

Salvatore Giovanni Vitale

**INFERTILITÀ  
FEMMINILE** **NOTES**

Diagnosi e management

**Dott. Salvatore Giovanni Vitale**

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario "Gaspare Rodolico"  
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità-Medico Chirurgiche  
Università degli Studi di Catania*

ISBN: 978-88-7711-913-1

© 2018 – EDIZIONE MINERVA MEDICA S.p.A. Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino  
Sito Internet: [www.minervamedica.it](http://www.minervamedica.it) – email: [minervamedica@minervamedica.it](mailto:minervamedica@minervamedica.it)

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

*“Niente al mondo può sostituire la tenacia. Il talento non può farlo: non c’è niente di più comune di uomini pieni di talento ma privi di successo. Il genio non può farlo: il genio incompreso è quasi proverbiale. L’istruzione non può farlo: il mondo è pieno di derelitti istruiti. La tenacia e la determinazione, invece, sono onnipotenti.”*

CALVIN COOLIDGE

Sin dall'inizio della mia vita professionale, l'infertilità è stato il mio principale interesse clinico e scientifico, perché comprende in sé il mistero della nascita e dell'esistenza.

Nel corso di questi anni, credo che nessun campo della nostra professione abbia avuto uno sviluppo così importante, direi quasi rivoluzionario, come quello della medicina della riproduzione.

Sono perciò fiero che il mio allievo Salvatore Giovanni Vitale abbia voluto intraprendere questa iniziativa, così importante e complessa oggi, alla luce dell'evoluzione tecnico-scientifica del trattamento dell'infertilità.

Auguro a Salvo che la sua fatica lo conduca al successo che merita per lo sforzo compiuto.

PROF. ANTONIO CIANCI

Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica -  
Policlinico Universitario "Gaspere Rodolico"  
Dipartimento di Chirurgia Generale  
e Specialità Medico-Chirurgiche  
Università degli Studi di Catania

## Introduzione

### 1. Principi generali

Anatomia degli organi della funzione riproduttiva femminile	8
Regolazione dell'attività gonadica femminile	11
Il ciclo ovarico	16
Il ciclo mestruale	21
Epidemiologia ed inquadramento generale dell'infertilità	22

### 2. Infertilità da cause cervico-vaginali

Anticorpi antisperma	27
Infezioni	30
Stenosi	43
Sinechie cervicali	45
Alterazioni funzionali della cervice	45

### 3. Infertilità da cause uterine

Malformazioni dell'utero	54
Adenomiosi	63
Polipi uterini	67
Leiomiomi (fibromi o miomi)	70
Sinechie	75
Processi infiammatori	78
Atrofia endometriale	80

### 4. Infertilità da cause tubariche

Obliterazione totale o parziale del lume tubarico	89
Malattia infiammatoria pelvica (PID)	92
Endometriosi tubarica	97
Sterilizzazione tubarica	99

<b>5. Infertilità da cause ovariche ed ormonali</b>	
Sindrome dell'ovaio policistico	103
Endometriosi ovarica	111
Problematiche genetiche (sindrome di Turner)	113
Mancata ovulazione da cause ipotalamiche	117
Stress	119
Anoressia	120
Iperprolattinemia	121
Insufficienza del corpo luteo	124
<b>6. Tecniche diagnostiche in caso di infertilità femminile</b>	
Dosaggi ormonali	131
Tampone vaginale e cervicale	135
Ecografia, isterosonografia ed isterosalpingografia	136
Isteroscopia	140
Laparoscopia	142
<b>7. Tecniche di procreazione medicalmente assistita</b>	
Inseminazione intrauterina (IUI)	149
Fecondazione in vitro ed embryo transfer (FIVET)	151
Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)	154
Trasferimento intra-tubarico di gameti (GIFT)	156
Trasferimento intra-tubarico di zigoti (ZIFT)	158
Trasferimento tubarico di embrioni (TET)	158
Tecniche di prelievo chirurgico degli spermatozoi (MESA, TESA, TESE).	159
<b>Appendice</b> (A cura di <i>Elias Tsakos</i> )	165

