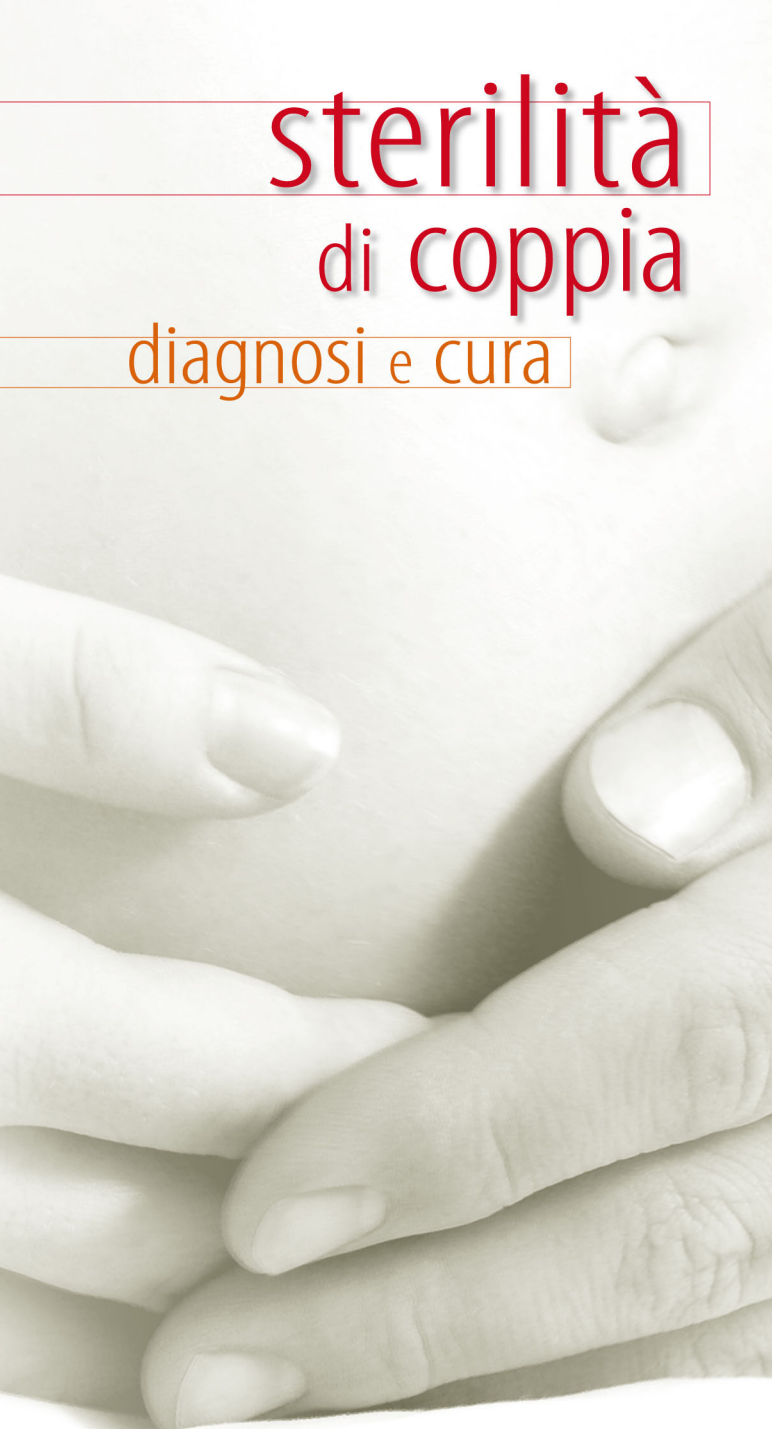
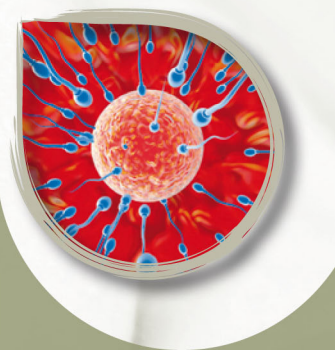


sterilità di coppia

diagnosi e cura



sterilità di coppia

diagnosi e cura

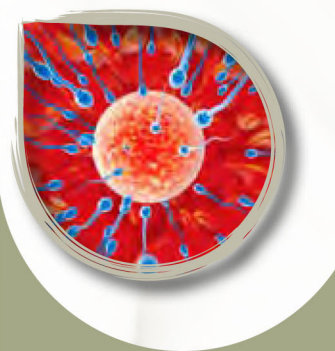
In circa il 20% delle coppie il legittimo desiderio di maternità e di paternità si scontra di sovente con l'impossibilità di realizzarsi.

