e il concetto di rete "Hub & Spoke"

L'andrologo è il medico che specificamente si occupa della profilassi e terapia della patologia che coinvolge il genere maschile. Per questa ragione ha il dovere di intercettare e trattare tutte le patologie specifiche di genere, siano esse congenite (es. sindrome di Klinefelter, criptorchidismo) o acquisite (es. ipogonadismo, induratio penis plastica). Il ruolo dell'andrologo, però, non si esaurisce nell'intervento sul maschio, ma si deve estendere anche all'interazione che il maschio ha con il suo genere opposto, la femmina.

La diversità e l'unicità degli esseri umani si basano sull'incontro sessuato di individui di genere opposto. Il fallimento parziale o totale di questo incontro dà luogo a eventi patologici con caratteristiche molto diverse da quelle della nosografia medica classica, perché coinvolgono non il singolo individuo, ma la coppia di individui che s'incontra. Essenzialmente, la coppia può accusare un difetto riproduttivo, un difetto sessuale o entrambi. La patologia della riproduzione e sessualità, pur avendo radici e ripercussioni in entrambi i membri della coppia, non viene quasi mai indagata nella sua interezza, ma i singoli componenti si rivolgono individualmente a figure sani-

tarie distinte, molto spesso non inter-comunicanti e, purtroppo, anche non facilmente identificabili. A volte i problemi della mancata fertilità, non trovando l'alveo sanitario corretto in cui defluire, rimangono nell'ambito della coppia, entrano in risonanza e si amplificano in modo geometrico, proprio perché la coppia è costituita da due individui diversi, entrambi in sofferenza. La sofferenza riproduttiva sconfinata poi nella sofferenza sessuale. Parimenti, alla coppia con patologia riproduttiva anche la coppia con patologia della sessualità deve essere valutata e trattata simultaneamente, sfruttando le diverse competenze mediche del caso.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce con il termine di salute sessuale uno stato di benessere fisico, emotivo, mentale e sociale che non significa solamente assenza di malattia, disfunzione o infermità, ma anche difesa e rispetto dei diritti sessuali di tutte le persone. Il benessere sessuale è una condizione molto importante per la vita relazionale ed è essenziale per la vita riproduttiva. Sessualità e riproduzione rappresentano, perciò, due entità nosografiche indivisibili che necessitano di una struttura assistenziale "speciale", perché ha come bersaglio non la salute del singolo individuo, ma la salute dell'entità "coppia". Le patologie riproduttive e della sessualità devono

essere affrontate indagando simultaneamente la coppia da parte di un'equipe di esperti che agisca in un concerto armonico (medico di medicina generale, ginecologo e andrologo, cui si affianca la consulenza dello psicologo).

L'equipe dovrebbe valutare collegialmente la problematica e disegnare soluzioni terapeutiche appropriate. Questa strategia, oltre a esitare in un migliore intervento terapeutico, permetterebbe una maggiore e più rapida operatività, essenziale nei disturbi riproduttivi e sessuali, che sempre più spesso sono accusati dalla coppia non più giovane. L'intervento di Medicina della Riproduzione e Sessualità deve essere non focalizzato in un'unica struttura centralizzata, ma, potenzialmente, diffuso sul territorio italiano, così da renderlo più agevole e fruibile. Si potrebbe articolare secondo il modello di rete "Hub & Spoke", al fine di ottimizzare le risorse esistenti e la qualità della risposta.

La *Figura 9.1* mostra un esempio di intervento nel caso di patologia riproduttiva della coppia.

La mancata fertilità o un'infelice sessualità non è soltanto un problema che danneggia la felicità della coppia, ma spesso può rappresentare un precoce (e gratuito) campanello d'allarme su un più grave malessere cardiovascolare, metabolico, endocrino e psichiatrico dell'individuo. Raccogliere e affrontare il disagio riproduttivo e sessuale ha due valenze:

- preventiva, perché può facilitare la diagnosi precoce di altre malattie con conseguenze ben più gravi sulla salute dell'individuo;
- terapeutica, perché può facilitare la ripresa della fertilità e sessualità con strategie specifiche e, soprattutto, con modifiche dello stile di vita, a cui il paziente può aderire con maggiore compliance perché ha come contropartita la ripresa di qualcosa a cui tiene molto (il benessere riproduttivo e sessuale).

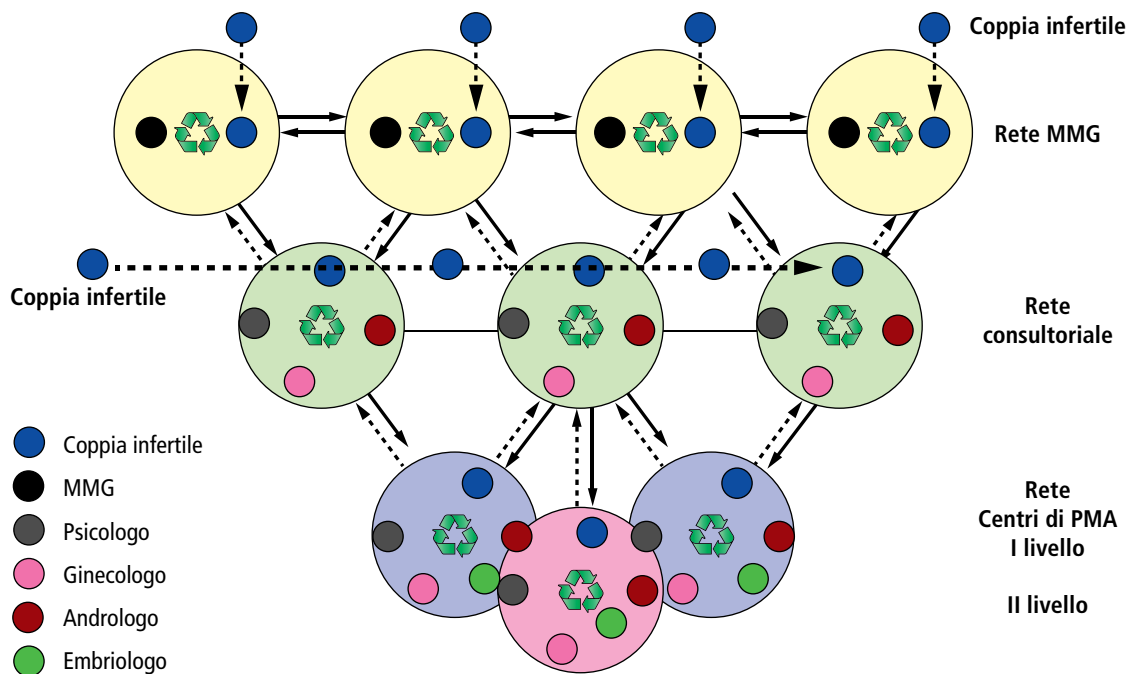


Figura 9.1 Esempio di intervento nel caso di patologia riproduttiva della coppia. MMG, medico di medicina generale; PMA, procreazione medicalmente assistita.

Intervento sul territorio e sue modalità

Come già affermato in precedenza, l'intervento di Medicina Riproduttiva e della Sessualità deve essere non focalizzato in un'unica struttura centralizzata, ma, potenzialmente, diffuso sul territorio nazionale. Si può stimare, per difetto, che circa il 10-20% delle coppie abbia problemi di fertilità, della sessualità o entrambi. Anche se una minoranza di loro (10%) volesse affrontare il problema, si può stimare che circa l'1-2% della popolazione generale necessiterebbe d'ausilio medico specifico.

L'intervento medico nel campo della fertilità e sessualità può essere schematicamente diviso in: intervento di proposta (o formativo) e intervento di risposta (o terapeutico).

Intervento di proposta o formativo

Essenzialmente, l'intervento formativo, accreditato ECM (Educazione Continua in Medicina), è rivolto agli operatori delle equipe consultoriali e dei Centri di procreazione medicalmente assistita (PMA) con l'obiettivo di fornire una base di conoscenza comune del modello assistenziale necessaria per lo sviluppo delle azioni previste. L'intervento di proposta o formazione dovrà essere esplicitato non solo al fine di creare e rinnovare le conoscenze negli esperti, ma anche nei confronti della popolazione generale, per esempio con interventi mirati nelle scuole superiori (e inferiori), laddove la necessità di una corretta informazione sulla salute sessuale e riproduttiva sia essenziale durante la crescita adolescenziale. La campagna informativa prevede la definizione a livello regionale di materiale informativo (opuscoli, locandine, dvd) da utilizzare per sensibilizzare la popolazione in età fertile sull'importanza di conservare il proprio potenziale riproduttivo e sessuale, nonché diffondere una corretta informazione sulle tema-

tiche legate alla riproduzione, con particolare attenzione agli stili di vita, alla prevenzione e alla cura delle infezioni, alla correlazione età/capacità riproduttiva. È importante agire in particolare sulle fasce giovanili, dove maggiore è la possibilità di attuare una prevenzione efficace, e sulla popolazione maschile, spesso meno sensibilizzata su queste tematiche.

Un'informazione attraverso i media, semplice e diretta, può avere un ruolo nell'aumentare il livello di conoscenza generale nella popolazione e nel diminuire lo stigma sociale sui problemi della sessualità, sia nei disturbi di questa, sia nei problemi di identità, nonché su quelli di mancata fertilità. D'altra parte, per una maggiore efficacia è importante utilizzare altri canali informativi. L'attività di informazione attuata in collaborazione con le Unità Operative di Educazione alla Salute trova la sua maggiore espressione soprattutto attraverso i Consultori e gli ambulatori dei medici di medicina generale (MMG), per la capillare possibilità di intervento. Oltre alla diffusione del materiale nel proprio ambulatorio il MMG, infatti, ha, in virtù del rapporto di fiducia e della conoscenza del proprio assistito, un ruolo cardine per sensibilizzare, informare e orientare in maniera specifica. Le Attività Consultoriali possono invece attuare questa informazione sia inserendola all'interno delle proprie attività, come per esempio informazione nei momenti di accesso al Consultorio per altre tematiche (contraccezione, screening, visite ginecologiche e andrologiche ecc.), sia nell'ambito degli interventi di educazione all'affettività e sessualità svolti dagli operatori dei Consultori Giovani nelle scuole, sia attraverso attività specifiche rivolte a gruppi di popolazione. È comunque auspicabile, oltre la scuola, anche il coinvolgimento di altri soggetti quali Enti locali, farmacie, Associazioni, che possono contribuire alla diffusione dell'informazione. Da evidenziare, visto

l'aumento della popolazione straniera, l'importanza del supporto che possono offrire i mediatori culturali che operano nei Consultori per attuare la sensibilizzazione in questa tipologia di popolazione.

Intervento di risposta (diagnostico-terapeutico)

Esso si esplica in modo interattivo su tre livelli.

Intervento primario: il MMG

L'intervento primario è tipicamente in mano al MMG. Il MMG svolge attività d'informazione, diagnosi precoce, orientamento e sostegno nel percorso assistenziale. Il punto di forza di questo intervento sta nel rapporto di fiducia con gli assistiti e nella conoscenza della storia clinica della coppia, che consente di intercettare precocemente le situazioni di rischio per la fertilità e di percepire il disagio sessuale. Il MMG può perciò iniziare l'iter diagnostico orientando, secondo la situazione, ai Consultori (Centri Secondari) o ai Centri più complessi (Centri Terziari). Attualmente i MMG sono spesso sprovvisti dei substrati scientifici e culturali per affrontare i bisogni dei pazienti in questo delicato ramo della medicina. Un'attività formativa *ad hoc* deve essere perciò prevista tramite Formazione a Distanza (FAD) da parte di esperti dei Centri Terziari (vedi oltre).

Intervento secondario: il Consultorio o altri Centri specialistici

L'intervento secondario è delegato a strutture d'accoglienza ambulatoriale dislocate il più diffusamente possibile (es. i Consultori) in cui siano presenti competenze specialistiche (medico consulente con competenze andrologiche, ginecologiche o psicologiche) che si prendano carico del problema e lo elaborino. La Legge n. 405 del 29

luglio 1975 istituisce i Consultori familiari e stabilisce che il "servizio di assistenza alla famiglia e alla maternità" ha come scopo:

- l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità e alla paternità responsabile e per i problemi della coppia e della famiglia, anche in ordine alla problematica minorile;
- la somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile nel rispetto delle convinzioni etiche e dell'integrità fisica degli utenti;
- la tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento;
- la divulgazione delle informazioni idonee a promuovere ovvero a prevenire la gravidanza consigliando i metodi e i farmaci adatti a ciascun caso.

Inoltre, la Legge n. 40 del 19 febbraio 2004 in materia di procreazione medicalmente assistita ha aggiunto come scopi:

- l'informazione e l'assistenza riguardo ai problemi della sterilità e dell'infertilità umana, nonché alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;
- l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare.

La coppia si può rivolgere al Consultorio per problematiche inerenti la sessualità, la procreazione responsabile, compresa l'interruzione volontaria della gravidanza, la difficoltà nella relazione, la preparazione alla nascita e al ruolo di genitore. I Consultori devono svolgere, pertanto, attività d'informazione, diagnosi precoce, orientamento e sostegno nel percorso assistenziale. I Consultori offrono servizi d'accoglienza, assistenza e cura, gratuiti e ad accesso diretto. Il punto di forza è costituito dalla presenza di un'equipe multiprofessionale con un approccio integrato medico, psicologico e

sociale che possa accompagnare la coppia in tutto il percorso. Al Consultorio la coppia può rivolgersi per una consulenza direttamente o con una richiesta di consulenza per difficoltà nella sessualità o alla procreazione. Nel caso di coppie straniere l'equipe è integrata dal mediatore culturale. Nel caso si rilevi l'opportunità d'invio al Centro di Terzo livello (es. per l'eventuale ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita) è importante che l'equipe effettui un counseling decisionale, esaminando con la coppia le varie possibilità di genitorialità, compresa quella legata all'affido e all'adozione, in modo che essa sia facilitata a effettuare una scelta serena e consapevole.

Il ruolo dell'andrologo nei Centri Secondari

Il punto di debolezza sta nell'attuale Legge n. 405 del 29 luglio 1975, che non prevede esplicitamente la presenza dell'andrologo all'interno delle strutture consultoriali, anche se nella patologia della coppia una sofferenza della componente maschile è altrettanto probabile quanto quella di una sofferenza della componente femminile. Le eccezioni sono la Delibera della Regione Toscana n. 1 dell'11 gennaio 2010 e la Delibera della Regione Marche n. 75 del 24 gennaio 2011 che recitano "Si ritiene necessario potenziare e migliorare il percorso delle coppie infertili, sviluppando anche il ruolo dell'andrologo nell'iter diagnostico. È quindi necessario, negli spazi e nelle modalità consentite dalle varie realtà locali, l'intervento dell'andrologo nel percorso diagnostico regionale per l'infertilità su due livelli:

- preventivo, al fine di individuare precocemente patologie che possono comportare infertilità. L'intervento dell'andrologo dovrebbe essere quindi previsto nelle strutture consultoriali e nelle altre realtà con carattere di informazione/prevenzione;
- diagnostico-terapeutico: la figura dell'andro-

logo dovrebbe dunque collocarsi nei Centri di Fisiopatologia della Riproduzione o in altre strutture del Sistema Sanitario Regionale all'inizio dell'iter della coppia infertile prima di accedere a procedure di PMA".

Obiettivi dell'intervento nei Centri Secondari sono:

- attività di accoglienza per promuovere il benessere riproduttivo e sessuale in ogni suo aspetto;
- visite, consulenze, informazione e sostegno;
- favorire il passaggio filtrato di utenza bisognosa di consultazione medica più specifica, presso le strutture dedicate del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

All'interno delle diverse aree di intervento in ambito consultoriale possono agire diverse professionalità (andrologo, ginecologo, ostetrica, psicologo, assistente sanitario).

Intervento nei Centri Terziari

I Centri Terziari sono costituiti da figure ad alta qualificazione ove l'utenza può trovare una risposta adeguata alle proprie problematiche sessuali, riproduttive o miste.

Per quanto riguarda l'assistenza riproduttiva, le tecniche di PMA vengono di solito divise in due grandi categorie: le tecniche di base, cioè quelle più semplici e meno invasive (primo livello), come l'inseminazione artificiale, e le tecniche avanzate, cioè quelle più complesse e più invasive, come la fecondazione *in vitro* (secondo livello). Non sono per ora codificati Centri Terziari per l'assistenza in patologie della sessualità.

Il ruolo dell'andrologo nei Centri Terziari

La figura dell'andrologo è già prevista nei Centri PMA dal Decreto dell'11 aprile 2008 "Linee guida in materia della procreazione medicalmente assistita", che prevede che "Stato di infertilità o steri-

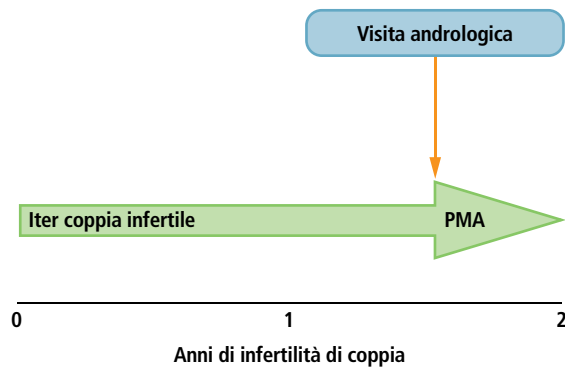


Figura 9.2 Iter diagnostico della coppia infertile coniugata solo al femminile. PMA, procreazione medicalmente assistita.

lità per accesso a PMA per le patologie maschili... debba essere valutato da un endocrinologo con competenze andrologiche, ovvero, un urologo con competenze andrologiche”. Ciononostante, in molte realtà italiane la figura dell’andrologo è assente nei centri PMA o collocata solamente in fondo all’iter diagnostico secondo lo schema riportato nella *Figura 9.2*.

È utile e proficuo ipotizzare che la figura dell’andrologo debba posizionarsi all’inizio dell’iter della coppia infertile. Una visita condotta tardivamente viene quasi sempre a costituire un’interferenza in un programma di PMA già avviato. Questo è uno

dei motivi per il quale frequentemente viene fatto ricorso alla procedura saltando l’approccio clinico andrologico. Questo comporta un danno per il maschio, nel quale l’infertilità dovrebbe essere considerata comunque come espressione di malattia, talvolta anche grave, e pertanto dovrebbe essere indagata. Inoltre, esistono patologie trattabili e il paziente non dovrebbe essere privato di questa opportunità. Curare il maschio può migliorare la qualità seminale (semplificando il livello della procedura) e i risultati (tasso di gravidanza) della PMA. La figura dell’andrologo nei Centri PMA dovrebbe essere collocata all’inizio dell’iter, secondo quanto riportato nella *Figura 9.3*.

