Fisiopatologia della funzione riproduttiva femminile

Conoscenze sulla fisiopatologia genitale e riproduttiva, finalizzate alla comprensione della problematica dell'infertilità

Arne Luehwink, Emilio Arisi*

Direttore UO Ostetricia-Ginecologia, Responsabile Centro Provinciale PMA, Ospedale di Arco, Trento;
* Direttore UO Ostetricia-Ginecologia, Ospedale Regionale "S. Chiara", Trento

Introduzione

Su 10 coppie italiane in età fertile 1-2 rimangono involontariamente senza figli. Questo è ormai l'*incipit* di quasi tutti gli articoli sull'infertilità. Si tratta dunque di un problema sanitario di primaria importanza, di cui oltretutto manca la percezione concreta nella vita pubblica, essendo l'argomento ancora coperto da un velo di timore e pudore.
Effettivamente le liste d'attesa nei centri per la procreazione medicalmente assistita sono piuttosto lunghe e tendono ad allungarsi sempre di più.
Va detto, però, che le pubblicazioni scientifiche degli ultimi anni non dimostrano valide modificazioni delle cause elencate nella Tabella I, ricavata dalle linee guida del 2008, Legge 40/2004 [1].
Quello che è davvero cambiato e continua a cambiare è l'età media delle coppie che cercano la prima gravidanza. Essa aumenta di anno in anno, dimostrando con ciò che alla base del problema della crescente infertilità c'è un problema socio-culturale e politico.
Ma per comprendere appieno il fenomeno, esso va inquadrato in una visione non puramente causale – quale quella che emerge dalla Tabella – ma soprattutto dinamica: con il passare degli anni diventiamo inevitabilmente meno fertili e questo è un dato oggettivo, che tutte le possibilità tecniche della procreazione medicalmente assistita (PMA) non possono modificare. Effettivamente l'aumento dell'età media della coppia in terapia PMA, a fronte di costi sempre crescenti, riduce le probabilità di successo, vale a dire di gravidanza.
È dunque di fondamentale importanza ricordare alle coppie che il prezzo di una continua posticipazione della pianificazione familiare può essere molto alto.
È corretto consigliare ad ogni coppia che cerca una gravidanza da più di un anno, anche soltanto in termini di rapporti non protetti, di rivolgersi allo specialista per iniziare un percorso diagnostico. Per le coppie, in cui la donna ha piú di 35 anni o dove emergono dall'anamnesi elementi indicativi di un potenziale danno alla fertilità, il consiglio è valido anche da prima.

Fattore ovulatorio

Il *fattore ovulatorio* è la causa femminile di infertilità più frequente. Prima ancora delle indagini di laboratorio o strumentali è l'anamnesi che ci guida: più regolare e vicino

TABELLA I
Cause di sterilità stimate da due Autori.

Cause di sterilità	SPIRA: frequenza	Collins: frequenza
Fattore femminile	57%	54%
• difetto ovulatorio	29%	27%
• fattore tubarico	16%	22%
• endometriosi	7%	5%
• fattore cervicale	2%	-
• fattore uterino	3%	-
Fattore maschile	21%	25%
Sterilità inspiegata	4%	17%
Fattore maschile-femminile	18%	-
Altri	4%	4%

ai 28 giorni è il ciclo, più probabili sono le ovulazioni valide. Nelle donne giovani troviamo spesso problemi ovulatori riconducibili alla *sindrome dell'ovaio policistico (PCO),* che è un complesso di manifestazioni cliniche molto frequente (colpisce fino al 10% della popolazione femminile in età giovane), di variabile espressione in quanto a gravità. Irregolarità mestruali (dall'oligomenorrea all'amenorrea), iperandrogenismo (acne, ipertricosi) e spesso obesità ne sono i segni principali [2]. Indagini di laboratorio evidenziano spesso un'inversione del rapporto FSH/LH (con un LH alto, talvolta anche più del doppio del FSH), una resistenza insulinica ed un quadro ecografico delle ovaie con tanti piccoli follicoli raggruppati prevalentemente a livello corticale. Il PCO è una condizione di ipofertilità legata alla ridotta frequenza delle ovulazioni. Cicli mestruali di 35 giorni sono spesso ovulatori attorno al ventesimo giorno. Ma più il ciclo si allontana dalla frequenza normale, meno probabili diventano le ovulazioni. Il ritorno ad un normopeso, nel caso di PCO legata all'obesità, sarebbe spesso la terapia più semplice ed efficace, ma non è sempre facile da ottenere. Non esiste una valida terapia causale e spesso si deve ricorrere ad una non facile stimolazione ovarica e a rapporti mirati.