Difatti il desiderio di un figlio, che sembra essere un evento naturale, semplice ed intimo, si configura come irrealizzabile.

Queste coppie si trovano a vivere nella maggior parte dei casi una vera e propria "crisi della sterilità" con solitudine e con la convinzione di dover subire una "punizione" o comunque di essere in qualche modo "diverse".

Attualmente, però, le possibilità terapeutiche per la sterilità a nostra disposizione sono molteplici e possono consentire di realizzare, anche in casi complessi, il desiderio di avere figli.

Presso il Servizio di Diagnosi e Cura della Sterilità di Coppia dell'Ospedale Misericordia di Grosseto è possibile eseguire un iter diagnostico completo che permette di esaminare i diversi aspetti che possono essere causa di sterilità ed effettuare quindi la terapia più indicata.



Sommario

L'apparato riproduttivo femminile	2
L'apparato riproduttivo maschile	4
La sterilità di coppia: dimensione del problema	5
La sterilità di coppia: fattori causali	6
Iter diagnostico nella sterilità di coppia	7
Trattamento della sterilità di coppia	10
Induzione e monitoraggio ecografico dell'ovulazione	10
Inseminazione intrauterina (IUI)	11
Fecondazione in vitro con trasferimento embrionario (FIVET)	13
Iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma di un ovocita (ICSI)	14
Informazioni	16

L'apparato riproduttivo femminile

L'apparato riproduttivo femminile comprende i genitali esterni (vulva e introito vaginale), i genitali interni (canale vaginale, collo dell'utero, corpo dell'utero) e annessi (tube e ovaie).

La **vulva** e la **vagina** sono gli organi dell'accoppiamento (Pars Copulation).

In particolare la **vulva** è una plica cutanea che ricopre superficialmente e centralmente il perineo e circonda l'Introitus vaginale.

La **vagina** è un canale virtuale che si estende dall'introitus all'utero.

L'**utero** (pars gestationis) è l'organo che accoglie il prodotto del concepimento e ne consente lo sviluppo. Precisamente l'impianto del prodotto del concepimento si verifica a livello dell'endometrio che è lo strato più interno dell'utero. L'endometrio si ispessisce progressivamente nel corso del ciclo mestruale per prepararsi a ricevere il prodotto del concepimento. Nel caso in cui la fecondazione non avviene si sfalda e viene espulso durante il flusso mestruale. Le **tube di Falloppio** sono due condotti che fungono da collegamento tra l'utero e la cavità peritoneale, cavità in cui sono contenute le ovaie. È a questo livello che la cellula uovo rilasciata dall'ovaio può essere fecondata.

Le **ovaie** sono localizzate in vicinanza delle tube di Falloppio e sono la sede del processo ovulatorio. (pars generationis)

Nel periodo compreso tra la pubertà e la menopausa una donna normale ovula circa 400 volte, ossia circa 13 volte per anno.

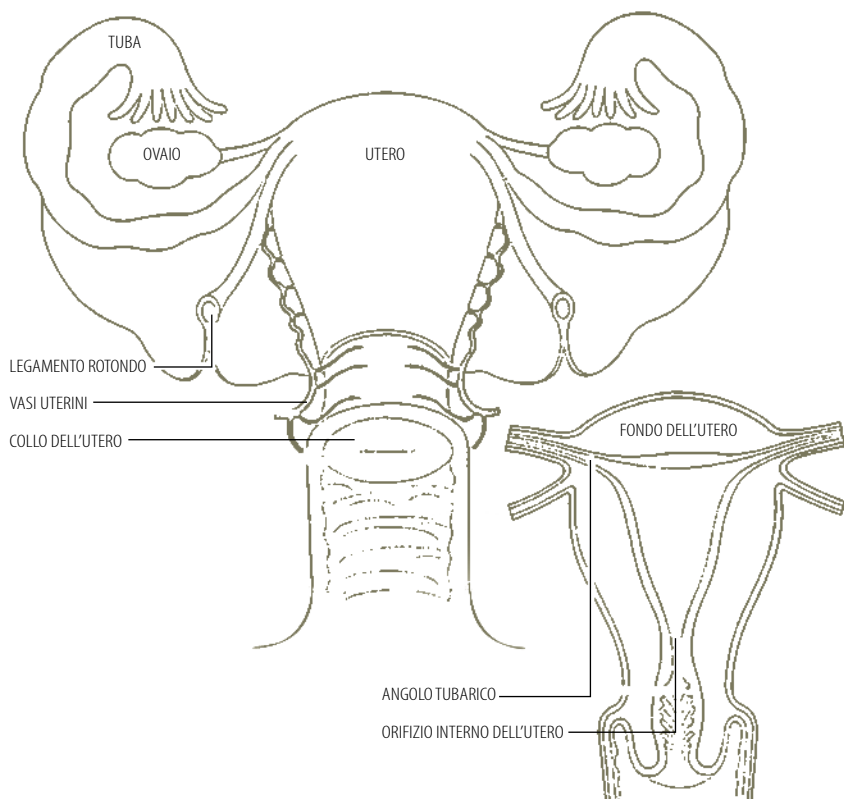
Alla base del processo dell'ovulazione vi è un elegante meccanismo di controllo.

