

## **Ultrasonographic and clinical correlates of seminal plasma interleukin-8 levels in patients attending an andrology clinic for infertility**

**Int J Andrology 2011; 34:600-613; doi:10.1111/j.1365-2605.2010.01121.x**

F. LOTTI (1), G. CORONA (1,2), M. MANCINI (3), E. FILIMBERTI (1), S. DEGLI INNOCENTI (1), G. M. COLPI (3), E. BALDI (1), I. NOCI (4), G. FORTI (1), L. ADORINI (5) AND M. MAGGI (1)

(1) Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Florence, Italy; (2) Endocrinology Unit, Maggiore Bellaria Hospital, Bologna, Italy; (3) Andrological Urology Unit and IVF Center, San Paolo Hospital, University of Milan, Milan, Italy; (4) Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Florence, Florence, Italy and (5) Intercept Pharmaceuticals, Corciano (Perugia), Italy

Correspondence to: Prof. Mario Maggi, Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Viale Pieraccini 6, 50139 Florence, Italy. E-mail: [m.maggi@dfc.unifi.it](mailto:m.maggi@dfc.unifi.it)

This study was aimed at evaluating the association between seminal plasma interleukin-8 (sIL-8) and colour-Doppler ultrasound (CDU) characteristics of the male genital tract in a series of patients fulfilling the criteria of male accessory gland infections (MAGI). Of 250 subjects seeking medical care for couple infertility, 79 (mean age: 36.4±7.5 years) met the criteria of MAGI and scored higher than the rest of the sample on the National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index score. All patients underwent simultaneous hormone evaluation and seminal analysis (including sIL-8), along with scrotal and transrectal CDU before and after ejaculation. After adjusting for age, sIL-8 in patients with MAGI was significantly related to several abnormal semen and CDU parameters. In particular, leucocytospermia was closely associated with sIL-8. Ejaculate volume, unlike other semen or hormonal parameters, was negatively associated with sIL-8. When scrotal CDU was performed, sIL-8 was positively related to CDU inhomogeneous, hypo-echoic, hyper-echoic epididymis and to epididymal calcifications. In addition, a positive correlation among sIL-8, hyperaemic epididymis and an increased size of epididymal tail was found. When transrectal CDU was performed, an association among sIL-8 and hyper-echoic seminal vesicles, dilated ejaculatory ducts and duct calcifications was also observed. Finally, sIL-8 was positively related to prostate CDU abnormalities such as calcifications, inhomogeneous/hypo-echoic texture, hyperaemia and high arterial blood flow. No association was found with testis parameters. In conclusion, sIL-8 levels in patients with MAGI are associated with several parameters and CDU abnormalities of epididymis, seminal vesicles, ejaculatory ducts and prostate, but not of the testis. Furthermore, sIL-8 positively correlates with CDU signs of ejaculatory duct inflammatory subobstruction.

### **La correlazione della clinica e dell'ultrasonografia con i livelli di interleuchina-8 nel plasma seminale dei pazienti osservati in clinica andrologica per infertilità**

Lo scopo di questo studio fu di valutare l'associazione tra l'interleuchina-8 seminale (sIL-8) e le caratteristiche dell'ultrasonografia color-doppler (CDU) del tratto genitale maschile in una serie di pazienti rispondenti ai criteri della presenza di infezione delle ghiandole accessorie maschili (MAGI). Di 250 soggetti valutati clinicamente per infertilità di coppia, 79 (età media: 36.4±7.5 anni) rispondevano ai criteri per la MAGI e realizzavano un punteggio maggiore del National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index rispetto agli altri. A tutti i pazienti fu eseguita simultaneamente la valutazione ormonale e l'analisi seminale (inclusa la sIL-8), insieme alla CDU scrotale e transrettale prima e dopo l'eiaculazione. Dopo l'aggiustamento per l'età, la sIL-8 nei pazienti con MAGI era significativamente correlata a numerosi parametri seminali e della CDU anormali. In particolare, la leucocitospermia era strettamente associata alla sIL-8. Il volume della eiaculazione, a differenza degli altri parametri seminali o ormonali, era negativamente associato alla sIL-8. La esecuzione della CDU scrotale evidenziò la correlazione positiva tra la sIL-8 e la disomogenea CDU con epididimite ipoecoica o iperecoica e con calcificazioni epididimali. Inoltre, fu rilevata la correlazione positiva della sIL-8 con l'epididimite iperemica e l'incremento in dimensioni della coda dell'epididimo. La esecuzione della CDU transrettale dimostrò una associazione della sIL-8 con le vescicole seminali iperecoiche, con i dotti eiaculatori dilatati e con le calcificazioni dei dotti. Infine, la sIL-8 era positivamente correlata con le anomalie della CDU prostatica quali le calcificazioni, la struttura disomogenea/ipoecoica, l'iperemia e l'aumentato flusso arterioso del sangue. Non fu rilevata nessuna associazione con i parametri testicolari. In conclusione, i livelli della sIL-8 nei pazienti con MAGI sono associati con numerosi parametri e anomalie della CDU degli epididimi, delle vescicole seminali, dei dotti eiaculatori e della prostata, ma non dei testicoli. Inoltre la sIL-8 correla positivamente con i segni di infiammazione subostruttiva dei dotti eiaculatori rilevati dalla CDU.

