Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



PMA
Special Edition

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento MP S.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a MP S.r.l.

Numero chiuso in redazione a aprile 2026

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Merck Serono.

Sommario



04 **Terapia farmacologica nel maschio infertile**

Dott. Marcello Amodei – Dirigente medico, Clinica Alma Res, Roma

08 **Valutazione diagnostica della coppia infertile: un percorso personalizzato verso la genitorialità**

Dott. Domenico Danza – Direttore Mediterraneo Medicina della Riproduzione, Salerno

11 **Diagnosi pre impianto, principi e criteri di utilizzo**

Dott. Girolamo Landino – Direttore centro PMA – C.C. Tortorella, Salerno

14 **Ovodonazione in italia**

Dott. Vincenzo Rocco – Direttore Sanitario Centro Fertilitas, Salerno

Terapia farmacologica nel maschio infertile

Dott. Marcello Amodei – Dirigente medico, Clinica Alma Res, Roma

Secondo l'organizzazione Mondiale della Sanità (0MS) e l'*American Fertility Society,* una coppia è da considerarsi infertile quando non è in grado di concepire dopo 1-2 anni di rapporti sessuali non protetti e sempre secondo l'OMS, circa il 15-20% delle coppie in età fertile nei paesi Occidentali è affetto da infertilità.
Nel maschio si osserva un graduale declino della capacità fecondante specie dopo i 60-65 anni.
La gametogenesi maschile, differentemente da quella femminile, è infatti un fenomeno continuo consentendo una gravidanza anche in età avanzata nonostante si possano verificare importanti modificazioni delle caratteristiche seminali, del pattern ormonale e della struttura tessutale testicolare.
Oltre al fattore età, l'infertilità maschile può essere causata da patologie andrologiche dell'infanzia e dell'adolescenza ed anche da non corretti stili di vita soprattutto in età adolescenziale e nella vita adulta.
L'infertilità può essere infatti causata da agenti eziologici diversi, anche asintomatici da un punto di vista clinico. I fattori principali che possono influenzare negativamente la capacità fecondante dell'uomo, portando quindi a condizioni di infertilità, sono molteplici. **Tab. 1**

TAB 1 – Cause di infertilità maschile

Ipotrofia testicolare
Criptorchidismo bilaterale o monolaterale
Varicocele
Traumi testicolari
Tumori testicolari
Flogosi del tratto riproduttivo
Torsione testicolare
Ipogonadismo congenito o acquisito
Fattori genetici come anomalie cromosomiche, fibrosi cistica
Cause iatrogene come chemioterapia, radioterapia, farmaci, chirurgia pelvica e inguinale
Malattie sistemiche e/o endocrine come diabete mellito, malattie renali ed epatiche
Uso di steroidi anabolizzanti
Disordini della pubertà

Tabella 1

Accanto a questi fattori, lo stile di vita ed anche i fattori ambientali ed occupazionali possono giocare un ruolo importante e devono quindi essere cercati a livello anamnestico e considerati come fattori di rischio riproduttivo. **Tab. 2**

Studi epidemiologici sulla popolazione generale riportano una percentuale di concepimento dell'80-85% entro 1 anno di rapporti liberi. I dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità indicano che in circa il 35% delle coppie infertili si riconosce un fattore maschile, nel 35% dei casi entrambi i fattori ed infine nel rimanente 15% delle coppie l'eziologia rimane sconosciuta.

TAB 2 – Fattori di rischio e stili di vita

Temperatura scrotale
Aging
Obesità
Fumo
Droghe
Alcool
Onde elettromagnetiche
Anabolizzanti
Esposizione a fattori tossici ambientali e/o occupazionali

Tabella 2

LA TERAPIA DELL'INFERTILITÀ MASCHLE

I disordini andrologici sono spesso associati ad alterazioni della concentrazione degli spermatozoi, della loro motilità e della loro morfologia e nella maggior parte delle volte tali condizioni decorrono simultaneamente generando oligoastenozoospermia e quindi infertilità.
È ormai conosciuta l'importanza dell'ormone Follicolostimolante (FSH) prodotto dall'ipofisi e la sua attività sulla spermatogenesi. In epoca fetale e neonatale, l'FSH stimola la proliferazione delle cellule del Sertoli e, attraverso loro, influenza l'attività degli spermatogoni innescando la spermatogenesi. Le cellule del Leydig che sono all'interno dei testicoli, producono testosterone in elevate quantità sotto stimolo dell'ormone Luteinizzante (LH), prodotto dalla ipofisi. Questa azione sinergica di FSH ed LH avvia quindi ed influenza una normale spermatogenesi nelle sue varie fasi maturative. I livelli plasmatici di FSH condizionano non solo il numero degli spermatozoi nel seme, ma anche la motilità, la morfologia, la integrità dei cromosomi e la ultrastruttura dello spermatozoo. Da qui la possibilità di utilizzare l'FSH come arma farmacologica nella cura dell'infertilità maschile.

TERAPIA CON FSH

Ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito

Questa condizione clinica caratterizzata da bassi livelli di gonadotropine ipofisarie e quindi da condizioni seminologiche di azoospermia o oligozoospermia risponde molto bene al trattamento con ormone FSH. La somministrazione quindi di FSH ha un razionale inequivocabile in questa condizione clinica permettendo al testicolo di produrre spermatozoi anche fino al ripristino di una normale spermatogenesi.
Lo schema di trattamento prevede la somministrazione di FSH con schema posologico di 150 UI sottocute 3 volte la settimana:

- farmaco biosimilare a base di Follitropina alfa (FSH ricombinante)

oppure

- farmaco, ottenuto da urine postmenopausali, a base di urofollitropina (FSH altamente purificato)

ma anche di LH con schema posologico di 2000 UI sottocute 2 volte la settimana

- farmaco a base di gonadotropina corionica umana (hCG) , di origine estrattiva ad azione LH simile

Un altro schema di trattamento prevede la somministrazione di FSH/LH con schema posologico di 150 UI sottocute 3 volte la settimana con farmaco a base di Follitropina alfa (FSH) e lutropina alfa (LH).

Un altro schema di trattamento prevede la somministrazione pulsatile di GnRH con pari efficacia rispetto all'uso delle gonadotropine ma certamente con scarsa compliance del paziente legata a tempi e modalità di somministrazione.

