

La fecondazione in vitro: FIVET e ICSI

La fecondazione in vitro è una tecnica di procreazione assistita extracorporea. Questo significa che l'incontro e l'unione della cellula uovo e dello spermatozoo avviene all'esterno del corpo femminile, sotto la lente di un microscopio. L'embrione creato in vitro viene riposto nell'utero della donna dopo poche ore dalla fecondazione, ai primissimi stadi cellulari, e nella culla materna il piccolo embrione torna al suo ambiente naturale.

Indicazioni della FIVET

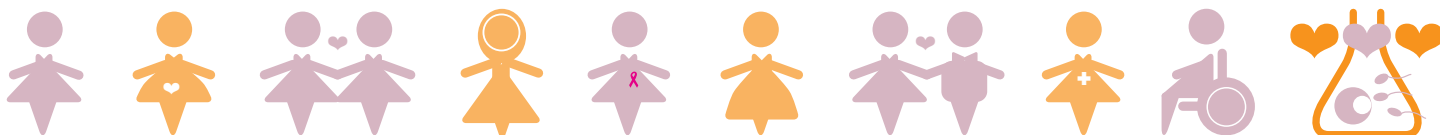
Una delle principali indicazioni è l'**occlusione tubarica**. Le tube possono chiudersi per svariati motivi, ad esempio dopo un'infezione dovuta a infezioni sessuali pericolose, a infiammazioni pelviche o a una peritonite. Talvolta la legatura tubarica è stata scelta dalla donna stessa per ottenere una sterilizzazione permanente: se si è pentite l'unica strada rimane la fecondazione in vitro che non prevede in alcun modo l'intervento della funzione delle tube.

La sterilità inspiegata di lunga durata. Si parla in questi casi di "eziologia sconosciuta", una situazione difficile da comprendere a cui anche la medicina moderna non sa trovare spiegazione. Talvolta la coppia ha già fallito cicli con tecniche più semplici come ad esempio le inseminazioni, anch'esse indicate in una storia di sterilità apparentemente immotivata. In questi casi la FIVET è decisamente un importante test diagnostico: al microscopio infatti è possibile vedere direttamente i processi di fecondazione fra uova e spermatozoi della coppia e dunque comprendere a fondo quali sono le difficoltà di concepimento.

I **difetti del liquido seminale** rappresentano un'altra importante indicazione, soprattutto in caso di alterazioni medio-gravi del seme, sia in termini di numerosità che di mobilità. In caso di danno grave sarà invece indicata una ICSI in cui bastano davvero pochi spermatozoi per diventare comunque padre (approfondisci al capitolo dedicato). Il rationale della FIVET è quello di avvicinare quanto più possibile gli spermatozoi alle cellule uovo, fino a riportarli nella stessa provetta, in una medesima goccia di terreno di coltura: la vicinanza favorisce la loro unione e aiuta ad ottenere la fecondazione.

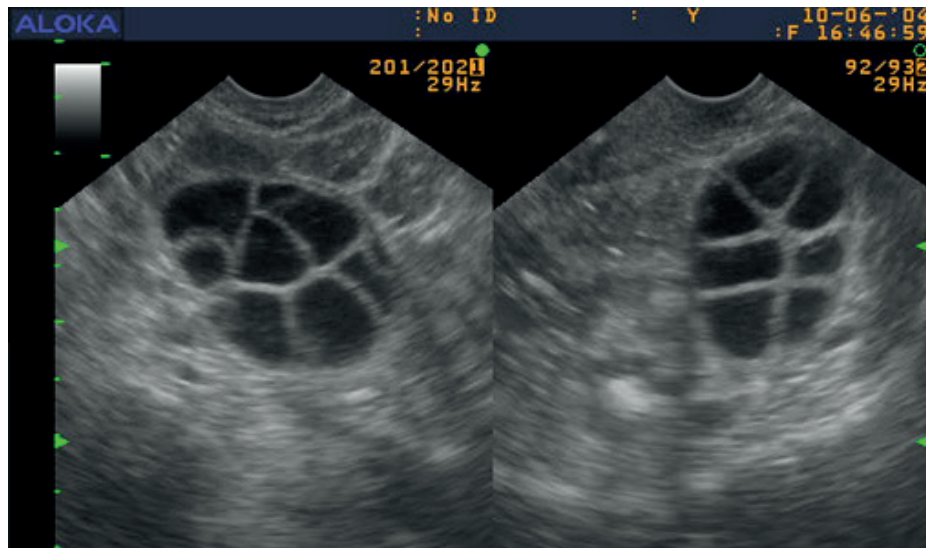
Scegliere il metodo più appropriato fra FIVET e ICSI è compito del biologo che attraverso il test di capacitazione eseguito al seme può comprendere a quale tecnica si addicono i parametri di numerosità e velocità degli spermatozoi.

