

# Prostata, MAGI e Disfunzioni Sessuali

**Giovanni M. Colpi**  
**Liborio Vaccaluzzo**

Dipartimento di Andrologia e  
Riproduzione Assistita,  
Clinica San Carlo, Paderno  
Dugnano



**IPOGONADISMO,  
PATOLOGIA PROSTATICA  
E DISFUNZIONI SESSUALI:**  
Endocrinologo ed Urologo a confronto

**28 SETTEMBRE 2018**  
**MILANO**



# Epidemiologia

- ▶ Le prostatiti rappresentano una delle patologie di più comune riscontro. Si stima che il 35-50% degli uomini ne sia stato affetto durante la propria esistenza.

*(Pavone et al., 2007; Krieger et al., 2008)*

- ▶ Dati relativi alla prevalenza segnalano come sintomi riferibili a prostatite possano essere riscontrati dal 2.2 al 9.7% dei soggetti.

*(Magistro et al., 2016)*

- ▶ Nonostante abbia un severo effetto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e rappresenti spesso una sfida per l'andrologo, tale patologia ha ricevuto minore attenzione in letteratura rispetto ad altre problematiche uro/andrologiche.

*(McNaughton Collins et al., 2001; Krieger et al., 2008)*

# Epidemiologia

L'assenza di robusti dati epidemiologici potrebbe essere ascritta a diversi fattori:

- ▶ Mancanza di una uniforme definizione/classificazione della patologia;
- ▶ Sovrapposizione dei sintomi di prostatite con quelli di altre patologie prostatiche (IPB, carcinoma);
- ▶ Scarsa uniformità dei protocolli diagnostici.

***Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline.***

*Rees et. al, BJUI, 2015*

**Come conseguenza anche i dati relativi alla prevalenza delle disfunzioni sessuali nelle prostatiti variano considerevolmente nei diversi studi.**

*(Hung-Jun et al., 2016)*

# Classificazione/Diagnosi

Esistono attualmente due diverse classificazioni delle infezioni/infiammazioni delle vie seminali:

- ▶ **NIH classification of chronic prostatitis (1999);**
- ▶ **WHO classification of Male Accessory Gland Infection/Inflammation (1993).**

## NIH classification of chronic prostatitis (1999)

Type	Definition
I: Acute bacterial prostatitis	Infezione batterica acuta
II: Chronic bacterial prostatitis (CBP)	Infezione cronica o ricorrente
III: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)	Infezione non dimostrabile
IIIa: Inflammatory	Globuli bianchi nel liquido seminale e/o <b>EPS</b> o VB3 dopo massaggio prostatico
IIIb: Non-inflammatory	Assenza di globuli bianchi (liquido seminale, EPS, VB3)
IV: Asymptomatic inflammatory prostatitis	Riscontro occasionale durante biopsia o indagini diagnostiche eseguite per infertilità

**EPS: expressed prostatic secretion;**

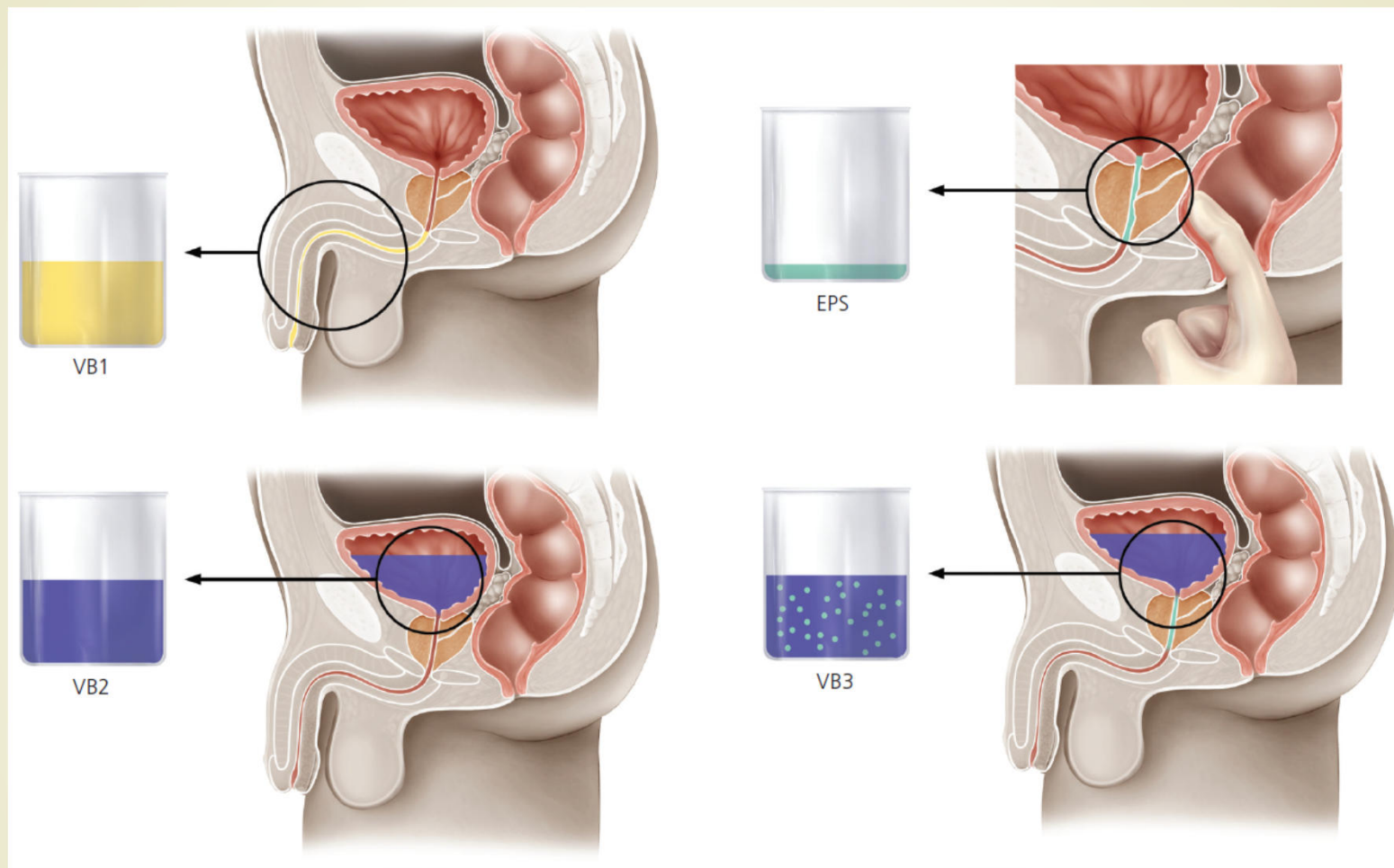
VB: voided bladder;

VB3: post-prostatic massage voided bladder urine.

## NIH classification of chronic prostatitis

<i>Type of syndrome</i>	<i>Differential diagnosis</i>	<i>Symptoms</i>	<i>Physical examination</i>
I. Acute bacterial prostatitis	Acute cystitis, prostatic abscess	Urinary: straining, urgency, dysuria, hesitancy, frequency, obstruction, irritation Systemic: fever, malaise, arthralgia, myalgia, intense suprapubic pain, mildly to acutely ill appearance, chills, nausea, emesis, and signs of sepsis (tachycardia and hypotension)	Tender, boggy, enlarged prostate on digital rectal examination; distended bladder; prostatic massage contraindicated
II. Chronic bacterial prostatitis	Benign prostatic hyperplasia, stones or foreign body within the urinary tract, bladder cancer, prostatic abscess, enterovesical fistula	Irritative voiding symptoms; testicular, low back, or perineal pain; recurrent urinary tract infection; urethritis; epididymitis; distal penile pain	Prostatic massage; prostate can be normal, tender, or boggy on digital rectal examination
III. Chronic pelvic pain syndrome A. Inflammatory B. Noninflammatory	Benign prostatic hyperplasia, voiding dysfunction, bladder or prostate cancer, prostatic or müllerian duct remnants, interstitial cystitis, radiation cystitis, eosinophilic cystitis, chronic proliferative cystitis, neuropathic pain, ejaculatory duct obstruction	Symptoms of chronic pelvic pain and possible voiding symptoms	Abdominal and digital rectal examination to exclude underlying pathology; no tenderness to diffuse tenderness; findings variable
IV. Asymptomatic prostatitis	—	No symptoms; incidental finding during evaluation for other conditions (i.e., infertility or elevated prostate-specific antigen level)	No disease-specific abnormalities

# Test di Meares-Stamey



- Test economico e di facile esecuzione. Consente una conta dei leucociti/HPF. L'esame colturale su secreto prostatico individua il microrganismo responsabile del processo infettivo e dovrebbe essere utilizzato nei pazienti refrattari a cicli di terapia antibiotica empirica.  
*(Jannini et al., 2016; Jannini et al., 2005)*

	Conta GB/HPF (400x)	VB1	VB2	EPS	VB3
I	>10	+	+	\$	+
II	>10	-	-	+	+
IIIa	>10	-	-	-	-
IIIb	<10	-	-	-	-
IV	>10	-	-	-	-

**\$: positivo ma è controindicato nelle prostatiti acute**

Per la diagnosi differenziale:

- PSA/biopsia prostatica (per escludere carcinoma);
- Es. infettivologici e/o tamponi uretrali (nel sospetto di STI);
- RMN (nel sospetto di ascesso prostatico);
- Uroflussimetria, cistoscopia, uretrografia retrograda (nel sospetto di stenosi uretrali o del collo vescicale, ostruzione vescicali, neoplasie vescicali);
- TRUS (**solo** in pazienti in cui si sospetti ascesso prostatico o altre patologie prostatiche).



## Recommendations

Validate questionnaires should be considered to assess initial symptom severity, evaluate phenotypic differences and monitor patients' response to therapy.

(Level 3)

*Rees et. al, BJUI, 2015*

**Table 4** Validated questionnaires for assessment of CBP and CP/CPPS.

### NIH-CPSI

([http://backinmotionpt.com/wp-content/uploads/2010/03/mens\\_pfcpsi-.pdf](http://backinmotionpt.com/wp-content/uploads/2010/03/mens_pfcpsi-.pdf))

Nine-item questionnaire (total score 0–43) measuring:

- Pain (four questions evaluating pain location, frequency and severity, 0–21)
- Voiding (two questions evaluating voiding and storage symptoms, 0–10)
- Impact on QoL (three questions, 0–12)

### IPSS

(<http://www.urospec.com/uro/Forms/ipss.pdf>)

Eight-item questionnaire measuring:

- Urinary symptoms (seven questions evaluating incomplete bladder emptying, frequency, intermittency, urgency, weak stream, straining and nocturia, 0–35)
- Impact on QoL (one question, 0–6)

