

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



cinquantottesimo modulo

© 2004 Pillole.org

LA CIRROSI EPATICA

Ressa:

Mi sembra che ultimamente la cirrosi epatica compaia meno, come argomento, nelle riviste mediche. E' solo una mia impressione?

Rossi:

Forse. In ogni caso si tratta di una patologia grave: quando si scompensa ha una prognosi a 5 anni decisamente sfavorevole con una mortalità che arriva al 50%. Per le forme compensate la mortalità è più bassa, attorno al 10% a 5 anni.

Ressa.

Perbacco! Si tratta di percentuali assimilabili se non superiori a quelle dello scompenso cardiaco.

Come viene definita la cirrosi epatica?

Rossi:

Le due alterazioni che sono comuni a tutti i tipi di cirrosi sono la comparsa di fibrosi diffusa che scompagina la struttura anatomica del fegato e i noduli rigenerativi che sono formati da cellule epatiche ma non ripropongono la normale architettura del lobulo epatico sano, sono poco vascolarizzati e quindi finiscono per sovvertire ancora di più l'anatomia del fegato.

Ressa:

Quali sono le cause della cirrosi?

Rossi:

La causa più nota è la cirrosi alcolica. Vi sono poi le cirrosi dovute alla infezione cronica da virus dell'epatite B e C. Fra le cause più rare ricordo la cirrosi biliare primitiva, il morbo di Wilson, l'emocromatosi, il deficit di alfa 1 antitripsina.

Ressa:

Ricordo anche che la cirrosi può essere l'evoluzione della NASH (steatoepatite non alcolica) a cui abbiamo accennato nel capitolo sulle ipertransaminasemie. Quanto è frequente la cirrosi?

Rossi:

Viene riportato che nell'età adulta (quindi all'incirca fra i 40 e i 65 anni) la cirrosi rappresenta la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie.

Ressa:

Sono molto scoraggiato quando vedo un paziente cirrotico perchè penso che l'unica terapia è il trapianto di fegato. Il problema, essenzialmente, e' non farcelo arrivare, alla cirrosi.

Rossi:

In effetti il ruolo della terapia medica è limitato, nel senso che non è possibile una terapia che riporti il fegato alle condizioni anatomiche normali, per cui si dice giustamente che la cirrosi epatica è una malattia irreversibile. Tuttavia il medico riveste ancora un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze.

Ressa:

Quando la cirrosi può essere definita scompensata?

Rossi:

Quando compaiono le sue complicanze che sono: le emorragie da varici esofagee, l'ascite, la sindrome epatorenale e l'encefalopatia portosistemica.

Ressa:

Quali sono i sintomi e com'è l'esame obiettivo in un paziente cirrotico?

Rossi:

Nelle forme compensate può non esserci alcun sintomo. Spesso però i pazienti lamentano disturbi aspecifici come astenia e anoressia.

Vi possono essere segni di ipogonadismo (ipotrofia testicolare), ginecomastia, aumento di volume delle parotidi (soprattutto nelle forme alcoliche)

Vi sono poi le forme scompensate che possono esordire con un'improvvisa emorragia digestiva o con i segni dovuti all'ascite e alla sindrome edemigena. Nelle forme con importante stasi biliare vi sono ittero e prurito. Infine il paziente può andare incontro ad una sindrome epatorenale oppure alla encefalopatia porto-sistemica.

Il segno obiettivo principale è la presenza di epatomegalia dura. L'ascite, la presenza di circoli venosi collaterali a livello dell'addome (caput medusae) e di spider nevi sono altri segni obiettivi da ricordare. L'ipertensione portale può portare anche a splenomegalia.

Ressa:

Ricordo anche l'eritrodermia palmare e la differenziazione tattile tra le forme micro e macronodulari, le seconde sono molto più temibili per la più frequente degenerazione in cancro epatico. Secondo dati di letteratura dall'1% al 5% dei cirrotici sviluppa ogni un epatocarcinoma.

Perché nella cirrosi si verifica l'ipertensione portale?