Infine la fecondazione in vitro è di grande aiuto in tutte le condizioni femminili gravate da endometriosi, da interventi chirurgici che abbiano danneggiato le tube (ad esempio la chirurgia per gravidanza extra uterina), da pregressi interventi per cisti ovariche che abbiano lesionato gravemente le ovaie. **L'endometriosi** in particolare, soprattutto se di stadio avanzato, trova indirizzo nella FIVET per un concepimento. Si tratta di una particolare malattia in cui l'endometrio, il tessuto che riveste la cavità uterina, si trova dislocato in zone sbagliate, al di fuori dell'utero. Questo comporta solitamente la comparsa di aderenze che rischiano di chiudere le tube, ma anche di cisti ovariche. La sintomatologia è quella di un forte dolore evocato dal ciclo mestruale. La miglior guarigione dall'endometriosi è proprio la gravidanza in cui la donna trova un momento di benessere e di miglioramento della prognosi.



Induzione dell'ovulazione

Ecografia ovarica durante stimolazione: i follicoli



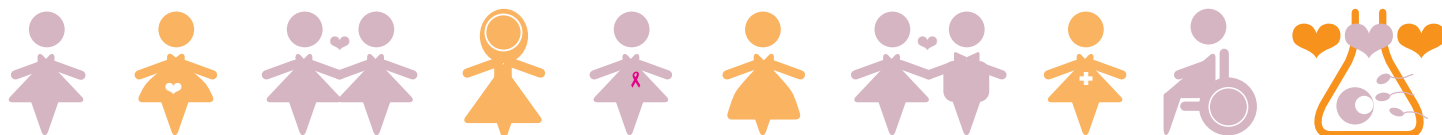
Il programma di fecondazione in vitro richiede una partecipazione e un impegno soprattutto femminile, anche se l'investimento emotivo è pari, nell'uomo e nella donna.

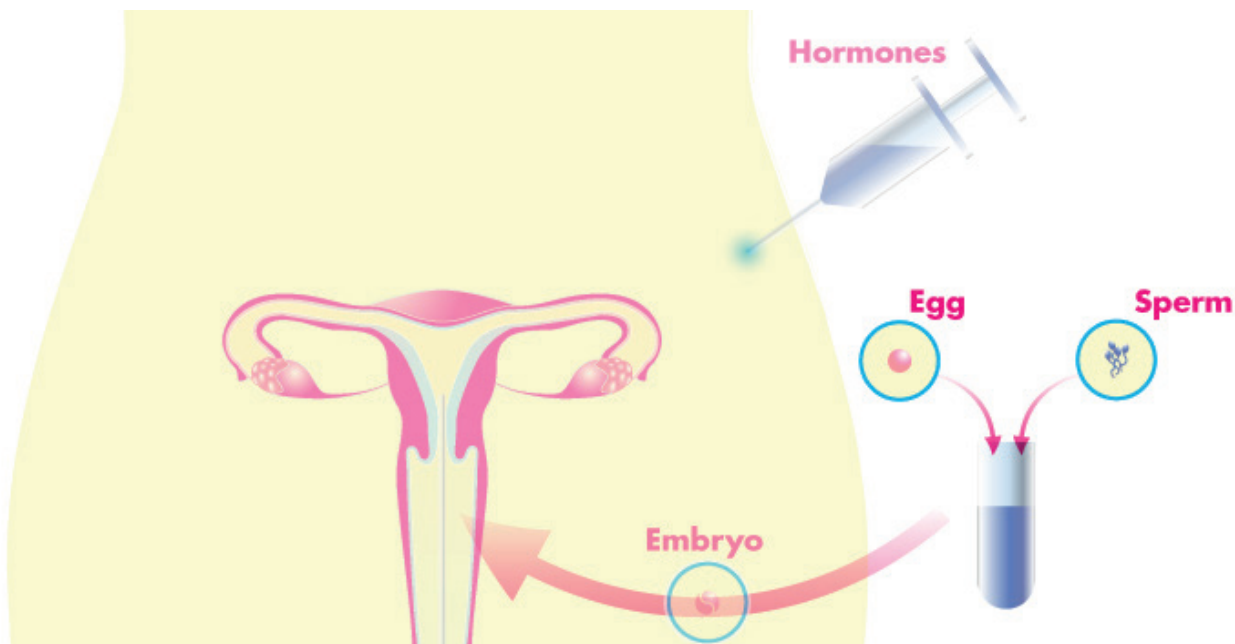
Il primo controllo consiste in una visita ginecologica e in un'ecografia che permetterà uno studio attento della cavità uterina e della conformazione ovarica. Questo primo passo è indispensabile per scegliere lo schema terapeutico di stimolazione ovarica, che avrà una durata complessiva di 10-14 giorni circa. Agli occhi esperti del ginecologo la morfologia ovarica suggerisce la dose e la qualità del farmaco necessario al ciclo di trattamento.