Obiettivi dell’intervento nei Centri Terziari sono:

- diagnosi e terapia dei disturbi della sessualità e fertilità, che coinvolgono anche misure di procreazione medicalmente assistita di primo o secondo livello;
- utilizzo di strumenti operativi il più possibile omogenei (protocolli anamnestici, diagnostici e terapeutici).

Le figure coinvolte sono psicologo, embriologo, andrologo, ginecologo e per quanto riguarda la presenza sul territorio si tratta di strutture del Servizio Sanitario Regionale.

Criticità nella diagnostica dei disturbi della fertilità

È noto come la scelta di ricorrere a procedure di PMA, ivi compresa la selezione della tecnica più adatta all’interno della PMA stessa, dipenda in massima parte dal risultato dello spermogramma. La corretta valutazione della situazione seminale consente di non intraprendere percorsi errati nella valutazione dei fattori d’infertilità di coppia, che condurrebbero a spese inutili e a perdite di tempo prezioso; allo stesso modo consente di stabilire quale trattamento, compresi quelli di fecondazione

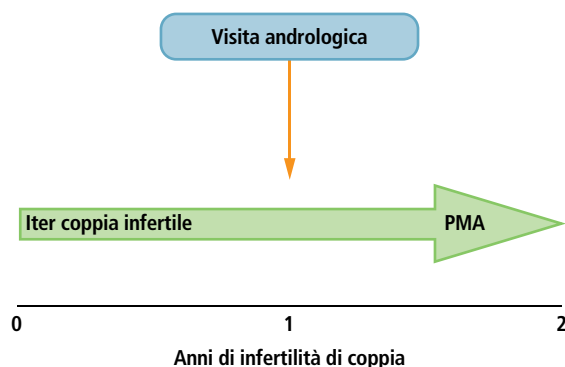


Figura 9.3 Iter diagnostico della coppia infertile coniugata anche al maschile. PMA, procreazione medicalmente assistita.

assistita, sia più idoneo al caso considerato. Affinché tale esame diventi finalmente significativo, il personale addetto dovrebbe avere una preparazione adeguata al termine di un percorso di training serio e qualificante, nonché attenersi a Linee guida riconosciute, che consentano di dare un'interpretazione univoca ai dati refertati indipendentemente dal laboratorio presso il quale l'esame viene effettuato. Le indagini seminali utili per normare lo stato di infertilità devono obbligatoriamente essere certificate come consone a un programma di controllo di qualità (CdQ) esterno (vedi Capitolo 6). Di questo si è fatta carico, per ora, la sola Regione Toscana, che nella Delibera n. 1 dell'11 gennaio 2010 recita: "Da una serie di approfondimenti è emersa una criticità sull'esecuzione dello spermogramma in molti laboratori di analisi toscani. Risulta infatti che non tutti i laboratori che lo eseguono lo effettuino in accordo con i parametri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nonostante sia uno

degli esami principali nella programmazione degli accertamenti della coppia infertile e che detta i percorsi diagnostici e terapeutici della stessa. L'obiettivo della Regione Toscana è avere una rete di laboratori in grado di eseguire esami seminali attendibili, sia per far risparmiare tempo alla coppia, in quanto il fattore tempo è determinante nel percorso di PMA, sia per il conseguente risparmio di soldi pubblici. A tale proposito si dà atto che la Direzione Generale del Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà si è già attivata per creare un percorso sperimentale di Verifica esterna di Qualità (VeQ) per i laboratori pubblici e privati convenzionati che effettuano spermogrammi".

Si ritiene quindi necessario e indispensabile che la VeQ debba essere estesa, con specifici programmi attuativi da parte delle singole Regioni, a tutti i laboratori che forniscano dati seminali utili per avviare procedure costose e complesse, come quelle di PMA.

10. Specifiche competenze di un Centro di andrologia, medicina riproduttiva e della sessualità

Primo livello

Il Primo livello, svolto da andrologi, ma anche da medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta, medici dei Consultori ecc., ha come scopo principale l'individuazione clinica di patologie andrologiche o di situazioni di rischio per l'infertilità e il disagio sessuale. A tal fine è necessaria un'adeguata formazione-informazione di tali medici, affinché abbiano i necessari substrati scientifici e culturali per affrontare le problematiche dei pazienti, individuare le situazioni di rischio e di disagio e indirizzare i pazienti ai Centri di Secondo e Terzo livello. La formazione dei MMG e medici non specialisti in andrologia dovrebbe prevedere corsi teorico-pratici e periodi di frequenza in strutture andrologiche qualificate.

L'attività del Primo livello dovrebbe quindi concretizzarsi prevalentemente nell'approccio clinico anamnestico e obiettivo, nell'individuazione dei fattori di rischio per infertilità e disturbi della sessualità e nel counseling (*Tabella 10.1*).

Secondo livello

Il Secondo livello dovrebbe prevedere un'adeguata gestione dei pazienti e della coppia per problematiche riproduttive e di salute sessuale. Dovrebbe

Tabella 10.1 Attività del Primo livello

Strumenti

- Anamnesi
- Esame obiettivo generale e andrologico

Principali problematiche individuabili

- Varicocele
- Criptorchidismo pregresso o attuale
- Alterazioni della pubertà
- Torsioni del funicolo spermatico
- Traumi testicolari
- Infezioni del tratto urogenitale
- Idrocele
- Ipospadi
- Disfunzioni o malformazioni del pene
- Patologie neoplastiche e terapie antineoplastiche
- Malattie sessualmente trasmesse
- Disfunzioni eiaculatorie
- Disfunzione erettile
- Calo della libido
- Segni e sintomi di ipogonadismo
- Interventi chirurgici
- Malattie genetiche familiari
- Assunzione di farmaci
- Malattie sistemiche croniche (diabete mellito, insufficienza renale, epatopatie, sindrome metabolica, ipertensione ecc.)
- Dislipidemia
- Obesità
- Uso di sostanze voluttuarie e d'abuso
- Esposizione ad agenti fisici

essere composto da un'equipe multiprofessionale ed essere dotato di appropriate competenze culturali e tecnologiche per garantire un corretto approccio diagnostico e terapeutico. Fanno parte di

queste competenze la presenza di specialisti in endocrinologia, urologia, genetica, ginecologia, oltre che di psicologi e biologi. Inoltre, il Secondo livello prevede competenze diagnostiche in semiologia, endocrinologia, microbiologia, diagnostica per immagini e genetica.

L'attività del Secondo livello dovrebbe quindi concretizzarsi prevalentemente nel suggerire percorsi

clinico-diagnostici che consentano l'individuazione della patogenesi dell'infertilità e dei disturbi della sessualità e di intraprendere provvedimenti terapeutici adeguati (*Tabella 10.2*).

Terzo livello

Il Terzo livello è riservato ai percorsi diagnostico-terapeutici di alta specializzazione. Come il Secondo livello, dovrebbe essere composto da un'equipe multiprofessionale e, oltre alle competenze proprie del Secondo livello, dovrebbe prevedere analisi morfofunzionali e genetiche degli spermatozoi, agoaspirato/biopsia testicolare, crioconservazione dei gameti, selezione degli spermatozoi, tecniche di prelievo e crioconservazione di spermatozoi da testicolo ed epididimo. Tale attività si attua anche nei Centri di procreazione medicalmente assistita (*Tabella 10.3*).

Tabella 10.2 Attività del Secondo livello

Strumenti

- Anamnesi
- Esame obiettivo generale e andrologico
- Esame del liquido seminale
- Esami di laboratorio ematochimici
- Esami ormonali
- Esami microbiologici (spermicoltura, tampone uretrale, coltura del secreto prostatico)
- Diagnostica ecografica (scrotale, transrettale, ecocolor-Doppler penieno, ecocolor-Doppler vascolari)
- Esami genetici (cariotipo, microdelezioni del cromosoma Y, CFTR)
- Test psicometrici (IIEF, SIEDY, Androtest ecc.)
- Valutazione psicossessuologica

Principali percorsi clinico-diagnostici e terapeutici

- Infertilità
- Varicocele
- Criptorchidismo pregresso o attuale
- Malattie sessualmente trasmesse
- Malattie rare (sindrome di Kallmann, sindrome di Klinefelter ecc.)
- Tumore del testicolo
- Disfunzione erettile
- Eiaculazione precoce
- Eiaculazione ritardata
- Aneiaculazione
- Desiderio sessuale ipoattivo
- Ipogonadismo
- Disfunzioni endocrine
- Disfunzioni o malformazioni del pene
- Certificazione di infertilità per accesso alle tecniche di PMA

IIEF, *International Index of Erectile Function*; PMA, procreazione medicalmente assistita; SIEDY, *Structured Interview on Erectile Dysfunction*.

Tabella 10.3 Attività del Terzo livello

Strumenti

- Analisi morfofunzionali degli spermatozoi (apoptosi, frammentazione del DNA ecc.)
- Esami genetici (gene *AR*, *INSL3*, *LGR8*, genetica dell'ipogonadismo ipogonadotropo, FISH per aneuploidie spermatiche ecc.)
- Agoaspirato testicolare
- Biopsia testicolare
- TESA/TESE/PESA/MESA
- Crioconservazione di spermatozoi da liquido seminale, epididimo e testicolo
- Tecniche di selezione spermatica

Principali problematiche

- Infertilità severa (alterazioni severe dei parametri seminali, azoospermia, infertilità immunologica ecc.)
- Accesso alle tecniche di PMA di terzo livello

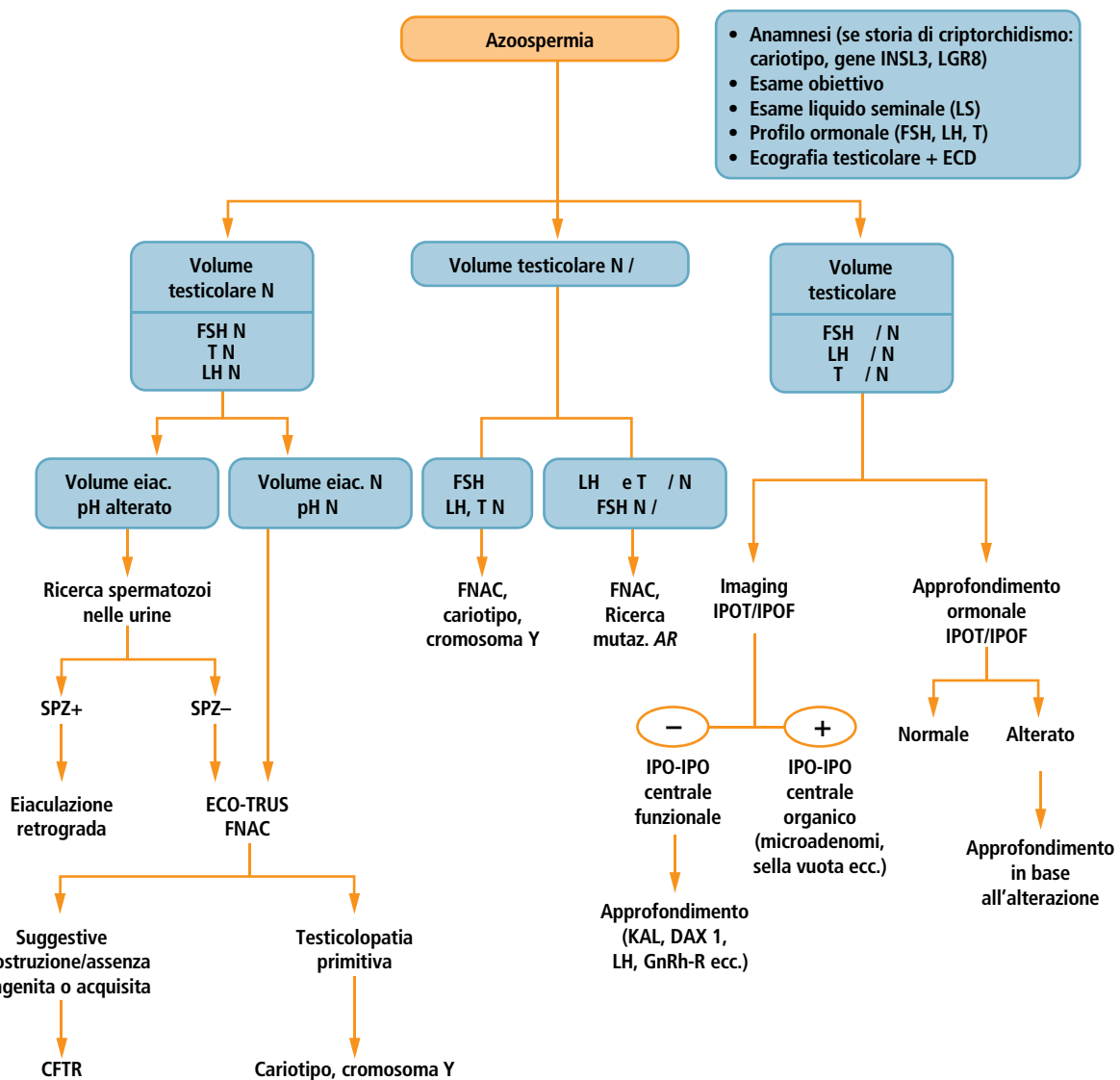
MESA, *microepididymal sperm aspiration*; PESA, *percutaneous epididymal sperm aspiration*; PMA, procreazione medicalmente assistita; TESA, *testicular sperm aspiration*; TESE, *testicular sperm extraction*.

