

PERCORSO DELLA COPPIA

PRENOTAZIONE: tutti gli appuntamenti per visite ed esami vanno presi telefonicamente al numero 02 2393 5353 (dalle 8:00 alle 15:30 Lun-Ven) o inviando una email di richiesta prenotazione a <fertility@ic-cittastudi.it>

PRIMA VISITA: è un incontro fondamentale in cui la coppia viene accolta dagli specialisti del centro che analizzano la storia clinica e gli eventuali esami già effettuati. Si procede alla compilazione di una cartella personalizzata e ad una ecografia ginecologica transvaginale per la valutazione della riserva ovarica. Al termine della consulenza vengono discusse con la coppia le indicazioni che hanno portato alla necessità di intraprendere un percorso di procreazione assistita, le metodiche più indicate per arrivare alla gravidanza con le relative percentuali di successo, i rischi e gli eventuali costi. Vengono inoltre prescritti alcuni esami a completamento ove indicato, alcuni previsti dalle normative vigenti, nazionali e internazionali, a tutela della salute della coppia e del nascituro, altri finalizzati a garantire le condizioni ottimali per affrontare il programma di terapia.

VISITA DI CONTROLLO SUCCESSIVA ALLA PRIMA: vengono controllati i risultati delle analisi prescritte durante la prima visita e convalidato il percorso terapeutico appropriato. La scelta della terapia viene discussa in dettaglio con la coppia ed è la più possibile personalizzata. Spesso si devono affrontare strade obbligate, altre volte la scelta può essere più ampia e in questo caso si rispetta un criterio di gradualità: dalle terapie più semplici a quelle più complesse.

TEMPI DI ATTESA:

- **Inseminazione intrauterina:** 2/3 settimane per la prima visita. Una volta concluso l'inquadramento diagnostico, non ci sono tempi di attesa (a parte i tempi tecnici per l'attesa del ciclo mestruale)
- **FIVET/ICSI:** 2/3 settimane per la prima visita. Una volta concluso l'inquadramento diagnostico, **la procedura viene effettuata entro 3 mesi.**

MONITORAGGIO DELL'OVULAZIONE: l'ovulazione è un evento variabile da donna a donna e da mese a mese anche nella stessa paziente. Per verificare l'effettiva crescita dei follicoli, contarli e misurarne il volume si effettuano alcune ecografie a giorni alterni sia durante un ciclo di ovulazione spontanea che durante ciclo di stimolazione ormonale.

- **Stimolazione ovarica convenzionale:** Nei trattamenti di riproduzione assistita si usano farmaci ormonali (comprese e/o iniezioni sottocutanee) per indurre la maturazione contemporanea sulle ovaie di 1 o più ovociti. I farmaci comunemente usati a questo scopo si distinguono in:

- farmaci che agiscono sull'ipotalamo per evitare l'ovulazione spontanea dei follicoli (farmaci soppressori dell'ovulazione);
- farmaci che agiscono direttamente sull'ovaio per sostenere la crescita contemporanea di più follicoli e quindi di più ovociti (farmaci di stimolazione ovarica);
- farmaci che inducono la maturazione finale dei follicoli ovarici e degli ovociti in essi contenuti (farmaci trigger della ovulazione).

Questi farmaci possono essere usati in combinazioni e a dosaggi vari (secondo il protocollo di stimolazione personalizzato), scelti dai medici sulla base delle caratteristiche della donna e della storia della coppia da trattare.

Nell'ottica della personalizzazione del trattamento, ai farmaci già citati possono essere associati integratori, ormoni, fitoterapici, agopuntura.

- **Riproduzione assistita con "mild stimulation":** il trattamento di riproduzione assistita può essere eseguito con protocolli di stimolazione più "leggeri" (mild stimulation) nei quali si usano quantità di farmaci più basse rispetto alla stimolazione convenzionale.

- **Riproduzione assistita su ciclo naturale:** in casi selezionati il trattamento di riproduzione assistita (in vivo e in vitro) può essere eseguito senza l'uso di farmaci di stimolazione ovarica, ma i risultati sono più bassi che in un ciclo con stimolazione farmacologica.

PROGRAMMAZIONE: SOLO PER PAZIENTI GIA' AVVIATE DAI MEDICI DEL CENTRO A FIVET/ICSI (visita ginecologica ed ecografia pelvica transvaginale per programmazione ciclo PMA II livello).

