

1

INFERTILITÀ DI COPPIA





INDICE

- Gli autori	Pag. 5
- Introduzione: la Riproduzione Umana	Pag. 6
- Infertilità di coppia	Pag. 7
- A) La fase diagnostica nell'infertilità	Pag. 8
Fattori femminili della infertilità di coppia	Pag. 9
Fattori maschili della infertilità di coppia	Pag. 16
La diagnosi in un giorno della coppia infertile: la One Stop Clinic	Pag. 24
- B) Conclusioni diagnostiche della coppia infertile	Pag. 25
- C) Il percorso terapeutico della coppia infertile	Pag. 27



GLI AUTORI



Luca Gianaroli, specialista in Ginecologia e Ostetricia, è cultore della medicina della riproduzione dalla fine degli anni 70.

È attualmente Direttore Scientifico di S.I.S.Me.R. (Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione) con sede principale a Bologna e Direttore Scientifico del network IIARG (International Institutes of Advanced Reproduction and Genetics) che riunisce centri dislocati in vari paesi Europei.

Membro attivo di numerose organizzazioni internazionali e nazionali, in cui ha rivestito e riveste ruoli di primaria importanza, è stato Presidente della Società Italiana della Riproduzione e della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE). Attualmente è coordinatore della ESHRE Task Force on Management of Fertility Units e della ESHRE Certification for Reproductive Endoscopic Surgeons.

È autore di più di 250 pubblicazioni su riviste specialistiche estere con meccanismi di pubblicazione Peer Review ed è editore e coeditore di 9 volumi. Collabora inoltre come docente con numerose Università italiane.



Anna Pia Ferraretti, specialista in Ginecologia e Ostetricia e titolare di un dottorato di ricerca in Scienze Endocrinologiche e Metaboliche, si occupa di medicina della riproduzione fin dalla fine degli anni '70. Attualmente è Coordinatore Endocrinologia Ginecologica del Centro S.I.S.Me.R. (Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione) di Bologna.

È membro di numerose società scientifiche sia a livello italiano che internazionale. Ha ricoperto la carica di Presidente dell'EIM (European IVF Monitoring) Consortium della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE) ed è inoltre membro della Task Force creata da ESHRE per studiare il fenomeno del Turismo Riproduttivo e dello Special Interest Group relativo alle questioni demografiche, sociali e bioetiche inerenti la PMA.

È autrice (o co-autrice) di oltre 250 pubblicazioni, oltre a collaborare con numerose riviste specialistiche in qualità di reviewer.

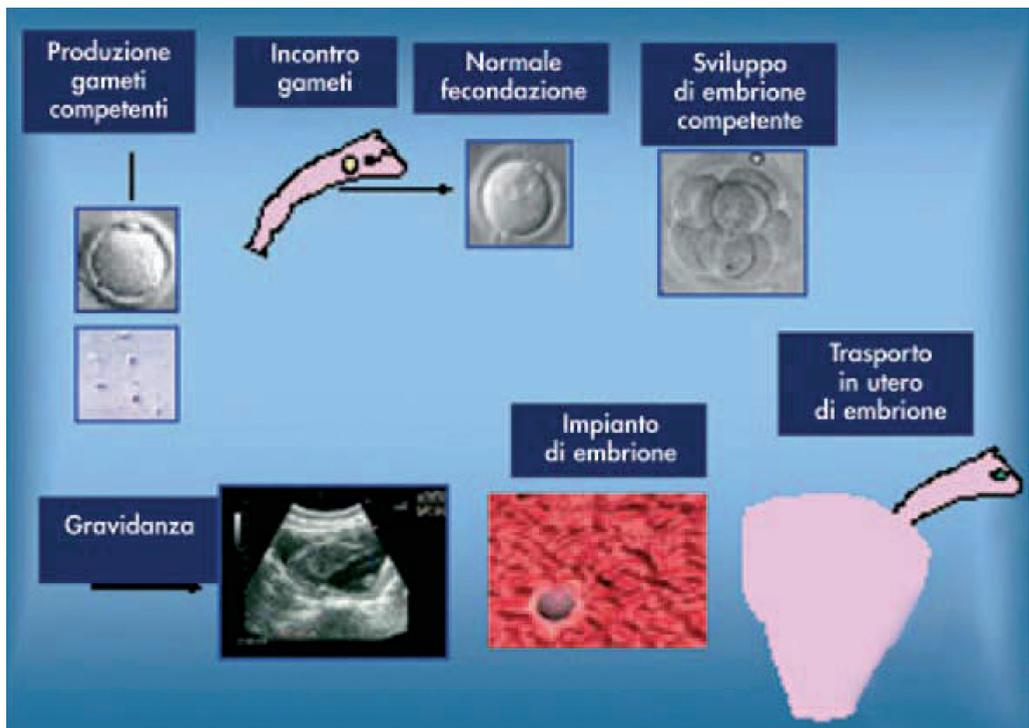
Introduzione: la riproduzione umana

La Riproduzione Umana, come in tutti gli esseri viventi, ha il compito fondamentale di permettere la sopravvivenza (e l'evoluzione) ma, a differenza delle altre specie, assume anche il ruolo "individuale" di soddisfare il desiderio di maternità e paternità insito nel genere umano. È quindi un tema che dovrebbe toccare tutti, anche coloro che non hanno apparentemente alcun problema o interesse riproduttivo.

La Riproduzione nella specie Umana è un processo molto complesso, non ancora del tutto conosciuto, e che si articola in varie tappe ciascuna delle quali deve svolgersi in maniera perfetta ed in perfetta sincronia con le altre.

Nella **figura 1** sono schematizzate le varie fasi:

- corretta ovulazione ciclica;
- produzione di gameti competenti: da parte della donna di ovociti capaci di essere fecondati e di formare un embrione vitale, da parte dell'uomo di spermatozoi capaci di fecondare e di dare l'impulso per lo sviluppo embrionale;
- incontro dei gameti competenti e loro regolare fusione (fecondazione), tappe che avvengono all'interno della tuba;
- sviluppo normale dell'embrione che, nei primi 3-4 giorni, continua a crescere all'interno della tuba;
- trasporto dell'embrione dalla tuba all'interno della cavità uterina;
- annidamento dell'embrione nell'utero (impianto);
- capacità dell'utero di portare regolarmente avanti la gestazione.





Non sempre tutto procede regolarmente; ciascuna di queste tappe può “occasionalmente” avvenire in maniera imperfetta. In questi casi il processo si blocca ed il flusso mestruale si presenta come segno evidente del fallimento riproduttivo.

In condizioni di “normale fertilità”, entro un certo periodo di rapporti intenzionalmente fecondi (6-12 mesi), se tutto avviene in perfetta sincronia, inizia la gravidanza e la coppia soddisfa il proprio desiderio di prole.

A volte però il fallimento continua a ripetersi mese dopo mese. Una lieve riduzione della fertilità di uno od entrambi i partners può semplicemente richiedere un tempo un po' più lungo perché la coppia possa regolarmente riprodursi, ma se questo tempo supera i 18-24 mesi, essa viene definita “infertile”

Infertilità di coppia

La condizione di infertilità è definita come la incapacità di avere un figlio dopo due anni di rapporti non protetti, ma già dopo un anno la coppia ha un rischio elevato di avere problemi riproduttivi; è quindi indicato iniziare un percorso diagnostico già dopo 12 mesi, soprattutto se la età della donna supera i 35 anni. Si stima che la infertilità interessi circa il 12-15% delle coppie in età riproduttiva, assumendo quindi dimensioni di carattere sociale.

In Italia, tra le nuove coppie che si formano ogni anno, circa 60.000-70.000 sono destinate ad avere difficoltà riproduttive nella loro futura vita relazionale. Queste coppie, nel loro insieme, rappresentano la “popolazione infertile”. Oltre alla valenza sanitaria, in quanto a tutti gli effetti la incapacità a procreare è una “malattia”, la infertilità ne possiede altre di ordine psicologico, familiare e relazionale.

Nel momento in cui una coppia infertile si rivolge al medico o a centri specializzati per una richiesta di assistenza medica, deve essere consapevole che inizia un percorso che può durare a lungo e che prevede:

- **una fase diagnostica**
- **una fase terapeutica, spesso da percorrere a tappe.**

Inoltre, tale percorso **non sempre** è in grado di risolvere il problema e di soddisfare il desiderio di un figlio.

Allo stato di grande disagio psichico che la coppia vive dal momento in cui scopre la propria condizione di infertilità, si aggiungono l'ansia di non potere risolvere “subito” il problema, la necessità di utilizzare energie fisiche e psicologiche, oltre che l'impegno di tempo, per affrontare le varie tappe del percorso, la depressione per gli eventuali fallimenti ed il rischio di non recuperare le forze

sufficienti per andare avanti. La qualità di vita, le relazioni famigliari, sociali e lavorative ne possono risentire.

È per questo che, fin dall'inizio, la coppia deve avere “una parte attiva” in ogni fase del processo: deve pretendere di capire per potere decidere, deve essere messa in grado di avere chiaro il suo programma riproduttivo per potere sapere “dove è”, “dove può andare” e “dove può arrivare”.

