High percentage of apoptotic spermatozoa in ejaculates from men with chronic genital tract inflammation

Andrologia 2008;40:329-334; DOI: 10.1111/j.1439-0272.2008.00864.x

J.-P. ALLAM (1), F. FRONHOFFS (1), A. FATHY (1), N. NOVAK (1), I. OLTERMANN (1), T. BIEBER (1), H.-C. SCHUPPE (2) & G. HAIDL (1)

(1) Andrology Unit, Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; (2) Center of Dermatology and Andrology, University of Giessen, Giessen, Germany

Correspondance to: Jean-Pierre Allam, Andrology Unit, Department of Dermatology and Allergy, University Hospital Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany. Tel.: +49 228 2871 5822; Fax: +49 228 2871 4656; E-mail: Jean-Pierre.Allam@ukb.uni-bonn.de

Silent chronic inflammation of genital tract (CIGT) is considered as a major contributing factor to male fertility disorders. Within CIGT, inflammatory cytokines such as TNF-α might induce spermatozoal apoptosis, which in turn has been shown to have a negative influence on the sperm-oocyte penetration capacity. Thus, the aim of this study was to investigate spermatozoal apoptosis in patients with fertility disorders and signs of CIGT. Apoptosis of spermatozoa was determined by expression of annexin V using flow cytometry. Apoptotic spermatozoa were further discriminated from necrotic spermatozoa by 7-amino-actinomycin (7AAD). Ejaculates of patients showing signs of CIGT (P-CIGT) such as high polymorphonuclear (PMN) elastase were compared to control ejaculates of patients lacking signs of CIGT (CON). Thereby we detected a significant correlation between PMN elastase and TNF-a in the seminal plasma and apoptotic spermatozoa. Furthermore, we demonstrated a significantly higher percentage of apoptotic spermatozoa in the ejaculate of P-CIGT compared to CON. Interestingly, a significantly higher percentage of apoptotic spermatozoa was detected in the swim-up fraction demonstrating motility of apoptotic spermatozoa. This is in line with the missing correlation of apoptotic spermatozoa and motility. In conclusion, patients with signs of CIGT display high numbers of apoptotic spermatozoa with progressive motility, which might have an impact on reproductive techniques such as intrauterine insemination or in-vitro fertilisation.

Elevata percentuale di spermatozoi apoptotici negli ejaculati di uomini con infiammazione cronica del tratto genitale

L'infiammazione cronica silente del tratto genitale (CIGT) è ritenuta essere il fattore che maggiormente contribuisce ai disordini della fertilità maschile. Nell'ambito della CIGT le citochine infiammatorie quali il TNF-α possono indurre l'apoptosi degli spermatozoi, che a sua volta si è dimostrato avere una influenza negativa nella capacità di penetrazione dello spermatozoo nell'ovocito. Pertanto, lo scopo di questo studio fu di valutare l'apoptosi degli spermatozoi nei pazienti con disordini della fertilità e con segni di CIGT. L'apoptosi degli spermatozoi fu determinata tramite l'espressione della anexina V usando la citometria a flusso. Inoltre gli spermatozoi apoptotici furono discriminati dagli spermatozoi necrotici tramite la 7-ammino-actinomicina (7AAD). Gli ejaculati dei pazienti che presentavano i segni della CIGT (P-CIGT), quale l'alto livello di elastasi da polimorfonucleati (PMN), furono comparati con gli ejaculati dei pazienti di controllo senza segni di CIGT (CON). In tale modo abbiamo rilevato una significativa correlazione tra il livello di elastasi-PMN e di TNF-α nel liquido seminale e gli spermatozoi apoptotici. Inoltre abbiamo dimostrato una significativa maggiore percentuale di spermatozoi apoptotici nella determinazione della frazione swim-up, il che dimostra la motilità degli spermatozoi apoptotici. Ciò è concorde con l'assenza di correlazione tra gli spermatozoi apoptotici e la motilità. In conclusione, i pazienti con i segni della CIGT mostrano un alto numero di spermatozoi apoptotici con motilità progressiva, il che può avere un impatto sulle tecniche riproduttive quali l'inseminazione intrauterina o la fertilizzazione in-vitro.

Il commento – Una analisi degli effetti negativi di una condizione fin troppo sottovalutata e spessissimo trascurata sia dai medici, anche andrologi, che dagli uomini. E' frequente sentire la meraviglia da parte degli uomini nel verificare la presenza di disfertilità di vario grado, appurata dopo tempi anche lunghi di difficoltà ad indurre una gravidanza, in assenza di segnali. Tuttavia anche da parte di molti, troppi andrologi, la tendenza a trascurare condizioni infiammatorie lievi o modeste e asintomatiche, senza porsi il problema delle conseguenze sulla qualità degli spermatozoi, lascia gli uomini in balia di sé stessi e delle proprie minimizzazioni o trascuratezze. Ancora una volta la nostra forte attenzione a tali aspetti si dimostra essere la scelta corretta e si dimostra ancora più importante la necessità che gli uomini eseguano periodicamente, almeno ogni 2 anni, uno spermiogramma completo di marcatori biochimici a scopo preventivo e/o diagnostico precoce… ormai le valutazioni eseguibili sullo sperma possono essere caratterizzati da parametri molto utili, dalla determinazione dei livelli degli enzimi, alla determinazione dell'efficacia dei mitocondri spermatici, alla determinazione dell'integrità del DNA spermatico: la sua alterazione, ancorché in spermatozoi con morfologia normale, è indice di inefficacia degli spermatozoi e di rischio di patologie per l'embrione prima e nel caso per il futuro uomo dopo. Il fatto che gli spermatozoi con DNA alterato e quindi destinati al

suicidio (apoptosi) mantengano una discreta mobilità progressiva deve fare alzare molto l'attenzione, come segnalano gli autori, nelle fecondazioni assistite dove si forza la penetrazione dello spermatozoo nell'ovocito. Il fatto che le infiammazioni genitali (ovunque collocate, alla prostata, all'epididimo, al glande e al prepuzio, all'area pelvica), ma aggiungiamo noi in questo contesto anche l'idrovaricocele di 1^ o 2^ grado e la parafimosi o peggio la fimosi trascinati per anni, siano minimizzate, trascurate e non risolte stabilmente deve altresì far alzare l'attenzione verso la necessità di attivare terapie adeguate di riequilibrio delle risposte e di ricostituzione delle strutture e delle funzioni. Il tutto non solo per avere un livello di fertilità normale e buono, ma anche e soprattutto per avere un apparato genitale sano.