Accedono a questo incontro ambulatoriale le coppie candidate a tecniche di fecondazione in vitro **quando siano pronti tutti gli accertamenti preliminari richiesti.**

Durante questa visita di controllo con ecografia pelvica il medico specialista controlla la validità degli esami infettivologici (90 giorni) e definisce il protocollo terapeutico di stimolazione ovarica ritenuto più appropriato per le caratteristiche cliniche della paziente. La coppia riceve in questa sede

- ✓ i consensi alle procedure e le relative spiegazioni da compilare e firmare
- ✓ il piano terapeutico e le prescrizioni per i farmaci interamente passati dal SSN e l'elenco completo dei farmaci da procurare.
- ✓ il calendario della terapia personalizzata con i dosaggi quotidiani dei farmaci, gli appuntamenti per i controlli ecografici e gli eventuali prelievi venosi da effettuarsi in corso di stimolazione ovarica;
- ✓ l'appuntamento per il pre-ricovero (giornata in cui la paziente dovrà eseguire gli esami del sangue di routine pre-operatoria, l'ECG, la visita anestesiologicala, la compilazione della cartella clinica).

LE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

TECNICHE IN VIVO

In queste procedure i gameti (ovociti e spermatozoi) s'incontrano all'interno del corpo femminile, rispettando il luogo naturale della fecondazione.

Inseminazione intrauterina (IUI): La tecnica prevede la deposizione del seme maschile, adeguatamente preparato, direttamente nell'utero, allo scopo di facilitare il concepimento. La deposizione degli spermatozoi avviene il giorno dell'ovulazione femminile. Il momento preciso dell'ovulazione viene stabilito attraverso il monitoraggio ecografico e il ciclo utilizzato può essere quello naturale o, più frequentemente, stimolato attraverso farmaci specifici.

Presupposti: Per poter effettuare un'inseminazione è fondamentale rispettare due condizioni:

1. Apparato genitale femminile normale con documentata pervietà tubarica
2. Numero di spermatozoi vitali sufficiente

Questa tecnica può essere utilizzata a condizione che l'età femminile e la riserva ovarica lo consentano, per le seguenti indicazioni:

Infertilità inspiegata o idiopatica: quando apparentemente manca una causa responsabile dell'infertilità di coppia

Oligospermia lieve-media: ridotto numero di spermatozoi

Astenospermia lieve-media: ridotta mobilità degli spermatozoi.

Difficoltà nei rapporti sessuali: impotenza maschile, eiaculazione precoce, vaginismo nella donna.

Endometriosi lieve: è una patologia molto comune, soprattutto nelle donne dopo i 30 anni e si presenta molto spesso associata a problemi di fertilità.

Obiettivi: Il significato di questo metodo è duplice:

- ridurre le distanze tra i gameti femminili e maschili, dal momento che gli spermatozoi vengono depositati sul fondo dell'utero.
- migliorare la qualità dei gameti per la fecondazione. A questo servono la lieve stimolazione ovarica, che consente una maturazione dell'ovocita più corretta, e la preparazione del liquido seminale (capacitazione) che seleziona e migliora la qualità degli spermatozoi.

Il giorno dell'inseminazione il liquido seminale raccolto dal partner maschile viene trattato (capacitato) in opportuni terreni di coltura che ne potenziano l'attività fecondante. Al termine della preparazione gli spermatozoi vengono diluiti in una piccola quantità di terreno di coltura e introdotti all'interno dell'utero con un sottile tubicino (catetere). La procedura non è dolorosa; la paziente rimane sdraiata circa 10-15 minuti e quindi ritorna alle sue normali attività. Nei giorni successivi si prescrive una terapia di supporto ormonale (progesterone) che serve per facilitare l'impianto dell'embrione eventualmente fecondato.

Dopo 12 giorni dall'inseminazione intrauterina è obbligatorio effettuare un prelievo di sangue per il dosaggio dell'ormone della gravidanza (Beta HCG) anche

nel caso sia sopraggiunto un sanguinamento simil-menstruale.

Risultati: le possibilità di gravidanza per ciclo di trattamento sono circa il 10-15%. Sui risultati incidono fattori come l'età della donna, la presenza di patologie associate e la qualità del liquido seminale. Queste percentuali indicano che è consigliabile eseguire un numero medio di inseminazioni di circa tre, prima di passare ad una tecnica di fecondazione assistita più complessa.

Come sono i bambini nati dopo inseminazione: Le tecniche di inseminazione non hanno ripercussioni sulla salute del bambino: L'incidenza di malformazioni fetali e di aborti è uguale a quella della popolazione generale. Nel momento in cui la gravidanza è iniziata, essa deve essere considerata analoga ad una gravidanza spontanea, con gli stessi rischi e le stesse indicazioni al parto.

