



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Specialistica a ciclo unico

in Medicina Veterinaria

Dipartimento di Medicina Animale Produzioni e Salute

TESI DI LAUREA

IPOFERTILITÀ NEL CANE MASCHIO

Relatore: Chiar.mo Prof. Stefano Romagnoli

Correlatore: dr.ssa Chiara Milani

Laureando: Davide Spinato

Matricola: 557560/MV

Anno Accademico 2011-2012

Indice	2
Introduzione	5
Capitolo Primo: cenni di anatomia, fisiologia e valutazione del seme	8
1.1 Scroto e testicoli	7
1.2 Spermatogenesi	10
1.3 Dotto deferente e funicolo spermatico	11
1.4 Prostata	12
1.5 Pene e prepuzio	12
1.6 Modalità di accoppiamento	13
1.7 Valutazione del seme	15
Capitolo Secondo: disordini dei testicoli ed epididimo	23
2.1 Anomalie congenite	23
2.2 Criptorchidismo	24
2.3 Orchiti ed epididimiti	27
2.4 Spermatocele e granuloma spermatico	30
2.5 Degenerazione testicolare ed atrofia	31
2.6 Neoplasie testicolari	31
2.7 Torsione del funicolo spermatico	36
Capitolo Terzo: Disordini dello scroto	39
3.1 Ernia scrotale	39
3.2 Idrocele	40
3.3 Dermatiti scrotali	41
3.4 Neoplasie scrotali	42
Capitolo Quarto: Disordini prostatici	45
4.1 Iperplasia prostatica benigna	45
4.2 Cisti prostatiche	54
4.3 Metaplasia squamosa	56

4.4 Prostatiti acute e croniche	57
4.5 Neoplasie prostatiche	57
Capitolo Quinto: Disordini di pene e prepuzio	65
5.1 Anomalie congenite	65
5.1.1 Difallia	65
5.1.2 Persistenza del frenulo penino	65
5.1.3 Ipospadi e altre patologie congenite di pene e prepuzio	66
5.2 Fimosi e parafimosi	68
5.3 Prolasso uretrale	69
5.4 Frattura dell'osso del pene e traumi al pene	69
5.5 Balanopostiti	71
5.6 Priapismo	72
5.7 Neoplasie di pene e prepuzio	74
Capitolo Sesto: quadri clinici tipici di infertilità	77
6.1 Approccio clinico al paziente infertile	77
6.2 Mancata erezione	79
6.3 Incapacità di eiaculare	80
6.4 Eiaculazione retrograda	81
6.5 Incapacità a portare a termine l'accoppiamento	82
6.6 Infertilità con accoppiamento e qualità del seme normali	83
6.7 Infertilità con accoppiamento normale e seme di qualità anormale	84
Capitolo Settimo: Casi clinici	98
7.1 Casi	97
7.2 Commenti	108
Bibliografia	115
Fonti iconografiche	132

Introduzione

Nell'allevamento canino i problemi di fertilità sono la causa di maggior preoccupazione negli allevatori.

L'infertilità esita, nel settore degli animali d'affezione sempre in costante crescita, in perdite finanziarie che incidono pesantemente nel management dell'allevamento. Forse a causa di un retaggio culturale i disturbi della fertilità sono imputati principalmente alla cagna, ma è importante sottolineare che anche il maschio può andare incontro a patologie che ne pregiudicano le capacità riproduttive.

L'identificazione della normale fertilità in un cane maschio richiede l'inseminazione di una cagna fertile, attraverso l'accoppiamento o l'inseminazione artificiale, con un adeguato numero di spermatozoi motili e morfologicamente normali, fertilizzazione degli oociti e una gravidanza seguita da nascita di cuccioli.

In primis è necessario definire che cosa si intende per ipofertilità, infertilità e sterilità. L'ipofertilità è definita come un tasso di concepimento inferiore al 75% in seguito ad un normale accoppiamento con una femmina di provata fertilità mentre l'infertilità è definita come una assenza di concepimento; per sterilità si intende invece l'incapacità a produrre o ad eiaculare spermatozoi normali (Feldman et al, 2004).

L'infertilità è un segno clinico che deve essere confermato, caratterizzato e localizzato prima di effettuare una diagnosi eziologica e considerare un eventuale intervento terapeutico.

L'obiettivo di questa tesi è analizzare i problemi di infertilità del cane maschio con particolare riferimento alle patologie che ne determinano l'insorgenza.

In questo lavoro di tesi dopo un breve capitolo di richiami di anatomo-fisiologia e valutazione del seme (Capitolo Primo) saranno illustrate le patologie dell'apparato riproduttore maschile del cane che possono essere causa di ipofertilità.

Saranno presi in considerazione i disordini dei testicoli ed epididimo, sia di origine congenita che infiammatoria, degenerativa e neoplastica (Capitolo secondo), i disordini dello scroto con riferimento all'ernia scrotale, alle dermatiti e alle neoplasie (Capitolo Terzo), i disordini prostatici tra i quali l'iperplasia benigna (IPB) (Capitolo Quarto), le patologie congenite, traumatiche, infiammatorie e neoplastiche di pene e prepuzio (Capitolo Quinto). Il Capitolo Sesto è dedicato ai quadri clinici tipici di ipofertilità quali l'azoospermia, l'oligospermia, l'ematospermia, la necrospermia e l'astenozoospermia.

L'ultimo capitolo consiste in una raccolta di casi clinici (2001-2011) riferiti presso l'ex Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università degli Studi di Padova.

Capitolo primo: cenni di anatomia, fisiologia e valutazione del seme

L'apparato riproduttore maschile è costituito da scroto, testicoli ed epididimo, dotto deferente e funicolo spermatico, prostata, pene e prepuzio.

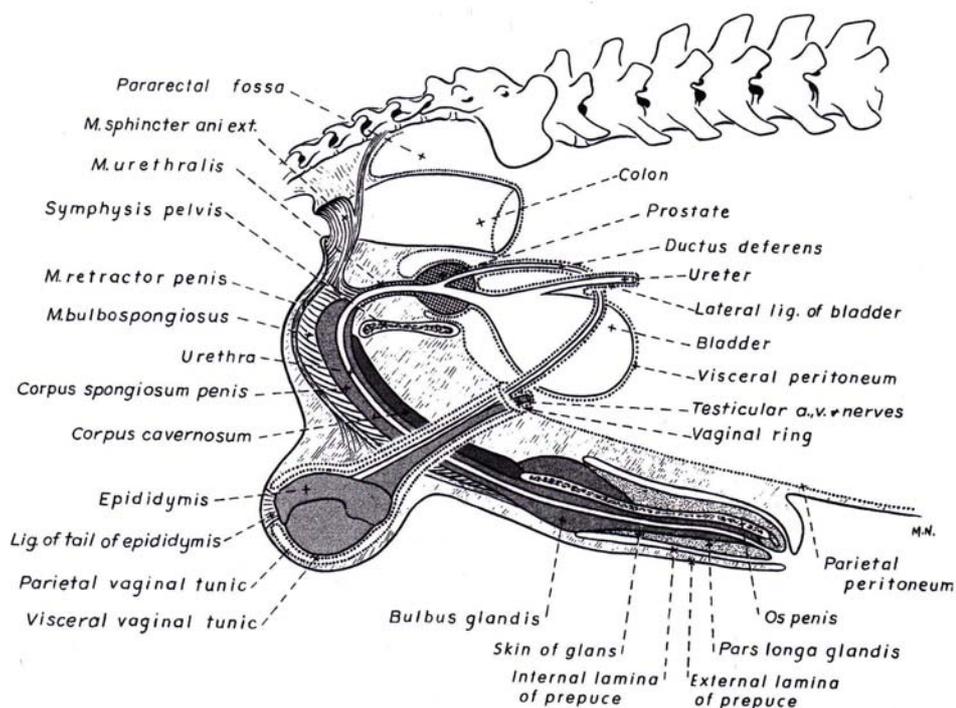


Figura 1.1 Rappresentazione schematica dell'apparato riproduttore del cane maschio. (Da Canine and Feline Theriogenology 2001)

1.1 Scroto e testicoli

Lo scroto del cane è globoso, poco pendulo, posto in posizione ventrale tra perineo ed inguine. I due compartimenti interni occupati dai testicoli sono separati da un setto. La cute dello scroto e la sottostante fascia, entrambe sottili, rendono agevole la palpazione, che permette di solito il riconoscimento del corpo e della coda dell'epididimo, del dotto deferente e del funicolo spermatico oltre che del testicolo stesso. Le dimensioni testicolari variano con il peso dell'animale; peso dei testicoli, volume e massa totale epididimale, e diametro totale testicolare sono correlati positivamente al peso (Johnston et al, 2001). I testicoli sono posizionati dorsocaudalmente nello scroto. La testa

dell'epididimo è posta sul polo craniale del testicolo, il corpo corre sulla superficie dorsomediale e la coda è attaccata al polo caudale attraverso il legamento proprio del testicolo. Il funicolo spermatico origina dalla coda dell'epididimo e si estende, medialmente al testicolo, attraverso il canale inguinale fino all'anello inguinale esterno. La vascolarizzazione è garantita principalmente dalle arterie e dalle vene testicolari che formano il plesso pampiniforme, un complesso vascolare che abbassa la temperatura del sangue arterioso prima che entri nel testicolo. L'ampio contatto tra i vasi arteriosi e venosi all'interno del cordone spermatico fa sì che il sangue venoso abbassi la temperatura di quello arterioso in entrata. Esistono numerosi altri fattori che contribuiscono a mantenere la temperatura testicolare di qualche grado inferiore a quella corporea tra cui la posizione extra-addominale dei testicoli, la mancanza di grasso nello spessore della fascia spermatica e la presenza di numerose ghiandole sudoripare. L'innervazione è data dal plesso testicolare del sistema nervoso simpatico.

I testicoli sono coperti dalla cute dello scroto, dalla tonaca dartos, dalla fascia spermatica esterna e interna, dalla tonaca vaginale parietale e viscerale, e dalla tonaca albugina, una capsula fibrosa densa. Il parenchima testicolare è diviso in lobuli da setti connettivali; i lobuli contengono i tubuli seminiferi, i quali, all'interno di ogni lobulo si connettono ai tubuli retti che entrano nella rete testis, che si continua nell'epididimo.

I testicoli sono costituiti da tre comparti funzionali:

- il comparto interstiziale, che contiene i vasi, le cellule del Leydig, e tessuto di sostegno;
- il comparto basale che contiene gli spermatogoni e le cellule del Sertoli che producono estrogeni e diidrotestosterone (DHT) a partire dal testosterone prodotto dalle cellule del Leydig e rilasciano molecole di nutrimento per le cellule in moltiplicazione;
- il comparto endoluminale che contiene gli spermatozoi in fase di maturazione e che è separato dal compartimento basale attraverso la barriera ematotesticolare.

Questa barriera è costituita dalle tight junctions delle cellule del Sertoli; essa è indispensabile per mantenere separati gli spermatozoi dagli altri comparti. Gli spermatozoi infatti, presentano sulla membrana plasmatica proteine di

superficie che vengono riconosciute come antigeni dalle cellule del sistema immunitario. La barriera emato-testicolare evita fenomeni autoimmuni anti-spermatozoo, poichè la competenza immunitaria è acquisita a livello embrionale prima della formazione dei primi spermatozoi che avviene in epoca pre-pubere (Aggugini et al, 2006). Questo fatto evita il verificarsi di fenomeni autoimmuni anti-spermatozoo, in relazione al fatto che la competenza immunitaria è acquisita a livello embrionale prima della formazione dei primi spermatozoi che avviene in epoca pre-pubere (Aggugini et al, 2006).

I testicoli provvedono a due importanti funzioni: la spermatogenesi e la secrezione di ormoni. Le cellule di Leydig producono Testosterone (T) conseguentemente a stimolazione da parte dell'ormone luteinizzante (LH) prodotto dall'ipofisi. Activina e Inibina sono prodotte dalle cellule del Sertoli e T esercita un feedback negativo sull'ipofisi, controllando la produzione di LH e FSH.

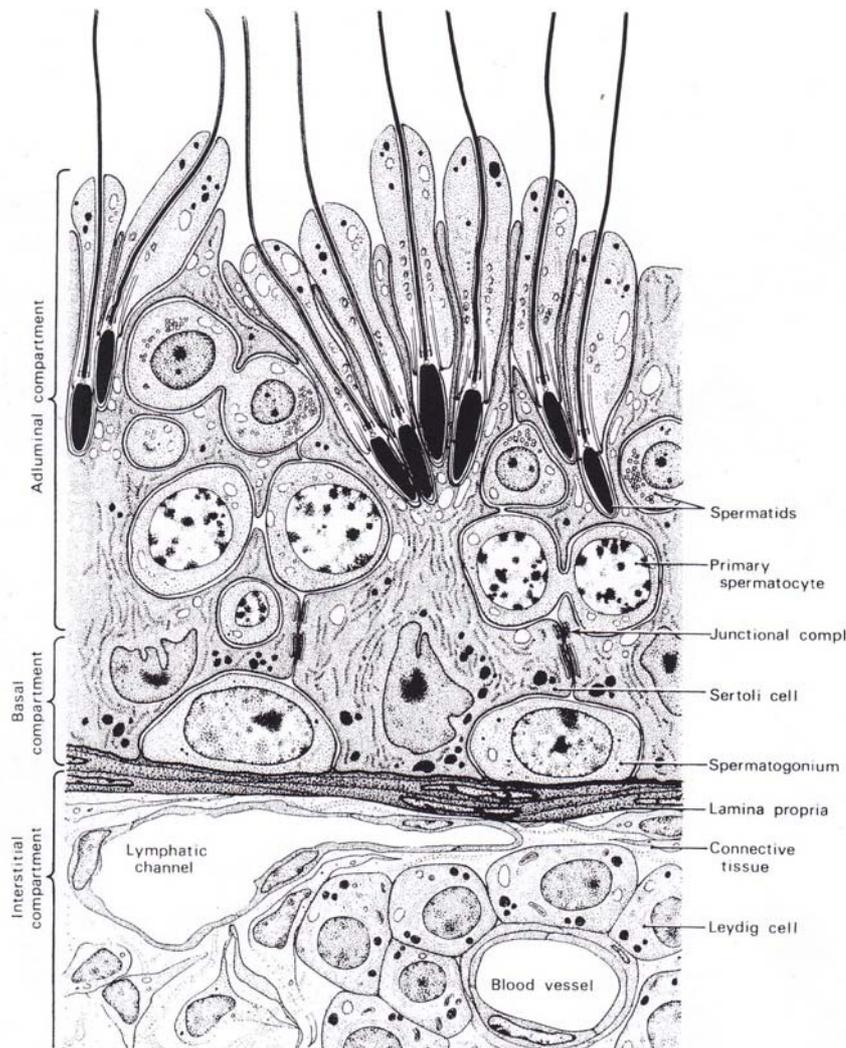


Figura 1.2 Struttura dei tubuli seminiferi. (Da Canine and Feline Theriogenology 2001)

1.2 Spermatogenesi

La spermatogenesi avviene all'interno dell'epitelio germinale dei tubuli seminiferi e consiste di spermatocitogenesi, formazione degli spermatidi, differenziazione degli spermatidi in spermatozoi.

- **Spermatocitogenesi:** consiste in una serie di mitosi degli spermatogoni. Essi originano tutti dagli spermatogoni A0 (cellule staminali di riserva). Sono distinguibili tre popolazioni di spermatogoni: gli spermatogoni A che vanno incontro a tre divisioni (A1, A2, A3), un tipo intermedio ed il tipo B che subisce due divisioni mitotiche (B1, B2).
- **Formazione degli spermatidi:** gli spermatogoni vanno incontro a meiosi e in seguito a due mitosi diventando spermatidi attraverso la fase di spermatociti.
- **Spermiogenesi:** gli spermatidi subiscono varie trasformazioni strutturali e morfologiche che li portano a diventare spermatozoi. Tali trasformazioni sono distinguibili in 4 fasi (fase del Golgi, fase del cappuccio, fase dell'acrosoma e fase di maturazione) (Aggugini et al, 2006). Gli spermatozoi immaturi, rilasciati dai tubuli seminiferi ai tubuli retti, vengono convogliati all'epididimo attraverso la rete testis. Gli spermatozoi durante il passaggio attraverso l'epididimo acquisiscono motilità e vengono stoccati nella coda di questo (Dhuarte et al, 1995).

La popolazione proliferante è stimolata a dividersi con un intervallo di tempo fisso, che nel cane, è di 13.7 ± 0.7 giorni. Il tempo impiegato dai vari tipi cellulari è di 20.9 giorni nello stadio di spermatociti primari, di 0.5 giorni nello stadio di spermatociti secondari e 21.1 giorni nello stadio di spermatici. (Foote et al, 1972).

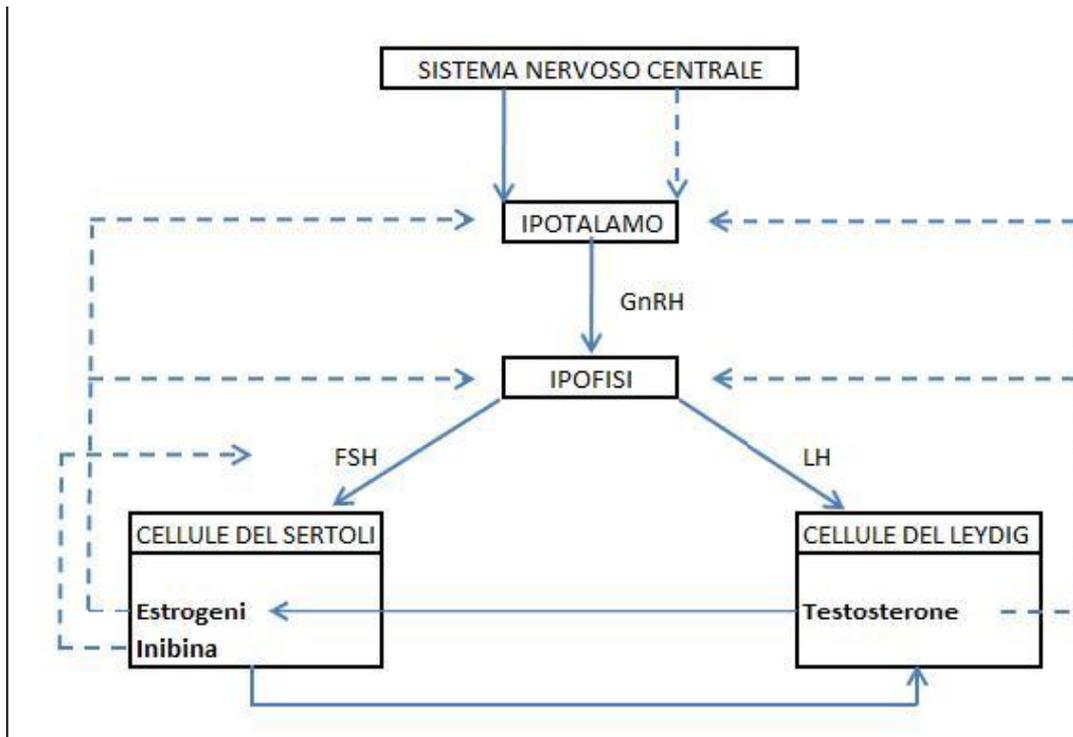


Figura 1.3 Rappresentazione schematica dei meccanismi che regolano la secrezione ormonale nel cane maschio (freccia= feedback positivo alla secrezione, freccia tratteggiata= inibizione alla secrezione)

1.3 Dotto deferente e funicolo spermatico

Il dotto deferente è un organo pari che corre lungo la superficie dorsomediale del testicolo, entra nella cavità addominale attraverso il canale inguinale, incrocia l'uretere e penetra la superficie dorsomediale della prostata lateralmente alla cresta uretrale che si solleva a formare il collicolo seminale. Il funicolo spermatico è composto dal dotto deferente, vasi e nervi testicolari, e arteria e vena del dotto deferente, contenute nel mesodotto deferente e nel mesorchio, tonaca parietale e fascia spermatica che forma il processo vaginale. L'anello vaginale si forma dove il funicolo con annesso processo vaginale entra nell'anello inguinale profondo. A questo livello il deferente si separa dalle altre parti del funicolo spermatico ed entra nel canale inguinale.

Il canale inguinale è un'apertura, attraverso la muscolatura addominale, che permette il passaggio del testicolo dalla cavità addominale alla cavità scrotale durante i primi giorni di vita nel cane, ed è formata dal muscolo retto dell'addome medialmente, l'obliquo interno cranialmente e l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno lateralmente e caudalmente (Baumans et al, 1982).

1.3 Prostata

La prostata è l'unica ghiandola accessoria del cane; è un organo retroperitoneale che circonda l'uretra e il collo della vescica, è delimitata dal retto dorsalmente, dalla sinfisi pubica e dalla parete addominale, e spinge la vescica dalla pelvi verso l'addome. Fino alla pubertà la prostata è situata in cavità pelvica, successivamente il suo graduale incremento di volume, ne determina un suo spostamento in cavità addominale. E' ricoperta da una spessa capsula connettivale e alla sua vascolarizzazione provvedono principalmente l'arteria prostatica (ramo della pudenda) e le vene prostatiche. L'innervazione è sia di tipo simpatico che parasimpatico. L'organo si presenta diviso in due lobi da un prominente e fibroso setto mediano; l'uretra passa attraverso il centro della ghiandola dorsalmente e al suo incrocio si presenta a forma di V per la presenza della cresta uretrale. I due lobi sono poi ulteriormente suddivisi in lobuli da setti connettivali, e sono costituiti da un epitelio colonnare. I numerosi duttuli prostatici sboccano direttamente nell'uretra attorno ai deferenti dando origine al collicolo seminale. La posizione craniocaudale è dipendente dalle dimensioni dell'organo; la prostata è infatti un organo androgeno dipendente e la castrazione ne causa un significativa atrofia (O'Shea, 1962). La persistente secrezione di androgeni durante la vita del cane causa gradualmente un aumento delle dimensioni sia nella sua componente tubulare che stromale e un aumento delle dimensioni e del numero delle cellule epiteliali. Peso, volume, lunghezza, spessore e diametro prostatici sono infatti correlati positivamente con l'età fino agli 11 anni; in seguito si verifica l'involuzione senile (Ruel et al, 1998).

1.5 Pene e prepuzio

Il pene del cane è composto da tre parti: la radice, il corpo e il glande. La radice prossimale o, crus penis, contiene il corpo cavernoso ed è ricoperta da uno spesso strato di albuginea e dal muscolo ischiocavernoso; essa è attaccata all'arco ischiatico tra le tuberosità ischiatiche. Il corpo origina dove le due crura si uniscono, ed è costituito da due corpi erettili separati da un setto connettivale. L'uretra corre centralmente contenuta nel corpo spongioso. Le

due parti del corpo si fondono alla base del pene. Il glande è invece costituito dal bulbo (espansione del corpo spongioso) e dalla pars longa del glande.

La vascolarizzazione è garantita dalle arterie pudenda interna e perineali e dalle vene pudende interna ed esterna e dorsale del pene.

L'innervazione è sia simpatica (nervo pelvico) che parasimpatica (nervo ipogastrico).

Il prepuzio è pendulo verso la sua estremità craniale dove è sospeso all'addome da una plica della cute. La mucosa si continua con quella peniena nel fornice. Il muscolo prepuziale è un sottile anello di muscolo cutaneo che previene un'eccessiva dilatazione dell'ostio prepuziale quando il pene è flaccido e ne favorisce il riposizionamento dopo la detumescenza.

L'erezione è il risultato della stimolazione parasimpatica (Carati et al, 1988). Essa consiste in un iniziale aumento della pressione nel corpo spongioso. L'aumento della pressione è successivo nel corpo cavernoso, ma è di tre volte superiore a quella del corpo spongioso. Il rilassamento della muscolatura liscia del corpo cavernoso diminuisce la resistenza intracavernosa con conseguente aumento del flusso arterioso, compressione della radice del pene e del bulbo da parte del muscolo ischiocavernoso e bulbospongioso, rispettivamente, e riduzione del deflusso venoso per la compressione del lume venoso della tonaca albuginea. L'occlusione venosa non è completa; è stato dimostrato infatti che una parte del sangue defluisce quando la pressione nel corpo cavernoso raggiunge livelli massimali (Carati et al, 1988).

L'erezione coinvolge primariamente il glande, e si completa a penetrazione avvenuta attraverso la formazione del blocco coitale.

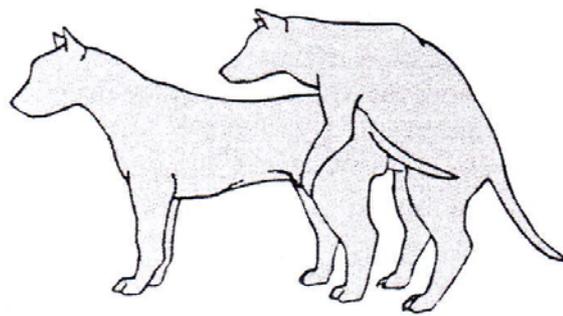
L'innervazione simpatica oltre a causare l'eiaculazione determina un aumento delle resistenze arteriolari che permettono una diminuzione della pressione nel corpo cavernoso favorendone la detumescenza.

1.6 Modalità di accoppiamento

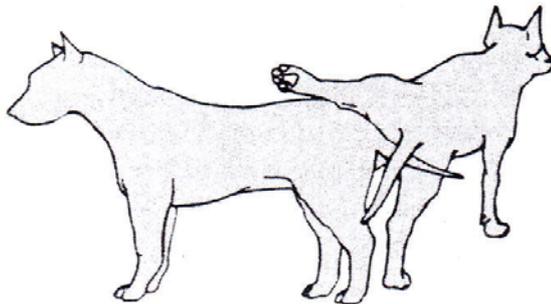
Le principali fasi del comportamento sessuale sono l'avvicinamento della femmina, corteggiamento e copula.

Solitamente il maschio, dopo aver annusato la femmina per un tempo che varia da alcuni secondi ad alcuni minuti, sale sulla femmina effettuando diverse

spinte pelviche per realizzare l'intromissione. Questa fase ha una durata di qualche minuto; non appena si realizza l'intromissione avviene l'eiaculazione della prima e della seconda frazione spermatica (cfr paragrafo successivo). A questa fase segue quella del blocco coitale (coital lock), dato dall'aumento della pressione a livello del glande, in cui il pene completa l'erezione; in seguito il maschio smonta e il pene compie una flessione di 180°. Questa torsione viene garantita dall'occlusione venosa, che mantiene l'erezione a dispetto dell'elevata pressione intravaginale durante il blocco coitale, fenomeno unico nei canidi tra gli animali domestici. Durante questa fase, di durata tra i 5 e i 45 minuti, viene eiaculata la terza frazione costituita da fluido prostatico (Haupt et al, 1998). La detumescenza del pene avviene con la contrazione della muscolatura liscia nella parete sinusoidale del tessuto cavernoso, permettendo il ripristino del normale lume venoso e dell'outflow sanguigno ed i due animali si separano (Valij et al, 1972).



FIRST STAGE COITUS



THE TURN

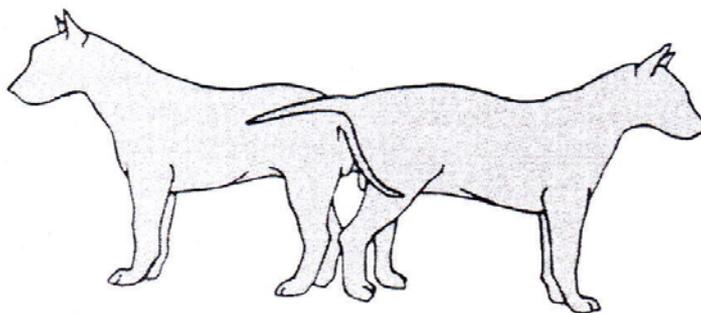


Figura 1.4 Rappresentazione schematica delle 3 fasi dell'accoppiamento nel cane. (Da Canine and Feline Theriogenology 2001)

1.7 Valutazione del seme

La raccolta del seme è un elemento fondamentale per una completa valutazione della fertilità del soggetto, per i casi di sospetta ipofertilità, per effettuare esami citologici e microbiologici o per effettuare inseminazioni artificiali con seme fresco, refrigerato o congelato.

L'eiaculazione mediante stimolazione manuale è il metodo comunemente utilizzato per prelevare il seme; l'elettroeiaculazione è riportata ma di solito non necessaria (Johnston et al, 2001). Il prelievo dovrebbe essere effettuato in un luogo il più confortevole possibile, senza rumori e con un pavimento non scivoloso. Per i maschi non esperti può rendersi necessaria la presenza di una

femmina in estro, o alternativamente è possibile far annusare al cane un tampone vaginale effettuato in una femmina in estro. Se possibile il prelievo dovrebbe essere fatto utilizzando una vagina artificiale di lattice attaccata ad una provetta graduata e sterile per evitare qualsiasi contaminazione. L'operatore stimola il pene tramite massaggio attraverso il prepuzio, appena la glande inizia ad aumentare di volume, si sfodera dal prepuzio e si introduce il pene nella vagina artificiale per la raccolta, effettuando una certa pressione a livello del bulbo del glande.

In questa fase molti cani tendono ad alzare uno degli arti posteriori per scavalcare la mano dell'operatore, il quale deve assecondare tale movimento spostando caudalmente il pene, fra gli arti posteriori, simulando una monta naturale. L'esposizione al lattice della vagina artificiale dovrebbe essere minima, poiché si è visto che il contatto con esso determina una riduzione della motilità degli spermatozoi (Johnston et al, 2001); se la tecnica è realizzata correttamente comunque il contatto è minimo.

Il seme viene eiaculato in tre frazioni (vedi tabella 1.1):

- **prima frazione o prespermatia:** probabilmente origina dalla prostata (Allen et al, 1990); di solito è in piccola quantità, di colore chiaro e acellulare e viene emessa durante le spinte pelviche.
- **seconda frazione:** di colore opalescente, è composta dagli spermatozoi stoccati nella coda dell'epididimo e il suo volume varia tra 1 e 4 ml e viene eiaculata nelle ultime spinte pelviche.
- **terza frazione:** di colore chiaro e volume abbondante (2-40 ml), è composta dal liquido prostatico ed è emessa dopo le spinte pelviche fin tanto che permane l'erezione.

La valutazione del seme include la determinazione del volume, colore, pH della terza frazione, percentuale di spermatozoi progressivamente motili, della concentrazione e numero totale di spermatozoi nell'eiaculato, della percentuale degli spermatozoi morfologicamente normali, e l'allestimento di un esame citologico e colturale.

La qualità del seme è influenzata da diversi fattori, quali ad esempio l'ambiente di raccolta, la presenza di patologie nello stallone (sia sistemiche che proprie dell'apparato riproduttivo), l'età e la razza, e la stagione dell'anno. Gli esemplari molto giovani e gli anziani hanno un seme di bassa qualità; uno studio condotto

su Dalmata e Rottweilers ha dimostrato una qualità significamene superiore negli esemplari con meno di sei anni, con un numero totale maggiore di spermatozoi e di progressivamente motili (Seager et al, 1996).