In gran parte le cure sono iniettive e a cadenza giornaliera, e saranno monitorate attentamente dal ginecologo curante attraverso l'osservazione ecografica dei follicoli in crescita e spesso attraverso l'esecuzione di prelievi di sangue.

È importante che lo schema di somministrazione dei farmaci non sia fisso ma personalizzato, sia alla partenza della stimolazione che durante la cura stessa. I controlli sono indispensabili perché in ogni momento la terapia potrà essere modificata, e i farmaci diminuiti, aumentati e talvolta sospesi.

Lo scopo principale della stimolazione farmacologica è recuperare un maggior numero di cellule uovo destinate alla fecondazione, per aumentare le possibilità di successo. A questo serve la cura ormonale con le gonadotropine: queste molecole sono forme ormonali estremamente purificate, molto simili agli ormoni già presenti nell'organismo femminile. Questa somiglianza permette di amplificare l'ovulazione poiché le ovaie riconoscono gli stimoli producendo quindi più follicoli e di conseguenza più uova.





Prelievo degli ovociti

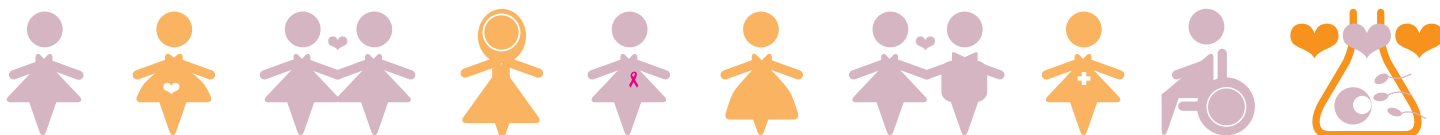
Ecografie e prelievi di sangue permettono al ginecologo di capire qual è il momento in cui i follicoli sono pronti e maturi per programmare il prelievo degli ovociti.

Il pick up, dal nome inglese, è una tecnica semplice e si esegue sotto diretta visione ecografica. La donna deve semplicemente allungarsi sul lettino ginecologico e in questa posizione viene introdotta una sonda ecografica sottile all'interno della vagina.

Alla sonda è collegato un ago che incide la vagina nel suo tratto più profondo e accede direttamente alle ovaie. Il passo è breve e un aspiratore porterà le cellule uovo all'esterno dei follicoli e raccogliendole in una provetta sterile. A questo punto le uova sono fuori dal corpo e il laboratorio si prenderà cura di loro: saranno unite agli spermatozoi e verranno supervisionate dai biologi, nell'attesa che la fecondazione si verifichi.

Solitamente il pick up è eseguito in sedazione per evitare inutili sofferenze alla donna, anche se la durata complessiva è di 10-15 minuti circa. La procedura però può anche essere eseguita in anestesia locale, tramite una piccola iniezione vaginale che toglie sensibilità alla vagina nella parte in cui passerà l'ago. In questo modo la donna è sempre partecipe di quello che le accade intorno.

