

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**

**Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena**

Ospedale Policlinico di Modena

**Struttura Complessa di Ginecologia e Ostetricia**

Direttore Prof. Antonio La Marca

**Centro di Medicina della Riproduzione**

**Struttura Semplice Dipartimentale**

**di Procreazione Medicalmente Assistita**

Responsabile Dott. Simone Giulini



# Centro di Medicina della Riproduzione

Opuscolo informativo / Carta dei Servizi

# **Centro di Medicina della Riproduzione**

Opuscolo informativo / Carta dei Servizi (IO 01)

**A cura di:**  
**Operatori Centro Medicina della Riproduzione**

Revisione 06/2023

*Gentile signora, gentile signore,*

*Il Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena si propone da diversi anni di garantire adeguato supporto assistenziale e attiva partecipazione alle problematiche associate all'infertilità di coppia. Con questa pubblicazione è nostra intenzione darvi utili informazioni circa la diagnosi ed il trattamento dell'infertilità di coppia.*

*Il nostro auspicio è quello di accompagnarvi, al meglio delle nostre possibilità, lungo il cammino verso la realizzazione del vostro desiderio di diventare genitori.*

*Prof. Antonio La Marca  
Direttore Struttura Complessa  
di Ginecologia e Ostetricia*

---

# Centro di Medicina della Riproduzione

## Chi siamo

### Equipe medici

#### *Responsabile del Centro*

Dr. Simone Giulini | *Ginecologo*

Dr.ssa Giovanna Sighinolfi | *Ginecologa*

Dr.ssa Claudia Re | *Ginecologa*

Dr.ssa Valentina Grisendi | *Ginecologa*

Dr.ssa Maria Giovanna Imbrogno | *Ginecologa*

*Medico in formazione specialistica*

### Equipe laboratorio

#### *Responsabile del Laboratorio FIVET*

Dott.ssa Daniela Tagliasacchi | *Biologa/Embriologa*

Dott.ssa Tiziana Marsella | *Biologa/Embriologa*

Dott.ssa Susanna Xella | *Biologa/Embriologa*

Dott.ssa Francesca Bastai | *Biologa/Embriologa*

#### *Collaboratori*

Sig. Daniele Radi | *Tecnico di Laboratorio*

### Percorso di preservazione della fertilità in pazienti oncologico

#### *Responsabile*

Prof. Antonio La Marca | *Ginecologo*

### Segreteria Organizzativa

Federica Oliva | *Ostetrica*

# Di cosa ci occupiamo

- Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita di I, II e III livello
- Inseminazione Intrauterina (I.U.I)
- Fecondazione in vitro e trasferimento degli embrioni (F.IV.E.T.)
- Iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (I.C.S.I.)
- Iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi morfologicamente selezionati (I.M.S.I.)
- Maturazione in vitro degli ovociti (I.V.M.)
- Hatching assistito mediante laser (A.Z.H.)
- Aspirazione/Prelievo di spermatozoi da:
  - Epididimo (P.E.S.A) Testicolo (T.E.S.A./T.E.S.E.)
  - Prelievo microchirurgico di spermatozoi da:
    - Epididimo (Me.S.A.) Testicolo (MicroT.E.S.E.)
- Crioservazione: Ovociti, Embrioni, Spermatozoi
- Procreazione Medicalmente Assistita Eterologa
- Preservazione della Fertilità con crioconservazione ovociti, spermatozoi e tessuto ovarico in pazienti oncologici

## Dove siamo

### **Segreteria e Ambulatori**

Ingresso 3 | piano 6° | ascensori n. 67 - 68

### **Laboratorio Seminologia**

Ingresso 1 | piano 6° | ascensori n. 12 - 13  
corridoio di fronte alla sala operatoria/parto

### **Laboratorio FIVET**

Ingresso 1 | piano 6° | ascensori n. 12 - 13  
presso la sala operatoria/parto suonare  
il campanello ed attendere istruzioni

# Indice

01

Anatomia e fisiologia dell'apparato genitale femminile

02

Anatomia e fisiologia dell'apparato genitale maschile

03

L'infertilità di coppia

04

Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistite (PMA)

05

Percorso di PMA al Centro di Medicina della Riproduzione

06

Altre tecnologie del Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena

07

Risultati del Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena

08

Legge 19 febbraio 2004, n. 40  
"Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"

# 01

## Anatomia e fisiologia dell'apparato genitale femminile

### Apparato genitale femminile

Costituito da:

- A** Ovaie
- B** Tube di Falloppio
- C** Utero
- D** Cervice uterina
- E** Vagina

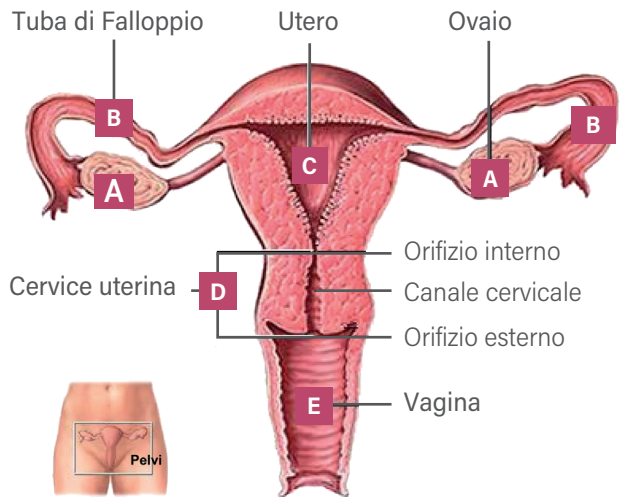


Figura 1. *L'apparato genitale femminile*

## Ovaie

Le **ovaie** (A) sono organi deputati alla crescita, sviluppo e differenziamento degli ovociti (gameti femminili) contenuti in strutture dette follicoli.

Le ovaie sono in rapporto con l'ampolla della tuba di Falloppio dove viene accolto l'ovocita dopo lo scoppio del follicolo (ovulazione). Le **ovaie** hanno la funzione di **produrre ormoni** (estrogeni e progesterone).

## Tube di Falloppio

Le **tube di Falloppio** o **Salpingi** (B) sono due sottili canali che mettono in comunicazione la cavità dell'utero con lo spazio intorno alle ovaie. Le tube, se non presentano alcuna patologia ostruttiva, rappresentano il luogo in cui l'ovocita incontra gli spermatozoi, che qui completano il processo di selezione che consentirà ad uno solo di essi di penetrare all'interno dell'ovocita e di fecondarlo. L'ovocita fecondato (zigote) si divide ripetutamente (impiegando 4-5 giorni) fino allo stadio di morula. Durante questo periodo il fluido presente all'interno delle tube provvederà al nutrimento e al trasporto dell'embrione fino alla cavità uterina dove, allo stadio di blastocisti, si anniderà nella parete endometriale (impianto) ed instaurerà la gravidanza.

## Utero

L'**utero** è un organo muscolare, a forma di pera rovesciata, situato al centro della pelvi, tra la vescica e il retto. La parte superiore è più grande, il corpo, mentre quella inferiore è più piccola, la cervice, che sporge in vagina.