Rossi:

Durante il processo di neoformazione dei noduli si sviluppano dei neovasi che però non hanno la stessa efficienza dei vasi normali e in essi si verifica un aumento della pressione perché sono vasi a bassa portata; inoltre il disordinato sviluppo dei noduli rigenerativi finisce con il comprimere le venule epatiche. Tutto questo si traduce alla fine in un aumento della pressione a livello del circolo portale (> 5 mm Hg). Ne consegue splenomegalia e formazione di varici a livello esofageo e gastrico.

Ressa:

Come sono gli esami di laboratorio nella cirrosi epatica?

Rossi:

Nelle forme compensate gli esami di laboratorio possono essere normali o con minime alterazioni. Nelle cirrosi scompensate invece compaiono segni di insufficienza della funzione epatica (ipoalbuminemia, aumento dell'INR) di citolisi (aumento delle transaminasi), di stasi biliare (aumento della fosfatasi alcalina e di gamma GT, iperbilirubimemia), aumento delle gammaglobuline.

Altri segni possono essere l'anemia (da deficit di folati, da sanguinamento cronico delle varici, da ipersplenismo)

Ressa:

Ricordo anche i livelli bassi di colesterolo e di glicemia , che di solito sono indici prognostici negativi.
E gli esami strumentali?

Rossi:

L'ecografia conferma l'epatosplenomegalia e può mostrare ascite modesta non rilevabile con l'esame obiettivo e i segni dell'ipertensione portale (aumento di dimensioni della vena porta, rallentamento della velocità di flusso) mentre la EGDS serve ad evidenziare le varici esofagee e le ectasie dell'antro gastrico (conosciute con l'acronimo di GAVE).

Ressa:

Ricordo che l'ecografia può essere completamente negativa nelle forme compensate: ricordo la chiusa di un caso Cretinetti:

“Cretinetti frequentava all'epoca la specialità di Medicina Interna e si esibì, davanti a un mitico Clinico Medico, in un “Professore, pensavamo che questo paziente avesse una cirrosi, MA l'ecografia è negativa, QUINDI non ce l'ha”.

Il Barone visitò il paziente, poi affrontò lo specializzando chiedendogli un documento, un silenzio tombale piombò in corsia, Cretinetti estrasse, con mano tremante, il pezzo di carta e lo porse al professore.

Egli lo aprì ed esclamò: “Qui vedo una FOTO di Giuseppe Ressa, bene!” e poi, dandogli ripetutamente un buffetto sulla guancia, con un sorriso beffardo a mo' di Padrino cinematografico: “QUESTO invece È Giuseppe Ressa” e poi ancora “l'ecografia è una fotografia ma io SENTO, perché lo tocco, che questo è un fegato cirrotico e RICORDATEVI TUTTI quello che ho detto”.

Si passò alla stanza successiva e Cretinetti, rimettendosi la patente in tasca, mentalmente cassò l'uscita del Sommo bollandola come una spaccanata e con lui tutti gli altri saputelli specializzandi, con camice inamidato, per i quali le indagini strumentali erano senz'altro più affidabili del sensorio umano; a fine visita il Barone fu apostrofato con i peggiori soprannomi, il più benevolo era “pazzo aterosclerotico”.

GRANDE fu la sorpresa di Cretinetti quando, dopo qualche anno, nelle vesti di medico di famiglia, si vide arrivare in studio un nuovo paziente cirrotico, oramai ascitico: ERA LUI !!!

Naturalmente Cretinetti non lo riconobbe, fu il paziente a ricordargli l'episodio, rimarcando l'uscita di Cretinetti al suo capezzale e la giustezza del commento del diffamato Barone.

Cretinetti arrossì visibilmente e abbassò la testa, farfugliando qualche parola sconnessa.

Dopo pochi anni il paziente morì”

Passiamo alla terapia. Dicevi che quella medica è volta essenzialmente alla prevenzione e al trattamento delle complicanze.

Forse la rara CBP e' quella che paradossalmente si giova di piu' della terapia con acido ursodesossicolico che ne rallenta la progressione.

Io ho un caso che va avanti bene da 15 anni, ho cominciato a dubitare della giustezza della mia diagnosi, corroborata però da una conferma istologica e dai complimenti di un esperto mondiale della patologia.

Per intanto mi sollazzo con l'annuale cesto alimentare natalizio di gratitudine (arrivo' anche un capretto che l'improvvida paziente reco' in studio con relativo gocciolamento di sangue sul percorso prospiciente e alcune revoche conseguenti a dubbi di alcuni pazienti sulla mia abilità come medico, o forse per altri lugubri pensieri).