Oggi la Medicina offre grandi possibilità. Basti pensare che, grazie alle biotecnologie riproduttive, nascono nel mondo occidentale circa 1.500 bambini al giorno in coppie infertili.

Ben lungi dall'offrire una garanzia di successo e con tutte le problematiche connesse ad ogni atto medico, i trattamenti per la infertilità dovrebbero essere vissuti da tutti (pazienti e non) anche con l'aspetto positivo delle nuove possibilità rese disponibili dal progresso medico.

Non più di 30 anni fa, la coppia infertile aveva ben poco da scegliere. Il “poter scegliere” può creare ansia, a volte confusione, ma è sempre una conquista sia a livello individuale che sociale.

Una coppia infertile, se informata correttamente, può responsabilmente decidere di proseguire il percorso riproduttivo, di scegliere altre strade (ad esempio la adozione), di accettare la propria condizione di infertilità.

Ogni individuo ed ogni coppia può vivere la propria condizione in maniera diversa ma ogni scelta deve essere rispettata.

A) La fase diagnostica nella infertilità

Il percorso diagnostico è finalizzato alla ricerca della causa, o delle cause, della infertilità, ma non sempre è possibile giungere ad una diagnosi certa. La Riproduzione Umana è un processo di per sé molto complesso, non ancora conosciuto in tutti i suoi aspetti, influenzato da numerosi fattori e soggetto ad una ampia variabilità biologica tra una coppia e l'altra. Gli esami diagnostici oggi a disposizione non sono sempre in grado di valutare in maniera precisa ed approfondita ogni fase del processo ed in molti casi è quindi necessario “rassegnarsi” a non riuscire ad identificare il fattore responsabile o dove e perché il processo fallisce. L'esito degli esami ha comunque un ruolo fondamentale per impostare il successivo percorso terapeutico.

Nel momento in cui una coppia “scopre” di non riuscire ad avere figli, entrambi i partners devono essere valutati con indagini di primo livello che prevedono:

- anamnesi personale e famigliare della coppia;
- esame obiettivo ed ecografia pelvica per la donna;
- esame obiettivo, eco-colordoppler scrotale, dosaggi ormonali e due o più esami del liquido seminale per l'uomo.

Successivamente, l'iter diagnostico può seguire strade diverse a seconda della presenza di fattori femminili e/o maschili di infertilità.

Fattori femminili dell'infertilità di coppia

La capacità riproduttiva femminile può essere compromessa a vari livelli:

1) Disturbi del ciclo ovaratorio. Tra questi, i più frequenti sono rappresentati dall'ovaio micropolicistico (**PCOS**), dalla assenza (**amenorrea**) o irregolarità (**oligomenorrea**) del ciclo mestruale di origine ipotalamo-ipofisaria, dall'aumento della secrezione di prolattina (**iperprolattinemia**). Se la amenorrea è primitiva (se la paziente cioè non ha mai avuto alcun flusso mestruale spontaneo), può essere presente quella che viene definita una amenorrea da ipogonadismo-ipoipogonadotropo. In tutti questi casi l'ovaio non svolge la sua funzione perché non stimolato in maniera corretta dai centri superiori (ipofisi-ipotalamo). È infatti spesso sufficiente una terapia medica specifica per ripristinare una regolare ovulazione.

In casi più rari, la irregolarità mestruale può essere il primo segno clinico di una menopausa precoce (**POF** = dall'inglese Premature Ovarian Failure), che si verifica quando l'ovaio esaurisce prima del tempo il suo patrimonio di follicoli. Non esistono a tutt'oggi cure specifiche per questa condizione e la donna è quindi destinata ad una sterilità assoluta.

La **diagnosi** del fattore ovaratorio e la differenziazione delle varie forme con cui esso si manifesta, si eseguono attraverso una serie di dosaggi ormonali sul sangue. In caso di PCOS, una ecografia pelvica è di grande aiuto per una diagnosi precisa. In caso di POF, il cariotipo su sangue periferico può identificare eventuali cause di origine genetica. Nella iperprolattinemia, la risonanza magnetica dell'ipofisi serve per valutare la presenza di un microadenoma.

In presenza di **cicli ovaratori regolari**, non è assolutamente necessario eseguire dosaggi ormonali seriati durante le varie fasi del ciclo e/o in più cicli. Gli unici esami che possono essere eseguiti sono: un dosaggio del progesterone in fase luteale (21-22° giorno del ciclo) per confermare la ovulazione e una valutazione del TSH per escludere un ipotiroidismo sub-clinico.

2) Alterata funzionalità delle tube: impervietà, stenosi, alterata motilità, fimosi delle fimbrie, danno dell'apparato ciliare. Nella maggior parte dei casi, il danno alle tube è provocato da episodi infiammatori che sono quasi sempre asintomatici. Il fattore patogeno più frequentemente coinvolto è la Clamidia Trachomatis.

Anche interventi chirurgici pelvico-addominali o manovre invasive della cavità uterina possono provocare danni se inducono la formazione di aderenze che coinvolgono le tube (alterandone soprattutto la motilità).

Esistono vari **esami diagnostici** per indagare la funzionalità delle tube:

- **isterosalpingografia (ISG):** consiste nell'introduzione di un mezzo di contrasto nell'utero per valutare, sotto controllo radiografico, se il liquido passa regolarmente attraverso le tube (**Fig. 2**). L'esame deve essere svolto presso un istituto che

possieda un reparto di radiologia e il referto, oltre che scritto, deve essere supportato da immagini su radiogramma o CD. Se le immagini vengono studiate con attenzione, possono fornire informazioni utili non solo sulla pervietà tubarica ma anche sulle potenzialità di corretto funzionamento delle tube.

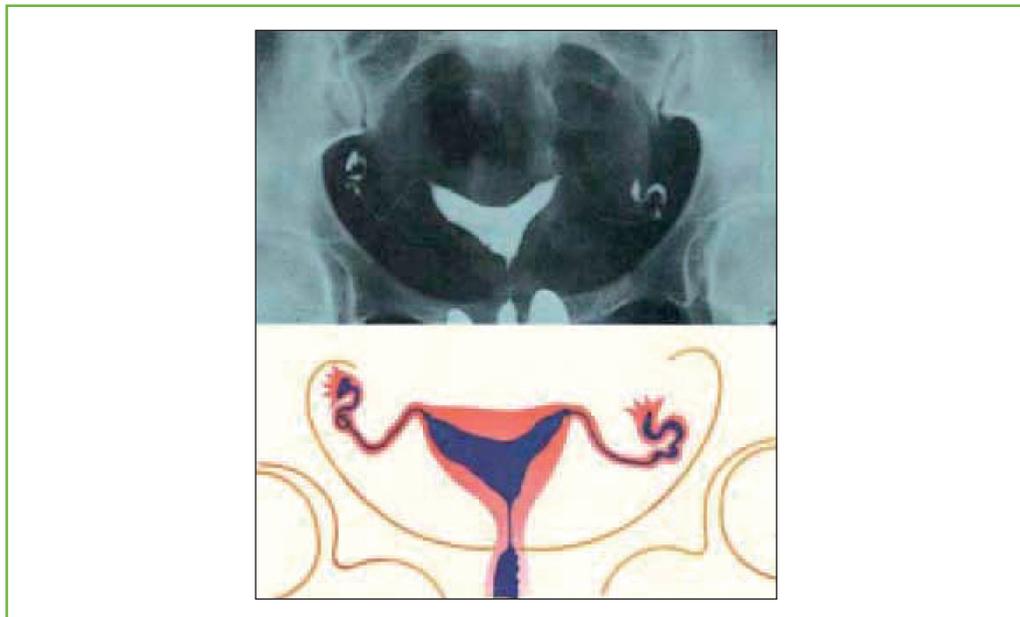


Figura 2. Isterosalpingografia

- **sono-salpingografia:** consiste nell'introdurre un liquido nell'utero e nel valutarne il passaggio attraverso le tube sotto controllo ecografico (**Fig. 3**). Il liquido è quasi sempre soluzione fisiologica sterile che nella maggior parte dei casi non lascia sintomi dopo l'esecuzione dell'esame.



Figura 3. Sono-salpingografia

Per la sua maggiore facilità di esecuzione, la sono-salpingografia sta progressivamente sostituendo la ISG.

I due esami precedentemente descritti hanno il vantaggio di essere scarsamente invasivi e di non richiedere quindi alcun tipo di sedazione o anestesia, ma hanno lo svantaggio di permettere solo una visione “indiretta” degli organi da valutare.

La visione diretta si può ottenere unicamente con esami più invasivi:

- **idrolaparoscopia (THL):** consiste nell'introdurre una sottile ottica di diametro 2,9 mm attraverso la puntura del fondo della vagina con la paziente in posizione ginecologica. Permette la ispezione diretta delle tube e delle ovaie nella loro normale posizione. È una tecnica che può essere eseguita senza anestesia o con la applicazione di anestesia locale o sedazione. Solo raramente richiede una anestesia totale (**Fig. 4**).