Sono trascorsi oltre trent'anni dalla nascita di Louise Brown, la prima bambina al mondo concepita "in provetta". La nascita della piccola fu annunciata alla comunità scientifica nel 1978 sulla rivista Lancet dal biologo R.G. Edwards e dal ginecologo P.C. Steptoe<sup>1</sup>, che misero a punto la tecnica divenuta poi celebre con il nome di "IVF", e che valse ad Edwards il Premio Nobel nel 2010. In realtà, questo fu solo il primo risultato evidente di un'importante ed intensa attività di ricerca scientifica che non si è mai fermata. Sebbene i progressi della scienza e della medicina siano stati notevoli, il fenomeno dell'infertilità è ancora oggi attuale e sono sempre di più le coppie che vivono il disagio di non poter concepire un figlio.

L'infertilità è definita come l'incapacità di concepire dopo 12 mesi o più di rapporti regolari e non protetti<sup>2</sup>. Tale definizione proposta dall'OMS trae origine da un noto lavoro del 1960 di M.J. Whitelaw che dimostrò, sulla base di uno studio condotto in una popolazione omogenea degli Stati Uniti, come il 56% delle coppie sane fosse in grado di concepire entro il primo mese di rapporti sessuali, il 78% entro il 6° mese e ben l'86% entro il 12° mese<sup>3</sup>.

La riproduzione umana, come in tutti gli esseri viventi, ha il compito fondamentale di permettere la sopravvivenza e l'evoluzione ma, a differenza di quella delle altre specie, essa assume anche il ruolo di soddisfare il desiderio di maternità e paternità insito nel genere umano, che nel progetto di vita di un individuo rappresenta senza dubbio un elemento significativo. L'infertilità, dunque, è una patologia che coinvolge la sfera più intima della persona ed

impatta in maniera notevole sulla qualità della vita e sul benessere psico-fisico della coppia <sup>4</sup>.

Non vi è dubbio che negli ultimi decenni la società occidentale abbia subito diversi e profondissimi cambiamenti come, ad esempio, il fenomeno del graduale e progressivo invecchiamento della popolazione, che rappresenta uno dei più attuali problemi da fronteggiare da parte dei moderni sistemi sanitari.

Tutto questo appare particolarmente evidente nel nostro Paese, dove la popolazione di età pari o superiore ai 64 anni sta progressivamente aumentando e dove si assiste, in parallelo, alla diminuzione della natalità. In Italia, la bassa soglia di sostituzione nella popolazione non consente di fornire un adeguato ricambio generazionale. Il valore di 1,34 figli per donna, nel 2016, colloca infatti il nostro Paese tra gli Stati europei con i più bassi tassi di fecondità totale <sup>5</sup>.

La bassa fecondità è però il risultato di un'altra rivoluzione: il genere femminile è entrato prepotentemente a ricoprire un ruolo fondamentale in diversi settori chiave del mondo del lavoro tra cui l'istruzione, la sanità, la magistratura, il commercio e tante altre attività del terziario. Questo fenomeno ha comportato una ritardata nuzialità e maternità. Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, in Italia l'età media della donna alla prima gravidanza si è spostata dai 23-25 anni degli anni '70 agli attuali 31,7. Risulta inoltre rilevante il numero delle coppie che desiderano avere una gravidanza dopo i 35 anni. La tendenza a spostare sempre più in avanti l'età del concepimento dei figli ha importanti ripercussioni sulla capacità riproduttiva. La fertilità della donna, infatti, risulta massima tra i 20 ed i 30 anni, a 30 anni si attesta intorno al 30-40%, per poi ridursi al 10% dopo i 40 anni <sup>5</sup>.

