

Terapia corticosteroidica per la sterilità maschile immunologica

A. SANFILIPPO¹, I. RUSSO²

RIASSUNTO: Terapia corticosteroidica per la sterilità maschile immunologica.

A. SANFILIPPO, I. RUSSO

Scopo del presente studio è valutare l'efficacia della terapia corticosteroidica sull'oligoastenospermia associata alla presenza di anticorpi antispermatozoo nel liquido seminale. A 9 uomini sono stati somministrati 20 mg/die di prednisolone per i primi 10 giorni del ciclo della partner e poi 5 mg/die sino al giorno dell'ovulazione. La terapia è stata ripetuta per 6 mesi, sospesa per 6 mesi ed eventualmente, in assenza di gravidanze, ripetuta per altri 6 mesi. Si sono ottenute 6 gravidanze, pari al 66,6% dei casi. In conclusione questa terapia ciclica steroidea si può considerare efficace nel trattamento di casi selezionati di oligoastenospermia moderata associata alla presenza di anticorpi antispermatozoo nel liquido seminale.

SUMMARY: Corticosteroid treatment of immunological male infertility.

A. SANFILIPPO, I. RUSSO

The aim of the present study is to estimate the efficacy of the cyclic steroid therapy in selected cases of infertile men with antisperm-antibodies (ASA). Nine men treated with 20 mg/day of prednisolone for the first ten days of the partner's cycle and then with 5 mg/day of prednisolone till the ovulation day. This therapy was repeated for six months. After six months without therapy, the same layout of therapy was repeated in the cases without pregnancy. The cumulative pregnancy rate was 66.6%. In conclusion this cyclical steroid therapy improves the pregnancy rate in couples whose male partner has mild oligoasthenospermia and ASA as factors for sterility.

KEY WORDS: Anticorpi antisperma - Infertilità maschile - Terapia corticosteroidica.
Antibody antisperm - Male infertility - Corticosteroid treatment.

Introduzione

È noto da tempo che la presenza di anticorpi antispermatozoo (ASA) nel liquido seminale (5), e nel siero, è associata ad oligoastenospermia e sterilità.

Le numerose ipotesi patogenetiche, volte a spiegare la formazione di ASA nell'uomo, sono tutte basate sull'interruzione della barriera emato-testicolare e conseguente formazione di autoanticorpi contro gli antigeni spermatici. Numerosi studi clinici hanno evidenziato che gli ASA sono associati prevalentemente a patologie quali torsioni e traumi del testicolo, ostruzioni congenite o acquisite dei deferenti e varicocele, ma anche a flogosi dell'apparato genitale maschile (6, 8, 11, 13, 20, 22, 23).

Numerose ricerche hanno messo in evidenza che in presenza di ASA, sia pure in percentuale molto variabile, si ha sempre una riduzione della motilità spermatica, sia in valore percentuale sia come dimi-

nuzione della velocità lineare (3, 16). Questi anticorpi, reagendo con diversi antigeni spermatici, si legano a punti diversi dello spermatozoo determinando agglutinazione o immobilizzazione.

Inoltre, principalmente in presenza di ASA, è notevolmente ridotta la penetrazione spermatica nel muco cervicale in quanto il frammento Fc dell'anticorpo legato allo spermatozoo può legarsi a recettori specifici nel muco cervicale (4, 7, 19). Il legame antigene-anticorpo attiva anche diversi fattori del complemento presenti nel muco con conseguente danneggiamento dello spermatozoo; infatti in tutti i pazienti con ASA si ha sempre riduzione della motilità, alterazioni morfologiche e *post-coital test* scadente (14, 17, 19). Eggert-Kruse (7) riferisce che dopo 12 mesi di osservazione solo il 7,1% delle coppie con ASA aveva ottenuto una gravidanza contro il 25% dei controlli. Pertanto la presenza di ASA nel liquido seminale deve essere sempre considerata causa di sterilità maschile, soprattutto per mancata o ridotta penetrazione spermatica nel muco cervicale.

Sono state proposte varie scelte terapeutiche fondate principalmente sulla riduzione della concentrazione anticorpale con terapia cortisonica o sull'inse-

Università degli Studi di Catania

¹ Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Scienze Radiologiche
(Direttore: C. Montoneri)

² Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche
(Direttore: G. Tempera)

minazione intrauterina, per superare l'ostacolo del muco cervicale.

Il presente studio si propone di valutare l'effetto della terapia cortisonica in casi selezionati di oligoastenospermia, associata alla presenza di ASA nel liquido seminale, in termini di ottenimento di gravidanze.

