

IL BATTITO CHE STAVI ASPETTANDO

GENESIS

Centro Nazionale PMA 1° Livello



[studiogenesis.life](http://studiogenesis.life)

Lo studio Genesis del dott. Francesco Carbone si propone di studiare le nostre pazienti ed accompagnarle in tutti i momenti fondamentali della loro vita, fornendo un ausilio medico ginecologico specializzato per affrontare sia le eventuali patologie che si possono presentare, che le fasi di cambiamento biologico naturale. Nel secondo caso, la nostra missione è quella di porre rimedio alla condizione di infertilità che possono presentarsi nelle coppie. La condizione di infertilità è definita come la incapacità di portare a termine una gravidanza dopo circa 12 mesi di rapporti non protetti. Si stima che questo problema interessi una notevole percentuale di coppie italiane in età riproduttiva, assumendo dimensioni anche di carattere sociale.

Genesis nasce con lo scopo di assistere le coppie con difficoltà riproduttive, con il fine ultimo di diagnosticare ed eventualmente porre rimedio alle motivazioni che impediscono la regolare riproduttività della stessa coppia.

Focalizzare l'attenzione sui pazienti, visti non solo isolatamente, ma come coppia, considerando la loro condizione non solo come una vera e propria patologia, ma valutandone anche i risvolti di ordine psicologico, familiare e relazionale è lo scopo fondamentale di Genesis che si propone come ausilio di base per la risoluzione dei problemi di infertilità.

Per questo motivo, la coppia nel suo insieme, diventa parte attiva nel processo di individuazione delle possibili cause dell'infertilità; a tal proposito, ci proponiamo il compito di chiarire ogni dubbio ai nostri pazienti, in modo da mettere in condizione la stessa coppia di affrontare gli eventuali protocolli diagnostici e terapeutici. Informare e formare la coppia con problemi di infertilità è per noi la base fondamentale per eventualmente intraprendere il percorso riproduttivo.

Attraverso un'anamnesi accurata ed un corretto esame obiettivo può emergere una specifica causa di infertilità/sterilità e ciò può aiutare a focalizzare le successive valutazioni diagnostiche sui fattori più probabilmente responsabili della infertilità/sterilità stessa.

Le cause di infertilità/sterilità sono ricercate in modo sistematico, efficace e devono essere identificati tutti i fattori rilevanti.

Il percorso e la durata degli accertamenti terranno conto dei desideri della coppia, dell'età della donna, della durata dell'infertilità/sterilità e dei dati personali emersi dall'anamnesi e dall'esame obiettivo.

### **ATTIVITÀ DIAGNOSTICA COPPIA INFERTILE**

- Anamnesi personale (femminile e maschile) – ginecologica – sessuale – psicologica, andrologica.
- Visita ginecologica, tampone vaginale, pap-test
- Indagini ecografiche;
- Isteroscopia, Isterosonosalpingografia.
- Valutazione dell'assetto ormonale femminile con riserva ovarica;
- Valutazione dell'assetto ormonale maschile;
- Monitoraggio follicolare;
- Inquadramento diagnostico in caso di poliabortività.
- Ecografia al seno;
- Spermioграмма con spermio coltura, test di vitalità, test di capacitazione e morfologia (secondo WHO 2010)
- Eventuale visita andrologica, ecocolordoppler apparato riproduttivo (in consulenza esterna);
- Eventuali supporti psicologici (in consulenza esterna);

- Post Coital Test.
- Indagini ematologiche;
- Indagini immunologiche;
- Indagini genetiche.

## TERAPIA COPPIA INFERTILE / ATTIVITÀ P.M.A. DI I LIVELLO

- Induzione e monitoraggio dell'ovulazione
- UI Inseminazione Intrauterina

Al fine di esplicitare meglio quanto in precedenza evidenziato, si descriverà di seguito quello che sarà il percorso di coppia da seguire per la PMA.

## L'INFERTILITÀ DI COPPIA

È stato calcolato che esistono attualmente circa 60-80 milioni di coppie infertili al mondo e si stima che il problema nel nostro paese riguarda circa il 10-15% delle coppie ogni anno: di queste circa il **40%** richiede una prestazione specialistica. **L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** ritiene che la percentuale di coppie con problemi di sterilità è purtroppo destinata ad aumentare per varie ragioni ma soprattutto per il problema ambientale, per la sofisticazione degli alimenti e lo stile di vita.

Per **infertilità di coppia** si intende comunemente la condizione in cui una coppia non è in grado di concepire dopo uno/due anni di rapporti mirati non protetti.

Mentre per **sterilità di coppia** si intende quella situazione in cui uno od entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica anatomo-funzionale permanente e irreversibile che impedisce loro di procreare.

Nell'ambito della coppia fertile, in generale, per ciclo ovulatorio la probabilità di ottenere una gravidanza spontanea è stimata intorno al **25-30 %**. La specie umana è in assoluto poco fertile rispetto a quasi tutti gli altri mammiferi.

**La fertilità di una coppia** dipende strettamente dall'età dei partner, in particolare della donna. Oltre i 35 anni la possibilità di concepire si riduce a circa il 20%, diminuendo fino al **10%** oltre i **40 anni**. Infatti età materna ed infertilità sono strettamente correlate tra loro.

Per questioni sociali e culturali esiste nei nostri paesi un numero sempre più alto di donne che ricerca la prima gravidanza dopo i **35 anni (circa il 20%)**, quindi la frequenza delle coppie definite sterili va sempre più aumentando.

Inoltre, il potenziale di fertilità maschile delle popolazioni occidentali ha subito negli ultimi 15 anni un calo allarmante, che viene attribuito a fattori ambientali, condizioni di lavoro, stili di vita. Oggi l'infertilità maschile rappresenta una percentuale ragguardevole dei casi di infertilità di coppia.

