



Azienda ospedaliero-universitaria Senese



Dipartimento della Donna e dei Bambini

“La sterilità di coppia: diagnosi e trattamento”

a cura di Vincenzo De Leo, Giuseppe Morgante, Paola Piomboni

UOSA Procreazione medicalmente assistita (direttore: professor Vincenzo De Leo)

Lotto quinto, piano 0



Procreazione medicalmente assistita
Carta di accoglienza nel reparto



Informazioni utili

Collocazione:

Ambulatorio (quinto lotto, piano 0); Laboratorio (quinto lotto, piano 3)

Direttore

Collocazione: quinto lotto, piano 0

Professor Vincenzo De Leo

Tel. 0577 586606

E-mail: vincenzo.deleo@ao-siena.toscana.it

Segreteria

Tel. 0577 586639

Ambulatorio Sterilità femminile

Collocazione: quinto lotto, piano 0

Tel. 0577 586631

Ambulatorio Infertilità maschile

Collocazione: quinto lotto, piano 0

Tel. 0577 586632

Laboratorio

Collocazione: quinto lotto, piano 3

Tel. 0577 586566

Centro unico prenotazioni (Cup)

Orario telefonico: lunedì - venerdì 8.00-18.00; sabato 8.30-13.00

Tel. 0577 767676

Orario di sportello: lunedì - venerdì 7.45-18.15; sabato 7.45-13.00

Servizio accoglienza

- Corridoio d'ingresso principale, piano 1S

Orario: dal lunedì al sabato 8.00 - 19.45 - Tel. 0577 585689

- Sala di attesa del Pronto soccorso, lotto DEA, piano 4S

Orario: dal lunedì alla domenica 8.00 - 20.00 - Tel. 0577 585058

Ufficio relazioni con il pubblico

Lotto didattico, piano 1S. Tel. 0577 585518

Orario: dal lunedì al venerdì, 9.00 - 13.00; martedì e giovedì anche 14.30 - 16.30

Centralino

Tel. 0577 585111. Per maggiori informazioni: www.ao-siena.toscana.it

Twitter e YouTube: @AouSenese

INDICE

Prefazione

Il sistema riproduttivo femminile

Il ruolo del ciclo mestruale

Il sistema riproduttivo maschile

Il ruolo della spermatogenesi

La fertilità umana e la sterilità di coppia

**Centro di diagnosi e trattamento della sterilità di coppia:
modalità di accesso**

Esami diagnostici per il partner femminile

Esami diagnostici per il partner maschile

Tecniche di trattamento della sterilità di coppia

**Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita di I livello:
Inseminazione Intrauterina (I.U.I.)**

**Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita II livello:
FIV-ET e ICSI**

Raccomandazioni

Crioconservazione dei gameti e degli embrioni

Numeri utili

Mappa dell'Ospedale

Prefazione

La condizione di sterilità, definita come la mancanza di concepimento dopo almeno un anno di rapporti non protetti ed intenzionalmente fecondi, interessa circa il 15% delle coppie europee. Costituisce, dunque, un problema di dimensioni sociali. Solo nel 20% dei casi l'infertilità è dovuta ad una condizione di sterilità assoluta, ovvero legata alla presenza di fattori che rendono impossibile un concepimento spontaneo (ad esempio, l'occlusione tubarica nelle donne, e l'azoospermia negli uomini). Nella maggior parte dei casi la coppia presenta una condizione di subfertilità, cioè di fattori maschili o femminili, spesso associati, che riducono la possibilità di concepire spontaneamente.

Il 15-20% delle coppie, invece, non presenta anomalie negli esami eseguiti: si parla allora di infertilità idiopatica. Nelle coppie subfertili, o con infertilità idiopatica, persiste comunque una "fertilità residua", ovvero la possibilità di concepire spontaneamente; tuttavia, tale probabilità si riduce gradualmente con l'aumentare dell'età della donna e degli anni di infertilità. In diversi casi è possibile superare le cause di infertilità attraverso l'utilizzo di tecniche la Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), che vengono applicate gradualmente in accordo con l'iter terapeutico più idoneo per la coppia.

Riteniamo che il benessere della coppia, sia durante la fase diagnostica che nel successivo svolgimento della terapia, dipenda anche dalla comprensione dei processi biologici che caratterizzano la fecondazione e dalle misure terapeutiche adottate dal personale medico, scopo del presente opuscolo informativo.



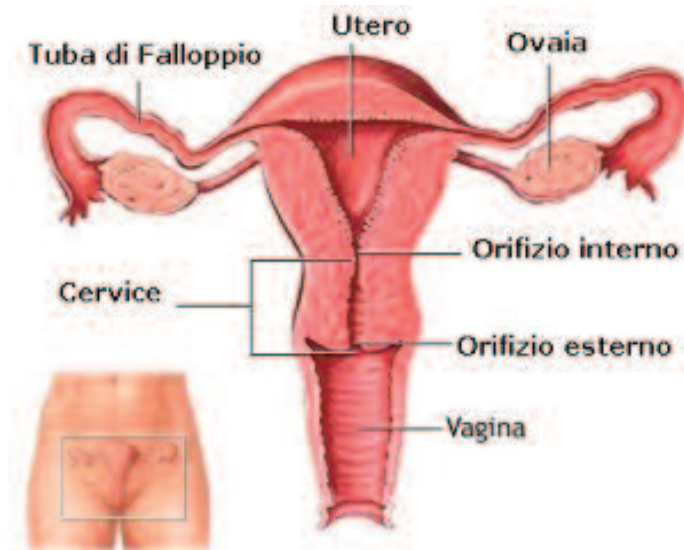
Il sistema riproduttivo femminile

Alla nascita, ogni donna possiede circa 1-2 milioni di ovociti. Al momento dello sviluppo (pubertà) questo numero è già ridotto a 300-500 mila e questo patrimonio di gameti, che costituisce la riserva ovarica, andrà via via impoverendosi sino alla menopausa. Gli ovociti sono racchiusi in piccole strutture detti follicoli ovarici primordiali contenute nelle due ovaie.

Ad ogni ciclo mestruale in genere un solo ovocita giunge a maturazione (mediante un processo chiamato ovulazione) e contemporaneamente molti altri (50-100) vanno in atresia, sino a che l'intera riserva ovarica si esaurisce del tutto.

A questo punto la donna entra in menopausa (assenza di mestruazione da almeno sei mesi), sebbene sia uscita dall'età fertile circa sette anni prima di questo fenomeno. Durante la fase fertile della vita di una donna, il rilascio dell'ovocita maturo (ovulazione) avviene all'incirca ogni quattro settimane.

Avvenuta l'ovulazione, l'ovocita viene accolto dalla tuba di Falloppio, grazie ad espansioni digitiformi denominate "fimbrie". È proprio all'interno delle tube, nella porzione detta ampolla tubarica, che gli ovociti possono essere fecondati dagli spermatozoi.