Iniziamo quindi con l'emorragia da varici esofagee. Si tratta di una complicanza temibile gravata da una mortalità che varia dal 30% al 50%.

Rossi:

Più che la terapia della fase acuta al medico curante interessa la prevenzione del sanguinamento.

Possiamo schematicamente distinguere una prevenzione primaria e una secondaria.

Per chi non ha ancora sanguinato si consiglia l'uso di un betabloccante non selettivo come il propanololo o il nadololo, anche se studi recenti hanno disseminato qualche dubbio. Sono stati proposti anche i nitrati che però sembrano addirittura portare ad esiti negativi nei soggetti > 50 anni. L'associazione betabloccanti + nitrati sembra efficace nel ridurre i valori di pressione nel circolo portale ma probabilmente senza una riduzione della mortalità. In pazienti con varici importanti e/o che non tollerano i farmaci si può ricorrere in alternativa alla legatura endoscopica delle varici.

Ressa:

Passiamo alla prevenzione secondaria, tanto più importante se si considera che dopo un primo episodio vi è un rischio elevato di sanguinamento ricorrente (fino a 2 pazienti su 3 hanno una nuova emorragia entro un anno).

Rossi:

La prevenzione secondaria del sanguinamento prevede la legatura con bande delle varici o la scleroterapia endoscopica delle varici associata all'uso di betabloccanti. Ultimamente si preferisce la legatura alla scleroterapia perchè è risultata più efficace come metodo profilattico. Secondo alcuni dati l'associazione betabloccanti + nitrati sarebbe efficace come la legatura con bande nel migliorare la sopravvivenza dopo un episodio di sanguinamento.

Ressa:

Mi sono capitati dei casi che hanno sanguinato di nuovo nonostante queste misure...

C'e' chi prescrive un supplemento cronico di vitamina K, ma non so se ci sono studi in proposito.

Rossi:

Allora può essere indicato l'intervento di shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) che però può essere gravato da complicanze gravi come una encefalopatia porto-sistemica oppure la perforazione della capsula epatica con conseguente emorragia peritoneale.

Ressa:

Credo che non li faccia piu' nessuno, o almeno non ne vedo da molti anni.

Invece vedo spesso prescritti i PPI nei soggetti con varici esofagee o ectasie vascolari dell'antra gastrico...

Rossi:

Pur essendo logico pensare che la riduzione dell'acidità gastrica diminuisca il rischio di sanguinamento in realtà l'uso degli antisecretivi non è supportato da prove di letteratura e non è previsto come indicazione nella scheda tecnica di questi farmaci.

Ressa:

Eppure tutti lo fanno. Passiamo all'ascite.

Rossi:

L'ascite riconosce come momenti patogenetici principali l'aumento della pressione nel circolo portale e la ritenzione abnorme di sodio.

La terapia dell'ascite (spesso associata ad una sindrome edemigena più generale) prevede la riduzione drastica dell'apporto di sodio e il riposo a letto per molte ore (che può favorire la diuresi). Si usano inoltre i diuretici: spironolattone da solo o in associazione alla furosemide (anche a dosi elevate nei casi di ascite refrattaria). Bisogna ricordare che una terapia diuretica troppo drastica potrebbe rivelarsi più pericolosa della stessa ascite per cui va sempre ponderata. Il trattamento diuretico deve arrivare a una risoluzione dell'ascite in tempi accettabili (per esempio calo ponderale di circa 1 kg e mezzo alla settimana). Ovviamente in corso di terapia vanno monitorati elettroliti e funzionalità renale, oltre al controllo quotidiano della diuresi e del peso corporeo. Generalmente si usano 20-40 mg/die di furosemide e 100-200 mg di spironolattone. Una volta risoltasi la sindrome edemigena bisogna valutare se conviene mantenere una terapia diuretica a basso dosaggio: nel paziente compensato i diuretici si possono sospendere avendo l'avvertenza di controllare il peso corporeo e la comparsa di edemi.

Ressa:

Purtroppo ho visto casi di ginecomastia importante con l'uso dello spironolattone uno dei quali fu addirittura operato in seguito a un liscio clamoroso di un collega che ne dimentico' la causa iatrogenica.