L'infertilità può essere completa o incompleta:

l'infertilità è **completa** (chiamata sterilità) quando una coppia può concepire solo con le tecniche di PMA (Procreazione Medicalmente Assistita); l'infertilità è **incompleta** (chiamata sub-fertilità) quando la probabilità di ottenere una gravidanza è ridotta e richiede tempi più lunghi.

## Quali sono le cause dell'infertilità?

Le cause dell'infertilità, sia femminile che maschile, sono numerose e di diversa natura. La letteratura medica sottolinea il ruolo significativo di fattori sociali dovuti a fenomeni complessi come lo stile di vita, la ricerca del primo figlio in età tardiva (molto importante l'età della donna), l'uso di droghe, l'abuso di alcool, il fumo, le condizioni lavorative (aumento del numero di donne in

carriera), l'inquinamento ambientale. In molti casi, come per esempio nell'obesità o nelle infezioni, l'informazione e la prevenzione possono fare molto. In altri casi, come nell'endometriosi, sono essenziali la diagnosi precoce e cure adeguate e tempestive. Se l'infertilità rimane anche dopo un iter diagnostico e terapeutico esauriente, è possibile rivolgersi alle tecniche di procreazione medicalmente assistita. E' opportuno iniziare un iter diagnostico che miri ad individuare le cause di una difficoltà riproduttiva dopo 12 mesi di tentativi e non ritardare la ricerca delle condizioni che impediscono la fertilità spontanea. Nelle coppie in cui la partner femminile ha un'età superiore a 35 anni o in cui ci sia una condizione anamnestica di aumentato rischio, è giustificato non attendere oltre 6 mesi.

### **Distribuzione dell'infertilità all'interno della coppia**

Valutare quale sia l'impatto dei diversi fattori di infertilità è molto difficile. Le cause dell'infertilità possono essere distribuite come segue:

infertilità maschile: 35,4%

infertilità femminile: 35,5%

infertilità maschile e femminile: 15% infertilità idiopatica: 13,2%

altro: 1%

### **Infertilità idiopatica**

La causa di infertilità non è sempre chiara. L'infertilità idiopatica, o non spiegata, si verifica quando non è possibile identificare una causa organica, responsabile di tale situazione, nonostante tutte le indagini diagnostiche eseguite abbiano dato esito negativo, mentre sembra essere rilevante la componente psicologica.

Essa rappresenta il 18% dei casi di infertilità. Per considerare una sterilità come idiopatica esistono criteri ben specifici che si riferiscono a:

- almeno due anni di rapporti non protetti e regolari senza gravidanze
- anamnesi e obiettività negative
- ovulatorietà dimostrata da dosaggi ormonali
- muco cervicale e normale Post Coital test laparoscopia ed isteroscopia negative

Quando, invece, è chiara la patologia di uno dei due partner è facile identificare e curare la causa dell'infertilità, ma in presenza di piccoli disturbi diventa più difficile.

### **Fertilità e genetica**

L'informazione genetica, contenuta in un prezioso scrigno - il nucleo - nell'interno di ogni cellula, ha un compito fondamentale nello sviluppo morfologico e nei processi biologici di ogni organismo vivente. Da quella dipende il regolare modellamento di ogni parte del nostro organismo e il regolare svolgersi di tutte le sue funzioni. Questa informazione genetica può subire delle alterazioni, a causa di errori che sopravvengono sia nei cromosomi che nei geni; alterazioni che portano come conseguenza alla comparsa di anomalie dello sviluppo e serie patologie tra le quali la sterilità o infertilità.

Di fatti, alcune delle disfunzioni riproduttive hanno un'origine genetica, mentre altre sono il risultato di fattori diversi. Nonostante il breve periodo di sviluppo della genomica, si è già potuto constatare il non piccolo peso dei fattori genetici quale causa di tante situazioni di infertilità.

Tutti i geni attivi nella spermatogenesi, nell'ovogenesi, nella steroidogenesi, nel controllo delle funzioni testicolari e ovariche, influenzano direttamente la fertilità in entrambi i sessi. Sono stati identificati un numero elevato di loci di geni associati ad infertilità quando mutati o modificati nella loro espressione. Un significativo numero di problemi di fertilità da causa maschile, classificati come da causa sconosciuta (cioè "idiopatici"), sono in realtà la conseguenza di alterazioni genetiche. Questi uomini hanno un maggior rischio di provocare nella partner un aborto spontaneo, di avere bambini con difetti genetici o problemi di apprendimento, oppure a loro volta infertili.

Le tre maggiori cause genetiche dell'infertilità maschile provocata da oligospermia grave o azoospermia sono: le **anomalie cromosomiche**, le **microdelezioni del cromosoma Y**, le **mutazioni presenti nel gene della fibrosi cistica**. Nei soggetti infertili, il cui spermiogramma sia severamente patologico, possono essere riscontrate anche altre anomalie genetiche quali le traslocazioni o le delezioni cromosomiche. Queste anomalie possono essere causa di ripetuti aborti o di malformazioni fetali. Per esempio, le delezioni del cromosoma Y sono riscontrabili nella mappa genetica di circa il 5% degli uomini con severa OAT o azoospermia. Tutti gli uomini con grave oligospermia e azoospermia che vogliono sottoporsi a una tecnica di riproduzione assistita dovrebbero essere sottoposti di routine all'analisi cromosomica, al test per le microdelezioni del cromosoma Y e al test genetico per la fibrosi cistica. L'importanza di riconoscere in anticipo un difetto genetico alla base dell'infertilità è enormemente aumentata negli ultimi anni, in quanto la possibilità di fecondazione medicalmente assistita con tecnica ICSI (iniezione intracito-plasmatica dello spermatozoo) può comportare il rischio di trasferire questa anomalia al prodotto del concepimento. Ad esempio, nel caso di delezioni del cromosoma Y, questo tratto genetico passerebbe, in caso di ICSI andata a buon fine, al nascituro che risulterebbe quindi, a sua volta, infertile. Le linee guida internazionali raccomandano di effettuare lo studio del cariotipo in tutti quei soggetti che presentino una concentrazione di spermatozoi inferiore al Milione per ml., e la cui partner sia candidata ad una ICSI. Tutto ciò nell'ottica di offrire alla coppia la possibilità di una più corretta informazione ("counselling") in previsione della fecondazione assistita. Un'altra forma di alterazione genetica è rappresentata dalle mutazioni del gene che causano la Fibrosi Cistica (CF) nella donna. Oltre ad essere responsabili di questa patologia, le mutazioni di questo gene sono associate all'assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD) nel maschio (85% dei casi). Perciò, in caso di riscontro di questa anomalia nel paziente, prima di eseguire il recupero chirurgico di spermatozoi dai testicoli per procedere ad una ICSI, è consigliabile effettuare lo studio del cariotipo in entrambi i partners (infatti, nel caso la donna sia portatrice di mutazioni in questo gene, esiste il 25% di possibilità che il nascituro sia affetto da CF o da CBAVD). La Patologia della Riproduzione e la Genetica sono sempre state fortemente collegate: oggi, ancora di più rispetto al passato, questo legame risulta rafforzato in quanto i progressi scientifici degli ultimi anni hanno permesso di identificare ulteriori cause di origine genetica correlate ai problemi dell'infertilità.