Anche le differenze di razza hanno un ruolo rilevante nelle caratteristiche del seme, i meticci hanno un eiaculato migliore rispetto agli esemplari puri e quelli di taglia grande producono un volume maggiore con un numero totale di spermatozoi maggiore (Johnston et al, 2001).

La stagione dell'anno (nell'emisfero boreale) sembra inoltre avere ripercussioni, sembra infatti secondo uno studio realizzato da Taikishi nel 1976 che nei mesi primaverili il seme abbia le migliori caratteristiche rispetto al resto dell'anno, e che nei mesi estivi ci sia invece una diminuzione nella concentrazione totale e nella motilità degli spermatozoi (johnston et al, 2001).

Nella valutazione del seme è opportuno tenere presente che lunghi periodi di pausa sessuale possono determinare un aumento nelle anomalie spermatiche, per lo più quelle secondarie, del numero di spermatozoi morti (necrospermia) e una riduzione della motilità complessiva (Feldman et al, 1998). Se si ripete il prelievo una seconda volta è possibile ottenere un campione normale (Feldman et al, 1998). Per contro, è stato osservato che il prelievo del seme effettuato troppo spesso (più di una volta ogni due giorni), provoca una drastica diminuzione del numero totale di spermatozoi per eiaculato (Taha et al, 1983) e un decremento nella ritenzione delle gocce citoplasmatiche prossimali (Boucher et al, 1985). Il seme canino è considerato di bassa qualità nel momento in cui ci sono meno del 60% di spermatozoi morfologicamente normali, meno del 60% di spermatozoi progressivamente mobili e una produzione spermatica totale minore di 200 milioni di spermatozoi (Johnston et al, 2001).

Tabella 1.1: caratteristiche del seme normale

Vol= volume in ml

Concentr= concentrazione in milioni/ml,

Tot spz/eiac= numero totale di spermatozoi per eiaculato in milioni/ml,

% progr. Mot.= percentuale di spermatozoi progressivamente motili,

% MNS= percentuale di spermatozoi morfologicamente normali,

Wbc*= white blood cells in campione centrifugato

	Prima frazione	Seconda frazione	Terza frazione	Eiaculato totale
Vol	0.5-5	1.0-4.0	1.0-80.0	2.5- >80-0
Colore	Chiaro	Opalescente	Chiaro	Opalescente
Concentr.	-	4-400	-	4-400
Tot. Spz/eiac	-	300-2000	-	300-2000
% progr. mot.	-	> 70%	-	> 70%
% MNS	-	> 80%	-	> 80%
pH	-	-	6.3	6.3-6.7
Wbc*	0-3	0-3	-	< 6

La valutazione del seme, secondo Johnston(1991) può essere distinta in:

-Valutazione macroscopica: volume, colore, pH

-Valutazione microscopica: motilità, concentrazione, morfologia e vitalità

VALUTAZIONE MACROSCOPICA

- **Volume:** si considera normale il volume tra 1.0 e 80.0 ml (Allen et al, 1991). Il volume non è indicativo della qualità del seme, dato che dipende dalla quantità di liquido prostatico raccolto dall'operatore (sono riportati casi in letteratura in cui maschi hanno eiaculato liquido prostatico per oltre 20 minuti). Il volume dovrebbe essere registrato al fine del calcolo del numero totale di spermatozoi.

- **Colore:** viene considerato normale dal biancastro al bianco opalescente. Un colore tendente al giallo indica contaminazione con urine o essudato infiammatorio, il verde può derivare dalla presenza di essudato purulento, rosso indica contaminazione di sangue recente mentre brunastro suggerisce una contaminazione di sangue meno recente, in genere di origine prostatica o traumatica durante la raccolta del campione. Un colore troppo chiaro o trasparente è invece segno di azoospermia.
- **pH:** fisiologicamente compreso tra 6.5 e 6.7, in rapporto alla percentuale di fluido prostatico presente, che di solito tende ad un pH di 6.8 (Barlett, 1962). La natura alcalinizzante di tale secrezione si ritiene finalizzata alla stimolazione della motilità spermatica e allo scopo di svolgere un effetto tampone sull'acidità dell'ambiente vaginale durante la fase coitale (Bloom e Fawcett, 1975). Un aumento del pH è tipico di eiaculazione incompleta e di orchite e prostatiti in atto (Meyers-Wallen, 1991).

VALUTAZIONE MICROSCOPICA

- **Motilità progressiva:** è valutata allestendo un vetrino e osservandolo al microscopio a 100X. La percentuale normale di spermatozoi progressivamente motili è del 70% o superiore (Feldman e Nelson, 1998). Gli spermatozoi canini sono resistenti allo shock da freddo, perciò non è indispensabile riscaldare il vetrino. Il mezzo di diluizione può essere il liquido prostatico stesso, una soluzione salina tampone, una soluzione al 2.9% di sodio citrato o un diluente per la refrigerazione o il congelamento (extender). Il pH variabile delle soluzioni saline può ridurre la percentuale di motilità progressiva e molti extenders contengono elementi viscosi, come il tuorlo d'uovo, che possono diminuire la velocità degli spermatozoi. Il campione dovrebbe essere valutato prima a 10x e poi ad ingrandimenti successivi, determinando la velocità e classificandola come normale, moderata o rapida, ed eseguendo l'operazione al più presto poiché la lampada del microscopio surriscalda il vetrino facendo diminuire la motilità. Inoltre questa si presenta artefattualmente maggiore in vicinanza di bolle d'aria e minore alle estremità del vetrino (Graham et al, 1980). La percentuale di motilità progressiva è maggiore dopo un periodo di riposo sessuale di 5 giorni comparata con quella

di un riposo di 1 giorno (Johnston et al, 2001). In un altro studio si è visto che in un prelievo effettuato 12 ore dopo la prima eiaculazione la percentuale di motilità progressiva era maggiore, mentre sono minori le anomalie morfologiche degli spermatozoi (Kawakami et al, 1998). La percentuale di spermatozoi morfologicamente normali e la motilità progressiva sono correlate positivamente (Shafer et al, 1997).

- **Concentrazione e numero totale di spermatozoi:** per concentrazione spermatica si intende il numero totale di spermatozoi per millilitro di seme, moltiplicando questa concentrazione per il volume totale raccolto si ottiene il numero totale di spermatozoi presenti nell'intero eiaculato. Quest'ultimo parametro varia in base all'età, al peso e al volume dei testicoli, al livello di attività sessuale e forse alla stagione dell'anno. Si è visto che le razze di taglia grande hanno un numero totale di spermatozoi più elevato di quelli di piccola taglia (Amann, 1986). Generalmente, è considerato normale un numero totale di spermatozoi nell'eiaculato compreso tra i 200 milioni e i 2 miliardi (Johnston, 1991)
- **Morfologia:** può essere valutata miscelando una goccia di eosina-nigrosina con una goccia di seme su un vetrino, si striscia poi la miscela servendosi di un vetrino coprioggetti, lasciando quindi essiccare all'aria e valutandolo con l'utilizzo di un microscopio ottico al massimo ingrandimento (STF stain; Lane Manufacturing, Denver, CO). Si procede valutando un totale di 100 spermatozoi, dei quali si annotano le eventuali anomalie riscontrate. Le anomalie sono classificate in primarie e secondarie. Le anomalie primarie si ritengono dovute ad alterazioni della fase della spermatogenesi nei tubuli seminiferi, quelle secondarie sarebbero acquisite per lo più nel tragitto attraverso i vari segmenti delle vie efferenti (ad es.: epididimo) o causate da errori nelle manualità della raccolta e gestione del seme e dell'allestimento del vetrino, in particolare spermatozoi con teste staccate (Roberts, 1986). Fisiologicamente la percentuale di spermatozoi normale dovrebbe essere superiore al 70%, senza superare il 10% di anomalie primarie ed il 20% di anomalie secondarie (Meyers-Wallen, 1991).

I **difetti primari** degli spermatozoi possono interessare:

- Testa: modificazioni di dimensioni e forma
- Acrosoma: presenza di cisti

- Tratto intermedio: presenza di irregolarità, sdoppiamento
- Coda: doppia, tripla, troppo sottile

I **difetti secondari** possono interessare:

- Testa: staccata, piegata a livello del collo
- Acrosoma: frastagliato, rigonfio
- Tratto intermedio: piegato, presenza di goccia citoplasmatica prossimale o distale
- Coda: arrotolata, ripiegata, staccata (Johnston, 2001).

Capitolo secondo: disordini dei testicoli ed epididimo

2.1 Anomalie congenite

Lo sviluppo dei testicoli nell'embrione è dipendente dal cromosoma Y che segnala la produzione del testis determining factor (TDF). Successivamente lo sviluppo dei genitali interni ed esterni dipende dal mullerian inhibiting substance (MIS) prodotto dalle cellule del Sertoli e dal testosterone (T) secreto dalle cellule di Leydig nel testicolo embrionale. Il MIS induce la regressione del sistema dei dotti di Muller, che in mancanza di segnale darebbe origine agli organi dell'apparato riproduttore femminile; il testosterone invece promuove la differenziazione dell'epididimo e dei dotti deferenti a partire dai dotti di Wolff. Il T viene inoltre convertito a diidrosterone (DHT), che favorisce la differenziazione di prostata, uretra, pene, e scroto.

Le anomalie della differenziazione del sesso includono anomalie dei cromosomi sessuali, delle gonadi e del fenotipo (Meyers-Wallen et al, 2009)

Le aberrazioni cromosomiche sessuali riportate in letteratura si riferiscono ai cariotipi 79,XXY, 78,XX/78,XY e 78,XX/79XXY.

Sindrome XXY: si riferisce ad animali sterili con testicoli piccoli e di consistenza soffice, caratterizzati da assenza di attività spermatogenica pur con presenti cellule del Sertoli e tubuli seminiferi, ipoplasia epididimale, dei deferenti e dei genitali esterni (Johnston et al, 2001; Lyle, 2007). Il fenotipo completamente maschile è determinato dalla presenza dei testicoli capaci di produrre il MIS e il testosterone. La presenza dei due cromosomi X causa la soppressione della normale spermatogenesi, che determina sterilità. Nell'uomo la XXY syndrome è la più comune anomalia dei cromosomi sessuali, con una prevalenza dello 0.1-0.2%; nel cane la vera incidenza è sconosciuta (Lyle, 2007).

XX/XY: sono chimere caratterizzate dalla presenza di testicoli o ovotestis aspermatici completamente ritenuti in addome, in genere localizzati a livello del polo caudale del reni e utero ipoplastico (Lyle, 2007).

Anomalie gonadiche: sono definite come individui con gonadi opposte rispetto al corredo genetico. L'unica anomalia riportata dal cane è il XX sex reversal, in cui pur con genotipo 78,XX, fenotipicamente l'animale si presenta maschio. XX

sex reversal è un tratto ereditario e autosomico recessivo nel Cocker Spaniel (Meyers et al, 1995). E' inoltre stato segnalato nel Beagles, Weimaraner, Carlino e Kerry Blue Terrier. L'ipotesi eziologia è una traslocazione di una porzione di cromosoma Y in uno autosomico (Meyers et al, 1999)

Anomalie fenotipiche sessuali avvengono inoltre nel caso di genetali esterni ed interni appartenenti ai due generi contemporaneamente: in questo caso si parla di pseudoermafroditismo. Le femmine pseudoermafrodite appaiono maschi esternamente ma nell'addome si rinvencono ovaie anormali; questo è piuttosto infrequente eccetto nei casi di somministrazione esogena di androgeni durante la gravidanza. I maschi ermafroditi si presentano invece esternamente come femmine ma hanno testicoli ritenuti, ed è un'evenienza molto più frequente rispetto alla precedente ed è dovuta alla mancata secrezione di MIS o T o ad un inadeguato riconoscimento e legame nelle cellule target, con conseguente mancato sviluppo maschile più o meno marcato (Peter et al, 1993)

Nello Schnauzer nano sono stati riportati casi di pseudoermafroditismo ereditario associato ad uni-bilaterale criptorchidismo ed utero mascolino (Marshall et al, 1982)

Monorchidismo ed aplasia testicolare unilaterale non sono mai stati riportati nel cane (Johnston et al, 2001), ed i casi dubbi sono sempre stati risolti con esami ultrasonografici e laparotomie esplorative che hanno confermato la presenza del testicolo ritenuto in addome. Sono stati tuttavia segnalati casi di aplasia mono-bilaterale di una parte dell'epididimo (Batista et al, 1998).

2.2 Criptorchidismo

Il criptorchidismo è un difetto di sviluppo del maschio in cui non avviene la discesa di uno o entrambi i testicoli nello scroto entro i 6 mesi di vita. Il termine criptorchidismo unilaterale viene preferito a monorchidismo, poichè quest'ultima condizione presuppone l'aplasia testicolare monolaterale, condizione che non è stata segnalata nel cane.

Normalmente i testicoli scendono nello scroto entro 10 giorni dalla nascita. In uno studio del 1995 condotto su 105, il 97% presentava testicoli discesi entro i 42 giorni di età (Ravaszova et al, 1995). I testicoli nei neonati sono piccoli, soffici, mobili e possono essere difficili da palpare (Romagnoli, 1991) e non è

infrequente che scendano e risalgano più volte nel canale inguinale, soprattutto in condizioni di ipotermia, paura o stress. Gli anelli inguinali nella maggior parte dei cani sono chiusi a sei mesi. In una ricerca su 1494 animali con testicolo ritenuto, 30 su 122 (24.6%) che erano di età inferiore ai sei mesi hanno mostrato una discesa spontanea.

Il criptorchidismo canino è una patologia ereditaria; causata da un tratto autosomoco recessivo (Johnston et al, 2001). L'incidenza sembra essere superiore negli esemplari di pura razza rispetto agli incroci; un'alta prevalenza è stata riportata nel Cocker Spaniel e nello Schnauzer (Cox et al, 1978). Il meccanismo patogenetico dell'anormale discesa testicolare non è ancora del tutto chiarita. Nel criptorchidismo bilaterale è stata ipotizzata un'anomalia del legamento sospensore, che si presenta estremamente robusto in questi casi (Kersten et al, 1996). È stata inoltre considerata l'ipotesi di una deficienza di GnRH per analogia con la medicina umana, poichè nell'uomo sono riportati casi in cui una terapia con GnRH si è dimostrata efficace (Romagnoli, 1991). I cani criptorchidi hanno una frequenza maggiore di anomalie congenite, incluse ernie inguinali e ombelicali, lussazioni della rotula e problemi prepuziali e penieni. I testicoli ritenuti predispongono allo sviluppo di neoplasie (9-14 volte più frequentemente rispetto ai soggetti normali) (Hays et al, 1985; Pendergrass et al, 1975) e tra queste il sertolioma e il seminoma sono i più frequenti (Memon, 2007). Inoltre la torsione del funicolo spermatico controlaterale può avvenire frequentemente con ulteriori complicazioni.

Un animale criptorchide monolaterale può produrre sperma fertile, anche se sono molto frequenti casi di oligozoospermia e azoospermia (Badinand et al, 1972) mentre di solito un maschio criptorchide bilaterale è sterile. I testicoli dovrebbero essere in posizione scrotale (4-5°C inferiore alla temperatura corporea) per produrre uno sperma normale. Comunque il criptorchidismo unilaterale riduce la qualità del seme anche se non è preclusa la fecondazione di una cagna in estro. Uno studio effettuato sulla qualità del seme di 11 cani criptorchidi monolaterali non ha dimostrato significative differenze di numero di spermatozoi prodotti da testicoli ritenuti in cavità addominale rispetto a testicoli ritenuti nel canale inguinale; una significativa differenza si è riscontrata invece per quanto riguarda la morfologia; si è vista infatti una netta diminuzione della

popolazione di spermatozoi normali nel caso di testicoli ritenuti nel canale inguinale (Kawakami et al, 1984).

Questa patologia non interferisce sulla produzione di testosterone (Kawakami et al, 1995). Perciò, la maggior parte dei criptorchidi hanno una libido normale e possono realizzare l'erezione (Badinand et al, 1972). I testicoli ritenuti usualmente si presentano di dimensioni ridotte e il diametro dei tubuli seminiferi è minore del 60% rispetto a quelli normali (Kawakami et al, 1995).

L'incidenza del criptorchidismo è maggiore nelle razze di piccola taglia rispetto a quelli di taglia grande (Memon, 2007). Il range di incidenza varia dal 1.2% al 10% (Ruble et al, 1993). Le 10 razze più colpite sono il Barbone Toy, il Volpino di Pomerania, lo Yorkshire Terrier, il Miniature Dachshound, il Cairn terrier, il Chihuahua, il Maltese, il Boxer, il Pechinese e il Bulldog inglese (Priester et al, 1970).

La diagnosi di solito si fa mediante palpazione, anche se il grasso scrotale e i linfonodi inguinali possono essere confuse con un testicolo ritenuto. I testicoli criptorchidi sono difficilmente palpabili per cui generalmente si esegue un esame ultrasonografico per effettuare la diagnosi. Un test di stimolazione, usando hCG o GnRH per rilevare un aumento del testosterone, è raccomandato. Il protocollo standard prevede la determinazione della concentrazione di T nel campione di sangue centrifugato prima e dopo 60 minuti dall'iniezione IM di GnRH (2 µg/kg o 50 µg/cane) (Purswell et al, 1993); un aumento sostanziale della concentrazione di T post-iniezione è diagnostica di criptorchidismo.

Come precedentemente detto, il criptorchidismo è ereditario, per cui un animale affetto non dovrebbe essere fatto riprodurre; e possibilmente dovrebbero essere eliminati dai programmi di accoppiamento animali consanguinei ai malati per scongiurare il rischio di trasmissione del gene. Il controllo della riproduzione sembra essere il modo migliore per prevenire la nascita di cuccioli criptorchidi (Feldman et al, 2004). La castrazione è il trattamento di elezione. L'approccio chirurgico per rimuovere il testicolo ritenuto dipende dalla sua posizione; il metodo migliore per trovare il testicolo criptorchide è quello di identificare il dotto deferente e seguirlo fino al testicolo.

L'orchiopessi (ancoraggio allo scroto del testicolo ritenuto) è riportato. Kawakami et al nel 1995 hanno segnalato un miglioramento graduale della

qualità del seme dopo l'orchiopepsi; 3 delle 11 cagne accoppiate sono rimaste gravide. Comunque, in molti paesi i cani criptorchidi non sono ammessi alle esposizioni e per l'utilizzo riproduttivo e l'orchiopepsi viene considerata una frode (Johnston et al, 2001).

Un trattamento medico riportato è il trattamento ormonale (hCG o GnRH) per aumentare l'attività del LH. Molti studi, tuttavia, riportano che l'efficacia di questo trattamento è aneddotica e carente degli appropriati controlli.

2.3 Orchiti e epididimiti

L'orchite è un'infezione del testicolo. L'epididimite è un'infezione dell'epididimo. Queste due condizioni possono verificarsi separatamente o coesistere come estensione del processo infiammatorio dalla tonaca vaginale allo scroto con la formazione di aderenze (periorchiepididimite) (Ellington et al, 1993).

In genere orchiti ed epididimiti colpiscono i cani giovani; l'età media di insorgenza è di 3.7 e 2.0 anni rispettivamente, con un range da 11 mesi ai 10 anni (Kowalzik et al, 1996) senza alcuna predisposizione di razza. Gli animali possono presentare sia segni acuti che cronici; l'esordio acuto è caratterizzato in genere da gonfiore e dolore della regione scrotale, a volte accompagnati da piressia, zoppia, edema e essudato purulento nella regione prepuziale (Dalhborg et al, 1997). Gli animali colpiti da patologia cronica presentano un aumento del volume del contenuto scrotale senza dolore, accompagnato talvolta da atrofia del testicolo non colpito.

Tra le cause di orchite ed epididimite sono riportate quelle infettive, quelle autoimmuni, quelle idiopatiche ed ereditarie, in ordine di incidenza (Edward et al, 1982). Inizialmente si assiste ad un aumento di volume dell'area che diventa via via più dolente ed è possibile riscontrare numerosi microascessi intraluminari. Con la cronicizzazione del problema si verificano fibrosi o atrofia, anche a carico dell'epididimo.

I principali agenti eziologici riconosciuti come causa di orchite ed epididimite sono: *Brucella canis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Mycoplasma canis*, blastomicosi e il virus del cimurro.

I casi ad eziologia autoimmune sono da imputare al danneggiamento della barriera ematotesticolare; in questi casi infatti le cellule infiammatorie raggiungono il lume di tubuli seminiferi, attaccando gli spermatozoi e interferendo nella sintesi del testosterone, con la formazione di anticorpi diretti contro le cellule in maturazione e con la distruzione del tessuto spermatogenico. Sia i meccanismi di immunità umorale che cellulo-mediata sembrano essere coinvolti (Tung et al, 1990). Le orchiti autoimmuni possono essere conseguenti a infezioni secondarie, a patologie autoimmuni diffuse in tutto l'organismo; quelle più gravi sono quelle linfocitiche che portano nella maggior parte dei casi a massiva atrofia testicolare accompagnata da oligozoospermia od azoospermia.

È riportata in letteratura anche una componente ereditaria (Fritz et al, 1976).

La diagnosi è effettuata con esame fisico mediante palpazione, coadiuvato da esame ecografico, mentre la diagnosi eziologica presuppone una biopsia testicolare; per quest'ultima la tecnica "testicular fine needle aspiration" (TFNA) sembra essere la migliore, per la facilità, tempi e costi contenuti di realizzazione (Romagnoli et al, 2009). La TFNA infatti permette di raccogliere un campione sufficiente per allestire un esame citologico e colturale completo (aerobio, anaerobio e per micoplasma). Al microscopio si visualizza in genere un aumento considerevole dei polimorfonucleati più o meno degenerati nei casi di orchite/epididimite suppurativa, mentre nei casi di patologia granulomatosa si riscontra una minima o assente popolazione esfoliativa infiammatoria (Dahlbom et al, 1997)

Cani con orchite/epididimite possono mostrare dolore all'erezione e diminuzione della libido, negli animali che eiaculano all'esame colturale del seme si evidenzia la crescita di oltre 10000 batteri per millilitro, dato significativo ma non patognomonico di orchite/epididimite, in quanto l'infezione può essere localizzata a livello testicolare, epididimale, prostatico o delle basse vie urinarie.

All'esame ultrasonografico è possibile distinguere strutture che non si percepiscono alla palpazione e permettono di riconoscere l'infiltrato infiammatorio caratterizzato da un pattern ipoecogeno con eventuali aree ad ecogenicità aumentata a causa della presenza di flocculazioni suppurative o

aree decisamente ipercogone caratteristiche di reazioni granulomatoze ormai cronicizzate ed andate incontro a calcificazione.

Il trattamento di orchiti/epididimiti prevede la rimozione del testicolo affetto; la terapia antibiotica è raccomandata ma in genere non è sufficiente da sola per risolvere la patologia. L'utilizzo di glucocorticoidi non è stato descritto nel cane, a differenza dell'uomo, ma è certo che il loro utilizzo può ridurre la spermatogenesi (Johnston et al, 2001).

I casi di orchite/epididimite monolaterale in animali di valore riproduttivo irrilevante e i casi bilaterali vanno trattati con orchietomia bilaterale preceduta da terapia antibiotica preventiva per evitare la formazione di una reazione scirrosa a livello dei monconi dei deferenti (Johnston et al, 2001). Negli animali di valore riproduttivo con patologia monolaterale dovrebbe essere eseguita la rimozione del testicolo affetto il più presto possibile, per diminuire il rischio di atrofia a carico del testicolo sano dovuta alla diffusione del processo infiammatorio e all'aumento della temperatura, accompagnata da una terapia antibiotica ad ampio spettro (ad esempio enrofloxacin).

La prognosi è migliore se il testicolo rimanente non viene colpito da atrofia e fibrosi.

La qualità del seme può tornare normale dopo un ciclo completo di spermatogenesi, il numero di spermatozoi dopo l'intervento si dimezza, ma in seguito a ipertrofia compensatoria si ristabilisce dopo circa 3 mesi dalla chirurgia (Gunzel et al, 1989); in uno studio è riportato tuttavia che la qualità del seme ritorna alla normalità dopo un periodo di almeno 2.5-6 mesi post intervento (Kowalzik et al, 1996). Le complicazioni postoperatorie più frequenti sono la formazione di aderenze e la degenerazione del testicolo rimasto.

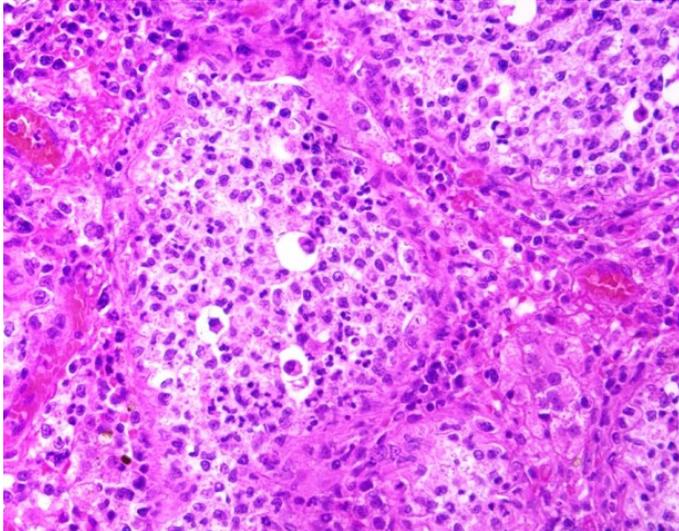


Figura 2.1 Istologico testicolare: orchite intralobulare suppurativa (neutrofilii in lisi) (Da www.uoguelph.ca/.../male/dog/maledog_testis.htm)

2.4 Spermatocele e granuloma spermatico

Lo spermatocele consiste nella formazione di aree localizzate di spermiostasi dentro l'epididimo. I granulomi spermatici sono masse palpabili, dure, non dolorose e gonfie nell'epididimo. Sono di solito localizzati a livello della coda dell'epididimo e contengono liquido lattiginoso e bruno (Althouse et al, 1993). Istologicamente si presentano come granulomi spermatici contenenti tubuli normali e tubuli con lume collassato, con spermatozoi anormali e cellule epiteliali non ciliate, circondate da cellule infiammatorie e tessuto fibroso; questo aspetto suggerisce che lo spermatocele può evolvere in granuloma. Le ipotesi eziologiche includono traumi, infezioni, e anomalie congenite. I traumi possono dare origine ai granulomi favorendo l'esposizione degli spermatozoi, che fisiologicamente sono immunologicamente protetti dalla barriera ematotesticolare (Althouse et al, 1993). La diagnosi definitiva prevede la biopsia, o eventualmente l'escissione chirurgica. I maschi con granuloma unilaterale possono essere fertili, se la condizione è bilaterale sono infertili. In letteratura non sono stati descritti trattamenti per i granulomi spermatici.

2.5 Degenerazione testicolare e atrofia

La degenerazione testicolare viene sospettata in caso di diminuzione di dimensione e consistenza dei testicoli e diminuzione della loro consistenza. Le dimensioni testicolari, che come ricordato nel primo capitolo sono correlate positivamente con il peso corporeo, vengono in genere stimate misurando il diametro scrotale (Eilts et al, 1993). La consistenza fisiologica appare come quella di un uovo sodo.

Le cause di degenerazione includono disordini infiammatori non settici, come le orchite autoimmuni, infezioni croniche quali la brucellosi, neoplasie testicolari, criptorchidismo, piressia, ferite e infiammazioni allo scroto (Dahlbom, 1997). La degenerazione testicolare è stata ottenuta sperimentalmente con vasectomia bilaterale e legatura della coda dell'epididimo; ciò sta a significare che può avvenire nei pazienti con occlusione epididimale. La degenerazione controlaterale può avvenire per l'aumento della temperatura o per la produzione di estrogeni nei casi di sertolioma (England, 1995). La tecnica della fine needle aspiration (FNA) ci permette di determinare la densità cellulare, che in caso di atrofia testicolare è in genere bassa (Dahlbom, 1997); la spermatogenesi può essere presente. In uno studio condotto da England nel 1995 su tre animali con degenerazione testicolare e sertolioma controlaterale si è visto che nessuno dei testicoli cambiava dimensioni e volume dopo 6-10 mesi dall'escissione chirurgica della neoplasia e che tutti e tre hanno coperto con successo.

2.6 Neoplasie testicolari

I tumori testicolari sono i più diffusi tipi di neoplasia del maschio dopo quelli cutanei (Hayes-Pondergrass, 1976). È riportata un'incidenza dello 0.91% (Hahn et al, 1992) e tra i tumori dell'apparato riproduttore quelli testicolari rappresentano il 91% (Johnston et al, 2001). L'età media della diagnosi è 9.0 anni secondo Cotchin (1954), 10.2 anni secondo Lipowitz (1973), 10.8 secondo Pugh et al (1991) e 11.0 anni secondo Siliart et al (1993); con una predisposizione di razza per il Boxer, in cui l'età media di diagnosi si abbassa a 7.2 anni, mentre presentano un rischio inferiore i meticci, i Beagle e i Labrador. I tumori testicolari sono più frequenti nei testicoli ritenuti rispetto a quelli discesi,

con un rischio maggiore di 9.2 volte (Hayes et al, 1975), di 10.2 volte (Pondergrass, 1975) e di 13.5 volte (Hayes, 1976).

I tumori testicolari possono essere unilaterali o bilaterali, con molteplici tipi cellulari. La presenza di due o più tipi cellulari in uno o entrambi i testicoli è stata riportata con percentuali del 11.2% e del 35% secondo diversi autori. I tre tipi più diffusi sono il tumore delle cellule del Sertoli (SCT), il seminoma (SEM), e il tumore delle cellule interstiziali o di Leydig (ICT). Secondo i dati presenti in letteratura l'incidenza è del 44% per SCT, 31% per SEM e 25% per ICT. Le incidenze variano poi a seconda che il testicolo colpito sia ritenuto o meno; SCT e SEM sono significativamente più comuni nei testicoli ritenuti che ICT (Nieto et al, 1989).

I meno comuni tipi di neoplasie testicolari riportati sono le cisti dermoidi benigne, fibrosarcomi, emangiomi, carcinomi anaplastici, gonadoblastomi, carcinomi embrionali, linfomi e tumori delle cellule della granulosa. Sono inoltre stati descritti il sarcoma del funicolo spermatico e il leiomioma della tonaca vaginale (Nair et al, 1990).

Alla visita clinica gli animali con neoplasie testicolari presentano solitamente solo un ingrandimento del testicolo colpito, l'età d'insorgenza e l'assenza di dolore contribuiscono a orientare il medico veterinario verso una forma neoplastica.

La diagnosi presunta deve essere comunque supportata da un esame ecografico anche se questo non può dare indicazioni sul tipo di tumore testicolare.

