

CENTRO PER LA FERTILITÀ (Leuven) Informazioni per i pazienti

Cause dei problemi di infertilità

- per l'uomo
- per la donna
- fattori legati all'ambiente e allo stile di vita

Qual è il nostro modo di procedere? Gli esami

- per l'uomo
- per la donna

Trattamento dell'infertilità

Screening genetico pre-impianto

L'apporto del consulente per la fertilità

Perché questo opuscolo?

Nell'85% circa delle coppie si registra una gravidanza spontanea dopo un anno circa di rapporti non protetti. Il 7,5% deve attendere due anni. Negli altri casi, trascorsi due anni non si verifica ancora una gravidanza spontanea. Dopo tanti tentativi infruttuosi, tanti mesi durante i quali la speranza lascia il posto alla disillusione, il desiderio di avere figli rimane ancora lettera morta. Queste persone, quando bussano alla porta di un centro per la fertilità, hanno la testa piena di domande. Domande sul perché e il come, domande sulle possibilità di trattamento. Questo opuscolo può essere per loro una guida, un riferimento nonché un complemento alle informazioni ricevute in occasione delle consulenze. Vi si trovano informazioni corrette sulla fertilità, sui problemi di infertilità, sui vari esami e la possibilità di trattamento. Possibilità che al giorno d'oggi sono considerevoli. I medici tuttavia non dispongono di una soluzione già pronta per ogni problema. In certe coppie i trattamenti non danno risultati, e anche dopo ripetuti tentativi non insorge gravidanza. È bene essere coscienti da subito di questa possibilità affinché le aspettative – e l'eventuale delusione – non siano troppo grandi. Il team del Centro Universitario per la Fertilità di Leuven (LUFC) garantisce in ogni caso un approccio coscienzioso al problema della fertilità nelle sue molteplici sfaccettature.

Per prendere appuntamento, o per qualsiasi altra domanda, potete contattare il LUFC dal lunedì al venerdì per telefono (32-16-34 36 24 o 32-16-34 36 20) o per fax (32-16-34 36 07).

Cause dei problemi di infertilità nell'uomo

Quando la gravidanza si fa attendere, la causa risiede, per la metà circa dei casi, nell'uomo. Sono tantissimi i fattori che possono influire sulla fertilità maschile. Alcuni perturbano la produzione di sperma, altri il suo trasferimento.

I fattori che possono ostacolare il trasferimento spermatico sono in particolare le disfunzioni erettive (rigidità insufficiente – o troppo breve – del pene per sostenere rapporti sessuali normali), l'eiaculazione precoce (lo sperma non penetra abbastanza in profondità nella vagina), l'eiaculazione retrograda (lo sperma non è espulso all'esterno ma ritorna in vescica) e l'ostruzione delle vie spermatiche (assenza di spermatozoi nell'eiaculato; il problema può essere congenito, p.es. in caso di mucoviscidosi, o acquisito, p.es. in seguito a una sterilizzazione).

I fattori che possono perturbare la produzione di sperma – una delle principali cause dei problemi di infertilità nell'uomo – sono le turbe ormonali (mancanza di stimolo ormonale alla produzione di spermatozoi), un'infezione o infiammazione dei testicoli (virus degli orecchioni o malattia sessualmente trasmissibile come la gonorrea), la rottura di una vena nello scroto (varicocele o varice allo scroto; un problema abbastanza frequente che si accompagna a un lieve rialzo locale della temperatura, fattore che nuoce alla maturazione degli spermatozoi), dei tessuti cicatrizzati (in seguito a ferita o lesione allo scroto e ai testicoli), una torsione dei testicoli (compressione dei canali sanguigni che irrigano i testicoli, i quali deperiscono; esige un intervento rapido), mancata

discesa dei testicoli o altra posizione anomala, anomalie genetiche, danni alla parete fra i piccoli canali spermatici e il sangue (con contatto diretto fra i canali spermatici e i vasi sanguigni: delle cellule immunitarie provenienti dal sangue possono distruggere gli spermatozoi).

È importante peraltro sapere che in più delle metà dei casi non è possibile dare una valida spiegazione medica ai problemi di infertilità nell'uomo.

Cause dei problemi di infertilità nella donna

Anche per le donne, i fattori alla base dei problemi di infertilità possono essere molteplici. Il ciclo mestruale è un fenomeno complesso, e le difficoltà possono presentarsi in diversi punti.

Può succedere che, in seguito a problemi ormonali, nessun ovulo arrivi a maturità e che l'ovulazione semplicemente non avvenga (anovulazione; può verificarsi in presenza di ovaie policistiche), o che gli ovuli non fuoriescano dall'ovaio quando sono maturi (disovulazione o sindrome LUF – *luteinized unruptured follicle*). In caso di insufficienza luteale, tutto va per il meglio fino all'ovulazione, ma intervengono delle complicanze nella fase luteale, durante la quale l'endometrio si prepara alla nidazione dell'embrione.

Un'ostruzione o disfunzione delle ciglia vibratili nella tromba, oppure delle aderenze nella cavità addominale (endometriosi, in seguito ad operazione o infezione) possono ostacolare il buon svolgimento del trasferimento dell'ovulo (fecondato) verso l'utero. Anche un'endometriosi senza aderenze può ridurre la fertilità della donna.

I problemi di infertilità possono inoltre essere una conseguenza del fatto che la nidazione nell'utero non è riuscita (a causa di un mioma, un'infezione dell'endometrio...).

Infine, anche delle anomalie a livello del collo dell'utero possono ostacolare il passaggio degli spermatozoi ed essere così all'origine di una diminuzione della fertilità per la donna.

Fattori legati all'ambiente e allo stile di vita

Infine, tanto per l'uomo quanto per la donna, sulla fertilità possono incidere fattori di ogni tipo legati all'ambiente e allo stile di vita, e anche l'età gioca un suo ruolo.

