

2

LE METODICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

IVF Lite



INDICE

Le metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita	Pag. 4
• Stimolazione ovarica	Pag. 5
• Inseminazione artificiale omologa (IAO)	Pag. 5
• Fertilizzazione “in vitro” e trasferimento di embrioni (FIVET)	Pag. 6
• Induzione della crescita follicolare multipla	Pag. 7
• GIFT - ZIFT - TET	Pag. 8
• Microiniezione di spermatozoo all’interno dell’ovocita (ICSI)	Pag. 8
• AZH (Assisted Zona Hatching)	Pag. 9
Le crioconservazioni	
• Crioconservazione di ovociti	Pag. 10
• Crioconservazione di zigoti	Pag. 10
• Crioconservazione di embrioni	Pag. 10
Biopsia dei globuli polari	Pag. 11
Biopsia dell’embrione	Pag. 12
Blastocentesi	Pag. 13
Recupero di spermatozoi in caso di azoospermia	Pag. 14
Le donazioni di gameti	
• Ovodonazione	Pag. 16
• La donazione di seme	Pag. 17
La IVF LITE e il programma EasyIVF	Pag. 17
Indicazioni alle varie metodiche di PMA	Pag. 19

Le metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita

Dalla nascita della prima bambina concepita in vitro nel 1978 con la tecnica FIVET, nel corso degli anni sono state progressivamente messe a punto varianti e nuove tecniche che hanno permesso di ampliare sempre più le indicazioni e di aumentare l'efficacia dei trattamenti.

Oggi, le metodiche di procreazione medicalmente assistita (PMA) comprendono una serie di trattamenti medici che possono risolvere molte forme di infertilità.

Nella **figura 1** sono elencate le varie tecniche messe a punto negli anni. Alcune di queste metodiche sono oggi scarsamente utilizzate (la GIFT, la TET e la ZIFT), mentre le altre sono sempre più diffuse in tutto il mondo.

Dati dai vari Registri Internazionali stimano che ogni anno vengano eseguiti nel mondo più di un milione di cicli e che, grazie a queste tecnologie, siano nati più di 7 milioni di individui.

Le sentenze della Corte Costituzionale del 1 Aprile 2009 (sentenza n. 151 pubblicata su GURI del 13 maggio 2009), del 9 Aprile 2014 (sentenza n. 162 pubblicata su GURI del 18 giugno 2014) e del 14 maggio 2015 (sentenza n. 96/2015 pubblicata su GURI del 10 giugno 2015) hanno modificato alcuni dei punti cardine della Legge 40 e le conseguenti applicazioni operative della stessa. Pur rimanendo in vigore, oggi la legge 40 assicura:

- rispetto prioritario della salute psico-fisica della donna: possibilità di produrre più di tre embrioni e possibilità di non trasferirli tutti per evitare gravidanze multiple;
- possibilità di deroga al divieto di crioconservazione degli embrioni;
- possibilità di trattare i pazienti in modo personalizzato, lasciando al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere la metodologia da porre in atto sulla base delle più accreditate ed aggiornate conoscenze tecnico-scientifiche;
- possibilità di ricorrere alla donazione di gameti ove la causa di infertilità non possa essere risolta con altri tipi di trattamento;
- possibilità di ricorrere alle tecniche di diagnosi genetica preimpianto (PGD e PGS) per le coppie portatrici di o affette da patologie genetiche potenzialmente trasmissibili alla prole.

Il testo integrale della Legge 40/2004 e della Sentenza della Corte Costituzionale 151/2009 sono riportati nel fascicolo informativo n. 12.

Le metodiche di PMA si suddividono in:

- 1.** tecniche di I livello, che prevedono un concepimento "in vivo"
 - stimolazioni
 - inseminazioni
- 2.** tecniche di II livello, che prevedono il prelievo chirurgico di ovociti
 - FIVET;
 - ICSI;
 - crioconservazione di ovociti ed embrioni (nei limiti delle normative vigenti) od un prelievo percutaneo di spermatozoi dal testicolo;
 - donazione di gameti
- 3.** tecniche di III livello, che prevedono la laparoscopia (GIFT, ZIFT, TET), il prelievo chirurgico di spermatozoi dal testicolo o la diagnosi genetica preimpianto.

CONCEPIMENTI ASSISTITI		
Induzione della crescita follicolare multipla 1980 (1984)	←	→ SUSM 1990 (1990)
Crioconservazione di embrioni 1982 (1987)	←	→ ICSI 1992 (1992)
Ovodonazione 1983 (1985)	←	→ AZH 1994 (1994)
GIFT 1985 (1985)	←	→ TESA/E 1995 (1997)
Crioconservazione di ovociti 1986 (1999)	←	→ Vittrificazione di ovociti 1999 (1999)
TET – ZIFT 1988 (1988)	←	→ Microarrays dei globuli polari 2009 (2009)
MESA/E 1989 (1993)	←	→ Blastocentesi 2014 (2014)
Biopsia embrione e globulo polare 1990 (1996)	←	

Fig. 1 - L'anno a fianco della tecnica indica la prima gravidanza riportata per la metodica nella letteratura scientifica internazionale dai vari gruppi di lavoro. La data tra parentesi indica l'anno della prima gravidanza ottenuta dai medici che afferiscono attualmente al SISMeR.

Stimolazione ovarica

Rappresenta spesso il primo approccio terapeutico nei casi di infertilità idiopatica di breve durata (inferiore ai 2 anni). Consiste in una blanda stimolazione ovarica, che quasi sempre prevede l'utilizzazione del clomifene citrato, associata ad una valutazione ecografica dell'imminente ovulazione per programmare i cosiddetti rapporti mirati.

Non è consigliabile eseguire più di 2-3 cicli, dopo i quali è corretto procedere con la IAO.