TERAPIA CON FSH

Infertilità maschile idiopatica

Nell'ambito della infertilità maschile, nel 30% dei casi la causa dell'alterazione dei parametri seminali risulta inspiegata quindi si parla di infertilità idiopatica. In questi pazienti dispermici ma con normali livelli di gonadotropine nel tentativo di stimolare la spermatogenesi e quindi di conseguenza di migliorare i parametri seminali si possono usare le gonadotropine, similmente ai soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo. Infatti in questi casi il razionale clinico della terapia ormonale si baserebbe sull'ipotesi di "ipogonadismo funzionale" e cioè quando l'attività biologica dell'ormone FSH endogeno risulti ridotta pur in presenza di normali concentrazioni plasmatiche, per alterazioni del gene per la subunità beta dell'FSH oppure a polimorfismi del gene per il recettore dell'FSH. Oppure la bassa concentrazione plasmatica di Inibina B, marcatore della funzione dei tubuli seminiferi porterebbe ad una scarsa risposta all'FSH. Importante quindi è il dosaggio plasmatico dell'ormone FSH. Numerosi studi hanno evidenziato che in pazienti con infertlità idiopatica e con livelli di FSH >8 mIU/ml , la terapia con gonadotropine non porta ad un miglioramento dei parametri seminali. Ed è per questo che tale terapia, regolata dalla nota AIFA 74, può essere prescritta e rimborsata in presenza di valori di FSH <8 mIU/ml.
Le formulazioni sono quelle riportate per l'ipogonadismo ipogonadotropo, quindi FSH altamente purificato da estrazione urinaria di donne in postmenopausa oppure FSH ricombinante oppure di preparazioni biosimilari di Follitropina Alfa oppure FSH/LH ricombinante. Lo schema posologico è sempre 150 UI sottocute 3 volte la settimana.

In pazienti con ridotto volume testicolare e/o ridotti livelli plasmatici di Testosterone è utile e consigliato associare alla terapia con FSH solo, la somministrazione di gonadotropina corionica umana da estrazione urinaria, ad azione LH simile.

Lo schema posologico è sempre 2000 UI 2 volte la settimana.

La somministrazione di gonadotropine sia nei pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo e sia in quelli con dispermia idiopatica prevede un tempo di 3 mesi (tempo di una spermatogenesi) ma recenti studi hanno valutato di estendere il tempo di somministrazione fino anche a 6/12 mesi (approccio a lungo termine). In altri casi, ma solo per pazienti con dispermia idiopatica, si parla di trattamento a breve termine (1 mese) per tentare di migliorare la qualità e la competenza degli spermatozoi prima di iniziare una procedura di procreazione medico-assistita.

È chiaro che non tutti i pazienti dispermici e con normali livelli di FSH rispondono all'assunzione di gonadotropine. Una possibile spiegazione di tale riscontro è che non tutti i pazienti oligozoospermici sono uguali. L'oligozoospermia è espressione di un danno funzionale/organico a carico dell'epitelio seminifero per una alterata spermatogenesi, legata ad un danno testicolare primitivo ma con normale linea maturativa germinale oppure per un blocco maturativo delle cellule germinali a livello spermatogoniale, spermatocitico o spermatidico.
Anche l'interazione tra l'FSH ed il suo recettore (FSHR) è essenziale per una corretta spermatogenesi e quindi i diversi polimorfismi del recettore si possono associare ad una maggiore o minore risposta alla terapia con gonadotropine.

Recentemente alcuni studi hanno proposto anche l'uso della Corifollitropina alfa, formulazione che però sarebbe *"off label"* perché prescrivibile solo per l'induzione multipla della crescita follicolare ovarica e nel trattamento del ritardo puberale maschile causato da ipogonadismo ipogonadotropo.

TERAPIA CON ANTIESTROGENI

Controverso è invece, per la scarsa evidenza clinica e per la reale efficacia, l'utilizzo di antiestrogeni (SERM modulatori selettivi del recettore estrogenico) come il Clomifene ed il Tamoxifene. Il razionale è quello di sfruttare la capacità di queste molecole di aumentare i livelli plasmatici di FSH ed LH bloccando il feedback degli estrogeni sull'asse ipotalamo-ipofisi.
Lo schema posologico prevede 50 mg/die di Clomifene o 20/30 mg/die di Tamoxifene per vari mesi.

TERAPIA CON INIBITORI DELLA AROMATASI

L' utilizzo *off label*, a lungo termine, di inibitori dell'aromatasi come il Letrozolo (1 mg/die) o Anastrozolo (2,5 mg/die) è certamente controverso e dibattuto. Il presupposto è quello che queste molecole possono aumentare i livelli plasmatici di testosterone bloccando la sua conversione in estradiolo.

TERAPIE NON ORMONALI

Molecole ad attività antiossidante

Molti fattori ambientali come inquinamento atmosferico, radiazioni ma anche patologie come il varicocele, obesità e flogosi del tratto genitale, possono alterare la qualità del liquido seminale con conseguente minore capacità fecondante.
Questi fattori e patologie sono spesse volte associate ad un aumento della quantità dei ROS (*Reactive Oxygen Species*) o radicali liberi dell'ossigeno e quindi dello stress ossidativo nel

liquido seminale.
I ROS, prodotti principalmente dai leucociti, sono uno delle principali cause di alterazione della qualità del seme potendo diminuire la integrità cromatinica nucleare e quindi la percentuale di frammentazione del DNA spermatico come anche della morfologia degli spermatozoi.
Un aumento patologico delle concentrazioni di ROS nel liquido seminale, come avviene nelle prostato-vescicoliti batteriche ed abatteriche e nelle prostatiti croniche ma anche nel varicocele, può provocare un aumento proporzionale e significativo dell'indice di frammentazione del DNA spermatico con conseguente riduzione della capacità fecondante del seme stesso.
Quindi è molto importante nei pazienti dispermici provare a migliorare la qualità degli spermatozoi da un lato riducendo le cause e fattori di rischio e dall'altro iniziando delle terapie di difesa antiossidante (TAC o capacità antiossidante globale) capaci di riequilibrare il bilancio ossidativo del liquido seminale. Queste terapie prevedono l'uso di molecole ad attività scavenger quali superossido dismutasi, acido ascorbico glutatione perossidasi ecc.

RADICALI OSSIDATIVI o ROS:
- anione superossido
- perossido di idrogeno
- radicali idrossilici

CAPACITA' ANTIOSSIDANTE (TAC)
Sostanze *scavenger*:
- superossido dismutasi
- glutatione perossidasi
- acido ascorbico

UN ALTERATO RAPPORTO ROS/TAC A FAVORE DEI ROS, PER RIDOTTA QUANTITÀ DI SOSTANZE TAC o SCAVENGER, PUO' ALTERARE LA CAPACITÀ FECONDANTE DELLO SPERMATOZOO

Su la base di queste considerazioni, i trattamenti non a base di ormoni ma con sostanze antiossidanti che combattono lo stress ossidativo, causa di ridotta funzionalità spermatica e capacità fecondante, sono entrati a pieno titolo nel prontuario farmacologico dell'andrologo.
L'uso di sostanze nutraceutiche ad attività antiossidante, specialmente nelle dispermie idiopatiche, può portare quindi al miglioramento dei parametri seminali con conseguente aumento delle percentuali di gravidanza e di bambini nati.

