

Diagnosi e terapia dell'infertilità di coppia

L. COCO, S. SANTONOCITO, G. ZARBO

RIASSUNTO: Diagnosi e terapia dell'infertilità di coppia.

L. COCO, S. SANTONOCITO, G. ZARBO

Una coppia si definisce "infertile" quando non è in grado di concepire o di portare a termine la gestazione dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti. Le stime attuali rivelano che questo fenomeno è in aumento. Le cause sono molteplici e riguardano: età elevata al momento del concepimento, esposizione ad agenti chimici, fumo, malattie sessualmente trasmesse, abitudini alimentari scorrette.

L'infertilità è una condizione psicologicamente difficile che provoca spesso uno squilibrio notevole sia nella persona sia nella relazione di coppia.

Fortunatamente, oggi, è possibile porre rimedio a questo grande problema grazie alle numerose tecniche di procreazione medicalmente assistita disponibili quali: IUI, FIVET, ICSI, GIFT, ZIFT, TET, MESA, TESA, TESE.

SUMMARY: Diagnosis and treatment of the couple infertility.

L. COCO, S. SANTONOCITO, G. ZARBO

A couple is defined as "infertile" when they are unable to conceive or carry pregnancy to term after a year or more of unprotected sex. Current estimates point out that this phenomenon is increasing.

The causes are multiple and relate to: higher age at conception, exposure to chemicals, smoking, risky sex and unhealthy diet.

Infertility is a difficult psychological condition that often causes a significant imbalance both in person and in the relationship.

Fortunately, today, you can rectify this problem thanks to the large number of medically assisted procreation techniques available such as: IUI, IVF, ICSI, GIFT ZIFT, TET, MESA, TESA, TESE.

KEY WORDS: Inseminazione intrauterina - FIVET - Disfunzioni ovariche.
Intrauterine insemination - FIVET - Ovarian dysfunction.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'*American Fertility Society* (AFS) considerano una coppia "infertile" quando non è in grado di concepire o di portare a termine la gestazione dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti.

L'infertilità può essere distinta in primaria e secondaria. Quella primaria si riferisce a quelle persone che non sono mai state in grado di concepire, mentre quella secondaria rappresenta l'impossibilità per la coppia di avere un secondo figlio dopo averne già concepito uno.

L'infertilità è un problema che colpisce dal 10% al 20% delle coppie in età fertile che, per tale causa, so-

no spinte sempre più a rivolgersi al ginecologo per trovare una soluzione. Tuttavia, nonostante la grande diffusione delle tecniche terapeutiche, solo il 43% delle coppie richiede trattamenti specifici e una minoranza (24%) si rivolge a centri specializzati.

Le stime attuali rivelano come l'incidenza dell'infertilità tende ad aumentare per cause varie quali:

1. Età elevata al momento del matrimonio, per il nuovo ruolo sociale assunto dalla donna
2. Esposizione ad agenti chimici
3. Inquinamento ambientale
4. Fumo
5. Abitudini alimentari
6. Abitudini sessuali scorrette con rischio di malattie sessualmente trasmesse
7. Fattori psico-emozionali

L'età della donna rappresenta il fattore più importante ai fini del concepimento. Nonostante l'aumento

della vita media, l'età fertile non è aumentata ed anzi, il momento migliore per concepire, rimane sempre quello tra i 18 ed i 35 anni. Dopo il 35° anno di vita, infatti, si verifica una considerevole riduzione della capacità riproduttiva in quanto diminuisce la qualità e la quantità degli ovociti che andranno poi ad esaurirsi in concomitanza della premenopausa.

Negli uomini l'età ha un impatto molto minore sulla fertilità perché la spermatogenesi continua fino alla tarda età.

La produzione di spermatozoi è infatti un processo continuo che si svolge ininterrottamente all'interno dei testicoli (dura circa 74 giorni). Dunque, ogni tre mesi circa, per tutta la vita, un uomo rinnova interamente il suo patrimonio di spermatozoi e questo spiega perché un uomo di 80 anni può essere ancora fertile e generare dei figli.