Appendici

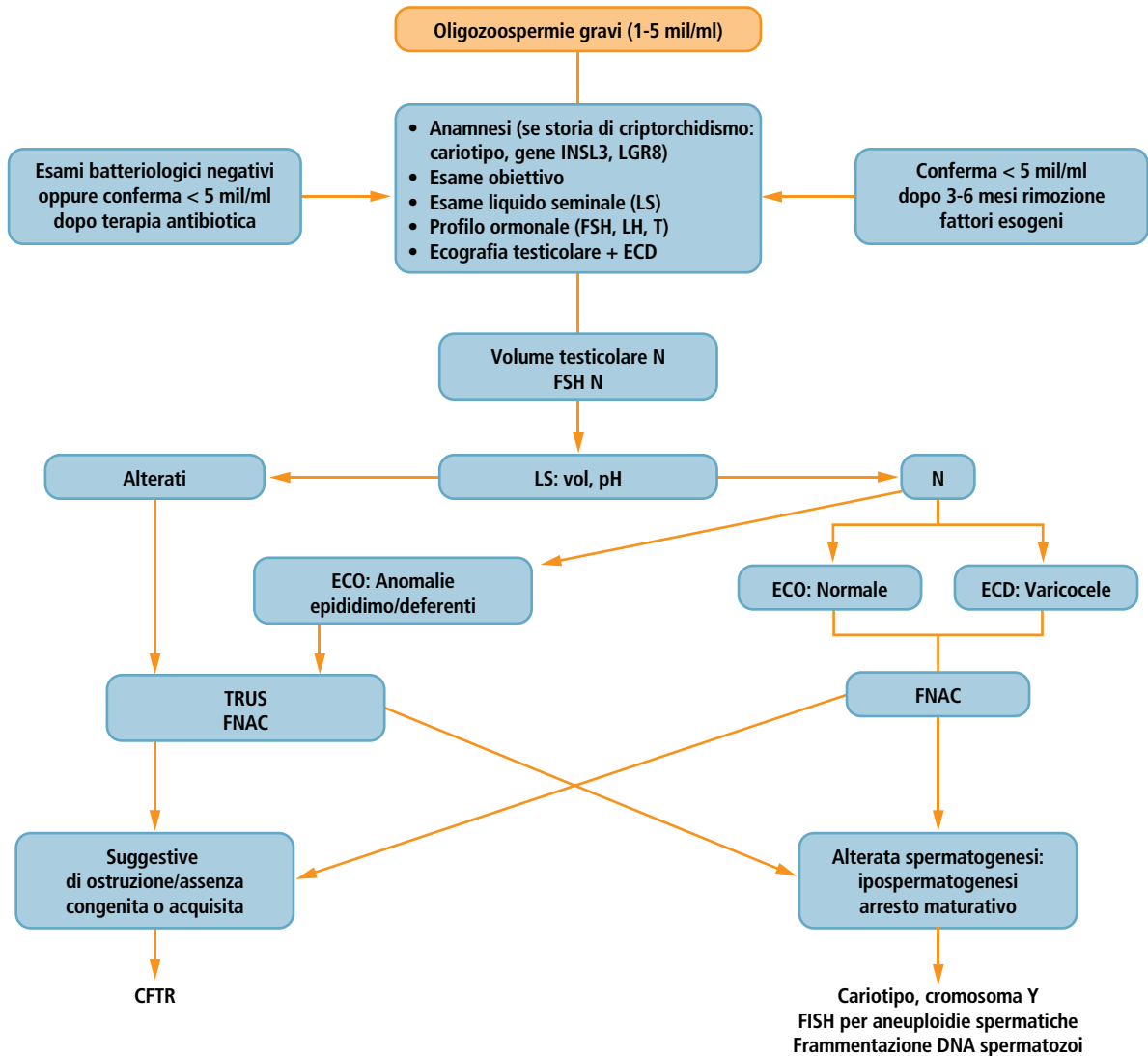


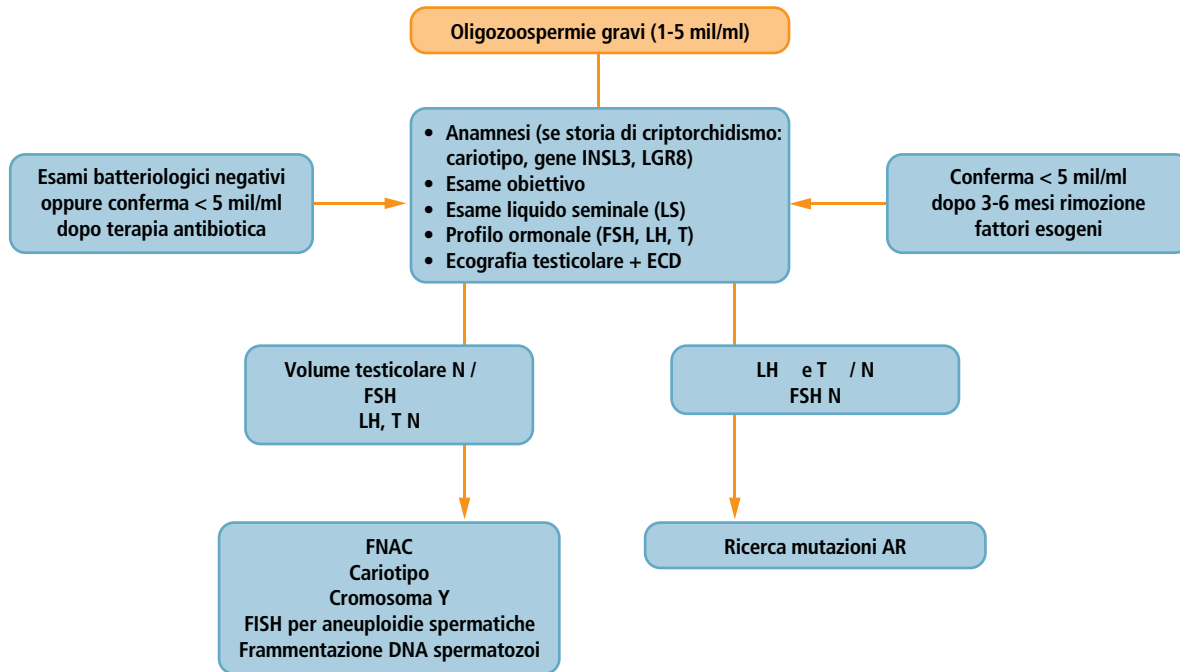
Appendice A

Flow-chart diagnostiche andrologiche

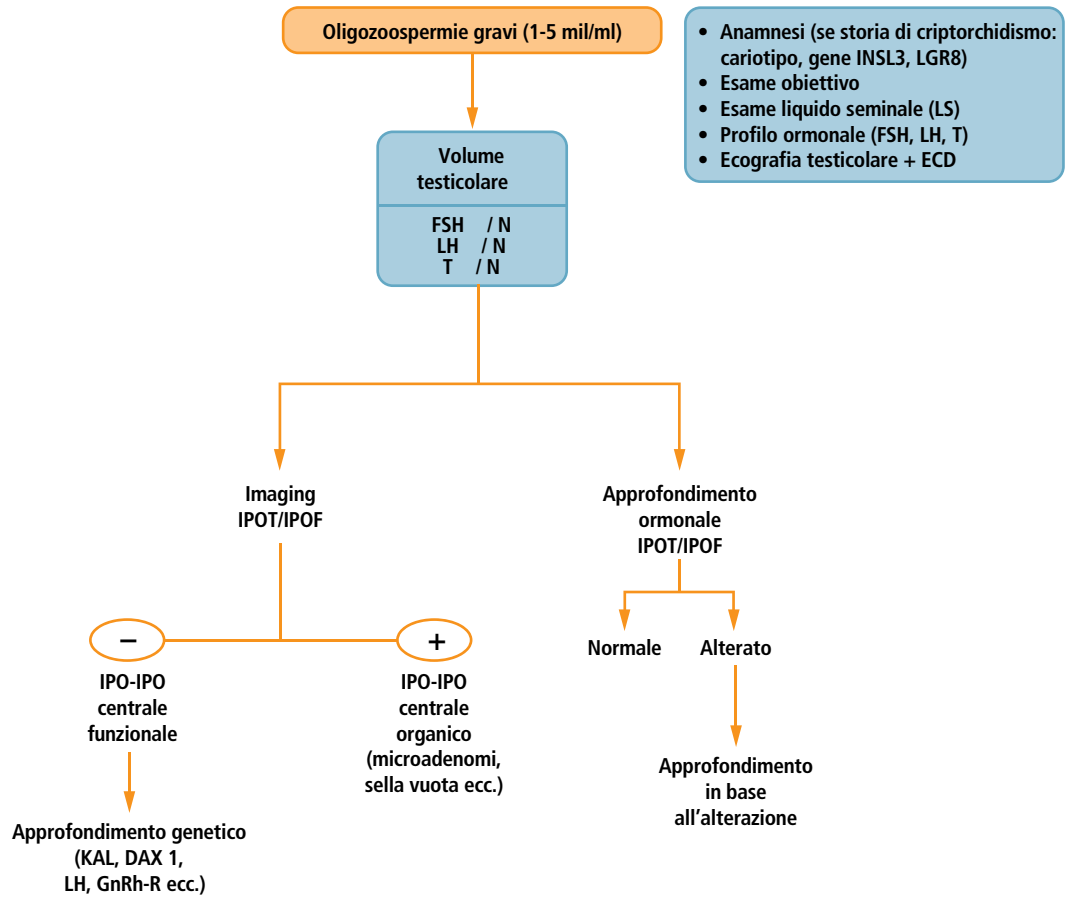


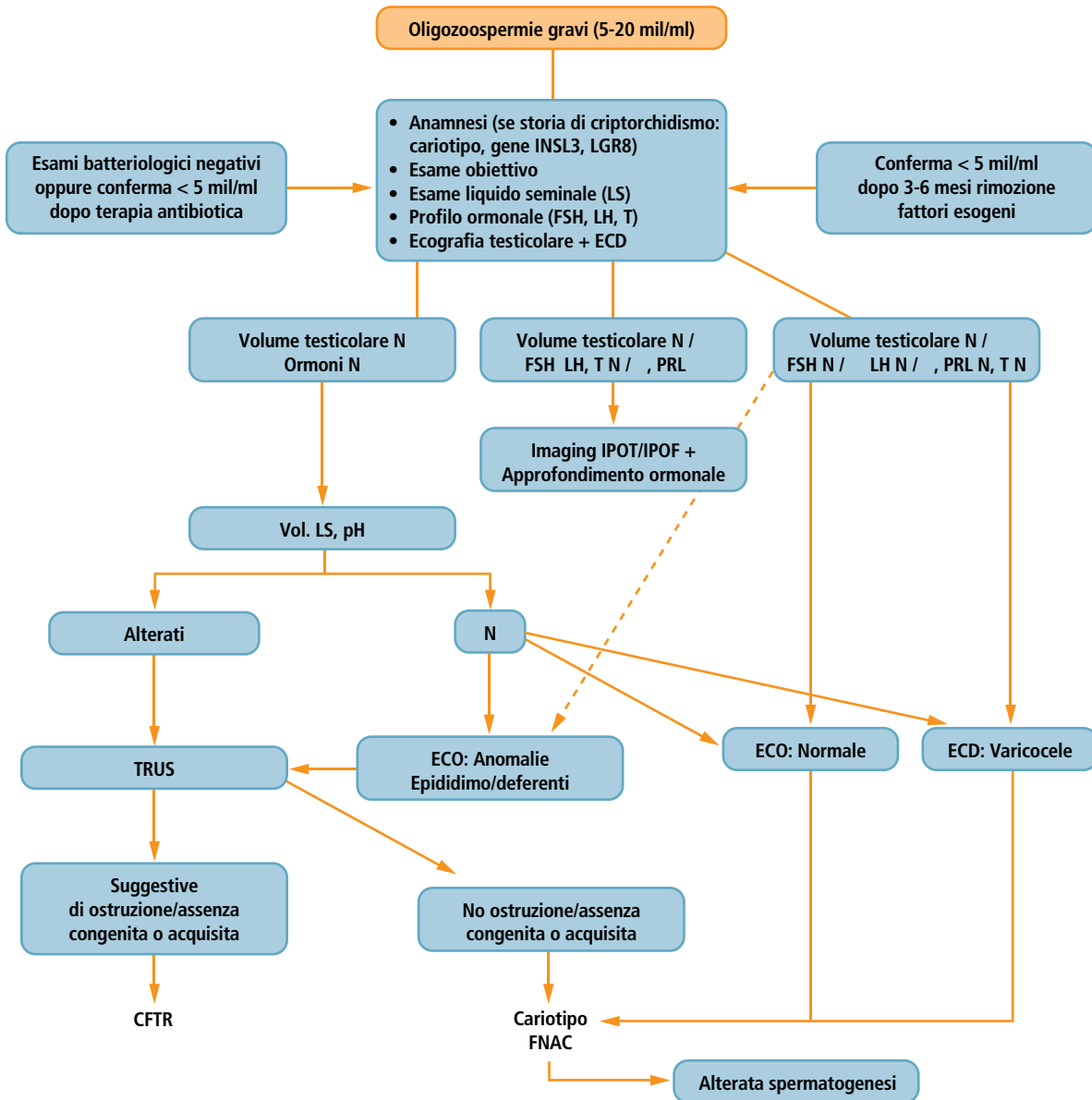
CFTR, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica; ECD, ecocolor-Doppler; ECO-TRUS, ecografia transrettale; FNAC, *fine needle aspiration cytology*; IPO-IPO, ipogonadismo ipogonadotropinico; N, normale; SPZ, spermatozoi.

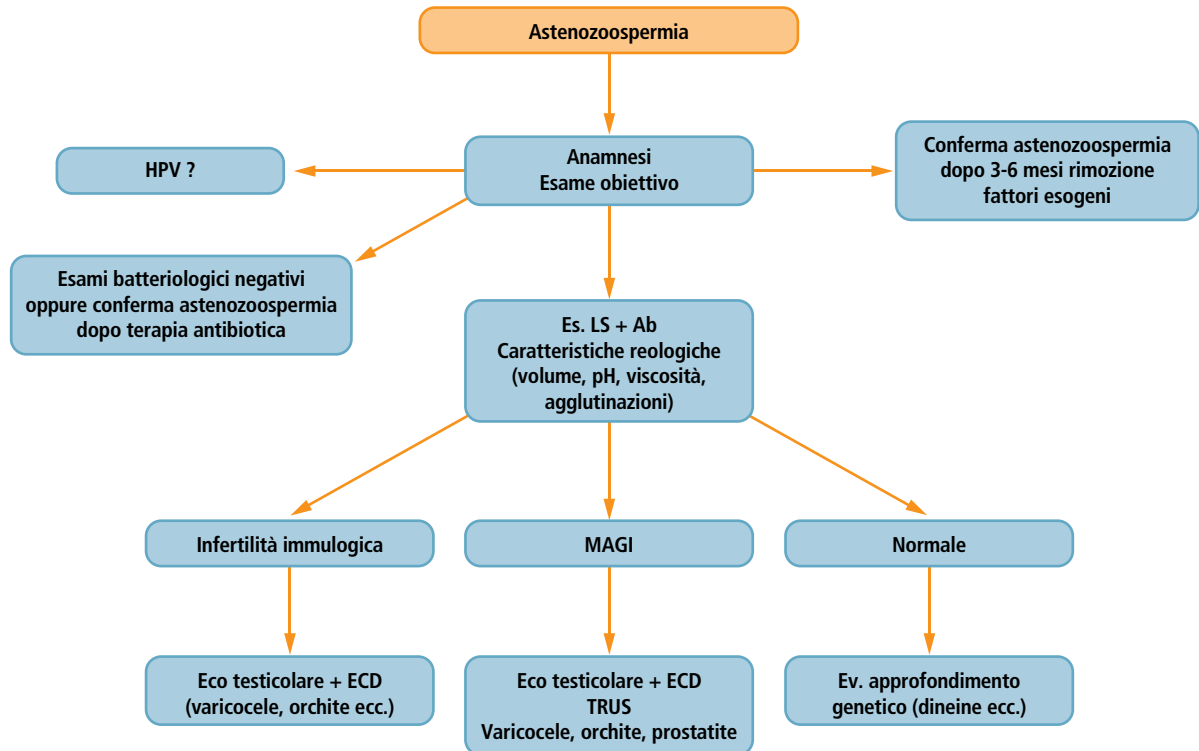




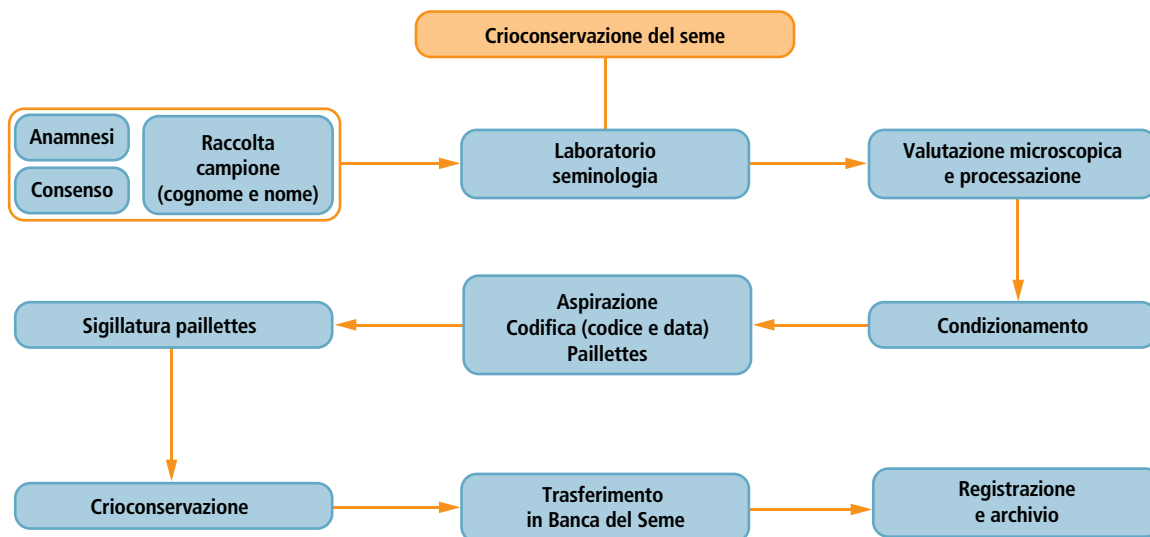
AR, recettore androgenico.







MAGI, male accessory gland infections.



Che cos'è la crioconservazione

La crioconservazione del seme è una metodologia che permette di preservare la fertilità maschile mantenendo in vita le cellule nemaspermiche per un tempo indefinito in azoto liquido ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$). Il maggiore problema biologico del congelamento è rappresentato dalle alterazioni dei meccanismi di controllo del metabolismo cellulare, infatti le cellule esposte a basse temperature subiscono danni irreversibili che ne provocano la morte. Per ovviare a tali danni si utilizzano idonee metodologie che espongono gradualmente gli spermatozoi a temperature sempre più basse, impiegando specifiche sostanze che hanno lo scopo di preservare lo spermatozoo dallo shock termico.

Quando effettuare la crioconservazione

In caso di patologie neoplastiche testicolari il “periodo finestra” utile per una corretta crioconservazione è quello fra l'intervento chirurgico di orchietomia e l'inizio della chemio- o radioterapia.

In caso di altre patologie tumorali, il deposito del seme deve essere eseguito sempre prima di iniziare qualunque terapia che possa interferire con la produzione di spermatozoi e con l'integrità del patrimonio genetico. Le terapie antineoplastiche, infatti, con meccanismi diversi determinano frammentazione del DNA, con conseguenti alterazioni cromosomiche e geniche responsabili di aborti e malformazioni fetali.

Analisi virologiche

Poiché l'azoto liquido può agire come veicolo di trasmissione virale, si ritiene opportuno non procedere alla crioconservazione di liquido seminale in assenza di marker infettivologici. È necessario, quindi, effettuare i seguenti esami infettivologici:

- virus dell'epatite B: HBsAg, anti-Hbs, anti-Hbc;
- virus dell'epatite C: anti-HCV, HCV-RNA (solo in caso di anti-HCV positivi);
- HIV: anti-HIV;
- citomegalovirus: anti IgG, anti IgM.

Tali esami dovranno essere eseguiti non oltre tre mesi prima e dovranno essere negativi, condizione necessaria per effettuare la crioconservazione, a meno che la Banca del Seme abbia percorsi e contenitori di stoccaggio dedicati ai singoli virus.

Periodo di astinenza

Per effettuare la crioconservazione è opportuno osservare un periodo di astinenza sessuale di 3-5 giorni, fermo restando che in caso di urgenza di inizio della terapia non viene tenuto conto di tale limitazione.

Raccolta del campione

Per motivi medico-legali la raccolta del liquido seminale deve avvenire presso il Centro di crioconservazione. Il paziente deve raccogliere il campione seminale per masturbazione in un contenitore sterile. Il Centro deve fornire il contenitore sterile contrassegnato con nome e cognome del paziente o con un codice identificativo.

Accertamento di identità

Per motivi medico-legali è indispensabile che il paziente si presenti munito di documento di identità valido. Se il paziente è minorenne, oltre al proprio documento è necessario il documento di identità di almeno un genitore o di chi esercita la potestà genitoriale.

Consenso informato

È indispensabile che il paziente compili e sottoscriva il consenso informato, che regolerà il rapporto tra il paziente e la Banca del Seme. Se il paziente è un minore, è necessario che il consenso informato sia sottoscritto anche da chi esercita la potestà genitoriale.

Appendice B

Note AIFA di interesse andrologico

Nota AIFA n. 36

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.

Ormoni androgeni

- Ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dl).
- Testosterone in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione della forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore).

Nota AIFA n. 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:

- follitropina α da DNA ricombinante;
- follitropina β da DNA ricombinante;
- menotropina;
- urofollitropina;
- lutropina alfa.

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:

- *Trattamento dell'infertilità femminile*: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml.
- *Trattamento dell'infertilità maschile*: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con valori di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml per i casi di trattamento dell'infertilità maschile.

Nota AIFA n. 75

Farmaci per la disfunzione erettile:

- alprostadil;
- sildenafil;
- vardenafil;
- tadalafil.

La prescrizione di alprostadil a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da lesioni permanenti e complete del midollo spinale o del plesso pelvico iatrogene, traumatiche o infiammatorie/degenerative.

La prescrizione di inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a carico del SSN è limitata ai pazienti con disfunzione erettile da danno transitorio o parziale del midollo spinale o del plesso pelvico secondo un piano terapeutico specialistico (andrologo, endocrinologo, neurologo o urologo).

