



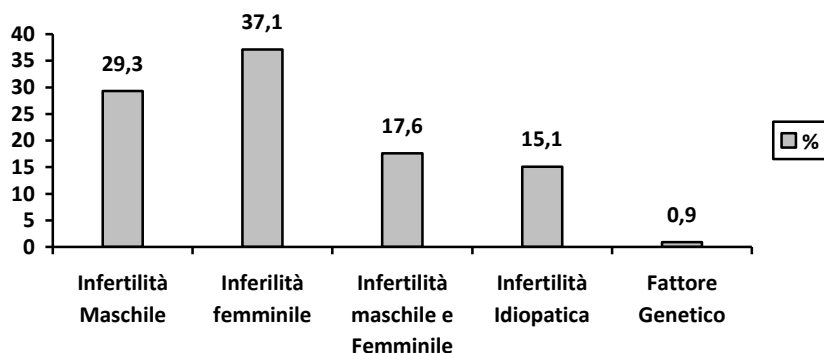
• INFERTILITA' A 360° •

**Accanto a Te, Passo Dopo Passo:
Il Percorso di Procreazione Medicalmente Assistita**

L'infertilità è considerata dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) una patologia. Per infertilità si intende l'assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di rapporti mirati non protetti. Si parla, invece, più propriamente di sterilità quando nella coppia uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non renda possibile concepire.

Il fenomeno dell'**infertilità** secondo le diverse **stime** disponibili riguarda circa il 15% delle coppie.

Le cause dell'infertilità, sia femminile che maschile, sono numerose e di diversa natura.



Un ruolo significativo rivestono i 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 **alcol**, il **fumo**, le condizioni lavorative, l'inquinamento.

In molti casi, come per esempio nelle problematiche legate al **peso** o nelle **infezioni**, l'informazione e la prevenzione possono fare molto.

Fattori comuni di infertilità

Problemi di peso

Sia l'obesità sia l'eccessiva magrezza possono condizionare la fertilità (12% dell'infertilità totale).

È importante quindi che chi ha problemi di peso e di fertilità recuperi il proprio peso-forma.

Ma perché il peso influenza l'infertilità?

Le donne obese hanno un eccesso di estrogeno, mentre, le donne sottopeso hanno un deficit di estrogeno: entrambe le condizioni portano a cicli riproduttivi irregolari. Nelle donne obese la perdita di peso ripristina la funzione ovulatoria e con essa la fertilità. Le donne sottopeso soffrono, invece, di una condizione nota come amenorrea ipotalamica dovuta ad una alterazione della regolazione centrale del ciclo per cause psicogene (anoressia mentale) o per un'intensa attività sportiva. Anche in questo caso è indicato il recupero del peso-forma.

Anche per gli uomini l'obesità è un fattore di rischio per l'infertilità. È stato dimostrato che uomini sovrappeso o obesi hanno un minor numero di spermatozoi normali e mobili rispetto agli uomini con peso nella norma. Inoltre, l'obesità può avere un effetto sulla funzione erettile in uomini con problemi di cuore o diabetici. Nell'uomo, inoltre, una dieta inadeguata con carenza di oligoelementi essenziali (zinco, selenio, vitamine C, E, A, folati) potrebbe interferire con la funzione riproduttiva.

Il fumo

Fumare rende meno fertili. Le fumatrici hanno tassi di infertilità più alti, una fecondità ridotta, e impiegano più tempo a concepire. Il fumo, infatti, è dannoso per le ovaie femminili; la gravità del danno dipende da quante sigarette e da quanto tempo una donna fuma: le sostanze tossiche contenute nel fumo interferiscono con la maturazione degli ovociti e riducono la riserva degli ovociti.

Le donne fumatrici infertili sottoposte a tecniche di fecondazione assistita presentano una risposta inferiore alla stimolazione ovarica ormonale, con conseguente riduzione delle possibilità di successo.

Il fumo, inoltre, ha conseguenze negative anche sull'andamento della gravidanza e sul benessere del feto e del neonato: aumento di aborti spontanei, di parti pretermine, di nati con basso peso alla nascita e aumento della mortalità perinatale.

Il fumo incide anche sulla fertilità maschile: ha effetti negativi sulla spermatogenesi e aumenta il rischio di danni al DNA degli spermatozoi, con conseguente riduzione del numero di concepimenti e aumento del numero di aborti spontanei.

