

## S3.5

## PROPOSTE DI PROTOCOLLI DIAGNOSTICI E ORIENTAMENTI FUTURI

**Calì A. M.**

*Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmesse - GLIST*

Soltanto 40-50 anni fa, l'infertilità non era un tema di rilievo. Poche erano le conoscenze scientifiche o mediche e il problema non era quasi mai discusso a livello sociale. I tempi sono cambiati e, negli ultimi 15-20 anni nelle società occidentali, il problema dell'infertilità è esploso sotto diversi aspetti: in primo luogo, ci sono più donne infertili nella popolazione, secondariamente una più ampia proporzione di coppie infertili ora richiede un trattamento. In risposta a questa aumentata domanda si sono sviluppati ed espansi i "centri/servizi per la fertilità" e le tecnologie per la procreazione medicalmente assistita (PMA). E' tempo, forse, di fare attente considerazioni per evitare di sfruttare la coppia infertile con test, procedure e trattamenti costosi e/o non necessari, ma anche di sottoporre a PMA pazienti valutati in modo incompleto. L'infertilità ha un'etiologia multifattoriale e come tale devono essere orientate diagnosi e terapia: quali dovrebbero essere attualmente le procedure diagnostiche per studiare una coppia infertile? A partire dagli anni '90, secondo le linee guida della American Fertility Society (1992) e della World Health Organization (1993), sono state raggruppate in 5 categorie: analisi del liquido seminale, valutazione dell'ovulazione, della morfologia dell'utero e delle tube, il post-coital test e la laparoscopia. Nel 1996, in occasione del workshop di Capri, l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) group concludeva che i test anormali che possono stabilire una correlazione con una fertilità compromessa sono: l'analisi del liquido seminale, l'isterosalpingografia (HSG) per la pervietà tubarica e la valutazione di laboratorio dell'ovulazione, ed eventualmente la laparoscopia per l'endometriosi e le aderenze. Linee guida più recenti (WHO, European Urology, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ecc.) prevedono altri più complessi test funzionali ed è ormai documentata una marcata variabilità nei percorsi diagnostici, sia nell'uso dei test che della loro interpretazione, scelti spesso più per tradizione e preferenze personali che per dimostrata utilità.

Utilizzando i classici criteri per determinare l'utilità di un test diagnostico cerchiamo di capire il ruolo e i limiti del laboratorio di microbiologia e di individuare possibili protocolli per la diagnosi di infertilità su base infettiva. Sebbene la relazione tra infezioni sessual-

mente trasmesse/infezioni genitali e infertilità sia riconosciuta da più di un secolo la loro ricerca non rientra in modo uniforme nel gruppo di indagini eseguite dai vari centri. D'altra parte sappiamo che, molto frequentemente, un ampio spettro di microrganismi potenzialmente patogeni, in aggiunta a specie della flora fisiologica, sono presenti nel tratto genitale e possono essere identificati nello sperma, nel fluido vaginale e nelle secrezioni cervicali, sia da individui sani che da pazienti con alterazioni che riducono la fertilità; la percentuale di riscontri positivi è altamente condizionata dall'estensione dello screening, dalle condizioni di conservazione e trasporto del campione oltre che dall'applicazione di sensibili e specifici metodi diagnostici. Ed ancora quali sono i criteri interpretativi, quali riscontri riflettono una situazione patologica con esiti sulla fertilità? Nel "counselling" della coppia infertile le infezioni genitali devono essere analizzate secondo due gruppi nosologici: **infezioni come causa diretta di infertilità**, alterazioni organiche e/o funzionali a carico dell'apparato genitale, e **infezioni eventualmente concausa di infertilità**, muco cervicale ostile e cattiva interazione muco-seme. *U. urealyticum*, *M. hominis* e *genitalium* sono coinvolti nella patogenesi della MIP e nella compromissione della funzionalità tubarica, possono infettare la prostata, le vescicole seminali e l'epididimo, con dimostrata alterazione di numerosi parametri dello sperma. *Chlamydia trachomatis* è responsabile di lesioni tubariche maggiori e irreversibili; causa infezioni sintomatiche nel tratto genitale distale in circa il 50% degli uomini (uretriti anteriori), tuttavia il suo ruolo nel tratto genitale maschile prossimale è meno noto; in vitro l'incubazione degli spermatozoi con la C.T. causa declino del numero degli spermatozoi mobili e apoptosi. *Neisseria gonorrhoeae*: penetra nelle cellule secretorie dell'epitelio tubarico liberando fattori tossici; analoghe alterazioni cellulari, con conseguenti ostruzioni, determina nel tratto genitale maschile. *Trichomonas vaginalis nelle donne* è cofattore di PID, infertilità, negli uomini causa di uretrite non gonococcica, sterilità secondaria, in vitro determina alterazioni della motilità per il 50% degli spermatozoi e altera la qualità del seme aumentando la viscosità. *Candida albicans*, in donne immunocompromesse causa colpiti ed endometrite, Una flora vaginale anomala si associa localmente ad elevati tassi di IL-1 beta ed IL-8; tali citochine possono essere responsabili di alterazioni del muco cervicale, tossicità endometriale. Per adesione e/o agglutinazione alcuni microrganismi possono immobilizzare gli spermatozoi in funzione della concentrazione dei batteri nel liquido seminale; batteri adesi sulla superficie degli spermatozoi danneggiano l'interazione spermatoocita. Quale diagnosi? Sulla base dei dati clinico-anamnestici vanno indagate tutte le infezioni acute e croniche dell'apparato genito-urinario di entrambi i partners secondo procedure definite e standardizzate. Quali evidenze supportano l'esecuzione d'indagini

microbiologiche in pazienti asintomatici? Le alterazioni dei parametri seminologici costituiscono il primo e forse unico segno di flogosi dell'apparato genitale maschile nelle forme clinicamente silenti: esame del liquido seminale e spermiocoltura, secondo le linee guida interpretative della WHO. La ricerca di Chlamydia è sempre richiesta in entrambi i partners, ma la negatività non esclude la sua presenza allo stato latente: metodiche NAAT su prelievi cervicali (donna) e uretrali (uomo), su urine di primo getto (uomo e donna), problematica su liquido seminale. In caso d'indagine su coppie infertili diversi autori concordano nel consigliare:

- a. Screening per le IgG sieriche usando un test specie-specifico;
- b. Dosaggio delle IgA secretorie nel muco cervicale o nel liquido seminale;
- c. Se uno dei due precedenti test risulta positivo si dovrebbe eseguire il dosaggio delle IgG sieriche anti hsp 60.

Il test più comunemente usato è la microimmuno-fluorescenza (MIF) considerato a tuttoggi il "gold standard" anche se ha diverse limitazioni; ma sono anche disponibili l'immunoperossidasi indiretta (IPA) tecniche ELISA, Western Blot.