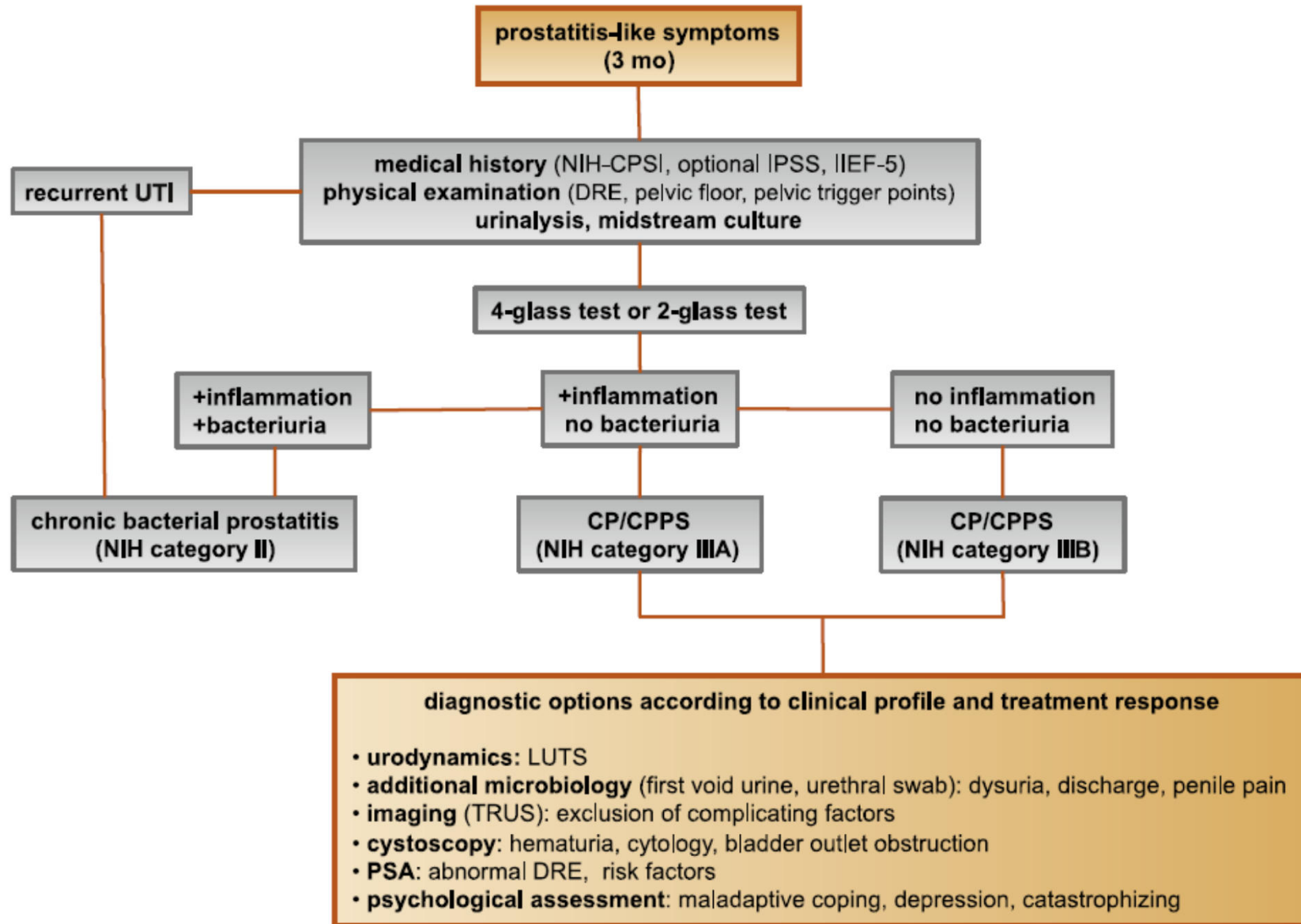
### UPOINT [50]

Aims to stratify patients into specific symptom-led phenotypes. Measures urinary symptoms, psychosocial dysfunction, organ-specific findings, infection, neurological/systemic routes, and tenderness of muscles [50] Has been used to inform phenotypically directed multimodal treatment in CP/CPPS [51]

### IIEF-5 or SHIM

(<http://surgery.arizona.edu/sites/surgery.arizona.edu/files/pdf/SHIM%20score.pdf>)

Five-item questionnaire for screening and diagnosis of ED (past 6 months of symptoms)



## WHO classification of MAGI (1993)

### Clinical criteria

A. History of urogenital infection and/or abnormal rectal palpation

B. Significant alterazioni in EPS o su urine dopo massaggio prostatico

C1. Spermiocoltura positiva ( $>10^3$ /ml per batteri patogeni o  $>10^4$ /ml per batteri non patogeni)

C2. Leucospermia ( $>10^6$  leucociti/ml)

C3. Segni riferibili ad alterazione escretoria di prostata e/o vescicole seminali

Diagnosi in presenza di una delle seguenti combinazioni:

a+b

a+c (1 o 2 o 3)

b+c (1 o 2 o 3)

c1+c2

c1+c3

c2+c3



# Limiti delle classificazioni

- ▶ Viene data notevole importanza alla sintomatologia non considerando che:
  - alcune forme possono essere asintomatiche/paucisintomatiche
  - la sintomatologia è un parametro estremamente soggettivo
- ▶ La classificazione NIH si focalizza esclusivamente su prostatiti trascurando vesciculiti ed epididimiti;
- ▶ La classificazione della WHO appare piuttosto generica e non prevede una valutazione dell'estensione della patologia;
- ▶ In entrambe le classificazioni i criteri diagnostici non prevedono l'utilizzo di indagini ecografiche.



**Human Reproduction Update, Vol.21, No.1 pp. 56–83, 2015**

Advanced Access publication on July 19, 2014 doi:10.1093/humupd/dmu042

human  
reproduction  
update

# Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health

Francesco Lotti and Mario Maggi\*

CDUS echo-pattern abnormalities	Associations
<b>Epididymis</b>	
Hypoechogenicity	<b>Acute/subacute inflammation</b> (Woodward et al., 2003; Isidori and Lenzi, 2008)
Hyperaemia	<b>MAGI</b> (Vicari, 1999; Lotti et al., 2011a; Lotti and Maggi, 2013)
Hyperechogenicity	<b>Chronic inflammation</b> (Woodward et al., 2003; Isidori and Lenzi, 2008)
Coarse calcifications	<b>MAGI</b> (Vicari, 1999; Lotti et al., 2011a; Lotti and Maggi, 2013)
CDUS echo-pattern abnormalities	Associations
<b>Seminal vesicles</b>	
Enlargement	<b>MAGI</b> (Vicari, 1999; La Vignera et al., 2008)
Reduction	<b>MAGI/fibrosis</b> (Vicari, 1999)
Asymmetry	<b>MAGI</b> (Vicari, 1999; La Vignera et al., 2008)
Wall thickening and septa	<b>MAGI</b> (Kim and Lipshultz, 1996; Vicari, 1999; Kim et al., 2009)
Abnormal fundus/body ratio	<b>MAGI</b> (La Vignera et al. 2011b)
Calcifications	<b>MAGI</b> (Vicari, 1999; Lotti et al., 2011a) <b>Ejaculatory pain</b> (Littrup et al., 1988; Zhao et al., 2012).
Areas of endocapsulation	<b>MAGI</b> (Colpi et al., 1997; Vicari, 1999; La Vignera et al., 2008; Lotti et al., 2011a)

CDUS echo-pattern abnormalities	Associations
<b>Prostate</b>	
Glandular asymmetry	<p align="center"><b>MAGI</b> (Christiansen and Purvis, 1991; Vicari, 1999), <b>Fibro-sclerotic MAGI</b> (La Vignera et al., 2011e)</p>
Nonhomogeneity	<p align="center"><b>MAGI, CP/CPPS</b> (Christiansen and Purvis, 1991; Behre et al., 1995; Vicari, 1999)</p>
Hypoechoogenicity	<p align="center"><b>Oedema, acute/subacute inflammation</b> (Doble and Carter, 1989; Purvis and Christiansen, 1993), <b>Hypertrophic-congestive MAGI</b> (Vicari, 1999; La Vignera et al., 2011e)</p>
Hyperchogenicity	<p align="center"><b>MAGI, CP/CPPS</b> (Doble and Carter, 1989; Vicari, 1999) <b>Fibro-sclerotic MAGI</b> (La Vignera, 2011e)</p>
Calcifications	<p align="center"><b>MAGI,CP/CPPS</b> (Doble and Carter, 1989; Purvis and Christiansen, 1993; Vicari, 1999) <b>Maintenance of CP, bacterial colonization</b> (Meares, 1974; Shoskes et al., 2007)</p>
Hyperemia	<p align="center"><b>Tissue inflammation and clinical activity</b> (Cho et al., 2000)</p>
Arterial prostatic peak systolic velocity	<p align="center"><b>Tissue inflammation and clinical activity</b> (Lotti et al., 2011a, 2012c, 2014b; Lotti and Maggi, 2013)</p>
Dilation of the prostatic venous plexus	<p align="center"><b>Tissue inflammation and clinical activity</b> (Lotti et al., 2011a, 2012c, 2014b; Lotti and Maggi, 2013)</p>

## Ultrasound Characterization of Patients with MAGI (Male Accessory Gland Infection): Importance of the Topic

Sandro La Vignera\*

**Prostatitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs:**

1) asymmetry of the gland volume; 2) areas of low echogenicity ; 3) areas of high echogenicity; 4) dilatation of peri-prostatic venous plexus; 5) single or multiple internal similar cystic areas, 6) area/s of moderate increased of vascularity (focal or multiple).

**Vesciculitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs :**

1) increase (>14 mm) anteroposterior diameter mono or bilateral; 2) asymmetry >2.5 mm (normal 7-14 mm) compared to the controlateral vesicle ; 3) reduced (<7 mm) anteroposterior diameter mono or bilateral; 4) glandular epithelium thickened and/or calcified; 5) polycyclic areas separated by hyperechoic septa in one or both vesicles; 6) fundus/body ratio >2.5; 7) fundus/body ratio <1; 8) antero-posterior diameter unchanged after recent immediately ejaculation.

**Epididymitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs:**

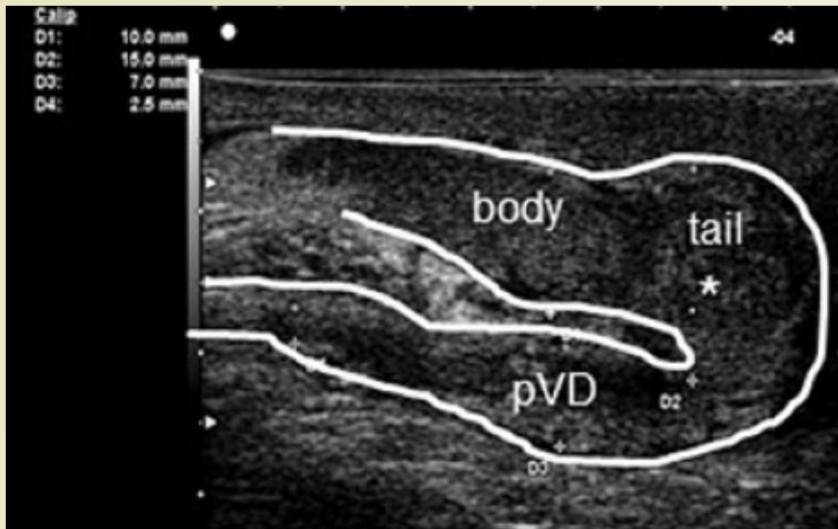
1) increase in size of the head (cranio-caudal diameter >12 mm) and/or of the tail (cranio-caudal diameter >6 mm) (finding single or bilateral); 2) presence of multiple microcystis in the head and/or tail (finding single or bilateral); 3) low echogenicity or high

Sulla scorta dei rilievi ecografici è possibile distinguere diverse varianti di MAGI:

- **Non complicate (Prostatiti)**
- **Complicate (Prostato-vesciculiti, Prostato-vesciculo-epididimiti)**
- **Forme ipertrofico-congestizie**
- **Forme fibrosclerotiche**
- **Unilaterali**
- **Bilaterali**

**L'entità delle alterazioni della spermatogenesi e della severità delle disfunzioni sessuali variano considerevolmente al variare dell'estensione del processo infettivo/infiammatorio.**

