

INFEZIONI E INFIAMMAZIONI DEL TRATTO UROGENITALE MASCHILE

Sandro La Vignera, Rosita A. Condorelli, Aldo E. Calogero

INTRODUZIONE

Le infezioni e le infiammazioni del tratto urogenitale maschile si manifestano con frequenza elevata e vengono inquadrare in una categoria diagnostica, nota come male accessory gland infection (MAGI).

Tale categoria focalizza l'attenzione sullo stato infettivo e/o infiammatorio delle ghiandole sessuali accessorie maschili in grado di causare infertilità maschile.

I meccanismi patogenetici sono multipli e comprendono alterazioni organiche (sebbene le sub-occlusioni e le occlusioni sono rare) e funzionali (alterato svuotamento) del sistema duttale, anatomicamente posto a diversa distanza dalle stazioni ghiandolari drenanti in esso.

Le MAGI sembrano interessare 1,6-15% dei pazienti infertili che si sottopongono al percorso diagnostico per la valutazione del proprio stato di fertilità.

La relazione fra MAGI e infertilità da fattore maschile è, ad oggi, molto forte, in quanto la prima si associa spesso ad alterazione dei principali parametri spermatici e a modifiche strutturali e funzionali delle ghiandole accessorie maschili. Per tale motivo, dunque, le MAGI rappresentano fra tutte, la causa più facilmente identificabile e risolvibile di infertilità maschile.

A causa della scarsa penetrabilità degli antibiotici a livello di tale distretto e del loro andamento per lo più paucisintomatico, le MAGI vengono spesso diagnosticate tardivamente ossia quando il processo infiammatorio si è esteso, per via retro-canalicolare ascendente, a una o più ghiandole sessuali accessorie. La trasmissione può avvenire anche per via ematogena, anche se ciò avviene raramente.

Per lo stesso motivo, la flogosi tende a cronicizzare e ad estendersi mono- o bilateralmente causando, talvolta, serie difficoltà per una sua risoluzione completa; infatti, in alcuni casi il processo infiammatorio può ostruire il tratto escretorio prossimale e/o distale causando alterazioni nemaspermiche durante il transito/permanenza degli spermatozoi a livello delle ghiandole interessate dal processo infiammatorio.

Quindi, ove possibile è necessario identificare e trattare precocemente tale patologia al fine di preservare la fertilità futura.

CLASSIFICAZIONE

Le infiammazioni/infezioni possono interessare solamente il canale uretrale (uretriti) e/o estendersi alle ghiandole sessuali accessorie. Sulla base della loro estensione, le MAGI possono essere distinte in:

- MAGI “non complicate”: prostatiti;
- MAGI “complicate”: prostatite-vescicoliti, prostatite-vescicolo-epididimiti e epididimo-orchiti.

Uretrite

L'uretrite è una patologia infiammatoria a carico dell'uretra prevalentemente a trasmissione sessuale (MTS) sostenuta nella maggior parte dei casi da *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, altri germi comuni e miceti.

Le manifestazioni cliniche comprendono bruciore o sensazione di fastidio a livello uretrale durante la minzione o l'eiaculazione e, a volte, presenza di secrezione purulenta; talvolta, l'uretrite può decorrere in maniera asintomatica con la sola presenza di arrossamento a livello del meato uretrale.

La diagnosi può essere effettuata mediante tampone uretrale.

MAGI “non complicate”

Le prostatiti sono processi infiammatori e/o infettivi localizzati a livello della ghiandola prostatica che presentano una prevalenza compresa fra il 5% e il 14,2% e che sulla base della durata e delle modalità di insorgenza possono manifestarsi in forma acuta o cronica (persistenza in quest'ultimo caso dell'infiammazione/infezione per più di 3 mesi).

Le prostatiti costituiscono solo una parte delle MAGI e si possono manifestare con sintomi sia di natura ostruttiva (lower urinary tract syndrome o LUTS) che di tipo irritativo con o senza infiammazione (flogosi prostatiche).

Il ruolo dello spermioγραμμα nel percorso diagnostico è marginale e viene inserito fra i test opzionali.

