

L'INFERTILITÀ

Prof. A. Izzo

*Si definisce **INFERTILITÀ** l'incapacità di portare avanti una gravidanza fino ad un'epoca di vitalità del feto*

*Si definisce **STERILITÀ** invece la completa incapacità di concepire per ostacolo alla fecondazione, sia per cause maschili che femminili:*

- Sterilità I^a : non si è mai avuta una gravidanza
- Sterilità II^a : si è avuta una gravidanza anche se non portata a termine

**Sterilità = mancanza di fertilità dopo
anni di rapporti intenzionalmente non
protetti.**

- **Maschile**
- **Femminile**
- **Di coppia**

STERILITÀ FEMMINILE

*L'infertilità **endocrina** femminile è caratterizzata da un disturbo del processo fisiologico di sviluppo e maturazione del follicolo, che nella donna porta all'ovulazione e quindi alla formazione del corpo luteo.*

*Pur riconoscendo molteplici cause è
riconducibile a tre principali sindromi*

- **Anovulazione**
- **Sindrome del follicolo luteinizzato non rotto**
- **Deficit fase luteinica**

STERILITÀ FEMMINILE
CAUSE IPOTALAMICHE ED IPOFISARIE DI
ANOVULAZIONE

Organiche

- Tumori ipotalamici
- Esiti di traumi cranici
- Adenomi ipofisari
- Sindr. Di Sheehan
- Empty sella syndrome
- Iatrogene (radioterapie, etc)

Disfunzionali

- Psicogene
- Malnutrizione
- Associata ad esercizio fisico pesante
- Deficit isolato di gonadotropine
- Prolattinemia disfunzionale
- Iatrogene (farmaci)

- **Cause endocrine extragenitali**
 - Tiroidee (ipertiroidismo, ipotiroidismo)
 - Surrene (ipersurrenalismo, iposurrenalismo)
 - Pancreas (diabete)
- **Cause nutrizionali**
 - Obesità
 - Malnutrizione
- **Cause farmacologiche**
 - Steroidi gonadici
 - Farmaci psicotropi

STERILITÀ FEMMINILE
ANOVULAZIONE DA ALTERAZIONE DEI SISTEMI DI
FEEDBACK

- ❑ **Malattia dell'ovario policistico**
- ❑ **Associata a stati di iperandrogenismo**
- ❑ **Associate a stati di iper e ipotiroidismo**
- ❑ **Associate a iper ed iposurrenalismo**

STERILITÀ FEMMINILE
CAUSE OVARICHE DI ANOVULAZIONE

PRIMITIVE

Disgenesie gonadiche

SECONDARIE

- **Sindr. Ovaio resistente**
- **Menopausa prematura**
 - **Tumori ovarici**
 - **Iatrogene**

STERILITÀ FEMMINILE LUF SYNDROME

Mancata espulsione dell'ovocita da parte del follicolo che non va incontro a rottura ma va comunque incontro ad una trasformazione luteinica con produzione di progesterone

CAUSE PROBABILI

- **Alterazione dei meccanismi biochimici intraovarici preposti**
 - **al controllo della rottura del follicolo maturo**
 - **Picco LH difettoso**
- **Dissociazione tra funzione endocrina e maturazione ovocitaria**

STERILITÀ FEMMINILE DEFICIT FASE LUTEINICA

Inadeguata follicologenesi

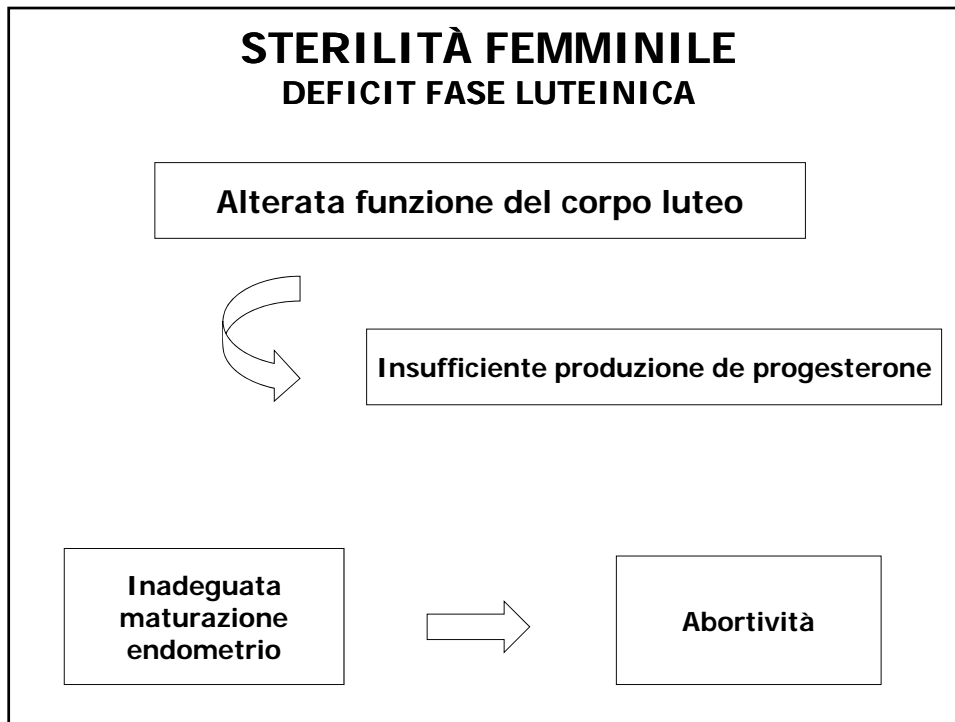
- **Ridotta produzione dell'FSH**
- **Alterata pulsatilità dell'LH in fase follicolare**
- **Ridotto picco preovulatorio dell'LH**

Inadeguata produzione di progesterone da parte del corpo luteo

- **Ridotta secrezione giornaliera dell'ormone**
- **Normale secrezione dell'ormone, ma per un tempo ridotto rispetto alla durata fisiologica della vita del corpo luteo (circa 14gg)**
- **Alterazione della secrezione di LH in fase luteinica (iperprolattinemia)**
- **Difetti specifici intrinseci delle cellule luteiniche**

Alterazione della risposta endometriale al progesterone

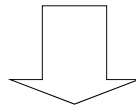
- **Anomala risposta dell'endometrio al progesterone**



- STERILITÀ FEMMINILE
FATTORE UTERINO**
- Ostacolo all'impianto (Sterilità)**
- ❑ Endometrite
 - ❑ Endometrio atrofico
 - ❑ Endometrio iperplastico
 - ❑ Sinechie
 - ❑ Fibromi endocavitari
- Ostacolo all'evoluzione della gravidanza (Infertilità)**
- Aborto e/o paro prematuro**
- ❑ Malformazioni mulleriane
 - ❑ Insufficienza cervico-istmica
 - ❑ Fibromi
 - ❑ Sinechie