Certi **farmaci o trattamenti** possono compromettere la fertilità in modo temporaneo o permanente. Questo vale sia per gli uomini che per le donne. La chemioterapia e l'irradiazione (radioterapia) nel trattamento dei tumori richiedono a questo proposito un'attenzione particolare. Queste due terapie possono provocare una sterilità definitiva. Se gli uomini giovani possono far congelare uno stock di spermatozoi prima di iniziare il trattamento, per le donne non esiste a tutt'oggi una soluzione ideale. Si tratta peraltro di un campo in cui sono in atto ricerche intensive. Vi è tutta una serie di **pesticidi** e di **prodotti chimici** che possono, in caso di contatto frequente (ad esempio per motivi professionali), influire sulla produzione di sperma.

Anche il **tabacco** ha effetti nefasti sulla fertilità femminile e aumenta il rischio di aborto, di nascita prematura, di peso insufficiente alla nascita e di morte improvvisa del neonato. L'effetto del tabacco sulla fertilità maschile non è chiaramente identificato. Secondo certi ricercatori, lo sperma dei fumatori deperisce molto più rapidamente di quello dei non fumatori.

L'**abuso di alcol** ha anch'esso un effetto nefasto sulla fertilità e sullo sviluppo del feto nell'utero. Negli uomini, un forte consumo di alcol può perturbare seriamente la produzione di sperma. Le coppie che hanno difficoltà a concepire hanno interesse, secondo ogni evidenza, a limitare il

consumo di alcol durante il periodo in cui cercano di avere figli, e ad evitarlo completamente durante la gravidanza.

Sembra che anche il **peso corporeo** possa avere un suo ruolo. Le donne il cui peso rientra nella norma rimangono in media incinte più rapidamente di quelle il cui peso è troppo elevato o troppo scarso. Presso gli uomini, il sovrappeso non sembra avere effetto sulla fertilità. La corpulenza può tuttavia costituire un problema al momento dei rapporti.

Nulla indica che certi regimi alimentari abbiano un'influenza pronunciata sulla fertilità.

Un'alimentazione varia ed equilibrata è consigliabile per tutti, comprese evidentemente le donne che desiderano avere figli.

L'**età**, infine, è un elemento assai importante per la fertilità della coppia. L'età della donna in particolare influisce grandemente. È fra i 20 e i 30 anni che le donne sono più feconde. Passati i 30 anni, la fecondità diminuisce progressivamente e allo stesso tempo aumentano le probabilità di interruzione spontanea. A 38 anni, la probabilità di gravidanza è ancora intorno al 10% per ciclo. A questa età, peraltro, il rischio di interruzione spontanea sale al 45%. Quanto agli uomini, appare sempre più evidente che la loro fertilità inizia chiaramente a declinare dopo i 40 anni.

Qual è il nostro modo di procedere?

Il momento in cui le persone che si trovano davanti un problema di infertilità decidano di rivolgersi a un centro specializzato varia da una coppia all'altra. Al Centro Universitario per la Fertilità di Leuven (Leuvens Universitair Fertiliteitcentrum o LUFC), una coppia può venire in qualsiasi momento, sia su iniziativa propria sia su raccomandazione del medico di base, di un ginecologo, di un andrologo, o di un centro per la fertilità partner. Le coppie che arrivano su raccomandazione si sono già sottoposte, in certi casi, a determinati esami. In ogni caso, per prima cosa si prendono in esame le informazioni già disponibili, onde evitare di ripetere inutilmente certi esami. Il piano a tappe illustrato più sotto dà un'idea generale del modo di procedere del LUFC:

- **La prima consultazione:** questa consultazione con il ginecologo trattante prevede un colloquio approfondito e un esame corporale. Durante il colloquio, il medico pone delle domande precise in modo da identificare bene il problema e definire gli esami e il tipo di accompagnamento da adottare. Qualora certi esami e/o trattamenti fossero già stati effettuati in precedenza, si consiglia alla paziente di portare con sé, in occasione di questa prima consultazione, copia di tutte le informazioni disponibili (rapporti, eventuale copia della cartella).
- **La fase diagnostica:** durante questa fase, che può durare dai due ai tre mesi, vengono effettuati gli esami necessario sia sull'uomo e che sulla donna.
- **La riunione del team multidisciplinare:** una volta effettuati gli esami, il team ne analizza i risultati nel corso di una riunione multidisciplinare. Oltre ai ginecologi, diverse altre persone partecipano alla riunione: team infermieristico, andrologi, genetisti, consulenti per l'infertilità, a volte anche dei rappresentanti del laboratorio fertilità, il medico dei pazienti ed eventualmente dei medici specializzati in altri campi (urologia, malattie infettive...). Queste persone possono così unire le loro forze e le loro competenze per arrivare alle migliori conclusioni possibili e fare le migliori proposte per ogni problema individuale. Può dunque capitare, in certi casi specifici, che si prenda contatto con il

medico curante per meglio individuare il contesto medico-sociale in senso lato.

- **La consultazione-colloquio:** Dopo la concertazione con i membri del team multidisciplinare in merito ai risultati degli esami, è il momento di una consultazione-colloquio durante la quale il ginecologo comunica alla coppia le informazioni (il problema preciso, la causa eventuale, le possibilità di trattamento, le probabilità di riuscita) al fine di arrivare insieme a una decisione comune riguardo all'eventuale trattamento.
- **La fase del trattamento:** In presenza di possibilità abbastanza buone di gravidanza spontanea, si opta a volte per un periodo di attesa fra i 6 mesi e un anno. Questo è il caso in particolare quando la donna è ancora giovane e non si sono constatate delle anomalie. In certi casi, si lascia passare un certo periodo dopo un intervento chirurgico il cui esito comporta l'eliminazione di una causa importante di infertilità, ad esempio un'operazione volta ad eliminare un'endometriosi e/o delle aderenze pelviche, o un'operazione di ripristino dopo una sterilizzazione sull'uomo o sulla donna. In altri casi si propone una stimolazione dell'ovulazione, una inseminazione, una FIV o un trattamento ICSI. Si discute allora del programma di stimolazione e viene consegnato alla paziente un dossier con tutte le disposizioni pratiche. Dopo di che è previsto un colloquio preliminare con l'infermiera.

