

STERILITA' DI COPPIA

Si intende come sterilità di coppia la incapacità di ottenere una gravidanza entro un determinato periodo di tempo in coppia in età riproduttiva con rapporti sessuali regolari, che non ricorrono ad alcun metodo contraccettivo.

La dimensione del problema è abbastanza ampia ed il numero delle coppie che non riescono a riprodursi è notevolmente in aumento.

Normalmente consideriamo sterili coppie che hanno avuto per un anno rapporti spontanei non protetti.

Quindi dobbiamo far passare un po' di tempo prima di definire una coppia sterile e attuare ulteriori indagini (sono circa il 20-25% di pz che si avvieranno ad una terapia specifica).

Il problema è in aumento soprattutto per una serie di fattori sociali ed ambientali (aumentata incidenza di sterilità maschile e femminile spt in seguito a malattie sessualmente trasmissibili, che a loro volta sono in aumento per le modificate abitudini sessuali).

A livello sociale oggi le coppie desiderano avere un figlio solo dopo essersi sistemati economicamente e lavorativamente, il che fa sì che una donna voglia restare incinta all'età di 40 anni quando la natura prevede una ridotta chance riproduttiva. Infatti il massimo di capacità riproduttiva per una donna è 25 anni per poi diminuire sempre più notevolmente.

Da non sottovalutare l'impatto psicologico della sterilità e del desiderio di prole: c'è un rapporto diretto tra depressione e sterilità spt in relazione alla sua durata.

All'inizio c'è un forte entusiasmo che dopo 2 anni diminuisce, eppure l'aspetto psicologico è 1 dei primi fattori che interviene sull'avvento di una gravidanza.

Infertilità di coppia e fattori di rischio:

- Età
- Alterazioni mestruali, la donna non ovula regolarmente (se a ciò si associano altri sintomi come irsutismo e sovrappeso ci sarà sospetto di S.ovaio policistico).
- Alterazioni BMI (infatti una diminuzione p corporeo porta ad un miglioramento della gravidanza e con regolazione dei flussi mestruali, il ciclo mestruale è la prima cosa ad alterarsi per variazioni eccessive di peso).
- Inquinanti ambientali
- Fumo, alcool, farmaci, droghe
- MST (malattie sessualmente trasmissibili)
- Pregressi interventi chir. Addomino pelvici (in seguito ai quali possono formarsi aderenze).
- Traumi
- Infezioni virali in età prepubere (spt nel maschio)
- Endometriosi

La capacità riproduttiva varia a seconda del numero di rapporti sessuali settimanali (se sono più di 4 la % di gravidanza aumenta significativamente).

L' iter diagnostico determinerà poi l'iter terapeutico.

Inciso:

SNC: Marijuana, cocaina, oppio, eroina, morfina, LSD, amfetamine, clorpromazina, aloperidolo, a - metildopa

Alterazione del processo ovulatorio per interferenze con la secrezione del GnRH e/o per iperprolattinemia

FECONDAZIONE: Inibitori o antagonisti del trasporto degli ioni Ca e K, procaina, tetracaina, inibitori della tripsina

Ostacolano la fusione della membrana plasmatica dello spermatozoo e della membrana vitellina dell'ovocita e/o impediscono la reazione corticale

IMPIANTO BLASTOCISTI: Salicilati, barbiturici, isoniazide

Alterano il trasporto tubarico di gameti ed embrioni e/o danneggiano l'endometrio e la blastocisti

INFERTILITA' DI COPPIA FATTORI DI RISCHIO: CAFFEINA / ALCODOL

- DONNE CHE ASSUMONO PIU' DI 500 mg/die DI CAFFEINA E' STATO NOTATO UN ALLUNGAMENTO DEL TEMPO DI CONCEPIMENTO ALLA PRIMA GRAVIDANZA
BOLUMAR AM J.EPID. 1997
- LA CAFFEINA PUO' DETERMINARE DANNI AL DNA ED ALTERAZIONI CROMOSOMICHE
- METABOLISMO DELLA CAFFEINA SI MODIFICA DURANTE IL CICLO MESTRUALE CON RIDOTTA CLEARANCE IN FASE LUTEALE E ACCUMULO DURANTE L'EMBRIOGENESI INIZIALE
WILCOX LANCET 1988
STANTON AM J. EPID. 1995
JOESDEF LANCET 1990
- NON VI E' EVIDENZA IN LETTERATURA DI UNA RELAZIONE TRA CONSUMO DI ALCODOL E RISCHIO DI INFERTILITA'

