

Infertilità di coppia: counseling, diagnosi e terapia

Antonino Cartabellotta^{1*}

¹ Presidente Fondazione GIMBE

Analogamente ad altri paesi industrializzati, in Italia circa il 30% delle coppie presenta problemi di infertilità, secondo la definizione che “è infertile una coppia che entro un anno di rapporti sessuali completi, regolari e non protetti non sia stata in grado di ottenere una gravidanza”.

Nei paesi occidentali vari fattori concorrono al problema: l'età avanzata della donna, la diagnosi mancata o tardiva di un'eventuale patologia, lo stress, gli stili di vita (alcol, fumo, droghe), le malattie a trasmissione sessuale, gli inquinanti ambientali e condizioni lavorative non adeguate. Di conseguenza, in molti casi si può intervenire inizialmente solo attraverso un'adeguata informazione e la promozione di corretti stili di vita (strategia dell'*expectant management*), riservando gli approfondimenti diagnostici e i trattamenti solo a coppie selezionate.

In Italia, secondo quanto previsto dalla L. 40/2004, le “Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita vengono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica”. Considerato che l'unico aggiornamento risale al 2008², questo articolo sintetizza le recenti (febbraio 2013) raccomandazioni del *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*³, anche al fine di identificare quali evidenze scientifiche non sono attualmente applicabili in Italia secondo la normativa vigente.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida (LG) – *Guidelines Development Group (GDG)* – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Informazioni sul concepimento

• Informare le coppie preoccupate per la loro possibile infertilità che:

- in più dell'80% delle coppie il concepimento avviene entro un anno se la donna ha meno di 40 anni e i rapporti sessuali sono regolari e non protetti;
- nella metà delle coppie che non concepiscono entro il primo anno il concepimento avviene entro l'anno successivo, con un tasso complessivo di gravidanze superiore al 90%;
- le possibilità di un concepimento vengono massimizzate da un rapporto sessuale completo ogni 2-3 giorni.

[Raccomandazioni basate su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Box 1. Glossario

Expectant management. I professionisti sanitari offrono sostegno, informazioni e consigli al singolo individuo o alla coppia sulla regolarità e la frequenza dei rapporti sessuali e sui cambiamenti degli stili di vita che possono aumentare le possibilità di concepimento. Non prevede alcun intervento diagnostico o terapeutico.

Inseminazione artificiale. Alternativa medica al rapporto sessuale: consiste nella introduzione del liquido seminale all'interno della vagina, della cervice o dell'utero (inseminazione intrauterina).

Inseminazione intrauterina. Inseminazione artificiale con introduzione del liquido seminale nell'utero attraverso il canale vaginale.

Fecondazione in vitro (FIV). Tecnica con cui gli ovuli della donna vengono raccolti e fecondati con liquido seminale maschile all'esterno del corpo: solitamente comporta il trasferimento di un singolo embrione (talvolta due) per avviare una gravidanza. In Italia la tecnica è più nota con l'acronimo FIVET (Fecondazione In Vitro con Embryo-Transfer)

Ciclo completo. Trattamento di FIV completa, che dovrebbe includere una stimolazione ovarica e il transfer di tutti gli embrioni freschi e congelati.

Iniezione intra-citoplasmatica di spermatozoi. Procedura di FIV in cui un singolo spermatozoo viene iniettato direttamente nell'ovocita.

Induzione dell'ovulazione. Stimolazione farmacologica dell'ovulazione in caso di mancata (anovulazione) o ridotta (oligovulazione) produzione di ovociti. Di norma viene effettuata attraverso la stimolazione ovarica, oppure favorendo il rilascio di ovociti da follicoli maturi.

Stimolazione ovarica. Stimolazione dello sviluppo di follicoli ovarici finalizzata alla produzione di ovociti.

Citazione. Cartabellotta A. Infertilità di coppia: counseling, diagnosi e terapia. Evidence 2013;5(4): e1000040.

