



Presidente
N. Colacurci

Past Presidente
A. Chiàntera

Presidente Eletto
V. Trojano

Vice Presidente
V. Dubini

Consiglieri
G. Canzone
L. Nappi
G. Quintarelli
G. Stellin

Tesoriere
M. G. Salerno

Segretario generale
I. Cetin

Via di Porta Pinciana, 6
00187 Roma
Tel. 06/6875119
Tel./Fax 06/6868142
P.IVA 05435881007
C.F. 80402170585
www.sigo.it
federazione@sigo.it
PEC: sigo@legalmail.it



**SIGO Ricerca e
Comunicazione Srl
Unipersonale**

Presidente CDA
A. Chiàntera

Consiglieri
V. Maritati
M. Massacesi
G. Scambia
P. Scollo
N. Surico
E. Vizza

INDICAZIONI CLINICHE NON ONCOLOGICHE ALLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Estensori: Paola Anserini, Vito Cela, Nicola Colacurci, Cristofaro De Stefano, Antonio La Marca, Eleonora Porcu, Roberta Venturella.

Revisori: Silvia Ajossa, Carlo Alviggi, Alessandra Andrisani, Massimo Bertoli, Andrea Borini, Andrea Busnelli, Giuseppina Cau, Maria Elisabetta Coccia, Francesco Comodo, Mauro Costa, Giuseppe D'Amato, Gianluca Gennarelli; Luca Gianaroli, Paolo Emanuele Levi Setti, Stefania Magnolfi, Luca Mencaglia, Mario Mignini Renzini, Roberto Palermo, Antonio Perino, Sergio Schettini, Filippo Maria Ubaldi, Amerigo Vitagliano, Gabriella Zito.

INTRODUZIONE

Per preservazione della fertilità si intende la crioconservazione di gameti maschili o femminili (spermatozoi o ovociti) o tessuto gonadico (testicolo o ovaio) al fine di una loro utilizzazione in un tempo successivo.

Finora le tecniche di preservazione della fertilità considerate ammissibili, e quindi a totale carico del SSN, sia nel gesto chirurgico che nella somministrazione di farmaci inducenti la superovulazione, comprendono esclusivamente le donne che devono sottoporsi a trattamenti gonadotossici per patologia oncologica.

La SIGO ritiene che tali procedure di Preservazione della Fertilità costituiscano un'opportunità terapeutica che il SSN debba prevedere anche in una serie di patologie non oncologiche a forte impatto riproduttivo, nelle quali è a rischio la chance futura di aver figli biologici.

La presa in carico da parte del SSN dovrebbe essere pertanto analoga a quella prevista per le donne oncologiche, includendo sia la procedura necessaria all'ottenimento dei campioni, sia i farmaci necessari per i trattamenti di induzione della crescita follicolare.

In tale documento verranno pertanto descritte le principali situazioni cliniche, nella donna e nell'uomo, che secondo la ginecologia italiana sono meritevoli di una procedura di preservazione della fertilità e verranno proposte le indicazioni ed i limiti che permettano una loro utilizzazione in condizioni di reale e potenziale efficacia.



PATOLOGIE OVARICHE

Endometriosi

L' endometriosi è una delle più frequenti patologie benigne dell'ovaio, essa è caratterizzata dalla presenza di endometrio (la mucosa che riveste la cavità uterina) in sedi diverse dalla cavità uterina (ovaio, peritoneo, intestino, vescica, miometrio, etc). La presenza di queste localizzazioni ectopiche determina una serie di condizioni patologiche, a volte molto gravi ed invalidanti, per la salute generale delle donne e per la fertilità.

Solo in Italia risultano affette da endometriosi il 10-15% delle donne in età riproduttiva e la patologia interessa circa il 30-50% delle donne infertili o che hanno difficoltà a concepire. Le donne con diagnosi conclamata sono almeno 3 milioni (www.salute.gov.it).

L' endometriosi, espone le donne al rischio di interventi chirurgici ripetuti, che attraverso l'associarsi del danno causato dalla malattia e l'inevitabile insulto chirurgico sui tessuti può determinare un'insufficienza ovarica prematura (Juan A Garcia-Velasco et al. 2009). È nota e documentata l'associazione negativa tra numero di interventi chirurgici per escissione di endometriosi ovarica e potenziale riproduttivo.