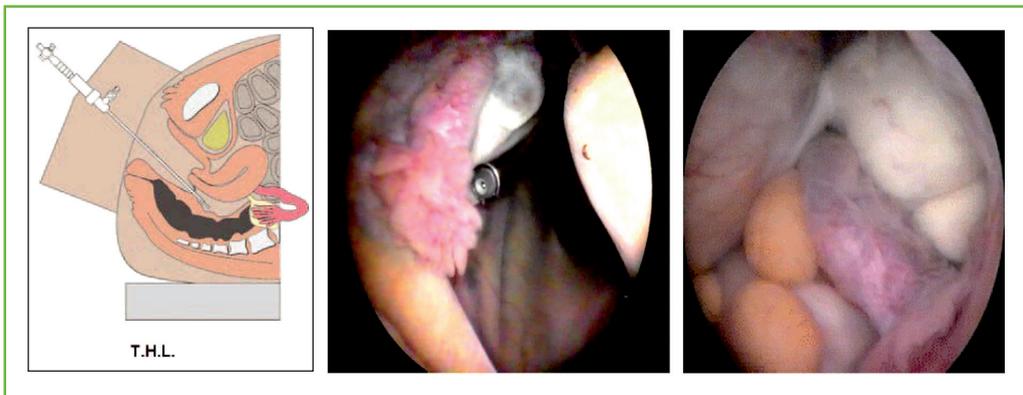


Figura 4. Idrolaparoscopia transvaginale

- **laparoscopia (detta anche celioscopia):** consiste nell'introdurre una ottica (laparoscopio) attraverso una piccola incisione di circa 1 cm in corrispondenza della cicatrice ombelicale previa distensione dell'addome con anidride carbonica e permette una visione diretta e panoramica delle tube, delle ovaie e dell'utero. È una manovra chirurgica a tutti gli effetti e richiede quasi sempre anestesia totale (**Fig. 5**). Questa manovra ha però il vantaggio di permettere la correzione chirurgica di alcune condizioni patologiche eventualmente presenti, diventando quindi anche una procedura terapeutica e non solo diagnostica.

La scelta dell'indagine migliore per ogni singolo caso dipende da vari fattori: età, durata della infertilità, anamnesi, parametri seminali del partner ecc.

3) Endometriosi. **L'endometrio** è la mucosa che riveste internamente la cavità dell'utero. **L'endometriosi** è una malattia molto frequente, correlata con la infertilità e rappresentata dalla presenza di tessuto endometriale in sede anomala, per lo più pelvica.

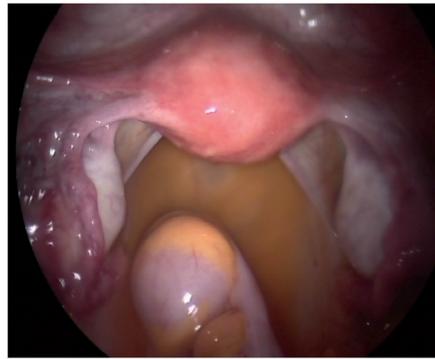
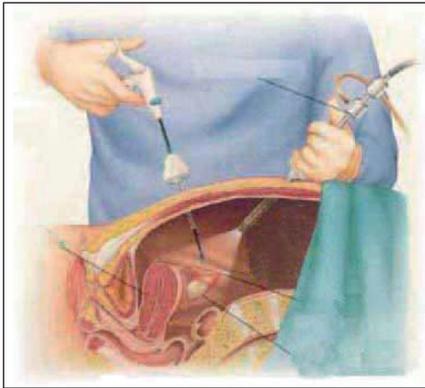


Figura 5. Laparoscopia

Esistono varie forme e vari gradi di endometriosi in base alla sua localizzazione ed estensione. Le forme più lievi sono spesso asintomatiche, ma possono ugualmente ridurre la fertilità. Le forme più severe provocano una sintomatologia dolorosa evocata dalle mestruazioni (dismenorrea) e/o dai rapporti (dispareunia) ma che col tempo può divenire cronica. L'endometriosi severa può compromettere la funzionalità degli organi aggrediti (tube, ovaio) inducendo forme severe di infertilità. La causa dell'endometriosi non è ancora conosciuta, ma sembra esistere una predisposizione familiare. **La diagnosi** certa di endometriosi può essere effettuata solo attraverso la laparoscopia o la THL, ma l'ecografia pelvica e/o una sintomatologia accentuata possono già fare sospettare la sua presenza.

Una particolare forma di endometriosi è l'**adenomiosi** che implica la colonizzazione delle pareti muscolari dell'utero con aree di endometrio, spesso visualizzabili ad un'attenta ecografia. Queste aree alterano la funzionalità dell'utero e possono dare sintomatologia dolorosa.

4) Fattore uterino. Alterazioni dell'utero come unica causa di infertilità sono relativamente rare e per lo più sono correlate ad un aumentato rischio di aborto. Il fattore uterino si associa invece spesso ad altri fattori di infertilità, aumentandone l'effetto negativo sulla capacità riproduttiva. Le alterazioni dell'utero sono rappresentate da:

- malformazioni congenite (utero bicorni, setti, subsetti)
- patologie acquisite (fibromi, endometriti, polipi, sinechie).

Per la valutazione della cavità uterina e la diagnosi di patologie endocavitarie può oggi essere eseguita una **ecografia tridimensionale (3D)** associata a sonostereografia (introduzione di liquido in cavità), ma l'esame di elezione rimane la **isteroscopia (ISC)**. La ISC diagnostica, tecnica che non richiede anestesia, consiste nell'inserire attraverso l'orifizio cervicale una sottile sonda ottica (isteroscopio) all'interno dell'utero: la visione diretta della cavità permette

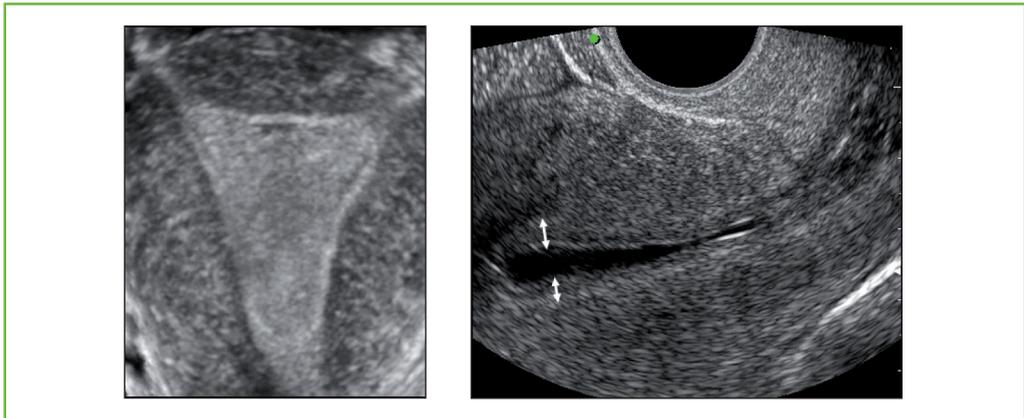


Figura 6a. Ecografia 3D

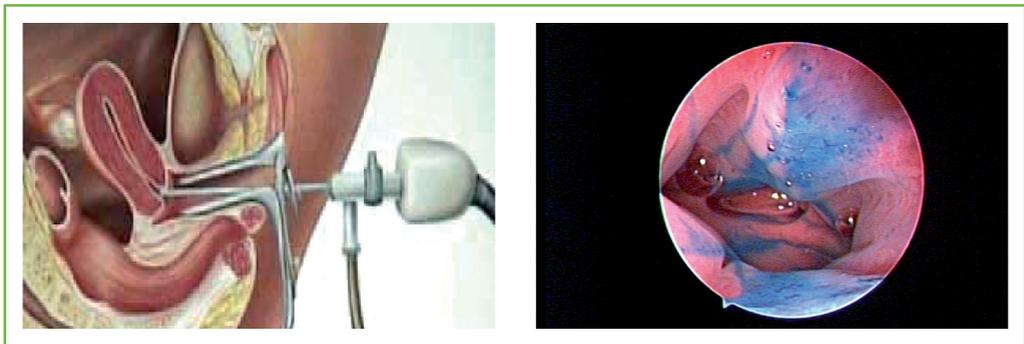


Figura 6b. Isteroscopia

quasi sempre una diagnosi certa. Nei casi in cui tempo addietro era necessario eseguire una laparoscopia, oggi è possibile fare diagnosi associando le due indagini: ecografia 3D e ISC (**Figg. 6a e b**).

5) Fattori genetici e congeniti. Alterazioni numeriche o strutturali del cariotipo possono rispettivamente provocare una menopausa precoce o un elevato rischio di aborti ripetuti. In alcuni casi le alterazioni cromosomiche sono causa di infertilità.

Un semplice prelievo di sangue per la determinazione del cariotipo è sufficiente per identificare questo fattore.

Esistono inoltre rari casi di malformazioni congenite o di assenza (agenesia) degli organi riproduttivi, che possono essere responsabili di una sterilità assoluta. Anche varie malattie genetiche, come ad esempio la talassemia e la fibrosi cistica, possono ridurre la capacità riproduttiva.