INFERTILITA' DI COPPIA FATTORI DI RISCHIO: FUMO DI SIGARETTA

- MAGGIORE TEMPO DI ATTESA PER LA GRAVIDANZA
BOLUMAR A.M EPIDEMIOLOGY 1996
- EFFETI DELLA NICOTINA :
 - MODIFICAZIONE DELLA CONTRATTILITA' DELLE TUBE
 - DIMINUZIONE DEI LIVELLI DI PROGESTERONE
 - OSTACOLA L'ANIDAMENTO E LA MATURAZIONE DELL'EMBRIONE
CURTIS AM J. EPIDEMIOLOGY 1997
AUGOOD HUM REP. 1998
- ELEVATE CONCENTRAZIONI DELLA NICOTINA E DEI METABOLITI NEL PLASMA SEMINALE CON EFFETI SULLA MOTILITA', CONCENTRAZIONI E MORFOLOGIA NEMASPERMICA
LENZI FERT STERT 1998

FATTORI DI STERILITA'

:

Quando tutti I fattori sono nella norma la sterilità sarà inspiegata,le cause ci sono ma noi non le conosciamo. Comprende la maggior parte di gravidanze

Ci sono poi

- Fattori femminili(ovarici,tubarici,uterini,cervico vaginale e peritoneale)e
- Fattori maschili.

CAUSE DI INFERTILITA' MASCHILE

DIAGNOSI	%
INFERTILITA' IDIOPATICA	31.7
VARICOCELE	16.6
INFEZIONI	9.0
IPOGONADISMO ENDOCRINO	8.9
CRIPTORCHIDISMO	8.5
DISFUNZIONE ERETTILE/EIACULATORIA	5.7
MALATTIE SISTEMICHE	5.0
ANTICORPI ANTISPERMATOZOI	4.2
TUMORI TESTICOLARI	2.3
OSTRUZIONE DELLE VIE SEMINALI	1.5
ALTRI FATTORI	6.6

I fattori maschili sono facilmente diagnosticabili valutando il liquido seminale.

Il liquido viene raccolto dopo 3-4 gg di astinenza da rapporti(perchè gli spermatozoi eiaculati dopo poco tempo dall'ultimo rapporto saranno più mobili ma pochi, mentre quelli eiaculati dopo molto tempo saranno ipomobili).

Il liquido viene raccolto dopo masturbazione. Si deve liquefare dopo circa 30 min dall'eiaculazione perchè subito dopo coagula.

Valutiamo:

- il volume del liquido(2mL)
- num spermatozoi (20milioni /mL)
- motilità:maggiore del 50% progressiva rettilinea(categoria a e b)maggiore del 25 % rapida progressiva.la motilità è direttamente proporzionale alla capacità fecondante,perciò ci interesserà la quota di spermatozoi normomobili perchè tra questi avremo quello fecondante.
- morfologia:>30 %forme normali
- vitalità:>75% di spermatozoi vivi
- presenza di cellule rotonde che sono I leucociti e sono normali se sono meno di 1milione/ml.è un parametro di infiammazione del liquido seminale.
- meccanismi indiretti sono il test IBT e MAR per valutare la presenza di autoanticorpi :gli spermatozoi sono in un sito immunologicamente privilegiato nei quali sono segregati ,ma se per processi infiammatori entrano in contatto con il sangue si scatenerà una reazione immunitaria nei confronti dello spermatozoo riconosciuto

come non self.

ITER DIAGNOSTICO FATTORE MASCHILE

l' iter diagnostico per lo studio del fattore maschile è:

- lo **spermiogramma e**
- poi si farà il **test infettivologico** uguale per entrambi I sessi che consiste in un tampone per la ricerca di gram positivi negativi ,mycoplasma e clamidya(la clamidya ha un elevato tropismo per le tube perciò è particolarmente implicata nelle patologie tubariche croniche e nell infertilità tubarica,quindi va ricercata non con il tampone di muco ma con la raccolta di cellule cervicali nella donna ed uretrali nel maschio visto che è un batterio intracellulare)
- **IBT e MAR test**
- (Profilo ormonale,Cariotipo,Dopplerflussimetria ,Deferentovesciculografia ,Biopsia testicolare)

Cio vale per qualsiasi problematica e qualora si abbiano più partner la terapia per le infezioni si farà in ciascuno di essi. Se c è un infezione faremo una terapia sulla base del liquido seminale e visita clinica (se c è il sospetto di Varicocele).Il Varicocele è una patologia in cui le vene del Plesso Pampiniforme sono dilatate in seguito ad un aumento della temperatura testicolare la motilità dello spermatozoo è alterata,ma il loro numero è normale (quando il Varicocele si associa ad **oligoastenospemia** non è la causa.)

in base ai parametri del liquido noi diremo che esso sarà normale , oppure **oligo spermico**(pochi spermatozoi),**astenospemico**(ridotta motilità),**azospermico**(nessuno spermatozoo).

