

Procreazione medicalmente assistita in coppie sierodiscordanti per HIV: la nostra esperienza

E. RUBINO, F. QUARTARARO, I. PITRUZZELLA

RIASSUNTO: Procreazione medicalmente assistita in coppie sierodiscordanti per HIV: la nostra esperienza.

E. RUBINO, F. QUARTARARO, I. PITRUZZELLA

Nel presente studio abbiamo riportato la nostra esperienza in tema di genitorialità responsabile in un gruppo di 129 coppie sierodiscordanti, con partner maschile con HIV e partner femminile sano, che si sono rivolte al nostro centro di procreazione medicalmente assistita (PMA) di primo livello da gennaio 2000 a gennaio 2010.

Essendo l'infezione da HIV una malattia a trasmissione sessuale e dal momento che l'infezione materna espone il prodotto del concepimento al rischio di contagio, le tecniche di PMA sono un efficace strumento di contenimento dell'infezione su più fronti, ovvero tra i partner e tra madre e feto.

SUMMARY: Assisted reproduction in HIV serodiscordant couples. Our experience.

E. RUBINO, F. QUARTARARO, I. PITRUZZELLA

In this study we reported our experience about the responsibility-based parenthood investigating 129 serodiscordant couples in which the male partner was affected by HIV. The couples were enrolled in our MAP first level program from January 2000 till January 2010.

Because HIV infection is a sexually transmitted disease and considering that the fetus could be exposed to the virus, the assisted procreation techniques represent an effective methodology in order to prevent infection on several aspects, such as between partners and also between mother and fetus.

KEY WORDS: Procreazione medicalmente assistita - Coppie sierodiscordanti per HIV.
Assisted reproduction - HIV serodiscordant couples.

Premessa

La storia naturale dell'infezione da HIV è cambiata grazie all'introduzione di nuovi farmaci e ad un'articolata utilizzazione degli schemi terapeutici.

La svolta nella terapia si ha nel 1996 quando, in occasione della XI Conferenza Mondiale sull'AIDS di Vancouver, viene presentata una nuova classe di farmaci, gli inibitori delle proteasi, destinati a rivoluzionare il trattamento dei soggetti con HIV. Successivamente altre classi di farmaci e nuovi protocolli hanno trasformato la malattia, che da patologia ad andamento rapidamente evolutivo verso l'*exitus* è divenuta una patologia ad andamento cronico suscettibile di terapia.

I cambiamenti sul decorso della malattia se da un lato hanno lasciato spazio ad un abbassamento dell'attenzione alla diffusione dell'infezione, d'altro lato hanno aperto orizzonti inimmaginabili per i soggetti con HIV, soprattutto in tema di genitorialità (1, 4-5).

Già all'epoca delle prime diagnosi, il problema riproduttivo aveva rappresentato un aspetto cui dedicare grande attenzione non solo per la possibilità di contagio tra i partner, ma soprattutto per il rischio di trasmissione verticale cui va incontro la donna con HIV e, con ancor maggiori rischi, la donna che si sieroconverte in corso di gravidanza. Nella nostra esperienza, come in quella di molti altri centri che in tutto il mondo sostengono ed assistono soggetti con HIV, le donne nel 75-80% dei casi si contagiano per via sessuale tanto che questa patologia è universalmente considerata una malattia a trasmissione sessuale (MTS). Impedire il contagio tra i partner, rispettando il desiderio di genitorialità, oggi in maniera proporzionale al miglioramento della qualità e delle aspettative di vita, è l'o-

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo
UO di Ostetricia, Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana
(Direttore: A. Perino)

biiettivo primario nel contenimento generale dell'infezione da HIV (2).

Agli albori dell'infezione da HIV, Semprini mette a punto una metodica che attraverso il *washing* del seme (3), la valutazione dell'HIV-RNA residuo su seme sottoposto a *washing* e l'applicazione di tecniche di PMA, permette alle coppie con partner maschile con HIV di ottenere una gravidanza, con la nascita di un figlio sano in una donna che mantiene la sua condizione di sieronegatività (7-8).

Pazienti e metodi

Nel nostro studio abbiamo valutato la provenienza della coppia, l'età media dei partner, gli anni intercorsi tra la diagnosi e la richiesta di assistenza riproduttiva, la modalità di contagio, i livelli di HIV-RNA nel compartimento ematico e nel compartimento seminale, il numero di CD4, la parità, il protocollo di induzione dell'ovulazione, il numero di cicli di stimolazione, il numero di inseminazioni intrauterine, il numero di gravidanze ottenute e l'eventuale numero di sieroconversioni del partner femminile.

Nel nostro laboratorio la valutazione dell'HIV-RNA viene effettuata utilizzando la metodica NASBA® Bio-Merieux di PCR quantitativa di ultima generazione con sensibilità di 30 copie/ml.

Il *washing* del seme viene effettuato servendosi di filtrazione per gradiente e *swim-up* secondo le indicazioni della metodica messa a punto da Semprini.