Cicli tendenzialmente corti (attorno ai 25 giorni) sono frequentemente segni di incombente *insufficienza ovarica*, per lo più dipendente dall'età. Anche qui si tratta di una situazione di ipofertilità relativa. L'ovulazione avviene prima, in genere attorno al decimo/undicesimo giorno, e spesso gli ovociti hanno un difetto maturativo non suscettibile di terapia. Le possibilità terapeutiche con la fecondazione in vitro aumentano leggermente la probabilità di gravidanza, semplicemente perché mettono a disposizione più ovociti, anche se la qualità embrionaria spesso ridotta è lo specchio della senescenza ovarica.

Indicativa della riserva ovarica può essere la misura del FSH in terza giornata del ciclo: un valore oltre 10 UI/l significa una moderata riduzione, mentre uno oltre 15 UI/l è il segno di una grave riduzione della riserva ovarica.

Meno frequentemente si trovano disturbi ovulatori indicati da irregolarità mestruali o amenorree secondarie, causate da *disfunzioni dell'unità ipofisi-ipotalamica*.

Gli ipo- o ipertiroidismi, come anche le iperprolattinemie, possono modificare l'ovulazione ed il ciclo. Un TSH basale non deve mai mancare nell'approccio di laboratorio.

Un aumento della prolattina (PRL) va sempre interpretato nel contesto dell'anamnesi farmacologica. Prima di procedere alle indagini strumentali sull'encefalo (meglio una RMN della TAC), soprattutto nel caso di leggeri aumenti di PRL, va esclusa una macroprolattinemia ed un aumento indotto dallo stress da prelievo (tecnica del prelievo a 2 tempi).

Le oligoamenorree con valori di FSH e LH bassi – che si trovano nelle disfunzioni ipotalamiche – sono teoricamente ben suscettibili di una terapia ormonale sostitutiva. I problemi terapeutici sono per lo più di natura pratica, nella gestione delle iniezioni o della pompa endovenosa e nel monitoraggio del loro effetto.

Fattore tubarico

Il *fattore tubarico* è il secondo per frequenza nel campo femminile. Rare sono le agenesie o atresie tubariche, spesso correlate a delle malformazioni uterine. Più frequentemente il difetto tubarico è da ricondurre a *lesioni post-infettive, post-chirurgiche* o è legato all'*endometriosi*. I primi elementi utili per sospettare un difetto tubarico vanno cercati con un'attenta anamnesi: possono essere costituiti da precedenti interventi sull'addome (appendicite complicata – peritonite – pregressa gravidanza extrauterina), episodi dolorosi addominali anche non ben diagnosticati, che rimandano a pregresse infezioni come annessiti o PID (*Pelvic Inflammatory Disease*). Dismenorrea e dolori addominali ricorrenti possono essere causati da un'endometriosi.

Il percorso diagnostico parte con un'attenta visita ginecologica ed un'accurata ecografia transvaginale. Queste possono essere confortate da esami di laboratorio, come una ricerca degli anticorpi anti-clamidia (annessite pregressa) o CA 125 (modesti aumenti si trovano spesso in caso di endometriosi). L'ulteriore passo è invece strumentale ed è rappresentato dall'isterosalpingografia, vale a dire dalla dimostrazione della pervietà tubarica attraverso l'istillazione transcervicale di un mezzo di contrasto ed una contemporanea radiografia addominale. Si tratta di un esame ambulatoriale, facile, ma spesso fastidioso. Tecnicamente simile – ma con lo svantaggio della limitata riproducibilità – è l'isterosonografia. Il "Gold Standard" diagnostico tubarico è la laparoscopia diagnostica, meglio combinata con un'isteroscopia ed il passaggio di un mezzo di contrasto colorato attraverso le tube (isterosalpingocromoscopia).

