

Seminal macrophages in ejaculates from men with couple infertility

Int J Andrology 2009; 32:623-628; DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00909.x

FIORE PELLICCIONE (1), ANATOLIA D'ANGELI (1), GIULIANA CORDESCHI (1), RADU MIHALCA (1), FRANCESCO CIOCIOLA (1), STEFANO NECOZIONE (2), FELICE FRANCAVILLA (1), SANDRO FRANCAVILLA (1)

(1) Andrology Unit, Department of Internal Medicine, University of L'Aquila, (2) Centre of Epidemiology, Department of Internal Medicine, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

Correspondance to: Sandro Francavilla, Andrology Unit, Department of Internal Medicine, University of L'Aquila, Piazzale Tommasi, 67100 L'Aquila, Italy. E-mail: sandrof@univaq.it

Seminal macrophages are occasionally reported though their relevance in the evaluation of human ejaculate is unknown. Activated macrophages, engaging in sperm phagocytosis (spermiophages), might represent a marker of innate immunosystem activation. We investigated whether the presence of spermiophages in non-leukocytospermic ejaculates from men complaining for couple infertility is associated with altered sperm features. Four hundred and thirtyfour ejaculates were retrospectively analysed after excluding samples with antisperm antibodies, or a leukocyte number $\geq 1 \cdot 10^6/\text{ml}$. Semen quality was compared in samples with or without spermiophages detected with transmission electron microscope. Presence of spermiophages, observed in 27% of ejaculates, was associated with a decreased number of sperm total count ($p < 0.0001$), of sperm forward motility ($p = 0.048$), and to an increased fraction of degenerating sperm ($p = 0.0002$) compared to ejaculates without spermiophages. A low number of total ejaculated sperm and an increased number of degenerating sperm independently predicted the presence of spermiophages (odds ratio 1.72; 95% confidence intervals 1.10 to 2.28 and odds ratio 1.85; 95% confidence intervals 1.19 to 2.88 respectively). Data demonstrate that activated macrophages, a marker of the innate immunosystem activation, are frequently observed in non-leukocytospermic ejaculates of men suffering for couple infertility and this may be associated with altered sperm parameters. Ultrastructural analysis gives qualitative informations, hence sensitive quantitative tests should better define the association between semen activated macrophages and oligoasthenozoospermia and the possible relevance of this finding in the clinical evaluation of the male partner of couple infertility.

I macrofagi seminali nell'ejaculato di uomini con infertilità di coppia

Occasionalmente sono stati evidenziati i macrofagi seminali nonostante sia sconosciuta la loro rilevanza nella valutazione dell'ejaculato umano. I macrofagi attivati, coinvolti nella fagocitosi degli spermatozoi (spermiofagi), possono rappresentare un marcatore della attivazione del sistema immunitario innato. Abbiamo esaminato se la presenza di spermiofagi negli ejaculati non-leucocitospermici di uomini sofferenti di infertilità di coppia fosse associata agli condizioni di alterazione degli spermatozoi. Furono analizzati retrospettivamente quattrocentotrentaquattro ejaculati, dopo esclusione dei campioni con anticorpi antispermatozoi o con un numero di leucociti $\geq 1 \cdot 10^6/\text{ml}$. La qualità del seme fu comparata nei campioni con o senza spermiofagi rilevati con la microscopia elettronica a scansione. La presenza degli spermiofagi, osservati nel 27% degli ejaculati, era associata alla riduzione del numero degli spermatozoi totali ($p < 0.0001$) e della motilità spermatica progressiva ($P = 0.048$), nonché all'aumento della frazione di spermatozoi degenerati ($p = 0.0002$), rispetto agli ejaculati privi di spermiofagi. Un basso numero di spermatozoi ejaculati e l'aumento del numero di spermatozoi degenerati prediceva in modo indipendente la presenza di spermiofagi (rispettivamente odds ratio=1.72, per l'intervallo di confidenza al 95% da 1.10 a 2.28, odds ratio=1.85, per l'intervallo di confidenza al 95% da 1.19 a 2.88). I dati dimostrano che i macrofagi attivati, marcatori del sistema immunitario innato, sono frequentemente osservabili negli ejaculati non-leucocitospermici di uomini sofferenti per infertilità di coppia e ciò può essere associato ad alterazione dei parametri spermatici. L'analisi ultrastrutturale fornisce informazioni qualitative, cosicché i test con sensibilità quantitativa dovrebbero meglio definire l'associazione tra i macrofagi seminali attivati e l'oligoastenospermia e la possibile rilevanza di questo aspetto nella valutazione clinica dei partner maschili delle coppie infertili.

