

## **STERILITA' ED INFERTILITA' DIAGNOSI E TERAPIA**

Oggi con l' avanzare dell' eta' in cui le coppie iniziano a cercare il concepimento, la frequenza delle coppie definite sterili va sempre piu' aumentando. Con sterilita' si intende l' incapacita' biologica di una coppia di concepire. La causa di questa sterilita' puo' derivare dalla parte maschile o da quella femminile. O essere il risultato di una difficolta' presente in ambedue i componenti della coppia .

Diverso e' il concetto di infertilita' che presuppone l' incapacita' della donna di portare a termine la gravidanza una volta che questa abbia avuto inizio ( nel caso l' infertilita' si ripeta si parla allora di poliabortivita' ).

Si parla di coppia sterile quando non avviene il concepimento dopo 12 o 18 mesi ( a secondo delle casistiche) di rapporti in periodo fertile non protetti .

La sterilita' puo' essere primitiva (incapacita' a concepire da subito ) o secondaria ( incapacita' che segue una o piu' gravidanze) .

Per poter definire meglio il concetto di sterilita' bisogna capire meglio quando una coppia si considera fertile.

Una coppia sana e' fertile solamente nel periodo che va dal diciassettesimo al dodicesimo giorno prima del ciclo successivo (questo significa che se una donna ha un ciclo regolare ogni 28 giorni, e' fertile dall' undicesimo giorno del ciclo fino al sedicesimo giorno del ciclo stesso. Questo perche' l' uomo e' in grado di produrre spermatozoi ogni giorno e di " inseminare " la donna ogni giorno grazie alla eiaculazione che potra' avvenire anche diverse volte in un giorno. La donna sana e' feconda solamente un massimo di 5-6 giorni per ciclo. L' ovulazione (con la quale la donna produce il suo gamete) avviene infatti una sola volta per ciclo e il gamete rimane nella tuba di falloppio per 48 ore ad aspettare l' eventuale arrivo dello spermatozoo. Incrociando la sopravvivenza dello spermatozoo e dell' ovocita abbiamo come detto il periodo di possibile fertilita' di circa sei giorni.

Per meglio chiarire se una coppia sana con ciclo regolare avesse un rapporto al giorno al di fuori del periodo fertile non potrebbe mai concepire.

Peraltro le possibilita' di concepire che ha sempre una coppia sana avendo un rapporto non protetto in periodo fertile va da circa il 30%

Di una donna di 25 anni , fino a meno del 10 % per una donna ultraquarantenne.

Quando spiego questi concetti alle mie pazienti le vedo spesso sbigottite, mi chiedono allora perche' se e' cosi' relativamente difficile concepire hanno assunto per decine di anni la pillola . La mia risposta , fatta anche per sdrammatizzare e' che la fortuna e' cieca ma la sfortuna ci vede bene, o come sostengo se un medico riuscisse a fare avere i figli a chi li vuole e non farli avere a chi non li vuole sarebbe ultramilionario....

Torniamo pero' al concetto di sterilita' , bisogna secondo me distinguere oltre al concetto ormai assodato di sterilita' primaria e secondaria ( cioe' tra coppie che non sono mai riuscite a concepire e coppie che non riescono ad avere una seconda o terza gravidanza) anche tra la sterilita' assoluta e quella relativa.

Mi spiego meglio, con sterilita' assoluta si intende l' impossibilita' di poter concepire in modo naturale .

Le cause di questa situazione possono essere femminili o maschili.

### **Tra le cause femminili ritroviamo:**

#### **\*l' impossibilita' ad ovulare :**

- per pregressi interventi chirurgici di asportazione delle ovaie per cisti o neoformazioni .
- per menopausa precoce idiopatica
- per esiti di radioterapia o chemioterapia
- per mancanza congenita delle ovaie

#### **\*l' impossibilita' dello spermatozoo a raggiungere l' ovocita per chiusura bilaterale delle tube o per pregressa asportazione chirurgica :**

- per fatti infettivi
- per fatti aderenziali (soprattutto in presenza di endometriosi o di pregressi interventi pelvici)
- per fatti malformativi
- per pregressa asportazione chirurgica di ambedue le tube in conseguenza di neoformazioni benigne (come le cisti endometriali) o maligne o infettive (sactosalpinge).

