

COME TRATTARE L'INFERTILITÀ DI COPPIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

L'infertilità è definita come **assenza involontaria del concepimento dopo almeno un anno di rapporti sessuali** mirati o quantomeno non protetti. In realtà la definizione andrebbe rimodulata, distinguendo tra "sterilità" (che riguarda un numero ridotto di situazioni in cui non è possibile la risoluzione) e "ipofertilità" o "subfertilità", dove è possibile risolvere il problema con opportuni presidi.

Il problema dell'ipofertilità/infertilità riguarda circa il **15-20% delle coppie**. Ad accentuare il problema concorrono sicuramente, almeno nel mondo occidentale, fattori socio-economici che ritardano la pianificazione familiare verso fasce di età in cui la fertilità tende a essere fisiologicamente ridotta.

In particolare, **nel 30% dei casi risulta preponderante il fattore maschile, nel 30% dei casi risulta preponderante il fattore femminile, nel restante 40% vi è un fattore di coppia**, ossia una condizione in cui coesistono una subfertilità maschile e femminile.

PRESIDI DIAGNOSTICI

Si deve procedere contemporaneamente con l'*iter* diagnostico-terapeutico specifico sia per il *partner* maschile che per la *partner* femminile.

Bisogna valutare nella coppia tre **elementi imprescindibili per la riproduzione**:

- la presenza, nell'uomo, di **spermatogenesi**, mediante l'esame standard liquido seminale, il profilo ormonale, lo studio genetico, la diagnostica strumentale, ecc.;
- la presenza, nella donna, di **cicli ovulatori**, mediante lo studio del profilo ormonale, il monitoraggio ecografico follicolare, ecc.;
- la **possibilità di incontro tra i gameti**: rapporti sessuali, adeguatezza anatomico-funzionale dell'utero, pervietà tubarica.

In quest'ottica, un aspetto diagnostico importante, che riguarda parallelamente entrambi i *partner*, è rappresentato dallo **studio di interazione muco cervicale-spermatozoi**. Il muco cervicale, nel periodo ovulatorio, sotto l'influenza di elevati livelli di estrogeni, presenta le migliori caratteristiche per la sopravvivenza e la penetrazione degli spermatozoi. Lo **score cervicale** viene determinato con la valutazione, secondo il manuale del WHO del 1999, della quantità, viscosità, filanza, cristallizzazione (Ferning Test) e cellularità. In queste Linee Guida, il pH del muco incomprensibilmente non risulta tra i parametri da testare, nonostante sia determinante per la normale penetrazione nemaspermica.

Lo studio *in vivo* è costituito dal **Post Coital Test (PCT)**, che consiste nel valutare la presenza quantitativa e qualitativa degli spermatozoi nel muco cervicale dopo un rapporto sessuale. Il giorno ottimale per la penetrazione spermatica nel muco cervicale è quello dell'ovulazione o quello immediatamente precedente. Attualmente, la temporizzazione più affidabile del periodo ovulatorio si basa sull'esecuzione, contestualmente al PCT, del monitoraggio ecografico follicolare. L'astinenza sessuale deve essere preferibilmente di almeno 48 h. Il prelievo di muco viene effettuato, in alcuni centri, dopo 2-4 ore dal rapporto (PCT precoce), perché dopo tale periodo il numero di spermatozoi mobili raggiunge l'acme. Il test più attendibile è però quello tardivo, ossia il prelievo di muco dopo almeno otto ore dal rapporto. Ciò perché le funzioni precipue del muco sono quelle di riserva e protezione degli spermatozoi e quindi le *chance* di fecondazione aumentano in proporzione alla possibilità di sopravvivenza degli spermatozoi nel suo microambiente. Secondo le linee guida del WHO, il test è considerato positivo (buono), se vi sono nel muco cervicale più di 5 spermatozoi/campo (ingrandimento 400x) dotati di motilità progressiva. Un numero inferiore o con caratteristiche cinetiche inadeguate permette di formulare un giudizio di PCT "discreto", "debole" o "negativo". È anche possibile effettuare il test di penetrazione nemaspermica nel muco cervicale *in vitro*.

PRINCIPI DI TERAPIA

L'iter diagnostico-terapeutico, rivolto contestualmente a entrambi i *partner*, deve essere devoluto a risolvere possibilmente il problema con la fecondazione per via naturale.

Per prima cosa, bisogna cercare di tranquillizzare la coppia, spiegando che uno stato di subfertilità non significa affatto sterilità e che quindi ogni ciclo può risultare risolutivo. Fondamentale è anche il corretto *management* sui rapporti sessuali nel periodo "fertile".