Il termine infertilità nell'uso comune spesso si sovrappone a quello di sterilità, sebbene quest'ultimo definisca l'impossibilità assoluta a concepire a causa di una condizione fisica permanente <sup>6</sup>.

Attualmente circa il 15% delle coppie sono infertili ed i dati epidemiologici mostrano un trend in aumento <sup>7, 8</sup>. Le stime sulla prevalenza mondiale dell'infertilità indicano che circa 73 milioni di coppie al mondo siano interessate da problemi a procreare spontaneamente <sup>9</sup>. Nell'affrontare il tema dell'epidemiologia dell'infertilità è necessario, però, sottolineare che esistono importanti limitazioni nella corretta stima del fenomeno. Esse sono legate al fatto che l'infertilità è espressione di fattori causali differenti, nonché il risultato dell'interazione di due diverse entità fisiche, quella maschile e quella femminile. Una stima dell'infertilità di una popolazione deve quindi necessariamente utilizzare metodi approssimativi, di tipo diretto o indiretto. Una stima indiretta è, ad esempio, quella che tiene conto del numero di donne sposate e senza alcun concepimento. Tale tipo di indagine è gravata dal rischio di una sovrastima del fenomeno in quanto, in molte di queste coppie, la mancanza di figli potrebbe essere il risultato di una scelta individuale. Stime dirette dell'infertilità sono, invece, quelle basate su indagini demografiche condotte sull'intera popolazione o su "gruppi campione" <sup>10</sup>.

Sempre più coppie ricorrono oggi alla medicina riproduttiva, con l'utilizzo della procreazione medicalmente assistita (PMA). Inoltre, è in aumento il numero delle donne di 40 anni o più che si sottopongono a tecniche di PMA, stimato intorno al 32,9%, fattore che incide

negativamente sui risultati delle tecniche stesse <sup>5</sup>. L'impatto economico è sicuramente importante dato che l'erogazione dei servizi può avvenire, oltre che in strutture private, anche in enti pubblici e privati convenzionati.

Il tema della PMA è stato da sempre fortemente controverso e dibattuto, poiché mette in gioco considerazioni non solo scientifiche e giuridiche, ma anche e soprattutto etiche, che hanno reso difficile elaborare una regolamentazione che riuscisse a "mettere d'accordo tutti".

Sono passati più di 10 anni dal giugno del 2005 quando, con un referendum, si provò a cancellare il divieto di effettuare tecniche di fecondazione eterologa posto dall'art. 4 della legge n. 40 del 2004: allora la politica dell'astensionismo vinse la battaglia. Solo di recente l'Italia ha accolto la fecondazione eterologa tra le tecniche di fecondazione assistita. Nella motivazione della recentissima pronuncia della Corte Costituzionale, che ha fatto venir meno uno dei paletti più rigorosi posti dalla legge del 2004, i giudici hanno sottolineato come il divieto alla fecondazione eterologa fosse contrario ad alcuni valori cardine del nostro ordinamento, quali il principio di uguaglianza e di autodeterminazione dell'individuo, la tutela della famiglia ed il diritto alla salute inteso nella sua accezione più ampia. L'eterologa sta raggiungendo lentamente le varie regioni d'Italia e le strutture pubbliche, con costi che variano da regione a regione. Attualmente non è ancora possibile effettuare una valutazione dell'impatto economico di tale tecnica, in quanto attivata di recente ed in poche regioni. Tuttavia, è verosimile prevedere nel breve termine un costante aumento della

qualità dei trattamenti, una progressiva riduzione dei loro costi ed una più ampia accessibilità agli stessi.