ANTIOSSIDANTI

- coenzima Q10
migliora concentrazione e motilità spermatica

- carotenoidi
migliora concentrazione e motilità spermatica, e riduce il danno al DNA

- acido ascorbico o vi. C
migliora concentrazione e motiltà spermatica

- glutatione
migliora la concentrazione, motilità e morfologia spermatica

- vitamina E
migliora la motilità spermatica

- carnitina
migliora la concentrazione e la motilità spermatica

- N-acetilcisteina
migliora la viscosità e motilità, previene il danno al DNA

- astaxantina
migliora la motilità spermatica

Numerosi *trial* clinici sono stati eseguiti per valutare la reale efficacia dell'uso degli antiossidanti sulla fertilità maschile. Se l'*outcome* principale era il tasso di gravidanza per coppia, la somministrazione di antiossidanti nei partner di coppie infertili ha dato risultati incoraggianti. Se l'*outcome* principale era invece l'efficacia sui parametri seminali, si osserva un significativo miglioramento specialmente della motilità spermatica e della frammentazione del DNA spermatico dopo trattamento con antiossidanti.
Riguardo invece l'effetto della supplementazione di antiossidanti sui parametri spermatici "nel tempo", i migliori risultati si sono ottenuti dopo 3/6 mesi di terapia mentre i controlli a 9/12 mesi davano risultati minori.
Questi studi quindi fanno ritenere utile l'uso di antiossidanti per gli uomini affetti da dispermia e da infertilità idiopatica.

Bibliografia

1. *Efesoy O, Cayan S, Akbay E; The efficacy of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone in the Treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. J Androl, 2009; 30, 679-684*
2. *Warne D, Decosterd G Okada I, Yano Y, Koide N, Howles M, A combinant analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human folicle- stimulating hormone and human chorionic gonadotropin Fert Steril 2009; 92 (2) 594*
3. *Balercia G,Gandini L, Lenzi A, Lombardo F (eds). Antioxidants in andrology. Springer, Switzerland, 2017.*
4. *Grande G, Graziani A, Scafa R, Garolla R., Santi D. FSH therapy in male factor Infertility: evidence and factors which might predict the response. Life 2024, 14,969*
5. *Caroppo E, Niederberger CS. Follicle--stimulating hormone treatment for male factor infertility. Fertil Steril 2023 feb;119(2) 173-179*
6. *Grande G, Scafa R, Graziani A Ferlin A. Terapia del fattore maschile di infertilità. L'endocrinologo 2025 26:277284*
7. *Aitken RJ, De IuliisGN, Finnie JM, Hedges A, McLachan RI. Analysis of the relationship between oxidative stress, DNA damage and sperm vitalyty in a patient population: development of diagnostic criteria. Hum Reprod 2010; 10: 2415-2426.*
8. *Arlan M, Weinbauer GF, Schlatt S, Shahab M, Nieschlag E. FSH and testosterone, alone or in cobination initiative testiclar growth and increase the number of spermatogonia and Sertoli cells in a juvenile non-human primate (macaca mulatta). J. Endocrinol 1993; 136:235*
9. *Santi D, Granata AR, Simoni M, FSH treatment of male idiopathic infertility improvers pregnancy rate: a meta-analysis. Endocr Connect. 2015 Sep;4(3).*
10. *La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Mongioi LM, Cannarella R., Calogero AE. FSH therapy for idiophatic male infertility: four schemes are better than one.. Agng Male. 2020 Dec;23(5):50-755.*
11. *Naelitz BD, Jiang T., Munoz--Lopez C, Sigalos JT, Modiri N, Cannarella R, Mills JN, Parekh N, Nowacki AS, Vij SC, Eleswarapu SV, Lundy SD. Testosterone and luteinizing hormone predict semen parameter improvment in infertile men treated with anastrozole Fertil Steril 2023 Oct; 120 (4): 746-754.*

Valutazione diagnostica della coppia infertile: Un percorso personalizzato verso la genitorialità

Dott. Domenico Danza – Direttore Mediterraneo Medicina della Riproduzione, Salerno

ABSTRACT

Negli ultimi decenni, la diffusione delle tecniche di riproduzione assistita (PMA: ICSI FIVET) ha visto un notevole incremento, in parte dovuto alla loro semplificazione e all'accessibilità crescente. Tuttavia, questo fenomeno può condurre ad una riduzione degli approfondimenti diagnostici, che potrebbero invece guidare verso percorsi terapeutici alternativi, più graduali e intrinsecamente legati ai principi della Medicina Riproduttiva di precisione. L'obiettivo di questo articolo è esplorare i principali elementi da considerare nel contesto della fertilità di coppia, enfatizzando l'importanza di una valutazione diagnostica approfondita, multidisciplinare e personalizzata prima di ricorrere a tecniche di PMA avanzate. In particolare, si esaminerà come un approccio graduale, orientato su criteri di personalizzazione, possa offrire soluzioni terapeutiche alternative che promuovano la genitorialità in modo meno invasivo, ottimizzando le probabilità di successo a lungo termine e minimizzando i rischi iatrogeni.

INTRODUZIONE

Le tecniche di riproduzione assistita (PMA), come la fertilizzazione in vitro (FIV-ICSI), sono diventate una prassi consolidata per affrontare le difficoltà di fertilità, contribuendo significativamente al raggiungimento della genitorialità per molte coppie. Tuttavia, questo tipo di intervento spesso implica una serie di processi medici invasivi, costosi e stressanti. L'adozione di PMA, sebbene spesso efficace, non sempre risolve le cause sottostanti dell'infertilità e potrebbe non essere la soluzione più idonea per ogni coppia, inoltre c'è da rilevare che nonostante i notevoli progressi tecnologici in questo campo non vi è stato nel tempo un parallelo aumento dei successi riproduttivi probabilmente da ricondurre a mancata identificazione e correzione di cofattori responsabili della condizione di infertilità. È qui che emerge l'importanza di un percorso diagnostico completo e personalizzato ed eventualmente integrato da dati genetici, metabolomici e fenotipici, che consideri inoltre le specifiche esigenze della coppia in modo da massimizzare le probabilità di successo identificando eventuali alternative terapeutiche o approcci più graduali e meno invasivi, in linea con un modello di cura personalizzato.

LE TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA: VANTAGGI E LIMITI IN OTTICA DI PERSONALIZZAZIONE

Le PMA offrono numerosi vantaggi per le coppie che affrontano l'infertilità, inclusa la capacità di superare molteplici problematiche di fertilità, come l'ostruzione delle tube o la bassa qualità degli spermatozoi. Tuttavia, il privilegiare in prima istanza il ricorso a tali tecniche potrebbe escludere l'identificazione e l'eventuale trattamento di altri cofattori della condizione di infertilità. Sovrappeso, stress, consumo di sostanze tossiche, stile di vita, patologie associate, possono suggerire in molti casi approcci terapeutici non necessariamente invasivi, o eventualmente se opportunamente trattati incidere favorevolmente sulle tecniche utilizzate. Prima di intraprendere la PMA. Ad esempio, la profilazione genomica può identificare varianti genetiche che predispongono a disordini metabolici o ormonali, permettendo interventi mirati. Inoltre, tecniche come l'inseminazione intrauterina (IUI) o la stimolazione ovarica leggera possono essere efficaci in casi selezionati, identificati grazie a un'attenta stratificazione del rischio e del profilo della coppia, senza necessitare di interventi più complessi e costosi.