In genere si ha oligoastenospemia cioè una riduzione del numero e della motilità.

L'azospermia può dipendere da due fattori :

1. la non produzione da parte del testicolo o
2. il testicolo li produce normalmente ma c è un ostruzione dei deferenti.

Sicuramente in presenza di azospermia noi faremo una deferentovesciculografia in teoria,in pratica in genere basterà fare una biopsia testicolare per vedere se la spermatogenesi è conservata o meno. Qualora l'individuo non produca spermatozoi ma ci saranno spermatidi li possiamo prelevare e fare fecondazione assistita,mentre non si può intervenire quando l individuo non ha nemmeno gli spermatidi. In questo ultimo caso dovremmo fare fecondazione eterologa.

La flussimetria si fa quando si sospetta un varicocele . Bisogna parlare in maniera corretta alla coppia in quanto un individuo con varicocele in seguito all' intervento nono migliora la sua fertilità, quindi se è un pz asintomatico interveniamo con fecondazione assistita , se ha sintomi invece interverremo anche chirurgicamente.

Sicuramente in tutta la situazione di alterata spermatogenesi facciamo un profilo ormonale dosando gli stessi ormoni che dosiamo nella donna :FSH,LH,ANDROGENI E PROLATTINA.

Sulla base di questo vedremo se l' ipogonadismo è ipogonadotropo , normogonadotropo o ipergonadotropo.

Tutte le situazioni di alterato profilo seminale richiedono *test genetici* perchè l'infertilità maschile dipende da:

- anomalie cromosomiche
- microdelezioni del cromosoma y

- mutazioni del gene della fibrosi cistica (perchè si è visto che delle varianti di questo gene sono associate a patologie maschili) .

FATTORI FEMMINILI: cervico vaginali , uterini, tubarici ,ovarici e peritoneali.

1)**Fattori cervico-vaginali** : il liquido seminale deve essere nel fondo della vagina e il muco cervicale deve essere recettivo agli spermatozoi per permettere il passaggio di spermatozoi. Il muco cervicale è generalmente ostile tranne che nel periodo fertile(periodo periovulatorio).

È costituito da rete a maglie strette che si allargano durante Estrogenizzazione per diventare canali attraverso i quali passano i spermatozoi. Questo meccanismo è di difesa nei confronti di infezioni batteriche.

Gli estrogeni agiscono anche sul muco cervicale che io studio facendo una score del muco (iniziando dal settimo giorno di ciclo fino al tredicesimo) il muco deve aumentare via via e diventare più trasparente e se lo striscio su vetrino dovrà formare una Cristallizzazione con immagine detta "A foglia di felce" (più siamo vicini ad ovulazione più le foglie sono ampie). Lo studio del muco è anche una spia indiretta della funzionalità ovarica perchè è una spia indiretta di estrogenizzazione (il metodo Billing per la contraccezione utilizza lo stesso principio).

La vagina si valuta con lo speculum, le malformazioni più frequenti sono i setti. Un setto può essere longitudinale o trasversale. Se è un setto trasversale completo il collo dell'utero si troverà all'indietro del setto vaginale e gli spermatozoi non arriveranno mai al fondo della vagina e ciò è facilmente diagnosticabile vedendo con lo speculum se al fondo vagina c'è il collo dell'utero. Ciò che può non apparire è il setto longitudinale perchè la vagina può essere divisa in tutta la sua lunghezza. Questa può essere in genere associata a malformazioni dell'utero ad esempio utero doppio con due colli. Quindi per valutare i fattori cervicali:

- faccio raccolta di muco cervicale
- screening infettivologico perchè vedo l'infezione che mi modificherà le caratteristiche del muco. Quindi l'infezione non determina sterilità ma mi può complicare le condizioni cervico vaginali di infertilità soprattutto se gli spermatozoi del maschio hanno ridotta capacità fecondante.