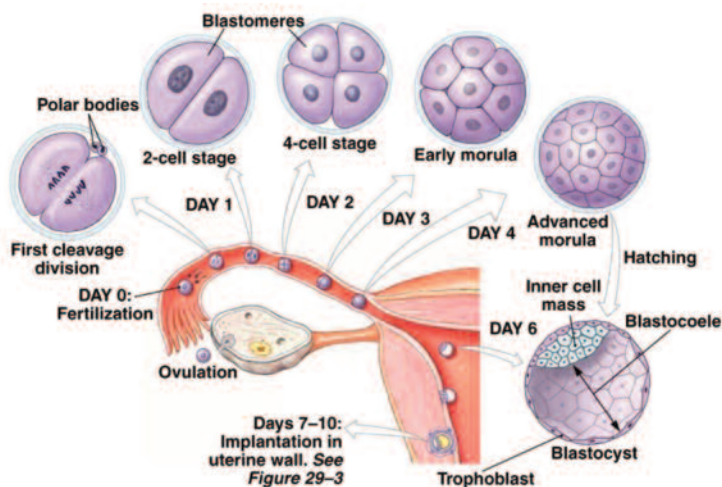
Il processo di fecondazione dà origine ad una cellula diploide detta zigote che percorre le tube di Falloppio grazie al movimento di ciglia vibratili che lo sospingono in direzione dell'utero.

Nel corso di questo percorso, l'ovocita fecondato si sviluppa in modo progressivo dalle due cellule (blastomeri) che compongono l'embrione nelle fasi iniziali della divisione cellulare (embrione allo stadio di clivaggio), sino alle oltre 100 cellule raggiunte dopo cinque giorni di sviluppo.

A questo stadio l'embrione prende il nome di blastocisti, ed è costituito da cellule che daranno origine all'embrione e da cellule che daranno origine agli annessi embrionali e alla placenta.

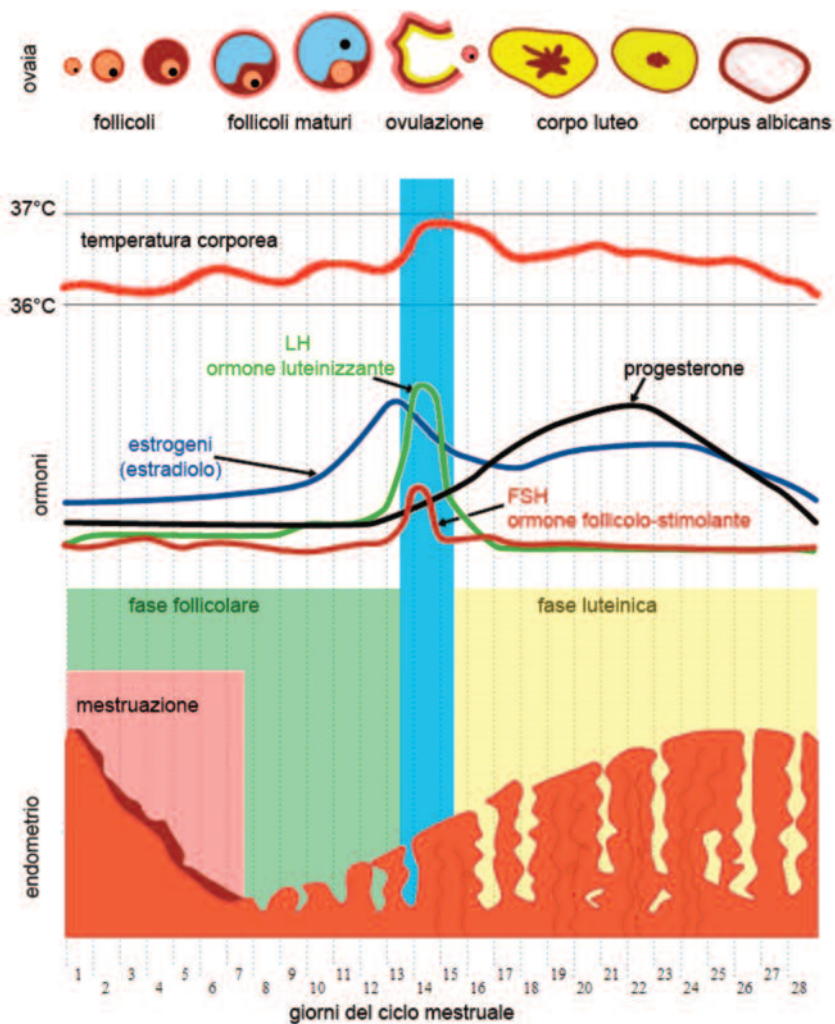
È a questo grado di sviluppo che l'embrione entra nella cavità uterina dove il rivestimento interno dell'utero (endometrio), si ispessisce e acquisisce le caratteristiche adatte all'impianto dell'embrione stesso.

In caso di mancata fecondazione dell'ovocita o di mancato impianto dell'embrione nella cavità uterina, l'endometrio si sfalda e si stacca dalle pareti uterine provocando la mestruazione.



Il ciclo mestruale è fondamentale per la fertilità della donna, dura in media 28 giorni, ed è suddivisibile in tre fasi:

- Fase follicolare
- Fase ovulatoria
- Fase luteinica



Tali fasi sono scandite dal rilascio di ormoni da parte dell'ipofisi quali l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH), che stimolano lo sviluppo delle cellule germinali e la secrezione ormonale delle ovaie di estrogeni e progesterone che, a loro volta, agiscono sull'endometrio.

La fase follicolare del ciclo è caratterizzata dalla selezione del follicolo dominante, dal suo sviluppo e dalla sua maturazione.

I livelli crescenti di FSH stimolano in una delle 2 ovaie la maturazione di un follicolo e il rilascio di estrogeni che, intorno alla metà del ciclo determinano una fluidificazione del muco cervicale in modo da facilitare il passaggio degli spermatozoi.

La fase ovulatoria si verifica generalmente 14 giorni dopo il primo giorno della mestruazione, quando i livelli di LH aumentano drasticamente, determinando il rilascio dell'ovocita dall'ovaio (ovulazione).

La fase luteinica inizia dopo l'ovulazione. Il follicolo ovarico che ha generato l'ovocita si trasforma a questo punto in corpo luteo, che inizia a produrre estrogeni e soprattutto progesterone. Estrogeni e progesterone sono i due ormoni responsabili dello sviluppo e del mantenimento dell'endometrio, in cui potrà impiantarsi e svilupparsi l'embrione.

Se si ha il concepimento, l'embrione produrrà la gonadotropina corionica (hCG) che stimola a sua volta l'attività secernente del corpo luteo.

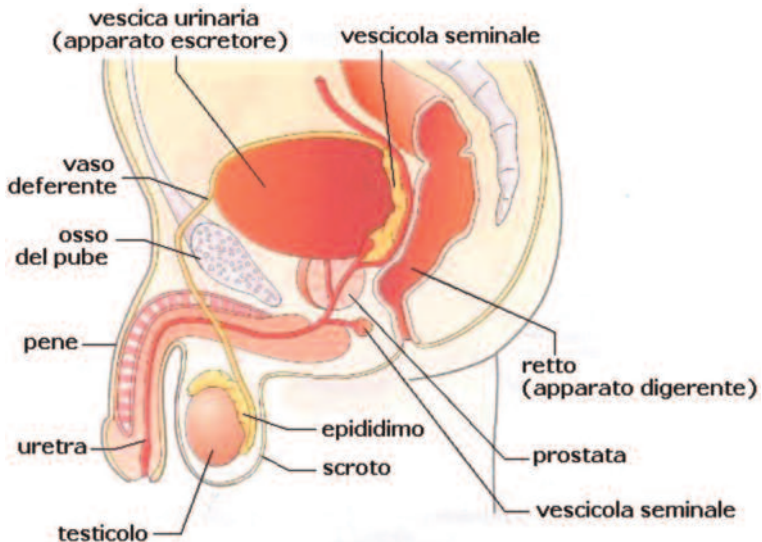
Se invece non si ha fecondazione, il corpo luteo cessa la sua attività, i livelli di progesterone calano rapidamente verso il ventiseiesimo-ventottesimo giorno del ciclo, determinando lo sfaldamento dell'endometrio (mestruazione) e l'inizio del ciclo mestruale successivo.



