

FECONDAZIONE ASSISTITA E PERSONALIZZAZIONE : UN BINOMIO IMBATTIBILE NEI CENTRI DI QUALITA' PER OTTENERE I MIGLIORI RISULTATI

Chiariamo le cose e arriviamo alle conseguenze dalle ricerche più recenti

LA PERSONALIZZAZIONE

Le terapie fatte "su misura", cioè personalizzate, sono le migliori garanzie di efficacia in qualsiasi ambito medico, come è facilmente intuibile. Pertanto nell'infertilità e nella Fecondazione Assistita questa regola non può fare eccezione ma va compresa nelle sue specificità.

Nella Fecondazione Assistita il risultato finale, ossia la gravidanza ed il parto a termine con nascita di bambini sani, dipendono da un gran numero di fattori. Anzitutto si devono valutare tutti gli aspetti ed i problemi delle coppie prima di iniziare il trattamento vero e proprio perché, ovviamente, ognuna di esse è diversa dall'altra. Ma, soprattutto, è una **persona**

RISERVA OVARICA

Nella donna è fondamentale la valutazione della **riserva ovarica** perché da questa dipende la preparazione, la scelta del protocollo di stimolazione e la prognosi. E' necessario farla principalmente attraverso:

- 1) l'**Ormone antimulleriano (AMH)** in laboratori che utilizzano le metodiche più aggiornate (perché altrimenti il risultato potrebbe non essere attendibile)
- 2) la **Conta ecografica dei follicoli antrali**

Ciò serve sia per prevenire l'iperstimolazione, sia la scarsa risposta alla stimolazione e una bassa **qualità ovocitaria**.

ALTRE VALUTAZIONI

La valutazione dell'utero (possibili malformazioni o fibromi) e in particolare dell'endometrio (polipi o infiammazioni) dove l'embrione dovrebbe attecchire è altrettanto importante per prevenire alcuni tipi di mancato impianto o l'aborto.

Anche altri approfondimenti possono essere decisivi come quelli sulla Tiroide o la Sindrome dell'Ovaio policistico e l'insulinoresistenza spesso implicati nell'insorgenza di aborti e di una scarsa qualità ovocitaria: questi problemi esigono trattamenti preventivi.

STIMOLAZIONE OVARICA E MONITORAGGIO

Nella stimolazione ovarica l'obiettivo è quello di ottenere un numero abbastanza elevato di ovociti e, soprattutto, della loro massima qualità possibile.

Per questo dopo aver inquadrato al meglio la riserva ovarica e la situazione endocrina della donna è necessario scegliere il protocollo più adatto ed eseguire un monitoraggio estremamente personalizzato.

Pertanto, oltre al monitoraggio ecografico sufficientemente frequente (almeno 3 o 4 volte) quello ormonale ci indicherà la dose e il tipo di gonadotropine da utilizzare giorno per

giorno (in particolare mediante la misura dell'estradiolo) . Infatti, ad esempio possono intervenire elevazioni anomale del Progesterone che rendono l'endometrio poco recettivo agli embrioni dopo il transfer, come è dimostrato da tempo e confermato in una recente casistica su oltre 10000 cicli (Huang e coll, 2015) Fig.1.

Solo identificando questo inconveniente si può tentare di prevenirlo ed evitare una precisa causa di fallimento del tentativo di Fecondazione assistita.

