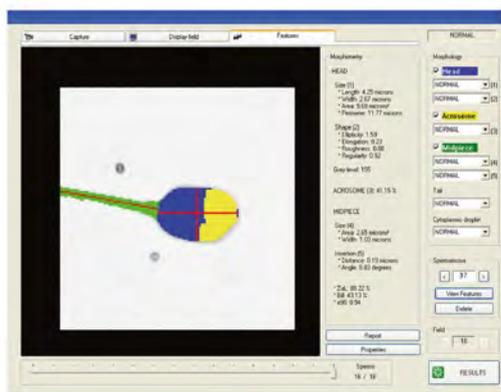


Adolfo ALLEGRA - Aldo Franco DE ROSE  
Fabrizio GALLO - Angelo MARINO

# GUIDA ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA DELL'INFERTILITÀ DI COPPIA

Cosa fare, quando e come



Adolfo ALLEGRA - Aldo Franco DE ROSE  
Fabrizio GALLO - Angelo MARINO

# GUIDA ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA DELL'INFERTILITÀ DI COPPIA

Cosa fare, quando e come



Dario Flaccovio Editore

A. ALLEGRA - A.F. DE ROSE - F. GALLO - A. MARINO

## GUIDA ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA DELL'INFERTILITÀ DI COPPIA

ISBN 9788857909493

© 2019 by Dario Flaccovio Editore s.r.l. - tel. 0916700686

[www.darioflaccovio.it](http://www.darioflaccovio.it)  
[www.webintesta.it](http://www.webintesta.it)  
[magazine.darioflaccovio.it](http://magazine.darioflaccovio.it)  
[darioflaccovioeventi.it](http://darioflaccovioeventi.it)



*Presidente Onorario:* Francesco Gattuccio

*Presidente:* Aldo Franco De Rose

*Vice Presidente:* Marina Baldi

*Segretario:* Fabrizio Gallo

*Tesoriere:* Vincenzo Chiriaco

*Consiglieri:* Anna Carderi, Pierandrea Canepa, Stefano Eleuteri, Ignazio Gattuccio, Guglielmo Mantica, Angelo Marino, Irene Paraboschi

Nomi e marchi citati sono generalmente depositati o registrati dalle rispettive case produttrici.

L'editore dichiara la propria disponibilità ad adempiere agli obblighi di legge nei confronti degli aventi diritto sulle opere riprodotte. La fotocopiatura dei libri è un reato.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.

## Indice

Presentazione.....	pag. 9
<b>1. Inquadramento della problematica e principali focus diagnostico-terapeutici</b> »	11
<b>2. Impostazione metodologica iniziale</b> .....	» 13
<b>3. Epidemiologia</b> .....	» 15
3.1. Probabilità di concepire.....	» 15
3.2. Anamnesi.....	» 18
3.2.1. Alcol.....	» 20
3.2.2. Fumo .....	» 20
3.2.3. Caffèina .....	» 20
3.2.4. Obesità .....	» 20
3.2.5. Condizione di sottopeso.....	» 21
3.2.6. Professione.....	» 21
3.2.7. Farmaci in associazione, farmaci da banco e droghe ricreative...	» 21
3.2.8. Terapie complementari (ad esempio, integratori alimentari)....	» 22
3.2.9. Supplementazione con acido folico .....	» 22
3.3. Definizione dell'infertilità.....	» 22
<b>4. Indagini diagnostiche dell'infertilità e strategie di management clinico</b> .....	» 25
4.1. Esame obiettivo ginecologico.....	» 25
4.2. Esame obiettivo andrologico.....	» 26
4.3. Regolarità dei cicli mestruali .....	» 27
4.4. Esame del liquido seminale .....	» 27
4.5. Ecografia scrotale e prostatica .....	» 29
4.6. Valutazione ormonale maschile .....	» 30
4.7. Analisi genetiche.....	» 30
4.8. Analisi infettivologiche .....	» 31
4.9. Test di frammentazione del DNA spermatico.....	» 31
4.10. Test radicali liberi dell'ossigeno.....	» 31
4.11. Valutazione del potenziale di membrana mitocondriale dello spermatozoo (test del mio-inositolo) .....	» 31
4.12. Test post-coitale del muco cervicale .....	» 32
4.13. Test di riserva ovarica.....	» 32
4.14. Dosaggio della prolattina.....	» 34
4.15. Test di funzionalità tiroidea .....	» 34
4.16. Biopsia endometriale .....	» 35
4.17. Indagini diagnostiche di sospette anomalie tubariche o uterine .....	» 35
4.18. Test per identificare infezioni virali .....	» 37
4.19. Trasmissione virale .....	» 37
4.20. Suscettibilità alla rosolia.....	» 39

4.21. Screening per il cancro cervicale.....	»	39
4.22. Screening per la Chlamydia trachomatis.....	»	39
<b>5. Trattamento medico e chirurgico dei problemi di infertilità da fattore maschile</b> .....	»	41
5.1. Ipogonadismo.....	»	41
5.2. Danno primario della spermatogenesi (ipogonadismo ipergonadotropo).....	»	41
5.2.1. Criptorchidismo.....	»	43
5.2.2. Anomalie genetiche.....	»	44
5.2.3. Varicocele.....	»	45
5.2.4. Infezioni del tratto urogenitale.....	»	47
5.2.5. Tumori e microcalcificazioni testicolari.....	»	48
5.3. Azoospermia ostruttiva (OA).....	»	48
5.4. Disturbi dell'eiaculazione.....	»	49
5.5. Trattamento medico dell'infertilità idiopatica da fattore maschile.....	»	50
<b>6. Disordini ovulatori</b> .....	»	51
6.1. Classificazione dei disordini ovulatori.....	»	51
6.1.1. Disordini ovulatori Gruppo I WHO.....	»	51
6.1.2. Disordini ovulatori Gruppo II WHO.....	»	52
6.1.3. Disordini ovulatori Gruppo III WHO (insufficienza ovarica).....	»	55
6.2. Amenorrea iperprolattinematica – agonisti della dopamina.....	»	55
6.3. Monitoraggio dell'induzione dell'ovulazione durante la terapia con gonadotropine.....	»	55
<b>7. Chirurgia tubarica e uterina</b> .....	»	57
7.1. Chirurgia tubarica laparoscopica.....	»	57
7.2. Chirurgia per idrosalpingi prima della fecondazione in vitro.....	»	57
7.3. Chirurgia dell'utero.....	»	58
<b>8. Trattamento medico e chirurgico dell'endometriosi in pazienti infertili</b> .....	»	61
8.1. Trattamento medico (soppressione ovarica) dell'endometriosi.....	»	61
8.2. Trattamento chirurgico.....	»	61
<b>9. Infertilità inspiegata</b> .....	»	65
9.1. Stimolazione ovarica per l'infertilità inspiegata.....	»	65
<b>10. Inseminazioni intrauterine</b> .....	»	67
<b>11. Probabilità di successo della fecondazione in vitro</b> .....	»	69
11.1. Età della donna.....	»	69
11.2. Numero di precedenti cicli di trattamento.....	»	69
11.3. Pregresse gravidanze.....	»	70
11.4. Indice di massa corporea (BMI).....	»	70
11.5. Stili di vita.....	»	70