Appendice C

Dizionario andrologico

5 α -reduttasi: enzima che catalizza la conversione del testosterone nel suo metabolita più attivo diidrotestosterone (DHT). Esistono due isoforme (tipo 1 e tipo 2) codificate da due geni separati (*Srd5a1* e *Srd5a2*). La tipo 1 è prevalentemente localizzata su cuoio capelluto e cute, la tipo 2 negli organi sessuali maschili inclusa la prostata.

Acrosoma: struttura posta a cappuccio sul nucleo e occupante la porzione apicale della testa dello spermatozoo. Origina dall'apparato di Golgi durante la spermatogenesi. Contiene una serie di enzimi litici che vengono liberati in seguito all'induzione della reazione acrosomiale e permettono allo spermatozoo di penetrare le glicoproteine della zona pellucida che rivestono l'oocita.

Adenocarcinoma della prostata: secondo tumore più frequente negli ultracinquantenni; insorge più frequentemente nella parte periferica della prostata. Gli esami fondamentali per la sua individuazione sono l'esplorazione rettale, l'ecografia transrettale, il dosaggio del PSA e la biopsia prostatica. La terapia si basa, spesso in associazione, su asportazione chirurgica, terapia ormonale, radioterapia e chemioterapia.

Adenoipofisi: lobo anteriore dell'ipofisi, di cui costituisce la parte più cospicua e importante. È costituita da un sistema di cordoni epiteliali

separati dai sinusoidi portali; gli elementi ghiandolari si distinguono in base alla colorazione con ematossilina-eosina in cellule cromofobe, acidofile e basofile.

AMH (MIS) [*anti müllerian hormone o müllerian inhibiting substance*]: l'ormone anti-mülleriano è un ormone peptidico della famiglia del TGF-beta secreto dalle cellule di Sertoli che provoca la regressione delle strutture mülleriane durante l'embriogenesi. La mancanza di questo ormone provoca la sindrome da persistenza dei dotti mülleriani con utero rudimentale e criptorchidismo.

Analoghi del GnRH: farmaci analoghi all'ormone ipotalamico GnRH in grado di ridurre la secrezione delle gonadotropine FSH e LH da parte dell'ipofisi per interazione con il recettore del GnRH. Gli agonisti del GnRH inizialmente stimolano la secrezione delle gonadotropine e successivamente la inibiscono per azione di down-regolazione del recettore. Gli antagonisti bloccano la secrezione delle gonadotropine. Gli analoghi del GnRH vengono utilizzati principalmente come terapia nel tumore prostatico e nella stimolazione ovarica durante fecondazioni assistite.

Androgeni: ormoni steroidei, prodotti a livello testicolare, surrenalico, ovarico e placentare,

con effetti di regolazione sulla crescita corporea, sullo sviluppo e funzione degli organi sessuali e sullo sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari maschili.

Androgenizzazione: espressione fenotipica della fisiologica attività androgenica nel maschio e del patologico eccesso di androgeni nella femmina.

Andrologia: disciplina medica prevalentemente affine all'endocrinologia che si occupa con approccio multidisciplinare (urologia, ginecologia, psichiatria, sessuologia ecc.) della riproduzione e della sessualità maschile e di coppia.

Andrologo: data l'assenza attuale a livello italiano ed europeo di una specifica Scuola di Specializzazione, si definisce come andrologo un endocrinologo con competenze andrologiche o un urologo con competenze andrologiche. La qualifica di andrologo va comunque attribuita ai medici specialisti in Andrologia e ai medici specialisti in Endocrinologia e Urologia con indirizzo andrologico.

Andropausa: termine molto utilizzato, ma di scarsa valenza scientifica. Rappresenta il periodo della vita maschile in cui si verifica una progressiva riduzione delle capacità sessuali o procreative secondo ritmi variabili da individuo a individuo. Per tale motivo non è un periodo ben delimitato come quello della donna.

Anedonia: assenza di piacere o di desiderio sessuale.

Aneiaculazione: mancanza di espulsione di liquido seminale. Può essere accompagnata a orgasmo (orgasmo aneiaculatorio) o essere caratterizzata dall'assenza sia di espulsione seminale sia di orgasmo.

Aneuploidie spermatiche: alterazioni del corretto numero di autosomi e cromosomi sessuali portati dallo spermatozoo. Derivano da errori nella segregazione cromosomica durante la mitosi e la meiosi delle cellule germinali.

Anilina (test): metodica utilizzata per valutare lo stato di condensazione cromatinica del nucleo spermatico. Sfrutta un colorante, il blu di anilina, che si lega alla componente istonica delle nucleoproteine, mettendo in evidenza alterazioni della corretta condensazione nucleare caratterizzate da un difetto nella normale sostituzione degli istoni con le protamine che avviene durante la spermiogenesi.

Anorgasmia: assenza della fase dell'orgasmo.

Antiandrogeni: gruppo di farmaci in grado di inibire gli effetti biologici degli androgeni, per azione sul recettore o sulla 5α -reduttasi. Vengono utilizzati principalmente nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, del tumore prostatico e degli iperandrogenismi e irsutismi.

AR (*androgen receptor*, recettore degli androgeni): recettore steroideo intracellulare, il cui gene si trova sul cromosoma X, che media le azioni di testosterone e diidrot testosterone. In seguito al legame con il ligando, l'AR trasloca nel nucleo dove regola la trascrizione di geni specifici androgeno-dipendenti. Mutazioni del gene *AR* causano diversi gradi di sindrome da insensibilità agli androgeni.

Aromatasi: è un complesso enzima che converte gli androgeni in estrogeni: il testosterone viene convertito in estrogeno, l'androstenedione in estrone. L'attività dell'aromatasi è presente sia nei surreni sia nei tessuti periferici come quello adiposo.

Aspermia: vedi Aneiaculazione.

Astenozoospermia: riduzione al di sotto dei limiti di normalità della percentuale di spermatozoi mobili nell'eiaculato.

Autosomi: coppie di cromosomi omologhi, portanti cioè gli stessi geni. Nell'uomo sono 23. Si appaiano in meiosi e si possono scambiare materiale genetico, determinando così la variabilità genetica nei gameti.

AZF (azoospermia factor): regione del braccio lungo del cromosoma Y la cui delezione provoca la perdita di diversi geni e gravi alterazioni della spermatogenesi che si manifestano con azoospermia o grave oligozoospermia. Almeno tre regioni AZF sono note (AZFa, AZFb, AZFc), la più importante delle quali è rappresentata dall'AZFc, che contiene il gene *DAZ*. Delezioni AZF si riscontrano nel 5-10% dei casi di azoospermia non ostruttiva e grave oligozoospermia.

Azoospermia: assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato anche dopo analisi del centrifugato del liquido seminale.

Azoospermia non ostruttiva: assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato per cause pre-testicolari (quali l'ipogonadismo ipogonadotropo) o testicolari (alterazioni della spermatogenesi da cause ad azione diretta sul testicolo).

Azoospermia ostruttiva: assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato per cause post-testicolari, quali l'assenza o l'ostruzione delle vie seminali. In questi casi la spermatogenesi intratesticolare è normale.

Balanite: processo flogistico a carico della mucosa del glande, quasi sempre esteso alla mucosa prepuziale (balanopostite), a eziologia chimica (balanite semplice), batterica, micotica (*Candida albicans*), traumatica, protozoaria (*Trichomonas vaginalis*) o allergica.

Balanopostite: processo flogistico-infettivo acuto o cronico, frequentemente associato a fimosi e a patologie dismetaboliche predisponenti (diabete mellito), a carico dello spazio balano-prepuziale con estensione alle mucose del glande, del prepuzio, del solco coronale e del meato uretrale.

Biopsia prostatica: in genere sotto guida ecografica, la biopsia prostatica è la metodica principale per la diagnosi di patologie prostatiche, in particolare l'adenocarcinoma.

Biopsia testicolare: praticata in genere in anestesia locale, permette di effettuare un'analisi istologica testicolare, per la valutazione dello stato tubulare (cellule di Sertoli e spermatogenesi) e dell'interstizio (cellule di Leydig). È indicata in caso di azoospermia. Può essere associata alla ricerca con eventuale crioconservazione degli spermatozoi per tecnica ICSI (TESE). È stata proposta anche per l'analisi del carcinoma *in situ* del testicolo.

Blastocisti: la blastocisti è un embrione di circa 100 cellule al 5° e 6° giorno di sviluppo. La blastocisti ha la struttura di una sfera cava. Dalle cellule dell'involucro si sviluppano le parti che origineranno la placenta e il cordone ombelicale. Dalla massa cellulare all'interno della blastocisti si svilupperà invece il feto. Le cellule staminali embrionali vengono ricavate da questa massa cellulare interna.

BPH (benign prostatic hyperplasia): ipertrofia o iperplasia prostatica benigna. Aumento di volume della prostata che si osserva generalmente dopo i 50 anni, a eziologia sconosciuta, ma dipendente dall'azione degli androgeni. Può causare sintomi da ostruzione urinaria. La diagnosi si basa sull'esplorazione digitoretale, l'ecografia transrettale e il dosaggio del PSA. La terapia si basa sull'utilizzo di alfa-bloccanti e antiandrogeni o sulla resezione chirurgica, di solito per via transuretrale (TURP).

Brachiterapia: forma di radioterapia sviluppata prevalentemente per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato con una dose di radiazioni estremamente elevate, senza danneggiare le strutture adiacenti alla ghiandola, inserendo impianti contenenti la sostanza radioattiva direttamente nel tumore.

Carcinogenesi: processo attraverso il quale cellule normali si trasformano in cellule neoplastiche, in seguito a diverse e successive mutazioni genetiche.

Cavernosografia: indagine diagnostica radiologica in cui si esegue una serie di radiogrammi in sequenza dopo la somministrazione di mezzo di contrasto per lo studio dei corpi cavernosi del pene.

Cavernosometria: indagine diagnostica per lo studio dei flussi cavernosi durante l'erezione indotta dall'infusione di soluzione fisiologica.

CBAVD (*congenital bilateral absence of vas deferens, assenza congenita dei vasi deferenti*): può essere monolaterale o bilaterale e in questi casi è frequentemente causata da mutazioni del gene *CFTR* della fibrosi cistica. Se bilaterale si associa ad azoospermia ostruttiva. Può essere associata ad alterazioni congenite epididimarie.

CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica*): è una proteina trasportatrice di cloruro delle cellule epiteliali. Mutazioni del gene *CFTR* causano la fibrosi cistica e/o l'assenza congenita dei vasi deferenti.

Ciclo sessuale: è composto dalle seguenti fasi: desiderio, eccitazione, plateau, orgasmo e risoluzione.

Contraccezione maschile: insieme di tutti i metodi contraccettivi gestibili da parte dell'uomo: preservativo, coito interrotto, vasectomia, somministrazione di ormoni e di sostanze chimiche.

Coolidge (effetto): stimolazione del desiderio maschile ottenuta cambiando frequentemente la partner.

Corpi cavernosi: organi erettili del pene e del clitoride, costituiti da lacune vascolari comunicanti tra loro e separate da setti che contengono fibre collagene ondulate e molte fibrocellule muscolari lisce. Le lacune sono tappezzate da endotelio continuo.

Crioterapia: tecnica sviluppata per il trattamento del tumore prostatico che consiste nell'inseri-

mento di alcuni aghi all'interno della prostata sotto guida ecografica. Gli aghi vengono poi sostituiti da alcuni dilatatori per permettere l'ingresso di sonde che provocano il raffreddamento, in grado di distruggere le cellule tumorali.

Criptorchidismo: mancata discesa di uno (criptorchidismo monolaterale) o entrambi i testicoli (criptorchidismo bilaterale) nello scroto alla nascita, presente in circa il 3% dei bambini. A parte rari casi a eziologia endocrina o genetica, nella maggior parte dei casi la causa è sconosciuta. Può essere addominale o inguinale. Costituisce fattore di rischio per infertilità e tumore del testicolo.

Cromosoma X: cromosoma appartenente insieme al cromosoma Y al paio dei cromosomi sessuali non omologhi. La sua inattivazione casuale, fenomeno della Lyonizzazione (dalla scopritrice Mary Lyon), nelle cellule somatiche della femmina, assicura che una egual quota di prodotti genici del cromosoma si ritrovi nelle cellule maschili e femminili.

Cromosoma Y: cromosoma che determina con la sua presenza il sesso genetico maschile. Porta numerosi geni implicati nel controllo dei caratteri maschili e in particolare il gene *SRY*, responsabile dello sviluppo embrionale maschile.

Cromosomi sessuali: coppia di cromosomi non omologhi X e Y che in base al loro assortimento definiscono il sesso genetico di un individuo. La presenza del cromosoma Y definisce il sesso maschile. Gli assetti corretti XX e XY identificano, rispettivamente, la femmina e il maschio.

Cromosomi: strutture contenenti l'informazione genetica portata dalla doppia elica di DNA organizzata con le proteine istoniche. Ogni cromosoma risulta altamente impaccato alla mitosi, si allinea in piastra metafisica ed è responsabile, grazie alla struttura discreta, del passaggio

dell'informazione ereditaria. Ogni cromosoma alla mitosi ha una lunghezza e un motivo di bandeggio caratteristici. Nell'uomo i cromosomi sono 46, metà di origine paterna e metà materna, organizzati in 22 coppie di omologhi autosomici e una coppia di cromosomi sessuali.

DAZ (*deleted in azoospermia*): gene testicolare specifico presente in quattro copie nella regione AZFc del braccio lungo del cromosoma Y, la cui delezione provoca azoospermia o grave oligozoospermia.

Deferenti: o dotti deferenti, sono le strutture deputate al trasporto del liquido seminale prodotto nei testicoli verso le vescicole seminali.

Desiderio sessuale: spinta psicologica verso pratiche sessuali; prima fase del ciclo sessuale.

Detumescenza: fase di risoluzione dell'erezione, caratterizzata dalla perdita della turgidità del pene fino al graduale ritorno dell'organo alle dimensioni di riposo e allo stato di flaccidità.

Dipendenza: si ha quando l'approccio alla sessualità viene vissuto in modo ossessivo. Questa dipendenza rientra in quelle che sono state definite "dipendenze senza droga", cioè alcuni comportamenti patologici che coinvolgono oggetti o attività apparentemente innocue, come il cibo, il gioco d'azzardo, il lavoro, il sesso.

Disfunzione erettile: persistente o ricorrente incapacità di ottenere e/o mantenere un'erezione valida del pene tale da permettere la sua penetrazione in vagina e un rapporto sessuale soddisfacente.

Disgenesia gonadica: complessa patologia caratterizzata da alterazione morfologico-funzionale delle strutture urogenitali e gonadiche in seguito a danni che si verificano durante la determinazione sessuale nello sviluppo embrionale della gonade e dei genitali. È discussa l'influenza su tale patologia esercitata dall'esposizione fetale in utero a interferenti endocrini.

Disgenesia testicolare (sindrome): condizione clinica causata da un'alterazione dello sviluppo embrionale testicolare derivante da una combinazione di fattori genetici e ambientali che si manifesta in epoca post-natale con uno o più segni clinici caratterizzati da alterazione della spermatogenesi, criptorchidismo, ipospadia e tumore del testicolo.

Dispareunia: dolore genitale durante il coito.

Eccitazione: prima fase del ciclo sessuale, caratterizzata nel maschio dall'erezione e nella donna dalla lubrificazione.

Ecocolor-Doppler: vedi Ecografia. Indagine diagnostica che sfrutta l'impiego di ultrasuoni per calcolare la velocità e la direzione del flusso ematico con una visualizzazione sul monitor di immagini a colori.

Ecografia: o ecotomografia. Indagine diagnostica effettuata con l'impiego di ultrasuoni emessi da una sonda che vengono riflessi in maniera diversa a seconda della densità dei tessuti attraversati. Gli ultrasuoni riflessi vengono raccolti dalla stessa sonda emettitrice ed elaborati dall'apparecchio e visualizzati come punti più o meno luminosi su un monitor.

EDV (*end diastolic velocity, velocità di telediastole*): è un parametro che misura la funzione del meccanismo veno-occlusivo penieno e si calcola tramite l'ecocolor-Doppler dopo farmacoinfusione intracavernosa.

Eiaculato: fluido emesso dal pene nel corso dell'eiaculazione, costituito dal secreto delle ghiandole dell'apparato riproduttivo maschile e contenente gli spermatozoi raccolti dall'epididimo ed eventualmente cellule germinali immature e cellule somatiche, quali linfociti e cellule di sfaldamento del tratto riproduttivo maschile.

Eiaculazione precoce: persistente o ricorrente attività eiaculatoria prima della, o immediatamente susseguente alla, penetrazione vaginale

e prima che il soggetto lo voglia, per incapacità di esercitare un controllo sul riflesso eiaculatorio su base psicogena, flogistica (possibile associazione con flogosi croniche dell'uretra posteriore e della prostata) o neurologica (possibile associazione con la sclerosi multipla).

Eiaculazione retrograda: reflusso del liquido seminale in corso di eiaculazione nella vescica urinaria per insufficiente/mancata chiusura dello sfintere vescicale interno. Tale condizione, documentata dal rilievo di spermatozoi nelle urine dopo eiaculazione, rappresenta per lo più complicanza di interventi di chirurgia pelvica e di diabete mellito di lunga durata.

Eiaculazione ritardata: difficoltà a raggiungere l'orgasmo durante il coito per inibizione specifica del riflesso eiaculatorio su base psicogena, iatrogena (farmaci antiadrenergici), neurologica o dismetabolica (diabete mellito).

Endocrinologo: specialista della fisiopatologia e clinica delle malattie del sistema endocrino, competente inoltre per la semeiotica funzionale e strumentale endocrino-metabolica, la metodologia clinica e la terapia in endocrinologia, diabetologia e andrologia, la fisiopatologia e clinica endocrina della riproduzione umana, dell'accrescimento e delle attività motorie, la fisiopatologia e clinica del ricambio con particolare riguardo all'obesità e al metabolismo glucidico, lipidico ed elettrolitico.

Eosina (test): test di valutazione della vitalità cellulare. Utilizza il colorante eosina, che se penetra nella cellula vale come indice di danneggiamento della membrana associato a morte cellulare.

Epididimite: processo flogistico-infettivo acuto o cronico a carico dell'epididimo. Tra gli agenti infettivi più frequentemente coinvolti si annoverano *Chlamydia trachomatis*, gonococco e bacillo di Koch.

