



Simposio AGITE

Verso il congresso di Milano

Giovanni Fattorini
Presidente AGITE

■ Il Simposio Agite si presenta a questa edizione congressuale con temi di grande attualità. Ma la nostra ambizione non sarà solo quella di avere colto tra i tanti argomenti che ha di fronte la nostra specialità alcuni di quelli più urgenti e problematici, ma anche quella di suggerire realistiche soluzioni. È questa infatti una caratteristica positiva che qualifica le nostre Società e che vorremmo implementare e arricchire

Il fondamentale contributo dato al riordino della rete ospedaliera e dei punti Nascita e alla definizione dei rispettivi standard, l'insostituibile ruolo svolto per modificare l'impianto giuridico e legislativo che disciplina il tema della "responsabilità" medica - meta oggi molto più vicina ma ancora da conseguire - l'adeguamento della nostra normativa a quella europea in tema di contraccezione di emergenza sono solo alcuni esempi di "concertazione propositiva" che da alcuni anni siamo stati in grado di esprimere.

Il Simposio si aprirà con una sessione dedicata al tema della Fertilità, interpretata come risorsa umana e quindi non solo da "trattare" quando essa dovesse venire meno, ma come bene da promuovere, difendere, valorizzare. Questa sarà anche l'occasione per fare il punto sulla legislazione italiana dopo i ripetuti interventi della magistratura, delle autorità europee fino alla recente approvazione delle ultime Linee Guida del Ministro della Salute sulla Pma, che comprendono per la prima volta anche la fecondazione eterologa e le problematiche ad essa connesse.

Seguirà una Tavola rotonda sulla applicazione della legge 194 e i Consultori. Quest'anno ricorre il quarantesimo anno dalla loro istituzione e ci sembra giusto ricordare questo anniversario cercando di valutare quale ruolo essi abbiano avuto nella applicazione di una legge così significativa nella storia del nostro Paese. Sarà questa l'occasione per discuterne anche de-



gli aspetti più problematici e per avanzare soluzioni per una sua più corretta applicazione nel rispetto delle convinzioni e dei diritti di tutti: donne e personale sanitario obiettore e non obiettore.

Un altro tema che sarà al centro del nostro Simposio ma che sarà, ed è già, uno dei temi dominanti dell'attuale dibattito del futuro dei sistemi sanitari è il tema della Appropriatazza. Secondo la storica definizione di Donabedian [...] l'appropriatazza è il "grado in cui la conoscenza e le tecniche disponibili sono usate bene o male nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute". Bene vedremo di applicare questo modo di valutare i risultati alle nostre attività, sfatando il mito secondo il quale più si fa, meglio è per il paziente.

Patto per la Salute e Servizi per la donna: a che punto siamo?

Il Patto, siglato a luglio 2014, è rimasto sostanzialmente inapplicato (niente nuovi Lea né nuovi ticket, per citare solo due esempi). Colpa anche dei tagli di agosto, ai quali potrebbero ora aggiungersi ulteriori sforbiciate tali da metterne in discussione l'intero impianto. Anche quest'anno - e non sono molte le occasioni - non solo ne parleremo, ma proveremo a formulare suggerimenti e soluzioni. Eppoi la Sessione a cura dei colleghi lombardi che sarà motivo per conoscere più da vicino il "modello lombardo" dell'attività territoriale con le sue peculiarità che lo rendono davvero "originale" nel panorama nazionale.

In conclusione si terrà l'Assemblea annuale dell'Associazione, che dovrà definire la strategia per i prossimi anni e i futuri organigrammi.