<b>12. Criteri di accesso alla fecondazione in vitro</b> .....	»	71
12.1. Criteri di accesso iniziali.....	»	71
<b>13. Procedure seguite durante la fecondazione in vitro</b> .....	»	73
13.1. Pre-trattamento .....	»	73
13.2. Down-regulation e altri protocolli per evitare il picco prematuro di LH durante la fecondazione in vitro .....	»	73
13.3. Stimolazione ovarica controllata nella fecondazione in vitro .....	»	74
13.4. Induzione della maturazione ovocitaria nella fecondazione in vitro .....	»	76
13.5. Prelievo ovocitario e raccolta del campione seminale.....	»	76
13.6. Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) .....	»	78
13.6.1. Indicazioni per la ICSI .....	»	78
13.6.2. Consulenza genetica.....	»	78
13.7. Test genetici pre-impianto (PGT).....	»	79
13.8. Strategie di trasferimento embrionario nella fecondazione in vitro.....	»	81
13.9. Supplementazione della fase luteale in cicli di fecondazione in vitro....	»	82
13.10. ICSI versus fecondazione in vitro classica (FIVET) .....	»	83
<b>14. Tecniche di fecondazione assistita con il seme di donatore</b> .....	»	85
14.1. Indicazioni.....	»	85
14.2. Informazione e consulenza.....	»	85
14.3. Screening dei donatori .....	»	86
14.4. Esami per la partner femminile.....	»	86
14.5. Inseminazione intrauterina versus inseminazione intracervicale .....	»	86
14.6. Inseminazione dopo stimolazione ovarica o in ciclo naturale.....	»	86
14.7. Reperimento donatori .....	»	87
<b>15. Ovodonazione</b> .....	»	89
15.1. Indicazioni.....	»	89
15.2. Screening delle donatrici.....	»	89
15.3. Ovodonazione ed “egg sharing” .....	»	90
15.4. Reperimento donatrici .....	»	90
<b>16. Preservazione della fertilità in pazienti affetti da patologia neoplastica</b> .....	»	93
16.1. Crioconservazione del liquido seminale, degli ovociti e degli embrioni	»	93
<b>17. Effetti delle tecniche di fecondazione assistita sulla salute delle donne infertili e dei bambini nati</b> .....	»	97
17.1. Esiti a lungo termine dell’induzione dell’ovulazione e della stimolazione ovarica .....	»	97
17.2. Effetti sulla salute e sulla sicurezza della fecondazione in vitro .....	»	97
<b>Bibliografia</b> .....	»	99



## Presentazione

Gli indirizzi diagnostici e terapeutici, in ogni ambito della medicina, rappresentano quell'insieme di raccomandazioni sviluppate sulla base di conoscenze continuamente aggiornate, redatte allo scopo di rendere appropriati e con un elevato standard di qualità la diagnosi e il trattamento di una determinata condizione patologica.

Nello specifico, gli indirizzi diagnostici e terapeutici della presente guida breve si pongono l'obiettivo di fornire un vademecum di semplice consultazione per il clinico impegnato nella pratica quotidiana, tenendo conto delle più aggiornate evidenze scientifiche disponibili sulla problematica "infertilità di coppia", nonché delle linee guida internazionali già pubblicate, e accompagnate sempre da una valutazione clinica basata sull'esperienza.

Abbiamo pensato che la stesura di questo testo non poteva però che essere il frutto di uno sforzo condiviso tra ginecologi e uroandrogisti ed è questo che l'Associazione Androgisti Italiani (ASS.A.I.) ci ha chiesto, nel momento in cui ci ha proposto di redigere questa guida alla diagnosi e alla terapia dell'infertilità di coppia che pubblichiamo sotto l'egida dell'Associazione.

Ricordiamo che, per quanto riguarda il nostro Paese, anche alla luce della legge Gelli sulla responsabilità professionale degli operatori sanitari (Legge n. 24/2017), la possibilità di disporre di uno strumento validato scientificamente e condiviso rappresenta certamente un aiuto importante nel management clinico e altresì un possibile conforto nelle controversie medico-legali.

A questo proposito, bisogna tenere presente che per le tecniche di fecondazione assistita esistono delle linee guida "istituzionali", così come previsto dalla legge 40/2004, le ultime pubblicate il 14/7/2015 (Decreto 1° luglio 2015, GURI, Serie Generale, n. 161), che definiscono le "cornici" generali di inquadramento delle tecniche di fecondazione assistita ma che non delineano le singole tappe del management clinico della coppia infertile.

Gli indirizzi diagnostici e terapeutici di questo manuale fanno riferimento, come principale documento e come impostazione generale, alle recenti linee guida del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*, London (UK) September 2017). Altri importanti riferimenti sono le linee guida dell'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) del 2014 per quanto concerne l'endometriosi, del 2015 per l'insufficienza ovarica prematura, del 2018 per la sindrome dell'ovaio policistico e, per quanto riguarda le problematiche andrologiche, le linee guida dell'EAU (European Association of Urology) del 2016 e dell'AUA (American Urological Association) del 2011.

