

ART ed endometriosi

E. BARONI, L. RIENZI, S. FERRERO, M. IACOBELLI, F. SAPIENZA, M.G. MINASI,
S. ROMANO, E. GRECO, F. UBALDI

L'endometriosi rappresenta il 5-7% delle cause femminili di infertilità di coppia ed è presente nel 25-40% delle donne infertili, rispetto al 5-10% della popolazione generale (Verkauf, 1987; Berube et al., 1998).

I meccanismi con i quali l'endometriosi altera la fertilità non sono completamente chiariti e sicuramente sono vari. Mentre l'endometriosi moderata o severa (stadio III/IV) causa infertilità sulla base di alterazioni meccaniche (aderenze e alterazione dell'anatomia pelvica), l'influenza della malattia allo stadio I/II sulla fertilità rimane ancora controversa. Varie sono le teorie che cercano di spiegare come questa malattia possa alterare la fertilità. Agli stadi lieve e moderato è possibile che l'endometriosi possa avere a livello oocitario un effetto diretto negativo, così come sullo sviluppo e l'impianto embrionario a causa di un'azione paracrina di interleuchine e altre citochine, di un'alterazione nella risposta infiammatoria e a causa di fattori autoimmunitari (Cunha-Filho et al., 2003). Gli Autori che riscontrano scarso successo in termini di tasso di impianto dopo fertilizzazione in vitro, sostengono che esistano interferenze fin dalla follicologenesi. Numerosi fattori paracrini secreti dalle cellule della granulosa e presenti nel fluido follicolare, quali il TNF α , PG F2, le cellule NK, linfociti B, etc., possono interferire con lo sviluppo oocitario (Carlberg, 2000).

Il trattamento medico e chirurgico dell'endometriosi allo stadio I/II è associato ad un miglioramento dei sintomi, ma solo ad un minimo incremento della fertilità (Adamson 1993; Marcoux S., 1997).

Esistono evidenze scientifiche che dimostrano l'efficacia dell'induzione della crescita follicolare multipla associata a rapporti mirati o a inseminazione intrauterina (IUI) in pazienti che abbiano almeno una tuba pervia, rispetto alla terapia d'attesa dopo trattamento chirurgico laparoscopico (Karabacak et al., 1999). La fertilizzazione in vitro (FIVET) invece rappresenta una tecnica di elezione in caso di fallimenti con altri tentativi terapeutici

e in presenza di più fattori di sterilità. Questa procedura corregge non solo la disfunzione endocrina e oocitaria, ma ripristina il meccanismo di captazione oocitaria e di trasporto embrionale delle tube ed elimina i potenziali effetti negativi dell'ambiente intraperitoneale sulla fertilità. In caso di endometriosi allo stadio III/IV, il trattamento chirurgico è efficace nel risolvere l'infertilità poiché permette di correggere le alterazioni dell'anatomia pelvica (Tokushige et al., 2000), ma le probabilità di gravidanza sembrano essere maggiori dopo 2 cicli di FIVET (71%) rispetto a 9 mesi di attesa dopo chirurgia (24%) (Pagidas et al., 1996).

La chirurgia laparoscopica è il *gold standard* per il trattamento degli endometriomi. Tuttavia l'indicazione chirurgica degli endometriomi in pazienti infertili è tuttora controversa. Infatti diversi studi retrospettivi da tempo riportano una ridotta risposta ovarica alle gonadotropine dopo cistectomia laparoscopica come se quest'ultima determini una perdita della riserva follicolare (Hemmings et al., 1998), ipotesi avvalorata anche dall'osservazione di un numero inferiore di ovociti recuperati per la fertilizzazione in vitro (Geber et al., 2002). Anche Muzii nel 2002 osservò che il 54% delle capsule di endometriomi ottenuti con *stripping* laparoscopico, conteneva tessuto ovarico sano. Anche l'impatto degli endometriomi sull'*outcome* della procreazione medicalmente assistita (PMA) è dibattuto (Mahutte et al., 2002; Garcia-Velasco et al., 2004). Sebbene sia ormai stabilito che gli stadi avanzati di endometriosi possano essere associati ad alterazioni anatomiche della fertilità, altri effetti non sono ancora ben chiari. È stato suggerito da alcuni Autori che la presenza di una cisti endometriosa possa peggiorare la qualità oocitaria nello stesso ovaio, possa ridurre la risposta ovarica alla iperstimolazione ovarica controllata e possa ridurre i tassi di fertilizzazione e impianto (Mahutte et al., 2002; Garcia-Velasco et al., 1999). Di conseguenza il *management* dell'endometrioma nelle pazienti infertili deve basarsi su un insieme di variabili quali l'età della donna, la sua riserva ovarica, la sintomatologia clinica e la certezza della diagnosi, per poter indirizzare la paziente alla chirurgia o direttamente alla stimolazione ovarica.