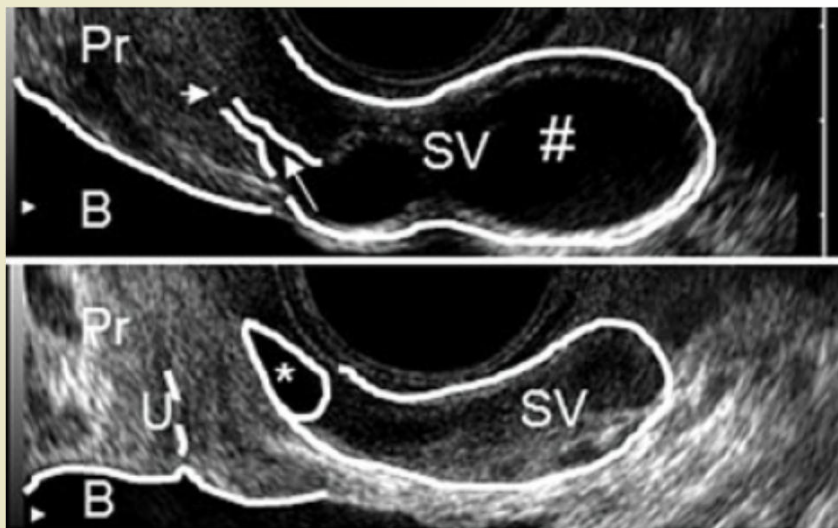




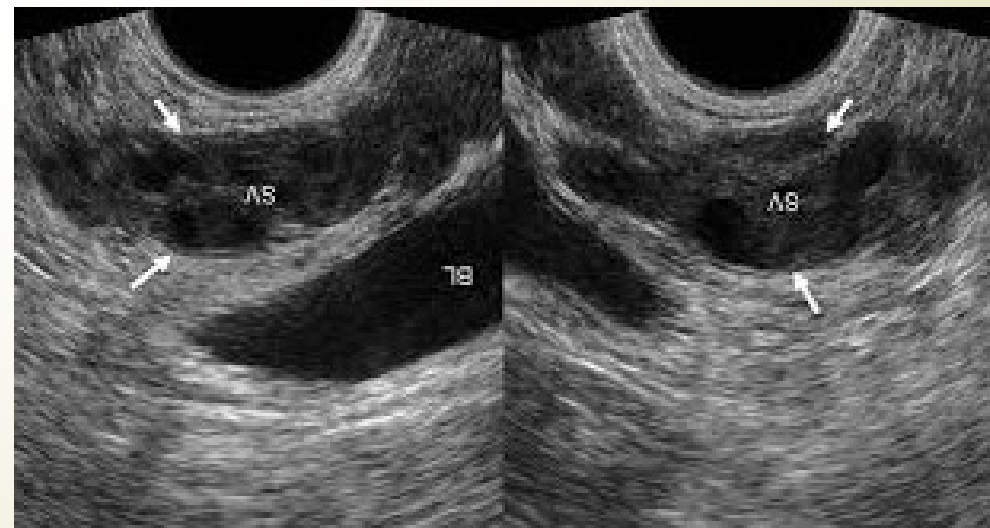
**Dilatazione della cauda epididimaria**



**Ipervascularizzazione prostatica**



**Ecstasia di una vescicola seminale**



**Cisti intraluminari delle vescicole seminali**



**Infezioni/infiammazioni prostatiche  
e disfunzioni sessuali: epidemiologia.**

## High frequency of sexual dysfunction in patients with male accessory gland infections.

L'unico studio specificatamente condotto su pazienti infertili affetti da MAGI (valutazione delle disfunzioni attraverso somministrazione di questionario specifico non validato).

Gli Autori segnalano una prevalenza delle disfunzioni sessuali (DE, EP e alterazioni della libido) variabile in base all'estensione del processo infettivo/infiammatorio:

- **42%** nei soggetti con prostatite
- **52%** nei soggetti con prostato-vesciculite
- **60%** nei soggetti con prostato-vesciculo-epididimite

In assenza di alterazioni ecografiche la prevalenza delle disfunzioni sessuali si attestava al **28%**.

# Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis

Hong-Jun Li<sup>1</sup> · De-Ying Kang<sup>2</sup>

Metanalisi che include 24 studi osservazionali per un totale di 11.189 soggetti affetti da CP/CPPS .

Età dei soggetti : 18 - 77 anni.

Studi tutti pubblicati dal 1999 al 2014.

La presenza di DE è stata valutata mediante IIEF (inclusi tutti i soggetti con punteggio <21).

La presenza di EP è stata valutata mediante PEDT\* o CISFPE\*\*.

\* Premature Ejaculation Diagnostic Tool

**Table 1** Characteristics of the included studies

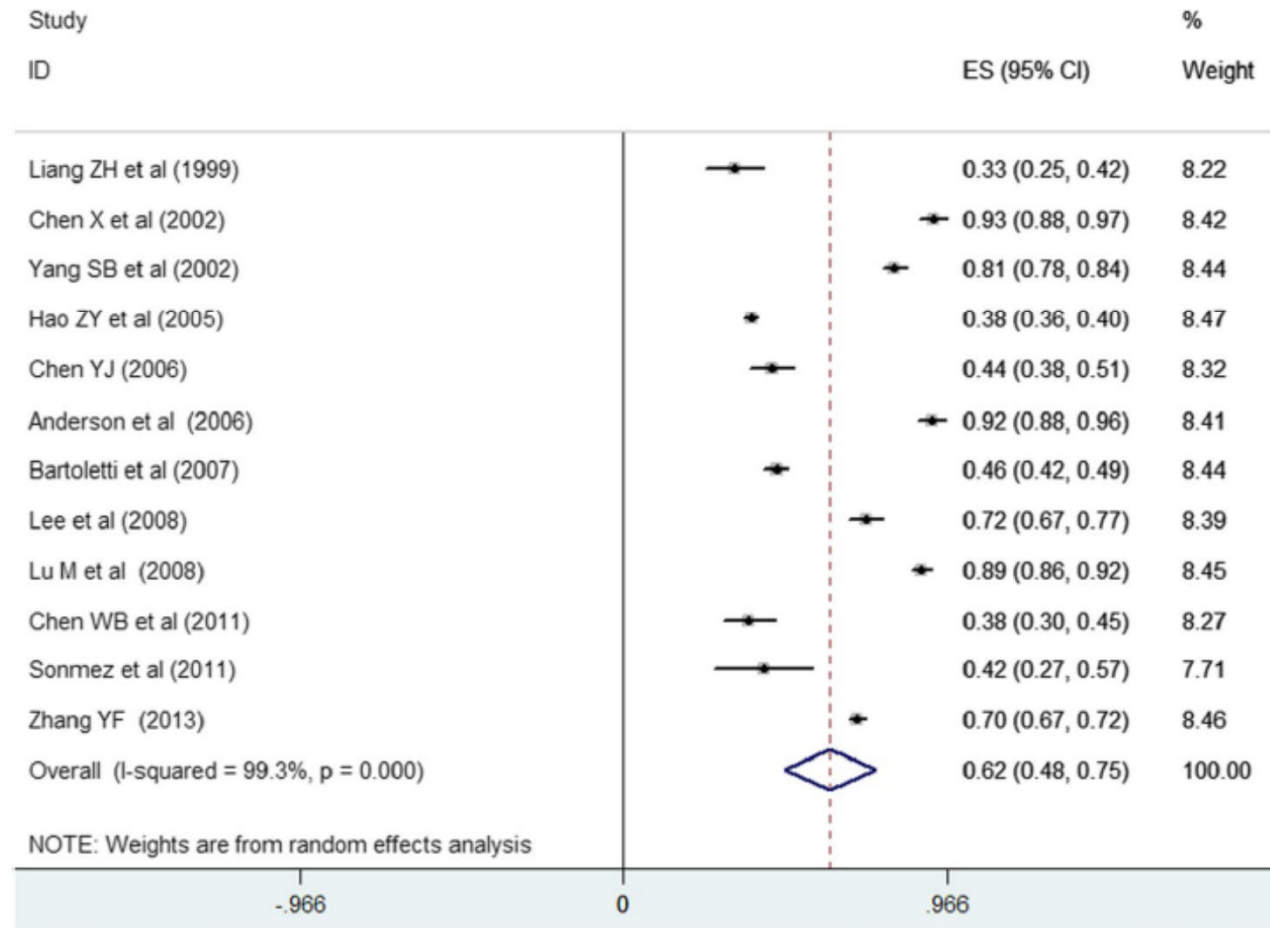
References	Year	Country	Sample size	Age (years)	Criterion tools	Prevalence of sexual dysfunction	Prevalence of ED	Prevalence of PE
Liang et al. [11]	1999	China	120	29–46	NIH-CPSI + IIEF-5	33.3 %		
Yang et al. [12]	2002	China	500	18–47	NIH-CPSI + CPSFI	81 %	25 %	7 %
Chen et al. [13]	2002	China	160	23–43	NIH-CPSI + IIEF-5	92.5 %		
Hao et al. [14]	2005	China	2498	20–59	NIH-CPSI + IIEF-5	38 %	28.3 %	
Gonen et al. [15]	2005	Turkey	66	21–55	NIH-CPSI			77.3 %
Chen [16]	2006	China	220	>20	NIH-CPSI + IIEF-5	44.5 %	15.5 %	20.9 %
Xv et al. [17]	2006	China	432	22–45	NIH-CPSI + IIEF-5		25.2 %	
Li et al. [18]	2006	China	1000	19–50	NIH-CPSI + IIEF-5 + CISFPE		15.8 %	40.2 %
Qiu et al. [19]	2007	China	623	18–57	CISFPE + IIEF-5		16.9 %	39 %
Anderson et al. [20]	2006	USA	145	18–77	NIH-CPSI + PPSS	92 %		
Trinchieri et al. [21]	2007	Italy	399	<50	NIH-CPSI		34 %	55 %
Bartoletti et al. [22]	2007	Italy	764	25–50	NIH-CPSI + IIEF-5	45.5 %	27.5 %	8.4 %
Lee et al. [4]	2008	Malaysia	296	20–69	NIH-CPSI + IIEF-5	72.3 %	48.3 %	
Lu et al. [23]	2008	China	374	18–65	NIH-CPSI + IIEF-5	88.9 %	55.7 %	72.8 %
Chen et al. [24]	2009	China	198	20–59	NIH-CPSI + IIEF-5		20.7 %	
Lan et al. [25]	2009	China	637	25–61	CISFPE + IIEF-5		17.6 %	28.4 %
Hao et al. [26]	2011	China	370	15–60	NIH-CPSI + IIEF-5		35.1 %	
Chen et al. [7]	2011	China	160	28–52	NIH-CPSI	37.5 %		
Sonmez et al. [3]	2011	Turkey	43	22–48	NIH-CPSI + IIEF	41.86 %	23.25 %	
Hou et al. [27]	2012	China	233	18–62	CISFPE			41.6 %
Wang et al. [28]	2013	China	147	18–64	NIH-CPSI + IIEF-5		45.8 %	
Chen et al. [29]	2013	China	152	20–54	NIH-CPSI + IIEF-5		26.63 %	41.45 %
Zhang et al. [30]	2013	China	1335	14–68	NIH-CPSI + IIEF-5	69.7 %	37.5 %	37.8 %
Cai et al. [31]	2014	Italy	317	33.8 ± 5.1	NIH-CPSI + PEDT			37.2 %

*CPSFI* Chronic Prostatitis-Related Sexual Function Index, *CISFPE* Chinese Index of Sex Function of Premature Ejaculation, *IIEF-5* International Index of Erectile Function 5, *PPSS* Pelvic Pain Symptom Survey, *PEDT* Premature Ejaculation Diagnostic Tool

Prevalenza DE nella popolazione generale (40-49 anni): **3-15%**  
Hu et al., 2016

Prevalenza EP (lifelong) nella popolazione generale: **2.3-3.2%**  
Saitz et al., 2016

**Fig. 2** Overall prevalence of sexual dysfunction among men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in a random effect model

