



Ordine dei Medici Chirurghi e
Odontoiatri della Provincia di Vicenza

**FERTILITA' MASCHILE: vecchie e nuove
sfide in un ambiente a rischio**

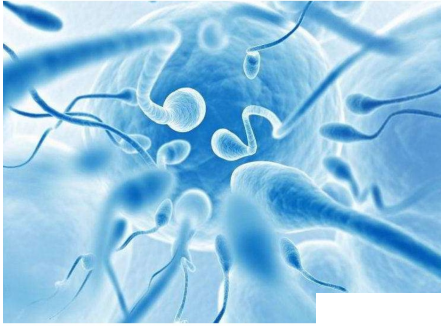


La prevenzione della infertilità maschile in età pediatrica

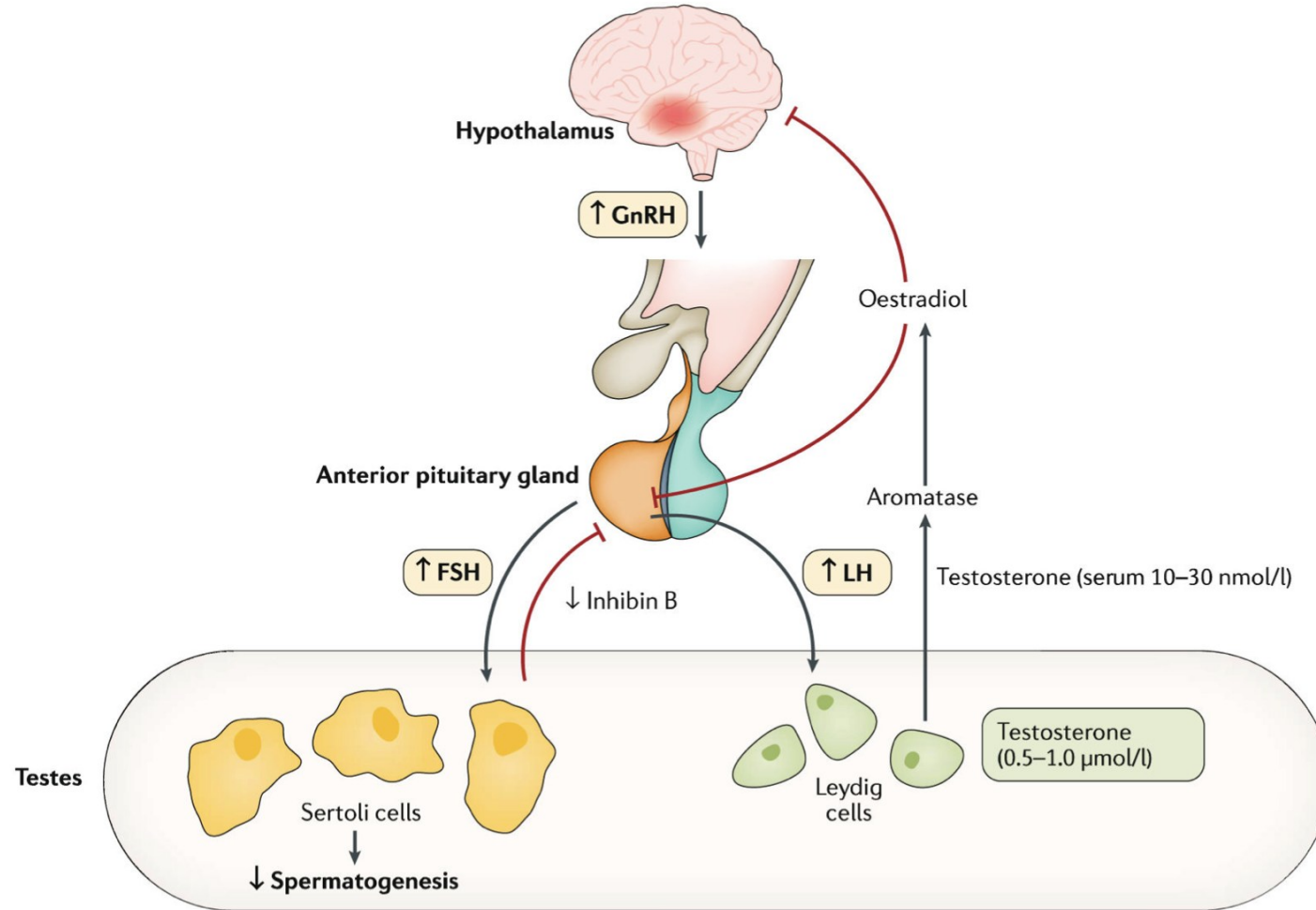


Angela Pasinato
pediatra