Il sistema riproduttivo maschile

Il sistema riproduttivo maschile è costituito dai testicoli, organi pari che si trovano nello scroto, e producono spermatozoi e testosterone, l'ormone responsabile della caratterizzazione sessuale maschile. Nei tubuli seminiferi dei testicoli (ve ne sono circa 250 per testicolo) avviene il processo di spermatogenesi ovvero la produzione di spermatozoi, che richiede circa 74 giorni e si verifica regolarmente per tutta la vita dell'uomo.

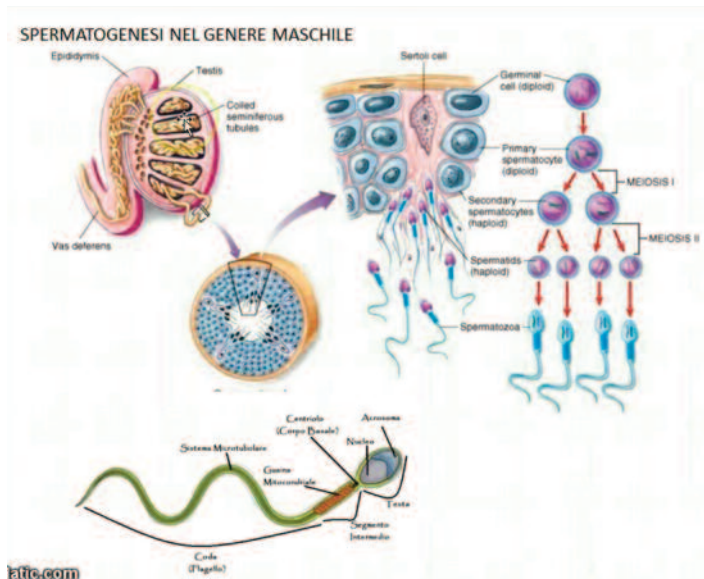
Gli spermatozoi una volta rilasciati nel lume dei tubuli raggiungono l'epididimo, un organo che si trova sopra e sul margine posteriore del testicolo. All'interno di quest'ultimo, gli spermatozoi vanno incontro a cambiamenti morfologici, biochimici e metabolici che li rendono mobili. L'epididimo si continua nel dotto deferente, che nella pelvi confluisce con il dotto delle vescicole seminali e delle ghiandole bulbouretrali, che complessivamente secernono i 2/3 del liquido seminale, mentre il restante 20% è prodotto dalla prostata, una ghiandola situata alla base della vescica.



Il ruolo della spermatogenesi

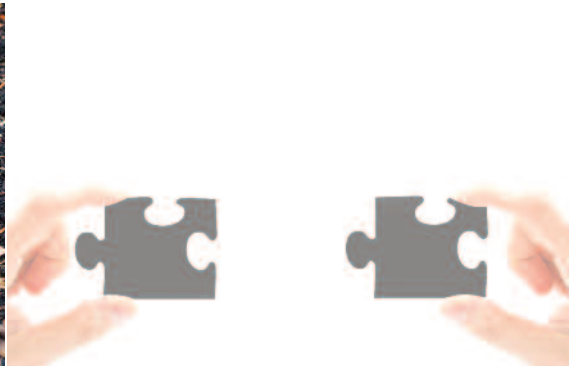
La spermatogenesi è un processo ormone-dipendente che si realizza nel testicolo, all'interno dei tubuli seminiferi, in risposta ad ormoni prodotti sia a livello ipotalamo-ipofisario (GnRH, LH e FSH), che a livello testicolare (testosterone).

Gli spermatozoi prodotti a seguito del processo spermatogenico sono rilasciati nel lume dei tubuli seminiferi, ma sono ancora immobili ed immaturi, quindi da qui devono proseguire con un regolare trasporto ed una completa maturazione che avviene durante il loro passaggio nell'epidimio e da quest'ultimo ai vasi deferenti. Gli spermatozoi umani sono cellule mononucleate costituite da un corpo cellulare ovoidale detto testa, che contiene il materiale genetico, e da una porzione allungata detta coda, responsabile della mobilità. Nella zona anteriore della testa è presente l'acrosoma, una vescicola che contiene enzimi che consentono la penetrazione dello spermatozoo attraverso la massa di cellule che circondano l'ovocita (cumulo ooforo) e la zona pellucida, uno spesso strato glicoproteico che riveste l'ovocita. Nella parte iniziale della coda dello spermatozoo sono presenti i mitocondri, che permettono la respirazione cellulare e forniscono l'energia per la motilità del flagello.



La fertilità umana e la sterilità di coppia

Considerato quanto i meccanismi alla base della riproduzione siano estremamente numerosi e complessi, l'instaurarsi di una gravidanza è il risultato del successo di una serie di eventi molecolari e cellulari che coinvolgono sia l'interfaccia materna che quella fetale. Il concepimento è assicurato dal cospicuo numero di ovulazioni (circa 400) che si verifica durante la vita riproduttiva di una donna, così come dai milioni di spermatozoi presenti nell'eiaculato di un uomo fertile. Tuttavia, ogni difetto relativo alla complessa sequenza di eventi che sottointendono al processo della riproduzione può indurre infertilità. La condizione di infertilità, definita come l'incapacità di una coppia di concepire dopo circa un anno di rapporti non protetti ed intenzionalmente fecondi, interessa circa il 12- 15% delle coppie. L'infertilità è un problema di dimensioni sociali che non ha soltanto una valenza sanitaria ma anche di ordine psicologico, personale, familiare e relazionale. Bisogna considerare che l'infertilità è dovuta nel 35% dei casi al partner femminile, nel 35% dei casi al partner maschile, nel 15% dei casi ad anomalie di entrambi i partner e nel restante 15% dei casi da cause sconosciute. Al fine di indagare le cause di infertilità di coppia, si effettuano esami di I° livello ed approfondimenti di II° livello nel caso in cui si riscontrino particolari patologie. Nei casi di accertata sterilità o quando non vi siano ulteriori strategie terapeutiche adeguate alla risoluzione dell'infertilità, è necessario indirizzare la coppia verso tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) di I° o II° livello.



Come già noto, le tecniche attuali di PMA possono aiutare la coppia ad ottenere una gravidanza in condizioni di infertilità che fino a qualche anno fa risultavano essere irrisolvibili.

Va comunque chiarito che le suddette tecniche non sono in grado di risolvere le cause della sterilità, ma soltanto di “superarla” (ad esempio una donna con le tube occluse, mediante fecondazione in vitro, potrebbe ottenere una gravidanza, sebbene non vedrebbe risolta la causa della sua sterilità).

Inoltre, va sottolineato che le percentuali di successo di queste tecniche per ciclo, pur variando da una tecnica ad un'altra, rimangono basse in termini assoluti e diminuiscono con l'aumentare dell'età della donna e con gli anni di tentativi di concepimento effettuati.