L'ovocita o cellula uovo è supportato da particolari cellule che oltre a provvedere alla sua maturazione producono ormoni.

Dalla combinazione tra cellula uovo e queste cellule di supporto ne risulta il follicolo.

Ciascun follicolo può maturare e rilasciare la cellula uovo dando origine all'ovulazione, in genere al 14°





nel disegno sono illustrati vagina, utero, tube e ovaie visti dalla faccia anteriore

giorno del ciclo, o può bloccarsi nella crescita ed essere riassorbito.

A partire dalla pubertà, l'ipofisi, ghiandola allocata nella fossa cranica media, comincia a secernere l'ormone follicolo stimolante o FSH. Quest'ormone agisce sui follicoli primari che diventano follicoli maturi. Perché si abbia l'ovulazione è necessario che si verifichi un aumento progressivo del liquido contenuto nel follicolo maturo tale da causarne la rottura. Tale processo è determinato da una scarica di ormone luteotropo o LH, altro ormone prodotto dall'ipofisi che controlla il ciclo mestruale.

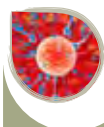
L'ipofisi modula il rilascio di LH ed FSH in rapporto ai livelli di estradiolo e di progesterone (ormoni

prodotti dall'ovaio). Quando i livelli di estradiolo sono alti l'ipofisi rilascia minori quantità di FSH, il contrario si verifica quando i livelli di estradiolo sono bassi. Un preciso equilibrio nella produzione di tutti questi ormoni porta alla maturazione di una singola cellula uovo per mese.

La cellula uovo non fecondata può sopravvivere per circa 15 ore nelle vie genitali femminili.

Dal canto loro gli spermatozoi possono sopravvivere nel tratto genitale per circa 48 ore.

Per cui il concepimento è possibile solo quando il rapporto sessuale avviene nei due giorni precedenti l'ovulazione e nel giorno seguente.



sterilità
di coppia
diagnostica cura

L'apparato riproduttivo **maschile**

L'apparato riproduttivo maschile è costituito dai seguenti organi: **testicoli** contenuti all'interno dello scroto, sistema dei dotti escretori degli spermatozoi, **ghiandole accessorie**.

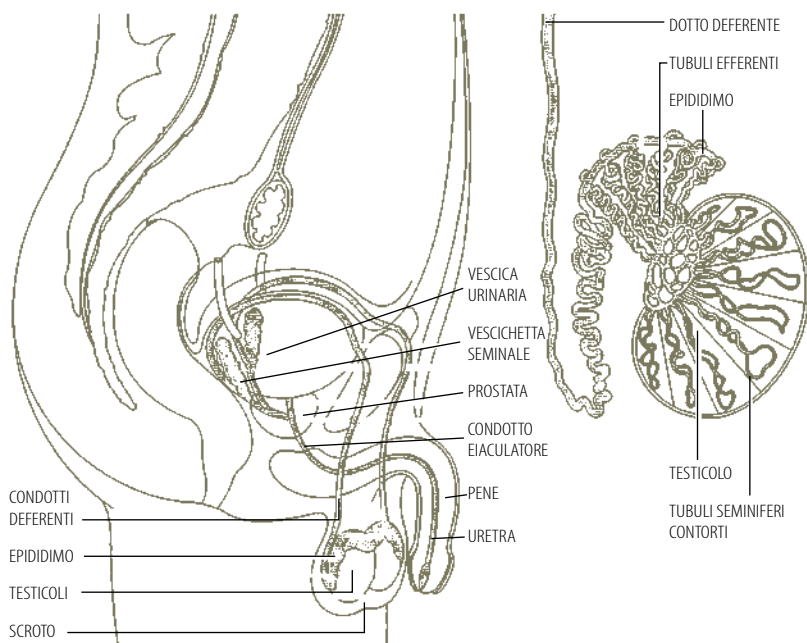
- I testicoli sono la sede della formazione degli spermatozoi.
- Il sistema dei dotti escretori è costituito dai tubuli retti, rete testis, epididimi, dotti deferenti, dotti eiaculatori, uretra.
- Le ghiandole accessorie sono rappresentate dalle vescicole seminali, prostata, ghiandole bulbo-uretrali.