Anche nelle pazienti non sottoposte a intervento chirurgico, la riserva ovarica appare ridotta a causa dell'eccessiva attivazione dei follicoli primordiali guidata dalla via PI3K-PTEN-Akt (fosfatidilinositolo 3-chinasi-fosfatasi e tensina omologa-proteina chinasi B) o per l'azione di altri processi infiammatori tipici dell'endometriosi (Arisa Takeuchi et al. 2019) e di conseguenza, con il trascorrere degli anni, la disponibilità di un numero sempre minore di ovociti e di peggiore qualità,

I dati disponibili oggi sulla preservazione della fertilità nelle donne con endometriosi sono ancora scarsi, ma supportano in maniera significativa l'idea che anche in questa popolazione di pazienti, l'età sia il fattore prognostico più importante, dal momento che il tasso cumulativo di gravidanze (CBLR) sembra essere significativamente ridotto nelle giovani donne (meno di 35 anni) operate rispetto a quelle non operate di pari età (CLBR 72,5 vs 42,8% rispettivamente) (Ana Cobo et al. 2020).

Secondo i dati disponibili, le candidate ideali per la preservazione della fertilità sono pertanto le donne con diagnosi di endometriosi ovarica, prima dell'intervento chirurgico e prima dei 35 anni, poiché in questo scenario si combinano il maggior rischio di recidiva (quindi la maggiore indicazione) e il miglior CBLR (quindi il maggiore beneficio atteso).

Patologia ovarica benigna

Gli interventi di chirurgia ovarica, particolarmente se ripetuti e bilaterali possono determinare una compromissione significativa del parenchima sano, con un'inevitabile riduzione della riserva follicolare ovarica, variando a seconda del tipo e dell'estensione della patologia, della sua bilateralità, della tecnica chirurgica adottata e delle capacità del chirurgo (Mauro Busacca et al. 2006).



Queste patologie influiscono sull'età biologica e quindi sul potenziale riproduttivo sia per l'effetto negativo della malattia stessa sul parenchima ovarico sano, sia per le potenziali conseguenze iatrogene del loro trattamento chirurgico.

Le cisti dermoidi (o teratomi maturi) rappresentano fino al 70% dei tumori ovarici benigni nelle donne di età inferiore ai 30 anni; il tasso di recidiva totale dopo la cistectomia è dell'11% (Maria E Knaus et al. 2023). Nel 90% dei casi sono unilaterali e lo 0,1-0,2% può subire una trasformazione maligna.

Per questi motivi, la preservazione della fertilità mediante vitrificazione degli ovociti dovrebbe essere prospettata alle pazienti ove sussistano le condizioni di maggior rischio per la salvaguardia di tessuto ovarico quali:

- Cisti ovariche bilaterali, ricorrenti o unilaterali in donne mono-ovaio
- Cisti dermoidi multiple e bilaterali o unilaterali in donne mono-ovaio
- Recidiva di cisti dermoide
- Indicazione all'annessiectomia
- Anamnesi personale o familiare di ridotta riserva ovarica.



CONDIZIONI GENETICHE NELLA DONNA

La mutazione di diversi geni può causare una compromissione prematura della riserva ovarica con conseguente sviluppo di POI (premature ovarian insufficiency) e POF (premature ovarian failure).

Attualmente si calcola che sia affetto da tale patologia circa l'1% della popolazione femminile in età fertile (Nguyen HH et al. 2017, Webber L et al. 2016). Si stima che le malattie genetiche siano responsabili del 10% di tutti i casi di POI e/o POF (Check JH, 2014, Orlandini C et al. 2015). Nel dettaglio è ipotizzabile immaginare una possibilità di preservazione della fertilità nelle seguenti patologie cromosomiche.

Sindrome di Turner

Epidemiologia

La sindrome di Turner (ST) è legata a monosomia parziale o totale di uno dei due cromosomi X. Ha una prevalenza di 1/2.000-1/2.500 neonati di sesso femminile (Grynberg M et al. 2016). Nei casi di monosomia completa (30-40%), tutte le cellule presentano assetto cromosomico 45X0, mentre nei restanti casi (60-70%) è presente un mosaicismo, cioè la contemporanea presenza di cellule a cariotipo normale (46XX) e cellule con cariotipo alterato (45X). È inoltre possibile mettere in evidenza, seppur con minor frequenza, la presenza di modificazioni della struttura del cromosoma X, definiti riarrangiamenti (Doğer E et al. 2015, Reindollar RH et al. 2011, Zanoio L et al. 1978).

Impatto sul potenziale riproduttivo

La donna affetta da sindrome di Turner presenta frequentemente disgenesia gonadica, di gravità variabile dall'infertilità, alla menopausa precoce o al mancato sviluppo puberale (Doğer E et al. 2015). Nella monosomia classica completa invece si osserva spesso un'amenorrea primaria, dovuta alla degenerazione di tutti i follicoli prima della pubertà, con le caratteristiche "streak ovaries" (Ogata T et al. 1995). Nelle donne con mosaicismo si osserva frequentemente pubertà spontanea con menarca ma è presente una riserva ovarica ridotta (Pasquino Am et al. 1997), che evolve in una POI precoce. Le gravidanze, in tali donne, sono rare e gravate da un'alta morbilità e mortalità materna.

