

GUIDA ALLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

Premessa

La procreazione medicalmente assistita è indicata quando il concepimento spontaneo è molto difficile, se non impossibile, e quando altri trattamenti farmacologici o chirurgici non sono adeguati. La fecondazione assistita in Italia è regolamentata dalla legge 40/2004. È una legge molto controversa e restrittiva; nel 2005, è stata sottoposta ad una consultazione referendaria che intendeva abrogare alcuni punti ma il mancato raggiungimento del quorum non ha permesso alcuna modifica.

Con l'entrata in vigore della legge 40/2004, l'iter per le coppie che affrontano il percorso della PMA è il seguente: accedono alla PMA solo le coppie con documentata infertilità (non è consentita la PMA a coppie non sterili ma portatrici di malattie genetiche), occorre il consenso della coppia alla procedura della PMA tenendo conto che è possibile far fecondare, e successivamente impiantare in utero, solo tre embrioni; non è possibile congelare gli embrioni anche se in alcuni centri è possibile congelare gli ovociti prodotti in sovrannumero. Inoltre, l'accesso alla PMA è riservata alle coppie di fatto e/o sposate.

Per sottoporsi alla PMA, la coppia può scegliere tra centri pubblici e privati. È opportuno ricordare che ci sono lunghe liste di attesa per il primo colloquio (previsto con entrambi i partner) per cui, in caso di centro pubblico, è generalmente consigliabile provvedere alla prenotazione anche con anticipo rispetto ai tempi suggeriti dal proprio ginecologo.

Le tecniche

Le tecniche di PMA si suddividono in tecniche di I e di II livello.

Tra le tecniche di primo livello, che sono le più semplici, vi è la IUI (inseminazione intrauterina). Essa si basa sulla deposizione all'interno della cavità uterina del seme opportunamente preparato, sincronizzando tale procedura con l'ovulazione, attraverso il monitoraggio della crescita follicolare. In questo modo le probabilità di ottenere una gravidanza vengono ottimizzate.

I presupposti affinché sia possibile ricorrere alla IUI sono:

- assenza di un fattore maschile di infertilità grave
- assenza di alterazioni tubariche

Nel complesso trova quindi indicazione nei casi seguenti:

- endometriosi minima
- insufficienza della fase luteale
- fattore cervicale
- presenza di oligo-astenospermia moderata
- tutte le condizioni di infertilità idiopatica dove sia stata esclusa la presenza di alterazioni a carico delle tube e del tratto genitale inferiore.

Le tecniche di secondo livello sono invece più complesse e richiedono il ricorso alla fecondazione extracorporea. Tra le principali ci sono la FIVET (fecondazione in vitro con embriotransfer) e la ICSI (iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo).

Con la **FIVET** l'ovocita e lo spermatozoo si incontrano all'esterno del corpo della donna e dopo la fecondazione e la produzione di uno o più embrioni questi vengono trasferiti nell'utero.

Oltre che nei casi di endometriosi, questa tecnica viene consigliata nei casi di:

- patologie tubariche
- infertilità maschile di grado moderato
- infertilità inspiegata se il trattamento precedente non ha dato risultati o è stato giudicato non appropriato.

Nel seguito di questa guida, troverete le fasi di una FIVET.

La tecnica **ICSI**, che viene utilizzata congiuntamente alla FIVET, è un tipo di fecondazione in vitro che implica l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita. Nella ICSI manca quindi il processo di selezione che la natura stessa effettua sugli spermatozoi e quelli utilizzati vengono selezionati in laboratorio sulla base della loro vitalità e morfologia. Attualmente la ICSI viene praticata nel 50% dei cicli di PMA e viene applicata nei seguenti casi:

- numero troppo basso di spermatozoi
- mobilità e morfologia degli spermatozoi molto scadenti
- azoospermia con necessità di recuperare gli spermatozoi direttamente dai testicoli
- precedenti tentativi di fecondazione in vitro con fallita fertilizzazione
- età della donna >38 anni
- recupero di un numero basso di ovociti
- utilizzo di seme e/o ovociti crioconservati

Fasi di un ciclo di fecondazione assistita.

In genere, prima dell'inizio del trattamento, viene consegnato alle pazienti uno schema terapeutico in cui saranno segnalate le date di tutti gli appuntamenti, le modalità e il dosaggio dei farmaci da assumere.

1. Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla
2. Prelievo degli ovociti
3. Inseminazione e fecondazione
4. Embriotransfer
5. Follow up

1. Stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla (I e II settimana).

Esistono diversi protocolli di stimolazione e la scelta di essi dipende dal medico in base all'età della paziente, al valore di FSH al terzo giorno del ciclo, al tipo di risposta ovarica. Ogni terapia è quindi personalizzata. Gli obiettivi della stimolazione sono i seguenti:

- maturazione di più follicoli (contenenti gli ovociti)
- sincronizzazione dello stadio di maturazione dell'endometrio (rivestimento della cavità uterina che accoglie gli embrioni) in modo che questi possano trovare un "terreno" adatto per impiantarsi.