Le cause di infertilità possono essere di origine femminile (40-55%), maschile (25-40%), di entrambi gli elementi della coppia (20%) o inspiegate (10%).

L'*infertilità femminile* (Tab. 1) può derivare da condizioni identificabili a livello cervicale, uterino, tubarico e ovarico.

Le disfunzioni ovariche rappresentano il 30-40% dei casi. Nella donna, come nell'uomo, lo sviluppo e il funzionamento degli organi sessuali sono regolati dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, tramite la secrezione di specifici ormoni. In particolare l'ipotalamo produce l'ormone GnRh (ormone di rilascio delle gonadotropine), il quale a sua volta stimola l'ipofisi a produrre le gonadotropine (FSH e LH), che a loro volta stimolano le gonadi a funzionare nel modo corretto innescando quindi il processo ovulatorio. Qualunque alterazione a tale livello provoca delle disfunzioni dell'ovulazione.

Le affezioni a carico delle tube rappresentano circa il 20% dei casi. Di solito derivano da agenti infettivi

come la Chlamydia, il Mycoplasma e il Gonococco o da endometriosi e possono determinare occlusioni, aderenze, sactosalpinge; si potranno avere, inoltre, danni a carico dell'epitelio ciliato.

Un'altra causa è rappresentata dalla carenza di ormoni sessuali, chiamata ipogonadismo, il cui quadro clinico muta in funzione dell'organo responsabile del deficit ormonale e in base al tipo di deficit che può essere sia congenito (malformazioni uterine, anomalie cromosomiche) che acquisito (da interventi chirurgici, traumi del cranio, radioterapie e tumori cerebrali).

L'ipogonadismo inoltre può essere definito primario, se il deficit ovulatorio dipende da un malfunzionamento delle gonadi.

Frequenti sono i casi di amenorrea ipotalamica non dipendenti da alterazioni funzionali dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ma piuttosto dovuti a sport agonistici, a gravi problemi psicologici o ad anoressia.

Le cause uterine di infertilità possono essere rappresentate da malformazioni congenite, setti, polipi endometriali, fibromiomi che si estrinsecano all'interno della cavità, stenosi del canale cervicale e alterazioni a carico del muco del canale cervicale, da cause iatrogene quali diatermocoagulazione della portio, conizzazione, da infezioni batteriche, protozoarie, miceti che dando endometrite e modificando il pH impediscono la sopravvivenza e la risalita degli spermatozoi verso le tube.

Per quanto riguarda l'*infertilità maschile* (Tab. 2) negli ultimi anni stiamo assistendo ad un notevole aumento attribuibile al cambiamento dello stile di vita, talvolta scorretto, unito all'inquinamento ambientale e all'esposizione a sostanze tossiche (fumo, alcool, assunzioni di anabolizzanti), che provocano danni irreversibili che si riflettono sulla quantità e sulla qualità degli spermatozoi. Le alterazioni, più o meno gravi, del li-

TABELLA 1 - INFERTILITÀ FEMMINILE.

<p>CAUSE CERVICO-VAGINALI</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Anticorpi antispermia ❖ Infezioni (Chlamydia, Mycoplasma, Gonococco) ❖ Sinechie ❖ Stenosi ❖ Alterazioni funzionali della cervice ❖ Alterazioni pH vaginale ❖ Vaginismo ❖ Setti vaginali 	<p>CAUSE UTERINE</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Polipi endometriali ❖ Fibromiomi uterini ❖ Malformazioni uterine ❖ Iperplasia endometriale ❖ Endometrio atrofico ❖ Processi infiammatori
<p>CAUSE TUBARICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Salpingite ❖ Occlusione parziale/totale ❖ Endometriosi tubarica ❖ Pregressa sterilizzazione ❖ Pregressi interventi chirurgici addominali 	<p>CAUSE OVARICHE ED ORMONALI</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ PCOS ❖ Deficit ovulatori (da stress, da cause ipotalamiche, da anoressia ecc.) ❖ Insufficienza del corpo luteo

TABELLA 2 - INFERTILITA' MASCHILE.