L'eleggibilità della coppia è secondaria all'esecuzione degli stessi esami richiesti per le coppie sane allo scopo di valutare la capacità riproduttiva ed alla acquisizione di informazioni essenziali, quali test HIV per il partner femminile, situazione clinica ed immunologica stabile da almeno 6 mesi e buona *compliance* terapeutica del partner maschile.

L'eleggibilità del seme viene stabilita dopo *washing* in rapporto al numero di copie virali residue, valutate mediante PCR di ultima generazione (NASBA® Bio-Merieux).

Risultati

Le aree regionali di provenienza delle 129 coppie che hanno avuto accesso al nostro programma di PMA sono riportate nella Tabella 1.

L'età del partner maschile, l'età del partner femminile, gli anni intercorsi tra la diagnosi e la richiesta di assistenza riproduttiva, la parità sono riportati nella Tabella 2.

Le modalità di contagio sono riportate nella Tabella 3, in cui si evidenzia che nel nostro campione il 45%

TABELLA 1 - PROVENIENZA DELLE COPPIE SIERODISCORDANTI.

Luogo di provenienza	Numero coppie (%)
Palermo e provincia	46 (35,7%)
Sicilia (fuori dalla provincia di Palermo)	
Agrigento	2 (-1,6%)
Caltanissetta	2 (-1,6%)
Catania	18 (-14,0%)
Marsala	1 (-0,8%)
Mazzara del Vallo	3 (-2,3%)
Menfi	1 (-0,8%)
Messina	6 (-4,7%)
Modica	1 (-0,8%)
Siracusa	2 (-1,6%)
Trapani	2 (-1,6%)
Totale	38 (29,4%)
Residenza fuori dalla Sicilia	
Bari	2 (-1,6%)
Brescia	2 (-1,6%)
Cagliari	3 (-2,3%)
Caserta	1 (-0,8%)
Genova	2 (-1,6%)
Milano	3 (-2,3%)
Napoli	5 (-3,9%)
Roma	27 (-20,9%)
Totale	45 (34,9%)

TABELLA 2 - ETÀ UOMINI, ETÀ DONNE, ANNI INTERCORSI TRA DIAGNOSI E RICHIESTA DI ASSISTENZA RIPRODUTTIVA, PARITÀ.

Età uomini	25-57 anni
Età donne	19-43 anni
Anni intercorsi tra diagnosi e richiesta di assistenza riproduttiva	0,5-26 anni
Parità (1-2)	14%

TABELLA 3 - MODALITÀ DI CONTAGIO NEL NOSTRO CAMPIONE DI STUDIO: VALORE ASSOLUTO E PERCENTUALI.

Modalità di contagio	Numero (%)
Eterosessuale	39 (30,2%)
Utilizzo di droghe iniettive	58 (45,0%)
Emofilici	11 (8,5%)
Più di una possibile causa (utilizzo di droghe iniettive e contatti eterosessuali)	3 (2,3%)
Non nota	18 (14,0%)

di soggetti è costituito da ex tossicodipendenti, valore che sembra essere più elevato che in altre casistiche.

Il *range* di HIV-RNA nel compartimento ematico e nel compartimento seminale e il numero di CD4 sono riportati nella Tabella 4.

Il protocollo di induzione dell'ovulazione è riportato nella Tabella 5.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad induzione dell'ovulazione con modalità diverse.

Delle 129 coppie non tutte hanno completato il percorso di accesso al nostro programma di PMA per sopravvenuti eventi avversi nel partner con HIV o per evidenziati fattori di sterilità meritevoli di ricorso a tecniche di secondo livello. Il numero totale di cicli di stimolazione è stato di 140 su 66 donne, con un numero medio di 2,12 cicli/donna, *range* 1-5.

Undici cicli sono stati cancellati. I motivi della cancellazione sono stati: in 5 casi una mancata, scarsa o inadeguata risposta ovarica alla stimolazione (pazienti *poor-responders*), in 4 casi un'iperstimolazione ovarica risolta entro pochi giorni, in 2 casi elevati livelli di HIV-RNA su seme dopo *washing*, rispettivamente, 16.000 e 2.000 copie/ml.

Centoventinove inseminazioni intrauterine hanno fatto seguito ai cicli di induzione dell'ovulazione.

Il numero di gravidanze ottenute è stato di 41 (*pregnancy rate* per ciclo, 31,8%). Di queste 41 gravidanze, 7 (17%) sono esitate in aborti precoci (entro la dodicesima settimana di gestazione) e 34 (83%) sono regolarmente giunte al termine. Le gravidanze plurime sono state 8: 5 gemellari e 3 trigemine.

Non si è registrata alcuna sieroconversione del partner femminile, né, conseguentemente, si è registrata alcuna infezione neonatale.

TABELLA 4 - HIV-RNA COMPARTIMENTO EMATICO, HIV-RNA COMPARTIMENTO SEMINALE, CD4.