La **terapia eziopatogenetica dell'infertilità maschile** si avvale di:

- presidi farmacologici: gonadotropine, per stimolare la spermatogenesi; antibiotici e anti-flogistici per infezioni e flogosi del tratto genitale; eventuale correzione, se indicato, dell'assetto ormonale extra-gonadico e di quello metabolico; anti-ossidanti nei casi di stress ossidativo, condizione valutabile con test biologici e biochimici in grado di evidenziare un'eventuale perossidazione della membrana o un danno a carico del DNA nemaspermico;
- interventi chirurgici e radiologia interventistica: legatura o trombo-embolizzazione della vena spermatica in caso di varicocele con reflusso significativo.

Nelle dispermie *sine causa*, infine, caratterizzate prevalentemente da deficit della cinetica nemaspermica, è utilizzata la cosiddetta terapia "energizzante" empirica, con Carnitina, Arginina, Ubidecarenone e altri principi attivi, che interferiscono positivamente su alcune tappe del metabolismo energetico dello spermatozoo (β -ossidazione, catena citocromica, ecc.). Le segnalazioni in letteratura sull'efficacia di questi principi definiti anche "nutraceutici" sono numerose, ma non del tutto convincenti, in quanto non "placebo-controlled" nella maggior parte dei casi.

Anche la **terapia eziopatogenetica dell'infertilità femminile** si avvale di:

- presidi farmacologici: gonadotropine, per stimolare l'ovulazione; anti-flogistici per la malattia infiammatoria pelvica; anti-androgeni nei casi di iperandrogenismo; correzione dell'assetto ormonale extra-gonadico, ecc.;
- interventi chirurgici per endometriosi, malformazioni uterine, stenosi cervicali, occlusione tubarica, ecc.

Nei casi di subfertilità in cui il problema non è risolvibile con la fecondazione per via naturale, si può ricorrere, previo *counselling* psicologico e genetico, a programmi di **Procreazione Medicalmente Assistita** (PMA). Tale decisione dipende da vari fattori: grado di compromissione reale della potenzialità riproduttiva della coppia, durata nel tempo dell'infertilità, equilibrio della vita sessuale, possibilità e disponibilità a sottoporsi a *iter* diagnostici-terapeutici a volte ripetitivi, e ultimo, certamente non per importanza, età, soprattutto della donna. Infatti, la fecondabilità della donna diminuisce in modo significativo dopo i 40 anni, soprattutto nei programmi di PMA.

La legge n. 204/2004 che regola l'accesso a PMA è stata ed è tuttora oggetto di dibattiti di tipo etico e legislativo. *L'accesso a queste tecniche – recita la legge – è consentita soltanto quando si è accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione, documentate da atto medico.*

Le **tecniche** più comuni di fecondazione assistita si suddividono in vari livelli:

- tecniche di 1° livello (senza prelievo di ovociti): *Intra Uterine Insemination* (IUI). L'indicazione più frequente è rappresentata da una condizione di oligo-astenozoospermia, con una concomitante alterazione del muco cervicale, che non consente il passaggio degli spermatozoi. Se tale approccio non risulta efficace, si potrà ricorrere a tecniche di 2° o 3° livello;

- tecniche di 2° livello (con prelievo eco-guidato di ovociti dalle ovaie): *In Vitro Fertilization Embryo Transfer* (IVF-ET) e *Intra Cytoplasmic Sperm Injection* (ICSI); nei casi di azoospermia ostruttiva si ricorre a tecniche di recupero di spermatozoi dagli epididimi mediante la *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration* (PESA) e la *Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration* (MESA) oppure direttamente dai testicoli mediante la *Testicular Sperm Aspiration/Fine Needle Aspiration* (TESA/FNA) e la *Testicular Sperm Extraction* (TESE).
- tecniche di 3° livello: quando alcune delle tecniche di 2° livello vengono effettuate in anestesia generale con intubazione.

È infine possibile ricorrere alla **crioconservazione di gameti e degli embrioni**, con tutti i dibattiti di natura tecnica ed etica che ne conseguono.