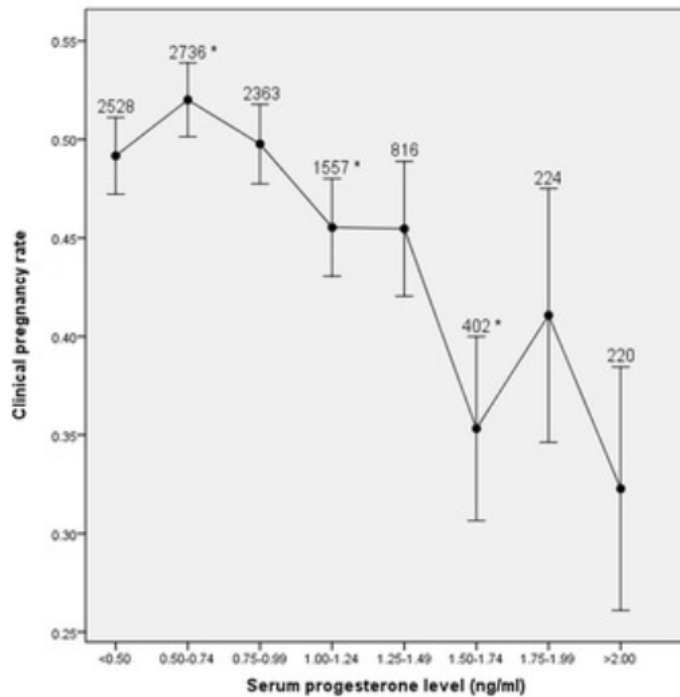


Fig.1 Percentuali di gravidanza in relazione ai valori di Progesterone il giorno dell'HCG. Più sale il Progesterone durante la stimolazione meno gravidanze si instaurano, specialmente oltre certi valori

Il monitoraggio comunque diventa critico verso la fine della stimolazione dove i diametri dei vari follicoli, lo spessore dell'endometrio e l'andamento di tutti gli ormoni faranno decidere il momento più adatto per terminare questa fase con la somministrazione della Gonadotropina corionica.

Il massimo numero di ovociti, la loro maturità e qualità ottimali, la migliore recettività endometriale richiedono, pertanto, un impegno **anche giornaliero** dell'equipe sia per il monitoraggio che per il giorno del prelievo ovocitario.

Infatti ogni paziente può avere una durata diversa di stimolazione. Pertanto un monitoraggio o un pick up il giorno festivo non può scoraggiare l'equipe che fa della **personalizzazione** il suo punto di forza.

IL PARTNER MASCHILE

Nell'uomo non vanno sottovalutate condizioni di oligoastenoteratospermia. Il fatto di poter eseguire la ICSI utilizzando anche pochissimi spermatozoi, non esime dal migliorare al massimo il liquido seminale. Infatti, anche se uno spermatozoo sembra morfologicamente normale esso non mostra il suo contenuto in DNA. Migliorare con le terapie personalizzate il liquido seminale aumenta, infatti, la probabilità che il biologo prenda spermatozoi migliori per inseminare gli ovociti .

Fondamentale nella visita di coppia è considerare con estrema attenzione tutti i dettagli di altri tentativi di Fecondazione assistita. In questo modo si fa tesoro delle esperienze precedenti cercando di capire cosa non è andato e cosa fare di utile prima di ritentare.

ASPETTI PSICOLOGICI

Non si devono trascurare gli **aspetti emozionali e psicologici** dell'infertilità perché anche questi rientrano a pieno titolo nella personalizzazione e nella riuscita del tentativo. Condizioni di stress opportunamente trattate migliorano i risultati della Fecondazione assistita come dimostra la vastissima review di Fredriksen sul British Medical Journal Open (2015) .

La presenza dello psicologo ben integrato nell'equipe medica può essere, infatti, di grande utilità anche per infondere fiducia e serenità in coppie spesso molto provate in questo percorso.

IL LABORATORIO : LE BLASTOCISTI

Nella fase biologica della procedura di Fecondazione assistita è necessario riconoscere che alcune tecniche, come le colture prolungate degli embrioni a **Blastocisti**, presentano dei limiti. Tra questi la ridotta percentuale di embrioni che arriva a questo stadio specie in donne di età meno giovane (che sono sempre più frequenti nei centri di PMA).

Infatti chi non arriva a fare il transfer proprio per il mancato sviluppo degli embrioni a questo stadio può superare il 50% (Ubaldi e coll.).

Naturalmente nessuno può dire se quegli embrioni che non sono arrivati a blastocisti nell'incubatore metabolico artificiale vi sarebbero arrivati nell'utero (incubatore naturale). Questo potrebbe essere vero specialmente quando gli embrioni appartengono a donne meno giovani e che producono, come è logico, embrioni più fragili e meno resistenti allo stress.

IL LABORATORIO : SCREENING PREIMPIANTO

Altra tecnica spesso considerata utile a ridurre i tempi per arrivare ad una gravidanza evolutiva fino al parto è lo **Screening preimpianto** o **PGS** (Fig. 2).