Esami per l'uomo

Per l'uomo, i problemi di infertilità sono generalmente dovuti a una diminuzione della quantità o della qualità degli spermatozoi. L'analisi dello sperma è pertanto determinante nell'esaminare i problemi di infertilità maschile. Si tratta di un'analisi relativamente semplice (il cui interesse è principalmente il volume del campione di sperma, la mobilità degli spermatozoi, il loro numero e la loro forma), soprattutto in confronto agli esami molto più tecnici previsti per la donna. Da qui l'importanza di depistare rapidamente gli eventuali problemi nell'uomo, cosa che potrebbe risparmiare alla donna degli inutili esami.

Prima di procedere all'analisi dello sperma, viene organizzato un colloquio minuzioso volto a individuare tutti gli aspetti e gli eventi della vita che possono avere inciso sulla fertilità (malattie antecedenti, operazioni chirurgiche, problemi durante i rapporti...). Viene inoltre eseguito un esame corporale – ed eventualmente ecografico – degli organi sessuali (pene, testicoli, epididimo, prostate, canali deferenti). Un'analisi del sangue apporta informazioni complementari sui tassi ormonali (produzione sufficiente di ormoni maschili?), sulla presenza di certe malattie infettive (HIV, virus epatite B ed epatite C, sifilide) e su certe anomalie del materiale genetico in grado di perturbare la fertilità maschile.

Esami per la donna

Dopo un colloquio approfondito e un esame corporale generale, si passa a un esame ginecologico orientativo che serve farsi una prima idea della problematica. Questi controlli mirati comprendono i seguenti elementi:

- analisi del sangue con:
 - depistaggio malattie infettive fra cui la toxoplasmosi, la rosolia, l'Aids (HIV), l'epatite B e C e la Clamidia; quest'ultima è una causa importante dell'infertilità nella donna, a causa in particolare delle infiammazioni e aderenze che ne risultano a livello degli organi sessuali interni. Più che per la fertilità, la toxoplasmosi e la rosolia sono una minaccia per lo sviluppo normale del feto qualora contratte durante la gravidanza. Per l'HIV e l'epatite B e C, che possono provocare malattie gravi, vi è il rischio di trasmissione dalla madre al feto;
 - identificazione dei diversi ormoni che giocano un ruolo nel ciclo femminile, e loro evoluzione: estrogeni, progesterone, androgeni, follicolostimulina, ormone luteinizzante, inibina, prolattina;
 - eventuale determinazione del gruppo sanguigno e del fattore Rhesus (RH). In una donna con RH negativo fecondata da un uomo con RH positivo, potrebbe verificarsi una reazione di rigetto che può provocare seri danni, come un ritardo della crescita, un handicap mentale, una gravidanza interrotta o un bambino nato morto, qualora il gruppo sanguigno del feto fosse positivo. Fortunatamente si tratta di un problema assai raro che sopravviene generalmente in occasione di una seconda gravidanza. Inoltre è perfettamente evitabile;
 - un esame genetico volto a depistare certe anomalie cromosomiche o geni difettosi; in casi di antecedenti di malattie genetiche o di anomalie congenite viene consultato un genetista;
- (facoltativo) evoluzione della temperatura corporea al fine di osservare lo svolgimento del ciclo. Queste misurazioni non sono concepite per determinare il periodo più fecondo;
- (facoltativo) esame del muco cervicale (controllo a occhio nudo ed esame al microscopio) al fine di valutare l'accessibilità degli spermatozoi al momento dell'ovulazione. L'esame comprende un prelievo di muco, un controllo del campione a occhio nudo e un esame al microscopio;
- controllo delle trombe di Falloppio (isterosalpingografia, laparoscopia) ai fini del rilevamento di due grandi tipologie di problemi:
 - restringimento od ostruzione completa delle trombe
 - aderenze della cavità addominale che, dall'esterno, ostruiscono e chiudono le trombe o ne limitano la normale libertà di movimento.

La permeabilità delle trombe di Falloppio può essere controllata mediante isterosalpingografia o laparoscopia. La presenza di aderenze può essere determinata con certezza solo con una laparoscopia. L'isterosalpingografia è un esame radiografico che si esegue dopo l'iniezione di un liquido nella cavità uterina via la vagina e il collo dell'utero. La radiografia fornisce informazioni sull'accesso alle trombe e la loro permeabilità. In un esame laparoscopico, il medico introduce un endoscopio fine nell'addome attraverso una piccola incisione praticata nell'ombelico ai fini di un'ispezione visiva dei vari organi addominali. Allo stesso tempo, un trattamento per la fertilità può essere eseguito mediante la riapertura delle trombe ostruite e un rimozione delle aderenze intorno alla trombe. Un esame laparoscopico si esegue sempre sotto anestesia generale, normalmente in un giorno (day hospital, ammissione al mattino e dimissione la sera) seguito da una settimana di

- riposo dal lavoro;
- controllo della cavità addominale mediante laparoscopia. Questo intervento mira a rilevare e operare eventuali anomalie nell'addome (endometriosi, cisti ovariche, aderenze...);
- controllo dell'utero per isteroscopia, ecografia o biopsie dell'endometrio.

- L'isteroscopia è un lungo tubo di esplorazione (endoscopio) che viene introdotto nella cavità uterina via la vagina e il collo dell'utero. Il medico può così osservare le eventuali anomalie a questo livello. Si tratta in genere di polipi, miomi e anomalie congenite. L'esame diagnostico può essere eseguito in ambulatorio, senza anestesia generale. Tuttavia questo esame è spesso associato a una laparoscopia, la quale richiede l'anestesia generale.

