UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dottorato di Ricerca Internazionale in
"Medicina Sperimentale Clinica e Fisiopatologia Cellulare" – XXVI ciclo
(Coordinatore :Prof. Enzo S. Vicari)

Tesi di Dottorato

Prevalenza delle infezioni da HPV in pazienti con infezioni delle ghiandole sessuali accessorie maschili "MAGI"

Dott.Ciancio Fabio Francesco

Tutor **Coordinatore**

Prof. S. La Vignera **Prof. Enzo Saretto Vicari**

Anno Accademico 2013/2014

Introduzione

Le infiammazioni/infezioni a carico delle ghiandole accessorie maschili (MAGI) rappresentano una possibile conseguenza della diffusione canalicolare di agenti patogeni attraverso l'uretra, la ghiandola prostatica, le vescicole seminali, i dotti deferenti, l'epididimo e la rete testis. I segni caratteristici sono rappresentati da : leucocitospermia, elevata concentrazione di citochine e ROS (Krause, 2008). I seguenti criteri sono considerati di valore diagnostico:

a) anamnesi positiva per pregresse infezioni urogenitali e/o anomalie rilevate alla esplorazione digito ano rettale;

b) significative alterazioni della secrezione prostatica e/o del sedimento urinario ottenuto dopo massaggio;

c1) crescita >10^3 batteri patogeni o <10^4 batteri non patogeni per ml, in coltura di plasma seminale;

C2) presenza di più di 10^6 (positivi al test della perossidasi) leucociti per ml di eiaculato;

C3) segni di alterazione secretoria prostatica e/o vescicolare rilevati nel liquido seminale.

La diagnosi di MAGI viene posta in presenza di una delle seguenti combinazioni di criteri diagnostici: a + b, a + c (1, 2 o 3), b + c (1,2 o 3), c1 + c2, c1 + c3 o c2 + c3 (Comhaire et al., 1980; WHO, 1993).

Dal punto di vista microbiologico le MAGI sono classificabili come alterazioni infiammatorie con componente microbiologica (La Vignera et al., 2014). La frequenza della eziologia virale ed in particolare il papilloma virus non rientra tra gli esami di primo livello nell'algoritmo diagnostico della pratica clinica, come anche confermato dal basso numero di studi riportato in letteratura relativamente a questo specifico aspetto.

La ricerca bibliografica effettuata su Medline-Pubned inserendo le seguenti parole chiave : "MAGI e HPV", "prostatite e HPV", "epididimite e HPV", "vescicolite e HPV" ha permesso di rilevare un numero molto limitato di referenze (Bezold et al., 2007; Bartoletti et al., 2014; Cai et al., 2014, iwasawa et al., 1992; Xiao et al., 2013; Svec et al., 2003) **(Tabella 1).** Sulla base di tali premesse, il presente studio è stato realizzato con la finalità di valutare la frequenza della infezione da HPV nel liquido seminale di pazienti con accertata diagnosi di MAGI.

Metodi e materiali

Pazienti

Studio clinico di tipo prospettico su n. 100 pazienti infertili (consecutivamente arruolati) con diagnosi di MAGI (criteri WHO 1993) (età media 32.0±6.0 anni; BMI 23.0±4.0) sono stati arbitrariamente classificati in 2 gruppi.

Gruppo A: forma infiammatoria di MAGI (n=48), **gruppo B:** forma microbica (n=52). Uomini sani e fertili di pari età (34.0±4.0 anni) hanno costituito il gruppo di controllo (n=20).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti nel corso dello studio all'algoritmo diagnostico riportato nella **Figura 1** (La Vignera et al., 2014). Tutti i pazienti ed i controlli sono stati sottoposti inoltre ad indagine anamnestica attiva guidata da questionario dedicato alle MAGI finalizzato a valutare la presenza di sintomatologia specifica. Questo questionario denominato SI-MAGI: questionario strutturato riguardante la MAGI, è strutturato in 4 domini riguardanti i : disordini urinari, la presenza di dolore spontaneo e/o post-ejaculatorio, i disordini sessuali e la qualità di vita (La Vignera et al., 2012).

Identificazione dell'infezione da HPV

I campioni di liquido seminale sono stati suddivisi in 2 aliquote e portati a -20°C prima dell'uso. L'estrazione automatica del DNA è stata effettuata su 1 ml del campione mediante NucliSenseasyMAG system (bioMèrieux SA, Marcy l'Etoile, France), con un volume finale di estrazione di 55 µl. I pazienti con riduzione del volume di ejaculato (< 1ml) sono stati sottoposti a doppia raccolta.