La spermatogenesi, ossia il processo che porta alla formazione degli spermatozoi è regolato dalle gonadotropine ipofisarie (FSH e LH) e dagli androgeni secreti dal testicolo.

Lo spermatozoo normale è costituito dalla testa, in cui sono presenti l'acrosoma, ed il nucleo, dal collo che contiene il centriolo, dal tratto intermedio e dalla coda o flagello, responsabile della normale motilità dello spermatozoo. Il processo della spermatogenesi richiede circa 74 ± 4 giorni e si verifica regolarmente durante l'intera vita dell'uomo. La formazione di un liquido spermatico normale è fondamentale per la fertilità maschile.

Essa dipende dai seguenti quattro fattori:

- adeguati stimoli ormonali dell'ipofisi sui testicoli
- normale produzione di testosterone da parte dei testicoli
- regolare maturazione degli spermatozoi
- regolare trasporto degli spermatozoi dai testicoli all'epididimo e ai vasi deferenti.



nel disegno sono illustrate le vie spermatiche nel bacino maschile e nel testicolo

La Sterilità di Coppia: dimensione del problema

La gravidanza è il risultato della fusione di due gameti, spermatozoo ed ovocellula, con conseguente formazione di un nuovo essere vivente.

Affinché si realizzi tale evento è necessario che l'uomo produca spermatozoi normali e mobili che attraverso vie genitali pervie raggiungano le tube dove avviene la fecondazione.

La donna deve produrre muco cervicale in quantità ottimale per permettere il passaggio degli spermatozoi, avere una normale attività ovarica, tube pervie e funzionanti, un utero capace di accogliere l'embrione per l'impianto ed il successivo sviluppo per tutto il periodo della gestazione.

Questa capacità di riprodursi è definita fertilità.

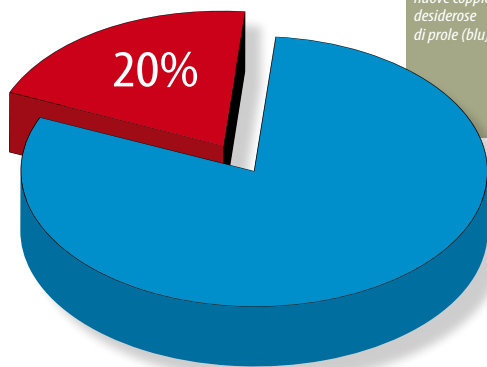
Si configura un quadro di sterilità o di infertilità nel momento in cui si verifica una alterazione degli eventi sopradescritti.

Precisamente per **sterilità** s'intende l'incapacità ad ottenere una gravidanza dopo un anno di rapporti sessuali regolari, non protetti, effettuati quindi a fine procreativo.

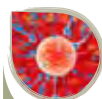
Per **infertilità** s'intende l'incapacità di portare avanti una gravidanza fino ad un'epoca

di vitalità per il feto e si sospetta dopo almeno due aborti spontanei entro il primo trimestre di gestazione.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) calcola che circa il 20% delle coppie sono affette da qualche forma di sterilità!



il grafico mostra la percentuale di coppie affette da sterilità (rosso) relativa alle nuove coppie desiderose di prole (blu)

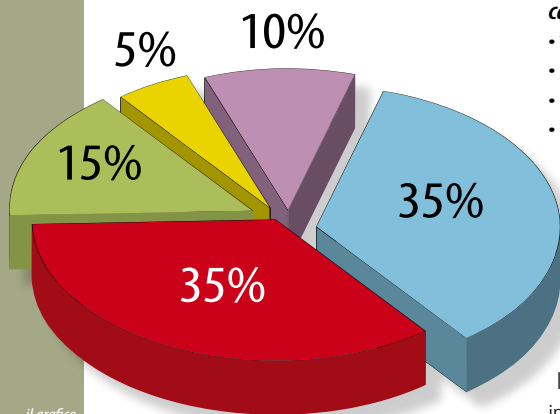


sterilità
di coppia
diagnostica

La Sterilità di Coppia: fattori casuali

Gli esami diagnostici cui si sottopone una coppia sterile, nella maggior parte dei casi, consentono di individuare la causa della sterilità.