L'**utero** è internamente rivestito da uno

strato di cellule, detto **endometrio** che **si ispessisce durante i primi 14 giorni del ciclo mestruale** per prepararsi all'annidamento dell'embrione. In caso di mancata fecondazione o impianto la parete endometriale inizierà il suo processo di sfaldamento e avrà luogo la mestruazione. L'assenza della mestruazione, generalmente, può indicare l'instaurarsi della gravidanza. Tutte queste **modificazioni** avvengono per un complesso gioco di eventi regolati dalla **produzione di ormoni** di cui i principali sono gli **estrogeni** ed il **progesterone**.

## Cervice

La **cervice** è la parte inferiore dell'utero, è lunga 3-4 cm e comunica in basso con la vagina mediante l'orifizio uterino esterno ed in alto con la cavità uterina mediante l'orifizio uterino interno. Tra i due orifici scorre il canale cervicale costituito da cripte (pieghe) dove gli spermatozoi si accumulano, come in luoghi di riserva e da lì per circa 72 ore continuano a risalire verso l'utero.

## Vagina

La **vagina** è un condotto muscolo-membranoso che va dalla vulva alla cervice ed accoglie il pene (organo genitale maschile) durante i rapporti sessuali.



## Ormoni ipotalamo-ipofisari, ovarici e ciclo mestruale

La complessa interazione tra gli ormoni secreti dall'ipotalamo e dall'ipofisi e l'apparato riproduttivo coordina lo sviluppo follicolare, l'ovulazione e la gravidanza.

Gli ormoni principali sono:

- **GnRH.** Ormone secreto dall'ipotalamo che stimola l'ipofisi a produrre le gonadotropine (FSH; LH);
- **FSH** (follicolostimolante) ed **LH** (luteinizzante), entrambi ormoni secreti dall'ipofisi ed agiscono sull'ovaio;
- **Estrogeni** e **progesterone** ormoni secreti dall'ovaio che agiscono prevalentemente sull'endometrio.

La secrezione ormonale avviene in maniera pulsatile e ciclica durante il periodo riproduttivo della donna.

Il **ciclo mestruale** (dal latino Menses = una volta al mese) **dura in media 28 giorni** e porta alla produzione di un unico ovocita maturo e alla preparazione dell'endometrio uterino per l'eventuale impianto dell'ovocita fecondato.

Alla nascita, ci sono circa 1-2 milioni di ovociti e durante la pubertà solo 300.000 saranno reclutati nell'ovulazione. Con l'aumentare dell'età, il numero dei follicoli presenti all'interno dell'ovaio diminuisce.

La **prima fase** del ciclo mestruale detta fase follicolare **dura in media 14 giorni** ed è **caratterizzata** dalla **stimolazione** delle ovaie per mezzo dell'**FSH** e dell'**LH**, durante la quale si assiste alla crescita delle dimensioni dei follicoli e alla selezione di un solo follicolo dominante. In questa fase si ha un progressivo **aumento** di **estrogeni**, con conseguente

aumento dello spessore dell'endometrio uterino. Quando il **follicolo dominante** raggiunge la **maturazione**, si ha la **produzione** di un picco di **LH** che **determina l'ovulazione**.

La **seconda fase**, quella luteale, **dura altri 14 giorni** ed ha inizio dopo l'ovulazione, caratterizzata dall'aumento dei livelli di progesterone mentre FSH e LH diminuiscono.

L'ormone **progesterone** secreto dall'ovaio aumenta dopo l'ovulazione ed agisce sulle modificazioni dell'endometrio che si prepara per l'eventuale gravidanza.

Se non si instaura la gravidanza, l'utero si libera del rivestimento interno (endometrio) culminando con la mestruazione: a questo punto inizia un nuovo ciclo ovarico.

Possono verificarsi situazioni anomale: ad esempio la prolungata assenza di mestruazione senza che si sia instaurata la gravidanza (amenorrea) o viceversa, la comparsa della mestruazione a gravidanza instaurata.

D'altro canto, il regolare verificarsi delle mestruazioni non è prova dell'avvenuta ovulazione: anche un ciclo ovarico senza ovulazione può dare luogo a mestruazione. Tali cicli, definiti anovulatori, tendono ad avvenire con meno regolarità e mostrano una maggiore variazione nella lunghezza del ciclo.

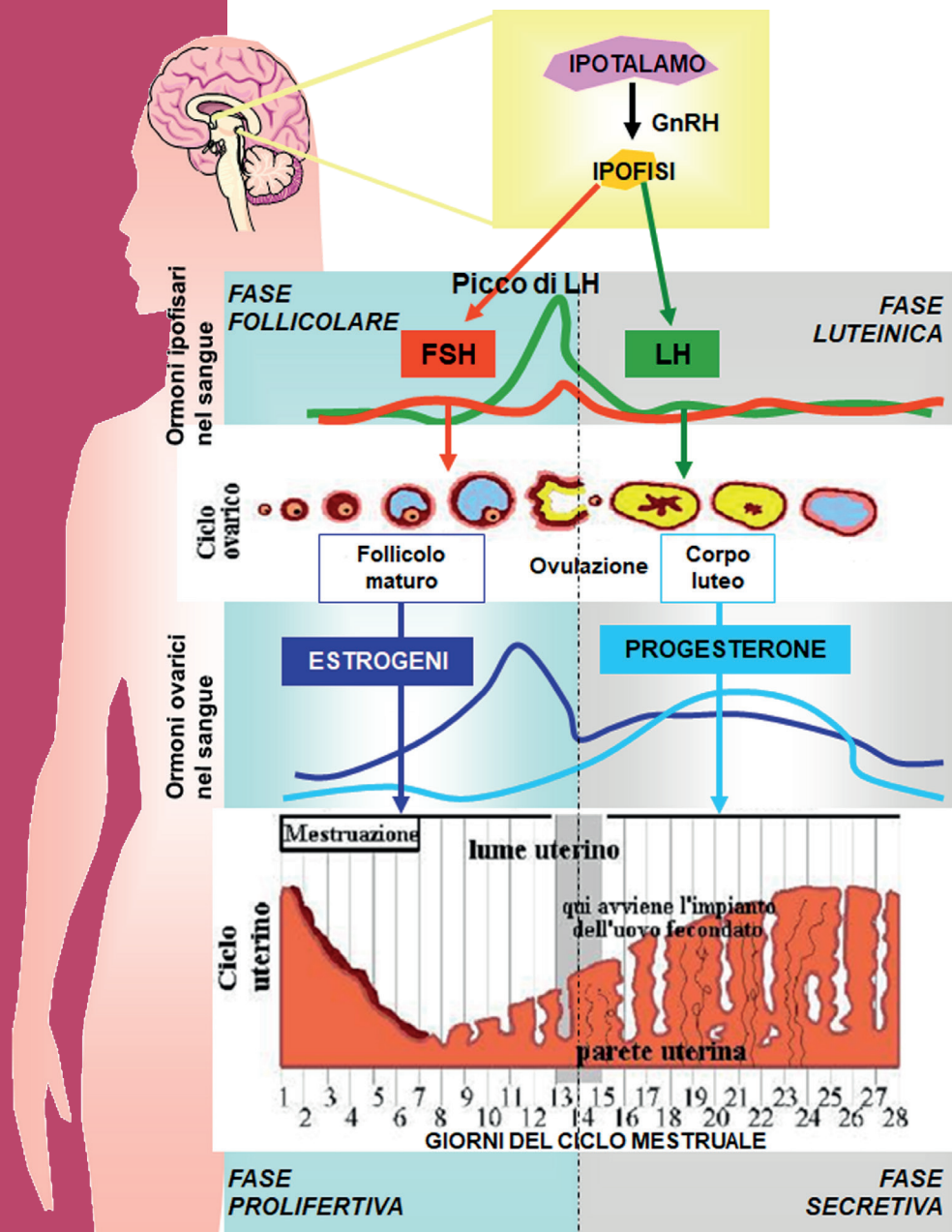


Figura 2.  
 Interazione tra ormoni ipotalamo-ipofisari, ciclo ovarico e ciclo mestruale