Abbiamo quindi pensato di realizzare un documento snello e di facile consultazione, speriamo utile ai medici della riproduzione ma, forse ancor di più, ai colleghi ginecologi che non si occupano in modo specifico di infertilità, ma che spesso sono il punto di riferimento delle coppie.

Crediamo che la possibilità di usufruire di un vademecum semplice e schematico, anche in rapporto al vertiginoso progredire delle conoscenze e al rapidissimo mutare delle tecnologie, possa rappresentare per i colleghi ginecologi generalisti una valida opportunità di aggiornamento professionale e una guida utile per il corretto inquadramento metodologico diagnostico e terapeutico della coppia infertile.

## 1. Inquadramento della problematica e principali focus diagnostico-terapeutici

Entrando nel contesto della problematica, si stima che l'infertilità colpisca circa il 15% delle coppie. Le cause principali sono le seguenti: infertilità inspiegata (25%); disordini ovulatori (25%); danno tubarico (15%); fattore maschile (25%); anomalie uterine o peritoneali (10%).

Dopo l'anamnesi di entrambi i partner, che sempre in medicina è fondamentale, ma che nello studio dell'infertilità è ancor più cruciale come appresso descritto, le principali indagini diagnostiche sono rappresentate dall'esame obiettivo di entrambi i partner – che comprende l'ecografia transvaginale della partner femminile –, dall'esame del liquido seminale con spermiocoltura, dalla valutazione dell'ovulazione attraverso il dosaggio del progesterone (secondo le modalità che verranno descritte più avanti), dalla valutazione dell'eventuale danno tubarico e delle anomalie uterine (secondo le modalità che verranno descritte più avanti). In caso di alterazioni dei parametri seminali, oltreché l'esame obiettivo, occorre eseguire l'ecografia scrotale con velocimetria Doppler e i dosaggi ormonali, che pertanto vanno considerati come indagini diagnostiche di II livello.

Si sottolinea il concetto che la coppia infertile va considerata come **un'entità singola, un "unico paziente"** e, pertanto, i singoli momenti diagnostici devono essere effettuati tenendo conto delle caratteristiche cliniche di entrambi i partner, in maniera parallela e spesso simultanea.

Le tappe diagnostiche, quindi, devono seguire un iter ben preciso e cadenzato che verrà descritto nei capitoli successivi.

Per quanto riguarda le scelte terapeutiche, anche queste, laddove le indicazioni lo consentano, devono seguire il principio della gradualità, come peraltro indicato dalla Legge 40/2004, e differenziarsi in tre step successivi:

- trattamento medico dell'infertilità (ad esempio, trattamento di induzione dell'ovulazione nelle pazienti anovulatorie, induzione medica della spermatogenesi nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo o trattamento farmacologico delle infezioni del tratto genitale maschile);
- trattamento chirurgico dell'infertilità (ad esempio, trattamento laparoscopico dell'endometriosi, dei fibromi uterini e delle aderenze pelviche, trattamento isteroscopico dei miomi, dei polipi, dei setti e nell'uomo la varicocele);
- ricorso alle tecniche di fecondazione assistita.

Al fine di rendere evidente il significato di considerare la coppia infertile come “un unico paziente”, si descrivono diversi esempi di corretto management clinico:

1. eseguire un'indagine di valutazione del fattore tubarico di infertilità soltanto dopo avere effettuato un esame del liquido seminale che abbia escluso condizioni tali da precludere le possibilità di un concepimento spontaneo;
2. effettuare un trattamento con gonadotropine nel partner maschile, nelle condizioni di ipogonadismo ipogonadotropo o normogonadotropo, soltanto dopo avere valutato età e riserva ovarica della partner ed avere escluso condizioni di infertilità femminile tali da precludere il concepimento spontaneo (ad esempio occlusione tubarica bilaterale);
3. proporre la varicocele, che comporta poi un tempo di attesa post-operatorio di almeno 6 mesi per un'eventuale ripresa della spermatogenesi, soltanto dopo avere preso in considerazione altre condizioni, quali età e riserva ovarica della partner, durata dell'infertilità, vissuto emozionale e psicologico della condizione di infertilità;
4. proporre una terapia di induzione dell'ovulazione in pazienti anovulatorie soltanto dopo avere effettuato un esame del liquido seminale che abbia escluso condizioni tali da precludere le possibilità di un concepimento spontaneo.

## 2. Impostazione metodologica iniziale

Si ribadisce il concetto che i percorsi diagnostici che riguardano la coppia infertile dovrebbero procedere paralleli e interessare in maniera sincrona e in egual misura entrambi i partner.

Le coppie dovrebbero avere l'opportunità di prendere le proprie decisioni basandole su informazioni derivate da evidenze scientifiche. Tali informazioni dovrebbero essere fornite oltreché verbalmente anche attraverso un opuscolo informativo redatto dal Centro di medicina della riproduzione.

Le informazioni riguardanti le opzioni di trattamento e di cura dovrebbero essere fornite in una forma accessibile anche per persone con necessità specifiche, quali portatori di disabilità fisiche, cognitive o sensoriali e per persone che non parlano o leggono l'italiano.

Nel caso di problemi di fertilità, entrambi i partner dovrebbero essere informati che lo stress può avere ripercussioni importanti sulla vita di relazione e può comportare una riduzione della libido e della frequenza dei rapporti sessuali, fattori che possono contribuire a determinare infertilità.

Le persone con problemi di fertilità dovrebbero essere informate sull'utilità di gruppi di supporto.

A tali coppie dovrebbe essere offerta la possibilità di effettuare una consulenza psicologica specifica, dato che i problemi di fertilità di per sé, insieme alle procedure diagnostiche e terapeutiche dell'infertilità, si associano sempre a stress psicologico.

Tale consulenza dovrebbe essere offerta prima, durante e dopo le procedure diagnostiche e terapeutiche, indipendentemente dall'esito delle stesse. La consulenza

psicologica dovrebbe essere effettuata da un operatore non direttamente coinvolto nel management dei problemi di fertilità di coppia.