Pubblicato 29 aprile 2013

Copyright. © 2013 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

- Alle coppie che sperimentano impossibilità o notevoli difficoltà ad avere rapporti sessuali completi, offrire un consulto iniziale per discutere altre modalità di concepimento, quale ad esempio la fecondazione in vitro (FIV). *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Considerato che la fertilità femminile si riduce progressivamente con l'aumentare degli anni, utilizzare l'età della donna come fattore predittivo iniziale del successo del concepimento, naturale o tramite FIV. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Valutare gli stili vita e l'anamnesi sessuale per identificare i soggetti che hanno minori probabilità di concepire:
 - informare gli uomini che le possibilità di concepimento possono essere ridotte da: abuso di alcool, fumo, elevata temperatura scrotale (anche se non è certo che l'uso di biancheria intima non aderente migliori la fertilità);
 - informare le donne che le possibilità di concepimento possono essere ridotte da: fumo attivo e passivo, indice di massa corporea ≥ 30 nelle donne senza ovulazione e < 19 nelle donne con mestruazioni irregolari o assenti.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- In caso di problemi di concepimento, l'approccio deve sempre essere di coppia, perché le decisioni diagnosticoterapeutiche riguardano entrambi i partner. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Informare entrambi i partner che lo stress, sia nell'uomo che nella donna, può contribuire ai problemi di fertilità, perché influenzando negativamente la relazione di coppia, riduce il desiderio e la frequenza dei rapporti sessuali. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Informare i soggetti con problemi di fertilità che:
 - può essere utile contattare un gruppo di sostegno per l'infertilità;
 - il counseling per i problemi di fertilità può causare stress psicologico.

[Raccomandazioni basate su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Diagnosi di infertilità, valutazione specialistica e/o trattamento

- Definire "infertilità" il periodo di tempo in cui una coppia ha tentato di concepire senza successo a seguito del quale è appropriato proporre approfondimenti diagnostici e un eventuale trattamento. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Box 2. Standard Organizzazione Mondiale della Sanità

Classificazione dei disordini ovulatori

- Gruppo I: insufficienza ipotalamo-ipofisaria (amenorrea ipotalamica o ipogonadismo ipogonadotropo)
- Gruppo II: disfunzione ovarico-ipotalamo-ipofisaria (principalmente sindrome dell'ovaio policistico)
- Gruppo III: insufficienza ovarica

Valori di riferimento per l'analisi del liquido seminale

- Volume: ≥ 1.5 mL
- pH: ≥ 7.2
- Concentrazione: ≥ 15 milioni di spermatozoi per mL
- Numero di spermatozoi per eiaculazione: ≥ 39 milioni
- Motilità totale [percentuale della motilità progressiva (spermatozoi che si muovono avanzando) e della motilità non-progressiva (spermatozoi che si muovono senza avanzare)]: $\geq 40\%$ mobili o $\geq 32\%$ con motilità progressiva
- Vitalità: $\geq 58\%$ spermatozoi vivi
- Analisi morfologica (percentuale di spermatozoi di forma normale): 4%

- Se il concepimento non avviene entro un anno, effettuare su entrambi i partner ulteriori valutazioni cliniche e indagini diagnostiche. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Se una donna sottoposta a inseminazione artificiale non concepisce entro 6 cicli di trattamento, effettuare ulteriori valutazioni cliniche e indagini diagnostiche. Se viene utilizzato il liquido seminale del partner, la valutazione specialistica deve riguardare anche l'uomo. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Prevedere una valutazione specialistica più precoce quando:

- la donna ha un'età ≥ 36 anni;
- esiste una causa nota di infertilità o un'anamnesi positiva per fattori che predispongono all'infertilità;
- le indagini diagnostiche mostrano che non c'è apparente possibilità di una gravidanza con *expectant management* e la FIV è l'unico trattamento efficace.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Test diagnostici

Nell'uomo effettuare l'analisi del liquido seminale e confrontare i risultati con i valori di riferimento dell'OMS (box 2); se il risultato non è nella norma ripetere il test entro 3 mesi. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Nella donna:

- Dosare il progesterone a metà della fase luteinica del ciclo (dal 21° al 28° giorno) per confermare l'ovulazione.
- Dosare la gonadotropina (ormone stimolante dei follicoli e luteinizzante), se il ciclo mestruale è irregolare. *[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità moderata e bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Se non sono note comorbidità (es. malattia infiammatoria pelvica, pregressa gravidanza ectopica, endometriosi) effettuare una isterosalpingografia o una sonosalpingografia.

- In casi di sospetta comorbidità effettuare laparoscopia con *dye test*.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da elevata a bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non effettuare ulteriori test di routine.
- Non utilizzare i grafici della temperatura basale per predire l'ovulazione.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Opzioni terapeutiche

- Informare le coppie che per i problemi di fertilità l'efficacia delle terapie non convenzionali non è stata adeguatamente valutata e richiede ulteriore ricerca. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per le donne con infertilità non giustificata:
 - non effettuare inseminazione intrauterina di routine;
 - non prescrivere farmaci orali per la stimolazione ovarica (es. clomifene citrato, anastrozolo o letrozolo);
 - effettuare la FIV nelle donne che non hanno concepito in un arco temporale di due anni di rapporti sessuali completi e non protetti (di cui fino a un anno può essere precedente all'avvio delle indagini diagnostiche sulla fertilità).