Rossi:

Può allora essere indicata l'amiloride (che però in Italia non si trova da sola ma associata ad un tiazidico) oppure il triamptere.

La paracentesi è utile nell'ascite refrattaria...

Ressa:

Si esegue sempre meno e deve essere associata alla infusione di albumina per non provocare una grave e improvvisa perdita di proteine.

Nella cirrosi con ascite si può verificare in circa 1-2 malati su dieci una peritonite batterica spontanea che si manifesta con dolore addominale, febbre e leucocitosi e che può scatenare una encefalopatia epatica o una insufficienza renale. I batteri più spesso responsabili sono l'Escherichia Coli, la Klebsiella pneumoniae, lo Streptococco pneumoniae. Il paziente va ovviamente ospedalizzato e trattato con antibiotici a largo spettro. Alcuni, dopo un primo episodio di peritonite, propongono una profilassi antibiotica a lungo termine con norfloxacina o trimetoprim-sulfametossazolo.

Rossi:

Non dimenticherei la forma tubercolare, molto temibile.

Da ricordare anche che in questi pazienti sono controindicati i FANS e l'aspirina perchè possono avere un effetto negativo sulla funzione renale e precipitare una insufficienza renale acuta.

Ressa:

Che cos'è la sindrome epatorenale?

Rossi:

E' dovuta ad una riduzione del flusso nell'arteria renale che si manifesta nelle cirrosi avanzate con ascite e comporta comparsa di oliguria, iperazotemia e ipercreatininemia. In

alcuni casi si può avere una progressione rapida della insufficienza renale che porta al decesso in poche settimane, altre volte l'evoluzione è più lenta. Talora può essere scatenata dall'uso di FANS o da dosi eccessive di diuretici. La terapia si basa essenzialmente sulla emodialisi, oltre che sulla rimozione delle eventuali cause scatenanti.

Ressa:

Quelle che ho visto hanno portato sempre all'exitus.

Parliamo dell'encefalopatia epatica.

Rossi:

Si tratta di una condizione spesso reversibile in cui non ci sono lesioni anatomiche neurologiche e la cui patogenesi non è ancora chiarita. Probabilmente hanno importanza da una parte l'aumento della ammoniemia e dall'altra una maggior attività del neurotrasmettitore GABA (acido gamma amino butirrico). I sintomi sono rappresentati da irritabilità, confusione mentale più o meno accentuata, sonnolenza, atassia, disartria, flapping tremor, ma si può arrivare al vero e proprio coma epatico.

Le condizioni che possono scatenare una encefalopatia epatica sono numerose: terapia diuretica troppo drastica, emorragie digestive, squilibri elettrolitici, stipsi prolungata, FANS, benzodiazepine.

La terapia prevede la somministrazione di lattulosio in quantità tali da produrre almeno 3-4 evacuazioni al giorno; l'alimentazione deve prevedere la riduzione delle proteine di origine animale aumentando invece la quota proteica di derivazione vegetale.

Il lattulosio viene impiegato, oltre che nella fase acuta, anche nel mantenimento di lungo periodo.

Sono stati proposti numerosi trattamenti per l'encefalopatia epatica acuta come la levodopa, la bromocriptina, l'infusione di aminoacidi essenziali e di aminoacidi ramificati, l'emoperfusione, ma la loro utilità non è al momento provata.

Ressa:

Nella fase acuta si può fare anche per clistere, nei pazienti non collaboranti.

Ricordo che il paziente può precipitare in poco tempo nel coma epatico e quindi le contromisure vanno prese con urgenza per riuscire a "risvegliarli".

Per ridurre la produzione di ammonio da parte dei batteri intestinali si potrebbe ricorrere anche agli antibiotici.

Rossi:

Si usa di solito la neomicina, che ha il vantaggio di essere poco assorbita, oppure in alternativa il metronidazolo. L'uso preventivo della neomicina a lungo termine non è consigliato: infatti una quota minima di farmaco viene assorbita e può risultare tossica per il rene e per l'apparato uditivo.

Ressa:

Utile a questo proposito la paranomicina che non è nefrotossica.

È possibile startificare la gravità della cirrosi?

Rossi:

Viene usata la classificazione di Child-Plugh, riassunta nella tabella sottostante.