- Inquinamento ambientale
- Esposizione a sostanze tossiche
- Varicocele
- Infezioni
- Deficit ormonali
- Criptorchidismo
- Patologie prostatiche
- Orchite post-parotitica
- Torsioni del funicolo spermatico
- Traumi
- Pregressi interventi chirurgici
- Disordini endocrini
- Assunzione di farmaci
- Patologie sistemiche o d'organo debilitanti

quido seminale sono infatti alla base di molti casi di infertilità maschile.

A questi si aggiungono il varicocele, le infezioni, i deficit ormonali, il criptorchidismo (il cosiddetto "testicolo ritenuto"), patologie prostatiche, orchite post-parotitica, torsioni del funicolo spermatico, traumi e fattori iatrogeni dovuti a pregressi interventi chirurgici invasivi della regione inguino-scrotale, disordini endocrini, assunzione di farmaci (ad esempio esposizione a chemioterapici per patologie neoplastiche), anomalie cromosomiche (S. di Klinefelter) e geniche (microdelezioni del cromosoma Y), patologie sistemiche o d'organo fortemente debilitanti l'organismo e tutti i disordini che hanno implicazioni sulla funzione erettile ed eiaculatoria, situazioni che, in un modo o nell'altro influenzano tutte negativamente la capacità riproduttiva maschile.

È necessaria, quindi, una *valutazione diagnostica* su entrambi i partner, basata su un'accurata anamnesi e un attento esame clinico, seguiti poi dalle specifiche indagini (Tab. 3) per ricercare le cause di infertilità.

L'anamnesi della partner femminile deve riguardare:

- Precedenti gravidanze
- Aborti spontanei o provocati
- Metodi contraccettivi utilizzati

TABELLA 3 - INDAGINI SPECIFICHE.

Partner femminile	Partner maschile
- misurazione temperatura basale	- spermogramma
- dosaggio ormonale	- spermocoltura
- isteroscopia	- ecoDoppler
- isterosalpingografia	- cariotipo
- laparoscopia	
- tampone cervicale	
- post coital test	
- cariotipo	

- Abitudini sessuali
- Età della prima mestruazione
- Caratteristiche dei cicli
- Dismenorrea o dispareunia
- Monitoraggio ormonale del ciclo
- Determinazione del cariotipo

L'anamnesi del partner maschile, invece, deve riguardare:

- sviluppo puberale
- traumi nella regione inguino-scrotale
- eventuale criptorchidismo
- parotite post-puberale
- interventi chirurgici per ernia inguinale
- attività lavorativa
- attività fisica
- stile di vita
- abuso di alcool o di sostanze stupefacenti

Inoltre dovrà essere valutata la frequenza e la modalità dei rapporti sessuali, in particolare se l'attività sessuale avviene con regolare frequenza, se ci sono problemi di erezione, se l'eiaculazione avviene regolarmente in vagina, se i rapporti sono concentrati soprattutto nel periodo potenzialmente fertile della donna.

All'anamnesi segue l'esame clinico che, nella donna, si propone di identificare la presenza di patologie a carico della tiroide, di disordini autoimmuni, di ipercortisolismo, di iperandrogenismo e di iperprolattinemia. L'esame pelvico e l'ecografia ginecologica sono essenziali per identificare la presenza di malformazioni congenite, di anomalie cervicali, fibromiomi o polipi uterini, cisti ovariche, ecc. Nell'uomo, l'esame clinico, è altrettanto importante e dovrà prevedere la valutazione dei testicoli, eventuale presenza di varicocele, epididimite o processi infiammatori a carico dei deferenti, del pene, della prostata e delle vescicole seminali. Inoltre devono essere considerate altre variabili, come i fattori comportamentali, emozionali e psicologici. Infatti, nella eziopatogenesi dell'infertilità, sono spesso coinvolte le componenti psicologiche e somatiche (eiaculazione precoce, eiaculazione ante porta, eiaculazione retrograda).

Le indagini per il partner maschile comprendono lo spermogramma (dopo 3-5 gg di astinenza sessuale), la spermocoltura, i dosaggi ormonali, l'ecoDoppler, l'ecografia prostatica e il cariotipo, per accertare anomalie genetiche.