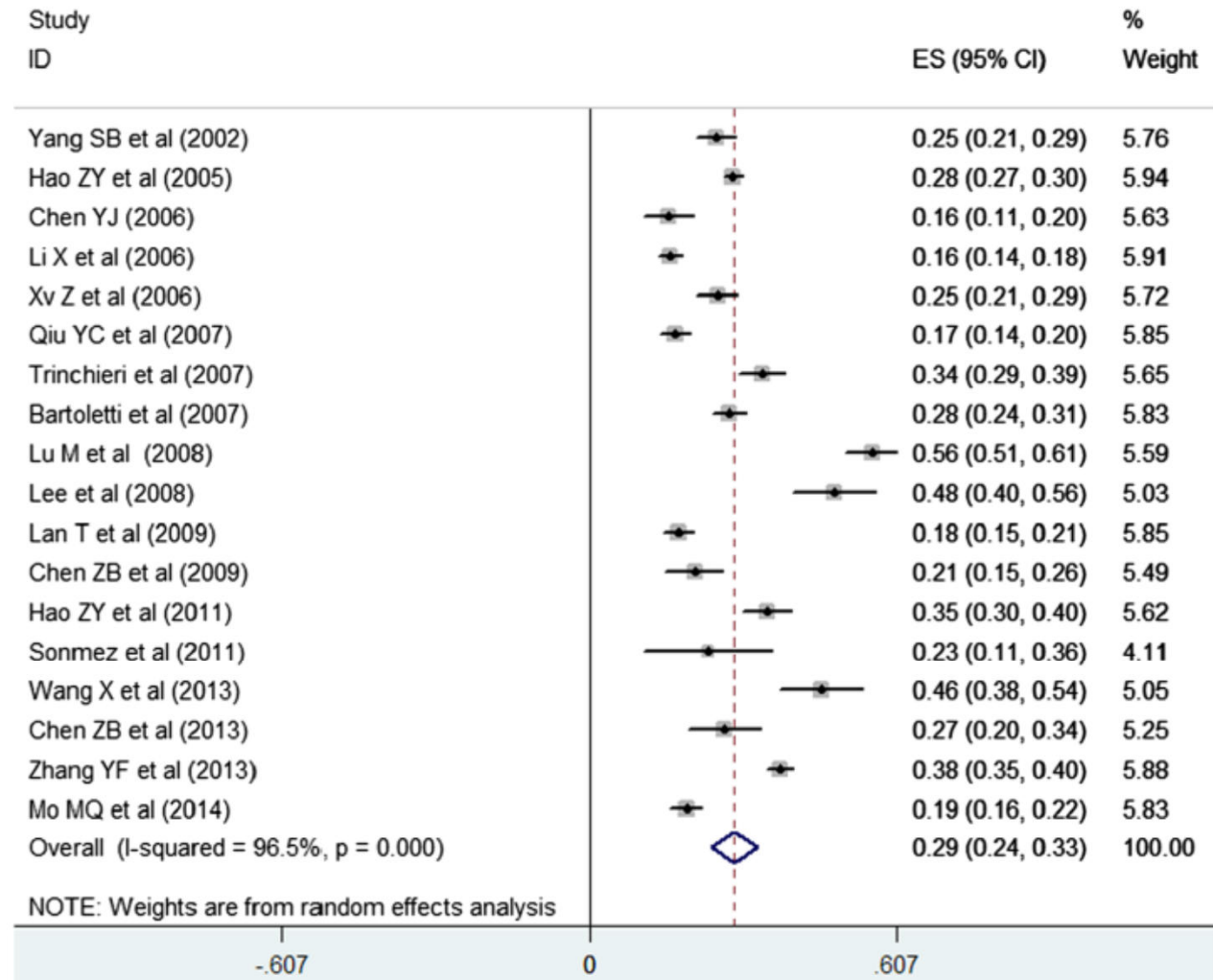


Prevalenza globale delle **Disfunzioni Sessuali** (> 11.000 soggetti) è pari a **0.62 (95 %, CI 0.48–0.75).**

Significativa eterogeneità degli studi inclusi ( $I^2 = 99.3 \%$ ;  $P < 0.001$ ).

Non segnalati bias.

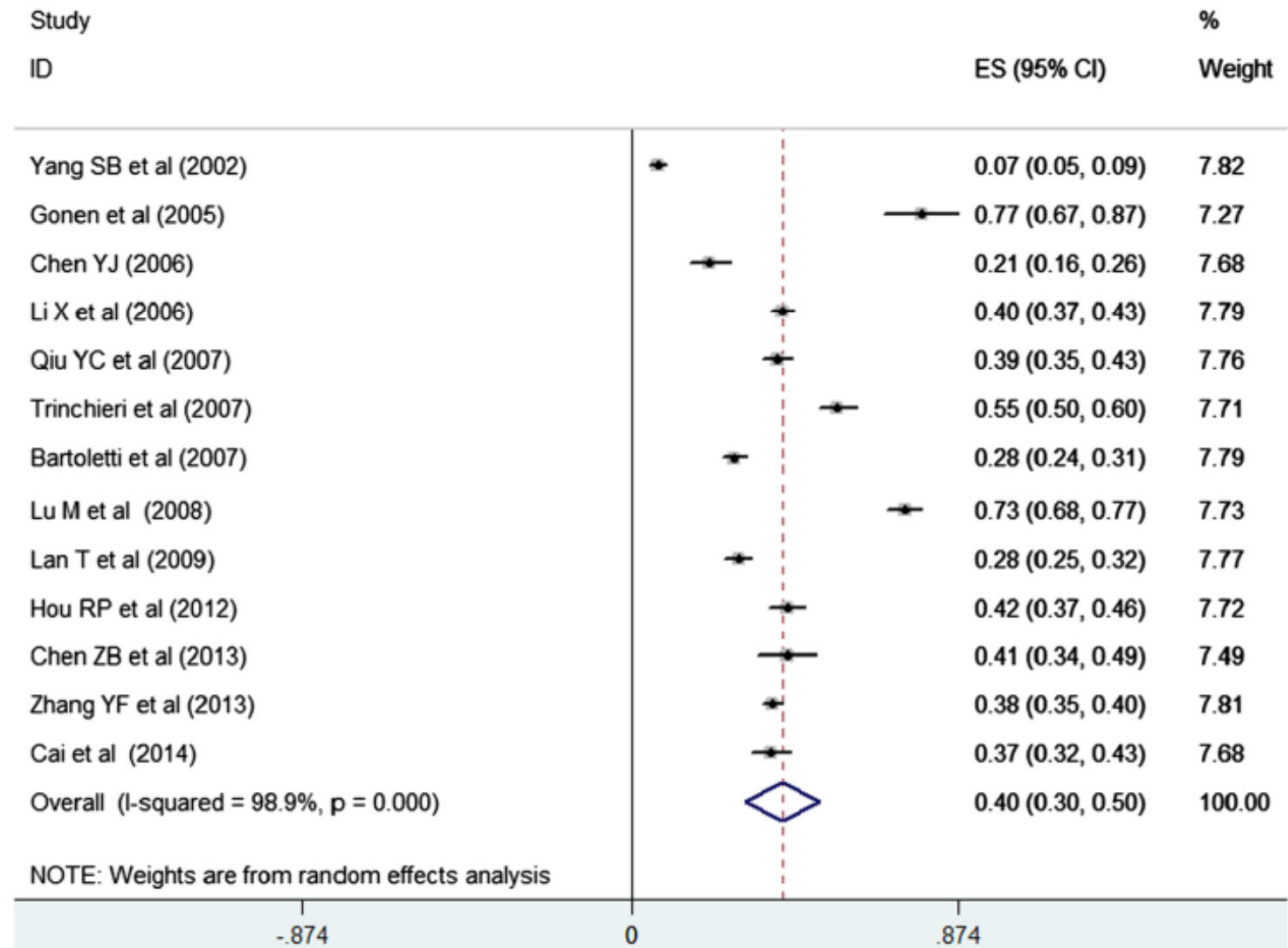
**Fig. 3** Prevalence of erectile dysfunction among men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in a random effect model



Su 17 lavori (9835 casi) la prevalenza di **DE** è pari a **0.29 (95 % CI 0.24–0.33; I<sup>2</sup> = 96.5 %; p<0.001).**

Non segnalati bias.

**Fig. 4** Prevalence of premature ejaculation among men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in a random effect model



13 studi (6819 soggetti): la prevalenza di EP è di **0.40 (95 % CI 0.30–0.50; I<sup>2</sup> = 98.9 %; P < 0.001).**

Evidenza di bias al test di regressione lineare di Egger (P = 0.048), ma non al test di correlazione di Bagg (P = 0.300).





Elevata prevalenza delle disfunzioni sessuali nei pazienti affetti da CP/CPPS (**62 %**).

La DE presenta una prevalenza del **29 %** e l'EP del **40 %**.

La prevalenza di DE sembra essere incrementata nel corso degli anni passando dal 27 % (1999–2010) al 35 % (2011–2014).

La prevalenza di EP ha registrato invece una leggera flessione: dal 41 % (1999–2010) al 39 % (2011–2014).

**Sulla base di queste evidenze sarebbe opportuno che i questionari attualmente utilizzati per la diagnosi e il monitoraggio delle prostatiti includessero anche una valutazione della funzione sessuale.**



# **Infezioni/infiammazioni prostatiche e disfunzioni sessuali: patogenesi.**

## DE: patogenesi.

L'esatta patogenesi nell'uomo non è stata ancora del tutto chiarita.

*Xiang et al., 2015*

E' stata postulata una possibile presenza di un danno endoteliale e alterata dilatazione delle pareti arteriose in entrambe le condizioni.

*Shoskes et al., 2011*

E' probabile che concorrano anche alterazioni della componente endocrina.

*Tran et al., 2013*

Non bisogna inoltre sottovalutare l'impatto negativo sulla funzione sessuale legato alla presenza di ansia, stress, depressione, dolore cronico e disturbi urinari.

*Mehik et al., 2001; Aubin et al., 2008*

## **Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model.**

Studio con gruppo di controllo condotto **su modello animale** con prostatite autoimmune indotta sperimentalmente (EAP), caratterizzata da un quadro clinico e istopatologico simile a quello della CP/CPPS.

- Valutazione della risposta erettile attraverso stimolazione elettrica del nervo cavernoso con successiva registrazione della pressione cavernosa massima (ICP).
- Determinazione dei livelli sierici di PCR, TNF- $\alpha$ \*, IL-1 $\beta$ , IL-6, e testosterone totale.
- Esame istopatologico di prostata e tessuto cavernoso.
- Determinazione dell'espressione di eNOS sul tessuto cavernoso in WB con isolamento dell'RNA totale e real-time PCR quantitativa.
- Misurazione dei livelli di apoptosi con TUNEL-test.
- Valutazione dei livelli di cGMP nel tessuto cavernoso (ELISA).
- Determinazione dei livelli di superossido-dismutasi (SOD) e malonilaldeide (MDA) nel tessuto cavernoso per la valutazione dello stress ossidativo.
- \* tumor necrosis factor -  $\alpha$

	EAP	Control	<i>p</i> value
Body weight (g)	502.18 ± 12.23	521.27 ± 15.12	0.192
Max ICP (mmHg)	62.64 ± 8.42	96.93 ± 10.54	→ 0.036*
MAP (mmHg)	137.12 ± 15.31	126.78 ± 13.96	0.412
Max ICP/MAP	0.43 ± 0.08	0.76 ± 0.12	→ 0.013*

Pressione cavernosa massima (ICP) dopo stimolazione del nervo cavernoso e rapporto tra ICP e pressione arteriosa sistemica media significativamente ridotti rispetto ai controlli.