PRINCIPIO DI GRADUALITÀ NELL'APPROCCIO TERAPEUTICO

Il principio di gradualità implica un approccio passo dopo passo, partendo, nei casi opportunamente selezionati, dalle soluzioni meno invasive e aumentando l'intensità del trattamento solo se strettamente necessario. In questo contesto, è essenziale che il percorso terapeutico non si basi su una diagnosi non sufficientemente approfondita, che spinga subito verso la PMA, ma consideri un piano di trattamento personalizzato che affronti prima le possibili cause reversibili dell'infertilità, attraverso un'analisi molecolare e funzionale. Ad esempio, in presenza di infertilità idiopatica, un approccio iniziale, in casi selezionati, ed entro certi limiti, potrebbe includere cambiamenti dello stile di vita, come migliorare l'alimentazione (dieta pro-fertilità basata su analisi del microbioma e metabolomica), aumentare l'attività fisica, e ridurre lo stress (con interventi psicologici personalizzati), prima di ricorrere a tecniche di fertilizzazione assistita. Similmente, l'uso di terapie ormonali mirate per regolarizzare il ciclo mestruale (basate su profili ormonali dettagliati e recettoriali) o il trattamento di infezioni subcliniche (diagnosticate con tecniche molecolari avanzate) potrebbero risolvere problemi di fertilità senza la necessità di interventi invasivi. Una Medicina Riproduttiva orientata su criteri di "precisione/personalizzazione permette di identificare con maggiore accuratezza quali coppie beneficeranno maggiormente di questi interventi di primo livello.

IL RUOLO CRUCIALE DELL'ANAMNESI E DELLA GENOMICA RIPRODUTTIVA

Un'accurata anamnesi è un momento fondamentale nella valutazione della coppia infertile, attraverso l'identificazione dei principali fattori prognostici (quali età femminile, durata dell'infertilità, precedenti gravidanze, storia di PID o endometriosi, chirurgia pelvica, varicocele o patologia testicolare, abitudini di vita uso di farmaci interferenti) ci consente di identificare la causa dell'infertilità nella maggior parte dei casi già prima degli esami strumentali, fornendo una guida importante per una corretta stratificazione temporale del percorso diagnostico/terapeutico.

In un'ottica di Medicina Riproduttiva di "precisione", l'anamnesi integrata con una profilazione genomica e genetica avanzata di fatto può fornire importanti elementi di supporto per la diagnosi dell'infertilità di coppia, consentendo di identificare cause genetiche prima non riconosciute, ad esempio nei casi di infertilità inspiegata, aborti spontanei ricorrenti, fallimenti ripetuti di PMA, età riproduttiva avanzata e storia familiare di malattie genetiche. Tra le principali indagini rientrano: l'analisi di varianti genetiche associate alla risposta ovarica e alla spermatogenesi, utile per prevedere la risposta alla stimolazione ovarica o individuare cause genetiche di oligo/azoospermia; gli studi epigenetici e del microbioma riproduttivo, che valutano l'influenza di fattori ambientali e della flora batterica sulla fertilità e sull'impianto embrionale; il cariotipo, per identificare anomalie cromosomiche come traslocazioni e delezioni; la ricerca di microdelezioni del cromosoma Y negli uomini con grave alterazione del liquido seminale; i test per malattie ereditarie (ad esempio fibrosi cistica o sindrome di Turner); lo studio dei polimorfismi dei fattori della coagulazione, associati a rischio di abortività ; e le tecniche di diagnosi genetica preimpianto in PMA che consentono di valutare la qualità degli embrioni.
Un aspetto fondamentale nella gestione dell'infertilità è indubbiamente la corretta sequenza degli esami diagnostici, che deve essere condotta in modo sistematico e graduale, ma con la capacità di accelerare il percorso quando i dati suggeriscono un intervento più complesso. L'obiettivo è quello di stratificare il rischio e guidare le decisioni terapeutiche, evitando ritardi inutili o interventi inappropriati.

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO: ASPETTI PRINCIPALI

- **Diagnosi Completa e Approfondita con Biologia Molecolare e Omics:** Una valutazione accurata delle cause di infertilità è essenziale per un trattamento personalizzato. La diagnostica deve includere esami per l'infertilità maschile (analisi dello sperma avanzate, frammentazione del DNA e test genetici) e femminile (test ormonali dinamici, ecografie dettagliate, valutazione pervietà tubarica, ricerche batteriologiche con tecniche avanzate, isteroscopia con eventuali biopsie endometriali, indagini genetiche, analisi del microbioma riproduttivo, test di recettività endometriale (ove necessario). La diagnosi precoce di problemi reversibili o trattabili, supportata da dati molecolari e genomici, può migliorare significativamente le probabilità di concepimento senza ricorrere necessariamente alla PMA come prima scelta terapeutica o implementandone l'efficacia.

- **Stile di vita, benessere psicologico e un intervento personalizzato:** Il benessere psico-fisico della coppia gioca un ruolo centrale nel trattamento dell'infertilità. Stress, ansia e altri fattori emotivi possono influire negativamente sulle probabilità di concepimento. È fondamentale che il percorso terapeutico consideri anche il supporto psicologico mirato, per affrontare le difficoltà emotive legate al desiderio di genitorialità, proponendo interventi basati su evidenze scientifiche e sulle esigenze individuali (es. tecniche di rilassamento, terapie cognitivo-comportamentali integrate). La Medicina di "precisione" in questo ambito implica anche l'identificazione di profili di rischio psicologico e l'offerta di percorsi di supporto modulati.

- **Approcci terapeutici graduali e guidati da biomarcatori:** L'inseminazione intrauterina (IUI), la stimolazione ovarica e i trattamenti ormonali possono rappresentare alternative efficaci e meno invasive rispetto alla PMA. L'uso di queste tecniche, monitorato attentamente con biomarcatori di risposta (es. livelli ormonali specifici, ecografia follicolare 3D), può spesso condurre a risultati positivi in coppie con problemi di fertilità non gravi, riducendo il bisogno di ricorrere alla FIVT/ICSI. La scelta del regime terapeutico (es. tipo e dose di gonadotropine) viene personalizzata in base al profilo genetico della paziente e alla sua riserva ovarica.

- **Educazione, consapevolezza della coppia e decision-making condiviso:** Informare adeguatamente le coppie sui vari approcci terapeutici e sui rischi e benefici di ciascuno è fondamentale per una scelta consapevole. In un contesto di Medicina Riproduttiva di Precisione, le informazioni fornite devono includere la probabilità di successo attesa per quella specifica coppia, basata sulle proprie caratteristiche cliniche, genetiche e di stile di vita. Le coppie dovrebbero essere supportate nella comprensione delle opzioni a loro disposizione e nel prendere decisioni basate su dati scientifici (anche i propri dati genomici) e sulla loro situazione specifica.