Inseminazione Artificiale Omologa (IAO)

La inseminazione artificiale non rappresenta una metodica di concepimento assistito vera e propria in quanto tutto il processo avviene "in vivo".

E' indicata nei casi di infertilità idiopatica o di un fattore lieve di infertilità maschile ([vedere fascicolo informativo n. 1](#)).

Consiste nella introduzione di liquido seminale opportunamente preparato all'interno della cavità uterina utilizzando una cannula che permette il passaggio indolore e atraumatico attraverso il canale cervicale.

Il trattamento del liquido seminale è una metodica che permette di selezionare spermatozoi mobili e vitali inducendo il processo di capacitazione.

Il razionale è quello di aumentare il numero degli spermatozoi nel sito della fecondazione superando anche eventuali problemi legati al "filtro meccanico" esercitato dal muco cervicale e di ottimizzare il "timing" dell'incontro degli ovociti con gli spermatozoi. Vari studi rilevano che la possibilità di successo è aumentata dalla associazione della IAO con una stimolazione ovarica, cioè con la presenza di più follicoli ovulatori.

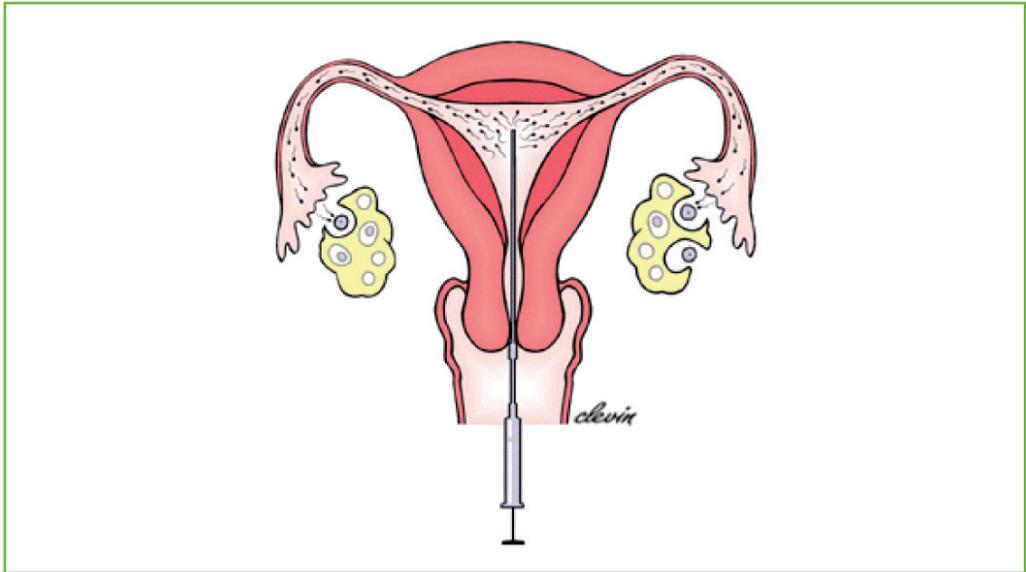


Fig. 2 - Inseminazione Artificiale Omologa

La stimolazione può essere però responsabile delle complicanze del trattamento, in particolare dell'insorgere di gravidanze multiple e della sindrome di iperstimolazione ovarica (OHSS). E' quindi raccomandabile eseguire stimolazioni blande e monitorare la risposta ovarica con controlli ecografici e, se necessario, ormonali. Per ottenere il miglior risultato che questa procedura può offrire, devono essere eseguiti almeno 3 cicli di trattamento.

Fertilizzazione “in vitro” e trasferimento di embrioni (FIVET)

La prima metodica di concepimento assistito messa a punto per la coppia sterile è stata la cosiddetta FIVET (Fertilizzazione “In Vitro” e Trasferimento in utero di Embrioni) che, nel 1978, ha permesso la nascita della prima bambina al mondo concepita “in vitro”, in una donna affetta da sterilità tubarica. Per alcuni anni, la FIVET ha rappresentato l'unica metodica disponibile; poteva essere eseguita con seme omologo del partner o con seme di un donatore, qualora il liquido seminale del partner presentasse parametri nettamente al di sotto dei valori normali.

Le tappe fondamentali della FIVET (*vedere fascicolo informativo n. 3 per i dettagli*) sono rappresentate dal prelievo degli ovociti, dalla loro fecondazione extracorporea (in vitro) e dal successivo trasferimento degli embrioni sviluppatisi all'interno dell'utero materno. Per anni “FIVET” è stato sinonimo del trattamento stesso di fecondazione “in vitro”. Oggi identifica il tipo di inseminazione che viene utilizzato per la fertilizzazione, da distinguersi dalla ICSI.



Nella FIVET l'inseminazione viene eseguita mettendo a contatto ciascun ovocita prelevato con un certo numero di spermatozoi mobili e morfologicamente normali in una piccola quantità di terreno di coltura.

Le varie tappe della fecondazione (superamento delle barriere dell'ovocita, fusione con la membrana plasmatica e penetrazione all'interno dell'ovocita) avvengono spontaneamente, seppur in condizioni "in vitro". Per poter ottenere un'elevata percentuale di fecondazione è necessario potere selezionare dall'eiaculato un numero sufficiente di spermatozoi mobili. La FIVET può quindi essere utilizzata solo quando il liquido seminale presenta parametri normali o lievemente alterati.