UOSA Procreazione medicalmente assistita: modalità di accesso

Prima Visita e Controlli

Prima visita: Prenotazione CUP (0577 767676)

Prenotazione controlli successivi:

0577 586639; 586631

Percorso di diagnosi e terapia dell'infertilità di coppia

Prima visita

- Anamnesi e compilazione della cartella
- Prescrizione degli esami obbligatori preconcezionali e diagnostici di 1° livello
- Rilascio dell'opuscolo informativo
- Prenotazione per il 2° colloquio

Esami diagnostici di primo livello

Per il partner femminile:

- Dosaggi ormonali
- Monitoraggio ecografico dell'ovulazione spontanea
- Ecografia pelvica
- Tamponi cervicali
- Isterosalpingografia o sonoisterosalpingografia

Per il partner maschile:

- Spermioγραμμα
- Spermio coltura

Visite successive

- Controllo esami prescritti
- Eventuale richiesta esami diagnostici II° livello
- Prenotazione per un eventuale 3° colloquio
- Inserimento in lista d'attesa per tecniche di PMA di I° livello o di II° livello (IUI o FIVET/ICSI)

Esami diagnostici di secondo livello

Per il partner femminile:

- Esami genetici
- Isteroscopia
- Laparoscopia

Per il partner maschile:

- Esami genetici
- Test di capacitazione spermatica
- Analisi degli spermatozoi mediante Microscopia Elettronica (TEM)
- Aneuploidie spermatiche mediante FISH
- Tamponi uretrali
- Dosaggi ormonali
- Ecografia testicolare
- Citologia ed istologia testicolare mediante ago-aspirato o biopsia testicolare
- Crioconservazione degli spermatozoi



Esami diagnostici per il partner femminile



Dosaggi ormonali

Le indagini ormonali si eseguono mediante prelievi di sangue in determinati giorni del ciclo, consentendo di valutare in maniera indiretta l'ovulazione e di individuare eventuali squilibri ormonali.

Viene effettuato il dosaggio degli ormoni che regolano le funzioni della ghiandola ipofisaria, delle ovaie e dell'utero nelle varie fasi del ciclo. I più importanti sono: FSH, LH, estradiolo (E2), progesterone (P), prolattina (Prl), androgeni e ormoni tiroidei, quali la Tiroxina e la Triiodotironina libere (fT3, fT4) ed infine l'ormone tireostimolante (TSH).

Ecografia pelvica

Si tratta di un'esame che viene eseguito mediante l'inserimento per via transvaginale, di una piccola sonda ecografica. Non richiede la distensione vescicale come l'esame condotto per via transaddominale. Viene eseguita nel corso della prima visita della paziente e permette di evidenziare eventuali patologie quali malformazioni uterine, presenza di fibromiomi o di cisti ovariche. Nei controlli successivi, durante il percorso di preparazione alla PMA, l'ecografia pelvica consente di monitorare la crescita follicolare nei protocolli di induzione dell'ovulazione multipla.

Isterosalpingografia

È un esame di riferimento per l'infertilità femminile, eseguito mediante radiografia dopo insufflazione di mezzo di contrasto. Permette di esaminare la cavità uterina, la conformazione e la pervietà delle tube. Si esegue preferibilmente durante la fase follicolare (8°-12° giorno del ciclo), in assenza di infezioni cervico-vaginali (che viene verificata nei giorni precedenti mediante tampone vaginale o Pap-test) ed in assenza di rischio di concepimento durante il ciclo corrente.

Sonoisterografia

Consiste in un'ecografia transvaginale associata ad infusione intrauterina di soluzione fisiologica che permette di esaminare la cavità uterina per identificare l'eventuale presenza di miomi sotto-mucosi o

polipi endometriali nonché il decorso delle tube e la loro pervietà. Trova le stesse indicazioni di esecuzione dell'isterosalpingografia e, in alcuni casi, può rappresentarne una valida alternativa.

Tamponi cervicali

Si tratta di un esame indolore eseguito per la ricerca di eventuali agenti infettivi presenti nella cervice uterina, frequentemente responsabili di importanti infiammazioni croniche che possono alterare in maniera permanente la fertilità di una donna.

Previa inserzione dello speculum in vagina, vengono inseriti delicatamente dei tamponi nella cervice uterina che successivamente verranno inviati al reparto di microbiologia per verificare la crescita e l'identificazione dei germi patogeni.

Isteroscopia

È un esame che permette, attraverso una sottile sonda a fibre ottiche inserita all'interno dell'utero, di esaminare la cavità uterina, per poter visualizzare e trattare eventuali malformazioni, fibromi, polipi.

Laparoscopia

Consente di valutare la presenza di endometriosi, aderenze o altre patologie che possono causare sterilità.

Si esegue in anestesia generale: attraverso una piccola incisione nell'ombelico s'inserisce una sottile sonda ottica che consente di osservare direttamente tutti gli organi pelvici.

Per valutare la pervietà delle tube, si immette dal canale cervicale un mezzo di contrasto colorato che dall'utero, attraverso le tube, si vede arrivare in addome durante l'intervento. La laparoscopia è un esame completo ma invasivo e richiede un breve ricovero.

Esami genetici

La consulenza genetica è eseguita dal medico genetista che a seguito dell'anamnesi valuta la necessità di eseguire esami genetici mirati, quali ad esempio l'esame del cariotipo, per verificare la presenza di un normale corredo cromosomico. Altre indagini genetiche possono essere prescritte dal genetista in accordo con le linee guida nazionali.

Esami diagnostici per il partner maschile



Spermiogramma

È un esame di laboratorio che consente lo studio del liquido seminale, ed è considerato uno strumento basilare nella valutazione della fertilità maschile. È un test di laboratorio che si esegue a fresco sul liquido seminale. L'operatore, mediante l'utilizzo di un microscopio ottico valuta il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi, in accordo con le linee guida approvate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2010). La raccolta del liquido seminale deve avvenire tramite masturbazione in un contenitore sterile praticando accorgimenti igienici per non avere contaminazioni da parte di microrganismi. Il periodo di astinenza sessuale ideale prima della produzione del liquido seminale da sottoporre ad esame è in media di 3-5 giorni (tra 2 e 7 gg). Se la produzione del campione avviene al proprio domicilio, bisogna aver cura di trasportarlo nel più breve tempo possibile (circa 30 minuti) in laboratorio preoccupandosi di non esporlo alla luce e a temperature non idonee; la temperatura corporea è ideale per il trasporto.

Test di capacitazione

È un test che fornisce le prime indicazioni sulla capacità fecondante degli spermatozoi, al fine di valutare la tecnica di fecondazione assistita più idonea (I° o II° livello) e consente eventualmente di indirizzare verso ulteriori accertamenti nell'identificazione della causa di sterilità.

Spermiogramma con microscopia elettronica (TEM)

Il TEM degli spermatozoi è una tecnica avanzata, eseguita solo in pochi centri specialistici, che fornisce informazioni sui difetti strutturali degli spermatozoi: questa analisi permette una valutazione estremamente dettagliata delle varie componenti strutturali subcellulari degli spermatozoi ed è in grado di rilevare anomalie spermatiche altrimenti non evidenziabili. Alcune di queste anomalie possono

dipendere da problematiche che si manifestano in quel momento nel paziente, quali ad esempio squilibri ormonali, infezioni, varicocele; in altri casi invece possono essere identificate anomalie spermatiche che sono correlate ad alterazioni genetiche dell'individuo e pertanto si manifestano immutate per tutta la vita riproduttiva.

Spermicoltura e tamponi uretrali

La spermicoltura viene eseguita direttamente sul liquido seminale e consente di individuare la presenza di germi patogeni nel tratto genito-urinario. I tamponi uretrali vengono eseguiti per approfondire la ricerca di infezioni a carico dell'apparato genito-urinario. Le infezioni potrebbero compromettere la fertilità ed avere un impatto negativo sulle tecniche di PMA.