Tumore delle cellule del Sertoli o Sertolioma (SCT): sono diagnosticati tra 2,5 e i 16 anni di età, ma più frequentemente tra i 7 e i 9 (Grootenhuis et al, 1990) e i Boxer e i Weimeraner sono i più colpiti. SCT è il tipo più comune di neoplasia testicolare nei criprorchidi. Le dimensioni testicolari variano da 1 a 12 cm di diametro, e la massa difficilmente supera 1 cm di diametro; SCT si presentano come una massa discreta, dura e di colore dal bianco al giallo chiaro (England, 1995). La malignità è bassa, intorno al 2% (Lipowitz et al, 1973); le metastasi generalmente sono ai linfonodi regionali (iliaci, sottolombari

e inguinali), ai linfonodi paraaortici e mesenterici e raramente alla milza (Ogylvie et al, 1995).

I SCT sono visibili all'esame ecografico dentro al parenchima testicolare come aree da ipoecogene ad anecogene più o meno circondate da una capsula iperecogena. SCT sono spesso accompagnati da sindrome femminilizzante paraneoplastica dovuta ad un eccesso di produzione di estrogeni, che può esitare anche in una pancitopenia estrogeno-indotta (Metzger et al, 1993). All'esame citologico della mucosa prepuziale si notano cellule del tutto simili alle cellule dell'epitelio vaginale della cagna in estro (Benazzi et al, 2004). In alcuni animali è stata registrata una concentrazione normale di estrogeni accompagnata da un aumento di inibina e una diminuzione di LH e FSH sierici, che suggeriscono una soppressa secrezione di GnRH dovuta al SCT (Grootenhuis et al, 1990). I segni clinici tipici della sindrome paraneoplastica includono l'alopecia bilaterale simmetrica di trono e fianchi, iperpigmentazione della cute della regione inguinale e ipotrofia della cute, ginecomastia, prepuzio pendulo e metaplasia squamosa della prostata. Sono stati descritti inoltre episodi di epistassi, ematemesi, melena ed ematuria accompagnati da pancitopenia e ipoplasia midollare (Lanore et al, 1992).

I segni di femminilizzazione scompaiono, come riportato in letteratura, entro 21 giorni dalla rimozione del tumore, anche se per gli animali con ipoplasia midollare la prognosi rimane riservata (Metzger et al, 1993).

Il trattamento d'elezione per SCT, con o senza segni di femminilizzazione, è la castrazione bilaterale. La rimozione del solo testicolo affetto può essere considerata per i cani di valore riproduttivo, anche se il tasso di concepimento resta basso (England, 1995). È riportato inoltre il trattamento chemioterapico a base di cisplatino (60 mg/m² con 6 ore di diuresi salina ogni 3 settimane per 2-5 cicli) combinato con vinblastina, ciclofosfamide e methotrexate (Dhaliwal et al, 1999).

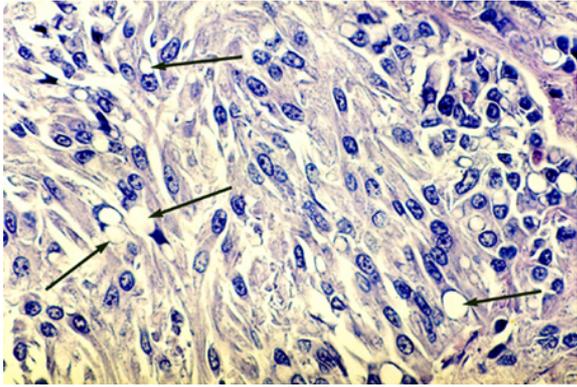


Figura 2.2 Sertolioma: Pattern istologico di sertolioma con evidenti vacuolizzazioni del citoplasma (freccia).-400x- (Da veterinaryrecord.bmj.com/content/169/25/657.full)

Seminoma (SEM): sono tumori delle cellule germinali testicolari. Sono tipici di animali anziani, con predisposizione di razza nel Pastore Tedesco. SEM sono più comuni nei testicoli ritenuti in addome che in quelli inguinali, con un incidenza rispettivamente del 73% e del 27% (Lipowitz et al, 1973; Benazzi et al, 2004). Questo tipo di neoplasie si presentano di dimensioni tra 1 e 10 cm di diametro, come masse omogenee o lobulate, di color crema tendente all'arancio. La malignità dei SEM, come per SCT, è considerata bassa, e le metastasi sono riscontrabili nei linfonodi regionali, visceri toracici, occhi e nel cervello (Tennant et al, 1992). La sindrome paraneoplastica è caratterizzata da alopecia non pruriginosa progressiva, iperpigmentazione del tronco, disordini prostatici e diabete mellito insulino-indipendente (Foorden et al, 1993). La relazione tra il tumore e i segni clinici rimangono ancora sconosciuti, ma si risolvono tutti dopo la castrazione.

L'utilizzo della chemioterapia e della radioterapia è riportato (Dhaliwal et al, 1999).

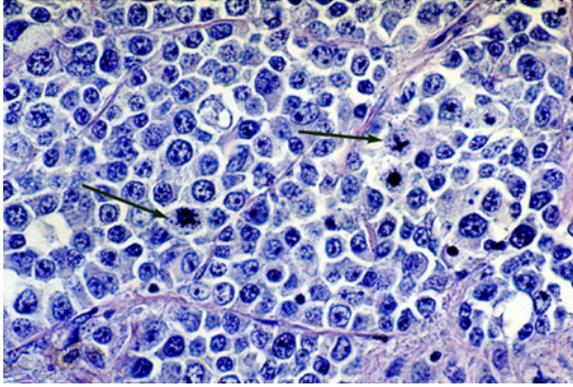


Figura 2.3 Seminoma: pattern istologico di seminoma di tipo diffuse con numerose figure mitotiche (freccia). -400x-
(Da veterinaryrecord.bmj.com/content/169/25/657.full)

Tumore delle cellule interstiziali (del Leydig): origina dalle cellule endocrine dei testicoli, l'età media di diagnosi è di 10 anni, senza predisposizione di razza. Il 99% dei casi riportati è a carico dei testicoli scrotali, pertanto non vi è relazione tra criptorchidismo e ICT (Nieto et al, 1989). Solitamente, ICT sono inferiori a 1 cm di diametro, di colore variabile tra il giallo e il bruno e spesso sono ritrovamenti occasionali rilevati durante l'esame autoptico. Il testicolo controlaterale si presenta frequentemente atrofico (Suess et al, 1992) e le metastasi sono rare. La sindrome paraneoplastica è riportata ed è caratterizzata da iperestrogenismo e ipertestosteronismo. I segni clinici associati ad elevate concentrazioni di estrogeni (maggiore di 30 pg/ml) sono ipoplasia midollare e anemia aplastica, aumento del tempo di riempimento capillare, piressia e alopecia bilaterale di tronco e fianchi. I segni clinici associati a concentrazioni elevate di testosterone sono invece disordini prostatici, adenomi perianali, iperplasia delle ghiandole circumanali e ernia perineale (Chalmers et al, 1990).



Figura 2.4 Aspetto macroscopico di tumore delle cellule interstiziali (di Leydig). Il tumore è piccolo, soffice, focale, giallo, con minimo coinvolgimento del tessuto testicolare circostante. Questi tumori sono spesso associati a noduli emorragici (Da Noah's Arkive).

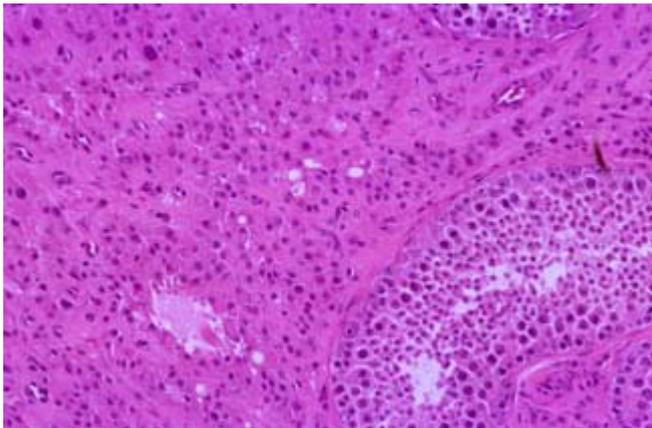


Figura 2.5 Aspetto istologico di diffuso tumore delle cellule del Leydig. Le cellule si presentano di forma variabile, smussate, con citoplasma eosinofilo e circondate da sottili bande di connettivo (Da Noah's Arkive).

2.7 Torsione del funicolo spermatico

La torsione del funicolo spermatico è storicamente chiamata torsione testicolare, ma il termine più esatto è torsione del funicolo spermatico. Questa torsione può essere di 360° o superiore. L'incidenza è sconosciuta ma pare comunque piuttosto rara nel cane. Uno studio condotto su 28 casi riporta che l'età media di diagnosi di torsione era di 8.0 anni d'età (Genesi et al, 1994) con una predisposizione nei criptorchidi, soprattutto nei testicoli ritenuti in addome

(Pearson et al, 1975). Sono inoltre predisposti gli animali con testicoli aumentati di volume per la presenza di neoplasie. I segni clinici sono addome acuto, dolore intenso, vomito, distensione addominale, letargia, ipertensione disuria, ematuria e postura antalgica. Sono riportati inoltre casi asintomatici di torsione testicolare (Miyabayashi et al, 1990). All'esame istologico i testicoli si presentano con foci di necrosi ischemica, emorragia intratesticolare e edema epididimale. La diagnosi si effettua sulla base della sintomatologia e dell'esame ecografico (Color Flow Doppler per dimostrare l'assenza di flusso sanguigno da e verso il testicolo).

La diagnosi definitiva e la terapia prevedono comunque la chirurgia: si asporta il testicolo affetto e il funicolo spermatico, e trattandosi di una patologia spesso dovuta a criptorchidismo si raccomanda l'orchietomia bilaterale, essendo quest'ultimo un disordine ereditario.

Capitolo terzo: Disordini dello scroto

3.1 Ernia scrotale

Lo scroto nel maschio intero è una borsa di cute contenente i due testicoli, separati da un setto connettivale mediano. La stratigrafia anatomica dall'esterno all'interno comprende: cute, muscolatura liscia (m. dartos), fascia spermatica esterna e interna, vaginale parietale, cavità vaginale e vaginale viscerale strettamente adesa all'albuginea. Il processo vaginale è un'evaginazione del peritoneo, che si forma durante la discesa del testicolo, in genere tra le 7 e le 8 settimane di vita. La cavità vaginale comunica con la cavità peritoneale per mezzo dell'anello inguinale interno.

L'ernia scrotale è un tipo di ernia inguinale, in cui il contenuto passa attraverso il canale inguinale e si posiziona adiacente al processo vaginale nello scroto. Nell'ernia scrotale indiretta, invece, il contenuto addominale passa all'interno del processo vaginale; quest'ultima è molto più frequente della precedente (Manderino et al, 1987). L'erniazione è in genere unilaterale, anche se casi bilaterali sono stati riportati, e l'eziologia ipotizzata comprende cause traumatiche e genetiche (Manderino et al, 1987).

Questa patologia è stata descritta sia negli esemplari di razza pura sia nei meticci, interi e castrati, ma l'incidenza appare comunque molto bassa (0.02% secondo quanto riportato da Hayes et al, 1974).

Il principale segno clinico è il gonfiore dello scroto, accompagnato a volte da un aumento del volume ipsilaterale. L'aumento di dimensioni può essere continuo o intermittente e la sua entità può variare nel corso delle settimane (Fry, 1991). L'ernia può essere riducibile o non riducibile attraverso il canale inguinale e a seconda che ci siano complicazioni, quali incarceramento e ischemia dei tessuti erniati, può esserci manifestazione algica del soggetto colpito. Se c'è necrosi e ischemia l'animale può manifestare anche episodi di vomito e anoressia, e nei rilievi laboratoristici una deviazione a sinistra (left shift) alla conta differenziale dei globuli bianchi.

La diagnosi definitiva avviene attraverso un'accurata palpazione dello scroto e dell'area inguinale. Il contenuto addominale può essere palpato a livello dall'anello inguinale (Elkins, 1983); mentre il testicolo e l'epididimo del lato

colpito possono essere non palpabili a causa dell'eccessiva infiammazione o per la presenza di abbondante fluido intrascrotale (Mitchener et al, 1990).

Il trattamento è chirurgico e consiste nella rimozione o nella ricollocazione dei tessuti erniati. L'incisione della cute è eseguita sopra il sacco erniario, in seguito è esposto il sacco erniario e ridotto il suo contenuto. È consigliabile effettuare anche l'orchietomia in concomitanza della riduzione dell'ernia; in questo caso il sacco erniario è aperto e dopo aver allacciato il funicolo spermatico e scontinuato il legamento si rimuove il testicolo. In genere si rende necessaria la chiusura parziale dell'anello inguinale esterno e se il contenuto erniario risulta essere necrotico si procede alla resezione del tratto intestinale coinvolto e si realizza un'anastomosi (Fossum et al, 2008).

La fertilità degli esemplari non orchiettomizzati dovrebbe essere valutata dopo 2 mesi dalla chirurgia, per permettere un ciclo normale di spermatogenesi dopo il ritorno alla temperatura normale nel testicolo. La palpazione di testicoli anormali (aumentati di volume e con consistenza diminuita) è considerata negativamente per il ripristino della normale funzionalità spermatogonica (Johnston et al, 2001).

3.2 Idrocele

L'idrocele è una raccolta circoscritta di fluido nel processo vaginale e intorno al funicolo spermatico. La composizione del fluido varia in base alle cause scatenanti la patologia. In medicina umana, solitamente, l'idrocele si verifica in seguito ad orchite, neoplasia testicolare o trauma (Hayden, 1993). Nel cane la principale causa riportata di idrocele è la compromissione del drenaggio linfatico dovuta a linfosarcoma testicolare, ernia inguinale, orchite da *Blastomyces dermatidis* e torsione testicolare (Pugh et al, 1991). L'idrocele può anche essere idiopatico. L'età di insorgenza varia in base alla causa scatenante così come i sintomi, tra i quali i più consueti sono gonfiore e distensione non dolorosa dell'area testicolare e aumento della consistenza dovuta all'edema.

La palpazione non è diagnostica, poiché la sintomatologia è caratteristica di numerose altre patologie scrotali e testicolari; molto utili sono invece l'esame ultrasonografico e il drenaggio percutaneo ecoguidato (Penzhorn et al, 1986).

Il trattamento dipende dalla condizione primaria di come si presenta l'animale alla visita; esiste un report di idrocele secondario ad ernia scrotale in un cane giovane, trattato con ricostruzione chirurgica dell'ernia e drenaggio percutaneo del fluido intrascrotale: un totale di 135 ml di fluido asettico e sieroemorragico è stato drenato per oltre 3 giorni prima della risoluzione (Penzhorn et al, 1986).

3.3 Dermatiti scrotali

Le dermatiti scrotali, con variabili gradi di prurito e automutilazione, possono verificarsi come conseguenza di infezioni, disordini autoimmuni, ingestione di micotossine, granulomi spermatici, reazioni avverse ai farmaci, reazioni dirette o allergiche agli inquinanti ambientali. L'infiammazione dello scroto causa un aumento della temperatura intratesticolare che può influire negativamente sulla fertilità.

Le patologie infettive ritenute responsabili di dermatite scrotale includono la brucellosi e la Rocky Mountain Spotted Fever (Johnston et al, 2001).

L'infezione da parte di *Brucella canis* causa una transitoria linfadenopatia seguita da epididimite, più o meno associata ad automutilazione, con un aumento delle anomalie morfologiche degli spermatozoi nelle 5 settimane successive all'infezione (Jonston et al, 1992).

La Rocky Mountain spotted fever è causata dalla trasmissione di *Rickettsia rickettsi* da zecche infette. I segni clinici includono depressione, anoressia, febbre, sintomatologia neurologica, petecchie causate dalla grave trombocitopenia e dermatite scrotale (Rutgers et al, 1985). La patologia è diagnosticata sierologicamente attraverso il test dell'immunofluorescenza indiretta (IFA). La terapia prevede l'utilizzo di tetracicline, ma il loro utilizzo può non essere sufficiente; in uno studio del 1985, cinque cani affetti sono morti a causa della massiva vasculite necrotizzante, a dispetto dell'utilizzo di tetracicline (Rutgers et al, 1985).

I disordini autoimmuni associati alla dermatite scrotale includono il pemfigo eritematoso e la Vogt-Koyanagi-Harada-like sindrome (Laszlo et al, 1994) e si sviluppano in genere nella giunzione mucocutanea e nello scroto. Il trattamento prevede l'utilizzo di glucocorticoidi per via topica e sistemica e se possibile

azathioprina per controllare il prurito e i danni infiammatori. La terapia può sopprimere la spermatogenesi.

Altre cause di dermatite scrotale riportate sono la dermatite necrotica, associata ad insulto epatico conseguente ad ingestione di micotossine (Little et al, 1991), l'automutilazione e l'ulcerazione scrotale con la presenza di granulomi spermatici.

Due tipi di dermatite da contatto sono inoltre descritte nel cane:

- la dermatite da contatto allergica cellulo-mediata. È caratterizzata da prurito più o meno intenso, seguito da dermatite maculopapulare dopo un periodo di sensibilizzazione di 6-24 mesi. Gli allergeni riportati includono pollini e resine, insetticidi, tra cui prodotti antizanzare, shampoo contenenti catrame e creosolo, fibre di lana e nylon, detergenti e prodotti per lucidare il metallo (Muller et al, 1983).

- la dermatite da contatto irritativa avviene quando una sostanza lesiva causa irritazione cutanea a senza l'instaurarsi di un episodio allergico. I principali irritanti sono saponi, detergenti, fertilizzanti e sostanze saline anticongelanti. Le dermatiti da contatto irritative sono caratterizzate da intenso prurito, autotraumatismo, eritema, croste e escoriazioni (Muller et al, 1983).

La diagnosi di dermatite da contatto richiede l'identificazione della sostanza lesiva; le modificazioni visibili alla biopsia non sono patognomoniche. Il trattamento prevede la rimozione della causa e bagni lenitivi associati all'utilizzo topico e sistemico di glucocorticoidi.

3.4 Neoplasie scrotali

Le neoplasie scrotali si sviluppano come ispessimenti cutanei. I tre tipi più comuni sono il carcinoma squamoso, il melanoma e il mastocitoma.

Il carcinoma squamoso appare come un nodulo duro, proliferativo o ulcerativo su arti, testa, labbra e/o scroto. È localmente invasivo ma raramente dà metastasi. La terapia prevede l'escissione chirurgica accompagnata a volte da crioterapia e radioterapia (Muller et al, 1983).

I melanomi appaiono come piccole masse nodulari bruno-nerastre che crescono lentamente o come massi di grandi dimensioni (>2 cm) nere che crescono rapidamente nella cavità orale, sulle dita o nello scroto. Dal 25 al 50%

dei casi i melanomi sono maligni e localmente invasivi. Il trattamento d'elezione è l'exeresi chirurgica e la chemioterapia postoperatoria può essere utile (Muller et al, 1983).

I mastocitomi si presentano come masse di dimensioni inferiori ai 3 cm, ben circoscritte, rilevate e di consistenza dura, più o meno eritematose o ulcerate; possono crescere su qualsiasi punto della superficie corporea, con un'incidenza del 22% della localizzazione scrotale (Tams et al, 1981). Gli effetti secondari possono essere dovuti al rilascio di istamina, serotonina, eparina e altre sostanze bioattive che si liberano dai granuli metacromatici di queste neoplasie (Johnston et al, 2001). I mastocitomi possono essere localmente invasivi, e possono metastatizzare ai linfonodi regionali e ai polmoni. Il trattamento di elezione è l'escissione chirurgica, eventualmente associata a trattamento preoperatorio con antistaminici. È descritto anche l'utilizzo con successo della crioterapia, della chemioterapia, della radioterapia e dell'immunoterapia (Tams et al, 1981).

Capitolo quarto: disordini prostatici

4.1 Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)

Fra le patologie prostatiche, quella ad incidenza maggiore è sicuramente l'iperplasia prostatica benigna (IPB) (Barsanti et al, 1995): in uno studio condotto su 88 cani interi colpiti da patologia prostatica, 51 di essi (57.9%) presentava IPB (Read, 1995).

IPB è un'evoluzione spontanea dell'organo correlata all'avanzare dell'età del cane, rappresentata da una fisiologica iperplasia ghiandolare che secondo alcuni autori inizia già a partire dai 2.5 anni d'età (Lowseth et al, 1990) o secondo altri dopo i 3 anni d'età (Smith, 2008), senza alcuna predisposizione di razza. Le alterazioni di crescita e istopatologiche correlate all'età sono state a lungo studiate negli ultimi decenni date le analogie con l'iperplasia prostatica benigna umana, che colpisce circa il 90% della popolazione maschile tra i 30 e i 90 anni (Kokontis et al, 1999). L'iperplasia cistica e l'ipertrofia si sviluppano all'aumentare dell'età, con un'incidenza del 50 % in animali di 5 anni (Berry et al, 1986), dell' 80 % sopra i 6 anni e del 95 % oltre i 9 anni (Lowset et al, 1990), mentre dopo gli 11 anni la prostata va incontro ad involuzione senile (O'Shea et al, 1962).

La crescita e la secrezione della ghiandola prostatica sono modulate dal 5- α -dihidrotestosterone (DHT), un metabolita del testosterone (T), che deriva dall'azione dell'enzima 5- α -OH-reduttasi (Rhodes, 1996). Il DHT è attivo a livello intracellulare, avendo una grande affinità per i recettori intracellulari e un tempo di dissociazione dal recettore cinque volte inferiore rispetto al testosterone (Grino et al, 1990). La concentrazione prostatica di DHT, tuttavia, non varia nella ghiandola, ma la morfologia delle cellule epiteliali e la responsività al DHT variano a seconda della localizzazione nella ghiandola: le cellule epiteliali circostanti all'uretra si presentano da squamose a cuboidali e vanno incontro ad apoptosi, la zona intermedia è costituita da epitelio colonnare, non in mitosi attiva e la porzione più periferica è costituita da cellule in divisione attiva (Lee, 1996). Il significato di questa variabilità nella crescita cellulare è sconosciuto. Negli animali colpiti da IPB si ha un aumento del rapporto tra la concentrazione di estrogeni e androgeni (Johnston et al, 2001);

alcuni studi suggeriscono che questo aumento relativo degli estrogeni favorisce lo sviluppo della patologia (Greiner et al, 1983). La funzione secretoria delle cellule di Leydig può essere alterata in cani con IPB: è stata infatti dimostrata una diminuzione della quantità di reticolo endoplasmico, che suggerisce un decremento nella produzione di androgeni (Ewing et al, 1984).

Macroscopicamente l'IPB è caratterizzata da uniforme aumento del volume ghiandolare, anche se non sempre presente, con forma mantenuta e consistenza da normale ad aumentata (Romagnoli et al, 2006).

Microscopicamente si possono distinguere una forma semplice e una complessa di iperplasia prostatica benigna (Brendler et al, 1983):

- **IPB semplice:** è caratterizzata da un aumento di volume dell'epitelio monostratificato secernente che riveste gli alveoli, che appare quindi sollevato in pliche, e da alveoli molto sviluppati soprattutto a carico della porzione ghiandolare periuretrale, mentre la componente stromale appare ridotta, e consistenza mantenuta.
- **IPB complessa:** si manifesta con aree di iperplasia ghiandolare alternate a zone con atrofia dell'epitelio secernente, con dilatazione degli alveoli per ristagno del secreto prostatico eosinofilo, dovuta all'ostruzione dei canalicoli prostatici (Gobello et al, 2002) soprattutto a livello della porzione periuretrale, che possono dare origine a cisti di dimensioni variabili da pochi millimetri a diversi centimetri (Romagnoli et al, 2006); tali variazioni cito-istologiche conseguono ad una riduzione dell'attività secretoria della ghiandola. All'avanzare della patologia si assiste inoltre ad un costante aumento della componente stromale e della consistenza, spesso accompagnato da un'inflammatione cronica (Brendler et al, 1983).

Mentre la forma semplice si riscontra solitamente nei soggetti di età inferiore ai 5 anni, quella complessa si osserva maggiormente nei soggetti più anziani (Brendler et al, 1983).

L'ipertrofia prostatica benigna è una patologia che si sviluppa progressivamente senza sintomatologia clinica conclamata finché la ghiandola non è notevolmente aumentata di volume e spesso per questo resta non diagnosticata nonostante la sua incidenza nei soggetti anziani. Generalmente quindi si distinguono una forma asintomatica e una sintomatica.

La sintomatologia riferibile ad IPB comprende segni clinici urinari, quali ematuria e perdite ematiche uretrali, e/o enterici, quali tenesmo, costipazione ed emissione di feci nastriformi. Le perdite ematiche uretrali non correlate alla minzione sono imputabili ad un'aumentata vascolarizzazione della prostata in corso di IPB, e si sono rilevate l'unico segno clinico nel 75 % dei casi (Read et al, 1995). Il sanguinamento è aggravato ulteriormente dalla presenza di cagne in calore, fattore che determina eccitazione e conseguente contrazione delle cellule mioepiteliali stratificate negli acini prostatici (Romagnoli et al, 2006). L'ematuria può essere riscontrabile macroscopicamente o solo all'esame microscopico del sedimento urinario (Johnston et al, 2001). La sintomatologia enterica deriva da un'ostruzione parziale del retto data dalla compressione esercitata dalla ghiandola prostatica ipertrofica (Barsanti et al, 1995). Raramente però l'aumento di volume dell'organo è tale da provocare ostruzione uretrale con conseguente sintomatologia urinaria, quale disuria ed incontinenza (Barsanti et al, 1995), dal momento che l'iperplasia nel cane, a differenza dell'uomo, si dimostra diffusa in tutta la ghiandola e presenta un'espansione verso l'esterno, principalmente in direzione dorsale e non periuretrale (Gobello et al, 2002).

Si possono rilevare, inoltre, dolore addominale e anomalie nella deambulazione dovute alla compressione esercitata dalla prostata sulla muscolatura e sull'innervazione circostante (Johnston et al, 2001). I cani colpiti da IPB non presentano alcuna sintomatologia sistemica e si mostrano quindi vigili ed attivi (Barsanti et al, 1995); pertanto, qualora sia presente sintomatologia sistemica, si deve sospettare la presenza di prostatiti, ascessi o neoplasie.

L'esame ematobiochimico ed eventualmente le analisi delle urine si eseguono di solito per escludere la presenza di altre patologie occulte, dato che IPB non dà alcuna variazione nei parametri ematobiochimici o urinari, per cui laddove queste emergano il sospetto diagnostico deve essere orientato verso un'altra patologia (Packlikova et al, 2006).

Lo stato della prostata può essere apprezzato all'esame fisico attraverso la palpazione digito-rettale della porzione caudodorsale dell'organo, sebbene la sua posizione dipenda dallo stato di replezione della vescica, dall'età dell'animale e dallo stato clinico della prostata stessa (Gobello et al, 2002). L'esplorazione rettale si esegue in contemporanea alla palpazione addominale

per agevolare la manualità, per cui una mano è collocata nella porzione caudale dell'addome e sospinge la ghiandola dorsocaudalmente per rendere più facile il raggiungimento digitale dell'altra mano che esplora per via rettale (Barsanti et al, 1995). Alla palpazione si valutano le dimensioni, la simmetria dei due lobi con il solco mediano normalmente percepibile, la forma, la consistenza e la dolorabilità (Dorfman et al, 1998; Smith, 2008). Una prostata ipertrofica mantiene gli stessi parametri ma appare aumentata di volume da 2 a 6.5 volte rispetto ad una normale (Gobello et al, 2008). L'aumento di dimensioni non è indice certo di IPB, essendo tale aumento di volume presente anche in corso di prostatite e neoplasia (Johnston et al, 2001), inoltre non vi è sempre un aumento di volume in caso di IPB (Romagnoli et al, 2006).

Anche l'esame radiografico, sebbene non sia la tecnica di elezione, può essere utile ai fini diagnostici, tuttavia bisogna tenere conto dei rischi data la necessità di anestetizzare o per lo meno sedare animali anziani; inoltre l'esame radiografico non permette la valutazione del parenchima, ma solo della forma e delle dimensioni della prostata che fisiologicamente deve presentarsi di forma ovoidale, radiopacità tipica dei tessuti molli, a contorni lisci (Costello, 2009), con dimensioni che non superano la metà della larghezza dell'entrata della pelvi (in proiezione dorsoventrale) e non superano il 70 % della distanza tra sacro e pube (in proiezione latero-laterale) (Nylan et al, 1995). In caso di prostatomegalia vi può essere uno spostamento craniale della vescica e dorsale del colon, con la formazione di un segno radiografico tipico dato dalla presenza di un triangolo adiposo tra vescica, prostata e parete addominale ventrale (Lattimer et al, 2007).

Di notevole utilità è l'esame ecografico, che si presta molto bene allo studio della prostata, non essendo quest'ultima situata in profondità nel canale pelvico (Burk et al, 1998), senza contare la praticità di questa tecnica che non richiede generalmente sedazione e non espone l'operatore ai rischi connessi all'uso dei raggi X. Con l'ecografia è inoltre possibile visualizzare dettagliatamente il parenchima e calcolarne le dimensioni (Mattoon et al, 2002).

L'immagine ecografica di una prostata normale consiste in un parenchima con una tessitura media-fine, ad ecogenicità omogenea, variabile da iperecogena ad ipoecogena rispetto alle strutture circostanti, a seconda del soggetto. In un cane prepubere il parenchima appare diffusamente iperecogeno per il marcato

sviluppo di tessuto connettivale e la mancanza di tessuto ghiandolare (Mattoon et al, 2002). In soggetti castrati la prostata si presenta più piccola, omogenea ed ipoecogena (Hecht, 2008). In caso di IPB si può apprezzare, all'esame ultrasonografico, un aumento armonico delle dimensioni, con forma inalterata e contorno ben definito; al suo interno il parenchima si presenta da ecogeno ad ipercogeno, da omogeneo a non omogeneo, che dà un aspetto finemente granulato o nodulare all'immagine, con a volte foci iperecogeni disseminati, ritenuti secondari all'aumento della vascolarizzazione e fibrosi (Mattoon et al, 2002). Sono spesso osservabili aree rotondeggianti, anecogene, ben definite e a margini lisci da pochi millimetri a diversi centimetri di diametro (Gobello et al, 2002).

È stato dimostrato che l'IPB influenza negativamente la qualità del seme: in particolare vi è una marcata diminuzione del volume spermatico rispetto a soggetti con prostata normale di pari volume (Feldman e Nelson, 2002). Inoltre sembra che in caso di IPB, così come in corso di prostatiti, ci sia un abbassamento del pH del secreto prostatico con diminuzione della fertilità del maschio (Krawiec, 1992).