Induzione della crescita follicolare multipla

La prima gravidanza del 1978 fu ottenuta in un ciclo spontaneo, prelevando cioè l'unico ovocita presente normalmente nel ciclo ovulatorio della donna e trasferendo quindi un unico embrione. Fin dall'inizio degli anni Ottanta, fu chiaramente dimostrato che l'efficacia della FIVET aumentava qualora la paziente venisse stimolata con farmaci induttori dell'ovulazione per portare a contemporanea maturazione più follicoli, prelevare più ovociti e trasferire così 4-5 embrioni all'interno dell'utero nello stesso ciclo. La prima gravidanza ottenuta in un ciclo "superstimolato" risale al 1980, e da allora, l'induzione della crescita follicolare multipla è divenuta una tappa fondamentale dei cicli di Procreazione Medicalmente Assistita.

L'uso di farmaci per la stimolazione ovarica è comunque causa di una delle complicanze più severe della PMA: la "sindrome da iperstimolazione ovarica severa" (OHSS) dovuta ad una "eccessiva" risposta ovarica (*vedere fascicolo informativo n. 3*). Nel corso degli anni, i protocolli di stimolazione sono stati modificati e migliorati varie volte grazie alla disponibilità di nuovi farmaci.

Nonostante ciò, non tutte le pazienti sono in grado di produrre una crescita adeguata di più follicoli: circa il 15% presenta delle risposte ovariche "scarse" che possono richiedere la sospensione del trattamento in corso e la programmazione di un nuovo ciclo. Se questo tipo di risposta si verifica ripetutamente anche nei cicli successivi, è indice di una ridotta riserva del patrimonio follicolare e, quindi, di una ridotta possibilità di gravidanza anche con la PMA.

Dalla metà degli anni Novanta, il miglioramento delle tecnologie ha portato ad un aumento significativo delle percentuali di successo e da allora il **numero massimo di embrioni** trasferiti è stato progressivamente ridotto a 3, poi a 2, per limitare sempre più l'incidenza di gravidanze plurigemellari.

La gravidanza multipla è, a tutti gli effetti, una "complicanza" della PMA in quanto espone la madre ed i nascituri a severi rischi per la salute fisica e mentale. In pazienti selezionate (giovani ed al primo ciclo di trattamento), è consigliabile trasferire anche un solo embrione (SET = Single Embryo Transfer) per ridurre l'incidenza, ancora troppo elevata, di gravidanze gemellari, anch'esse a maggior



rischio di complicanze rispetto alla gravidanza singola. Grazie al miglioramento delle tecnologie ed alla progressiva riduzione del numero di embrioni trasferiti, le stimolazioni ovariche sono diventate sempre meno aggressive ed oggi, in casi selezionati, la nuova tendenza è di utilizzare anche stimolazioni molto leggere.

GIFT - ZIFT - TET

Queste metodiche rappresentano un approccio terapeutico più fisiologico, in quanto prevedono di trasferire i gameti o il prodotto del concepimento all'interno delle tube, là dove fisiologicamente avviene la fecondazione e dove l'embrione trascorre i suoi primi giorni di vita.

Qualora si trasferiscano nelle tube i gameti femminili e maschili (ovociti e spermatozoi) la tecnica utilizzata è la GIFT; in questa metodica la fecondazione avviene all'interno del corpo umano, cioè "in vivo".

Qualora il trasferimento nelle tube avvenga dopo l'ottenimento di una fecondazione "in vitro", si utilizza la tecnica ZIFT se si trasferiscono gli ovociti appena fecondati (zigoti) o la tecnica TET se si trasferiscono gli embrioni già in fase di divisione (a 2 - 4 cellule).

E' ovvio che il trasferimento intratubarico può essere eseguito solo qualora la funzionalità delle tube sia conservata o solo lievemente alterata.

Per eseguire queste metodiche è solitamente necessario sottoporre la paziente ad una manovra chirurgica, in anestesia generale, chiamata laparoscopia.

Queste metodiche vengono utilizzate sempre più raramente, in quanto oggi offrono percentuali di successo simili alla FIVET, tecnica che non richiede l'intervento laparoscopico.

Microiniezione di spermatozoo all'interno dell'ovocita (ICSI)

I campioni di liquido seminale con un basso numero e/o mobilità di spermatozoi, non sono in grado di fecondare gli ovociti neppure "in vitro". Le tecniche di microiniezione (che sono metodiche di inseminazione degli ovociti), hanno rappresentato un'importante conquista in quanto permettono di ottenere una fecondazione "in vitro" anche in presenza di liquidi seminali con parametri estremamente scarsi, cioè con un bassissimo numero di spermatozoi e/o con una motilità estremamente ridotta.

La prima tecnica utilizzata, la SUSM, messa a punto nel 1990, è stata completamente abbandonata nel 1993 a favore della ICSI, i cui risultati sono nettamente superiori e più facilmente riproducibili.

La ICSI prevede di iniettare, con un micromanipolatore costruito ad hoc, un unico spermatozoo direttamente all'interno del citoplasma dell'ovocita.

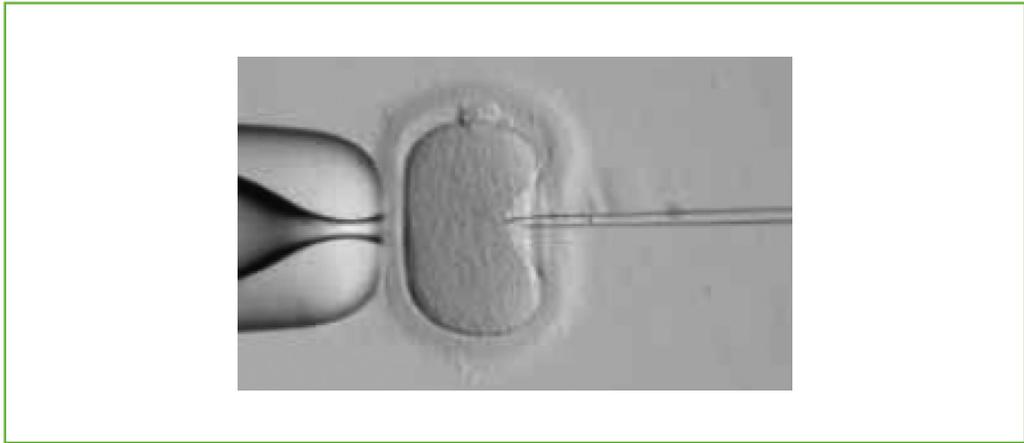


Fig. 3 - ICSI

AZH (Assisted Zona Hatching)

Questa procedura, messa a punto quasi venti anni fa, consiste nel produrre una piccola apertura nella zona pellucida degli embrioni subito prima del loro trasferimento nell'utero.