Preservazione della fertilità

La crioconservazione degli ovociti è indicata solo nelle donne affette da mosaicismo con funzione ovarica persistente dopo la pubertà, mentre la crioconservazione del tessuto ovarico in epoca prepuberale e la successiva maturazione degli ovociti in vitro è una tecnica ancora in fase di sperimentazione.

Mutazione FMR1

Epidemiologia

La premutazione nel gene FMR1 (fragile X mental retardation 1) consiste nell'espansione di una tripletta CGG da 55 a 199 copie nella regione 5' del cromosoma X (Sullivan Sd et al. 2011) ed è associata a ridotta funzione ovarica e POI con perdita precoce della fertilità nel 20% delle donne portatrici, rappresentando la causa genetica nota più comune di insufficienza ovarica precoce nelle donne con cariotipo 46XX



(Sherman SL et al.2000, Sullivan Sd et al. 2011). Il numero di ripetizioni della tripletta può espandersi nei discendenti delle donne portatrici e quando diventa maggiore di 200 copie determina il silenziamento del gene FMR1 causando la sindrome dell'X fragile, una delle forme ereditarie più comuni di disabilità intellettiva. L'incidenza stimata è di circa 1/4000 maschi e di circa 1/8000 femmine.

Impatto sul potenziale riproduttivo

La sindrome dell'X fragile, oltre a manifestarsi con disabilità intellettiva, in genere è associata a dismorfismo e macro-orchidismo nei maschi, ma non è associata a POI nelle donne affette (Avraham S et al. 2017, Sullivan Sd et al. 2011). Dati della letteratura però sottolineano come le pazienti portatrici della premutazione del gene FMR1 abbiano livelli più bassi di E2 e di AMH andando incontro alla menopausa, in media, 5 anni prima rispetto alle donne non portatrici (Spath Ma et al.2011, Welt CK et al. 2004). Nonostante ciò, la maggior parte delle donne con premutazione è in grado di concepire almeno un figlio (Hipp HS et al. 2016, Spath Ma et al. 2011).

Preservazione della fertilità

La criopreservazione degli ovociti, quando possibile, deve essere sempre proposta prima dell'insorgenza dell'insufficienza ovarica, seppur correli con rischio di ricorrenza della malattia nella progenie.

Mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2

Epidemiologia

I geni BRCA1 e BRCA2 sono coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA e le loro mutazioni aumentano il rischio di sviluppare numerose neoplasie, in particolare mammella e ovaio. Studi recenti hanno dimostrato che l'esecuzione di test genetici per l'identificazione di mutazioni dei geni BRCA in pazienti con almeno già un caso di cancro in uno o più familiari, riduce significativamente le diagnosi di tumori in stadio avanzato. Nel caso in cui il test genetico risulti positivo con identificazione di una mutazione in BRCA1 o BRCA2, è necessario che le pazienti partecipino a screening precoci ed eventualmente si sottopongono a chirurgia profilattica.

Impatto sul potenziale riproduttivo

Le mutazioni nei geni BRCA, in particolare quelle in BRCA1, sembrano avere un ruolo anche nel determinare aumentato rischio di insufficienza ovarica precoce, oltre ad avere un rischio elevato di POI iatrogena a causa dei trattamenti chirurgici e chemio-radioterapici a cui devono sottoporsi.

La procedura deve pertanto essere proposta a tutte le donne BRCA mutate di età < 39 anni (secondo la storia familiare oncologica della donna) che non abbiano completato il percorso riproduttivo e nelle quali è consigliabile, per storia familiare, l'intervento profilattico in tempi brevi.

Altre condizioni genetiche rare, meritevoli di preservazione della fertilità

Una minoranza di POI è in rapporto a mutazioni genetiche, oltre a quelle sopra descritte, identificate grazie a metodi di sequenziamento genetico di nuova generazione (nGS) (Huhtaniemi I et al.2018). Allo stato attuale si riconoscono almeno una ventina di



sindromi genetiche associate a POI (Huhtaniemi I et al.2018). Oltre la galattosemia e l'anemia di Fanconi ricordiamo particolarmente, per la loro incidenza

L'anemia falciforme e beta talassemia

- L'anemia falciforme è una malattia ereditaria del sangue causata da una mutazione del gene che sintetizza l'emoglobina, proteina responsabile del trasporto di ossigeno attraverso l'organismo. Per effetto delle mutazioni associate all'anemia falciforme, i globuli rossi assumono una conformazione a falce in presenza di bassi livelli di ossigeno, con conseguente ostruzione dei vasi sanguigni e episodi di crisi vaso-occlusive (1), responsabili di multiformi danni d'organo

- L'anemia falciforme è inoltre associata a una più elevata mortalità rispetto alla popolazione generale (8), con un'aspettativa di vita che – nelle forme più gravi – è di 30 anni più breve rispetto alle persone non affette dalla patologia.