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Nelle donne con endometriosi lieve e negli uomini affetti da "lieve infertilità maschile" che hanno regolari rapporti sessuali non protetti:

- non effettuare inseminazione intrauterina di routine;
- prima di prendere in considerazione la FIV, consigliare di tentare il concepimento naturale per almeno due anni (di cui fino a un anno può essere precedente all'avvio delle indagini diagnostiche sulla fertilità).

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità bassa e molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e

l'opinione del GDG]

- Nelle donne affette da disordini ovulatori del Gruppo I dell'OMS (box 2) indurre l'ovulazione con somministrazione pulsatile di GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) oppure di gonadotropine con attività luteinizzante. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Nelle donne affette da infertilità anovulatoria del Gruppo II dell'OMS (box 2), inclusa la sindrome dell'ovaio policistico, somministrare:

- clomifene citrato per indurre l'ovulazione e stimolare le ovaie;
- metformina;
- una combinazione dei due.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Informare le donne sottoposte a induzione farmacologica dell'ovulazione che:

- non è dimostrata un'associazione diretta tra questi trattamenti e l'insorgenza di neoplasie invasive;
- non è dimostrata un'associazione a breve e medio termine tra questi trattamenti e esiti avversi (tra cui il cancro) nei bambini nati a seguito di ovulazione indotta;
- a oggi mancano dati sugli esiti a lungo termine, sia nelle donne che nei bambini.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Informare le coppie che stanno prendendo in considerazione la FIV che:

- le possibilità di concepire un figlio con la FIV diminuiscono all'aumentare dell'età della donna;
- la FIV ha una maggiore probabilità di successo nelle donne che hanno già concepito o che hanno partorito un bambino vivo;
- esistono rischi e benefici della FIV e della conseguente gravidanza secondo quanto riporta il codice dell'*Human Fertilisation and Embryology Authority*⁴;
- nonostante il rischio assoluto di esiti sfavorevoli a lungo termine da FIV, con o senza iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi, sia basso, non si esclude nella donna un lieve aumento del rischio d'insorgenza di tumori ovarici borderline;
- i bambini nati da FIV hanno un basso rischio di eventi sfavorevoli a lungo termine.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa a elevata da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Raccomandazioni per la FIV :
 - nelle donne di età < 40 anni effettuare tre cicli completi: se il concepimento dei 40 anni coincide con

Box 3. Note sulla legislazione italiana

La legge 40/2004. Definisce la procreazione assistita come l'insieme degli artifici medico-chirurgici finalizzati a «favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dall'infertilità umana [...] qualora non vi siano altri metodi efficaci per rimuovere le cause di sterilità o di infertilità».

All'art. 2 si afferma che lo Stato promuove «ricerche sulle cause patologiche, psicologiche, ambientali e sociali dei fenomeni della sterilità e dell'infertilità» e favorisce «gli interventi necessari per rimuoverle nonché per ridurne l'incidenza», nel rispetto di «tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito».

Alle tecniche di procreazione assistita possono accedere «coppie maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi».

La legge 40 vieta esplicitamente:

- le tecniche di fecondazione eterologa
- l'eugenetica
- la soppressione degli embrioni
- la crioconservazione degli embrioni, per ridurre il soprannumero di embrioni creato in corso di procreazione assistita; la crioconservazione è però consentita per temporanea e documentata causa di forza maggiore, non prevedibile al momento della fecondazione
- la riduzione embrionaria di gravidanze plurime

La sentenza n. 151/2009 della Corte Costituzionale. Il 1° aprile 2009, i commi 2 e 3 dell'art. 14 della legge 40 sono stati dichiarati parzialmente illegittimi con la sentenza n. 151 della Corte costituzionale. In particolare, il comma 2 è stato dichiarato illegittimo laddove prevede un limite di produzione di embrioni “comunque non superiore a tre” e laddove prevede l'obbligo di “un unico e contemporaneo impianto”. Il comma 3, che prevede di poter crioconservare gli embrioni “qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione”, è stato dichiarato illegittimo nella parte in cui non prevede che il trasferimento di tali embrioni, “da realizzare non appena possibile”, debba essere effettuato anche senza pregiudizio per la salute della donna.

Dibattito sulla legge. Le limitazioni introdotte dalla legge 40/2004 riducono le possibilità di intraprendere le tecniche di procreazione assistita, limitandone in parte anche il successo. Di conseguenza, gli oppositori della legge 40 sostengono che dovrebbero essere i medici e le donne, secondo i casi clinici e le proprie considerazioni etiche, a decidere quali tecniche adottare.