- Controllo dell'endometrio mediante ecografia. L'ecografia fornisce soprattutto informazioni relative allo spessore della mucosa, che normalmente è dell'ordine dei 14 millimetri durante il periodo di nidazione. Questo esame permette al medico di verificare se l'endometrio si costituisce normalmente e se sarà in condizione ottimale al momento voluto per la nidazione dell'ovulo fecondato.

- Controllo dell'endometrio mediante biopsia. Per eseguire una biopsia dell'endometrio, il medico preleva un piccolo campione di endometrio con l'aiuto di un tubicino flessibile introdotto attraverso il collo dell'utero. Il campione viene quindi inviato al laboratorio per un esame microscopico.

Questa serie di esami può apparire assai laboriosa e può essere fonte di tensione e di stress. D'altra parte è essenziale depistare il più accuratamente possibile ogni eventuale anomalia del complesso sistema riproduttivo femminile. Gli esami da eseguire saranno raggruppati il più possibile.

Trattamenti per la fertilità

I medici hanno diverse possibilità a loro disposizione per trattare il problema dell'infertilità. Molteplici fattori giocano un ruolo nella scelta della terapia: la natura del problema e la causa dell'infertilità (anche se spesso non è affatto evidente da individuare, tutt'altro!), l'età, il numero di mesi o di anni dall'inizio dei tentativi di concezione da parte della coppia, ecc. Va da sé che la scelta della terapia avviene sempre di concerto con la coppia.

Questa fase del trattamento può rivelarsi un periodo difficile, con alti e bassi, richiede molti sforzi ed è sovente fonte d'incertezza e di stress. Passiamo ora in rassegna i trattamenti più specifici relativi all'infertilità:

- Interventi chirurgici
- Stimolazione ormonale dell'ovulazione
- Inseminazione intrauterina
- Fecondazione in vitro (FIV)
- Fecondazione per iniezione (ICSI), una forma particolare di FIV
- FIV o ICSI con diagnostica genetica preimpianto (DGP)
- Utilizzo di spermatozoi, ovuli, embrioni di un donatore o donatrice

Interventi chirurgici

Il medico può prevedere un intervento chirurgico sulle donne con problemi di infertilità che necessitino un controllo approfondito degli organi sessuali interni (intervento diagnostico) o qualora i problemi di infertilità risultino da un'anomalia anatomica rettificabile per via chirurgica (intervento curativo). Gli interventi diagnostici – mediante isteroscopia, biopsia dell'endometrio o laparoscopia – sono già stati illustrati nella sezione dedicata agli esami per la donna. Qui sotto, passiamo brevemente in rassegna i principali interventi curativi:

- ***Isteroscopia operatoria.*** L'endoscopio, introdotto nella cavità uterina attraverso la vagina e il collo dell'utero, è un po' più grosso rispetto un'isteroscopia puramente diagnostica perché il tubo, oltre al canale esplorativo a fibre ottiche, contiene anche un resectoscopio che permette di tagliare e coagulare mediante una sorgente di energia elettrica. In questo modo si possono rimuovere polipi, miomi, aderenze od ostruzioni dalla cavità uterina. L'operazione avviene in day hospital, sotto anestesia generale.
- ***Interventi operatori all'addome mediante laparoscopia*** (chirurgia mini-invasiva) o ***laparotomia*** (chirurgia mediante apertura addominale) per l'eliminazione di aderenze addominali con o senza ostruzione delle trombe, per l'eliminazione di miomi al di fuori della cavità uterina, di cisti ovariche, per il ripristino delle trombe dopo sterilizzazione o per il trattamento dell'endometriosi. Secondo la durata prevista dell'operazione, questa può avvenire in day hospital (vedi alla sezione Esami) o durante un ricovero più prolungato. In linea di principio, si opterà per quanto possibile per un intervento mediante laparoscopia, che permette una guarigione più rapida e lascia meno cicatrici. In alcuni rari casi, questa tecnica non è applicabile. Può verificarsi così che durante una laparoscopia, si passi a un intervento con apertura addominale a causa di una difficoltà imprevista o di una complicazione che richiede un'operazione con apertura dell'addome.

Stimolazione ormonale dell'ovulazione

La stimolazione ormonale del ciclo femminile può essere raccomandata per le donne che presentano un ciclo problematico (ad esempio ritardo nell'ovulazione o ciclo assai irregolare) o problemi di infertilità la cui origine non è chiaramente determinata.

Un trattamento ormonale permette al medico di perseguire più obiettivi:

- Una stimolazione controllata volta a portare uno o due ovuli a maturità e provocare l'ovulazione, in combinazione o meno con un'inseminazione di spermatozoi. L'obiettivo in questo caso è di ottenere una buona probabilità di gravidanza minimizzando il rischio di gravidanza multipla o di sovrastimolazione.
- Una superovulazione: stimolazione controllata nella quale non uno, bensì otto, dieci, dodici ovuli – e anche più – maturano allo stesso tempo, nel quadro di un trattamento in vitro o per iniezione (FIV o ICSI).

Uno dei principali rischi di tale stimolazione ormonale, dopo la quale la fecondazione interviene attraverso rapporti sessuali spontanei e mediante inseminazione di spermatozoi, è quello della gravidanza multipla, un rischio assai reale. Mediante un attento controllo e monitoraggio durante la stimolazione ormonale, il numero di ovuli a maturazione si può sempre praticamente limitare a

uno, due o tre tutt'al più.

Un secondo rischio della stimolazione ormonale è la sindrome dell'iperstimolazione ovarica. Può manifestarsi dopo una stimolazione negligente con dosi ormonali troppo elevate, ma anche dopo somministrazioni di dosi ridotte nel caso di persone più sensibili. La sindrome è caratterizzata da un rigonfiamento delle ovaie con formazione di cisti che possono raggiungere dimensioni apprezzabili.

