

ALSAL^{SA}



Volume n° 5
2015

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

Sterilità femminile: cause e terapie

**Le tecniche di procreazione
medicalmente assistita**

a cura della Redazione

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)

A. Arun (Ireland)

M. Basaronoglu (Turkey)

P. Bucher (Switzerland)

F. Cardia Salman (Brazil)

A. Ceriello (Spain)

J. Freire de Carvalho (Brazil)

J.C. Kasky (Uk)

M. Kubal (India)

J. Reyes Llorena (Cuba)

M. Miravittles (Spain)

R. Mendez (Puerto Rico)

D. Mona (Switzerland)

G. Popovic (Serbia)

F. Polverino (Usa)

M. Scarpellini (Italia)

T. Sapundzhieva (Bulgaria)

P. Tonino (Usa)

E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)

Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza. Il manoscritto dovrebbe essere così composto:
Titolo

- Coinciso e informativo;

- Nome, Cognome degli Autori, istituzione

di appartenenza senza abbreviazioni;

- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo,

Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al

quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Sterilità femminile: cause e terapie

a cura della REDAZIONE

Sterilità meccanica

Dall'uso della spirale al crescere delle malattie a trasmissione sessuale, molte sono le aggressioni a livello delle tube che possono indurre la sterilità. Le tube (o salpingi) recitano un ruolo di primo piano nel concepimento: basti pensare alla funzione di "trasporto" e nutrizione nei confronti dell'embrione.

Un'infezione può determinare la formazione di aderenze che, in alcuni casi, possono addirittura impedire la "comunicazione" tra ovaio e salpinge oppure ostacolare la progressione dell'ovocita.

Terapia

Ci sono casi di sterilità meccanica in cui la capacità, o comunque la possibilità di concepire, non è annullata ma sensibilmente ridotta. È evidente che ad una coppia giovane sarà più facile consigliare di prendere tempo rispetto ad una coppia avanti con gli anni.

Nei casi di ostruzione tubarica lieve e cioè quando il quadro non è tra i più seri (tube congestionate o tortuose ecc.) si possono effettuare idrotubazioni al 7°-10° giorno del ciclo, per un massimo di sei cicli. Si introduce nell'utero, attraverso il canale cervicale, una piccola quantità di aria seguita da liquidi medicati (antibiotici e idrocortisone) e poi ancora aria.

Il liquido, spinto dall'aria, crea una pressione sulle tube e vi esercita una lieve azione terapeutica. Non è una pratica dolorosa, ma fastidiosa, che lascia come conseguenze dolore alle spalle per alcune ore.

Risultati migliori si ottengono con la microchirurgia specie in quei casi in cui una donna che ha eseguito una sterilizzazione decide di tornare sui suoi passi. In questi casi si hanno successi più confortanti perché le tube sono generalmente sane e perché l'ostruzione è stata realizzata da un medico e non da una malattia.

Attualmente nei casi di malattie tubariche (tube impervie, inaccessibili o inaffidabili) o di sterilità meccaniche si tende a per correre la strada della fecondazione in vitro o comunque della fecondazione assistita.



Endometriosi

È una malattia subdola, dolorosa e capace di provocare anche una sterilità permanente. Se in alcune donne non provoca alcun sintomo, in altre può affacciarsi con notevole violenza: in genere si manifesta con mestruazioni molto dolorose dopo che per anni non hanno dato alcun problema. Si manifesta quando l'endometrio (cioè la mucosa dell'utero che, dopo essersi preparata ad accogliere l'embrione, viene espulsa con il sangue durante il ciclo qualora non si sia verificato il concepimento) per motivi ancora sconosciuti compie un percorso inverso risalendo attraverso le tube fino alla cavità addominale.

L'endometriosi è davvero una malattia severa nei confronti della possibilità di concepire: in molti casi anche quando si è raggiunta la completa guarigione (peraltro non facile da ottenere) la fertilità rimane, almeno in parte, compromessa.

Per approfondire vedi: Endometriosi: sintomi, cause, diagnosi e cure

Terapia

Durante una laparoscopia diagnostica se il medico si accorge di trovarsi in presenza di endometriosi solitamente interviene direttamente coagulando con la diatermia o con il laser il tessuto malato o asportando le cisti ovariche. Dopo la fase chirurgica la donna viene trattata con farmaci specifici: sono cure lunghe e fastidiose che comportano una serie di effetti collaterali spiacevoli.