TECNICHE IN VITRO

Comprendono le procedure di Fertilizzazione in Vitro tradizionale (**FIVET**) e con Microiniezione (**ICSI**). I gameti (ovociti e spermatozoi) s'incontrano fuori dal corpo femminile (in vitro) e l'embrione ottenuto viene poi trasferito in utero.

Il percorso prevede:

- 1. Induzione della super-ovulazione**
- 2. Prelievo degli ovociti (Pick-up)**
- 3. Fecondazione in vitro**
- 4. Trasferimento embrionario (Embryotransfer)**

1) Induzione della super-ovulazione: Avere a disposizione un maggior numero di ovociti è una chiave fondamentale per aumentare le probabilità di successo. In natura, infatti, una percentuale più o meno elevata di ovociti prodotti non è idonea per essere fecondata in maniera corretta. Quindi, disporre di più ovociti aumenta le possibilità di avere embrioni vitali. A questo scopo vengono somministrati dei farmaci di struttura analoga agli ormoni prodotti fisiologicamente che stimolano la maturazione di più follicoli. La terapia viene monitorata a giorni alterni per tutta la sua durata (circa 10-14 giorni) attraverso ecografie e dosaggi ormonali, fino al giorno in cui si ritiene che il numero dei follicoli e la maturazione degli ovociti siano adeguati.

2) Prelievo degli ovociti (Pick-up): Avviene in regime di day surgery e in sedazione profonda. Il prelievo degli ovociti avviene sotto controllo ecografico per via trans-vaginale.

Il prelievo è preceduto dalla somministrazione di antibiotici per prevenire il rischio di infezioni. Per eliminare il dolore l'anestesista effettua una sedazione con un farmaco, somministrato in vena che induce uno stato di sonno profondo per tutta la durata del prelievo.

La tecnica consiste nella introduzione in vagina della sonda ecografica cui è

collegato un supporto che consente il passaggio dell'ago. L'ago penetra il fondo della vagina, raggiunge i follicoli ovarici che vengono aspirati singolarmente grazie ad un sistema di aspirazione. Il liquido follicolare, attraverso un tubicino, si raccoglie all'interno di una provetta. A questo punto gli ovociti sono fuori dall'ovaio, potranno essere identificati dal biologo e messi in appositi terreni di coltura. Dopo il prelievo, che dura dai 10 ai 20 minuti, la paziente rimane in osservazione 3-4 ore, poi può andare a casa accompagnata da un familiare. E' raccomandato il riposo per un paio di giorni.

3) Fecondazione in vitro (IVF): dopo il pick-up ovocitario i biologi ripongono gli ovociti recuperati in particolari terreni di coltura contenuti in piastre sterili identificate con il nome, il cognome e la data di nascita della paziente prima di passare alla loro inseminazione.

Contemporaneamente al prelievo ovocitario, viene richiesto al partner maschile di raccogliere il liquido seminale che viene trattato con specifici terreni, in modo da recuperare e selezionare gli spermatozoi con maggiore capacità fecondante.

L'inseminazione degli ovociti da parte degli spermatozoi può avvenire secondo 2 modalità:

IVF FECONDAZIONE IN VITRO: gli ovociti conservano il complesso di cellule che li circonda quando vengono recuperati (complesso del cumulo ooforo-corona radiata). Queste cellule hanno infatti un ruolo indispensabile per la fecondazione da parte degli spermatozoi e saranno rimosse solo a fecondazione avvenuta.

Gli spermatozoi vengono aggiunti nella stessa piastra dove sono tenuti gli ovociti recuperati al pick-up e si lascia che la penetrazione della cellula uovo da parte dello spermatozoo avvenga naturalmente. Le piastre vengono poi tenute in coltura all'interno di incubatori in condizioni controllate per 18/20h, durante le quali gli spermatozoi penetrano negli ovociti e li fecondano.

ICSI : diversamente rispetto alla IVF, gli ovociti vengono denudati delle cellule del cumulo ooforo che li circonda e solo gli ovociti idonei (uno stadio corretto di maturazione - MII) vengono selezionati per essere iniettati. In questo caso la penetrazione dello spermatozoo nella cellula uovo non avviene secondo i meccanismi naturali, ma è il biologo che sceglie un singolo spermatozoo maturo e normoconformato per iniettarlo all'interno dell'ovocita. La fecondazione verrà valutata dopo 16/18 h

La scelta di utilizzare una tecnica FIVET o ICSI viene fatta dal personale biologico, che valuta diversi aspetti quali: qualità del seme, numero degli ovociti recuperati, struttura degli ovociti, età, precedenti fallimenti.