#### **\*l' assenza dell' utero :**

- per asportazione chirurgica o assenza per malformazioni.

tra le cause maschili ritroviamo:

**\*assenza dei testicoli per malformazione o asportazione chirurgica.**

**\*azzospermia: assenza di produzione di spermatozoi causata da infezioni, traumi pregressi, grave varicocele ( dilatazione delle vene del testicolo) non trattato, abuso di droghe o di alcool, esiti radioterapia o chemioterapia.**

**\*impossibilita' di concepire per impotenzia coendi ( incapacita' di portare a termine il rapporto) come ad esempio l' incapacita' di raggiungere l' erezione o la presenza di una eiaculazione retrograda (come spesso capita a pazienti che hanno subito una prostatectomia).**

In tutti questi casi non esistono terapie farmacologiche o mediche che consentano il concepimento in modo naturale . Bisogna per forza ricorrere se la coppia e' d' accordo a metodiche di procreazione assistita che vedremo piu' in dettaglio nel capitolo delle terapie..

Molto piu' ampio e comune e' il capitolo della sterilita' relativa.

In questi casi non esiste un' impossibilita' certa della coppia a concepire ma possono esistere una o piu' cause che rendono poco probabile il concepimento.

**Tra le cause femminili di infertilita' relativa esistono :**

**\*cause generali :**

-diabete mellito, ipotiroidismo o ipertiroidismo, patologia surrenalica.

-gravi patologie epatiche e renali

-gravi patologie psicologiche

**\*cause ipotalamo-pituitarie :**

-iperprolattinemia

**\*cause ovariche :**

-sindrome dell' ovaio policistico

-anovulazione

-tumore ovarico

**\*cause tubariche/peritoneali con chiusura monolaterale di una tuba:**

-esiti endometriosi

-aderenze pelviche

-infiammazione pelvica (pid, spesso dovuta a clamidia o trichomonas)

-occlusione tubarica monolaterale congenita

**\*cause uterine:**

-malformazione dell' utero (utero setto, bicorni )

-miomatosi uterina

-presenza di sinechie endometriali

**\*cause cervicali:**

-stenosi cervicale

-presenza di anticorpi antispermatozoi

**\*cause vaginali:**

-vaginismo

-ostruzione vaginale (setti o sinechie)

Tra le cause maschili di sterilita' relativa troviamo:

**\*cause pretesticolari:**

-diabete mellito, ipo o ipertiroidismo

-iperprolattinemia

-cause psicologiche

-avitamitosi

-irradiazione con raggi x e gamma

-esposizione testicolare a fonti di calore

-intossicazione da droghe, sostanze chimiche e uso di farmaci (come alcuni farmaci antidepressivi ssri, neurolettici)

**\*cause testicolari:**

- esiti di neoplasie (seminoma)
- varicocele
- trauma
- idrocele
- esiti di parotide epidemica
- \*cause posttesticolari:**
- ostruzione del dotto deferente
- infezione prostatica (prostatite acuta o cronica)

## ACCERTAMENTI

Per valutare la capacita' procreativa di una donna esistono vari esami:

-per prima cosa va raccolta una attenta **anamnesi** per evidenziare eventuali patologie passate di rilievo, precedenti gravidanze aborti o interruzioni volontarie, abitudini sessuali, uso o abuso di alcool o droghe o fumo di sigaretta, presenza nei familiari di malattie cromosomiche o di problemi di sterilita'. Vanno indagate poi le caratteristiche e il ritmo dei cicli mestruali.