Commissione Ambiente

9 novembre 2024
Tiepolo Hotel - Vicenza

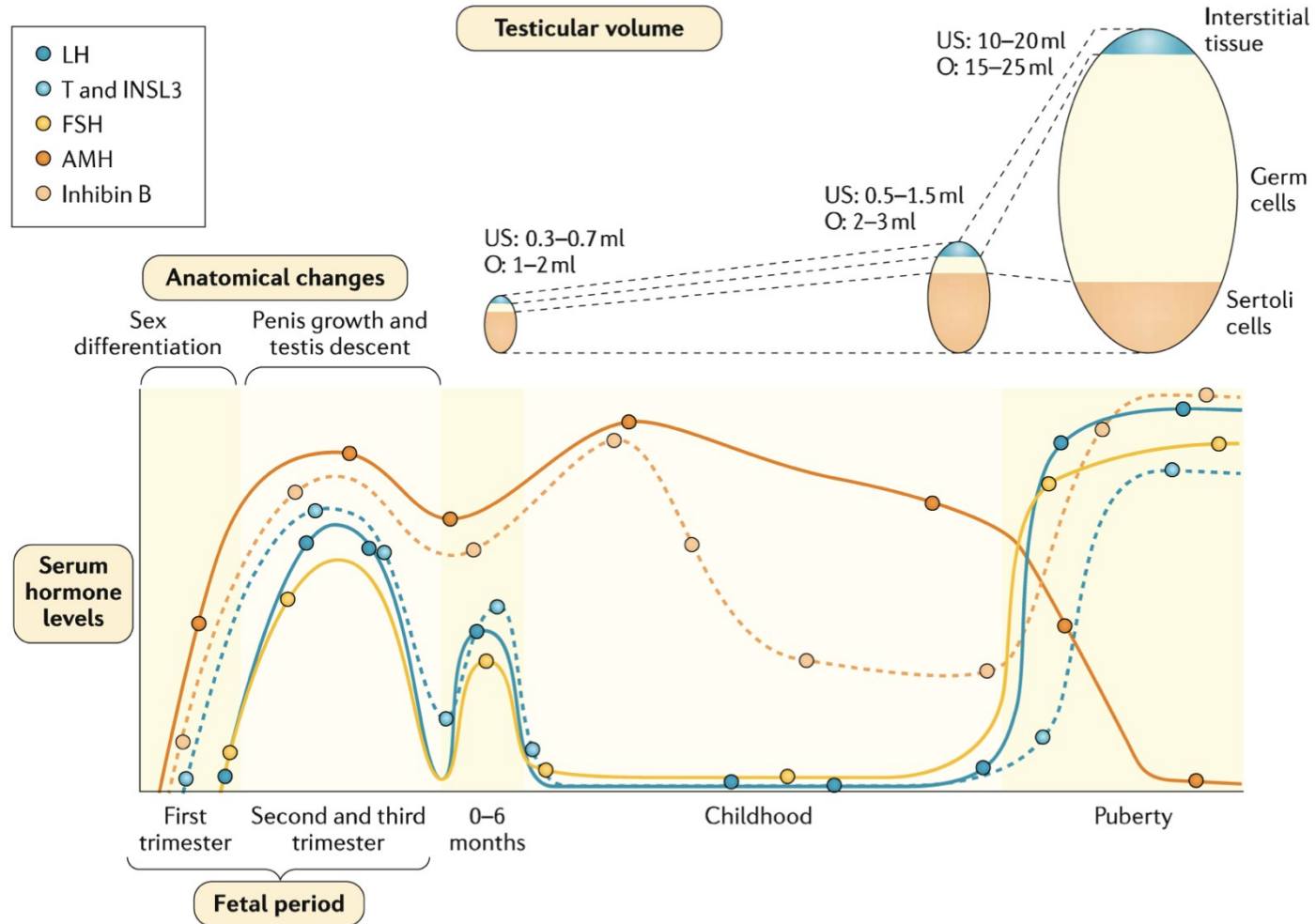


Embriologia e Anatomia





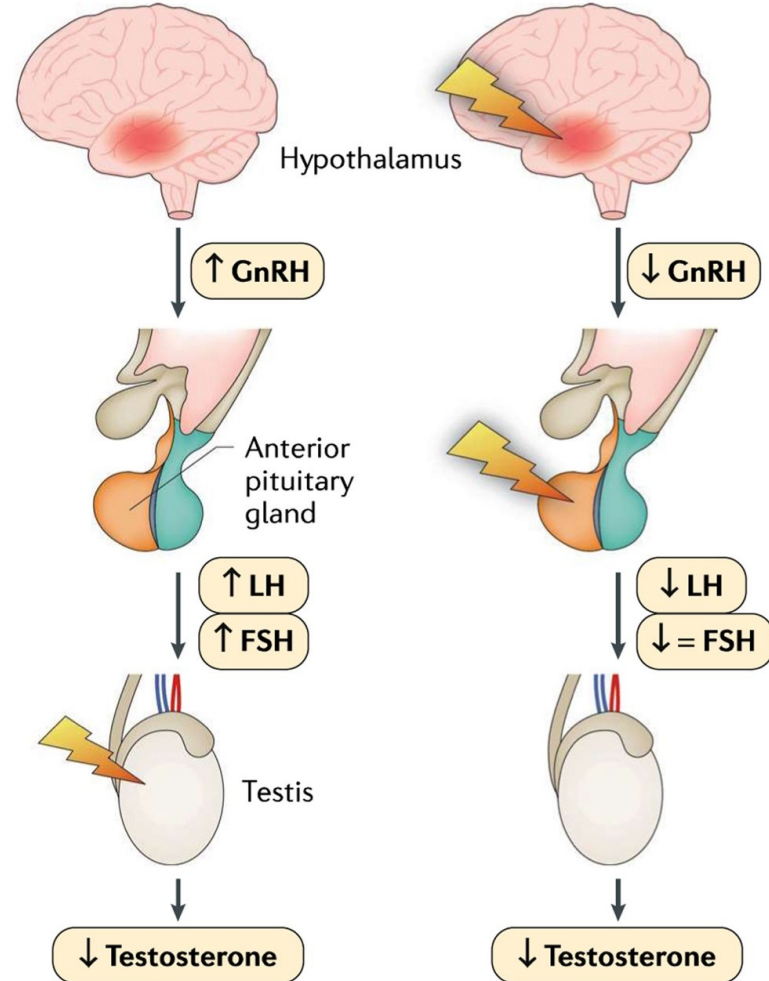
Embriologia e Anatomia





Embriologia e Anatomia

a Primary hypogonadism **b Secondary hypogonadism**





Anomalie specifiche dello sviluppo sessuale Da carenza di testosterone

- Primo trimestre fetale
genitali ambigui in un maschio alla nascita:
dalla femminilizzazione dei genitali esterni alla più semplice ipospadia.
- Terzo trimestre fetale
Criptorchidismo e ridotta spermatogenesi nella vita adulta.
- Prepuberale : alterazione post-gravidanza
Pubertà ritardata