6) Terapie anti-tumorali. Cicli di chemio e/o radioterapia possono distruggere la funzionalità del tessuto ovarico provocando una menopausa precoce.

7) Fattori immunitari. Per molti anni si è creduto che esistesse una infertilità di tipo “esclusivamente” immunitario, dovuta cioè ad una risposta immunitaria anormale (produzione di anticorpi) contro gli spermatozoi o contro tessuti placentari o fetali. Oggi sembra che questo tipo di infertilità, se esistente, sia molto rara in forma isolata, mentre invece può essere un sintomo frequente di una malattia autoimmune sistemica, quale ad esempio il Lupus eritematoso.

8) Fattori nutrizionali, abitudini di vita, malattie sistemiche, stress.

È chiaramente dimostrato che l'abuso di alcool, fumo e droghe può costituire un fattore di rischio riproduttivo. Anche l'insorgenza in età giovanile di malattie metaboliche (ad esempio il diabete) o autoimmuni (ad esempio il Lupus) danneggiano, spesso in maniera importante, gli organi riproduttivi. La anoressia, se non corretta in tempi brevi, può portare a gravi alterazioni del ciclo ovarico, oltre a compromettere lo stato di salute generale della paziente.

Il fattore oggi più preoccupante, che ha ormai assunto la entità di un problema sociale, è l'**obesità**. Nei paesi occidentali, la prevalenza dell'obesità è raddoppiata negli ultimi 10 anni: in media oltre il 30% della popolazione è in sovrappeso, con picchi oltre il 50% in specifici sottogruppi. Il metodo più semplice per misurare il grasso corporeo è il BMI (Body Mass Index) che si ottiene dividendo il peso per il quadrato dell'altezza. Se il valore supera 24, è indice di sovrappeso; se supera 30, è indice di obesità. Al di là dei ben noti effetti sulla salute generale, non sempre è risaputo che il sovrappeso e l'obesità rappresentano un fattore indipendente di rischio riproduttivo. Un BMI ≥ 25 è associato ad una maggiore incidenza di aborti, complicanze durante la gravidanza (ipertensione, diabete, tromboembolie, ecc) e difetti del feto. Sul ciclo ovarico, esso può indurre irregolarità fino alla mancanza di ovulazione e può anticipare la menopausa di 3-4 anni. Ma anche in presenza di cicli regolari, il sovrappeso può ridurre la fecondità e rendere meno efficaci tutti gli eventuali trattamenti per la infertilità, inclusi i trattamenti PMA. Una dieta corretta diventa quindi essenziale per ogni donna infertile in sovrappeso: la perdita di peso può, da sola, risolvere molti problemi e, comunque, aumentare le possibilità di successo della PMA. Qualora insorga poi una gravidanza (spontanea o assistita), la donna espone sé stessa ed il feto a minori rischi.

Infine, il disagio psicologico accompagna sempre la condizione di infertilità, ma è necessario ricordare che, a differenza di quanto spesso creduto, non è mai stato dimostrato che lo stress di per sé sia un fattore in grado di provocare una infertilità di lunga durata. Il supporto psicologico è comunque di fondamentale importanza per aiutare la coppia a vivere con minor disagio e maggiore consapevolezza ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico e per superare l'eventuale fallimento finale.

9) Fattore età. Il fattore età sta assumendo nella nostra società un ruolo di fondamentale importanza nella fecondità femminile. La vita riproduttiva della donna è limitata nel tempo: comincia con la comparsa del ciclo ovarico e

si esaurisce definitivamente con la menopausa. Il culmine della fecondità si raggiunge verso i 20-24 anni, dopo i quali inizia una lenta ma costante riduzione, che diventa più rapida dopo i 38-40 anni (Fig. 7). L'età superiore ai 40 anni può rappresentare da sola la causa primaria della infertilità. Questo è vero per tutte le donne, è determinato geneticamente ed è legato al fatto che ogni donna, al momento della nascita, ha già formato il suo c.d. "patrimonio" follicolare (e quindi di ovociti) che utilizzerà poi durante la vita. Con l'avanzare dell'età, da un lato si riduce progressivamente il numero ovociti disponibili, dall'altro essi vanno incontro ad un ineluttabile invecchiamento con conseguente diminuzione della loro qualità. Il maggiore tempo di esposizione a fattori di rischio quali infezioni, endometriosi, fibromi ecc, può inoltre compromettere ulteriormente la fertilità. Il progressivo procrastinare della età media alla quale le coppie decidono di riprodursi, fenomeno socio-culturale che ha caratterizzato gli ultimi decenni in tutto il mondo occidentale, ha quindi ripercussioni fondamentali sulla fertilità. Ovviamente la **diagnosi** di questo fattore è molto semplice: basta guardare la carta di identità!

Bisogna comunque tenere sempre presente che l'età biologica può in alcuni casi non corrispondere all'età anagrafica e per questo è possibile eseguire dosaggi ormonali in grado di stabilire il residuo di fertilità.

A volte, soprattutto dopo i 38 anni o nei casi in cui esiste una familiarità per menopausa precoce, può essere utile valutare la c.d. "riserva ovarica". Fino ad alcuni anni fa, l'esame più utilizzato era il dosaggio dell'FSH in terza giornata del ciclo. Oggi sono disponibili due nuovi esami che hanno una maggiore accuratezza diagnostica: il dosaggio dell'ormone anti-Mulleriano (AMH) attraverso un prelievo di sangue che può essere eseguito in qualsiasi giorno del ciclo, e la conta dei follicoli antrali (AFC) attraverso una ecografia che deve essere eseguita tra il 2° e il 4° giorno del ciclo.

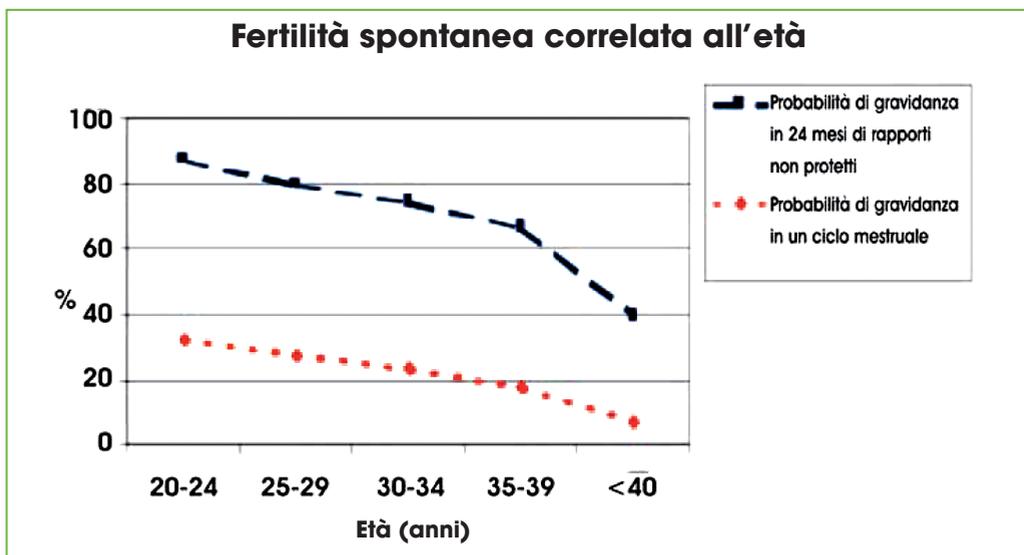


Figura 7. Fertilità spontanea correlata all'età

Fattori maschili dell'infertilità di coppia

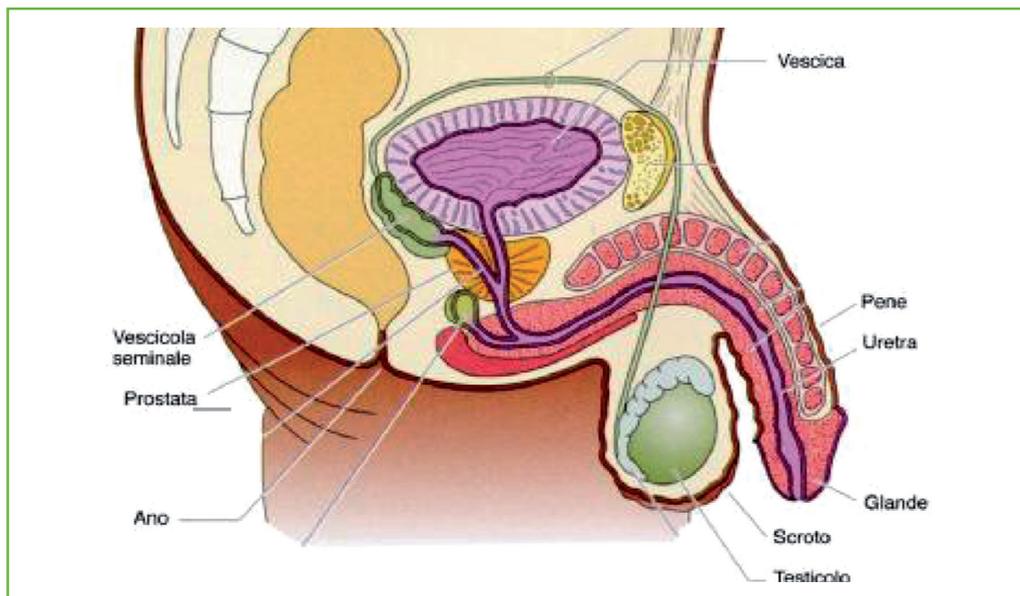


Figura 8. Apparato riproduttivo maschile

Nel mondo occidentale la salute riproduttiva del maschio (**Fig. 8**) è in declino, con un aumento di tendenza dagli anni '80 in poi e via via che si procede a sud del circolo polare artico. Tra le potenziali cause sono stati individuati i tossici ambientali (scarico di automobili, xenoestrogeni, pesticidi) o abitudini voluttuarie (caffè, alcolici, fumo, droghe), ma i fattori che sembrano critici nel determinare il declino della potenzialità riproduttiva del maschio occidentale sono lo stile di vita sempre più convulso e l'aumento della età media in cui si cercano figli.