L'amplificazione del DNA dell'HPV è stata effettuata mediante HPV-HS Bio (AB Analitica s.r.l, Padova, Italy) PCR per la rilevazione delle sequenze di DNA-HPV con L1 ORF, in modo conforme alle specifiche indicazioni del produttore.

Per verificare l'efficienza dell'estrazione del DNA anche il gene costitutivo TiosolfatoSulfurTransferasi (TST) è stato amplificato. Campioni negativi per TST sono stati considerati inadeguati e sono stati richiesti nuovi campioni.

Per la prima amplificazione, eseguita con 10 µl di ejaculato, è stata impiegata una combinazione di primers degenerati per amplificare una sequenza di 449-458 coppie di basi contenenti L1 ORF del genoma dell'HPV. La seconda amplificazione è stata effettuata con 1 µl del prodotto della prima amplificazione, usando primers biotinilati per

amplificare una sequenza di 139-145 coppie di basi. Per verificare l'efficienza dell'estrazione del DNA, 10 µl di campione sono stati impiegati per amplificare un frammento di 202 coppie di basi del gene TST usando primers specifici.

Controlli negativi (acqua) e positivi (cloni di plasmidi contenenti HPV 54) sono stati inclusi per ogni giro, per controllare l'accuratezza ed evitare possibili contaminazioni. I prodotti della PCR sono stati sottoposti a elettroforesi con gel di agarosio al 3% per confermare l'amplificazione e la positività di quelli impiegati per lo step dell'ibridizzazione. I campioni negativi per TST sono stati considerati inadeguati ed estratti nuovamente dalla seconda provetta.

La tipizzazione del HPV è stata fatta per tutti i campioni positivi con un saggio RLB con una specifica sonda per i più frequenti tipi di HPV (HPV-type, AB Analitica s.r.l., Padova, Italy). La tipizzazione di HPV consente l'identificazione di 11 LR-genotipi (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) e 18 HR-genotipi (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). I campioni che sono risultati positivi alla nested-PCR ma negativi al RLB (reverse line blot) sono stati considerati come genotipi di HPV non identificati.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Interno Istituzionale (protocollo approvato il 29 Ottobre 2013 No. 707) e tutti i pazienti esaminati hanno firmato il consenso informato per il trattamento dei dati personali.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando il test del Chi quadro e l'analisi della varianza (ANOVA) seguita dal test di Duncan.

Le analisi statistiche sono state effettuate impiegando SPSS 9.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Un valore di $p<0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati

Gruppo A: 10 pazienti su 48 (20,8%) sono risultati positivi per rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale; 3 presentavano il genotipo 6; altri 3 presentavano il genotipo 56; 3 hanno presentato i genotipi 16, 18 e 66 combinati; 1 paziente presentava i genotipi 16 e 18 combinati.

Gruppo B: 15 pazienti su 52 (28,9%) sono risultati positivi per rilevazione di HPV-DNA. Il Genotipo 6 è stato rilevato in 6 di loro; il genotipo 56 in 5; i genotipi 16, 18 e 66 combinati in 3 casi; i genotipi 16 e 18 combinati in 1caso.

Nel gruppo di controllo in 2 casi su 20 (10%) è stato rilevata la presenza di HPV-DNA (1 con il genotipo 3 ed 1 con genotipo 6).

I pazienti con MAGI hanno mostrato un significativo aumento di frequenza di rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale in confronto al gruppo di controllo (25% vs. 10%, $p<0.001$, Chi quadro). I pazienti con variante microbiologica di MAGI hanno mostrato un significativo incremento di frequenza di rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale in confronto ai pazienti con forma infiammatoria (28,9% vs 20,8%, $p<0.05$, Chi quadro). I pazienti con variante microbica di MAGI associata a presenza di HPV-DNA nel liquido seminale (n=15) mostravano le seguenti

co-infezioni batteriche: Chlamydia trachomatis = 6/15 (40%), Ureaplasma urealyticum = 5/15 (33.3%), Escherichia coli = 4/15 (26.7%).