Un'ulteriore metodica di selezione degli spermatozoi di recente acquisizione è la **PHYSIOLOGICAL ICSI**. Tale metodica permette di selezionare gli spermatozoi in base al loro grado di maturazione, valutato tramite legame con l'acido ialuronico. Gli spermatozoi che si legano all'acido ialuronico presentano un indice molto ridotto di alterazioni cromosomiche, con la possibilità di ottenere embrioni strutturalmente migliori.

Gli ovociti fecondati vengono tenuti ulteriormente in coltura per altre 24-48 ore

durante le quali inizia la divisione cellulare che dà luogo all'embrione.

4) Trasferimento embrionario (Embryotransfer): il trasferimento degli embrioni in utero è una procedura molto delicata e non necessita di alcun tipo di sedazione. Viene effettuato dopo 48/72 ore dal prelievo ovocitario. In casi selezionati il transfer avviene dopo 5 giorni, quando l'embrione si trova allo stadio di blastocisti. Uno o più embrioni vengono immersi in una goccia di terreno di coltura e caricati sotto osservazione microscopica all'interno di un catetere sottile e soffice. La punta di questo catetere, sotto monitoraggio ecografico, oltrepassa il collo e raggiunge il fondo dell'utero dove gli embrioni vengono rilasciati dolcemente. La paziente rimane sdraiata circa un'ora e può quindi riprendere le sue attività quotidiane. È assolutamente normale, nelle due settimane successive, avvertire un senso di gonfiore e indolenzimento addominale. Viene prescritta una terapia farmacologica di supporto all'impianto embrionario e consigliata una dieta disintossicante da seguire nei giorni successivi.

Il trasferimento di più di un embrione aumenta certamente le possibilità complessive di ottenere una gravidanza dal momento che ogni embrione si impianta indipendentemente e con probabilità differenti dagli altri in base alla sua qualità. Parallelamente aumenta anche la probabilità di una gravidanza multipla, soprattutto in relazione all'età della paziente.

L'embrione, una volta trasferito, deve continuare a dividersi prima di uscire dal suo "guscio" e impiantarsi nella mucosa endouterina.

La fase dell'impianto è quella più delicata e selettiva di tutto il ciclo e dipende sia dalla qualità degli embrioni ottenuti (solo in parte legata al loro aspetto morfologico), sia dalla capacità dell'utero di accogliere gli embrioni trasferiti.

L'eventuale impianto dell'embrione avviene dopo qualche giorno dal trasferimento degli embrioni in utero; l'esito del ciclo può essere verificato solo 12 giorni dopo il transfer embrionario mediante dosaggio ematico del Beta-HCG, l'ormone prodotto dall'embrione che si è impiantato.

Gli embrioni eventualmente formati che non vengono trasferiti, a seconda della loro qualità, verranno immediatamente congelati oppure tenuti in coltura per altri 2/4 giorni fino all'eventuale raggiungimento dello stadio di blastocisti e quindi crioconservati.

Come sono i bambini nati dopo FIVET/ICSI

Il rischio dei difetti congeniti nella popolazione generale è stimato al 2-3%.

Nei bambini nati in seguito a FIVET-ICSI, il tasso di anomalie congenite viene riportato al 2.6-3.9%. La valutazione del rischio di anomalie congenite è molto difficile e può dipendere da fattori come l'aumento dell'età media materna e la possibile presenza di fattori genitoriali legati all'infertilità.

Variabili negative sui risultati

Alcune condizioni possono giocare in maniera sfavorevole durante un ciclo di FIVET o ICSI. L'età femminile è uno dei fattori più importanti. Gradualmente dopo i 36 anni, ma significativamente dopo i 40 anni, la risposta ovarica diminuisce, gli ovociti recuperati sono spesso di basso numero e di scarsa qualità.

Anche la gravidanza, una volta ottenuta, presenta tutti i rischi conosciuti e legati al fattore età: alta incidenza di aborti (fino al 40-50%) ed aumentata incidenza di anomalie genetiche.

Una scarsa "riserva ovarica" può però essere presente anche in donne giovani, per ragioni costituzionali o genetiche, oppure per esiti di interventi chirurgici a livello dell'apparato genitale.

Anche la situazione del seme maschile è importantissima per un buon risultato finale. In presenza di un seme povero di spermatozoi, con bassa motilità, poche forme normali o ridotto numero di spermatozoi vitali, si riducono le possibilità di fecondazione degli ovociti.

Dall'esame del liquido seminale con test di capacitazione e test all'eosina si ottiene una risposta precisa sulla metodica migliore di inseminazione degli ovociti: se con tecnica standard o con microiniezione.