In teoria un tipo di esame che ci permette di valutare il fattore cervicale è il

- **POSTCOITAL TEST**: metodo indiretto il cui uso oggi è dibattuto. Consiste ne prelevare muco cervicale prima dell'ovulazione e valutare se è ottimale, poi ,appurato che sia tale, dire alla coppia di avere un rapporto e dopo due ore circa da esso senza eseguire alcun lavaggio andiamo a prelevare il muco per cercare gli spermatozoi.

Un **POSTCOITAL TEST** positivo è quello in cui ci sono nel muco tre o quattro spermatozoi normomobili. Un test è negativo quando non ci sono spermatozoi mobili. Può essere negativo per due motivi: o perchè gli spermatozoi non vengono depositi normalmente in vagina o per la presenza di auto anticorpi antispermatozoi.

- 2) **Fattore uterino**: ci da più frequente aborti ritenuti piuttosto che infertilità. Le patologie uterine possono essere comunque malformazioni, sinechie , patologie

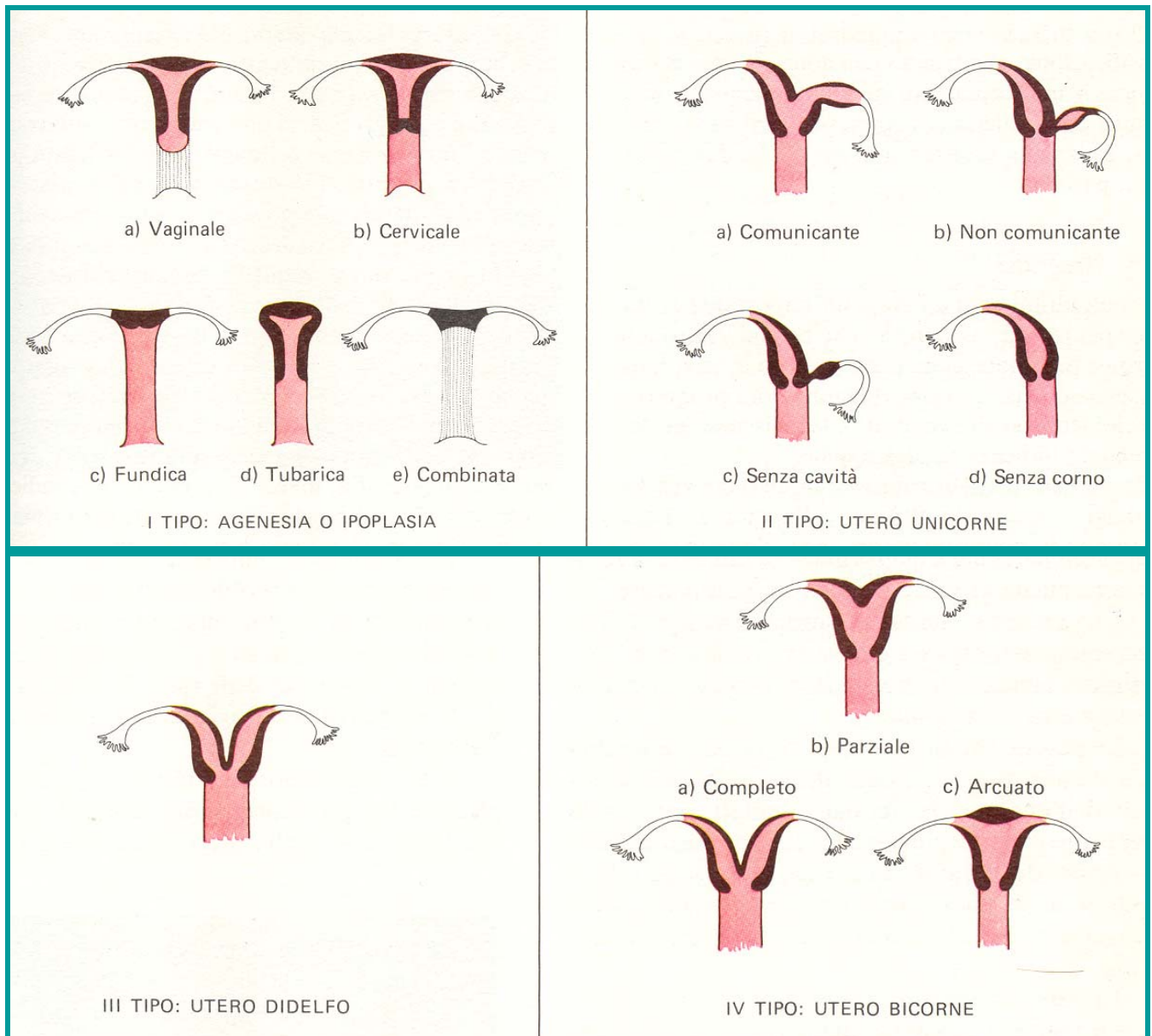
intracavitarie(fibromi o polipi) e patologie infettive.