-poi riveste notevole importanza l' esecuzione della **visita ginecologica** per sospettare la possibile presenza di miomi o cisti annessiali, la presenza di pid ( con caratteristica dolorabilita' intensa alla mobilizzazione del collo dell' utero) e con l' esame speculare l' eventuale presenza di atrofia cervicale e-o di polipi cervicali che possano rendere difficoltosa la penetrazione degli spermatozoi. Va poi esclusa la presenza di secrezioni purulenti sul collo dell' utero o dall' orifizio uterino esterno, che possono far sospettare la presenza di infezioni.

-per confermare un sospetto diagnostico proposto dopo la visita riveste poi importanza fondamentale l' esecuzione di un ' **ecografia transvaginale**: si introduce una sonda sottile tubulare a livello della vagina finche' arriva a contatto con il collo dell' utero, si puo' cosi controllare la forma e le caratteristiche dell' utero (per escludere la presenza di miomi, malformazioni come l' utero setto, polipi endometriali ecc.). Con questo tipo di ecografia e' poi possibile valutare l' eventuale presenza di grossolane malformazioni delle tube (cisti tubariche o esiti di fatti infettivi come la sactosalpinge o l'idrosalpinge). Per finire poi si possono evidenziare le ovaie per escludere la presenza di cisti disfunzionali o peggio endometriali (caratterizzate dalla presenza di un aspetto ecografico finemente iperecogeno e contenenti sangue mestruale) che spesso possono provocare sterilita' conseguentemente ai processi aderenziali che provoca.

-poi vanno eseguiti una serie di esami generali : **emocromo** (per escludere gravi anemie) , **glicemia** (per escludere diabete mellito)

**Got, gpt e ggt** (per escludere patologie epatiche) , **creatininemia e azotemia** (per escludere grave insufficienza renale) , **ft3, ft4 e tsh** (per escludere patologie della tiroide) , dosaggi ormonali **fsh, lh, prl progesterone, estradiolo e testosterone** (per valutare la funzionalita' delle ovaie e l' eventuale presenza di iperprolattinemia) **cortisolo** (per escludere la presenza di patologia surrenalica). Nel sospetto di una endometriosi e' poi utile effettuare il **ca125** (marker tumorale che spesso aumenta nei casi di tumore ovarico o di infiammazione del peritoneo legata ad endometriosi).

Puo' essere poi utile eseguire degli esami per la valutazione della coagulazione e del rischio di trombosi: **pt e ppt** (per evidenziare alterazione del tempo di sanguinamento) **fibrinogeno e antitrombina iii** (sempre utili a valutare la capacita' coagulativa del sangue) e la **proteina s e la proteina c coagulativa** (presenti normalmente nel sangue per impedire un' eccessiva coagulazione del sangue e per far si che la coagulazione avvenga solamente dove vi e' un vaso rotto) nel caso una o ambedue le proteine siano diminuite aumenta il rischio di trombosi venosa e nel caso della fertilita' questa trombosi puo' provocare un blocco dell' afflusso di sangue a livello dell' utero nella reazione deciduale che si forma all' inizio della gravidanza impedendone la progressione.

A questi esami generali del sangue va poi aggiunto un prelievo per la **mappa cromosomica** materna per escludere la presenza di alterazioni cromosomiche che possano provocare sterilita'.

Per controllare la presenza di una regolare ovulazione e' poi possibile oltre all' esecuzione dei dosaggi ormonali utilizzare una serie di altri metodi:

Misurazione **temperatura basale** (si misura ogni mattina alla stessa ora la temperatura vaginale con un termometro digitale , se avviene l' ovulazione la temperatura si innalza di 2 o 3 decimi di grado uno o due giorni prima dell' ovulazione)

Utilizzo **stick per ovulazione** (sono test simili a quelli per la diagnosi di gravidanza che segnalano il momento dell' ovulazione)

Utilizzo di apparecchi per la determinazione del periodo fertile ( come il **persona** che stabilisce grazie ad un computer e a delle strisce reattive se e quando avviene l' ovulazione).