Diversi ormoni sono impiegati per questo trattamento:

- Anti-estrogeni, come il clomifene (Clomid®, Pergotime®) e il tamoxifene (Nolvadex®, Tamizam®, Tamoplex®). Stimolano la produzione della follicolostimulina, essenziale per la crescita dei follicoli. Questi farmaci sono utilizzati soprattutto per promuovere l'ovulazione nelle pazienti che presentano cicli irregolari senza ovulazione. Il loro effetto sparisce dopo l'interruzione del trattamento.
- Gonadotropine releasing hormone (GnRH) o gonadoliberina. Utilizzata per far scattare un ciclo normale nelle donne che non hanno mestruazione mensile a causa di una produzione insufficiente di GnRH, di LH (ormone luteinizzante) o di FSH (follicolostimulina). L'ormone può costituire così un trattamento alternativo per le donne che presentano sindrome ovarica policistica nel momento in cui altri trattamenti non hanno dato risultati.
- Gonadotropine (combinazioni di LH e di FSH, o solamente di FSH, conosciute sul mercato belga con i nomi Menopur®, Puregon®, Gonal®...). Questi prodotti contengono follicolostimulina (FSH), con o senza ormone luteinizzante. Sono utilizzati per la stimolazione ormonale in concomitanza con una FIV e sono anche applicati, senza FIV e ICSI, nelle pazienti che arrivano alla gravidanza con altri farmaci che stimolano l'ovulazione, o in combinazione con un'inseminazione di spermatozoi. L'obiettivo in questo caso è di far maturare al massimo due ovuli.
- Ormone corionico gonadotropo o HCG (Pregnyl®, Profast®). Questo ormone provoca un picco nella produzione dell'ormone luteinizzante (LH) e favorisce il verificarsi dell'ovulazione. Al di fuori della FIV e dell'ICSI, l'ormone HCG è somministrato per provocare l'ovulazione dell'ovulo (o degli ovuli) a maturazione. Tale maturazione interviene allora da 38 a 40 giorni dopo somministrazione di HCG. Durante questo periodo si raccomanda di avere dei rapporti sessuali, oppure è prevista un'inseminazione di spermatozoi. Nel quadro della FIV o dell'ICSI, l'ormone HCG è utilizzato per preparare il prelievo degli ovuli, che possono essere prelevati 36 ore circa dopo l'iniezione.
- Agonisti della dopamina (Parlodel®, Dostinex®). Sono utilizzati per ottimizzare e regolare il ciclo mestruale, ad esempio nelle donne che presentano un ciclo irregolare o che non hanno mestruazioni (o con mestruazioni deboli) in seguito a un'eccessiva concentrazione di prolattina nel sangue.

Inseminazione intrauterina (+ FIGURA)

Lo sperma, correttamente prelevato e fatto oggetto di un'adeguata preparazione in laboratorio (capacitazione), viene introdotto nella parte alta dell'utero con l'aiuto di un fine tubicino (catetere) al momento dell'ovulazione. La donna subisce una leggera stimolazione ormonale delle ovaie e, grazie a misurazioni ecografiche dei follicoli e a dei prelievi di sangue, l'ovulazione – e dunque il momento propizio per l'inseminazione – può essere determinata con precisione.

Qualora, il giorno dell'inseminazione, vi fossero due o più ovuli giunti a maturazione, il rischio di una gravidanza multipla viene discusso con la paziente. In un caso simile, per evitare una gravidanza multipla, il medico può, giusto prima dell'inseminazione, eliminare uno o più follicoli mediante prelievo fino a che non rimanga che un solo follicolo contenente un ovulo; si può così procedere a un'aspirazione degli ovuli o a una FIV, o semplicemente porre fine al trattamento per questo ciclo.

Fecondazione in vitro (FIV)

Un trattamento mediante fecondazione in vitro (FIV) si svolge in cinque tappe successive: la stimolazione, il prelievo degli ovuli e il trattamento dello sperma, la fecondazione e la coltura degli embrioni, il trasferimento degli embrioni, le cure successive, il congelamento degli embrioni.

• 1^a tappa: la stimolazione ormonale

Vi sono diverse forme di stimolazione ormonale nel quadro della FIV. Nello schema di tipo lungo, l'attività naturale delle ovaie è arrestata mediante l'uso della pillola anticoncezionale e il centro di comando che, dal cervello, dirige il ciclo femminile è represso mediante l'assunzione giornaliera di un farmaco ormonale somministrato con uno spray nasale o con un'iniezione sottocutanea. Nello schema di tipo breve, l'attività naturale delle ovaie non viene repressa, ma la stimolazione ormonale inizia al 2° giorno del ciclo mestruale. La stimolazione propriamente detta avviene attraverso iniezioni sottocutanee di ormoni stimolati. A partire dal giorno 6 o 7, si effettuano ogni due giorni un'ecografia e un prelievo di sangue per verificare se gli ovuli si sviluppano come desiderato. Ciò si effettua o presso il centro per la fertilità o presso un ginecologo vicino alla paziente. Il LUFC dispone di un elenco di ginecologi con i quali lavora in stretta collaborazione. In base agli esami del sangue e delle ecografie si determina il seguito del processo di stimolazione. Dal momento in cui gli ovuli sono sufficientemente sviluppati, si può dare il segnale per l'ovulazione (hCG: Pregnyl[®] o Profasi[®]). L'ovulazione interviene allora entro un termine di 36 – 38 ore.

• 2^a tappa: il prelevamento degli ovuli e il trattamento dello sperma

Giusto prima dell'ovulazione spontanea, il medico preleva uno a uno i follicoli e aspira il liquido nel quale si trova l'ovulo. L'operazione si esegue con l'aiuto di un finissimo ago posto sulla punta della sonda ecografica vaginale, generalmente in anestesia locale o, in certi casi, sotto anestesia generale. L'embriologo esamina il liquido al microscopio alla ricerca dell'ovulo, che metterà insieme alle cellule circostanti in un brodo di coltura fresco. Gli ovuli sono quindi messi in una incubatrice (37°C) per diverse ore in brodo di coltura fresco.