## INFERTILITÀ FEMMINILE E CAUSE

L'infertilità femminile incide nel 30-40% dei casi di infertilità di coppia.

Le cause per cui una donna ha ridotta possibilità di concepire possono essere raggruppate come segue:

### 1. Cause cervico-vaginali

Anticorpi antisperma, infezioni (Chlamydia, Gonococco), stenosi, sinechie, alterazioni funzionali della cervice, alterazioni del pH vaginale, vaginismo, dispareunia, setti vaginali.

### 2. Cause uterine

Malformazioni dell'utero, polipi uterini, fibromi, sinechie, processi infiammatori, atrofia endometriale.

### 3. Cause tubariche

Obliterazione totale o parziale del lume, infiammazioni (salpingite), endometriosi tubarica, pregressa sterilizzazione.

### 4. Cause ovariche ed ormonali

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), endometriosi ovarica, problemi genetici (sindrome di Turner, disgenesia gonadica); mancata ovulazione da cause ipotalamiche, stress, anoressia, amenorrea psicogena, iperprolattinemia; insufficienza del corpo luteo (cause ovariche primitive, cause ipotalamiche- ipofisarie, metaboliche etc.)

### Fertilità femminile ed età

La capacità di riprodursi nella donna è dipendente dall'età biologica delle sue ovaie. Negli ultimi anni, sia per questioni sociali che culturali, si assiste ad un aumento della percentuale di donne che ricerca la prima gravidanza dopo i 35 anni (circa il 20%). **E' stabilito che il periodo più fertile per una donna è tra i 20 e i 25 anni, resta sufficientemente alto fino ai 35, subisce un considerevole calo dai 35 ai 40, è bassissimo oltre i 40.**

Le donne nascono con un numero definito di ovociti, diversamente dall'uomo che produce spermatozoi per tutta la vita.

Con il trascorrere del tempo a causa della continua perdita dei follicoli, il pool follicolare inizia ad impoverirsi e ciò determina una diminuzione del numero di ovociti da una parte, ed un aumento del numero delle anomalie cromosomiche degli ovociti dall'altra, questo porta sia all'incapacità di dare luogo ad un embrione normale che ad aborti spontanei.

Di fatto, gli ovociti di donne non più giovani hanno più spesso anomalie genetiche e, se fecondati, possono dare luogo ad embrioni malformati, spesso abortiti. La selezione naturale, infatti, elimina gran parte degli embrioni con malformazioni e questo spiega l'alto tasso di abortività spontanea nelle donne non più giovanissime: l'abortività è del 18% per le donne tra i 30 e i 39 anni, del 34% per quelle intorno ai 40 anni, contro il 10% delle donne con meno di 30 anni.

Con l'età, infatti, invecchiano i gameti femminili e aumenta il rischio di malattie connesse all'infertilità-sterilità. Si tratta spesso di malattie comuni, tra cui le malattie infiammatorie pelviche, le patologie tubariche, lo sviluppo di fibromi uterini, l'endometriosi.

L'invecchiamento e la riduzione del numero degli ovociti è un fattore di sterilità particolarmente rilevante.

Per una donna, la percentuale di avere una gravidanza inizia a diminuire già all'età di 34 anni, si riduce ancora di più a 40 anni e superati i 43 anni, diventa poco probabile anche con l'utilizzo della tecnica di PMA (Procreazione Medicalmente Assistita). **Iter diagnostico femminile**

Una corretta diagnosi di sterilità femminile prevede una **anamnesi** ben strutturata e orientata a comprendere le condizioni di rischio o di eventi pregressi con valenza specifica in campo riproduttivo.

A questa, segue un **esame obiettivo** supportato da indagine ecografica che consente di avere un quadro endometriale e ovarico che consente di evidenziare malformazioni uterine, miomi uterini, polipi endometriali, ovaie micropolicistiche, endometriosi, cisti ovariche di varia natura.

L'indagine viene perfezionata da un accurato **studio dell'ovulazione**, il quale è essenziale nella valutazione di una paziente presumibilmente infertile, accompagnato dall'esecuzione dei dosaggi ormonali quali:

- **FSH** che promuove la crescita dei follicoli;
- **LH** che coopera con l'FSH nella stimolazione della crescita follicolare e che in un secondo momento innesca l'ovulazione;

**Estradiolo** che contribuisce alla regolazione dell'attività di FSH e LH;

**progesterone, prolattina, testosterone, ormoni tiroidei** che possono influire sul meccanismo dell'ovulazione e determinare condizioni di infertilità e sterilità femminile.

