

**Management delle azoospermie  
Dr. Walter Ciampaglia**

L'azoospermia viene definita come la totale assenza di spermatozoi nel liquido seminale. Per formulare una corretta diagnosi è essenziale completare l'esame seminologico con la valutazione del pellet dopo centrifugazione a 1400 rpm per 10 minuti. L'azoospermia deve inoltre essere tenuta distinta dall'assenza di liquido seminale causata da disordini dell'eiaculazione (aneiaculazione e/o eiaculazione retrograda). La prevalenza di questa condizione oscilla fra il 2-10% dei pazienti che si sottopongono ad esame seminologico per sterilità. Dal punto di vista clinico e prognostico è essenziale distinguere le azoospermie ostruttive (OA), in cui la spermatogenesi è conservata ma è impedito il transito dei spermatozoi attraverso le normali vie di deflusso dalle forme non ostruttive (NOA), in cui invece è sempre gravemente compromessa la spermatogenesi. Le NOA sono quasi invariabilmente l'espressione di un processo patologico che determina un diffuso danno testicolare con grave deterioramento della funzione spermatogenetica. Fra le cause più frequenti, in questo ambito, possiamo annoverare il criptorchidismo, le orchiti, l'esposizione ambientale o iatrogena ad agenti gonadotossici (ivi inclusi farmaci antiblastici e radiazioni ionizzanti); un ruolo importante è giocato anche dai fattori genetici (microdelezioni della regione AZF) o dalle aberrazioni cromosomiche (in primis la sindrome di Klinefelter). In tutte queste evenienze, ovviamente, il danno testicolare è irreversibile come pure la condizione di azoospermia. Molto raramente le NOA possono essere dipendenti da cause pretesticolari (quali l'ipogonadismo ipogonadotropo) potenzialmente reversibili o comunque curabili, con il ripristino di una spermatogenesi normale. Le OA conseguono solitamente ad ostruzioni delle vie di deflusso seminale sia congenite sia acquisite (metaflogistiche); particolarmente degna di nota è l'associazione tra mutazioni del gene della fibrosi cistica (CFTR) ed agenesia congenita bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD). Infatti circa il 30-40% di questi pazienti presenta una mutazione eterozigote di CFTR, il 30-40% sono doppi eterozigoti per una mutazione classica ed una lieve ed il 20-40% possiede soltanto il polimorfismo 5T in omo od eterozigosi. In questi pazienti la spermatogenesi è qualitativamente normale e alla luce delle possibilità di trattamento che vengono offerte dalla ICSI, diventano essenziali lo studio delle mutazioni di CFTR nella partner ed una adeguata consulenza genetica allo scopo di chiarire la possibilità di trasmettere la mutazione alla discendenza o addirittura di concepire un figlio affetto da fibrosi cistica qualora anche la partner sia portatrice in eterozigosi di una mutazione di CFTR.

Oltre ad un'accurata anamnesi, alcuni dati clinici e laboratoristici possono essere utili nel discriminare fra le due situazioni: nel caso delle NOA, il volume testicolare è ridotto, i livelli di FSH sono usualmente elevati, il volume dell'eiaculato è normale come pure risultano compresi nel range di normalità i livelli di acido citrico e fruttosio nel plasma seminale. Al contrario, nelle OA il volume testicolare è solitamente normale, come pure l'FSH plasmatico. Invece il volume dell'eiaculato è ridotto e le concentrazioni di fruttosio ed acido citrico nel plasma seminale sono spesso anch'esse diminuite.

In epoca antecedente all'avvento della ICSI, il riscontro di azoospermia rappresentava una frontiera non superabile nelle possibilità terapeutiche offerte dalla medicina della riproduzione; l'unica opportunità di counseling consisteva nell'indirizzare le coppie a trattamenti eterologhi ovvero all'adozione. La introduzione nella pratica clinica della ICSI ha consentito il superamento di questo limite poiché diventava possibile effettuare la microiniezione intracitoplasmatica degli spermatozoi ed ottenere embrioni con buon

potenziale di impianto anche disponendo di una quantità ridottissima di nemaspermi recuperati dall'epididimo oppure dal testicolo. Diverse tecniche sono state sviluppate per recuperare spermatozoi nel caso dei pazienti azoospermici, classificabili in base alla sede del prelievo (epididimo o testicolo) ed alle modalità esecutive. Distinguiamo pertanto le seguenti metodiche:

- MESA: aspirazione microchirurgica di spermatozoi dall'epididimo
- PESA: aspirazione percutanea di spermatozoi dall'epididimo
- TeSA: aspirazione di spermatozoi testicolari (mediante ago sottile: tecnica TeFNA)
- TeSE: estrazione di spermatozoi testicolari mediante biopsia testicolare (con o senza approccio microchirurgico).

