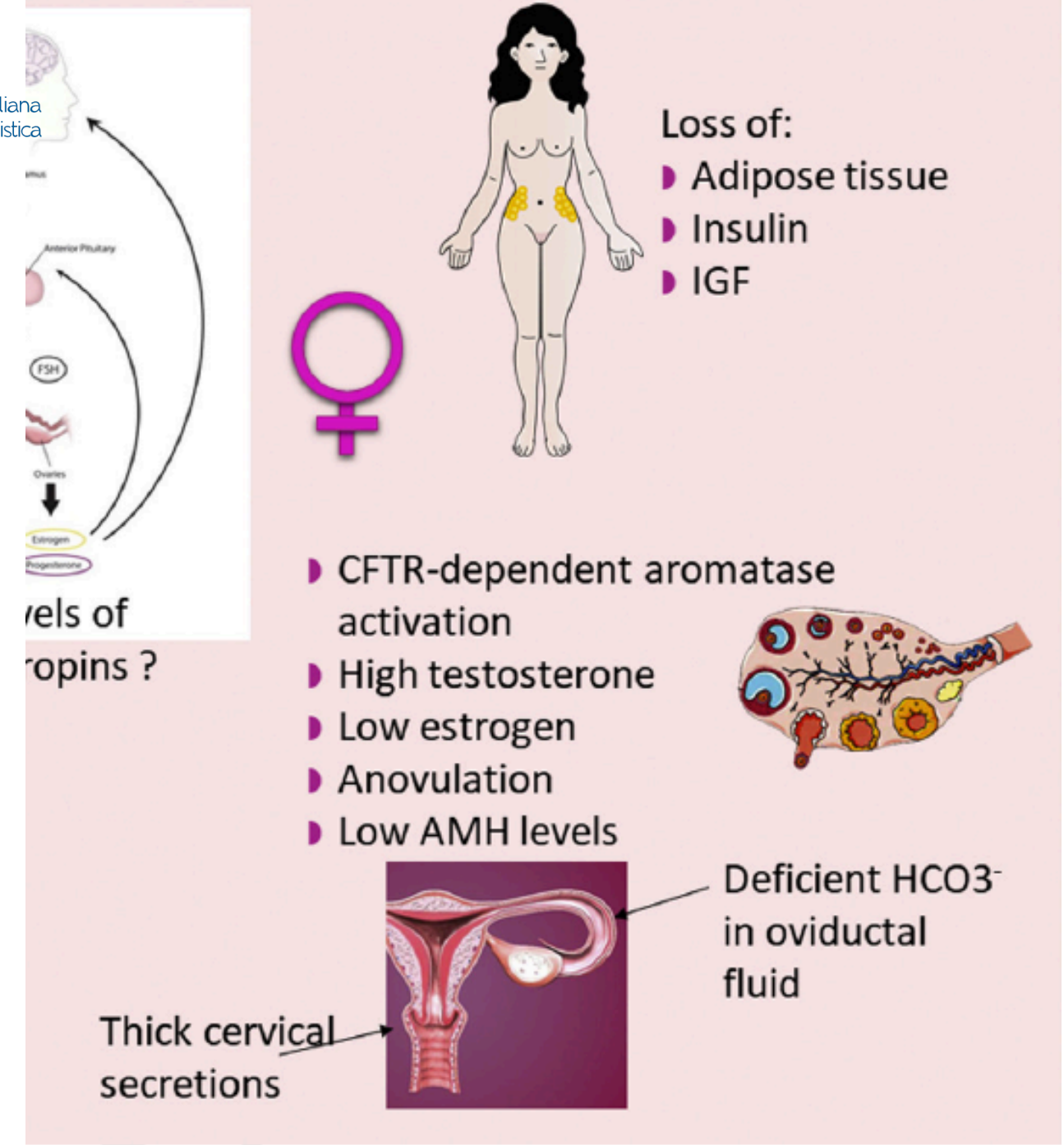
LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Costantino Di Carlo



PROBLEMI RIPRODUTTIVI NELLE DONNE CON FIBROSI CISTICA

- Alterazioni del ciclo mestruale
- Programmazione della gravidanza
- Gestione della gravidanza
- ……
- Menopausa?