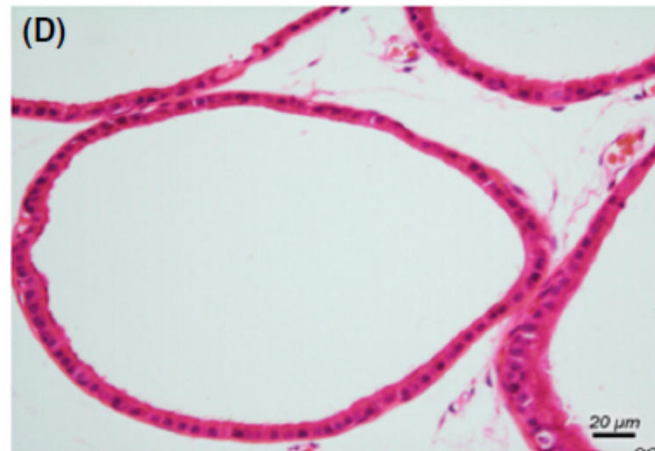
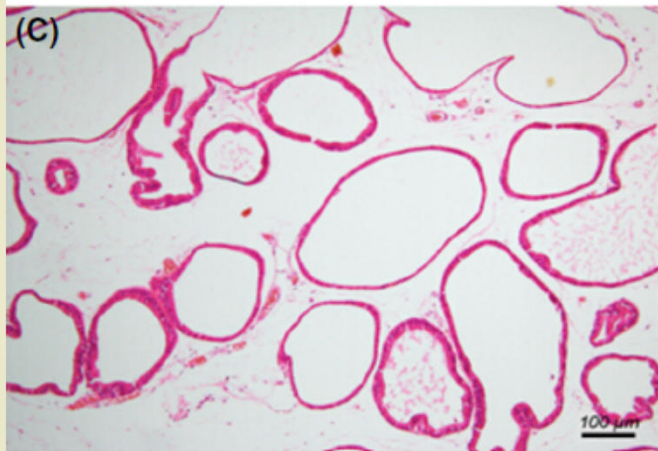
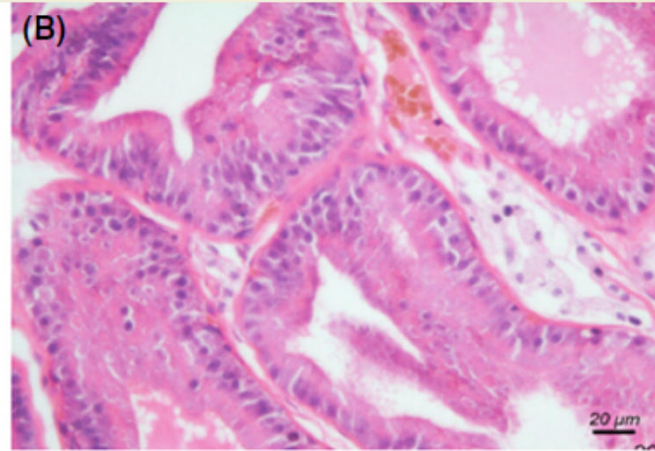
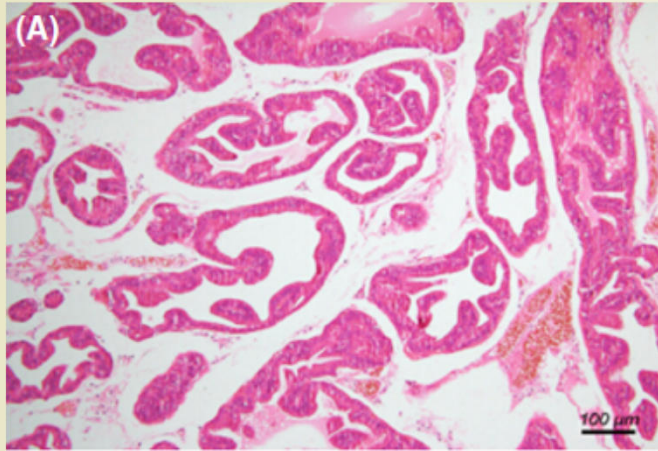
ICP : IntraCavernosal Pressure MAP: Mean systemic Arterial Pressure

	EAP	Control	<i>p</i> value
CRP (ng/mL)	1.60 ± 0.21	1.20 ± 0.09	0.012*
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	115.53 ± 16.52	48.24 ± 12.03	0.006**
IL-1 $\beta$ (pg/mL)	155.39 ± 31.40	37.94 ± 8.86	0.003**
IL-6 (pg/mL)	71.22 ± 13.51	20.61 ± 3.82	0.005**
Testosterone (ng/mL)	3.18 ± 0.23	4.12 ± 0.43	0.312

Livelli di citochine infiammatorie significativamente più elevati in assenza di variazioni significative dei livelli sierici di testosterone totale.

**Experimental  
Autoimmune  
Prostatitis**

**Control**

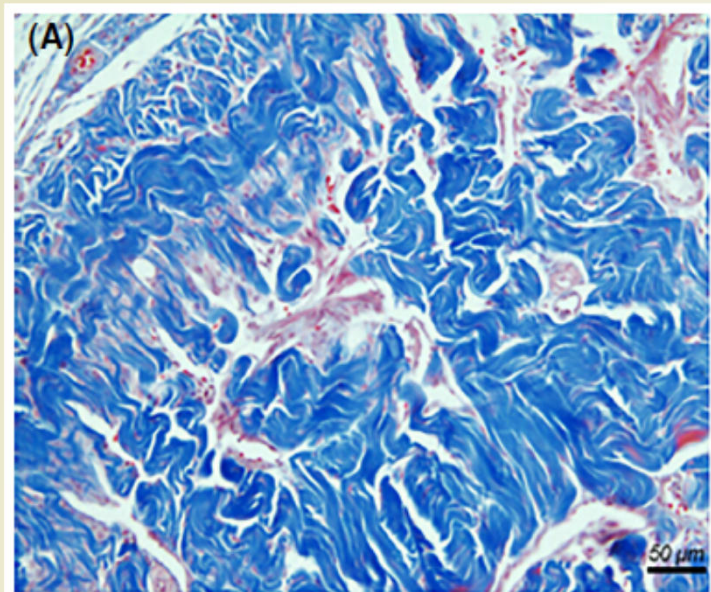


(A) e (B):

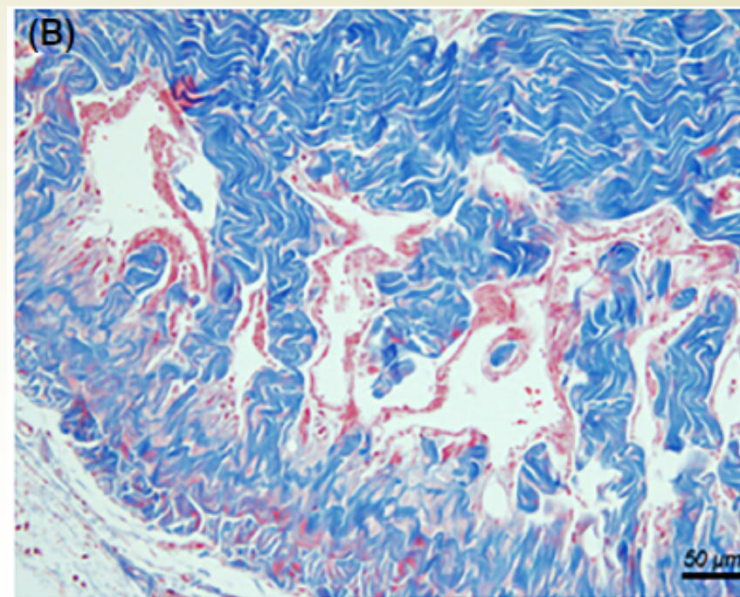
Iperplasia tissutale disomogenea, dilatazione duttale, danno parenchimale, alterazioni della lamina basale con infiltrazione di cellule da flogosi cronica.

(C) e (D):

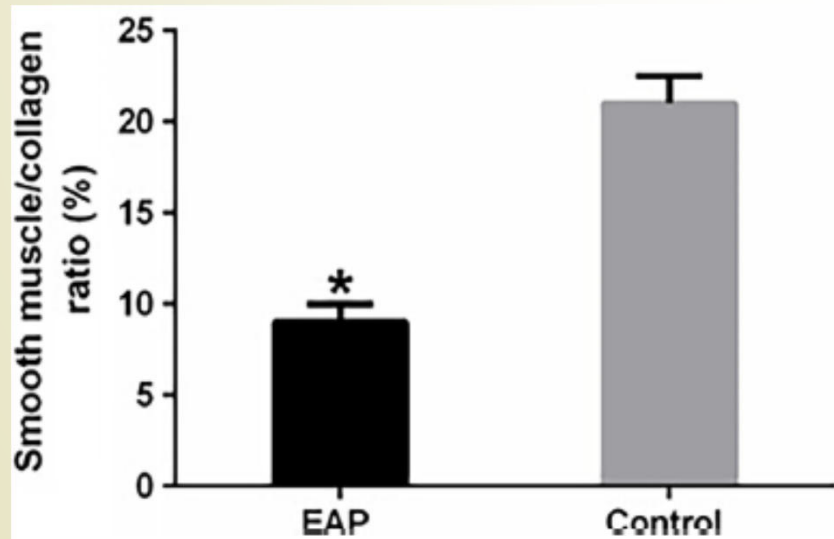
Epitelio ghiandolare integro senza infiltrati infiammatori e/o edema tissutale.



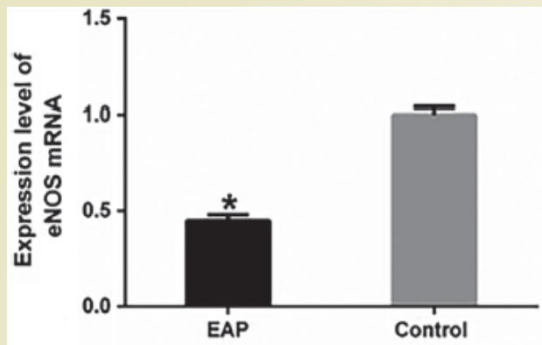
**EAP**



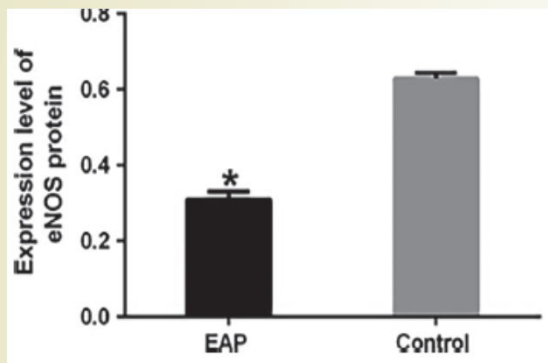
**Control**



Riduzione significativa del tessuto muscolare e aumento significativo del collagene ( $p < 0.05$ )



Riduzione significativa di eNOS mRNA ( $p < 0.032$ )

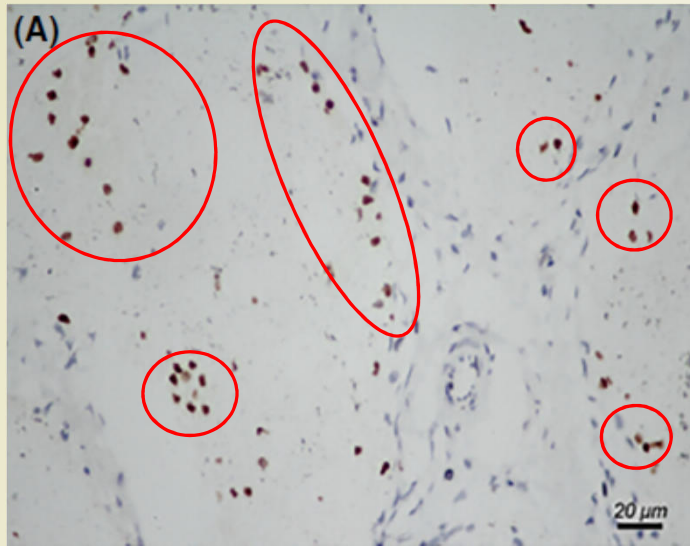


Riduzione significativa di eNOS ( $p < 0.028$ )

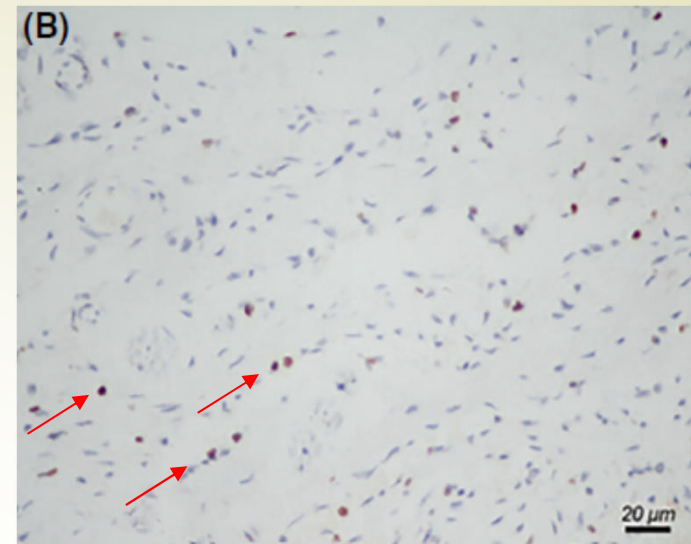
	EAP	Control	<i>p</i> value
cGMP (pmol/mg prot)	0.62 ± 0.02	1.18 ± 0.06	0.025*
SOD (U/mg prot)	73.28 ± 12.82	153.07 ± 14.25	0.012*
MDA (nmol/mg prot)	5.68 ± 1.40	2.58 ± 0.50	0.009**

Riduzione significativa del cGMP, con aumento dello stress ossidativo legato a una riduzione della capacità antiossidante (SOD) e all'aumento della MDA (specie reattiva elettrofila che può causare effetti tossici nelle cellule).