Arrivederci dunque a Milano e un ringraziamento ai Presidenti del Congresso a cui auguriamo il miglior successo! **Y**

Ginecologia del Territorio e Fertilità

Principi di diagnostica dell'infertilità femminile

Giovanni Battista La Sala*, **Stefano Palomba***

*UOC di Ginecologia Ostetrica e Medicina della Riproduzione, ASMN-IRCCS di Reggio Emilia
° Università di Modena e Reggio Emilia

In Italia, tale approccio è esclusiva degli specialisti di ginecologia e ostetricia con eventuale expertise in medicina della riproduzione. Nei Paesi anglosassoni e del Nord Europa, tuttavia, è una problematica che coinvolge in gran parte i general practitioners e la primary care. Infatti, solo questo approccio può ridurre il tempo alla diagnosi o al primo trattamento.

L'anamnesi prossima è finalizzata essenzialmente a conoscere la durata dell'infertilità, se essa è primaria o secondaria, e le eventuali indagini e le terapie eseguite dalla donna per l'infertilità di coppia. Tutti gli studi sono concordi che l'età della donna è la variabile più importante da valutare nello studio della coppia infertile. La fertilità della donna subisce un primo calo significativo all'età di 38 anni e un secondo, più importante, all'età di 40 anni. Dopo i 45 anni d'età, la probabilità di gravidanza naturale è quasi nulla. L'età della donna è direttamente associata alla riserva ovarica (quantità ovocitaria) e ai difetti genetici/genici (qualità ovocitaria). È chiaro che un intervento di induzione dell'ovulazione di 6-12 cicli è una procedura auspicabile in una paziente anovulatoria con 28 anni, ma assolutamente da evitare nella donne con 38 anni o oltre. Il secondo dato fondamentale da rilevare è la durata dell'infertilità. Se la coppia ricerca una gravidanza da meno di 3 anni e se non è presente una causa asso-



■ L'approccio di base allo studio della coppia infertile è il momento cruciale in cui si condiziona tutto il successivo percorso terapeutico con evidenti e determinanti effetti clinici. Esso prevede essenzialmente tre momenti, tutti di notevole e fondamentale importanza: l'anamnesi della coppia, l'esame obiettivo generale e ginecologico, e la personalizzazione del percorso diagnostico-terapeutico.

luta d'infertilità femminile e/o maschile, la coppia ha ancora discrete e non sottovalutabili possibilità di ottenere in futuro una gravidanza naturale. In caso contrario la coppia ha chances riproduttive naturali assolutamente trascurabili andrebbe programmata direttamente per un programma di riproduzione assistita (PMA) e gli esami diagnostici complementari perdono un impatto clinico.

È chiaro che è fondamentale indagare le caratteristiche del ciclo mestruale e dei sintomi ad esso associati, e l'assunzione abituale o pregressa di farmaci. L'anamnesi familiare è utile per escludere negli ascendenti e nei



collaterali patologie a carattere familiare e eventuali fattori di rischio genetici correlati allo stato di infertilità o eventualmente trasmissibili alla prole. L'anamnesi sessuale non va mai omessa, sebbene poche volte viene effettuata in maniera sistematica per ottenere informazioni complete circa la presenza nella donna e/o nella coppia di problemi sessuali e/o di comportamenti sessuali a rischio per malattie a trasmissione sessuale (MTS), il numero dei rapporti sessuali della coppia/settimana e il loro timing, l'uso da parte della donna di lubrificanti vaginali, la sede anatomica in cui avviene l'eiaculazione, e la presenza di dispareunia superficiale e/o profonda.

La storia ostetrico-riproduttiva della coppia, ma anche quella della donna e del partner precedentemente al loro matrimonio/allora loro attuale unione di coppia è importante e può già indirizzare verso una diagnosi di presunzione o indicare una migliore o peggiore prognosi. In considerazione dell'efficacia delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (Pma) omologhe ed eterologhe anche in donne con età non giovane, l'anamnesi patologica remota assume particolare importanza non solo per ricercare fattori di rischio per patologia tubo-ovarico-pelvica o sintomi suggestivi di endometriosi ma l'eventuale presenza di malattie croniche.