Segni o sintomi	1 punto	2 punti	3 punti
Albumina sierica (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubina sierica (mg/dL)	< 2	2,0-3,0	> 3
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite	assente	lieve	grave
Encefalopatia	assente	lieve-moderata	grave
Classe A: fino a 7 punti			
Classe B: 8-10 punti			
Classe C: > 10 punti			

In base alla classe è anche possibile stilare una prognosi: per la classe A ci può essere una aspettativa di vita di 15-20 anni, per la classe C mediamente di 1-3 anni.

Ressa:

Però la terapia "vera" della cirrosi è il trapianto di fegato

Rossi:

Si. Vi sono tuttavia delle controindicazioni. Si tratta di un argomento di pertinenza specialistica comunque ne ricordo alcune:

- infezione da HIV
- importante comorbidità (per esempio neoplasie extraepatiche o patologie cardiopolmonari in fase avanzata)
- colangiocarcinoma
- neoplasie epatiche (salvo casi particolari previsti dai protocolli)
- alcolismo o abuso di droghe
- danno encefalico irreversibile
- trombosi completa del circolo portale.

Ressa:

Quali sono gli esiti del trapianto di fegato

Rossi:

Grazie al miglioramento dei criteri di selezione dei pazienti, delle tecniche chirurgiche e delle terapie immunosoppressive post-trapianto la sopravvivenza ad un anno supera l'80%.

Ressa:

A quali complicanze può andare incontro un trapiantato?

Rossi:

Quelle che interessano maggiormente il medico curante sono le complicanze a lungo termine: recidiva della malattia (soprattutto se la cirrosi era dovuta ad un virus epatitico) e le possibili complicanze della terapia immunosoppressiva (ipertensione, diabete, insufficienza renale, sviluppo di neoplasie come i linfomi, l'osteoporosi, la dislipidemia). I rigetti sono invece diventati molto più rari di

un tempo grazie all'uso di farmaci antirigetto come il tacrolimus e la ciclosporina.

Ressa:

Infine due parole sul rischio di degenerazione neoplastica.

Rossi:

Hai già riferito alcune percentuali sul rischio di degenerazione della cirrosi in epatocarcinoma. Si consiglia di monitorare periodicamente i valori di alfafetoproteina e di eseguire delle ecografie (secondo alcuni ogni 6 mesi) per la diagnosi precoce di zone sospette che andrebbero biopsiate. In realtà non ci sono studi che abbiano valutato l'impatto di un follow-up aggressivo sulla mortalità da cancro-cirrosi. In caso la biopsia mostri un nodulo degenerato si ricorre alla resezione o alla chemioembolizzazione del tumore .

Ressa:

Purtroppo spesso la degenerazione è plurifocale e la prognosi infausta.

Bibliografia

Merkel C et al. Gruppo Triveneto per l'Ipertensione Portale. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):476-84.

Groszmann RJ et al. for the Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005 Nov 24; 353:2254-2261

Jutabha R et al. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128:870-81.

Sarin SK et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005 Apr; 128:797-804.

Garcia Pagan JC et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide 5 mononitrate in the prevention of a first variceal bleed. a double blind RCT. *Hepatology* 2003; 37:1260-1266

Gastroenterology 2005;128:870-881,1120-1122.

Cecil. Compendio di Medicina Interna. 5° edizione, 2003. Verducci Editore. Pagg. 366-372

Conn's Current Therapy 2004. Elsevier Inc. 56° Edizione Italiana, pagg. 471-481

STERILITA' DI COPPIA

Ressa:

Questa proprio non la capisco! Che c'entriamo noi con la sterilità di coppia?

Rossi:

Apparentemente poco. Però considera che non di rado la coppia ci chiede consigli circa l'iter diagnostico iniziale. Penso che un primo inquadramento possiamo farlo anche noi, per passare poi la mano ai centri dedicati, anche perché sempre più spesso ci dovremo confrontare con queste problematiche e con quelle connesse alle tecniche di fecondazione assistita. Anche in un'ottica di pura delega allo specialista necessitano alcune nozioni di base.

In ogni caso stai tranquillo, diremo le cose essenziali, com'è nostro costume, senza tanti fronzoli..

Ressa:

Sono quasi convinto. Da dove si comincia?

