

CAUSE IATROGENE DI INFERTILITA'

Cause mediche di infertilità

I farmaci in grado di compromettere la fertilità maschile sono numerosi, e in grado di incidere sulla qualità del liquido seminale con meccanismi fisiopatologici variegati.

Tra gli effetti avversi più comuni dei farmaci chemioterapici, rientra la tossicità gonadica. Il meccanismo d'azione della maggior parte degli agenti chemioterapici è l'interferenza con processi cellulari obbligatori, quali la sintesi del DNA, ovviamente tale effetto è tanto più rilevante quanto maggiore è l'attività replicativa della cellula esposta al farmaco. Le cellule tumorali, in virtù del loro elevato indice mitotico sono suscettibili al danno citotossico, così come lo sono tutte le cellule non tumorali che subiscono una rapida divisione. Le cellule dell'epitelio germinativo del testicolo presentano elevati indici mitotici e meiotici, motivo per il quale risultano vulnerabili in corso di chemioterapia. È molto più probabile che i farmaci citotossici alterino la spermatogenesi, piuttosto che la produzione di testosterone, perché l'epitelio germinale del testicolo è più sensibile ai danni da farmaci citotossici rispetto alle cellule di Leydig. Il grado di danneggiamento dell'epitelio germinale è influenzato dallo stadio di maturazione sessuale del testicolo. In generale, il testicolo postpuberale sembra essere più suscettibile a danni rispetto a quello prepuberale. L'entità dell'effetto sulla produzione di spermatozoi è farmaco e dose-dipendente.

I chemioterapici con effetto più deleterio sulla fertilità maschile sono gli agenti alchilanti, quali ciclofosfamide, clorambucile, cisplatino, e busulfano. L'effetto di tali farmaci è età e dose dipendente. I pazienti che ricevono più di quattro cicli di chemioterapia a base di platino (ad esempio, superiore a 400 mg/m² o una dose cumulativa > 850 mg di cisplatino) hanno una probabilità del 50% di andare incontro ad azoospermia.

Gli agenti non alchilanti, come metotrexate, doxorubicina, 5-fluorouracile, fludarabina e taxani, hanno un effetto, generalmente reversibile, sulla produzione di spermatozoi. In letteratura sono descritti anche casi di azoospermia irreversibile dopo terapia con idrossiurea.

Il rischio di sviluppare azoospermia, nei pazienti affetti da patologia neoplastica, è in relazione non solo con i chemioterapici, ma anche con il trattamento radioterapico. La probabilità di sviluppare infertilità dipende dal dosaggio, dalla protezione, dal frazionamento della dose e dall'area d'irradiazione. La radioterapia alla dose cumulativa di 20 Gy può causare tossicità gonadica che porta ad azoospermia permanente (Albers et al, 2005). Sebbene le cellule del Leydig siano relativamente radioresistenti, la radioterapia può essere seguita da riduzione della produzione di testosterone. Confrontando diversi tipi di radioterapia addomino-pelvica, le dosi più alte che raggiungono il testicolo si osservano nei pazienti trattati per cancro del retto. Questa esposizione mette i pazienti ad alto rischio di sviluppare infertilità permanente a causa della riduzione dei livelli di testosterone. La spermatogenesi sembra essere solo in minima parte inibita dopo brachiterapia per cancro alla prostata.

Alte dosi d'irradiazione della pelvi possono causare disfunzione endoteliale ed ispessimento subendoteliale dell'intima nelle arterie pelviche (Basavaraju e Easterly, 2002) e nei microvasi, responsabili del flusso sanguigno penieno. Ciò potrebbe causare una stenosi del lume e ipovascolarizzazione dei corpi cavernosi, dando origine ad una disfunzione erettile a lungo termine, come ad esempio nei pazienti sottoposti a radioterapia per il cancro della prostata.

Gli antidepressivi possono causare frammentazione del DNA dello spermatozoo, in uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione di paroxetina per cinque settimane ha comportato frammentazione del genoma senza, però, un effetto misurabile a carico dei parametri seminali.

Negli uomini, tutti gli androgeni sopprimono la secrezione di gonadotropine e la funzione testicolare endogena, sia in termini di produzione di testosterone che di spermatozoi. L'uso

prolungato di androgeni esogeni può comportare una riduzione del volume testicolare e causare una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi persistente anche dopo la sospensione del farmaco. Le gonadotropine e la secrezione di testosterone rimangono soppressi per un paio di mesi, in genere i tempi di recupero sono inversamente proporzionali all'età del paziente, mentre il numero di spermatozoi, di solito, ritorna alla normalità entro quattro mesi dalla sospensione, ma può essere necessario più di un anno.