Le ricadute non sono rare, ma nel 60% dei casi trattati chirurgicamente si ottengono una guarigione e una discreta qualità della vita. È compito del medico, prima di indirizzare una donna verso un concepimento assistito, valutare i rischi legati alla malattia.

Sterilità ormonale

Assenza dell'ovulazione: per stabilire se durante il ciclo mestruale si ha o meno un'ovulazione sono fondamentali le indicazioni che vengono dalla temperatura basale. È comunque già un'indicazione il passato mestruale della donna; è raro infatti che in assenza di ovulazione i cicli siano sempre regolari.

In caso di amenorrea e cioè di assenza del ciclo mestruale è bene verificare lo stato dell'apparato genitale per valutare se la donna ha un utero capace di mestruare.

Grazie ai dosaggi ormonali è poi possibile individuare le

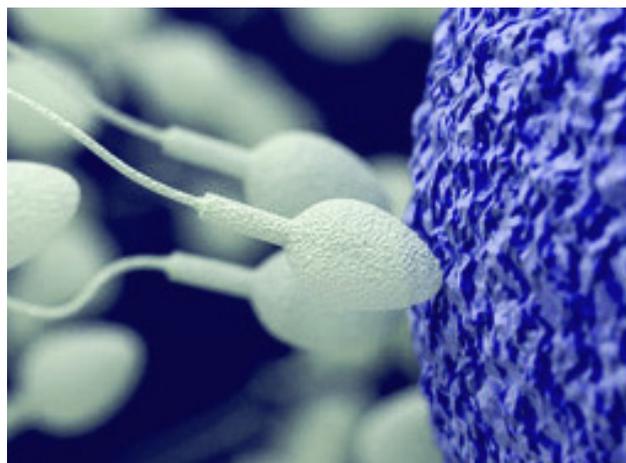
cause dell'amenorrea, soprattutto di quelle primitive e cioè di quelle che compaiono già a 16, 18 anni.

Per quanto riguarda le amenorree secondarie si interviene dopo un'attesa di sei mesi durante i quali il ciclo non si è manifestato. Per prima cosa si esegue un test di gravidanza per essere certi che non si tratti di una maternità in corso; l'ecografia pelvica consente di stabilire se si è in presenza di ovaie cistiche o micropolicistiche o multifolicolari. Anche i dosaggi ormonali possono essere d'aiuto. Stress, disagi psicologici, anoressia possono essere la causa di amenorree secondarie.

Terapia

La sterilità di origine ormonale, con le dovute eccezioni, può avere un esito felice nella maggioranza dei casi prima di iniziare la terapia. Le "eccezioni" a questo quadro così positivo sono rappresentate dalle amenorree ovariche e quelle ipergonadotrope (con FSH alto) poiché in esse l'induzione sarebbe inutile.

In tutti gli altri casi di sterilità ormonale si ottengono buoni risultati con i farmaci dopaminergici: si tratta di terapie fastidiose che, tuttavia, vengono ben accettate dalle donne. Se l'anovulatorietà cronica è legata a cause ipotalamiche si deve somministrare, prima dell'induzione dell'ovulazione, un progestinico: se la donna menstrua significa che il suo organismo produce una buona quantità di estrogeni e dunque si può tentare la carta dell'induzione dell'ovulazione con farmaci "deboli"; al contrario se non si verifica la pseudomestruazione è bene iniziare subito con farmaci più potenti come il GnRH e le gonadotropine.



Iperprolattinemia

È una produzione eccessiva dell'ormone ipofisario che regola la produzione di latte: la prolattina. Spesso la donna ha amenorrea e galattorrea (fuoriuscita del latte dai capezzoli). L'esame che svela livelli di prolattina nel sangue va eseguito più volte: questo ormone, infatti, è sensibile agli stress e, dunque, l'esito dell'esame può essere falsato.

L'iperprolattinemia, in genere, si risolve con l'assunzione di determinati farmaci. La guarigione comporta anche il ritorno dell'ovulazione e quindi della capacità di concepire.