Le sindromi beta-talassemiche sono un gruppo di malattie ereditarie del sangue caratterizzate

da una ridotta produzione o assenza delle catene della betaglobina,

La diagnosi in Italia avviene generalmente entro i primi due anni di vita.

Si stima che in Italia vi siano circa 7.000 persone affette concentrate soprattutto in alcune Regioni del Sud (Sicilia, Sardegna, Puglia) e del CentroNord (Lombardia, Piemonte, Emilia Romagna).

La beta-talassemia major, anche detta beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT), causa una severa anemia già entro i primi due anni di vita.

- Ad oggi, tra le principali opzioni terapeutiche per entrambe le patologie ricordiamo
 - le trasfusioni di sangue standard o scambio, utili per aumentare il numero di globuli rossi normali in circolazione e per la gestione delle complicanze sia acute che croniche della patologia
 - Il trapianto di midollo osseo, che rappresenta è 'unica opzione terapeutica curativa per i pazienti affetti da anemia falciforme, ma che può comportare

IMPATTO SULLA RIPRODUZIONE

In entrambe le patologie, le donne che raggiungono in buona salute, l'età riproduttiva presentano una significativa riduzione del potenziale riproduttivo, sia per la patologia in sé e i frequenti danni d'organo, sia per le terapie necessarie (trasfusioni frequenti e ripetute o trapianto d'organo.) Sono state descritte anche mutazioni genetiche isolate che possono essere causa di POI

In tutti tali casi deve essere prevista la possibilità di una preservazione della fertilità



CONDIZIONI GENETICHE NELL'UOMO

Le anomalie cromosomiche si riscontrano con frequenza elevata anche nei maschi infertili con un'incidenza compresa tra il 2 e l'8%. Questa percentuale aumenta fino al 15% nei maschi azoospermici per i quali l'anomalia cromosomica più frequente è la sindrome di Klinefelter. Nei pazienti infertili, inoltre, si possono riscontrare diverse anomalie strutturali degli autosomi.

Sindrome di Klinefelter

Epidemiologia

La sindrome di Klinefelter rappresenta la forma più frequente di ipogonadismo maschile e di aneuploidia cromosomica nella popolazione generale, con una frequenza stimata da 1:500 a 1:1000. E' caratterizzata nell'80-90% dei casi da un cariotipo 47XXY, mentre nel restante 10-20% è possibile riscontrare mosaicismi 46XY/47XXY (Bojesen A et al. 2003). La prevalenza della sindrome di Klinefelter varia dallo 0,1 allo 0,2% nei neonati maschi aumenta fino al 3-4% tra i maschi infertili e al 10-12% nei pazienti azoospermici (Forti G et al. 2010).

Impatto sul potenziale riproduttivo

Il fenotipo classico è caratterizzato da un habitus tendenzialmente eunucoide, testicoli di volume ridotto, ipovirilizzazione, ginecomastia ed elevati livelli di gonadotropine. Sebbene la maggioranza dei soggetti affetti dalla sindrome di Klinefelter sia azoospermico, sono stati descritti casi di oligozoospermia severa ed eccezionalmente casi di concepimento spontaneo (Kaplan H et al. 1963, Terzoli G et al. 1992).

Preservazione della fertilità

Nei pazienti giovani affetti dalla sindrome di Klinefelter che hanno avuto una diagnosi precoce ed in cui non si è ancora determinata una azoospermia è da consigliare la crioconservazione degli spermatozoi ancora presenti nel liquido seminale oppure ottenuti mediante biopsia da frammenti testicolari (TESE) per un loro successivo utilizzo con la tecnica ICSI.

Gene CFTR

Epidemiologia

La fibrosi cistica è una delle malattie autosomiche recessive più comuni nella popolazione caucasica.

Impatto sul potenziale riproduttivo

Nei maschi l'impatto sul potenziale riproduttivo si può manifestare con l'agenesia bilaterale o monolaterale dei vasi deferenti. Per questo motivo i pazienti con mutazioni del CFTR possono essere sia azoospermici se affetti da agenesia bilaterale (CBAVD), sia oligozoospermici se affetti da agenesia monolaterale (CUAVD) (Bieniek JM et al. 2021).

Preservazione della fertilità



Maschi oligozoospermici affetti da mutazione del gene CFTR possono fare ricorso alla preservazione della fertilità, crioconservando i loro spermatozoi, dopo aver effettuato una consulenza genetica che definisca il rischio di un'eventuale trasmissione alla prole maschile della mutazione CFTR paterna.