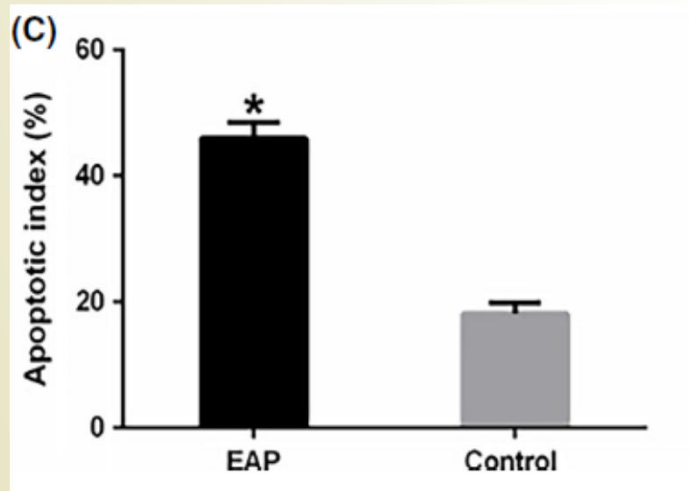




**EAP**



**Control**



Indice apoptotico (nuclei apoptotici / totali) significativamente più elevato in EAP rispetto ai Controlli ( $p < 0.05$ ).

## **Hyperestrogenism and low serum testosterone-17 $\beta$ -estradiol ratio are associated with non-bacterial male accessory gland inflammation**

Studio prospettico con gruppo di controllo condotto su 120 soggetti (100 con Non-bacterial MAGI e 20 controlli).

Criteri d'esclusione:

- BMI > 30, criptorchidismo, orchite, neoplasia testicolare, varicocele, patologie surrenaliche, patologie epatiche, ipertiroidismo, consumo abituale di alcool, Magi batterica, severa oligozoospermia (< 5 mil/ml).

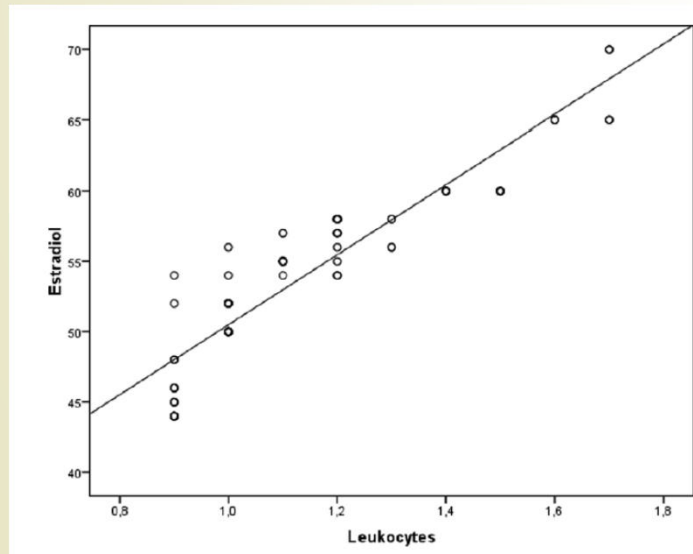
Bilancio ormonale con prelievo eseguito alle ore 8:00 dopo almeno 8 ore di sonno:

- Testosterone totale, Estradiolo, LH, FSH, PRL (0' e 30').

Ipogonadismo se TT < 2.49 ng/mL.

	MAGI		Controls
<i>Hormonal evaluation</i>			
Testosterone (ng/mL)	4.0 ± 2.0		4.5 ± 2.1
17β-estradiol (pg/mL)	55.0 ± 15.0*	←	26.5 ± 12.0
Testosterone-17β-estradiol ratio	72.7*	←	173.0
Follicle stimulating hormone (mIU/mL)	3.0 ± 0.6		2.5 ± 0.4
Luteinizing hormone (mIU/mL)	2.5 ± 0.4		2.2 ± 0.8
Prolactin (ng/mL)	8.0 ± 6.0		9.5 ± 8.0
Testosterone deficiency (%)	18.00*	←	2.00
17β-estradiol excess (%)	25.00*	←	3.00

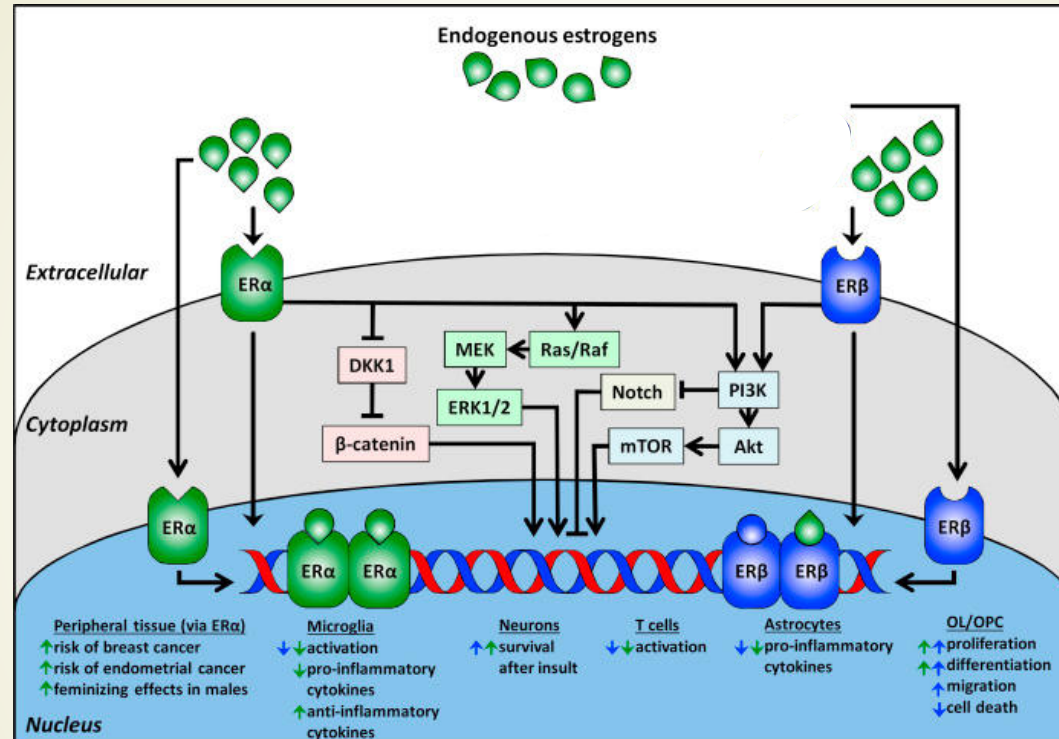
Riduzione significativa ( $p < 0.05$ ) del rapporto TT/E2 con aumento significativo dei livelli di E2; percentuale di soggetti con ipogonadismo significativamente maggiore rispetto ai controlli.



All'analisi di regressione lineare (corretta per età e BMI), l'aumento dei leucociti era significativamente associato con l'elevazione dei livelli di E2 ( $r = 0.925$ ,  $p < 0.01$ ) ma non con un decremento dei livelli di TT ( $r = -0.006$ ,  $p = 0.95$ ).

L'ipotesi è che la riduzione del rapporto TT/E2 possa essere un fattore di rischio per l'infiammazione cronica.

Gli estrogeni modulano la propria azione legandosi a due recettori specifici: ER $\alpha$  e ER $\beta$ .



ER $\alpha$  nella prostata è localizzato prevalentemente nelle cellule stromali e la sua attivazione si associa a iperplasia e infiammazione.

ER $\beta$  è espresso nelle cellule epiteliali e agisce come mediatore dei processi antiproliferativi (topi Er $\beta$  ko sviluppano iperplasia stromale).

## Male Accessory Gland Infection: Relevance of Serum Total Testosterone Levels.


Studio condotto su 200 soggetti fertili (24-67 aa) con MAGI sintomatica ecograficamente caratterizzata, suddivisi in 6 gruppi in base ai livelli di TT.

- (i) *Group 1*:  $TT \leq 2.7 \text{ ng mL}^{-1}$ ,
- (ii) *Group 2*:  $TT > 2.7 \text{ and } \leq 3.6 \text{ ng mL}^{-1}$ ,
- (iii) *Group 3*:  $TT > 3.6 \text{ and } \leq 4.4 \text{ ng mL}^{-1}$ ,
- (iv) *Group 4*:  $TT > 4.4 \text{ and } \leq 5.3 \text{ ng mL}^{-1}$ ,
- (v) *Group 5*:  $TT > 5.3 \text{ and } \leq 6.6 \text{ ng mL}^{-1}$ ,
- (vi) *Group 6*:  $TT > 6.6 \text{ ng mL}^{-1}$ .

	Group 1 (TT ≤ 2.7) (n = 34)	Group 2 (TT > 2.7 and ≤3.6) (n = 33)	Group 3 (TT > 3.6 and ≤4.4) (n = 37)	Group 4 (TT > 4.4 and ≤5.3) (n = 30)	Group 5 (TT > 5.3 and ≤6.6) (n = 36)	Group 6 (TT > 6.6) (n = 30)
Age, median (IQR)	40.0 (36.0–42.0)	41.0 (33.5–42.0)	38.0 (31.5–42.0)	33.0 (30.0–40.5)*	36.0 (28.0–40.0)*	30.0 (26.0–39.0)*
BMI, median (IQR)	26.5 (23.0–30.25)	26.0 (23.0–30.0)	24.0 (23.0–28.0)	24.5 (23.0–28.0)	23.0 (23.0–25.75)*	22.0 (22.0–23.5)*
FSH, median (IQR)	3.2 (3.0–3.42)	3.0 (2.85–3.2)	3.0 (2.8–3.1)	3.05 (2.8–3.2)	2.8 (2.35–3.0)*	2.5 (2.2–2.9)*
LH, median (IQR)	6.5 (6.0–7.2)	6.0 (4.7–6.1)	4.5 (4.2–5.1)*	4.2 (4.07–4.6)*	4.2 (3.52–4.6)*	3.8 (3.1–4.2)*
Duration of symptoms, median (IQR)	28.0 (15.0–21.0)	16.0 (15.0–28.0)	9.0 (7.0–12.0)*	6.0 (5.0–8.0)*	5.0 (4.0–6.0)*	3.0 (2.0–4.0)*
Testicular volume, median (IQR)	8.0 (6.75–10.0)	10.0 (8.5–12.0)*	15.0 (14.0–17.0)*	17.0 (15.0–18.0)*	19.0 (17.2–21.0)*	22.0 (20.0–23.0)*
Microbial forms (%)	4 (11.8)	5 (15.2)	8 (21.6)	4 (13.3)	3 (8.3)	4 (13.3)
P	7 (7.9)	9 (10.1)	16 (18.0)	16 (18.0)	22 (24.7)	19 (21.3) <sup>†</sup>
PV	12 (21.1)	12 (21.1)	10 (17.5)	9 (15.8)	9 (15.8)	5 (8.8)
PVE	14 (26.9)	12 (23.1)	8 (15.4)	8 (15.4)	7 (13.5)	3 (5.8) <sup>†</sup>
UP	5 (6.5)	3 (3.9)	13 (16.9)	16 (20.8)	20 (26.0)	20 (26.0) <sup>†</sup>
BP	31 (27.0)	27 (23.5)	19 (26.5)	14 (12.2)	17 (14.8)	7 (6.1) <sup>†</sup>
UPV	7 (17.5)	7 (17.5)	8 (20.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	3 (7.5)
BPV	6 (35.3)	5 (29.4)	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (5.9)
UPVE	4 (16.7)	4 (16.7)	3 (12.5)	5 (20.8)	7 (29.2)	1 (4.2)
BPVE	10 (33.3)	8 (26.7)	5 (16.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	1 (3.3) <sup>†</sup>
HCUF	2 (3.0)	3 (4.5)	10 (15.2)	14 (21.2)	19 (18.8)	18 (27.3) <sup>†</sup>
FSUF	22 (30.1)	17 (23.3)	12 (16.4)	9 (12.3)	10 (13.7)	3 (4.1) <sup>†</sup>

IQR: interquartile range; \*P < 0.05 versus Group 1; <sup>†</sup>P < 0.05 at chi-square test.