Nei casi in cui si debba monitorare in modo preciso il timing dell' ovulazione e il numero dei follicoli che crescono in ogni ciclo (soprattutto nel caso di stimolazioni farmacologiche in previsione di cicli di procreazione medico-assistita) si puo' utilizzare il controllo ecografico transvaginale che permette di misurare e contare con precisione i follicoli presenti su ogni ovaio (**monitoraggio della crescita follicolare**).

Il punto successivo per valutare la presenza di eventuali infezioni che possono bloccare la fertilita' della donna, e' l' esecuzione dei **tamponi vaginali**.

Ne esistono diversi tipi, quello generale serve ad evidenziare eventuali infezioni batteriche o micotiche generali. Esistono poi i tamponi specifici per la clamidia (da eseguire a livello cervicale) per il trichomonas e per il micoplasma. La positivita' di uno o piu' dei tamponi eseguiti richiede una terapia specifica per risolvere la sterilita' provocata dalla presenza dei germi.

Il successivo aspetto da valutare in caso di sterilita' e la pervieta' delle tube. Il primo esame da eseguire e' l' **ecografia transvaginale** di cui abbiamo gia' parlato che permette di evidenziare la presenza di cisti tubariche e l' eventuale poszione alterata delle ovaie (vicine alla parete laterale del viscere uterino) che puo' far pensare alla presenza di fenomeni aderenziali e quindi ad una impervieta' tubarica.

Esistono pero' esami piu' specifici per valutare la forma e la pervieta' delle tube.

L' esame storico e' l'**isterosalpingografia**. Un' esame dal nome impronunciabile che fondamentalmente consiste nell' iniettare un mezzo di contrasto iodato all' interno del collo dell' utero, affinche' questo riempia la cavita' uterina e in caso di pervieta' delle tube anche queste ultime. Successivamente si effettua una radiografia dell' addome che permette di fotografare la forma della cavita' uterina e delle tube.

Ultimamente e' stato introdotto un' esame meno invasivo e piu' semplice da eseguire : **sonoisterosalpingografia**. Si inietta con un catetere all' interno dell' utero della soluzione sterile contenente eventualmente una fiala di antibiotico. Questo liquido riempie la cavita' endometriale, la dilata ( cio' permette di evidenziare

La presenza di eventuali polipi endometriali) e poi penetra nelle tube e se queste sono pervie raggiunge il peritoneo. Si puo' con questo esame pertanto valutare la pervieta' tubarica ma non di vederne chiaramente la forma e il decorso.

Ulteriore esame per valutare la fertilita' della donna e' la **laparoscopia**: in anestesia generale si introducono all' interno dell' addome attraverso tre piccoli tagli effettuati nella parete del gas che dilata la cavita' e poi un endoscopio per vedere all' interno dell' addome e in base a cio' che si deve effettuare, o delle pinze o un bisturi. Cio' permette di vedere da vicino gli organi pelvici valutandone la forma e la posizione e l' eventuale presenza di cisti o di processi aderenziali. Al termine dell' esame e dell' eventuale intervento chirurgico e poi possibile eseguire una cromolaparoscopia con la quale si inietta del colorante all' interno della cavita' uterina e si verifica dall' interno della cavita' addominale se il liquido dilata le tube e se poi fuoriesce nel peritoneo.

Un' ultimo esame che sta iniziando ad essere effettuato nei casi di sterilita' inspiegata e' l' esecuzione del **test delle intolleranze alimentari**: un prelievo del sangue ci dira' se esistono nella dieta della paziente degli alimenti che creano una reazione tossica nel suo organismo dovuta al rilascio di istamina da parte dei globuli bianchi o di una loro rottura (a secondo del grado di severita' dell' intolleranza) sicuramente questo meccanismo e' interessato nei processi di colite e cistite ricorrente e sembra avere una sua importanza anche nei problemi di sterilita'

Per quanto riguarda la diagnosi di sterilita' maschile gli esami da eseguire sono:

Attenta raccolta dell' **anamnesi** per evidenziare l' esistenza di traumi alla regione testicolare, la presenza di senso di pesantezza, l' uso o l'abuso di tabagismo, alcool o droga che possono compromettere la

qualita' dello sperma. E' poi importante ricercare l' eventuale presenza di storia di infezioni ricorrenti, di disturbi dell' eiaculazione e-o dell' erezione.