## Classificazione dei follicoli ovarici

La follicologenesi (crescita e maturazione dei follicoli) è un processo che avviene nella parte più superficiale dell'ovaio ed è continuamente attivo dalla pubertà alla menopausa. Tale processo porta al reclutamento e alla selezione di un follicolo (follicolo dominante) da un pool di follicoli "immaturi". Il follicolo selezionato sarà quello destinato a portare a maturazione l'ovocita in esso contenuto e ad ovulare. Ad **ogni ciclo mestruale**, normalmente, solo **un follicolo arriva** alla completa **maturazione**.

A seconda del loro stadio di maturazione i follicoli sono classificati in:

### Follicolo Primordiale (0,2-0,3 cm)

È circondato da un singolo strato di cellule appiattite e contiene un ovocita immaturo. Alla nascita, i **follicoli primordiali** costituiscono la **riserva di follicoli** quiescenti che mese per mese verranno selezionati durante la vita riproduttiva della donna (fig. 3a).

### Follicolo Primario e Secondario (0,45-0,6 cm)

Sotto l'azione degli ormoni follicolari (FSH) le cellule contenute all'interno del follicolo (cellule della granulosa) proliferano rapidamente. Si forma poi la zona pellucida, membrana che circonda e protegge l'ovocita.

In questa fase **ogni follicolo** può essere selezionato per diventare il **follicolo "dominante"** oppure andare incontro ad **arresto della crescita** (atresia) (fig. 3b e 3c).

### Follicolo Preantrale e Antrale (0,5-0,8 cm)

Con l'aumentare degli strati delle cellule della granulosa (dai 6 ai 12), vengono

a crearsi tra le cellule delle piccole cavità contenenti liquido follicolare che si fonderanno per dare origine all'antra follicolare contenente un fluido chiaro, viscoso. L'ovocita assume una posizione periferica, mentre le cellule follicolari costituiscono il cumulo ooforo e la corona radiata che circondano la zona pellucida. La **crescita follicolare** e la **formazione del liquido follicolare** e la successiva crescita sono sotto il **controllo** dell'FSH e dell'LH (fig. 3d).

### Follicolo Preovulatorio (0,8-1,0 cm)

I follicoli preovulatori occupano l'intero spessore dello strato più esterno dell'ovaio (corticale) sporgendo dalla superficie. Si evidenzia un aumento del diametro dei follicoli preovulatori dalle 12 alle 15 ore prima della rottura della parete follicolare e relativa fuoriuscita dell'ovocita (ovulazione).

### Follicolo Ovulatorio (1,8-2,0 cm)

La pressione del fluido follicolare causa la rottura del follicolo. Un attimo prima dell'ovulazione viene a formarsi una sporgenza conica sulla superficie del follicolo e con la **rottura della membrana** si verifica l'**espulsione** dell'**ovocita** che nel frattempo ha completato la sua maturazione con l'estrusione del primo globulo polare.

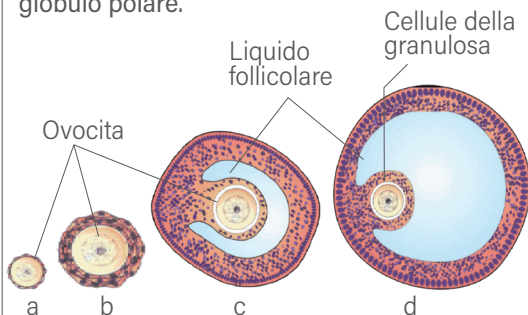


Figura 3. *Follicoli ovarici*

## Corpo Luteo

Il **follicolo dopo l'ovulazione** viene trasformato rapidamente nel **corpo luteo**. In caso di mancata fecondazione dell'ovocita, il corpo luteo rimane attivo poi degenera e assume l'aspetto di una bianca cicatrice: il corpus albicans. In caso di impianto dell'embrione nell'endometrio uterino, il corpo luteo persiste per alcuni mesi producendo progesterone.

## Follicolo Atresico

Un elevato numero di follicoli e quindi di ovociti degenera durante la vita fetale o dopo la nascita. Tra i gruppi di follicoli che raggiungono un certo diametro, in ogni ciclo mestruale solo uno raggiunge la piena maturità e ovula, gli altri vanno incontro ad atresia.

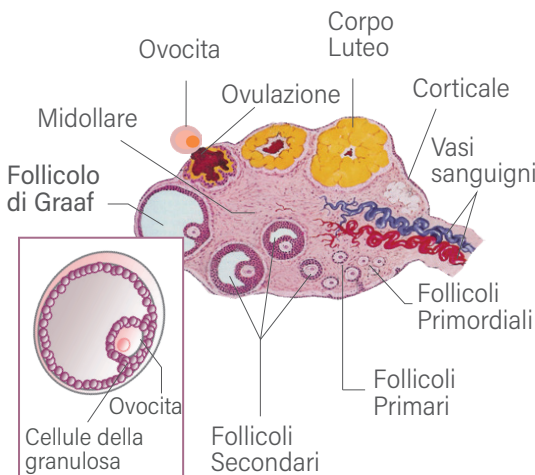


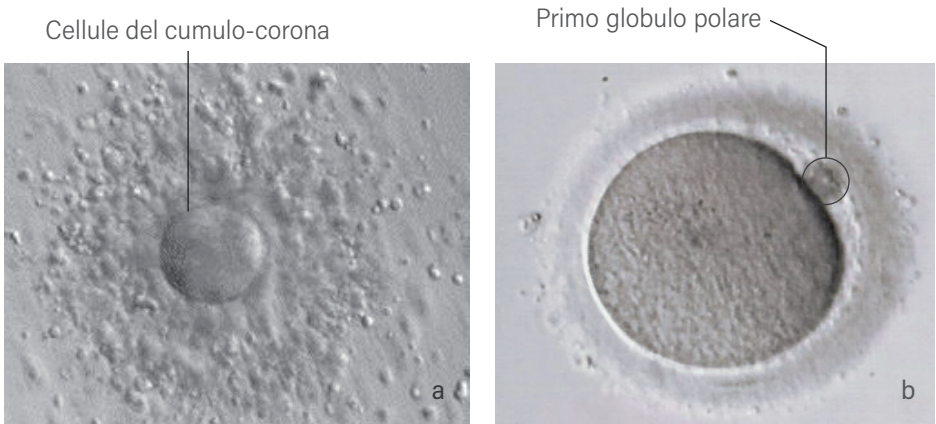
Figura 4. *Follicologenesi*

## La maturazione dell'ovocita

Alla fine del quinto mese di vita intrauterina nel feto di sesso femminile, le due gonadi contengono circa sette milioni di ovogoni: si tratta delle cellule germinali primordiali che, così come tutte le cellule somatiche, sono caratterizzate da un corredo genetico diploide (46 cromosomi). Durante la prima divisione mitotica originano gli ovociti primari: in questo stadio il nucleo dell'ovocita è evidente nel complesso del citoplasma e prende il nome di vescicola germinale (VG-ovocita immaturo).