Epididimo: organo pari e simmetrico, appartenente al sistema escretore genitale maschile, consistente in un dotto unico e convoluto, adeso alla parete posteriore del testicolo e suddiviso in tre segmenti: prossimale (caput), originato dalla confluenza dei duttuli efferenti, intermedio (corpus) e distale (cauda); quest'ultimo, in corrispondenza del polo inferiore testicolare, si continua nel dotto deferente.

Epispadia: malformazione uretrale caratterizzata dall'assenza, più o meno estesa, della parete superiore dell'uretra e conseguente sbocco del meato uretrale esterno sulla linea mediana della superficie dorsale dell'asta, più o meno prossimamente rispetto alla naturale posizione anatomica (varietà balanica, peniena, sottopubica e completa). Frequente l'associazione con incurvamento dorsale del pene da "corda penis".

Erezione: riflesso neurologico e vascolare che costituisce la risposta peniena e clitoridea alla fase di eccitazione.

Erezioni mattutine: erezioni spontanee che si verificano al risveglio dovute probabilmente a stimoli endocrini e/o neurovegetativi.

Erezioni notturne: erezioni spontanee che si verificano durante la fase REM del sonno.

Esame del liquido seminale: indagine di laboratorio condotta sul liquido seminale ottenuto per masturbazione che permette di valutare le caratteristiche macroscopiche degli spermatozoi e del plasma seminale. La procedura standard prevede la valutazione dei seguenti parametri: volume, pH, aspetto, fluidificazione e viscosità del liquido seminale e inoltre concentrazione, numero, motilità, morfologia degli spermatozoi, presenza di agglutinazioni e di eventuali cellule spermatogenetiche, leucociti, cellule di sfaldamento e corpuscoli prostatici.

Estrogen receptor alpha e beta: le isoforme più comuni del recettore degli estrogeni, codificate

da due diversi geni rispettivamente sul cromosoma 6 e sul cromosoma 14 umani. Il legame con il ligando determina la migrazione del recettore nel nucleo, dove, associato a un complesso di molecole attivatrici, regola l'espressione di geni bersaglio legandosi alle sequenze responsive ERE dei promotori.

Estrogeni: famiglia di ormoni sessuali steroidei prodotti principalmente nella gonade femminile e nel surrene. Il loro nome è dovuto al ruolo fondamentale svolto nel ciclo estrale, nella regolazione della riproduzione femminile e nel controllo dei caratteri sessuali secondari femminili, anche se sono implicati in numerose altre funzioni non riproduttive. Sono prodotti anche nell'uomo, in particolare dalla conversione di testosterone a opera dell'enzima aromatasi, e contribuiscono insieme agli androgeni a regolare la riproduzione maschile e numerosi altri processi fisiologici. Oltre a estradiolo, estriolo ed estrone, prodotti nella donna, esistono anche estrogeni di sintesi e composti estratti dalle piante, quali i fitoestrogeni.

f/tPSA: rapporto tra forma libera e totale di PSA (antigene prostatico specifico). In caso di tumore prostatico tale rapporto si riduce a meno del 15%, con una buona correlazione tra riduzione di questo indice e rischio di tumore. È soprattutto utile in caso di valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml.

Fantasia sessuale: attività psichica a contenuto erotico più o meno contestualizzato in maniera genere-specifica.

Farmacoprotesi: o autoiniezione di farmaci vasoattivi. È l'iniezione autosomministrata da parte del paziente di farmaci vasoattivi come la prostaglandina PgE1 prima del rapporto sessuale. La PgE1 iniettata nei corpi cavernosi dilata le arterie, distende la muscolatura dei corpi cavernosi stessi, facilitando così il loro

“riempimento” e quindi induce un'erezione meccanica senza stimoli sessuali.

Feromoni (o ferormoni): ormoni volatili che attirano individui della stessa specie.

Feticismo: con feticismo si intende lo spostamento della meta sessuale dalla persona nella sua interezza a un suo sostituto, che può essere una parte del corpo stesso, o una qualità, o un indumento o qualsiasi altro oggetto.

Fimosi: condizione congenita o acquisita di restringimento dell'orifizio prepuziale con impaccio del normale scorrimento del prepuzio sul glande e conseguente limitazione dell'attività sessuale per impossibile raggiungimento di un'erezione valida alla penetrazione e a un coito normale.

FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization, ibridizzazione in situ fluorescente*): tecnica che permette l'analisi di regioni cromosomiche mediante l'utilizzo di sonde complementari fluorescenti. In ambito andrologico clinico viene per esempio utilizzata per l'analisi delle aneuploidie spermatiche.

FIV (*fecondazione in vitro*): tecnica di riproduzione assistita che consiste nella spontanea fecondazione *in vitro*, da parte di spermatozoi capacitati, di ovociti prelevati dall'ovaio dopo stimolazione di una crescita follicolare multipla.

FIV-ET (*fertilizzazione in vitro ed embryo transfer*): tecnica di riproduzione assistita che consiste nella spontanea fertilizzazione *in vitro*, da parte di spermatozoi capacitati, di ovociti prelevati dall'ovaio dopo stimolazione di una crescita follicolare multipla e nel successivo trasferimento in cavità uterina degli embrioni ottenuti.

Flaccidità: fase di riposo del pene caratterizzata dallo stato di contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi che determina la ri-

duzione di volume delle lacune vascolari; essa è la conseguenza dell'aumento del tono ortosimpatico.

Flutamide: antiandrogeno orale utilizzato soprattutto per il tumore prostatico, che compete con il testosterone e il diidrotestosterone per il recettore a livello prostatico. È utilizzato anche per il trattamento degli irsutismi e iperandrogenismi.

Frigidità: patologia della fase di eccitazione femminile, cioè della lubrificazione delle pareti vaginali.

FSH (ormone follicolo-stimolante): ormone glicoproteico prodotto dall'ipofisi anteriore che stimola nella donna la crescita dei follicoli ovarici e favorisce nell'uomo la spermatogenesi. La produzione di FSH è stimolata dal GnRH ipotalamico ed è inibita dagli estrogeni nella donna e dall'inibina B nell'uomo.

Genetica preimpianto: insieme di analisi genetiche svolte su un blastomero prelevato *in vitro* con tecniche di micromanipolazione da un embrione allo stadio di circa 8 cellule generato mediante tecniche di riproduzione assistita. Dato il potenziale totipotente dei blastomeri rimasti, tale prelievo non sembra alterare il normale sviluppo dell'embrione.

GIFT (*gametes intra fallopian transfer*): tecnica di riproduzione assistita che consiste nel trasferimento intratubarico dei gameti maschili e femminili per via laparoscopica o per via transutero-tubarica.

Ginecomastia: abnorme aumento di volume mono- o bilaterale della mammella maschile da eccessivo sviluppo del tessuto ghiandolare mammario. Tale condizione, patogeneticamente legata a una diminuzione del rapporto androgeni/estrogeni, va tenuta distinta dall'incremento volumetrico mammario dovuto ad adiposità (falsa ginecomastia).

Gleason: indica il grado di un tumore prostatico ed è correlato alla prognosi. L'indice di Gleason assegna un punteggio da 2 a 10, dove 10 indica le anomalie più marcate. Viene assegnato un punteggio da 1 a 5 alle formazioni maggiormente rappresentate e un punteggio da 1 a 5 alle formazioni immediatamente meno comuni; la somma dei due numeri costituisce il punteggio finale.

Gliding (testicolo): testicolo posizionato appena sotto l'anello inguinale esterno o in sede alto scrotale che può essere manipolato in sede scrotale ma risale immediatamente in posizione originale. Può essere considerato una forma minore di criptorchidismo.

Globulo polare: cellula abortiva contenente il corredo genetico aploide espulsa dall'oocita durante la meiosi. Il primo globulo polare viene espulso al completamento della divisione riduzionale della meiosi prima della fecondazione, mentre il secondo globulo viene espulso in seguito alla fertilizzazione e rappresenta il completamento della fase equazionale della meiosi.

GnRH: ormone peptidico ipotalamico composto da 10 aminoacidi, secreto in maniera pulsatile e stimolante il rilascio ipofisario di gonadotropine FSH e LH.

GnRH analoghi (agonisti e antagonisti): vedi Analoghi del GnRH.

GnRH receptor: recettore per il GnRH. Recettore transmembrana accoppiato a proteina G, presente sulle cellule ipofisarie, che traduce il segnale del GnRH ipotalamico per stimolare la secrezione di LH e FSH.

Gonadotropine: vedi FSH e LH. Regolano l'attività e il trofismo delle gonadi (ovaio e testicolo). Sono ormoni composti da subunità α e β ed è quest'ultima a conferire all'ormone la specificità e la bioattività.

Gubernaculum: legamento che connette il polo inferiore del testicolo embrionale allo scroto e guida la discesa del testicolo dall'addome attraverso il canale inguinale allo scroto. Lo sviluppo del gubernaculum e quindi la discesa del testicolo sono regolati dall'ormone INSL3.

hCG: gonadotropina corionica. Ormone secreto dalla blastocisti; è il marker di gravidanza ma, dal momento che può essere prodotto da alcuni tumori, è anche un utile marker tumorale. È formato da due catene peptidiche α e β . La catena α è simile a quella di altri ormoni proteici (TSH, LH, FSH), mentre la catena β differisce da quella dell'LH nella porzione terminale.

ICSI (*intra cytoplasmic sperm injection*): tecnica di riproduzione assistita con micromanipolazione dei gameti che consiste nell'iniezione all'interno del citoplasma oocitario di un singolo spermatozoo.

Impotenza: vedi Disfunzione erettile.

Imprinting sessuale: impronta precoce dell'indirizzo sessuale di un individuo.

Induratio penis plastica (malattia di La Peyronie): patologia idiopatica dell'asta caratterizzata dalla formazione locale di placche flogistico-fibrotiche, a partenza dalla fascia di Buck, dall'albuginea o dal setto intercavernoso, responsabili, durante l'erezione, di incurvamenti dolorosi del pene per mancata estensibilità delle placche rispetto alla tonaca albuginea integra. Nell'evoluzione della patologia, a un iniziale stadio infiammatorio consegue una seconda fase degenerativa.

Infertilità: incapacità di concepire naturalmente dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti. Nei Paesi industrializzati ne è interessato il 10-15% delle coppie in età fertile. Le cause sono per il 40% maschili, 40% femminili e 20% combinate.

Inibitori dell'aromatasi: gruppo di farmaci che bloccano l'azione dell'enzima aromatasi che converte il testosterone in estradiolo. Gli inibitori dell'aromatasi si distinguono in due classi: steroidei (inibitori irreversibili, meno utilizzati) e non steroidei (inibitori reversibili, più utilizzati). Vengono utilizzati prevalentemente nella terapia del tumore mammario nelle donne in postmenopausa.

Inibitori della PDE5 (PDE5i): molecole impiegate nel trattamento farmacologico per via orale della disfunzione erettile, farmacodinamicamente in grado di incrementare i livelli di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) all'interno delle fibrocellule muscolari lisce cavernose peniene, mediante l'inibizione dell'enzima deputato alla sua degradazione (la fosfodiesterasi di tipo 5 PDE5).

INSL3 (*INSulin Like hormone*): ormone prodotto principalmente dalle cellule di Leydig che durante lo sviluppo fetale agisce sul gubernaculum favorendo la discesa dei testicoli. Mutazioni del gene *INSL3* si associano al 2-3% dei casi di criptorchidismo.

Interferenti endocrini (*endocrine disruptors*): composti naturali o di sintesi con azione ormono-mimetica presenti come contaminanti ambientali che agiscono alterando il normale assetto ormonale dell'individuo.

Iperplasia prostatica benigna: vedi BPH.

Iperprolattinemia: aumentata concentrazione ematica dell'ormone prolattina (PRL) che può essere dovuta a stress acuto, sindrome dell'ovaio policistico, adenoma benigno dell'adenoipofisi, ipotiroidismo, assunzione di farmaci ed è caratterizzata nella donna da anovularietà, disordini del ciclo mestruale, galattorea e nell'uomo da riduzione della vis, della libido e infertilità.

Iponadismo: riduzione della funzione gonadica

(germinale e/o ormonale), dovuta a patologia testicolare o ovarica (ipogonadismo primitivo) o disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (ipogonadismo secondario).

Ipoposia: riduzione del volume di liquido seminale eiaculato al di sotto dei valori di riferimento.

Ipospadi: malformazione congenita caratterizzata da uno sbocco anomalo del meato uretrale esterno a diversi livelli lungo la linea mediana della superficie ventrale del pene. Frequente l'associazione con incurvamento ventrale più o meno pronunciato del pene da "corda penis".

IUI (*intra uterine insemination*): tecnica di riproduzione assistita che consiste nell'introduzione strumentale di spermatozoi, lavati dal plasma seminale, concentrati ed eventualmente selezionati, nella cavità uterina in fase ovulatoria spontanea o stimolata.

Kallmann (sindrome di): forma di ipogonadismo ipogonadotropo causata da un deficit di GnRH associata frequentemente ad anosmia o iposmia e più raramente ad altre malformazioni congenite, quali agenesia renale, palatoschisi e criptorchidismo.

Kennedy (sindrome di): chiamata anche atrofia muscolare spino-bulbare (SMBA), è una malattia genetica legata al cromosoma X a insorgenza in età adulta causata dall'eccessiva espansione delle triplette CAG (> 40) nell'esone 1 del gene *AR* che provoca una progressiva alterazione dei motoneuroni.

Klinefelter (sindrome di): malattia cromosomica presente in 1:500-1000 nati maschi causata dalla presenza di due cromosomi X in forma pura (cariotipo 47,XXY) o in mosaico (cariotipo 46,XY/47,XXY). Si associa a danno testicolare primario che si manifesta con grave alterazione della spermatogenesi e frequente ipogonadismo.

Leydig: cellule interstiziali del testicolo, originate

dal mesonefro o dall'epitelio del celoma. Producono essenzialmente testosterone ed estrogeni e rispondono alla gonadotropina LH.

LH: ormone luteinizzante. Ormone glicoproteico, prodotto dall'ipofisi anteriore, che regola l'attività secretoria ormonale delle gonadi e la formazione e maturazione della cellule germinali (ovociti o spermatozoi). La produzione di LH è stimolata da LHRH ipotalamico ed è inibito dagli ormoni sessuali.

LH-RH: vedi GnRH.

Libido: desiderio sessuale.

Macrorchidismo: aumento patologico del volume testicolare di solito monolaterale e spia nei soggetti prepuberi di sviluppo puberale precoce.

Malattie a trasmissione sessuale: malattie infettive sostenute da microrganismi (batteri, virus, miceti e protozoi) trasmessi da un soggetto all'altro attraverso i rapporti sessuali. Le infezioni così trasmesse possono risultare in danni e alterazioni degli organi o strutture riproduttive e/o in malattie sistemiche.

MAR test (*mixed antiglobulin reaction*): test utilizzato per identificare la presenza di immunoglobuline sulla superficie dello spermatozoo, rivelata da agglutinati fra spermatozoi mobili e particelle di latex/eritrociti rivestite con immunoglobuline umane formati in seguito ad aggiunta di antisiero anti-immunoglobuline umane.

Mascolinizzazione: *in epoca prenatale*, processo caratterizzato dall'evoluzione di strutture sessuali bipotenziati verso un fenotipo maschile. La masculinizzazione dei genitali interni ed esterni è controllata rispettivamente dal testosterone prodotto dai testicoli fetali e dal diidrotestosterone (DHT) formato in loco dall'enzima 5 α -reduttasi di tipo 2. Lo stesso testosterone (una volta convertito in estradiolo dall'enzima aromatasi)

è anche responsabile della mascolinizzazione del cervello negli animali. L'importanza di quest'ultimo processo nell'uomo è invece dubbia. *In epoca puberale/adulta*: comparsa e mantenimento delle caratteristiche fenotipiche maschili controllato dal testosterone e/o dal DHT. *Nella femmina*: la mascolinizzazione dei genitali esterni in periodo prenatale o la comparsa di virilizzazione in epoca post-puberale può essere causata da eccesso di androgeni circolanti (es. prodotti da ipertrofia surrenalica).

Masochismo: forma di parafilia in cui il piacere sessuale è legato al dolore fisico o morale del soggetto. Da un punto di vista clinico il masochismo sessuale è caratterizzato da ricorrenti e intensi impulsi sessuali e fantasie sessualmente eccitanti, della durata di almeno sei mesi, che comportano l'atto reale, non simulato, di venire umiliato, percosso, legato o fatto soffrire in altro modo.

Masturbazione: manipolazione dei propri genitali al fine di procurarsi piacere sessuale; è frequente e non ha alcuna connotazione patologica durante l'adolescenza. Per estensione si parla di masturbazione anche nel caso di stimolazione reciproca nel corso di rapporti sessuali (es. petting o preliminari).

Meiosi: meccanismo di divisione mediante il quale una cellula eucariote con corredo cromosomico diploide dà origine a quattro cellule con corredo cromosomico aploide.

MESA (*microsurgical epididymal sperm aspiration*): prelievo microchirurgico di spermatozoi dall'epididimo da utilizzare poi per ICSI a fresco o dopo crioconservazione, utilizzata soprattutto nelle azoospermie ostruttive.

Metafase: fase temporale della divisione della cellula eucariote (sia meiotica sia mitotica) in cui i cromosomi raggiungono il massimo grado di condensazione e si allineano lungo il piano

equatoriale della cellula in divisione prima di separarsi fra le due cellule figlie.

Microdelezioni del cromosoma Y: perdita di regioni del braccio lungo del cromosoma Y evidenziabili mediante PCR con conseguente delezione di una o più regioni AZF. Tali delezioni causano un'alterazione della spermatogenesi e sono responsabili di circa il 5-10% delle azoospermie non ostruttive e oligozoospermie gravi.

Microlitiasi testicolare: presenza di diffuse concrezioni calcifiche intraparenchimali testicolari. Tale evenienza, spesso messa in correlazione con la presenza di lesioni precancerose, rappresenta, nella stragrande maggioranza dei casi, un occasionale reperto ecografico.

Micropene: viene definito micropene un organo di normale morfologia ma con una lunghezza inferiore a 2,5 deviazioni standard rispetto alla media: ciò significa che se un neonato a termine ha una lunghezza del pene stirato inferiore a 1,9 cm presenta un micropene. La lunghezza peniena corrisponde alla distanza misurata con un righello tra l'angolo peno-pubico e l'inizio del glande.