D'altra parte nel 10% dei casi la sterilità resta inspiegabile! Le cause individuabili di sterilità sono distribuite nella seguente maniera:



il grafico mostra la percentuale delle cause individuali di sterilità

35% infertilità maschile 35% infertilità femminile meccanica
15% infertilità femminile ormonale 5% infertilità di coppia
10% infertilità idiopatica

Dal tipo di sterilità che si è diagnosticata grazie gli accurati e delicati esami ai quali la coppia si è sottoposta dipende la scelta terapeutica che deve essere quanto più possibile mirata alla risoluzione del problema, mai affidata al caso, e cercando di assecondare quanto più possibile "la natura".

cause femminili

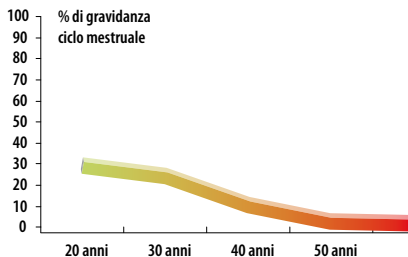
• Difetto ovulatorio	29%
• Fattore tubarico	16%
• Endometriosi	7%
• Fattore Cervicale	2%
• Fattore Uterino	3%
• Altri	4%

cause maschili

• varicocele	16.6%
• infezioni	9.0%
• ipogonadismo endocrino	8.9%
• criptorchidismo	8.5%
• disfunzione erettile/eiaculatoria	5.7%
• malattie sistemiche	5.0%
• anticorpi antispermatozoi	4.2%
• tumori testicolari	2.3%
• ostruzione delle vie seminali	1.5%
• altri fattori	6.6%

... e l'età?

Il periodo di massima fertilità per la donna è intorno ai 25 anni. Sebbene la gravidanza possa essere portata a termine fin oltre i 45 anni, la percentuale di aborti e di malformazioni fetali aumenta sensibilmente dopo i 35 anni.



Iter diagnostico

nella Sterilità di Coppia

Il Servizio di Diagnosi e Cura della Sterilità di Coppia è un servizio ambulatoriale pubblico che opera all'interno dell'Ospedale Misericordia di Grosseto in collaborazione con altri reparti medici (genetica, diabetologia, urologia...). L'iter diagnostico cui una coppia con problemi di sterilità si articola nella seguente maniera:

Iter diagnostico femminile

- Visita ginecologica ed ecografia pelvica
- Diagnosi di ovulazione
- Studio della funzionalità utero-tubarica
- Screening infettivologico
- Profilo endocrino dinamico
- Laparoscopia

Iter diagnostico maschile

- Esame seminale
- Screening infettivologico
- IBT test
- Profilo ormonale
- Cariotipo

Iter diagnostico femminile

Visita ginecologica:

È necessaria per evidenziare eventuali anomalie fisiche dell'apparato riproduttivo.

Ecografia pelvica

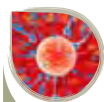
È un'indagine di base semplice ed innocua. Essa consente di evidenziare malformazioni uterine, leiomiomi uterini, polipi endometriali, ovaie micropolicistiche, endometriosi, cisti ovariche di varia natura, idrosalpinge, sactosalpinge. Viene effettuata principalmente per via transvaginale

Studio dell'ovulazione

È una tappa essenziale nella valutazione di base di una paziente sterile.

La diagnosi di ovulazione può essere posta mediante diverse indagini ma di fatto si concreta nel monitoraggio ecografico.

Esso prevede l'esecuzione di ecografie pelviche a partire dal 9° - 12° giorno del ciclo. L'ovulazione può essere documentata valutando lo sviluppo nell'ovaio di un follicolo definito dominante. Quando le dimensioni del follicolo sono di 18 - 23 mm avviene l'ovulazione, che si caratterizza per una successiva riduzione delle dimensioni del follicolo stesso e per



Iter diagnostico femminile

la presenza di liquido nel cavo del Douglas e per la trasformazione dell'endometrio.

Studio della funzionalità utero-tubarica: isterosalpingografia

Consente di individuare eventuali patologie a carico dell'utero o delle tube.

Consiste nell'iniezione in utero di un liquido di contrasto.

- Viene eseguita prima dell'ovulazione (8° - 12° giorno del ciclo).

In alcuni casi l'esecuzione di questa tecnica risulta anche terapeutica, infatti il tasso di fecondità aumenta dopo l'esecuzione di un'isterosalpingografia.

Studio della funzionalità utero-tubarica: isteroscopia diagnostica

Utilizza l'isteroscopio per visualizzare la cavità uterina.

Consente di evidenziare neoformazioni come

ad esempio polipi o miomi nel canale cervicale o nella cavità uterina, consente di individuare eventuali aderenze intrauterine, consente di evidenziare gli osti tubarici.

Screening infettivologici: tamponi vaginale

È un esame molto semplice e privo di fastidio.

Consente di rilevare la presenza di alcuni germi. Particolare attenzione viene data alla presenza della Chlamydia Trachomatis e del Mycoplasma species.

Questi patogeni sembrano essere positivamente correlati con l'infertilità.

Laparoscopia diagnostica

Permette una visualizzazione diretta della pelvi femminile mediante l'impiego di un sistema ottico che viene introdotto in cavità addominale.