Rossi:

Direi per prima cosa di definire cosa si intende per **infertilità di coppia**: si parla di infertilità se non si verifica il concepimento dopo 12 mesi di rapporti regolari non protetti. La diagnosi quindi di infertilità è clinica e alla portata di qualsiasi medico di MG.

Ressa:

Caspita, io sapevo dai 3 ai 6 mesi!

Come procedere se una coppia ci chiede consigli in merito?

Rossi:

Dobbiamo considerare che l'infertilità è, nel 30-40% dei casi, da imputarsi al maschio, nel 20% circa dei casi vi è una patologia di entrambi i componenti della coppia e nel 10-20% dei casi non si riesce a stabilirne la causa. Nei rimanenti casi è in gioco una patologia della donna.

Ressa:

Quindi inizialmente dobbiamo giocare sui due fronti. **Partiamo con l'uomo**. Cosa fare?

Rossi:

La prima cosa da fare, come al solito, è una buona anamnesi e un buon esame obiettivo. L'anamnesi deve cercare se il paziente ha sofferto di malattie che possono aver compromesso la sua funzione spermatica come per esempio una orchite parotitica bilaterale o un criptorchidismo, oppure un trattamento radiante. L'esame obiettivo deve ricercare un varicocele, un criptorchidismo, i segni di una infezione uro-genitale e valutare i caratteri sessuali (ginecomastia, distribuzione dei peli, aspetto eunucoide, volume dei testicoli e del pene) per evidenziare un eventuale ipogonadismo.

Ressa:

Sembra incredibile ma ho visto coppie infertili in cui nessun medico aveva palpato i testicoli. Successivamente cosa consiglieresti di fare?

Rossi:

Bisogna chiedere un esame standard del liquido seminale per valutare la "bontà" dello sperma, un ecocolordoppler scrotale se si sospetta o è evidente un varicocele, una spermiocoltura e una urocoltura alla ricerca di infezioni uro-genitali e infine vale la pena di prescrivere il dosaggio di LH, FSH e testosterone per evidenziare un ipogonadismo.

Ressa:

Per la verità mi sembra che recenti ricerche abbiano un poco sminuzzato il ruolo del varicocele o perlomeno dimostrato che la sua correzione non porta ad un aumento della fertilità. Comunque andiamo avanti.

Dosaggio della prolattina e del TSH?

Rossi:

Il dosaggio della prolattina può essere giustificato se esiste ginecomastia, galattorrea e disfunzione erettile. Valori > 100 ng/mL suggeriscono la presenza di un adenoma ipofisario secernente prolattina, da confermare con RMN o TC. Il dosaggio del TSH è invece giustificato se vi sono segni clinici che orientano verso una tireopatia ma sappiamo che spesso questi segni possono essere sfumati e difficili da rilevare per cui l'esame si può richiedere già in prima battuta.

Ressa:

Quando si può considerare "infertile" il liquido seminale?

Rossi:

Nonostante i progressi effettuati non esiste al momento un sistema certo per dire se un liquido seminale è infertile a meno che non si sia di fronte ad una chiara aspermia. In uno studio in cui si è cercato di fare chiarezza sulla questione sono stati esaminati tre parametri: numero di spermatozoi in milioni per mL; percentuale di spermatozoi mobili e percentuale di spermatozoi di aspetto normale.

Ressa:

E quali sono stati i risultati?

Rossi:

Sperma fertile: numero > 48 milioni/mL, motilità > 63%, morfologia normale > 12%

Sperma infertile: numero < 15,5 milioni / mL, motilità < 32%, morfologia normale < 9%

Per valori intermedi non è stato possibile determinare la fertilità del seme. Comunque nessuno dei tre parametri considerati è risultato molto attendibile anche se quello migliore sembra essere la motilità. In ogni caso la fecondazione è possibile anche in presenza di minime quantità di spermatozoi mobili.

Ressa:

In fondo ne basta uno solo !! Ho letto che lo sperma umano sta diventando sempre meno fertile.

Rossi:

E' così. Ci sono degli studi che hanno dimostrato che nel corso del 20° secolo il numero di spermatozoi per mL è diminuito da più di 100-110 milioni (in media) a circa 60-70 milioni

Le cause sono probabilmente molteplici: tossici ambientali (pesticidi, solventi, metalli pesanti...), assunzione di estrogeni con la carne, uso di anabolizzante a scopo sportivo, alcolici, fumo, pantaloni e biancheria troppo stretti (è noto che il calore ha un effetto inibente la spermatogenesi), ecc.