Mitosi: processo di riproduzione per divisione equazionale della cellula eucariote che origina due cellule figlie con corredo cromosomico uguale e isogenico con la cellula madre.

Monorchidismo (*monorchidia*): presenza nello scroto di un solo testicolo. Le cause più frequenti, che necessitano di un'attenta diagnosi differenziale, sono il criptorchidismo, l'ectopia testicolare e il testicolo mobile.

Mosaicismo: presenza di due popolazioni di cellule con genotipo differente in un unico individuo, sviluppatosi da un singolo uovo fertilizzato. Può risultare da una mutazione durante lo sviluppo che si propaga a una singola popolazione di cellule adulte.

Müller (*dotti*): strutture embrionali presenti nel

feto di entrambi i sessi, da cui hanno origine le tube di Falloppio, l'utero e il terzo superiore della vagina. Nel feto geneticamente maschio, l'ormone antimülleriano (AMH, prodotto dalle cellule di Sertoli attorno alla 7^a-10^a settimana di gestazione) causa la completa regressione di questa struttura. Nel feto geneticamente femmina, invece, i dotti mülleriani evolvono spontaneamente formando i genitali interni femminili.

Mutazione: alterazione nella sequenza nucleotidica del materiale genetico che può riguardare un singolo gene, porzioni del genoma o l'intero corredo cromosomico. A seconda dell'entità e del tipo di mutazione si identificano mutazioni puntiformi, delezioni, inversioni, traslocazioni, perdita allelica. In una popolazione una mutazione si distingue da un polimorfismo, in quanto ha una frequenza minore dell'1%.

Naloxone: farmaco utilizzato per antagonizzare gli effetti dell'overdose da oppioidi. Tra gli effetti si segnala una ridotta produzione di testosterone.

Nandrolone: steroide prodotto dalla 17 β -idrossil-esterificazione del 19-Nor-testosterone. La durata d'azione di questo steroide è più lunga del testosterone, ma la sua potenza androgenica è ridotta, mentre è più utilizzato come agente anabolico. Per tale motivo non viene utilizzato nei casi di deficit androgenici.

Narcisismo: rappresenta un disturbo di personalità che in termini generali indica l'amore che una persona prova per la propria immagine e per se stesso. Havelock Ellis introduce tale termine nel 1892 in uno studio sull'autoerotismo, per indicare il tipo di parafilia sessuale in cui l'individuo preferisce sessualmente il proprio corpo.

Necrozoospermia: presenza nel liquido seminale di spermatozoi esclusivamente morti.

Nerve sparing: dalla metà degli anni Ottanta a

oggi si è sviluppata una tecnica chirurgica cosiddetta "nerve-sparing" la quale risparmia i nervi erigenti responsabili dell'erezione che passano molto vicino alla prostata e che, nell'intervento di prostatectomia radicale, se non si presta particolare attenzione vengono inevitabilmente lesi.

NO: vedi Ossido nitrico.

Normozoospermia: quadro seminologico rappresentato da un normale numero di spermatozoi (maggiore di 20 milioni/ml o maggiore di 40 milioni/eiaculato), normale motilità spermatica (maggiore del 25% di motilità grado A o maggiore del 50% di motilità A+B) e normale morfologia spermatica (meno del 30% di forme patologiche).

19-Nor-testosterone: steroide che ha effetti molto simili al testosterone enantato, ma a differenza di quest'ultimo ha una durata d'azione più lunga e quindi l'intervallo di somministrazione è più ampio.

OAT (oligo-asteno-teratozoospermia): quadro seminale rappresentato dalla combinazione di oligozoospermia, astenozoospermia e teratozoospermia.

Oligozoospermia: quadro seminale caratterizzato da una riduzione del numero degli spermatozoi (inferiore a 20 milioni/ml o inferiore a 40 milioni/eiaculato).

Omosessualità: indica l'attrazione sessuale e/o affettiva verso persone dello stesso sesso; si differenzia dall'eterosessualità, che vede l'attrazione verso persone dell'altro sesso, e dalla bisessualità, che indica l'attrazione per individui di ambedue i sessi. Tali definizioni appartengono alla sfera dell'orientamento sessuale umano.

Omozigote: cellula o individuo caratterizzata/o dalla presenza di alleli identici per un dato locus genico. Si parla di omozigote dominante

(AA) quando un individuo possiede, per un singolo gene, due alleli uguali dominanti, che determinano cioè un carattere che si manifesta fenotipicamente; un omozigote dominante è fenotipicamente uguale a un eterozigote. Si parla invece di omozigote recessivo (aa) quando un individuo possiede, per un singolo gene, due alleli uguali recessivi, per i quali il carattere controllato si esprime solo in questa condizione e non si manifesta in eterozigosi.

Onanismo: utilizzato erroneamente sulla falsariga di un personaggio biblico (Onan), indica la masturbazione maschile e per esteso ogni forma o atto di autoerotismo sia maschile sia femminile. È un termine con contenuti dispregiativi e pertanto deve essere abbandonato.

Oncogene: gene mutato, la cui espressione anomala interviene nello sviluppo (proliferazione e differenziamento) in senso tumorale di una cellula.

Orchialgia: dolore riferito ai testicoli e alle strutture circostanti, classificabile in dolore acuto a insorgenza improvvisa (torsione testicolare e orchiepididimite) e dolore cronico testicolare o sindromi da dolore cronico testicolare.

Orchidometro: strumento per la misurazione obiettiva dei testicoli consistente in una serie di ovoidi di volume da 1 a 30 ml. Generalmente utilizzato è l'orchidometro modificato di Prader, in quanto l'originale prevedeva solo i volumi più piccoli per la valutazione di bambini e adolescenti.

Orchidopessi: intervento chirurgico di posizionamento del testicolo nello scroto in caso di criptorchidismo. Viene di solito eseguita entro i due anni di età.

Orchiectomia: procedura chirurgica diagnostica e terapeutica che consiste nell'asportazione di uno o di entrambi i testicoli. È stata praticata fin dall'antichità per la castrazione in età in-

fantile o adulta ai fini di garantire in alcune società la presenza di eunuchi. Può essere eseguita per via inguinale o per via trans-scrotale. Prima dello sviluppo di farmaci (analoghi del GnRH) in grado di bloccare la sintesi e secrezione di ormoni androgeni era utilizzata nel trattamento del carcinoma prostatico. Attualmente è utilizzata prevalentemente in caso di neoplasie testicolari e negli interventi di cambio di sesso.

Orchiepididimite: processo infiammatorio acuto o cronico che interessa testicolo ed epididimo. La patologia, a parte la differente estensione anatomica, presenta molte analogie con l'orchite. Una forma particolare di orchiepididimite è quella tubercolare, oggi meno frequente; essa spesso inizia come epididimite isolata, poi si estende al testicolo ed è quasi costantemente associata a interessamento delle vie urinarie.

Orchite: processo infiammatorio del testicolo, a decorso acuto o cronico. Si può manifestare, oltre che con sintomi generali di carattere infettivo, con imponente dolore locale e aumento di volume e consistenza dello scroto. Le cause più frequenti di orchite sono di origine batterica, da germi provenienti dalle vie urinarie (talvolta per manovre quali il cateterismo) o dal circolo ematico generale. Una tipica forma di orchite è quella che segue la parotite che, in soggetti adulti, può provocare sterilità.

Orgasmo: fase di massima sensazione di piacere sessuale costituita da una serie di eventi psico-neuro-endocrini e somatici che elaborati dalla corteccia cerebrale sono ritenuti piacevoli. Le descritte differenze dell'orgasmo maschile e femminile sono ascrivibili a fattori anatomici, psichici e ormonali.

Ossido nitrico: l'ossido di azoto (NO), impropriamente chiamato ossido nitrico, è una specie

chimica reattiva di natura radicalica centrata sull'azoto. L'NO agisce come un importante messaggero intra- ed inter-cellulare regolando numerosissime funzioni, quali il tono vascolare, l'aggregazione e l'adesione piastrinica e la proliferazione della muscolatura liscia vascolare. Nell'organismo si produce durante la conversione della L-arginina in L-citrullina per azione degli enzimi Nos (ossido nitrico sintetasi); viene rilasciata da parte dei neuroni non-adrenergici non colinergici (NANC) e dall'endotelio. Attraverso una G-protein associata alla membrana, l'NO attiva una guanilato-ciclastasi, che induce il clivaggio della guanosina trifosfato (GTP) in guanosin-monofosfato ciclico (3'-5'-cGMP). Risulta essere l'elemento centrale del processo che determina l'erezione.

Papaverina (test): test utilizzato, specialmente in passato, nella diagnostica dei deficit dell'erezione. Consiste in una farmacostimolazione intracavernosa (spesso in combinazione con prostaglandina E1 e fentolamina) mediante papaverina, un alcaloide isochinolinico non stupefacente contenuto nell'oppio, attivo in senso decontratturante sulle fibrocellule muscolari lisce, grazie a un'inibizione aspecifica delle fosfodiesterasi con conseguente incremento dei livelli intracellulari di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP). La qualità della risposta al test può essere valutata clinicamente mediante semplice ispezione e palpazione. La farmacostimolazione intracavernosa trova indicazione anche nell'ecocolore-Doppler penieno dinamico, attualmente rimpiazzato dal test con prostaglandina E1.

Papilloma: tumore benigno di origine epiteliale della pelle (verruca), delle membrane mucose e dei dotti ghiandolari causato dal papillomavirus (HPV). Le aree genitali sono le sedi di localizzazione più frequenti (condiloma geni-

tale), in quanto può essere trasmesso mediante i contatti sessuali. L'uso del preservativo ne previene la trasmissione per via sessuale.

Parafimosi: complicazione della fimosi; consiste in uno strangolamento più o meno accentuato del glande da parte del prepuzio affetto da fimosi (restringimento del prepuzio che normalmente ricopre il glande a pene flaccido). La sensazione di "strangolamento" è netta quando il prepuzio viene fatto scorrere sotto la corona del glande. Il tentativo di riduzione manuale è il trattamento di elezione; in caso di insuccesso, la circoncisione, associata a frenulectomia (quando il frenulo è corto), è la procedura chirurgica utilizzabile.

Parotite: infezione causata da un paramyxovirus. Frequente in età pediatrica; quando insorge dopo la pubertà in un quarto dei casi si associa a un'orchite mono- o bilaterale che può esitare in una più o meno grave compromissione della spermatogenesi.

PCR (*polimerase chain reaction*): metodica di biologia molecolare che permette l'amplificazione esponenziale di un frammento nucleotidico contenuto fra due sequenze note, utilizzando la capacità della DNA polimerasi di sintetizzare nuovi filamenti di DNA impiegando lo stampo da amplificare, in presenza di opportuni primer nucleotidici che ibridino alle sequenze note a monte e a valle.

Periodo refrattario: periodo di tempo successivo all'orgasmo di durata variabile e generalmente più breve nei soggetti giovani in cui un'ulteriore stimolazione sessuale non induce un nuovo orgasmo.

PESA (*percutaneous epididymal sperm aspiration*): aspirazione mediante ago sottile di spermatozoi dall'epididimo eseguita in alternativa alla MESA nei casi di azoospermia ostruttiva.

Petting: carezze ed effusioni reciproche tra partner

che possono portare all'orgasmo e che in genere precedono, ma non necessariamente, il congresso sessuale penetrativo.

Peyronie: malattia di La Peyronie o "induratio penis plastica"; è caratterizzata dalla progressiva fibrosi localizzata postinfiammatoria di aree comprese tra la tunica albuginea e i corpi cavernosi del pene. La placca fibrosa che sostituisce il normale tessuto elastico può causare deviazione del pene e disfunzione erettile.

Plateau: fase della risposta sessuale generalmente compresa tra fase di eccitazione e fase di orgasmo in cui si producono manifestazioni neurosensoriali e somatiche atte a facilitare la fase di orgasmo-eiaculazione nel maschio e la preparazione della cosiddetta piattaforma orgasmica nella femmina.

Plesso pampiniforme: plesso venoso del cordone spermatico localizzato nello scroto, la cui dilatazione varicosa è definita varicocele.

Polimorfismo: condizione che indica l'esistenza in una popolazione di più di un allele per un dato locus con frequenza superiore all'1%.

Poliorchidia: esistenza di testicoli in soprannumero.

Post-coital test: test di primo livello nella valutazione del potenziale di fertilità di coppia. Attraverso prelievo di muco cervicale in fase preovulatoria, 4-10 ore dopo un rapporto coitale, si valutano le caratteristiche qualitative del muco cervicale e la capacità degli spermatozoi di penetrare e sopravvivere in esso.

Postite: infiammazione del prepuzio dovuta a cause infettive o traumatiche. Si manifesta con eritema, tumefazione, dolore ed eventuale interessamento delle linfoghiandole inguinali.

Postminzionale (residuo): volume di urina presente in vescica al termine della minzione, misurato mediante cateterismo o, più comunemente, mediante ecografia sovrapubica. La va-

lutazione del residuo postminzionale rappresenta un esame utile nell'inquadramento iniziale dei pazienti affetti da *lower urinary tract symptoms* (LUTS)/iperplasia prostatica.

Potentia coeundi: si definisce così la capacità anatomica e funzionale di un soggetto di avere un coito.

Power-Doppler: la metodica power-Doppler si basa sulla valutazione dell'ampiezza del segnale doppler, anziché sulla variazione media di frequenza dell'ecocolor-Doppler; dipende dal numero di globuli rossi nel vaso e non dalla direzione del flusso. Con il power-Doppler è possibile utilizzare guadagni di 10-15 dB superiori rispetto a quelli standard dell'ecocolor-Doppler risultandone una superiore sensibilità nella dimostrazione dei flussi nei piccoli vasi.

Priapismo: viene così definita un'erezione di durata maggiore di 6 ore. Il priapismo viene classificato in arterioso ad alto flusso e in ischemico a basso flusso. Il primo è generalmente causato da lacerazioni delle arterie cavernose in seguito a traumi perineali, il secondo spesso idiopatico o causato da malattie sistemiche o farmaci.

Prolattina: ormone peptidico di 198 aminoacidi secreto dall'ipofisi anteriore in modo pulsatile. La regolazione della secrezione è unica tra gli ormoni ipofisari, in quanto la regolazione ipotalamica avviene principalmente tramite la dopamina che agisce come fattore inibitorio. Minore azione stimolante è svolta dal TRH e da altri peptidi. La prolattina fisiologicamente favorisce la montata latte *postpartum*.

Prolattinoma: adenoma ipofisario prolattino-secrente che determina la comparsa di una sindrome caratterizzata da galattorrea (perdita di materiale simile a latte dai capezzoli anche fuori dal periodo dell'allattamento), amenorrea (assenza delle mestruazioni) e riduzione del desiderio sessuale.

Prostaglandina E1 (PGE1): sostanza vasoattiva in grado di indurre rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia attraverso l'attivazione dell'enzima adenilato ciclasi (AC) con conseguente sintesi di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP). Trova applicazione, per iniezione intracavernosa, nella gestione del paziente con disfunzione erettile a scopo diagnostico clinico ambulatoriale (test alla prostaglandina E1), ecografico (ecocolor-Doppler penieno dinamico) e terapeutico.

Prostata: ghiandola androgeno-dipendente annessa all'apparato genitale maschile che circonda la prima parte dell'uretra (uretra prostatica) alla base della vescica. Le misure della prostata normale sono di circa 40 mm in lunghezza, 30 mm trasversalmente e 25 mm antero-posteriormente e il peso varia dai 15 a i 20 grammi. L'organo è racchiuso da una capsula ed è costituito da ghiandole tubulo-alveolari ramificate (componente epiteliale) circondate da fibroblasti e cellule muscolari lisce (componente stromale). Le sue secrezioni, lievemente acide, costituiscono il 20-30% del volume del liquido seminale. Può andare incontro a trasformazione neoplastica sia benigna (vedi BPH), sia maligna (vedi tumore della prostata e adenocarcinoma della prostata).

Prostatectomia radicale: intervento chirurgico di asportazione totale della prostata e delle vescicole seminali con successiva anastomosi della vescica con il moncone uretrale. L'intervento, comunemente con approccio retropubico o laparoscopico, è indicato in pazienti con tumore prostatico in stadio T1-T2 (vedi TNM) con buone aspettative di vita e condizioni generali soddisfacenti. Tra le complicanze postoperatorie tardive vi sono l'incontinenza urinaria e l'impotenza. L'incidenza di tali complicazioni è ora ridotta grazie ad approcci anatomici

nuovi, tra cui la conservazione dei fasci neurovascolari (chirurgia *nerve sparing*) che consente il recupero della potenza sessuale.

Prostatectomia transuretrale: intervento endoscopico di asportazione della porzione più interna della prostata per via uretrale. Ha lo scopo di risolvere l'ostacolo determinato dalla prostata allo svuotamento della vescica. È l'intervento più comune in caso di ipertrofia prostatica sintomatica (vedi BPH) o di neoplasia prostatica che impedisce lo svuotamento vescicale. Effetti collaterali dell'intervento possono essere lievi disturbi urinari ed eiaculazione retrograda (vedi TURP).

Prostatite: processo flogistico-infettivo acuto o cronico a carico della prostata tra i più frequenti tra le infiammazioni a carico degli organi riproduttivi maschili.

Prostatodinia: presenza di sintomatologia soggettiva di prostatite (dolori sopra- o retro-sinfisari, disturbi minzionali irritativi, dolore durante l'eiaculazione).

Prostato-vescicolite: stato infiammatorio delle vescicole seminali che si riscontra di frequente in associazione a prostatite.

Protesi peniena: si distinguono attualmente due tipi di protesi: quelle semirigide o malleabili, e quelle gonfiabili. Le prime si impiantano più facilmente e sono meno costose ma non provocano l'effetto di un'erezione fisiologica; le protesi gonfiabili hanno un aspetto migliore nello stato di erezione, ma l'intervento per posizionarle è più laborioso e comprendono l'impianto di un serbatoio intra-addominale.

PSA (antigene prostatico specifico): glicoproteina di 240 amminoacidi prodotta dalle cellule epiteliali prostatiche sia normali che maligne. È un componente del liquido seminale che, grazie all'attività serino-proteasica, causa lo scioglimento del coagulo seminale. Nell'individuo

sano è presente in circolo a bassissimi livelli (da 0 a 4 ng/ml), che aumentano in corso di patologia prostatica. Sebbene non sia un marker specifico per il tumore (i suoi livelli plasmatici possono alzarsi anche in caso di prostatite o BPH), il dosaggio del PSA è un utile test per lo screening diagnostico annuale del tumore prostatico dopo i 50 anni (valori > 4 ng/ml in più del 60% dei casi) e nel follow-up della prostatectomia radicale.