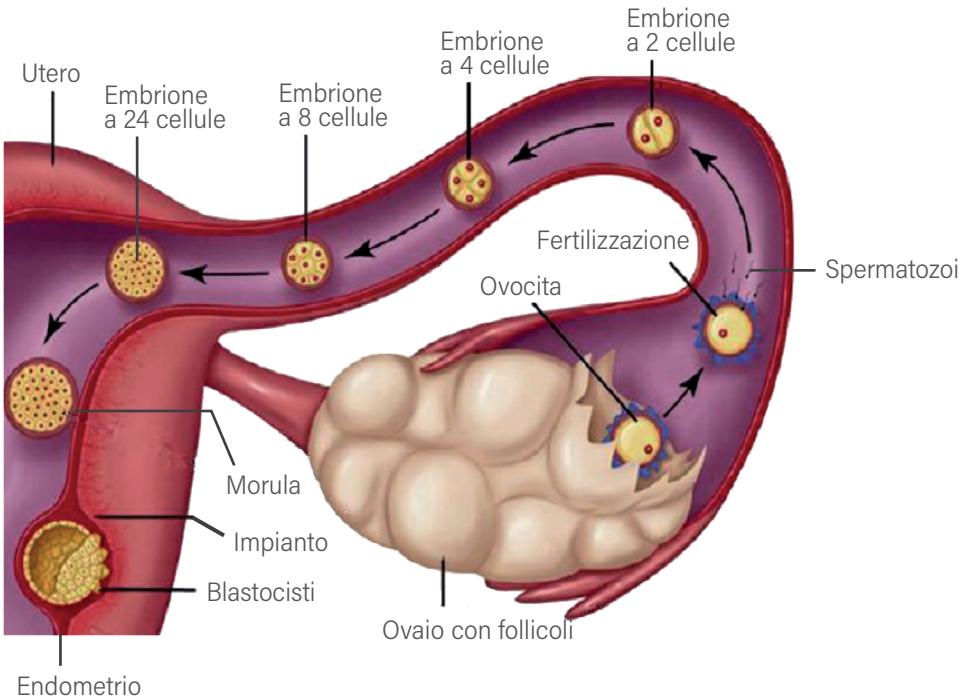
Successivamente, attraverso la prima divisione meiotica (fase riduzionale) avviene il dimezzamento del corredo cromosomico e gli ovociti si arrestano nella profase I della meiosi I. Con l'inizio della vita riproduttiva della donna, si ha il completamento della prima divisione meiotica solo nel follicolo destinato all'ovulazione. Questo secondo processo porta alla formazione di un ovocita secondario e di un globulo polare (ovocita in metafase II - ovocita maturo), entrambi contenenti un corredo cromosomico aploide (metà di quello di partenza; 23 cromosomi) (Fig. 5b). Il suo strato più esterno è rappresentato dalla zona pellucida (ZP).

Nel follicolo preovulatorio l'ovocita si trova circondato da un agglomerato di cellule della granulosa differenziate in cellule del cumulo ooforo e della corona radiata molto espansa (fig. 5a). Il primo globulo polare è allocato nello spazio perivitellino (fig. 5b).



**Figura 5.** Ovocita circondato dalle cellule del cumulo ooforo (a); Ovocita denudato dalle cellule del cumulo ooforo (b)

## Avviene in modo naturale



**Figura 6.** Processi di ovulazione, fecondazione, divisione embrionale e impianto

# 02

## Anatomia e fisiologia dell'apparato genitale maschile

### Apparato genitale maschile

Costituito da:

Organi esterni

- A** Pene e uretra distale
- B** Scroto e testicoli

Organi interni

- C** Prostata
- D** Uretra

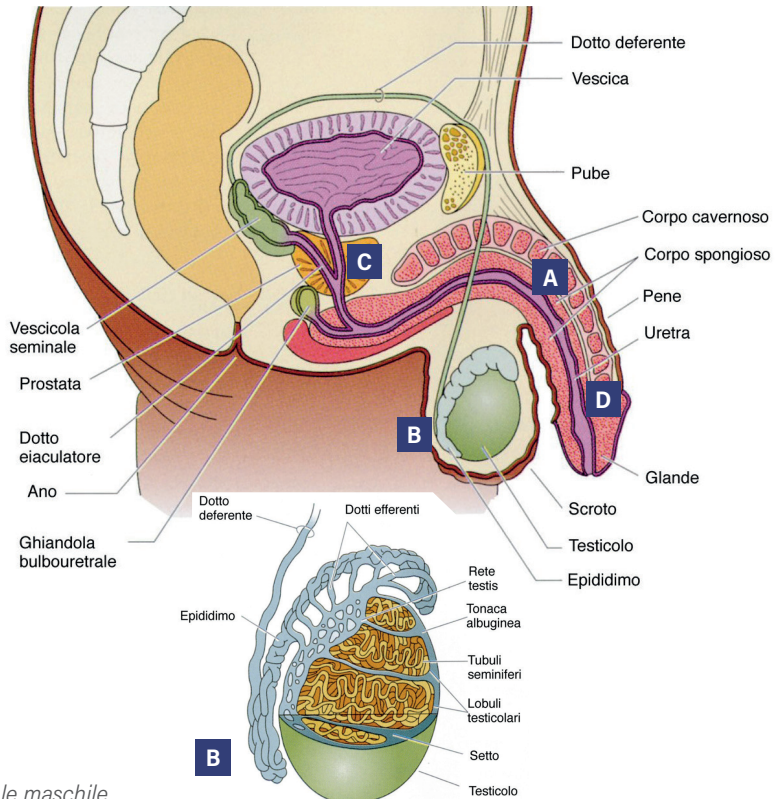


Figura 7. L'apparato genitale maschile

## Pene

Il **pene** è un organo complesso, caratterizzato da tessuti, muscoli, arterie, vene, ed è essenzialmente costituito da tre colonne di tessuto erettile: i due corpi cavernosi ed il corpo spugnoso.

I corpi cavernosi cilindrici e paralleli sono gli elementi erettili e sono avvolti da un tessuto fibroso elastico (tonaca albuginea) che può essere allungato durante l'erezione. Il corpo spugnoso si trova nel mezzo tra i due corpi cavernosi e avvolge l'uretra che è il condotto per l'emissione dell'urina e dello sperma; man mano che raggiunge il vertice del pene, si espande nel glande.

Il glande costituisce la parte terminale del pene, è ricoperto da uno strato di pelle retrattile che in prossimità del glande viene chiamato "prepuzio".

L'erezione del pene è dovuta ad un delicato equilibrio tra l'aumento della pressione nella rete vascolare e l'elasticità della tonaca albuginea con il coinvolgimento sia del sistema nervoso che quello vascolare.

## Scroto e testicoli

Lo **scroto** è il tessuto cutaneo che ricopre i testicoli e che prendendone la forma li protegge dagli urti e dagli sbalzi di temperatura.