STERILITÀ FEMMINILE FATTORE TUBARICO

- **Malattia infiammatoria pelvica**
- **Salpingite**
- **Endometriosi**



- **Gravidanza extrauterina**
- **Aderenze pelviche post-chirurgiche**
- **Malformazioni tubariche**

STERILITÀ FEMMINILE FATTORE PELVICO

Impedimenti di natura fisica, chimica o meccanica che si realizzano all'interno del cavo peritoneale pelvico (che di norma non sono evidenziabili dall'ISG)

ADERENZE

ENDOMETRIOSI

STERILITÀ FEMMINILE FATTORE PELVICO

Aderenze :

- Endometriosi
- MIP da gonorrea, TBC, etc
- Post-partum
- Post-abortività
- Gravidanze ectopiche non diagnosticate
- Rottura di cisti luteinica
- Sanguinamenti eccessivi all'ovulazione
- Pregressi interventi chirurgici
- Usa di IUD

Endometriosi :

Crescita ectopica di tessuto endometriale in vari sedi extrauterine, ma in particolare nella cavità pelvica

STERILITÀ FEMMINILE FATTORE CERVICO-VAGINALE

Impedimento anatomico e/o funzionale alla deposizione dello sperma in vagina, risalita spz nel canale cervicale ed interazione patologica tra secrezione e spz, con alterazione della motilità e sopravvivenza nemaspermica.

Fattore vaginale

- Vaginiti
- Cause anatomiche (stenosi, ipoplasia, setto)
- Traumi

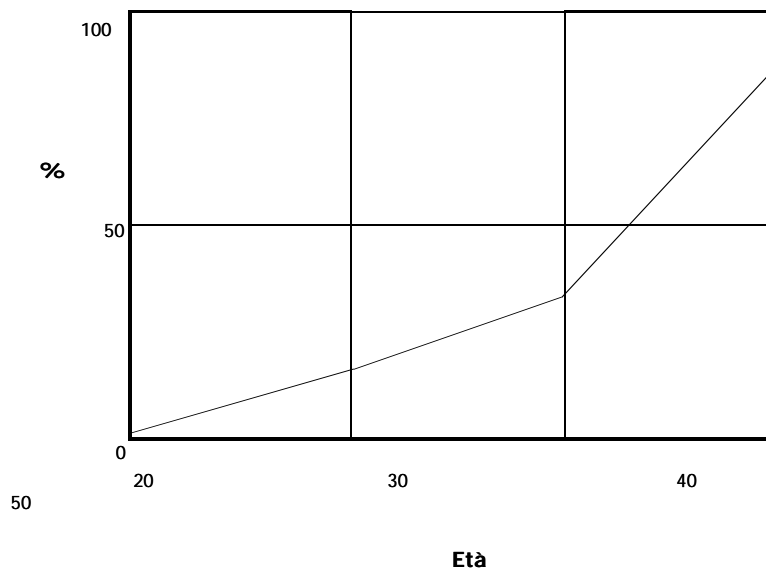
Fattore cervicale

- Cause anatomiche (DTC, conizzazione, sinechie)
- Alteraz. Muco cervicale (endocerviciti, anovulazione, idiopatiche)

CAUSE STERILITÀ MASCHILE

- Criptorchidismo
- Ipogonadismi primari e secondari
 - Sindrome di Kallman
 - Sindrome di Klinefelter
- Flogosi (orchiti, TBC, mycoplasma, clamidia)
- Ostruzione vie seminali
- Varicocele
- Fattori immunologici

Percentuale di coppie sterili in base all'età



EPIDEMIOLOGIA DELLA STERILITÀ DI COPPIA

Ogni anno si formano in Italia circa 240.000 nuove coppie; a circa due anni di matrimonio 48.000 di loro scoprono di avere problemi di sterilità. Oltre 20.000 coppie chiedono ogni anno consulenza per sterilità e di queste circa 10.000 si sottopongono a trattamenti di fecondazione assistita (AIED 1992)

Gravidanze e numero dei rapporti settimanali

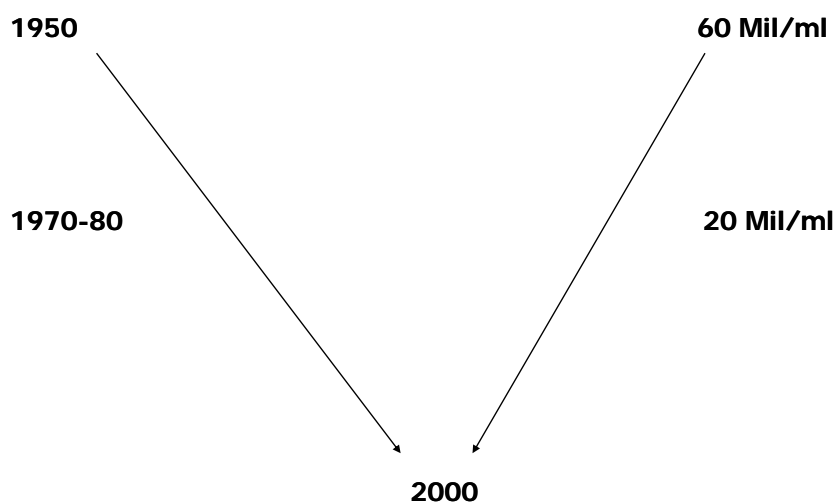
Mac Leod J., Gold R.Z.

N° rapporti per sett.	% Gravidanza
< 1	16,7
1	33,1
2	40,3
3	51
4 e >	83,3

**Concepimento spontaneo per ciclo e per
mese**
Weirr W.C., Cicchinelli A.L.

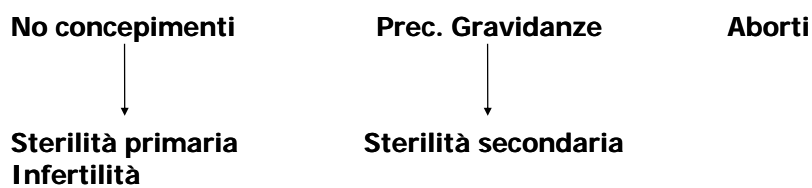
Tempi di esposizione in mesi	% Gravidanza
1	25
6	63
9	75
12	80
18	90

**Diminuzione fisiologica osservata negli
anni del numero degli spermatozoi**



Iter diagnostico della coppia sterile

- **Anamnesi**
- **Esame clinico (Visita + USG)**
- **Prima valutazione del fattore di sterilità**



