



Santina Ugolini

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: ASPETTI MEDICI

L'OMS definisce la sterilità come l'assenza di una gravidanza dopo 2 anni di rapporti regolari e completi. Capita spesso che una donna venga in consulenza pensando di essere sterile perché non è riuscita a concepire dopo tre mesi di rapporti.

Il mio compito in tali casi è di tipo educativo: attraverso le informazioni relative alla fertilità umana, riesco a mettere nella giusta luce l'esperienza che la paziente mi porta, rassicurandola.

Esiste infatti una normale quantità di tempo richiesta per ottenere una gravidanza.

In ogni ciclo ovulatorio le coppie normali hanno solo il 25% di probabilità di ottenere una gravidanza.

E' classica la tabella di Guttmacher (1956).

Mesi di esposizione	% di gravide
3 mesi	57%
6 mesi	72%
1 anno	85%
2 anni	93 %

Un fattore importantissimo quando si parla di sterilità è l'età della coppia. Soprattutto della donna.

La fertilità femminile nella specie umana è massima a 20 anni; a 30 anni è la metà che a venti e a 38 anni si è nuovamente dimezzata.

Altro dato importante: l'età media della prima gravidanza in Italia è 30 anni.

Il primo discorso da fare in relazione alle cause di sterilità è dunque quello relativo alla normale diminuzione della fertilità correlata all'invecchiamento.

Ed ecco il paradosso: a 35 anni (più che a 20) sarebbe normale aspettare i classici 2 anni prima di dichiarare sterile una coppia. Però c'è la consapevolezza che dopo i 38 anni la fertilità femminile si riduce sensibilmente, soprattutto per la scadente qualità degli ovociti. Pertanto, spesso si prescrivono le indagini preliminari (valutazione ecografia dei follicoli, dosaggio ormonale, spermogramma) dopo un anno.

CAUSE DI STERILITÀ

Nella donna:

- Mancanza di ovulazione 15%
- Patologia tubarica, uterina o pelvica 35%

Nell'uomo:

- Alterazioni anatomiche
- Alterazioni dello sperma

Complessivamente il 35%.

Esiste poi un 5% di problemi rari e un 10% di sterilità che resta inspiegata.

LA STERILITÀ FEMMINILE

Si citano solo per amore di completezza le cause cromosomiche della sterilità femminile.

- sindrome di Turner (45X0);
- sindrome di Morris(46XY): soggetti fenotipicamente femmine per la mancanza del recettore per gli androgeni;
- Soggetti con patrimonio cromosomico XXX;
- Mosaicismi delle precedenti alterazioni cromosomiche.



In tutte queste donne, la storia clinica di amenorrea primaria ha portato alla diagnosi già durante l'adolescenza.

In esse, un utero rudimentale o assente rende la gravidanza impossibile. Come per quelle cui è stato asportato l'utero a causa di tumori o a seguito di incidenti (anche medici!), l'unica soluzione è la gravidanza surrogata: il cosiddetto utero in affitto.

PATOLOGIA UTERINA, TUBARICA O PELVICA

Esistono uteri doppi o divisi da un setto più o meno completo, inadatti a portare a termine una gravidanza, così come possono formarsi fibromi intracavitari (di almeno 3 cm, con sviluppo verso la cavità superiore al 50%).

In tutti questi casi, la terapia è chirurgica e vi si ricorre solo dopo due o più aborti, a seconda delle caratteristiche dell'evento (sarebbe superficiale addebitare l'aborto automaticamente alla malformazione).

L'impervietà tubarica può corrispondere ad un'agenesia o ad un'occlusione primitiva delle tube (genetica). Più frequentemente è secondaria a flogosi, endometriosi o ad aderenze conseguenti a precedente chirurgia pelvica.

Quando è possibile, si ricorre all'intervento di disostruzione o ricostruzione.

Dopo un intervento di questo tipo si dà tempo un anno per il concepimento, poi si ricorre alla PMA.

MANCANZA DI OVULAZIONE

Può essere presente in donne con cicli mestruali normali, in quelle con oligomenorrea e ovviamente nell'amenorrea secondaria.

Sottolineo ancora l'importanza dell'età della donna, soprattutto in relazione al suo ritmo mestruale: è più fertile una ventenne che mestrua ogni 40, 50 giorni che una quarantenne con un ciclo perfetto di 28 giorni!

- Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)
- Menopausa Precoce (POF)
- Anovulatorietà non correlata ad altre alterazioni

sono le condizioni che più spesso arrivano all'osservazione del clinico.

Nelle prime due si ipotizza o si riconosce un'alterazione genetica.

L'anovulatorietà può coesistere con un regolare ciclo mestruale; può essere presente nell'oligomenorrea e ovviamente è sempre presente nell'amenorrea, anche se ho conosciuto una donna – con habitus anoressico – che ha avuto tre figli senza mai avere la mestruazione...

Alla 6^a settimana di gestazione le gonadi dell'embrione contengono sia le cellule germinali che daranno origine agli ovociti sia quelle che daranno origine agli spermatozoi.

E' la presenza del cromosoma Y a determinare la cascata di eventi che porterà alla formazione del maschio.