Le persone che sperimentano problemi di fertilità dovrebbero essere trattate da un team di specialisti in quanto ciò determina un miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dei trattamenti e incrementa il livello di soddisfazione della coppia rispetto al trattamento stesso.

## 3. Epidemiologia

### 3.1. Probabilità di concepire

È necessario sapere che l'80% delle coppie concepisce entro un anno se la partner femminile ha meno di 40 anni e la frequenza coitale è adeguata (2-3 rapporti la settimana).

Delle coppie che non concepiscono entro il primo anno, il 50% circa concepirà nell'anno successivo, con un tasso cumulativo di gravidanza in due anni superiore al 90% (tabella 3.1).

TABELLA 3.1. Tasso cumulativo di gravidanza spontanea dopo uno o due anni, in base all'età della donna (avendo però escluso le cause di infertilità note e presumendo una frequenza coitale di due rapporti la settimana) (Dunson et al., 2004)

Età (anni)	Gravide dopo 1 anno (12 cicli mestruali)	Gravide dopo 2 anni (24 cicli mestruali)
19-26	92%	98%
27-29	87%	95%
30-34	86%	94%
35-39	82%	90%

N.B. Circa il 50% delle coppie incluse nello studio aveva già concepito.

Questi effetti si evidenziano anche in caso di ricorso alle tecniche di inseminazione intrauterina (IUI), laddove si evidenzia che circa il 60% delle donne di età inferiore a 35 anni concepirà entro sei cicli di inseminazioni (figura 3.1).

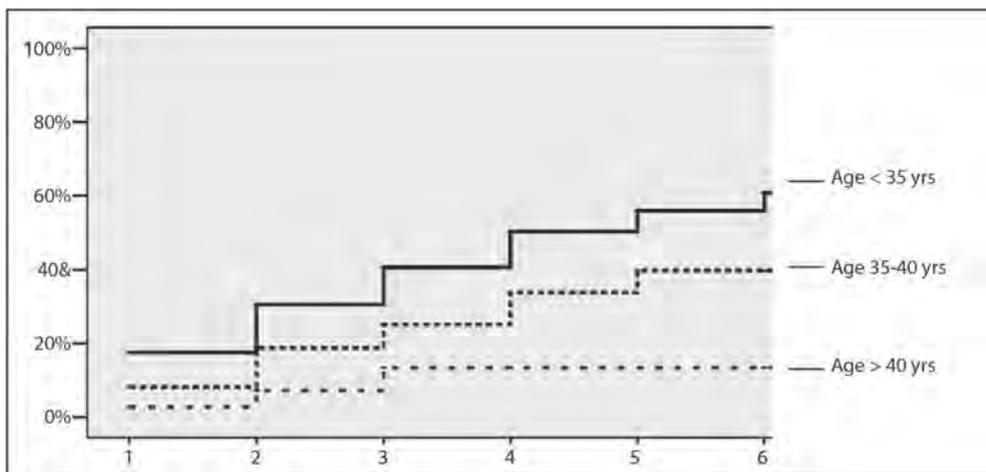


Figura 3.1. Tassi cumulativi di gravidanza clinica, in rapporto all'età della donna, in cicli di inseminazioni intrauterine con stimolazione ovarica controllata (Farhi e Orvieto, 2010)

Durante il counselling iniziale deve essere sottolineato il concetto che la fertilità declina con l'età. Ciò è particolarmente evidente per la fertilità femminile. È unanimemente accettato, infatti, che la riduzione della capacità riproduttiva nella donna inizi intorno ai 35 anni, con un progressivo e considerevole calo, fino al pressoché completo esaurimento della funzionalità ovarica dopo i 44 anni. Inoltre, l'età avanzata incrementa il rischio di abortire spontaneamente (figura 3.2).

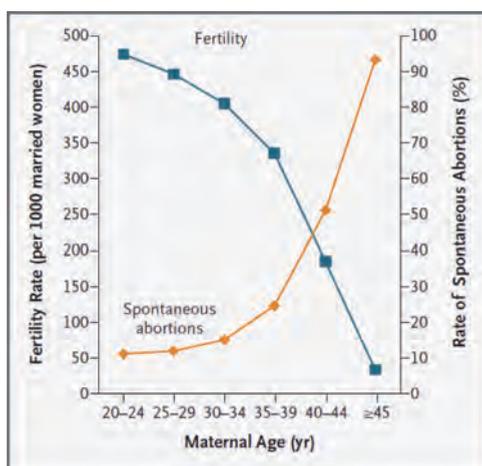


Figura 3.2. Tassi di fertilità e di aborto in rapporto all'età materna (Heffner, 2004)

È interessante notare tra l'altro che il completo esaurimento della capacità riproduttiva nella donna precede di circa 6-7 anni il momento della menopausa. Si può quindi affermare che avrà un problema di infertilità circa un terzo delle donne che rimandano la gravidanza dopo i 35 anni e almeno la metà di quelle che la rimandano dopo i 40.

Peraltro, negli ultimi anni si sta assistendo, in tutti i Paesi occidentali, ad un significativo spostamento in avanti dell'età media del primo concepimento, per motivazioni che sono per la maggior parte di natura sociale (precarietà lavorativa, incertezza sul futuro, nuovo ruolo della donna, esigenze di carriera, fiducia assoluta nelle capacità "taumaturgiche" della tecnologia applicata alla medicina della riproduzione). Il postporre il tempo del primo figlio, oltre a comportare le problematiche riproduttive legate all'età materna descritte precedentemente, può aumentare l'esposizione ad una possibile patologia determinante infertilità (l'endometriosi o i fibromi ad esempio). Ciò si ripercuote in un deciso incremento del numero dei cicli di fecondazione assistita di II-III livello effettuati in Europa (figura 3.3).