DIAGNOSI STERILITA' FEMMINILE

- **Anamnesi**
 - Menarca
 - Caratteristiche flusso mestruale
 - Irsutismo
 - Galattorrea
 - Abitudini sessuali
 - Dispareunia
 - Familiarità per sterilità
 - Diabete
 - Farmaci o Droghe
 - Mezzi di contraccezione

- **Esame obiettivo ginecologico**

- **Dosaggi ormonali**

FSH

LH

Estradiolo

Prolattina

Progesterone

DHEA-S

Δ_4 Androstenedione

TSH

FT₃

FT₄

INDAGINI BASILARI

C.T.B. + Score M.C. + PCT

Ecografia

ISG

Isteroscopia

Celioscopia

ISTEROSCOPIO

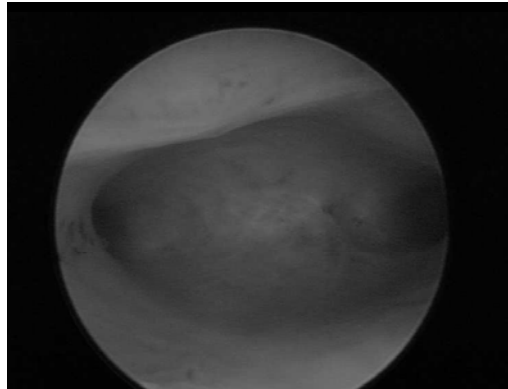


INDICAZIONI per l'isteroscopia diagnostica

- **comparsa di polipi endocervicali;**
- **Sospetto ecografico di polipo**
- **sanguinamento uterino anomalo
(metrorragia, menometrorragia)**
- **Distrofie endometriali**
- **LOST IUD**
- **Sterilità ed infertilità**

CAVITA' UTERINA

Visualizzazione degli
osti tubarici

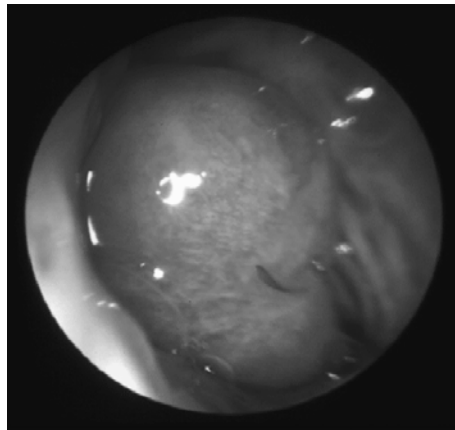


POLIPOSI ENDOMETRIALE



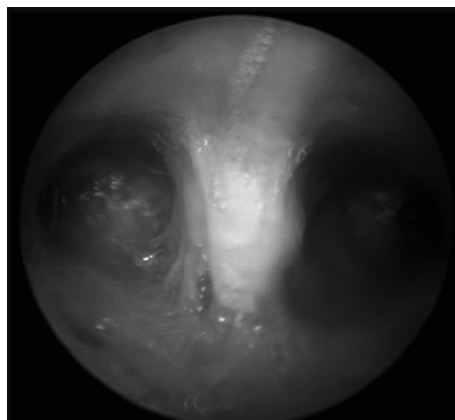
POLIPO ENDOCERVICALE

Presenza di formazione
polipoide che occupa
il canale cervicale



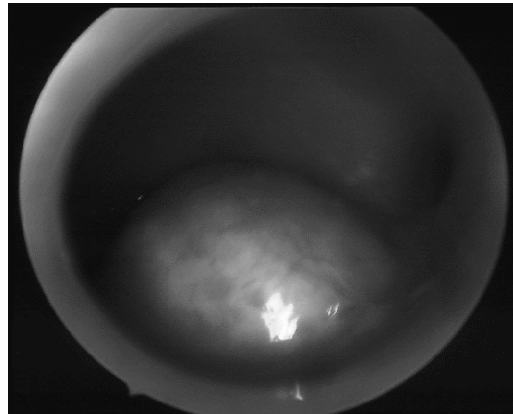
SUBSETTO

Cavità uterina deformata
sul fondo dalla prominenza
nella stessa di uno
sperone tissutale



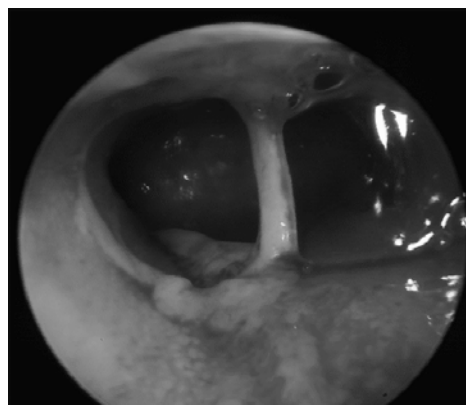
MIOMA SOTTOMUCOSO

Cavità occupata da
formazione miomatosa
sottomucosa G2 a
origine nella
parete posteriore



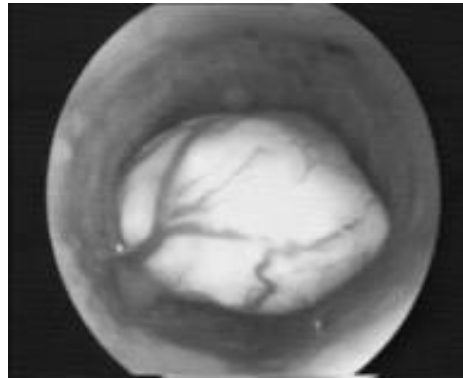
SINECHIA

Piccola sinechia mucosa



NEOFORMAZIONE

Neoformazione occupante
la cavità



ISTEROSALPINGOGRAFIA

- **E' un esame radiografico che consiste nell'iniettare nell'utero, attraverso il canale cervicale un mezzo di contrasto iodato**
- **Valuta lo stato di pervietà delle tube**

PERVIETA' TUBARICA

**Immagine chiara di centro:
stampo dell' utero**

**Ai lati due immagini
bianche filiformi:
tube**



OCCLUSIONE TUBARICA

**Occlusione tubarica bilaterale
che non consente il
passaggio del
mezzo di contrasto**



DIAGNOSI STERILITÀ MASCHILE

■ Anamnesi

Diabete

Sviluppo puberale

Abitudini sessuali

Farmaci e Droghe

Alcool

Fumo

Libido

Malattie infettive (parotite, tbc)

Interventi chirurgici (varicocele)

CAUSE STERILITÀ MASCHILE

■ Criptorchidismo

■ Ipogonadismi primari e secondari

-Sindrome di Kallman

- Sindrome di Klinefelter

■ Flogosi (orchiti, TBC, mycoplasma, clamydia)