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Alterazioni del ciclo mestruale

- Dovute alle conseguenze della FC
  - Denutrizione
  - Cattivo controllo del diabete
  - Infezioni ricorrenti
  - Ipossia
- Dovute ad alterazioni del CFTR a livello dei centri regolatori del ciclo mestruale nell'ipotalamo

Il miglioramento delle condizioni generali di salute ha ridotto di molto l'incidenza di questi problemi

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Terapie ormonali e contraccezione

- Terapie ormonali cosiddette “sostitutive” possono essere necessarie nei disturbi del ciclo mestruale per sostituire quegli ormoni femminili, importanti per la salute delle donne, che non sono prodotti in modo adeguato

- La necessità di programmare la gravidanza può rendere necessario l’utilizzo di contraccezione efficace

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Terapie sostitutive

- Estrogeno e progesterone sempre in associazione
- Prediligere la via transdermica o transvaginale
- Nessun rischio particolare
- Attenzione ai ricoveri con immobilizzazione prolungata

Contraccezione

- Importante per programmare adeguatamente la gravidanza
- Le migliori condizioni di salute delle donne con FC renderanno questa problematica sempre più attuale (già adesso il 43% delle adolescenti con FC in USA è sessualmente attivo e il 50% delle gravidanze è indesiderato!)
- Scelta condivisa sulla base delle conoscenze del prescrittore e le preferenze della paziente
- Esiste oggi una vasta scelta di contraccettivi efficaci e sicuri
- I contraccettivi ormonali sembrano avere la stessa efficacia nella FC ma esistono metodi non ormonali
- LUM/IVA interferisce con l'efficacia dei contraccettivi ormonali
- Molte "fake news" su inesistenti pericoli ed effetti collaterali
- In caso di interruzione volontaria di gravidanza può essere utilizzata sia la modalità chirurgica che quella farmacologica

The Contraceptive Supermarket

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Combined Oral Contraceptives

EE dose
15 µg
20 µg
25 µg
30 µg
35 µg
≥ 50 µg

Progestogen type
Norethisterone
Levonorgestrel
Gestodene
Chlormadinonacetate
Desogestrel
Drospirenone
Cyproterone acetate
Dienogest
NOMAC

Regimen
21/7
24/4 or 26/2
Continuous

Estradiol 1.5
E2V 2,0

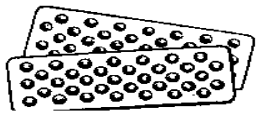
Mono, Bi, Triphasic

Long Acting Reversible Contraceptives

Hormonal Contraceptives

Non-daily (non-oral) Contraceptives

Progesterone only pills



Progestogen type
Norethisterone
Ethynodiol diacetate
Levonorgestrel
Desogestrel

Nonhormonal Contraceptives

Clinician dependent

Not clinician dependent

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Problemi di fertilità

- E’ verosimile che nelle pazienti con alterazioni del ciclo mestruale siano proprio queste le cause della difficoltà nel concepimento
- Ispessimento del muco cervicale
- Età “avanzata”
- Ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (possibile diagnosi preimpianto)

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

RIPRODUZIONE ASSISTITA

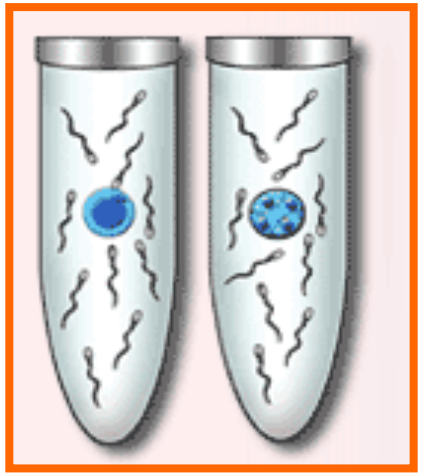
FIVET: FERTILIZZAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO DI EMBRIONI IN CAVITA' UTERINA