Ovaio micropolicistico

- Viene messo in evidenza sia dall'ecografia pelvica che dal risultato degli esami ormonali. La donna spesso ha cicli mestruali irregolari, periodi di amenorrea, obesità, acne e irsutismo (eccessiva peluria).

Vedi: Ovaio policistico: cos'è, sintomi, cause, diagnosi e cura

Valori elevati dell'FSH

- Anche in presenza di mestruazioni regolari è possibile che gli esami ormonali mettano in evidenza alti valori dell'FSH; ciò significa, nella maggioranza dei casi, che la menopausa è vicina anche se è impossibile stabilire esattamente quando arriverà. In questi casi è bene eseguire l'esame più volte per evitare di arrivare al momento in cui si vuole intervenire e trovarsi davanti ad un ovaio che ha concluso il suo ciclo produttivo.

Iperandrogenismo

La donna ha acne, irsutismo, seborrea. Le ovaie, all'esame ecografico, risultano micropolicistiche e il ciclo mestruale è anovulatorio. Tranne nei casi più seri, dopo un normale iter terapeutico un numero elevato di donne ha una gravidanza.

Terapia

A seconda dell'origine dell'alterazione ormonalesi seguirà un percorso terapeutico. Nel caso in cui è il surrene a provocare problemi la terapia a base di cortisonici è efficace per ripristinare l'ovulazione, e quindi la fertilità; se, invece, è l'ovaio la causa dell'iperandrogenismo anovulatorio so-



litamente si inizia una terapia con farmaci "deboli" (come il clomifene) che sono di facile somministrazione e non richiedono controlli particolari.

Dopo cinque o sei cicli con questa terapia se non si ottengono risultati (cosa abbastanza frequente nel 60% delle donne trattate) si adotta un trattamento con analoghi del GnRH-GnRH pulsatile: si applica alla donna una micropompa sostenuta da una cintura che rilascia un farmaco in grado di stimolare a intervalli programmati un ormone ipotalamico. Il vantaggio di questa terapia (se si esclude il fastidio del tutto sopportabile della pompa) è rappresentato dal fatto che la stimolazione è controllata e quindi non si va incontro a gravidanze gemellari, trigemine ecc.

Se dopo alcuni cicli, anche questa terapia si rivela inefficace (nel 30% dei casi), allora si passa alla stimolazione diretta dell'ovaio con la gonadotropina FSH. Un trattamento efficace ma che comporta qualche rischio quali iperstimolazioni o gravidanze multiple.

Qualora anche questa strada dovesse rivelarsi inefficace non resta che ricorrere alla resezione cuneiforme dell'ovaio. La donna viene sottoposta a laparoscopia e le vengono praticate piccole "aperture" sulle ovaie. Il vantaggio di questa terapia non solo è limitato nel tempo ma può comportare il rischio di provocare una successiva sterilità meccanica.

A questo punto dell'iter terapeutico solo l'8-9% delle donne con iperandrogenismo anovulatorio non ha avuto una gravidanza (purché le terapie siano state eseguite correttamente). Si può tentare la via della fecondazione assistita.