La classificazione delle prostatiti più frequentemente utilizzata è quella proposta dal National Institutes of Health (NIH) (Krieger et al. che le suddivide in 4 categorie principali (Tab. 1).

Tabella 1. Classificazione delle prostatiti in base ai criteri del National Institutes of Health (NIH) (Krieger et al., 1999).

Categoria I	Prostatite acuta batterica (1-5%)
Categoria II	Prostatite cronica batterica (5-10%)
Categoria III	Prostatite cronica abatterica/sindrome del dolore pelvico cronico, suddivisa in: <ul style="list-style-type: none">• IIIA: infiammatoria (40-65%)• IIIB: non infiammatoria (20-40%)
Categoria IV	Prostatite asintomatica (prostatite istologica)

La prostatite acuta rappresenta il 5% delle forme di prostatite e può manifestarsi con stranguria, dolore sovrapubico, derivazione urinaria sovrapubica e febbre e, a volte, richiede l'ospedalizzazione.

Qualsiasi manovra di tipo diagnostico o terapeutico (massaggio prostatico, cateterizzazione uretrale è **proscritta** per il pericolo di disseminazione batterica.

Le altre forme di prostatite sono più frequenti e, a differenza di quella acuta, sono asintomatiche o paucisintomatiche.

La diagnosi in questo caso è resa più difficile dalla difficoltà nel reperire il germe responsabile e si basa

prevalentemente sulla sintomatologia e sui dati ecografici

.Nella prostatite di categoria IV, la diagnosi è istologica e può essere di ausilio per l'identificazione solo l'ecografia transrettale.

Recentemente è stato riportato che i pazienti con prostatite cronica batterica e sindrome del colon irritabile hanno con maggiore frequenza segni e sintomi di MAGI rispetto a pazienti con sola prostatite cronica batterica e che, in tali pazienti, sembrano essere peggiori i parametri del liquido seminale e la prognosi riproduttiva .

MAGI “complicate”

Le altre forme di MAGI rappresentate da prostatico-vescicoliti e prostatico-vescicolo-epididimiti sono di maggiore interesse clinico non tanto per la presentazione clinica, essendo paucisintomatiche o con sintomatologia sovrapponibile a quella delle sindromi prostatiche, quanto per la possibile correlazione di esse con l'infertilità involontaria di coppia.

Infatti, valutare se il processo infiammatorio ha coinvolto altre ghiandole sessuali è importante sia per prevedere la risposta alla terapia medica sia per correlare l'estensione della patologia alle alterazioni seminologiche e, quindi, alla fertilità del paziente.

Uno studio della letteratura su un campione molto ampio di coppie infertili riporta un'incidenza del 13,8% di oligo-asteno-teratozoospermia(OAT) dovuta alla presenza di MAGI.

Secondo uno studio degli Autori in corso di pubblicazioni, l'applicazione di addizionali criteri ecografici nella diagnosi di MAGI consente di avvertire la seguente loro incidenza nelle coppie infertili: prostatite: 40.3%;prostatico-vescicolite: 27.5% e prostatico-vescicolo-epididimite: 32.2%.

Le vescicoliti sono per lo più secondarie a prostatiti, con sequele post-flogistiche organiche e/o funzionali delle vie escretrici spermatiche distali e sono accompagnate da un'elevata percentuale di alterazioni dei parametri seminali.

In Italia, ogni anno i casi di epididimite sono circa 600.000.

Nella fascia di età 19-35 anni, rappresentano una sequela di malattie sessualmente trasmesse (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* o altri germi) o di malformazioni congenite dell'apparato uro-genitale (ipospadia, criptorchidismo).

Invece, quando un'epididimite si manifesta in soggetti di età >35 anni, essa è la complicità più frequente di prostatite batterica.

Le epididimiti hanno decorso clinico (acuto, subacuto, cronico) e sintomatologia variabile (da severa a sfumata);talvolta, esse si manifestano con tumefazione e dolore scrotale, solitamente monolaterale, coinvolgendo anche il testicolo nel processo infiammatorio (orchi-epididimite).