I pazienti MAGI HPV-DNA + hanno mostrato una moderata ma significativa riduzione percentuale della motilità progressiva e della normale morfologia e un incremento della concentrazione nel liquido seminale di leucociti in confronto ai pazienti con MAGI HPV-DNA negativi ($p<0.05$, ANOVA seguito dal test di Duncan) **(Tabella 2).**

La severità dei sintomi urinari e dei disordini sessuali ed eiaculatori era simile nei pazienti che presentano MAGI con o senza rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale, ma significativamente più alta rispetto al gruppo di controllo ($p<0.05$, ANOVA seguito dal test di Duncan) **(Tabella 3).**

Discussione

I risultati del presente studio hanno evidenziato che la prevalenza della rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale di pazienti con MAGI risulti essere significativamente più alta in confronto a quella rilevata in uomini fertili, sani della stessa età.

In particolare, tra i pazienti con MAGI, le forme microbiche sono risultate associate a rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale con frequenza significativamente più alta rispetto ai pazienti con forma infiammatoria.

Questo dato suggerirebbe come anche tra i pazienti con forma infiammatoria sarebbe rilevabile una possibile eziologia virale. I pazienti MAGI-HPV DNA + hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della motilità pregressiva spermatica ed una riduzione della percentuale di spermatozoi con normale morfologia, infine un'aumento statisticamente significativo della concentrazione di leucociti perossidasi postivi nel liquido seminale rispetto ai pazienti MAGI HPV-DNA negativi.

La severità dei sintomi rilevabile mediante somministrazione di questionario dedicato non aiuta a discriminare i pazienti affetti da MAGI con o senza rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale.

In accordo alle nostre conoscenze sull'argomento, questo è il primo studio che riporta la prevalenza della rilevazione di HPV-DNA nel liquido seminale di pazienti con MAGI. I pochi studi presenti in letteratura infatti hanno valutato modelli clinici similari (es. prostatite) ma non casistiche con acceratata diagnosi di MAGI.

Bezold e colleghi nel loro studio hanno analizzato uomini infertili con e senza leucocitospermia, dimostrando che la prevalenza delle infezioni urogenitali ed in particolare HPV appariva non essere significativa tra le due categorie (Bezold et al, 2007).

Bartoletti e colleghi nel loro studio hanno mostrato che la prevalenza delle infezioni da HPV tra pazienti con sospetta diagnosi di prostatite appariva non correlata alla severità dei sintomi (Bartoletti et al.,2013).

Cai e colleghi nel loro studio hanno mostrato alta frequenza (28%) di possibile co-infezione con clamidia nei pazienti con segni e sintomi suggestivi di prostatite (Cai et al., 2014).

Xiao e colleghi nel loro studio hanno dimostrato la rilevazione di HPV-DNA nella secrezione prostatica ottenuta mediante massaggio in pazienti con prostatite cronica (Xiao et al., 2003).

Infine, da campioni anatomici di epididimo ottenuti da 17 pazienti e da campioni di epididimo e di vasi deferenti ottenuti da 5 pazienti trattati chirurgicamente per epididimite non tubercolare, la frequenza documentata della infezione da HPV è risultata essere intorno al 31% (Svec et al., 2003).

I risultati di questo studio potranno aiutare a migliorare in futuro la caratterizzazione clinica dei pazienti affetti da MAGI, categoria clinica con impatto rilevante sulla qualità dei parametri spermatici. I potenziali meccanismi attraverso cui le MAGI possono alterare i parametri spermatici sono i seguenti :

a) incremento dello stress ossidativo e contestuale produzione di citochine nel plasma seminale;

b) causando una possibile ostruzione o una sub-ostruzione anatomica delle vie spermatiche distali e/o prossimali come risultato della loro cronicizzazione;

c) per effetto diretto dei germi responsabili del processo infiammatorio (La Vignera et al., 2011).

Il tasso di prevalenza di HPV-DNA nel liquido seminale riportato in letteratura è stato valutato in modelli clinici differenti dalle MAGI : leucocitospermia o prostatite **(Tabella 1).** In particolare la prostatite rappresenta una forma non complicata di MAGI con scarso impatto sui parametri spermatici in confronto alle forme complicate di MAGI (prostatovesciculite e prostato-vescicolo-epididimite) che coinvolgono più di una ghiandola accessoria e svolgono reale impatto negativo sui parametri spermatici (La Vignera et al., 2011).