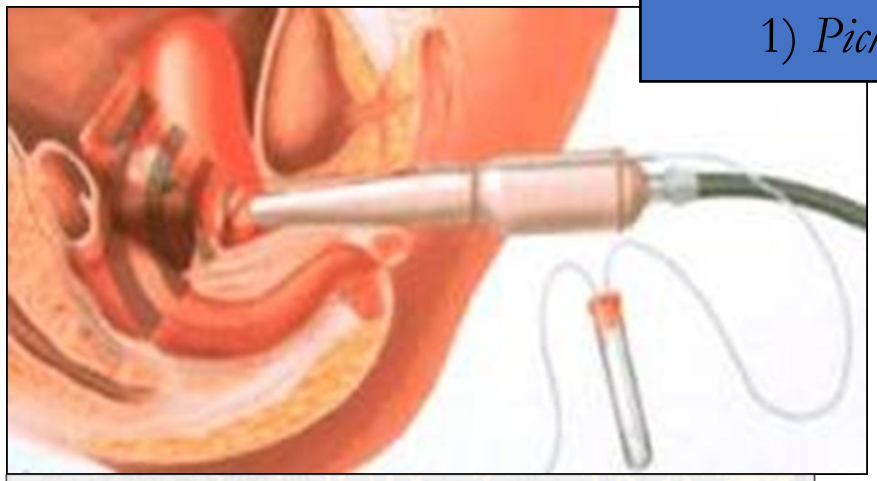
ICSI: INIEZIONE INTRACITOPLASMATICA DELLO SPERMATOZOO

MESA: PRELIEVO EPIDIDIMARIO DEGLI SPERMATOZOI

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

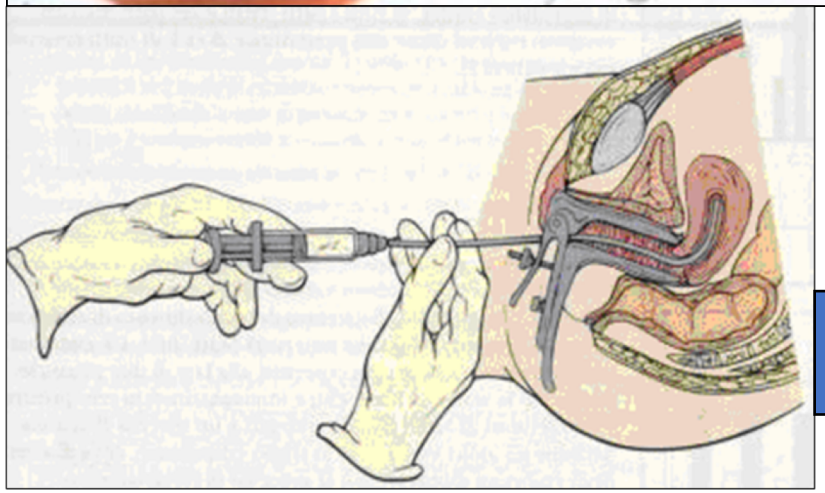
FIVET





1) *Pick up* ovocitario

2) Fertilizzazione *in vitro*



3) Transfer embrionario

ICSI

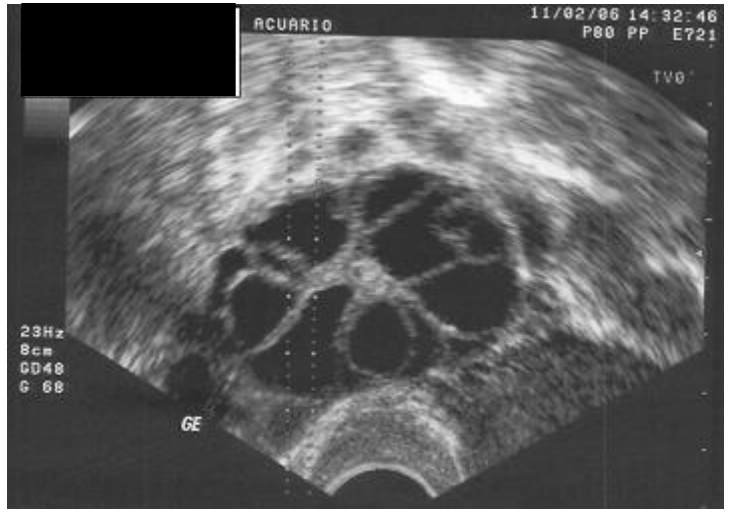
LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

FIVET

I FASE: stimolazione della funzione ovarica in modo da ottenere una crescita multipla di follicoli.

La crescita follicolare multipla consente di ottenere in un singolo ciclo un maggior numero di ovociti, aumentando in ultima analisi le probabilità complessive di ottenere la gravidanza.

Durante la fase di stimolazione, la crescita follicolare viene attentamente seguita tramite esami ecografici e dosaggi dell'estradiolo, l'ormone prodotto dai follicoli in fase di crescita.