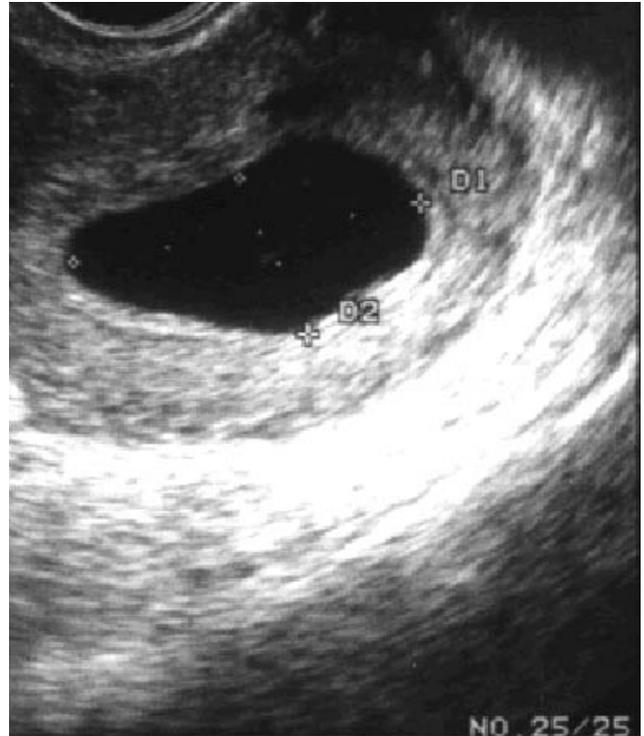
Insufficienza del corpo luteo

Non è semplice la diagnosi di insufficienza funzionale del corpo luteo. La fase luteale è rappresentata da quel periodo - solitamente di 14 giorni - che inizia con l'ovulazione e termina con la mestruazione.

Durante questa fase l'organismo produce ormoni, estrogeni e progesterone, al fine di preparare l'endometrio ad accogliere un uovo fecondato e a consentirne lo sviluppo. Se la fase luteale dura meno di 10 giorni si parla di "insufficienza luteale" caratterizzata, dunque, da un intervallo troppo breve e, di conseguenza, da una scarsa produzione di progesterone.

Terapia

Per quanto riguarda il corpo luteo un primo limite è rappresentato dalla diagnosi, il secondo dalla terapia: non sono ancora ben note le cause dell'insufficienza del corpo luteo e nemmeno le terapie da seguire.



Le tecniche di procreazione medicalmente assistita

a cura della REDAZIONE

Tecniche di primo livello

Il monitoraggio dell'ovulazione

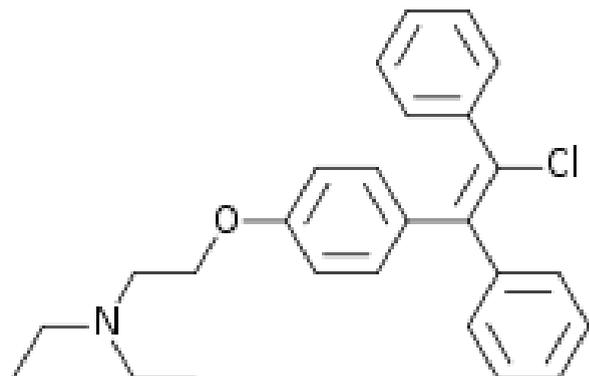
Per chi: A metà strada tra diagnosi e terapia, consiste in una serie di ecografie che servono a controllare la crescita del follicolo (la piccola sacca nelle ovaie al cui interno ogni mese matura un ovulo che può essere fecondato). Serve per verificare se l'ovulazione avviene oppure no, e anche per indicare alla coppia quali sono i giorni migliori per avere rapporti sessuali, favorendo quindi le probabilità di concepire un bambino.

Come: La donna si sottopone a ecografie transvaginali quotidiane o a giorni alterni dalla fine delle mestruazioni fino a ovulazione avvenuta, e, eventualmente, a dosaggi ormonali (si tratta di esami del sangue) dell'estradiolo (prima dell'ovulazione) e del progesterone (dopo l'ovulazione).

La stimolazione dell'ovulazione

Per chi: Se la donna ha cicli privi di ovulazione (anovulatori) o con ovulazione irregolare, possono esserle somministrate basse dosi di farmaci (clomifene, per via orale, o gonadotropine Fsh, Lh, per iniezione) che stimolano l'attività delle ovaie e la produzione di follicoli. La stimolazione può essere consigliata anche a donne che ovulano normalmente per far sì che le ovaie producano più di un follicolo, aumentando quindi le probabilità di un concepimento.

Come: I dosaggi dei farmaci vanno personalizzati (in base a età, ostituzione corporea,...) e alla eventuale successiva metodica di Pma che si prevede di utilizzare (inseminazione o tecnica di secondo livello). Se le dosi sono troppo basse si rischia di non avere alcun follicolo, se troppo alte c'è il rischio di gravidanze plurigemellari: perciò durante il trattamento la crescita follicolare viene seguita attraverso ecografie e dosaggi dell'estradiolo (l'ormone prodotto dai follicoli stessi).