Il problema è complesso poiché la frequenza di MAGI tra gli uomini infertili varia di molto in studi differenti, oscillando tra il 2 e il 18%. Questo aspetto è roconducibile alle differenti metodologie diagnostiche impiegate nei diversi studi (La Vignera et al., 2011) che spesso hanno valutato solamente la concentrazione di leucociti nell'eiaculato (leucocitospermia). La frequenza sarebbe più elevata considerando come metodica standard la conta di leucociti nella secrezione prostatica ottenuta mediante massaggio (La Vignera et al., 2014; Xiao et al., 2013; Krieger et al., 2008).

Inoltre, in considerazione della frequente paucisintomaticità la diagnosi di MAGI viene effettuata solamemte in un appropriato setting specialistico e la somministrazione di uno specifico questionario

rappresenta uno strumento prescindibile (La Vignera et al., 2012); la sottostima diagnostica delle MAGI e di conseguenza delle MAGI-HPVDNA positive è frequente (Bezold et al., 2007; Cai et al., 2014; Iwasawa et al., 1992).

L'infezione da HPV si è manifestata con pochi sintomi o con sintomi atipici (Bartoletti et al., 2010) oppure il riscontro avviene all'interno delle banche del seme dei centri riproduzione assistita (Foresta et al., 2011a; 2011b; Garolla et al., 2012). Più specificatamente l'HPV si localizza nella regione equatoriale della testa dello spermatozoo grazie ad un'interazione con il syndecan-1 (singoli domini proteici transmembrana ad azione recettoriale). Gli spermatozoi transfettati con il gene di HPV ed esposti al capside proteico sono in grado di penetrare l'ovocita e trasferire il virus, dove i geni virali quindi vengono attivati e trascritti (Foresta et al., 2011).

Un altro aspetto del presente studio meritevole di ulteriori considerazioni è rappresentato dalla elevata frequenza di riscontri di co-infezione di HPV e della Clamidia, a sua volta considerata quale infezione sessualmente trasmessa di piu' frequente riscontro tra coppie infertili non selezionate (Salmeri et al., 2010).

I risultati del presente studio sono in accordo con quelli riportati nello studio di Yang e colleghi su 142 pazienti maschi HPV positivi. L'aspetto maggiormente rilevante di questo studio è rappresentato dalla bassa percentuale degli spermatozoi morfologicamente normali nei pazienti con infezione da HPV (Yang et al., 2013). Più recentemente, Cai e colleghi (Cai et al., 2014) hanno riportato in un altro studio che in pazienti con co-infezione da HPV l'alterazione della qualità spermatica non fosse solamemte limitata alla motilità ma anche la diminuzione della percentuale di spermatozoi con forme normali. Questo aspetto è di grande interesse suggerendo l'esistenza di una sottocategoria diagnostica con peggiore qualità spermatica.

Un altro aspetto molto importante riguarda l'associazione tra l'infezione da HPV ed il riscontro di astenozoospermia, datata a partire dal 1997 (Lai et al., 1997). Questo studio infatti ha mostrato che la frequenza di astenozoospermia negli uomini con infezione da HPV era significativamente più alta che in uomini senza infezioni (75% vs. 8%). Più recentemente, una più alta prevalenza (25%) di astenozoospermia è stata confermata in pazienti HPV positivi (Foresta et al., 2010). Al contrario, Rintala e colleghi (Rintala et al., 2004) non hanno evideziato alterazioni nei

parametri spermatici dei pazienti con infezione da HPV. Questo studio è stato condotto su 65 volontari fertili sottoposti a questionario atto a valutare la presenza dei fattori di rischio associati a infezione da HPV. Il 17% dei pazienti presentava una storia clinica positiva per condilomi genitali, il 12% co-infezione da clamidia, il 2% infezione gonococcica, il 3% herpes genitale.

Nessuno dei pazienti esaminati è stato valutato in accordo ai criteri diagnostici di MAGI (Comhaire et al., 1980; WHO 1993). In riferimento a questo aspetto occore segnalare che le MAGI siano frequentemente associate a quadro spermatico di astenozoospermia (La Vignera et al., 2011); pertanto il riscontro di ridotta motilità spermatica, anche isolata, potrebbe orientare verso la diagnosi di MAGI-HPV relata.

La mancanza di immediata ricaduta terapeutica e la mancanza di uniformità metodologica di rilevamento del virus rappresentano due delle maggiori limitazioni degli studi presenti in letteratura su questo argomento.