Ressa:

Passiamo alla infertilità maschile da ipogonadismo...

Rossi:

Bisogna prima di tutto dire che la secrezione di LH e FSH è pulsatile per cui non è facile differenziare i livelli normali da quelli bassi. Un certo aiuto viene dall'uso delle metodiche di

dosaggio ultrasensibile. Anche il testosterone sierico ha un andamento circadiano, con valori più elevati al mattino e ridotti alla sera. Pertanto sia per il testosterone che per FSH-LH si consiglia di effettuare il prelievo al mattino, verso le ore 8.

Ressa:

Se troviamo ripetutamente il testosterone ridotto siamo autorizzati a diagnosticare un ipogonadismo che sarà primitivo (FSH ed LH aumentati) o secondario (FSH ed LH ridotti). Se invece FSH e testosterone sono normali e vi è aspermia è probabile che si sia di fronte ad una azospermia ostruttiva.

Rossi:

C'è un altro caso: quello di testosterone e LH contemporaneamente elevati. Si tratta di una sindrome caratterizzata da resistenza agli androgeni.

Ressa:

Credo sia rarissima, io non l'ho mai vista. A questo punto qual è il passo successivo?

Rossi:

Direi che qui si ferma il nostro compito perché l'esatto inquadramento degli ipogonadismi e la successiva gestione terapeutica sono da demandare allo specialista dedicato.

Ressa:

Va bene. Sta di fatto però che poi spesso dobbiamo in qualche maniera gestire la terapia prescritta dallo specialista per cui un'infarinatura non guasterebbe.

Rossi:

Va premesso che nessuna terapia dovrebbe essere effettuata in caso di grave aspermia con valori costantemente elevati di FSH.

Ressa:

Questo, a volte, non viene tenuto in conto

Rossi:

Nelle forme di ipogonadismo secondario si usano le gonadotropine urinarie o ricombinanti. Esse in vitro hanno dimostrato di migliorare i parametri spermatici anche in caso di oligo-asteno-spermia idiopatica ma non ci sono dati per dire che siano utili ad aumentare il cosiddetto "pregnancy rate". Altri trattamenti (vitamine, arginina, androgeni e antiestrogeni, bromocriptina, ecc) non hanno alcuna dimostrazione di efficacia.

Ressa:

Eppure si usano spessissimo!

Passiamo ad esaminare le cause di **infertilità della donna**.

Rossi:

Nel 25-30% dei casi siamo di fronte a disturbi della ovulazione. Può trattarsi di anovulazione (che di solito è associata ad amenorrea per periodi prolungati, 90 giorni e più oppure a cicli molto lunghi, oltre un mese e fino a 3 mesi) oppure di oligovulazione (in cui il ciclo è prolungato ma mai oltre i due mesi). Altre cause sono patologie tubariche, endometriosi, deficit seminali. In circa il 20% dei casi la causa rimane ignota.

Ressa:

Quindi già dall'anamnesi, rilevando le caratteristiche di durata dei cicli mestruali, si può ipotizzare un disturbo dell'ovulazione. Qual è il passo successivo?

Rossi:

Confermare o escludere la presenza di una ovulazione o con il metodo della temperatura basale o dosando il progesterone verso il 20° giorno del ciclo (valori > 6-8 ng/mL indicano avvenuta ovulazione) oppure anche con il monitoraggio ecografico del follicolo, che dopo l'ovulazione scompare (ma penso che sia un metodo scomodo per la donna che deve eseguire numerose ecografie).

Ressa:

In seguito?

Rossi:

Conviene richiedere una visita ginecologica, una ecografia pelvica e transvaginale e una serie di esami di laboratorio di tipo ormonale da far eseguire al 5° giorno del ciclo mestruale spontaneo.

Ressa:

E se il ciclo spontaneo latita?

Rossi:

Si può indurre il ciclo somministrando progestinici per 8-10 giorni.

Ressa:

Quali esami ormonali richiedere?