È raccomandato smettere di fumare in quanto il fumo rappresenta un ostacolo al successo riproduttivo!

Alcol

Bere alcol, anche in quantità non elevate, danneggia la salute riproduttiva. La donna ha una capacità ridotta di metabolizzare l'alcol. È da considerare a basso rischio una quantità giornaliera di alcol che non deve superare i 20-40 gr per gli uomini e 10-20 gr per le donne (l'alcol deve essere assunto durante i pasti e non fuori pasto). L'alcol incide sulla concentrazione, sulla mobilità e sulla qualità degli spermatozoi. Bere, infine, può causare impotenza, alterazione delle caratteristiche sessuali secondarie e calo della libido.

Uso di farmaci

Alcuni farmaci possono transitoriamente alterare la funzione riproduttiva femminile causando iperprolattinemia che interferisce con l'ovulazione (neurolettici, antidepressivi triciclici, antiepilettici, antipertensivi, antiemetici). Alcuni farmaci (per esempi alcuni antiepilettici) possono interferire con la fertilità maschile sia inducendo l'eiaculazione retrograda sia per l'alterazione ormonale che determinano. I trattamenti antiproliferativi (radioterapia e chemioterapia) sono associati ad un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: per la chemioterapia principalmente da classe, dose e posologia del farmaco impiegato; per la radioterapia principalmente da estensione, dose erogata e sede del campo di irradiazione.

Fattori ambientali e lavorativi

Esistono rischi occupazionali associati a riduzione della fertilità femminile legati soprattutto alla presenza di alcune sostanze tossiche (eteri, etilene, glicoli, pesticidi, toluene), che sono solventi organici utilizzati in una varietà di industrie (fotografica, componenti elettronici, stampe di tessuti, ecc), e di prodotti (vernici, pitture, resine, ecc). Nell'uomo determinati tossici ambientali agiscono come "scombussolatori" ormonali interferendo con i recettori androgeni. In particolare pesticidi erbicidi, insetticidi, metalli pesanti (mercurio, piombo, cadmio, rame, ecc.), prodotti o residui industriali e/o da impianti di riscaldamento e motori di veicoli (diossine, solventi organici e vernici, ecc). Alcune condizioni lavorative che espongono a radiazioni ionizzanti o elettromagnetiche, a microtraumi, a calore aumentano il rischio di infertilità. Gli spermatozoi sono molto sensibili al caldo: alcune condizioni lavorative e di vita espongono lo scroto a temperature che possono danneggiare gli spermatozoi, soprattutto se protratte per un lungo periodo (es. cuochi). Nella maggior parte dei casi non si tratta di un danno permanente.

Infertilità maschile

La fertilità dell'uomo è garantita dalla normale produzione di liquido seminale, dalla presenza di un numero adeguato di spermatozoi maturi e funzionali e da una normale eiaculazione grazie alla quale gli spermatozoi possono raggiungere le vie genitali femminili. Le cause di infertilità maschile sono molteplici e possono essere classificate in forme pre-testicolari, testicolari e post-testicolari. Allo stato attuale, la causa dell'infertilità maschile non è identificabile in circa il 20% dei casi e quindi queste forme vengono definite idiopatiche.

Cause pre-testicolari

Le cause pre-testicolari di infertilità maschile comprendono patologie congenite o acquisite che determinano una produzione deficitaria di gonadotropine (LH, FSH) con conseguente mancata stimolazione della spermatogenesi (8-10%). Le principali cause pre-testicolari sono:

- Patologie del sistema nervoso centrale congenite o acquisite (tumori, radiazioni, traumi, ecc)
- Malattie endocrine (iperprolattinemia, ipotiroidismo e ipertiroidismo)
- Malattie sistemiche (Epatopatie, insufficienza renale cronica, obesità, emocromatosi)

Cause testicolari

Le cause testicolari sono di gran lunga le cause più frequenti di infertilità maschile (50-70%). Comprendono un gruppo eterogeneo di patologie a carico del testicolo che alterano la normale produzione degli spermatozoi. Le principali cause testicolari sono:

- Varicocele (dilatazione anomala del sistema venoso che drena il testicolo).
- Patologie genetiche (Sindrome di Klinefelter, Microdelezioni del braccio lungo del cromosoma Y, Sindrome di Down)
- Criptorchidismo (mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale)
- Orchiti (infiammazione acuta o cronica derivante da causa immunitaria, da infezione batterica o virale)
- Tumori (neoplasie del testicolo, linfoma di Hodgkin, ecc)

Cause post-testicolari

Le cause post-testicolari sono responsabili di circa il 20-40% delle infertilità maschili. Rientrano in questa categoria tutte quelle condizioni nelle quali si verifica un ostacolo al transito dello sperma lungo le vie escrettrici seminali fino all'orifizio uretrale esterno e/o un'alterazione funzionale delle principali ghiandole sessuali accessorie. Le principali cause post-testicolari sono:

- Vasectomia e traumi iatrogeni delle vie escrettrici
- Infezioni a carico delle ghiandole sessuali accessorie maschili
- Anomalie dell'eiaculazione
- Disfunzione erettile
- Alterazioni congenite dell'uretra (ipospadia)

Infertilità femminile

La ritardata epoca di concepimento rappresenta una delle principali cause dell'infertilità femminile. Il periodo più fertile per una donna è infatti tra i 20 e i 25 anni, resta sufficientemente alto fino ai 35, poi subisce un considerevole calo. Con l'età, infatti, invecchiano i gameti femminili: gli ovociti hanno la stessa età della donna!

Gli ovociti di donne non più giovani hanno più spesso anomalie genetiche (cromosomiche) e, se fecondati, possono dare luogo o a feti con anomalie cromosomiche o ad aborti spontanei (34% per le donne di 40 anni). La capacità riproduttiva femminile può essere compromessa a vari livelli:

Disturbi del ciclo ovulatorio

- Sindrome dell'ovaio policistico: patologia multifattoriale caratterizzata da alterazioni endocrinologiche (iperandrogenismo e iperinsulinemia) e metaboliche, che conduce ad una condizione di anovularietà cronica che si traduce in oligo-amenorrea e infertilità.
- POF: Premature Ovarian Failure (menopausa precoce), che si verifica quando l'ovaio esaurisce prima del tempo il suo patrimonio di follicoli. Cicli di chemio e/o radioterapia possono distruggere il tessuto ovarico provocando una menopausa precoce. Alterazioni numeriche o strutturali del cariotipo possono determinare una menopausa precoce
- Ipotiroidismo e ipertiroidismo.
- Iperprolattinemia

Alterata funzionalità delle tube: impervietà, alterata motilità, ecc

- Infezioni sessualmente trasmesse: il danno alle tube è provocato da episodi infiammatori che sono quasi sempre asintomatici. Il patogeno più frequentemente coinvolto è la Chlamydia Trachomatis.
- Interventi chirurgici pelvico-addominali

Endometriosi

- L'endometrio è la mucosa che riveste internamente la cavità dell'utero. L'endometriosi è una patologia cronica infiammatoria, estrogeno-dipendente, caratterizzata dallo sviluppo di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina. Esistono varie forme e vari gradi di endometriosi in base alla sua localizzazione ed estensione. Gli effetti negativi dell'endometriosi sono vari, principalmente determina la produzione di ovociti di scarsa qualità, riduce la recettività uterina durante l'impianto e altera l'interazione tra tuba e spermatozoo.

Fattore uterino-cervicale

- Malformazioni congenite (utero bicorni, setti, subsetti, ecc)
- Patologie acquisite (fibromi, endometriti, polipi, sinechie uterine o cervicali)

Fattori genetici e congeniti

In alcuni casi le alterazioni cromosomiche sono causa di infertilità.

Nella Medicina della Riproduzione è cruciale seguire un percorso diagnostico-terapeutico rapido ed essenziale. La variabilità nelle caratteristiche della coppia e nella risposta al trattamento impongono approcci diagnostici e terapeutici scientificamente provati e personalizzati al fine di ottimizzarne l'efficacia e la sicurezza

... le prestazioni del nostro Centro:

IUI Inseminazione intrauterina

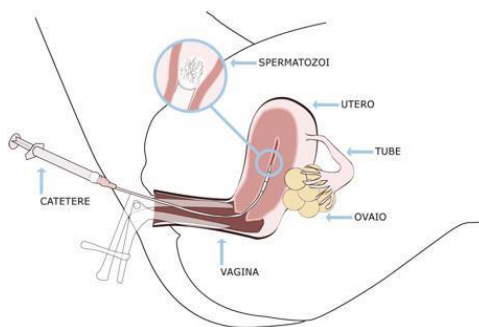
L'inseminazione intrauterina (IUI) è una tecnica di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) di I livello e consiste nella deposizione direttamente all'interno della cavità uterina di spermatozoi adeguatamente preparati, sincronizzando tale procedura con l'ovulazione.