Pseudoermafroditismo: mancata corrispondenza tra sesso gonadico e sesso fenotipico dovuta all'alterata produzione o azione del testosterone nel maschio o alla presenza in circolo di un eccesso di androgeni nella femmina durante la differenziazione prenatale del sistema riproduttivo. Può essere maschile (genotipo 46,XY e testicoli, ma con caratteristiche fenotipiche che assomigliano a quelle femminili) o femminile (genotipo 46,XX e ovaie, ma con fenotipo maschile e genitali esterni che presentano un grado più o meno elevato di virilizzazione). Un ermafrodita vero, invece, è un individuo in cui sono presenti contemporaneamente tessuto ovarico e testicolare e genitali esterni normali, o di tipo maschile (con ipospadia), o femminile, o con ambiguità di vario grado.

Pseudoginecomastia: aumento volumetrico della mammella maschile, noto anche come adipomastia, sostenuto da un anomalo accumulo di tessuto adiposo nella zona mammaria e non dalla vera e propria ipertrofia della ghiandola mammaria.

Pseudopubertà precoce: anche nota come pubertà precoce periferica, è caratterizzata dalla comparsa di alcuni caratteri sessuali secondari in assenza dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade. Caratteristicamente il dosaggio delle gonadotropine dopo la somministrazione del GnRH dimostra valori di LH e di FSH ridotti.

Psicosessuologo: psicologo o medico psicologo che si occupa della psicopatologia del comportamento sessuale. Ha una formazione eclettica o segue determinate scuole psicologiche.

Psicoterapia: cura dei disturbi mentali e dei disadattamenti mediante una tecnica psicologica fondata sul rapporto tra psicoterapeuta e paziente. Esistono psicoterapie brevi, generalmente centrate sul sintomo, e psicoterapie lunghe, come per esempio la psicoanalisi.

PSV (*peak systolic velocity*, velocità di picco sistolico): la valutazione della curva velocitometrica delle arterie cavernose ottenuta dall'uso del Doppler pulsato si basa sulla valutazione di alcuni parametri, tra cui il PSV. È espresso in cm/sec ed esprime la massima velocità di flusso rilevabile in sistole, nei diversi campionamenti eseguiti durante l'esame Doppler. Benché la massima PSV si sviluppi in genere dopo pochi minuti dalla farmacostimolazione, la valutazione del PSV dovrà proseguire per almeno 20 minuti e le misurazioni devono essere eseguite all'origine della cavernosa in esame.

Pubarca: comparsa di peli pubici alla pubertà, uno tra i segni iniziali dello sviluppo puberale.

Pubertà: stadio del processo di sviluppo dell'organismo nel quale si assiste a importanti modificazioni corporee che determinano il passaggio all'età adulta. Le principali modificazioni riguardano lo sviluppo dei genitali (caratteri sessuali primari) e dell'intero organismo, quali per esempio la distribuzione dei peli, il cambiamento del tono della voce nell'uomo (caratteri sessuali secondari). Si associa a trasformazioni psicocomportamentali e allo sviluppo di una sessualità di tipo adulto. L'innescio della pubertà è determinato da fattori neurogeni ed endocrini, in particolare dalla maturazione del sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Pubertà precoce: sviluppo e maturazione delle

gonadi, comparsa dei caratteri sessuali secondari e della spermatogenesi anticipati rispetto alla norma per la popolazione di riferimento. Si definisce “pubertà precoce vera” se dovuta all’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisario, mentre la “pseudopubertà precoce” è causata da ipersecrezione primitiva di steroidi sessuali ed è indipendente dall’attività dell’ipotalamo e dell’ipofisi.

Pubertà ritardata: mancata o ritardata comparsa dei segni di maturazione sessuale in riferimento alla normale età della popolazione di riferimento.

Reazione acrosomiale: fusione in più punti della membrana acrosomiale esterna con la membrana citoplasmatica della testa dello spermatozoo con conseguente esocitosi di enzimi idrolitici attivi sulla zona pellucida ovocitaria. Tale processo, necessario per la fusione dello spermatozoo con l’oolemma dell’ovocita, è innescato in modo irreversibile dall’interazione recettoriale dello spermatozoo con proteine della zona pellucida e componenti del liquido follicolare.

Recettività: propensione psicologica e del corpo ad accogliere il partner sessuale e quindi, generalmente, la penetrazione.

Recettore degli androgeni: vedi AR.

Recettore estrogenico: fattore di trascrizione appartenente alla famiglia dei recettori nucleari che media principalmente gli effetti degli estrogeni. Le due isoforme del recettore estrogenico, denominate alfa e beta, sono codificate da due geni diversi, presentano una distribuzione tessuto-specifica, hanno capacità diverse nel legare il ligando e nell’attivare la trascrizione dei geni bersaglio.

Recettore FSH: localizzato sulle cellule di Sertoli a livello testicolare e sulle cellule della granulosa a livello ovarico media i segnali molecolari

FSH-indotti che regolano il processo della gametogenesi. Il polimorfismo a carico del gene del recettore dell’FSH altera la sensibilità e la risposta biologica all’ormone.

Recettore LH: localizzato sulle cellule di Leydig a livello testicolare e sulle cellule della granulosa e della teca a livello ovarico, media i segnali molecolari LH-indotti che regolano la sintesi del testosterone nell’uomo e il processo ovulatorio nelle donne. Tale recettore lega anche con elevata affinità la gonadotropina corionica, ormone placentare in grado di stimolare la biosintesi steroidea.

Refrattarietà: vedi Periodo refrattario.

Reifenstein (sindrome di): malattia genetica con insensibilità parziale agli androgeni causata da una mutazione del gene per il recettore degli androgeni (vedi AR). Caratterizzata da diversi segni di insensibilità agli androgeni, quali il criptorchidismo, l’ipospadia, il micropene e, in età adulta ginecomastia, scarsa androgenizzazione e infertilità.

Rete testis: delicata rete di canali comunicanti localizzati a livello dell’ilo del testicolo (mediastinum testis) che porta gli spermatozoi dai tubuli seminiferi ai condotti efferenti, i quali successivamente passano attraverso la testa dell’epididimo.

Retrattile (testicolo): chiamato anche testicolo in ascensore. Testicolo posizionato in sacca scrotale o in sede pre-inguinale che può risalire in canale inguinale spontaneamente, mediante manipolazione o per riflesso cremasterico.

Riflesso bulbo-cavernoso: valuta la latenza dell’arco riflesso sacrale e viene ritenuto rappresentativo di tutta la muscolatura striata perineale. Può essere utile nella valutazione di sospette lesioni del nervo sacrale, della cauda equina o del midollo spinale causate da sclerosi multipla, traumi, tumori e prolapsi intervertebrali.

Riflesso cremasterico: si ritrova fisiologicamente nel maschio di alcune specie di mammiferi, tra cui l'uomo e il cavallo. Consiste nella contrazione del muscolo cremastere in seguito a una stimolazione tattile dell'interno coscia in prossimità dell'inguine. L'innervazione che permette questo riflesso è di competenza dei nervi spinali L1 e L2. L'assenza di questo riflesso può essere indicativa di lesioni a carico dei suddetti rami nervosi.

Rigiscan: sistema computerizzato impiegato nella diagnostica di secondo livello dei deficit erettivi per il monitoraggio delle erezioni peniene notturne spontanee. Trova principale indicazione nella diagnostica differenziale tra disfunzioni erettivi con principale componente organica o psicogena.

Riproduzione assistita: qualunque procedura che preveda un intervento sui gameti (oocita e spermatozoo) al fine di indurre una gravidanza.

Risoluzione: ultima fase del ciclo sessuale, caratterizzata nel maschio dalla detumescenza del pene e dal periodo refrattario e nella donna dalla decongestione dell'area genitale.

ROS (*reactive oxygen species*): l'insieme di elementi e composti contenenti radicali liberi dell'ossigeno. Contenendo elettroni spaiati, tali composti risultano estremamente reattivi e capaci di cedere elevata energia reagendo con altre molecole.

Sadismo: eccitamento sessuale derivante da azioni che inducono sofferenza psicologica e/o fisica nella vittima. Nelle forme conclamate ed estreme è una delle principali parafilie.

Satirismo: iperattività sessuale patologica maschile che ricade nel novero delle parafilie.

SCO (*Sertoli cell only*): quadro istopatologico testicolare rappresentato dall'assenza completa della linea spermatogenetica in entrambi i testicoli responsabile di azoospermia.

Seminale (liquido): l'eiaculato maschile contiene una componente cellulare che può essere costituita da spermatozoi maturi, cellule germinali, cellule immunitarie, cellule epiteliali di sfaldamento delle vie urinarie e il fluido costituito dalle secrezioni testicolari, epididimali e delle ghiandole che sboccano nell'apparato riproduttivo maschile (prostata, vescichette seminali, ghiandole bulbo-uretrali).

Seminologia: la scienza che studia la fisiopatologia del gamete maschile.

Seminoma: tumore maligno del testicolo derivante da cellule germinali maschili. Più frequente nel 3°-4° decennio di vita e in pazienti affetti da criptorchidismo (testicolo non sceso nello scroto). Esistono una forma tipica (poco aggressiva e radiosensibile) e una forma atipica, quest'ultima con una prognosi peggiore.

Sertoli: le cellule di Sertoli costituiscono l'epitelio dei tubuli seminiferi. Hanno forma irregolare con nucleo basale e si estendono dalla membrana basale al lume dei tubuli. Prendono stretto rapporto con le cellule germinali regolandone lo sviluppo e il processo spermatogenetico e spermiogenetico e rispondono all'ormone ipofisario FSH. Sono unite da giunzioni strette in modo da creare una barriera emato-testicolare che isola le cellule germinali meiotica da quelle post-meiotiche.

Sessuologo: figura professionale in via di definizione. In Italia, numerosi corsi privati offrono una formazione sessuologica spesso caratterizzata da un livello scientifico e accademico non sufficiente. Si tratta comunque di scuole autoreferenziali che non rilasciano titoli con valore legale. Attualmente esiste un solo corso di laurea con indirizzo sessuologico, presso l'Università degli Studi dell'Aquila.

Sessuologo medico: laureato in medicina e chirurgia, in genere specialista in materie affini

(endocrinologia, ginecologia, andrologia, psichiatria ecc.), che si occupa della fisiologia e della patologia del comportamento sessuale maschile e femminile, sia dal punto di vista sessuologico sia da quello squisitamente medico.

Sex therapy: tecnica comportamentale che cerca di rimuovere il sintomo sessuologico attraverso la focalizzazione sensoriale, il counseling e l'indicazione di compiti sessuali (terapia mansionale).

Sexual counseling: indicazione della corretta interpretazione delle funzioni e delle disfunzioni sessuali rimuovendo i risultati di un apprendimento errato.

SHBG (*sex hormone binding globulin*): glicoproteina a elevato peso molecolare prodotta principalmente dal fegato con funzione di trasporto in circolo degli ormoni sessuali (testosterone, DHT, estradiolo). Cambiamenti della sua concentrazione modificano il rapporto ormone libero/ormone legato e quindi la relativa biodisponibilità. La produzione di SHBG è stimolata dagli estrogeni e inibita dal testosterone. Livelli aumentati si osservano in gravidanza, in terapia con estroprogestinici o SERM, nell'invecchiamento e nell'ipertiroidismo. Diminuzione dei livelli sono associati a ovaio policistico, iperprolattinemia, terapia con glucocorticoidi e ipotiroidismo.

Sperm-zona binding: Legame degli spermatozoi capacitati alla zona pellucida. Tale processo, mediato dall'interazione di componenti glicoproteiche (soprattutto ZP3) della zona pellucida con recettori superficiali nemaspermici, rappresenta il fisiologico meccanismo di innescamento della reazione acrosomiale, evento chiave della fecondazione, ed è esplorabile mediante test *in vitro* (*sperm-zona pellucida binding tests*) come l'*Emizona Assay*.

Sperma: liquido organico generalmente di colore bianco oppure bianco-giallastro composto da una parte cellulare (spermatozoi, globuli bianchi, cellule epiteliali) e da una parte liquida composta da diverse molecole importanti per la vitalità degli spermatozoi. Vedi Seminale (liquido).

Spermatidi: originano dagli spermatociti in seguito alla seconda divisione meiotica. Infatti, da due spermatociti secondari aploidi si formano quattro spermatidi aploidi che maturano e acquisendo il flagello si differenziano in spermatozoi mobili.

Spermatociti: gli spermatociti primari sono cellule diploidi che derivano dagli spermatogoni. Al termine della prima divisione meiotica uno spermatocita primario dà origine a due spermatociti secondari aploidi.

Spermatogenesi: sequenza di elaborate differenziazioni che avviene nell'epitelio seminifero del testicolo e che partendo da una cellula diploide, lo spermatogonio, si conclude con la formazione di uno spermatozoo maturo aploide.

Spermatogoni: cellule presenti nella membrana basale del tubulo seminifero da cui originano sia gli spermatozoi sia le cellule che continuano a mantenere i caratteri delle cellule staminali. In base all'organizzazione della cromatina si possono distinguere, infatti, due tipi di spermatogoni: quelli "staminali", caratterizzati da un'elevata percentuale di eterocromatina, e quelli coinvolti nella spermatogenesi, che derivano dagli spermatogoni staminali e che presentano una maggiore quantità di eucromatina.

Spermatozoi: cellule germinali (o gameti) maschili che derivano dagli spermatidi e che sono in grado di fecondare i gameti femminili, gli ovociti, durante la riproduzione sessuale. Dall'unione dei due gameti si forma lo zigote, il

quale attraverso particolari processi di divisione darà origine all'embrione.

Spermicoltura: analisi diagnostica di laboratorio che permette di evidenziare nel liquido seminale la presenza o meno di agenti patogeni tramite la coltura su terreni selettivi del liquido seminale.

Spermiogenesi: processo che caratterizza la maturazione e trasformazione degli spermatidi in spermatozoi.

Spermiogramma: esame del liquido seminale volto a determinare una serie di parametri utili per diagnosticare possibili patologie seminali. L'esame standardizzato prevede la valutazione del volume, pH, aspetto, odore, viscosità e fluidificazione del campione, nonché la valutazione della concentrazione degli spermatozoi, della loro morfologia e della motilità. Viene inoltre riportata la presenza di cellule non spermatiche ed eventualmente la presenza di anticorpi adesi alla superficie degli spermatozoi mobili.

Squeeze: tecnica per la cura dell'eiaculazione precoce che prevede la compressione del glande durante la fase di plateau per procrastinare la fase di orgasmo.

SRY (*sex determining region, Y*): gene presente sul braccio corto del cromosoma Y responsabile della determinazione in senso maschile della gonade indifferenziata durante lo sviluppo fetale.

STD (*sexually transmitted diseases*): malattie a trasmissione sessuale.

Sterilità di coppia: incapacità di individui, in età feconda, di arrivare al concepimento. Una coppia viene ritenuta sterile quando, dopo un anno di rapporti sessuali liberi, cioè condotti senza utilizzare metodi contraccettivi, non si sia verificata gravidanza.

Steroidi anabolizzanti: tutte quelle molecole di

origine steroidea derivate per modificazione chimica del testosterone per ottenere una dissociazione tra gli effetti androgenici e quelli anabolici. Tuttavia, questa completa separazione, nelle diverse molecole sintetizzate, è impossibile, quindi tutti gli steroidi anabolizzanti, oltre ad avere effetti positivi sul metabolismo muscolare e osseo e sulla produzione delle cellule ematiche, hanno anche effetti androgenici.

Steroidogenesi: processo metabolico di sintesi degli ormoni steroidei (androgeni, estrogeni, progestinici, glucocorticoidi, mineralcorticoidi, vitamina D). La steroidogenesi ha inizio a partire dal colesterolo, proveniente dalla dieta o dalla sintesi endogena, e procede per successive modificazioni enzimatiche che danno luogo alla produzione degli ormoni steroidei attivi.

Stop and start: tecnica per imparare il controllo del meccanismo eiaculatorio basata sull'interruzione della fase eccitatoria prima dell'eiaculazione e della ripresa dell'intero ciclo sessuale per un numero di volte stabilito dal sessuologo.

Subfertilità: capacità ridotta, ma non impossibile, di uno o entrambi i partner di una coppia, di ottenere una gravidanza spontanea (mancata gravidanza entro un anno di rapporti mirati). Tale condizione risulta inspiegabile in circa il 20% dei casi. La subfertilità maschile include l'oligo/asteno- e/o teratozoospermia e la presenza di anticorpi antispermatozoi.

SUZI (*sub zonal insemination*): tecnica di riproduzione assistita, non più utilizzata, in cui gli spermatozoi, mediante un microago, vengono depositi nello spazio perivitellino, che si trova tra la membrana citoplasmatica delle cellule uovo e la zona pellucida. L'evoluzione della SUZI è la ICSI.

Swelling test: anche definito *hypoosmotic swelling*

test, è un test di vitalità nell'ambito dell'esame del liquido seminale. Valuta l'integrità della membrana cellulare quando l'eiaculato è diluito in una soluzione iposmotica. Le cellule vitali mostrano rigonfiamenti della coda di varia forma e grandezza.

Swim-up: procedura di selezione *in vitro* degli spermatozoi da liquido seminale in base alla motilità. Le cellule mobili sono in grado abbandonare attivamente il liquido seminale stratificato in provetta e migrare nella fase sovrastante costituita da opportuno mezzo di coltura.

Tanner (stadi): Tanner e Marshall definirono i gradi dello sviluppo puberale dallo stadio 1 (preadolescente) allo stadio 5 (adulto). Nel maschio vengono valutati testicoli, scroto e pene (G1-G5) e la peluria pubica (PH1-PH5). Nella femmina, lo sviluppo delle mammelle (B1-B5) e della peluria pubica (PH1-PH5).

TEFNA (*testicular fine needle aspiration*): tecnica percutanea di aspirazione mediante ago sottile di materiale testicolare per analisi citologica. Si può utilizzare, in alternativa alla biopsia testicolare, per la definizione dei quadri patologici responsabili di azoospermia o grave oligozoospermia.