Etiologia

Esistono cause da sempre responsabili del fattore maschile di infertilità; ne elenchiamo di seguito le principali (**Tav. 1**), ricordando che più fattori possono essere tra loro associati:

Classificazione del fattore maschile delle infertilità di coppia in base alla causa	
Cause di alterazione della infertilità	Frequenza percentuale media
Alterazioni ormonali	8%
Varicocele	30%
Infiammazione genitale	25%
Iatrogena (Farmaci o Chirurgia)	5%
Patologia testicolare	8%
Malattie sistemiche	4%
Problemi sessuali	5%
Infertilità idiopatica	30%

Alterazioni ormonali. Alterazioni del funzionamento dell'ipofisi, della tiroide, delle ghiandole surrenali o della parte endocrina del testicolo stesso possono alterare il processo di formazione degli spermatozoi (gametogenesi). Le forme più frequenti sono rappresentate dall'ipogonadismo ipogonadotropo, dove manca lo stimolo da parte degli ormoni dell'ipofisi (FSH e LH) dei testicoli, e dalla secrezione alterata (in carenza o in eccesso) del testosterone.

Varicocele. Si tratta di una dilatazione anomala del sistema venoso che drena il testicolo (**fig. 9**); è più frequente a sinistra per motivi anatomici ed esistono anche casi di varicocele bilaterale. Vari studi hanno dimostrato che nei soggetti affetti da varicocele la qualità del liquido seminale tende a peggiorare nel tempo.

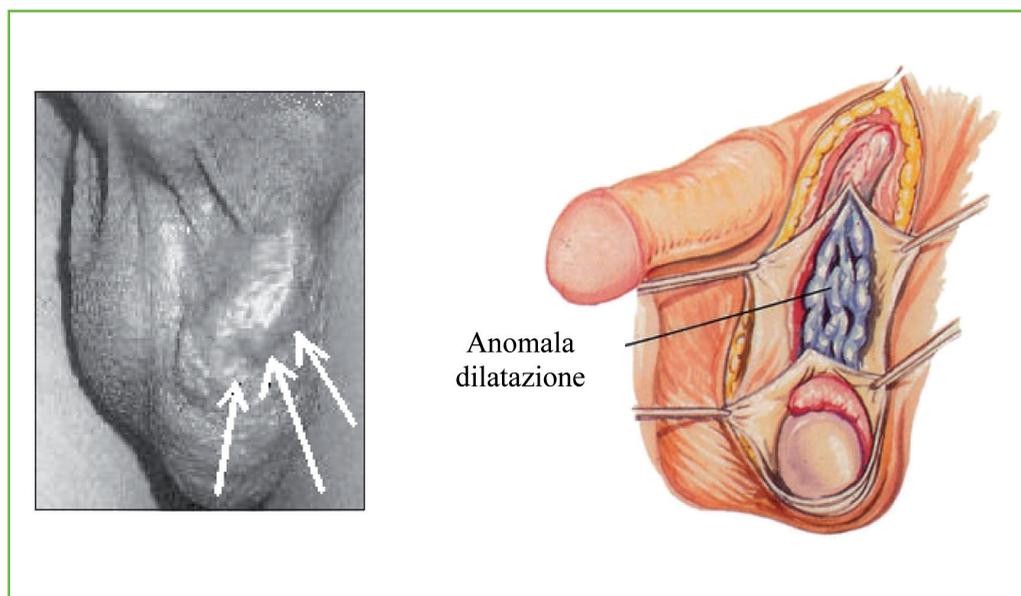


Figura 9. Varicocele

Infiammazioni genitali. Infiammazioni acute o croniche dei testicoli, della prostata o dell'uretra possono alterare la qualità dello sperma o per le tossine rilasciate dai batteri, oppure per le sostanze liberate dai globuli bianchi.

Cause iatrogene. Alcuni farmaci possono inibire la produzione di spermatozoi direttamente e/o alterando i livelli di alcuni ormoni (**Tav. 2**). Anche alcune procedure chirurgiche possono alterare con diversi meccanismi la fertilità maschile; ricordiamo tra le altre la linfadenectomia attuata per tumori intestinali o del testicolo, la asportazione della prostata e, naturalmente, la legatura dei dotti deferenti a scopo contraccettivo.

Patologia testicolare. Traumi, torsioni, neoplasie, orchite e interventi chirurgici a carico dei testicoli sono coinvolti nell'insorgenza del fattore maschile di infertilità attraverso una alterazione della gametogenesi. In questo gruppo rientra anche il criptorchidismo, cioè la mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nel sacco scrotale.



Farmaci responsabili del fattore maschile della infertilità di coppia e meccanismo d'azione	
Nome del Farmaco	Meccanismo d'azione
Androgeni	Inibizione degli ormoni ipofisari
Ciproterone	
Medrossi-progesterone acetato	
LH-RH Agonisti	
Amitripillina	Aumento della prolattina
Anfetamine	
Butirrofenoni	
Estrogeni	
Imipramina	
Metadone	
Metildopa	
Pimozide	
Fenotiazine	
Reserpina	
Sulpiride	
Tioxantina	
Benzodiazepine	
Nitrofurantoina	
Niridazolo	
Farmaci citotossici	
Eroina	
Spironolattone	
Atropina	
Triciclici	
Benzodiazepine	
Metoclopramide	
Anestetici locali	
Tamsulosina	Alterazione dell'eiaculazione

Tav. 2

Malattie sistemiche. Varie malattie sistemiche possono indurre un deficit della gametogenesi: malattie autoimmuni, diabete, insufficienza epatica e renale, sarcoidosi.

Problemi sessuali. Pudori e desiderio di paternità possono nascondere problemi sessuali quali eiaculazione precoce (ante portam), aneiaculazione o deficit erettivo.

Infertilità idiopatica (da causa non nota). Rappresenta uno dei grandi capitoli della andrologia, per l'estensione del problema e, fino a pochi anni or sono, per le difficoltà terapeutiche e per l'assenza di una causa identificabile. L'analisi genetica ha permesso di scoprire che alla base di questa patologia vi possono essere alterazioni dei cromosomi sessuali (X e Y).

Esami diagnostici

Considerato che ciascun paziente può essere portatore di più di una causa responsabile del fattore maschile nella infertilità della coppia, risulta necessario eseguire sempre e comunque tutte le seguenti procedure diagnostiche di I livello:

- 1) Anamnesi
- 2) Esame obiettivo
- 3) Dosaggi ormonali
- 4) Eco-colordoppler scrotale bilaterale
- 5) Almeno 2 spermioigrammi.

In base al risultato degli spermioigrammi, il paziente viene "classificato" in:

- 1) *Normospermico.* Spermioigrammi nella norma.
- 2) *Astenoteratospermico borderline.* Alterazione anche in un solo spermiogramma della motilità e/o della morfologia degli spermatozoi.
- 3) *Oligoastenoteratospermico.* Alterazione della concentrazione, della motilità e della morfologia in almeno uno spermiogramma.
- 4) *Oligoastenospermico severo.* Concentrazione spermatica inferiore a 5.000.000/ml.
- 5) *Criptozoospermico.* Vengono rilevati spermatozoi solo dopo centrifugazione del liquido seminale.
- 6) *Azoospermico.* Non si rileva presenza di spermatozoi nell'eiaculato nemmeno dopo centrifugazione.

Le categorie 4, 5 e 6 costituiscono un fattore maschile "severo".

Esistono alcuni pazienti non inquadrabili in questa categorizzazione che vengono definiti ondovaghi o fluttuanti. I loro spermioigrammi oscillano fra una categoria e l'altra senza nessuna causa apparente.

Nelle prime tre categorie, il liquido seminale è potenzialmente in grado di indurre

un concepimento naturale. È comunque necessario ricordare che anche in presenza di uno spermioγραμμα perfettamente normale, non esiste certezza della reale capacità degli spermatozoi di fecondare gli ovociti se non nel momento in cui insorge una gravidanza.