Materiale e metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo esaminando le cartelle cliniche di coppie afferite, dal 1996 al 2004 per sterilità involontaria da almeno 1 anno, all'ambulatorio di Endocrinologia Ginecologica della 1° Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale Vitt. Emanuele II di Catania. Sono state incluse nella presente ricerca 9 coppie, in cui il maschio presentava oligoastenospermia associata alla presenza di ASA, determinata con test di agglutinazione nel liquido seminale. I criteri di inclusione sono stati:

- concentrazione spermatica/ml compresa tra i 24 e i 9 mil/ml;
- motilità progressiva lineare entro 60 minuti compresa tra il 30% ed il 15%;
- percentuale di forme normali sempre superiore al 30%;
- concentrazioni plasmatiche di FSH, LH, prolattina e testosterone nei limiti della norma.

Sono stati esclusi dal presente studio i pazienti:

- ASA positivi, le cui concentrazioni spermatiche erano inferiori a 7 mil/ml;
- con motilità lineare alla prima ora inferiore all'11%;
- che presentavano varicocele;
- le cui partner avevano problemi di fertilità.

In caso di spermiocoltura positiva è stata somministrata opportuna terapia antibiotica.

A questi pazienti sono stati somministrati 20 mg/die di prednisone dal 1° giorno al 10° giorno del ciclo della partner e poi 5 mg/die fino al giorno dell'ovulazione, determinato mediante monitoraggio ecografico; questo ciclo di terapia è stato continuato per 6 mesi, seguiti da 6 mesi di follow-up senza terapia. Se al termine di questo periodo non si era ottenuta nessuna gravidanza si ripetevano i controlli ed eventualmente si riprendeva la terapia.

Risultati

Durante i primi 6 mesi di terapia si sono ottenute tre gravidanze, una nei 6 mesi di follow-up ed altre 2 nel secondo ciclo semestrale di terapia, ottenendo un totale di 6 gravidanze, pari al 66,6%.

Conclusioni

I dati da noi ottenuti dimostrano che la terapia cortisonica utilizzata in casi selezionati di oligoastenospermia moderata, con ASA nel liquido seminale, determina un notevole miglioramento sulla frequenza di gravidanze ottenute.

In questi casi, in cui l'oligoastenospermia è sostenuta probabilmente solo dalla presenza di ASA, la terapia cortisonica è sufficiente a migliorare i parametri spermatici di motilità e concentrazione in modo da ottenere la gravidanza. Uno studio prospettico in doppio cieco condotto da Haas e Manganiello (12) ha dimostrato che c'è una diminuzione statisticamente significativa di IgG anti-spermatozoi nel gruppo trattato con terapia steroidea rispetto al gruppo controllo. Un significativo miglioramento, dopo terapia steroidea, della concentrazione spermatica e della motilità, associata ad una riduzione della concentrazione degli ASA nel liquido seminale, è stato anche evidenziato da Robinson et al. (18) che però, come altri (1, 15), consigliano di associare l'inseminazione intrauterina per aumentare la percentuale di gravidanze. Nella nostra pratica corrente noi preferiamo utilizzare la sola terapia steroidea e ricorriamo alla inseminazione intrauterina solo in presenza di una oligoastenospermia grave o se anche la partner necessita terapia di induzione dell'ovulazione.

Possiamo concludere che in casi ben selezionati la terapia steroidea ciclica è sufficiente a migliorare i parametri spermatici e la possibilità di ottenere il concepimento. Inoltre, considerando che la presenza di ASA interferisce con il legame fra lo spermatozoo e la zona pellucida (9, 10, 21, 24) ed impedisce la capacitazione spermatica (2), la terapia cortisonica ciclica, non continua per ridurre la possibilità di effetti collaterali, deve sempre essere tenuta in considerazione.