- **Monitoraggio, Follow-up e Adattamento Terapeutico Continuo:** Un percorso terapeutico graduale e di precisione richiede un monitoraggio costante della risposta ai trattamenti, per adattare le strategie terapeutiche in base alle necessità della coppia. L'approccio deve essere dinamico e flessibile, con un continuo aggiornamento delle linee guida terapeutiche in base ai risultati ottenuti, ai nuovi dati diagnostici e all'emergere di nuove evidenze scientifiche. L'uso di piattaforme di analisi di big data e intelligenza artificiale può supportare l'ottimizzazione dei percorsi terapeutici individuali.

IL FATTORE LIMITANTE DELL'ETÀ E DELLA RISERVA OVARICA NELLA MEDICINA DI PRECISIONE

Infine elemento di importanza cruciale da considerare durante il percorso diagnostico terapeutico dell'infertilità è l'età dei partner, in particolare quella della donna. L'età è uno dei principali fattori limitanti nel trattamento dell'infertilità femminile, con una significativa riduzione della fertilità dopo i 35 anni la tempistica deve essere considerata variabile clinica attiva nella pianificazione terapeutica. Ritardi ingiustificati possono compromettere l'efficacia dei trattamenti, mentre un ricorso prematuro a tecniche complesse può determinare sovra-trattamento.

CONCLUSIONI

Un approccio alla fertilità, che privilegia la PMA come soluzione rapida, rischia di tralasciare altre possibilità terapeutiche che potrebbero essere altrettanto efficaci ma meno invasive. L'integrazione del principio di gradualità con i fondamenti della medicina riproduttiva di "precisione ",basata su una diagnosi

accurata e multi-omica, in prospettiva dell'adozione di tecniche terapeutiche meno invasive ma mirate, in casi selezionati, rappresenta un passaggio importante per affrontare l'infertilità in modo etico, sostenibile e rispettoso del benessere psico-fisico di entrambi i partner, promuovendo esiti riproduttivi ottimali e minimizzando l'impatto negativo dei trattamenti L'infertilità non è esclusivamente una condizione biologica, ma un evento esistenziale e relazionale che coinvolge profondamente l'identità individuale e l'equilibrio di coppia. La personalizzazione della diagnostica e della terapia non può quindi limitarsi ai parametri clinici, ma deve integrare sistematicamente la dimensione psicologica: significato attribuito alla genitorialità, modalità di coping, qualità della comunicazione e tenuta emotiva nei fallimenti. Un approccio bio-psico-relazionale consente di migliorare l'aderenza terapeutica, ridurre il drop-out e sostenere la coppia non solo verso la gravidanza, ma verso un percorso consapevole e condiviso.

Bibliografia

1. *Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. Journal of Urology. 2021;205(1):36-43. PMID: 33295257. →Linee guida evidence-based sulla valutazione diagnostica dell'infertilità maschile.*
2. *Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part II. Journal of Urology. 2021;205(1):44-51. PMID: 33295258. →Raccomandazioni su gestione clinica, tecniche di PMA e trattamenti nell'infertilità maschile.*
3. *Van den Eede B. Investigation and treatment of infertile couples: ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. Human Reproduction. 1995;10(5):1246-1271. PMID: 7657775. →Linee guida ESHRE sulla valutazione diagnostica della coppia infertile.*
4. *Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility. Human Reproduction. 2023;38:1881-1890. → Linee guida ESHRE sulla diagnosi e gestione dell'infertilità inspiegata.*
5. *WHO (World Health Organization). WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th edition. Geneva: WHO; 2021. →Manuale di riferimento per diagnosi laboratoristica dell'infertilità maschile.*
6. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertility and Sterility.*
7. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertility and Sterility.*
8. *Bhasin S., et al. Approach to the evaluation of male infertility. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*
9. *Zegers-Hochschild F., et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Human Reproduction.*
10. *Esteves SC, Roque M, et al. Genetic testing in male infertility. Fertility and Sterility.*
11. *Yahaya TO, Liman UU, et al. Genes predisposing to syndromic and nonsyndromic infertility: a narrative review. →Analisi dei geni coinvolti nell'infertilità maschile e femminile e del ruolo della genetica nella medicina riproduttiva.*
12. *Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nature Reviews Urology.*
13. *Simoni M., et al. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome. Human Reproduction Update.*

Diagnosi pre impianto, principi e criteri di utilizzo

Dott. Girolamo Landino – Direttore centro PMA – C.C. Tortorella, Salerno

INTRODUZIONE

Questo documento è stato redatto consultando le opinioni più recenti della comunità scientifica con l'intento di fornire delle chiare spiegazioni sulle metodiche e di stimolare l'opinione del lettore sulla scelta delle giuste indicazioni al loro utilizzo.
La Pgt è un test che dà informazioni alla coppia in merito alla possibile presenza di anomalia cromosomiche (PGT-A), riarrangiamenti cromosomici come inversioni, traslocazioni, delezioni e duplicazioni (PGT-SR) e malattie monogeniche (PGT-M).
Essa presuppone il ricorso a una tecnica di fecondazione assistita e viene effettuata su embrioni allo stadio di blastocisti in 5°-6° giornata di sviluppo, prelevando 5-10 cellule dallo strato del trofoectoderma ossia da quello che provvederà alla formazione della placenta e degli annessi fetali (Cimadomo, 2016; Maggiulli, 2019).
Se ne raccomanda l'esecuzione in laboratori che seguano le indicazioni italiane ed internazionali (ESHRE PGT Consortium SC, 2020) oltre che in grado di produrre una casistica sufficiente al fine di garantire la massima efficienza ed attendibilità della procedura.

INDICAZIONI

Sono diverse a seconda del tipo di PGT eseguita.
La PGT-A: è indicata in caso di età materna avanzata, multipli fallimenti di impianto embrionario, poliabortività, pregresse cromosomopatie nella coppia, mosaicismi in uno o entrambi i partners.
La PGT-M: è indicata nei casi in cui vi sia in uno dei partners una malattia genetica che si desidera non trasmettere alla prole, in particolare malattie autosomiche dominanti o recessive e legate ai cromosomi sessuali.
La PGT-SR: è indicata quando uno dei partners o entrambi presentino delle inversioni, traslocazioni, delezioni o duplicazionidi tratti cromosomiali al fine di evidenziarne sbilanciamenti o ulteriori riarrangiamenti negli embrioni.