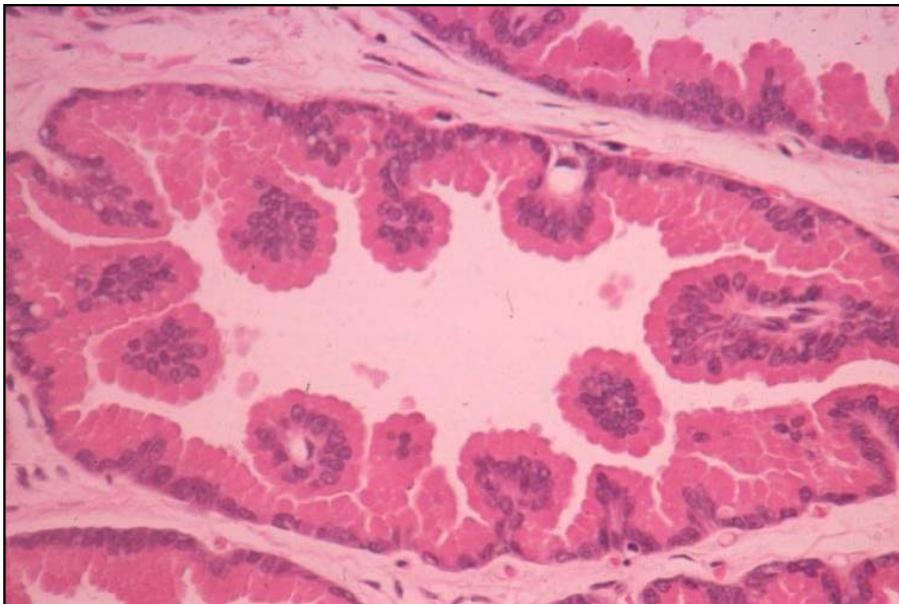


Figura 4.1 Sezione istologica di prostata affetta da iperplasia benigna ghiandolare.
(Da: Noah's Arkive 2002)



Figura 4.2 Sezione istologica di prostata affetta da iperplasia benigna complessa. (Da: Noah's Arkive 2002)

Markers prostatici specifici di patologia

Negli ultimi anni, sulla base dell'analogia esistente tra IPB umana e canina, i ricercatori hanno utilizzato il protocollo di screening dei markers prostatici specifici (CPSE) anche nel cane. In particolare si è visto che nel cane la fosfatasi alcalina (AP), la fosfatasi acida, la carnitina e l'arginina sono i markers più importanti riscontrabili, nel liquido seminale, utili ai fini diagnostici; inoltre, a differenza dell'uomo, non è stato individuato l'antigene specifico per la prostata (PSA) né nel siero né nel plasma seminale canino. Sempre a differenza dell'uomo, in corso di patologia prostatica non aumenta nel siero la fosfatasi acida (Bell, 1995). La fosfatasi alcalina del plasma seminale e la carnitina sono markers epididimali, e, se presenti, indicano la presenza nell'eiaculato della frazione epididimale; per questo motivo in un cane azoospermico il loro riscontro suggerisce l'esistenza di patologie a carico del testicolo (England et al, 1990). La fosfatasi alcalina del plasma seminale è comunemente utilizzata per differenziare un eiaculato incompleto, con azoospermia ostruttiva o disfunzioni gonadali; una riduzione di questo enzima indica infatti un'ostruzione bilaterale del dotto deferente o dell'epididimo (Gobello et al, 2002).

L'arginina esterasi, di cui fa parte la Canine Prostate Specific Esterase (CPSE), è il maggior prodotto secretorio della prostata canina, rappresenta il 90% delle proteine del plasma seminale (Chapdelaine et al, 1984) e si riscontra anche nel siero ematico, e in concentrazioni di 1000 volte inferiori in fegato, rene, muscolo e pancreas (Bell et al, 1995). Questo enzima è secreto dalle cellule epiteliali prostatiche sotto il controllo del testosterone ed è classificato come marcatore della secrezione nel cane e dello stato androgenico (Gobello et al, 2002): la castrazione, infatti, ne comporta la scomparsa dal plasma seminale, mentre l'iniezione di 3- α androstenediolo la fa ricomparire (Dubé et al, 1995). Nell'uomo la funzione dell'arginina esterasi, proteina ad azione simil-proteolitica, è quella di idrolizzare il coagulo formato dal materiale seminale, poco dopo la sua emissione. Nel cane, il cui eiaculato non forma alcun coagulo, l'attività dell'arginina esterasi resta ancora poco chiara; si sospetta tuttavia che possa essere coinvolta nella liquefazione del muco del tratto genitale femminile (Dubé et al, 1985) e che agisca anche a livello della coda degli spermatozoi, dal momento che è stata rilevata in questo sito attraverso tecniche di immunofluorescenza (Frenette et al, 1985).

L'arginina esterasi appartiene alla classe delle callicreine, esattamente come per l'antigene specifico per la prostata umano (PSA); entrambe le proteine, CPSE e PSA, infatti, presentano pesi molecolari simili (29 kDa l'arginina esterasi e 34 kDa il PSA) e hanno un'omologia del 58% a livello della sequenza aminoacidica. La PSA aumenta notevolmente in corso di adenocarcinoma prostatico, mentre nel cane colpito dalla stessa patologia i livelli di CPSE non subiscono alcun incremento, probabilmente a causa della down regulation di questo enzima da parte delle cellule tumorali prostatiche (Bell et al, 1995).

In corso di IPB, invece, i valori di CPSE nel cane aumentano notevolmente rispetto a cani sani, ed è per questo che la concentrazione sierica di CPSE è un parametro considerato un ottimo indicatore di iperplasia prostatica benigna (Bell, 1995; Gobello et al, 2002).

Una diagnosi definitiva di IPB necessita di una biopsia, anche se questa raramente è eseguita data la sua invasività. In ogni caso la biopsia prostatica può essere eseguita per via percutanea transaddominale oppure per via laparotomica. La prima metodica ha il vantaggio di essere veloce e di richiedere soltanto una sedazione o un'anestesia locale, in compenso

impedisce la visualizzazione dell'area di prelievo, comportando il rischio di tralasciare i tessuti anomali. Inoltre, per questa via è possibile traumatizzare inavvertitamente vasi, uretra, eventuali ascessi presenti, per cui in caso di sospetto di prostatite batterica o ascesso prostatico, questa procedura è controindicata e si predilige l'aspirazione con ago sottile. E' preferibile condurre la biopsia per via percutanea con l'ausilio dell'ecografia, immobilizzando la ghiandola per via rettale o addominale, e dirigendo l'ago da biopsia a distanza dal centro dell'organo per evitare l'uretra (Dorfman, 1998). I soggetti devono essere tenuti sotto osservazione per le 12 ore successive, essendo state segnalate complicazioni quali ematuria, orchite ed edema scrotale, nonché emorragie interne, anche di significativa entità, rottura di ascessi o sviluppo di fistole uretrali (Barsanti et al, 1995). Con il campione raccolto è possibile poi eseguire esami citologici, istologici e batteriologici. L'istologia offre il vantaggio di poter visualizzare l'architettura del parenchima, mentre la citologia permette la visualizzazione dei dettagli cellulari e l'eventuale presenza dell'agente eziologico in caso di sepsi (Johnston et al, 2001).

In caso di IPB, all'esame istologico si osserva la presenza di un epitelio eterogeneo (cubico, cilindrico, pseudostratificato), dilatazioni cistiche, nuclei disposti su più file e rilievi papillari suggestivi di proliferazione cellulare (Valenza, 2002).

La castrazione è il trattamento di elezione per i soggetti colpiti affetti da IPB; nessuna terapia farmacologica si è dimostrata efficace al pari dell'orchietomia (Rhodes et al, 1996). Entro qualche giorno dalla castrazione inizia l'involutione prostatica ed è evidente già dopo una settimana; il volume si riduce del 50% entro 3 settimane e del 75% entro nove settimane dalla chirurgia (Barsanti et al, 1997). Anche i composti estrogenici possono indurre l'involutione prostatica attraverso l'inibizione al rilascio di GnRH, con conseguente riduzione dei segni clinici di IPB (Olson, 1984). Il dietilsilbestrolo (DES) alla dose di 0.2-1 mg/die per os per 5 giorni si è dimostrato efficace, nell'indurre involuzione prostatica, per oltre 2 mesi; è stato descritto anche l'utilizzo dell'estradiolo cipionato (ECP) alla dose di 0.1 mg/kg con i medesimi risultati (Barsanti et al, 1997). Il tamoxifene, un composto a debole attività estrogenica, si è dimostrato efficace nel ridurre il volume ghiandolare, ma non quello stromale (Funke, 1984). Tuttavia si è visto che l'utilizzo di estrogeni ha delle controindicazioni, poiché favorisce lo sviluppo

di metaplasia squamosa prostatica, infezioni ascendenti, trombocitopenia, leucopenia ed anemia aplastica in seguito a iniezioni ripetute ad alte dosi o a reazioni idiosincrasiche in seguito ad un'unica somministrazione, per questo motivo attualmente non sono né consigliati né prescritti in caso di terapia per IPB.

Anche i progestinici hanno effetto inibitorio sul rilascio di gonadotropine e quindi inducono indirettamente una diminuzione nella concentrazione del testosterone (England et al, 1997). Tra questi, i più utilizzati sono il megestrolo acetato, il medrossiprogesterone acetato e il clormadinone acetato (Takezawa et al, 1995).

Per il trattamento di IPB è inoltre descritto l'utilizzo degli antiandrogeni tra i quali il delmadinone acetato, flutamide e l'idrossiflutamide; quest'ultima alla dose di 5 mg/kg/die per os per 7 settimane causa una diminuzione del volume prostatico apprezzabile già dopo 10-14 giorni dal trattamento e significativa dopo 47 giorni (Krawiec et al, 1992). Il trattamento con flutamide si è dimostrato anch'esso utile per indurre un decremento nella secrezione e attività della CPSE ed inoltre non peggiora la libido e la qualità del seme (Barsanti et al, 1997). Un'altra categoria di farmaci che si possono somministrare in caso di IPB sono gli azasteroidi, composti che inibiscono l'attività dell'enzima 5- α -OH-reduttasi e pertanto impediscono localmente la conversione di T in DHT. L'azasteroide più utilizzato è il finasteride (0.1-1 mg/kg per os), che determina la riduzione del volume prostatico del 48-70%, sia della componente ghiandolare che connettivale (Kamolpatana et al, 1998).

È stato inoltre descritto, nell'uomo, l'utilizzo di piante contenenti fitosteroli e il gossippolo per la terapia in corso di IPB, tuttavia la loro efficacia nel cane è tuttora ignota (Hodenthal et al, 1996); solo l'attività antiandrogenica del gossippolo associato alla terapia a base di 17 β estradiolo è stata dimostrata (Orima et al, 1995).

Tecniche più cruento che non prevedono la castrazione sono l'elettroevaporazione, la fotocoagulazione e l'ablazione con digestione enzimatica della prostata (Harmon et al, 1996).

4.2 Cisti prostatiche

Le cisti prostatiche e paraprostatiche sono definite come lesioni cavitare, provviste di parete, contenenti liquido da trasparente a torbido, all'interno o all'esterno del parenchima prostatico.

La patogenesi è sconosciuta. Una causa ipotetica di ritenzione cistica è la dilatazione degli acini ghiandolari secondaria a metaplasia squamosa, indotta da aumento degli estrogeni. La formazione di cisti prostatiche contemporanea alla presenza di tumore delle cellule del Sertoli a secrezione estrogenica è stato descritto (Spackman et al, 1998). Le cisti paraprostatiche si sviluppano in genere cranio-lateralmente alla prostata, spostando la vescica cranialmente e ventralmente (Girard et al, 1995) oppure si possono trovare caudalmente alla ghiandola, all'interno della pelvi (Lisciando, 1995), e in questo caso sembrano svilupparsi da residui dei dotti di Wolff (Girard et al, 1995; Lisciandro, 1995). Le cisti prostatiche colpiscono soprattutto animali anziani e di grossa taglia; l'età media della diagnosi è di 8 anni (Closa et al, 1995). La sintomatologia è caratterizzata da letargia, anoressia, distensione addominale, tenesmo, disuria e intermittenti perdite di sangue uretrali; in animali con Sertolioma ci possono essere segni di tossicità da estrogeni quali femminilizzazione, anemia e alopecia (Stowater et al, 1989). In uno studio, che prendeva in considerazione soggetti con cisti prostatiche, sono stati riportati segni urinari, segni gastrointestinali, e segni sistemici, nel 26%, 37%, 48% dei casi, rispettivamente (Krawiec et al, 1992).

I cani con cisti prostatiche possono anche essere asintomatici. In uno studio condotto su animali di grossa taglia (peso medio di 31kg) e di età superiore ai 7.9 anni che presentavano segni aspecifici, il 14% aveva cisti prostatiche identificabili ecograficamente e il 42% di queste cisti conteneva batteri aerobi (Marquez et al, 1998).

All'esame fisico l'aumento del volume prostatico può essere palpato attraverso l'addome; tale aumento può non essere apprezzabile per via rettale, soprattutto nei casi in cui l'aumento di volume prostatico è asimmetrico e il collo della vescica viene compresso (Girard et al, 1995). Esiste inoltre un report che descrive le cisti prostatiche come possibili cause di ernia perineale (Akpavie et al, 1986). Ematuria e lieve proteinuria possono essere presenti all'esame delle urine (Girard et al, 1995).

La diagnosi definitiva richiede l'effettuazione di un esame radiografico o ecografico. La prostatomegalia (diametro maggiore del 70% della distanza pube-sacro), visibile con una radiografia addominale non è specifica di questa patologia, anche se una spiccata prostatomegalia è molto comune nelle prostate con cisti e nelle neoplasie (Johnston et al, 2001). Mineralizzazioni intramurali sono inoltre spesso presenti. All'esame ultrasonografico, le cisti prostatiche sono visibili come lesioni discrete, da anecogene a ipoecogene, con possibile rinforzo di parete posteriore (Closa et al, 1995) con possibile sedimento all'interno della cisti (Stowater et al, 1989). Per rendere più agevole la distinzione di una grossa cisti dalla vescica può rendersi necessario riempire quest'ultima con soluzione salina (Closa et al, 1995).

La terapia medica, in questa patologia, non è descritta; la terapia chirurgica prevede invece drenaggio della cisti, resezione della cisti, con o senza drenaggio, marsupializzazione e parziale prostatectomia (Bray et al, 1997).

Il semplice drenaggio delle strutture cistiche, sebbene riportato, non è di solito raccomandato poiché la presenza della capsula favorisce nuovamente lo sviluppo della cisti. Una cisti solitaria di grandi dimensioni può essere resecata (Bray et al, 1997).

La difficoltà nella resezione dipende dalle dimensioni della cisti e dal grado di aderenza alle strutture circostanti.

L'omentizzazione, attualmente considerata il trattamento di elezione, ovvero la copertura del residuo della cavità cistica con un lembo di omento (Bray et al, 1997) o l'uso di diversi drenaggi (Harari et al, 1995), può aiutare a prevenire le recidive. La prostata viene isolata con garze laparotomiche e le aree cistiche aperte e drenate con un drenaggio di Penrose fissato e fatto uscire nella parte ventrolaterale dell'addome (Harari et al, 1995). L'incontinenza urinaria è riportata nel 9-29% dei casi, con una risoluzione spontanea o in seguito a terapia con fenilpropanolamina (Bray et al, 1997).

Altre complicazioni includono edema dell'area inguinale, ipoproteinemia, ipoglicemia, ipokaliemia e fistolizzazione uretrale (Harari et al, 1995).

La marsupializzazione (attraverso la sutura della parete alla cute) di una cisti di grandi dimensioni permette un buon drenaggio e un conseguente collasso della capsula. L'apertura deve essere mantenuta per uno o due mesi (Harari et al, 1995).

La parziale prostatectomia può rendersi necessaria per la risoluzione di grandi cisti ritenute. La parte ventrale e laterale della ghiandola vengono resecate secondo necessità, prestando attenzione a evitare l'uretra. Le complicazioni, che insorgono quando è lesionata l'uretra, includono l'incontinenza uretrale ed urinaria (Harari et al, 1995).

Anche l'uso di un aspiratore ad ultrasuoni per la resezione delle cisti è stato descritto: in uno studio su 20 pazienti, sottoposti a chirurgia con questa tecnica, nessun animale ha presentato segni di recidiva nei 12 mesi post-operatori, e solo cinque cani hanno avuto complicazioni di incontinenza urinaria intermittente (Rawligns et al, 1997).

La castrazione o la terapia con finasteride può essere effettuata prima o in contemporanea con queste altre procedure; anche se l'effetto della castrazione sulla risoluzione e le recidive delle cisti prostatiche non è noto (Johnston et al, 2001).

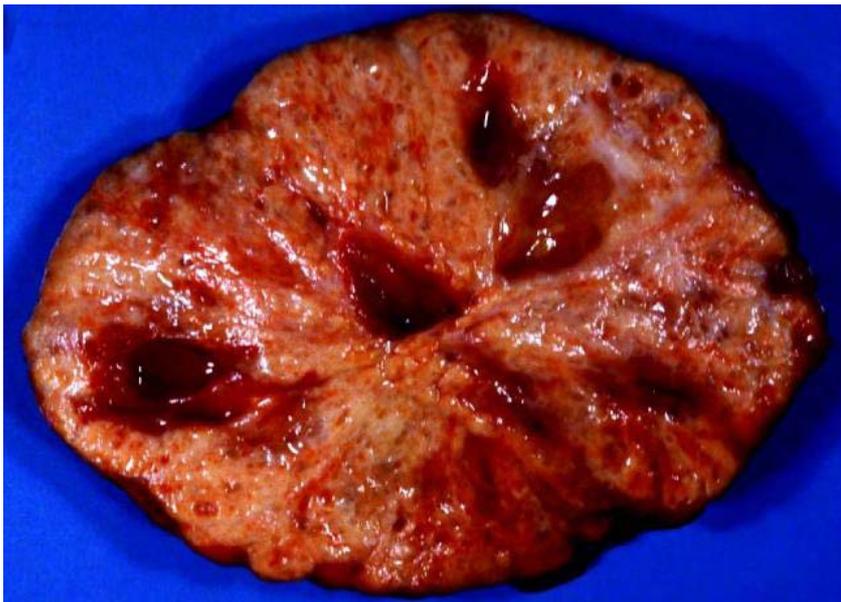


Figura 4.3 Cisti prostatiche. (Da: Noah's Arkive 2002)

4.3 Metaplasia squamosa

La metaplasia squamosa prostatica nel cane è una modificazione morfologica e fisiologica, che è parte di altre patologie progressive (Johnston et al, 2001), che si verificano in seguito a esposizione di estrogeni endogeni (come nel caso di Sertolioma estrogeno secernente) (Thanikachalam et al, 1986) o esogeni. In uno studio si è visto che il 67% dei casi di metaplasia squamosa era a carico di

pazienti trattati con estradiolo ciclopentilpropionato (Leeds et al, 1969). Il normale epitelio prostatico, da cuboidale basso a colonnare, si trasforma per formare cerchi concentrici di cellule piatte attorno agli acini prostatici. Queste cellule metaplastiche sono metabolicamente inattive, e causano una stasi secretoria all'interno della ghiandola (Leeds et al, 1969). Gli animali colpiti possono essere asintomatici o presentare sintomi di prostatite acuta o cronica (vedi paragrafo successivo). La diagnosi definitiva richiede un esame biptico, condotto con estrema cautela, soprattutto nei casi di sospetta infezione batterica. Il campione raccolto con un tampone uretrale, sebbene descritto, non si è mostrato sempre di valida efficacia (Kay et al, 1989).

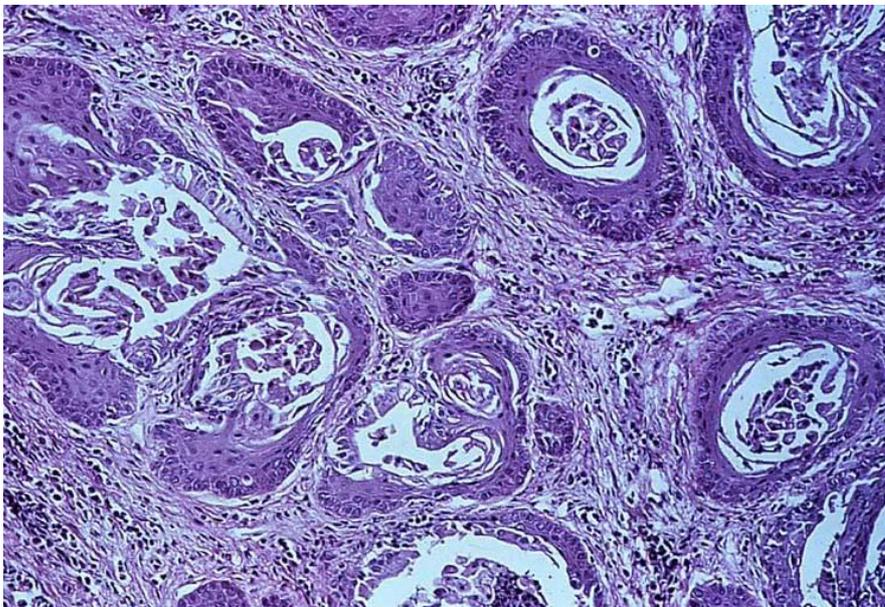


Figura 4.4 Immagine istologica di prostata canina affetta da metaplasia squamosa (Da <http://w3.vet.cornell.edu/nst>).

4.4 Prostatiti acute e croniche

Le prostatiti sono infiammazioni della ghiandola prostatica, di origine settica o non settica, anche se nel cane prevalgono per frequenza quelle di origine settica a eziologia batterica (Barsanti et al, 1979). L'infezione può poi evolvere in un ascesso intraparenchimale. Il cane è particolarmente predisposto ad infezioni prostatiche a causa dell'alto numero di batteri che albergano nell'uretra periprostatica, di eventuali infezioni del tratto urinario o deficit di

immunità locale, insulti traumatici e alterazioni al parenchima prostatico (come IPB, cisti, metaplasia squamosa e neoplasie) (Dorfman et al, 1995). I meccanismi di difesa sono dati dalla minzione, dalla pressione uretrale, dalla produzione locale di IgA e da un fattore antibatterico proteico zinco-associato, di basso peso molecolare, che previene la crescita batterica (soprattutto gli enterobatteri Gram-negativi) (Shmizu et al, 1995).

L'infezione, molto spesso, si sviluppa in modo ascendente dalla normale flora batterica, anche se possono svilupparsi sia per via ematogena sia per estensione di processi infiammatori a carico di testicoli, epididimo o della cavità peritoneale. Nel 70% dei casi riportati si è rinvenuto un singolo agente eziologico responsabile (Dorfman et al, 1995). I microrganismi aerobi sono più diffusi in questo genere di affezione, con *E. coli* come maggiore rappresentante. Altri patogeni ritenuti causa di prostatiti sono *Staphilococcus sp*, *Streptococcus sp*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Haemophilus sp*, *Pseudomonas sp*, *Brucella canis*, *Mycoplasma sp* e *Pasteurella sp* (Krawiec et al, 1992; Dorfman et al, 1995). L'infezione causata da batteri anaerobi è riportata ma rara (Barsanti et al, 1979). Inoltre *Blastomyces dermatidis* è responsabile di prostatiti fungine.

Le prostatiti possono svilupparsi secondariamente anche in seguito a patologie primarie della prostata di maschi interi come IPB o neoplasie, sono state descritte anche in soggetti castrati, ma la maggioranza dei casi viene registrata in maschi interi, con età di insorgenza variabili in base alla causa primaria (Johnston et al, 2001).

I segni clinici variano con la progressione della patologia. Cani con prostatiti acute possono mostrare febbre, anoressia, letargia, perdite uretrali e dolore alla palpazione rettale (Dorfman et al, 1995). Cani con prostatite cronica possono essere asintomatici, o avere ematuria, letargia, anoressia, difficoltà nella defecazione, peggioramento della qualità del seme e perdite uretrali da emorragiche a purulente (Dorfman et al, 1995). Soggetti con ascessi presentano in genere dolore alla palpazione addominale o segni di peritonite e shock settico se uno o più ascessi si rompono in cavità addominale (White et al, 1995).

La prostatomegalia può essere presente o meno in caso di prostatite, in relazione alla patologia primaria che ha causato la prostatite e alla presenza o

assenza di ascessi. Ai rilievi di laboratorio è presente di solito una neutrofilia marcata con deviazione a sinistra nel leucogramma, mentre il profilo biochimico non varia. Il campione per le analisi delle urine dovrebbe essere raccolto con cistocentesi. Sono riscontrabili solitamente ematuria, batteriuria, piuria sia in caso di prostatite acuta che cronica; nei soggetti con ascessi invece i risultati dell'analisi delle urine sono normali (Dorfman et al, 1995). L'indagine radiografica e la cistouretrografia retrograda con mezzo di contrasto può rivelare prostatomegalia, mineralizzazioni (più comuni nel caso di prostatiti croniche), reflusso del mezzo di contrasto, ascessi (che si manifestano con una netta asimmetria della ghiandola) (Feeney et al, 1987).

Un irregolare reflusso del mezzo di contrasto nel parenchima prostatico per una distanza superiore al diametro dell'uretra è più comune nel caso di infezione prostatica che di IPB, ma non c'è correlazione tra estensione del reflusso e tipo o gravità della patologia in atto (Ackerman, 1983).

All'esame ecografico si riscontrano aree diffuse o localizzate ipoecogene, che conferiscono un aspetto tarlato al parenchima, a volte di grandi dimensioni, differenziabili dalle neoplasie per la maggiore ecogenicità di quest'ultime; gli ascessi sono visibili come lesioni ipo-aneogene, anche se possono essere confusi con le cisti (Johnston et al, 2001).

Cambiamenti nella qualità del seme possono verificarsi in caso di prostatite, a seconda della causa primaria e della durata dell'infezione. Si è però visto che 5 settimane dopo induzione sperimentale di prostatite con *E. coli* non vi sono state modificazioni nella motilità progressiva, concentrazione spermatica, percentuale di spermatozoi morfologicamente normali e pH, peso specifico, concentrazione di zinco nel fluido prostatico (Barsanti et al, 1985); inoltre i testicoli di questi soggetti, all'esame istologico, sono risultati normali. Tuttavia, la maggior parte degli animali con prostatite cronica spontanea hanno manifestato una riduzione della motilità progressiva e un aumento delle anomalie morfologiche secondarie; parametri che ritornano normali dopo una terapia antibiotica specifica. Questo suggerisce che il rilascio di fluido prostatico infetto nel seme al momento dell'eiaculazione decrementa la fertilità (Johnston et al, 2001); inoltre le prostatiti possono causare innalzamento della temperatura, con conseguente arresto della spermatogenesi, e dolore a livello inguinale e lombosacrale che determina una riduzione della libido. È inoltre

possibile che le prostatiti evolvano in ostruzioni meccaniche del dotto deferente, comunicando questo con l'uretra prostatica, o diano origine ad emorragie che danno luogo a ematospermia (Feldman et al, 2003).

La diagnosi definitiva di infezione prostatica prevede l'esame colturale sul fluido prostatico o a partire dalla biopsia. In animali che manifestano dolore all'erezione o in animali castrati il prelievo del fluido prostatico può essere effettuato con un lavaggio prostatico o uretrale. Nel caso si sospetti la presenza di formazioni ascessuali si deve porre estrema attenzione, perché la manualità per ottenere l'eiaculazione può causarne la rottura. Una crescita batterica viene ritenuta significativa quando supera i 10000 batteri/ml se di una sola specie batterica o superiore a $2\log_{10}$ microrganismi nel fluido prostatico comparato al campione urinario prelevato con cistocentesi (Dorfman et al, 1995).

L'esame citologico del fluido prostatico in cani con prostatiti ha dimostrato di avere più dell' 80% di correlazione con l'evidenza istologica di infiammazione, mentre non è lo stesso per l'esame colturale (Barsanti et al, 1983). In caso di prostatite all'esame citologico del fluido prostatico si vedono di solito molti polimorfonucleati, con diverso grado di tossicità, e batteri fagocitati.

Il trattamento delle infezioni prostatiche include un uso appropriato di antibiotici, scelti in base all'esame colturale e agli antibiogrammi e alla capacità di concentrazione del farmaco nel tessuto infetto. Nelle prostatiti acute, la barriera emato-prostatica viene distrutta per cui ipoteticamente qualunque antibiotico penetra nel tessuto (Dorfman et al, 1995). La terapia dovrebbe essere continuata per 4-6 settimane e, trascorso questo periodo, dovrebbero essere fatti due esami colturali dopo 7-10 giorni e dopo ulteriori 30 giorni che devono dare entrambi esito negativo a testimonianza della completa clearance batterica (Johnston et al, 2001). Nelle prostatiti croniche la capsula rimane intatta per cui la penetrazione dell'antibiotico risulta più difficile; quelli di migliore efficacia sembrano essere quelli ad alta liposolubilità e alta pKa e un basso legame farmacoproteico (cloramfenicolo, eritromicina, trimetoprim, fluorochinoloni ed enrofloxacin). Per le prostatiti sostenute da *Blastomyces dermatitidis* la terapia prevede l'utilizzo di ketoconazolo e amfotericina.

Gli ascessi prostatici, invece, oltre alla terapia farmacologica richiedono spesso anche il trattamento chirurgico di parziale prostatectomia e omentalizzazione della cavità rimanente e l'utilizzo di drenaggi Penrose multipli (Rawlings et al,

1997). Per gli animali non destinati alla riproduzione è, comunque, raccomandata la castrazione (Johnston et al, 2001).

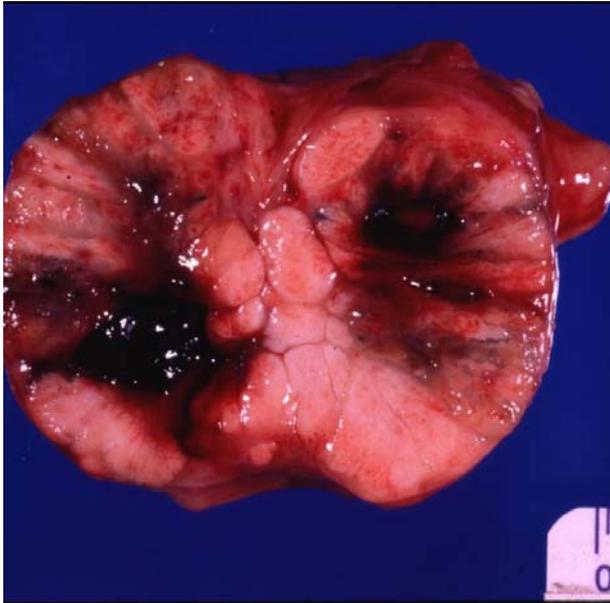


Figura 4.5 Prostatite acuta emorragica. (Da: Noah's Arkive 2002)



Figura 4.6 Ascessi prostatici. (Da: Noah's Arkive 2002)

4.5 Neoplasie prostatiche

La più comune neoplasia riportata a carico della prostata è l'adenocarcinoma maligno; sono stati inoltre riportati casi di metastasi di carcinoma delle cellule di transizione, linfosarcoma, emangiosarcoma e carcinoma squamoso (Barsanti et al, 1997). Nell'uomo, il cambiamento istologico chiamato neoplasia

intraepiteliale prostatica, è considerato precursore di carcinoma (Waters et al, 1997).