La zona pellucida è una membrana di protezione che fisiologicamente riveste l'ovocita e l'embrione fino al momento dell'impianto.

L'AZH è una metodica di laboratorio che ha lo scopo di favorire, quando ritenuto necessario, la fuoriuscita della blastocisti dalla zona pellucida per entrare direttamente in contatto con l'utero materno.

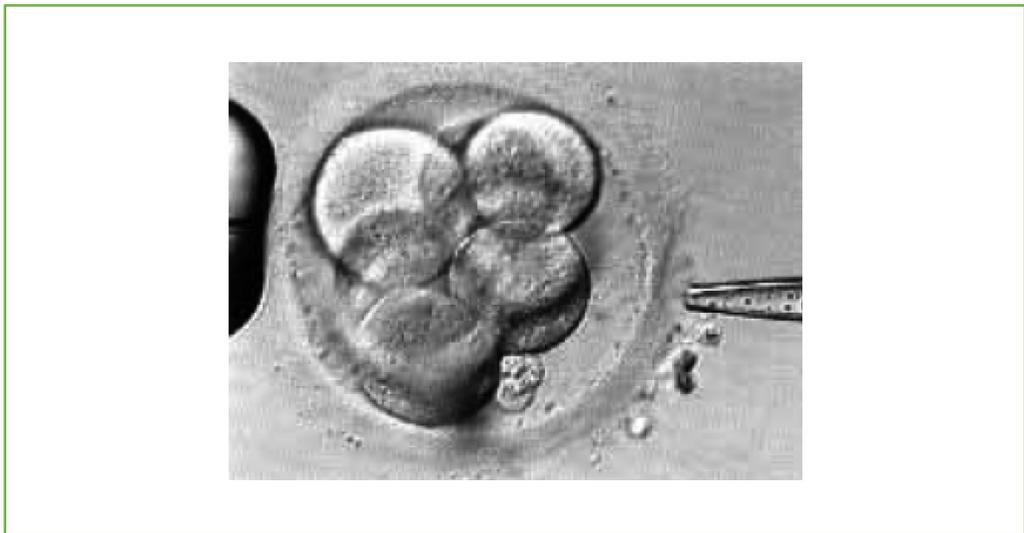


Fig. 4 - AZH



Le crioconservazioni

Crioconservazione di ovociti

La prima gravidanza a termine da ovociti congelati è stata riportata nel 1986 da Chen, cui hanno fatto seguito due primati mondiali da parte di due centri di Bologna: nel 1997 c'è stata la prima nascita ottenuta mediante la cosiddetta tecnica di congelamento lento applicata dal gruppo della Dottoressa Porcu dell'Ospedale Sant'Orsola, mentre due anni dopo è nato il primo bambino con la tecnica di vitrificazione utilizzata dal gruppo del Dottor Gianaroli presso il Centro S.I.S.Me.R. E' importante sottolineare come quest'ultima gravidanza abbia aperto le porte all'approfondimento della metodica di vitrificazione i cui risultati, con il passare del tempo, si sono dimostrati essere più che soddisfacenti.

Attualmente, presso i laboratori S.I.S.Me.R. la tecnica utilizzata è la vitrificazione. La crioconservazione di ovociti ha evidenti vantaggi di ordine etico rispetto al congelamento di embrioni e, ad oggi, presso il Centro S.I.S.Me.R. è utilizzata routinariamente per la preservazione della fertilità in pazienti che devono sottoporsi a terapie oncologiche o che, semplicemente, vogliono postporre la maternità.

Allo stato attuale, grazie alla lunga esperienza ed alla messa a punto di nuove tecniche, gli ovociti crioconservati sopravvivono allo scongelamento in alta percentuale e possono realisticamente offrire buone possibilità di gravidanza. Anche con l'attuale possibilità sancita dalla Sentenza 151/2009 di inseminare più ovociti, la crioconservazione di ovociti rimarrà quindi una procedura di routine nel processo PMA per ridurre al minimo la necessità di crioconservare embrioni. Gli ovociti scongelati devono sempre essere inseminati utilizzando la tecnica ICSI, anche qualora il liquido seminale presenti parametri di normalità.

Crioconservazione di zigoti

Lo zigote è l'ovocita fecondato, con la presenza dei due pronuclei (maschile e femminile). Lo zigote rappresenta lo stadio che ha le migliori possibilità di sopravvivenza al congelamento ed allo scongelamento. Nel nostro Centro, la crioconservazione di tutti gli zigoti è utilizzata dal 1996 nelle pazienti a rischio di iperstimolazione ovarica (OHSS) per ridurre la incidenza e la severità di questa complicanza.

Crioconservazione di embrioni

In seguito alla "superovulazione", il numero di embrioni sviluppatasi "in vitro" può superare il numero ottimale di embrioni da trasferire.

La possibilità di conservare embrioni in eccesso attraverso un congelamento in azoto liquido (a temperature inferiori a -196°C), permette alla coppia di

poterli trasferire all'interno dell'apparato genitale della partner in un momento successivo senza dover affrontare tutte le tappe di un nuovo ciclo.