Dosaggi ormonali

Consentono di valutare i livelli degli ormoni coinvolti direttamente ed indirettamente nel controllo della spermatogenesi, in quanto livelli alterati di FSH, LH, testosterone, ad esempio, possono influire negativamente sul processo di produzione e maturazione degli spermatozoi.

Ecografia testicolare

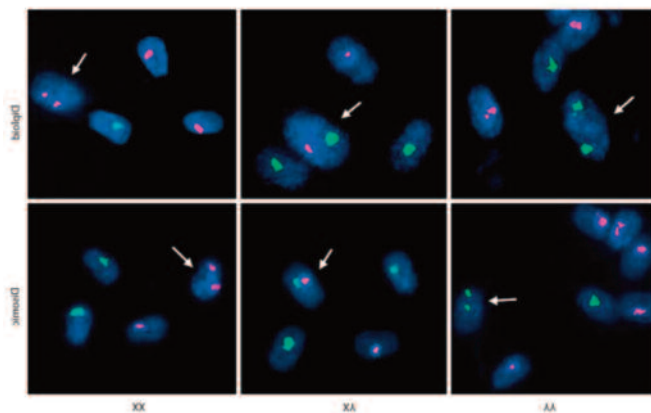
È un esame indolore che si esegue passando una sonda sullo scroto al fine di valutare la struttura, il volume e la sede dei testicoli. Consente di individuare eventuali anomalie anatomico-funzionali, la presenza di spermatozoi nell'epididimo (organo in cui gli spermatozoi vengono accumulati) o nel testicolo.

Può essere corredata dello studio doppler dei vasi spermatici per l'identificazione di eventuali patologie vascolari quali il varicocele.

FISH Test

Il test della FISH (Fluorescence In-Situ Hybridization) consente la valutazione dell'assetto cromosomico nemaspermico, cioè valuta la percentuale di spermatozoi con anomalie numeriche - aneuploidie e diploidie - dei cromosomi X, Y ed almeno un autosoma, in genere il cromosoma 18. Per "aneuploidia" si intende una condizione per cui la cellula spermatica non possiede più il corretto numero di 23 cromosomi (assetto aploide), e si verifica pertanto una condizione di

disomia (23 cromosomi +1) o di nullisomia (23 cromosomi -1); con “diploidia” si indica la presenza di due coppie di tutti i cromosomi analizzati. La valutazione viene eseguita in microscopia a fluorescenza, utilizzando sonde di DNA specifiche per i cromosomi in esame, ad esempio X,Y e 18.



Prelievo di spermatozoi epididimali o testicolari

Si tratta di procedure chirurgiche più o meno invasive, che consentono di recuperare spermatozoi direttamente dal testicolo o dall'epididimo. Il prelievo chirurgico delle vie seminali può avvenire mediante:

- PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration), effettuato per via transcutanea a livello dell'epididimo
- MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration) attraverso la microaspirazione dall'epididimo con metodica microchirurgica
- TESA (testicular sperm aspiration) mediante agoaspirazione dai testicoli
- TESE e microTESE (testicular sperm extraction) mediante metodica chirurgica vengono prelevati uno o più frammenti biotipici di tessuto testicolare

In ogni caso, il campione aspirato o il frammento di tessuto asportato sono consegnati all'interno di una provetta sterile al biologo, che provvederà all'isolamento e recupero degli spermatozoi. Il prelievo può essere singolo o multiplo, omo- o bilaterale.

Tecniche di trattamento della sterilità di coppia

Individuata la causa della sterilità si definisce il suo trattamento che può essere più o meno indaginoso e invasivo:

Rapporti mirati con monitoraggio dell'ovulazione

La pianificazione di rapporti sessuali mirati con monitoraggio ecografico della crescita follicolare in un ciclo fisiologico, serve a individuare il periodo periovulatorio in modo da facilitare l'incontro tra ovocita e spermatozoi.

Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita PMA:

- Inseminazione intrauterina IUI
- Tecniche di Fecondazione in Vitro FIVET e ICSI
- Stimolazione ovarica controllata e monitoraggio della crescita follicolare multipla

Le tecniche di procreazione medicalmente assistita prevedono una prima fase di stimolazione ovarica farmacologica a base di gonadotropini (FSH e LH) allo scopo di ottenere un numero di ovociti adeguato. La risposta al farmaco è individuale e talvolta imprevedibile e varia in relazione al farmaco, al dosaggio, all'età e alle caratteristiche cliniche della paziente. Il monitoraggio della crescita follicolare consente di valutare l'ottimale sviluppo di follicoli maturi in numero adeguato per la tecnica di PMA da eseguire e a limitare il più possibile l'evenienza di condizioni patologiche rischiose per la paziente (sindrome da iperstimolazione ovarica). Durante il monitoraggio la terapia può essere modificata in base alla risposta individuale e in caso di risposta ovarica inadeguata, di rischio di iperstimolazione ovarica o altre condizioni cliniche non adeguate per la paziente, il ciclo può essere sospeso. Mediante monitoraggio ecografico e dosaggi ormonali di estrogeno e progesterone, è possibile valutare il numero e lo stato di sviluppo dei follicoli. Al raggiungimento dei parametri ottimali, la paziente dovrà assumere la gonadotropina corionica (hCG), necessaria per favorire la completa maturazione degli ovociti contenuti all'interno dei follicoli. Nei cicli di inseminazione intrauterina (IUI) la somministrazione dell'hCG non solo favorisce la maturazione completa dell'ovocita, ma induce anche l'ovulazione. L'inseminazione viene effettuata dopo 36 ore circa dalla sommini-

strazione dell'hCG. Nei cicli FIVET/ICSI, invece, la somministrazione dell'hCG viene programmata 34-36 ore prima del prelievo degli ovociti, tempo necessario per la loro completa maturazione.

Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita di I livello **Inseminazione Intrauterina (IUI)**

L'Inseminazione Intrauterina è una procedura di procreazione medicalmente assistita di I° livello che viene effettuata dopo l'induzione dell'ovulazione e che consiste nella deposizione, direttamente all'interno della cavità uterina, del seme opportunamente selezionato in laboratorio.

L'appuntamento (pre-ingresso) per la preparazione al ciclo IUI viene fissato al termine dei colloqui preliminari. È necessario presentarsi in coppia con tutta la documentazione sanitaria ottenuta fino a quel momento, con le fotocopie degli esami obbligatori e della carta di identità.

- Potrebbe essere necessario eseguire un'ecografia ginecologica ed uno spermioγραμμα di controllo o ulteriori esami.
- Viene programmato il ciclo di stimolazione ovarica (piano terapeutico).
- Prima di iniziare il ciclo la coppia deve aver letto e firmato il consenso informato al trattamento.

Per effettuare tali procedure viene programmata una stimolazione ovarica mediante somministrazione dei farmaci, ad iniziare tra il 1° e il 3° giorno dalla mestruazione. Dopo 6-7 giorni di stimolazione si procede al primo controllo ecografico (l'appuntamento viene programmato mediante comunicazione telefonica da parte della paziente, in base all'inizio della mestruazione). Al primo controllo ecografico il medico stabilisce l'iter terapeutico e viene fissato il successivo controllo ecografico (ogni 2-3 giorni in base alla crescita follicolare). La durata della stimolazione ovarica è variabile e può essere sospesa per una crescita eccessiva o per mancato sviluppo dei follicoli. Se la terapia ha stimolato una crescita adeguata dei follicoli, all'ultimo controllo ecografico si programma il giorno dell'inseminazione, e verrà prescritta l'iniezione di hCG da effettuare circa

36 ore prima dell'inseminazione intrauterina. La IUI viene effettuata ambulatorialmente ed è una procedura semplice, indolore e non traumatica, che normalmente non provoca un disagio maggiore di una normale visita ginecologica.