Per quanto riguarda la parte maschile il liquido seminale sarà sottoposto a capacitazione, un procedimento che rinvigorisce il seme rilevando le cellule dotate di migliori caratteristiche in termini di struttura e motilità. Il seme potrà essere raccolto direttamente il giorno del pick up oppure, in particolari occasioni, può essere congelato prima e utilizzato al momento in cui sarà necessario. È il caso ad esempio degli uomini che dovranno sottoporsi a chemioterapia: il seme può essere conservato per il futuro anche quando un uomo è destinato alla sterilità.



Nella fecondazione in vitro uova e spermatozoi vengono lasciati insieme in un incubatore e periodicamente sono controllati da un biologo per seguire con cura tutte le fasi di fecondazione e di sviluppo dell'embrione. L'incubatore serve per mantenere cellule maschili e femminili a temperatura adeguata, simile a quella corporea, e per permettere condizioni di umidità e tensione gassosa simili e fedeli a quelle del loro ambiente naturale, l'utero materno.

Fecondazione

La fecondazione non è un processo scontato e può capitare che uova e spermatozoi non generino un embrione. In questo caso ai controlli biologici la situazione è statica e le cellule continuano a rimanere divise.

Un altro concetto fondamentale per capire il significato della stimolazione ormonale è che non tutti i follicoli contengono uova e non tutte le uova si fecondano. Per ottenere un numero adeguato di embrioni servono più uova, per questo la donna si sottopone al trattamento farmacologico.

Gli ovociti che si fecondano e che possono diventare embrioni a contatto col seme maschile sono circa la metà di quelli recuperati al pick up. Si dice dunque che le possibilità di fecondazione sono circa del 50-70%, percentuale che soffre di grande variabilità in relazione a qualità degli ovociti recuperati e problemi concomitanti di liquido seminale.

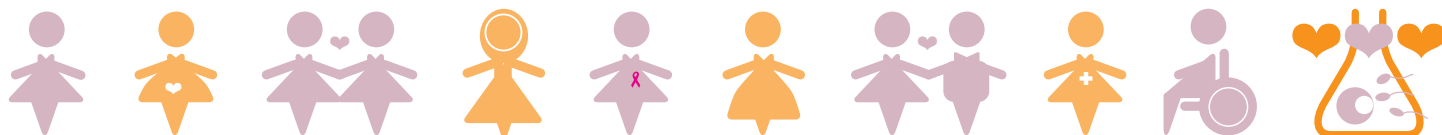
Trasferimento degli embrioni

Il grande e importantissimo lavoro del biologo è quello di sostenere gli embrioni nella loro crescita, di accudirli e di controllare che esistano normali condizioni di vitalità e di divisione cellulare. Quando la loro crescita è ottimale il biologo li disporrà su un catetere molto sottile sotto l'attento controllo del microscopio. Il catetere sarà dunque passato alle mani del ginecologo che lo introdurrà in utero dove gli embrioni verranno rilasciati.

Anche l'embryo transfer viene eseguito in posizione ginecologica ed è una manovra semplice, non dolorosa, del tutto ambulatoriale, simile al fastidio prodotto dal pap test.

Sia il prelievo degli ovociti che il trasferimento degli embrioni non richiedono ricovero, e la coppia può lasciare il centro dopo poche ore dal termine della procedura.

Nei giorni successivi all'embryo transfer è consigliabile osservare una condizione di vita tranquilla perché un maggior riguardo in questa fase delicata può facilitare l'attecchimento degli embrioni alla parete uterina.

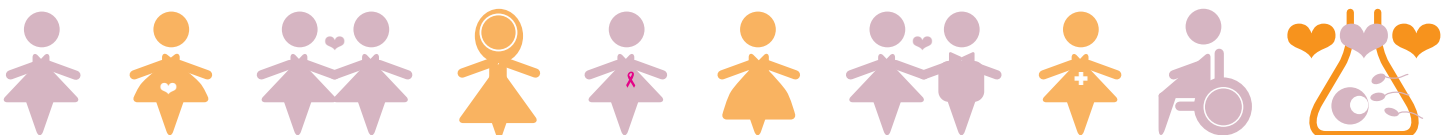




I risultati

I risultati migliori si ottengono quando l'età femminile è inferiore a 36 anni e davanti a una buona qualità del liquido seminale. Complessivamente potremmo dire che la gravidanza si ottiene nel 25% dei casi circa, anche se questa percentuale deve essere adattata alla storia particolare di ciascuna coppia.