I **testicoli**, di forma ovoidale ed irregolare **sono gli organi deputati alla produzione di spermatozoi e di ormoni.**

La produzione degli spermatozoi avviene in modo continuo per tutta la vita a partire dalla pubertà. La produzione degli ormoni sessuali maschili (androgeni), tra i quali il testosterone è il più importante, è evidente fin dalla nascita, ma aumenta enormemente intorno alla pubertà e

si mantiene ad alto livello per tutta l'età adulta fino ad una diminuzione durante la vecchiaia.

Gli spermatozoi vengono prodotti nei testicoli all'interno dei tubuli seminiferi, che costituiscono il tessuto testicolare e sono collegati attraverso una serie di condotti, detta "rete testis", all'epididimo dove gli spermatozoi completano la loro maturazione e dove vengono conservati, quindi dall'epididimo passano nel dotto deferente e nel dotto eiaculatore dove si mescolano al secreto delle vescicole seminali e della prostata per essere emessi con l'eiaculazione. Nel testicolo la produzione e la secrezione del testosterone sono effettuate dalle cellule di Leydig.

## Prostata

La **prostata** è una piccola **ghiandola** posta al di sotto della vescica. È composta da due lobi simmetrici. La funzione della prostata è quella di **produrre e immagazzinare** nei suoi lobi ghiandolari il **liquido prostatico** che insieme a quello secreto dalle vesciche seminali forniscono il nutrimento e il carburante agli spermatozoi contenuti nello sperma a formare il liquido seminale.

Il **liquido seminale** è composto da: fluido delle vescicole seminali (circa il 60%), liquido prostatico (circa il 35%) e da spermatozoi provenienti dal testicolo (circa il 5%).

## Uretra

L'uretra è un canale che prende origine dalla vescica, attraversa la prostata e tutta la lunghezza del pene fino alla punta del glande. Le sue principali funzioni sono:

■ eliminare l'urina

■ espellere lo sperma al momento dell'eiaculazione.

## Spermatogenesi

L'apparato genitale maschile ha diverse funzioni:

■ produrre, portare a maturazione e conservare gli spermatozoi, cellule germinali maschili destinate alla fecondazione (incontro con l'ovocita femminile);

■ secernere il liquido seminale che fa maturare gli spermatozoi, li protegge e li veicola;

■ produrre gli ormoni sessuali maschili (androgeni).

La produzione dei gameti viene definita gametogenesi. Si parla più propriamente di spermatogenesi per indicare il processo di formazione degli spermatozoi che avviene nell'epitelio seminifero del testicolo, dura circa 64 giorni, porta alla formazione di cellule altamente specializzate (gli spermatozoi) ed è finemente regolata dagli ormoni. Nell'uomo mediante la divisione cellulare (meiosi) si ottengono, a partire da una cellula madre (spermatogonio) diploide (46 cromosomi), quattro cellule figlie (spermatociti) aploidi (23 cromosomi).

Il tubulo seminifero viene colonizzato nei primi mesi della vita embrionaria-fetale da cellule staminali dalle quali originano gli spermatogoni che rivestono la superficie interna del tubulo e sono a stretto contatto con delle cellule specializzate, nutritive, dette del Sertoli, fondamentali per la progressiva moltiplicazione.

Dallo spermatogonio (cellula maschile con corredo cromosomico 46XY), attraverso il processo di divisione meiotica, si

forma lo spermatocita dal quale avranno origine gli spermatidi con un corredo cromosomico dimezzato.

Metà degli spermatidi avranno 23 cromosomi ed il cromosoma sessuale X (che se, eventualmente, fecondassero l'ovocita femminile che è 23X darebbero luogo ad un embrione femmina 46XX), metà degli spermatidi avranno 23 cromosomi ed il cromosoma sessuale Y, (che se, eventualmente, fecondassero l'ovocita femminile che è 23X darebbero luogo ad un embrione maschio 46XY).

Contemporaneamente gli spermatidi vanno incontro a una serie di modificazioni fino a creare la testa, il collo (filamento intermedio) e la coda. Si forma l'acrosoma (una vescicola che contiene enzimi per penetrare attraverso la membrana plasmatica dell'ovocita) e un sistema che fa muovere la coda dotando lo spermatozoo di motilità.

Dal tubulo seminifero, quindi, possono fuoriuscire spermatozoi maturi che attraverso i dotti della rete testis arrivano nel tubulo epididimario dove avviene la loro maturazione a spermatozoi con conseguimento del movimento (*fig. 8*).

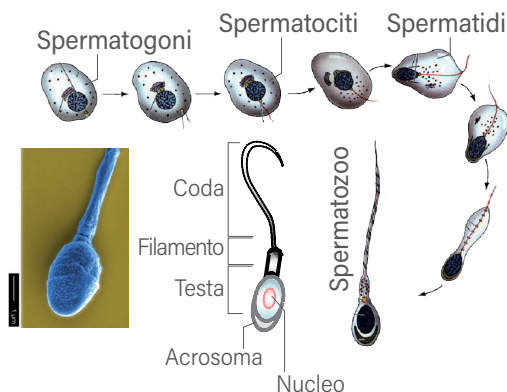


Figura 8. Processo di maturazione dello spermatozoo



# 03

## L'infertilità di coppia

*Quando la cicogna  
non trova la via...*

## La fertilità umana

La riproduzione nella specie umana è un processo molto complesso, non ancora del tutto conosciuto, e che si articola in varie tappe ciascuna delle quali deve svolgersi in maniera perfetta ed in perfetta sincronia con le altre.

Per una miglior comprensione dell'argomento vengono di seguito riportate alcune definizioni.

**Fecondabilità:** è la probabilità di ottenere una gravidanza in un ciclo mestruale. La fecondabilità è massima tra i 20 e 30 anni, dopo i 30 anni inizia a diminuire. Nell'ambito di una coppia fertile, la probabilità massima di ottenere una gravidanza è di circa il 20-25% in ogni ciclo mestruale.

**Infertilità:** si definisce infertilità di coppia l'assenza di concepimento dopo 12-24 mesi di rapporti sessuali non protetti, in assenza di qualsiasi causa nota di infertilità. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'infertilità colpisce circa il 15-20% delle coppie.

In assenza di fattori di infertilità, circa l'80% delle coppie della popolazione generale concepisce entro 1 anno di regolari rapporti sessuali liberi non protetti.

Tra coloro che non concepiscono entro il primo anno, circa la metà lo farà nel secondo anno (90% circa di concepimenti cumulativi entro 2 anni). Resta quindi un 10% di coppie potenzialmente fertili in cui non si ottiene il concepimento dopo 2 anni di tentativi.

La **fertilità femminile** diminuisce con l'età, mentre l'effetto dell'età sulla fertilità maschile è meno chiaro. In assenza di fattori di infertilità, entro un anno di tentativi, il 75% delle donne all'età di 30 anni

avrà un concepimento che terminerà in una nascita, il 66% all'età di 35 anni e il 44% all'età 40 anni.

Si definisce:

- **Infertilità primaria** se non si è mai verificato un concepimento
- **Infertilità secondaria** in caso di incapacità di procreare dopo uno o più concepimenti.