Anche in questo caso, un esame utile per l'andrologo risulta l'ecografia del tratto didimo-epididimario che può mettere in evidenza alcune delle caratteristiche strutturali tipiche di MAGI, discusse successivamente.

La prostata, le vescicole seminali e gli epididimi svolgono azioni fisiologiche importanti sulla riserva

spermatocitaria post-testicolare e il tempo di interazione fra gli spermatozoi e tali ghiandole determina la gravità del danno nemaspermico.

MAGI E INFERTILITA'

Meccanismi patogenetici del danno nemaspermico nelle MAGI

I meccanismi etiopatogenetici con i quali le MAGI possono causare infertilità sono molteplici e agiscono a diversi livelli ma tutti hanno come risultato finale un potenziale danno a livello della cellula nemaspermica. Il processo infettivo/infiammatorio può danneggiare lo spermatozoo in maniera:

- Diretta sia lo spermatozoo maturo che un suo progenitor;
- Indiretta, alterando il microambiente dove gli spermatozoi si formano e maturano o impedendo, a causa della sub-ostruzione del tratto escretorio prossimale e/o distale, il loro transito verso l'esterno.

Il danno a livello nemaspermico può essere a carico dei parametri convenzionali del liquido seminale (numero, motilità e morfologia), ma può interessare anche altri parametri di tipo funzionale della cellula stessa.

A tal proposito, gli studi degli ultimi anni hanno focalizzato l'attenzione sui parametri bio-funzionali dello spermatozoo, attribuendo ad essi un importante ruolo, soprattutto quando i parametri del liquido seminale sono normali in soggetti però con infertilità definita idiopatica.

Fra di essi, ricordiamo le alterazioni che si possono riscontrare a livello della cromatina e/o del DNA nemaspermico, la funzione mitocondriale, il grado di apoptosi nemaspermica e la valutazione della reazione acrosomiale; tali parametri, valutabili con varie metodiche, forniscono importanti informazioni anche se, ad oggi, il loro principale limite è **la mancanza di standardizzazione**.

La cellula nemaspermica può essere danneggiata in maniera diretta da:

- germi sicuramente patogeni (*Gram negativi*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, ecc.) o prodotti batterici (lipopolisaccaride, ecc.);
- metaboliti tossici prodotti dai microorganismi (H_2O_2 , NH_3 prodotto dall'*Ureaplasma urealyticum*);
- Leucociti seminali;
- Fattori solubili, quali i radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e le citochine.

I ROS, causando stress ossidativo e quindi scatenando il fenomeno della lipoperossidazione lipidica delle membrane, alterano i lipidi, le proteine e il DNA danneggiando quindi la membrana degli spermatozoi e dei mitocondri, con conseguente alterazione della motilità, e del DNA nemaspermico 2009.

I ROS possono essere prodotti dai leucociti presenti nel liquido seminale che aumentano in corso di infiammazione o di infezione in risposta alla presenza dei microrganismi e dagli spermatozoi stessi.

Le MAGI, scatenando la risposta infiammatoria, sono in grado di stimolare la risposta immuno-mediata, prevalentemente linfocitaria e, quindi, possono avere un ruolo anche nella formazione di anticorpi anti-spermatozoo (ASA).

Le citochine sono in grado di modulare e di regolare le risposte immunitarie ed infiammatorie e di modificare il comportamento di altre cellule, inducendo nuove attività come crescita, [differenziazione](#) e apoptosi. Quelle maggiormente coinvolte nell'infertilità maschile sono: l'interleuchina (IL)-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, l'interferone- γ e il tumor necrosis factor- α (TNF- α).

Il TNF- α si è dimostrata capace di ridurre la motilità degli spermatozoi e di aumentare la percentuale di spermatozoi con indici precoci e tardivi di apoptosi *in vitro*.

Infine, le MAGI agendo a vari livelli possono danneggiare indirettamente gli spermatozoi alterando la funzione secretoria delle ghiandole sessuali maschili a livello:

- dell'epididimo dove modificano la produzione di α 1-glicosidasi, gliceril-fosforilcolina e carnitina;
- nelle vescicole seminali modificando la produzione di fruttosio;
- nella prostata: modificando la produzione di acido citrico, zinco, fosfatasi acida prostatica e dell'antigene prostatico (PSA).