Le indagini per la partner femminile, invece, comprendono, il monitoraggio dell'ovulazione tramite la misurazione della temperatura basale, il dosaggio ormonale, l'isteroscopia, l'isterosalpingografia, l'ecoisterosonografia, la laparoscopia, il tampone vaginale del muco cervicale, il *post-coital* test e il cariotipo.

La *terapia* dell'infertilità inizia di solito con un trattamento semplice e mirato che in alcuni casi risolve il problema sterilità, portando al concepimento spontaneo.

Se questo tipo di trattamento fallisce si può ricorrere alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

Le PMA sono distinte in tecniche di base, più semplici e meno invasive (inseminazione intrauterina) ed in tecniche avanzate, più complesse e più invasive (fecondazione *in vitro*).

Le tecniche di base consistono in: induzione e monitoraggio ecografico dell'ovulazione e nella IUI o inseminazione intrauterina.

Le strategie di induzione dell'ovulazione hanno come fine quello di indurre la maturazione follicolare mediante la somministrazione di farmaci come il clomifene citrato o le gonadotropine. Tale maturazione viene monitorata ecograficamente mediante una serie di ecografie transvaginali che devono essere effettuate a giorni alterni dal 4°-5° giorno dall'inizio della stimolazione fino all'ovulazione. Ad essa deve seguire il rapporto mirato.

L'inseminazione intrauterina, invece, consiste nell'iniettare gli spermatozoi, dopo capacitazione, nella cavità uterina, dopo 24-36 ore dalla somministrazione dell'HCG. I tassi di gravidanza sono migliori in donne sottoposte a induzione farmacologica in quanto è possibile ottenere un numero maggiore di ovociti disponibili per la fecondazione, una concentrazione di spermatozoi opportunamente preparati nel sito della fecondazione e una maggiore possibilità di interazione tra gameti.

Le tecniche avanzate si differenziano dalle tecniche di base perché comportano una manipolazione dei gameti femminili e maschili e perché, quasi sempre, comportano una fecondazione *in vitro*.

Tali tecniche sono: FIVET, ICSI, GIFT, ZIFT, TET, MESA, TESA e TESE.

La FIVET o fecondazione *in vitro* rappresenta la tecnica d'elezione tra le PMA e consiste nel realizzare la fecondazione *in vitro*, con successivo impianto dell'embrione nell'utero della donna. La procedura consta di quattro fasi: induzione dell'ovulazione, prelievo degli ovociti, fecondazione *in vitro*, transfer embrionario.

L'impianto non avviene subito dopo il transfer ma solo a partire dal 5°-6° giorno dopo la fecondazione. Tale tecnica non è influenzata da alcuna malformazione dell'apparato genitale femminile e ha una probabilità di gravidanza del 18% dei cicli ovulatori femminili. Purtroppo essa non è esente da rischi; infatti, la somministrazione di ormoni alla donna, comporta effetti collaterali quali aumento ponderale, vertigini, nausea, vomito, dolori addominali e la "temuta" sindrome da iperstimolazione ovarica che necessita a volte del ricovero.

L'ICSI è stata introdotta nel 1992 e a differenza della FIVET comporta l'iniezione di un solo spermatozoo all'interno di un ovocita maturo. Inoltre, poiché è possibile iniettare spermatidi (precursori dei gameti maschili, prima della maturazione) al posto degli sper-

matozoi, è stata data la possibilità all'uomo di procreare senza dover ricorrere alla donazione dello sperma.

Discussione

La specie umana è poco fertile in quanto l'ovulazione avviene indipendentemente dal rapporto sessuale. Di conseguenza nella donna il "rischio" di essere fecondata è solo del 20-30% se il rapporto avviene durante l'ovulazione.

L'infertilità è una condizione psicologicamente molto difficile tant'è che viene definita, da Menning nel 1975, "crisi di vita" (12). Tale crisi, purtroppo, provoca spesso uno squilibrio notevole sia nella persona sia nella relazione di coppia e ad essa si aggiunge frustrazione, stress e senso di inadeguatezza.

In alcuni casi, la situazione emotiva di continua tensione e frustrazione, può concludersi con la decisione di mettere fine al matrimonio e di separarsi. In altri casi, la coppia può intraprendere il percorso dell'adozione.