Nelle ultime tre categorie (fattore severo di infertilità maschile), la probabilità di concepimento spontaneo è estremamente ridotta fino ad essere considerata inferiore all'1%.

In presenza di un fattore maschile severo, è necessario richiedere indagini genetiche sul soggetto, quali il cariotipo su sangue periferico, la ricerca di eventuali microdelezioni del cromosoma Y e la ricerca delle mutazioni per il gene della fibrosi cistica.

In presenza di uno spermioγραμμα con parametri alterati e in presenza di insuccessi riproduttivi ripetuti a fronte di spermioγραμμα normale è oggi possibile eseguire indagini di secondo livello sul campione seminale, in grado di valutare la integrità od il livello di compromissione del DNA degli spermatozoi. Un DNA spermatico alterato si associa infatti a possibili anomalie dello sviluppo embrionale con basse percentuali di impianto e maggior rischio di aborti precoci. Le principali indagini sono costituite dallo studio della frammentazione del DNA spermatico, dalla birifrangenza spermatozoaria e dal test FISH (*vedere fascicoli informativi n° 10 e 11*). I pazienti con azoospermia (e criptzoospermia) richiedono una gestione dell'iter diagnostico separata.

La valutazione diagnostica delle azoospermie

Le azoospermie si dividono in azoospermie ostruttive e non ostruttive. Le azoospermie ostruttive sono circa 1/4-1/5 rispetto a quelle non ostruttive.

- 1) *Azoospermia ostruttiva*. Condizione nella quale i testicoli producono spermatozoi in maniera normale ma dove gli spermatozoi non possono venire emessi con l'eiaculazione per un blocco nelle vie seminali (epididimo e deferenti). Tale blocco può essere dovuto alla assenza congenita dei deferenti (spesso presente nei soggetti portatori sani di una mutazione del gene della fibrosi cistica) o come conseguenza di esiti cicatriziali dopo malattie infettive o di esiti iatrogeni, quali la legatura dei deferenti a scopo contraccettivo.
- 2) *Azoospermia non ostruttiva o NOA (anche detta "azoospermia secretoria")*: Consiste nella mancata produzione di spermatozoi da parte del testicolo o in una produzione così ridotta da non essere individuabile nell'eiaculato. La etiologia delle azoospermie non ostruttive è molto complessa e non sempre riconoscibile. Esse possono essere primitive o secondarie. Le azoospermie non ostruttive congenite (primitive) sono le più frequenti e nella maggior parte dei casi sono dovute a vere e proprie alterazioni delle cellule gametiche, che per problemi a tutt'oggi non completamente noti, non



si moltiplicano affatto o non si moltiplicano in quantità sufficiente per essere emesse con l'eiaculazione. Le azoospermie non ostruttive secondarie sono conseguenza di somministrazioni prolungate di farmaci antineoplastici anche in età prepubere, di pregresso o attuale criptorchidismo, di torsioni del testicolo, di interventi sul testicolo e sul canale inguinale, di radioterapia, di traumi o infiammazioni acute (orchite post-parotitica). Del tutto storiche, ed attualmente soltanto episodiche, sono le azoospermie per esposizione ambientale o professionale.

In presenza di azoospermia, ma anche in presenza di oligoastenospermia severa, è necessario procedere ad accertamenti genetici (cariotipo, ricerca delle microdelezioni del cromosoma Y e ricerca di eventuali mutazioni del gene della fibrosi cistica) per una maggiore accuratezza diagnostica nonché per la possibilità di trasmettere il carattere alla prole.

Strategie terapeutiche del fattore maschile della infertilità di coppia

Come sempre accade in Medicina anche per il fattore maschile dell'infertilità di coppia la terapia andrologica ideale è quella che risolve all'origine il problema, affrontandone cioè la causa. Come nella infertilità femminile, anche in quella maschile ciò non è sempre possibile, poiché esistono casi di infertilità "idiopatica", laddove il termine "idiopatico" sta a significare che la causa non è conosciuta. In queste situazioni si può attuare solo una terapia sintomatica, con l'obiettivo cioè di un miglioramento temporaneo della fertilità: alla sospensione della terapia si può assistere quindi ad una regressione dei parametri seminali verso i valori presenti pre-terapia.

Va inoltre considerato che spesso il fattore maschile della infertilità di coppia può essere dovuto a cause diverse fra loro variamente sovrapposte; può essere pertanto necessario eseguire terapie mediche sequenziali, iniziando con l'affrontare il problema clinicamente più evidente.

Da ultimo è importante ricordare che nella strategia terapeutica del fattore maschile va tenuta in considerazione la fondamentale importanza del "fattore tempo", legato in particolare all'età della donna. Poiché la fertilità femminile ha un decremento spontaneo a partire dai 35-38 anni, in particolare in coppie in cui la donna rientra in questa categoria di età, il tergiversare con trattamenti del versante maschile che non si sono dimostrati efficaci rischierebbe paradossalmente di diminuire le possibilità di successo riproduttivo della coppia. In questi casi è ragionevole considerare un doppio binario di intervento: in parallelo al trattamento dell'uomo andrebbe valutato un percorso di fecondazione assistita.

Che cosa aspettarsi dalle terapie del fattore maschile

L'obiettivo ultimo del trattamento del fattore maschile è la nascita spontanea di un bimbo sano, ma i primi riscontri del successo di un trattamento andrologico sono costituiti dal miglioramento della qualità del liquido seminale, sia nel



senso di miglioramento dello spermioγραμμα che nel senso di miglioramento/normalizzazione di valori alterati di DNA spermatico (vedasi test di frammentazione, di birifrangenza, FISH). Il miglioramento della qualità del liquido seminale aumenta infatti le possibilità sia di concepimento naturale che assistito e pur in assenza di induzione di concepimento naturale, è da considerarsi positivamente nell'ambito della soluzione dell'infertilità.

Terapie mediche e chirurgiche dei fattori maschili di infertilità

Oggi pressoché in tutti i casi di fattore maschile abbiamo a disposizione strategie terapeutiche che, seppur con risultati variabili da caso a caso, permettono di affrontare anche quelle situazioni considerate senza speranza fino a pochi anni fa, quali ad esempio l'azoospermia, cioè l'assenza di spermatozoi nel liquido seminale.

La produzione di spermatozoi (gametogenesi maschile o spermatogenesi) è un processo complesso e delicato che consiste nella maturazione da cellule progenitrici a spermatozoi maturi, e culmina nella presenza nel liquido seminale di spermatozoi "sani" e idonei al concepimento.

Prima di affrontare il tema delle varie possibilità terapeutiche, è di primaria importanza ricordare ai pazienti che esistono dei **fattori di rischio** legati allo stile di vita che possono avere un impatto negativo sul processo della gametogenesi. Questi fattori di rischio sono costituiti principalmente da: fumo, sovrappeso/obesità, sedentarietà ed eccessiva assunzione di caffè e alcolici. Il primo "intervento" terapeutico consiste quindi nel raccomandare al paziente di eliminare questi fattori, qualora esistenti.

E' inoltre importante ricordare che il tempo necessario per ogni ondata di spermatogenesi è di circa 3 mesi; il periodo di eliminazione dei fattori di rischio, o di impiego di eventuali terapie tese al miglioramento della qualità del liquido seminale, non deve essere quindi inferiore ai tre mesi. Meglio ancora se perdura per 2 cicli gametogenetici.

Cause ormonali: sono correggibili mediante idonea terapia medica.

Varicocele: può essere corretto con terapia chirurgica (o scleroembolizzazione). La utilità o meno del trattamento chirurgico nel migliorare la qualità seminale è stata oggetto di dibattito scientifico per anni. Dati recenti sembrano dimostrare che, se il varicocele è associato ad alterazione di almeno uno dei parametri seminali, la sua correzione chirurgica aumenta la probabilità di concepimento spontaneo.

Infiammazione di prostata e/o vescicole seminali: in questi casi si rende opportuna una adeguata terapia antibiotica allo scopo di risolvere lo stato flogistico.

Danno testicolare pregresso. Quando alterazioni seminali sono il risultato

di patologie testicolari pregresse, quali criptorchidismo, orchite, o torsione funicolare, non vi sono terapie per migliorare la qualità del liquido seminale. In questi casi è quindi indicato il ricorso a tecniche di procreazione assistita.

Forme idiopatiche. Nei non pochi casi di alterazioni seminali senza causa diagnosticabile esistono schemi terapeutici diversi a seconda della alterazione prevalente e che hanno l'obiettivo di un miglioramento temporaneo della fertilità. Lo scopo in tal senso può essere duplice: ottenere un concepimento spontaneo o, in subordine, giungere a un percorso di fecondazione assistita con un contesto seminale "ottimizzato", allo scopo di migliorare le possibilità di successo del ciclo di fecondazione assistita.