Lo scopo di tale procedura nella donna è valutare l'età biologica dell'ovaio, capire se l'ovulazione avviene regolarmente e se esistono anomalie dell'equilibrio endocrino. Lo studio viene perfezionato da una **valutazione della riserva funzionale ovarica** che viene effettuata tramite:

- dosaggi ormonali di: **FSH-LH- Inibina B** al 2° 3° giorno del ciclo mestruale, **Ormone anti mulleriano (AMH)**
- **conta follicolare antrale (AFC)** e calcolo del volume ovarico mediante ecografia in fase follicolare precoce del ciclo

Il passo successivo è valutare la presenza di eventuali infezioni che possono bloccare la fertilità della donna, effettuando degli **screening infettivologici** come il tampone vaginale, che consente di rilevare la presenza di alcuni germi. Particolare attenzione viene data alla presenza della Chlamydia Trachomatis e del Mycoplasma species. Questi patogeni sembrano essere positivamente correlati con l'infertilità.

Diverse sono le metodiche strumentali proposte per la valutazione dell'apparato genitale femminile che consentono di formulare una diagnosi e conseguentemente approntare un adeguato approccio terapeutico.

Il successivo aspetto da valutare in caso di infertilità è escludere anomalie tubariche o uterine.

Il primo esame da eseguire è l'ecografia transvaginale che permette di evidenziare la presenza di cisti tubariche e l'eventuale posizione alterata delle ovaie (vicine alla parete laterale del viscere uterino) che può far pensare alla presenza di fenomeni aderenziali e quindi ad una impervietà tubarica.

**Ecografia ginecologica.** L'ecografia ginecologica consente la valutazione dell'utero e delle ovaie, studiandone la morfologia (forma e dimensioni). La metodica ecografica proposta nel campo della infertilità prevede un approccio transvaginale: si utilizza una sonda che inserita in vagina consente una visualizzazione migliore dell'apparato genitale interno in particolare le caratteristiche dell'endometrio, la mucosa che riveste all'interno l'utero, e le ovaie intese nella loro attività funzionale, quale numero e dimensione dei follicoli. L'ecografia pelvica transvaginale (pelvica in quanto studia gli organi contenuti nella pelvi, utero e ovaie) consente di escludere la presenza di anomalie quali fibromi uterini e tumefazioni annessiali (cisti ovariche o raccolte tubariche).

Esistono però esami più specifici per valutare la forma e la pervietà delle tube.

**Isterosalpingografia.** Esame radiologico mediante il quale è possibile osservare il profilo interno dell'utero e delle tube. Si inietta nel canale cervicale un liquido speciale che dalla cavità uterina arriva alle tube, le percorre e fuoriesce nella cavità addominale. Il viaggio che il liquido compie è visto attraverso un apparecchio radiologico che, nei momenti più importanti, consente di scattare delle foto. L'affidabilità è buona, i rischi molto scarsi.

**Ecoisterosonografia.** È più semplice e meno invasiva della precedente perché non si usano i raggi X, ma soltanto gli ultrasuoni dell'ecografo. Per offrire risultati affidabili, deve essere eseguita però solo da chi ha grande esperienza in questa tecnica.

**Isteroscopia.** Attraverso un sottile strumento con le fibre ottiche si vede bene la cavità uterina. E' semplice, ambulatoriale, generalmente indolore.

**Ulteriore esame da effettuare è uno screening citogenetico.** È l'esame che permette, tramite un prelievo di sangue su entrambi i partners, di studiare la mappa cromosomica degli aspiranti genitori; è utile nelle indagini per la poliabortività e si prescrive di prassi alle coppie che accedono ai programmi di procreazione medicalmente assistita.

## INFERTILITÀ MASCHILE E CAUSE

Fino a non molto tempo fa, nella cura della sterilità di coppia ci si accaniva nell'individuazione e trattamento delle cause femminili, moltiplicando i programmi di prevenzione per la donna tralasciando spesso l'altra metà della coppia.

Circa il 35% dei casi di infertilità di coppia ha una causa maschile, la quale riconosce sicuramente una grossa componente sociale. Su di essa, infatti, oltre alle condizioni soggettive, chiaramente patologiche, sembrano influire anche le condizioni ambientali e lo stile di vita (incluso lo stress). Giungere a conclusioni certe è però più difficile di quanto sembri. I fattori da valutare sono molti ed eterogenei ed esiste una grande variabilità nella conta degli spermatozoi (non solo da individuo ad individuo ma anche da eiaculato ad eiaculato), nella loro morfologia e nella loro capacità di movimento (motilità). Tra l'altro, la stessa conta spermatica non è un indice dimostrato di fertilità, in quanto non esiste una correlazione certa tra numero di spermatozoi e fertilità, tranne nei casi di grave oligozoospermia (riduzione del numero di spermatozoi nel liquido seminale) o azoospermia (assenza di spermatozoi nel liquido seminale). Alcune condizioni lavorative che espongono a radiazioni, a sostanze tossiche o a microtraumi, aumentano il rischio di infertilità. Anche l'esposizione agli inquinanti prodotti dal traffico urbano agisce negativamente. Il fumo di sigaretta nuoce agli spermatozoi: i fumatori spesso hanno più spermatozoi con morfologia anormale. Lo stesso stile di vita, se eccessivamente stressante, riduce la fertilità.

Il fattore maschile sembra meno complesso di quello femminile, infatti, nell'uomo si verificano minori processi in merito al concepimento.

## CAUSE

Le cause principali di infertilità maschile si possono dividere in ormonali, testicolari, e post-testicolari. Cause ormonali: una ridotta produzione di ormoni sessuali a livello testicolare può essere dovuta ad una alterazione ipotalamica o ipofisaria con riduzione di FSH e LH (Ipogonadismo ipogonadotropo), o a un deficit testicolare.

Cause testicolari: possono essere sia congenite che acquisite. Fra quelle congenite ricordiamo il criptochiridismo. Fra le cause acquisite le principali sono il varicocele, le infezioni e le infiammazioni uro-genitali. Le cause testicolari sono la causa più frequente e riguardano circa il 60% dei maschi. Cause post-testicolari: rientrano in questa categoria i casi di infertilità dovuti a un problema nel passaggio degli spermatozoi dal testicolo, dove vengono prodotti, all'esterno. Questa causa di infertilità maschile riguarda il 30% degli uomini.