La neoplasia intraepiteliale prostatica è stata identificata nel 66% dei cani con adenocarcinoma prostatico, e nel 55% dei cani interi con età superiore ai 7 anni (Waters et al, 1997). Il carcinoma prostatico è la più comune patologia negli animali castrati (Johnston et al, 2001); nel cane la neoplasia prostatica è ritenuta essere indipendente dagli ormoni, o comunque primariamente influenzata da ormoni non di origine testicolare (Oradoinch et al, 1987). La somministrazione di estrogeni e androgeni a cani interi induce modificazioni nelle glicoproteine di membrana che causano cambiamenti nelle cellule epiteliali del tessuto prostatico molto simili ai cambiamenti che si verificano nella spontanea trasformazione neoplastica (Orgard et al, 1984); in ogni caso, diversi studi hanno dimostrato un intervallo di 3 o più anni tra la castrazione e la diagnosi di carcinoma (Bell et al, 1991).

Non sembrano esistere altre patologie che predispongono alla trasformazione neoplastica; e non vi è alcuna predisposizione di razza, anche se sembra essere più comune nei soggetti di taglia medio-grande e grande (Johnston et al, 2001).

Nell'uomo, inquinanti ambientali con attività ormono-simile sono stati ipotizzati come possibili sostanze ad induzione preneoplastica e neoplastica; purtroppo dati analoghi in medicina veterinaria non ne esistono.

I segni di carcinoma prostatico sono riferibili ad un aumento di volume dell'organo e sviluppo di metastasi, aumento della pressione periprostatica sulle strutture circostanti, con conseguente tenesmo nel 33-35% dei casi, stranguria ed ematuria nel 61% dei casi, perdita di peso, dolore localizzato alla regione pubica nel 7.7% dei casi ed atassia (Ktawiec et al, 1992). La più importante alterazione rilevabile al profilo biochimico è un aumento importante della fosfatasi alcalina; il riscontro di cellule atipiche nel sedimento urinario o del seme è più raro (16%) (Bell et al, 1991). Dato che solitamente la patologia si sviluppa dopo diverso tempo dalla castrazione può non essere possibile ottenere un'eiaculato per poter esaminare il fluido prostatico (Barsanti et al, 1997).

La prostatomegalia può essere apprezzata all'indagine radiografica o attraverso una cistouretrografia con mezzo di contrasto ma, come accade per

altre patologie prostatiche, il grado di megalia non è correlato a un preciso tipo di patologia (Feeney et al, 1987). All'esame ecografico il parenchima neoplastico si presenta con aree iperecogene da focali a diffuse, segno probabile di mineralizzazione; questo aspetto è riscontrabile nel 67% dei casi (Bell et al, 1991).

La diagnosi definitiva richiede il riconoscimento delle cellule neoplastiche; il campione può essere raccolto attraverso un'eiaculazione manuale, anche se come detto sopra non è sempre possibile, oppure attraverso un lavaggio prostatico; l'assenza di cellule neoplastiche esfoliate non autorizza comunque ad escludere la presenza di carcinoma prostatico. La tecnica di diagnosi che fornisce maggiore accuratezza è la aspirazione con ago sottile (FNA), accompagnata da biopsia prostatica (Bell et al, 1991).

Le cellule neoplastiche si presentano poligonali, con nuclei vacuolizzati e nucleoli prominenti (Leeds et al, 1969). Le metastasi, che spesso sono già presenti al momento della diagnosi sono altamente maligne e si localizzano ai polmoni, linfonodi regionali, fegato, uretra, milza, colon, retto, reni, ossa, cuore e surreni (Barsanti et al, 1997; Bell et al, 1991).

In medicina umana si utilizza la concentrazione della proteina secretoria PSA come metodo di screening per diagnosticare il carcinoma prostatico; in medicina veterinaria, nessuna proteina secretoria descritta nel cane è risultata essere utile al fine di differenziare animali sani da animali colpiti da carcinoma (Bell et al, 1995).

Il trattamento è palliativo e non curativo; la castrazione effettuata dopo la diagnosi di carcinoma determina atrofia del parenchima sano, ma non causa modificazioni morfologiche sulle cellule neoplastiche e sul decorso della patologia; sono descritte in letteratura terapie farmacologiche e radianti, ma di scarsa efficacia (Bell et al, 1991). La prostatectomia totale è il trattamento più efficace, pur presentando diverse complicazioni postoperatorie (incontinenza, ematuria, formazione di aderenze e tenesmo), e a condizione che il carcinoma non abbia dato inizio al processo metastastico (Johnston et al, 2001).

In letteratura non esistono purtroppo dati relativi alla fertilità di soggetti colpiti da carcinoma squamoso.

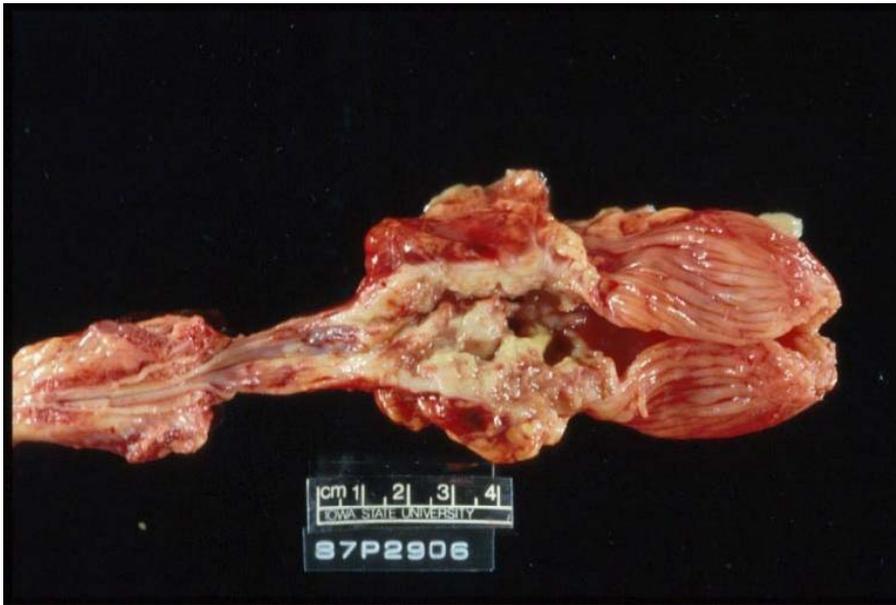


Figura 4.7 Carcinoma prostatico. (Da: Noah's Arkive 2002)

Capitolo quinto: disordini di pene e prepuzio

5.1 anomalie congenite

Nel cane, la formazione del pene inizia il 24°-25° giorno dal concepimento (Johnston et al, 2001). Il prepuzio si forma come una lamina circolare di ectoderma invaginato all'estremità distale del fallo, separando la cute esterna dalla mucosa interna. La piega balanoprepuziale è una connessione tra la mucosa peniena e prepuziale, che si dissociano durante la pubertà conseguentemente allo stimolo androgenico (Domínguez et al, 1996).

5.1.1 Difallia

La difallia è la duplicazione del pene. In letteratura vengono riportati tre casi: di questi soggetti, uno era un Pointer di 5 mesi d'età con difallia e duplicazione della vescica, uno era un incrocio con difallia, duplicazione della vescica e della prostata, scroto bifido e polimelia, e l'ultimo era un Barbone con difallia, duplicazione della vescica, aplasia renale destra, biforcazione del colon discendente e criptorchidismo bilaterale; il cariotipo è stato valutato in 2 dei 3 soggetti e si è rivelato normale (Potena et al, 1974; Zucker et al, 1993). Dei tre soggetti uno fu sottoposto ad eutanasia per le complicanze dovute all'aplasia renale e alla pielonefrite a carico del rene controlaterale e uno venne castrato e trattato con antibiotici contro le ricorrenti infezioni urinarie (Zucker et al, 1993).

La difallia può essere causata da una duplicazione della membrana cloacale nei primi stadi di sviluppo, con conseguente doppia formazione del tubercolo urogenitale più o meno associato ad altre anomalie di sviluppo dell'intestino (Hollowell et al, 1977).

I segni clinici di difallia sono quelli tipici associati a sindromi del tratto urinario come ematuria, pollachiuria, stranguria, poliuria (Zucker et al, 1993).

5.1.2 Persistenza del frenulo penieno

Il frenulo penieno è una sottile lamina di tessuto connettivo tra la parte ventrale del glande e il corpo del pene o il prepuzio (Johnston et al, 2001). Esso si

forma dalla completa dissoluzione, androgeno dipendente, della piega balanoprepuziale (Howard et al, 1989). Questa patologia è stata descritta in diversi soggetti normali di diverse razze tra cui 18 Cocker Spaniel, 4 Barboni, in un meticcio e in un soggetto intersesso. A dispetto dell'elevata incidenza nel Cocker spaniel non sono tuttavia state identificate basi genetiche a sostegno dell'ipotesi ereditaria (Balke, 1989). L'età di diagnosi varia in base ai segni clinici e all'attività riproduttiva del cane. I segni clinici sono caratterizzati da un'eccessivo leccamento di pene e prepuzio, dermatite dovuta al ristagno di urina, fallocampsis (curvatura del pene durante l'erezione), dolore durante l'accoppiamento e conseguente calo della libido e incapacità a portare a termine il blocco coitale (Sahay et al, 1987), anche se a volte possono essere asintomatici.

La diagnosi si fa attraverso l'ispezione del pene protruso. In caso di assenza di sintomi e se l'animale non è destinato alla carriera riproduttiva non è necessaria la correzione. Negli animali sintomatici o in quelli di valore riproduttivo il trattamento è la resezione del frenulo con le forbici, anche senza anestesia l'animale non avverte dolore essendo il frenulo una banda di connettivo molto sottile e poco vascolarizzata. Se il frenulo appare spesso e vascolarizzato si consiglia di effettuare la resezione in sedazione o leggera anestesia (Dominguez et al, 1996). In genere i soggetti in seguito a resezione del frenulo divengono sessualmente competenti (Johnston et al, 2001).

5.1.3 Ipospadi e altre patologie congenite di pene e prepuzio

L'ipospadia è una terminazione anomala dell'uretra peniena lungo la superficie ventrale del pene prossimalmente alla fisiologica apertura. L'ipospadia si verifica in seguito a anormale fusione del rafe mediano di pene, prepuzio e/o scroto (Ader et al, 1978). In base alla localizzazione dello sbocco uretrale è classificata in ipospadia del glande, peniena, scrotale o perineale; in genere la prima è poco grave, con solo un cambiamento fisico dello sbocco, negli altri casi la gravità aumenta con la localizzazione più prossimale (Howard et al, 1989). I difetti associati alle forme più gravi sono il criptorchidismo, l'accorciamento del pene, con deviazione ventrale e un sottosviluppo del glande e prepuzio. L'incidenza riportata è molto bassa (0,003%) e senza

predisposizione di razza, anche se l'evidenza clinica suggerisce una familiarità nel Boston Terrier; questa patologia è inoltre stata osservata negli individui intersesso (Hayes et al, 1986). Sono ritenute possibili cause di ipospadia la deficienza di vitamina A e la somministrazione di progestinici alla fattrice gravida (Ader et al, 1978).

I segni clinici variano in base alla differente localizzazione dello sbocco uretrale: i più comuni sono incontinenza urinaria con associata dermatite inguinale; i soggetti con sbocco uretrale lievemente prossimale possono essere asintomatici (Howard et al, 1989).

Nei soggetti asintomatici non è necessario il trattamento, nel caso di ipospadia del glande è sufficiente cateterizzare l'uretra, disseccare la mucosa uretrale dalla giunzione mucocutanea e dalla cute e suturarla nella superficie libera del glande.

Nei pazienti che hanno l'orifizio prepuziale malformato e ipospadia peniena non grave, è necessario ricostruire il prepuzio. Nei casi di difetti di sviluppo di importanza notevole, che coinvolgono l'uretra, il prepuzio e il pene, si consiglia di asportare i genitali esterni. L'amputazione del pene è indicata anche nei traumi gravi e nelle neoplasie. Si raccomanda di castrare gli animali affetti da queste malformazioni (Fossum et al, 2008).

Altre anomalie peniene descritte in letteratura sono l'ipoplasia peniena e l'imaturità peniena. L'ipoplasia peniena si può osservare negli animali intersesso, ed è riportata anche in cani criptorchidi (Mantri et al, 1994).

Il pene immaturo, anche chiamato pene infantile o micropene, è la condizione in cui un cane presenta un pene di esigue dimensioni rispetto alla taglia. Ciò può verificarsi in seguito a somministrazione esogena o produzione endogena di estrogeni, come nel caso di tumori delle cellule del Sertoli; o seguito a castrazione prepubere. In uno studio effettuato su cani meticci sottoposti a castrazione a 7 settimane o a 7 mesi di età, infatti, si è visto che i soggetti sottoposti a gonadectomia a 7 settimane presentavano genitali più piccoli, con pene di diametro inferiore e prepuzio immaturo, rispetto ai soggetti castrati a 7 mesi (Salmeri et al, 1991).

L'ipoplasia prepuziale può essere riscontrata in casi di intersesso, e come ulteriore complicazione nei soggetti criptorchidi. È descritta anche la perdita

traumatica del prepuzio, con conseguente disidratazione della porzione esposta del pene (Smith et al, 1990).

5.2 Fimosi e parafimosi

Per fimosi si intende l'inabilità del maschio a protrudere il pene dal prepuzio. Questa condizione è riportata nello 0.5% dei casi su 185 cani con anomalie di pene e prepuzio. La condizione può essere sia congenita, come nei soggetti intersesso, o acquisita, come nei casi di infiammazione, edema, neoplasia o reazione cicatriziale dopo una ferita (Johnston et al, 2001). Il pene può essere o non essere normale, e il trattamento chirurgico prevede l'allargamento dell'ostio prepuziale.

Per parafimosi si intende l'inabilità del maschio a retrainare il pene protruso nel fodero prepuziale. Questa condizione viene riportata nel 7% dei casi su 185 soggetti con anomalie di pene e prepuzio. Le cause includono eccitazione sessuale, patologie neurologiche incluse le encefaliti e patologie del disco intervertebrale, fratture dell'osso del pene, balanopostiti, rigonfiamento del pene in seguito a trauma, neoplasie, inefficienza della muscolatura prepuziale, e intrappolamento del pene fuori dal prepuzio durante la detumescenza. La parafimosi può essere inoltre di origine idiopatica (Johnston et al, 2001).

Il pene esposto e intrappolato all'esterno può andare incontro a ischemia, escoriazioni, disidratazione e può essere seriamente compromesso con il prolungarsi della parafimosi. Il trattamento conservativo può essere utilizzato nei casi di parafimosi di breve durata e prevede la pulizia e lubrificazione del pene e il suo riposizionamento. Se la mucosa appare edematosa, una soluzione iperosmotica di zucchero può facilitare l'operazione. Se il riposizionamento manuale non è possibile, si può effettuare il rinfoderamento chirurgico, eventualmente accompagnato da una miorrafia per accorciare la muscolatura prepuziale inefficiente. L'amputazione del pene si rende necessaria qualora ci siano segni di trauma grave e necrosi ischemica. I soggetti con parafimosi non ricorrente che rispondono alla terapia conservativa possono essere usati con successo nei programmi di riproduzione (Jacobs et al, 1977).

5.3 Prolasso uretrale

Il prolasso distale dell'uretra può verificarsi come condizione idiopatica o in seguito ad eccitazione sessuale o infezioni uretrali (Copland, 1975). Esiste predisposizione genetica nel Bulldog Inglese, ad un'età media di diagnosi di 20 mesi, con range da 9 mesi a 5 anni (Johnston et al, 2001).

I segni clinici più frequenti sono il sanguinamento intermittente dal pene e l'aumento della frequenza della minzione. Il segno patognomonico è la presenza di un formazione rossastra simile ad una lenticchia all'estremità del pene, che permette di differenziare il prolasso uretrale da altre patologie quali la frattura dell'osso penieno, persistenza del frenulo e la calcolosi uretrale. Il prolasso può avvenire solo quando il pene è eretto; per questo motivo il sanguinamento intermittente in caso di prolasso può essere differenziato da patologie prostatiche che causano anch'esse sanguinamento intermittente.

Il trattamento conservativo con utilizzo di tranquillanti, antibiotici, riposo in gabbia lontano da cagne in estro, sebbene descritto, non si è dimostrato efficace. Il trattamento d'elezione è quello chirurgico e prevede il riposizionamento o la resezione del tessuto prolassato, e la sutura della mucosa uretrale a quella peniena. Le cure postoperatorie suggerite sono l'utilizzo di antibiotici locali e sistemici, collare di Elisabetta e miorilassanti per prevenire spasmi uretrali. L'efficacia della castrazione oltre alla chirurgia ricostruttiva per prevenire recidive è controversa; infatti, cani interi che rispondono alla terapia chirurgica per il prolasso uretrale possono essere usati per la riproduzione (Johnston et al, 2001; McDonald, 1989).

5.4 Frattura dell'osso del pene e traumi del pene

La frattura dell'osso del pene è una patologia di rara evidenza clinica; occasionalmente è una condizione riferibile a traumi conosciuti, ma di solito la causa è ignota.

I segni clinici possono essere visibili al momento del trauma o mesi/anni dopo, a causa della formazione di tessuto fibroso o malunione dei monconi, con conseguente ostruzione uretrale (Lobetti et al, 1995). I segni clinici variano con il grado di frattura (semplice o comminuta) e l'estensione del danno ai tessuti molli circostanti e includono deviazione ventrale del pene, disuria ed ematuria,

dolore e crepitio alla manipolazione del pene, distensione addominale o addome acuto. L'azotemia postrenale può essere presente in caso di ostruzione del tratto urinario.

La diagnosi definitiva si effettua attraverso uno studio radiografico.

Il trattamento è di tipo chirurgico e prevede la riduzione della frattura. Se un catetere può passare attraverso l'uretra è possibile realizzare una riduzione a cielo chiuso della frattura, utilizzando il catetere come mezzo di sostegno per i frammenti per 5 giorni. Se la frattura è estremamente comminuta o è caratterizzata da malunione dei frammenti è necessaria la riduzione a cielo aperto con rimozione del tessuto fibroso in eccesso e stabilizzazione con viti e placche. Se i tessuti molli sono fortemente danneggiati, può rendersi necessaria un'anastomosi uretrale, e, se questa non è possibile, deve essere praticata un'uretrotomia perineale o scrotale (Kelly et al, 1995).

I traumi al pene sono un'evenienza abbastanza frequente nei maschi interi, essi sono dovuti in genere a morsi di animali, incidenti automobilistici, crudeltà dell'uomo e all'atto copulatorio (Fossum et al, 2008; Lobetti et al, 1995). I segni clinici includono sanguinamento profuso o intermittente, dolore sia spontaneo che alla palpazione, paralisi peniena e disuria.

La diagnosi si effettua attraverso l'ispezione e la visualizzazione diretta del trauma.

Il trattamento varia in base all'entità del danno; in tutti i casi comunque si somministrano antibiotici, antinfiammatori non steroidei e si fanno lavaggi con soluzione salina; se sono presenti ferite aperte si suturano, si posiziona un catetere uretrale per 5 giorni controllando che non si formino aderenze quotidianamente. Inoltre è necessario prevenire l'erezione del pene ricoverando il soggetto lontano da femmine in estro e associando una terapia ormonale (DES 1.0-2.0 mg PO una volta al giorno) (Johnston et al, 2001). Nel caso di danneggiamento eccessivo del pene o dell'uretra, necrosi ischemica del pene o paralisi, si rende necessaria l'amputazione del pene e l'uretrotomia.

I soggetti con traumi di lievi entità, dopo adeguato periodo di convalescenza, possono tornare alla carriera riproduttiva.

5.5 Balanopostiti

Le balanopostiti sono infiammazioni del glande del pene (balaniti) e del prepuzio (postiti) (Johnston et al, 2001). In letteratura esistono pochi dati su questa patologia, sembra comunque che non ci sia una predisposizione di razza e siano più colpiti soggetti giovani con meno di 4 anni (Ndiritu, 1979). La causa delle balanopostiti è l'infezione da parte di batteri opportunisti o virus che sono normalmente presenti nella mucosa prepuziale. Sono inoltre responsabili di balanopostite anche la dermatite atopica e i comportamenti autodistruttivi tipici di alcuni soggetti (Johnston et al, 2001). Le principali specie batteriche isolate frequentemente dalle colture prepuziali sono: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella* sp. Tutte queste specie batteriche sono normalmente presenti nella flora batterica prepuziale. Anche micoplasmi e ureaplasmi sono stati isolati dal prepuzio in soggetti con balanopostite (Laszlo et al, 1993).

Le cause virali di balanopostite riportate nel cane sono l'herpesvirus (CHV) e più raramente i calicivirus.

I segni clinici di balanopostite, in seguito a infezione con batteri aerobi o micoplasmi, sono scolo prepuziale da purulento a purulento-emorragico con odore più o meno fetido. I segni clinici di balanopostite virale sono caratterizzati dalla presenza di vescicole o lesioni nodulari linfoidi a carico della mucosa prepuziale e di petecchie, microemorragie nella sottomucosa, ed iperemia al pene (Anvik et al, 1991).

I cani con balanopostite associata ad atopia possono manifestare inoltre prurito alle dita, orecchie e ventre, eccessivo leccamento dell'area prepuziale; la mucosa peniena può essere eritematosa e i follicoli linfoidi prominenti (Johnston et al, 2001).

La diagnosi di balanopostite viene in genere eseguita attraverso l'esame visivo, ma l'esame colturale dovrebbe essere sempre eseguito.

Il trattamento delle balanopostiti batteriche prevede l'uso di antibiotici sistemici e locali ad ampio spettro al momento della diagnosi; dopo l'esito dell'esame colturale e dell'antibiogramma la terapia dovrebbe essere modificata di conseguenza. Anche l'uso di antibiotici studiati per l'infusione intramammaria nella femmina possono essere utilizzati nel prepuzio (Ndiritu et al, 1979). L'enrofloxacin è il trattamento di elezione in caso di balanopostite sostenuta da

mycoplasma. Le perdite prepuziali dovrebbero essere pulite frequentemente e l'area irrigata con soluzione salina.

Per le balanopostiti virali non esiste terapia specifica, ma dato che l'herpesviroosi nel maschio è di solito un'infezione blanda e autolimitante in genere non è necessario alcun trattamento.

Le balanopostiti conseguenti a dermatite atopica possono essere trattate con antistaminici e corticosteroidi.

I soggetti destinati alla carriera riproduttiva, dopo adeguata terapia e se non si instaurano processi fibrotici a carico del fodero prepuziale, in genere non subiscono modificazioni nell'attività sessuale.



Figura 5.1 Balanopostite purulenta

5.6 Priapismo

L'erezione persistente, o priapismo, è una prolungata erezione in assenza di stimolazione sessuale che causa discomfort e difficoltà nella minzione (Winter et al, 1988). La normale erezione nel cane avviene quando la stimolazione parasimpatica, via nervo pelvico, aumenta attivamente il flusso arterioso nel corpo cavernoso del pene (CCP) e diminuisce l'outflow venoso. L'immissione forzata di sangue è favorita dal muscolo ischiocavernoso (Aggugini et al, 2006). La stimolazione simpatica rovescia l'effetto e l'erezione termina.

Il priapismo può avvenire secondariamente a eccessiva stimolazione parasimpatica o in seguito a diminuito outflow venoso per la presenza di tromboembolismi o masse. Il ristagno di sangue, con il conseguente deficit di ossigeno e l'alta concentrazione di carbossidasi all'interno dei CCP causa la formazione di edema, con ulteriore occlusione venosa e ed eventuale fibrosi irreversibile nel principale tratto venoso con conseguente necrosi ischemica del pene (Winter et al, 1988).

L'erezione persistente è stata descritta nell'uomo, cavallo, gatto e cane. Le cause descritte nell'uomo includono l'anemia falciforme, neoplasie, coagulopatie, traumi, diabete mellito, farmaci antipertensivi e psicotropi, l'anestesia generale e l'uso di droghe (Wilson et al, 1991). Nel cane le principali cause sono: traumi durante l'accoppiamento, encefaliti croniche da cimurro con associate lesioni infiammatorie al midollo spinale, tromboembolismo, somministrazione di amfetamine (Gunn-Moore et al, 1995). Esiste inoltre uno studio sul priapismo idiopatico nel cane (Root Kustritz et al, 1999).

I segni clinici sono erezione persistente, disuria, protrusione di oltre la metà del pene fuori dal prepuzio e iperemia del pene (Root Kustritz et al, 1999).

La diagnosi è fatta sulla base dell'anamnesi e dei segni clinici supportata da rilievi laboratoristici quali il profilo biochimico, coagulativo, urinario e radiografico o ultrasonografico. La diagnosi e il trattamento devono essere il più rapidi possibili per evitare la necrosi ischemica del pene.

In medicina umana la terapia è mirata alla causa primaria, se conosciuta; in medicina veterinaria, spesso non è possibile identificare chiaramente la causa scatenante, e frequentemente il pene si trova già nello stato ischemico. Per tali motivi si rende di solito necessaria l'amputazione; la castrazione non sembra dare alcun beneficio. Esiste uno studio che suggerisce come terapia l'incisione del pene oltre la pars longa del bulbo del glande, attraverso l'albuginea, facendo pressione per far uscire il sangue libero e i trombi eventualmente presenti nel CCP (Orima et al, 1989). Un altro studio suggerisce l'amputazione peniena e l'uretrostomia perineale come migliore trattamento a causa del deterioramento del pene e per l'impossibilità di conoscere con certezza la causa primaria che provoca priapismo (Root Kustritz et al, 1999).

Non esistono reports di maschi che si sono accoppiati con successo dopo il trattamento per l'erezione persistente.



Figura 5.2 Priapismo

5.6 Neoplasie di pene e prepuzio

La più importante neoplasia del pene è il tumore venereo trasmissibile (TVT). Altre neoplasie descritte sono il carcinoma squamocellulare della mucosa peniena e prepuziale, il carcinoma squamocellulare della mucosa uretrale, il mastocitoma maligno del pene e il condrosarcoma dell'osso del pene. I tumori del prepuzio includono i TVT e i meno frequenti papillomi, carcinomi, mastocitomi e altre neoplasie della cute e del tessuto sottocutaneo (Wakui et al, 1992; Madewell et al, 1987).

TVT: la distribuzione del Tumore Venereo Trasmissibile (TVT) è mondiale, con una maggiore incidenza nelle aree tropicali e subtropicali con un'alta densità di popolazione canina vagante in cui gli accoppiamenti sono incontrollati (Rogers, 1997). Epidemie regionali sono riportate negli Stati Uniti. I TVT sono un trapianto cellulare allogenico con caratteristiche fitogeniche e antigeni superficiali che suggeriscono un'unica origine. Tutti i TVT contengono cellule con 59 ± 5 cromosomi, al contrario delle normali cellule diploidi canine che contengono 78 cromosomi (Rogers, 1997; Richardson, 1981).

La principale via di trasmissione dei TVT è l'esfoliazione e il trapianto di cellule neoplastiche all'interno della mucosa peniena danneggiata durante il coito. Può avvenire inoltre il trapianto di cellule di TVT nella mucosa nasale dovuto al

leccamento da parte dell'animale dei suoi genitali e di quelli di altri soggetti colpiti.

Sono state viste particelle elettrone-dense icosaedriche nelle cellule necrotiche e in degenerazione di TVT, suggestive di particelle virali; tuttavia nessun agente eziologico è mai stato isolato in vivo dal tumore (Johnston et al, 2001).

I TVT si sviluppano di solito nei soggetti giovani, sessualmente maturi, tra i 2 e i 4 anni, senza predisposizione di razza (Rogers, 1997; Morales et al 1995).

I TVT crescono molto rapidamente dopo il trapianto; dopo trasmissione sperimentale di cellule di TVT nella mucosa genitale si è visto che nel 37% dei casi erano visibili già dopo 30 giorni dal trapianto e nel 40% localmente invasivi. Metastasi di TVT sono descritte, esse si localizzano principalmente ai linfonodi regionali, tonsille, occhi, cervello e meningi, cute e organi della cavità toracica e addominale (Rogers, 1997).

In alcuni casi i TVT regrediscono spontaneamente, con una frequenza maggiore nei casi di trapianto sperimentale rispetto all'esposizione naturale (Richardson, 1981).

I segni clinici dipendono dalla localizzazione del tumore; TVT al pene causano in genere essudazione sieromorragica o purulenta dal prepuzio. Altri sintomi includono gonfiore prepuziale, dolore, eccessivo leccamento, fimosi, stranguria ed infezioni urinarie (Rogers, 1997).

I TVT appaiono generalmente come noduli di pochi millimetri di diametro o masse anche di cospicue dimensioni, singole o multiple, di colore dal crema al rosso, multilobate, friabili e che ulcerano facilmente. Istologicamente sono costituiti da cellule discrete, con un alto rapporto nucleo/citoplasma, con nuclei prominenti contenenti uno o due nucleoli, vacuolizzazioni citoplasmatiche di colore chiaro e numerose figure mitotiche (Chang et al, 1996).

La diagnosi richiede, oltre all'esame fisico, un esame citologico di un tampone eseguito sulla massa o preferibilmente su un campione raccolto tramite FNA. Il trattamento consigliato è la resezione a margini larghi della massa se possibile, eventualmente supportata da radioterapia e chemioterapia (Rogers, 1997). È descritto inoltre l'uso dell'elettrocauterio: in uno studio condotto su 12 soggetti trattati con elettrocauterizzazione, invece della chirurgia convenzionale, si è visto che il tempo della chirurgia e il sanguinamento erano minori, al contrario

la durata del drenaggio di materiale sieroemorragico era maggiore, così come la formazione di tessuto fibroso (Hoque et al, 1995).

Il trattamento immunoterapico, sebbene descritto in protocolli sperimentali, è raramente utilizzato (Rogers, 1997).

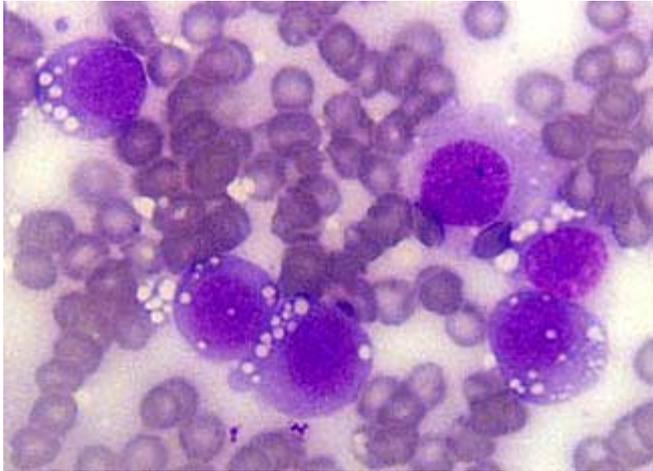


Figura 5.3 TVT:citologico: le cellule neoplastiche hanno nucleo rotondo, nucleolo singolo e citoplasma basofilo e vacuolizzato (Da Noah' Arkive, 2002)

Capitolo sesto: quadri clinici tipici di infertilità

6.1 Approccio clinico al paziente infertile

La valutazione della fertilità richiede l'osservazione di diversi aspetti, sia comportamentali che fisiologici che laboratoristici, come l'osservazione della monta di una cagna, la raccolta di un eiaculato, con un adeguato numero di spermatozoi motili e morfologicamente normali, e l'instaurarsi di una gravidanza con successiva nascita di cuccioli vivi.