Lo stesso giorno del prelevamento degli ovuli, l'uomo produce un campione di sperma, dopo tre – cinque giorni di astinenza sessuale. Il campione è sottoposto a un'adeguata preparazione. Si esegue un conteggio del numero di spermatozoi e se ne controlla la mobilità. Gli spermatozoi sono separati dal liquido spermatico e posti per diverse ore nello stesso brodo di coltura degli ovuli.

• 3^a tappa: l'inseminazione e la coltura degli embrioni

L'inseminazione è il momento in cui ovuli e spermatozoi sono riuniti. Una piccola quantità del

campione di sperma è deposta nel piattino contenente gli ovuli, il tutto viene quindi rimesso nell'incubatrice. Da 12 a 20 ore dopo l'inseminazione, sono visibili (al microscopio) i 'pronuclei' nell'ovulo se questo è fecondato. Gli ovuli fecondati sono immersi in brodo di coltura fresco e rimessi nell'incubatrice per 24 ore. Il risultato della fecondazione è comunicato alla coppia e vengono date disposizioni per il reimpianto dell'embrione (o degli embrioni), che interviene normalmente il 2° giorno dopo la fecondazione. La maggior parte degli embrioni si trova a questo punto fra lo stadio bicellulare e lo stadio quadricellulare. Ma il reimpianto può avvenire anche più tardi: al terzo giorno, o perfino in certi casi al quinto/sesto giorno. Il vantaggio del prolungamento della coltura è che si può meglio selezionare l'embrione, cosa che in certe pazienti (ma non in tutte) può aumentare le probabilità di gravidanza. Idealmente, il giorno del trasferimento dell'embrione sarà determinato caso per caso dal LUFC tenendo conto dell'età della donna, del numero e della qualità degli ovuli e degli embrioni.

• **4^a tappa: l'introduzione degli embrioni (trasferimento di embrioni)**

L'introduzione degli embrioni non è generalmente dolorosa ed è comparabile alla tecnica utilizzata per un'inseminazione. Dopo aver scelto gli embrioni (numero di cellule, aspetto), questi vengono aspirati in un catetere che viene in seguito introdotto attraverso la vagina e il collo dell'utero fino in fondo all'utero stesso, dove vengono depositi. La procedura dura al massimo cinque minuti. La donna rimane quindi a letto per 30 – 60 minuti. In funzione della sua età e dello stato di salute, in generale sono reimpiantati solo uno o due ovuli. Questo per evitare rischi di gravidanze multiple (tre o più). Il trapianto, va notato, si effettua sempre sotto controllo ecografico, e la donna avrà di preferenza la vescica mezza piena.

• **5^a tappa: i trattamenti ulteriori. E dopo il trasferimento dell'embrione?**

Dopo questa procedura, la donna può riprendere le sue normali attività. Durante i primi giorni sono sconsigliate le attività sportive e gli sforzi fisici, come pure i bagni caldi in posizione seduta, i bagni turchi e le saune, che potrebbero avere conseguenze negative sull'andamento della gravidanza. Il giorno successivo al trasferimento di embrione, viene avviato un trattamento al progesterone (Uterogestan[®], tavolette vaginali) per mantenere l'endometrio in stato ottimale per la seconda metà del ciclo. Due settimane dopo il trasferimento di embrione, un test di gravidanza può rivelare se gli embrioni hanno "nidificato". Queste due settimane sono un periodo di forte tensione per la coppia, con grandi aspettative e anche con la paura di un (nuovo) insuccesso. Se il test di gravidanza è positivo, il trattamento al progesterone viene prolungato e si esegue un nuovo prelievo di sangue dopo una settimana. Se anche gli esami del sangue sono positivi, si pianifica un'ecografia e un secondo appuntamento con il medico specialista in fertilità. Questi ultimi prelievi di sangue ed ecografie si possono anche effettuare, beninteso, presso il ginecologo della paziente. Se il test di gravidanza è negativo, il trattamento al progesterone viene interrotto e si decide, di concerto, sul seguito da dare alla procedura.

• **6^a tappa: congelare gli embrioni eccedenti?**

Dato che in generale vi sono più ovuli fecondati di quanto sia necessario per il reimpianto (per avere maggiori probabilità di successo), vi sono spesso diversi embrioni in eccedenza. Questi embrioni eccedenti possono essere congelati e congelati per essere eventualmente utilizzati in una eventuale successiva fecondazione in vitro.

In questo modo, la stimolazione ormonale e il prelievamento degli ovuli – che sono comunque

procedure piuttosto pesanti – non saranno più necessari. La procedura del trattamento ne risulta assai alleggerita. In generale, si opta per una lieve stimolazione ormonale, necessaria a preparare l'utero al trasferimento di embrione. Vi sono oggi voci che si levano a favore dell'utilizzo degli embrioni eccedenti, non più considerati per lo sviluppo di un bambino, ai fini della ricerca scientifica. Su tale questione, i punti di vista divergono, anche da un centro per la fertilità a un altro. Va da sé che i genitori mantengono, su questo punto, il potere decisionale, come riportato nel contratto che essi firmano a questo proposito prima di intraprendere una FIV o una ICSI.

Fecondazione per iniezione (ICSI)

L'iniezione intracitoplasmica di sperma o ICSI è una forma di FIV più specializzata. Questa fecondazione per iniezione consiste nell'introdurre un solo spermatozoo in un ovulo con l'aiuto di un ago ultrasottile. Questa tecnica è raccomandata allorché altri trattamenti, come la FIV, non riescono. L'ICSI può offrire una soluzione nei casi di infertilità maschile grave. Gli uomini il cui eiaculato presenta pochi – o pochissimi – spermatozoi possono, grazie a questa tecnica, divenire padri malgrado tutto. Se il liquido spermatico eiaculato non contiene spermatozoi, rimane la possibilità di raccogliarli direttamente dai testicoli mediante biopsia testicolare o estrazione testicolare (TESE) e congelarli per un utilizzo successivo.