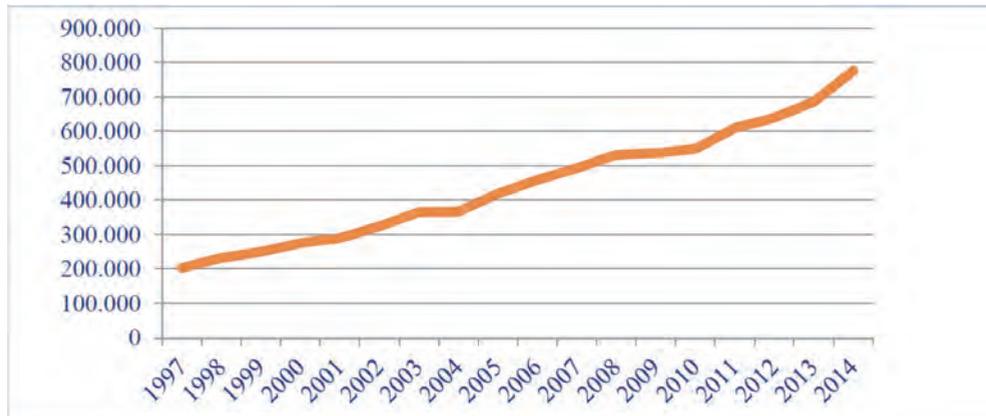


Figura 3.3. Trend del numero di cicli di fecondazione assistita di II-III livello effettuati in Europa negli anni 1997-2014 (De Geyter et al., 2018)

Inoltre, per quanto riguarda l'Italia, si è assistito, nel periodo 2005-2016, ad una sostanziale modificazione della popolazione afferente ai centri di fecondazione assistita, con un progressivo aumento delle pazienti con più di 40 anni (passate da un 20.7% della popolazione complessiva nel 2005 ad un 35.2% nel 2016), e a una

diminuzione di quelle con meno di 35 anni (passate da un 39.3% nel 2005 ad un 27.0% nel 2016), come si evince dall'ultima Relazione del Ministro della salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 40/2004, pubblicata il 28 giugno 2018 e riferita ai cicli effettuati nel 2016 (figura 3.4). Va evidenziato che l'età media delle pazienti che in Italia si sottopongono a terapie di procreazione assistita è la più elevata rispetto a quanto si osserva nel resto d'Europa.

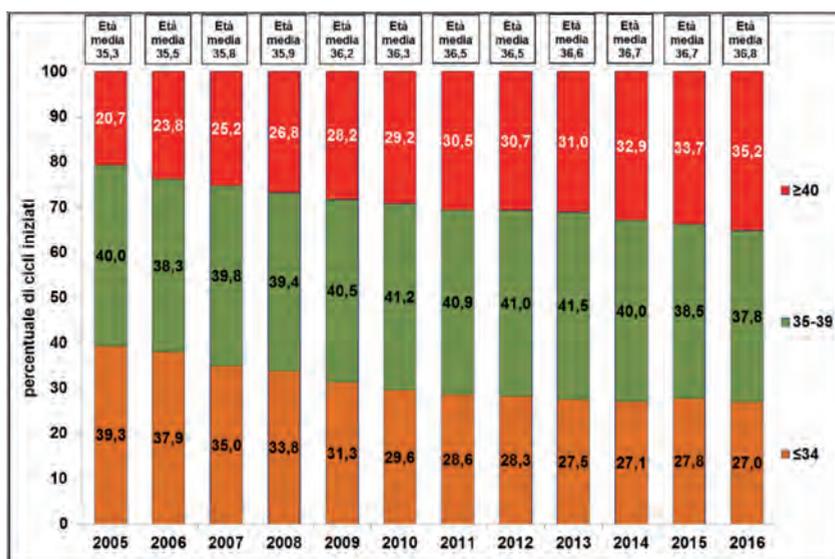


Figura 3.4. Distribuzione dei cicli a fresco (FIVET-ICSI) omologhi per classi di età delle pazienti. Anni 2005-2016 (Relazione del Ministro della salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge 40/2004, pubblicata il 28 giugno 2018)

### 3.2. Anamnesi

Il momento della raccolta anamnestica risulta cruciale in ogni campo della medicina ma, come già detto, è assolutamente fondamentale per l'infertilità, dato che l'anamnesi può influenzare in maniera determinante il successivo iter diagnostico-terapeutico.

L'anamnesi familiare può essere utile per identificare patologie che possono influire sulla fertilità e per indagare sulla fertilità dei consanguinei. Ad esempio, risulta utile informarsi sul tempo della menopausa della madre della partner femminile, in quanto le condizioni di insufficienza ovarica prematura e/o di ridotta riserva ovarica

spesso presentano una familiarità, sebbene i fattori genetici causali di queste condizioni non siano stati ancora pienamente chiariti.

L'anamnesi fisiologica e comportamentale della coppia deve prendere in considerazione l'età dei partner, la durata dell'infertilità, gli eventuali precedenti trattamenti, le precedenti gravidanze o concepimenti (anche con altri partner), le pregresse revisioni della cavità uterina, la frequenza dei rapporti sessuali, la regolarità e la frequenza dei cicli mestruali, la presenza di grave dismenorrea, l'eventuale presenza di deficit erettivo, la dinamica degli eventi puberali, gli stili di vita (sport, tipo di lavoro, ecc.), l'utilizzo di contraccettivi entrando nello specifico della tipologia impiegata, le esposizioni a sostanze potenzialmente nocive (fumo, alcol, farmaci, sostanze chimiche, sostanze tossiche, radiazioni, alte temperature, assunzione di steroidi anabolizzanti, ecc.).

L'anamnesi patologica esplora possibili condizioni o eventi, pregressi o attuali, che possono influenzare la fertilità (criptorchidismo, varicocele, interventi chirurgici pelvici e inguino-scrotali, stenosi uretrali, patologie endocrine e metaboliche, malattie genetiche, sintomatologia riferibile a flogosi pelviche e/o delle vie uro-genitali, patologie testicolari, orchiti, traumi scrotali, neoplasie e trattamenti chemioterapici e/o radianti, assunzione di farmaci).