La stimolazione dura circa 10-14 giorni. La possibilità di gravidanza aumenta con il numero di embrioni trasferiti in utero. Attualmente, nel nostro Paese possono essere prodotti al massimo tre embrioni: ne consegue che si possano utilizzare non più di 3 ovociti per la fertilizzazione anche qualora se ne riesca a recuperare un numero maggiore.

Il motivo per il quale si cercano di recuperare più di tre ovociti è legato al fatto di poter scegliere gli ovociti di grado maturativo più adeguato e morfologicamente migliori per essere fertilizzati. Tutti gli embrioni devono poi essere trasferiti nell'utero della paziente.

Per la soppressione ipotalamica-ipofisaria, si utilizzano alcuni farmaci: gli agonisti del GnRH o gli antagonisti del GnRH. Questi farmaci possono essere in formulazione giornaliera che si somministra con iniezione sottocutanea, oppure in formulazione deposito, che si esegue intramuscolo una sola volta, nel ciclo mestruale precedente quello della Pma e comunque a seconda del singolo caso.

Una volta che l'ipofisi è soppressa, anche gli ormoni femminili vengono a mancare: ne consegue che la paziente possa avvertire solo per alcuni giorni i classici sintomi della menopausa (caldane, emicrania, sbalzi d'umore etc.), effetti collaterali che comunque non devono preoccupare poiché comuni e transitori.

Per la stimolazione ovarica si utilizzano le Gonadotropine, che sono ormoni (FSH e LH) normalmente prodotte dall'ipofisi e deputati alla stimolazione ovarica per la maturazione degli ovociti.

Questi farmaci stimolano le ovaie a produrre più follicoli (piccole tasche ripiene di liquido e contenenti di solito un ovocita). In genere la somministrazione è sottocutanea.

Di solito, il primo appuntamento con il centro per iniziare la stimolazione con gonadotropine è il giorno dell'ecografia basale, così chiamato poiché in questa occasione viene eseguita una ecografia transvaginale a vescica vuota per controllare l'endometrio e le ovaie. Se queste ultime sono inattive e l'endometrio è sottile si potrà procedere con la stimolazione.

La risposta ovarica viene monitorata mediante dosaggio dell'estradiolo ed ecografia dell'utero e delle ovaie a partire dal 7° giorno di terapia e si effettuerà a giorni alterni, a seconda dei casi.

Il dosaggio viene effettuato mediante prelievo di sangue, mentre durante l'ecografia vengono contati i follicoli formati e misurato il loro diametro. Quando quest'ultimo ha raggiunto un valore adeguato viene programmato il giorno dell'iniezione dell'HCG, farmaco che determina la maturazione finale dell'ovocita, e decisa la data del prelievo degli ovociti. Nel frattempo dovranno essere effettuati degli esami preoperatori e la visita con l'anestesista.

2) Prelievo degli ovociti (pick up).

Il prelievo si esegue in anestesia generale (in maschera) ma in alcuni centri viene effettuato anche in anestesia locale. La durata di esso dipende dal numero di follicoli e quindi può variare da pochi minuti a 15-20 minuti. Il prelievo degli ovociti avviene per via transvaginale ecoguidata (sulla sonda transvaginale che si usa per fare le ecografie viene montata una guida attraverso la quale passa un ago, questo punge la parete vaginale e arriva ai follicoli).

Il liquido follicolare così aspirato viene portato in laboratorio e analizzato al microscopio per la ricerca degli ovociti.

La stessa mattina dell'intervento al partner verrà richiesto di raccogliere il liquido seminale.

Alla fine dell'intervento la paziente verrà messa a riposo per qualche ora e al momento della dimissione riceverà una relazione dove saranno segnalati il numero degli ovociti recuperati e la terapia da eseguire a partire dalla sera stessa dell'intervento. E' normale avere un lieve dolore addominale per uno o due giorni dall'intervento.

A volte le ovaie non rispondono adeguatamente alla stimolazione e producono solo pochi follicoli (e a volte non ne producono nessuno). Saranno i medici a valutare i singoli casi e decidere con la coppia la strategia da seguire.

In alcuni casi, invece, le ovaie rispondono in maniera eccessiva. Questa condizione può sfociare nella sindrome da iperstimolazione ovarica¹.

¹ Anche in questa occasione saranno i medici in accordo con la coppia a stabilire il da farsi. Questa complicanza si può verificare alcuni giorni dopo il prelievo degli ovociti e può presentarsi in diverse forme.

3) Inseminazione e fecondazione.