**Visita andrologica** : serve a valutare forma e consistenza dei testicoli, eventuale presenza di cisti o sospetto di varicocele

( dilatazione delle vene del plesso pampiniforme , il gruppo di vene da cui il sangue defluisce dal testicolo fino alla vena testicolare ). Con l' esplorazione rettale e poi possibile sospettare la presenza di una ipertrofia prostatica e-o di una prostatite.

**Ecografia con ecocolordoppler testicolare:** serve a diagnosticare o confermare la diagnosi di varicocele e permette di valutarne con precisione l' entita' e la mono o bilateralita'.

**Ecografia transrettale prostatica** : consente di evidenziare la forma e la consistenza della prostata, la presenza di neoformazioni benigne (adenoma ) o maligne (carcinoma) e di sospettare presenza o esiti di prostatite (grazie alla presenza di calcificazioni al suo interno o di un ' aspetto iperecogeno della sua ecostruttura)

**Ecocolordoppler penieno basale o dinamico (dopo iniezione di farmaci vasodilatatori)** : serve a valutare l'integrita' dei seni cavernosi e la loro capacita' di dilatarsi ci da quindi indicazioni precise sulla capacita' del paziente di raggiungere l' erezione e quindi di riuscire ad avere rapporti completi.

L' esame di riferimento per la valutazione della fertilita' maschile e' lo **spermiogramma**. Con questo esame viene raccolto lo sperma prodotto da una eiaculazione per lo piu' seguita a masturbazione dopo 3 giorni di astinenza in un contenitore sterile.

I parametri che sono valutati con questo esame sono:

La quantita' totale dell' eiaculato (valore normale da 2 a 5 ml)

Il ph (valore normale tra 7-8)

La concentrazione degli spermatozoi per ml ( valore normale da 20 a 200 milioni per ml)

La percentuale di spermatozoi con motilita' buona. Si considera nella norma una motilita' di almeno il 50% dopo un' ora sommando gli spermatozoi con motilita' rettilinea rapida (tipo 4) e rettilinea lenta (tipo 3).

La percentuale di spermatozoi con morfologia normale (almeno il 60% di forme normali)

In caso di alterazione dei risultati si parla di :

**Azoospermia** : assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato

**Oligospermia:** numero di spermatozoi inferiore a 20 milioni per ml

**Astenospermia:** percentuale di spermatozoi con buona motilita' inferiore al 50% dopo un' ora

**Teratospermia** : percentuale di spermatozoi con alterazioni strutturali superiore al 40%

**Emospermia** : segnala la presenza di sangue nell' eiaculato.

**Piospermia** : segnala la presenza di pus all' interno dell' eiaculato

Va precisato che per poter fare una diagnosi di sterilita' maschile, lo spermiogramma deve risultare alterato in modo importante almeno per tre volte a distanza di un mese uno dall' altro.

Nel caso dallo spermiogramma risulti la presenza di batteri, diventa fondamentale l' esecuzione della **spermiocultura con eventuale antibiogramma**. Con questo esame e' possibile individuare con precisione il germe presente e scovare l' antibiotico piu' adatto per la sua cura.

In caso di comprovata alterazione dello spermiogramma e' importante cercarne l' eventuale causa. A questo proposito oltre agli esami gia' visti (ecografia per valutare la presenza di varicocele e o di prostatite) ne devono essere eseguiti alcuni altri. Esami ematici generali per escludere patologie generali (glicemia , creatininemia, azotemia ) e ormonali per escludere patologie imputabili a queste alterazioni (prl, fsh,lh, testosterone) . Va infine eseguita una mappa cromosomica per escludere la presenza di patologie cromosomiche che possano essere alla base della sterilita' maschile ( ad esempio microdelezione y-fibrosi cistica-sindrome di klinefelter). Ultimo esame da eseguire e' la ricerca degli autoanticorpi anti spermatozoi.