Soprattutto nella partner femminile particolare importanza deve essere riservata all'anamnesi chirurgica per indagare su eventuali interventi chirurgici pelvici o addominali che possono avere determinato l'insorgenza di sindromi aderenziali capaci di inficiare il flirt tubo-ovarico.

Importante risulta anche l'anamnesi farmacologica, dato che alcuni farmaci possono interferire con la fertilità (ad esempio, molti farmaci di uso comune, come la metoclopramide, sono iperprolattinizzanti).

Considerati i tempi della spermatogenesi è, inoltre, utile porre domande su eventi o esposizioni (episodi febbrili, anche non riferibili alle vie urogenitali, traumi, terapie, agenti tossici ambientali, ecc.) verificatisi nei tre mesi antecedenti l'esecuzione dello spermioγραμμα.

Come descritto, cruciale risulta anche indagare sugli stili di vita della coppia infertile, al fine di individuare quei fattori di rischio la cui eliminazione può aiutare a prevenire l'infertilità.

### 3.2.1. Alcol

- Le donne che hanno intenzione di concepire dovrebbero essere informate che bere non più di una o due unità di alcol una o due volte a settimana, evitando episodi di intossicazione da alcol, riduce il rischio di danneggiare un feto in via di sviluppo.
- Gli uomini dovrebbero essere informati che un consumo di alcol moderato (3-4 unità al giorno) non influisce negativamente sui parametri seminali.
- Gli uomini dovrebbero essere informati che un eccessivo consumo di alcol può avere effetti negativi sulla qualità seminale.

### 3.2.2. Fumo

- Le donne che fumano dovrebbero essere informate che il fumo riduce la loro fertilità.
- Alle donne che fumano dovrebbe essere proposto un programma per smettere di fumare al fine di supportare i loro sforzi.
- Le donne dovrebbero essere informate che anche il fumo passivo può ridurre le loro probabilità di concepire.
- Gli uomini che fumano dovrebbero essere informati che esiste un'associazione tra il fumo e una ridotta qualità dei parametri seminali e che smettere di fumare può migliorare lo stato di salute generale e la spermatogenesi.

### 3.2.3. Caffaina

- Le persone che sono preoccupate della loro fertilità dovrebbero essere informate che non esiste un'evidenza conclusiva di un'associazione tra il consumo di bevande contenenti caffeina (tè, caffè, cola) e problemi di fertilità.

### 3.2.4. Obesità

- Le donne con un indice di massa corporea (BMI) uguale o superiore a 30 kg/m<sup>2</sup> dovrebbero essere informate che impiegheranno mediamente più tempo a concepire.
- Le donne anovulatorie con un BMI uguale o superiore a 30 kg/m<sup>2</sup> dovrebbero essere informate che la perdita di peso aumenta le loro probabilità di concepimento spontaneo.

- Le donne dovrebbero essere informate che la partecipazione a programmi di gruppo che prevedano esercizio fisico e consulenza dietetica adeguata determina un tasso di gravidanze superiore rispetto ai consigli di sola perdita di peso.
- Gli uomini con un BMI uguale o superiore a  $30 \text{ kg/m}^2$  dovrebbero essere informati che ciò comporta una ridotta fertilità.

### *3.2.5. Condizione di sottopeso*

- Le donne con un BMI inferiore a  $19 \text{ kg/m}^2$  e con mestruazioni irregolari o in amenorrea dovrebbero essere informate che l'incremento del peso corporeo può migliorare le loro probabilità di concepimento.

### *3.2.6. Professione*

Alcune professioni possono esporre ad agenti che mettono a rischio la fertilità maschile o femminile.

Pertanto, sarebbe opportuno effettuare un'indagine conoscitiva sui rischi professionali delle persone preoccupate della propria fertilità e, al contempo, fornire dei consigli adeguati.

Sebbene gli studi non abbiano portato a risultati certi, esistono alcune prove a dimostrazione del fatto che l'esposizione ad una quantità eccessiva di calore nell'area scrotale riduca la conta spermatica. Non è chiaro se indossare biancheria intima meno aderente contribuisca a migliorare la fertilità.

Gli uomini dovrebbero essere informati su come l'esposizione a metalli pesanti, pesticidi e radiazioni influisca negativamente sulla spermatogenesi.

### *3.2.7. Farmaci in associazione, farmaci da banco e droghe ricreative*

Diversi farmaci prescritti per altre ragioni, farmaci da banco, sostanze dopanti o droghe ricreative possono interferire con la fertilità maschile e femminile. Di conseguenza, sarebbe opportuno effettuare un'indagine conoscitiva su questo specifico aspetto rivolta alle persone preoccupate della propria fertilità e, al contempo, fornire dei consigli adeguati.

### *3.2.8. Terapie complementari (ad esempio, integratori alimentari)*

Le persone preoccupate della propria fertilità dovrebbero essere informate che l'efficacia di terapie complementari per problemi di fertilità non è stata ancora validata e ulteriori ricerche sono necessarie prima di potere raccomandare tali terapie.

### *3.2.9. Supplementazione con acido folico*

Le donne che intendono pianificare una gravidanza dovrebbero essere informate che la supplementazione con acido folico prima del concepimento e fino a 12 settimane di gestazione riduce il rischio di avere un bambino affetto da difetti del tubo neurale. La dose raccomandata è di 0.4 mg/die. Per le donne che, in una precedente gravidanza, hanno avuto un bambino affetto da difetti del tubo neurale o che sono sottoposte a terapie anti-epilettiche o che sono affette da diabete, è raccomandata una dose superiore (pari a 5 mg/die).

## **3.3. Definizione dell'infertilità**

Le persone che sono preoccupate per un ritardo nel concepimento dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione clinica iniziale. In particolare, dovrebbero essere indagati gli stili di vita e le abitudini sessuali al fine di identificare quelle categorie di pazienti più a rischio di infertilità.

Per le persone che hanno difficoltà ad avere rapporti sessuali completi o che non ne hanno affatto, occorre fornire una consulenza specifica al fine di identificare le diverse opzioni di trattamento.

Occorre effettuare la consultazione iniziale secondo modalità che consentano alle persone di potere parlare anche di temi particolarmente imbarazzanti, quali ad esempio gli abusi sessuali.