Rossi:

FSH, LH, estradiolo, prolattina, TSH e, se si sospetta un ovaio policistico o una patologia surrenale anche gli ormoni androgeni (DHEAS, testosterone, androstenedione)

Ressa:

Quali sono i quadri più frequenti?

Rossi:

- Iperprolattinemia (indicata RM encefalo per escludere forme funzionali da quelle dovute ad un adenoma ipofisario)
- Disfunzioni tiroidee
- Ipogonadismo primitivo: estriolo basso, gonadotropine elevate (idiopatica, disgenesia ovarica, cause infettive o autoimmuni, radioterapia, ecc)
- Ipogonadismo secondario: estriolo basso, gonadotropine basse (più frequenti le forme funzionali da stress o da calo ponderale esagerato, anoressia nervosa, più rare le cause organiche come i tumori cerebrali o radioterapia effettuata a livello cranico)
- Sindrome dell'ovaio policistico (per la quale rimando al relativo capitolo del Manuale)

Ressa:

Come si tratta l'infertilità femminile?

Rossi:

Direi che a questo punto conviene passare la palla allo specialista dedicato sia per impostare il

trattamento se la diagnosi è stata fatta sia per diagnosticare cause tubariche, endometriosi, ecc. Lo specialista potrà di volta in volta richiedere indagini strumentali come un'isterosalpingografia o una biopsia ovarica tramite prelievo laparoscopico.

Comunque in breve il trattamento prevede l'induzione della super-ovulazione con l'uso di più farmaci. In una prima fase si porta a maturazione il/i follicolo/i con clomifene o gonadotropine (estrattive o ricombinanti) eventualmente associate ad antagonisti del GnRH

Successivamente si somministra HCG (estrattivo o ricombinante) per indurre l'ovulazione.

Infine lo schema prevede l'utilizzo di progestinici per sostenere la fase luteale.

Ressa:

Puoi schematizzare anche le varie **tecniche di riproduzione assistita**?

Rossi:

Dipendono dalle varie condizioni. Se lo sperma del maschio è normale, le tube sono pervie e il problema è rappresentato dalla anovularità, dopo aver indotto l'ovulazione come specificato sopra si può tentare con i **rapporti mirati**. L'**inseminazione intrauterina** viene tentata quando lo sperma maschile mostra oligo-astenospermia lieve-moderata oppure se i rapporti mirati hanno fallito; in ogni caso le tube devono essere pervie. La **FIVET** si attua nei casi in cui le tube sono chiuse o non funzionano, nei casi di infertilità inspiegata, o nei casi in cui le inseminazioni intrauterine hanno fallito. Schematicamente comporta le fasi seguenti:

- induzione della super-ovulazione
- prelievo degli ovociti che viene effettuato circa dopo 36 ore dalla somministrazione dell'HCG tramite un ago fatto penetrare attraverso la parete vaginale in anestesia locale
- inseminazione in vitro previa adeguata preparazione del liquido seminale;
- gli ovociti che sono stati fecondati vengono mantenuti in coltura per 24-48 ore
- trasferimento degli embrioni (scelti tra quelli di migliore qualità, una tecnica che attualmente in Italia è vietata perché la legge non ammette la selezione degli embrioni) nell'utero della donna attraverso un catetere sottile inserito nel canale cervicale (processo di transfer).

L'**ICSI** (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) viene proposta nei casi di infertilità maschile di grave entità e consiste nell'iniezione di un singolo spermatozoo all'interno dell'ovocita. A parte questa modalità di inseminazione diversa, tutte le altre fasi sono identiche a quelle della FIVET.

Ressa:

Ma l'uso di tutti questi preparati ormonali a dosi elevate non comporta effetti collaterali?

Rossi:

A parte la possibilità di gravidanze multiple, l'effetto collaterale più temuto è la cosiddetta **sindrome da iperstimolazione ovarica**. All'inizio comporta aumento del peso corporeo, dolore e distensione addominale. In seguito può comparire oliguria, insufficienza renale e stato trombofilico, ascite. E' importante che lo specialista che imposta il trattamento abbia sufficiente esperienza in modo da personalizzare la terapia (fattori predittivi della sindrome sono l'età giovane, l'ovaio policistico, la presenza di numerosi follicoli di varie dimensioni, estradiolo elevato). La paziente va attentamente seguita dal punto di vista ecografico e di laboratorio.