Quando la gravidanza si avvia è a tutti gli effetti un gravidanza come tutte le altre, con le stesse possibilità di aborto, di malformazioni fetali e di gestione del momento parto. La sua evoluzione non ha legami con il suo esordio e la privacy della coppia è garantita per sempre poiché la gravidanza è a tutti gli effetti assolutamente normale.





Cause di sospensione del programma

Putroppo talvolta può capitare che il programma non proceda nel modo corretto e in questo caso il ginecologo decide di interrompere il ciclo di fertilizzazione in vitro. Il medico discuterà con la coppia le motivazioni dell'insuccesso e programmerà un nuovo tentativo strutturato con uno schema farmacologico differente. Le cause più comuni di questa sospensione sono:

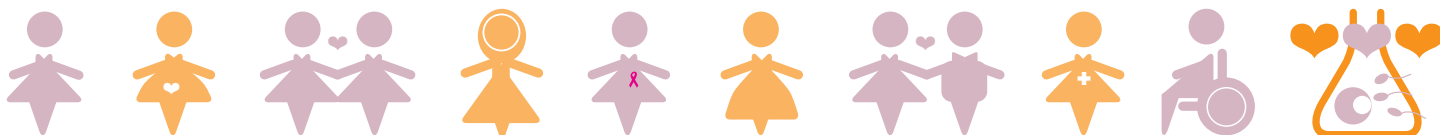
Scarsa risposta alla stimolazione ovarica

Una risposta inadeguata ai farmaci si verifica nel 10-15% e ne consegue una crescita scarsa di follicoli dunque un ridotto recupero di uova. In caso di risposta non ottimale si preferisce interrompere il ciclo prima del prelievo degli ovociti e programmare una stimolazione ovarica diversa per un tentativo successivo.

Questo problema tende a verificarsi soprattutto in donne prossime ai 40 anni, età che spesso compromette le possibilità di una buona risposta ovarica.

Eccessiva risposta alla stimolazione ovarica

È il problema opposto al precedente e si verifica quando le ovaie sono sensibilissime all'induzione farmacologica. La donna ottiene così una risposta eccessiva e le ovaie tendono a produrre ognuna più di 8-10



follicoli. Il rischio è decisamente quello della sindrome da iperstimolazione: per evitare questa complicazione si interrompe la stimolazione quando i follicoli sono ancora piccoli e il pick up non viene eseguito.

Le donne che tendono a incorrere in questo problema hanno solitamente una giovane età, oppure possiedono ovaie di tipo micropolicistico, una sindrome in cui ritroviamo molti piccoli follicoli pronti a crescere sotto stimolo dei farmaci.

Mancanza di ovociti

È un'evenienza rara ma possibile: in questo caso non si recuperano ovociti il giorno del pick up. I follicoli sono semplicemente vuoti, contengono solo liquido follicolare ma degli ovociti nessuna traccia. Questa situazione è piuttosto insolita e tende a verificarsi in caso di cicli a bassa risposta, quando i follicoli sono davvero pochi e quando il ciclo di fertilizzazione in vitro mostra fin dall'inizio basse chances di successo.

Variabili sfavorevoli

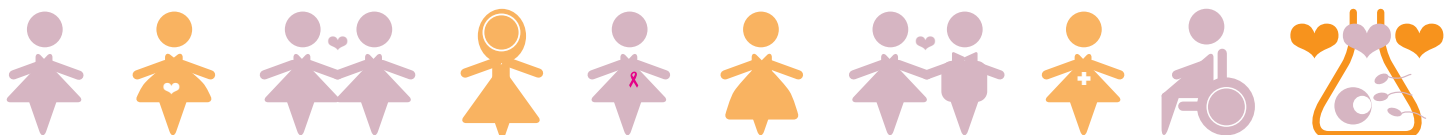
Esistono particolari condizioni che possono giocare in modo negativo durante un ciclo di fertilizzazione in vitro. Prima fra tutte **l'età femminile**: trascorsi i 40 anni infatti la risposta ovarica diminuisce e perde smalto, gli ovociti recuperati al pick up sono pochi e di scarsa qualità, le possibilità reali di concepimento scendono fino a dimezzarsi.