Gli antiandrogeni sono inibitori competitivi degli androgeni per i loro specifici recettori e vengono classificati sulla base della loro struttura chimica e del meccanismo d'azione in antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, nilutamide, bicalutamide). Gli antiandrogeni steroidei vengono utilizzati, in associazione con agonisti del GnRH nel trattamento del carcinoma prostatico. Il ciproterone acetato è un progestinico con attività antagonista sul recettore per il testosterone, ma che causa anche inibizione della secrezione delle gonadotropine, contribuendo quindi, anche in modo indiretto, all'effetto antiandrogenico. La finasteride, invece, agisce come inibitore delle 5 alfa reduttasi di tipo 2, la dutasteride come inibitore misto delle isoforme 1 e 2 della 5 alfa reduttasi. Tutti gli antiandrogeni possono causare, come effetto avverso, impotenza, ma la finasteride, anche a basse dosi, può causare riduzione del numero degli spermatozoi, motivo per il quale deve essere interrotta negli uomini con oligospermia, e usato con cautela negli uomini che desiderano la fertilità.

Gli antibiotici possono alterare la fertilità maschile. È stato dimostrato che la gentamicina, la neomicina e la streptomina, antibiotici aminoglicosidici, hanno un effetto negativo sulla spermatogenesi, alterando il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi.

L'assunzione di nitrofurantoina, antibiotico usato in alcune infezioni urinarie, può causare arresto della maturazione degli spermatozoi nei testicoli. Anche i chinolonici, che rappresentano una classe di antibiotici a largo spettro d'azione ed utilizzati solitamente per trattare le infezioni dell'apparato genito-urinario, possono alterare la fertilità maschile. È stato dimostrato, in particolare, che l'ofloxacina, la perfloxacina e la ciprofloxacina possono alterare in senso negativo la percentuale di spermatozoi giornalieri prodotti e la motilità degli stessi.

Per quanto riguarda alcuni farmaci antimicotici, usati per esempio nelle infezioni da Candida, possono produrre una diminuzione, dipendente anche dalla durata della terapia, della motilità degli spermatozoi. Il metronidazolo, farmaco di uso frequente nel trattamento delle infezioni parassitarie, può determinare invece importanti alterazioni morfologiche dello spermatozoo.

In quasi tutti i casi, gli effetti negativi di questa categoria di farmaci svaniscono dopo la sospensione della terapia, con tempistiche diverse a seconda del farmaco. Dal punto di vista pratico si consiglia di far passare almeno un mese dalla fine della terapia antibiotica prima di effettuare uno spermioγραμμα per non avere interferenze negative sull'esito delle analisi.

Esistono poi molti farmaci che, tra gli effetti collaterali presentano, calo della libido e disfunzione erettile, determinando impotenza coeundi quali: diuretici (tiazidici, spironolattone), anti-ipertensivi ad azione centrale (metildopa, clonidina), alfa-bloccanti (terazosina), beta-bloccanti (propranololo, atenololo, metoprololo), antidepressivi (amitriptilina, imipramina, clorimipramina), antipsicotici (aloperidolo, clorpromazina), FANS (naprossene, indometacina), antiaritmici (amiodarone), inotropi positivi (digossina).

Cause chirurgiche di infertilità

L'infertilità iatrogena può essere correlata anche a trattamenti chirurgici. È ovvia conseguenza in caso di orchietomia bilaterale, ma può manifestarsi come complicanza nella chirurgia dell'ernia inguinale, per lesione delle strutture vascolari o nervose del funicolo spermatico, così come per la

comparsa di eiaculazione retrograda negli interventi di prostatectomia, nella linfadenectomia retroperitoneale e negli interventi di plastica a livello uretrale. Chirurgicamente è possibile anche rendere discontinue le vie urogenitali, in tal caso, con la finalità stessa di generare infertilità, attraverso la vasectomia, ovvero la resezione, dopo legatura, dei dotti deferenti.

Bibliografia

- J.H. Mydlo, B. Lebed. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 38 (2004)
- Rivkees SA, Crawford JD The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA*. 1988.
- Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med*. 1980.
- Brydøy M, FossåSD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974
- R.M. Hermann, K. Henkel, H. Christiansen, et al. Testicular dose and hormonal changes after radiotherapy of rectal cancer. *Radiother. Oncol.*, 75 (2005).
- S.R. Basavaraju, C.E. Easterly. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med. Phys.*, 29 (2002).
- [Samplaski](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200" HYPERLINK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D> HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"& HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"cauthor=true HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"& HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"cauthor_uid=24012200" HYPERLINK
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Samplaski%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200 MK1, Lo K, Grober HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200" HYPERLINK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D> HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"& HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"cauthor=true HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"& HYPERLINK
"https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"cauthor_uid=24012200" HYPERLINK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grober%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true> HYPERLINK

["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) E, Jarvi HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) HYPERLINK
["https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jarvi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24012200) K. Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters. Fertil Steril. 2013 Dec