Bibliografia

1. AGARWAL A.: *Treatment of immunological infertility by sperm washing and intrauterine*. Arch Androl, 29:207–13, 1992.
2. BANDO H. R., YAMANO S., KAMADA M., DAITOH T., AONO T.: *Effect of sperm-immobilizing antibodies on the acrosome reaction of human spermatozoa*. Fertil Steril, 57:387–92, 1992.
3. CHECK J.H., ADELSON H.G., BOLLENDORF A.: *Effect of antisperm antibodies on computerized semen analysis*. Arch Androl, 27:61–3, 1991.
4. CLARKE G.N.: *Immunoglobulin class and regional specificity of antispermatozoal autoantibodies blocking cervical mucus penetration by human spermatozoa*. Am J Reprod Immunol Microbiol, 16:135–8, 1988.
5. DIMITROV D.G., URBANEK V., ZVERINA J., MADAR J., NOUZA K., KINSKY R.: *Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples*. J Reprod Immunol, 27:3–12, 1994.
6. DUBIN L., AMELAR R.D.: *Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility*. Fertil Steril, 22:469–81, 1971.
7. EGGERT-KRUSE W., HOF SAB A., HAURY E., TILGEN W., GERHARD I., RUNNEBAUM B.: *Relationship between local anti-sperm antibodies and sperm-mucus interaction in vitro and in vivo*. Hum Reprod, 6:267–76, 1991.
8. EGGERT-KRUSE W., BUHLINGER-GOPFARTH N., ROHR G., PROBST S., AUFENANGER J., NAHER H., et al.: *Antibodies to Chlamydia trachomatis in semen and relationship with parameters of male fertility*. Hum Reprod, 11:1408–17, 1996.
9. FANN C.H., LEE C.Y.G.: *Monoclonal antibodies affecting sperm-zona binding and/or zona-induced acrosome reaction*. J Reprod Immunol, 21:175–87, 1992.
10. FRANCAVILLA F., ROMANO R., SANTUCCI R.: *Effect of sperm-antibodies on acrosome reaction of human sperm used for the hamster egg penetration assay*. Am J Reprod Immunol 25:77–80, 1991.
11. GILBERT B.R., WITKIN S.S., GOLDSTEIN M.: *Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles*. Fertil Steril, 52:469–73, 1989.
12. HAAS G.G. Jr, MANGANIELLO P.: *A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins*. Fertil Steril, 47:295–301, 1997.
13. KORTEBANI G., GONZALES G.F., BARRERA C., MAZ-ZOLLI A.B.: *Leukocyte populations in semen and male accessory gland function: relationship with antisperm antibodies and seminal quality*. Andrologia, 24:197–204, 1992.
14. KREMER J., JAGER S.: *The significance of antisperm antibodies for sperm and cervical mucus interaction*. Hum Reprod, 7:781–4, 1992.
15. LAHTEENMAKI A., VEILAHTI J., HOVATTA O.: *Intra-uterine insemination versus cyclic, low-dose prednisolone in couples with male antisperm antibodies*. Hum Reprod, 10:142–7, 1995.
16. MATHUR S., BARBER M., CARLTON M., ZIEGLER J., WILLIAMSON H.O.: *Motion characteristics of spermatozoa from men with cytotoxic sperm antibodies*. Am J Reprod, Immunol Microbiol, 12:87–9, 1986.
17. MENGE A.C., BEITNER O.: *Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples*. Fertil Steril, 51:486–92, 1989.
18. ROBINSON J.N., FORMAN R.G., NICHOLSON S.C., MACIOCIA L.R., BARLOW D.H.: *A comparison of intrauterine insemination in superovulated cycles to intercourse in couples where the male is receiving steroids for the treatment of autoimmune infertility*. Fertil Steril, 63:1260–6, 1995.
19. STEEN Y., FORSSMAN L., LONNERSTEDT E., JONASSON K., WASSEN A.C., LYCKE E.: *Anti-sperm IgA antibodies against the equatorial segment of the human spermatozoon are associated with impaired sperm penetration and subfertility*. Int J Fertil, 39:52–6, 1994.
20. STEWART B.H.: *Varicocele in infertility: incidence and results of surgical therapy*. J Urol, 112:222–8, 1974.
21. TSUKI S., NODA Y., YANO J., FUKUDA A., MORI T.: *Inhibition of sperm penetration through human zona pellucida by antisperm antibodies*. Fertil Steril, 46:92–6, 1986.
22. WITKIN S.S., KLIGMAN I., BONGIOVANNI A.M.: *Relationship between asymptomatic male genital tract exposure to Chlamydia trachomatis and an autoimmune response to spermatozoa*. Hum Reprod, 10: 2952–5, 1995.
23. WOLFF H., POLITCH J.A., MARTINEZ A., HAIMOVICI F., HILL J.A., ANDERSON D.J.: *Leukocytospermia is associated with poor semen quality*. Fertil Steril, 53:528–36, 1990.
24. ZOUARI R., DE ALMEIDA M.: *Effect of sperm associated antibodies on human sperm ability to bind to zona pellucida and to penetrate zona-free hamster oocytes*. J Reprod Immunol, 24:175–86, 1993.