Ma le rimarchevoli possibilità dell'ICSI costituiscono anche fonte di inquietudine quanto alla sicurezza di questa tecnica. Secondo certe ipotesi, in una fecondazione normale, gli spermatozoi 'cattivi' o gli spermatozoi imperfetti non hanno la possibilità di fecondare l'ovulo. Si ignora ancora come funzioni esattamente, ma in occasione di una ICSI, questi meccanismi di selezione sono in parte eliminati. In effetti non esiste ancora un metodo che permetta di individuare ed escludere gli spermatozoi 'cattivi'.

Alcuni temono che l'ovulo, al momento dell'introduzione dello spermatozoo, possa essere danneggiato o che dei corpi estranei possano penetrarvi, il che potrebbe comportare malformazioni del feto.

Per ora non è stato dimostrato che l'ICSI comporti effettivamente rischi supplementari di malformazioni congenite. È vero peraltro che il rischio di anomalia cromosomica nel bambino è lievemente superiore dopo una ICSI (1,8%) rispetto ai bambini nati da gravidanza spontanea o da FIV (1%). Per questo il LUFCA adotta attualmente il seguente atteggiamento: praticare una FIV quando è possibile, e una ICSI se necessario laddove la FIV sia impossibile in seguito a un numero insufficiente di spermatozoi normali e mobili.

Ogni trattamento FIV o FIV/ICSI è seguito da un colloquio con la coppia in merito allo svolgimento e al risultato del trattamento, nonché ai progetti di tentativi futuri o a un arresto (temporaneo) del trattamento.

Risultati delle FIV e ICSI

Al LUFCA, dal 1999, le probabilità di gravidanza per trasferimento d'embrione sono del 33% circa per ciclo (36% per le donne di età inferiore ai 36 anni). Le probabilità di avere una gravidanza portata a termine positivamente sono leggermente inferiori (circa il 30%, e il 34% sotto i 36 anni) poiché nel 10 - 15% dei casi si verifica ancora, all'inizio della gravidanza, un'interruzione spontanea o una gravidanza extrauterina. Le probabilità di riuscita di questi trattamenti diminuiscono con l'età della donna, in particolare dai 38 anni e più ancora dai 40 anni in poi. Sono ben poche le donne che riescono a portare avanti con successo una gravidanza dopo i 42

anni, specialmente dato l'elevato rischio di aborto spontaneo. Per questo al LUFC non viene praticato più alcun trattamento FIV, ICSI o IUI dopo i 43 anni.

Utilizzo di spermatozoi, ovuli, embrioni di un donatore o donatrice

Nei trattamenti dell'infertilità come la FIV e l'ICSI, si utilizzano in primo luogo, com'è logico, gli ovuli e gli spermatozoi della coppia. Ma vi sono delle eccezioni. In certi casi è raccomandabile utilizzare gli ovuli di una donatrice o gli spermatozoi d'i un donatore.

Spermatozoi di un donatore

In assenza di spermatozoi nell'uomo, o qualora questi sia portatore di una malattia ereditaria, o quando gli altri trattamenti con i suoi spermatozoi non sono andati a buon fine, una soluzione può essere il ricorso agli spermatozoi di un donatore.

Ovuli di una donatrice

Certe coppie non hanno altra scelta che utilizzare gli ovuli di una donatrice. Le principali indicazioni mediche sono l'assenza di ovaie (congenita o in seguito ad intervento chirurgico), ovaie non accessibili per il prelevamento degli ovuli, una menopausa precoce, un'anomalia genetica negli ovuli della donna, una risposta minima o nulla alla stimolazione ormonale durante la FIV. Come per tutti i trattamenti per fecondazione assistita praticati al LUFC, il trattamento con gli ovuli di una donatrice non viene praticato sulle donne di età superiore ai 43 anni.

Una donazione di ovuli, per la quale la donatrice deve subire una stimolazione ormonale e un prelievo di ovuli, non è semplice come una donazione di sperma, benché non vi sia carenza di donatrici di ovuli. Una sorella o un'amica della donna sono a volte disposte a cedere degli ovuli. Al LUFC, noi optiamo per la donazione anonima, e più in particolare per la donazione incrociata. In questo genere di situazioni, due coppie distinte cercano ciascuna una donatrice, e gli ovuli vanno dalla donatrice A alla coppia B e viceversa, senza che le coppie si conoscano e si incontrino.

Come per i donatori di sperma, le donatrici di ovuli devono essere in buono stato di salute generale. Esse sono sottoposte a un approfondito esame medico e ginecologico, nonché a un depistaggio mirato alle malattie ereditarie gravi, che potrebbero comportare importanti anomalie congenite. Le donatrici di ovuli devono essere di età inferiore ai 35 anni al momento del prelevamento degli ovuli e avere di preferenza già avuto un figlio. Dei lunghi colloqui di 'counseling' sono organizzati per affrontare tutta una serie di aspetti sociali e psicologici (la motivazione della donatrice, l'anonimato, la rinuncia a tutti i diritti e doveri relativamente agli eventuali nascituri...).

La donazione di ovuli non si fa a pagamento. La donatrice riceve tuttavia, per ogni ciclo con prelievo di ovuli, un'indennità a copertura delle spese sostenute.

Donazione di embrioni

Resta infine la possibilità della donazione e ricevimento di embrioni. Questo trattamento è

raccomandabile per coppie in cui la partner donna risponde a una delle indicazioni mediche per il ricevimento di ovuli e il cui partner maschio risponde a una delle indicazioni mediche per l'utilizzo dello sperma di un donatore. È inoltre raccomandabile qualora non si trovi una donatrice di ovuli.