Un'altra situazione penalizzante è quella dovuta a patologia uterina. In presenza di fibromi, di polipi, di aderenze interne, di malformazioni congenite, l'utero risulta meno ospitale e l'attecchimento degli embrioni può risultare difficoltoso. Per questo motivo è raccomandabile uno studio accurato della cavità uterina con un'ecografia in 3D o con la sonoisterografia o con l'isteroscopia, esami diversi e spesso complementari.

LA CRIOCONSERVAZIONE

La Crioconservazione è una tecnica che permette di conservare in azoto liquido embrioni, ovociti e spermatozoi. Essa prevede l'utilizzo di particolari terreni contenenti sostanze chiamate "crioprotettori" che durante le fasi di congelamento proteggono le cellule dalla formazione di cristalli di ghiaccio al loro interno che ne causerebbero un danneggiamento. Le basse temperature alle quali sono conservati embrioni, ovociti e spermatozoi rallentano, fino a bloccare, i processi metabolici

delle cellule in modo tale da poter essere conservate per lunghi periodi.
La tecnica più innovativa si chiama vitrificazione

CRIOCONSERVAZIONE di EMBRIONI

La Legge 40/2004 (<http://www.camera.it/parlam/leggi/04040l.htm>) sulla procreazione medicalmente assistita nella sua stesura originale vieta, in termini di principio generale, il congelamento degli embrioni, tranne nei casi in cui non risulti possibile trasferire gli embrioni per grave e documentato stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione.

Tuttavia la sentenza 151/2009 della Corte Costituzionale (<http://www.cortecostituzionale.it/actionSchedaPronuncia.do?anno=2009&numero=151>) lascia al medico l'autonomia di stabilire il numero di ovociti "necessari" da utilizzare, in considerazione della situazione clinica dei pazienti. Eventuali embrioni eccedenti potranno essere crioconservati per essere poi trasferiti in successivi cicli di trattamento.

Il congelamento potrebbe diminuire la probabilità di sopravvivenza degli embrioni, in misura non preventivabile in quanto dipende dallo stadio di divisione cellulare e dalla qualità dell'embrione stesso.

CRIOCONSERVAZIONE di OVOCITI

Il congelamento degli ovociti rappresenta una grande conquista della ricerca nel campo della preservazione della fertilità. Si tratta di cellule molto "preziose", in quanto di numero limitato dalla nascita, soggette a "scadenza naturale" e recuperabili solo dopo una terapia ormonale ed un intervento invasivo, il prelievo ovocitario o "pick up".

Congelare ovociti ha anche vantaggi di tipo etico e rappresenta una grande risorsa per le donne la cui fertilità potrebbe essere compromessa da trattamenti medici particolarmente aggressivi (chemioterapie, radioterapie, chirurgia per cisti ovariche, endometriosi, rimozione chirurgica delle ovaie).

Il congelamento degli ovociti avviene con la nuova tecnica detta vitrificazione

Gli ovociti possono essere crioconservati per tutto il periodo desiderato, senza limiti di tempo. La prestazione è a pagamento.

La prognosi riproduttiva dipenderà molto dalla qualità e dal numero di ovociti che si riesce a vitrificare. Allo scongelamento la sopravvivenza degli ovociti si aggira sul 70-75%. Bisogna sempre effettuare una ICSI. Non si può garantire la gravidanza.

CRIOCONSERVAZIONE del LIQUIDO SEMINALE

La crioconservazione del seme è indicata per:

- Pazienti a rischio di perdere la fertilità in caso di patologie o trattamenti

- medici come radioterapia, chemioterapia e cure antitumorali
- Pazienti con difficoltà nella raccolta del liquido seminale il giorno del pick up ovocitario
 - Pazienti con dispermia grave
 - In tutti i casi di azoospermia, nei quali è stato possibile il recupero chirurgico degli spermatozoi direttamente dalle vie seminali.

Sebbene durante le fasi di congelamento e scongelamento si registra una perdita in termini di numero, vitalità e capacità fecondante degli spermatozoi, la resa di tale tecnica risulta generalmente buona.

ESAMI DIAGNOSTICI

MASCHILI

Esame del liquido seminale (spermiogramma): esame effettuato su un campione di liquido seminale. Permette di valutare la qualità dell'eiaculato, fornendo informazioni che riflettono la funzione spermatogenetica.

L'esame consiste nella valutazione della popolazione degli spermatozoi e viene effettuato in laboratorio nel rispetto degli standard internazionali proposti dall'Organizzazione mondiale della Sanità (WHO). I parametri valutati sono:

- Fluidificazione e viscosità
- Aspetto, volume e pH
- Concentrazione degli spermatozoi
- Motilità degli spermatozoi
- Morfologia degli spermatozoi
- Vitalità degli spermatozoi
- Presenza di altre cellule (eritrociti, leucociti, cellule linea germinale, cellule epiteliali, batteri)

Le caratteristiche del liquido seminale sono soggette a una variabilità anche ampia nelle diverse raccolte dello stesso individuo, perciò per una prima valutazione è buona norma effettuare almeno due spermiogrammi nello spazio di due-quattro settimane.