ALTRE FORME DI INFERTILITÀ DI COPPIA

Problemi di sessualità di coppia

Le disfunzioni sessuali possono essere maschili (disfunzione erettile, *ejaculatio praecox*, ecc.) e femminili (vaginismo, ecc.) e possono essere di natura psicogena, organica e mista. A determinare, ad esempio, una disfunzione erettile vi è spesso un disagio sessuale derivante dalla consapevolezza dell'ipofertilità e quindi dalla necessità di rapporti "a comando" nel periodo ovulatorio della *partner*; altre volte ciò è dovuto a stress lavorativo, stanchezza, e al fatto che i *partner* lavorano talvolta in sedi geograficamente diverse. Oltre agli ovvi provvedimenti logistici, può essere indicato in tali casi il ricorso a un *counselling* psico-sessuologico o all'ausilio di farmaci pro-ereetili, prima di ricorrere a programmi di PMA di 1° livello.

Infertilità psicogena di coppia

L'infertilità può essere anche dovuta a fattori psicologici presenti in entrambi i componenti della coppia. In questi casi, per fortuna non frequenti, i *partner*, a livello inconscio, vivono la gravidanza e/o l'essere genitori come pericoli per la propria integrità fisica e mentale. I fattori patogenetici sono verosimilmente di natura psico-sociale. La diagnosi è spesso assai difficoltosa, perché vi è un atteggiamento di "difesa" da parte della coppia. La soluzione del problema è comunque possibile soltanto in ambito psico-terapeutico. Una particolare forma di ansietà è quella derivante dalla condizione stessa di infertilità, che complica a volte in modo determinante l'*iter* diagnostico-clinico della coppia.

Incompatibilità immunologica

L'incompatibilità immunologica di coppia è una condizione, non frequente, dovuta alla presenza nella donna di iso-anticorpi anti-spermatozoo verso il *partner*. Si tratta di una risposta anomala del sistema immuno-competente verso antigeni nemaspermici. La ricerca degli iso-anticorpi può essere effettuata nel muco cervicale e nel siero. La terapia medica si basa sull'utilizzazione di cortisonici ad alto dosaggio, che però spesso non è efficace. Pertanto, anche in queste forme, la terapia consiste nel ricorso a tecniche di PMA.

Non vi sono, invece, evidenze scientifiche sull'eventuale presenza di incompatibilità di coppia da antigeni di isto-compatibilità.

Infertilità di coppia “sine causa”

Si tratta di una diagnosi di esclusione, che viene posta per una condizione di sterilità involontaria da almeno 2 anni, in cui l’iter diagnostico non ha messo in evidenza cause ben evidenti. Spesso la definizione è arbitraria, in riferimento soltanto alle indagini già eseguite e non a tutte quelle che dovrebbero essere eseguite. Vi è inoltre il problema della soggettività nell’interpretazione dei risultati di indagini diagnostiche, talvolta considerate erroneamente normali. Pertanto, le attuali possibilità di indagini sempre più sofisticate, se correttamente eseguite, ci permettono di arrivare quasi sempre a una diagnosi causale o quantomeno eziopatogenetica.

Nei casi “effettivi” di infertilità *sine causa* possono comunque essere formulate delle ipotesi patogenetiche, naturalmente di assai difficile dimostrazione, quali il follicolo vuoto, la rottura del follicolo senza deiscenza ovocitaria, l’alterazione del fluido peritoneale o del trasporto gametico intra-tubarico, le anomalie cromosomiche dei gameti, l’incapacità da parte dello spermatozoo di fecondare l’ovocita, ecc.

Da un punto di vista terapeutico, ad eccezione di alcuni casi “effettivi” in cui è indicato il ricorso a tecniche di PMA, un **iter diagnostico-terapeutico condotto adeguatamente**, anche da un punto di vista psicologico, **permette la risoluzione del problema con la fecondazione per via naturale.**

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th Ed. Cambridge University Press, [New York, 1999](#).
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th Ed. [WHO Library, 2010](#).
3. World Health Organization. Manual for the standardized investigation and diagnosis of infertile couple. [Cambridge University Press, 2000](#).
4. Foresta C (a cura di Gruppo Andrologico, Gruppo ginecologico e Gruppo biologico). Il percorso clinico-diagnostico della coppia infertile. Coop. Libreria Editrice, Università Padova, 2011.
5. Lenzi A (con la collaborazione di Jannini EA, Foresta C, Maggi M). Guida allo studio dell’andrologia. Società Editrice Universo, 2012.
6. Dondero F, Mazzilli F. In “Andrologia”. A cura di Fabbrini A e Santiemma V. Masson Ed, 1992.
7. Cittadini E, Gattuccio F. La sterilità umana. COFESE Edizioni, 1990.
8. Gandini L, Lenzi A. Biotecnologie della riproduzione umana. Carocci Editore, 2013.