ESECUZIONE DELLE PROCEDURE

in tutti i casi, dopo la biopsia eseguita in laboratorio, gli embrioni vengono criopreservati ed i campioni inviati al laboratorio di citogenetica che eseguirà l'analisi richiesta fornendo il risultato nel giro di 15-20 giorni.
PGT-A: consiste nell'individuazione di aneuploidie e quindi di anomalie del numero dei cromosomi.
L'individuazione di embrioni euploidi, al di là delle indicazioni alla procedura già elencate precedentemente, riduce il tempo per ottenere la gravidanza riducendo soprattutto gli aborti spontanei e quelli terapeutici dopo individuazione di cromosomopatie in gravidanza (Cornelisse, 2020; Ma, 2023).
La PGT-A è un test genetico con elevata specificità e sensibilità quindi pochi falsi positivi e falsi negativi tuttavia la sua interpretazione non è semplice in casi di mosaicismo (presenti in circa il 5% delle biopsie) poiché il dato proveniente dall'analisi del trofoectoderma potrebbe non essere corrispondente a quello della massa interna cellulare che non viene bioptizzata.
Pur individuando gli embrioni euploidi, data la presenza seppur bassa di falsi negativi, non è possibile esimersi dall'esecuzione dei normali test prenatali in caso di gravidanza.
PGT-M: in questo caso, sarà necessario eseguire un percorso preliminare basato sul cosiddetto set-up preclinico ossia la formazione di sonde di DNA attraverso metodologie quali il sequenziamento *Next Generation Sequencing* (NGS), piattaforme di *Chromosomal Microarray Analysis* (CMA), il sequenziamento Sanger e la qPCR.
Le sonde vengono ottenute attraverso l'acquisizione, quando possibile, di saggi di sangue non solo dei componenti la coppia ma anche dei genitori e dei fratelli.
Successivamente alla preparazione delle sonde di DNA specifiche si potrà procedere all'esecuzione della biopsia e alla successiva analisi di ricerca della malattia monogenica indagata attraverso le sonde create.
È opportuno associare alla PGT-M la PGT-A per escludere che un embrione non portatore della malattia genetica ricercata sia aneuploide.
PGT-SR
I soggetti portatori di traslocazioni, duplicazioni, delezioni o inversioni hanno una condizione, spesso riscontrabile anche nei loro familiari, cosiddetta bilanciata, che può essere tramessa alla prole o meno. il grado di fertilità di questi pazienti si abbassa perché la loro alterazione può sbilanciarsi in alcuni dei loro embrioni che avendo un corredo cromosomico alterato non si impiantano oppure danno luogo ad aborti.
Anche in questo caso la consulenza genetica metterà a punto la metodica da utilizzare e la ricerca nei familiari della stessa alterazione ma non sarà necessario alcun set up preclinico a meno che la lunghezza del riarrangiamento non sia inferiore al limite di risoluzione della piattaforma utilizzata dal laboratorio, in quel caso sarà necessario strutturare un set-up preclinico come nella PGT-M.
Con le metodiche utilizzate oggi (NGS) è possibile rilevare non solo gli sbilanciamenti indotti dalle alterazioni note ma anche quelli de *novo*.

MONITORAGGIO CLINICO DELLA GRAVIDANZA A SEGUITO DI PGT

È importante discutere con le coppie l'argomento e sensibilizzarle rispetto al fatto che in nessun caso di PGT sarà possibile escludere la presenza di anomalie cromosomiche nel feto sia per effetto del basso tasso di falsi negativi che per i mosaicismi oltre che per l'estensione e il tipo di esame eseguito.
In caso di rischio normale, correlato cioè al tasso di falsi negativi del 1% la maggior parte delle coppie deciderà di non eseguire i

test prenatali invasivi avendo escluso il 99% delle problematiche riducendo quindi notevolmente la percentuale di esecuzione dei test invasivi.
Nel caso in cui l'esito della biopsia fosse dichiaratamente meno valido rispetto allo standard sarà opportuno discutere con la coppia e valutare eventuali approfondimenti.
Ad esempio in caso di PGT-SR sarà necessario considerare se sia stata effettuata una ricerca solo dei punti critici parentali o se il test sia esteso e quindi in grado di rilevare riarrangiamenti strutturali de novo e quindi differenti da quelli presenti nei genitori; nel primo caso sarà necessario considerare i rischi residui e correlarli all'età materna (Mateau-Brull, 2019; Fan, 2022).
Nel caso di esecuzione di test invasivi sarà necessario valutare che tipo di test eseguire con maggiore considerazione verso l'amniocentesi che consentirebbe l'esecuzione del test su cellule fetali e non ancora una volta placentari come in caso di villocentesi esame che può essere invece considerato in caso di malattie monogeniche vista la derivazione meiotica della mutazione e quindi la distribuzione omogenea sia nella linea cellulare del trofoectoderma che in quella fetale.
Non è utile eseguire i test prenatali non invasivi in quanto sono meno sensibili e specifici rispetto alla PGT-A e comunque andrebbero ad analizzare DNA proveniente dalla stessa linea cellulare già esaminata con la PGT-A.
È assolutamente invece consigliabile eseguire i normali controlli ecografici della gravidanza ossia ecografia del primo trimestre con traslucenza nucale, ecografia morfologica e di accrescimento (Riestenberg, 2021).

MOSAICISMI

In una certa percentuale di biopsie si rileva un profilo cromosomico intermedio tra euploidia e aneuploidia, attribuibile al mosaicismo del trofoectoderma.
In questi casi non è possibile attribuire con precisione l'entità di tale mosaicismo a effettiva presenza biologica o ad amplificazione dovuta a tecniche di laboratorio.
Ad oggi vi è però un consenso rispetto al fatto che questi embrioni possano essere trasferiti avendo un tasso di anomalie cromosomiche simile a quello degli embrioni classificati euploidi (Capalbo, 2021).
In generale comunque i laboratori oggi tendono a quantificare il grado di mosaicismo o presunto tale in termini percentuali.
Il consenso attuale stabilisce che una percentuale inferiore al 50% definisca un mosaicismo di basso grado mentre percentuali superiori al 50% definiscono un mosaicismo di alto grado.
Evidenze derivanti anche da un recente studio europeo (ESHRE Working Group, 2022) stabiliscono in estrema sintesi, che gli embrioni classificati come a mosaicismo o presunto tale di basso grado, hanno le stesse percentuali di impianto e di rischio residuo di malattie cromosomiche pertanto possono essere impiantati, non devono essere ribioptizzati e non possono essere considerati dunque inadatti al processo di PMA. Sarebbe addirittura superfluo che segnalarli come a mosaico visto il loro *outcome* in termini di gravidanza.
In caso di mosaicismo di alto grado invece le percentuali di gravidanza sono più basse ed è consigliabile eseguire esami invasivi nel corso della eventuale gravidanza in caso di impianto.
In tal caso sarà necessario una consulenza approfondita con la coppia riguardo ai rischi e ai monitoraggi da eseguire e fornire informazioni specifiche al laboratorio che si dovesse occupare di eseguire un test su liquido amniotico in modo da predisporre lo stesso test nel modo più specifico e appropriato.