Un'alternativa più conservativa alla chirurgia è rap-

presentata dall'aspirazione eco-guidata dell'endometrioma, prima di procedere alla FIVET. I miglioramenti ottenuti a livello di alcuni parametri (livelli di estradiolo, qualità ovocitaria, tasso di fecondazione) (Pabuccu et al., 2004) potrebbero essere dovuti alla riduzione di tessuto endometrioso che influenzava il meccanismo di selezione e maturazione ovocitaria, oppure per la decompressione del tessuto ovarico con conseguente rivascularizzazione intraovarica.

Se la presenza di endometriosi riduce il tasso di gravidanza in caso di FIVET (Barnhart et al., 2002), allora è logico pensare che il trattamento della malattia immediatamente prima del ciclo possa migliorare l'*outcome*. Diversi studi hanno dimostrato infatti che 4-12 settimane di pre-trattamento con analoghi del GnRH migliorano i risultati rispetto al protocollo standard (Rickes et al., 2002); questo perché la somministrazione prolun-

gata dell'agonista potrebbe ridurre le concentrazioni di interleukina-1 e del TNF nel liquido peritoneale delle cellule endometriali.

Dati assolutamente non univoci esistono anche sull'adeguatezza endometriale nelle pazienti affette da endometriosi.

In conclusione, diverse possono essere le cause, anche concomitanti, ma sembra che la qualità ovocitaria e embrionaria siano i fattori più imputabili. Questo può essere ben documentato dai programmi di ovodonazione: gli embrioni derivanti da donatrici con endometriosi portano ad un tasso d'impianto significativamente inferiore nelle riceventi (Simon et al., 1994), embrioni ottenuti da donatrici senza endometriosi trasferiti in riceventi con e senza endometriosi, danno un tasso d'impianto uguale nei due gruppi (Diaz et al., 2000).

Bibliografia

- ADAMSON G.D., HURD S.J., et al.: *Laparoscopic endometriosis treatment: is it better?* Fertil Steril, 59: 35-44, 1993.
- BARNHART K., DUNSMOOR-SU R. et al.: *Effect of endometriosis on in vitro fertilization.* Fertil Steril, 77: 1148-55, 2002.
- BERUBE S., MARCOUX S., MAHEUX R.: *Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women.* Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiology, 9: 504-10, 1998.
- CARLBERG M., NEJATY J., et al.: *Elevated expression of tumour necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis.* Hum Reprod, 15:1250-5, 2000.
- CUNHA-FILHO J.S., GROSS J.L. et al.: *Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis.* J Assist Reprod Genet, 20: 117-21, 2003.
- DIAZ I, NAVARRO J, et al.: *Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study.* Fertil Steril, 74: 31-4, 2000.
- GEBER S., FERREIRA D.P., et al.: *Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment.* Reprod Biomed Online, 5: 162-6, 2002.
- GARCIA-VELASCO J.A., ARICI A.: *Is the endometrium or oocyte/embryo affected in endometriosis?* Hum Reprod, 14 Suppl 2: 77-89, 1999.
- GARCIA-VELASCO J.A., ARICI A.: *Surgery for the removal of endometriomas before in vitro fertilization does not increase implantation and pregnancy rates.* Fertil Steril, 81: 1206, 2004.
- HEMMINGS R., BISSONNETTE F., BOUZAYEN R.: *Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation.* Fertil Steril, 70: 527-9, 1998.
- KARABACAK O., KAMBIC R., et al.: *Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis?* Int J Fertil Womens Med, 44: 38-42, 1999.
- MAHUTTE N.G., ARICI A.: *New advances in the understanding of endometriosis related infertility.* J Reprod Immunol, 55: 73-83, 2002.
- MARCOUX S., MAHEUX R., BERUBE S.: *Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis.* Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med, 337:217-22, 1997.
- MUZII L., BIANCHI A., et al.: *Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure?* Fertil Steril, 77: 609-14, 2002.
- PABUCCU R., ONALAN G., et al.: *Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection.* Fertil Steril, 82: 705-11, 2004.
- PAGIDAS K., FALCONE T., et al.: *Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer.* Fertil Steril, 65: 791-5, 1996.
- RICKES D., NICKEL I., et al.: *Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis.* Fertil Steril, 78: 757-62, 2002.
- SIMON C., GUTIERREZ A., et al.: *Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation.* Hum Reprod, 9: 725-9, 1994.
- TOKUSHIGE M., SUGINAMI H., et al.: *Laparoscopic surgery for endometriosis: a long-term follow-up.* J Obstet Gynaecol Res, 26:409-16, 2000.
- VERKAUF B.S.: *Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women.* J Fla Med Assoc, 74: 671-5, 1987.