L'ipofertilità è definita come un tasso di concepimento inferiore al 75%, l'infertilità è definita come una completa incapacità ad ingravidare una cagna accoppiata in modo appropriato e la sterilità viene definita come l'incapacità a produrre o eiaculare spermatozoi normali (Johnston et al, 2001).

L'infertilità è un segno clinico che richiede una conferma, una caratterizzazione e localizzazione prima di poter emettere la diagnosi eziologica ed eventualmente l'impostazione di un piano terapeutico. La diagnosi eziologica è, in genere, difficile; uno studio effettuato in medicina umana, ha riportato che il 70-74% dei casi di infertilità umana è di tipo idiopatico (Sokol, 1992).

La prognosi di cani infertili è sempre riservata. Uno studio suggerisce che meno del 10% di soggetti che presentavano infertilità sono ritornati, dopo esatta diagnosi e appropriato trattamento, alla normale fertilità (Freshman et al, 1988).

Le seguenti informazioni dovrebbero sempre essere raccolte in caso di ipo-infertilità.

Segnalamento del soggetto: la pubertà nel cane insorge contestualmente al riscontro di un normale numero di spermatozoi motili e morfologicamente normali, in un aumento del desiderio sessuale e nella capacità di accoppiarsi. L'età di insorgenza della pubertà è in genere tra i 7 e i 10 mesi, con un range tra i 5 e i 12. La razza influenza il momento dell'insorgenza della pubertà: le razze di piccola taglia solitamente raggiungono la maturità più precocemente delle razze medio-grandi.

Anamnesi generale: animali che soffrono di patologie sistemiche, come epatiti croniche, neoplasie, o disturbi cronici, quali vomito e diarrea, possono avere un

seme di cattiva qualità. Anche i trattamenti farmacologici passati e presenti possono avere ripercussioni sulle caratteristiche dello sperma (vedi oligozoospermia). Qualsiasi evento traumatico o insulto termico dovrebbe essere preso in considerazione e approfondito durante l'anamnesi.

Anche della genealogia dovrebbe essere tenuto conto. Soggetti con un coefficiente di consanguineità tra lo 0.125 e lo 0.558 (0 = soggetti non consanguinei, 1 = soggetti totalmente consanguinei) sono caratterizzati da un peggioramento delle performance riproduttive se comparati a soggetti non consanguinei (Wildt et al, 1982).

Storia riproduttiva del soggetto: i successi e gli insuccessi riproduttivi di uno stallone dovrebbero essere sempre registrati in ordine cronologico. Altre importanti informazioni da considerare sono l'età e la fertilità delle femmine accoppiate, il tipo di fecondazione (naturale vs artificiale) e le date di accoppiamento. Se il seme è raccolto per l'inseminazione artificiale, è opportuno effettuare un'analisi del campione, inclusi esami citologici e colturali, per la ricerca di batteri anaerobi e aerobi e micoplasmi.

Dovrebbe inoltre essere sempre eseguito un esame fisico, inclusa una valutazione dell'andatura, la palpazione rettale della prostata, la palpazione del canale inguinale, del funicolo spermatico, della testa dell'epididimo e del pene, eretto e flaccido.

È utile eseguire un esame emocromocitometrico e un profilo ematobiochimico completo, inclusa la valutazione della concentrazione del T4 e del TSH e un esame sierologico per la ricerca di anticorpi contro *Brucella canis* e un esame delle urine completo di analisi del sedimento per ricercare eventuali spermatozoi presenti. Il rilevamento di qualche spermatozoo nelle urine raccolte subito dopo l'eiaculazione è fisiologico, se invece si riscontra un numero elevato di spermatozoi nel sedimento urinario questo è indice di eiaculazione retrograda.

6.2 Mancata erezione

La normale erezione nel cane è mediata dal sistema nervoso parasimpatico; la stimolazione del nervo pelvico causa il rilascio di neurotrasmettitori che causano un aumento del flusso arterioso e un rapido riempimento del corpo spongioso e cavernoso. Si è visto che il corpo spongioso aumenta il suo volume entro 20 secondi dalla stimolazione del nervo pelvico (Carati et al, 1987). La contemporanea occlusione venosa con conseguente riduzione del dell'outflow venoso aumenta ulteriormente il riempimento del tessuto cavernoso; la pressione del corpo cavernoso aumenta da 26 mmHg (durante il riposo) a 5296-7434 mmHg (durante l'intromissione) con un incremento di circa 250 volte (Johnston et al, 2001). La pars longa del glande raddoppia in diametro e in lunghezza, il bulbo triplica in diametro e raddoppia in consistenza quando l'erezione è completa.

L'incapacità di raggiungere l'erezione può essere di origine psicologica, dolorosa o per insufficiente concentrazione di androgeni.

I maschi interi che sono stati educati, nel corso della loro vita, a non esibire il comportamento della monta spesso poi non mostrano il normale comportamento riproduttivo al momento richiesto. Inoltre, i maschi subordinati di solito non tentano nemmeno di coprire una cagna che si dimostra dominante; e lo stesso succede se nel recente passato la femmina si è dimostrata aggressiva al tentativo di accoppiamento precedente. Anche l'ambiente condiziona il comportamento sessuale: se il cane lo considera stressante può non dimostrare alcun interesse per la femmina. Alcuni di questi problemi possono essere evitati semplicemente cambiando l'ambiente di dove si intende tentare l'accoppiamento o il prelievo del seme.

Il dolore durante la monta, le spinte pelviche o l'eiaculazione possono influenzare negativamente la normale erezione nel cane (Johnston et al, 2001). Soggetti con dolore alle articolazioni degli arti posteriori o dolore spinale possono essere incapaci di eseguire la monta e mantenere la postura della copula. Prostatiti e orchiti possono invece causare dolore durante l'eiaculazione.

L'insufficienza di androgeni è una causa di fallimento dell'erezione poco comune. In genere questa condizione è conseguente all'atrofia testicolare, l'intersesso o l'ipopituitarismo (Johnston et al, 2001). La diagnosi richiede

un'attenta osservazione al momento dell'accoppiamento o al prelievo del seme. L'eventuale presenza di dolore può aiutare nella diagnosi. Se non c'è sintomatologia dolorosa si dovrebbe tentare un prelievo di seme in presenza di una cagna in calore, possibilmente nella fase periovulatoria.

Il testosterone è secreto in modo pulsatile nel cane, per questo, un unico test della concentrazione sierica non è diagnostico. I campioni di sangue dovrebbero essere 3 e prelevati a distanza di 20 minuti l'uno dall'altro (Johnston et al, 2001). La media delle concentrazioni ricavate dai 3 prelievi si dovrebbe aggirare sui 2.3-3.0 ng/ml nel cane maschio intero (Kamolpatana et al, 1998). Alternativamente, può essere eseguito un test un'ora dopo aver somministrato GnRH alla concentrazione di 2 µg/kg per via intramuscolare o 4 ore dopo la somministrazione di hCG alla dose di 40 UI/kg per via intramuscolare. In soggetti normali, un'ora dopo la somministrazione si dovrebbero riscontrare rispettivamente valori superiori a 3 ng/ml o superiori a 4.4 ng/ml di testosterone.

6.3 Incapacità di eiaculare

La normale eiaculazione nel cane richiede l'emissione (deposizione dello sperma e del liquido seminale nell'uretra prostatica), la chiusura del collo della vescica e la propulsione del seme nell'uretra peniena. Questi eventi sono mediati dal sistema nervoso simpatico attraverso il nervo ipogastrico (Gunzel et al, 1989). L'innervazione simpatica causa la chiusura del collo della vescica, permettendo la formazione di una camera a pressione all'interno dell'uretra e prevenendo il flusso del seme all'interno della vescica. Le ritmiche propulsioni attraverso l'uretra richiedono la contrazione dei muscoli bulbospongioso e ischiocavernoso, che sono innervati dalla branca somatica del nervo pudendo. La mancata eiaculazione in presenza di erezione e comportamento eiaculatorio si definisce aspermia (Johnston et al, 2001). Le cause di aspermia nel cane e nell'uomo includono l'im maturità sessuale, dolore, fattori psicologici, terapie farmacologiche e neuropatie del sistema nervoso simpatico, oltre a cause idiopatiche o secondarie ad altre patologie come il diabete mellito e traumi spinali (Wallace, 1991). La mancata eiaculazione può essere difficile da accertare se non si osserva direttamente l'accoppiamento. Un tampone

vaginale della cagna che si è appena accoppiata può essere un valido sistema per identificare l'avvenuta deposizione del seme, anche se la sua assenza non è tipica della sola mancata eiaculazione. Se c'è sospetto di aspermia un campione di seme dovrebbe sempre essere raccolto.

I soggetti giovani che non hanno ancora raggiunto pienamente la maturità sessuale possono avere erezione normale senza eiaculazione. Il dolore, soprattutto se dovuto a contrazioni di una prostata infetta, può inibire l'eiaculazione nei soggetti più anziani (Wallace, 1991). Allo stesso modo, il dolore articolare, soprattutto se localizzato alle anche, vertebre e coste può scoraggiare il maschio nel normale comportamento di monta.

Alcuni cani non eiaculano durante la raccolta del seme a meno che non sia presente una femmina in estro. Gli stalloni a volte eiaculano solo quando la cagna è al picco ovulatorio sia per il prelievo del seme sia per l'accoppiamento (Ellington, 1994). I maschi subordinati spesso rifiutano di accoppiarsi con una femmina che percepiscono dominante, o che si è dimostrata aggressiva nel recente passato. In questi cani l'eiaculazione può essere ottenuta con un'iniezione sottocutanea di GnRH 2 o 3 ore prima del presunto accoppiamento o raccolta manuale (1-2 µg/kg) (Purswell, 1994). Il GnRH causa il rilascio endogeno dell'LH, con conseguente rilascio di testosterone. L'uso di GnRH è preferito alla somministrazione esogena di testosterone, che causerebbe un feedback negativo sull'ipofisi, con conseguente decremento nel rilascio di LH, quindi di concentrazione sierica e testicolare di testosterone e una diminuzione della spermatogenesi (Meyers-Wallen, 1991).

6.4 Eiaculazione retrograda

Durante la normale eiaculazione nel cane, una porzione del volume totale del seme può refluire in vescica. Il blocco dei recettori simpatici α nel collo della vescica, dovuto a neuropatie, fattori genetici o sperimentalmente indotto da trattamenti con fentolamina causa una diminuzione del flusso anterogrado del seme, con una riduzione del volume e numero totale di spermatozoi nell'eiaculato nell'uomo (Gunzel-Apel, 1988). Nel cane, uno studio ha dimostrato che la sedazione con xilazina determina flusso retrogrado del seme

(Dooley et al, 1990), anche se l'esatta eziologia non è comunque ancora stata definita (Root et al, 1994).

La diagnosi richiede la raccolta di un campione di urina tramite cistocentesi dopo aver prelevato il seme, e la comparazione tra il numero totale di spermatozoi nell'eiaculato e nel sedimento urinario.

Il trattamento basato sull'utilizzo di farmaci può avere effetti sull'eiaculazione anterograda. Una possibile terapia include l'uso di fenilpropanolamina (3 mg/kg per os due volte al giorno) o di pseudoefedrina (4-5 mg/kg per os tre volte al giorno circa un'ora prima dell'ipotetico accoppiamento o raccolta del seme) (Root et al, 1994).

6.5 Incapacità a portare a termine il normale accoppiamento

Le cause di incapacità di portare a termine un normale accoppiamento includono l'im maturità e l'avanzata età, l'eccessivo utilizzo dello stallone, dolore, fattori psicologici e scarsa libido.

Un'accurata anamnesi, accompagnata da un altrettanto accurato esame fisico possono scoprire eventuali anomalie della femmina che impediscono al maschio di effettuare una normale monta e penetrazione, quali ad esempio strutture vaginali, prolasso vaginale, improprio management della fattrice.

I giovani maschi possono essere incapaci a completare l'accoppiamento, anche se sono in grado di eiaculare spontaneamente; questi soggetti possono trovare giovamento nell'essere presentati a femmine esperte e non aggressive.

Gli stalloni normali possono essere usati giornalmente per la raccolta del seme o per monta naturale, senza avere effetti negativi sulla libido e sull'abilità di accoppiamento, anche se il numero totale di spermatozoi diminuisce per deplezione progressiva delle riserve epididimali (Johnston et al, 2001). I maschi che montano 2-3 volte al giorno mostrano un calo della libido, dovuto alla frequenza di eiaculazione. La qualità del seme e la libido ritornano normali dopo 2 giorni di pausa dall'attività sessuale.

Maschi con dolore articolare o spinale possono essere incapaci o riluttanti a mantenere la postura di monta e cani con prostatiti che non eiaculano spesso appaiono incapaci di realizzare un normale accoppiamento (Wallace et al, 1991).

Le anomalie della differenziazione sessuale diminuiscono verosimilmente l'abilità ad accoppiarsi. La secrezione perinatale di testosterone causa una specifica differenziazione neurale, che consentirà al soggetto di manifestare il corretto comportamento sessuale al raggiungimento della maturità. Animali castrati alla nascita, che quindi non subiscono l'azione del testosterone, non manifestano il comportamento riproduttivo da adulti, nemmeno se trattati con testosterone esogeno dopo la pubertà (Hart, 1976).

Coercizioni psicologiche possono influire negativamente nella libido del maschio. Esistono variazioni individuali tra il tempo di esposizione alla femmina in estro e la monta: alcuni maschi cercano di montare immediatamente, altri necessitano di socializzare con la femmina prima di avvicinarsi. Maschi che sono cresciuti completamente isolati da altri cani tra le 3 e le 12 settimane di vita spesso non manifestano il comportamento riproduttivo, poiché non hanno avuto la possibilità di apprendere il comportamento con i fratelli e la madre (Hart, 1976).

I cani con scarsa libido idiopatica rappresentano un problema diagnostico: la misurazione della concentrazione sierica di testosterone spesso non risolve il dubbio (Johnston et al, 2001).

La somministrazione di GnRH (1-2 µg/kg SC), come descritto per l'eiaculazione, può avere effetti positivi anche sulla libido (Purswell, 1994). In ogni caso, trattamenti ripetuti con GnRH o testosterone esogeno possono sopprimere la spermatogenesi e la concentrazione di testosterone intratesticolare, esacerbando una patologia androgeno dipendente, quale l'IPB e l'adenoma perianale (Meyers Wallen, 1991; Purswell, 1994).

6.6 Infertilità con accoppiamento e qualità del seme normali

Nel cane non sono eseguiti test di routine sulla funzionalità di spermatozoi apparentemente normali. Dovrebbero essere sempre valutati il tipo di accoppiamento: monta naturale, fecondazione artificiale, il seme (fresco, refrigerato o congelato) e il tipo di fecondazione (vaginale, transcervicale o intrauterina). In genere il tasso di concepimento è migliore con la monta naturale, con una diminuzione progressiva all'aumentare delle manipolazioni effettuate sugli spermatozoi (England et al, 1996). Gli spermatozoi raccolti e

utilizzati immediatamente hanno una longevità superiore di due o più giorni rispetto a quelli posti negli extenders e congelati e ancora superiore nei confronti del seme congelato.

Nell'uomo sono riportati casi infertilità idiopatica risolti dopo un trattamento a base di inibitori delle prostaglandine (Sokol, 1992).

6.7 Infertilità con accoppiamento normale e seme di qualità anormale

Azoospermia

L'azoospermia è l'assenza di spermatozoi nel campione di seme analizzato (Olson, 1991). Un'azoospermia artefattuale può insorgere in maschi normali che sono apprensivi al momento della raccolta del seme o che richiedono la presenza di una femmina in estro; in questi casi infatti lo stallone può emettere solo la frazione pre e post-spermativa.

La raccolta di più campioni di seme in condizioni ottimali è raccomandata prima di emettere la diagnosi di azoospermia. La diagnosi di eiaculazione incompleta può essere fatta misurando la concentrazione di carnitina o della fosfatasi alcalina (AP) nel fluido seminale. La concentrazione di carnitina nel fluido seminale è molto più alta nel plasma seminale di un maschio intero rispetto a uno vasectomizzato o castrato, il che suggerisce un'origine epididimale dell'azoospermia (Olson, 1991). L'attività della AP è stata dimostrata essere molto superiore nell'epididimo, rispetto a prostata e testicoli, con il valore più alto nella coda dell'epididimo. Il plasma seminale di maschi con eiaculazione incompleta ha valori inferiori a 5000 U/L AP. I maschi con vera azoospermia, dovuta a cause diverse dall'ostruzione epididimale, in genere hanno concentrazioni superiori a 5000 U/L AP. Se AP è considerata border line, potrebbe essere utile raccogliere un secondo campione dopo un'ora e suddividere le frazioni misurando la fosfatasi alcalina nella seconda frazione per confermare il sospetto.

L'azoospermia "vera" è descritta più comunemente nelle razze pure, ma è segnalata anche nei meticci. I maschi con diagnosi di azoospermia possono precedentemente essersi riprodotti con successo: in uno studio si è visto che il 44% dei soggetti aveva avuto almeno una cucciolata prima di essere azoospermico. Il Labrador Retriever è la razza con più casi riportati.

L'ereditarietà è sospettata sia nel Labrador Retriever che nello Scottish Terrier, ma non è stata ancora del tutto accertata; in uno studio, condotto su 18 soggetti, 6 (33%) presentavano parenti con disfunzioni riproduttive (Olson, 1992).

Le cause di azoospermia nel cane sono classificate come pre-testicolari, testicolari e post-testicolari (vedi tabella 6.1). Le cause pre-testicolari includono l'ipopituitarismo, eccesso di steroidi in casi di iperadrenocorticismo o in terapie a lungo termine a base di corticosteroidi, altre terapie che influiscono sulla spermatogenesi (ad esempio farmaci antitumorali), l'ipotiroidismo, l'ernia inguinale e la febbre (Olson, 1992; Fontbonne et al, 1993).

Le cause testicolari di azoospermia includono l'intersesso, l'aplasia delle cellule germinali, il criptorchidismo bilaterale, traumi testicolari, l'irradiazione, insulti termici, orchiti infettive e/o autoimmuni e neoplasie testicolari (Dahlbom et al, 1997). Ogni processo che danneggi il tessuto germinale, con conseguente infiammazione influenza negativamente la spermatogenesi. L'oligozoospermia, ovvero il ridotto numero di spermatozoi per eiaculato, è più comune in seguito a infiammazione rispetto all'azoospermia. Infiammazioni particolarmente gravi o irrisolte possono causare la progressione di oligozoospermia in azoospermia.

Le neoplasie testicolari possono essere causa di azoospermia per la diretta distruzione del tessuto germinativo operata dal tumore, l'induzione di infiammazione, il conseguente aumento di temperatura e la secrezione di estrogeni che possono incidere negativamente sull'asse ipotalamo-ipofisogonadi.

Le cause post-testicolari di azoospermia sono quelle da ostruzione del flusso spermatico e includono l'aplasia segmentale epididimale, lo spermatocele e i granulomi spermatici (Althouse et al, 1993).

Non esistono segni clinici patognomonici di azoospermia: i testicoli possono essere normali per dimensioni, volume e consistenza anche in cani azoospermici (Dahlbom et al, 1997). La degenerazione testicolare e la diminuzione di consistenza che spesso accompagnano l'azoospermia è stata dimostrata in seguito a vasectomia bilaterale, legatura bilaterale della coda dell'epididimo, a testimonianza del fatto che l'ostruzione è una comune causa di azoospermia (Althouse et al, 1993). La libido è generalmente da buona a eccellente.

La concentrazione di AP è bassa anche in caso di azoospermia ostruttiva. Una biopsia a livello della coda dell'epididimo può verificare la presenza/assenza di spermatogenesi, ma non permette di distinguere tra azoospermia da eiaculazione incompleta e azoospermia da ostruzione. Se la concentrazione di AP è superiore a 5000 U/L e non vi sono spermatozoi nell'eiaculato, cause di azoospermia pre-testicolare e testicolare dovrebbero essere attentamente valutate partendo dall'anamnesi, esame fisico, valutazione degli ormoni tiroidei per valutare la funzionalità tiroidea (T4 libero risulta diminuito in pazienti ipofertili), dell'ACTH endogeno e dell'ACTH dopo test di soppressione con desametasone per verificare la presenza di iperadrenocorticismo.

La concentrazione sierica di LH è normale o leggermente aumentata in cani con patologia testicolare. La concentrazione di FSH aumenta in soggetti con patologia testicolare, e questo aumento è correlato positivamente con la gravità del problema (Meyers Wallen, 1991). Come la spermatogenesi si blocca, le cellule del Sertoli diminuiscono la produzione di inibina, con conseguente cessazione del feedback negativo e aumento della produzione di FSH. Per un'accurata diagnosi è necessario effettuare tre prelievi a 20 minuti di distanza l'uno dall'altro. Il primo va effettuato dopo 10 minuti dalla somministrazione di GnRH 250 ng/kg IV. La concentrazione normale di LH e FSH è di 32 ± 11 ng/ml e 62-293 ng/ml rispettivamente post-iniezione di GnRH.

Per una corretta diagnosi eziologica di azoospermia dovrebbe essere sempre eseguito un esame colturale per la ricerca di aerobi, anaerobi e micoplasmi e in caso di orchite un test sierologico per *Brucella canis*. Eventuali neoplasie testicolari possono essere apprezzate con palpazione e/o esame ultrasonografico.

L'istologia testicolare riportata in casi di azoospermia è estremamente variabile. Molti soggetti mostrano evidenze di normale spermatogenesi, con tubuli seminiferi normali al 60-80%. La sola evidenza di spermatogenesi attiva su biopsie testicolari in pazienti azoospermici non fornisce una chiara eziologia e non permette alcuna garanzia sul ritorno alla fertilità (Olson, 1992).

Il trattamento dipende dall'eziologia, se identificata, e dal grado di degenerazione testicolare se presente. Testicoli soffici o estremamente duri difficilmente tornano alla loro funzionalità. La chirurgia può essere tentata nei casi di azoospermia da ostruzione, ma la prognosi è da riservata a infausta.

Tabella 6.1 Cause di azoospermia con relative diagnosi differenziali, ed esami collaterali indicati per la diagnosi.

Cause di Azoospermia	Test diagnostici d'elezione
Eiaculazione retrograda	Analisi delle urine prelevate con cistocentesi dopo eiaculazione
Eiaculazione incompleta	Fosfatasi alcalina (AP) nel liquido seminale (< 5000 U/L)
Cause pre-testicolari	
-Ipofisuitarismo -Ipotiroidismo	LH-FSH sierici (diminuiscono) T4 libero diminuisce, TSH aumenta
-Ernia scrotale/inguinale -Eccesso esogeno o endogeno di glucocorticoidi	Esame fisico ACTH endogeno sierico, test di soppressione con desametasone
Cause testicolari	
-Intersesso	Analisi del Cariotipo, AP seminale (>5000 U/L)
-Aplasia delle cellule germinali	Biopsia testicolare (presenti solo cell. del Sertoli), AP>5000 U/L
-Criptorchidismo bilaterale -Trauma testicolare	Esame fisico Esame colturale, serologico, citologico del seme
-Orchite autoimmune	AP (>5000 U/L), biopsia testicolare
-Arresto della spermatogenesi -Neoplasia testicolare	AP (>5000 U/L), biopsia testicolare Esame fisico, ecografico e biopsia testicolare
Cause post-testicolari	
-Aplasia segmentale dell'epididimo -Spermatocele o granuloma spermatico	AP (< 5000 U/L), ecografia all'epididimo e chirurgia esplorativa AP (< 5000 U/L), ecografia all'epididimo e chirurgia esplorativa

Oligozoospermia

L'oligozoospermia è caratterizzata da un basso numero totale di spermatozoi per eiaculato.

Il numero totale di spermatozoi che un cane può produrre quotidianamente dipende dalla massa del parenchima testicolare. Le dimensioni testicolari, come già ricordato nel capitolo primo, sono correlate positivamente con la taglia dell'animale e il diametro testicolare. Il numero totale di spermatozoi per eiaculato è fisiologicamente di 300 milioni o superiore (Schubert et al, 1991), anche se nei soggetti di piccola taglia può essere anche minore. Se il seme è raccolto quotidianamente, progressivamente si assiste a una riduzione del numero totale per deplezione delle riserve epididimali.

I cani oligozoospermici non sono necessariamente infertili. Un numero totale di 150-200 milioni di spermatozoi dovrebbe essere introdotto nella femmina in estro per avere un buon tasso di concepimento (Mickelsen et al, 1993).

L'oligozoospermia idiopatica è stata segnalata nell'11.2% dei casi in medicina umana (Sokol et al, 1992); purtroppo dati nel settore veterinario non esistono.

L'oligozoospermia stagionale può verificarsi nel cane; la qualità del seme si è dimostrata peggiore durante i mesi estivi nell'emisfero boreale con una diminuzione nel numero totale di spermatozoi eiaculati, al contrario dei mesi primaverili in cui si riscontra una concentrazione spermatica maggiore (Johnston et al, 2001).

Anche le neoplasie testicolari come il sertolioma causano un feedback negativo sull'asse ipotalamo ipofisi con conseguente calo della spermatogenesi, e i disordini prostatici come l'IPB e le prostatiti sono causa di oligozoospermia.

Orchiti ed epididimiti causano un decremento nell'attività spermatogenica sia nelle condizioni acute, caratterizzate da infiammazione ed iperemia, sia in quelle croniche, con possibile fibrosi testicolare e atrofia, che possono coinvolgere entrambi i testicoli. Le cause ipotizzate sono la diffusione ematogena dei microrganismi al testicolo controlaterale o una reazione autoimmune sistemica (Mukasa et al, 1995). Cause di orchite acuta includono *Brucella canis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma sp*, e altri aerobi normalmente presenti nella flora prepuziale (Johnston et al, 2001).

Le orchiti immunomediate sono solitamente associate a tiroiditi autoimmuni. Il nesso tra ipotiroidismo e oligozoospermia nel cane è per ora sconosciuto. I

segni clinici riportati in soggetti con disturbi riproduttivi associati a ipotiroidismo sono scarsa libido, diminuzione del volume spermatico, ipospermatogenesi e peggioramento nella qualità del seme (Johnston et al, 2001).

Infine, diverse classi di farmaci (vedi tabella 6.2) sono ritenute causa di disfunzioni riproduttive, che si manifestano normalmente con un calo del numero di spermatozoi. Gli effetti negativi della somministrazione in genere cessano dopo la fine della terapia.

Tabella 6.2. Effetto di alcuni farmaci sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e sulla fertilità.

Farmaco	Effetto
Glucocorticoidi (prednisone)	Diminuzione sintesi e rilascio LH
Steroidi anabolizzanti	Feedback negativo su ipotalamo e ipofisi
Estrogeni (estradiolo, dietilsilbestrolo)	Feedback negativo su ipotalamo e ipofisi
Androgeni (testosterone)	Feedback negativo su ipotalamo e ipofisi
Progestinici (medrossiprogesterone acetato)	Feedback negativo su ipotalamo e ipofisi
Chemioterapici antitumorali	Effetto negativo diretto sulle cellule germinali
Ketoconazolo	Blocco sintesi degli androgeni
Amfotericina B	Arresto della maturazione
Cimetidina	Diminuisce la responsività dell'ipofisi al GnRH
GnRH agonisti	Effetto diretto su ipotalamo e ipofisi

Il trattamento dell'oligozoospermia varia in base all'eziologia. Con nessun trattamento si possono notare cambiamenti nell'eiaculato in meno di 62 giorni dall'inizio della terapia, essendo di tale intervallo il ciclo normale nella spermatogenesi nel cane (Johnston et al, 2001). In caso di prostatite batterica tuttavia si può ottenere un miglioramento nel numero degli spermatozoi per eiaculato già dopo qualche giorno dall'inizio della terapia antibiotica. In caso di grave infiammazione, con modificazioni fibrotiche o degenerative a carico del parenchima, come nel caso di orchiti croniche il ritorno alla normale fertilità dopo adeguata terapia cortisonica è di solito raro e se avviene è di breve durata, se la patologia è unilaterale l'orchietomia nel lato colpito può essere utile. In pazienti ipotiroidei, un'appropriata supplementazione di tiroxina (0.01-0.02 mg/kg per os BID) può consentire all'animale di ritornare ad una fertilità normale, a meno che non sia colpito contemporaneamente da tiroidite o orchite.

La terapia descritta in caso di oligozoospermia idiopatica consiste nell'utilizzo di agonisti del GnRH (1 µg/kg SC) seguito o meno da una dose di hCG (1500 UI IM) (Johnston et al, 2001).

Il management corretto per un paziente oligozoospermico prevede prelievi non più frequenti di 2-4 volte/settimana; l'utilizzo della tecnica dell'inseminazione intrauterina per via laparotomica della femmina aumenta il tasso di concepimento (Kawakami et al, 1997)

Ematospermia

L'ematospermia è la presenza di sangue nell'eiaculato. Generalmente si sviluppa secondariamente all'iperplasia benigna prostatica che causa la formazione di fluido prostatico emorragico e secondariamente a traumi del pene durante l'accoppiamento o la raccolta del seme (Ellington, 1994). Questa condizione è osservabile a volte anche nei soggetti giovani ai primi prelievi e negli adulti dopo lunghe pause dell'attività riproduttiva (Kawakami et al, 1997). Nell'uomo l'ematospermia è associata anche al carcinoma prostatico e altre neoplasie maligne del tratto genitourinario; nel cane esiste un solo caso riferito di questa condizione (Pugh et al, 1991).

I cani con ematospermia non sono necessariamente infertili e sono riportati diversi casi di stalloni con presenza di sangue nell'eiaculato che hanno generato cucciolate (Meyers-Wallen, 1991). Se il seme dev'essere conservato, sia refrigerato che congelato, la longevità degli spermatozoi può essere aumentata centrifugando il campione ematospermico e risospesando gli spermatozoi con un extender al più presto (Johnston et al, 2003).

Teratozoospermia

La teratozoospermia è la diminuzione della percentuale di spermatozoi morfologicamente normali nell'eiaculato. La percentuale di spermatozoi morfologicamente normali (%MNS) nel cane dovrebbe essere dell'80% o superiore (cfr Capitolo Primo). In uno studio condotto su 67 soggetti, il tasso di concepimento era del 61% per maschi con %MNS superiore al 60% e solo del 13% per maschi con %MNS inferiori al 60% (Oettlè, 1993).

La teratozoospermia è associata all'infertilità nel cane, ma esistono pochi dati sull' ipofertilità causata da specifiche malformazioni.