■ Ostruzione vie seminali

■ Varicocele

■ Fattori immunologici

■ Sterilità idiopatica

■ **Esame obiettivo**

Esame scrotale volume
 consistenza
 dolore

■ **Esame liquido seminale**

Caratteri macroscopici :

Volume (N= 1,5-5 ml)

Viscosità

pH (N= 7,2-8)

Caratteri microscopici :

Concentr. Nemaspermica

Morfologia

Motilità

■ **Dosaggi ormonali**

FSH, LH

Testosterone

Prolattina

Estradiolo

■ **Ecografia scrotale**

■ **Flussimetria doppler (grado varicocele)**

■ **Biopsia testicolare**

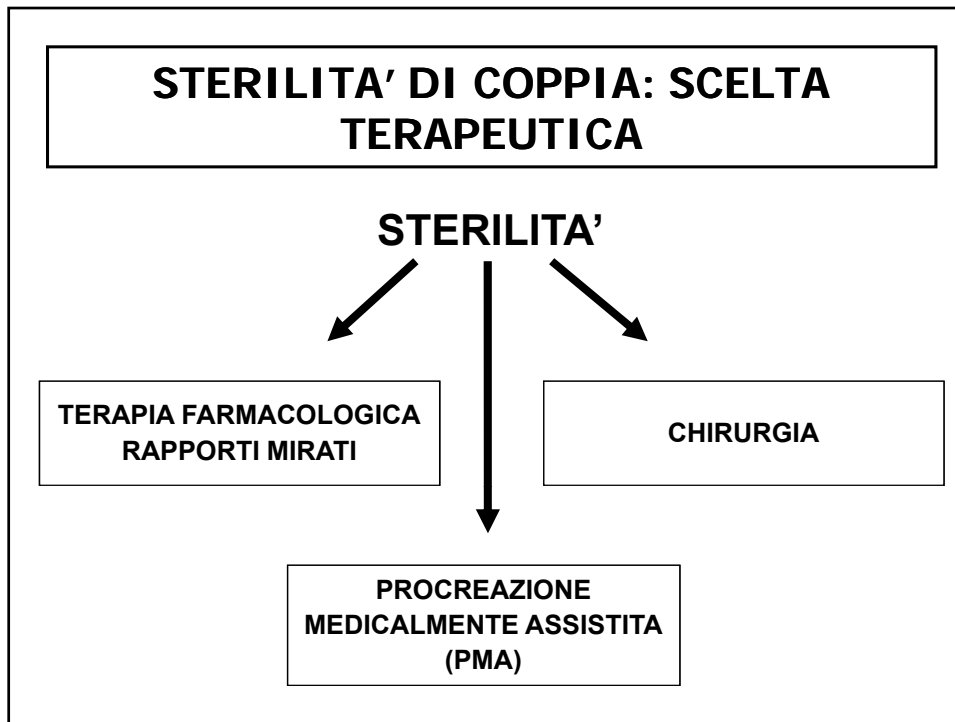
(soggetti azoospermici)

■ **Vescicolodeferentografia**

PCT

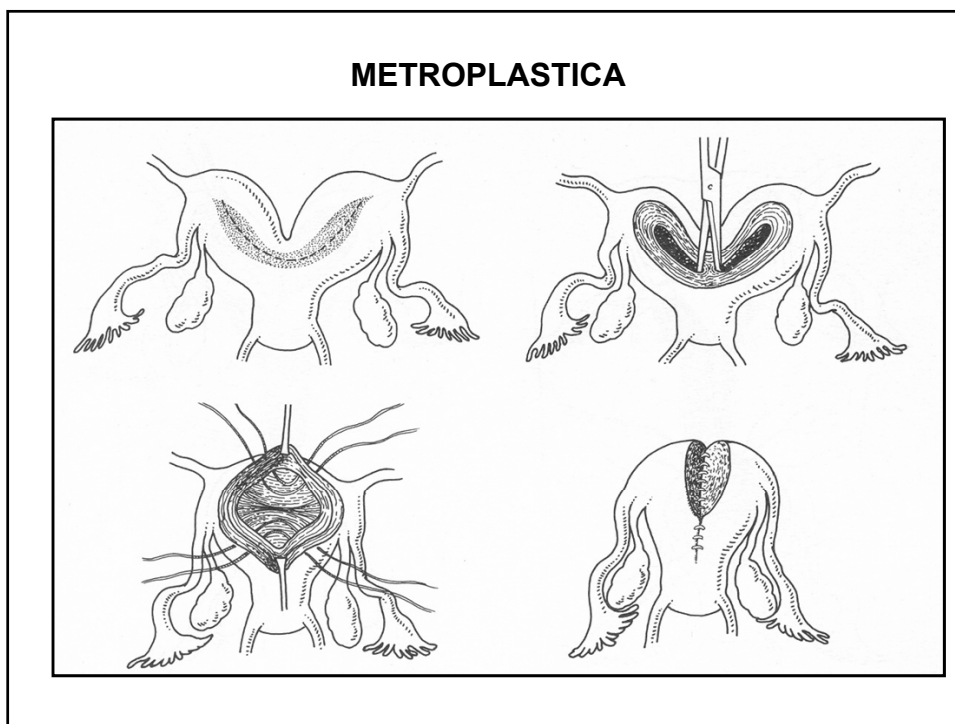
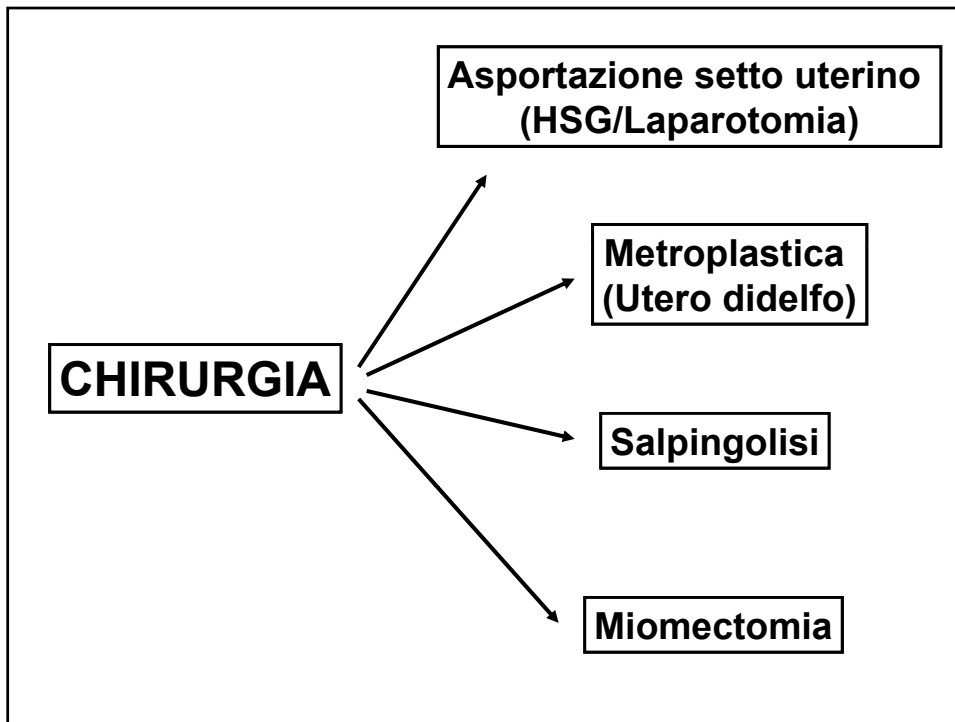
**Test di interazione muco
cervicale e spermatozoi in
vivo**