Causes of primary hypogonadism in males

Congenital abnormalities

Klinefelter syndrome

Other chromosomal abnormalities

Mutation in the FSH and LH receptor genes

→ Cryptorchidism

Disorders of androgen synthesis

Myotonic dystrophy

Acquired diseases

→ Infections, especially mumps

Radiation

Alkylating agents

Suramin

Ketoconazole

→ Environmental toxins

Trauma

Testicular torsion

Autoimmune damage

Chronic systemic illnesses

Hepatic cirrhosis

Chronic renal failure

AIDS

Idiopathic





Causes of hypogonadotropic (secondary) hypogonadism

Acquired
Tumors
<ul style="list-style-type: none"> Benign tumors and cysts Craniopharyngiomas Germinomas, meningiomas, gliomas, astrocytomas Metastatic tumors (breast, lung, prostate)
"Functional" gonadotropin deficiency
<ul style="list-style-type: none"> Chronic systemic disease Acute illness Malnutrition Hypothyroidism, hyperprolactinemia, diabetes mellitus, Cushing's disease Anorexia nervosa, bulimia Post-androgen abuse Drugs - marijuana, opioids, anabolic steroids, glucocorticoids
Infiltrative diseases
<ul style="list-style-type: none"> Hemochromatosis Granulomatous diseases Histiocytosis
Head trauma
Pituitary apoplexy
Congenital
Isolated GnRH deficiency
<ul style="list-style-type: none"> Without anosmia Kallmann syndrome Associated with adrenal hypoplasia congenita
GnRH deficiency associated with intellectual disability/obesity
<ul style="list-style-type: none"> Laurence-Moon-Biedl syndrome Prader-Willi syndrome
Idiopathic forms of multiple anterior pituitary hormone deficiencies
Congenital malformations often associated with craniofacial anomalies

GnRH: gonadotropin-releasing hormone.



Di che cosa parleremo

Criptorchidismo

Varicocele

HPV

Malattie sessualmente trasmesse

Interferenti endocrini (sostanze tossiche)





Criptorchidismo

- 1-4 % dei neonati maschi a termine, 30 % dei neonati pretermine.
- Il criptorchidismo è associato a spermatogenesi compromessa soprattutto se bilaterale.
- Associato a una alterazione delle cellule di Leydig.
- L'infertilità tra i pazienti con criptorchidismo bilaterale è circa 3,5 volte più frequente rispetto al gruppo unilaterale.
- L'infertilità è 6 volte più frequente della popolazione generale.





Criptorchidismo

- Orchidopessia <anno di età.
- GnRh sia pre che post intervento
- Buserelin a giorni alterni (analogo dell'LHRH) per 6 mesi .
- Il ruolo chiave del calore intratesticolare e dei ROS necessita di ulteriori ricerche e ha il potenziale per modificare la gestione del criptorchidismo in una direzione positiva.





Criptorchidismo

Criptorchidismo, ipospadia, cancro ai testicoli e scarsa qualità dello sperma costituiscono collettivamente la sindrome da disgenesia testicolare. Si ritiene che questa sindrome derivi da fattori ambientali dannosi che interrompono la programmazione embrionale e lo sviluppo gonadico durante la vita fetale.

Book

Cryptorchidism

Stephen W. Leslie 1 , Hussain Sajjad 2 , Carlos A. Villanueva 3

In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

2024 May 5.





Varicocele

- Il varicocele potrebbe causare un deterioramento delle funzioni delle cellule di Leydig ed è un fattore di rischio significativo per l'ipogonadismo.
- 30-40% problemi di fertilità
- Prima manifestazione in periodo puberale (11-16 anni)
- Colpisce il 10-20% della popolazione maschile
- Il varicocele è la causa correggibile più comune di infertilità maschile.





HPV

Malattie Sessualmente trasmesse

- Il papillomavirus è presente quasi nel 15 per cento degli uomini che non riescono a procreare.
- La vaccinazione può accelerare la risoluzione del problema
- Il Dna del virus si trova nel liquido seminale
- Produce una ridotta mobilità degli spermatozoi e determina una eccessiva «frammentazione» del loro Dna
- È uno degli agenti virali maggiormente trasmessi per via sessuale





Sostanze tossiche Interferenti endocrini

- Grande area di incertezza
- Ruolo negativo degli interferenti endocrini (IE) sulla gonade maschile
- non è tuttora dimostrabile l'inferenza di casualità nell'uomo, e permane una vasta area di incertezza.