MAGI e alterazioni dei parametri del liquido seminale

I dati in letteratura sulle alterazioni dei parametri seminali in pazienti con MAGI non sono concordanti. La maggior parte degli studi sembra riconoscere in tale categoria diagnostica un importante fattore di rischio di infertilità maschile in quanto le MAGI, con i meccanismi sopra elencati, sono in grado di alterare i parametri del liquido seminale e la "qualità" dello spermatozoo.

Altri studi, invece, non riportano differenze significative a carico dei parametri del liquido seminale nei pazienti con MAGI rispetto ai controlli.

I parametri del liquido seminale che generalmente si presentano alterati in corso di MAGI sono:

- la concentrazione nemaspermica;
- la motilità progressiva nemaspermica;
- la morfologia nemaspermica.

Però, le MAGI frequentemente si associano anche possono ad alterazioni del pH, del tempo di liquefazione, l'aumento del numero di leucociti e la presenza di macrofagi, spermiofagi, spermio-aggregazioni, spermio-agglutinazioni e detriti; inoltre, si può anche riscontrare un aumento della viscosità del liquido seminale che permette non solo di identificare la presenza della patologia in questione ma può essere utile quale parametro per il monitoraggio dell'efficacia.

Oltre alle alterazioni dei parametri convenzionali del liquido seminale, sembra che le MAGI siano in grado di alterare anche alcuni parametri non convenzionali, quali la funzionalità mitocondriale, l'integrità del DNA

e/o della cromatina e il grado di apoptosi degli spermatozoi.

Un recente studio della letteratura riporta che le MAGI aumentano la percentuale di spermatozoi con DNA frammentato, con basso potenziale di membrana mitocondriale e in apoptosi, e riducono il numero di spermatozoi vitali.

Un altro aspetto da prendere in considerazione è il diverso effetto delle MAGI sui parametri del liquido seminale in relazione all'estensione del processo infiammatorio e, quindi, al numero di ghiandole coinvolte nonché la loro localizzazione mono- o bilaterale.

A tal riguardo, i pazienti con sola prostatite o con prostatite-vesciculite hanno alterazioni marginali dei parametri del liquido seminale, mentre il coinvolgimento flogistico di tutte e tre le ghiandole sessuali accessorie (prostatite-vesciculite-epididimite) è associato ad un più significativo peggioramento della concentrazione, della motilità e della morfologia nemaspermica.

Alcuni studi degli Autori riportano che il quadro seminale risulta ulteriormente peggiorato (soprattutto la concentrazione nemaspermica) quando la prostatite-vesciculite si estende bilateralmente e che i pazienti infertili con vescicole seminali ipertrofico-congestive presentano una qualità spermatica migliore, ma stress ossidativo più elevato rispetto a pazienti con vescicole seminali fibrosclerotiche.

SINTOMATOLOGIA DELLE MAGI

La sintomatologia del paziente affetto da MAGI può essere indagata attraverso un'anamnesi accurata. Recentemente, gli Autori hanno messo a punto un questionario dedicato che con delle domande mirate mette in risalto i principali sintomi che il paziente con MAGI potrebbe presentare.

Nel questionario, che è un'intervista strutturata con 30 domande alle quali si può rispondere con 4 possibili risposte, vengono indagati quattro domini sintomatologici:

- a) Minzione: pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale, disuria, stranguria, ecc.;
- b) Eiaculazione: dolore/fastidio durante o dopo l'eiaculazione in sede sovrapubica e/o perineale, riduzione di volume dell'eiaculato, emospermia, dolore pelvico cronico, ecc.;
- c) Sfera sessuale: riduzione della capacità di raggiungere e/o mantenere un grado di rigidità peniena soddisfacente, eiaculazione precoce o ritardata;
- d) Qualità di vita: notevole riduzione della qualità di vita del paziente.