A completamento, se necessario e richiesto, si esegue sullo stesso campione il test di separazione nemaspermica (capacitazione): consiste nel rimuovere tramite lavaggio con un terreno opportuno il plasma seminale e di selezionare gli spermatozoi che risultano 'migliori' per vitalità, motilità e morfologia. Le metodiche utilizzate sono:

1. **SWIM-UP:** consta di due diluizioni e centrifugazioni per ottenere un sedimento di spermatozoi sul fondo della provetta, sopra il quale viene stratificato un opportuno terreno di coltura. Dopo un adeguato tempo di incubazione a 37°C, viene prelevata la parte più superficiale del terreno di coltura, nella quale si troveranno gli spermatozoi dotati di maggiore motilità e puliti grazie ai lavaggi iniziali.

2. **GRADIENTE DI DENSITA'**: sistema che si basa su un gradiente di densità a due strati, appositamente messo a punto per selezionare e separare gli spermatozoi mobili dal liquido seminale. Aiuta a ridurre i contaminanti cellulari, come spermatozoi morti, eritrociti, leucociti, batteri, e a recuperare gli spermatozoi più mobili e morfologicamente normali presenti nell'eiaculato di partenza.

Ecografia andrologica (ecografia testicolare e ecodoppler scrotale) esame indicato per valutare dimensioni e struttura dei testicoli, eventuali patologie benigne quali ipotrofia testicolare, cisti del testicolo o dell'epididimo, orchiepididimiti, ematomi post traumatici, idrocele e varicocele e patologie complesse (tumori testicolari). All'ecografia si può associare l'ecocolordoppler scrotale con cui si può valutare la corretta vascolarizzazione del testicolo e dell'epididimo (per la diagnosi di torsione del testicolo, orchiepididimitite) e del plesso venoso pampiniforme (per la diagnosi e la stadiazione del varicocele).

Chirurgia uro-andrologica: consente di trattare i pazienti nel cui seme non sono presenti spermatozoi (azospermici), o la percentuale delle forme vitali risulta abnormemente bassa (necrospermia). In questi casi gli spermatozoi possono spesso essere prelevati direttamente dalle vie seminali tramite interventi di MESE (*Microsurgical Epididymal Sperm Extraction*) o di TESE (*Testicular Sperm Extraction*). Queste tecniche consistono nel prelievo microchirurgico di piccoli frammenti di tessuto testicolare (biopsie) che verranno analizzati successivamente dal biologo per valutare la presenza o assenza di spermatozoi.

Gli eventuali spermatozoi recuperati possono essere crioconservati in attesa che la partner femminile si sottoponga al pick up, ed utilizzati per fecondare gli ovociti tramite ICSI.

FEMMINILI

Ecografia: l'ecografia ginecologica transvaginale consente la valutazione degli organi pelvici, in particolare dell'utero e delle ovaie, studiandone la morfologia (forma e dimensioni) ed alcuni aspetti funzionali in particolare le caratteristiche dell'endometrio (la mucosa che riveste internamente l'utero, che permette l'impianto degli embrioni) e le ovaie intese nella loro attività funzionale (numero e dimensione dei follicoli). L'ecografia consente inoltre di escludere la presenza di anomalie quali fibromi uterini e tumefazioni annessiali (cisti ovariche o raccolte tubariche). La diagnostica morfologica uterina viene effettuata anche grazie alla metodica ecografica 3D.

Durante la somministrazione di farmaci per l'induzione dell'ovulazione o della super-ovulazione si eseguono monitoraggi ecografici per valutare le caratteristiche dell'endometrio ed il numero di follicoli reclutati, in crescita e le loro dimensioni per mirare poi i rapporti sessuali o per temporizzare l'inseminazione o il prelievo

dei gameti femminili.

Sonoisterosalpingografia: è una procedura ambulatoriale che valuta la morfologia interna dell'utero rilevando eventuali anomalie (polipi endometriali, miomi, sinechie, anomalie congenite) e permette indirettamente di valutare la pervietà tubarica.