Azoospermia ostruttiva: la terapia andrologica ha come obiettivo la correzione chirurgica definitiva della stenosi, laddove possibile, e, in subordine, il recupero degli spermatozoi direttamente dal testicolo o dall'epididimo con ago o mediante prelievo chirurgico. Le diverse tecniche prendono il nome di:

- PESA: "*Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*"= prelievo da epididimo con ago;
- MESA: "*Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*"= prelievo da epididimo mediante intervento chirurgico;
- TESA, o TEFNA: "*Testicular Fine Needle Aspiration*"= prelievo da testicolo con ago;
- TESE: "*TEsticular Sperm Extraction*"= prelievo da testicolo mediante intervento chirurgico.

Azoospermia Non Ostruttiva: fino all'inizio degli anni '80 si riteneva che nei testicoli dei soggetti affetti da NOA non vi fossero spermatozoi. Nel 1981 fu dimostrato che nel tessuto testicolare di questi soggetti era possibile riscontrare alcuni isolati focolai di spermatogenesi, cioè con presenza di spermatozoi. La possibilità di utilizzare questi spermatozoi per procedure di fecondazione assistita è arrivata con l'introduzione nel 1992 della tecnica di riproduzione assistita ICSI. Da allora agli individui affetti da NOA motivati ad avere un figlio proprio è possibile offrire la ricerca di spermatozoi da tessuto testicolare, da utilizzare poi per la tecnica di riproduzione assistita ICSI.

Nei casi di NOA le possibili tecniche di recupero di spermatozoi da testicolo comprendono una modalità percutanea (**TEFNA**) e due modalità chirurgiche: **TESE e Micro-TESE** ("*MICROdissection TEsticular Sperm Extraction*"). La tecnica Micro-TESE nasce per utilizzo specifico nei casi NOA, e si basa sul fatto che nel tessuto testicolare di questi soggetti i tubuli che hanno maggior probabilità di contenere spermatozoi sono identificabili al microscopio. Nei casi di NOA questa tecnica ha le maggiori probabilità di recupero di spermatozoi, a fronte del minor danno per il tessuto testicolare, ed ha inoltre un successo di circa il 45% nel recupero di spermatozoi anche in quei casi dove una precedente TESE si era rivelata inefficace.

La diagnosi in un giorno della coppia infertile: la One Stop Clinic

Come fin qui descritto, il percorso diagnostico prevede su entrambi i partners una serie di esami relativamente semplici. Troppo spesso, però, queste indagini vengono diluite nel tempo (consiglio, prescrizione, effettuazione) e negli spazi (strutture sanitarie di diversa tipologia), richiedendo un consumo di tempo e di energie che non possono che creare “ansia”. La coppia infertile vive il “tempo” come un bene prezioso sotto tutti i punti di vista. Ridurre e razionalizzare i tempi laddove è possibile può aiutare le coppie a vivere con minor ansia la condizione di infertilità.

S.I.S.Me.R., riunendo un gruppo di professionisti e coordinandoli con l'organizzazione di un centro che ha la possibilità di eseguire tutti gli esami necessari, è in grado di concentrare la fase diagnostica in una sola giornata. Questo approccio, **denominato One Stop Clinic**, richiede la disponibilità della coppia dalle 8.30 alle 17.00.

Per entrambi i partner vengono eseguiti dosaggi ormonali con esito in giornata ed il prelievo di sangue per eventuali esami genetici e/o trombofilici. La partner femminile incontra il ginecologo per una visita specialistica ed una ecografia. Viene poi sottoposta ad indagini strumentali per la valutazione della pervietà tubarica e della cavità uterina. Il partner maschile produce un campione di liquido seminale che viene utilizzato per la valutazione dei parametri di base (numero, motilità, morfologia) ma anche, quando necessario, per analisi più sofisticate in grado di mettere in evidenza alterazioni più complesse (principalmente: studio della frammentazione del DNA spermatico, della birifrangenza spermatozoaria e test FISH). L'uomo incontra poi l'andrologo per una visita specialistica ed una ecografia ed eventuali altre indagini strumentali.

Durante la giornata la coppia può inoltre partecipare a un incontro collettivo con altre coppie in trattamento dove vengono spiegate e discusse le problematiche connesse all'infertilità in presenza dello psicologo ed utilizzando materiale visivo. Alla fine della giornata e con l'esito degli esami eseguiti, la coppia ha il colloquio con entrambi gli specialisti (ginecologo e andrologo) per la valutazione finale e la impostazione del successivo programma.

Per ulteriori informazioni e dettagli è disponibile un fascicolo informativo specifico.

B) Conclusioni diagnostiche della coppia infertile

Alla fine del percorso diagnostico, anche qualora non sia stato possibile identificare chiaramente la causa primaria dell'infertilità, la popolazione di coppie infertili risulta suddivisa nelle seguenti "categorie":

1) Coppie con un fattore di **sterilità assoluta** (maschile o femminile), dove cioè si riscontra la presenza chiara di un fattore maschile o femminile che rende praticamente impossibile un concepimento spontaneo. Queste coppie rappresentano circa il 15% delle coppie infertili.

Nel caso della donna, **la sterilità assoluta** può essere:

- a) tubarica: - asportazione chirurgica od occlusione di entrambe le tube
- b) ovulatoria: - menopausa precoce (da POF, da asportazione chirurgica di entrambe le ovaie, da terapie antitumorali)
 - ipogonadismo ipogonadotropo
- c) uterina: - isterectomia (asportazione chirurgica dell'utero)
 - disgenesia (o agenesia) utero-vaginale.

Nel caso dell'uomo, la **sterilità assoluta** è rappresentata solo dalla condizione di assenza di spermatozoi nell'eiaculato, o **azoospermia**, che, come precedentemente visto, può essere ostruttiva o non ostruttiva.

2) Coppie con **infertilità idiopatica**, dove cioè l'iter diagnostico non è stato in grado di mettere in evidenza alcuna alterazione degli organi riproduttivi. Nella popolazione di coppie infertili, la infertilità idiopatica rappresenta circa il 20%. Questa percentuale si abbassa notevolmente qualora venga eseguita una idrolaparoscopia transvaginale o una laparoscopia dove la visione diretta è in grado di valutare non solo la pervietà delle tube ma anche il grado di funzionalità delle stesse o la presenza di altri fattori peritoneali quali, ad esempio, una lieve endometriosi.

Non essendo nota, la causa della infertilità idiopatica può essere lieve, e lasciare quindi buone possibilità di gravidanza spontanea, ma può essere anche molto severa, rendendo la coppia quasi sterile. Come precedentemente ricordato, lo "stress" da solo non può esserne la causa ed "aspettare" troppo prima di affrontare una decisione terapeutica può creare alla fine un ulteriore e maggiore disagio psicologico.

3) Coppie **sub-fertili**, dove la funzionalità degli organi riproduttivi risulta compromessa, ma non assente. La sub-fertilità può essere **di grado lieve, moderato o severo**. In campo **femminile**, il grado di sub-fertilità può essere classificato in base al grado di compromissione dei vari organi (**Tav. 3**).

In campo **maschile**, il grado dipende fondamentalmente dal numero totale di

spermatozoi mobili e morfologicamente normali che si riescono a recuperare con la tecnica di "capacitazione" o di "separazione nemaspermica" (Tav. 3)

- *lieve*: numero > 5 milioni
- *moderato*: numero tra 2 e 5 milioni
- *severo*: numero < 2 milioni.

La sub-fertilità è la condizione più frequente (60%) e, spesso, nella stessa coppia si associano più fattori di sub-fertilità. In questi casi, se pur ridotta a valori inferiori al 5-10%, rimane comunque la possibilità di un concepimento spontaneo, che può verificarsi anche dopo molti anni di ricerca e/o dopo il fallimento dei trattamenti.

4) Coppie con **abortività ricorrente**, cioè con tre o più episodi di aborto spontaneo (circa il 5%). Come già descritto, la abortività ricorrente può essere dovuta alla presenza di alterazioni del cariotipo di uno dei due partner od alla presenza di malformazioni uterine. Spesso, però, non si riscontra alcuna causa apparente. Oggi, in questi casi, può essere utile eseguire esami trombofilici od indagini cromosomiche sui gameti (**vedere fascicolo informativo n. 10**).

	LIEVE	MODERATO	SEVERO
Fattore Tubo-Peritoneale	<ul style="list-style-type: none"> • Fimosi • Stenosi unilaterale • Aderenze peritubariche • Endometriosi stadio I-II 	<ul style="list-style-type: none"> • Impervietà unilaterale • Stenosi bilaterale • Aderenze tube-ovaia-utero • Endometriosi stadio II-III 	<ul style="list-style-type: none"> • Sactosalpinge • Impervietà unilaterale + Stenosi controlaterale • Sindrome aderenziale • Endometriosi stadio III-IV
Fattore Ovarico	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo-anovulazione normogonadotropa 	<ul style="list-style-type: none"> • Anovulazione iperprolattinematica • PCOS 	<ul style="list-style-type: none"> • PCOS resistente • Sindrome di Kallman • Necrosi o tumori ipofisari
Fattore Uterino - Anomalie congenite	<ul style="list-style-type: none"> • Utero arcuato • Ipoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Subsetti • Utero bicorni 	<ul style="list-style-type: none"> • Setti • Utero unicorne
Fattore Uterino - Anomalie Acquisite	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromiomi # • Sinechie velamentose 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromiomi # • Endometrite cronica • Sinechie fibro-muscolari 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibromiomi # • Endometrite • Sindrome di Asherman
Fattore Maschile	n. totale di spermatozoi "idonei" recuperati > 5 milioni	n. totale di spermatozoi "idonei" recuperati ≥ 2 < 5 milioni	n. totale di spermatozoi "idonei" recuperati < 2 milioni

Tav. 3

Il grado di sub-fertilità causato dai fibromi dipende dal loro numero, dalla loro dimensione e dalla loro sede.