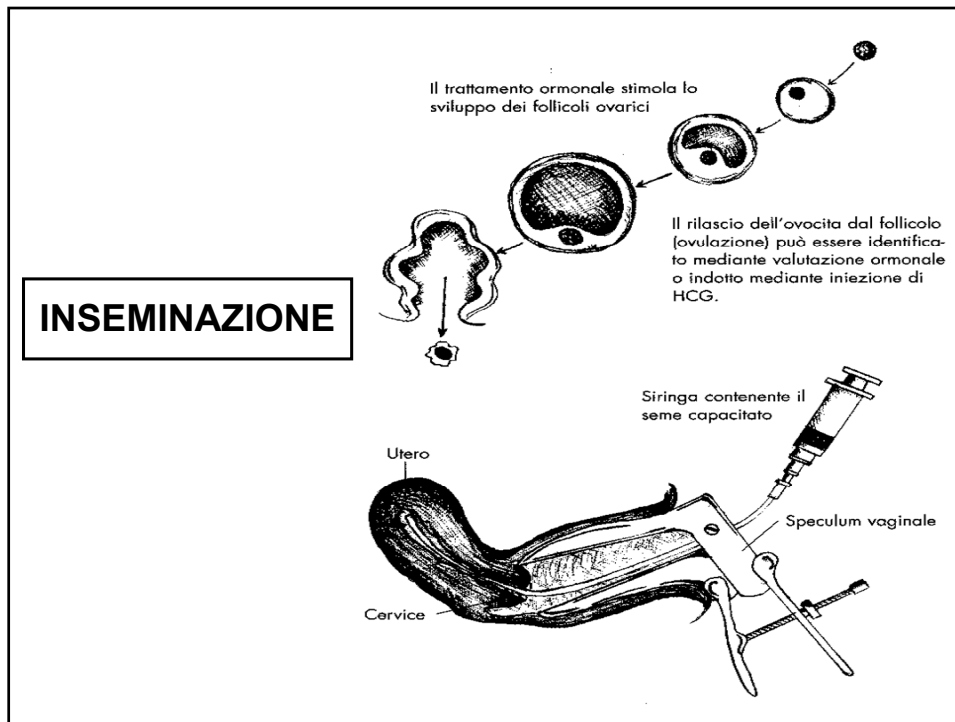
**STERILITA' DI COPPIA
TERAPIA**



CHIRURGIA

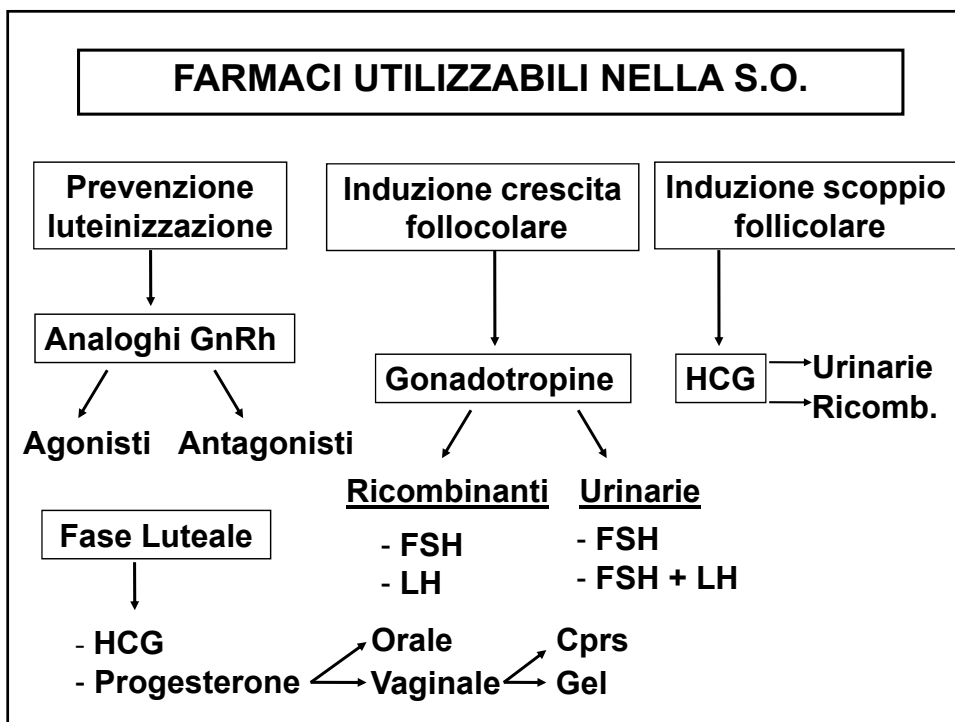
La chirurgia interviene nella sterilità per la correzione di malformazioni mulleriane non compatibili con la prosecuzione della gravidanza (utero setto, utero didelfo), o per risolvere patologie che si presentano come un ostacolo meccanico alla fecondazione e all'impianto dell'embrione (miomi, aderenze tubariche).