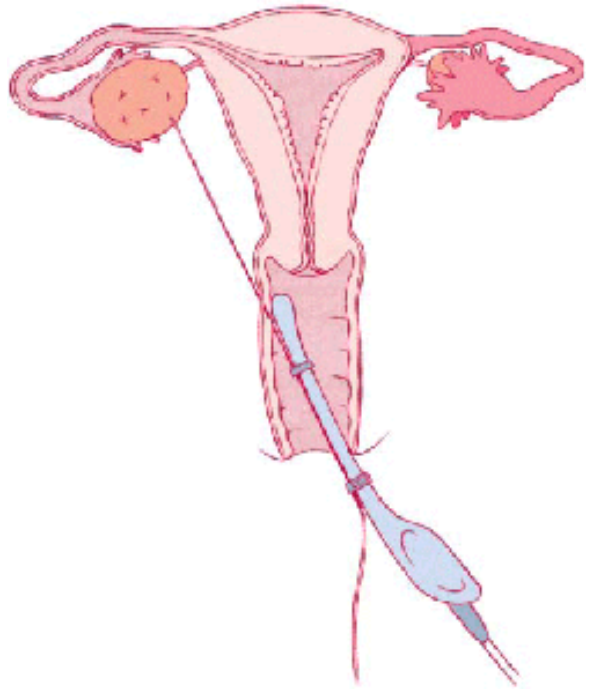


Viene indotta la fase finale di maturazione follicolare tramite la somministrazione dell'ormone gonadotropina corionica umana (HCG), la cui azione simula quella svolta dall'LH nei cicli naturali.

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

FIVET

II FASE: Dopo circa 36-37 ore dalla somministrazione di HCG, gli ovociti vengono prelevati dai follicoli.



Ciò viene effettuato tramite una semplice tecnica chirurgica (Pick Up), nella quale gli ovociti vengono aspirati tramite un ago fatto penetrare attraverso la parete vaginale, sotto controllo ecografico.

Il prelievo viene eseguito in anestesia endovenosa. In genere la paziente viene dimessa dopo circa due ore dall'intervento.

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

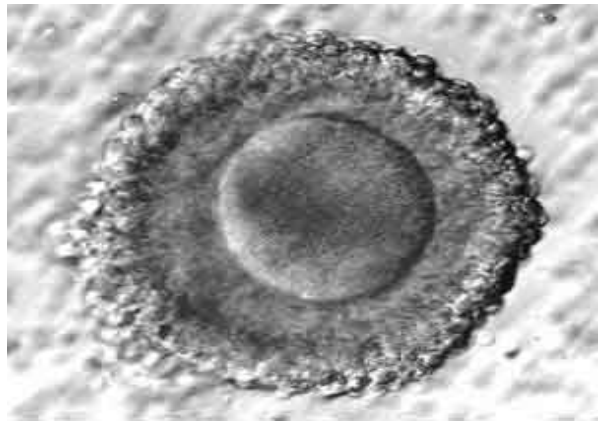
Gli strumenti che servono per un pickup

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

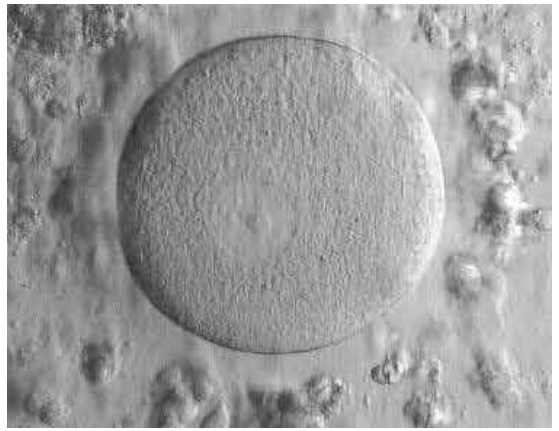
Una provetta che contiene liquido follicolare aspirato dalle ovaie durante il pick-up

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

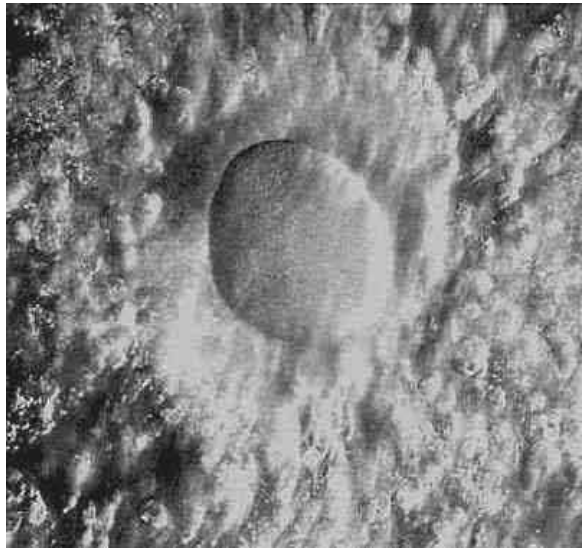
Subito dopo il pick-up gli ovociti vengono esaminati per valutarne lo stadio di maturazione.