A questo si aggiungono i rischi ostetrici che ogni donna incontra in età non più giovanile, soprattutto il rischio di alterazioni cromosomiche nel nascituro, l'alta incidenza di aborto e l'aumento di incidenza del taglio cesareo.

Anche la situazione maschile è importante per un buon conseguimento del risultato: la qualità del **liquido seminale** è fondamentale. La possibilità di fecondazione degli ovociti sale in presenza di un seme ricco di spermatozoi dotati di buona conformazione morfologica, privi di alterazioni di struttura che lo penalizzano nella mobilità.

Per questo motivo è fondamentale sottoporsi prima allo screening seminale: l'accuratezza delle informazioni acquisite evita cattive sorprese, soprattutto una mancata fertilizzazione dopo il prelievo di uova. Dai test seminali si ottiene una risposta precisa: se il liquido seminale è molto penalizzato è inutile scegliere la strada della fertilizzazione in vitro, meglio invece scegliere il programma di microiniezione (ICSI).

Infine l'ultima situazione penalizzante è quella dovuta alla **patologia uterina**. L'utero diverrà la culla contenitrice dei piccoli embrioni, dunque è assolutamente necessario che la sua cavità sia libera e pronta ad accoglierli. In presenza di fibromi, di polipi, di aderenze interne o di malformazioni, l'attecchimento degli embrioni in utero può risultare difficoltoso. Per escludere in modo sicuro questi fattori è necessario sottoporsi a un intervento di chirurgia correttiva prima di iniziare le cure per l'infertilità.



Solitamente la cavità uterina viene indagata prima di iniziare il ciclo di fecondazione in vitro. A questo servono l'ecografia transvaginale, l'isterosonografia e l'isteroscopia, esami diversi e spesso complementari, semplici, immediati e di gestione ambulatoriale.

I rischi

Gravidanze gemellari

Non è un segreto che le cure per la sterilità aumentino l'incidenza di gravidanza gemellare: naturalmente il tasso di gemelli nella popolazione generale corrisponde al 2%, nella fecondazione in vitro le percentuali possono aumentare fino al 20%.

L'aumento del rischio è prodotto dal trasferimento in utero di più embrioni. Sicuramente questo è un buon motivo perché la coppia discuta con il medico come affrontare l'intero ciclo e in particolare l'embryo transfer. Ogni situazione è necessariamente diversa ed è corretto che nessun dubbio rimanga a riguardo.

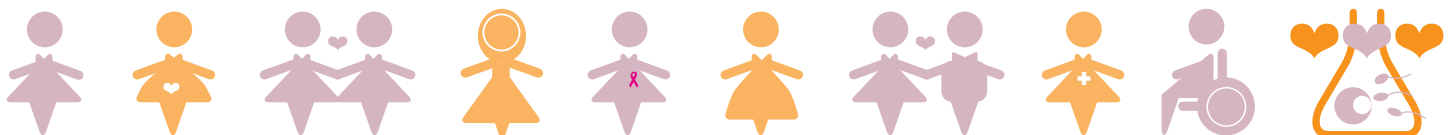
Un buon ciclo di fecondazione in vitro dovrebbe ottenere un transfer di 2 o 3 embrioni. Questo numero consente infatti di avere buone possibilità di gravidanza e una bassa incidenza di parti gemellari. Il segreto è una stimolazione farmacologica non aggressiva, ben calibrata e personalizzata su quella donna in particolare: in questo modo è possibile raggiungere il buon successo di un numero adeguato, ma non eccessivo, di ovociti e di conseguenza un numero ottimale di embrioni.

Gravidanza extra uterina

La gravidanza che si instaura fuori dall'utero è anche un'evenienza spontanea che può verificarsi in cicli naturali. Purtroppo si tratta di una complicanza grave che vuole una diagnosi medica tempestiva e necessita spesso di un intervento chirurgico. In natura questa complicazione si presenta nell'ordine dello 0,5%, nella fecondazione in vitro la percentuale è del 5% circa. La spiegazione della maggior incidenza è forse nel fatto che il catetere deposita in utero gli embrioni con un movimento dal basso all'alto, dalla vagina verso il fondo uterino, dunque verso la proiezione tubarica. Esiste comunque la possibilità che un embrione depositato in utero riesca a spostarsi e a migrare all'interno della tuba. La maggior incidenza di gravidanza extra uterina in cicli di procreazione assistita rende necessario un controllo ecografico precoce dopo il test di gravidanza positivo, per accertare la normale posizione della camera gestazionale in utero.