Nel caso dell'uomo l'età non gioca un ruolo fondamentale come per le donne. Tuttavia gli uomini



in età avanzata possono avere maggiori problemi di erezione e di eiaculazione con un eiaculato peggiore sia in termini qualitativi che quantitativi. Gli spermatozoi sono di meno, sono meno mobili, sono più frequenti le anomalie cromosomiche. Un ovocita fecondato da uno spermatozoo non normale, va incontro spesso ad un aborto spontaneo o sarà portatore di malattie genetiche.

È allarmante sapere che negli ultimi cinquant'anni la qualità dello sperma si sia ridotta in maniera drastica anche in soggetti giovani. Attualmente il 70% degli uomini, in coppie sterili, ha un'alterazione dei parametri valutati nello spermioγραμμα.

Negli uomini, uno stile di vita non corretto può causare una riduzione nel numero degli spermatozoi, della loro motilità o un'alterazione della forma danneggiando, così, le loro proprietà funzionali. Questi spermatozoi possono, quindi, perdere la capacità di attraversare la cervice e di fecondare l'ovocita. Il fumo, ad esempio, nell'uomo tende a danneggiare gli spermatozoi riducendone la loro motilità. Inoltre per l'uomo non è tanto importante il sottopeso quanto l'obesità, la quale abbassa il livello di testosterone fino ad arrivare alla perdita della libido. Considerando che la spermatogenesi ha un ciclo di 3 mesi, ogni uomo che volesse concepire un figlio con la propria partner, in modo naturale o in PMA, dovrebbe smettere di fumare, avvicinarsi il più possibile al peso ideale, ridurre lo stress e aumentare l'attività fisica.

Una delle patologie causa di infertilità è il varicocele, ovvero, la dilatazione varicosa delle vene testicolari. Le vene dilatate determinano un aumento di pochi gradi della temperatura del testicolo che, se si mantiene per lungo tempo, può determinare l'alterazione dei parametri del liquido seminale come la diminuzione del numero di spermatozoi e/o alterazioni della loro motilità e morfologia. Anche le malattie infiammatorie (Clamidia, Trichomonas, Ureoplasma, Micoplasma, ecc.), possono compromettere la qualità dello sperma.

Tutti questi fattori si riflettono su diversi parametri del liquido seminale quali numero, motilità e forme fisiologiche degli spermatozoi, con la loro compromissione parziale o completa (oligo-asteno-terato-spermia) fino all'azoospermia (assenza di spermatozoi).

In molti casi, però, la causa di infertilità non è identificabile (fattore idiopatico). Cause che hanno una rilevanza strettamente medica, sono invece tutte le patologie in grado di alterare la struttura e la funzione del testicolo o del pene (come, ad esempio, criptorchidismo, ipospadia, varicocele, patologie purtroppo in aumento). Il tumore al testicolo, in particolare, è sia un fattore di rischio in se stesso che in conseguenza del trattamento chemioterapico o radioterapico utilizzato (solo il 40% recupera la funzione riproduttiva). Per ovviare alle difficoltà riproduttive cui vanno incontro gli uomini che devono sottoporsi ad una cura per il tumore al testicolo, è possibile raccogliere e crioconservare gli spermatozoi prima di interventi o terapie a rischio.

Anche i fattori genetici possono essere causa di infertilità. Ad esempio, si è ipotizzato che un'alterazione sul braccio lungo del cromosoma Y porti ad un aumentato rischio di oligozoospermia. Iter diagnostico maschile. L'approccio iniziale al paziente infertile prevede un'adeguata anamnesi generale sul tipo di attività lavorativa svolta e su eventuali terapie farmacologiche, a questa si aggiunge un accurato esame obiettivo. Terminata questa fase, la diagnostica dell'infertilità maschile andrà completata da accertamenti strumentali e di laboratorio. La diagnostica seminologica e una corretta e critica interpretazione dei parametri dello spermioγραμμα integrati fra loro e con i dati clinici, rappresenta ad oggi il principale ed essenziale strumento dell' iter diagnostico.

Esame del liquido seminale (Spermioγραμμα)

Tutt'oggi considerato il cardine dell'iter diagnostico per la valutazione della fertilità maschile, lo spermioγραμμα è il primo esame che una coppia con problemi di infertilità deve effettuare.

L'esame del liquido seminale fornisce informazioni sulla quantità e qualità degli spermatozoi

analizzando, il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi questo consente di valutare la loro capacità fecondante. Dalla valutazione dello spermioγραμμα è possibile stabilire se il partner maschile sia effettivamente infertile, se il livello di infertilità sia tale da prendere in considerazione una procedura di riproduzione assistita ed eventualmente verso quale tecnica indirizzarsi. Inoltre l'esame del liquido seminale costituisce la guida principale per il monitoraggio dell'efficacia della terapia a cui il maschio infertile viene eventualmente sottoposto.

Il laboratorio di andrologia della G.A.T.J.C. di Gioia Tauro rivolge un'attenzione particolare alle problematiche maschili eseguendo un' accurato esame del liquido seminale facendo riferimento ai parametri standard stabiliti dal WHO. Inoltre il centro effettua anche esami aggiuntivi con test specifici che valutano la capacità fecondante degli spermatozoi:

- Spermioγραμμα con spermio-coltura
- Spermioγραμμα con test di vitalità
- Spermioγραμμα con test di capacitazione
- Immunobead test
- Test di frammentazione DNA spermatico

Indicazioni per una corretta raccolta 1. Si consigliano 2-3 giorni di astinenza sessuale prima di fare l'esame. 2. La raccolta del liquido seminale può essere effettuata in clinica. 3. Per la raccolta è necessario utilizzare un contenitore sterile, messo a disposizione dal centro. 4. Nel caso in cui la raccolta del liquido seminale viene effettuata a casa o in un posto diverso dal centro, è necessario consegnare il contenitore al centro, entro un'ora dalla raccolta. La temperatura del campione non deve scendere sotto i 20° durante il trasporto.