Le indagini da fare sono:

- *ecografia* per valutare la morfologia dell'utero e malformazioni.
- *Isterosalpingografia* : indagine radiologica con mezzo di contrasto. Nella donna prima di avere ovulato(per essere sicuri che non sia gravida e perchè sarà una metodica meno dolorosa in seguito all' iperestrogenizzazione).
La modalità di analisi: donna in posizione ginecologica, viene messo lo speculum a livello dell'orificio uterino esterno e viene iniettato M. d. c. che prima distende la cavità uterina e poi le tube permettendone la visione.
- *Isteroscopia*: indagine esclusiva per la cavità uterina(che essendo una cavità virtuale deve essere distesa con gas o liquido) fino al fondo e agli osti tubarici. Per cui valutiamo se c'è una malformazione.

Le possibili patologie che abbiamo sono le malformazioni dipendenti soprattutto dall'origine embrionale dell'utero derivante dalla fusione a livello caudale dei dotti di Muller. Il blocco di questa fusione a diversi livelli causa malformazioni:

- 1) *ipoplasie o agenesie uterine* dovute a mutazioni genetiche in cui non c'è utero ma ci sono ovaie.
- 2) *Utero unicorne*: in seguito a degenerazione di uno dei due dotti. Con una sola tuba. Il corno accessorio può essere inesistente o rudimentale collegato o meno alla cavità uterina. Quando non è collegato da un'intensa sindrome dolorosa qualora mestrua.
- 3) *Utero didelfo*: i due dotti non si sono uniti e ci saranno due colli ciascuno dei quali si aprirà in una cavità singola al cui fondo c'è un' unica tuba. Questa condizione è spesso associata a setto vaginale. Spesso la donna con questa malformazione avrà rapporti con un'unica emivagina ed essendo stretta con lo speculum è difficile fare diagnosi.
- 4) *Utero bicorni*. È la fase successiva in cui i due colli sono uniti ma da esso si dipartono due corpi distinti. La capacità riproduttiva è buona visto che c'è una buona vascolarizzazione.
- 5) *Utero settato*: i due dotti sono fusi e ciò che non è avvenuto è il riassorbimento della parete di fusione. Potremmo avere un utero setto completo, con colo settato, oppure incompleto. È la malformazione più operata soprattutto con isteroscopia.



C'è poi una classificazione delle malformazioni diversa in cui c'è un'altra classe dovuta a malformazioni conseguente all'uso di Disbestolo (farmaco utilizzato negli anni 50-60). L'utero unicorne, didelfo e bicorne non si operano. L'utero setto si opera perché ha una cattiva vascolarizzazione e ci dà più frequentemente aborti ritenuti perché gli impianti che si verificano a livello del setto poco vascolarizzato ne determinano un'alterata placentazione con interruzione dell'impianto. Si opera facilmente per via isteroscopica tagliando il setto ed aprendo la cavità.

Quindi riassumendo:

CAUSE DI INFERTILITA' FEMMINILE

ANOVULAZIONE :

DISFUNZIONALE: Psicogena, malnutrizione, esercizio

Fisico, deficit ormonali congeniti

ORGANICA: ipopituitarismo primitivo, ipotalamico

IPERPROLATTINEMIA

DA CAUSA OVARICA: **primitiva, secondaria**

FATTORE VAGINALE:

CAUSE ANATOMICHE CONGENITE

CAUSE ANATOMICHE ACQUISITE

CAUSE IMMUNITARIA

VAGINITI

FATTORE CERVICALE:

C. ANATOMICHE

C. FUNZIONALI

C. INFIAMMATORIE

C. IMMUNITARIE

Inciso:

LAPAROSCOPIA(DIAGNOSTICA)

Tecnica di chirurgia mininvasiva che attraverso l'introduzione di un'ottica in cavità addominale (previa induzione di uno pneumoperitoneo) permette di documentare la normalità degli organipelvici, l'eventuale presenza di aderenze che alterano i normali rapporti fra tube e ovaio e l'esistenza di eventuali patologie (Endometriosi)

Il prof nomina soltanto la sindrome di Asherman.