C) Il percorso terapeutico della coppia infertile

Il percorso terapeutico deve osservare alcune **regole** fondamentali:

- ripristinare la fertilità spontanea ogniqualvolta sia possibile;
- consigliare alla coppia un tempo “di attesa” (massimo 6-12 mesi) prima di qualsiasi trattamento quando la probabilità statistica di un concepimento naturale è ancora relativamente elevata (**Tav. 4**);
- scegliere il trattamento considerato “ottimale” in base a criteri di invasività, efficacia e rischi;
- sconsigliare di accedere al percorso terapeutico qualora esistano nella coppia condizioni tali da rendere ogni trattamento oggi disponibile ad elevato rischio di insuccesso.

PROBABILITÀ DI GRAVIDANZA SPONTANEA IN COPPIE CON INFERTILITÀ IDIOPATICA				
Durata infertilità	Età partner femminile			
	< 25 aa	26-30 aa	31-35 aa	> 35 aa
1-2 anni	52%	41%	29%	24%
2-3 anni	33%	28%	18%	12%
3-4 anni	28%	26%	7%	< 4%
> 5 anni	no casi	24%	5.5%	< 2%

Tav. 4

N.B. Se è presente un fattore di subfertilità la probabilità di gravidanza decresce ulteriormente e più rapidamente con l'avanzare dell'età.

Nella **scelta** del trattamento devono inoltre essere tenuti in considerazione:

- **l'età della partner femminile**, ricordando che, oltre i 35 anni, fattori fisiologici di declino della fecondità possono divenire più determinanti dei fattori patologici;
- **la durata della infertilità**, ricordando che una durata superiore a 3 anni può sottintendere una compromissione degli organi riproduttivi più severa di quanto gli esami diagnostici abbiano potuto mettere in evidenza;
- la possibile e frequente **associazione** di più fattori incrociati nella coppia.

Ogni coppia deve di conseguenza essere correttamente informata sulle varie possibilità di trattamento, sulle complicanze, sulle possibilità di successo. La scelta del trattamento deve essere un momento di stretta collaborazione tra medico e paziente, dove il medico ha il dovere di informare e la coppia il diritto di decidere.

Il **percorso terapeutico** viene di seguito schematizzato in base alle varie forme di infertilità.

1) Sterilità assoluta, maschile o femminile

La scelta del trattamento è determinata quasi esclusivamente dal fattore di sterilità e non è condizionata dalla durata della infertilità o, entro certi limiti, dall'età della partner femminile.

- La sterilità tubarica è una chiara indicazione per la FIVET.
- La menopausa precoce può trovare “soluzione” solo attraverso la donazione di ovociti, tecnica oggi nuovamente lecita in Italia.
- La sterilità ovulatoria da ipogonadismo ipogonadotropo deve essere trattata con gonadotropine esogene (cicli di stimolazione ovarica).
- La sterilità uterina può trovare “soluzione” solo attraverso la “maternità surrogata”, procedura che implica problematiche etico-legali che la rendono di difficile applicazione e vietata in molti contesti nazionali (compresa l'Italia).
- La sterilità maschile può essere trattata con:
 - gonadotropine esogene, in caso di ipogonadismo ipogonadotropo;
 - ricanalizzazione delle vie spermatiche e/o aspirazione percutanea o chirurgica di spermatozoi in caso di azoospermia ostruttiva;
 - estrazione chirurgica di spermatozoi in caso di azoospermia secretiva.

Ovviamente, gli spermatozoi prelevati chirurgicamente dal testicolo o dall'epididimo possono essere utilizzati solo in cicli di concepimento assistito con tecnica ICSI.

In caso di mancato recupero di spermatozoi, l'unica alternativa è rappresentata dalla donazione di seme, procedura oggi nuovamente lecita in Italia.

In casi rari, nella coppia si associano due fattori di sterilità assoluta dove l'unica possibilità può essere rappresentata dalla donazione di embrioni.

2) Coppie con infertilità idiopatica

La scelta del trattamento è altamente influenzata dall'età della partner femminile e dalla durata della infertilità.

Le scelte terapeutiche possono essere:

- attesa (max 6-12 mesi) o induzione della ovulazione associata a rapporti mirati, se l'età femminile è inferiore a 30 anni e la durata della infertilità non supera i 2 anni;
- inseminazione artificiale omologa (IAO), se la durata della infertilità non supera i 2 anni e l'età della donna non supera i 36 anni;
- FIVET, nelle altre condizioni o dopo il fallimento di cicli di inseminazione.

3) Coppie con sub-fertilità

Si ricorda che questa condizione è la più frequente, che spesso nella stessa coppia si associano più fattori (maschili e femminili) di sub-fertilità e che, nella

donna, l'avanzare fisiologico dell'età può rappresentare di per sé un fattore di riduzione della fecondità. In queste coppie la scelta del trattamento può quindi essere condizionata da: età femminile, durata della infertilità, grado di sub-fertilità, associazione di più fattori. Nella tavola 5 sono schematizzate le varie possibili scelte terapeutiche in caso di presenza dei fattori più frequentemente riscontrati nel percorso diagnostico: il fattore tubo-peritoneale ed una sub-fertilità maschile (**Tav. 5**).

Sub-fertilità ♂	Sub-fertilità tubo-peritoneale ♀			
	Normale	Lieve	Moderata	Severa
Normale	Vedere infertilità idiopatica	IAO Tratt. Chirurgico	FIVET Tratt. Chirurgico	FIVET
Lieve	IAO	IAO	FIVET	FIVET
Moderata	IAO FIVET	FIVET/ ICSI IAO	FIVET/ICSI	FIVET/ICSI
Severa	ICSI	ICSI	ICSI	ICSI

Tav. 5

Note alla tavola:

IAO: inseminazioni intrauterine con i limiti di età e durata di infertilità come indicato nel paragrafo "infertilità idiopatica".

Trattamento chirurgico:

- microchirurgia tubarica;
- trattamento di impianti endometriosisici (elettrochirurgia, termocoagulazione o laser-terapia).

Il fattore ovulatorio di sub-fertilità prevede trattamenti specifici di induzione della ovulazione o di "ovarian drilling" in caso di PCOS severa.

Il fattore uterino di sub-fertilità (in assenza di anamnesi positiva di aborti) e la sua eventuale correzione chirurgica deve sempre essere valutato nelle sue forme più severe od in preparazione ad altri trattamenti (FIVET-ICSI) nelle sue forme lievi o moderate.

4) Coppie con poli-abortività

Il percorso terapeutico dipende ovviamente dalla causa, quando questa viene identificata.

- Cause genetiche (alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi in



uno dei due partners): diagnosi pre-impianto delle alterazioni cromosomiche sull'ovocita o sugli embrioni **(vedere fascicoli informativi 6 e 10)**

- Cause uterine: correzione chirurgica, quando possibile, attraverso la isteroscopia operativa
- Trombofilia: allo stato attuale non esiste sufficiente evidenza clinica sulla efficacia e sicurezza dei trattamenti proposti, ma una recente meta-analisi sembra dimostrare che la terapia ad oggi più indicata è la somministrazione di anti-coagulanti a basso peso molecolare (\pm complesso vitamina B).

In caso di abortività ripetuta da causa non nota, la scelta empirica di una PMA sembra dimostrarsi efficace, soprattutto se associata a diagnosi pre-impianto delle alterazioni cromosomiche.



In questa collana

- 1 Infertilità di coppia
- 2 Le metodiche di procreazione medicalmente assistita
- 3 Tappe di un ciclo di concepimento assistito
- 4 Risultati dei trattamenti PMA dei Centri SISMeR
- 5 Informazioni e preparazione al ciclo di trattamento PMA
- 6 La biopsia dell'embrione e la diagnosi pre-impianto
- 7 Consensi informati
- 8 Per saperne di più
- 9 Glossario
- 10 Studio dei cromosomi in spermatozoi e cellule uovo
- 11 Laboratorio di andrologia
- 12 Documentazione sugli aspetti legislativi in Italia
- 13 Progetti di ricerca SISMeR



Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione

Via Mazzini, 12 - 40138 Bologna

T. +39 051 307307

F. +39 051 302933

pazienti@sismer.it

www.sismer.it

UNI EN ISO 9001:2008



SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO
CERTIFICATO N. 1298

CERTIQUALITY
È MEMBRO DELLA
FEDERAZIONE CISQ



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE
PER LA QUALITÀ CERTIFICATO DAL 1998