Terapia sterilita'

La terapia della sterilita' deve essere sempre, quando possibile, causale (ad esempio curare il varicocele nell'uomo se questo provoca la sterilita' maschile o risolvere le infezioni maschili o femminili probabili causa di sterilita' )

Il primo passo poi da intraprendere quando non ci sono apparenti cause di sterilità sono i **rapporti temporizzati**. Si monitorizza l'ovulazione o con prelievi del sangue (sostituibili con i test dell'ovulazione) e/o con controlli ecografici e si fa avere il rapporto alla coppia nel periodo fertile.

Se questa tecnica non sortisce gli effetti sperati bisogna ricorrere alle metodiche di procreazione medico assistita.

### **Inseminazione**

Utile soprattutto quando ci sono problemi di qualità dello sperma (

Azoo - oligospermia o astenospermia o teratospermia). Viene monitorata la crescita dei follicoli nella donna (eventualmente stimolata con farmaci come il clomid o il gonal f). Quando si vede che i follicoli hanno dimensioni compatibili con l'ovulazione si raccoglie lo sperma del partner ne si migliorano le caratteristiche con un processo di capacitazione (che ne migliora la concentrazione e la motilità) e lo si introduce attraverso una siringa ed un catetere sul fondo dell'utero. I vantaggi di questa tecnica sono che l'introduzione dello sperma avviene con un timing ottimale, la qualità dello sperma viene migliorata, e lo sperma stesso viene posizionato sul fondo dell'utero, dove deve percorrere un tragitto minore rispetto a quanto avviene con un rapporto normale allorché lo sperma viene eiaculato sul collo dell'utero. In questo caso la fecondazione se avviene è naturale, si aiutano solo gli spermatozoi a percorrere un tragitto minore per far avvenire l'incontro con l'ovocita nella tuba di falloppio. La percentuale di successo va da circa il 25-30% per coppie entro i 35 anni a un 15-20% dopo i 38 anni.

Fivet e icsi

Quando la coppia ha già tentato inutilmente il ricorso all'inseminazione, o quando la situazione dall'inizio chiarisce che non c'è possibilità di ottenere gravidanze in modo naturale o con l'inseminazione (come ad esempio nel caso che ambedue le tube siano chiuse) si può ricorrere alla fivet (fecondazione in vitro ed embryo transfer) o alla icsi (intracytoplasmic sperm injection).

Le due metodiche sono simili cambiando solamente il modo in cui avviene la fecondazione in provetta.

Inizialmente si inizia con una stimolazione della funzionalità ovarica, effettuata con farmaci iniettati (come il gonal f) dopo che l'attività normale dell'ovaio è stata inibita (con farmaci come il decapeptyl). Questa stimolazione ha lo scopo di ottenere una crescita follicolare multipla. La crescita è monitorata con controlli ecografici ogni 2-3 giorni e con esecuzione settimanale dei livelli di estradiolo. Quando la maturazione follicolare avviene ad un punto sufficiente (tra i 19 e i 21 mm) se ne programma il prelievo (pick up) dopo un'iniezione di farmaco per favorirne la maturazione (gonasi hp) da eseguire 36 ore prima della procedura di prelievo ovocitario.

Il prelievo avviene pungendo l'ovaio per via per lo più transvaginale sotto guida ecografica in anestesia generale.

Una volta prelevati gli ovociti vengono messi in provetta o a contatto con gli spermatozoi (fivet) o vi vengono inseriti gli spermatozoi direttamente all'interno (ics).

Una volta formati gli embrioni dopo circa 48-72 ore vengono inseriti

Attraverso un catetere nella cavità endometriale della donna (embryo transfer). A questo punto alla paziente viene iniziata una terapia con progesterone per lo più per via transvaginale (progeffik o esolut o prometrium) dopo 10-12 giorni dall'embriotransfert può essere eseguito l'esame delle bhcg per valutare se la metodica di fecondazione ha avuto successo.