Il liquido seminale dovrebbe rispettare i seguenti valori di riferimento:

- Volume: 2-6 ml
- PH: 7.2-8.4
- Concentrazione spermatica:  $\geq 15$  milioni di spermatozoi/ml
- Motilità spermatica totale: almeno il 50%
- Numero di spermatozoi progressivamente mobili (WHO classe A): almeno il 25%
- Numero di spermatozoi morfologicamente normali: almeno il 3% \*

\* i criteri così rigidi nel valutare la morfologia, sono stati sviluppati sulla base della lunga esperienza nel trattamento dei disturbi riproduttivi presso i laboratori della Sydney IVF Australia.

Quindi, con lo spermioγραμμα, possono essere effettuate le seguenti diagnosi:

- Normospermia: tutti i parametri valutati sono normali
- Oligospermia: bassa concentrazione di spermatozoi
- Astenospermia: ridotto numero di spermatozoi mobili
- Teratospermia: basso numero di spermatozoi con forma normale
- Azoospermia: assenza di spermatozoi nel liquido seminale

Nei casi di azoospermia, gli spermatozoi possono essere recuperati utilizzando la tecnica MESA (microaspirazione degli spermatozoi dall'epididimo), che prevede l'aspirazione chirurgica degli spermatozoi dall'epididimo, o la tecnica TESE (estrazione degli spermatozoi dal testicolo) in cui, attraverso un'incisione, viene prelevato un piccolo frammento di tessuto testicolare. Il tessuto asportato, viene poi trattato in laboratorio e gli spermatozoi utilizzati per la tecnica ICSI.

### **Spermiocoltura e antibiogramma**

La spermiocoltura è un esame colturale eseguito su liquido seminale, che permette di individuare eventuali infezioni genito-urinarie. L'antibiogramma è un esame molto utile per permettere la scelta dell'antibiotico più adatto per curare l'infezione.

Test di separazione nemaspermica su gradiente (TRIAL WASH)

Al fine di valutare al meglio la funzionalità spermatica, gli spermatozoi devono essere separati dal plasma seminale. Infatti, l'esposizione prolungata al plasma seminale, provoca una diminuzione della loro motilità e vitalità. Quando si effettuano procedure di inseminazione intrauterina (IUI) o di fecondazione in vitro (IVF) è fondamentale separare rapidamente ed efficacemente gli spermatozoi dal plasma seminale. Il lavaggio degli spermatozoi avviene con le stesse modalità di quando viene effettuato in IVF. Sulla base del numero e della motilità degli spermatozoi, ottenuto dopo separazione, è possibile scegliere una tecnica di riproduzione assistita.

Immunobead test

Si tratta di un test fondamentale per individuare la presenza di autoanticorpi anti-spermatozoo, causa di infertilità immunologica.

Gli anticorpi possono essere circolanti nel siero e passare nel plasma seminale per ultrafiltrazione, oppure essere prodotti localmente nelle ghiandole sessuali accessorie maschili. Questi anticorpi si legano alla superficie dello spermatozoo a livello della testa, del segmento intermedio o della coda, causando infertilità attraverso numerosi meccanismi:

- aumento del numero degli spermatozoi non vitali;
- decremento della motilità;
- compromissione della penetrazione degli spermatozoi attraverso il muco cervicale. In caso di positività al test è necessario ricorrere alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita.

Test di frammentazione DNA spermatico

Si tratta di un esame che permette di valutare la percentuale degli spermatozoi con DNA integro e con DNA frammentato. Infatti, elevati livelli di frammentazione del DNA spermatico sono associati a condizioni di infertilità maschile e ad una maggiore incidenza di aborti precoci, anche dopo tecniche di fecondazione in vitro (IVF).

In caso di positività al test, è opportuno eseguire cicli di IVF ricorrendo alla tecnica PICSI che consente la selezione degli spermatozoi con DNA integro.

Il test è consigliato nei seguenti casi:

- quando i parametri dello spermiogramma sono normali e non si riesce ad ottenere una gravidanza;
- fallimento dei cicli IVF;
- aborti ripetuti;
- per le donne oltre i 40 anni, perché gli ovociti hanno una ridotta capacità di riparazione degli errori del DNA spermatico.

### **La fecondazione naturale**

Dopo aver raggiunto l'utero, gli spermatozoi risalgono all'interno della tuba di Falloppio; se incontrano l'ovocita rilasciato dall'ovaio, uno di essi può penetrarvi all'interno. L'unione dell'ovocita con lo spermatozoo forma lo zigote.

Solo dopo cinque giorni dalla fecondazione, l'embrione arriva nell'utero e si impianta nella mucosa

uterina (endometrio). Nei successivi nove mesi l'embrione si sviluppa in feto.

### **Tecniche di PMA di I livello**

#### **INSEMINAZIONE INTRAUTERINA (IUI)**

La durata della ricerca del concepimento superiore ad un anno e l'assenza di altre condizioni concomitanti potenzialmente interferenti con la fertilità spontanea, consentono di proporre uno o più cicli di IUI come primo approccio di trattamento della sterilità di coppia.

L'inseminazione intrauterina (IUI) è una delle metodiche più semplici di fecondazione assistita nella quale vi è l'introduzione del liquido seminale all'interno della cavità uterina. In questo tipo di procedura è necessaria una idonea preparazione del liquido seminale.

Il rationale della tecnica è quello di incrementare la possibilità di incontro dei gameti nella tuba mediante il trasferimento in utero degli spermatozoi mobili opportunamente preparati.

Almeno una tuba deve essere pervia e funzionante e la qualità del liquido seminale deve rientrare entro i limiti stabiliti dai parametri di riferimento.