Il commento - Il tema della presenza dei leucociti nello sperma e del loro significato è molto dibattuto, così come il loro livello di presenza da considerare patologico. Il parametro indicato dall'OMS è un numero di leucociti $\geq 1 \cdot 10^6/\text{ml}$, parametro che già molti lavori anche qui riportati ritengono troppo alto portando l'indicazione a $\geq 0.2 \cdot 10^6/\text{ml}$ in ragione del fatto che già a tali livelli l'attività infiammatoria (azione di aggressione diretta dei leucociti e secrezione degli agenti litici e ossidanti) induce un consistente stato di sofferenza degli spermatozoi sia alterandone l'integrità, sia alterandone la funzionalità. Il lavoro ora presentato ottiene il risultato di marcare ancora di più l'abbassamento proposto, soprattutto in ragione di quella particolare frazione dei leucociti che sono i macrofagi, ovvero le cellule del sistema immunitario deputate all'innesco della reazione infiammatoria e alla eliminazione delle cellule alterate da processi degenerativi vari compresi quelli infiammatori. Gli autori hanno ben determinato la consistente attività dei

macrofagi nella distruzione e nella alterazione degli spermatozoi nei soggetti con problemi di fertilità legati a riduzione del numero di spermatozoi e alla riduzione della loro integrità e mobilità. Non hanno eseguito, come loro stessi sottolineano, il controllo sullo sperma dei soggetti considerati normalmente fertili in quanto hanno ottenuto una paternità e hanno escluso dallo studio coloro che risultavano portatori di anticorpi antispermatozoi o con elevato numero di leucociti ($\geq 1 \cdot 10^6/\text{ml}$): riteniamo che lo studio abbia una elevata validità ugualmente sia perché pone in evidenza inequivocabile il ruolo dei macrofagi nella alterazione della qualità e quantità degli spermatozoi, sia perché in ogni caso nelle consistenti infiammazioni è innegabile la presenza dei macrofagi e nella produzione di anticorpi antispermatozoi il ruolo primario per l'innescò spetta ancora ai macrofagi stessi. Normalmente nell'esito degli spermiogrammi si fornisce il dato dei leucociti totali, ma gli autori segnalano che, indipendentemente dal numero totale, andrebbe segnalato il numero di macrofagi e andrebbe definito un metodo semplice di indicazione della fagocitosi (eliminazione) degli spermatozoi. Avere tali dati aiuterebbe non poco nell'inquadramento delle ragioni della disfertilità e della relativa terapia e non ci possiamo altro che augurare che in tempi brevi l'industria biotecnologica concorra alla preparazione di strumenti o dei metodi utili a tale scopo. Certamente lo stimolo deve derivare dalla pressione di richiesta di conoscenza di tali dati, così come per altri parametri importanti che stanno emergendo nell'analisi dello sperma, da parte degli andrologi e con la maggiore diffusione dell'analisi dello sperma periodica su tutta la popolazione maschile e non solo nelle occasioni di sospetta disfertilità. Abbiamo molte volte sottolineato che l'analisi dello sperma deve diventare una procedura periodica costante per gli uomini di ogni età dall'adolescenza in poi in quanto di garantire, quando ben eseguito e completo nei suoi dati fornibili, molte informazioni sullo stato di salute generale e genitale.