Va effettuata in caso di:

- sospetta endometriosi
- esiti di malattia infiammatoria pelvica.

Iter diagnostico maschile



spermatozoo normale

spermatozoi anomali

il disegno mostra uno spermatozoo normale e alcune tipologie di spermatozoi anomali

Esame seminale

L'analisi del seme valuta il volume del seme stesso, la concentrazione, la motilità, e la morfologia degli spermatozoi.

Prima della raccolta dello sperma è opportuno un periodo di astinenza di 3–5 giorni.

Il campione, ottenuto per masturbazione, deve essere raccolto in un contenitore sterile.

Screening infettivologico:

tampone uretrale

Come per il tampone vaginale nella donna anche questo è un esame molto semplice e privo di fastidio.

Consente di rilevare la presenza di infezioni che potrebbero essere correlate con l'infertilità.

IBT

L'immunobead test (IBT)

ed altri test immunologici si effettuano per evidenziare l'eventuale presenza di anticorpi "attaccati" alla superficie degli spermatozoi. Questi anticorpi antispermatozoi possono interferire con il loro trasporto attraverso le vie genitali femminili o con il processo di fertilizzazione.



sterilità
di coppia
diagnostica

Trattamento della sterilità di coppia

Spesso una terapia mirata, anche semplice, risolve il problema sterilità determinando il concepimento spontaneo.

Quando la natura fallisce la fecondazione assistita può essere d'aiuto.

Si deve precisare, però, che la fecondazione assistita non è il primo passo nel trattamento della sterilità.

E' possibile, ad esempio, intervenire con rapporti sessuali programmati sotto terapia con stimolatori dell'ovulazione e monitoraggio ecografico follicolare.

Spetta al medico, secondo scienza e coscienza, definire la gradualità delle tecniche tenendo

conto dell'età della donna delle problematiche specifiche e dei rischi inerenti le singole tecniche sia per la donna che per il concepito, del tempo di ricerca della gravidanza e della specifica patologia diagnosticata nella coppia nel rispetto dei principi etici della coppia stessa ed in osservanza al dettato della legge (Art.4, legge 40/2004).

Le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) sono distinte in tecniche di I, II e III livello.

Tale distinzione e' stata effettuata tenendo conto della loro complessità e del grado di invasività.

Induzione e monitoraggio ecografico dell'ovulazione

Sebbene le strategie di induzione dell'ovulazione sono diverse, tutte hanno la finalità di ottenere una maturazione follicolare. I farmaci impiegati sono il citrato di clomifene e le gonadotropine.

La somministrazione di questi farmaci viene iniziata al 2° - 3°giorno del ciclo, ad un dosaggio variabile in base alle caratteristiche della paziente.

Successivamente viene effettuato un monitoraggio

ecografico ed eventualmente ormonale che permette di valutare la risposta alla stimolazione ovarica e modificare la terapia in base alle esigenze.

Questa tecnica, oltre a consentire una attenta valutazione della funzionalità ovarica, individua il momento preciso dell'ovulazione al fine di mirare i rapporti.

Inseminazione intrauterina (IUI)

tecnica di I livello

Servizio di Diagnosi e Cura della Sterilità di Coppia
dell'Ospedale Misericordia di Grosseto

L'inseminazione intrauterina prevede il trattamento del liquido seminale e la sua deposizione all'interno della cavità uterina eventualmente previa stimolazione ovarica. E' stato, però, dimostrato che i tassi di gravidanza sono superiori in pazienti sottoposte ad inseminazione dopo induzione dell'ovulazione, rispetto alle pazienti sottoposte a inseminazione in cicli spontanei.

Questa metodica consente di ottenere un maggior numero di ovociti disponibili per la fecondazione, una concentrazione di spermatozoi opportunamente preparati nel sito della fecondazione, una maggiore possibilità di interazione tra i gameti.

Modalità di esecuzione:

- Stimolazione ovarica
- Preparazione del seme
- Inseminazione intrauterina

Stimolazione ovarica:

Consente, come già precedentemente detto, di avere a disposizione un numero multiplo di follicoli al momento dell'inseminazione. Nel momento in cui viene evidenziata la presenza di almeno un follicolo di diametro > 18 mm,

si somministra la gonadotropina corionica che induce l'ovulazione mediamente 36 - 38 ore dopo la sua iniezione.

Si riconosce, così, con relativa sicurezza il momento in cui eseguire l'inseminazione. Successivamente viene iniziata una terapia di sostegno con gonadotropina corionica o con progesterone.

Preparazione del seme:

Ha lo scopo di aumentare la concentrazione degli spermatozoi, selezionare gli spermatozoi migliori per motilità e morfologia.