Sindrome da iperstimolazione ovarica

Il rischio di una risposta ovarica eccessiva esiste sempre, anche quando la scelta farmacologica è stata ben scelta, e può tradire l'aspettativa del ginecologo che conduce il ciclo FIVET. Si assiste inevitabilmente a un aumento del volume ovarico e allo sviluppo di un numero eccessivo di follicoli. I dosaggi degli estrogeni



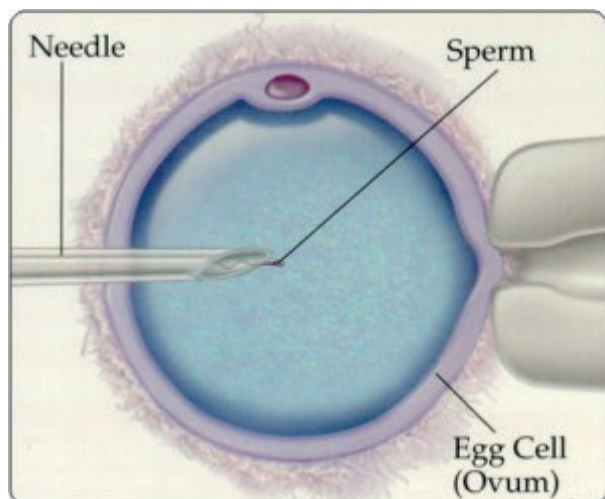
plasmatici aumentano troppo velocemente, le ovaie diventano dolenti, può aumentare il peso corporeo e si tende alla ritenzione idrica e all'edema (occhi gonfi al mattino, dita gonfie). Questa risposta alterata si verifica in percentuale ridotta (1-5%) e se la stimolazione viene interrotta si autolimita fino a risolversi: occorre bloccare i farmaci e rinunciare a quel ciclo. Una gravidanza avrebbe infatti un effetto peggiorativo su questa situazione e, in casi gravi, sarebbe necessario un controllo assiduo, in ricovero ospedaliero.

La microiniezione intracitoplasmatica (ICSI)

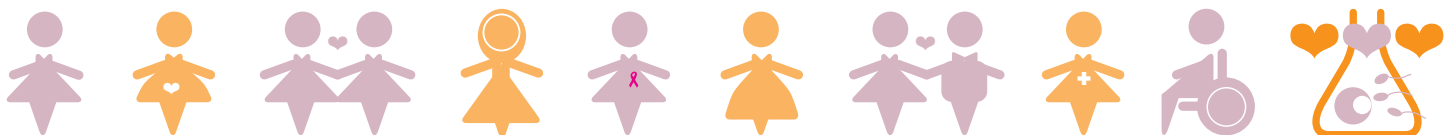
Questa tecnica ha reso genitori molte coppie, anche quando la fecondazione in vitro non sarebbe bastata per aiutarle. La microiniezione permette infatti di iniettare un singolo spermatozoo all'interno della cellula uovo. La sua corretta applicazione trova spazio quando liquido seminale è seriamente penalizzato e quando il test di capacitazione ha ottenuto rari spermatozoi, con scarsa motilità e basse possibilità di fecondazione spontanea.

Durante un ciclo classico di FIVET uova e spermatozoi vengono messi a contatto nella stessa provetta e si attende semplicemente che la loro unione avvenga e che la formazione dell'embrione si crei in modo spontaneo. Ma se gli spermatozoi sono pochi e scarsamente attivi, se il loro vigore non permette di oltrepassare la membrana dell'ovocita, gli embrioni non hanno modo di formarsi. La novità e il merito della microiniezione consiste proprio in questo: se la loro unione non si verifica il biologo introdurrà direttamente lo spermatozoo all'interno della cellula uovo femminile.

La procedura



La gran parte della procedura di microiniezione è identica a quella della fecondazione in vitro: la stimolazione farmacologia ovarica, il prelievo degli ovociti e il trasferimento degli embrioni sono del tutto identici al programma FIVET (per approfondire queste sezioni è dunque utile leggere il capitolo dedicato alla



fecondazione in vitro). L'unico momento differente è quello biologico, ossia la procedura di laboratorio.