L'infezione da HPV rappresenta una delle più frequenti infezioni tra i giovani individui sessualmente attivi. E' stato stimato infatti che approssimativamente il 75-80% degli individui sessualmente attivi subiranno l'infezione nel corso della loro vita (Weaver, 2006). Un altro

problema importante riguarda il corretto management clinico dell'infezione da HPV negli uomini con possibili differenze nei seguenti parametri in confronto alle donne: carica virale, durata naturale della infezione, assenza di sintomi, minore risposta anticorpale e minore incidenza (Partridge and Koutsky, 2006).

Nel caso dei pazienti affetti da MAGI, bisogna anche tenere in conto che questa condizione clinica, già di per sè associata ad alterazione dei parametri spermatici puo' subire un ulteriore peggioramento dei parametri spermatici (in particolare peggiore motilità e morfologia) in presenza di infezione da HPV. Questo aspetto ha un'importanza rilevante per una gestione clinica a lungo termine di questi pazienti. Infine, ulteriori studi su maggiori casistiche appaiono necessari per confermare i risultati del presente studio.

Infine, altri importanti elementi suggeriscono che lo screening per l'infezione da HPV potrebbe essere utile nei pazienti con MAGI. Questi includono:

a) il rischio della non identificazione di genotipi associati con rischio di cancerogenicità;

b) Il rischio di diagnosi incorrette di forma infiammatoria di MAGI;

c) Il rischio di una non corretta consulenza per le partner femminili in relazione alla trasmissione sessuale del virus.

In conclusione, questo studio mostra un'elevata frequenza di rilevazione di HPV-DNA neL liquido seminale di pazienti affetti da MAGI ed in particolare nelle forme microbiche. I pazienti con MAGI-HPV relata presentano peggiore qualità spermatica rispetto i pazienti MAGI-HPV negativi, in particolare per quanto riguarda i parametri : motilità progressiva e morfologia.

Bibliografia

1. Bartoletti R, Cai T, Meliani E, Mondaini N, Meacci F, Addonisio P, Albanese S, Nesi G, Mazzoli S. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: results from a case control study. Int Braz J Urol. 2014;40:247-56.
2. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, Kuypers JM, Wolff H, Anderson DJ. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil Steril. 2007;87:1087-97.
3. Cai T, Wagenlehner FM, Mondaini N, D'Elia C, Meacci F, Migno S, Malossini G, Mazzoli S, Bartoletti R. Effect of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. BJU Int. 2014;113:281-7.
4. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. Int J Androl. 1980;3:32-45.
5. Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem? Int J Androl. 2011;34:242-6.
6. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. Fertil Steril. 2010;93:802-6.
7. Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, Ferlin A. Mechanism of human papillomavirus binding to

human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. PLoS One. 2011;6:e15036.

8. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. Fertil Steril. 2011;96:1077-82.
9. Garolla A, Lenzi A, Palù G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Foresta C. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. Hum Reprod. 2012;27:967-73.
10. Iwasawa A, Kumamoto Y, Hirose T, Tsukamoto T, Gohro T, Ikegaki S, Saka T, Minami K, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus DNA in cases of sexually transmitted diseases (STD). Kansenshogaku Zasshi. 1992;66:165-71.
11. Krause W. Male accessory gland infection. Andrologia. 2008;40:113-6.
12. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:85-90.
13. La Vignera S, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, Catanuso M, D'Agata R, Vicari E. Ultrasonographic evaluation of patients with male accessory gland infection. Andrologia. 2012;44:26-31.
14. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections. Andrologia. 2012;44:438-46.
15. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Salmeri M, Morgia G, Favilla V, Cimino S, Calogero AE. Microbiological investigation in male infertility: a practical overview. J Med Microbiol. 2014;63:1-14.

16. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). Int J Androl. 2011;34:330-47.
17. Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. Fertil Steril. 1997;67:1152-5.
18. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. Lancet Infect Dis. 2006;6:21-31.
19. Rintala MA, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. Int J STD AIDS. 2004;15:740-3.
20. Salmeri M, Santonocita A, Toscano MA, Morello A, Valenti D, La Vignera S, Bellanca S, Vicari E, Calogero AE. Chlamydia trachomatis prevalence in unselected infertile couples. Syst Biol Reprod Med 2010; 56:450-456.
21. Svec A, Mikysková I, Hes O, Tachezy R. Human papillomavirus infection of the epididymis and ductus deferens: an evaluation by nested polymerase chain reaction. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:1471-4.
22. World Health Organization manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple. In: Rowe P, Comhaire F, Hargreave TB, Mellows HJ, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
23. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with

chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. Urol Int. 2013;91:410-6.