In assenza dell'Y, l'apparato genitale si differenzia in senso femminile.

Gli ovociti sono presenti nell'ovaia del feto femmina dal 4° mese di vita intrauterina.

Sono 5 – 7 milioni! Già prima della nascita inizia quel processo di atresia che ne ridurrà di continuo il numero: alla nascita sono circa 1 – 2 milioni.

Il processo di atresia dei follicoli avviene in parallelo al processo di maturazione degli ovociti. Quando il patrimonio ovarico si è esaurito, comincia il climaterio. Se questo accade prima dei 40 anni (1% dei casi) si parla di menopausa precoce.

L'ovo-donazione era una via percorribile prima della legge 40/2004 per risolvere questo tipo di sterilità.

Non è difficile indurre l'ovulazione: esistono farmaci uguali all'FSH e all'LH naturali che solitamente vengono impiegati in tali situazioni. Soltanto, non ci si limita a far maturare un ovocita.

Normalmente se ne svegliano 5, 6 al mese; uno matura, gli altri vanno in atresia.

L'induzione dell'ovulazione ha lo scopo di far maturare il minor numero di ovociti, -se si tratta di una fecondazione intrauterina - mentre ne deve produrre un buon numero (7-10 con i protocolli "mild"



attualmente in uso) se si deve scegliere i migliori (che si prelevano con una laparoscopia), per la fecondazione in vitro.

LA STERILITA' MASCHILE

Abbiamo detto che il 35% delle cause di sterilità è costituito dalle alterazioni dello sperma.

I parametri per definire normale un eiaculato sono stati più volte modificati. Essi devono tener conto della quantità del liquido, del numero di spermatozoi, della loro motilità, della loro forma e della presenza di elementi della serie bianca del sangue.

L'OMS ha fissato questi parametri da intendere come linee guida:

Volume	2,0 ml o più
Concentrazione spermatica	20,0 milioni/ml o più
Motilità	50% o più con progressione rettilinea o 25% o più con progressione rapida entro 60 min. dall'eiaculazione
Cellule ematiche bianche	meno di un milione/ml

Esistono poi vari test tesi a valutare la funzionalità spermatica e l'eventuale presenza di anticorpi.

Rilevata l'anomalia spermatica, è utile una valutazione da parte dell'urologo per verificare a che livello è l'alterazione e se è possibile correggerla.

ALTERAZIONI ANATOMICHE

L'IPOSPADIA MARCATA può causare la deposizione dello sperma al di fuori della vagina.

DIABETE, ALTERAZIONI NEUROLOGICHE e la PROSTATECTOMIA possono causare eiaculazione retrograda in vescica.

L'OSTRUZIONE o L'ASSENZA DEI DEFERENTI sono causa di azoospermie: la biopsia testicolare permette di verificare la capacità di produrre spermatozoi. L'ostruzione può essere trattata chirurgicamente: la pervietà si ottiene nel 90% dei casi mentre si ottengono il 50-60% di gravidanze.

PAROTITE, CRIPTORCHIDISMO (mancata discesa dei testicoli nello scroto) o SINDROME DI KLINEFELTER (patrimonio cromosomico 47XXY) si accompagnano a danno o malsviluppo testicolare, con conseguente grave oligospermia o azoospermia.

E' importante curare QUALUNQUE INFEZIONE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO in quanto la presenza di leucociti nel liquido seminale diminuisce sia la motilità degli spermatozoi che la loro capacità di penetrazione nell'ovocita.

I DISTURBI ENDOCRINI sono una causa poco frequente di sterilità maschile: l'aplasia delle cellule germinali si accompagna ad elevati livelli di FSH, negli uomini ipogonadotropi il testosterone è basso, mentre l'iperprolattinemia si associa di solito ad impotenza.



IL TUMORE DEL TESTICOLO, prevalente tra i 20 e i 40 anni, può essere causa di sterilità non tanto per la necessaria asportazione (è sufficiente un testicolo funzionante per assicurare la fertilità), quanto per la chemioterapia che spesso viene associata.

IL VARICOCELE è un'anomala tortuosità e dilatazione delle vene del plesso pampiniforme all'interno del cordone spermatico. Aumenta la temperatura testicolare provocando una maturazione anomala degli spermatozoi. Ricordo che gli spermatozoi maturano in modo ottimale a 36°C.

Il 25-30% degli uomini sterili ha un varicocele, più spesso a sinistra a causa dello sbocco diretto della vena spermatica nella vena renale.

La legatura del varicocele provoca un tasso di gravidanza del 30-50%.

Sebbene gli effetti positivi del trattamento siano stati messi in discussione, l'intervento è comune pratica clinica negli uomini che presentano uno spermogramma alterato e sterilità.

In popolazione generale è presente nel 10-15% degli uomini con spermogramma normale. In tal caso non va operato ma tenuto sotto controllo

E' possibile una prevenzione primaria della fertilità maschile?

Alcool, fumo, cannabis, cocaina, ecstasy e oppiacei agiscono in vario modo, alterando ormoni, libido e/o spermogramma.