La prima gravidanza ottenuta con questa metodica risale al 1982, e da allora la crioconservazione di embrioni "in eccesso" è divenuta un "imperativo" morale per tutti i Centri di Medicina della Riproduzione.

E' infatti difficile negare la necessità etica di conservare patrimoni genetici umani qualora l'alternativa sia la loro distruzione.

La Sentenza 151/2009 della Corte Costituzionale consente al medico di utilizzare la metodica di crioconservazione degli embrioni per tutelare la salute della madre e dei nascituri.

Biopsia dei globuli polari

Il primo globulo polare è un corpuscolo che viene espulso dall'ovocita nella prima fase della sua maturazione nucleare, detta prima meiosi. La meiosi è un processo che ha lo scopo di dimezzare il patrimonio cromosomico del gamete femminile che potrà così "ricevere" uno spermatozoo maturo (anch'esso con corredo dimezzato) e ricostituire nell'embrione il normale corredo cromosomico. Il primo globulo polare contiene quindi un corredo cromosomico che dovrebbe essere speculare a quello conservato dall'ovocita. Il globulo polare non ha alcun ruolo e normalmente degenera dopo alcune ore. Questo corpuscolo può essere asportato (biopsia) ed utilizzato per la valutazione del numero di cromosomi contenuti con la stessa procedura messa a punto per la biopsia del blastomero. I tempi per avere il risultato devono essere molto più rapidi: al massimo 3-4 ore per potere inseminare gli ovociti considerati idonei nei tempi giusti. La biopsia del primo globulo polare può fornire importanti informazioni sulla competenza cromosomica degli ovociti e può quindi in parte sostituire la biopsia degli embrioni per alcune indicazioni: età materna, ripetuti fallimenti di tecniche di PMA, precedenti aborti. Può inoltre rappresentare uno strumento utile per una selezione non solo morfologica degli ovociti da inseminare, qualora si abbia a disposizione un numero elevato di cellule uovo. Una volta fecondato, l'ovocita

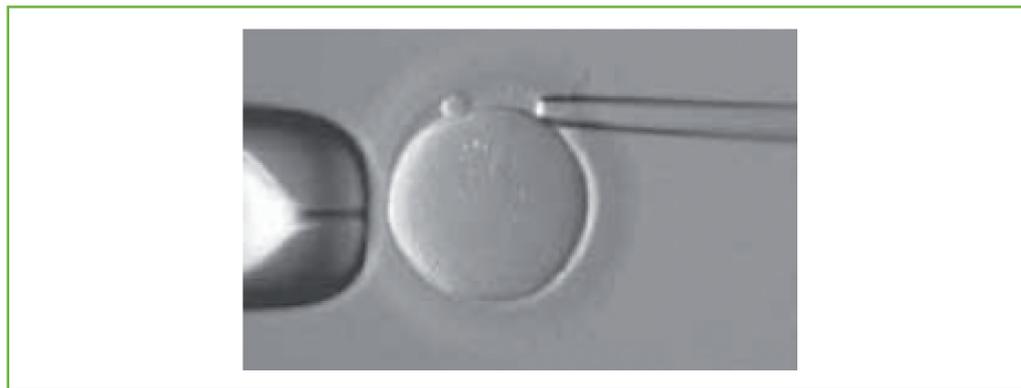


Fig. 5 - *Asportazione del primo globulo polare*

completa la meiosi ed espelle un secondo globulo polare (seconda meiosi). In certi casi, può essere necessario asportare ed analizzare tutti e due i globuli polari per aumentare la possibilità di rilevare errori della meiosi.

Recentemente sono state messe a punto metodiche diagnostiche sofisticate, microarrays e sequenziamento del genoma (NGS), che permettono l'analisi di tutti i cromosomi dei globuli polari.

Per i dettagli della tecnica si rimanda ai fascicoli informativi n. 6 e n. 10.

Biopsia dell'embrione e della blastocisti

La messa a punto di sofisticate tecniche di citogenetica e di biologia molecolare permette oggi di eseguire un'indagine genetica su un'unica cellula ed in tempi brevissimi (10-12 ore), quando normalmente sono richiesti 10-15 giorni ed un numero elevatissimo di cellule in divisione. E' quindi possibile asportare un blastomero da un embrione di 6-8 cellule (biopsia dell'embrione) ed eseguire su di esso una valutazione cromosomica prima del trasferimento dell'embrione nell'utero materno.

Recentemente è stata introdotta la biopsia del trofotoderma, che consiste nell'asportare alcune cellule di quelle che poi andranno a formare l'eventuale placenta.

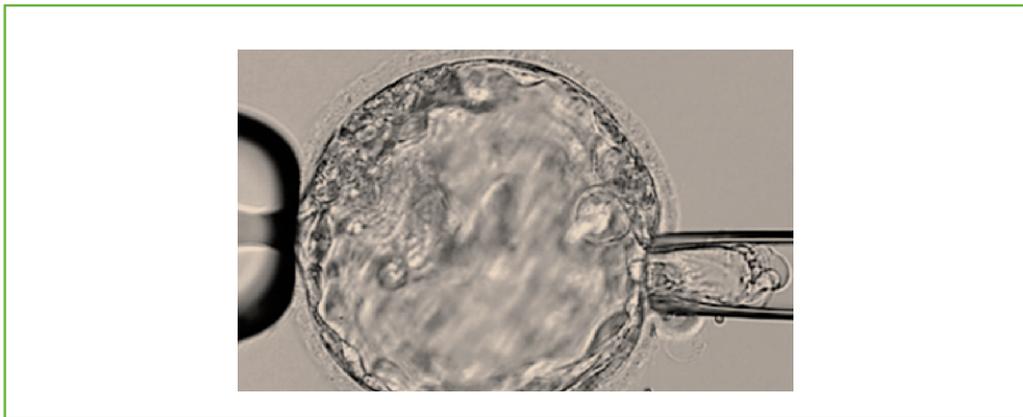


Fig. 6 - Biopsia del trofotoderma

Le indicazioni a questa tecnica sono rappresentate da:

- coppie a rischio di trasmettere alla prole gravi malattie genetiche o alterazioni cromosomiche;
- coppie ad elevato rischio di produrre embrioni con un corredo cromosomico alterato non compatibile con la vita.