Le indicazioni alla IUI

Questa tecnica è indicata nel trattamento dei casi di:

- infertilità inspiegata
- sterilità cervicale (ambiente cervicale ostile agli spermatozoi per cause di natura ormonale, infiammatoria, meccanica o immunitaria)
- oligo-astenozoospermia lieve-moderata
- casi in cui vi siano difficoltà al normale svolgimento del rapporto sessuale (vaginismo, impotenza coeundi)

Uno dei presupposti per una **inseminazione intrauterina (IUI)** è una normale o lievemente ridotta capacità degli spermatozoi di fecondare l'ovocita all'interno dell'apparato riproduttivo femminile; è importante che i test per la valutazione della fertilità maschile, mostrino un'accettabile qualità degli spermatozoi (numero, movimento e morfologia).

La IUI è una tecnica efficace anche nei casi in cui la partner femminile presenti una reazione immune verso gli spermatozoi del partner.

Questa alterazione, caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro gli spermatozoi, impedisce che, questi ultimi, possano penetrare nel muco cervicale della donna e, successivamente, raggiungere l'ovocita. La IUI permette agli spermatozoi, adeguatamente preparati, di by-passare la cervice e iniziare il loro percorso dall'utero.

#### **La procedura**

Sul fronte femminile si procede con controlli ecografici e ormonali, effettuati nel corso del ciclo naturale o stimolato con gonadotropine, per ottimizzare la risposta ovarica, personalizzando il trattamento.

Quando uno o più follicoli hanno raggiunto le dimensioni di 18-20 mm la paziente si trova nella fase ovulatoria, in corrispondenza della quale viene indotto lo scoppio dei follicoli mediante somministrazione di una gonadotropina, l'HCG.

Due ore prima del momento scelto per l'inseminazione, si richiede al partner un campione di liquido seminale (ottenuto dopo 2-4 giorni di astinenza), il quale verrà trattato in laboratorio, tramite un trattamento definito "capacitazione" allo scopo di selezionare e concentrare gli spermatozoi mobili in un piccolo volume di terreno di coltura specifico. Il seme così preparato, verrà depositato dal ginecologo nell'utero, utilizzando un particolare catetere. Questa procedura è eseguita in ambulatorio

e non è invasiva. A questo punto, bisogna attendere un eventuale ritardo della mestruazione e in tal caso la paziente può effettuare un test di gravidanza per valutare l'esito del trattamento. Nei cicli stimolati con gonadotropine, la terapia ormonale deve essere sempre adeguatamente controllata per ridurre il rischio di OHSS (Sindrome da iperstimolazione ovarica).

### **Esami preparatori per le tecniche di PMA**

#### **ESAMI PARTNER FEMMINILE**

Emogruppo e fattore Rh; Emocromo; Test di Coombs indiretto;  
HBsAg; antiHBs; antiHBc IgG/IgM HbeAg; antiHBe; HCV, HIV Test, VDRL; (validità 6 mesi);  
TOXO IgG e IgM, RUBEO IgG e IgM, CYTO IgG e IgM, Herpes II IgG IgM; (validità 6 mesi se negativo nei precedenti accertamenti);  
TSH, FT3, FT4, Prolattina.  
Azotemia, glicemia, PT, PTT, INR, Fibrinogeno, ATIII, Colinesterasi, Transaminasi, Bilirubina tot. e frazionata, protidogramma, Creatinina, N° di dibucaina, Reaz. Di Wasserman; Elettroforesi dell'emoglobina  
Esame urine; Tampone vaginale;  
Prelievo citologico cervico-vaginale (Pap test);  
Ecografia mammaria (in base all'età ed alla condizione di rischio anamnestic); Elettrocardiogramma (richiesto per l'analgia/anestesia. Validità 6 mesi).  
Eventuali indagini genetiche, immunologiche, ormonali.

#### **ESAMI PARTNER MASCHILE**

Emogruppo e fattore Rh; Emocromo  
HBsAg; antiHBs; antiHBc IgG/IgM HbeAg; antiHBe; HCV, HIV  
Reazione di Wasserman; Elettroforesi dell'emoglobina; Esame urine; Esame del liquido seminale con test di capacitazione  
Eventuali Immunobeads Test ( test per la ricerca di anticorpi antispermatozoo) o Test di frammentazione del DNA  
Eventuali indagini genetiche

### **Complicanze legate alle tecniche di PMA**

Come ogni trattamento medico, anche quello dell'infertilità non è esente da controindicazioni. Fortunatamente, grazie ai progressi fatti negli ultimi 20 anni, soprattutto nel campo dell'infertilità, le complicanze di questa terapia sono minime.

### **Rischi concernenti la terapia di stimolazione**

Gli effetti indesiderati per il trattamento di PMA (Procreazione Medicalmente Assistita) sono determinati dagli ormoni utilizzati per la stimolazione ovarica. Possono essere causa di irritabilità, cefalea, dolori del seno, stanchezza e dolori addominali, in determinati casi possono indurre alla **Sindrome da iperstimolazione ovarica**.

### **Sindrome da iperstimolazione ovarica (Ovarian Hyperstimulation Syndrome – OHSS)**

La terapia di preparazione prevista dalle tecniche maggiori di Riproduzione Assistita consiste per definizione nella stimolazione dell'ovaio al di là dei suoi limiti fisiologici, per ottenere il massimo numero possibile di ovociti fertilizzabili.

Nei protocolli di stimolazione follicolare per IVF i meccanismi di acquisizione della dominanza follicolare sono persi e tutti i follicoli reclutati maturano.

In maniera eccezionale, le ovaie possono avere una risposta esagerata arrivando a determinare quella che viene chiamata **Sindrome un'iperstimolazione ovarica – OHSS**. La Sindrome è una complicanza della stimolazione ovarica che si può

verificare durante o successivamente al trattamento delle pazienti sottoposte a induzione dell'ovulazione o a stimolazione follicolare per tecniche di Riproduzione Assistita.