Anomalie della testa (microcefalia), del tratto intermedio, ritenzione della goccia citoplasmatica prossimale o difetti ultrastrutturali sono associati ad infertilità (Dahlbom et al, 1997). Il riscontro di elevate percentuali (oltre il 40%) di anomalie della coda, del tratto intermedio, e goccia citoplasmatica prossimale è correlato ad una riduzione della fertilità del seme sottoposto alle procedure di congelamento e di scongelamento (Nothling et al, 1997).

In letteratura non è né riportata l'età di incidenza della teratozoospermia nel cane né alcuna predisposizione di razza, ma sembra esserci una certa ereditarietà, dimostrata dalla similitudine dei difetti spermatici tra individui consanguinei (Oettlè, 1993; Dahlbom et al,1997). Esiste inoltre un report sulla stagionalità dei difetti morfologici, con una loro diminuzione nei mesi primaverili (Takeishi et al, 1965).

La teratozoospermia può essere congenita o acquisita. L'unica causa congenita dimostrata è la fucosidosi, una patologia a carico dei lisosomi che colpisce la funzionalità delle cellule epididimali, che causa la presenza della goccia citoplasmatica (Taylor et al, 1989).

Le cause acquisite includono neoplasie testicolari, orchite, febbre, obesità (con aumento della temperatura scrotale per la presenza del grasso), l'astinenza sessuale prolungata e l'eccessivo uso dello stallone (England et al, 1995; Johnston et al, 2001).

La diagnosi di teratozoospermia richiede un'accurata anamnesi ed esame fisico, la valutazione del seme, esami colturali ed esami sierologici. La valutazione del campione teratozoospermico prevede l'analisi al microscopio ottico del seme fresco e al microscopio a contrasto di fase di un campione fissato in formalina. Gli artefatti sono distinti valutando diverse aliquote dello stesso campione (Root Kustritz et al, 1998).

Il trattamento della teratozoospermia dipende dall'eziologia, se conosciuta. In caso di neoplasia testicolare o atrofia unilaterale, l'orchietomia unilaterale può essere un'efficace terapia se la funzionalità del testicolo controlaterale è preservata. Sono necessari, come già ricordato precedentemente, almeno 62 giorni per vedere i primi risultati del trattamento, essendo di tale intervallo il ciclo spermatogenico nel cane. In generale la prognosi è riservata se non si nota il ritorno alla normale attività spermatogenica entro i 3 mesi, riservatissima dopo 6 mesi ed infausta dopo 12 mesi.

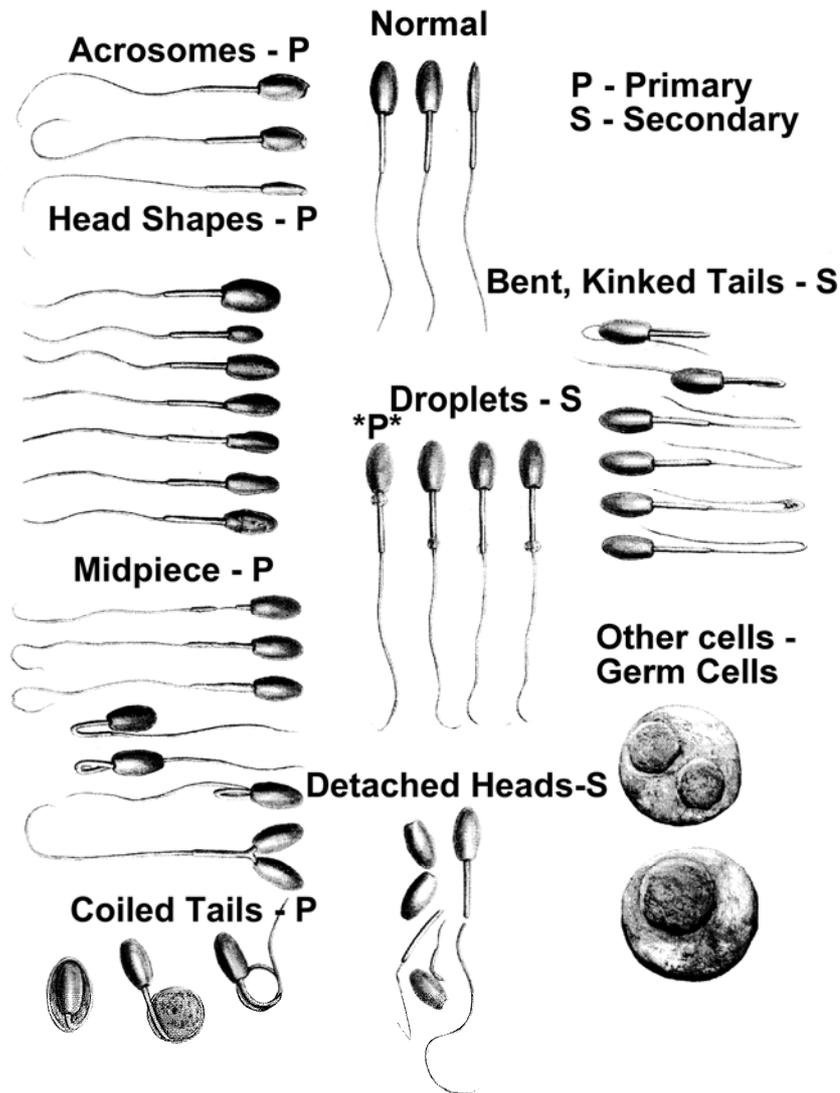


Figura 6.1 Principali anomalie morfologiche degli spermatozoi (Da vetmed.lsu.edu)

Agglutinazione spermatica

L'agglutinazione spermatica è stata dimostrata in cani con infezione cronica da *Brucella canis*. L'agglutinazione è dovuta alla formazione di anticorpi anti-spermatozoi. Questi anticorpi si sviluppano in 3-6 mesi dopo infezione sperimentale con *B. canis* ed entro 40 giorni da un grave trauma testicolare (Johnston et al, 2001).

La barriera emato-testicolare formata dalle tight junctions tra le cellule del Sertoli protegge normalmente il tessuto dalla risposta immunitaria. La rete testis e i dotti deferenti sono probabili vie di entrata per gli anticorpi e di uscita

di antigeni spermatici solubili attraverso la barriera emato-testicolare (Tung et al, 1990).

Gli spermatozoi agglutinati non hanno motilità progressiva e attraversano con difficoltà la zona pellucida. Il seme di soggetti ai quali è diagnosticata l'agglutinazione spermatica dovrebbe essere inseminato attraverso inseminazione intrauterina per aumentare il tasso di concepimento. I soggetti affetti da brucellosi non dovrebbero essere comunque mantenuti in riproduzione.

Astenozoospermia

L'astenozoospermia è la motilità progressiva inferiore al 70%; è spesso associata a teratozoospermia. Tuttavia, la presenza di spermatozoi con morfologia normale non è direttamente correlata alla motilità progressiva, ed entrambi i parametri dovrebbero essere valutati nell'esame del seme. Il declino della motilità progressiva può essere il primo indicatore di infezione o di altra patologia del tratto riproduttivo (Ellington, 1994).

La percentuale di motilità progressiva è poco correlata con la fertilità. La mancanza di motilità non è necessariamente prova di mancanza di fertilità, ne è indicativa di morte degli spermatozoi (England et al, 1993).

Le cause di astenozoospermia includono quelle di teratozoospermia, compresi tumori testicolari, infezioni, contaminazioni durante il prelievo del seme e, raramente, la sindrome delle ciglia immobili. Diversi lubrificanti idrosolubili utilizzati durante il prelievo del seme sono responsabili del decremento della motilità progressiva, come avviene per l'esposizione al lattice (Althouse et al, 1991). I residui presenti dalla produzione di vagine artificiali di lattice o di plastica per la raccolta del seme causano un'artefatta diminuzione della motilità degli spermatozoi eiaculati. I campioni di seme dovrebbero essere raccolti in contenitori precedentemente risciacquati con acqua calda e lasciati asciugare all'aria prima di emettere la diagnosi di astenozoospermia.

La diagnosi di astenozoospermia richiede una completa anamnesi e visita clinica, la valutazione del seme ed esami colturali e sierologici. Il microscopio elettronico è indicato nei casi di sospetta sindrome delle ciglia immobili, per confermare o meno l'assenza dei filamenti di dineina nei microtubuli della coda

degli spermatozoi. Cani con questa patologia hanno di solito bronchiectasie, bronchiti croniche infettive e disposizione anomala degli organi in cavità toracica e addominale (Johnston et al, 2001).

Il trattamento dipende dall'eziologia, se nota. In cani con buon numero totale di spermatozoi si può tentare di aumentare la motilità progressiva sospendendo gli spermatozoi in un mezzo di nutrimento per aumentarne la fertilità.

Necrospermia

Una goccia di eosina-nigrosina nello sperma canino permette di valutare la percentuale di spermatozoi non vitali, che si colorano di rosa, rispetto a quelli vitali, che appaiono bianchi su fondo scuro. Questa metodica, rapida e poco costosa, si basa sulle diverse caratteristiche di permeabilità della membrana degli spermatozoi morti rispetto a quelli vitali. Gli spermatozoi danneggiati presumibilmente sono morti ma questa tecnica non è attendibile. Il problema principale nell'utilizzo di soluzioni di eosina-nigrosina è che queste sono spesso ipotoniche e possono causare di conseguenza anomalie da artefatto nella struttura dello spermatozoo (soprattutto a carico della coda). L'osmolarità può essere ristabilita aggiungendo alla soluzione glucosio, sodio-citrato e una soluzione salina tampone contenente fosfati (Peña Martínez, 2004).

In uno studio condotto su 102 cani dai quali sono state ottenute 181 eiaculazioni, nell'8.7% dei casi è stata diagnosticata necrospermia. C'è un solo caso riportato, di un Barbone toy, di ritorno alla fertilità dopo trattamento con naloxone (1 mg IM BID per 14 giorni), che è stato ipotizzato stimolare il rilascio di GnRH dall'ipotalamo. La qualità del seme migliorò dal 3% all'83% di motilità progressiva (Fuentes, 1991).

Sindrome delle ciglia immobili (Discinesia ciliare primaria)

La discinesia ciliare primaria (PCD) è un'anomalia congenita ultrastrutturale delle ciglia dell'organismo (Kippermann et al, 1992). La conseguente diminuzione della clearance ciliare causa problemi alle basse e alle alte vie respiratorie come sinusiti, riniti, bronchiti, bronchiectasie e broncopolmoniti. Tutti gli spermatozoi eiaculati sono immobili, e i principali difetti visibili sono il

tratto intermedio ritorto, la coda strettamente spiralata e la goccia citoplasmatica prossimale. I cani affetti da PCD sono infertili; spesso la patologia è associata a idrocefalia e situs inversus (Vaden et al, 1991). L'ereditarietà della PCD è sconosciuta, tuttavia è stata segnalata numerose volte in diverse razze tra le quali il Springer Spaniel, Bichon frisè e l'Old English Sheepdog. La diagnosi definitiva di PCD quale causa di infertilità richiede la valutazione al microscopio elettronico degli spermatozoi eiaculati per verificare l'assenza dei filamenti di dineina nella sezione centrale dei microtubuli (Vaden et al, 1991).

Sedimento infiammatorio e/o infetto

Per effettuare un'accurata valutazione di eventuali modificazioni causate da infiammazione nel seme non centrifugato è necessario diluire il seme. Di per sé, il ritrovamento di cellule infiammatorie nel liquido seminale non è direttamente correlato con la presenza di infiammazione. Nel seme di maschi normali un numero fino a 2000 globuli bianchi per microlitro nella prima e nella seconda frazione di eiaculato è considerato fisiologico (Meyers- Wallen, 1991). L'eventuale assenza di leucociti nel campione di liquido seminale non esclude la necessità di eseguire una coltura batterica (Johnston et al, 2001). L'esame colturale è più affidabile per una diagnosi corretta di infezione genitale, che risulta essere definitiva se all'esame colturale crescono più di 10000 batteri per millilitro di seme. In uno studio condotto su 15 maschi fertili da cui sono stati prelevati un totale di 464 eiaculati, il 75.4% dei campioni contenenti leucociti era negativo all'esame colturale e il 9.1% era positivo alla crescita batterica pur non contenendo leucociti (Bjurstrom et al, 1992).

Capitolo settimo: casi clinici

In questo capitolo verranno presentati alcuni casi clinici di ipofertilità canina presentati o riferiti all'ex Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Padova dall'anno 2001 all'anno 2011.

7.1 Casi

CASO 1

SEGNALAMENTO	Indo (Pastore Tedesco, 5.0 aa).
ANAMNESI	Fino all'età di 3 anni è stato utilizzato con successo come riproduttore; da 2 anni lascia le cagne vuote. A 4 anni gli è stata diagnosticata una lieve Ipertrofia prostatica.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Lieve eosinofilia all'esame emocromocitometrico; prelevati 5 cc di seme lievemente lattescente con una concentrazione di 39200000 spz/cc, con motilità progressiva del 10% e marcata necrospermia; FNA: stasi intratesticolare; netta positività per Mycoplasma sp.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Orchite e/o prostatite da Mycoplasma sp.
TERAPIA E FOLLOW UP	Doxiciclina 100 mg/dì per il primo giorno e poi 50 mg/dì per un mese.

CASO 2

SEGNALAMENTO	Twister (Cavalier King Charles Spaniel, 7.0 anni).
ANAMNESI	È con il nuovo proprietario da 3 mesi e durante questo periodo ha fatto 2 monte ma le cagne sono rimaste vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	L'ecografia prostatica non mostra variazioni di rilievo, raccolto un primo campione di 3 cc di seme con 1200000 spermatozoi/cc e dopo alcuni giorni raccolto un secondo campione ancora più diluito. L'ago aspirato testicolare dimostra una relativa abbondanza di forme mature.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Orchite cronica con ostruzione dei canalicoli efferenti.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia corticosteroidea per 30 giorni. In seguito ha avuto altre 2 cucciolate in un anno e poi è tornato infertile.

CASO 3

SEGNALAMENTO	Iron (Boxer, 3.0 anni).
ANAMNESI	Ha avuto un'inflammazione testicolare nel primo anno di vita, è lievemente disappetente e sporadicamente manifesta episodi di tosse.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Positivo per Staphilococcus sp, Streptococcus sp e Herpesvirus. Il seme è caratterizzato da azoospermia, grande abbondanza di emazie e elementi granulocitari in degenerazione.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Prostatite batterica, ostruzione testicolare da flogosi cronica.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia antibiotica e corticosteroidea. Non è più tornato fertile; è morto l'anno successivo in un incidente.

CASO 4

SEGNALAMENTO	Gesù (Schnauzer gigante, 5.0 anni).
ANAMNESI	3 anni prima della vista ha coperto con successo una femmina; negli ultimi 3 mesi le 2 fattrici accoppiate sono rimaste vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Al prelievo di seme si è riscontrata Azoospermia; all'ago aspirato testicolare si è notato un alto numero di spermatogoni e un basso numero di spermatociti di I ^a e II ^a generazione.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Flogosi cronica che riduce la pervietà dei canalicoli efferenti con conseguente stasi.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia corticosteroidea.

CASO 5

SEGNALAMENTO	Cleo (Labrador Retriever, 4.0 anni).
ANAMNESI	Venduto a 3 anni perché ritenuto sterile; con il nuovo proprietario ha fatto una terapia a base di PMSG (500 UI) e hCG (500 UI) a giorni alterni ma è rimasto azoospermico.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Citologico testicolare: si sono riscontrati lievi segni di spermatogenesi a carico del testicolo dx associati ad alterazioni maturative degli spermatogoni. A sx moderata ipospermatogenesi.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Blocco del passaggio degli spermatozoi da occlusione dei canalicoli efferenti.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia corticosteroidea; nonostante la terapia non ha mai procreato.

CASO 6

SEGNALAMENTO	Togo (Akita Inu, 4.0 anni).
ANAMNESI	Attualmente azoospermico dopo un trauma subito all'estero (Argentina); fino all'anno prima della visita aveva generato diverse cucciolate.
VISITA CLINICA	EOG normale; lieve asimmetria testicolare
ESAMI COLLATERALI	All'esame del seme si è riscontrata completa azoospermia, fosfatasi alcalina molto bassa (43 UI); ago aspirato testicolare: normale produzione di spermatozoi.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Blocco del passaggio degli spermatozoi dovuto ad occlusione epididimale in seguito a flogosi cronica.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia corticosteroidica (Prednisone ½ compressa al dì per un mese). In seguito alla terapia la fertilità è ripresa per un certo periodo; morto a 7 anni.

CASO 7

SEGNALAMENTO	Dux (Pastore Tedesco, 7.0 anni).
ANAMNESI	È arrivato da poco in Italia dalla Germania dove era un ottimo riproduttore.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Raccolti 6 cc di seme con 5 milioni di spermatozoi e motilità progressiva del 30%.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Data la mancanza di evidenti patologie si consiglia di ripetere la raccolta del seme; la cattiva qualità del seme potrebbe essere imputabile al recente stress del trasferimento e all'inesperienza del riproduttore al prelievo del seme.
TERAPIA E FOLLOW UP	Nessuna terapia consigliata. Al successivo prelievo il seme si è dimostrato di ottima qualità (9 cc con 154 milioni di spermatozoi/cc e motilità dell'80%); si è riprodotto con successo fino all'età di 10 anni, deceduto per cause naturali.

CASO 8

SEGNALAMENTO	Flame (Australian Sheperd Dog).
ANAMNESI	Utilizzato sempre con successo nelle monte e nell'inseminazione artificiale; all'ultimo prelievo (5 cc) il seme si è presentato di ottima qualità (motilità progressiva quasi del 100%) ma rosato.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	All'ecografia prostatica è stata visualizzata una piccola cisti e un'area anecogena capsulata, parenchima e dimensioni normali.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	IPB.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia con Finasteride ½ compressa al dì per 2 mesi. Dopo 2 mesi e 7 gg sono stati raccolti 2 cc di seme con spermatozoi morfologicamente normali e motilità del 50% e 2 cc di liquido prostatico. Probabilmente il lieve peggioramento della qualità del seme è dovuto alla terapia con Finasteride.

CASO 9

SEGNALAMENTO	Al (terranova, 11.0 anni).
ANAMNESI	Utilizzato regolarmente fino all'età di 7 anni come riproduttore con ottimi risultati. Viene richiesta un'analisi del seme per programmare una monta.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Aumento globuli bianchi con left shift. All'ecografia prostatica si rileva un discreto aumento di volume e disomogeneità del parenchima. Il seme si presenta di buona qualità ma con presenza di sangue.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Prostatite, IPB o fase iniziale di neoplasia prostatica.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia antibiotica e inserito impianto sottocute di GnRH agonista; non si è più accoppiato perché è morto di torsione gastrica poco dopo.

CASO 10

SEGNALAMENTO	Sam (Welsh Corgi Pembroke, 3.5 anni).
ANAMNESI	Fino ai 2 anni si è riprodotto con successo, nell'ultimo anno è stato negli USA e in Polonia per diverse volte ma tutte le femmine sono rimaste vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Il seme raccolto si è dimostrato di scarsa qualità: motilità progressiva del 10%; positivo per Streptococcus sp e Actinobacter.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Orchite e/o degenerazione testicolare.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia antibiotica con cefalosporine. Ritestato successivamente è rimasto positivo per Streptococcus sp e all'esame del seme si è riscontrata Azoospermia. Non è più tornato fertile.

CASO 11

SEGNALAMENTO	Dante (Schnauzer gigante, 7.5 anni).
ANAMNESI	Negli ultimi 3 anni ha coperto 3 diverse cagne che sono però rimaste vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	All'esame ecografico la prostata si è riscontrata una ciste di 3.6 mm di diametro, il parenchima e le dimensioni normali; il campione di seme si è presentato azoospermico.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Prostatite o IPB.
TERAPIA E FOLLOW UP	Non è stata fatta una terapia ed è rimasto sterile fino a 12 anni, poi è deceduto per cause naturali.

CASO 12

SEGNALAMENTO	Pongo (Dalmata, 8.0 anni).
ANAMNESI	Utilizzato fino a 18 mesi prima come riproduttore. A 13 mesi ha subito una frattura del bacino; a 6 anni ha subito una cistotomia per calcolosi vescicale; da un anno le femmine che copre rimangono vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale, scroto decisamente pendulo e arrossato, testicoli piccoli e di consistenza soffice.
ESAMI COLLATERALI	All'ecografia prostatica il parenchima si dimostra disomogeneo con diverse cisti di 5-7 mm di diametro. Positivo per E. coli, Streptococcus canis al tampone genitale, positivo per Trichiuris all'esame coprologico.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	IPB o carcinoma prostatico e degenerazione testicolare.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia antibiotica con baytril.

CASO 13

SEGNALAMENTO	Dux (Rottweiler, 7.5 anni).
ANAMNESI	Sempre stato un ottimo riproduttore dall'età di 12 mesi. Da un anno lascia le cagne vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale. Ottima libido.
ESAMI COLLATERALI	Al prelievo di seme si riscontra azoospermia. Positivo per Streptococcus sp e Proteus.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Orchite con stasi canalicolare.
TERAPIA E FOLLOW UP	Il proprietario non ha voluto fare ulteriori accertamenti ed attuare alcuna terapia e non ha fatto più accoppiare il maschio.

CASO 14

SEGNALAMENTO	Cisko (Drarthar, 9.5 anni).
ANAMNESI	Stallone di ottima fertilità fino ai 9 anni. Negli ultimi mesi tutte le femmine che ha coperto sono rimaste vuote.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Al primo prelievo di seme sono stati raccolti 7 cc di solo liquido prostatico; al secondo tentativo raccolti 8 cc ancora di solo liquido prostatico. L'ago aspirato ha dimostrato una totale alterazione a carico del testicolo sx con gravissima ipospermatogenesi e a carico del testicolo dx la presenza di un modesto numero di spermatozoi, spermatociti e cellule del Sertoli.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Orchite cronica.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia corticosteroidea per un mese. In seguito alla terapia la fertilità è ripresa per qualche mese.

CASO 15

SEGNALAMENTO	Gorge Clooney (Cane Corso, 4.2 anni).
ANAMNESI	Recentemente è stato in Olanda per diverse monte dove ha lasciato 5/6 cagne vuote; in Italia era un ottimo stallone. Prima di partire per l'Olanda è stato testato per Herpesvirus canino ed è risultato negativo.
VISITA CLINICA	EOG normale. Testicoli leggermente piccoli.
ESAMI COLLATERALI	Prelievo di seme=azoospermia. All'esame batteriologico il seme risulta positivo per Bacillus sp, Enterococcus sp e Staphilococcus sp. Ecografia prostatica denota 2 aree ipoecogene con margini irregolari. Positivo per Herpesvirus
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Prostatite cronica ed orchite cronica. Infezione cronica da Herpesvirus
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia con enrofloxacin per 15 giorni. Non è più comunque stato usato per la riproduzione.

CASO 16

SEGNALAMENTO	Ugo (Bracco Italiano, 5.0 anni).
ANAMNESI	Accoppiato diverse volte senza risultati.
VISITA CLINICA	EOG normale.
ESAMI COLLATERALI	Al primo prelievo del seme si è riscontrata azoospermia; al secondo esame del seme si è riscontrata azoospermia; al terzo prelievo è stato identificato un solo spermatozoo. All'ago aspirato si vedono pochi spermatogoni, spermatidi, spermatociti e spermatozoi. Positivo per Mycoplasma sp, Streptococcus sp e Bacillus sp.
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Ipospermatogenesi.
TERAPIA E FOLLOW UP	Terapia antibiotica e corticosteroidea.

7.2 Commenti

Dai casi presi in considerazione si evince che le cause principali di infertilità sono le flogosi (con maggiore frequenza orchiti e prostatiti). Queste due patologie sono state riscontrate nel 60% dei casi.

Il principale sintomo riferito dai proprietari è l'incapacità a coprire le cagne con successo e il riscontro all'analisi del seme è la presenza di azoospermia.

I patogeni responsabili di infiammazione più frequentemente riscontrati sono Staphilococcus sp, Streptococcus sp e Mycoplasma sp. In seguito a flogosi cronica i soggetti hanno sviluppato una stasi a livello dei canalicoli efferenti e/o all'epididimo che spiega il rilevamento di azoospermia nel seme.

La terapia antibiotica si è in genere dimostrata efficace nel debellare gli agenti eziologici, tuttavia quella corticosteroidica è riuscita a favorire una ripresa della fertilità solo in tre casi, e solo momentaneamente; dopo qualche mese, infatti, tutti i soggetti sono tornati infertili.

Un'altra patologia spesso sospettata nei casi presi in considerazione è l'iperplasia prostatica benigna. Essa di per sé non sembra essere causa primaria di infertilità; tale patologia infatti favorisce spesso lo sviluppo di prostatiti che possono poi dare origine a loro volta a flogosi che coinvolgono anche i testicoli con conseguente ipospermatogenesi e/o stasi intratesticolare degli spermatozoi. Il lieve peggioramento delle qualità del seme nei soggetti affetti da IPB e trattati sembra dovuto all'azione del finasteride, che tuttavia non pregiudica la libido e le capacità di accoppiamento dello stallone e permette un buon tasso di concepimento.

Bibliografia

1. Ackerman N: Prostatic reflux during positive contrast retrograde urethrography in the dog. 1983. *Vet Radiol* 24: 251-259.
2. Ader PL, Hobson HP: Hypospadias: A review of the veterinary literature and a report of three cases in the dog. 1978. *J Am Anim Hosp Assoc* 14: 721-727.
3. Aggugini G, Beghelli V, Clement MG, D'angelo A, Debenedetti C, Facello C et al: *Fisiologia degli Animali Domestici con elementi di Etologia*. 2006, Seconda Edizione UTET. 769-781.
4. Akpavie SO, Sullivan M: Constipation associated with calcified cystic enlargement of the prostate in a dog. 1986. *Vet Rec* 118: 694-695.
5. Althouse GC, Evans LE, Hopkins SM. Episodic scrotal mutilation with concurrent bilateral sperm granuloma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 776-778.
6. Althouse GC, Ko JCH, Hopkins SM, et al: Effect of latex and vinyl examination gloves on canine spermatozoal motility. 1991. *J Am Vet Med Assoc* 199: 227-229.
7. Amann RP: Structure and function of the normal testis and epidymis. 1989. *J Am Coll Tox* 8: 457-471.
8. Anvik JO: Clinical considerations of canine herpesvirus infection. 1991. *Vet Med* 86: 394-403.
9. Badinand F, Szumowki P, Breton A: Etude morphobiologique et biochimique du sperm du chien cryptorchide. 1972. *Rec Med Vet* 148: 655.
10. Balke J: Persistent of the penile frenulum in a cocker spaniel. 1981. *Vet Med Small Anim Clin* 76: 988-990.
11. Barsanti J.A., Finco D. R.: Canine Prostatic Diseases. Vol. 2, in *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, di SJ Ettinger e EC Feldam, Philadelphia 1995 : WB SAUNDERS, pp 1662-1685.
12. Barsanti J.A., Finco D. R: Medical management of canine prostatic hyperplasia. In: Kirk R.W., *Current Veterinary Therapy XII*. WB. Saunders, Philadelphia 1995, pp. 1033-1034.
13. Barsanti JA, Caudle AB, Crowell WA, et al: Effect of induced prostatic infection on semen quality in the dog, 1986;. *Am J Vet Res* 47:709-712.

14. Barsanti JA, Finco DR: Canine bacterial prostatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* , 1979; 9:679-700.
15. Barsanti JA, Prasse KW, Crowell WA, et al: Evaluation of various techniques for diagnosis of chronic bacterial prostatitis in the dog. 1983, *J Am Vet Med Assoc* 183: 219-224.
16. Barsanti JA. Diseases of the prostate gland. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology, Montreal , September 17-20, 1995* pp 72-80.
17. Batista M, Gonzalez F, Rodriguez F, et al: Segmental aplasia of the epididymis in a Siberian husky, 1998; *Vet Rec* 142: 250-251.
18. Baumans V, Dijkstra G, Wensing CJG: The effect of orchidectomy gubernacular outgrowth and regression in the dog, 1982. *Int J Androl* 5:387-400.
19. Bell FW, Klausner J.S., Hayden D.W. et coll.: Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. 1995; *J Vet Intern Med.*; 9: 149-153.
20. Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, et al: Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987); 1991, *J Am Vet Med Assoc* 199: 1623-1630.
21. Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, et al: Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. 1995, *J Vet Intern Med* 9: 149-153.
22. Benazzi C., Sarli G., Brunetti B. Sertoli cell tumour in a cat. 2004, *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 51, 124-126.
23. Berry SJ, Strandberg JD, Saunders WJ, et al: Development of canine benign prostatic hyperplasia with age, 1986. *Prostate* 9: 363-373.
24. Bjurström L, Linde-forsberg C: Long-term study of aerobic bacteria of the genital tract in stud dogs. 1992, *Am J Vet Res* 53: 670-673.
25. Bray JP, White Ras, Williams R: Partial resection and omentalization: A new technique for management of prostatic retention cysts in dogs. 1997 *Vet Surg* 26: 202-209.
26. Brendler C. B., Berry S. J., Edwing L.L. et al: Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle: Age-associated changes in serum hormone

- levels and the morphology and secretory function of the canine prostate. 1993, *J Clin Invest*, 71: 114-1123.
27. Burk R.L., Ackerman N. *Radiologia diagnostica ed ecografica del cane e del gatto*. UTET ed, 1998, pp. 206; 339-345.
 28. Cotchin E: Further observations on neoplasm in dogs, with particular reference to site of origin and malignancy. Part II. Male genital, skeletal, lymphatic and other systems. 1954, *Br Vet J* 110: 274-286.
 29. Carati CJ, Creed KE, Keogh EJ: Automatic control of penile rection in the dog. 1987, *J Physiol* 384: 525-538.
 30. Carati CJ, Creed KE, Keogh EJ: Vascular changes during penile erection in the dog. 1988, *J Physiol* 400: 75-88.
 31. Chalmers SA, Medleau L: Identifying and treating sex-hormone dermatoses in dogs. *Vet Med* 85: 1317-1324, 1990; Dhaliwal RS, Kitchell BE, Knight BL, et al: Treatment of aggressive testicular tumors in four dogs. 1999, *J Am Anim Hosp Assoc* 35: 311-318.
 32. Chapdelaine P., Dubè J. Y., Frenette G. et al.: Identification of arginine esterase as the major androgen-dependent protein secreted by dog prostate and preliminary molecular characterization in seminal plasma. 1984, *J Androl*, 5: 206-210.
 33. Closa J, Font A, Mascort J: What is your diagnosis? [Paraprostatic cyst in a dog]. 1995 *J Small Anim Pract* 36: 114, 136.
 34. Copland MD: Prolapse of the penile urethra in a dog. 1975, *N Z Vet J* 23: 180-181.
 35. Costello M: The male reproductive system. In: O'Brien R., Barr F. *Manual of canine and feline abdominal imaging*, BSAVA, 2009 pp. 237-243.
 36. Dahlbom M, Makinen A, Suominen J: Testicular fine needle aspiration cytology as a diagnostic tool in dog infertility. 1997, *A Small Anim Pract* 38: 506- 512.
 37. Dahlbom M, Andersson M, Vierula M, et al: Morphometry of normal and teratozoospermic canine sperm heads using an image analyzer. 1997, *Work in progress. Theriogenology* 48: 687-698.
 38. Dahlbom M, Makinen A, Suominem J: Testicular fine needle aspiration cytology as a diagnostic tool in dog infertility. 1997, *J Small Anim Pract* 38: 506-512.