Sostanze tossiche

Tossine ambientali

Molte tossine ambientali causano una diminuzione della spermatogenesi negli animali da laboratorio o in vitro.

Esempio del nematocida Dibromocloropropano che riduce la spermatogenesi negli uomini in vivo ed è stato vietato .





Sostanze tossiche

Tossine ambientali

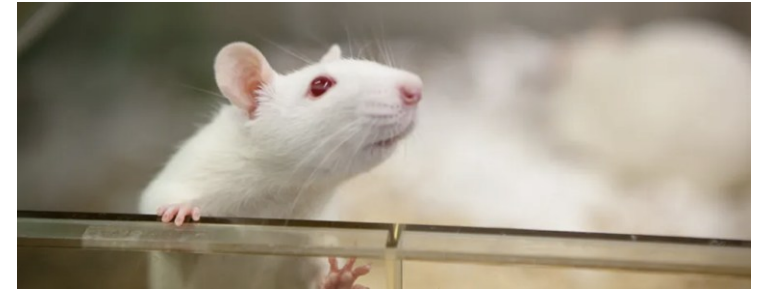
- Esposizione a Paracetamolo e Ibuprofene nel primo e nel secondo trimestre di gestazione può favorire malformazioni genitali nei neonati maschi.
- Come altri interferenti endocrini, i FANS e il Paracetamolo interferiscono con la funzione delle ghiandole endocrine e possono avere effetti avversi inter/transgenerazionali.
- In particolare, possono colpire le cellule germinali, con conseguente riduzione della qualità dei gameti maschili e femminili e diminuzione della fertilità degli individui esposti e dei loro discendenti.





Sostanze tossiche

Tossine ambientali



- L'esposizione al **paracetamolo** può aumentare l'incidenza del criptorchidismo e diminuire la produzione di testosterone.
- I ratti Wistar femmina sono stati trattati quotidianamente tramite sondino con acqua o paracetamolo (350 mg/kg/giorno) durante i periodi di gestazione (CTRG e PARG) o gestazione/allattamento (CTRGL e PARGL).
- Sono state riscontrate differenze significative sul volume e la lunghezza totale dei tubuli seminiferi, nel comportamento copulativo, nel dosaggio di testosterone.
- L'esposizione materna al paracetamolo ha avuto un impatto sul sistema riproduttivo e sul comportamento sessuale della prole adulta maschile, suggerendo una differenziazione ipotalamica sessuale compromessa all'inizio dello sviluppo del cervello.





Sostanze tossiche

Tossine ambientali



L'uso di **paracetamolo** durante la gravidanza può **causare displasia testicolare nella prole.**

Paracetamolo a dosi diverse (100/200/400 mg/kg.d), cicli (singoli/multipli), tempi (secondo/terzo trimestre) durante la gravidanza dei topolini Kunming

- Sviluppo testicolare anomalo
- Testosterone sierico diminuito
- Funzione di sintesi steroidea delle cellule di Leydig diminuita
- Funzione delle cellule spermatogeniche inibita

L'esposizione prenatale al paracetamolo può modificare lo sviluppo testicolare fetale in modo dipendente dalla dose, dal corso e dal tempo e ha scoperto che la funzione multicellulare è compromessa.

Questo studio fornisce basi teoriche e sperimentali per chiarire sistematicamente la tossicità dello sviluppo del paracetamolo nei testicoli.





Sostanze tossiche

Tossine ambientali

Le attuali prove non chiariscono l'impatto **degli interferenti endocrini** sulla salute riproduttiva maschile umana, sebbene siano stati segnalati gravi effetti nocivi negli animali.

Nonostante i risultati controversi, la conclusione generale punta verso un'associazione positiva tra **esposizione agli interferenti endocrini** e **danni all'apparato riproduttivo**.

Sono necessari ulteriori studi a lungo termine condotti su un ampio numero di soggetti per identificare i composti dannosi e rimuoverli dall'ambiente.





Sostanze tossiche

Tossine ambientali- PFAS

Non è ancora chiaro se l'esposizione prenatale a sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) influenzi la salute riproduttiva umana attraverso una potenziale alterazione endocrina.