L'infertilità dovrebbe essere definita dagli operatori sanitari come il periodo di tempo in cui una coppia ha avuto rapporti sessuali non protetti e dopo il quale è quindi giustificato intraprendere un iter diagnostico e le eventuali terapie.

Una donna in età riproduttiva che non ha concepito dopo almeno un anno di rapporti sessuali non protetti, in assenza di qualunque causa nota di infertilità, dovrebbe essere sottoposta ad indagini specifiche insieme al proprio partner.

Una donna in età riproduttiva sottoposta ad inseminazioni intrauterine (con il liquido seminale del partner o di un donatore) dovrebbe essere sottoposta ad ulteriori indagini diagnostiche se il concepimento non è avvenuto dopo almeno sei cicli di trattamento, in assenza di una qualunque causa nota di infertilità. Nel caso di utilizzo del seme del partner, anche quest'ultimo dovrebbe essere sottoposto ad ulteriori indagini diagnostiche.

Una consulenza specialistica più precoce, con l'obiettivo di discutere le diverse opzioni per tentare un concepimento, dovrebbe essere offerta nel caso la partner femminile abbia un'età uguale o superiore a 36 anni o nel caso di una causa nota di infertilità o di un'anamnesi positiva per fattori di rischio per infertilità.

Nel caso in cui sia noto che un determinato trattamento possa determinare infertilità (ad esempio, trattamenti anti-neoplastici), dovrebbe essere fornita molto rapidamente una consulenza specialistica per infertilità.

Le persone che sono preoccupate della propria fertilità e che hanno un'infezione cronica virale (ad esempio, epatite B, epatite C, HIV) dovrebbero essere indirizzate a centri di riferimento con appropriate competenze ed esperienza al fine di minimizzare i rischi di trasmissione.



## 4. Indagini diagnostiche dell'infertilità e strategie di management clinico

### 4.1. Esame obiettivo ginecologico

Dopo un'accurata raccolta anamnestica, l'esame obiettivo ginecologico, comprensivo di "eco office" transvaginale, rappresenta un momento imprescindibile per il corretto inquadramento diagnostico-terapeutico della coppia infertile. L'esame obiettivo della partner femminile deve dapprima indagare i segni di carattere generale, quali l'habitus costituzionale, la distribuzione pilifera, il peso corporeo, l'altezza, la presenza di eventuali segni di iperandrogenismo (irsutismo, *acanthosis nigricans*), la presenza di eventuali cicatrici e di *striae rubrae* addominali e di segni di eventuali anomalie genetiche.

Per quanto concerne l'esame obiettivo ginecologico, al fine della migliore valutazione degli organi pelvici, è molto importante che la paziente abbia vuotato preventivamente la vescica. Le finalità dell'esame ginecologico sono rappresentate dall'eventuale identificazione di patologie vulvo-vaginali e uterine, con particolare riferimento, per quanto riguarda la fertilità, ai miomi uterini (figura 4.1) e ai polipi endometriali.

Per quanto concerne la presenza di miomi multipli dell'utero, risulta fondamentale, grazie all'ausilio dell'ecografia transvaginale, delineare i contorni del viscere e mappare sede (sottomucosa, intramurale, sottosierosa) e dimensioni di ciascun mioma, al fine di fornire informazioni circostanziate circa la via di accesso chirurgica preferenziale (isteroscopica o laparoscopica) e le modalità dell'intervento chirurgico stesso (con l'identificazione, ad esempio, per i miomi sottomucosi, del margine libero miometriale).



Figura 4.1. Mioma dell'utero che deforma il profilo della cavità uterina. In azzurro è delineato il profilo della cavità uterina, in rosso quello del mioma (ANDROS Clinica Day Surgery, Palermo)

Analoga attenzione deve essere posta allo studio degli annessi e, in particolare, a quello delle ovaie. Oltre alla valutazione della sede delle ovaie e all'esclusione di eventuali aderenze ad organi vicini, si analizzerà il parenchima ovarico, in termini di morfologia e volumetria, e si effettuerà la conta dei follicoli antrali (follicoli di diametro compreso tra 2 e 10 mm), marker importante della riserva ovarica.

## 4.2. Esame obiettivo andrologico

L'esame obiettivo andrologico deve indagare i segni di carattere generale come l'habitus costituzionale, la distribuzione pilifera, lo sviluppo muscolo-scheletrico, la presenza di eventuale ginecomastia, i segni di patologia endocrina e di anomalie genetiche.

Tale esame deve essere eseguito con la finalità di indagare patologie malformative, infettivo-infiammatorie e neoplastiche del pene, dei testicoli, degli epididimi, dei vasi deferenti e del funicolo spermatico. L'esplorazione rettale può essere eseguita

per indagare la presenza di patologie infiammatorie o cistiche delle vescichette seminali e della prostata.

### 4.3. Regolarità dei cicli mestruali

Alle donne preoccupate della propria fertilità dovrebbero essere rivolte domande specifiche sulla frequenza e regolarità dei cicli mestruali. Le donne con cicli mestruali regolari dovrebbero essere rassicurate sulla propria capacità ovulatoria.

Alle pazienti che stanno effettuando delle indagini diagnostiche per infertilità e che presentano cicli mestruali regolari, dovrebbe essere proposto di effettuare un test per dosare i livelli di progesterone sierico nella fase medio-luteale del ciclo (21° giorno del ciclo) quale conferma dell'ovulazione.

A maggior ragione, tale test dovrebbe essere suggerito alle pazienti con oligomenorrea lieve ( $\leq 50$  giorni). In base alla ciclicità mestruale, il dosaggio del progesterone sierico dovrebbe essere effettuato più tardivamente (ad esempio, al 33° giorno di un ciclo di 40 giorni). Nei casi di oligomenorrea severa ( $> 50$  giorni), **non serve effettuare** il dosaggio del progesterone data la certezza dell'anovulazione.

L'impiego delle variazioni della temperatura corporea basale per confermare l'ovulazione non è attendibile e, pertanto, **non raccomandato**.