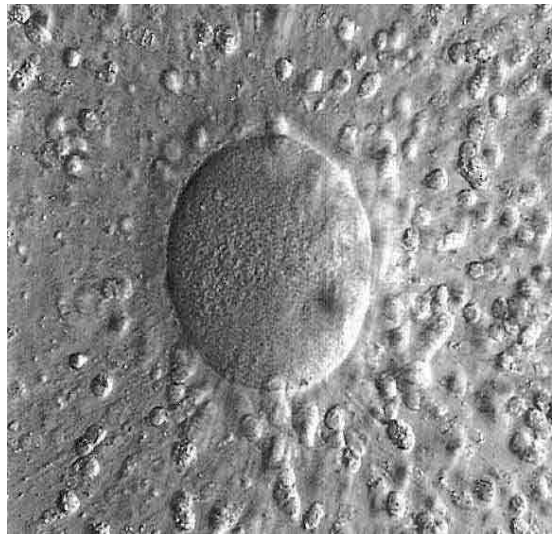
Ovocita immaturo



Ovocita molto immaturo



Ovocita di bassa qualità, che ha una forma irregolare



Ovocita di buona qualità

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

FIVET

III FASE: INSEMINAZIONE IN VITRO.

Viene effettuata ponendo a contatto ovociti e

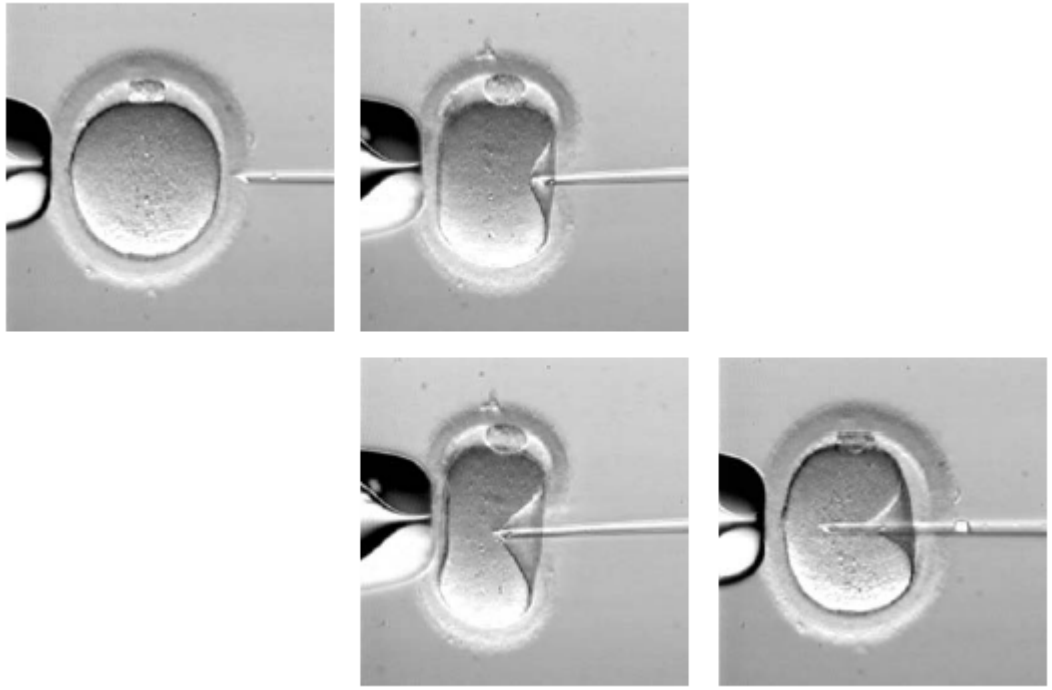
spermatozoi (in numero di 80-100.000) per un periodo di circa 16-18 ore.

Viene poi accertato l'esito dell'inseminazione.

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

ICSI

Essa comporta l'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita.



Viene applicata nei casi in cui le caratteristiche del seme non sono compatibili con la normale tecnica di inseminazione o a seguito di un precedente trattamento FIVET risoltosi in una mancata fertilizzazione.

A parte la specifica modalità di inseminazione, tutte le altre fasi sono identiche a quelle del trattamento FIVET.

FIVET e ICSI

IV FASE: COLTURA IN VITRO.

