

## INTERPRETAZIONE CLINICA DELLO SPERMIOGRAMMA: GUIDA PRATICA 2021

**Coordinatori**

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

**Editor**

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Introduzione

L'esame del liquido seminale (detto in gergo comune "spermiogramma") è un dato indispensabile da acquisire nell'iter diagnostico dell'infertilità di coppia, in particolar modo nel sospetto di causa o concausa maschile. Questo esame, oltre a fornire informazioni sulla qualità spermatica del soggetto, è utile per valutare lo stato dell'intero tratto seminale e per indirizzare l'iter diagnostico-terapeutico verso successive indagini (1).

La corretta esecuzione ed interpretazione di questo esame segue le indicazioni fornite dalla *World Health Organization* (WHO) e contenute nel "Manuale di laboratorio per l'esame del liquido seminale". La prima edizione di tale manuale risale al 1980 ed è stata poi più volte rivisitata nel tempo, adattandola di volta in volta alle nuove acquisizioni scientifiche. Fino a pochi mesi fa lo *standard* di riferimento era rappresentato dalla quinta edizione, pubblicata nel 2010. La sesta ed ultima edizione (2) è stata pubblicata nel luglio 2021, con lo scopo di revisionare i metodi di svolgimento ed interpretazione dell'esame e, soprattutto, di ridefinire parametri seminali "di riferimento", raccogliendo dati da popolazioni il più possibile ampie.

Vediamo ora i principali contenuti pratici della nuova edizione.

### Premesse metodologiche per una corretta interpretazione dell'esame del liquido seminale

A differenza della maggior parte dei campioni corporei oggetto di indagine diagnostica, l'eiaculato è una miscela eterogenea, composta da una sospensione concentrata di spermatozoi, diluita dalle secrezioni di prostata e vescicole seminali. Di conseguenza, le frazioni sequenziali di liquido seminale non sono di composizione omogenea (il primo gettito dell'eiaculato, per esempio, è più ricco di spermatozoi e di fluido prostatico) ed occorre tenerne conto, in quanto la parziale **raccolta** o l'**omogeneizzazione** inaccurata del campione possono alterare il risultato dell'indagine (3).

Affinché l'esame sia correttamente valutabile, occorre inoltre tenere presente che è necessario un idoneo periodo di **astinenza sessuale** nei giorni precedenti all'esame (da un minimo di 2 ad un massimo di 7 giorni, al fine di non considerare patologiche alterazioni seminali da ricondurre solamente all'eccessivamente limitato o prolungato periodo dall'ultima eiaculazione).

È inoltre necessario che il paziente non esegua tale esame in corso di **condizioni patologiche acute** (stati infettivi, febbre, ecc) che potrebbero inficiarne il risultato.

L'esame del liquido seminale, in particolare se alterato ad un primo riscontro, necessita inoltre di almeno una ripetizione (meglio se a tre mesi di distanza), al fine di confermarne l'attendibilità ed evitare errori di interpretazione dovuti alla **fisiologica variabilità** dei parametri seminali all'interno dello stesso soggetto nel corso del tempo (3).

### Analisi del liquido seminale e novità del WHO 2021

La prima parte dell'esame consiste nell'**analisi macroscopica o chimico-fisica**, che valuta parametri quali pH, volume, aspetto, viscosità e fluidificazione. Le alterazioni, in difetto o in eccesso, di tali parametri (cosiddetti reologici) possono suggerire indirettamente infezioni/inflammazioni a carico delle vie seminali/ghiandole seminali (prostata, epididimi e vescicole seminali).