Le limitazioni imposte dalla normativa vigente in Italia hanno creato il fenomeno del “turismo procreativo”: infatti, numerosissime coppie la cui condizione medica lascia pochissime speranze di essere risolta in Italia si rivolgono a strutture sanitarie ubicate in paesi con legislazioni meno restrittive sulla FIV.

Il referendum. Il 25 marzo 2004, i Radicali Italiani depositarono la richiesta di referendum abrogativo della L. 40/2004. Il 13 gennaio del 2005 la Corte Costituzionale dichiarò inammissibile l'abrogazione totale, ma ammissibili i quattro quesiti di abrogazione parziale della legge 40, finalizzati a:

- garantire la fecondazione assistita non solo alle coppie sterili, ma anche a quelle affette da patologie geneticamente trasmissibili
- eliminare il limite di poter ricorrere alla tecnica solo quando non vi sono altri metodi terapeutici sostitutivi
- garantire la scelta delle opzioni terapeutiche più idonee ad ogni individuo
- dare la possibilità di rivedere il proprio consenso all'atto medico in ogni momento
- ristabilire il numero di embrioni da impiantare.

Il 12-13 giugno 2005 andò alle urne solo il 25,9% degli aventi diritto e il referendum non raggiunse il quorum.

La sentenza della Corte europea dei diritti umani. Il 28 agosto 2012 la Corte europea dei diritti umani ha bocciato la legge 40 per l'impossibilità di una coppia fertile, ma portatrice di una malattia genetica, di accedere alla diagnosi pre-impianto degli embrioni. Il Governo Monti ha chiesto il riesame della sentenza presso la Grande Chambre, ma l'11 febbraio 2013 il ricorso è stato respinto.

il periodo di trattamento non effettuare ulteriori cicli completi.

○ nelle donne di età tra 40 e 42 anni effettuare un ciclo completo a patto che siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- la donna non è stata precedentemente sottoposta a FIV;
- non ci sono evidenze di ridotta riserva ovarica;
- sono state discusse le implicazioni aggiuntive della FIV e della gravidanza a quest'età.

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione della maggioranza dei componenti del GDG]

• In caso di FIV e disponibilità di blastocisti di elevata qualità, trasferire un singolo embrione. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da trial controllati randomizzati e studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5. Quali potenziali ostacoli per l'implementazione?

Al fine di massimizzare le possibilità di gravidanza riducendo al minimo gli interventi sanitari inappropriati, le linee guida raccomandano di non usare di routine tecniche di inseminazione intrauterina per i soggetti con infertilità non giustificata, lieve endometriosi o "infertilità maschile lieve".

Inoltre, l'aggiornamento della linea guida mira a limitare le notevoli variabilità delle pratiche professionali precisando quando è opportuno effettuare la FIV, su quali donne e cosa comprende una corretta gestione. Attualmente nella FIV il transfer di due embrioni è la strategia più comunemente utilizzata: tuttavia, per massimizzare le possibilità di gravidanza riducendo al minimo il rischio di gravidanze gemellari, la linea guida raccomanda di utilizzare un singolo embrione fresco e solo successivamente eventuali embrioni congelati, tecnica non consentita in Italia (box 3).

6. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato le seguenti priorità per la ricerca futura:

- Qual è il periodo appropriato di *expectant management* per le donne di diverse fasce di età, prima di considerare trattamenti invasivi quali la FIV?
- Nelle donne esiste un'associazione tra induzione dell'ovulazione o stimolazione ovarica ed eventi avversi a lungo termine (oltre 20 anni)?
- Nei bambini, quali sono gli effetti avversi a lungo termine (oltre 20 anni) della FIV con o senza iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi?
- Quali criteri per la selezione degli embrioni dovrebbero essere utilizzati per facilitare i transfer di singoli embrioni?

- Qual è l'efficacia di trattamenti adiuvanti della fase luteinica: aspirina a basse dosi, eparina, prednisolone, immunoglobuline, emulsioni lipidiche?

Bibliografia

1. Legge 19 febbraio 2004, n.40. Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.45 del 24 febbraio 2004. Disponibile a: www.camera.it/parlam/leggi/04040l.htm. Ultimo accesso: 28 aprile 2013.
2. Ministero della Salute. Decreto 11 aprile 2008. Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 101 del 30 aprile 2008. Disponibile a: www.iss.it/rpma/docu/cont.php?id=158&lang=1&tipo=12. Ultimo accesso 28 aprile 2013.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). (Clinical guideline 156) February, 2013. Disponibile a: www.nice.org.uk/CG156. Ultimo accesso 28 aprile 2013
4. Human Fertilisation and Embryology Authority. Code of practice: 8th edition. 2012. www.hfea.gov.uk/docs/8th_Code_of_Practice.pdf. Ultimo accesso: 28 aprile 2013.