Nel primo caso la tecnica si definisce PGD, nel secondo PGS. Per i dettagli delle indicazioni, della tecnica, dei risultati e dell'applicabilità oggi in Italia, si rimanda al fascicolo informativo n. 6.

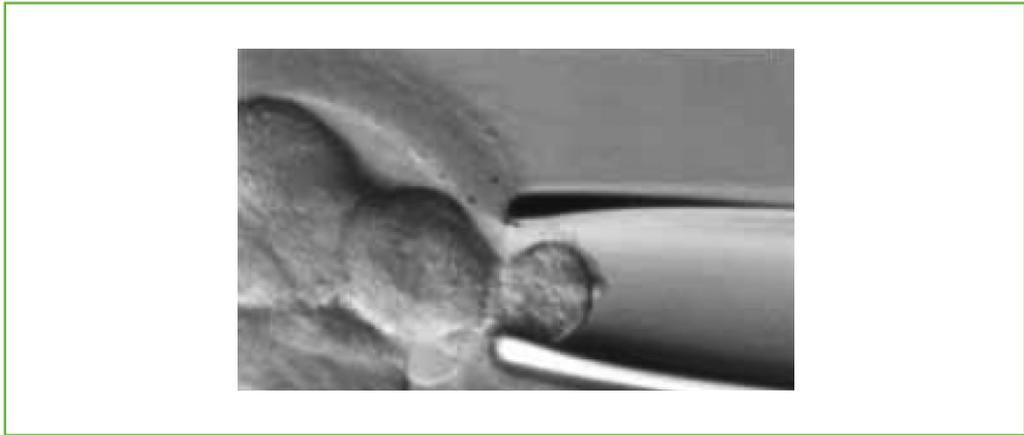


Fig. 7 - Biopsia dell'embrione

Blastocentesi

Gli studi condotti da S.I.S.Me.R. hanno rilevato che il fluido che si forma a circa 5 giorni dalla fertilizzazione all'interno del blastocele, una cavità naturale dell'embrione, contiene DNA che può essere analizzato per eseguire una diagnosi preimpianto sullo status cromosomico dell'embrione generato in vitro prima del trasferimento.

Grazie a questa tecnica, non vi è dunque più la necessità di asportare cellule dall'embrione, una procedura piuttosto invasiva, ma si può prelevare direttamente una quantità minima di questo liquido (4/5 nano-litri) per determinare lo stato di salute dell'embrione prima che esso venga trasferito in utero. Inoltre, il fluido si riforma naturalmente, permettendo di ripetere l'analisi in caso di necessità. Questa tecnica garantisce risultati sicuri al 96-97%.

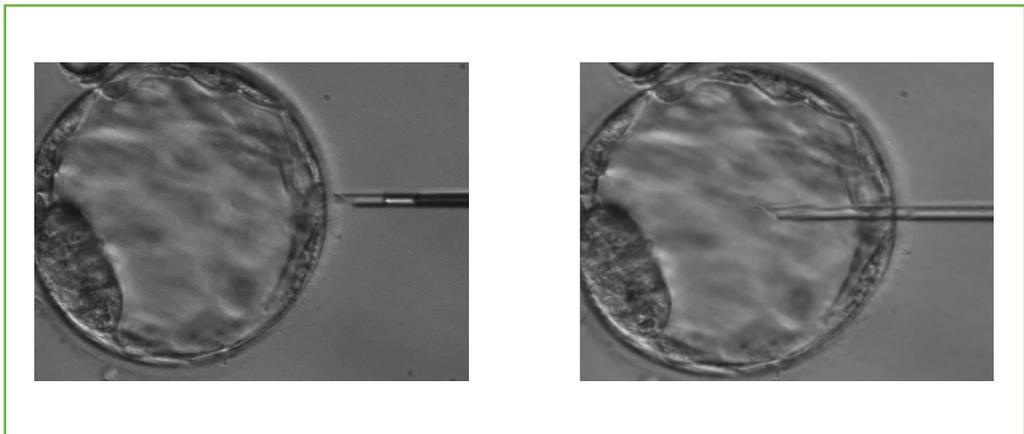


Fig. 8 - Blastocentesi

Recupero di spermatozoi in caso di azoospermia

Per azoospermia si intende l'assenza di spermatozoi nell'eiaculato, anche dopo centrifugazione. L'azoospermia può essere di due tipi: ostruttiva e non ostruttiva. Nel primo caso si trovano spermatozoi nell'ambito del parenchima testicolare nel 90% dei casi, nel secondo nel 40%.

Nelle forme ostruttive il testicolo ha e continua a produrre spermatozoi; il recupero degli stessi allo scopo di utilizzo per fecondazione assistita è pertanto praticamente certo, a prescindere dalla tecnica utilizzata.

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 Sperm Aspiration*", o "*Testicular Fine Needle Aspiration*" = prelievo da testicolo con ago;
- TESE: "*Testicular Sperm Extraction*" = prelievo da testicolo mediante intervento chirurgico.

Nei casi di Azoospermia Non Ostruttiva, o "NOA" (anche detta "azoospermia secretoria") si ha mancata produzione di spermatozoi da parte del testicolo, in assenza di ostruzione delle vie seminali; i testicoli sono caratteristicamente di volume ridotto. In anni recenti si è dimostrato che nel tessuto testicolare di soggetti con NOA è talora possibile riscontrare alcuni isolati focolai di spermatogenesi, ovvero aree con presenza di spermatozoi.