	Range (copie/ml)
HIV-RNA compartimento ematico	50-29.000.000
HIV-RNA compartimento seminale	Non evidenziabile (97%)*
	Range (cell/ml)
CD4	100-1480
* In due casi (3%) HIV-RNA 2000 e 16.000 copie/ml	

TABELLA 5 - PROTOCOLLO DI INDUZIONE DELL'OVULAZIONE.

Protocollo induzione ovulazione	%
rFSH	90
Citrato di clomifene	10

Discussione

I dati epidemiologici relativi al 2009 e diffusi dal COA ISS (Centro Operativo AIDS - Istituto Superiore di Sanità) indicano che l'età di diagnosi di infezione da HIV si è innalzata senza differenza di genere. Questo dato sembra spiegare il *trend*, da noi osservato negli ultimi 4 anni, di un tardivo ricorso alle tecniche di PMA da parte di molte coppie. Talora il desiderio di genitorialità viene postergato per lasciare spazio ad una più ampia riflessione sull'opportunità di iniziare un percorso di accesso alla PMA, altre volte giocano un ruolo ritardante gli eventi avversi relativi alla infezione da HIV.

Il *counseling* relativo all'aspetto riproduttivo andrebbe somministrato al momento della diagnosi insieme a tutti gli strumenti farmacologici e di prevenzione del contagio, al fine di accelerare e semplificare il ricorso a tecniche di PMA.

A questo proposito è indicativo il dato relativo agli anni che intercorrono tra la diagnosi e la richiesta di assistenza riproduttiva. L'arco di tempo è molto ampio e va da 0 a 26 anni. In genere sono le coppie con partner giovani, più informate, a soddisfare il proprio desiderio di genitorialità programmando anche più di una gravidanza in tempi brevi.

Nel nostro campione un piccolo gruppo di 10 pazienti (15%) ha chiesto una seconda gravidanza, che si è ottenuta in 8 coppie (12%).

I criteri di accesso al nostro programma di PMA si sono modificati parallelamente al cambiamento della storia naturale dell'infezione da HIV. Nei primi anni di applicazione della metodica ideata da Semprini il numero di CD4 non doveva essere inferiore a 200 cell/ml e il livello di HIV-RNA il più basso possibile.

Facendo sempre riferimento alla stadiazione della malattia e lavorando di concerto con l'infettivologo cogliamo il momento migliore per ogni paziente. Una buona soppressione dell'HIV-RNA è importante, ma non è per noi un criterio assoluto in quanto l'HIV-RNA del compartimento ematico non è sempre sovrapponibile a quella del compartimento seminale (9-10). In alcuni casi in cui la soppressione dell'HIV-RNA nel compartimento ematico è risultata più difficoltosa e l'età del partner femminile non ci permetteva lunghe attese, abbiamo valutato il numero di copie virali su seme intero in modo da utilizzare questo parametro e non solamente quello ematico per consentire l'accesso al programma di PMA.

Si segnalano solamente due casi in cui non è stato possibile eseguire inseminazione intrauterina (IUI) dopo *washing* per valori di HIV-RNA superiori ai valori soglia oltre i quali aumenta il rischio di esposizione del partner femminile sano.

Conclusioni

In base ai risultati ottenuti e considerati i dati della letteratura internazionale, le metodiche di PMA in coppie sierodiscordanti per HIV rappresentano una tecnica sicura, infatti nessuna sieroconversione è stata

mai segnalata. L'utilizzazione della metodica adottata presso il nostro laboratorio sembra dare una risposta sicura alle coppie con partner con HIV che desiderano realizzare il proprio desiderio di genitorialità, proponendosi come un efficace strumento di contenimento del contagio (6).

Bibliografia

1. Baker HW, Mijch A, Garland S, et al. Use of assisted reproductive technology to reduce the risk of transmission of HIV in discordant couples wishing to have their own children where the male partner is seropositive with an undetectable viral load. *J Med Ethics* 2003;29:315-20.
2. Barreiro P, Duerr A, Beckerman K, Soriano V. Reproductive options for HIV-serodiscordant couples. *AIDS Rev* 2006;8:158-70.
3. Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATHe network. *AIDS* 2007;21:1909-14.
4. Chen JL, Philips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Fam Plann Perspect* 2001;33:144-152,165.
5. Klein J, Pena E, Thornton MH, Sauer MV. Understanding the motivations, concerns, and desires of human immunodeficiency virus 1-serodiscordant couples wishing to have children through assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 2003;101, 987-994.
6. Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. *Hum Reprod*. 2010 Jun 9.
7. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *Lancet* 1997;349:1401-1402.
8. Semprini AE, Fiore S. HIV and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:257-62.
9. Luizzi G, Chirianni A, Clement M., Bagnarelli P, Valenza A, Cataldo PT, et al. Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study. *AIDS*. 1996;10:F51-6.
10. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS* 2008;22:1677-9.