In ogni donna infertile dovrebbe essere eseguito un esame obiettivo generale con particolare attenzione alla tiroide, alla mammella, all'addome e alla distribuzione pilifera; devono essere misurati il peso e l'altezza in modo da calcolare l'indice di massa corporea. L'esame ginecologico si avvale della visita ginecologica bimanuale e dell'ecografia transvaginale con sonda bidimensionale. Andranno escluse malformazioni mulleria-

Joan Jonas
Mirror Check
[Controllo allo specchio], 1970
 Film trasferito su DVD, bianco e nero,
 muto, 6'.
 Filmato da Robert Fiore, 1974
 Foto Roberta Neiman



bero consigliate solo in relazione ai risultati dello screening endocrinologico di base e al quadro clinico. Lo studio microbiologico è utile, ma da eseguire soltanto nelle donne con in anamnesi uno o più episodi di MTS, con in anamnesi dolore pelvico cronico, portatrici di MTS e/o con marito/partner portatore di MTS e candidate alle tecniche di PMA. Al contrario, il dosaggio plasmatico degli anticorpi anti-C. trachomatis come test di screening per la valutazione del fattore utero-tubarico-ovarico-pelvico andrebbe evitato. Anche lo studio del fattore genetico è indicato solo nelle donne con amenorrea primaria o secondaria con elevati valori di FSH, nell'aborto ripetuto/ricorrente e nelle coppie candidate alle tecniche di PMA. In particolare, la donna andrebbe sottoposta a studio del cariotipo periferico e della fragilità del cromosoma X e allo studio delle mutazioni per la fibrosi cistica in caso di Pma.

La valutazione della pelvi femminile con studio ecografico con sonda vaginale bidimensionale è ormai pratica clinica e una valutazione iniziale irrinunciabile. L'attenzione andrebbe posta alla cavità uterina (per escludere lesioni a coinvolgimento endometriale) e alle ovaie (per escludere patologie organiche e/o funzionali e per valutare il volume ovarico ed effettuare la conta dei follicoli antrali).

In caso di sospetto di patologia endocavitaria l'indagine di secondo livello sarà un'isteroscopia diagnostica/operativa, mentre nel sospetto di patologia malformativa una valutazione ecografica tridimensionale o la risonanza magnetica sono utili per una definizione del difetto e della programmazione della strategia terapeutica. La sonosterosalpingografia dovrebbe essere considerata il golden standard per escludere un fattore tubarico, mentre l'approccio diagnostico laparoscopico andrebbe riservato alle pazienti con fondato sospetto di fattore peritoneale o con cofattori di subfertilità.

Bibliografia essenziale

Bhattacharya S, Hamilton M. Management of infertility from the MRCOG and beyond. Cambridge University press, 2013
 La Sala GB, Colpi GM, Palomba S, Nicoli A, De Pascalis L, Villani MT. Infertilità umana. Principi e pratica. EDRA LSWR SpA, 2014

Legge 40 e pratica della PMA

Un mosaico in via di ricomposizione

Mauro Costa
 Responsabile S.S.D. Medicina della Riproduzione
 Ospedale Evangelico Internazionale, Genova

Ripercorriamo le varie tappe della storia della legge 40 e delle modifiche parallelamente adottate nella prassi dai centri Procreazione Medicalmente Assistita in seguito alle sentenze che l'hanno via via modificata

Prima della legge 40, già esistevano circolari e norme dell'ordine dei medici riguardanti la Pma. La legge 40 nel 2004 per la prima volta normò in modo complessivo la materia, introducendo il divieto di produrre più di tre embrioni, con obbligo di trasferire a fresco tutti quelli prodotti. Vietava inoltre la procreazione eterologa e la diagnosi genetica embrionaria preimpianto. La Pma veniva comunque consentita solo a coppie infertili, con patologia non curabile altrimenti. Fatto atipico in medicina, le linee guida della legge stessa sono definite dalla legge "vincolanti" e in alcuni punti sono più dettagliate o restrittive della stessa legge, il



che portò il Tar del Lazio ad abolire la parte ove si enunciava che ogni indagine concernente lo stato di salute degli embrioni creati in vitro dovesse essere di tipo esclusivamente "osservazionale", poiché questo andava oltre quanto scritto nella legge stessa.