FASI DELLA DIAGNOSI GENETICA PRE-IMPIANTO

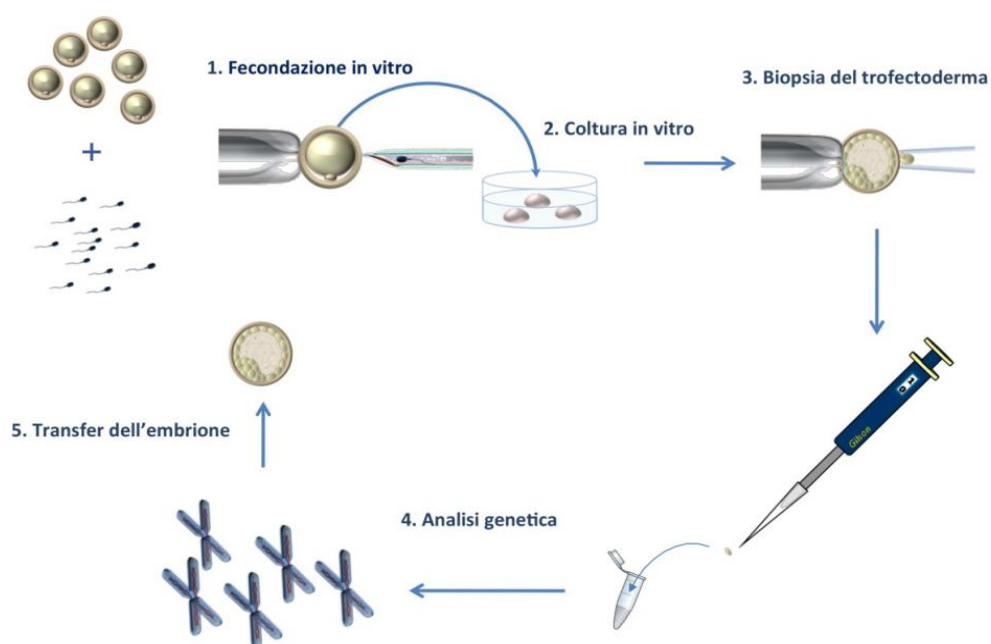


Fig. 2 Le fasi della Diagnosi Genetica Preimpianto (PGS). Gli embrioni si fanno arrivare allo stadio di Blastocisti, si prendono alcune cellule dello strato esterno degli embrioni (trofoectoderma). Si congelano gli embrioni nell'attesa dei risultati sulle cellule prelevate. Successivamente si scongelano gli embrioni ritenuti "sani" e solo questi si trasferiscono nell'utero

Mediante questa tecnica si cerca di identificare in quali blastocisti ci sono le aneuploidie cromosomiche ossia anomalie nel numero dei cromosomi. Queste anomalie sarebbero, secondo molti, la causa principale di fallimento dell'impianto embrionale o dell'aborto.

Purtroppo anche non trasferendo le Blastocisti aneuploidi i parti alla fine sono pochi. Sono stati solo il 10,8% dei cicli di PMA in oltre 500 cicli in donne con età media di 39 anni (Ubaldi e coll, 2015).

In lavori scientifici più recenti e con pazienti di età più giovane la percentuale di parti fu del 34% ma anche in questo caso la maggior parte delle coppie (66%) non ottenne la gravidanza (Rubio e coll, 2017) .

Inoltre si è visto che le analisi sugli embrioni per scoprire se sono portatori di aneuploidie possono essere imprecise. Infatti le poche cellule che si prelevano dalle blastocisti per la diagnosi spesso non sono tutte anomale: questo fenomeno si chiama *Mosaicismo* (Fig. 3). Secondo numerose ricerche il mosaicismo può riguardare fino al 90% degli embrioni come riporta Santiago Munnè della Reprogenetics di Boston e Dagan Wells della Oxford University (2017).