Questa sindrome si distingue perché, dopo pochi giorni di trattamento della paziente, si osserva tramite ecografia una grande quantità di follicoli e che in più producono elevati livelli di estrogeni. L'OHSS è caratterizzata da un aumento volumetrico delle ovaie con dolore, accumulo di liquido nella cavità addominale (a volte fino al torace), nausea, vomito.

La sindrome sembrerebbe essere determinata da un aumento della permeabilità vascolare, che determina un passaggio di liquidi e proteine dal compartimento intravascolare a quello extravascolare. Si verifica così uno stato di concentrazione del sangue per aumento della componente corpus colata che aumenta il rischio di trombosi ed emboli.

L'OHSS, quando si verifica, si presenta sempre nell'ultima settimana del ciclo, prima del prelievo ovocitario, o dopo l'embriotransfer.

Se ciò si dovesse verificare, alla coppia verrà consigliato di congelare gli embrioni e di trasferirli in un secondo momento, quando l'iperstimolazione cesserà. Nella nostro centro siamo in grado di far fronte ad eventuali problemi di iperstimolazione. **Prevenzione dell'OHSS**

Importante nella gestione dell'OHSS è la prevenzione primaria, ossia l'identificazione dei fattori di rischio per ridurre la probabilità che la sindrome si manifesti. Uno dei fattori più importanti è il riconoscimento delle pazienti a rischio mediante l'identificazione di caratteristiche predisponenti.

Sono più a rischio:

- pazienti di giovane età
- pazienti con un basso BMI
- pazienti con Sindrome dell'ovaio policistico
- pazienti con pregressi OHSS

### **Trattamento dell'OHSS**

Il trattamento è sintomatico. Vanno raccomandati alla paziente: riposo assoluto; controllo quotidiano del peso corporeo; controllo dell'emocromo; controllo ecografico; abbondante introduzione di liquidi e soluzioni saline bilanciate.

Possono essere prescritti analgesici e anticoagulanti.

La situazione si risolve dopo 8-10 giorni, in casi eccezionali, se l'ascite è grave, è necessario aspirare il liquido addominale per ridurre la distensione, migliorando la situazione.

### **Cancro**

La possibilità che si possa generare un cancro, dopo un ciclo IVF è ancora sconosciuta, ma generalmente tale possibilità è minima. Si pensa che alcuni tessuti sensibili, quali, quelli della mammella, dell'utero, del collo dell'utero e delle ovaie, possano essere soggetti, a lungo termine, a formazioni tumorali, in seguito a trattamenti IVF.

Tuttavia, studi su donne che hanno effettuato una terapia ormonale, suggeriscono che non vi sia alcun legame tra cancro e cura per l'infertilità, soprattutto perché la gravidanza ha un effetto

protettivo nei confronti di alcuni tipi di tumori e in particolare, su quello alle ovaie. Bisogna, comunque, dire che gli ormoni possono accelerare la crescita delle cellule tumorali presenti in alcuni tessuti. Pertanto, prima di sottoporsi ad un trattamento per l'infertilità, è opportuno fare una visita medica e ginecologica, un Pap-test, nonché un controllo al seno.

## **Farmaci utilizzati**

### **Farmaci utilizzati nell'induzione della multiovulazione**

I farmaci necessari vengono scelti in base alle specifiche condizioni della coppia ed alle esigenze del ciclo. Vengono fornite alcune brevi note sull'impiego di queste sostanze e sulle linee guida che ispirano l'Unità Operativa nella loro prescrizione. Alcuni protocolli e loro modifiche, fanno parte di conoscenze recenti, in continua evoluzione, di cui saremmo lieti di condividere ulteriori approfondimenti con i medici curanti interessati, fornendo riferimenti bibliografici degli studi e delle meta- analisi a cui si è fatto riferimento.

### **Farmaci utilizzati per la soppressione del picco spontaneo di LH e la sincronizzazione del ciclo**

L'introduzione degli analoghi del GnRH e, più recentemente, degli antagonisti del GnRH hanno rappresentato un elemento di grande importanza nella possibilità di ridurre l'incidenza dei picchi spontanei di LH, nelle terapie di induzione dell'ovulazione. Gli analoghi, possono essere impiegati in formulazioni deposito o giornaliere e vengono, in genere, impiegati nelle pazienti in cui è attesa una normale risposta ovarica, in somministrazioni che prevedono la soppressione dell'ipofisi prima di iniziare la stimolazione.

### **Farmaci utilizzati per l'induzione dell'ovulazione**

Le gonadotropine (FSH e LH) hanno rappresentato una rivoluzione nelle possibilità terapeutiche, sia per l' induzione nelle pazienti anaovulatorie, che per la stimolazione durante le procedure di procreazione assistita. I dosaggi impiegati vengono stabiliti in base all'indice di massa corporea, del volume ovarico, del livello basale di FSH e della risposta a precedenti induzioni. I dosaggi giornalieri variano da 50 UI in pazienti giovani, sottopeso e con tratto policistico ad un massimo di 375 UI, che solo in rarissimi casi viene superato, in pazienti meno giovani e con riserva ovarica compromessa. Il monitoraggio ecografico ed ormonale ha lo scopo di definire la risposta, modulare il dosaggio giornaliero e ridurre, per quanto possibile, il rischio di stimolazione ovarica. La recente introduzione della legge 40/2004 non ha ridotto, contrariamente a quanto affermato, la necessità di un numero adeguato di ovociti, essendo maggiore la necessità di una selezione degli ovociti che vengono impiegati.

## **FOLLOW UP**

Alle pazienti in cui si è ottenuta la gravidanza, si consiglia di eseguire un'ecografia a circa 2 settimane dal primo esito positivo delle  $\beta$ HCG, per evidenziare l'impianto e l'evoluzione della gestazione. E' importante mantenere un contatto costante con la coppia ed il medico curante per conoscere l'andamento della gravidanza a 12 settimane, dopo le 24 settimane ed alla nascita.