**Il commento** - Un nuovo parametro si presenta particolarmente interessante nelle procedure diagnostiche dei quadri di disfertilità maschile. La IL-8 è una proteina secreta da diversi tipi di cellule, in particolare le

cellule immunitarie e le cellule epiteliali, in presenza di un danno funzionale o strutturale dei tessuti e soprattutto in presenza di una infezione per richiamare nella sede del danno o della infezione le cellule del sistema immunitario necessarie a distruggere i microrganismi e a riparare il danno. Ovviamente non è l'unica, come altri lavori stanno dimostrando, poiché le interleuchine agiscono in un "concerto" che deve rimanere equilibrato pena la alterazione della risposta difensiva e riparativa. Poiché in condizioni di stato infiammatorio della via genitale (prostata, vescicole seminali, dotti eiaculatori, dotti deferenti, epididimi) il livello nel sangue non esprime differenze utili, lo studio proposto dagli autori ha rilevato i livelli di IL-8 nello sperma e ha evidenziato l'elevato incremento della IL-8 strettamente correlato con la consistenza della reazione infiammatoria e con la consistenza del danno strutturale e funzionale, correlazione molto più forte quando sono presenti i microrganismi: i dati dimostrano che la IL-8 nello sperma in presenza di condizioni infiammatorie, rilevabili anche con una ecografia molto particolareggiata e attenta, mantiene livelli di 3600-7000 pg/ml raggiungendo valori anche più alti (circa 9500 pg/ml) in corrispondenza di consistenti presenze di microrganismi e discriminando tra livelli significativamente alti o bassi di leucitospermia a circa 4500 pg/ml (si tenga presente che nel sangue i livelli tendono ad essere molto più bassi e stabili in quanto frutto della diluizione di quanto arriva dai singoli organi). Lo studio proposto pertanto diventa interessante e soprattutto utile perché mette a disposizione i riferimenti dei livelli di una proteina della reazione infiammatoria che correlano molto bene con il livello del danno della via genitale maschile. E' pertanto ben evidente l'importanza della determinazione del livello di IL-8 nello sperma per poter confermare prima e discriminare dopo le condizioni infiammatorie della via genitale maschile ecograficamente e clinicamente rilevate o di dubbia rilevazione: si potranno così evitare le frequenti sottovalutazioni o minimizzazioni. Un altro tassello che fa del liquido spermatico una preziosa fonte di informazioni sullo stato strutturale e funzionale della via genitale maschile, molto oltre la consueta analisi di valutazione dei soli spermatozoi. Ora rimane solo il problema di rendere fruibile tale dosaggio nei laboratori e la comprensione di esso presso gli andrologi... certo un lavoro non indifferente che trova gli ostacoli dettati dalla disponibilità dei laboratori ad introdurlo, variando le procedure nel sangue quel poco che serve, ad un costo moderato e degli andrologi a richiederlo per poi poterlo interpretare correttamente in associazione ai dati ecografici e clinici. Ci possiamo augurare che la sensibilità di entrambi agisca rapidamente nel consentire il dosaggio, come peraltro dovrebbe accadere per altri parametri (PSA, Spermatozoi, LDH, GGT, Testosterone, Estradiolo, DHT, Acido Urico, Creatinina, ecc.) di cui abbiamo discusso commentando altri lavori: certamente in tale settore occorrerebbe anche che le industrie di produzione dei kit lavorino velocemente verso la preparazione di una piccola piattaforma (tipo Lab-in-Chip) che consenta di dosare con un volume modesto questi diversi importanti parametri spermatici simultaneamente (un liquido spermatico per ogni Lab-in-Chip) poiché, come è ben noto, il volume spermatico utile alla analisi è mediamente modesto (2-3 ml) e talvolta modestissimo (1-2 ml), soprattutto in condizioni di disfunzione degli organi secretori (epididimi, vescicole seminali, prostata): peraltro una tale piattaforma è in grado di rendere il costo di analisi decisamente più contenuto che non la usuale procedura.