Teratozoospermia: definisce la presenza di un numero < 30% di spermatozoi con morfologia normale in un campione di liquido seminale. Sono in corso studi multicentrici per fornire nuovi valori di riferimento che probabilmente abbasseranno tale limite.

TESA (*testicular sperm aspiration*): tecnica percutanea di aspirazione mediante ago sottile di spermatozoi testicolari per ICSI.

TESE (*testicular sperm extraction*): tecnica di prelievo di spermatozoi intratesticolari mediante biopsia. Gli spermatozoi possono essere utilizzati a fresco o crioconservati.

Test di vitalità: test utili per discriminare nel-

l'ambito dell'esame del liquido seminale gli spermatozoi morti da quelli immobili. I due test generalmente utilizzati a tale scopo sono l'*hyposmotic swelling test* (vedi Swelling test) e il test all'eosina.

Testosterone: il principale e più attivo ormone androgeno nell'uomo. Nell'uomo è prodotto dalle cellule di Leydig del testicolo (una quota esigua dal corticosurrene), nella donna è prodotto dal surrene e dall'ovaio. È indispensabile per lo sviluppo dei caratteri sessuali e per le funzioni normali della sfera genitale.

Testosterone libero: rappresenta la quota libera del testosterone totale circolante (circa l'1%) capace di penetrare nelle cellule (testosterone libero) e svolgere la sua azione a livello nucleare. La maggior parte del testosterone sierico è legata a proteine (SHBG e albumina) che lo rendono temporaneamente inattivo.

TNM: principale sistema di classificazione dei tumori maligni utilizzato comunemente per riassumerne le caratteristiche principali e per determinarne la stadiazione e la prognosi. Il sistema TNM può riferirsi a una classificazione di tipo clinico pre-trattamento (cTNM) o a una classificazione istopatologica post-chirurgica (pTNM). T (*tumor*): parametro, da 1 a 4, che indica l'estensione del tumore primario; inoltre, con Tx si indica un tumore primitivo non definibile, con T0 un tumore non evidenziabile e con Tis un carcinoma *in situ*. N (*nodes*): parametro che indica lo stato dei linfonodi regionali; va da 0 (linfonodi regionali liberi da metastasi) a 3; Nx indica che i linfonodi regionali non sono valutabili (es. per precedente asportazione). M (*metastasis*): indica la presenza di metastasi a distanza; può essere 0 (nessuna metastasi) o 1 (presenza di metastasi); Mx indica metastasi a distanza non accertabili.

Torsione testicolare: rotazione del testicolo sul suo cordone dovuta a inadeguata o incompleta o assente fissazione del testicolo allo scroto. La funzionalità del testicolo dipende dalla durata dell'ischemia; per tale motivo l'intervento medico-chirurgico deve essere più tempestivo possibile.

Transessualismo: è caratterizzato dalla convinzione precoce e irreversibile di appartenere al sesso opposto, in un soggetto del tutto "normale" dal punto di vista cromosomico, ormonale e somatico. L'identificazione con l'altro sesso non deve essere solo un desiderio per qualche presunto vantaggio culturale derivante dall'appartenenza al sesso opposto.

Transrettale (ecografia): l'ecografia transrettale della prostata e delle vescicole seminali in scala di grigi con studio color doppler è un utile strumento diagnostico per la valutazione dell'infertilità maschile e per la valutazione di eventuali processi flogistici, attraverso sia la valutazione diretta (es. agenesia delle vescicole seminali), ma anche attraverso segni indiretti quali dilatazioni dei dotti eiaculatori o un aspetto pseudopolicistico delle vescicole seminali.

Traslocazione reciproca: consiste in uno scambio di materiale genetico tra cromosomi non omologhi con una frequenza di circa 1 su 600 nati. Gli individui portatori di una traslocazione reciproca presentano una più alta possibilità di procreare figli affetti da anomalie a causa dell'errato appaiamento dei loro cromosomi durante la meiosi che comporta un elevato rischio di produrre gameti con una distribuzione cromosomica anomala.

Traslocazione robertsoniana: coinvolge due cromosomi acrocentrici che si fondono a livello del centromero. Conseguentemente si ha la perdita del braccio corto e il cariotipo risultante

possiede un cromosoma in meno. Le traslocazioni robertsoniane possono coinvolgere tutte le combinazioni possibili di cromosomi acrocentrici, ma il tipo più comune coinvolge i cromosomi 13 e 14 con una frequenza di circa 1 su 1300 nati. I portatori di una traslocazione robertsoniana presentano un fenotipo normale, ma hanno una più alta probabilità di generare figli affetti da disturbi genetici.

Travestitismo: si parla di travestitismo nel caso di un maschio eterosessuale che per un periodo di almeno sei mesi abbia fantasie, impulsi sessuali o comportamenti ricorrenti e intensamente eccitanti sessualmente riguardanti l'indossare abiti del sesso opposto. La vestizione è utilizzata in modo feticistico per eccitarsi sessualmente (feticismo di travestimento).

TRUS (*transurethral ultrasound, ecografia transrettale*): è una metodica ecografica che permette di visualizzare al meglio la prostata utilizzando una piccola sonda che emette gli ultrasuoni, la quale va posizionata, attraverso l'ano, nel retto. Permette di misurare le dimensioni esatte della prostata, di valutarne la morfologia e di eseguire biopsie mirate dei noduli prostatici. Ai fini diagnostici permette di distinguere tra ipertrofia prostatica benigna e tumore della prostata.

TSH: ormone ipofisario, detto anche tireotropina, il cui effetto fondamentale è stimolare la funzione tiroidea.

Tubulo seminifero: unità fondamentale dell'apparato riproduttivo maschile, derivante dalla canalizzazione dei cordoni sessuali, il cui lume si connette con quello della rete testis. Nell'adulto è formato da un epitelio seminifero e da una sottile tonaca propria, separati dalla membrana basale. L'epitelio seminifero è costituito da due categorie di cellule: le cellule di sostegno o di Sertoli e le cellule germinali.

Tubulovasostomia: intervento ideato nel 1978 come alternativa ai classici interventi di vasoe-pididimostomia. Consiste nell'anastomosi fra il tubulo epididimario dilatato e il cilindro mucoso deferenziale, che viene completata da un secondo piano tra la vaginale propria dell'epididimo e lo strato muscolo-avventiziale del deferente.

Tumescenza: gonfiore, turgore, rigonfiamento di un tessuto o di un organo. Per tumescenza peniena si indica l'aumento della circonferenza peniena e può essere valutata mediante il test della tumescenza notturna (NPT-Rigiscan).

Tumore della prostata: neoplasia della prostata che si sviluppa di preferenza nella porzione periferica della ghiandola per poi estendersi oltre la capsula e invadere le vescicole seminali e il trigono vescicale. La diffusione metastatica avviene prima per via linfatica (linfonodi ipogastrici, iliaci e inguinali) e poi ematogena (ossa, polmone, fegato, surreni). È il tumore più frequente nell'uomo, con un'incidenza che aumenta in modo esponenziale oltre i 50 anni. Oltre all'età, altri fattori di rischio noti sono una dieta ricca di grassi saturi e la presenza di familiarità. La diagnosi precoce [dosaggio del PSA plasmatico, esplorazione rettale o ecografia prostatica transrettale] permette di effettuare un'efficace terapia (ormonale, chirurgica o radioterapia) con assenza di recidive a 5 anni > 80%. La maggior parte dei tumori è androgeno-dipendente; in questi casi, l'impiego di farmaci che bloccano gli effetti proliferativi degli androgeni (antiandrogeni, analoghi del GnRH) costituisce un buon approccio terapeutico per rallentarne la progressione. Quando la malattia riprende il suo corso, il tumore ricompare come androgeno-indipendente. In questo caso, le possibilità terapeutiche sono scarse (il tumore è poco sensibile alla chemio-

terapia) e la prognosi è infausta (vedi anche Adenocarcinoma della prostata).

Tumore testicolare: patologia neoplastica a carico della gonade maschile differenziabile in molteplici varietà sotto un profilo istologico, prevalentemente rappresentate da tumori a cellule germinali (circa il 95% del totale), originati dall'epitelio germinativo (cellule germinali primordiali) dei tubuli seminiferi e tumori dello stroma e dei cordoni sessuali (circa il 4% del totale). Più infrequente l'evenienza di linfomi extranodali con localizzazione testicolare.

TURP (*transurethral prostatectomy, prostatectomia trans-uretrale*): è la procedura chirurgica più comune di enucleazione della prostata, che si esegue attraverso l'uretra. La resezione prostatica transuretrale ha ampiamente sostituito la prostatectomia radicale (transaddominale) ed è gravata da minori complicanze post-chirurgiche rispetto a quest'ultima. Tra le complicanze tardive vengono segnalate la disfunzione erettile (3-35%) e l'eiaculazione retrograda (sino al 50%) che insorgono meno frequentemente rispetto alla prostatectomia radicale (vedi Prostatectomia transuretrale).

Uretra: canale impari, mediano che decorre sul piano sagittale nella cavità pelvica, in seguito nel perineo e uscito da questo, nel pene libero fino all'estremità del glande. Nella parte iniziale è percorsa solo dall'urina mentre, a partire dallo sbocco dei dotti eiaculatori, permette il passaggio anche del liquido seminale.

Uretrite: processo flogistico-infettivo acuto a carico dell'uretra caratterizzato da bruciore, prurito ed eventualmente secrezione. Le uretriti sostenute da agenti patogeni vanno trattate per la possibilità che l'agente patogeno si diffonda agli altri distretti del tratto genito-urinario.

Urologo: specialista nel campo della chirurgia dell'apparato urogenitale in età pediatrica e

adulta con competenza nella semeiotica funzionale e strumentale, nella metodologia e nella terapia urologica tradizionale e miniminvasiva.

Vacuum device: dispositivo di materiale plastico collegato a una pompa che crea il vuoto, permettendo, una volta applicato alla base peniena, un riempimento passivo dei corpi cavernosi. L'applicazione addizionale di un anello di gomma alla base peniena consente il mantenimento della rigidità. Gli effetti collaterali più frequenti sono il dolore e l'ecchimosi.

Valsalva (manovra di): espirazione forzata a glottide chiusa che con la contrazione dei muscoli della parete toracica e addominale causa un incremento della pressione endoaddominale. Utile per evidenziare clinicamente il varicocele.

Varicocele: presenza di ectasie varicose del plesso pampiniforme con associato patologico reflusso venoso.

Varicocelelectomia: tecnica chirurgica di legatura della vena spermatica interna, finalizzata alla correzione del varicocele, eseguibile mediante accesso retroperitoneale, inguinale o subinguinale.

Vasectomia: intervento chirurgico sicuro, semplice e ambulatoriale di efficace contraccezione maschile con bassa incidenza di complicazioni. Si pratica una piccola incisione scrotale, si isolano i dotti deferenti e le estremità vengono legate. La reversibilità è possibile con l'intervento microchirurgico di ricanalizzazione, ma la percentuale di soggetti che riprende la fertilità è del 30-40%.

Vasi deferenti: o dotti deferenti, sono le strutture deputate al transito dello sperma. Ogni dotto è lungo approssimativamente dai 40 ai 45 centimetri (vedi Deferenti).

Vasodilatatore: sostanza in grado di rilassare la muscolatura liscia vasale. Nel fenomeno del-

l'erezione si definiscono vasodilatatori tutte quelle sostanze che inducono rilasciamento della muscolatura dei corpi cavernosi del pene, principalmente mediante l'azione dell'ossido nitrico.

Vasoe epididimostomia: anastomosi chirurgica tra il deferente e una sezione dell'epididimo a monte di un'occlusione.

Vasovasostomia: anastomosi chirurgica tra due sezioni del deferente rispettivamente a monte e a valle di un'occlusione.

Veno-occlusivo (meccanismo): meccanismo alla base del processo di erezione, che consiste nella riduzione del flusso venoso penieno in uscita determinato dall'aumento del volume di sangue e dalla compressione della muscolatura liscia trabecolare rilasciata contro la tunica albuginea, relativamente rigida.

Vescicole seminali: o vescichette seminali, sono delle strutture di 8 mm che si trovano nella cavità pelvica, dietro la vescica sopra la base della prostata. Le vescicole hanno la funzione di deposito del liquido seminale che vi giunge attraverso i condotti deferenti, ma anche di secernere sostanze, quale il fruttosio che è il "combustibile" degli spermatozoi.

Vesciculite: processo flogistico-infettivo a carico delle vescicole seminali. Può causare dolore ed emospermia.

Vie seminali: o vie spermatiche, sono il complesso dei canali escretori che permettono al liquido seminale di essere eiaculato. Partendo dal testicolo fino all'uretra prostatica le vie seminali comprendono: tubuli seminiferi retti, rete testis, epididimi, dotti deferenti, vescichette seminali e dotti eiaculatori.

Vis: sinonimo di erezione.

Visual sexual stimulation: stimolazione della fase dell'eccitazione attraverso la somministrazione di media a contenuto erotico.

Voyerismo: eccitamento sessuale derivante dall'osservare non essendo visti, persone che sono nude o che si spogliano o che hanno rapporti sessuali.

Wolf (dotti): abbozzi primordiali dei condotti genitali maschili che si differenzieranno negli epididimi, nei deferenti, nelle vescicole seminali e nei dotti eiaculatori.

Wt1: fattore trascrizionale che svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del tratto urogenitale. Mutazioni a carico del gene *Wt1* sono state associate sia all'insorgenza di un tumore renale infantile (tumore di Wilms) sia ad alcune forme di alterato sviluppo gonadale che comprendono anche lo pseudoermafroditismo.

X fragile: la sindrome del cromosoma X fragile (FraX) è la forma più comune di ritardo mentale (circa 1:4000 maschi) dopo la sindrome di Down e la più frequente fra quelle ereditarie. La malattia è causata dall'alterazione di un gene chiamato *FMR1* (*Fragile Mental Retardation 1*), situato nel cromosoma X. Nella sindrome dell'X-fragile il gene *FMR1* presenta un'espansione di triplette CGG maggiore di 200 (normale è inferiore a 56). Nella premutazione (espansione 56-200 triplette) ci può essere menopausa precoce.

XXY: vedi Klinefelter.

Yohimbina: sostanza di origine vegetale, agonista alfa-2 selettivo, che, somministrato per via orale, esercita un'azione periferica di blocco e attività selettiva centrale e periferica noradrenergico-agonista. Nonostante questa attività possa definire un'azione pro-erettile, non vi sono studi che riportino vantaggi significativi rispetto al placebo nella terapia della disfunzione erettile.

Young (sindrome di): sindrome caratterizzata dall'associazione tra azoospermia ostruttiva e infezioni seno-bronchiali ricorrenti. Si tratta

di una condizione trasmessa con modalità autosomica recessiva, ma l'eziologia resta sconosciuta. Sebbene il quadro clinico sia simile a quello della fibrosi cistica, la sindrome di Young non si associa alle mutazioni del gene *CFTR*. La diagnosi differenziale si pone principalmente con la fibrosi cistica e con l'agenesia bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD).

ZIFT (*zigote intrafallopian transfer*): tecnica di riproduzione assistita che prevede il trasferimento nella tuba uterina di zigoti ottenuti *in vitro*.

Zigote: cellula diploide (corredo cromosomico 2n) che deriva dalla fusione del gamete femminile con quello maschile (entrambi con corredo cromosomico aploide, n) durante la riproduzione sessuale. Costituisce l'inizio dello sviluppo embrionale, poiché le duplicazioni successive di questa cellula totipotente danno origine (lungo la discesa nelle tube di Fallopio) ai blastomeri e poi alla blastocisti che si impianterà nell'utero.

Zona centrale: secondo la classificazione anatomico/morfologica a zone (descritta da McNeal), è la regione centrale a forma di cono che circonda i dotti eiaculatori e forma la maggior parte della base della prostata, di cui occupa circa il 25% dell'intero volume. I dotti prostatici presenti nella zona centrale raggiungono l'uretra a livello del verumontanum e la loro inclinazione li rende parzialmente immuni al reflusso urinario intraprostatico. Dal punto di vista istologico, contiene acini abbastanza grandi e dai contorni irregolari, circondati da uno stroma compatto simile a quello presente nella zona periferica.

Zona di transizione: secondo la classificazione anatomico-morfologica a zone, costituisce il 5-10% dell'intero volume prostatico ed è composta da due lobuli simmetrici posti bilateralmente all'uretra prostatica. I dotti presenti in

questa zona raggiungono bilateralmente l'uretra alla base del verumontanum. Dal punto di vista istologico, contiene acini simili a quelli della zona periferica, circondati da stroma compatto. È la zona in cui originano i noduli di tessuto ipertrofico (vedi BPH), che espandendosi comprimono la zona periferica adiacente e il lume uretrale.

Zona pellucida: strato glicoproteico specie-specifico che circonda la membrana plasmatica ovocitaria nei mammiferi. Tale struttura lega gli spermatozoi attraverso la glicoproteina ZP3 e innesca la reazione acrosomiale. Rappresenta

una barriera alla fecondazione inter-specie e alla polispermia (zona reaction).

Zona periferica: secondo la classificazione anatomico/morfologica a zone, costituisce la maggior parte dell'intero volume prostatico (circa 65%). Forma la porzione postero-laterale periferica della ghiandola, estendendosi dall'apice alla base. L'aspetto istologico è caratterizzato da spazi acinari piccoli circondati da uno stroma di muscolatura liscia, importante per lo svuotamento dei secreti prostatici in uretra durante l'ejaculazione. In questa zona ha origine più del 70% dei tumori della prostata.



Bibliografia essenziale

- Foresta C, Di Mambro A, Selice R. Infertilità maschile. Fisiopatologia, clinica, diagnostica e terapia. Padova: Centro di Crioconservazione dei gameti maschili, 2009
- Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Lenzi A. Diagnostica per immagini dello spermatozoo umano. Carocci Editore, 2010
- Isidori AM, Lenzi A. Scrotal Ultrasound: Morphological and Functional Atlas. Accademia Nazionale di Medicina, 2008
- Jannini EA, Lenzi A, Maggi M. Sessuologia Medica. Milano: Elsevier, 2007
- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology. Male reproductive health and dysfunction. 3° edizione, Springer, 2010
- Schill WB, Comhaire FH, Hargreave TB. Andrologia Clinica. Prima edizione italiana a cura di Lenzi A, Isidori AM. Milano: Springer, 2009
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, Fifth Edition, Geneva, Switzerland, 2010