UP: unilateral prostatitis; BP: bilateral prostatitis; UPV: unilateral prostatovesiculitis; BPV: bilateral prostatovesiculitis; UPVE: unilateral prostates-vesiculo-epididymitis; BPVE: bilateral prostates-vesiculo-epididymitis.



All'analisi multivariata di regressione logistica (corretta per età e BMI), i livelli di TT si sono dimostrati essere fattore predittivo indipendente per:

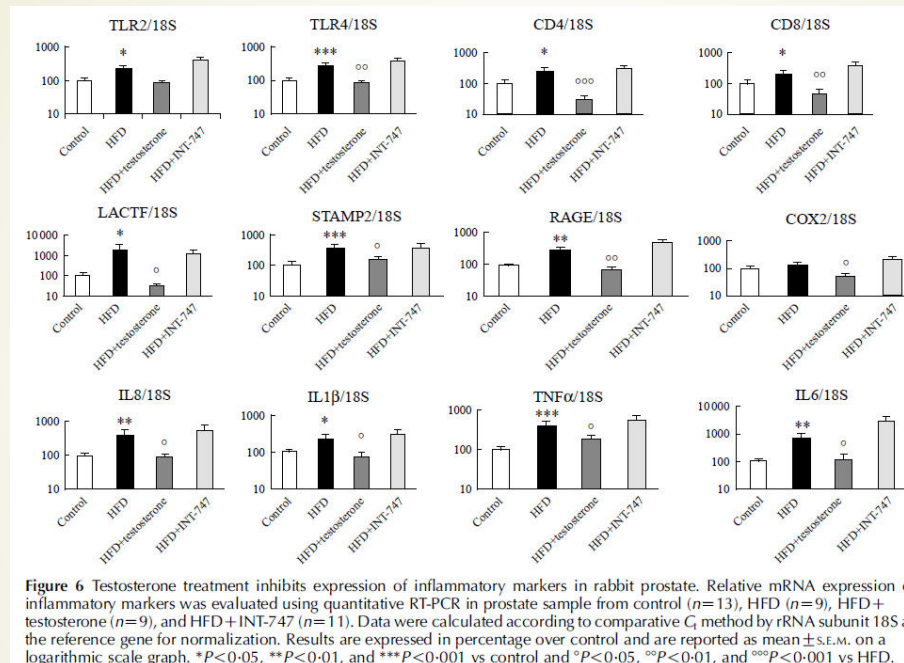
- P (OR = 1.533 [95% CI: 1.272–1.848];  $P < 0.01$ )
- PV (OR = 0.818 [95% CI: 0.675–0.992];  $P < 0.01$ )
- PVE (OR = 0.714 [95% CI: 0.578–0.880];  $P < 0.01$ )
- UP (OR = 1.847 [95% CI: 1.498–2.278];  $P < 0.01$ )
- BP (OR = 0.615 [95% CI: 0.493–0.766];  $P < 0.01$ )
- BPV (OR = 0.505 [95% CI: 0.321–0.796];  $P < 0.01$ )
- BPVE (OR = 0.610 [95% CI: 0.458–0.812];  $P < 0.01$ )
- HCUF (OR = 2.201 [95% CI: 1.702–2.848];  $P < 0.01$ )
- FSUF (OR = 0.607 [95% CI: 0.494–0.746];  $P < 0.01$ )

**In particolare, la riduzione dei livelli di TT con la presenza di forme complicate (PV, PVE), bilaterali (P, PV, PVE) e con la variante fibrosclerotica.**

**Livelli di TT > 6.6 ng/ml, invece, indicherebbero la presenza di forme non complicate (P) o della variante ipertrofico/congestizia.**

# Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit

Linda Vignozzi<sup>1</sup>, Annamaria Morelli<sup>1</sup>, Erica Sarchielli<sup>3</sup>, Paolo Comeglio<sup>1</sup>, Sandra Filippi<sup>4</sup>, Ilaria Cellai<sup>1</sup>, Elena Maneschi<sup>1</sup>, Sergio Serni<sup>5</sup>, Mauro Gacci<sup>5</sup>, Marco Carini<sup>5</sup>, Marie-Pierre Piccinni<sup>6</sup>, Farid Saad<sup>7,8</sup>, Luciano Adorini<sup>9</sup>, Gabriella B Vannelli<sup>3</sup> and Mario Maggi<sup>1,2</sup>



Nel modello animale ipogonadico, la somministrazione di analoghi del testosterone è in grado di ridurre:

- L'espressione di citochine pro-infiammatorie (IL8, IL6, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ )
- L'attivazione di linfociti T, macrofagi e neutrofili
- L'ipossia tissutale
- La fibrosi



# EP: patogenesi.

## The pathophysiology of acquired premature ejaculation

Chris G. McMahon<sup>1</sup>, Emmanuele A. Jannini<sup>2</sup>, Ege C. Serefoglu<sup>3</sup>, Wayne J. G. Hellstrom<sup>4</sup>

1. La correlazione tra infezioni/inflammazioni seminali ed EP è supportata da diversi studi epidemiologici.
2. L'esatto meccanismo che possa spiegare il link tra queste condizioni non è stato ancora esattamente elucidato.
3. La severità di EP (PEDT) correla con la severità dei sintomi di prostatite e con i livelli di concentrazione seminale di IL-8.
4. E' stata ipotizzata una possibile interferenza sulla modulazione del riflesso eiaculatorio ma non vi sono evidenze in merito.
5. Impatto negativo sulla funzione sessuale legato alla presenza di ansia, stress, depressione, dolore cronico, DE e disturbi urinari.

## EP: patogenesi.

### Acquired premature ejaculation and male accessory gland infection: relevance of ultrasound examination

Sandro La Vignera<sup>1</sup>, Rosita A Condorelli<sup>1</sup>, Enzo Vicari<sup>1</sup>, Vincenzo Favilla<sup>2</sup>, Giuseppe Morgia<sup>2</sup>, Aldo E Calogero<sup>1</sup>

Studio prospettico con gruppo di controllo condotto su 100 pazienti, 50 con MAGI e aEP (MAGI-APEpos) e 50 con MAGI in assenza di aEP (MAGI-APEneg).

Diagnosi di aEP se IELT < 3 min e PEDT > 11.

L'estensione del processo infettivo/inflammatorio è stata valutata con l'esecuzione di ecocolordoppler scrotale e prostatovescicolare per via transrettale (TRUS).

TRUS eseguita con valutazione pre- e post-eiaculatoria (con astinenza eiaculatoria pari a 4 giorni e subito dopo l'eiaculazione).

US criteria	n=50 (%)	
	MAGI-APEpos	MAGI-PEneg
<b>P (prostatitis)</b>		
P 1	25.0 (50)	25.0 (50)
P 2	5.0 (10)*	25.0 (50)
P 3	20.0 (40)	20.0 (40)
P 4	10.0 (20)	20.0 (40)
P 5	5.0 (10)*	15.0 (30)
P 6	5.0 (10)*	15.0 (30)
P 1-6	12.0 (24)*	20.0 (40)
<b>V (vesiculitis)</b>		
V 1	40.0 (80)*	10.0 (20)
V 2	10.0 (20)	2.0 (4)
V 3	5.0 (10)	10.0 (30)
V 4	10.0 (20)	2.0 (4)
V 5	25.0 (50)*	10.0 (20)
V 6	10.0 (20)	10.0 (20)
V 7	10.0 (20)	10.0 (20)
V 8	25.0 (50)*	2.0 (4)
V 1-8	17.0 (34)*	7.0 (14)
<b>E (epididymitis)</b>		
E 1	45.0 (90)*	5.0 (10)
E 2	45.0 (90)*	2.0 (4)
E 3	10.0 (20)	2.0 (4)
E 4	10.0 (20)	10.0 (20)
E 5	5.0 (10)	10.0 (20)
E 6	25.0 (50)*	10.0 (20)
E 1-6	23.0 (46)*	7.0 (14)
<b>All US criteria</b>		
P 1-6+V 1-8+E 1-6	17.0 (34)*	12.0 (22)

Nei pazienti MAGI-APEpos è stato possibile osservare con frequenza maggiore: :

- **Aumento del diametro A-P delle vescicole seminali pre-eiaculazione**
- **Presenza di aree policicliche intraluminali**
- **Minor riduzione del diametro A-P dopo eiaculazione**
- **Aumento del diametro A-P della testa e/o della cauda epididimaria**
- **Presenza di multiple cisti nella testa e/o nel corpo dell'epididimo**
- **Alterata riduzione del diametro A-P della cauda epididimaria dopo eiaculazione**

Prostatitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs

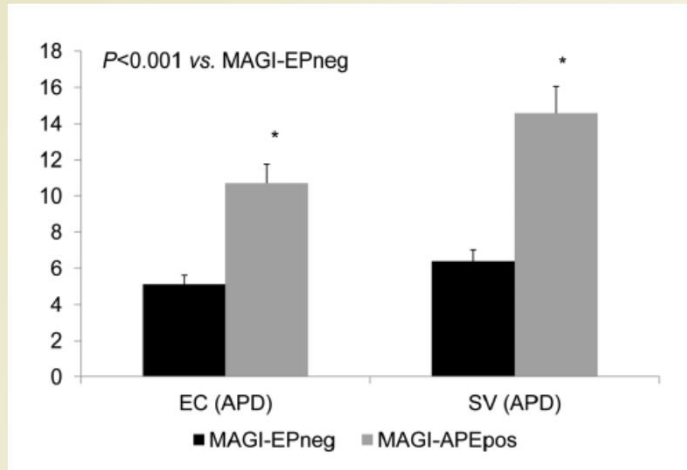
- Asymmetry of the gland volume
- Areas of low echogenicity
- Areas of high echogenicity
- Dilatation of peri-prostatic venous plexus
- Single or multiple internal similar cystic areas
- Area/s of moderate increased of vascularity (focal or multiple)

Vesiculitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs

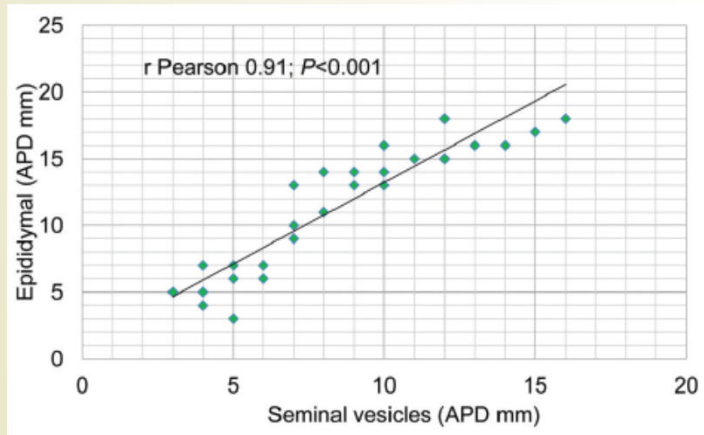
- Increase (>14 mm) anteroposterior diameter mono or bilateral
- Asymmetry >2.5 mm (normal 7-14 mm) compared to the controlateral vesicle
- Reduced (<7 mm) anteroposterior diameter mono or bilateral
- Glandular epithelium thickened and/or calcified
- Polycyclic areas separated by hyperechoic septa in one or both vesicles
- Fundus/body ratio >2.5
- Fundus/body ratio <1
- Antero-posterior diameter unchanged after recent immediately ejaculation