### Infertilità di coppia:

Infertilità **maschile:** circa 30%

Infertilità **femminile:** circa 30%

Infertilità **idiopatica o inspiegata:** circa 10%

Infertilità **di coppia:** circa 30%

## La fertilità umana

### Possibili cause di infertilità femminile

- Disfunzioni ormonali della follicologenesi e dell'ovulazione (dovute a cause congenite, stress, ovaio policistico, età, peso, fallimento ovarico precoce, ecc.)
- Patologie delle tube (anatomiche e funzionali)
- Endometriosi
- Infezioni pelviche acute o croniche (es. Chlamydia)
- Malformazioni anatomiche dei genitali
- Problemi immunologici
- Anomalie cromosomiche (es. Sindrome di Turner)
- Stile di vita (alcol, fumo, droga, farmaci, lavori a rischio)

## Possibili cause di infertilità maschile

- Infezioni genito-urinarie
- Varicocele
- Disfunzioni di produzione, emissione e/o funzionalità degli spermatozoi
- Malattie virali che possono provocare l'orchite (varicella, morbillo, parotite)
- Anomalie cromosomiche (Sindrome di Klinefelter, disgenesie gonadiche, fibrosi cistica)
- Stile di vita (alcool, fumo, droga, farmaci, lavori a rischio)

## Infertilità idiopatica o inspiegata

- Si definisce tale quando, nonostante tutte le indagini diagnostiche eseguite, non si è identificata la causa della infertilità

## Esami richiesti prima di accedere a tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita

### Partner femminile

- Gruppo sanguigno e Rh
- Emocromo
- Elettroforesi emoglobina
- Glucosio 6-P-DH
- Funzionalità tiroidea (**TSH**)
- IgG e IgM per TORCH
- Test di Coombs in caso di rischio di isoimmunizzazione
- Markers infettivi: **HbsAg, HbcAb (IgG e IgM), HCV, HIV, VDRL, TPHA, RPR**
- In caso di paziente reduce da viaggi recenti in zone endemiche per

**HTLV-1 e HTLV-2, Zika virus** esecuzione di test specifici

- HPV test e/o PAP test
- Tampone vaginale (colturale e con ricerca gonococchi e micoplasmi)
- Tampone cervicale (ricerca Chlamydia Trachomatis)
- Cariotipo
- Ricerca mutazioni gene Fibrosi Cistica
- Screening Trombofilico

### Partner maschile

- Gruppo sanguigno e Rh
- Emocromo
- Elettroforesi emoglobina
- Glucosio 6-P-DH
- Markers infettivi: **HbsAg, HbcAb (IgG e IgM), HCV, HIV, VDRL, TPHA, RPR**
- In caso di paziente reduce da viaggi recenti in zone endemiche per **HTLV-1 e HTLV-2, Zika virus** esecuzione di test specifici
- Cariotipo
- Ricerca mutazioni gene Fibrosi Cistica
- Ricerca microdelezioni cromosoma Y

*Gli esami di screening genetico nella donna (cariotipo, ricerca mutazioni fibrosi cistica) e nell' uomo (cariotipo, ricerca mutazioni Fibrosi cistica, ricerca microdelezioni del cromosoma Y) sono sempre consigliati dal centro. Secondo le linee guida della legge 40/2004 sono obbligatori nei seguenti casi: in caso di grave infertilità maschile con ricorso alla tecnica ICSI è obbligatorio eseguire per l'uomo il Cariotipo, se la concentrazione*

di spermatozoi è inferiore a 5 milioni/ml è obbligatorio eseguire anche la ricerca delle Microdelezioni a carico del cromosoma Y. In caso di presenza o sospetto di difetto genetico associato all'infertilità es. agenesia congenita mono o bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), deve essere predisposta una consulenza genetica e condotte indagini specifiche (es. ricerca di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica).

## Diagnostica femminile

### Esami I° livello

- Consulenza specialistica per infertilità di coppia
- Visita ginecologica
- Ecografia pelvica transvaginale (2D e 3D)
- Monitoraggio ecografico dell'ovulazione
- Dosaggi ormonali
- Tampone vaginale e cervicale
- Ricerca anticorpi anti-Chlamydia
- Sonoisterosalpingografia
- Valutazione della riserva ovarica

### Esami II° livello

- Isteroscopia diagnostica e operativa
- Laparoscopia diagnostica e operativa
- Biopsia endometriale
- Esami per poliabortività (trombofilia, mutagenesi geniche specifiche, autoimmunità, ecc.)
- Consulenza genetica (Fibrosi Cistica; Cariotipo, altro)
- Ecografia mammaria e/o mammografia

## Diagnostica maschile

### Esami I° livello

- Analisi del liquido seminale (spermiogramma) con test di selezione nemaspermica (osservare le istruzioni su come produrre il campione a pagina 46)
- Spermiocoltura

### Esami II° livello

- Consulenza andrologica/urologica
- Dosaggi ormonali
- Ecografia scrotale e/o transrettale
- Doppler dei vasi spermatici
- Consulenza genetica (Microdelezioni cromosoma Y, Fibrosi Cistica, Cariotipo, altro)

In caso di grave infertilità maschile con ricorso alla tecnica ICSI è obbligatorio eseguire per l'uomo il Cariotipo, se la concentrazione di spermatozoi è inferiore a 5 milioni/ml è obbligatorio eseguire anche la ricerca delle Microdelezioni a carico del cromosoma Y.

In caso di presenza o sospetto di difetto genetico associato all'infertilità es. agenesia congenita mono o bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD), deve essere predisposta una consulenza genetica e condotte indagini specifiche (es. ricerca di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica). Nel caso di indicazione di crioconservazione del liquido seminale è obbligatorio eseguire i Markers: HbsAg, HbcAb IgM e IgG, HCV, HIV, VDRL, TPHA, RPR.

In caso di paziente reduce da viaggi recenti in zone endemiche per **HTLV-1** e **HTLV-2**, **Zika virus** esecuzione di test specifici.

## Attività di consulenza e sostegno rivolta alla coppia

L'attività di consulenza è un processo di comunicazione, riconosciuto di grande beneficio, correlato ad ogni tipo di trattamento offerto.

A volte la consulenza è in grado di aiutare alcuni pazienti ad accettare il fallimento del trattamento e ad accettare l'idea di non avere bambini. È inoltre fondamentale anche quando si instaura una gravidanza come esito di un trattamento.

L'attività di consulenza, a seconda delle situazioni può essere:

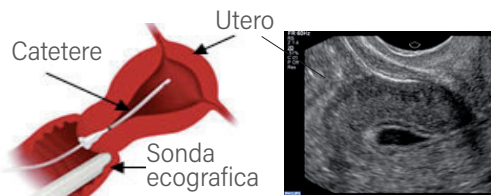
1. **decisionale** il cui scopo fondamentale è di consentire ai soggetti di comprendere e riflettere nel corso della proposta di trattamento che li riguarda sulle implicazioni che questo potrebbe avere per loro, per le loro famiglie e sugli eventuali figli nati come risultato del trattamento;
2. **di sostegno** che deve supportare le coppie in momenti di stress e difficoltà;
3. **genetica** nella previsione di rischio di anomalie genetiche trasmissibili;
4. **terapeutica** che deve riuscire ad assistere i soggetti che ne abbiano bisogno nello sviluppare strategie che consentano loro di far fronte alle conseguenze dei trattamenti per l'infertilità sia a breve che a lungo termine. Essa include l'aiutare i soggetti a moderare le loro aspettative e ad accettare la realtà di particolari situazioni.