Per eseguire una ICSI è necessaria la presenza di un particolare microscopio equipaggiato con un micro-manipolatore. Questa strumentazione è molto delicata e tecnicamente molto raffinata: consente infatti di bloccare l'ovocita in una posizione corretta all'inserimento dello spermatozoo, permette il recupero di uno spermatozoo in una micropipetta di vetro e infine consente l'inserimento dello spermatozoo all'interno della cellula femminile, senza lesionarla.

Questa grande innovazione permette di ottenere gravidanza purchè si trovi almeno uno spermatozoo, qualunque sia la sede del suo recupero. Talvolta il seme eiaculato è privo di spermatozoi e per trovare i gameti maschili è necessario cercarli nelle vie seminali e nel tessuto testicolare, per mezzo di una piccola biopsia. Qualunque sia il recupero lo spermatozoo può essere utilizzato per generare una nuova vita.

Fertilizzazione

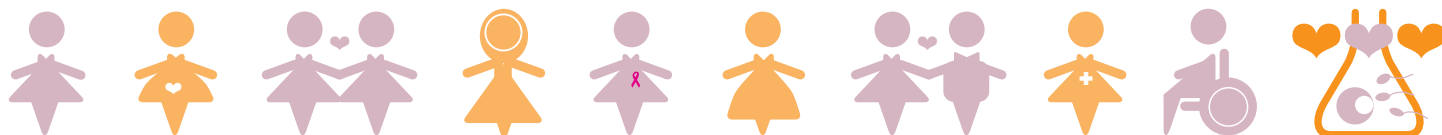
Le cellule uovo adatte alla microiniezione sono soltanto quelle perfettamente mature, ossia quelle in un particolare fase di maturazione (metafase seconda). Le altre non sono adatte a essere iniettate con gli spermatozoi. Per questo motivo è necessario che il monitoraggio ecografico sia particolarmente attento: le uova devono essere prelevate al momento giusto, solo in questo modo è possibile ottenere il numero più alto possibile di cellule mature.

Quando il biologo unisce le cellule della coppia la fertilizzazione va a buon fine nel 50-70% dei casi. Questo significa che solo la metà degli ovociti uniti allo spermatozoo si trasformerà in un embrione, le altre cellule si fermeranno a stadi inferiori di crescita. Non è dunque scontato che la fertilizzazione abbia successo solo perché lo spermatozoo è stato introdotto nella cellula uovo. Purtroppo può capitare che la cellula fermi il suo processo di divisione e si arresti alle fasi iniziali. Al controllo della fecondazione il biologo osserverà che alcune cellule si saranno sviluppate in embrioni, altre saranno bloccate allo stadio iniziale, quello di una cellula uovo con uno spermatozoo all'interno.

I rischi

I rischi e le variabili di una microiniezione sono identici a quelli di una fertilizzazione in vitro, poiché identico è il loro percorso fino al giorno della procedura biologica di laboratorio. L'unico interrogativo che ancora non è completamente chiarito è quello che riguarda le possibili malformazioni cromosomiche e genetiche del feto. I dati disponibili finora indicano che il rischio è leggermente aumentato: nelle gravidanze naturali corrisponde al 2%, in quelle da microiniezione è intorno al 3-4% circa.

Qualora questa complicanza voglia essere assolutamente esclusa è corretto che in gravidanza si intraprenda il percorso della diagnosi prenatale, con le tradizionali tecniche di villocentesi o di amniocentesi. In questo modo si può verificare con certezza lo stato di salute del bambino.



Microdelezioni cromosomiche

Diventerò padre di un bimbo con il mio stesso problema? La domanda è lecita perché è possibile che un padre sterile, con una grande alterazione del liquido seminale, possa generare un bambino maschio sterile, con lo stesso problema. Approfondire questa possibilità non è obbligatorio ma è comunque possibile farlo. Se la coppia di genitori tiene a questa informazione potrà effettuare un particolare test prima di sottoporsi alla procedura di microiniezione. Il test genetico consiste nella **ricerca delle microdelezioni del cromosoma y**, un segnale che permette di riconoscere l'ereditarietà della penalizzazione del seme. Per eseguirlo serve un esame accurato della mappa cromosomica del padre, che analizza questo specifico fattore di rischio e che si attua con un semplice prelievo di sangue.