Gli ovociti che mostrano segni di normale fecondazione (ootide o ovocita a due pro-nuclei) vengono mantenuti in coltura, ossia in un ambiente di crescita adeguato, per ulteriori 24-48 ore.

Durante questo periodo i due pronuclei scompaiono formando lo zigote.
Successivamente si assiste alla prima divisione cellulare, momento nel quale si è in presenza dell'embrione vero e proprio.

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

V FASE: TRASFERIMENTO DEGLI EMBRIONI

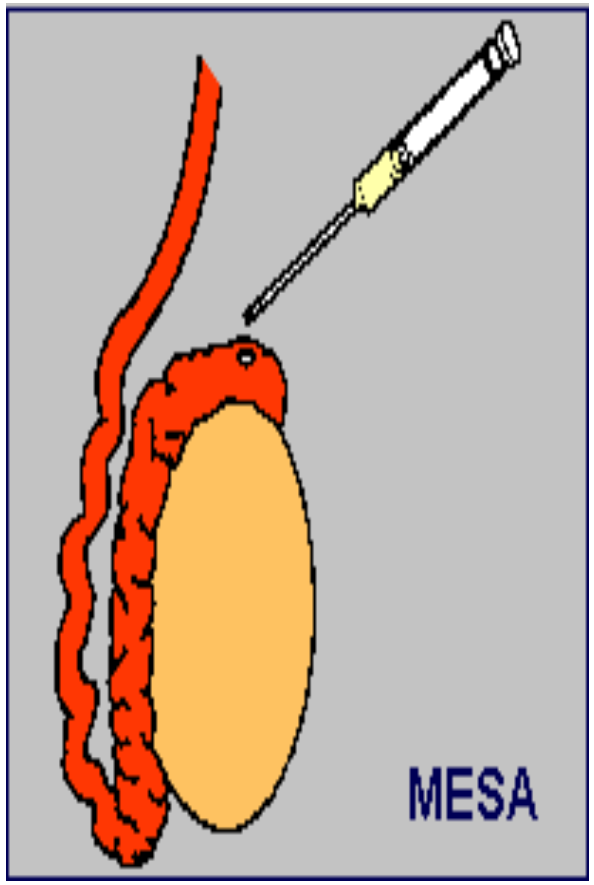
A 48-72 ore dal prelievo degli ovociti gli embrioni formatisi vengono trasferiti nella cavità uterina della paziente.

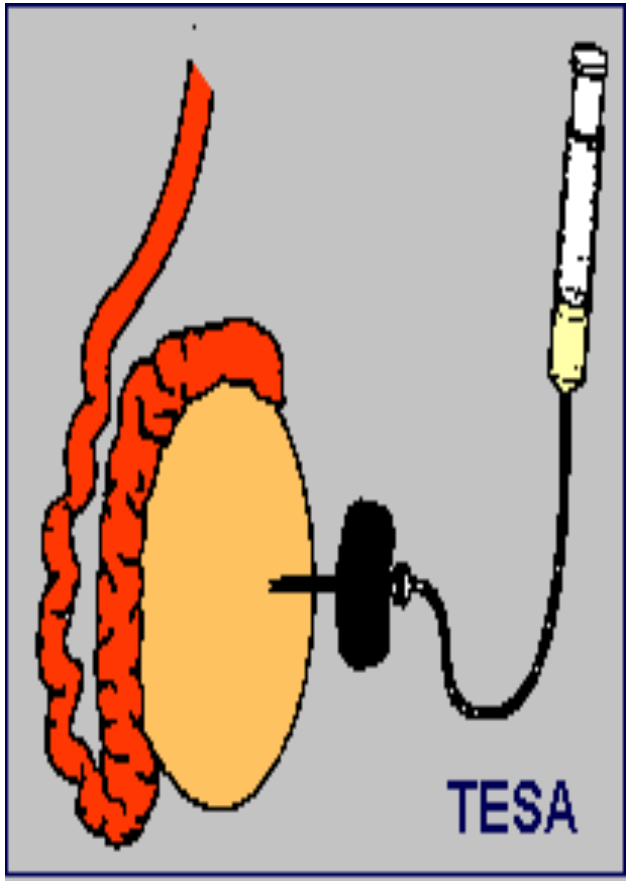
Trasferendo più di un embrione è possibile aumentare le probabilità di ottenere una gravidanza in un ciclo di trattamento, benchè aumenti parallelamente anche il rischio di una gravidanza bi- o tri-gemellare.