Il giorno stesso, dopo il prelievo e la selezione degli ovociti migliori, gli spermatozoi del partner (adeguatamente preparati, concentrati, selezionati ed attivati) vengono messi in "provetta" con gli ovociti, dove sono incubati insieme per 12/18 ore al fine di avere fecondazione spontanea.

La verifica della fecondazione avviene il giorno seguente al prelievo delle cellule uovo. Soltanto alcuni ovociti risulteranno fecondati e di questi solo una parte darà luogo ad un embrione capace di svilupparsi nei giorni successivi. Partendo da 3 ovociti inseminati sarà quindi possibile ottenere al massimo 3 embrioni, ma talvolta gli embrioni saranno 2, 1 o nessuno.

4) Embriotransfer.

Il giorno successivo al prelievo ovocitario la paziente verrà contattata dal centro che le comunicherà se gli ovociti sono fecondati e, in caso di risposta affermativa, prenderà appuntamento per effettuare il trasferimento degli embrioni. Gli embrioni vengono trasferiti in utero dopo 48/72 ore dal prelievo ovocitario.

Il transfer viene eseguito a vescica piena, in una stanza sterile adeguatamente preparata a fianco del laboratorio. La paziente viene fatta accomodare sul lettino ginecologico ed uno speculum lavato con soluzione fisiologica viene posto all'interno della cavità vaginale.

Si procede quindi al posizionamento di un apposito catetere all'interno della cavità uterina dentro al quale viene fatto passare un catetere più sottile precedentemente caricato con gli embrioni da trasferire. Tale procedura è in genere indolore.

Dopo che il transfer viene effettuato si controlla il catetere al microscopio per essere sicuri di aver trasferito tutti gli embrioni in esso contenuti.

Una volta completato il transfer la paziente viene lasciata in posizione supina per una ventina di minuti. Successivamente alla paziente viene rilasciata una lettera di dimissione contenente il riassunto di tutto il ciclo, la terapia di sostegno della fase luteale da continuare nei giorni successivi e la data in cui si dovrà eseguire il test di gravidanza.

Nelle due settimane successive al transfer è sconsigliabile svolgere attività lavorative fisicamente impegnative ed eseguire sport o esercizi che affaticino il fisico.

5. Follow up.

Dal giorno del prelievo ovocitario la paziente dovrà seguire una terapia ormonale di sostegno alla fase luteale per aiutare l'impianto degli embrioni, fino al test di gravidanza. Tale terapia consiste da progesterone che può essere somministrato per via vaginale, orale e intramuscolo.

Dopo circa due settimane dal prelievo ovocitario deve essere effettuato un test di gravidanza mediante prelievo di sangue.

La probabilità di insorgenza della gravidanza è strettamente correlata all'età della paziente e al numero di embrioni trasferiti. Questa probabilità è stimata in media pari al 20% in tutto il mondo.

Nella forma lieve, si ha ingrandimento ovarico, distensione e senso di fastidio addominale mentre nella forma moderata, oltre a quanto sopra, vi è anche presenza di liquido nella cavità addominale (ascite). Quando invece la sindrome è severa, all'ascite si può associare anche versamento pleurico e alterazione di alcuni parametri ematochimici che necessitano di ricovero ospedaliero. Tale sindrome ha durata variabile da pochi giorni a qualche settimana; nel caso il ciclo di fecondazione assistita abbia avuto successo e la paziente sia gravida, si può automantenere e perdurare fino alla fine del primo trimestre di gravidanza (12 settimane). L'incidenza delle forme lievi di iperstimolazione ovarica è intorno al 4% e di quella grave intorno all'1%.

Nel caso di IUI La percentuale di successi ottenibili con questa metodica varia in funzione della condizione alla base dello stato di infertilità della coppia

Condizioni generali di salute per iniziare un trattamento di Pma

“VIETATO FUMARE”. Studi recenti hanno dimostrato che la percentuale di successo dei cicli di fecondazione assistita è diminuita nelle fumatrici. Il fumo inoltre influenza anche la qualità del liquido seminale.

ACIDO FOLICO. Tutte le donne che ricercano gravidanza e, quindi anche quelle che si sottopongono a PMA dovrebbero assumere acido folico (400 microgrammi al giorno) nei mesi precedenti la ricerca della gravidanza e fino alla 12° settimana. Questa vitamina serve a diminuire il rischio di alcune malformazioni del feto.

ESAMI. La coppia deve eseguire alcuni esami per legge: una parte di questi sono genetici e una volta fatti la loro validità è per tutta la vita; altri invece di tipo infettivologico, ormonale etc. vengono indicati dai medici del centro a cui ci si rivolge, prima di cominciare il trattamento.

Per saperne di più

Il sito più completo e affidabile è quello dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha attivato anche il registro della PMA: www.iss.it/rpma