PAZIENTI CON STORIA DI PRECEDENTE TUMORE

Epidemiologia

Le pazienti che vivono dopo aver avuto un tumore sono in costante aumento. Nel 2020 il 3,8% della popolazione italiana, circa 2,4 milioni di persone, ha avuto una diagnosi da più di 5 anni, e 1,4 milioni di persone da oltre 10 anni (www.aiom.it). Solo una parte di questi è ancora in età riproduttiva. Tuttavia, secondo i dati dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), si stima che in Italia ci siano fra i 45.000 e i 50.000 pazienti Lungo-Sopravvissuti (vivi e senza segni di malattia dopo più di 5 anni dalla diagnosi) da Tumore Pediatrico (LSTP). La loro età varia tra i 6 e i 55 anni, con oltre il 50% di questi che ha già superato i 25 anni.

Per svariati motivi, molti di questi lungo-sopravvissuti/guariti non hanno effettuato tecniche di crioconservazione della fertilità prima delle cure oncologiche.

Impatto della patologia sul potenziale riproduttivo

La maggior parte delle terapie utilizzate per curare i tumori ha una tossicità ovarica caratterizzata da effetti sia temporanei che permanenti. Come effetto immediato la chemioterapia induce un danno al DNA nelle cellule della granulosa e/o negli ovociti dei follicoli in crescita determinando apoptosi e conseguentemente una amenorrea temporanea. Il danno permanente è determinato da una perdita dei follicoli primordiali con riduzione della riserva ovarica di diversa entità fino alla insufficienza ovarica precoce. Il danno permanente dipende da vari fattori come l'età, il tipo di chemioterapico, la riserva ovarica di partenza. Pertanto, la maggior parte delle terapie gonadotossiche non determina una insufficienza ovarica immediata e permanente ma piuttosto riduce la funzionalità ovarica con conseguente maggior rischio di infertilità e di menopausa precoce (< 40 aa) (Flatt SB et al. 2023, Velez MP et al. 2021). Ci sono dati che correlano l'entità di questo rischio al tipo di tumore e dall'età alla diagnosi; tuttavia, non ci sono ancora parametri affidabili per una previsione individuale sul timing della insufficienza ovarica precoce (Green DM et al. 2009).

Razionale ad una preservazione della fertilità

La valutazione del danno ovarico al completamento delle terapie oncologiche non è facile. La ripresa di una regolare ciclicità mestruale, i valori di gonadotropine e estradiolo non sono indicativi dell'entità del danno al pool dei follicoli primordiali. L'AMH, sebbene sia il marcatore più indicativo del danno ovarico dopo chemioterapia, non è predittivo né di una inabilità al concepimento, né della durata della fertilità nelle pazienti che hanno cicli regolari ma non immediato desiderio di gravidanza (Anderson RA. Et al. 2022).

Nella "finestra riproduttiva" che rimane alle pazienti che hanno ripreso una ciclicità mestruale dopo trattamenti gonadotossici, è indicato pertanto proporre la crioconservazione ovocitaria, sussistendo un elevato rischio di menopausa precoce (Moravek MB et al. 2023), dopo una attesa di almeno un anno dopo il completamento delle terapie oncologiche.

La stimolazione ovarica è sicura anche nelle pazienti che hanno avuto tumori ormonosensibili (Arecco L, et al. 2022) anche se non ci sono ancora dati esaustivi sulla



efficacia sia quantitativa che qualitativa della criopreservazione dopo terapie gonadotossiche.

In sede di consulenza si dovrà sottolineare che non ci sono dati certi sulle gravidanze ottenute da ovociti crioconservati dopo terapie gonadotossiche e che non si possono escludere completamente effetti negativi sulla qualità ovcitaria a lungo termine e sugli esiti dei trattamenti di procreazione assistita.



POI IDIOPATICA

L'insufficienza ovarica precoce (POI) è definita come la perdita delle funzioni ormonali e riproduttive dell'ovaio prima dei 40 anni di età, a causa di una riduzione prematura del pool ovocitario. E' una condizione relativamente frequente; colpisce infatti l'1-2% delle donne prima dei 40 anni di età; nella forma idiopatica l'incidenza della POI aumenta con l'aumentare dell'età: se al di sotto dei 20 anni è di 1:1000 donne, si arriva a tassi di 1:250 a 35 anni e 1:100 a 40 anni (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion 2014).

L'eziologia dell'insufficienza ovarica precoce è eterogenea; può essere infatti causata da difetti cromosomici e/o genetici, predisposizione familiare, autoimmunità e circa nel 15% dei casi è iatrogena.