Il giorno della IUI:

La donna deve:

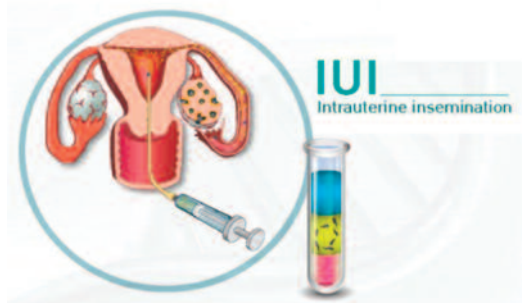
- presentarsi con puntualità all'ora stabilita dal medico comunicando alla segreteria il proprio arrivo;
- consegnare eventuali esami/moduli;
- esibire un documento d'identità.

L'uomo deve:

- aver osservato il periodo di astinenza sessuale consigliato dal medico;
- attendere la comunicazione di poter procedere alla raccolta del campione;
- raccogliere il campione
- portare un documento d'identità

Il partner effettua la raccolta del liquido seminale, ed in laboratorio viene effettuata la capacitazione, tecnica che mima in vitro il processo di selezione cui vanno incontro gli spermatozoi nel tratto genitale femminile.

La paziente viene fatta accomodare sul lettino in posizione ginecologica e gli spermatozoi "capacitati" vengono depositati in utero, mediante l'ausilio di un catetere morbido.



Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita II livello: FIVET/ICSI

Sia la FIVET che la ICSI prevedono per la coppia un percorso identico:

- induzione della crescita follicolare multipla, che si ottiene attraverso la somministrazione di farmaci allo scopo di ottenere lo sviluppo di più follicoli e quindi il recupero di un numero di ovociti tale da garantire le più alte possibilità di successo della tecnica;
- monitoraggio ecografico della crescita follicolare, effettuato allo scopo di controllare la crescita follicolare multipla e di programmare il prelievo degli ovociti (pick-up ovocitario), evitando un'eccessiva stimolazione ovarica

Quando il numero di follicoli è sufficiente e hanno raggiunto dimensioni adeguate, viene indotta la maturazione ovocitaria tramite la somministrazione dell'hCG 34-36 ore prima del pick-up. Il prelievo degli ovociti si esegue in anestesia locale e/o sedazione, mediante aspirazione con ago per via transvaginale dei follicoli ovarici sotto controllo ecografico.

- **Fecondazione in vitro con embrio-transfer (FIV-ET)**

La FIVET è una tecnica di procreazione medicalmente assistita indicata nei seguenti casi:

- quando l'occlusione delle tube impedisce meccanicamente l'incontro dell'ovocita con lo spermatozoo;
- nei casi di endometriosi (dopo fallimento delle terapie medico-chirurgiche);
- nei casi di sterilità idiopatica, non risolta con trattamenti più semplici quali la IUI.

Nella tecnica FIVET, gli ovociti e gli spermatozoi vengono messi a contatto in vitro, per circa 16-18 ore. La fecondazione dell'ovocita avviene spontaneamente da parte di uno degli spermatozoi selezionati. Il procedimento della FIV-ET consiste in una serie di interventi tra loro collegati:

- 1) la stimolazione ormonale dell'ovaio, che consente la maturazione di più ovociti contemporaneamente
- 2) il prelievo degli ovociti dalle ovaie in anestesia (pick-up)zoi con

3) la selezione degli spermatozoi in laboratorio con una tecnica detta "capacitazione"

4) la fecondazione in vitro degli ovociti inseminati con gli spermatozoi selezionati

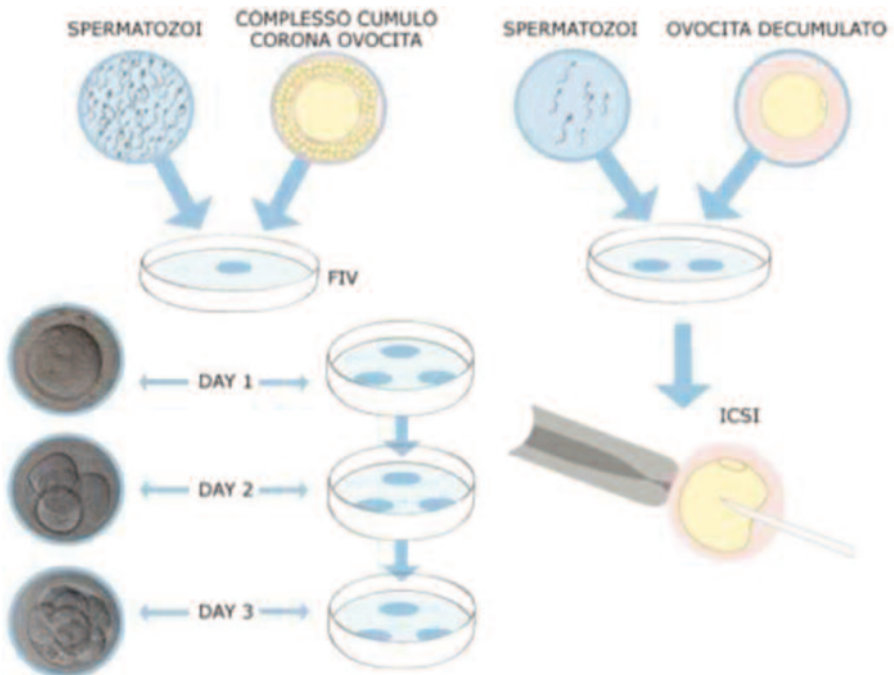
5) trasferimento in utero degli embrioni

Il successo della FIVET non è sempre garantito, in quanto le cause di fallimento del procedimento possono essere molteplici e verificarsi in ogni passaggio della tecnica.

Fecondazione in vitro mediante iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)

La scelta della tecnica più idonea (FIVET o ICSI) è a totale discrezione del laboratorio in base ai parametri del liquido seminale, al numero e alla qualità degli ovociti prelevati.

La tecnica ICSI prevede l'inserimento (microiniezione) da parte dell'embriologo di un singolo spermatozoo capacitato in vitro e selezionato in base alle migliori caratteristiche morfologiche e di motilità all'interno dell'ovocita maturo.



Dopo 16-18 ore di incubazione è possibile verificare l'avvenuta fecondazione degli ovociti. Gli ovociti fecondati (zigoti) vengono mantenuti in coltura per 48, 72 o 120 ore, periodo durante il quale si svilupperanno in embrioni. E' possibile che non tutti gli ovociti siano fecondati, oppure che non tutti gli ovociti fecondati divengano embrioni o che l'embrione non si sviluppi correttamente.