In materia di donazione di embrioni, gli embrioni eccedenti dopo la FIV costituiscono la fonte di approvvigionamento più evidente. Tale donazione deve avvenire in modo assolutamente volontario, nel rispetto della dignità personale, e purché i genitori biologici diano il loro completo assenso all'anonimità della procedura e rinuncino, *va da sé*, ai loro diritti sull'eventuale nascituro.

Un figlio in buona salute?

Grazie alla rigorosa selezione di donatori e donatrici, sussiste un massimo di probabilità che di gravidanza e che il nascituro sia in buona salute. Tuttavia, una fecondazione artificiale o una fecondazione assistita con spermatozoi, ovuli o embrioni provenienti da un donatore o una donatrice, non offre una garanzia totale quanto alla nascita di un(a) figlio(a) perfettamente sano(a). Il rischio di malformazioni o di problemi di salute resta sempre presente, ma è grossomodo lo stesso rischio che si trova di fronte una coppia che ottiene una gravidanza non assistita.

Screening genetico di preimpianto

Dal trenta al cinquanta per cento degli embrioni reimpiantati nell'utero dopo una FIV presentano uno schema genetico anomalo (cromosomi anomali): questo hanno rivelato gli studi più recenti. Senza dubbio ciò è dovuto principalmente ad anomalie a livello degli ovuli, e ciò vuol dire che fra un terzo e la metà di tutti gli embrioni reimpiantati sono geneticamente anomali. La grande maggioranza di tali embrioni geneticamente anomali non arriveranno a nidazione nell'utero o daranno origine a un'interruzione spontanea. Taluni di questi embrioni tuttavia si svilupperanno per dare vita a bambini che presentano anomalie cromosomiche (come la sindrome di Down). Il rischio di avere degli ovuli geneticamente anomali aumenta con l'età della donna. Si sa inoltre che la probabilità di gravidanza dopo una FIV diminuisce con l'età, per gli stessi motivi. Grazie ai progressi della medicina, è possibile oggi realizzare uno 'screening' degli embrioni che si sviluppano dopo una fecondazione in vitro, al fine di depistare certe anomalie prima di reimpiantarli nell'utero (screening genetico di preimpianto). A questo scopo si prelevano una o due cellule di ogni embrione (allo stadio sexto-octocellulare) sottoponendole a un'analisi cromosomica. Dopo questo depistaggio, il medico reimpianta solo gli embrioni i cui cromosomi analizzati presentano uno schema normale. Al Centro universitario per la Fertilità di Leuven è attualmente in corso uno studio sull'utilità dello screening genetico per il preimpianto. Delle coppie che sono in trattamento per una FIV o una ICSI e in cui la donna abbia più di 35 anni si vedono proporre la possibilità di partecipare – in maniera totalmente volontaria – a tale studio. Grazie a questo metodo è anche possibile, ad esempio, reimpiantare esclusivamente degli embrioni femminili nelle coppie che presentano gravi malattie familiari ereditarie che colpiscono solo i maschi (anomalie legate al cromosoma X). D'altra parte, questo metodo permette anche di analizzare gli embrioni per rilevare eventuali anomalie cromosomiche particolari, come le translocazioni. Il LUFK sta attualmente conducendo delle ricerche su nuovi metodi molecolari volti a migliorare ulteriormente questa analisi genetica degli embrioni.

L'apporto del(la) consulente per la fertilità

Una relazione, un buon lavoro, un'abitazione, e poi l'arrivo di un figlio. Questo sembra essere il percorso logico nella società attuale. Ma numerose coppie si trovano private di questa gravidanza così agognata, con il risultato di un'enorme delusione. Sul piano medico, si possono mettere in atto diverse soluzioni, spesso – ma non sempre – con successo. Ma in tutti i casi si tratta di un processo lungo e impegnativo: assenza di gravidanza spontanea, tentativi ripetuti e ripetuti insuccessi, ricerca di una consulenza medica, lunga serie di esami medico-tecnici, per finire con la fase del trattamento. Certe persone resistono allo stress meglio di altre. Certe si pongono più domande di altre sul modo in cui hanno vissuto gli esami e i trattamenti dell'infertilità: perché doveva capitare proprio a noi? Devo parlarne alla mia famiglia, ai colleghi...? Dovrò raccontare a mio figlio o mia figlia come è stato(a) concepito(a)? Sarà la decisione giusta? Siamo pronti per tutto questo?...

Per aiutare le coppie interessate a trovare le risposte a tutti questi interrogativi e accompagnarle lungo questo periodo spesso difficile, il team del Centro per la Fertilità di Leuven lavora in collaborazione con dei consulenti specializzati in materia di fertilità. Questi iniziano ascoltando tutte le domande che insorgono durante la fase di esame. Inoltre partecipano alle riunioni del team multidisciplinare, dove si valutano i risultati degli esami. In queste riunioni, essi sono il portavoce della coppia che ha problemi di infertilità, e questa loro parola è essenziale nella ricerca di una proposta di trattamento che sia ottimale sul piano medico e psicologico.

Anche durante la fase di trattamento, i consulenti per la fertilità intervengono quando richiesto, per un accompagnamento più intensivo. Perché anche questo periodo può risultare assai pesante e possono insorgere numerosi interrogativi e incertezze: è davvero questo che voglio? Fino a che punto possiamo arrivare, fino a che punto arriveremo? Siamo d'accordo, come coppia, sulla strategia da seguire? Come parlarne alla famiglia, agli amici? Come conciliare i trattamenti con una situazione professionale che è già stressante? Come posso trovare un po' di pace in mezzo a tutte queste pressioni?...

Chiunque ne senta il bisogno può richiedere un accompagnamento, individuale o di coppia, o partecipare a sedute di gruppo nel corso delle quali vengono affrontate varie tematiche e vengono indicate delle tecniche di gestione dello stress. Per maggiori informazioni, potete prendere contatto con Mirjam Vervaeke, terapeuta del rilassamento (tel. 016 34 85 50).