La diagnosi purtroppo è molto spesso tardiva; nella maggior parte delle donne colpite non si hanno segni o sintomi che precedono l'insorgenza della POI. Il sospetto diagnostico è dato dalla rilevazione di ipogonadismo ipergonadotropo con FSH superiore a 15 UI/l, riduzione dei livelli sierici di AMH e riduzione ecografica della conta dei follicoli antrali (Torrealdy, S. et al. 2017).

Le pazienti a rischio di sviluppare insufficienza ovarica precoce (per familiarità, patologie genetiche o terapie gonadotossiche) andrebbero identificate per tempo e indirizzate a un counseling adeguato (Cobo, A et al. 2013, Porcu, E. et al. 2004, Porcu, E. et al. 2008).

Le conseguenze della POI a lungo termine sono molteplici e sono più ampie della infertilità. I sintomi possono essere transitori o intermittenti e possono essere di diversa severità, riflettendo le fluttuazioni dell'attività ovarica che si verifica durante l'insorgenza della POI. I disturbi mestruali e l'infertilità possono essere presenti già prima di rientrare nei criteri diagnostici. Nelle pazienti con POI, esiste una funzione ovarica residua variabile, tanto che nel 5-10% dei casi sono possibili ovulazioni spontanee associate a gravidanze e nascite (Luisi, S et al. 2015).

La crioconservazione degli ovociti rappresenta ad oggi la tecnica di elezione per la preservazione della fertilità femminile (Chae-Kim J et al.2019, Donnez J. et al. 2017, Porcu, E. et al. 2006) ed andrebbe proposta alle pazienti a rischio POI prima del declino della funzione ovarica (Martinez, F. et al. 2015, Porcu, E et al. 2000).

In base alle evidenze disponibili da trial randomizzati e metanalisi, la pregnancy rate dopo ICSI con ovociti vitrificati è paragonabile a quella degli ovociti a fresco, senza aumento del rischio di anomalie cromosomiche, malformazioni congenite o ritardo nello sviluppo nei più di 3000 bambini nati ad oggi da crioconservazione di ovociti congelati rispetto alla popolazione generale (Garcia-Velasco, J.A. et al. 2013, L. Setti et al. 2014, Noyes, N. et al. 2009, Porcu, E. et al. 2022).



PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Le malattie autoimmuni sistemiche comprendono un gruppo eterogeneo di disturbi cronici immunomediati, compresi lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), artrite reumatoide (RA), sclerosi sistemica (SSc), sindrome di Sjogren (SS), malattia mista del tessuto connettivo (MCTD), miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) e vasculiti, le tiroiditi (S. di Hashimoto) e le patologie autoimmuni surrenaliche. Le malattie autoimmunitarie si verificano spesso in donne in età fertile e i problemi di fertilità non sono rari nelle donne con malattie autoimmuni, con un "tempo ricerca figli" aumentato rispetto alla popolazione generale, nella maggior parte dei casi dovuto ad un'alterazione della funzione riproduttiva correlata alla malattia o indotta da farmaci.

La preservazione della fertilità deve essere considerata soprattutto in quelle donne che assumono, per la patologia di base, farmaci immunosoppressori, in quanto i farmaci immunosoppressori comunemente usati per trattare le pazienti, insieme con l'effetto della patologia, potrebbero essere responsabili dell'insorgenza di una insufficienza ovarica prematura (POF).

La crioconservazione di ovociti e del tessuto ovarico, non è attualmente ancora una procedura routinariamente consigliata, e pertanto manca una adeguata letteratura al riguardo.

Come per le pazienti affette da tumori sensibili agli estrogeni, nelle donne con malattie autoimmuni, alti livelli di estrogeni associati alla stimolazione ovarica ormonale, potrebbero risultare non sicuri, per cui sono preferiti protocolli di stimolazione ormonale che utilizzano farmaci (off-label) quali gli inibitori dell'aromatasi, insieme a gonadotropine, al fine di limitare l'aumento dei livelli sierici di estrogeni durante i trattamenti di stimolazione ovarica.



SCLEROSI MULTIPLA

La sclerosi multipla è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata da una reazione anomala delle difese immunitarie che attaccano alcuni componenti del sistema nervoso centrale scambiandoli per agenti estranei, per questo rientra tra le patologie autoimmuni.

Nel 2022 le persone con sclerosi multipla stimate in Italia sono oltre 133.000; più di 1 ogni 500 italiani e 2 su 3 sono donne. La malattia insorge più frequentemente tra i 20 e i 40 anni e in alcuni casi anche in bambini e adolescenti.

Negli ultimi 20 anni l'introduzione nella pratica clinica di numerose terapie modificanti la malattia (DMT) ha notevolmente migliorato il trattamento della Sclerosi Multipla (SM) e la gestione delle problematiche riproduttive in questi pazienti è divenuta attuale in seguito alla riduzione delle disabilità e al miglioramento della loro qualità di vita.