Conclusioni

Prevenire le alterazioni della capacità riproduttiva sarebbe la strategia migliore per risolvere il problema. Se da un lato però è possibile fare prevenzione intervenendo sulle cause note di infertilità (età, scarsa igiene, cicli irregolari, fumo di sigaretta, inquinamento), dall'altro non è possibile intervenire su quelle ignote che sono tantissime e che, purtroppo, possono agire indisturbate e quindi passare inosservate.

Oggi, grazie al progresso della medicina, è possibile porre rimedio a questo grande problema delle coppie rappresentato dall'infertilità. Infatti sono disponibili numerose soluzioni terapeutiche e a volte si ricorre alla combinazione di più trattamenti.

La procreazione medicalmente assistita comprende un'ampia gamma di opzioni terapeutiche a diverso grado di invasività. Il razionale di tali tecniche è quello di procedere inizialmente con la procedura più semplice e meno invasiva per poi proseguire, in caso di insuccesso, con quelle con grado di invasività maggiore.

Purtroppo tutte le tecniche di PMA mettono a dura prova la coppia che, per ottenere una gravidanza, deve sottoporsi a numerosi cicli di trattamenti, che non sempre vanno a buon fine. Dopo ogni fallimento, la delusione ed il senso di frustrazione sono talmente grandi che, spesso, le pazienti rinunciano a continuare ancora le terapie, abbandonando il programma. Di conseguenza è necessario, prima di intraprendere questa strada, che la coppia sia consapevole delle difficoltà che dovrà affrontare.

Bibliografia

1. Assisted Reproductive Technology in the United States: 1998 Results generated from the America Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002;77:18.
2. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patients tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist-300 ray hysterosalpingography for outpatients investigation of infertile women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:201.
3. Bauer O, Diedrich K. Transcervical tubal transfer of gametes and embryos. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:178.
4. Bongso A, NG SC, Fong CY et al. Improved pregnancy rate after the transfer of embryos grown in human fallopian tubal cell coculture. *Fertil Steril* 1992;58:568.
5. Capitanio GL, Curotto R. Diagnosi di sterilità e l'impatto sulla sessualità della coppia, in *Atti del XIII Congresso della Società Italiana di Sessuologia Clinica*, Modena, 1993, CIC Edizioni Internazionali, Roma.
6. Carani C, Manara F, Marrana P. La diagnostica delle disfunzioni sessuali. Raffaello Cortina, Milano, 1985.
7. Cittadini E, Palermo R, Napoli P. Effects of controlled ovarian hyperstimulation on corpus luteum and endometrial function. *Acta Eur Fertil* 1993;24:195.
8. Edelman RJ, Connolly KJ. Psychological aspects of infertility, *British Journal of Medical Psychology* 59,1986,209-219.
9. Fabbri R, Porcu E, Marsella T et al. Technical aspects of oocyte cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:39.
10. Gemzell C., Wang Cf. 1979 Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril.* 31:363-372.
11. Maia H, Barbosa I, Maia H, Nascimento Aj, Bonim de Souza M, Induction of ovulation with epimestrol and luteinizing hormone. Releasing hormone (Lh-Rh). *Intern J Gynaecol Obstet* 1980;17(5):431-3.
12. Menning BE. The infertile couple: a plan for advocacy. *Child Welfare*, 1975;54:545-560.
13. Rabau E., Lunefeld B., Insler V. The treatment of fertility disturbances with special reference to the use of human gonadotropins in fertility disturbances in men and women. Ch. A Joel (Ed), S. Karger, Basel 1971; 508-40.
14. Schmidt SS Schoysman R. and Stewart BH (1976) Surgical approaches to male infertility in human semen and fertility regulation in Men, Ed. Ese, Hafez St. Louis, Mo, Usa, c.v. Mosby Co., pp. 476-493, 1976.
15. Tavaglioni T, Rifelli G, Treu E, Melega C, Flamigni C. Psicologia e sessualità nella coppia sterile: 2. Valutazioni psicocliniche, *Rivista di Sessuologia* 1985;9,2,36-43.