*Tratto dalle linee guida Legge n.40 del 19 febbraio 2004*

## Diagnostica femminile

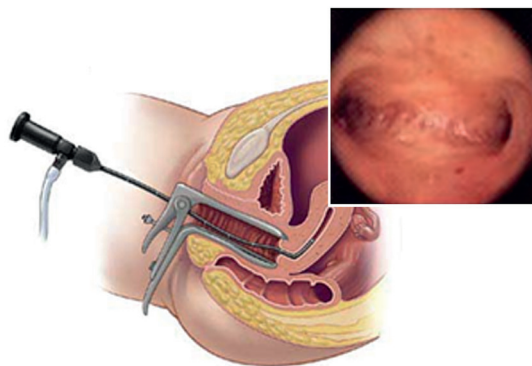
### Esami diagnostici di 1° livello della partner femminile

- **Tampone vaginale e cervicale.** Permette di valutare la presenza di infezioni a livello genitale che possono avere una influenza negativa sulla fertilità.
- **Ecografia pelvica transvaginale (2D e 3D).** Permette di evidenziare malformazioni uterine, fibromi, polipi endometriali, alterazioni ovariche (cisti di varia natura, micropolicistici, ecc.).
- **Dosaggi ormonali.** Si eseguono mediante prelievi di sangue in determinati giorni del ciclo mestruale e consentono di monitorare l'ovulazione o eventuali squilibri ormonali es. le iperprolattinemie, la sindrome dell'ovaio policistico, l'esaurimento ovarico precoce, ecc.
- **Sonoisterosalpingografia.** Indagine ecografica transvaginale che permette la valutazione della cavità uterina e della pervietà tubarica mediante l'utilizzo di soluzione fisiologica e aria iniettata tramite apposito catetere attraverso il canale cervicale.

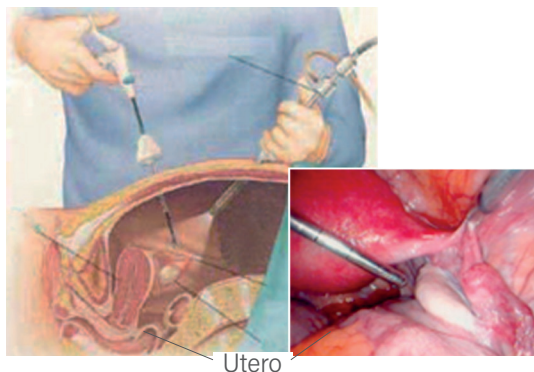


## Esami diagnostici di II° livello della partner femminile

- **Isteroscopia.** Consente di effettuare una valutazione, mediante visualizzazione diretta con fibra ottica, del canale cervicale, della cavità uterina e degli osti tubarici per lo studio di malformazioni uterine, polipi endometriali, fibromi sottomucosi etc.



- **Laparoscopia.** Permette la visualizzazione diretta della pelvi mediante l'introduzione di un sistema ottico in cavità addominale. La laparoscopia trova indicazione nella sterilità inspiegata, nei casi di sonoisterosalpingografia dubbia, nell'endometriosi, nella valutazione delle ovaie, negli esiti di malattia infiammatoria pelvica.



- **Cariotipo.** Questa indagine valuta la presenza di un normale corredo cromosomico del paziente (donna 46XX, uomo 46XY). Si esegue tramite prelievo di sangue.
- **Ricerca mutazioni del gene della Fibrosi Cistica (CF).** Nella popolazione generale, un soggetto (donna o uomo) può essere portatore di una mutazione del gene della fibrosi cistica. Dall'unione di due portatori sani della stessa mutazione genetica del gene della fibrosi cistica può originare un feto affetto da Fibrosi Cistica. In un particolare gruppo di pazienti azoospermici (assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato) in cui si riscontri un'agenesia congenita dei vasi deferenti, il rischio della presenza di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica è estremamente aumentato rispetto alla popolazione generale.

## Diagnostica maschile

### Esami diagnostici di I° livello del partner maschile

- **Spermiogramma con test di selezione nemaspermica.** È uno dei test fondamentali per lo studio della coppia sterile in quanto fornisce le prime indicazioni sulla capacità fecondante degli spermatozoi e consente di indirizzare verso ulteriori accertamenti nell'identificazione della causa di sterilità. La raccolta del liquido seminale deve avvenire tramite masturbazione in un contenitore sterile praticando accorgimenti igienici per non avere contaminazioni da parte di microrganismi. Il periodo di astinenza sessuale ideale prima

della produzione, è di 3-7 giorni.

- **Spermicoltura e tampone uretrale.** Questi esami è indicato in caso di riscontro di segni indiretti di infezione evidenziati dallo spermioγραμμα. Consente di identificare il germe patogeno responsabile e quindi di attuare una terapia medica adeguata.

### Esami diagnostici di II° livello del partner maschile

- **Dosaggi ormonali.** Si effettua tramite prelievo di sangue e permette di valutare i livelli ormonali che, se alterati possono influire sulla produzione degli spermatozoi.
- **Ecografia scrotale e doppler dei vasi spermatici.** Consente una visualizzazione del parenchima testicolare nella valutazione della presenza di eventuali alterazioni strutturali dei testicoli e delle altre strutture della borsa scrotale (es. varicocele).
- **Ecografia transrettale.** Consente la visualizzazione della prostata, vescicole seminali e dotti eiaculatori nei casi di sospetta di ostruzione delle vie seminali.
- **Ricerca di microdelezioni del cromosoma Y.** In alcuni casi di grave sterilità maschile può essere necessario eseguire tale esame (prelievo di sangue) che consiste nel valutare l'eventuale assenza di alcuni punti del cromosoma Y (cromosoma maschile) quale causa genetica di sterilità.
- **Cariotipo.** Questa indagine valuta la presenza di un normale corredo cromosomico del paziente (donna

46XX, uomo 46XY). Si esegue su prelievo di sangue.

- **Ricerca mutazioni del gene della Fibrosi Cistica (CF).** Nella popolazione generale un soggetto (donna o uomo) può essere portatore di una mutazione del gene della fibrosi cistica. Dall'unione di due portatori sani della stessa mutazione genetica del gene della fibrosi cistica può originare un feto affetto da Fibrosi Cistica. In un particolare gruppo di pazienti azoospermici (assenza completa di spermatozoi nell'eiaculato) in cui si riscontri un'agenesia congenita dei vasi deferenti, il rischio della presenza di mutazioni del gene della Fibrosi Cistica è estremamente aumentato rispetto alla popolazione generale.

# 04

## Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

### Cosa si può fare?

#### Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

##### I° livello

Inseminazione  
Intrauterina  
(IUI)

##### II° livello

Tecniche di  
Fecondazione  
in Vitro  
(FIVET - ICSI)



*"Qual'è il trattamento più idoneo al nostro caso?"*



## Terapia di induzione della crescita follicolare multipla

Tutte le tecniche di riproduzione assistita prevedono una prima fase di stimolazione ovarica farmacologica allo scopo di ottenere un numero di ovociti adeguato per la tecnica. La risposta al farmaco è individuale e talvolta imprevedibile e varia in relazione al farmaco, al dosaggio stabilito, all'età e alle caratteristiche cliniche della paziente.

Il monitoraggio della crescita follicolare è finalizzato all'ottenimento di un ottimale sviluppo di follicoli maturi in numero adeguato per la tecnica di PMA e a limitare il più possibile l'evenienza di condizioni patologiche rischiose per la paziente (sindrome da iperstimolazione ovarica). Durante il monitoraggio la terapia può essere modificata in base alla risposta ovarica individuale. In caso di risposta ovarica inadeguata, di rischio di iperstimolazione ovarica o altre condizioni cliniche il ciclo può essere sospeso.