Lo studio di coorte danese basato sulla popolazione di 722 ragazzi suggerisce associazioni specifiche per sesso tra sviluppo puberale alterato ed esposizione prenatale ai PFAS.

Questi risultati sono nuovi e necessitano di replica.

Environ Health Perspect. 2019 Jan;127(1):17004. doi: 10.1289/EHP3567.

Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort

[Andreas Ernst](#)





Sostanze tossiche

Tossine ambientali- PFAS



La N-acetilcisteina è un profarmaco sia dell'amminoacido l-cisteina che del glutatione, un antiossidante non enzimatico.

La N-acetilcisteina funge da antidoto per l'avvelenamento da paracetamolo e allevia gli stress ossidativi e infiammatori cellulari

Ruolo della N-acetilcisteina(25 e 50mg/kg/die) contro la tossicità riproduttiva nei ratti Wistar maschi (peso: 140-220 g; 10 settimane di età) causata dall'esposizione all'acido perfluorooctanoico. (5mg/kg)

Migliore motilità e aspetto degli spermatozoi

Migliori enzimi riproduttivi attraverso le concentrazioni del testosterone LH e FSH

Andrologia 2021 Jun;53(5):e14037.doi: 10.1111/and.14037. Epub 2021 Mar 16.

N-acetyl cysteine co-treatment abates perfluorooctanoic acid-induced reproductive toxicity in male rats

Solomon E Owumi¹,



Guppy maschi (*Poecilia reticulata*) per un breve periodo (21 giorni) a una concentrazione realistica per l'ambiente (1 ppb) di PFOA,

L'esposizione ai PFAS non ha compromesso la sopravvivenza, ma ha invece causato effetti subletali.

Nel complesso, l'esposizione ai PFAS ha causato **cambiamenti nel comportamento sessuale maschile** e ha avuto **effetti dannosi sulla motilità degli spermatozoi**.

È quindi evidente che **anche a basse concentrazioni e con una breve esposizione, i PFAS possono avere effetti sottili ma significativi su comportamento, fertilità e immunità**. Questi risultati sottolineano le potenziali ramificazioni dell'inquinamento in condizioni naturali e il loro impatto sulle popolazioni ittiche.



Environ Int. 2024 May;187:108703. Epub 2024 Apr 26.

Sub-acute exposure of male guppies (*Poecilia reticulata*) to environmentally relevant concentrations of PFOA and GenX induces significant changes in the testis transcriptome and reproductive traits

[C Gasparini](#)

Bibliografia

1) Nat Rev Dis Primers. 2020 January 06; 5(1): 38. doi:10.1038/s41572-019-0087-y.

Paediatric and adult-onset male hypogonadism

Andrea Salonia et al.

2) Indian J Med Res 141, February 2015, pp 163-171

Undescended testicle: An update on fertility in cryptorchid men

Prabudh Goel, J.D. Rawat, A. Wakhlu & S.N. Kureel

Department of Pediatric Surgery, King George's Medical University, Lucknow, India

3) Front Toxicol. 2022 Mar 8:4:835360. doi: 10.3389/ftox.2022.835360.eCollection 2022.

Using Experimental Models to Decipher the Effects of Acetaminophen and NSAIDs on Reproductive Development and Health

[Brigitte Boizet-Bonhoure](#)¹, [Stéphanie Déjardin](#)¹, [Moïra Rossitto](#)², [Francis Poulat](#)¹, [Pascal Philibert](#)

4) Toxicol. 2020 Apr;93:68-74. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.12.007. Epub 2020 Jan 9.

Can maternal exposure to paracetamol impair reproductive parameters of male rat offspring?

[Marina Rangel Ferro Pereira](#)¹, [Jeberson Fernando Aleixo](#)¹, [Liara de Freitas Cavalcanti](#)¹, [Nathalia Orlandini Costa](#)¹, [Milene Leivas Vieira](#)², [Graziela Sciantti Ceravolo](#)¹, [Estefania Gastaldello Moreira](#)¹, [Daniela Cristina Ceccatto Gerardin](#)³