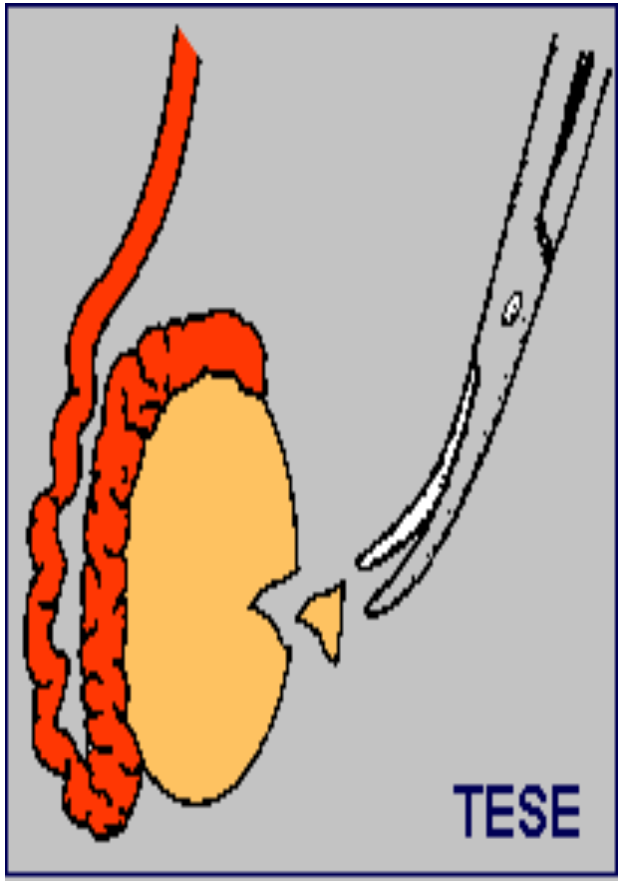
Il trasferimento è veloce e indolore, comportando l'inserimento attraverso il canale cervicale di un catetere contenente gli embrioni.

Il buon esito del trattamento dipende dalla qualità degli embrioni, ma anche dalla capacità dell'utero di accoglierli.

Trascorse circa 2 settimane dal trasferimento, l'esito viene in un primo momento evidenziato tramite il dosaggio del ß-HCG.


MESA


TESA


TESE

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

MESA, TESA e TESE

Queste sigle indicano un **prelievo chirurgico di spermatozoi** dalle vie seminali:

nella **MESA** (in inglese *microsurgical epididymal sperm aspiration*) gli spermatozoi vengono prelevati dagli epididimi, al cui interno essi sviluppano la loro motilità;

nella **TESA** (*testicular sperm aspiration*) e nella **TESE** (*testicular sperm estraction*) vengono prelevati dai testicoli, nel primo caso tramite una biopsia con agoaspirazione, nel secondo caso tramite una biopsia chirurgica.

Tutte queste tecniche servono nei **casi di gravissima infertilità maschile** nei quali l'azoospermia è dovuta o a una ostruzione delle vie seminali (cioè gli spermatozoi vengono prodotti nel testicolo ma poi non passano nel liquido seminale) oppure a un problema nel processo di maturazione degli spermatozoi (cioè ad un blocco della spermatogenesi).

Gli spermatozoi recuperati saranno usati per una fecondazione in vitro, quasi sempre una ICSI. Dunque la partner femminile dovrà sottoporsi a un ciclo di FIVET e bisognerà sincronizzare il prelievo degli spermatozoi col prelievo degli ovociti.

Il prelievo degli spermatozoi comporta un vero e proprio intervento chirurgico che raramente si può eseguire in contemporanea al prelievo degli ovociti. Si preferisce prelevare gli spermatozoi prima che la donna inizi il ciclo FIVET, per evitare di sottoporla inutilmente al trattamento; in questo caso gli spermatozoi recuperati (o il tessuto prelevato con la biopsia) vengono congelati per essere scongelati al momento della fecondazione.

PMA: rischi per la paziente

SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA:

E’ la principale complicazione della fase di stimolazione ovarica.

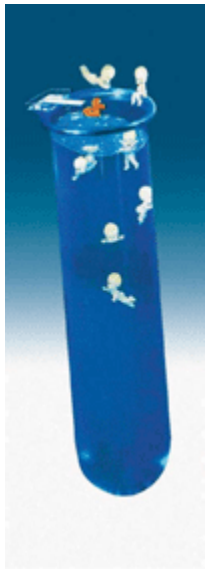
Le cause alle origini della sua insorgenza non sono ancora del tutto conosciute.