Epididymitis is suspected in the presence of >2 of the following ultrasonographic signs

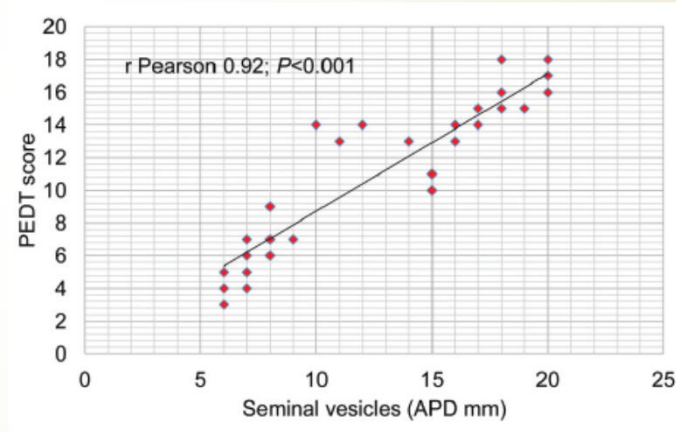
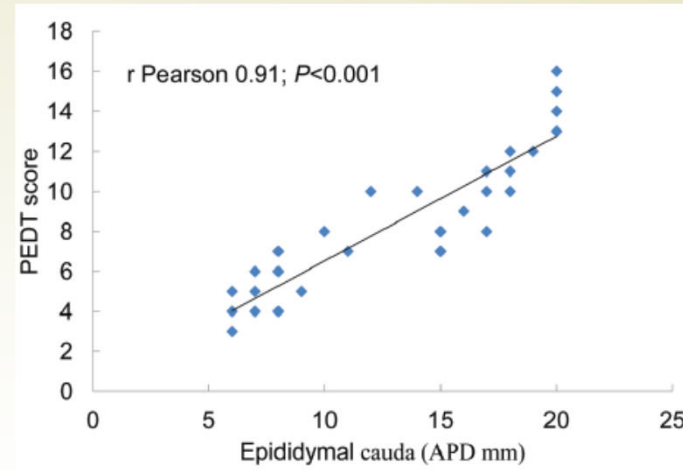
- Increase in size of the head (cranio-caudal diameter >12 mm) and/or of the tail (craniocaudal diameter >6 mm) (finding single or bilateral)
- Presence of multiple microcystis in the head and/or tail (finding single or bilateral)
- Low echogenicity or high echogenicity mono or bilateral
- Large hydrocele mono or bilateral
- Enlargement in superior part of the cefalic tract and superior/inferior part ratio >1
- Unchanged antero-posterior diameter of tail after ejaculation



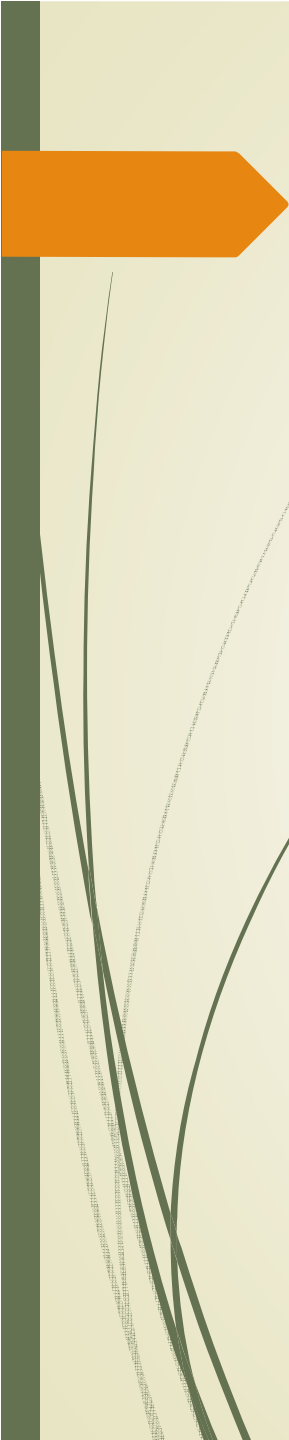
MAGI-APEpos presentano un diametro A-P medio delle vescicole seminali e della coda dell'epididimo significativamente maggiore.



Relazione lineare tra aumento del diametro A-P delle vescicole seminali e quello della coda dell'epididimo.



Relazione lineare tra aumento del punteggio PEDT e diametro A-P delle vescicole seminali e della coda dell'epididimo.



**Queste peculiari caratteristiche ecografiche potrebbero determinare un riduzione del tempo di latenza eiaculatorio secondario alla congestione e all'incremento del volume del fluido seminale.**

**L'estensione del processo infettivo/infiammatorio correla con la probabilità di sviluppare EP e con la severità del disturbo eiaculatorio.**



**Infezioni/infiammazioni prostatiche  
e disfunzioni sessuali: terapia.**

# Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome

Giuseppe Magistro<sup>a,\*</sup>, Florian M.E. Wagenlehner<sup>b</sup>, Magnus Grabe<sup>c</sup>, Wolfgang Weidner<sup>b</sup>, Christian G. Stief<sup>a</sup>, J. Curtis Nickel<sup>d</sup>

U	P	O	I	N	T	S
Urinary	Psychosocial	Organ specific	Infection	Neurologic/Systemic	Tenderness	Sexual Dysfunction
storage/voiding symptoms high postvoid residual	depression catastrophizing	prostate tenderness leukocytosis in prostatic fluid hematospermia extensive calcification lower urinary obstruction	positive cultures in prostatic samples previous UTI	pain beyond pelvis irritable bowel syndrome fibromyalgia chronic fatigue syndrome	pelvic floor spasm muscle trigger points	erectile dysfunction ejaculatory dysfunction orgasmic dysfunction
$\alpha$ -blockers anti-muscarinics	cognitive behavioral therapy counseling antidepressants anxiolytics	quercetin pollen extract	antibiotics	gabapentinoids tricyclic antidepressants acupuncture	physiotherapy pelvic floor relaxation muscle relaxants exercise heat therapy	PDE-5 inhibitors intracavernous injection intraurethral agents behavioral therapies SSRI topical agents

**Table 6** Antibiotic treatment options. Based on information adapted from Grabe et al. [9], the British National Formulary [109] and PERG expert consensus.

Antibiotic	Advantages	Considerations	PERG recommendation
<b>Quinolones:</b> e.g. Ciprofloxacin	Favourable pharmacokinetic profile, with good bioavailability and excellent penetration into prostate. Good activity against typical and atypical pathogens	Drug interactions; Phototoxicity; CNS adverse events (depending on choice of agent), tendonitis	Consider – first-line (Level 5) Dose and duration should be sufficient to eradicate the infection, e.g. ciprofloxacin 500 mg BID × 28 days
<b>Trimethoprim</b>	Active against most relevant pathogens. Monitoring unnecessary. Good penetration into prostate	No activity against <i>Pseudomonas</i> , some enterococci and some enterobacteriaceae	Consider – second-line Dose and duration should be sufficient to eradicate the infection, e.g. 200 mg BID × 28 days
<b>Tetracyclines:</b> e.g. Doxycycline	Good activity against <i>Chlamydia</i> and <i>Mycoplasma</i>	Contraindicated in renal and liver failure. Unreliable activity against coagulase-negative staphylococci, <i>E. coli</i> , other enterobacteriaceae, and enterococci. No activity against <i>P. Aeruginosa</i> . Risk of skin sensitisation	Consider – second-line Dose and duration should be sufficient to eradicate the infection, e.g. doxycycline 100 mg BID × 28 days
<b>Macrolides:</b> e.g. Azithromycin	Good penetration into prostate Active against <i>Chlamydia</i> and Gram-positive bacteria	Minimal supporting data from RCTs. Unreliable activity against Gram-negative bacteria	Reserve for special indications, based on advice from microbiologist and microbiological findings

*BID, twice daily (bis in die).*

**Box 4** Pathogens implicated in prostatitis. Adapted from Grabe et al. [9].

**Aetiologically recognised pathogens**

Escherichia coli  
Klebsiella spp.  
Proteus mirabilis  
Enterococcus faecalis  
Pseudomonas aeruginosa

**Organisms of debatable significance**

Staphylococci  
Streptococci  
Corynebacterium spp.  
Chlamydia trachomatis  
Ureaplasma urealyticum  
Mycoplasma hominis

**May cause CBP in those with immunodeficiency**

Mycobacterium tuberculosis  
Candida species  
Rare pathogens e.g. Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis,  
Histoplasma capsulatum

**Recommendations**

- Antimicrobial therapy may have a moderate effect on total, urinary, pain and QoL scores in CBP and CP/CPPS and should be considered as an initial treatment option (Level 1).
- Antimicrobial therapy should be guided by bacterial cultures and sensitivities, taking into consideration any drug interactions and/or contraindications (Level 2).
- For patients with early-stage CBP and CP/CPPS, offer a quinolone (e.g. ciprofloxacin or ofloxacin) for 4–6 weeks as first-line therapy.
- A repeated course of antibiotic therapy (4–6 weeks) should be offered only if a bacterial cause is confirmed or if there is a partial response to the first course.



### Recommendations (All Level 5)

- In patients with early-stage disease who present with pain symptoms, regular paracetamol may be offered.
- NSAIDs should be offered only for short-term treatment of pain, to patients with early-stage CBP or CP/CPPS whose symptoms are suspected to be due to an inflammatory process, or those judged to be experiencing an inflammatory flare. These patients should be under regular review by a GP.
- To prevent unwanted adverse effects, NSAIDs should be stopped within 4–6 weeks of treatment initiation if they do not reduce symptoms.
- In patients with early-stage CBP or CP/CPPS, use of opioids for pain management should be avoided, due to the risk of dependency.
- If pain is considered to be neuropathic in origin, treatment with a gabapentinoid (e.g. pregabalin or gabapentin), a tricyclic antidepressant (e.g. amitriptyline, nortriptyline or trimipramine) or a selective serotonin/noradrenaline (known in the USA as norepinephrine) reuptake inhibitor (SNRI; e.g. duloxetine) is warranted.

**Table 7** Treatment options for neuropathic pain. Based on information from the British National Formulary [109] and PERG expert consensus.

Analgesic class	Drug name	Starting dose	Maintenance dose	Common adverse effects	PERG practical points
Gabapentinoids	Gabapentin	100–300 mg at night	600 mg TID	Dizziness, sedation, dyspepsia, dry mouth, ataxia, peripheral oedema, weight gain	(Level 5) Few drug interactions. Safe in overdose. Gut transport mechanism can become saturated, limiting absorption from gastrointestinal tract
	Pregabalin	50–75 mg at night	300 mg BID	Dizziness, sedation, dyspepsia, dry mouth, ataxia, peripheral oedema, weight gain	(Level 5) Linear pharmacokinetics
Tricyclic antidepressants/ SNRIs	Amitriptyline	10 mg in evening	50–75 mg in evening	Sedation, dry mouth, blurred vision, urinary retention, constipation, postural hypotension, weight gain	(Level 5) Many patients obtain pain relief at lower dose
	Duloxetine	30 mg in evening (or in morning, if insomnia)	60–120 mg QD	Nausea, sedation, insomnia, headache, dizziness, dry mouth, constipation	(Level 5) Less sedating. May cause insomnia in some patients

*BID, twice daily (bis in die); QD, once-daily (quaque die); SNRI, serotonin-noradrenaline (known in the USA as norepinephrine) reuptake inhibitor; TID, three times daily (ter in die).*



**Grazie**