Segue poi l'**analisi microscopica**, che va a quantificare e valutare qualitativamente gli spermatozoi. In particolare, i parametri che maggiormente riflettono la salute riproduttiva del soggetto sono:

- la conta spermatica (numero totale e concentrazione di spermatozoi per mL di eiaculato). Il nuovo manuale WHO suggerisce di prestare più attenzione al numero totale di spermatozoi (piuttosto che alla concentrazione) come parametro maggiormente indicativo della capacità secretiva del testicolo;
- la motilità degli spermatozoi. Il nuovo manuale WHO non si limita a distinguere (come nella quinta edizione) gli spermatozoi in progressivi (% di spermatozoi con motilità progressiva), non progressivi (% di spermatozoi con motilità non progressiva, < 5  $\mu\text{m}/\text{sec}$ ) e immobili, ma reintroduce anche la distinzione (presente nelle precedenti versioni del manuale) tra spermatozoi progressivi lenti (5–25  $\mu\text{m}/\text{sec}$ ) e progressivi veloci ( $\geq 25$   $\mu\text{m}/\text{sec}$ ), dato che sembra avere una certa rilevanza clinica;



- la morfologia spermatica (ovvero la % di forme normali), senza sostanziali novità nell'ultima versione;
- la vitalità spermatica (% di spermatozoi vivi), anche questa senza sostanziali novità nell'ultima versione.

### Parametri di riferimento e definizioni delle alterazioni dei parametri spermatici

Così come le precedenti edizioni, anche il nuovo manuale WHO non pone "valori di normalità" al di sopra o al di sotto dei quali un parametro del liquido seminale è per definizione patologico. **I singoli parametri del liquido seminale non possono infatti di per sé definire come necessariamente "normale o patologico" il potenziale riproduttivo del soggetto, dato che la fertilità è un concetto di coppia che non può dunque essere definito da un singolo esame.** L'obiettivo del WHO è dunque quello di fornire "valori di riferimento" dei diversi parametri seminali, definendo come quel parametro di quel soggetto si colloca rispetto alla popolazione di riferimento.

Nel nuovo manuale WHO per definire tali valori di riferimento sono stati considerati i parametri del liquido seminale di un ampio numero di uomini fertili (che hanno ottenuto una gravidanza dopo  $\leq 12$  mesi di regolari rapporti non protetti), di diversa età (17-67 anni) ed etnia. In dettaglio, ai circa 1900 uomini già considerati nella precedente versione del WHO (4), sono stati aggiunti altri dati provenienti da individui da 12 diverse nazioni, sino ad arrivare ad un numero complessivo di circa 3500 uomini (5). I valori di riferimento ottenuti nel nuovo WHO possono così dirsi più "robusti" e geograficamente rappresentativi, in quanto estrapolati da un più ampio numero di soggetti.

I valori della popolazione di riferimento sono stati quindi dedotti distribuendo in ordine crescente i dati ottenuti dal campione esaminato, che hanno generato una curva gaussiana, e suddividendoli poi in percentili. L'intervallo di "riferimento" è stato definito come quello compreso tra il 5° ed il 95° percentile. Sono pertanto considerati "fuori dai valori di riferimento" (come limite inferiore di norma) i valori al di sotto del 5° percentile. Il 5° percentile è il valore di un determinato parametro rispetto al quale solamente il 5% della popolazione normale considerata ha valori inferiori. Ad esempio, considerando la concentrazione spermatica dei circa 3500 uomini studiati come popolazione di riferimento nel nuovo WHO, il 5° percentile è 16 milioni di spermatozoi/mL: questo significa che solo il 5% di questi uomini fertili ha valori inferiori a 16 milioni/mL.

La tabella riporta i percentili della popolazione di riferimento del nuovo WHO, soffermandosi sul 5° percentile, che può essere quindi utilizzato come "indicatore" (per parametri seminali con valori inferiori a questo valore di riferimento) per definire orientativamente una minor qualità spermatica. Sulla base del 5° percentile (valori al di sotto di esso), si delineano infatti le definizioni utilizzate per definire ridotta conta spermatica (oligozoospermia), ridotta motilità spermatica (astenozoospermia) o alterata morfologia degli spermatozoi (teratozoospermia). Nella tabella sono dunque indicate le definizioni di riferimento per i principali parametri dell'esame del liquido seminale, basandosi sul nuovo manuale WHO.