La forma lieve interessa una porzione significativa di pazienti (8-20%) e comporta distensione addominale, nausea e ingrossamento delle ovaie. In genere questa forma non richiede ospedalizzazione e si risolve spontaneamente.

La forma più grave interessa un'esigua minoranza delle pazienti (circa 0,6%) e si presenta con dolori addominali, ascite, concentrazione di elettroliti nel sangue e ipercoagulabilità ematica.

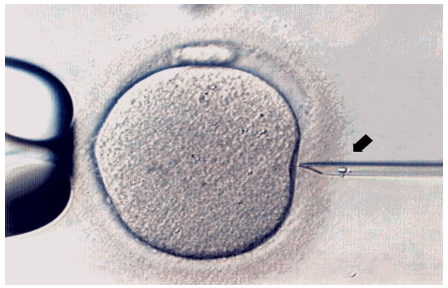
LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

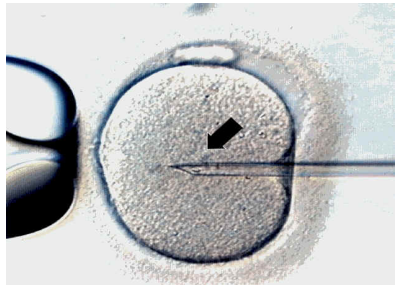
Ogni sforzo va esercitato per evitare specialmente le gravidanze trigemellari, poichè queste con una frequenza significativa si risolvono in parti molto prematuri, comportando una serie di gravi conseguenze per il neonato e di complicazioni ostetriche per la madre.

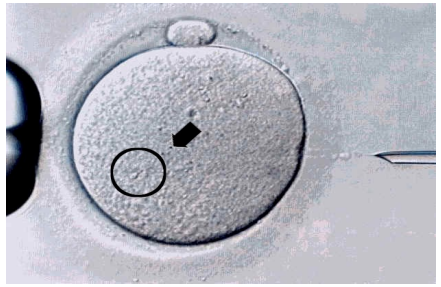


LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

ICSI







PRINCIPALI INDICAZIONI:

1. STERILITA' MASCHILE (SEVERA OLIGO-ASTENOSPERMIA)
2. STERILITA' IMMUNOLOGICA
3. STERILITA' INSPIEGATA CON MANCATA FERTILIZZAZIONE IN PRECEDENTI TRATTAMENTI FIVET.

Come si esegue l'ICSI?

1. Un ovocita maturo viene tenuto da un lato con una particolare micropipetta (Fig.1)
2. Un microago dalla punta sottile ed affilata viene utilizzato per fermare lo spermatozoo, indicato dalla freccia nella figura, ed aspirarlo al suo interno. (a destra nella Fig.1)
3. Questo microago viene quindi inserito lentamente all'interno del citoplasma dell'ovocita.
   (Fig. 2 lo spermatozoo è indicato dalla freccia)
4. Lo spermatozoo viene iniettato e depositato all'interno dell'ovocita (Fig. 3)

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

CRIOCONSERVAZIONE

EMBRIONI

LIMITAZIONE DEI COSTI

RIDUCE IL RISCHIO DI COMPLICANZE PERMETTENDO DI POSTCIPARE IL TRANSFER

OVOCITI

PERMETTE DI CONSERVARE LA FERTILITÀ IN DONNE A RISCHIO DI ESAURIMENTO OVARICO PRECOCE PER TRATTAMENTI RADIOCHEMIOTERAPICI, CHIRURGICI O MALATTIE PELVICHE.

EVITA I PROBLEMI ETICI, LEGALI E RELIGIOSI LEGATI AL CONGELAMENTO DEGLI EMBRIONI

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Gravidanza

- Gravidanza a rischio – gestione mutlidisciplinare
- Rendono il rischio più severo:
  - Scarso controllo del diabete
  - Denutrizione
  - Problemi epatici
  - FVC inferiore al 50%
- Elevato rischio di parto pretermine “iatrogeno”
- Quando possibile preferire il parto spontaneo
- Quando possibile favorire l’allattamento materno

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

CFTR modulatori

- Nessuna interferenza con contraccezione ormonale per ivacaftor e tezacaftor
- Evitare la contraccezione ormonale nelle utenti di lumacaftor
- Elezacaftor/tezacaftor/ivacaftor sembra risolvere alcuni problemi di sterilità correlati al muco cervicale
- I dati nelle gravidanze non sembrano suggerire rischi importanti per le pazienti e per i loro figli.

LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

Menopausa

- ????????