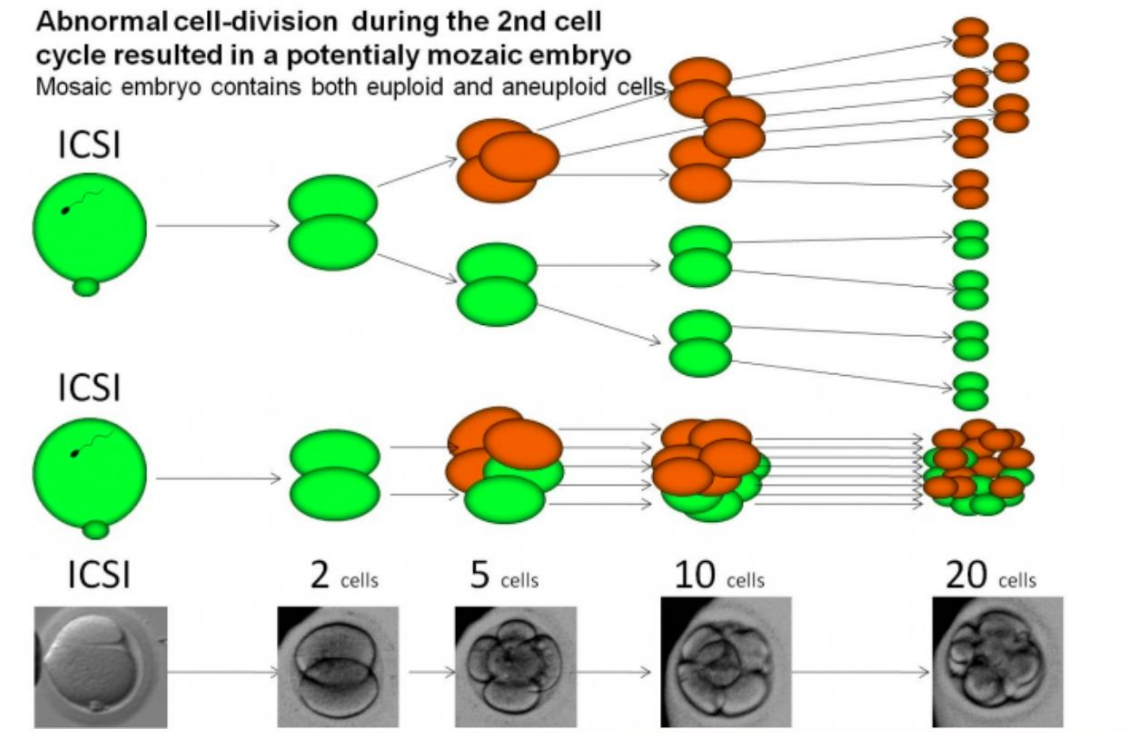


Fig.3 Il fenomeno del mosaicismo negli embrioni (in rosso alcune cellule anomale o “aneuploidi”). Durante la divisione delle prime cellule dopo la fecondazione alcune di esse per caso possono diventare anomale nel numero dei loro cromosomi (aneuploidi). Questo non è visibile quando si osservano gli embrioni al microscopio (sequenza di immagini in basso). Quindi si formano embrioni costituiti da cellule normali e cellule anomale.

Da tempo, inoltre, si è scoperto che gli embrioni stessi possono autocorreggersi da queste anomalie (Shiri Barbash-Hazan e coll, 2009) Fig. 4.

Fertility and Sterility.

asrm
American Society for Reproductive Medicine

Articles & Issues ▾ Collections ▾ Multimedia ▾ For Authors ▾ For Patients Journal Info ▾ Subscribe

All Content [Advanced Search](#)

< Previous Article **September 2009** Volume 92, Issue 3, Pages 890–896 Next Article >

Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential

Shiri Barbash-Hazan, B.Sc.*#, Tsvia Frumkin, M.Sc.*, Mira Malcov, Ph.D., Yuval Yaron, M.D., Tania Cohen, M.Sc., Foad Azem, M.D., Ami Amit, M.D., Dalit Ben-Yosef, Ph.D.✉

Fig. 4 “Embrioni aneuploidi realizzano un autocorrezione correlata al loro potenziale sviluppo”. Questo lavoro scientifico è tra i primi ad aver scoperto tale importante fenomeno che potrebbe spiegare molte cose

Questo fatto è talmente vero che molti centri oggi trasferiscono anche gli embrioni a mosaico cioè in parte anomali e questi danno luogo a bambini perfettamente normali (Greco et al., 2015) Fig. 5.