Alle pazienti con oligomenorrea dovrebbe essere proposto un test per valutare il livello sierico delle gonadotropine (FSH e LH), della prolattina, del  $17 \beta$  estradiolo e del TSH.

### 4.4. Esame del liquido seminale

I risultati dell'esame seminale, che rappresenta parte significativa dell'iniziale valutazione della coppia infertile, dovrebbero fare riferimento ai seguenti parametri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2010 (WHO, 2010):

- volume  $\geq 1.5$  ml;
- pH  $\geq 7.2$ ;

- concentrazione spermatozoi  $\geq 15$  milioni per ml;
- numero totale spermatozoi  $\geq 39$  milioni per eiaculato;
- motilità totale (percentuale della motilità progressiva e non-progressiva)  $\geq 40\%$ , oppure motilità progressiva  $\geq 32\%$ ;
- vitalità  $\geq 58\%$ ;
- morfologia spermatozoi (percentuale di forme fisiologiche)  $\geq 4\%$ .

È importante distinguere tra le seguenti condizioni:

- oligozoospermia:  $< 15$  milioni di spermatozoi/ml;
- astenozoospermia:  $< 32\%$  motilità progressiva;
- teratozoospermia:  $< 4\%$  forme normali.

Spesso, tutte e tre le anomalie si verificano simultaneamente configurando una condizione di oligo-asteno-teratozoospermia (OAT).

È indispensabile che, prima dell'indagine, sia mantenuta un'astinenza sessuale compresa fra 2 e 7 giorni, per ridurre le variazioni casuali, in quanto la produzione del liquido seminale e la concentrazione degli spermatozoi sono soggette a notevole variabilità e per tale motivo è utile che sia effettuato sempre un test di conferma. Sarebbe opportuno che l'esame del liquido seminale venisse effettuato in centri che abbiano maturato una significativa e comprovata esperienza, ciò al fine di ridurre l'ampia variabilità nei risultati.

Peraltro, esistono dei software che possono consentire una migliore standardizzazione dei risultati anche fra centri diversi (figura 4.2).

Nel caso di alterazioni in un primo esame seminale, **è fortemente raccomandato** effettuare un secondo esame di conferma.

Idealmente, il test di conferma dovrebbe essere effettuato dopo almeno tre mesi dal primo, dato che la spermatogenesi impiega circa tre mesi per completarsi. Tuttavia, nel caso di identificazione di un'alterazione molto grave (azoospermia, oligozoospermia severa), il test di conferma dovrebbe essere effettuato il prima possibile.

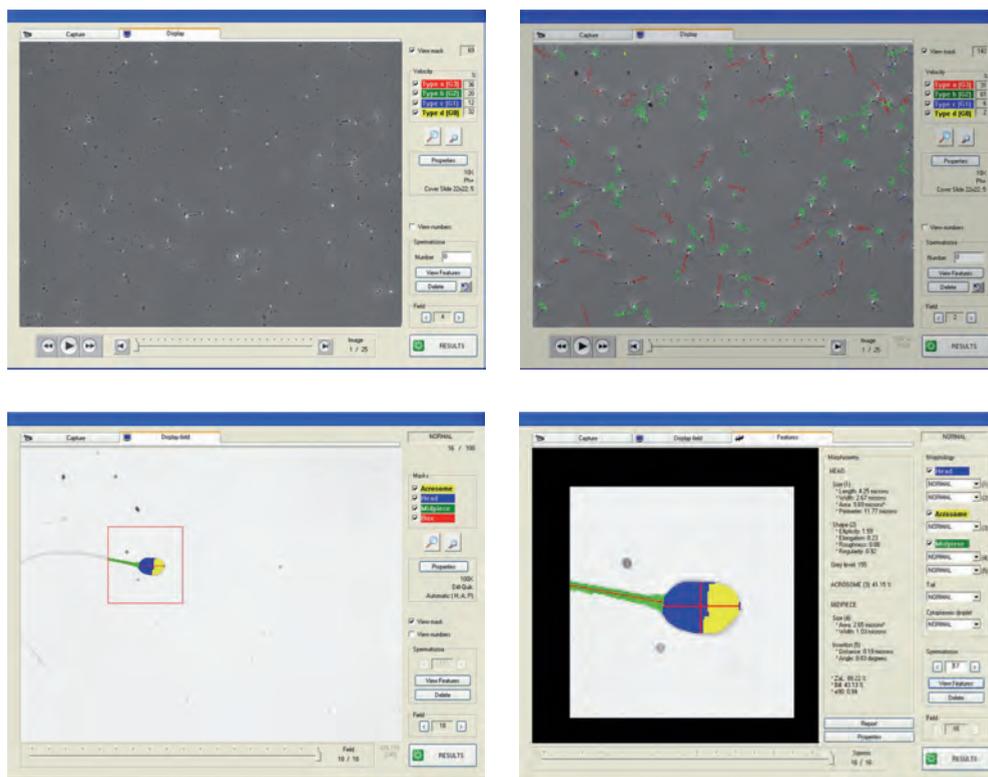


Figura 4.2. Esame del liquido seminale eseguito con l'ausilio del software *Sperm Class Analyzer* (Laboratorio di Seminologia, ANDROS Clinica Day Surgery, Palermo)

Lo screening degli anticorpi anti-spermatozoo **non dovrebbe essere proposto** dato che non esistono evidenze che terapie specifiche possano migliorare la fertilità.

## 4.5. Ecografia scrotale e prostatica

In aggiunta all'esame obiettivo, l'ecografia scrotale (da considerarsi comunque come indagine di II livello) può essere utile per la valutazione dei didimi e degli epididimi e del funicolo spermatico. In particolare possono essere dimostrati segni di ostruzione, disgenesia e tumore testicolare. Inoltre, l'ecografia scrotale, grazie all'ausilio del Doppler, permette uno studio vascolare del funicolo spermatico per diagnosticare l'eventuale presenza di varicocele. L'ecografia transrettale può fornire informazioni relative alla prostata, alle vescichette seminali e al tratto terminale dei dotti eiaculatori (cisti ostruttive).



**Acquistalo**