Un altro traguardo fondamentale in materia di procreazione medicalmente assistita è stato raggiunto con l'approvazione, da parte del Ministero della Salute (D.P.C.M. 12 gennaio 2017), dei nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). L'entrata in vigore dei nuovi LEA ha rappresentato una novità importantissima per le coppie infertili poiché, tra le nuove prestazioni erogate a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sono state inserite anche quelle relative alla procreazione medicalmente assistita (inclusa la fecondazione eterologa). L'approvazione dei nuovi LEA ha rappresentato, dunque, una svolta fondamentale per la sanità del nostro Paese, segnando la presa d'atto da parte dello Stato del "fenomeno infertilità" e, soprattutto, il suo impegno ad affrontarlo concretamente.

Oggi la tematica dell'infertilità è di grandissima attualità, sia tra gli addetti ai lavori che tra i comuni cittadini, a causa dei numerosi risvolti clinico-assistenziali, economici, normativi e politici. Sempre più spesso, infatti, il professionista d'area medica si trova ad interfacciarsi con questa condizione patologica dovuta alle più diverse eziologie, tra le quali difetti anatomici congeniti o acquisiti, pregressa chirurgia, patologie infettive, esiti di neoplasie, endometriosi ed alterazioni ormonali, ognuna delle quali necessita di un diverso percorso diagnostico e terapeutico. Bisogna tenere presente, tuttavia, che l'infertilità va considerata come un problema di coppia e non come un problema individuale; ciò è importante anche ai fini di una corretta impostazione diagnostico-terapeutica. È stato riportato, infatti, che circa il 40% dei casi di infertilità sia da attribuire al fattore femminile, un altro 40% al fattore maschile ed il restante 20% ad entrambi i sessi <sup>11, 12</sup>.

La tematica dell'infertilità senza dubbio, un approccio multidisciplinare, che coinvolga diverse figure sanitarie (ginecologo, andrologo, ostetrica, embriologo, genetista, biologo, psicologo ecc.).

Questo testo si prefigge di essere un riferimento culturale aggiornato e completo per il lettore, nonché uno strumento da utilizzare nella pratica clinica quotidiana. L'obiettivo principale è quello di fornire una visione omericomprensiva degli aspetti della medicina della riproduzione umana, attraverso nozioni sintetiche e di immediata fruibilità, nel rispetto delle raccomandazioni dettate dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali. L'opera viene strutturata a partire dall'anatomia dell'apparato genitale femminile e dalla sua fisiologia, al fine di rendere meglio accessibile lo studio delle patologie correlate ai vari distretti anatomici e funzionali coinvolti, passando poi in rassegna le cause di infertilità e suddividendole in sezioni. Notevole spazio, infine, è rivolto alle tecniche di PMA, un campo in cui le conoscenze acquisite in questi ultimi decenni sono state numerose e straordinarie.

Si tratta di un'opera rivolta ai professionisti della sanità (medici chirurghi, ginecologi e specialisti in branche affini, psicologi, ostetriche e studenti universitari delle professioni sanitarie) nonché, data l'ampia portata del "fenomeno infertilità", anche ai non addetti ai lavori.

## Bibliografia

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O,

- Mansour R, Nygren K *et al.* International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009;92:1520-4.
- Whitelaw MJ. Statistical evaluation of female fertility. *Fertil Steril* 1960;11:428-36.
  - Blyth E. Guidelines for infertility counselling in different countries: is there an emerging trend? *Hum Reprod* 2012;27:2046-57.
  - Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AM, Laganà AS. Psychology of infertility and assisted reproductive treatment: the Italian situation. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2017;38:1-3.
  - Cittadini E, Palermo R, Zangara C. Sterilità femminile. In: Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A. *La Clinica Ostetrica e Ginecologica*. Milano: Masson; 1996.
  - Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD, Stevens GA. Measuring infertility in populations: Constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Popul Health Metr* 2012;10:17.
  - Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22:1506-12.
  - Polis CB, Cox CM, Tunçalp Ö, McLain AC, Thoma ME. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. *Hum Reprod* 2017;32:1064-74.
  - Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility - a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update* 2011;17:575-88.
  - Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *J Hum Reprod Sci* 2015;8:191-6.
  - Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplans and Sadocks Symptoms of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.