Come già detto, nei pazienti con AO la spermatogenesi non è sostanzialmente compromessa: ne deriva che il recupero degli spermatozoi può essere effettuato sia dal testicolo sia dall'epididimo con percentuali di recupero molto elevate e prossime al 100%. L'outcome clinico della ICSI è buono e non dipende dalla sede epididimaria o testicolare del prelievo, ragion per cui attualmente nella maggior parte dei Centri si preferisce ricorrere al recupero testicolare degli spermatozoi.

Al contrario, nel caso delle NOA la spermatogenesi è costantemente danneggiata in maniera significativa. Tuttavia la noxa non sempre agisce in maniera uniforme su tutto il parenchima testicolare, ma il danno può essere per così dire parcellare, il che spiega la possibile persistenza di alcuni foci intratesticolari con spermatogenesi conservata. È questo il rationale su cui si fonda la possibilità di estrarre spermatozoi utilizzabili ai fini procreativi in questi pazienti. Le metodiche di recupero epididimario non trovano ovviamente indicazione in questi casi e anche l'agoaspirazione testicolare (TeFNA) consente il recupero di spermatozoi soltanto in poche casi. È quindi pressoché imperativo, in questi pazienti, ricorrere alla biopsia testicolare a cielo aperto.

In ogni caso, le percentuali di recupero sono inferiori a quelle delle AO e si attestano, a seconda delle casistiche fra il 17 e il 73% (in media intorno al 40-50%). Né il volume testicolare né il livello plasmatico di FSH si sono dimostrati nel singolo caso assolutamente predittivi della impossibilità di isolare spermatozoi dal testicolo. Non esistono quindi valori di soglia di FSH al di sopra dei quali il ricorso alla biopsia testicolare possa essere sconsigliato. D'altronde è noto che anche in soggetti con sindrome di Klinefelter sono stati rinvenuti spermatozoi testicolari e sono descritti casi di gravidanza dopo l'impiego di questi spermatozoi in programmi di fecondazione in vitro mediante ICSI. L'unico esame che possiede un altissimo valore predittivo negativo è la microdelezione della regione AZF del cromosoma Y: nei soggetti con delezione di AZFb+c o con delezione totale di AZF (a+b+c) la biopsia testicolare non è mai coronata da successo e quindi dovrebbe essere sconsigliata. Al contrario, per inciso, la delezione isolata di AZFc ha una prognosi molto migliore con elevate probabilità di recuperare spermatozoi testicolari alla biopsia; d'altronde è noto che gli effetti di questa mutazione sulle caratteristiche seminologiche sono proteiformi, nel senso che oltre all'azoospermia essa può comportare anche una severa oligo-astenospermia o non risultare incompatibile con la fertilità spontanea. Nelle NOA, quindi, le possibilità di recuperare spermatozoi testicolari sono inferiori a quelle delle OA ed anche i risultati clinici dell'impiego di questi spermatozoi in programmi ICSI sono inferiori sia in termini di fertilizzazione sia come percentuali di gravidanza. Il tasso di recupero di nemaspermi, pari in media al 50% in questi pazienti, solleva inoltre il problema di sottoporre la partner ad una stimolazione ovarica potenzialmente inutile qualora il prelievo testicolare venisse effettuato simultaneamente al pick up degli ovociti e non venissero rinvenuti spermatozoi. In questi casi è preferibile un approccio in due tempi,

**Bologna 22 Maggio 2009**

eseguendo dapprima la biopsia testicolare. Gli spermatozoi eventualmente recuperati possono essere congelati ed il ciclo di stimolazione della partner programmato in un momento successivo, senza ridurre significativamente le chances di successo della metodica.