Va eseguita nella prima metà del ciclo in assenza di perdite ematiche e con copertura antibiotica. Durante l'esecuzione dell'ecografia pelvica transvaginale si inserisce una soluzione salina sterile in cavità uterina attraverso un catetere sterile posizionato nel canale cervicale. E' utile in caso di isterosalpingografia dubbia per la morfologia della cavità uterina, valutazione basale prima di PMA (accessibilità della cavità) e per escludere patologie quali polipi endometriali, miomi sottomucosi (che alterano il profilo della cavità uterina), sinechie (aderenze nella cavità uterina) e malformazioni dell'utero. Può essere abbinata alla ricostruzione volumetrica tridimensionale della cavità.

CHIRURGIA ENDOSCOPICA (LAPAROSCOPIA E ISTEROSCOPIA)

Isteroscopia (ISC): è una tecnica che permette la visualizzazione diretta della cavità uterina, grazie all'accesso per via vaginale; consente inoltre, quando operativa, la rimozione di lesioni endocavitari (polipi, miomi, setti, sinechie). In collaborazione con l'equipe ginecologica, è possibile effettuare presso l'ICCS sia l'isteroscopia condotta con metodica office (diagnostica e per piccoli interventi), sia l'isteroscopia operativa in sedazione profonda.

L'ISC diagnostica, condotta a livello ambulatoriale, consente lo studio del canale cervicale e della cavità uterina, la visualizzazione degli osti tubarici e la rilevazione della loro pervietà, lo studio dello stato funzionale dell'endometrio in relazione alla fase del ciclo tramite biopsia e successivo esame istologico.

E' possibile effettuare, anche senza anestesia, piccoli interventi di rimozione di polipi, miomi endocavitari, diatermocoagulazione degli osti tubarici, sinechiolisi, metroplastica. La possibilità di eseguire tali interventi senza analgesia in regime ambulatoriale dipende però dal livello di compliance della paziente.

Quando l'isteroscopia necessita sicuramente di un tempo operativo maggiore, si predilige l'organizzazione in sala operatoria per consentire l'operatività completa in un unico tempo chirurgico. Sarà così possibile trattare diverse patologie associate ad infertilità (sinechie, polipi endometriali, miomi sottomucosi, setti uterini).

Laparoscopia (LPS): consente la visualizzazione diretta dell'apparato genitale interno grazie all'accesso chirurgico trans-addominale mini-invasivo. Permette la valutazione dell'integrità di utero, delle tube, delle ovaie e dei rapporti anatomici con gli organi vicini e la parete pelvica. Nel campo della fertilità riveste particolare interesse nei casi di infertilità inspiegata, nella diagnosi differenziale delle malformazioni uterine (specialmente in associazione con l'isteroscopia), nella

diagnosi e nel trattamento di patologia tubarica e di endometriosi.

E' una tecnica endoscopica molto usata in ginecologia che permette di formulare una diagnosi e contemporaneamente di eseguire interventi chirurgici divenendo pertanto operativa.

Associate alla LPS sono la salpingocromoscopia (SCS) e l'ISC.

La SCS si esegue iniettando in cavità uterina una soluzione liquida colorata. Il passaggio e la corretta mobilità delle tube potranno essere così osservati direttamente.

La laparoscopia si esegue in regime di ricovero ospedaliero e richiede anestesia generale. Prevede l'esecuzione di uno pneumoperitoneo artificiale, vale a dire l'introduzione di CO₂ in cavità addominale. Viene praticata un'incisione a livello dell'ombelico di un paio di centimetri e tramite questa apertura viene inserito il laparoscopio, un'ottica che consente di visualizzare l'apparato genitale interno. Si praticano due-tre piccole incisioni, di circa 5 – 10 mm ciascuna, a livello addominale (quadranti addominali inferiori), in cui vengono inseriti strumenti microchirurgici per mobilizzare gli organi addomino-pelvici.

Come per ogni procedura chirurgica, si possono avere complicanze legate alla metodica. Le più frequenti nel corso di interventi operativi comprendono lesioni di grossi vasi retroperitoneali, di anse intestinali o distensione dell'intestino, embolia gassosa e complicanze legate all'anestesia.

CONSULENZA GENETICA

L'infertilità è un problema molto frequente, che affligge circa il 15% delle coppie. Alcune cause genetiche rare, in particolare le anomalie della differenziazione sessuale, richiedono valutazioni complesse ed altamente specialistiche.