Questi spermatozoi possono essere utilizzati per microiniezione di spermatozoo all'interno dell'ovocita (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. La tecnica TEFNA ha qui limitatissime possibilità di recupero di spermatozoi, in quanto con il prelievo viene asportata una minima quantità di materiale, in una situazione in cui esistono poche, isolate aree in cui vi sono spermatozoi. La tecnica TESE, che consiste in prelievo chirurgico di tessuto testicolare, ha una possibilità di recupero di spermatozoi in casi di NOA decisamente superiore alla metodica TEFNA, a scapito però del sacrificio di un volume maggiore di tessuto testicolare, in soggetti che di base partono con un ridotto volume testicolare.

La tecnica Micro-TESE ("*MICROdissection Testicular Sperm Extraction*") nasce per utilizzo specifico nei casi NOA, e si basa sul dato che nel tessuto testicolare di questi soggetti i tubuli che hanno maggior probabilità di contenere spermatozoi sono identificabili al microscopio, in quanto di diametro maggiore, più scuri, e più vicini ai vasi sanguigni (**Fig. 9**).

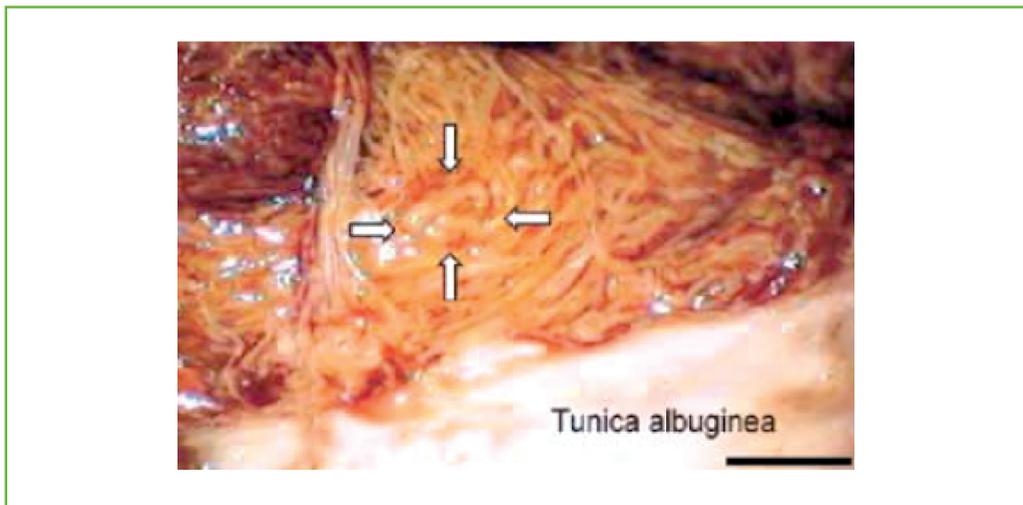


Fig. 9 - Immagine di tubuli seminiferi dilatati (freccie) nel contesto di tessuto testicolare. Visione al microscopio operatore.

La procedura viene eseguita in regime di Day-Hospital, con intervento chirurgico condotto mediante microscopio operatore (Fig. 10).



Fig. 10 - Microscopio operatore

Le principali innovazioni introdotte dalla tecnica Micro-TESE sono:

- *aumentare le probabilità di recupero di spermatozoi*: la tecnica Micro-TESE ha dimostrato di essere superiore rispetto alla TESE nel recupero di spermatozoi in tutti gli studi che hanno paragonato le due metodiche;
- *ottenere spermatozoi anche quando la TESE ha fallito (la "Micro-TESE di salvataggio")*: anche in caso di precedente esito negativo di ricerca spermatozoi mediante tecnica TESE vi può essere un risultato positivo in circa il 45% dei casi mediante Micro-TESE;

- 
- *minimizzare la perdita di tessuto testicolare*: un aspetto importante nell'ambito della ricerca di spermatozoi è la salute dell'uomo, intesa come tutela e rispetto della produzione di Testosterone, un ormone sessuale maschile, da parte dei testicoli. Il Testosterone è infatti prodotto da cellule altamente specializzate, le cellule di Leydig, frammiste al tessuto testicolare. Pertanto, quando si asporta del tessuto testicolare per cercare spermatozoi, inevitabilmente si asportano, sacrificandole, anche le preziose cellule di Leydig. Questo aspetto è ancora più importante nei casi di NOA, in quanto il volume testicolare è ridotto. In quest'ottica la tecnica Micro-TESE è risultata più vantaggiosa rispetto alla tecnica TESE in quanto viene asportata una minore quantità di tessuto testicolare.

In conclusione, in casi di Azoospermia Non Ostruttiva, o "NOA", la tecnica Micro-TESE è la procedura che 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.

Le donazioni di gameti

Ovodonazione

La fecondazione "in vitro" di ovociti umani ha reso possibile la donazione di queste cellule (cioè del gamete femminile) da una donna all'altra.

Questa metodica ha aperto una possibilità di gravidanza a tutte quelle pazienti che, pur possedendo un utero integro, non sono in grado di fornire i propri ovociti per il concepimento: donne che entrano precocemente in menopausa, donne le cui ovaie sono state asportate chirurgicamente o non sono più funzionanti a causa di terapie antitumorali, donne che presentano ripetutamente una scarsa risposta ovarica alla stimolazione.

Dal 1983, anno della nascita del primo bambino attraverso una ovodonazione, questa metodica si è diffusa rapidamente, nonostante le implicazioni etico-giuridiche che possono insorgere. Dopo 10 anni di divieto assoluto di donazione di gameti, a seguito della sentenza 162/2014 della Corte Costituzionale questa metodica è oggi nuovamente lecita in Italia e viene routinariamente eseguita presso S.I.S.Me.R., che vanta la prima nascita di una bambina da ovocita donato nel 1985.