Il seme viene raccolto mediante masturbazione dopo almeno 3 -5 giorni di astinenza.

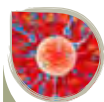
Un campione seminale adeguato per inseminazione dovrebbe contenere almeno 500.000 spermatozoi con motilità $> 70\%$.

Inseminazione intrauterina:

Viene effettuata ambulatorialmente senza necessità di alcuna anestesia e di alcuna degenza successiva.

Consiste nella deposizione in cavità uterina del concentrato di spermatozoi.

La donna deve restare distesa per circa 10 -15 minuti prima di riprendere una normale attività.



*il disegno
mostra
la tecnica
di inserimento
dello sperma
nell'utero*



É importante precisare che la stimolazione ovarica, necessaria per l'inseminazione, potrebbe determinare:

- gravidanze multiple
- sindrome da iperstimolazione ovarica

La stimolazione ovarica si accompagna ad un numero di gravidanze plurime superiore del 2- 3% rispetto alla popolazione generale, pertanto, la coppia non dovrebbe sottoporsi ad inseminazione se non è preparata a gestire questo risultato.

L'iperstimolazione ovarica rappresenta una esagerazione del fisiologico accrescimento ovarico.

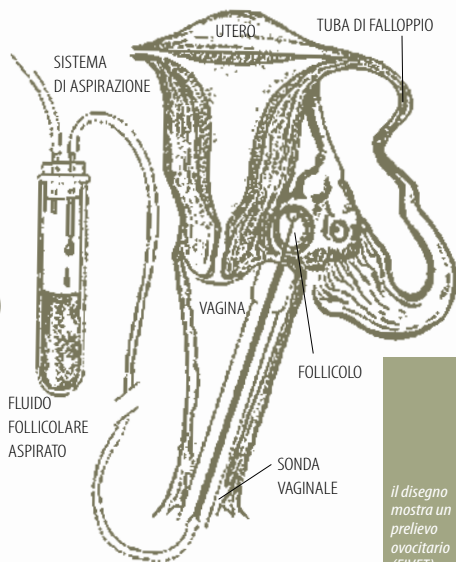
Fecondazione in vitro con trasferimento embrionario (FIVET)

tecnica di II livello

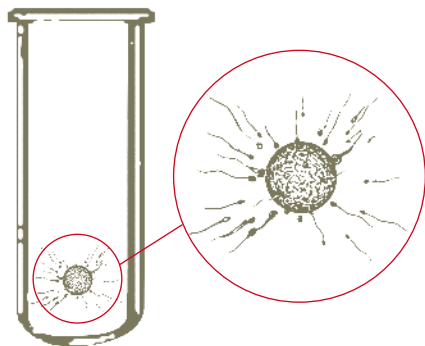
**Servizio di Diagnosi e Terapia
della Sterilità di Coppia**

Università degli studi di Siena

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese



il disegno mostra un prelievo ovocitario (FIVET)



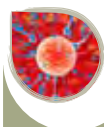
il disegno mostra una cultura embrionaria in vitro

Questa tecnica consiste nel mettere a contatto, in vitro, la cellula uovo con spermatozoi capacitati e successivamente trasferire in utero l'embrione ottenuto. I momenti di questa tecnica sono:

- 1. Induzione della crescita follicolare multipla ed induzione della maturazione follicolare.
- 2. Prelievo degli ovociti
- 3. Fecondazione in vitro e cultura embrionaria
- 4. Trasferimento degli embrioni in cavità uterina o in tuba.

Come nell'inseminazione intrauterina, anche nella FIVET si induce una crescita follicolare multipla. Allo stesso modo i farmaci impiegati consentono

una di avere a disposizione un numero multiplo di follicoli. La loro somministrazione viene iniziata al 2° - 3° giorno del ciclo, ad un dosaggio variabile in base alle caratteristiche della paziente; viene, comunque, effettuato un monitoraggio ecografico ed eventualmente ormonale che permette di valutare la risposta alla stimolazione ovarica ed eventualmente modificare la terapia in base alle esigenze. Nel momento in cui viene evidenziata la presenza di almeno un follicolo di diametro >18 mm, si somministra la gonadotropina corionica. 36 - 38 ore dopo la sua iniezione, si effettua il prelievo ovocitario, in genere per via vaginale sotto guida ecografica. Gli ovociti prelevati vengono classificati in immaturi, maturi, postmaturi, atresici. Essi vengono messi in terreno di coltura, a 37°C in atmosfera umidificata per un periodo di tempo inversamente proporzionale al loro grado di maturità. Successivamente ogni ovocita viene inseminato con 50.000 - 100.000 spermatozoi attivati; dopo 12-18 ore vengono evidenziati gli embrioni ottenuti. Essi vengono incubati per altre 24 ore e solo successivamente viene effettuato il trasferimento uterino o tubarico.