Può essere consigliata in caso di:

- ✓ sterilità inspiegata;
- ✓ infertilità maschile di grado lieve - moderato;
- ✓ endometriosi lieve e moderata;
- ✓ ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati;
- ✓ patologie sessuali e coitali;
- ✓ fattore cervicale;
- ✓ prevenzione del rischio di trasmissione di malattie infettive in coppie sierodiscordanti.

È comunque condizione necessaria la pervietà di una o entrambe le tube cioè l'assenza d'impedimenti strutturali a livello tubarico.

L'inseminazione intrauterina può essere attuata su ciclo spontaneo (quindi senza alcuna terapia di stimolazione ovarica) o con induzione farmacologica dell'ovulazione. In tal caso comporta una moderata stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla. Sono richiesti controlli ecografici ed eventuali dosaggi ormonali per seguire l'andamento della follicologenesi durante il trattamento. Il giorno della inseminazione intrauterina, al partner maschile viene richiesta la produzione di un campione seminale, i cui spermatozoi, dopo opportuno trattamento, vengono trasferiti nella cavità uterina tramite un catetere. L'inseminazione intrauterina viene eseguita in regime ambulatoriale, è indolore e non richiede particolari accorgimenti successivi da parte della donna. Trascorse due settimane circa dall'inseminazione, l'esito del trattamento viene accertato tramite il dosaggio del b-HCG.



Una caratteristica importante, nella determinazione della probabilità di ottenere una gravidanza è data dall'età della paziente, che influisce in maniera determinante sui tassi di gravidanza con una relazione inversamente proporzionale tra la probabilità di successo e l'età delle pazienti. La percentuale di successo può variare da coppia a coppia e da ciclo a ciclo; in Italia tale percentuale si attesta intorno all'11% di tutte le inseminazioni effettuate.

FIVET (Fertilizzazione In Vitro e Trasferimento di Embrioni)

ICSI (Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo)

Sono tecniche di Fecondazione Artificiale di II livello in cui i gameti (ovocita per la donna e spermatozoo per l'uomo) si incontrano all'esterno del corpo della donna (in vitro). Nella tecnica FIVET gli ovociti vengono messi a contatto con gli spermatozoi, che dovranno attraversare da soli le barriere ovcitarie. Nella tecnica ICSI si inietta un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita.

Gli embrioni ottenuti a seguito della fecondazione ovcitaria vengono trasferiti nell'utero.

La tecnica FIVET viene consigliata nei casi di:

- fattore tubo-peritoneale: patologia tubarica acquisita o congenita;
- infertilità maschile di grado moderato;
- endometriosi di III o IV grado;
- seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento;
- fallimento dell'iter terapeutico di tecniche di I livello.

La tecnica ICSI viene consigliata nei casi di:

- infertilità maschile di grado severo;
- azoospermia ostruttiva e secretiva (spermatozoi testicolari o epididimari);
- mancata o ridotta fertilizzazione in precedenti cicli di fertilizzazione in vitro (FIV);
- ovociti scongelati;
- ridotto numero di ovociti;
- seme crioconservato in relazione alla qualità seminale successiva allo scongelamento.

Una caratteristica importante, nella determinazione della probabilità di ottenere una gravidanza, è data dall'età della paziente, che influisce in maniera determinante sui tassi di gravidanza con una relazione inversamente proporzionale. Le percentuali di successo dei differenti trattamenti possono variare da coppia a coppia e da ciclo a ciclo. Nessuna tecnica di procreazione medicalmente assistita garantisce l'ottenimento di una gravidanza.