24. Yang Y, Jia CW, Ma YM, Zhou LY, Wang SY. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. Asian J Androl. 2013;15:529-32.

25. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. J Am Osteopath Assoc. 2006;106:2-8.

Legenda delle tabelle e della Figura.

Tabella 1. Prevalenza dell'infezione da HPV in pazienti con probabile infiammazione delle ghiandole accessorie.

Tabella 2. Parametri spermatici di pazienti arruolati.

Tabella 3. Gravità dei sintomi dei gruppi esaminati.

Figura 1. Algoritmo diagnostico per la valutazione clinica di pazienti con MAGI.

Leucociti <1 milione/ml

1. Questionario MAGI

2. Se positività
(popolazioni linfocitarie nel seme)

3. Se positività
(Test di Stamey)

4. Se negatività Test di Stamey
(Test di stamey TRUS guidato)

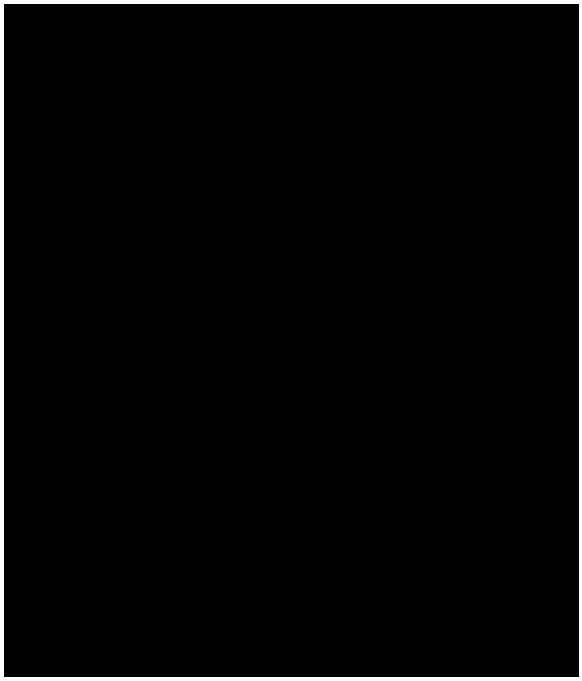

Tabella 1.

Autore	**Diagnosi**	**n. di pazienti**	**Prevalenza**
Bezold et al., 2007	Leucocitospermia	241	4.5%
Bartoletti et al., 2014	Sintomi correlati alla prostatite	814	27.7%
Cai et al., 2014	Sintomi correlati alla prostatite	716	8.3%
Iwasawa et al., 1992	Prostatite cronica	205	3.4%
Xiao et al., 2013	Prostatite cronica	14	12.6%
Svec et al., 2003	Campioni di epididimo ed epididimiti non tubercolari	22	31.0 %

Tabella 2.

Parametro	**MAGI/HPV- (n = 75)**	**MAGI/HPV+ (n = 25)**	**Controlli/HPV- (n = 18)**
Concentrazione (mil/ml)	10.0±8.0*	8.0±6.0*	45.0±16.0
Motilità progressiva (%)	16.0±6.0*	10.0±3.0*,†	35.0±8.0
Forme normali (%)	10.0±4.0*	8.0±3.0*	14.0±4.0
Leucociti (mil/ml)	1.2±0.5*	2.2±0.8*,†	0.4±0.2
Volume (ml)	1.5±0.6*	1.3±0.8*	2.2±1.1

*p<0.05 vs. controlli HPV-; †p<0.05 vs. MAGI/HPV-.

Tabella 3.

Parametro	MAGI/HPV- (n = 75)	MAGI/HPV+ (n = 25)	Controlli/HPV- (n = 18)
Disordini urinari	12.0±3.0	13.0±4.0	3.0±2.0*
Dolore spontaneo e/o post-ejculatorio	15.0±4.0	17.0±2.0	5.0±3.0*
Disordini sessuali	8.0±2.0	9.0±3.0	4.0±2.0*
Qualità della vita	10.0±2.0	10.0±3.0	3.0±1.0*

*p<0.05 vs. MAGI/HPV+ and MAGI/HPV-