Anabolizzanti usati da chi fa palestra, biancheria aderente e scarsa igiene incidono rispettivamente sui livelli di testosterone, sulla temperatura testicolare e sul tasso di infezioni.

Queste conoscenze hanno mai cambiato il comportamento di qualcuno?

Il tema è aperto e complesso!

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Quando?

INDICAZIONI ASSOLUTE:

- azoospermia (si cercano gli spermatozoi in corso di biopsia testicolare e si conservano. Infatti anche nella S. di Klinefelter vi è un 30% di probabilità di trovare spermatozoi nel testicolo e si sa che tale presenza si deteriora con il passare del tempo).

INDICAZIONI RELATIVE:

- menopausa precoce
- assenza di tube
- coppie con fertilità spontanea ridotta
- dopo terapia specifica (ad un anno da un intervento di endometriosi piuttosto

che di ripristinata pervietà delle tube o dei dotti deferenti).

NB: La legge 40/2004 proibisce la donazione dei gameti. La sterilità legata ad una loro assenza (azoospermie assolute, menopausa precoce) non è più correggibile.

Quali sono le tecniche?

Premessa: qualunque sia la tecnica usata, la donna va preparata stimolando l'ovulazione con un'adeguata quantità di gonadotropine (si tratta di iniezioni intramuscolari in dose variabile in rapporto alla risposta ovarica del soggetto). Oppure si possono usare estrogeni poco attivi ma capaci di legarsi al recettore a livello ipotalamico, provocando una scarica di gonadotropine endogene (è una terapia per bocca).

Il monitoraggio della crescita follicolare è ecografico.



Nel caso in cui sia previsto il prelievo degli ovociti (tutte le tecniche ad esclusione dell'inseminazione intrauterina), questo va effettuato mediante laparoscopia, in anestesia generale.

A seconda della patologia femminile riscontrata e della qualità dello sperma, si può praticare:

INSEMINAZIONE INTRAUTERINA: si pratica nei casi di anovulatorietà con sperma normale.

Lo sperma va deposto direttamente in cavità uterina, al momento dell'ovulazione, con un catetere, attraverso il canale cervicale.

In tre, quattro inseminazioni si ottengono il 90% di gravidanze.

GIFT (Gamete Intra Fallopian Transfer) : deve essere aperta almeno una tuba. Si usa quando la causa di sterilità è sconosciuta; quando la donna ha sofferto di endometriosi (che riduce la fertilità anche se non si sa perché); se vi è un fattore immunologico o quando almeno 3-4 inseminazioni intrauterine hanno fallito. L'alterazione dello sperma deve essere lieve o moderata.

In corso di laparoscopia si introduce in entrambe le tube un catetere che contiene sia gli ovociti (di solito 2 per tuba) che gli spermatozoi (100 milioni), separati da una bolla d'aria.

La percentuale di successi è il 25%.

I limiti della GIFT sta negli alti costi. Vi è necessità di ricovero, di attrezzature sofisticate ed è meno ripetibile di altre tecniche.

FIVET (Fertilizzazione In Vitro E Trasposizione In Utero): la patologia tubarica e le gravi alterazioni dello sperma costituiscono indicazione per effettuarla.

Si mettono su una piastra di Petri ovociti e spermatozoi adeguatamente preparati. A fecondazione avvenuta, si trasferiscono 3, 4 embrioni in utero (a seconda dell'età della donna e della qualità degli stessi) quando sono allo stadio di 2 massimo 4 cellule.

NB: ricordo che la Corte Costituzionale ha dichiarato incostituzionale sia la norma che limitava a 3 il numero di embrioni da fecondare che la necessità di impiantarli tutti subito, di fatto riaprendo la porta alla crio-conservazione.

I risultati: le gravidanze cliniche sono il 14 – 20%. I nati vivi sono invece il 9 –16%.

ICSI (Iniezione Spermatica Intra Citoplasmatica) e IMSI (Intracytoplasmatic Morphological Selected Iniection) : si tratta di un'inseminazione in vitro particolare. Basta avere un solo spermatozoo disponibile: viene inserito "a forza" nell'ovocita.

Nel caso della IMSI, si effettuano una serie di analisi sui - pochi – spermatozoi disponibili per cercare di capire quale sia il migliore. Poi si procede come per la ICSI.

Sia ICSI che IMSI vengono usate nei casi in cui il numero di spermatozoi disponibile è bassissimo; di solito sono spermi provenienti da biopsie testicolari.

Poiché la Legge 40/2004 vieta il ricorso al donatore di gameti, i centri che si occupano di PMA si stanno impegnando ad affinare sempre più le tecniche relative al recupero dei rari spermatozoi presenti nelle biopsie testicolari e all'impiego degli stessi nella ICSI/IMSI.

Ma esistono malattie genetiche legate alla sterilità maschile intesa come azoospermia? La risposta è sì, ma il dibattito esula dai nostri obiettivi.

Ricordo soltanto che l'incidenza complessiva di malformazioni nei nati da fecondazione spontanea, si aggira attorno al 5%, mentre nei nati da fecondazione medica assistita è di circa il 6%: "un bambino in più" disse un collega esperto, al termine della sua relazione sull'argomento. Non sembrava molto preoccupato.