L'inseminazione

Per chi: È la più diffusa tra le tecniche di Pma di base: in pratica, gli spermatozoi vengono introdotti nel corpo della donna per facilitare l'incontro con l'ovocita. È indicata, per esempio, quando c'è un problema durante il passaggio degli spermatozoi nel muco cervicale perché permette di depositarli direttamente nell'utero, oppure nei casi di lieve oligoastenospermia (quantità, motilità o forma degli spermatozoi al di sotto della norma) perché prima dell'inseminazione il liquido seminale viene trattato in modo da migliorarne la qualità.

Si ricorre all'inseminazione anche quando si utilizza seme proveniente da un donatore (ma in Italia ciò è vietato dalla Legge 40) o come prima terapia nei casi di infertilità inspiegata (infertilità idiopatica).

Come: Gli spermatozoi possono essere depositati nella vagina (inseminazione intravaginale, Ivi), nel canale cervicale (inseminazione intracervicale, Ici), nelle tube (inseminazione intratubarica, Iti) o nell'addome (inseminazione intraperitoneale, Ipi). Ma la tecnica più usata prevede che vengano immessi per mezzo di un catetere nella cavità uterina (inseminazione intrauterina, IUI). Prima dell'inseminazione c'è il monitoraggio ecografico dell'ovulazione, eventualmente preceduto da un bando trattamento ormonale di stimolazione dell'ovulazione stessa.

L'inseminazione si effettua dopo la somministrazione di un ormone, la gonadotropina corionica (Hcg) o anche LH: l'ovulazione avviene circa 36 ore dopo l'iniezione, perciò si può calcolare il momento giusto per l'intervento. Qualche ora prima dell'inseminazione l'uomo deve fornire un campione di liquido seminale (può raccoglierlo anche a casa, in un contenitore sterile per le urine, purché lo consegna al centro medico entro 45 minuti) che viene sottoposto a un trattamento (capacitazione), per selezionare gli spermatozoi più mobili e morfologicamente normali.

Dopo. Nei giorni successivi, può essere prescritta alla donna una terapia ormonale per aiutare l'impianto dell'embrione. Le percentuali di successo variano molto in base al numero di follicoli che si sviluppano e alla qualità del seme. In genere si consiglia di passare a un'altra tecnica dopo 46 tentativi falliti di Iui.



Tecniche di secondo livello

FIVET - ICSI

Tutte le tecniche di PMA di secondo livello (le più utilizzate sono Fivet, Icsi) prevedono una serie di esami preliminari per escludere malattie che possano interferire: tra gli altri, gruppo sanguigno, cariotipo, screening della fibrosi cistica, epatite B e C, Hiv; per lei anche ecografia pelvica e al seno, dosaggi ormonali, pap test, tampone vaginale per ricerca di clamidia, micoplasma e trichomonas, anticorpi per rosolia, toxoplasmosi, cytomegalovirus, herpes; per lui spermogramma e tampone uretrale. Alla donna possono essere prescritti anche esami più invasivi, come la laparoscopia e l'isteroscopia. Fecondazione in Vitro con Embryo Transfert (FIVET)

Per chi: La Fivet è una tecnica molto diffusa, che permette di trattare varie disfunzioni sia femminili che maschili: per esempio, endometriosi, occlusione bilaterale delle tube, mancanza o spermatozoi alterati (scarso numero, scarsa motilità, danni morfologici) o alterazioni genitali maschili che impediscono agli spermatozoi di essere emessi con l'eiaculato; è anche indicata per l'infertilità idiopatica che non ha avuto risultati con tecniche di Pma di primo livello. Una Fivet è una procedura complessa che dura circa quattro settimane, in varie fasi (alcune possono variare in base alla terapia stabilita dal medico).

La stimolazione ovarica: Quasi sempre il trattamento comincia con l'assunzione di farmaci (analoghi del GnRh o antagonisti del GnRh) che 'mettono a riposo' l'ipofisi per impedire che a un certo punto del ciclo scateni l'ovulazione, disperdendo i follicoli prima del prelievo.

Le ovaie vengono stimulate (in genere con gonadotropine) a produrre più follicoli contemporaneamente per recuperare più ovociti da fecondare. Il farmaco e la dose variano a seconda di come ci si aspetta che la paziente possa reagire al trattamento.