L'associazione fra SM e infertilità sia nell'uomo che nella donna è argomento controverso, ancora oggetto di studio.

La valutazione della capacità riproduttiva nei pazienti con SM deve prendere in considerazione molti fattori: sia la malattia in se' che i farmaci utilizzati per curarla potrebbero ridurre la capacità riproduttiva nelle donne e/o negli uomini, affetti da sclerosi multipla ma, allo stato attuale, non ci sono chiare evidenze che ciò accada se non per alcuni farmaci specifici sempre meno utilizzati (Mitoxantrone e Ciclofosfamide).

La crioconservazione di ovociti dovrebbe essere indicata nelle pazienti affette da SM in cui la ricerca della gravidanza deve essere rinviata per ottenere un miglior controllo della malattia e/o che devono fare trattamenti incompatibili con la gravidanza e nei casi in cui sia necessario ricorrere a un trapianto di cellule staminali, prima del condizionamento che implica l'utilizzo di farmaci gonadotossici.



CONCLUSIONI

Sulla base di questi dati la SIGO propone di inserire nelle indicazioni alla preservazione della fertilità fornite dal SSN, sia per la procedura di raccolta dei gameti che per l'induzione della superovulazione, le donne affette da una delle seguenti patologie non oncologiche:

- Endometriosi
- Cisti ovariche multiple e bilaterali o recidive
- POI idiopatica
- Sindrome di Turner
- Sindrome di Klinefelter
- Anemia di Fanconi
- Galattosemia
- Fibrosi cistica
- Talassemia e falcemia, in donne politrasfuse con evidenza di riduzione della riserva ovarica o prima di un intervento mieloablativo
- Mutazione FMR1
- Mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2, in attesa dell'intervento di annessectomia profilattica
- Pazienti guarite da patologia neoplastica
- Patologie autoimmuni in trattamento immunosoppressivo
- Sclerosi multipla

Che presentino le seguenti condizioni permissive:

- impossibilità medica, sociale o personale a cercare attualmente una gravidanza
- età: **sulla** base del dato che l'efficacia della criopreservazione oocitaria è significativamente influenzata dall'età in cui la tecnica viene applicata e si riduce drasticamente dopo i 36 anni, è indispensabile proporre la tecnica a tutte le pazienti che ne hanno indicazione entro tale età.
Tale limite può essere esteso entro i 40 anni in casi documentati, in cui la diagnosi che pone l'indicazione ad una preservazione della fertilità viene posta dopo i 36 anni, solo dopo aver adeguatamente informato la paziente della limitata efficacia della tecnica, in rapporto all'età.
- Riserva ovarica ridotta ma non ancora esaurita, sulla base dei parametri di FSH, AMH, ecografici, definiti da ogni singolo centro, che fanno prevedere un sufficiente recupero oocitario, anche attraverso una tecnica duo-stim
- condizione clinica della donna permissibile una futura gravidanza
- assenza di trattamenti gonadotossici da almeno 1 anno)
- diagnosi e consulenza genetica (in caso di patologie genetiche)



• REFERENZE

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women No. 605. *Obstet. Gynecol.* 2014, 132, 193–197
- Ana Cobo, Juan Giles Stefania Paoletti, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):836-844
- Anderson RA. Et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2022 May 2;28(3):417-434
- Arecco L, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022May 3;37(5):954-968
- Arisa Takeuchi, Kaori Koga , Erina Satake , et al. Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *lin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5547-5554
- Avraham S, Almog B, Reches A, et al. The ovarian response in fragile X patients and premutation carriers undergoing IVF-PGD: reappraisal. *Hum Reprod* 2017;32:1508–11
- Bieniek JM, Lapin CD, Jarvi KA. Genetics of CFTR and male infertility. *Transl Androl Urol.* 2021 Mar;10:1391-1400.
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622–626.
- Chae-Kim J, Gavrilova-Jordan L, Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies *Biomedicines* 2019, 7, 2; doi:10.3390/biomedicines7010002
- Check JH. Premature ovarian insufficiency - fertility challenge. *Minerva Ginecol* 2014;66:133–53.
- Cobo, A.; Garcia-Velasco, J.A.; Domingo, J.; Remohí, J.; Pellicer, A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil. Steril.* 2013, 99, 1485–1495.
- Donnez, J.; Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1657–1665.
- Doğer E, Çakıroğlu Y, Ceylan Y et al. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner’s Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:59.
- Flatt SB et al. Premature ovarian insufficiency in female adolescent and young adult survivors of non-gynecological cancers: a population-based cohort study. *Reprod Health.* 2023, Jan 2;20(1):4
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, et al. Klinefelter’s syndrome: a clinical and therapeutical update. *Sex Dev Gene Mol Biol Evol Endocrinol Embryol Pathol Sex Determ Differ.* 2010;4:249–258
- Garcia-Velasco, J.A.; Domingo, J.; Cobo, A.; Martinez, M.; Carmona, L.; Pellicer, A. Five years’ experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil. Steril.* 2013, 99, 1994–1999
- Green DM et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009 May 10;27(14):2374-81
- Grynberg M, Bidet M, Benard J, et al. Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril* 2016;105:13–9.