sterilità
di coppia
diagnostica

Iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo all'interno del citoplasma di un ovocita (ICSI)

tecnica di II livello

Servizio di Diagnosi e Terapia della Sterilità di Coppia

Università degli studi di Siena - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

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

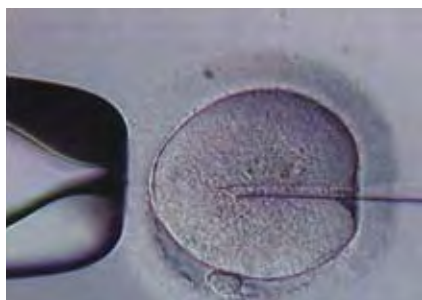
Consente di risolvere condizioni di sterilità in passato considerate non trattabili.

Si tratta di una tecnica di micromanipolazione di gameti. Essa incrementa le probabilità

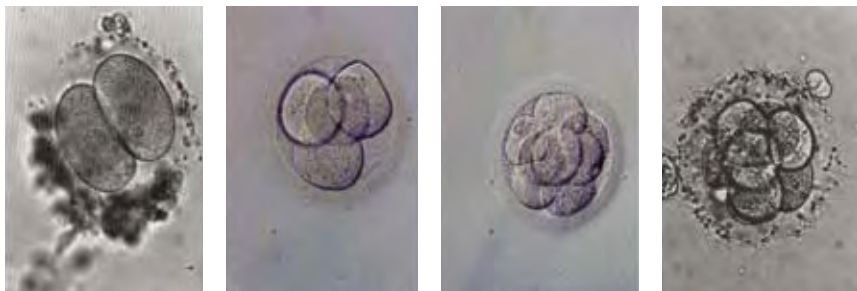
di fecondazione in presenza di particolari indicazioni quali severe alterazioni del liquido seminale, bassa percentuale di fecondazione in vitro degli ovociti, mancata fecondazione apparentemente inspiegata degli ovociti.

Tappe della ICSI:

Preparazione del liquido seminale: mediante lavaggi e centrifugazione si ottiene una concentrazione di spermatozoi di 1 - 2 milioni / ml.



la foto
mostra la
tecnica di
iniezione
diretta di uno
spermatozoo
nella cellula
uovo

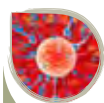


Preparazione degli ovociti.

Si preleva 1 ml della sospensione di spermatozoi. Mediante un microago si tocca la coda di uno spermatozoo per immobilizzarlo e successivamente l'ago si aspira. L'ovocita viene tenuto fermo con una micropipetta di Holding

e il microago contenente lo spermatozoo viene inserito all'interno del suo citoplasma. I tassi di gravidanza dopo ICSI sono sovrapponibili a quelli ottenuti con le tecniche di fecondazioni in vitro standard in condizioni di normozoospermia.

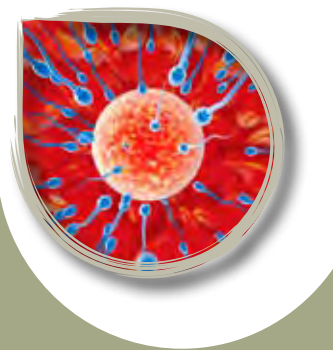
Processo di sviluppo del prodotto del concepimento



sterilità
di coppia
diagnostica

sterilità di coppia

diagnosi e cura



Informazioni

Servizio di Diagnosi e Cura
della Sterilità di Coppia
Medicina della Riproduzione
Dipartimento Materno Infantile
Ospedale Misericordia di Grosseto

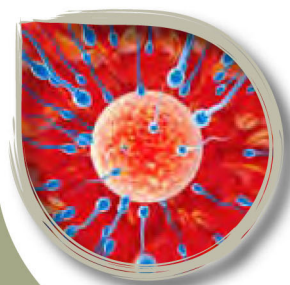
Dove si trova?

Palazzina della Libera Professione,
Ospedale Misericordia di Grosseto,
piano terra, Ambulatorio 1

Come si prenota?

Numero unico
Medicina della Riproduzione:
0564 485678

www.medicinadellariproduzione.it
info@medicinadellariproduzione.it



per informazioni:

Medicina della Riproduzione
Ospedale Misericordia Grosseto

Dr. Enrico Colosi *Responsabile*

Dr.ssa Alma Fabbo

Dr.ssa Rosalia Musone

Ost. Gabriella Coli

tel. 0564 485678

www.medicinadellariproduzione.it

info@medicinadellariproduzione.it

medicinadellariproduzione@asl9toscana.it