Un altro recente studio degli Autori riporta che i pazienti infertili con prostatite-vesciculite o prostatite-vesciculite-epididimite presentano punteggi più elevati nella compilazione di tali questionari rispetto a pazienti con sola prostatite e che i pazienti con prostatite-vesciculite-epididimite mostrano punteggi più alti relativamente ai domini 2 e 3 rispetto a pazienti con sola prostatite-vesciculite, a testimonianza del fatto che la maggiore estensione del processo infiammatorio correla con la sintomatologia.

CRITERI DIAGNOSTICI DELLE MAGI

Criteria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)

I criteri diagnostici enunciati dalla WHO si basano sulla storia clinica del paziente, l'esame obiettivo degli organi genitali maschili, le alterazioni a livello del secreto prostatico e le alterazioni dei parametri del liquido seminale.

Secondo i criteri WHO, la diagnosi di MAGI viene posta in presenza di:

- OAT + 1 fattore Gruppo A + 1 fattore Gruppo B
- OAT + 1 fattore Gruppo A + 1 fattore Gruppo C
- OAT + 1 fattore Gruppo B + 1 fattore Gruppo C
- OAT + 2 fattori Gruppo C

Le caratteristiche di ogni singolo gruppo sono elencate nella Tab. 2.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei tre gruppi di fattori utili per la diagnosi di MAGI secondo i criteri della WHO

Gruppo A
Storia clinica positiva per: <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni urinarie • Epididimiti • Malattie sessualmente trasmissibili
Esame obiettivo positivo per alterato volume e consistenza : <ul style="list-style-type: none"> • Testicolare • Epididimo-deferenziale • Prostatico-vescicolare
Gruppo B
Analisi del secreto prostatico o della prima frazione urinaria dopo massaggio prostatico, con presenza di: <ul style="list-style-type: none"> • Leucociti >10 (40X) • Germi 10 volte maggiore vs. il primo mitto
Gruppo C
Segni infiammatori dell'eiaculato <ul style="list-style-type: none"> • Leucociti >1x10⁶/ml • Spermiocoltura significativa (>10⁵ cfu/ml) • Alterate proprietà chimico-fisiche

Criteria ecografici

La descrizione ecografica dei pazienti con MAGI nasce dall'esigenza di valutare per prima cosa il coinvolgimento e successivamente l'estensione (mono- e bilaterale) delle ghiandole sessuali accessorie maschili nel processo flogistico.

A tale scopo, di ausilio sono l'ecografia didimo-epididimaria e l'ecografia prostatico-vescicolare per via transrettale.

Utilizzando criteri ecografici ben codificati è possibile valutare le caratteristiche morfostrutturali indicative della presenza del processo flogistico a livello della prostata, delle vescicole seminali e dell'epididimo.

La diagnosi ecografica di prostatite cronica può essere posta quando sono presenti due o più dei seguenti segni:

- Asimmetria ghiandolare;

- Aree di ipoecogenicità;
- Aree di iperecogenicità associate ad aree di calcificazioni;
- Dilatazione del plesso venoso periprostatico.

La diagnosi ecografica di vesciculite cronica può essere posta quando sono presenti due o più dei seguenti segni:

- Incremento mono- o bilaterale del diametro antero-posteriore (DAP) delle vescicole seminali (>14 mm);
- Asimmetria fra i diversi DAP con una differenza >2.5 mm fra una vescicola seminale e la controlaterale (7-14 mm);
- DAP ridotto in almeno una vescicola seminale (<7 mm);
- Presenza di epitelio ghiandolare aumentato di consistenza e/o calcifico;
- Presenza di aree policicliche separate da setti iperecogeni in una o entrambe le vescicole seminali.

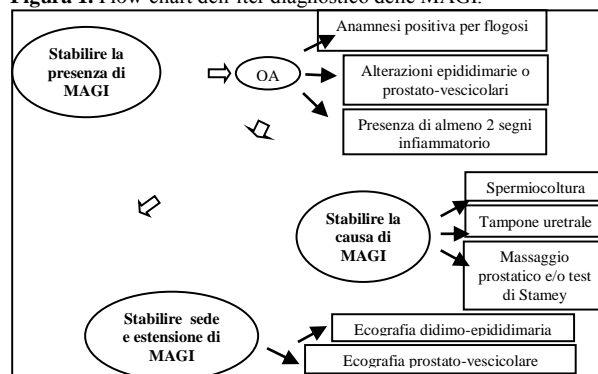
Inoltre, l'esame ecografico permette di identificare una variante flogistica delle vescicole seminali (forma ipertrofica-congestizia) o sclerotica (forma sclero-atrofica) utile per predire la risposta alla terapia medica, che è migliore nella prima forma rispetto alla seconda.