- Hipp HS, Charen KH, Spencer JB, et al. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). *Menopause* 2016;23:993–9.
- Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, et al. Advances in the molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:400–19.
- Juan A Garcia-Velasco, Edgardo Somigliana. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *um Reprod.* 2009 Mar;24(3):496-501
- Kaplan H, Aspillaga M, Shelley TF, et al. Possible fertility in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1: 506, 1963
- Luisi, S., et al., Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest*, 2015. 38(6): p. 597-603.
- Mauro Busacca, Jennifer Riparini, Edgardo Somigliana, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *J Obstet Gynecol.* 2006 Aug;195(2):421-5
- Maria E Knaus, Amanda J Onwuka, Naila M Abouelseoud, et al. Recurrence Rates for Pediatric Benign Ovarian Neoplasms. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2023 Apr;36(2):160-166
- Moravek MB et al. Fertility assessment and treatment in adolescent and young adult cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023, Sep;70 Suppl 5:e28854.
- Martinez, F.; International Society for Fertility Preservation. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: Indications, results and future perspectives. *Fertil. Steril.* 2017, 108, 407–415.
- Noyes, N.; Porcu, E.; Borini, A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod. Biomed. Online* 2009, 18, 769–776
- Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: meeting the needs of women. *aust Fam Physician* 2017;46:360–6.
- Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995;95:607–29
- Orlandini C, Regini C, Vellucci FL, et al. Genes involved in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency. *Minerva Ginecol* 2015;67:421–30.
- Pasquino Am, Passeri F, Pucarelli I, et al. Italian Study Group for Turner's Syndrome. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1810–3
- Porcu, E.; Fabbri, R.; Damiano, G.; Giunchi, S.; Fratto, R.; Ciotti, P.; Venturoli, S.; Flamigni, C. Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 169, 33–37.
- Porcu, E.; Fabbri, R.; Damiano, G.; Fratto, R.; Giunchi, S.; Venturoli, S. Oocytes cryopreservation in oncological patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004, 113, S14–S16.
- Porcu, E.; Venturoli, S. Progress with oocyte cryopreservation. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006, 18, 273–279.
- Porcu, E.; Bazzocchi, A.; Notarangelo, L.; Paradisi, R.; Landolfo, C.; Venturoli, S. Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008, 15, 529–535.
- Porcu E, Cipriani L, Dirodi M, De Iaco P, Perrone AM, Zinzani PL, Taffurelli M, Zamagni C, Ciotti PM, Notarangelo L, Calza N, Damiano G. Successful Pregnancies, Births, and Children



Development Following Oocyte Cryostorage in Female Cancer Patients During 25 Years of Fertility Preservation. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 10;14(6):1429.

Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil. Steril.* 2013, 99, 37–43

Reindollar RH. Turner syndrome: contemporary thoughts and reproductive issues. *Semin Reprod Med* 2011;29:342–52.

Setti L, Porcu E, Patrizio P, Vigilano V, De Luca R, D'Aloja P, Spoletini R, Scaravelli G. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007–2011. *Fertil. Steril.* 2014, 102, 90–95.e2.

Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94.

Spath Ma, Feuth TB, Allen EG, et al. Intra-individual stability over time of standardized anti mullerian hormone in FMR1 premutation carriers. *Hum Reprod* 2011;26:2185–91.

Sullivan Sd, Welt c, Sherman S. Fmr1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 2011;29:299–307

Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 58: 821, 1992

Torrealdy, S.; Kodaman, P.; Pal, L. Premature ovarian insufficiency an update on recent advances in understanding and management. *F1000 Res.* 2017, 6.

Velez MP et al. Risk of infertility in female adolescents and young adults with cancer: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2021. Jun 18;36(7):1981-1988

Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37.

Welt CK, Smith PC, Taylor AE. evidence of early ovarian aging in fragile X premutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:456974.

www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf. I numeri del cancro in Italia 2022

www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?id=4487&area=Salute+donna&menu=pat

Zanoio L, Povia P, Amantea P. Karyological variants in Turner's syndrome. *Minerva Ginecol* 1978;30:817–20

Roma, 16.10.2023