Attualmente S.I.S.Me.R. collabora con diverse criobanche europee per il reperimento di ovociti. Le direttive europee garantiscono tracciabilità e sicurezza dei gameti donati.

La donazione di seme

Questa tecnica è utilizzata da oltre 50 anni. Oggi la necessità di ricorrere alla donazione di seme si è molto ridimensionata grazie alla messa a punto delle varie tecnologie prima descritte in grado di offrire possibilità riproduttive anche a uomini con fattori severi di infertilità.

In base alle caratteristiche della partner femminile, la donazione di seme può essere eseguita con una tecnica di primo livello (inseminazione) o attraverso la fecondazione in vitro. A seguito della sentenza 162/2014 della Corte Costituzionale anche questa metodica è oggi nuovamente lecita in Italia e viene routinariamente eseguita presso S.I.S.Me.R.

La IVF LITE

Quando si parla di trattamenti per l'infertilità, è necessario che ciascuna coppia si sottoponga a più cicli di "terapia" per poter ottenere da quella procedura terapeutica il massimo delle possibilità di successo. Ogni trattamento deve quindi prevedere, di per sé, un minimo di tre cicli e, in certi casi, anche sei.

Questo approccio è comune per le stimolazioni ovariche, per le inseminazioni intrauterine e per le terapie mediche in genere, ma diventa più complesso per i trattamenti PMA (FIVET/ICSI) a causa del maggiore impegno che queste procedure terapeutiche richiedono sotto vari punti di vista: disponibilità di tempo, stress psicologico, invasività della tecnica, costo economico.

L'atteggiamento comune delle coppie è quindi quello di "affrontare" un ciclo PMA alla volta e di non considerare fin dall'inizio un trattamento che preveda almeno tre cicli.

Diventa di conseguenza un imperativo per i medici offrire in "quel singolo ciclo" un trattamento il più possibile personalizzato, applicando tutte le tecnologie oggi disponibili, ed adattando ogni fase del trattamento alla singola coppia.

Alla luce di queste considerazioni, S.I.S.Me.R. offre a coppie selezionate la possibilità di entrare in un programma innovativo, denominato IVF Lite, che può essere scelto in alternativa al "singolo ciclo" convenzionale. Lo scopo è quello di rendere più "leggero" ogni singolo trattamento per favorire fin dall'inizio la programmazione di tre cicli.

La IVF Lite prevede una stimolazione "leggera" (utilizzando un protocollo fisso e un dosaggio minimo di farmaci) ed un ridotto numero di monitoraggi. Un massimo di 3-5 ovociti vengono inseminati con tecniche FIVET o ICSI, senza crioconservare eventuali ovociti in soprannumero.

Rispetto al trattamento convenzionale, la IVF Lite ha quindi il vantaggio di:

- ridurre il tempo che la paziente deve mettere a disposizione del centro;
- ridurre i costi per ciclo di trattamento;
- ridurre il rischio di OHSS;
- permettere più facilmente la ripetizione del trattamento in tempi brevi.



Ha lo svantaggio della non flessibilità e dell'impossibilità di utilizzare altre tecniche (biopsia del globulo polare, coltura a blastocisti, biopsia degli embrioni). Questo approccio può prevedere una minor efficacia per "singolo ciclo", ma la novità è nel valutare l'efficacia del trattamento "in toto", nel contesto dei tre cicli. Questa metodica si applica in particolare a coppie con partner femminile giovane e partner maschile non azoospermico.

Il programma EasyIVF

Presso il Centro S.I.S.Me.R. è possibile accedere all'innovativo programma EasyIVF, che prevede che tutta la fase preliminare del ciclo FIVET/ICSI possa essere eseguita mediante una apposita piattaforma informatica on-line, permettendo un notevole risparmio sia in termini economici che di tempo per i pazienti.

Questa tipologia di trattamento è rivolta a coppie giovani e non affette da fattori di infertilità severi. Per tutte le informazioni su questo programma è possibile consultare il sito www.easyivf.it.

Criteria di inclusione per il programma EasyIVF

Partner Femminile	Partner Maschile
<ul style="list-style-type: none">- Età inferiore a 38 anni- Assenza di endometriosi III-IV stadio- Assenza di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) conclamata- Indice di massa corporea (BMI) minore di 30- Assenza di patologie infettive (Epatite B e C, HIV)- Assenza di anomalie del cariotipo	<ul style="list-style-type: none">- Assenza di azoospermia- Assenza di patologie infettive (Epatite B e C, HIV)- Assenza di anomalie del cariotipo

Indicazioni alle varie metodiche di PMA

	IUI	FIVET	ICSI	AZH	TESE/ MESA/ Micro- TESE	Biopsia globuli polari	PGD	PGS	Donazione di ovociti	Donazione di seme	IVF Lite	EasyIVF
Infertilità idiopatica	X	X									X	X
Fattore tubarico		X									X	X
Endometriosi lieve	X	X									X	X
Endometriosi severa		X	X									
Fattore maschile lieve-moderato	X	X									X	X
Fattore maschile severo			X									
Azoospermia			X		X							
Fallimento TESE/ Micro-TESE									X			
Poliabortività						X		X				
Età femminile ≥38 anni				X		X						
Ripetuta mancata risposta ovarica alla stimolazione									X			
Cariotipo alterato						X	X	X				
Rischio di trasmissione di malattie genetiche							X					
Precedenti cicli PMA senza successo				X		X		X				
Menopausa precoce									X			

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 CSO



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE
PER LA QUALITÀ CERTIFICATO DAL 1998