La diagnosi ecografica di epididimite cronica può essere posta quando sono presenti due o più dei seguenti segni:

- Aumento della testa di uno o di entrambi gli epididimi (>12 mm);
- Aumento della coda di uno o di entrambi gli epididimi (>6 mm);
- Presenza monolaterale o bilaterale di microcisti all'interno della testa o della coda dell'epididimo;
- Ipo- o iperecogenicità dell'epididimo stesso;
- Presenza di idrocele mono o bilaterale-

Nel sospetto di MAGI, è dunque necessario seguire un appropriato iter diagnostico come riportato in Fig. 1.

Figura 1. Flow-chart dell'iter diagnostico delle MAGI.



BIBLIOGRAFIA

- Christiansen E, Purvis K. Diagnosis of chronic abacterial prostatico-vesiculitis by rectal ultrasonography in relation to symptoms and findings. Br J Urol. 1991;67:173-176.
- Krishnan R, Heal MR. Study of the seminal vesicles in acute epididymitis. Br J Urol. 1991;67:632-637.
- Weidner W, Schiefer HG, Krauss H et al. Chronic prostatitis: a through search for etiologically involved microorganism in 1461 patients. Infection 1991;19:119-125.

- Rowe P, Comhaire F, Hargreave TB et al. World Health Organization Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the infertile Couple. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5:421- 432.
- Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236-237.
- Vicari E. Seminal leukocyte concentration and related specific reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infections. *Hum Reprod.* 1999;14:2025-2030.
- Vicari E, La Vignera S, Castiglione R et al. Sperm parameter abnormalities, low seminal fructose and reactive oxygen species overproduction do not discriminate patients with unilateral or bilateral post-infectious inflammatory prostatic-vesiculo-epididymitis. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:18-25.
- Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol.* 2007;27:152-162.
- Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia.* 2008;40:84-91.
- Lanzafame FM, La Vignera S, Vicari E, et al. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;19:638-653.
- Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H et al. Orchitis and male infertility. *Urologe A.* 2010;49:629-635.
- Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA et al. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome. *Int J Androl.* 2011a. [Epub ahead of print].
- Vicari E, Calogero AE, Condorelli R et al. Male Accessory Gland Infection Frequency in Infertile Patients with Chronic Microbial Prostatitis and Irritable Bowel Syndrome: Transrectal Ultrasound Examination Helps to Understand the Links. *J Androl.* 2011b. [Epub ahead of print]
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E et al. Hyperviscosity of semen in patients with male accessory gland infection: direct measurement with quantitative viscosimeter. *Andrologia.* 2011a. [Epub ahead of print].
- La Vignera S, Condorelli R, D'Agata R et al. Semen alterations and flow-citometry evaluation in patients with male accessory gland infections (MAGI). *J Endocrinol Invest.* 2011b. [Epub ahead of print]
- La Vignera S, Vicari E, Condorelli R et al. Hypertrophic-congestive and fibro-sclerotic ultrasound variants of male accessory gland infection have different sperm output. *J Endocrinol Invest.* 2011c;34:330-335.
- La Vignera S. Male accessory gland infections: anatomical extension of inflammation and severity of symptoms evaluated by an original questionnaire. *Andrologia.* 2011d. [Epub ahead of print]
- La Vignera S, Calogero AE, Condorelli RA et al. Ultrasonographic evaluation of patients with male accessory gland infection. *Andrologia.* 2011e [Epub ahead of print]
- Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Oxidative stress and infection. In: Agarwal A, Aitken J, Alvarez J, Eds. *Oxidative stress and male infertility.* New York, NY: Springer Editor 2012 (in corso di stampa).