PMA

- INDUZIONE DELLA SUPEROVULAZIONE
- ASPIRAZIONE FOLLICOLARE
- RICONOSCIMENTO GAMETI E COLTURA EMBRIONALE
- TRANSFER EMBRIONARIO



TIMING

I giorno del ciclo

**Indipendentemente
dalla fase del ciclo**

**Fase luteale tardiva
(ipotetico > reclutamento
follicolare)**

**Non ci sono differenze significative in termini
di pregnancy rate**

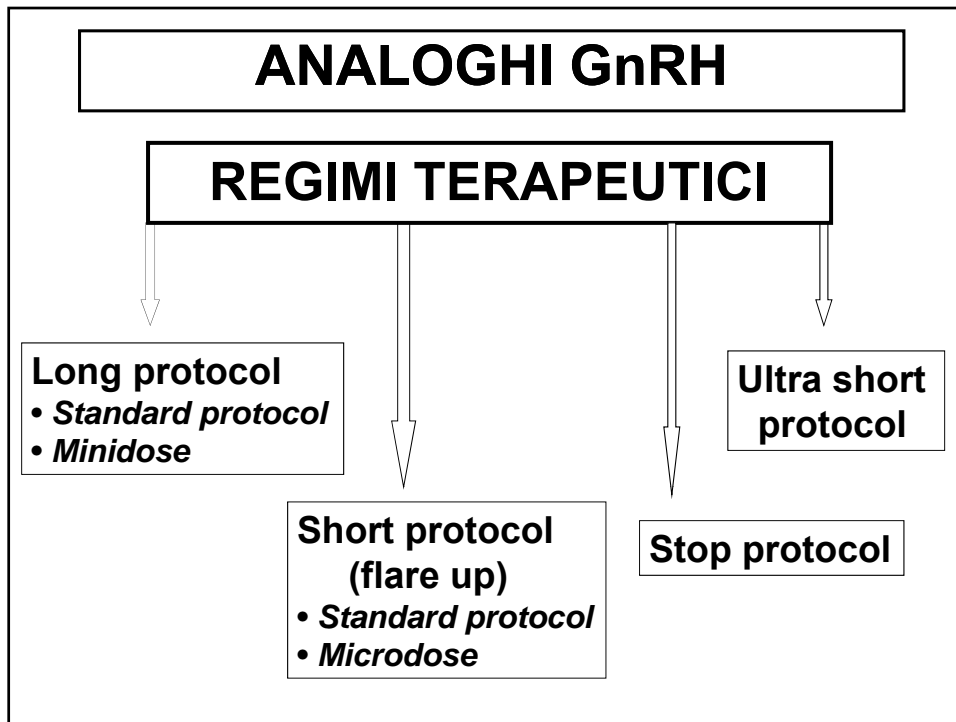
SCELTA REGIMI TERAPEUTICI

ANALOGHI AGONISTI DEL GnRH

- **Iniziale effetto flare-up**
- **Down regulation delle cellule gonadotrope**

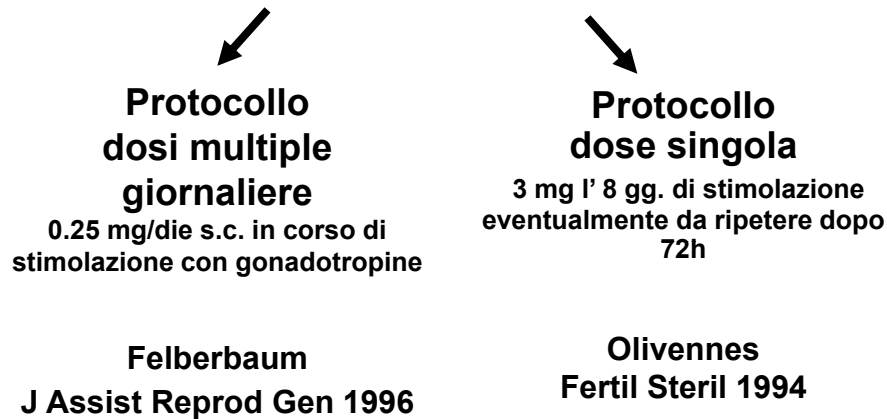


- **Blocco picco endogeno preovulatorio dell' LH**
- **Sincronizzazione del reclutamento follicolare**



ANTAGONISTI GnRH

UTILIZZO NEI PROTOCOLLI DI INDUZIONE S.O.



ANTAGONISTI vs AGONISTA

RISULTATI

- Rapida inibizione picco prematuro LH
- < durata stimolazione (< n° fl ago/antago e < n° fl Gn)
- < livelli E₂ al giorno dell'hCG
- < n° follicoli >14mm al giorno dell'hCG
- < n° ovociti recuperati
- < rischio OHSS

De Jong, Hum Reprod 1998
Felderbaum, Hum Reprod 1999
Craft, Hum Reprod 1999
Albano, Hum Reprod 2000
Borm, Hum Reprod 2000
Olivennes, Fertil Steril 2000

INDUZIONE MATURAZIONE OVOCITARIA E SCOPPIO FOLLICOLARE

hCG urinario

hCG ricombinante

Liv J Clin Endoc Metab 2002

LH ricombinante

Chandrasekher Hum Repr 1994

Analogo agonista

Itskowitz – Eldor Hum Repr 2000
Fauser J Clin Endoc Metabol 2002

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA INDUZIONE DELLA S.O.

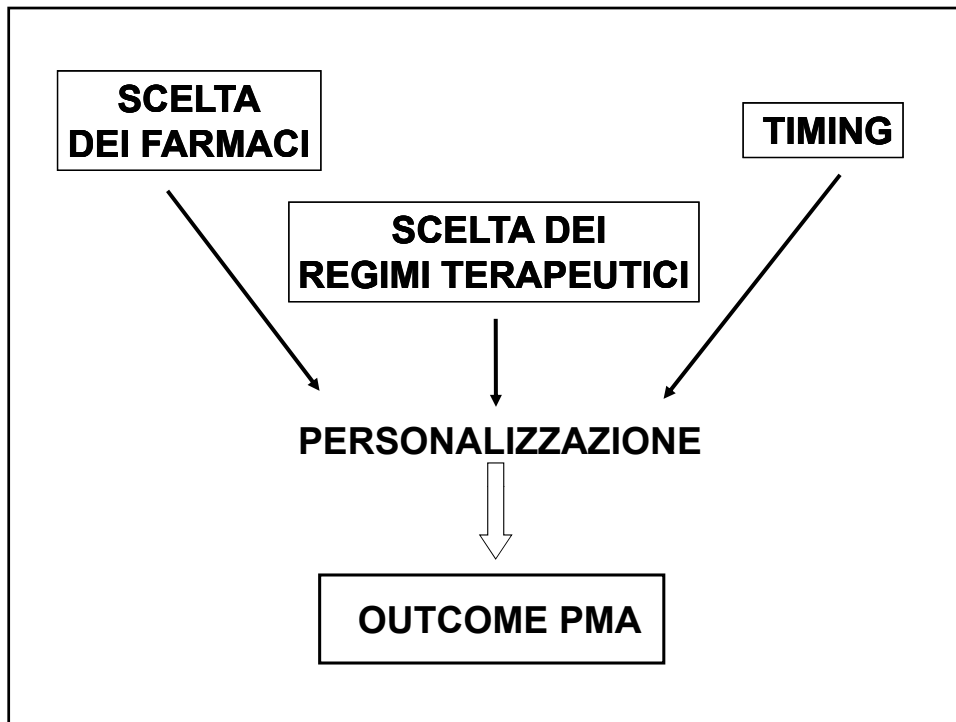
PARAMETRI CHE INFLUENZANO LA SCELTA

<u>ANAMNESTICI</u>	<u>BASALI CLINICI</u>	<u>BIOCHIMICI/STRUMENTALI</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Età • Storia clinica • Cicli precedenti 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie associate <i>Insulinoresistenza</i> <i>Iperandrogenismo</i> <i>Endometriosi</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • USG ovaie • FSH/LH basale • Test dinamici