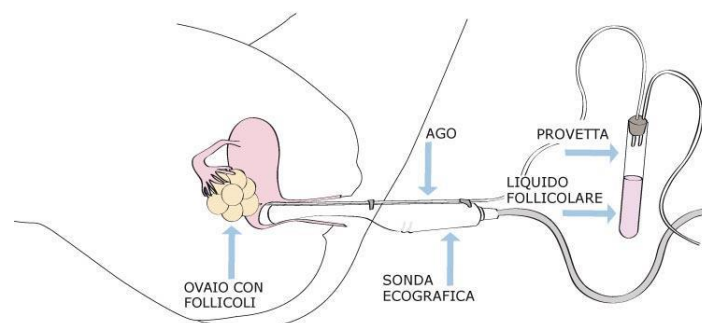
La percentuale di gravidanza ottenuta tramite tecnica FIVET è del 19,5% sul totale dei cicli iniziati, tramite tecnica ICSI è del 17,2% sul totale dei cicli iniziati, tramite scongelamento di ovociti è del 16,9% degli scongelamenti totali, tramite scongelamento di embrioni è del 29,3% degli scongelamenti totali.

Le tecniche di Fecondazione Artificiale di II livello prevedono diverse fasi.

1. **Stimolazione ovarica:** il trattamento richiede l'utilizzo di farmaci mirati a ottenere una crescita follicolare multipla. Il dosaggio di tali farmaci, se necessario e in funzione della risposta individuale, può differire da quello massimo riportato nei relativi foglietti illustrativi.

2. **Monitoraggio ecografico e/o ormonale:** durante la fase di stimolazione, la crescita follicolare viene attentamente monitorata tramite esami ecografici e dosaggi ormonali, allo scopo di determinare il momento appropriato per il recupero degli ovociti. Quando un numero sufficiente di follicoli raggiunge uno stadio adeguato di crescita, viene indotta la fase finale di maturazione follicolare.

3. **Prelievo ovcitario:** la fase successiva prevede l'aspirazione degli ovociti dai follicoli tramite un ago fatto penetrare attraverso la parete vaginale, sotto controllo ecografico, in anestesia endovenosa.

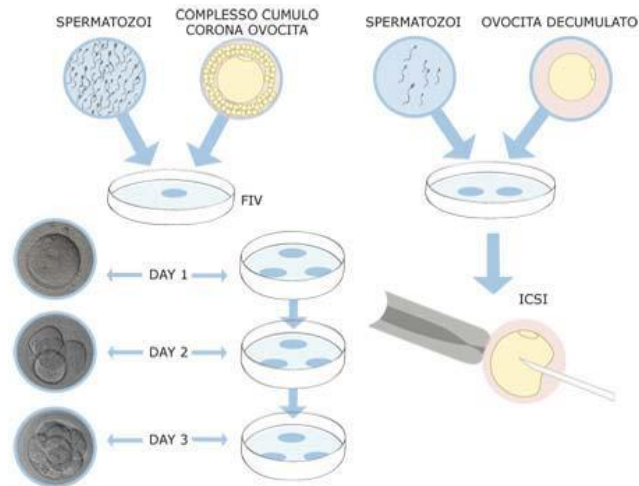


4. **Raccolta e preparazione del liquido seminale:** il giorno del prelievo degli ovociti, il partner maschile produce un campione seminale che, dopo adeguata preparazione, viene utilizzato per inseminare gli ovociti.

Gli spermatozoi sono normalmente osservati e selezionati ad un ingrandimento di 400 volte.

In alcuni casi, per effettuare una più accurata selezione può essere indicata la tecnica **IMSI** (acronimo di Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection) che consiste nel valutare la qualità dei singoli spermatozoi ad altissimo ingrandimento dove è possibile identificare anomalie morfologiche quali vacuoli e difetti nucleari.

5. **Inseminazione in vitro degli ovociti**, che può essere effettuata o secondo tecnica FIVET o secondo tecnica ICSI.

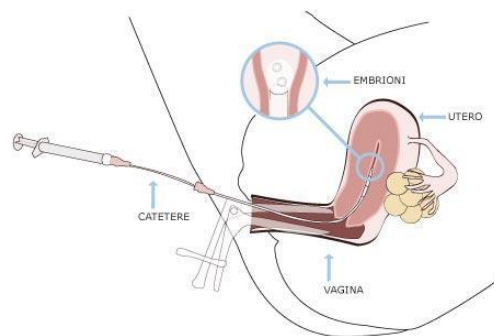


6. Valutazione della fecondazione e della crescita embrionale.

7. Trasferimento embrionario.

In genere, 3-5 giorni dopo il prelievo ovocitario, gli embrioni vengono trasferiti nella cavità uterina, per via trans-cervicale sotto guida ecografica. Il transfer di embrioni si esegue senza necessità di anestesia, presenta un grado di invasività molto bassa.