CONCLUSIONI

In un mondo di PMA attuale, certamente molto variegato, non si può non prendere in considerazione il fatto che alcuni strumenti possano talvolta essere proposti e utilizzati in modo improprio e quindi rappresentare per le coppie una risorsa incerta, talvolta non considerata ed altre sopravvalutata con il risultato di aiutare poco i pazienti e non fornire dati certi alla comunità scientifica.
La differenza di mezzi e digestione tra attività pubblica e privata genera in questo campo notevoli discostamenti rispetto a quelli che sarebbero i criteri di buonsenso o le raccomandazioni maggiori in base alle quali consigliare a una coppia l'esame, specie se si parla di PGT-A.
Le indicazioni all'esecuzione di una PGT-A sono sufficientemente chiare per consentirne un utilizzo corretto che faciliterebbe anche un'analisi e un'interpretazione dei dati più corretta.
Entrare nel merito richiederebbe una trattazione che non è oggetto del presente articolo ma in generale possiamo certamente asserire che l'utilizzo della PGT-A a tappeto come strumento per assicurare presunte percentuali di gravidanza più alte e quindi senza che siano presenti fattori di rischio come età materna avanzata, poliabortività, pregressi multipli fallimenti di impianto, cromosomopatie rilevate in precedenti gravidanze, rappresenta un modus operandi contestabile se non improprio, che non dimostra un miglioramento dell'outcome gravidico in un campione di coppie giovani e senza fattori di rischio che di base ha un'ottima prognosi.
Proporre in questi casi la PGT potrebbe solo aiutare quella piccolissima percentuale di coppie senza fattori di rischio in cui questi verrebbero fuori col tempo.
Volendo fare un paragone sarebbe come proporre l'amniocentesi a donne di età inferiore ai 35 anni e quindi a 20, 25, 30 anni senza fattori di rischio per aneuploidie e non ci sembra che questo sia mai stato fatto o proposto.
La Fecondazione assistita ha il compito di garantire alle coppie il massimo risultato con il minimo sforzo, questo è il principio a cui una medicina sana e moderna deve tendere.
Sappiamo bene che massimo e minimo in un campo di incertezza non rappresentano certo una garanzia ma intendiamo che tali termini debbano essere commisurati al sapiente utilizzo e gestione delle procedure per non appesantire fisicamente, emotivamente ed economicamente i pazienti.

Bibliografia

1. *Raccomandazioni SIGU sulle buone pratiche di diagnosi prenatale genetica dopo esecuzione di Test Genetico Preimpianto (PGT) 2024 Redatto da: GdL SIGU di Citogenomica, genetica prenatale e riproduttiva (coordinatore: Laura Bernardini; vice-coordinatori: Laura Cardarelli, Valentina Gatta) Estensori: Paola Battaglia1, Laura Bernardini2, Domenico Bizzoco3 , Antonio Capalbo4,7, Laura Cardarelli5, Ilaria Gabbiato6, Valentina Gatta7, Francesca Romana Grati8, Fortunato Lonardo9 , Antonio Novelli10, Maria Carla Pittalis1, Daniela Zuccarello6 1. U.O. Genetica Medica - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Bologna 2. Istituto Mendel, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza - Roma 3. Laboratorio di Genetica MEDIGENE - Roma 4. Juno Genetics, Reproductive Genetics - Roma 5. RDI - Gruppo Cerba HealthCare Italia - Limena, Padova 6. PGT Unit - UOC Genetica Epid. Clinica - Azienda Ospedale Università - Padova 7. Unità di Genetica Medica, CAST, Università di Chieti-Pescara - Chieti 8. Menarini Silicon Biosystems, Reproductive Precision Medicine Unit, Castel Maggiore (Bologna) 9. U.O.S.D. di Genetica Medica - A.O.R.N San Pio - Benevento 10. UOC Laboratorio di Genetica Medica - Ospedale Bambino Gesù, IRCCS – Roma*
2. *Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagiano A, Canipari R, Rienzi L. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. Biomed Res Int. 2016; 2016:7193075. doi: 10.1155/2016/7193075. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26942198; PMCID: PMC4749789. Cimadomo D, Soscia D, Vaiarelli A.*
3. *Maggiulli R, Capalbo A, Ubaldi FM, Rienzi L. Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing. Hum Reprod. 2019 Jul 8;34(7):1206-1214. doi: 10.1093/humrep/dez078. PMID: 31247100.*
4. *ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group; Kokkali G, Coticchio G, Bronet F, Celebi C, Cimadomo D, Goossens V, Liss J, Nunes S, Sfontouris I, Vermeulen N, Zakharova E, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa020. doi: 10.1093/hropen/hoaa020. PMID: 32500104; PMCID: PMC7257009.*
5. *ESHRE PGT Consortium Steering Committee; Carvalho F, Coonen E, Goossens V, Kokkali G, Rubio C, Meijer-Hoogeveen M, Moutou C, Vermeulen N, De Rycke M. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum Reprod Open. 2020 May 29;2020(3):hoaa021. doi: 10.1093/hropen/hoaa021. PMID: 32524036; PMCID: PMC7257038.*
6. *Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 8;9(9):CD005291. doi: 10.1002/14651858.CD005291.pub3. PMID: 32898291; PMCID: PMC8094272.*
7. *Ma S, Liao J, Zhang S, Yang X, Hocher B, Tan J, Tan Y, Hu L, Gong F, Xie P, Lin G. Exploring the efficacy and beneficial population of preimplantation genetic testing for aneuploidy start from the oocyte retrieval cycle: a real-world study. J Transl Med. 2023 Nov 2;21(1):779. doi: 10.1186/s12967-023-04641-2. PMID: 37919732; PMCID: PMC10623718.*
8. *Mateu-Brull E, Rodrigo L, Peinado V, Mercader A, Campos-Galindo I, Bronet F, García-Herrero S, Florensa M, Milán M, Rubio C. Interchromosomal effect in carriers of translocations and inversions assessed by preimplantation genetic testing for structural rearrangements (PGT-SR). J Assist Reprod Genet. 2019 Dec;36(12):2547-2555. doi: 10.1007/s10815-019-01593-9. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31696386; PMCID: PMC6911137.*
9. *Fan J, Zhang X, Chen Y, Zhang J, Zhang L, Bi X, Wang J, Huang X, Yan M, Wu X.Exploration of the interchromosomal effects in preimplantation genetic testing for structural rearrangements based on next-generation sequencing. Mol Genet Genomic Med. 2022 Sep;10(9):e2017. doi: 10.1002/mgg3.2017. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35941827; PMCID: PMC9482390.*
10. *Riestenberg CK, Mok T, Ong JR, Platt LD, Han CS, Quinn MM. Sonographic abnormalities in pregnancies conceived following IVF with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). J Assist Reprod Genet. 2021 Apr;38(4):865-871. doi: 10.1007/s10815-021- 02069-5. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33534049; PMCID: PMC8079593.*
11. *Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Patassini C, Fabiani M, Cimadomo D, Benini F, Farcomeni A, Cuzzi J, Rubio C, Albani E, Sacchi L, Vaiarelli A, Figliuzzi M, Findikli N, Coban O, Boynukalin FK, Vogel I, Hoffmann E, Livi C, Levi-Setti PE, Ubaldi FM, Simón C. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. Am J Hum Genet. 2021 Dec 2;108(12):2238-2247. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.002. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34798051; PMCID: PMC8715143.*
12. *ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism; De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, Mcheik S, Rubio C, Sermon K, Sfontouris I, Spits C, Vermeesch JR, Vermeulen N, Wells D, Zambelli F, Kakourou G. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. Hum Reprod Open. 2022 Nov 7;2022(4): hoac044. doi: 10.1093/hropen/hoac044. PMID: 36349144; PMCID: PMC9637425.*

Ovodonazione in italia

Dott.Vincenzo Rocco – Direttore Sanitario, Centro Fertilitas, Salerno

L'ovodonazione (o donazione di ovociti) è una tecnica di **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** di tipo eterologo, in cui gli ovociti (ovuli) vengono donati da una donna fertile a una donna ricevente che non può ottenere una gravidanza con i propri ovociti. Gli ovuli donati vengono fecondati in vitro con lo sperma del partner della ricevente (o di un donatore) e gli embrioni così formati vengono poi trasferiti nell'utero della donna che desidera avere un bambino.