Va precisato che tutti gli esami routinariamente a disposizione per valutare la pervietà tubarica non sono in grado di verificare l'attivo trasporto ovocitario attraverso la tuba, legato all'attività delle ciglie intratubariche. Risultati falsi positivi possono essere causati da spasmi tubarici. Ai fini terapeutici è stato dimostrato che la riparazione tubarica è meno efficace della fecondazione in vitro per ottenere una gravidanza.

Endometriosi

L'*endometriosi* – cioè la presenza di mucosa endometriale al di fuori dell'utero, tipicamente con cisti ovariche contenenti sangue vecchio e con aderenze o cicatrici peritoneali fino a focolai intestinali, vescicali o vaginali – si trova frequentemente in donne subfertili. Il dolore e l'infertilità variamente combinati sono i sintomi cardinali. L'apparente aumento di questa patologia è da imputare alla tarda età di pianificazione della prima gravidanza, ma anche alle migliorate possibilità diagnostiche. Frequenti dolori addominali ciclici e non – spesso interpretati come dismenorrea generica – devono invece far sospettare una endometriosi. Il procedimento diagnostico parte dalla visita ginecologica e dall'ecografia transvaginale.

La diagnosi definitiva – visiva e/o istologica – è invece laparoscopica, ma essendo la laparoscopia un esame invasivo, avviene spesso tardi. L'endometriosi è una malattia cronico-recidivante. È molto importante distinguere la condotta terapeutica per il fenomeno algico da quella per l'infertilità. L'endometriosi causa ipofertilità meccanica, dal momento che interferisce sulla motilità tubarica ed ovarica, riduce la massa ovarica funzionante con lo sviluppo di cisti (spesso anche l'intervento di enucleazione compromette ulteriormente la riserva ovarica) ed agisce sul piano autoimmunitario. La terapia specialistica va gestita attentamente tra i due estremi di radicalità, ai fini di dominare la sintomatologia del dolore e di conservare al massimo le strutture anatomiche e la riserva ovarica per la fertilità.

Fattore uterino

È difficile, in generale ed in particolare, stimare l'importanza del *fattore uterino* nel determinare l'infertilità. Non sono infrequenti gravidanze in donne con fibromiomi anche grandi. Sicuramente, però, miomi con sede intracavitaria o intramurali, che deformano l'endometrio o che occludono il passaggio tubarico attraverso il miometrio, determinano subinfertilità o infertilità. Miomi più grandi, a completa sede intramurale o anche esterni, possono causare problemi in gravidanza o anche subfertilità statisticamente verificabile, in quanto modificano l'integrità strutturale dell'utero, ma anche la loro rimozione crea cicatrici e rischi operatori. La diagnosi può essere sospettata in presenza di mestruazioni abbondanti ed anemizzanti, ma sono la visita e l'ecografia ginecologica ad essere decisive.

Fattore cervicale

Il fattore *cervicale* è per lo più post-chirurgico. Conizzazioni per displasie possono, rare volte, modificare l'anatomia cervicale in maniera tale da rendere poco probabile una gravidanza. Spesso il danno è da attribuire alla mancanza relativa o assoluta del muco cervicale, dovuta alla riduzione chirurgica delle ghiandole cervicali. Uno screening citologico cervicale regolare (PAP-test) può spesso indurre ad una terapia tempestiva e adeguata e contenere il danno cervicale. La vaccinazione anti-HPV può rendere il danno cervicale meno frequente in futuro.

Conclusioni

Conoscere il limite naturale del tempo fertile della donna (a 40 anni, meno della metà delle donne che cercano una gravidanza rimane ancora spontaneamente incinta), educare ad una procreazione responsabile a tutti gli effetti, riconoscere in tempi brevi i fattori che influenzano la fertilità ed inviare le coppie – con tempistiche adeguate – allo specialista o al centro per la procreazione medicalmente assistita può fare risparmiare a molte donne/coppie terapie impegnative dal punto di vista fisico e psichico e a tutti spese sanitarie inutili.

Bibliografia

1. Ministero della Salute, Decreto 11 aprile 2008. *Linee guida in materia di procreazione medicalmente assistita.* Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30-04-2008.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2004;81:19-25.