Trascorse circa due settimane dal trasferimento, l'esito del trattamento viene accertato tramite il dosaggio del beta-HCG. Non si può escludere la possibilità che nessun embrione ottenuto in vitro sia idoneo al trasferimento in utero e/o alla crioconservazione.



L'invasività della tecnica FIVET/ICSI è modesta e riguarda sostanzialmente il prelievo di ovociti sulla partner femminile per via transvaginale ecoguidata, pertanto, può essere ripetuta più volte; si consiglia un intervallo di tempo non inferiore ai 3 mesi fra un ciclo di PMA e il successivo.

Non richiede degenza ed è svolta in regime ambulatoriale.

Crioconservazione degli spermatozoi

Questa tecnica può essere rivolta a pazienti che hanno una severa alterazione dei parametri del liquido seminale (severa oligoastenoteratozoospermia) per garantire la conservazione degli spermatozoi in caso di peggioramento della capacità riproduttiva nel tempo. Questa tecnica consente inoltre di crioconservare gli spermatozoi ottenuti chirurgicamente dal testicolo (TESE) o dall'epididimo al fine di evitare al paziente di sottoporsi a questa procedura chirurgica ad ogni ciclo di fecondazione assistita affrontato.

TESE (Testicular Sperm Extraction)

Consiste in una biopsia del tessuto testicolare: è procedura che consente di recuperare spermatozoi da un piccolo frammento di tessuto del testicolo asportato chirurgicamente. La TESE può essere effettuata in anestesia locale, loco-regionale o in sedazione profonda. Il chirurgo incide il tessuto che ricopre il testicolo (tunica albuginea) e preleva una sezione dei tubuli seminiferi grande quanto un seme d'arancia. Il frammento asportato è consegnato all'interno di provetta sterile alle biologhe per l'estrazione degli spermatozoi. Il prelievo può essere singolo o multiplo nello stesso testicolo. Nelle azoospermie ostruttive (OA), nelle cripto-azoospermie ostruttive, nella necrozoospermia e nell'aneiaculazione il tasso di recupero di spermatozoi "utili" per le ICSI è prossimo al 100%. Nelle azoospermie non ostruttive (NOA) e nelle cripto-azoospermie secretorie il tasso di recupero di spermatozoi "utili" è del 50%. Generalmente il prelievo testicolare viene effettuato prima di effettuare la stimolazione ovarica nella partner femminile, crioconservando gli spermatozoi, per ottimizzare i tempi ed evitare inutili trattamenti ormonali alla donna in caso di assenza di spermatozoi testicolari.

Crioconservazione degli ovociti e transfer da ovociti scongelati

Consente di crioconservare le cellule uovo collezionate in numero superiore a quello necessario per l'ottenimento degli embrioni da trasferire.

Il tasso di sopravvivenza dipende dalla qualità degli ovociti congelati. Durante lo scongelamento può essere compromessa la vitalità degli ovociti.

Il TRANSFER da ovociti scongelati è una procedura ambulatoriale che si conclude con il trasferimento in cavità uterina per via trans-cervicale degli embrioni ottenuti tramite l'inseminazione in vitro con tecnica ICSI, indipendentemente dalla qualità del liquido seminale del partner.

Crioconservazione degli embrioni e transfer da embrioni congelati

Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per la tutela della salute della donna è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi; il successivo trasferimento è da realizzare non appena possibile.

La crioconservazione degli embrioni è una tecnica validata in quanto ha dimostrato di essere efficace, sicura e riproducibile.

La percentuale di sopravvivenza degli embrioni è elevata ma variabile in base alle caratteristiche specifiche delle singole cellule e non può quindi essere garantita.

Il TRANSFER di embrioni-blastocisti crioconservati è una procedura ambulatoriale che consiste nello scongelamento di embrioni e successivo trasferimento in cavità uterina per via trans-cervicale.

siamo a Vostra disposizione...

...per contattarci:

Fisso: 071 596 6904

Cordless: 071 596 6667

Indirizzi mail: centro.pma@ospedaliriuniti.marche.it

laboratorio.pma@ospedaliriuniti.marche.it