The screenshot shows the top section of the New England Journal of Medicine website. On the left is the journal's logo, a red circular seal with the text 'MEDICINE NEW ENGLAND JOURNAL OF' and the years '1812', '1823', '1829', and '1928'. To the right of the logo is the text 'The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE'. Below this is a navigation bar with links for 'HOME', 'ARTICLES & MULTIMEDIA', 'ISSUES', 'SPECIALTIES & TOPICS', 'FOR AUTHORS', and 'CME'. Underneath the navigation bar is the word 'CORRESPONDENCE' in red. The main title of the article is 'Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts', which is highlighted in blue. Below the title is the publication information: 'N Engl J Med 2015; 373:2089-2090 | November 19, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMc1500421'. To the right of this information are social media sharing icons for Facebook, Twitter, Google+, LinkedIn, and a plus sign. Below the sharing icons is a table with three columns: 'Article', 'Citing Articles (77)', and 'Metrics'. At the bottom of the screenshot, the text 'To the Editor:' is visible.

Fig. 5 "Bambini sani dopo il transfer intrauterino di blastocisti aneuploidi". La prima conseguenza dell'autocorrezione degli embrioni anomali è la possibilità che da questi nascano bambini sani.

A questo punto ci si può chiedere se la PGS sia una tecnica davvero utile.

In Inghilterra l'ente HFEA pone da tempo la PGS come una tecnica ancora in fase di valutazione circa la sua reale utilità.

HFEA è l'ente governativo britannico più accreditato per la vigilanza e l'informazione dei pazienti sulle tecniche di fecondazione assistita e probabilmente il più prestigioso al mondo.

Una revisione recente sul mosaicismo degli embrioni fatta da Lee e Kiessling del Massachusetts General Hospital di Boston (2017), dimostra come la presenza di cellule aneuploidi negli embrioni sia la norma.

Anzi, loro si domandano se le colture in vitro possano far aumentare la frequenza di anomalie cromosomiche. Ciò fa riflettere sull'utilità di prolungare le colture fino a Blastocisti.

Inoltre ci sono studi che riportano possibili danni epigenetici agli embrioni che vengono coltivati in vitro fino a questo stadio con possibili problemi nel corso della gravidanza (Maheshwari e coll, 2016)

OVODONAZIONE

L'**Ovodonazione** da parte di donne molto giovani a donne infertili è una tecnica sempre più utilizzata.

Essa è nata principalmente per consentire alle donne in menopausa precoce e in premenopausa di avere un figlio. Le indicazioni a questa tecnica si sono poi estese ma attualmente non ci sono in proposito linee guida riconosciute a livello nazionale o internazionale.

Molte ovodonazioni vengono eseguite dopo fallimenti con la Fecondazione assistita omologa specialmente quando la riserva ovarica è bassa o la qualità degli embrioni non appare soddisfacente.

Tuttavia, anche nei più recenti lavori scientifici riguardanti i fallimenti ripetuti della Fecondazione assistita l'ovodonazione con compare come opzione terapeutica (Shufaro e coll, 2011; Simon e Laufer, 2012).

Nell'ovodonazione i risultati sono interessanti perché possono superare il 50% in termini di gravidanze cliniche, anche se i dati provenienti dal Registro italiano dei centri di PMA relativi ai cicli effettuati nel 2015 riportano percentuali del 28,5%.

Certamente, ogni donna infertile vorrebbe usare i propri ovociti. Pertanto, nei casi più difficili e per non ricorrere all'ovodonazione il centro di Fecondazione assistita deve assicurare : un grado assai elevato di personalizzazione , una notevole capacità di ascolto della coppia e la gestione di un eventuale fallimento. Questi intensi sforzi non sono, invece, richiesti nel caso dell'ovodonazione che è tecnicamente assai più semplice.

RISULTATI DELLA FECONDAZIONE ASSISTITA

Che dire, infine, dei **risultati** della Fecondazione assistita in termini di gravidanze?

In Italia essi vengono inviati annualmente da ogni centro all'istituto Superiore di Sanità e pubblicati in maniera cumulativa. Questo dato medio nel 2015 è stato del 18,2 % in termini di gravidanze cliniche (presenza di attività cardiaca embrionale / per ciclo iniziato di fecondazione assistita).

In Inghilterra l'HFEA invia direttamente alla coppia che ne fa richiesta i risultati di quel centro che la coppia stessa avrebbe pensato di consultare.

Negli Stati Uniti, invece, vengono pubblicati le **percentuali di gravidanze singole con parto a termine di bambini normopeso/ ciclo di ICSI o FIVET** di ogni centro di Fecondazione assistita. Si tratta di un modo molto molto "stretto" cioè restrittivo di valutare

i risultati. In Italia, invece, vengono considerate le gravidanze iniziali cliniche/ciclo di ICSI o FIVET iniziato.