Il giorno del prelievo degli ovociti (pick-up)

La donna deve:

- presentarsi presso il reparto di Ostetricia e Ginecologia entro le ore 7 e comunicare alla segreteria il proprio arrivo
- essere a digiuno (ne' cibo ne' acqua) dalla mezzanotte precedente
- presentarsi accompagnata dal partner
- portare un pigiama/camicia da notte e pantofole
- presentarsi senza trucco, smalto alle unghie, lenti a contatto ed effetti personali (calze, gioielli, etc)
- svuotare la vescica non appena si arriva in ospedale
- consegnare eventuali esami/moduli
- portare un documento d'identità

L'uomo deve:

- aver osservato il periodo di astinenza sessuale consigliato dal medico
- attendere la comunicazione da parte del personale del centro di poter procedere alla produzione del campione. Eventuali iniziative individuali potrebbero creare disagi nell'organizzazione del laboratorio
- portare un documento d'identità

Trasferimento in utero degli embrioni (embryo transfer)

A 48, 72 o 120 ore dall'inseminazione degli ovociti, viene programmato il transfer degli embrioni.

Tale procedura viene effettuata senza alcuna anestesia e consiste nella deposizione degli embrioni sul fondo della cavità uterina mediante un apposito catetere inserito attraverso il collo dell'utero.

Questa fase è eseguita sotto controllo ecografico transaddominale, e risulta in genere indolore.

L'intervallo di tempo che trascorre tra il momento in cui ha luogo la

fecondazione in vitro ed il transfer degli embrioni, condiziona il grado di sviluppo dell'embrione stesso. A distanza di 2 o 3 giorni dal prelievo ovocitario, avremo embrioni con un grado di sviluppo variabile tra lo stadio di 2-4 cellule (transfer in seconda giornata) fino a 6-8 cellule (transfer in terza giornata). Se invece il transfer viene eseguito più tardi (quinta-sesta giornata), lo sviluppo degli embrioni può raggiungere lo stadio di blastocisti. Il trasferimento dell'embrione allo stadio di blastocisti, rispecchia più fedelmente quanto avviene in natura, poichè fisiologicamente è proprio a questo stadio che si impianta nell'utero. Ciò nonostante, i dati attualmente presenti in letteratura circa le esperienze cliniche sul transfer embrionario allo stadio di blastocisti appaiono piuttosto discordanti. Alcuni autori riferiscono, infatti, un effettivo incremento delle percentuali di impianto con questa metodica, mentre altri non evidenziano alcun miglioramento. D'altra parte la possibilità di eseguire un transfer a questo stadio appare fortemente condizionata dal numero di ovociti recuperati al pick up e dal numero di embrioni ottenuti con la fecondazione in vitro, in quanto inevitabilmente lo sviluppo degli stessi fino allo stadio di blastocisti comporta la perdita di un certo numero di embrioni che non riescono ad arrivare a tale stadio. Ciò può esser visto come una sorta di "selezione" degli embrioni stessi, in quanto si presume che quelli che si arrestano nel loro sviluppo in vitro potrebbero essere embrioni non in grado di svilupparsi e quindi destinati a non impiantarsi anche una volta trasferiti in utero.

Il giorno del trasferimento in utero degli embrioni

La donna deve:

- presentarsi all'ambulatorio sterilità all'ora stabilita, a vescica piena
- dopo il trasferimento degli embrioni, attendere sdraiata la consegna della lettera di dimissione e il piano terapeutico da seguire da questo momento in avanti

Raccomandazioni:

Il transfer è un processo semplice, indolore e non traumatico, normalmente non provoca un disagio maggiore di una normale visita ginecologica. Al termine della procedura la paziente rimarrà sdraiata prima di essere dimessa, nei giorni seguenti dovrà ricordarsi di se-

guire scrupolosamente le raccomandazioni e le terapie indicate nella lettera di dimissione consegnata dal medico. Il successo delle tecniche di II livello dipende dalla qualità degli embrioni trasferiti e dalla capacità dell'utero di accoglierli. Si tratta di un processo naturale che non si può influenzare attivamente, al più lo si può sostenere mediante una terapia mirata e con un adeguato stile di vita. Trascorsi 14 giorni dal transfer, la paziente deve effettuare un prelievo di sangue per dosare β hCG (ormone della gravidanza) e deve dare comunicazione dell'esito, sia che esso sia positivo o negativo, alla segreteria del centro di PMA. La paziente non dovrà interrompere la terapia di propria iniziativa in nessun caso.



Crioconservazione dei gameti (spermatozoi ed ovociti) e degli embrioni

Crioconservazione degli spermatozoi

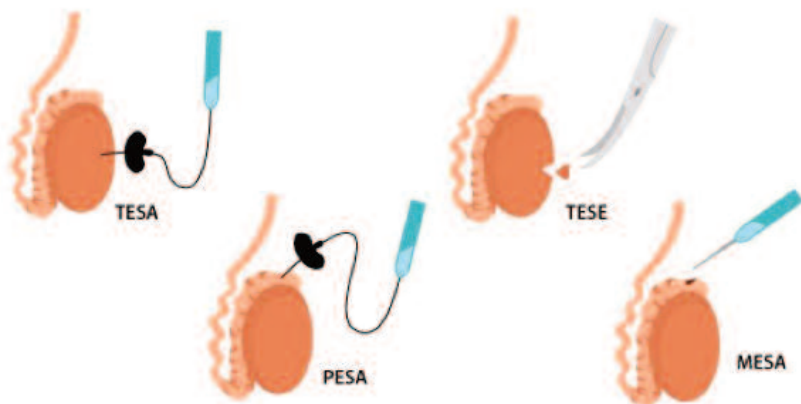
La crioconservazione del liquido seminale permette all'uomo di preservare la propria fertilità nei casi in cui questa è messa a rischio ed offre alle coppie la possibilità di ottenere una gravidanza accedendo in un secondo momento a tecniche di PMA.



La crioconservazione è indicata per persone affette da patologie neoplastiche che necessitano di trattamenti chemio o radioterapici potenzialmente in grado di indurre sterilità temporanea o permanente, ed anche per coloro che devono affrontare interventi chirurgici che possono alterare i meccanismi dell'eiaculazione. Possono accedere alla crioconservazione anche:

- *soggetti oligoastenospermici* nei quali è stato evidenziato un progressivo peggioramento della qualità seminale e in cui sia previsto l'accesso a tecniche di PMA;
- *pazienti con lesioni spinali* con difficoltà eiaculatorie, che necessitano perciò di tecniche specifiche per la raccolta del seme;
- *pazienti azoospermici*, nei quali l'azoospermia può essere dovuta a cause quali: ostruzione delle vie seminali, per cui gli spermatozoi vengono prodotti nel testicolo ma non sono presenti nel liquido seminale; mancata o incompleta maturazione delle cellule spermatiche che per questo motivo non raggiungono l'eiaculato. In tutti questi casi mediante tecniche microchirurgiche si prelevano i gameti direttamente dal testicolo o dall'epididimo. Gli spermatozoi recuperati potranno essere utilizzati per una fecondazione in vitro mediante ICSI. Il prelievo chirurgico di spermatozoi dalle vie seminali può essere eseguito il giorno stesso del prelievo degli ovociti. Tuttavia, in alcuni casi è più indicato effettuare il prelievo prima che la partner inizi il ciclo di stimolazione ovarico onde evitare di sottoporla

inutilmente al trattamento, nel caso in cui non vi fosse alcun recupero di cellule spermatiche, o che quelle recuperate non fossero mature o idonee. Gli spermatozoi recuperati (o il tessuto testicolare prelevato con la biopsia) vengono congelati e poi scongelati al momento della fecondazione. Tuttavia, deve essere tenuto presente che al momento dello scongelamento può verificarsi che dal tessuto prelevato durante la TESE-MESA non si riescano a recuperare spermatozoi idonei per la ICSI.