IN CORSO DI STIMOLAZIONE

RISPOSTA OVARICA

- *Curva incremento estradiolo*
- *E₂/ numero follicoli dopo 4 – 6 gg stimolazione*



L'ECOGRAFIA NELLA PMA

- Monitoraggio dell' induzione della superovulazione
- Prelievo follicolare ecoguidato

MONITORAGGIO OVULAZIONE INDOTTA

- VIA TRANSVAGINALE
- NUMERO DI FOLLICOLI
- TIMING DI SOMMINISTRAZIONE β HCG
- SOVRASTIMOLAZIONE

Dosaggio RIA
17beta-estradiolo

↓	Ovaie	Follicoli	
- lieve	< 5 cm	< 30 mm	
- moderata	5 – 10 cm	< 60 mm	
- grave	> 10 cm	> 60 mm (\pm ascite)	

- CORRELAZIONE CON LA MORFOLOGIA ENDOMETRIALE
- spessore
- ecopattern

MONITORAGGIO OVULAZIONE INDOTTA

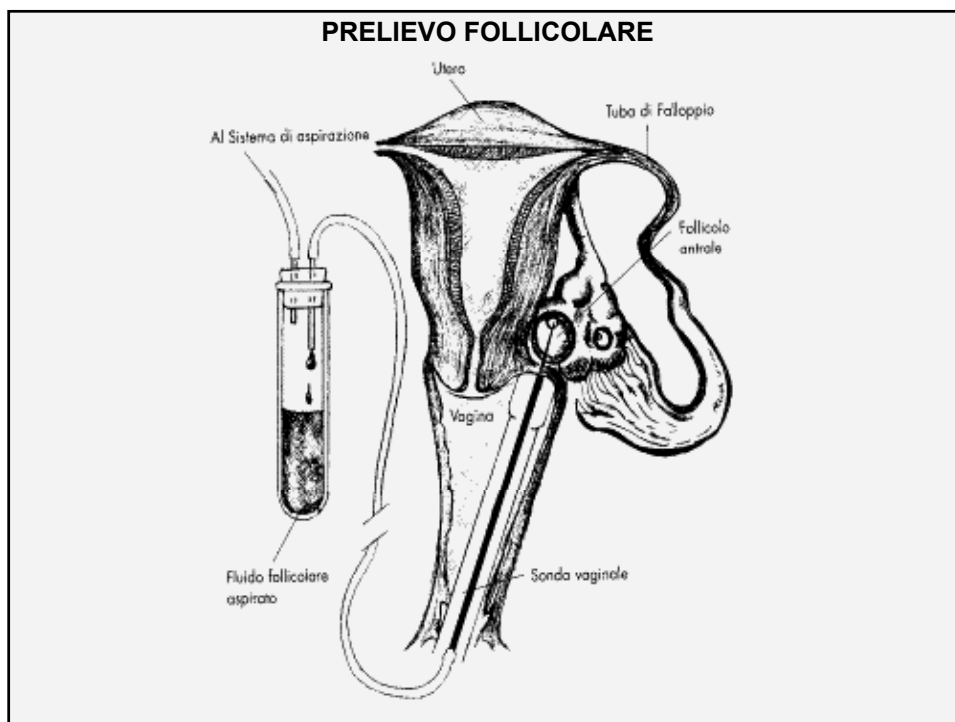


PRELIEVO OVOCITARIO (PICK UP)

IL prelievo del liquido follicolare dall'ovaio si esegue per via transvaginale con l'impiego di un sottile ago ecoguidato

VANTAGGI DELLA TECNICA

- Non necessita dell'anestesia generale
- Ridotto tempo operativo
- Rischi minori
- Maggiore accettabilità
- Basso costo



PMA LE TECNICHE

TECNICHE DI FECONDAZIONE INTRACORPOREA

- IUI
- IPI
- ICI
- GIFT

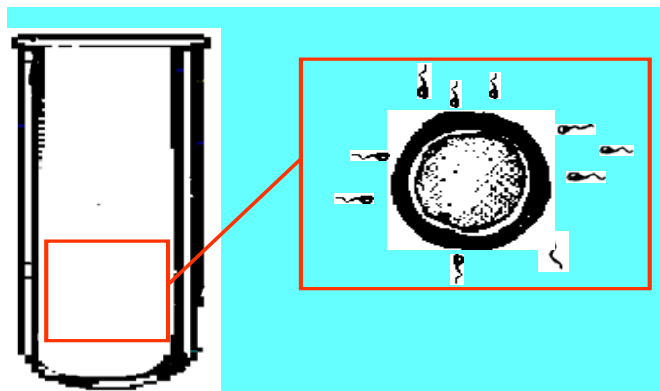
TECNICHE DI FECONDAZIONE EXTRACORPOREA

- FIVET
- ICSI
- PESA
- MESA
- TESE

FIVET

Fecondazione In Vitro con Trasferimento embrionario

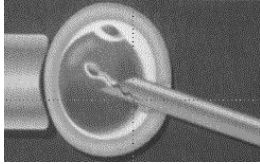
**Tecnica che consiste nel mettere a contatto
in vitro la cellula uovo con spermatozoi capacitati
e successivo trasferimento in utero dell'embrione ottenuto**

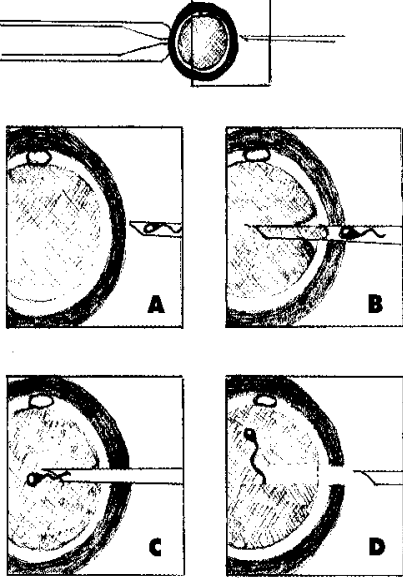


ICSI

Intra Cytoplasmic Sperm Injection

Tecnica che consiste nell'iniezione diretta di uno spermatozoo nella cellula uovo. Si utilizza in caso di incapacità degli spermatozoi di penetrare nella cellula uovo spontaneamente per una carenza numerica o una incapacità funzionale.