Le indagini genetiche più frequenti sono *l'esame del cariotipo, la ricerca delle microdelezioni del cromosoma Y e l'analisi molecolare del gene CFTR*. La finalità di un test genetico è sia diagnostica (chiarire la causa dell'infertilità), sia di previsione del rischio riproduttivo. L'esame del cariotipo permette di evidenziare le anomalie cromosomiche: in particolare anomalie dei cromosomi sessuali (sindrome di Turner, di Klinefelter) e i riarrangiamenti cromosomici bilanciati (traslocazioni). Questi ultimi si associano ad un incremento del rischio abortivo e di anomalie genetiche e di infertilità. Tra il 5-10% dei maschi infertili con azoospermia o dispermia grave hanno delle piccole delezioni (microdelezioni) del cromosoma Y, con grosso impatto sulla prognosi dei trattamenti. Le mutazioni del gene CFTR sono causa di fibrosi cistica (una delle malattie a trasmissione autosomica recessiva più frequenti in occidente). E' frequente riscontrare anomalie del CFTR nei pazienti con azoospermia da agenesia congenita dei dotti deferenti e delle vescicole seminali. E' pertanto fondamentale effettuare analisi molecolare e

consulenza genetica nei pazienti portatori di mutazione del gene e nei loro partner.

SERVIZIO DI PSICOLOGIA

“Fare l’amore con l’orologio non è più un piacere”; “mi addolora vedere solo donne che aspettano un bambino”; “sono arrabbiata: mi dicono di non pensarci...che arriverà”; “mia moglie dice che banalizzo quello che prova”. Attraverso le emozioni veicolate da queste parole alcune coppie descrivono, talvolta con grande imbarazzo, lo stato mentale con cui si affacciano al trattamento di Procreazione Medicalmente Assistita. Si può scorgere un senso di impotenza, di perdita di controllo per qualcosa che sembra sfuggire di mano, di rabbia, e comunque di grande sofferenza per la frustrazione di un desiderio che l’infertilità ha prodotto inaspettatamente nella loro vita, mettendo in discussione la loro identità.

Il Servizio di Psicologia propone uno spazio di accoglienza, ascolto, e sostegno degli aspetti psicologici connessi all’infertilità e al particolare momento che la coppia sta vivendo. L’obiettivo è di ristabilire un contatto con le proprie emozioni profonde, che troppo spesso vengono evitate con paura o sacrificate alla concretezza evocata dalle procedure mediche. Ciò promuove una migliore conoscenza e gestione di possibili aspetti conflittuali e una loro maggiore condivisione all’interno della coppia.

Nell’ambito del Centro per la Fertilità, il Servizio di Psicologia offre:

- primi colloqui, per la valutazione delle aree di disagio dell’individuo e/o della coppia;
- colloqui individuali o di coppia di sostegno psicologico.

AGOPUNTURA

Le medicine complementari negli ultimi anni stanno riscuotendo sempre più successo tra i pazienti e sempre più approvazione nei clinici. Nel nostro centro è attivo un servizio di agopuntura e omeopatia con protocolli validati dall’OMS.

Con le sedute di agopuntura durante il ciclo di PMA è possibile ridurre lo stress e l’ansia, migliorare la risposta ovarica, il tasso di impianto embrionario, e incrementare sensibilmente il tasso di gravidanze. Le sedute prevedono l’iniezione di sottilissimi aghi in specifici punti del corpo, che devono agire per circa 15-20 minuti, durante il quale la paziente rimane sdraiata in ambiente tranquillo.

Obesità e Medicina della Riproduzione

L'obesità costituisce oggi, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, uno dei problemi di salute pubblica più visibili e contribuisce in maniera significativa alla infertilità di coppia

Il pregiudizio nei confronti delle persone obese, chiaramente presente sul lavoro, nella vita sociale e negli stessi ambienti sanitari, può portare l'individuo obeso a sviluppare problemi psicologici (scarsa sicurezza di sé, disturbi dell'immagine corporea), interpersonali (isolamento), di salute (minore richiesta di controlli medici per paura di essere giudicati) e lavorativi (discriminazione).

Gli effetti del sovrappeso e dell'obesità sul sistema riproduttivo femminile sono noti e si esplicano a vari livelli: menarca precoce, menopausa anticipata, disturbi del ciclo mestruale, anovulazione, aumentata incidenza di sindrome dell'ovaio policistico, aumentata abortività, diminuita efficacia delle tecniche di fecondazione assistita, aumentata incidenza di patologie della gravidanza e di malformazioni fetali congenite, aumentata incidenza di neoplasie ormono-dipendenti.

Nel maschio esiste una correlazione negativa tra aumento del peso parametri seminali, in particolare la concentrazione, la mobilità e la percentuale di forme patologiche. Si segnala inoltre un aumento dei disturbi della sfera sessuale che contribuiscono a loro volta all'infertilità.

Una task force di specialisti (Medici della riproduzione, Endocrinologo, Urologo, Psicologo, Nutrizionista, Chirurgo bariatrico) può prendersi carico dei pazienti affetti da questo problema in modo da favorire il ripristino delle condizioni fisiologiche corrette per affrontare un trattamento e una gravidanza successiva.