Parametro	Percentile					Cut-off e definizioni
	5°	25°	50°	75°	95°	
Volume (mL)	1.4	2.3	3.0	4.2	6.2	0 mL: aspermia < 1.4 mL: iposposia > 6.2 mL: iperposia
Numero totale spermatozoi (milioni)	39	108	210	363	701	N < 39 o < 16/mL: oligozoospermia
Concentrazione (milioni/mL)	16	36	66	110	208	Dopo centrifugazione*: • presenti: criptozoospermia • assenti: azoospermia
Motilità totale (PR+NPR)	42%	55%	64%	73%	90%	Motilità totale < 42% o progressiva < 30%: astenozoospermia
Motilità progressiva	30%	45%	55%	63%	77%	
Motilità non progressiva	1%	4%	8%	15%	32%	
Motilità assente	20%	30%	37%	45%	58%	
Morfologia normale	4%	8%	14%	23%	39%	Normali < 4%: teratozoospermia
Vitalità	54%	69%	78%	88%	97%	Vitalità < 54%: necrozoospermia
*il seminologo procede a centrifugazione del campione seminale in caso non si ritrovino spermatozoi nell'eiaculato a fresco, al fine di distinguere tra criptozoospermia e azoospermia.						

### Interpretazione dell'esame del liquido seminale

Il confronto del valore di un determinato parametro riscontrato nel soggetto con il relativo valore di riferimento può indicare se ci si trova o meno di fronte a una situazione "nei limiti di riferimento". È tuttavia importante sottolineare che non è possibile definire lo stato riproduttivo del soggetto solamente sulla base di tale esame, dato che **parametri seminali rientranti nell'intervallo di riferimento non garantiscono in assoluto una situazione di fertilità, così come uomini con parametri seminali sotto il 5° percentile non sono necessariamente infertili** (1). L'esame del liquido seminale rappresenta, infatti, l'indagine di primo livello per la valutazione della salute riproduttiva-andrologica del soggetto, ma non può da solo spiegare la capacità riproduttiva dell'uomo in funzione della condizione riproduttiva della *partner* femminile. È importante, quindi, che l'**inquadramento dell'infertilità maschile** non si limiti solamente all'esame del liquido seminale, ma **comprenda ulteriori indagini**, quali visita andrologica, dosaggi ormonali ed ecografia testicolare, il tutto **interpretato nel contesto clinico della coppia infertile** (1).

### Conclusioni e aggiornamento rispetto ai precedenti manuali WHO

Per definire i parametri di riferimento dell'esame del liquido seminale, il nuovo manuale WHO ha utilizzato un approccio ancor più rigoroso nella selezione dei dati e un più ampio campione di uomini.

La distribuzione in percentili è pressoché sovrapponibile a quella ottenuta nel precedente manuale (WHO 2010), con poche e lievi differenze nei valori di riferimento (5° percentile). Nel nuovo manuale WHO 2021 l'unico parametro che sembra aver subito una modifica più consistente rispetto alla precedente edizione è la valutazione della motilità spermatica (per cui il manuale invita nuovamente alla distinzione tra spermatozoi progressivi lenti e progressivi veloci, aspetto che nella precedente edizione era stato eliminato, considerata la difficoltà tecnica per i seminologi di valutare e quantificare correttamente e in modo standardizzato a occhio la velocità di spostamento di uno spermatozoo).

L'esame del liquido seminale è, in ogni caso, un esame sensibile, che necessita dunque di una rigorosa esecuzione da parte del seminologo e di un'adeguata interpretazione da parte del medico esperto in riproduzione. Abituiamoci a utilizzare i parametri di riferimento del nuovo manuale WHO nella lettura ed interpretazione dell'esame del liquido seminale.

### Bibliografia

1. Ferlin A, Foresta C. Infertility: practical clinical issues for routine investigation of the male partner. *J Clin Med* [2020, 9: 1644](#).
2. WHO. WHO laboratory manual for examination and processing of human semen. VI edition. [2021](#).
3. Barratt CL, Björndahl L, Menkveld R, Mortimer D. ESHRE special interest group for andrology basic semen analysis course: a continued focus on accuracy, quality, efficiency and clinical relevance. *Hum Reprod* [2011, 26: 3207-12](#).
4. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* [2010, 16: 231-45](#).
5. Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, et al. Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology* [2021, 9: 817-22](#).