QUALI SONO I PUNTI CHIAVE DELL'OVODONAZIONE IN ITALIA

- In Italia la **fecondazione eterologa**, e quindi l'ovodonazione, è l**egale dal 2014** grazie a una sentenza della **Corte Costituzionale n.162/2014** che ha eliminato il divieto contenuto nella vecchia legge 40/2004.
- La donazione deve essere **volontaria, anonima e gratuita:** non è consentito il pagamento per la donazione di ovuli.
- È consentita a coppie maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, la legge impone anche requisiti su **età e condizioni della coppia** (convenzionalmente donne fino a circa **50 anni** e uomini fino a circa **65 anni**), a cui sia stata diagnosticata una patologia causa di infertilità o sterilità assoluta e irreversibile.
- Poiché in Italia c'è carenza di donatrici locali, la maggior parte delle cliniche si appoggia a **banche di gameti estere** (principalmente Spagna e Grecia) per l'importazione di ovociti vitrificati.

In diverse regioni l'ovodonazione è inclusa nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza).

ANONIMATO E DIRITTI

- **Anonimato:** La donazione è anonima, volontaria e gratuita. Non è possibile scegliere la donatrice, ma si garantisce la compatibilità dei fenotipi (caratteristiche fisiche come colore di occhi e capelli) tra donatrice e ricevente.

Il donatore/donatrice **non acquisisce diritti genitoriali sul bambino nato**

- **Dove rivolgersi:** i centri pubblici e privati sono autorizzati dall'ISS e elencati nel *Registro Nazionale PMA dell'Istituto Superiore di Sanità*.
- Le probabilità di successo per ciclo sono elevate, spesso superiori al 70%, poiché gli ovociti provengono da donatrici giovani e sane.
- Per quanto riguarda il percorso dell'ovodonazione con **ovociti vitrificati**, la clinica italiana spiega alla coppia come avviene il percorso dell'ovodonazione, richiede le caratteristiche fisiche, la fotografia, i gruppi sanguigni alla coppia che vuole intraprendere il percorso dell'ovodonazione e le invia alla banca estera che, a quel punto, propone la donatrice. Quando il medico che ha in cura la coppia accetta la donatrice proposta, si conferma il lotto di ovociti che vuole importare.
- Normalmente si possono importare Lotti di 4, 6, 8 o 10 ovociti. Questo dipende sia dal numero di embrioni si vogliono formare, sia dalla qualità del campione seminale del partner. Inoltre, occorre considerare anche se la coppia vuole o meno eseguire diagnosi preimpianto nel percorso di ovodonazione. A quel punto la banca estera e la clinica italiana si mettono d'accordo per la data in cui importare gli ovociti.
- Una volta che gli ovociti sono arrivati nella clinica italiana, la paziente può iniziare la preparazione endometriale con la prima mestruazione successiva. Normalmente la preparazione endometriale avviene in maniera farmacologica utilizzando gli estrogeni e la somministrazione inizierà dal primo giorno del ciclo.
- A distanza di 7-9 giorni dall'inizio della terapia si esegue un'ecografia transvaginale per verificare lo stato dell'endometrio, che deve avere uno spessore di almeno 6 mm e struttura trilaminare. A quel punto si può programmare lo scongelamento degli ovociti. Il giorno dello scongelamento degli ovociti, il partner maschile si reca alla clinica per rilasciare il campione seminale in modo che il laboratorio possa effettuare la fecondazione *in vitro*.
- Il giorno successivo alla fecondazione *in vitro* sapremo il numero degli embrioni iniziali che si sono formati. Gli embrioni rimangono in coltura fino al quinto giorno di sviluppo, prima di procedere con il trasferimento della blastocisti migliore. Le blastocisti in sovrannumero vengono congelate.
- L'importazione delle blastocisti prevede un altro percorso. Si inizia congelando il campione seminale del partner maschile nella clinica italiana e trasportandolo nella clinica estera dove viene eseguita la selezione della donatrice. Una volta confermata dal medico che ha in carico la coppia ricevente, la donatrice inizia la stimolazione ovarica, al termine della quale va a fare il prelievo ovocitario. A quel punto, il campione seminale arrivato dall'Italia nella clinica estera viene utilizzato per l'inseminazione degli ovociti donati e le blastocisti che si formano vengono congelate.

La blastocisti rientra quindi nella clinica italiana insieme a tutte le informazioni relative agli esami eseguiti sia sulla donatrice sia sulle blastocisti. Una volta che le blastocisti

arrivano in Italia, con la successiva mestruazione la donna ricevente può iniziare la preparazione endometriale Da questo punto in poi, il percorso coincide essenzialmente con il precedente. Anzitutto, si procede con l'ecografia transvaginale per verificare che l'endometrio sia pronto per eseguire il transfer, si programma il transfer e 5 giorni prima, verrà aggiunto il progesterone, che modifica l'endometrio e lo rende idoneo e pronto per accettare la blastocisti che andremo a trasferire.

Il tasso di sopravvivenza delle blastocisti allo scongelamento è decisamente più elevato rispetto a quello degli ovociti, perché ha un tasso di sopravvivenza quasi del 99%. Quindi, molti centri ultimamente si sono convertiti al percorso dell'ovodonazione con questo sistema, perché si ha una resa migliore del tasso di successo inteso come test di gravidanza positivo. Qual è il risvolto negativo di questo tipo di seconda opzione? Vale per quelle coppie in cui non si ha un fattore maschile, dove la qualità del campione seminale è buona; di conseguenza, sia il congelamento sia lo scongelamento del campione seminale non riduce il tasso di fecondazione quindi di formazione delle blastocisti, della loro qualità. Naturalmente, nei casi in cui la qualità spermatica è ridotta, è meglio che si importino gli ovociti, in maniera tale da avere una resa migliore.

Quindi non esiste a priori un sistema migliore tra i due, il percorso da intraprendere va valutato dal medico che ha in cura la coppia, in base alla situazione particolare personale di ciascuna coppia.

Bibliografia

1. *Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, Gonzalez A, Tersoglio S, Marlia C.*
2. *ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: an iatrogenic complication of heterologous assisted reproductive technology-induced pregnancy. Zuppa AA, Cardiello V, Lai M, Cataldi L, D'Andrea V, Romagnoli C.*
3. *Delivery and feto-neonatal outcomes of diamniotic twin pregnancies in women with no chronic disease or gestational complications: impact of mode of conception. Algeri P, Ornaghi S, Vaglio Tessitore I, Brienza L, Cozzolino S, Incerti M, Vergani P.*

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



www.valutareinsanita.it