La Legge, grazie a molteplici ricorsi e sentenze di tribunali, è stata poi fortemente modificata da una **prima sentenza della Corte Costituzionale**, la n. 151 del maggio del 2009, che ne ha messo in discussione i due cardini fondamentali: il divieto di inseminare più di tre ovociti e la possibilità di congelare eventuali embrioni soprannumerari. La Corte Costituzionale ha stabilito che in base alle esigenze della singola coppia si può inseminare il numero di ovociti necessario a garantire una ragionevole percentuale di successo ed ha anche stabilito che è possibile congelare gli embrioni, non soltanto

in casi estremi di pericolo di vita della paziente o di rischio di compromissione dell'embrione, come già previsto, ma anche per tutelare la salute della paziente, ad esempio per evitare gravidanze plurigemine che sono pericolose sia per la donna sia per i feti. Questo ha cambiato la prassi avvicinandoci ad altri Paesi Europei, dove il congelamento è consentito a vari stadi di sviluppo embrionario.

Per fornire agli operatori un orientamento dopo la caduta dei due divieti, la Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione ha pubblicato il 30 novembre 2010 un **documento di consenso** che suggeriva un numero ideale di ovociti da inseminare e di embrioni da trasferire in utero in base all'età della donna, alla presenza o meno di fattore maschile, al numero di precedenti fallimenti. Il documento chiariva anche in quali casi fare eccezioni. Questa prassi ha trovato poi ulteriori modifiche e articolazioni nei vari centri negli ultimi anni. Le modifiche sono legate alla possibilità di estendere con successo la coltura embrionaria fino allo stadio di blastocisti, nonché al notevole miglioramento della performance delle tecniche di congelamento con vitrificazione a tutti gli stadi (dall'ovocita alla blastocisti). In alcuni centri, che vantano un sistema di crioconservazione ottimale, addirittura ci si sta orientando verso la cosiddetta "segmentazione del ciclo", che consiste nel dilazionare la fase di trasferimento embrionario nei successivi cicli naturali, sfruttando la migliore probabilità di impianto offerta da un endometrio non stimola-



ne, stati infiammatori o processi espansivi pelvici, endometriosi, o altre condizioni che possono essere alla base dello stato di infertilità quale, per esempio, la PCOS. L'integrazione intelligente dei dati anamnestici e di quelli clinici permetterà la personalizzazione del percorso diagnostico-terapeutico, step fondamentale poiché solo in tal modo sarà possibile evitare la valutazione clinica di eventuali esami diagnostici che indurrebbero a errori terapeutici successivi e il deleterio dilazionare del tempo allo specifico intervento terapeutico.

Le indagini di laboratorio sono comunemente impiegate per lo studio dell'ovulazione e della fase luteale, per mettere in evidenza possibili disordini dell'ovulazione, e per valutare la riserva ovarica. È fondamentale sottolineare che se una donna è eumenorrea, avrà più del 90% di possibilità di avere un ciclo mestruale fisiologico, cioè ovulatorio e con fase luteale normale. Attenzione va posta al dosaggio del progesterone plasmatico in 21ª giornata al fine di confermare lo stato di eumenorrea ovulatoria poiché un timing errato o un unico ciclo anovulatorio rischiano di condizionare erroneamente la strategia terapeutica della paziente. Similmente, tutte le maggiori società internazionali sono concordi nel definire l'impossibilità di accertare un deficit della fase luteale e nel sottolineare che il deficit della fase luteale non è un fattore di infertilità. Al contrario, tutte le donne con disordini del ciclo mestruale possono avere disordini ovulatori e devono essere sottoposte a uno studio endocrinologico di base attraverso cui si valuteranno le concentrazioni plasmatiche in fase proliferativa iniziale di ciclo mestruale spontaneo o indotto di FSH, LH, PRL, E2, e TSH. Altre indagini biochimiche andreb-