39. Dominguez JC, Anel L, Pena FJ, et al: Surgical correction of a canine preputial deformity. 1996, Vet Rec 138: 496-497.
40. Dooley MP, Pineda MH, Hopper JG, et al: Retrograde flow of spermatozoa into the urinary bladder of dogs during ejaculation or after sedation with xilazine. 1990, Am J Vet Res 51: 1574-1579.
41. Dorfman M, Barsanti JA: CVT Update: Treatment of canine bacterial prostatitis. In Bonagura JD, Kirk RW (eds): Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders. 1995 , pp 1029-1032.
42. Dorfman M., Barsanti M. J.: Le malattie della prostata nel cane. 1998, Veterinaria, 12 (\$): 59-71.
43. Dubè J.Y. Frenette G. Chapdelaine P. et al.: Biochemical characteristics of the proteins secreted by dog prostate, a review. 1985, Exp Biol, 43: 149-159.
44. Edward Allen W, Patel JR: Autoimmune orchitis in two related dogs. 1982, J Small Pract 23: 713-718.
45. Eilts BE, Williams DB, Moser EB: Ultrasonic measurement of canine testes. 1983, Theriogenology 40: 819-828.
46. Elkins AD: Bilateral scrotal hernias in a dog. 1983, J Am Anim Hosp Assoc 19: 309-310.
47. Ellington J, Meyers-Wallen V, Suess R, et al: Unilateral bacterial epididymitis in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 29: 315-319, 1993.
48. England G. C., Allen W.E., Middleton D. J.: An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. Res Vet Sci, 49: 66-70; 1990.
49. England GC: Effect of progestogens and androgens on spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. J Reprod Fertil Suppl 51: 123-138, 1997.
50. England GCW, Allen WE, Middleton DJ, et al: An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. Res Vet Sci 49: 66-70, 1990.
51. England GCW: Cropresevation of dog semen: A review: J Reprod Fertil, Suppl 47: 243-255, 1993.
52. England GCW: Ultrasonographic diagnosis of nonpalpable Sertoli Cell tumours in infertile dogs. J Small Anim Pract 36:476-480, 1995.
53. England GCW: Ultrasonographic diagnosis of nonpalpable Sertoli cell tumorurs in infertile dogs. J Small Anim Pract 36:476-480, 1995.

54. England GGW, Allen WE: Factors affecting the viability of canine spermatozoa. I. Potential influences during processing for artificial insemination. *Theriogenology* 37: 363-371, 1992.
55. Evans HE, Christensen GC: The urogenital system. In Evans HE (ed): *Miller's Anatomy of the Dog: Diagnosis, Treatment, and Prevention of the Reproductive Diseases in Small and Large Animals*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 494-558.
56. Ewing LL, Thompson DL, Cochran RC: Testicular androgen and estrogen secretion and benign prostatic hyperplasia in the beagle. *Endocrinology* 114: 1308-1314, 1984.
57. Feeney DA, Johnston GR, Klausner JS, et al: Canine prostatic disease-comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *Am Vet Med Assoc* 190: 1018-1026, 1987.
58. Feldman E. C., Nelson R. W. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd edition, Saunders; 2002.
59. Feldman EC, Nelson RW: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* 3rd edition, 2004, Elsevier.
60. Fontbonne A, Siliart B, Badinand F: Hormonal findings in dogs and bitches showing reproductive disorders: *J Reprod Fertil, Suppl* 47: 553-554, 1993.
61. Foorden T, Germann P, Kernkowski J: Case rept-increased blood glucose concetretion in a dog with seminoma. *Kleinterpraxis* 38: 593-598, 1993.
62. Foote RH, Swierstra EE, Hunt WL: Spermatogenesis in the dog. *Anat Rec* 173: 341-352, 1972.
63. Frenette G., Dubè J.Y., Tremblay R.R.: Enzymatic characterization of arginine esterase from dog seminal plasma. *Biochimica et Biophysica Acta*, 838: 270276; 1985.
64. Freshmann JL, Amann RP, Bowen RA, et al : Clinical evaluation of infertility in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10: 433-460, 1988.
65. Fritz TE, Lombard Ls Tyler SA, et al: pathology and familial incidence of orchitis and ist relation to thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol* 24: 142-158, 1976.

66. Fuentes Hernandez VO: Infertilidad en el perro: El Uso de la naloxona en un caso clinic de infertilidad en un French poodle toy macho. *Vet Mex* 22: 191-192, 1991.
67. Funke P-J, Tunn UW, Senge TH, et al: Effetcts of the antiestrogen tamoxifen on steroid-induced morphological and biochemical changes in the castrated dog prostate. *Acta Endocrinol* 100: 462-472, 1982.
68. Ganesh TN, Balasubramanin NN, Archibald David WP, et al: Intrascrotal torsion of spermatic cord in a dog. *India J Vet Srrg* 15: 100, 1994.
69. Girard C, Despots J: Mineralized paraprostatic cyst in a dog. *Can Vet J* 36: 573-574, 1995.
70. Gobello C., Castex G., Corrada Y.,: Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: mini-review: *Theriogenology*, 57 (4): 1285-1291; 2002.
71. Greiner T.P., Johnson R.G., Ettinger SJ (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993, pp. 1468-1493.
72. Grham EF, Schmehl MKL, Nelson DS: Problems with laboratory assays. In *Proceedings of the 8th Tech Conf Repro*. Columbia, MO, May 2-3, 1980, pp1-8.
73. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD: Testosterone at high concentration interacts with the humana androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 126: 1165-1172, 1990.
74. Grootenhuis AJ, VanSluijs FJ, Klaij IA, et al: Inhibin, gonadotrophins and sex steroids in dogs with Setoli cell tumours. *J Endocrinol* 127: 235-242, 1990.
75. Gunn-moore DA, Brown PJ, Holt PE, et al: Priapism in seven cats. *J Small Anim Pract* 36: 262-266, 1995.
76. Gunzel- Arpel A-R, Heikenbrinker T, Heinkenbrinker M, et al: Reproductive status of the dog after unilateral orchidectomy or unilateral abdominal testis reposition. *J Reprod Fertil Suppl* 39: 328-329, 1989.
77. Gunzel-Apel A-R, Schnee C, Krause D: Investigations of ejaculatory process in the dog after administration α -recetpor blocking agent [Abstract]. *J Reprod Fertil Suppl* 39: 328, 1989.

78. Hahn KA, Vonderhaar MA, Teclaw RF: An epidemiological evaluation of 1202 dogs with testicular neoplasia. [Abstract] *Vet Intern Med*, 6: 121, 1992.
79. Harari J, Dupuis J: Surgical treatments for prostatic diseases in dogs. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 10: 43-47, 1995.
80. Harmon WJ, Barret DM, Qian J, et al: Transurethral enzymatic ablation of the prostate: Canine model. *Urology* 48: 229-233, 1996.
81. Hart BL: Normal behavior and behavioral problems associated with sexual function, urination and defecation. *Vet Clin North Am* 4: 589-606, 1974.
82. Hayden LJ: Chronic testicular pain. *Aust Fam Physician* 22: 1357-1365, 1993.
83. Hayes HM, Pendergrass TW: Canine testicular tumors: Epidemiologic features of 410 dogs. *Int J Cancer* 18: 482-487, 1976.
84. Hayes HM, Wilson GP, Pendergrass TW, et al: Canine cryptorchidism and subsequent testicular neoplasia: Case- control study with epidemiologic update. *Teratology* 32: 51-56, 1985.
85. Hayes HM, Wilson GP: Hospital incidence of hypospadias in dogs in North America. *Vet Rec* 118: 605-606, 1986.
86. Hecht S.: Male reproductive tract- prostate. In: Pennick D., D'Anjou M. A. *Small Animal Ultrasonography*, Blackwell, pp 417-430, 2008.
87. Hollowell JG, Witherington R, Bellagas AJ, et al: Embryologic considerations of diphallos and associated anomalies. *J Urol* 117: 728-732, 1977.
88. Houpt KA, *Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientist*, 3rd edition, 1998. Iowa State University Press.
89. Howard PE, Bjorling DE: The intersexual animal: Associated problems: *Probl Vet Med* 1: 74-84, 1989.
90. Jacobs D, Baughmann GL: Preputial defect in a puppy. *Mod Vet Pract* 58: 522-523, 1977.
91. Johnson Ca, Walker RD: Clinical signs and diagnosis of *Brucella canis* infection. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14: 763-772, 1992.
92. Johnston SD, Root Kustritz M, Olson PNS: *Canine and Feline Theriogenology*, Saunders, 2001.
93. Kadota K, Uchida K, Nagamoto T, et al: Granulomatous epididymitis related to *Rhodotorula glutinis* infection in a dog. *Vet Pathol* 32: 716-718, 1995.

94. Kamolpatana K, Johnston SD, Hardy SK, et al: Effect of finasteride on serum concentrations of dihydrotestosterone and testosterone in three clinically normal sexually intact male dogs. *Am J Vet Res* 59: 762-764, 1998.
95. Kamolpatana K: Effect of finasteride on benign prostatic hypertrophy in dogs. PhD Thesis, Washington State University, Pullman, Washington, 1998, p 153.
96. Kawakami E, Hori T, Tsutsui T: Changes in plasma luteinizing hormone, testosterone and estradiol-17 β levels and semen quality after injections of gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin in three dogs with oligozoospermia and two dogs with azoospermia. *Anim Reprod Sci* 47: 157-176, 1997.
97. Kawakami E, Hori, Tsutsui T: Changes in semen quality and in vitro capacitation during various frequencies of semen collection in dogs with both asthenozoospermia and teratozoospermia. *J Vet Med Csi* 60: 607-614, 1998.
98. Kawakami E, Tsutsui T, Yamada Y, et al: Cryptorchidism in the dog : occurrence of Cryptorchidism and semen quality in the cryptorchid dog. *Jpn J Vet Sci* 46: 303-308, 1984.
99. Kelly SE, Clark WT: Surgical repair of fracture of the penis in a dog. *J Small Anim Prac* 36: 507-509, 1995.
100. Kersten W, Molenaar GJ, Emmen JMA, et al: Bilateral cryptorchidism in a dog with persistent cranial testis suspensory ligaments and inverted gubernacula: Report of a case with implications for understanding normal and aberrant testis descent. *J Anat* 189: 171-176, 1996.
101. Key ND, Ling GV, Nyland TG, et al: Cytological diagnosis of canine prostatic disease using a urethral brush technique. *J Am Anim Hosp Assoc* 25: 517-526, 1989.
102. Kipperman BS, Wong VJ, Ploppoer CG: Primary ciliary dyskinesia in a Gordon setter: *J Am Anim Hosp Assoc* 28: 375-379, 1992.
103. Kokontis J. M., Liao S. : "molecular action of androgen in normal and neoplastic prostate", *Vitam Horn.* 55; pp. 219-307, 1999.

104. Kowalzik A, Gunzel-Apel A_R, Meyer-Lindenberg A: Chronic active granulomatous-fibrotic epididymitis in a Newfoundland dog. *Kleinterpraxis* 41: 123-128, 1996.
105. Krawiec D.R., Heflin D.,: "Study of Prostatic Disease in Dogs: 117 cases (1981-1986)". *Journal of American Veterinary Medical Association* 200, n. 8 (1992): 1119-1112.
106. Krawiec DR, Heflin D: Study of prostatic disease in dogs: 117 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 200:1119-1122, 1992.
107. Lanore D, Pechereau D, Martel P: Hormone-secreting metastasis of a Sertoli cell tumour: *Prat Med Chir Anim Comp* 27: 727-730, 1992.
108. Laszlo P, Sandor T Ferenc V: Autoimmune dermatitis in dogs. *Magy Allatorv Lapja* 49: 710-718, 1994.
109. Laszlo Z, Laszlo S, Thuroczy J, et al: Isolation of mycoplasmas from the genital organs of healthy dogs and from those showing reproductive failures. *Magy Allatory Lapja* 48: 356-359, 1991.
110. Lattimer J.C., Essman S.C.: The prostate gland. In: Thrall D. E. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, saunders, Ed 5, pp. 729-238; 2007.
111. Lee C: Role of androgen in prostate growth and regression: Stromal-epithelial interaction. *Prostate Suppl* 6: 52-56, 1996.
112. Leeds EB, Leav I: Perineal punch biopsy of the canine prostate gland. *J Am Vet Med Assoc* 154: 925-934, 1969.
113. Lipowitz AJ, Schwartz A, Wilson GP, et al: Testicular neoplasm and concomitant clinical changes in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 163: 1364-1368, 1973.
114. Lisciandro GR: What is your diagnosis? [Paraprostatic cyst in a dog]. *J Am Vet Med Assoc* 206: 171-172, 1995.
115. Little CJL, McNeil PE, Robb J: Hepatopathy and dermatitis in a dog associated with the ingestion of mycotoxins. *J Small Anim Pract* 32: 23-26, 1991.
116. Lobetti RG, Griffin HE, Nothling JO: Suspected corpus cavernosum trauma in three dogs. *Vet Rec* 137: 492, 1995.
117. Lowseth L.A., Gerlach R.F., Gillnett N. A. et al.: Age-related changes in the prostate and testes of the beagle dog. *Vet Pathol*, 27: 347-353; 1990.

118. Madewell BR, Theilen GH: Tumors of the urogenital tract. In *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, pp 567-600.
119. Mantri MB, Vishwasrao SV: Pseudo-hermaphroditism in a German shepherd dog –a case report. *Indian J Vet Surg* 15: 98, 1994.
120. Marquez Black G, Ling GV, Nyland TG, et al: Prevalence of prostatic cysts in adult, large-breed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 34: 177-180, 1998.
121. Marshall LS, Oehlert ML, Haskins ME, et al: Persistent mullerian duct syndrome in miniature schnauzers. *J Am Vet Med Assoc* 181: 798-801, 1982.
122. Matton J.S., Nylan T.G.: Prostate and testis. In: *Small Animal Diagnostic Ultrasound*, W.B. Saunders, Philadelphia, Ed. 2, pp. 250-259; 2002.
123. McDonald RK: Urethral prolapsed in a Yorkshire terrier. *Compend Contin Educ Pract Vet* 11: 682-683, 1989.
124. Memon MA: *Theriogenology* Volume 68, Issue 3, August 2007, Pages 322-328 Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology .
125. Metzger FL, Hattel AL, White DG: Hematuria, Hyperestrogenemia, and hyperprogesteronemia due to a Sertoli-cell Tumor in a bilaterally cryptorchid dog. *Canine Pract* 18:32-35, 1993.
126. Meyers-Wallen, V. Review and Update: Genomic and Molecular Advances in Sex Determination and Differentiation in Small Animals. *Reproduction in Domestic Animals*, 44: 40–46. 2009.
127. Meyers-Wallen VN, Patterson DF: Sexual Differentiation and inherited disorders of sexual development in the dog. *Reprod Fertil Suppl* 39: 57-64; 1989.
128. Meyers-Wallen VN: Clinical approach to infertile male dogs with sperm in the ejaculate. *Vet Clin North Am* 21: 609-633, 1991.
129. Mickelsen WD, Memon MA, Anderson PB, et al: The relationship of semen quality to pregnancy rate and litter size following artificial insemination in the bitch. *Theriogenology* 46: 165-171, 1996.
130. Mitchener KL, Toal RL, Held JP, et al: Use of ultrasonographic and nuclear imaging to diagnose scrotal hernia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 196: 1834-1835, 1990.

131. Miyabayashi T, Biller DS, Cooley AJ: Ultrasonographic appearance of torsion of a testicular seminoma in a cryptorchid dog. *J Small Anim Pract* 31: 401-403, 1990.
132. Morales Salinas E, Gonzalez Cruz G: The prevalence of transmissible venereal tumor in dogs in Mexico City between 1985 and 1993. *Vet Mexico* 26: 273-275, 1995.
133. Mukasa A, Hiromatsu K, Matsuzaki G, et al: Bacterial infection of the testis leading to autoaggressive immunity triggers apparently opposed responses of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T Cells. *J Immunol* 155: 2047-2056, 1995.
134. Muller GH, Kirk RW, Scott DW: Allergic contact dermatitis: In *Small Animal Dermatology*. Philadelphia, WB Sanders, 1983, pp 415-420.
135. Muller GH, Kirk RW, Scott DW: Irritant contact dermatitis: In *Small Animal Dermatology*. Philadelphia, WB Sanders, 1983, pp 644-647.
136. Muller GH, Kirk RW, Scott DW: Neoplastic diseases: In *Small Animal Dermatology*. Philadelphia, WB Sanders, 1983, pp 717-784.
137. Nair NR, Katiyar AK, Bondopadhyay AC: Mixed testicular tumor in a dog. *Indian Vet J* 67: 488, 1990.
138. Ndiritu CG: Lesions of the canine penis and prepuce. *Mod Vet Pract* 60: 712-715, 1979.
139. Nie GJ, Johnston SD, Hayden DW, et al: Theriogenology question of the month: Male dog with 79, XXY chromosome complement. *J Am Vet Med Assoc* 212: 1545-1547, 1998; Hare WCD: Intersexuality in the dog. *Can Vet J* 17: 7-15, 1976.
140. Nieto JM, Pizarro M, Balaguer LM, et al: Canine testicular tumors in descended and cryptorchid testes. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 96: 186-189, 1989.
141. Nylan T.G., Matton J.S.: Ultrasonography of the genital system. In: *Veterinary Diagnostic Ultrasound*, W. B., Saunders, Philadelphia, pp. 151-158; 1995.
142. Nöthling JO, Gerstenberg C, Volkmann DH: Semen quality after thawing: Correlation with fertility and fresh semen quality in dogs. *J Reprod Fertl Suppl* 51: 109-116, 1997.
143. O'Shea JD: Studies on the canine prostate gland. I. Factors influencing its size and weight. *J Comp Pathol* 72: 321-331, 1962.

144. O'Shea JD: Studies on the canine prostate gland. I. Factors influencing its size and weight. *J Comp Pathol* 72: 321-331, 1962.
145. Odenthal KP, Capasso F, Evans FJ, et al: Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH) with Cucurbita, Hypoxis, Pygeum, Urtica and Sabal Serrulata (*Serenoa repens*) *Phytother Res* 10(Suppl 1): S 141-S 143, 1996;
146. Oettlé EE: Sperm morphology and fertility in the dog. *J Reprod Fertil Suppl* 47: 257-260, 1993.
147. Ogilvie GK, Moore AS: Tumors of the male reproductive tract in dogs. In *Managing the Veterinary Cancer Patient*. Trenton, Veterinary Learning Systems, 1995, pp 421-426.
148. Olson PN, Schultheiss P, SEim HB: Clinical and laboratory findings associated with actual or suspected azoospermia in dogs: 18 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc* 201: 478-482, 1992.
149. Olson PN: Clinical approach for evaluating dogs with azoospermia or aspermia. *Vet Clin North Am* 21: 591-608, 1991.
150. Olson PN: Disorders of the canine prostate gland: In proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology, Denver, September 26-28. Nashville, Society for Theriogenology, 1984, pp 46-59.
151. Oradrovich J, Walshaw R, Goullaud E: The influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog: 43 cases (1978-1985). *Vet Intern Med* 1. 183-187, 1987.
152. Orgad U, Alroy F, Ucci A, et al: Histochemical studies of epithelial cell glycoconjugates in atrophic, metaplastic, hyperplastic and neoplastic canine prostate. *Lab Invest* 50: 294-302, 1984.
153. Orima H, Shimizu M, Tsutsui T, et al : Short-term oral treatment of canine benign prostate hypertrophy with chlormadinone acetate. *J Vet Med Sci* 57: 139-141, 1995.
154. Orima H, Tsutsui T, Waki T, et al: Surgical treatment of priapism observed in a dog and a cat. *Jpn J Vet Sci* 51: 1227-1229, 1989.
155. Peña Martínez AI *Animal Reproduction Science* 15th International Congress on Animal Reproduction , Volumes 82-83 pp. 209-224 Research and Practice III, 2004.

156. Pckikova K., Kohout P. e Vlasin M.: "Diagnostic Possibilities in the Management of Canine prostatic Diseases". *Verinarni Medicina* 51, n. 1 (2006): 1-13.
157. Pendergrass TW, Hayes HM: Cryptorchism and related defects in dogs: Epidemiologic comparisons with man. *Teratology* 12: 51-56, 1975.
158. Penzhorn BL, Petrick SWT: Hydrocele associated with unilateral inguinal hernia in a young basset hound. *J Small Anim Pract* 27: 81-84, 1986.
159. Potena A, Greco G, Lorzio R: Su di una rarissima diffalia in un cane. *Acta Met Vet* 20: 125-133, 1974.
160. Pugh Cr, Konde LJ: Sonographic evaluation of canine testicular and scrotal: A review of 26 case histories. *Vet Radiol* 32: 243-250, 1991.
161. Pugh CR, Konde LJ: Sonographic evaluation of canine testicular and scrotal abnormalities: A review og 26 case histories. *Vet Radiol* 32: 243-250, 1991.
162. Pugh CR, Konde LJ: Sonographic evaluation of canine testicular and scrotal abnormalities: A review of 26 case histories. *Vet Radiol* 32: 243_250, 1991.
163. Ravaszova O, Mesaros P, Lukan M, et al: Testicular descent in dogs and therapeutic measures. Problems of abnormal descending testes. *Folia Vet* 39: 45-47, 1995.
164. Rawlings CA, Mahaffey MB, Barsanti JA, et al: Use of partial prostatectomy for treatment of prostatic abscesses and cysts in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 211: 868-871, 1997.
165. Read R.A., Bryden S.: Urethral bleeding as a presenting sign of benign prostatic hyperplasia in the dog: a retrospective study (1979-1993): *JAAHA*, 31: 261-267; 1995.
166. Retgers C, Kowalski, Cole Cr, et al: Severe Rocky Mountain spotted fever in five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 21: 361-369, 1985.
167. Rogers KS: Trasmisibile venereal tumor: *Compend Contin Educ Pract Vet* 3: 951-956, 1981.
168. Romagnoli S., Vannozi I., Mollo A.: La terapia medica dell'iperplasia prostatica del cane: un compromesso tra la fertilità a salute. *Praxis Vet*, 22 (3): 23; 2006.
169. Romagnoli SE: Canine Cryptorchidism. *Vet Clin North Am* 21:533-544, 1991;
170. Romagnoli, S., Bonaccini, P., Stelletta, C., Garolla, A., Menegazzo, M., Foresta, C., Mollo, A., Milani, C. and Gelli, D. (2009), *Clinical Use of*

- Testicular Fine Needle Aspiration Cytology in Oligozoospermic and Azoospermic Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 44: 329–333. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01439.
171. Root Kustritz MV, Olson PN, Johnston SD, et al: The effects of stains and investigators on assessment of morphology of canine spermatozoa: *J Am Anim Hosp Assoc* 34: 348-352, 1998.
 172. Root Kustritz MV, Olson PN: Theriogenology question of the month [Idiopathic priapism in a dog]. *J Am Vet Med Assoc*, 214: 1483-1484, 1999.
 173. Root MV, Johnston SD, Olson PN: Concurrent retrograde ejaculation and hypothyroidism in a dog: Case report. *Theriogenology* 41: 593-600, 1994.
 174. Ruel Y, Barthez PY, Mailles A, et al: Ultrasonographic evaluation of the prostate in Healthy intact dogs. *Vet Rad US* 39: 212-216, 1998.
 175. S.K. Lyle Disorders of sexual development in the dog and cat Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Louisiana State University, Skip Bertman Road, Baton Rouge, LA 70803, USA 4 May 2007
 176. Sahay PN, Dass LL, Mukherjee R, et al: Phallocampsis due to persistent frenulum in a dog. *Indian Vet J* 64: 524-525, 1987.
 177. Salmeri KR, Bloomberg MS, Scruggs SL, et al: Gonadectomy in immature dogs: Effects on skeletal, physical, and behavioral development. *J Am Vet Med Assoc* 198: 1193-1203, 1991.
 178. Schubert CL, Searger SWJ: Semen collection and evaluation for the assessment of fertility parameters in the male Dalmatian. *Canine Pract* 16: 17-21, 1991
 179. Shimizu M, Tsutsui T, Kawakami E, et al: Effect of chlormadinone acetate, peripheral blood levels of sex hormones and semen quality in the dog. *J Vet Med Sci* 57: 395-399, 1995.
 180. Siliart B, Fontbonne A, Badinand F: Hypogonadism in male dogs: Summary of biological diagnosis, clinical features and aetiology for 159 cases. *J Reprod Fertil Suppl* 47: 560-561, 1993.
 181. Smith MM, Gourley IM: Preputial reconstruction in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 196: 1493-1496, 1990.
 182. Sokol RZ: Medical and endocrine therapy of male factor infertility. *Infertil, Reprod Med Clin North Am* 3: 389-398, 1992.

183. Spackman CJA, Roth L: Prostatic cyst and concurrent Sertoli cell tumor in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 192:1096-1098, 1988.
184. Stowater JL, Lamb CR: Ultrasonographic features of paraprostatic cysts in nine dogs. *Vet Radiol* 30: 232-239, 1989.
185. Suess RP, Barr SC, Sacre BJ, et al: Bone marrow hypoplasia in a feminized dog with an interstitial cell tumor. *J Am Vet Med Assoc* 200: 1346-1348, 1992.
186. Szasz F, Zoldag I, Albert M: One case of epididymitis caused by *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* group bacterium in a dog. *Kasallatvorvoslas* 1: 10-13, 1994.
187. Taha MB, Noakes DE, Edward Allen W: Hemicastration ad castration in the beagle dog: The effects on libido, peripheral plasma testosterone concentrations, seminal characteristic and testicular function. *J Small Anim Pract* 23: 279-285, 1982.
188. Takeishi M, Iwaki T, Ando Y, et al: Studies on reproduction in the dog. VII. Seasonal characters of semen. *Bull Coll Ag Vet Med Nihon Univ* 32: 224-231, 1975.
189. Takeishi M, Iwaki T, Ando Y, et al: Studies on reproduction in the dog. VII. Seasonal characters of semen. *Bull Coll Ag Vet Med Nihon Univ* 32: 224-231, 1975.
190. Takezawa Y, Ito K, Suzuki K, et al: Effects of a new steroidal antiandrogen, TZP-4238 (17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4, 6-pregnadiene-3, 20-dione), on spontaneously developed canine benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 27: 321-328, 1995.
191. Tams TR, Macy DW: Canine mast cell tumors. *Compend Contin Educ Pract Vet* 3: 869-878, 1981.
192. Tannant B, Kelly DF: Malignant seminoma with gross metastases in a dog. *J Small Anim Pract* 32: 242-246, 1992.
193. Taylor RM, Martin ICA, Farrow BRH: Reproduction abnormalities in canine fucosidosis. *J Comp Pathol* 100: 369-380, 1989.
194. Thanikachalam M, Thilakarajan N, Sundararaj A: Sertoli cell tumor with squamous metaplasia of the prostate in a dog: *Cheiron* 15: 194-197, 1986.
195. Ting KSK, Mahi-Brown CA: Autoimmune orchitis and oophritis. *Immunol Allergy Clin North Am* 10: 199-214, 1990.

196. Tung KSK, Mahi-Brown CA: Autoimmune orchitis and oophoritis: *Immunol Allergy Clin North Am* 10: 199-213, 1990.
197. V.N. Meyers-Wallen, D. Schlafer, I. Barr, R. Lovell-Badge and A. Keyzner, Sry-negative XX sex reversal in purebred dogs. *Mol Reprod Dev*, 53 pp. 266–273, 1999.
198. V.N. Meyers-Wallen, V.L. Palmer, G.M. Acland and B. Hershfield, Sry-negative XX sex reversal in the American cocker spaniel dog. *Mol Reprod Dev*, 41, pp. 300–305, 1995.
199. Vaden SL, Breitschwerdt EB, Henrikson CK, et al: Primary ciliary dyskinesia in bichon fries litter mates: *J Am Anim Hosp Assoc* 27: 633-640, 1991.
200. Valenza F. “Apparato genitale maschile” In: *Trattato di Anatomia Patologica Veterinaria*, di Franco G. e Mandelli G., 609-612. Torino: UTET, 2002.
201. Valji K, Bookstein JJ: The veno-occlusive mechanism of the canine corpus cavernosum: Angiographic and Pharmacologic studies. *J Urol* 138: 1467-1470, 1987.
202. Wakui S, Furusato M, Nomura Y, et al: Testicular epidermoid cyst and penile squamous cell carcinoma in a dog. *Vet Pathol* 29: 543-545, 1992.
203. Wallace MS: The diagnosis of infertility and subfertility secondary to prostatic disease in the dog. In *Proceedings of the 11th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, Brief Communications, Dublin, 1988, Paper No. 557.
204. Waters DJ, Hayden DW, Bell FW, et al: Prostatic intraepithelial neoplasia in dogs with spontaneous prostate cancer. *Prostate* 30: 92-97, 1997.
205. Welch Fossum T, Hedlund C, Johnson A et al: *Small Animal Surgery*, 3rd edition, 2008.
206. White RAS, Williams JM: Intracapsular prostatic omantalization: A new technique for management of prostatic abscesses in dogs. *Vet Surg* 24:390-395, 1995.
207. Widt DE, Baas EJ, Cakraborty PK, et al: Influence of inbreeding on reproductive performance, ejaculate quality and testicular volume in the dog. *Theriogenology* 17: 445-452, 1982.
208. Wilson DV, Nickels FA, Williams MA: Pharmacologic treatment of priapism in two horses. *J Am Vet Med Assoc* 199: 1183-1184, 1991.

209. Winter CC, McDowell G: Experience with 105 patients with priapism: Update review of all aspects. J Urol 140. 980-983, 1988.
210. Zucker SA, Root MV, Johnston SD, Diphallia and polymelia in a dog: Canine pract 18: 15-19, 1993.

Fonti iconografiche

1. veterinaryrecord.bmj.com/content/169/25/657.full
2. www.uoguelph.ca/.../male/dog/maledog_testis.htm
3. www.vet.uga.edu/vpp/CLERK/Nesbit/
4. Johnston SD, Root Kustritz M, Olson PNS: Canine and Feline Theriogenology, Saunders, 2001.
5. Noah's Arkive 2002
6. <http://w3.vet.cornell.edu/nst>
7. www.thejohnsonsjourney.com/2010/10/all-along-...
9. vetmed.lsu.edu
10. www.ejpau.media.pl/volume10/issue3/art-13.html

Ringraziamenti

Ringrazio, in primis, il Prof. Romagnoli e la Dott.ssa Milani per i preziosi consigli e l'aiuto che mi hanno dato nella stesura di questo lavoro di tesi.

Ringrazio, inoltre, i miei genitori, mia sorella e i miei più cari amici per la loro costante presenza.