Crioconservazione degli ovociti

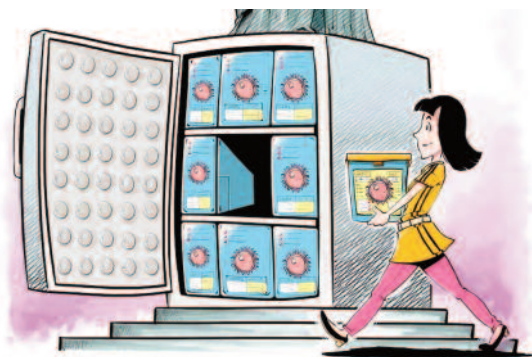
La crioconservazione di ovociti maturi (MII) viene oggi effettuata mediante tecnica di vitrificazione e può essere considerato una valida opportunità per le pazienti che si sottopongono ad un ciclo di procreazione medicalmente assistita, nei casi in cui siano presenti gameti maturi soprannumerari al fine di riutilizzarli in un ciclo di scongelamento e successiva fecondazione in vitro; bisogna sottolineare che in questo caso l'eventuale congelamento degli ovociti maturi verrà effettuato ad esclusiva discrezione del laboratorio, in base al numero e alla qualità degli ovociti e all'età della paziente. La crioconservazione degli ovociti consente inoltre di preservare la funzionalità riproduttiva in giovani pazienti affette da neoplasie, che si sottopongono ai terapie radianti o chemioterapiche, alle pazienti affette da endometriosi e alle giovani donne con ridotta riserva ovarica (POI: premature ovarian insufficiency).

Più recentemente la crioconservazione degli ovociti è offerta come

strategia per preservare la fertilità alle giovani donne che per motivi diversi vogliono posticipare l'età in cui ricercare una gravidanza (*social freezing*). Nei casi di *social freezing*, se la donna acconsente alla concomitante donazione volontaria di circa un terzo degli ovociti recuperati, la procedura complessiva può essere effettuata pagando un ticket senza aggravii di costi per la paziente.

Crioconservazione degli embrioni

La Legge 40/2004 sulla fecondazione assistita non consente il congelamento degli embrioni tranne nei casi in cui non risulti possibile trasferire gli embrioni per grave e documentato pericolo per lo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione. Inoltre, in deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, potranno essere crioconservati gli eventuali embrioni soprannumerari ove il loro trasferimento risulti contrario o alle esigenze di procreazione o all'interesse alla salute del paziente (Sentenza Corte Costituzionale n.151/2009). Qualsiasi embrione che non sia trasferito in utero verrà congelato in attesa del futuro impianto.



Informazioni generali

- Dimissione dal servizio: la persona può lasciare il Centro dopo il controllo e la valutazione clinica da parte del personale sanitario del Servizio
- Pagamento ticket: la modalità di pagamento del ticket, se dovuto, è resa nota dalle disposizioni aziendali e regionali. Nel servizio di Endoscopia non si applica la modalità di pagamento anticipato, ma la prestazione viene pagata con bollettino a domicilio.
- Disdetta appuntamento: l'appuntamento può essere disdetto o spostato telefonando alla segreteria del servizio oppure al CUP, almeno con 48 ore di anticipo. Nel caso la disdetta non fosse fatta in tempi utili implicherà il pagamento della prestazione anche se non effettuata.
- Ritiro referto istologico: prima della prestazione viene consegnato un modulo sul quale indicare la modalità di ritiro, che può essere a domicilio (maggiorazione di 2 euro) oppure presso l'ufficio ticket (per il ritiro presentarsi con documento di riconoscimento personale e/o delega).
- Ritiro risposte esami: qualora la risposta dell'esame non venisse data al termine della procedura si ricorda che, per alcuni esami di fisiopatologia digestiva ed endoscopia capsulare prima della prestazione viene consegnato un modulo sul quale indicare la modalità di ritiro, che può essere a domicilio (maggiorazione di 2 euro) oppure presso l'ufficio ticket (per il ritiro presentarsi con documento di riconoscimento personale e/o delega). In caso di mancata ricezione del referto istologico rivolgersi direttamente alla segreteria del servizio di Anatomia Patologica (tel. 0577 585850).

Altri servizi e assistenza non sanitaria

Luoghi di culto e di riflessione

- Chiesa cattolica

Cappella: lotto didattico, piano 1S

Altro luogo di preghiera: lotto quarto, piano 5S

- Sala del silenzio: lotto didattico, piano 1/S, aperta al pubblico tutti i giorni dalle 8.30 alle 19.30. E' un luogo a disposizione di tutti coloro che, indipendentemente dalle proprie convinzioni religiose e filosofiche, desiderino meditare, riflettere, pregare.

Servizio di interpretariato

Nell'ospedale è attivo un servizio di mediazione linguistico culturale. Per attivarlo è necessario rivolgersi al personale sanitario.

Biblioteca

I degenti e i loro familiari possono usufruire di libri, materiale multimediale e periodici della biblioteca ospedaliera, prendendo in prestito fino a sei volumi.

Collocazione: lotto didattico, piano terra

Orario: da settembre a giugno, da lunedì a venerdì, 15-17.30; luglio e agosto, mercoledì 15.30-18 (chiuso dall' 1 al 16 agosto).

Tutela

Gli utenti possono esprimere encomi ma anche segnalare disservizi e disagi presso l'ufficio relazioni con il pubblico.

Bar

- Secondo lotto, piano 1S

Orario di apertura: dal lunedì al sabato 7-20.30, domenica e festivi 7-19.30;

- Quarto lotto, piano 5S.

Orario di apertura: dal lunedì al venerdì 7.30-15.30.

E' vietata la vendita ai degenti di alcune bevande, come gli alcolici.

Ristorante self-service

Collocazione: secondo lotto, piano 1S

Orario: dal lunedì al venerdì 11.45-14.45; sabato e domenica 12-14.30.

Distributori automatici

All'interno dell'ospedale sono presenti numerosi distributori automatici di bevande calde, fredde e alimenti, funzionanti con monete.

Bazar

Collocazione: primo lotto, piano 1S,
corridoio interno

Orario: dal lunedì al sabato 8:00-20:00.

Edicola

Collocazione: secondo lotto, piano 1S

Orario: dal lunedì al sabato 7:00-20:00, domenica e festivi 7.30 - 12.30.

Banca

Monte dei Paschi di Siena

Collocazione: secondo lotto, piano 1S

Orario: dal lunedì al venerdì 8.20-13.20 e 14.05-15.50; semifestivi 8.20-12.35.

Servizio bancomat

- Ingresso principale dell'ospedale, piano 1S (accanto al Servizio accoglienza)
- Secondo lotto, piano 1S (accanto all'agenzia Monte dei Paschi di Siena)
- Quarto lotto, piano 5S



Il nostro Centro è composto da professionisti che accompagnano la coppia in tutti i momenti della propria esperienza

Equipe Medica (Ginecologi):

- Professor Vincenzo De Leo (Direttore)
- Professor Giuseppe Morgante
- Dottor Giuseppe Rago

Equipe Medica (Urologi)

- Dottor Filippo Cecconi

Equipe Biologica

- Professoressa Paola Piomboni (Responsabile del Laboratorio PMA)
- Dottoressa Letizia Boschi

Ostetrica

Carolina Fiorini

Equipe Infermieristica

Simona Acquisti



Dipartimento della Donna e dei Bambini

“La sterilità di coppia: diagnosi e trattamento”

a cura di Vincenzo De Leo, Giuseppe Morgante, Paola Piomboni

UOSA Procreazione medicalmente assistita (direttore: professor Vincenzo De Leo)