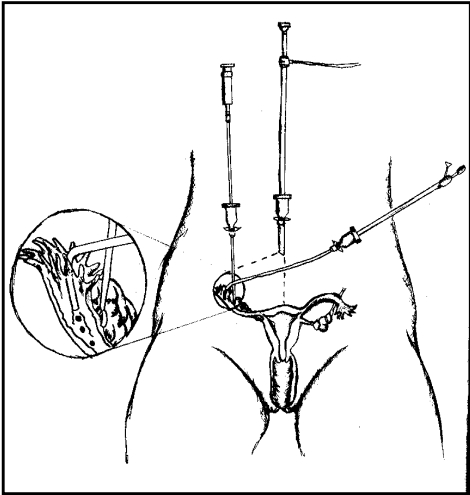


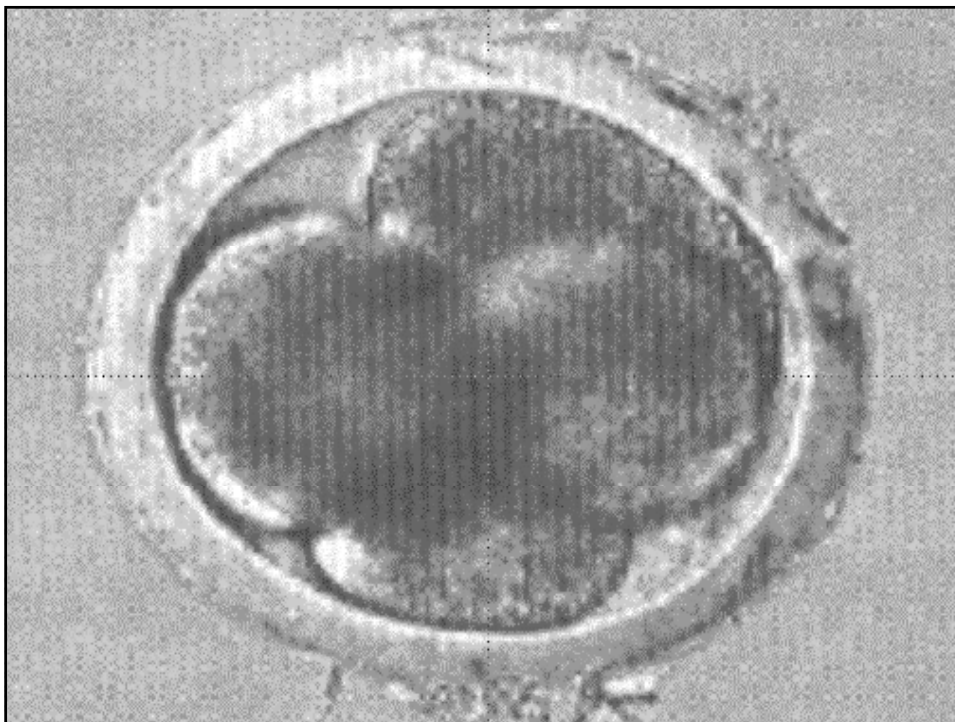
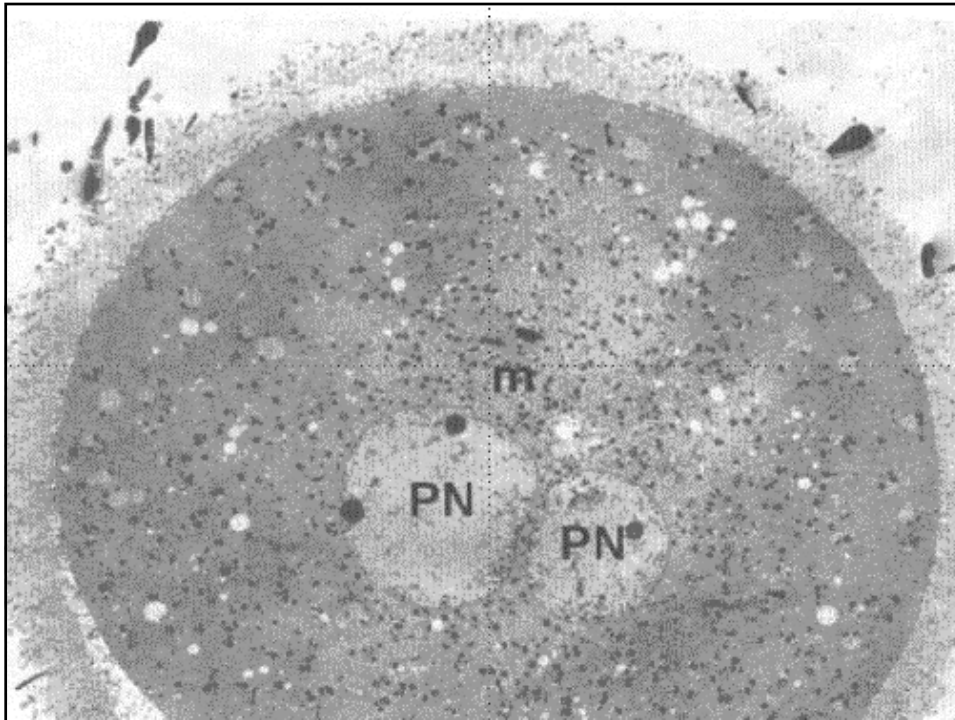


GIFT

Gamete Intra Fallopian Transfer

Inserimento di gameti (cellule uovo e spermatozoi) o di embrioni nelle tube mediante una laparoscopia in anestesia generale. I presupposti sono la funzionalità ed integrità anatomica delle tube (tecnica oggi quasi in disuso).





PMA I RISULTATI

- **NON SONO DISPONIBILI DATI EPIDEMIOLOGICI UNIVOCI SUI RISULTATI DELLE TECNICHE DI PMA**
- **SI FA RIFERIMENTO AI REGISTRI NAZIONALI CHE SI SONO COSTITUITI IN VARI PAESI MA CHE HANNO IL DIFETTO DI NON RIFERIRSI A GRUPPI DI PAZIENTI OMOGENEI**
- **RIFERENDOCI AI DATI MONDIALI PUBBLICATI NEL '95 AL 15° CONGRESSO MONDIALE DI FERTILITA' E STERILITA' DI MONTPELLIER DEI 10 STATI CON CASISTICA PIU' AMPIA, LA PREGNANCY RATE VARIA DALL'11% AL 29% CON UNA MEDIA DI CIRCA IL 25%**