Lo sviluppo dei follicoli viene controllato per mezzo di ecografie e dosaggi dell'estradiolo (l'ormone che aumenta con lo sviluppo dei follicoli), anche per scongiurare il pericolo di una iperstimolazione ovarica (un rischio per fortuna molto raro che provoca ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido nell'addome, e possibili complicazioni respiratorie, cardiache, epatiche e renali).

Quando i follicoli sono abbastanza sviluppati, si somministra una dose di Hcg o di Lh che ne completa la maturazione. Dopo 36 ore circa c'è l'ovulazione e quindi il prelievo degli ovociti.

Il pick-up: Per prelevare gli ovociti si inserisce un ago sottilissimo nella parete della vagina e, con la guida di un ecografo, si aspira il liquido all'interno dei follicoli. Solo in rarissimi casi se l'ovaio non è raggiungibile diversamente - il pick-up è effettuato con una piccola incisione dell'addome (laparoscopia). Il prelievo avviene in anestesia locale o generale. La preparazione. Gli ovociti vengono esaminati al microscopio per controllare lo stadio di maturazione, quindi messi in coltura e in incubazione per qualche ora. Nel frattempo l'uomo deve produrre un campione di liquido seminale: alcuni centri fanno consegnare un campione di seme qualche giorno prima del pick-up e lo congelano. Nei casi di azoospermia è possibile recuperare gli spermatozoi direttamente dai testicoli tramite un intervento chirurgico (Mesa, Tesa, Tese). Anche il liquido seminale viene esaminato e sottoposto a una preparazione per recuperare gli spermatozoi più mobili e morfologicamente normali.



La fecondazione: Ovociti e spermatozoi vengono messi a contatto nel liquido di coltura. Se la legge non stabilisce un tetto, si possono fecondare tutti gli ovociti disponibili e decidere poi quanti embrioni trasferire nell'utero e quanti congelare. Dopo essere stati fecondati gli ovociti vengono rimessi in coltura, e dopo circa 20 ore si controlla se c'è stata la fecondazione.

Il transfer. Gli embrioni possono essere trasferiti nell'utero a vari stadi del loro sviluppo: in genere, il secondo o il terzo giorno dopo il pick-up.

Al di là di eventuali limiti di legge, la scelta del numero di embrioni varia in base al caso (stato di salute, età della donna...): la maggior parte dei centri sceglie di trasferire al massimo 3 embrioni, riducendoli a 2 se la donna è molto giovane o se la qualità degli embrioni è molto buona e aumentandoli a 4 se la donna non è giovane, gli embrioni non sono di buona qualità, ci sono già stati precedenti fallimenti di Fivet. Gli embrioni vengono trasferiti per mezzo di un catetere inserito nel canale cervicale fino ad arrivare nell'utero.

Se la legge lo consente, gli embrioni congelati potranno essere utilizzati se il ciclo di Fivet fallisce e la donna non avrà bisogno di sottoporsi a ulteriori stimolazioni ormonali. Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)

Per chi: La Icsi è indicata nei casi di grave infertilità maschile, perché dà la possibilità di ottenere una fecondazione con un solo spermatozoo per ogni ovocita (nella Fivet ne occorrono almeno 200 mila): oligospermia (concentrazione spermatica inferiore a 5 milioni/ml), teratospermia (con una percentuale di spermatozoi con forma normale inferiori al 7-8 per cento) e astenospermia (motilità spermatica inferiore al 10 per cento), e anche se nel liquido seminale non ci sono spermatozoi e occorre prelevarli direttamente dall'epididimo o dal testicolo (con le tecniche chiamate Mesa, Tesa e Tesi, vedi).

La Icsi si usa inoltre quando gli ovociti sono pochi o se la Fivet non ha avuto esito. Come. La Icsi è identica alla Fivet, tranne nel modo in cui avviene la fecondazione: mentre nella Fivet l'ovocita e gli spermatozoi vengono messi a contatto nel liquido di coltura e si lascia che facciano tutto da soli², nella ICSI un singolo spermatozoo viene iniettato con una microiniezione effettuata con l'aiuto di un microscopio a forte ingrandimento dentro ciascun ovocita.

Come: Nella Fivet c'è la stimolazione ovarica, l'utilizzo degli ovociti maturi e la preparazione del liquido seminale prima della fecondazione, cui vengono destinati solo gli spermatozoi morfologicamente migliori.