Dall'esame di questi centri è evidente che ci sono notevoli differenze tra loro nelle percentuali di parti.

Basta guardare nella Fig. 6 i risultati per gruppi di età delle donne che appaiono assai variabili. E' pure evidente che non c'è relazione con il numero di cicli annui effettuati da ogni centro.

Pertanto è logico aspettarsi anche in Italia differenze notevoli nei risultati dei centri .

Centro di Fecondazione Assistita	N.cicli/Anno 2015	% età<35 aa	% età 35-37 aa	% età 38-40 aa	% età>40 aa
Houston IVF Center	841	27,9	19,6	16,2	8,2
SaintBarnabasMedicalCenter of New Jersey	1139	25,5	22	11,5	10,2
NYUFertilityCenter	2727	25	9,4	8,9	1,8
LonglandIVF Center	1184	19,2	19,4	11,2	4,3
UniversityInfertilityCenterof Miami	203	16,3	19,4	11,1	4
California IVF Center	619	15,9	12,1	13	14,8
ColumbiaUniversityCenter	1505	15	12,7	6,7	2,5
Fertilityand IVF Center of Miami	674	11,5	11,1	5	1,8

*Fig. 6 Risultati di alcuni centri americani di Fecondazione assistita riportati per gruppi di età : **percentuali di gravidanze con parti singoli di bambini con peso normale/ ciclo di ICSI o FIVET**. Sono risultati molto più restrittivi rispetto a quelli italiani perché nei dati del nostro ISS vengono riportate le gravidanze iniziali (dette cliniche perché si vede l'attività cardiaca dell'embrione). In questi risultati non vengono considerati gli aborti i quali riducono i risultati finali. Inoltre gli americani escludono dalle loro statistiche anche le gravidanze gemellari e quelle in cui nascono bambini prematuri o al di sotto del peso normale.*

E' molto probabile che parte di queste differenze siano legate al grado di accuratezza e personalizzazione che i centri impiegano nel loro lavoro.

Appare pertanto logico che quando si cerca un centro di Fecondazione assistita sia consigliabile informarsi sul grado di personalizzazione che ogni centro pratica.

D'altra parte alcuni elementi di personalizzazione possono essere dedotti dalle modalità di organizzazione del centro stesso.

BIBLIOGRAFIA

Frederiksen Y, Farver-Vestergaard, Grønhøj Skovgård N, Ingerslev H, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2015;5:e006592

Huang Y, Wang E, Du Q, Xiong Y, Guo X, Yu Y, and Sun Y. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 82.

Ubbaldi F, Capalbo A, Colamaria S, Ferrero S, Maggiulli R, Vajta G, Sapienza F, Cimadomo D, Giuliani M, Gravotta E, Vaiarelli A, and Rienzi L Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study . *Human Reproduction*, Vol.30, No.9 pp. 2097–2106, 2015

Santiago Munnè, Dagan Wells. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*® Vol. 107, No. 5, May 2017 0015-0282□

Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M, Yaron Y, M.D., Cohen T, Azem F, Amit A, Ben-Yosef D. Preimplantation aneuploid embryos undergo self- correction in correlation with their developmental potential. *Fertility and Sterility* September 2009 Volume 92, Issue 3, Pages 890–896

Greco E, Minasi MG, Fiorentino F . Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. November 19, 2015 *N Engl J Med* 2015; 373:2089-2090

Amy Lee¹ and Ann A. Kiessling. Early human embryos are naturally aneuploid—can that be corrected? *Assist Reprod Genet*. 2017 Jan; 34(1): 15–21.

Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *RBMOnline* [Volume 32, Issue 2](#), February 2016, Pages 142-146

Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillo G, Guille G , Vidal C, Giles J, Ferrando M, Cabanillas S, Remohí J, Pellicer A, and Simon C. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study *Fertility and Sterility*® Vol. -, No. -, - 2017 0015-0282/□

Shufaro Y, Schenker J. Implantation failure, etiology, diagnosis and treatment. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* Vol 2, No. 1, 2011

Alex Simon and Neri Laufer Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) *J Assist Reprod Genet*. 2012 Nov; 29(11): 1227–1239

Attività del Registro nazionale italiano dell Procreazione Medicalmente Assistita (ISS) , 2015, 11° Report