In base al monitoraggio ecografico (ed eventuali dosaggi ormonali) quando un ottimale sviluppo di follicoli maturi in numero adeguato per la tecnica è stato raggiunto, il medico prescrive la somministrazione di gonadotropina corionica "hCG", che induce la maturazione finale degli ovociti contenuti nei follicoli.

Nei cicli di inseminazione intrauterina (IUI) la somministrazione dell'hCG serve oltre che per far avvenire la maturazione completa dell'ovocita/i è necessaria anche per indurre l'ovulazione. L'esecuzione dell'inseminazione avviene dopo 36 ore circa dalla somministrazione dell'hCG.

Nei cicli FIVET/ICSI la somministrazione

dell'hCG viene programmata 34-36 ore prima del prelievo degli ovociti, tempo necessario per la completa maturazione degli ovociti.

I farmaci utilizzati nei protocolli di induzione della crescita follicolare vengono raggruppati in quattro categorie:

- citrato di clomifene (comprese a somministrazione orale)
- gonadotropine (FSH, LH) (somministrazione iniettabile sottocutanea) Ecografia scrotale e/o transrettale
- analoghi agonisti del GnRH (somministrazione iniettabile sottocutanea o intramuscolare)
- antagonisti del GnRH (somministrazione iniettabile sottocutanea)

### Citrato di Clomifene

È una sostanza non steroidea con attività estrogeno simile, che si somministra per via orale con una struttura molecolare molto simile all'estradiolo fa aumentare i livelli periferici di FSH ed LH con conseguente sviluppo follicolare. Il clomifene essendo caratterizzato da questa attività antiestrogenica può agire negativamente sull'endometrio e sul muco cervicale. L'impiego del farmaco è semplice e per questo è uno dei farmaci di prima scelta nel trattamento dell'anovulatorietà nei cicli di induzione dell'ovulazione per rapporti mirati. Generalmente si inizia il trattamento con dosi di 50 mg (1 compressa) al giorno dal 3° giorno del ciclo per 5 giorni, monitorando la crescita follicolare dal 10° giorno del ciclo. Se durante i primi 2-3 cicli di trattamento non si ottiene l'ovulazione, si aumenta progressivamente la posologia fino ad un massimo di 200-250 mg/die sempre per 5 giorni.

## Gonadotropine

Le gonadotropine agiscono stimolando direttamente la crescita e lo sviluppo dei follicoli primari in maniera direttamente proporzionale alla dose di farmaco utilizzata e quindi al protocollo di induzione deciso per ogni singolo caso. Risulta fondamentale quindi monitorare lo sviluppo follicolare per poi adattare la terapia alla risposta ottenuta.

In genere i protocolli di induzione prevedono una dose di partenza variabile in relazione all'età, alle caratteristiche cliniche della paziente e all'indicazione del tipo di tecnica per la quale si induce la crescita follicolare. Durante il monitoraggio ecografico la terapia può essere modificata per ottenere la risposta più adeguata alla tecnica.

## Analoghi agonisti del GnRh

Nei protocolli che prevedono l'utilizzo di questi farmaci, la somministrazione di gonadotropine (FSH e/o LH) inizia dopo o durante l'induzione di uno stato di cosiddetto "ipogonadismo farmacologico" determinato dagli analoghi agonisti del GnRH (protocollo con agonista). In questo modo si verifica un "azzeramento" degli ormoni prodotti dal corpo (endogeni) e quindi l'azione delle gonadotropine somministrate avviene direttamente sulle ovaie "a riposo" senza subire interferenze. Questo protocollo terapeutico ha un ruolo fondamentale nell'inibire il picco spontaneo dell'LH evitando che i follicoli maturi vadano incontro ad una ovulazione spontanea prima del prelievo degli ovociti.

## Antagonisti del GnRH

Nei protocolli che prevedono l'utilizzo di questi farmaci, la somministrazione di gonadotropine (FSH e/o LH) inizia con la mestruazione. Nei giorni successivi, durante il monitoraggio, vengono quindi associati gli antagonisti del GnRH. Questi farmaci sono molto simili al GnRH endogeno e ne bloccano l'azione. Circa 12 ore dopo la somministrazione del farmaco per via sottocutanea sopraggiunge la soppressione di LH per prevenire un'eventuale ovulazione spontanea e prematura prima del prelievo degli ovociti. Gli antagonisti vengono utilizzati secondo protocolli a dose unica e a dose multipla. L'incidenza di picchi prematuri di LH risulta inferiore al 2% in entrambi i protocolli.

## 1° livello.

### IUI

## Inseminazione Intrauterina

L'Inseminazione Intrauterina (IUI) è una procedura di Procreazione Medicalmente Assistita di 1° livello basata sulla deposizione degli spermatozoi direttamente all'interno della cavità uterina. Tale procedura viene effettuata dopo l'induzione dell'ovulazione.

Le indicazioni a tale metodica sono:

- parametri di un'oligo-astenospermia lieve (moderata riduzione di numero, motilità e forme normali degli spermatozoi) nel partner maschile;
- assenza di alterazioni a carico delle tube;
- assenza o presenza minima di endometriosi;

- infertilità da fattore cervicale: organico, funzionale, immunologico (es. ostacolo del muco a livello della cervice uterina);
- tutte le condizioni di infertilità inspiegata in cui sia stata esclusa la presenza di alterazioni a carico delle tube e/o dell'utero e del liquido seminale;
- ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati.

## II° livello.

### FIVET - Fertilizzazione In Vitro e Trasferimento degli Embrioni in utero

### ICSI - Iniezione IntraCitoplasmatica di uno Spermatozoo all'interno dell'ovocita

**Indicazioni tecnica FIVET:** fattore tubarico, infertilità maschile di grado moderato, endometriosi, infertilità inspiegata con ripetuti fallimenti di cicli di inseminazioni intrauterine.

- Gli ovociti e gli spermatozoi vengono messi a contatto, in laboratorio, per circa 16-18 ore. La fecondazione dell'ovocita avviene in vitro senza intervento da parte degli operatori. Gli embrioni che ne derivano vengono poi trasferiti in utero.

**Indicazioni tecnica ICSI:** infertilità maschile grave o severa, mancata fertilizzazione da precedenti cicli FIVET, ripetuti fallimenti d'impianto.

- Questa tecnica prevede l'inserimento (microiniezione) da parte della biologa di un singolo spermatozoo selezionato in base alle migliori caratteristiche morfologiche e di motilità all'interno dell'ovocita maturo. Gli embrioni che ne derivano vengono poi trasferiti in utero.

## Possibili complicanze nelle tecniche di PMA

### Sospensione dei cicli di trattamento.

Tutti i programmi terapeutici intrapresi per una delle tecniche di fecondazione assistita su citate, possono essere sospesi, a giudizio del medico, in caso di inadeguato reclutamento e crescita dei follicoli ovarici oppure in caso di rischio di iperstimolazione ovarica o altro.

### Possibili effetti psicologici conseguenti all'applicazione della tecnica.

La condizione di infertilità crea di per sé uno stato di malessere psicologico che può aggravarsi durante il percorso diagnostico terapeutico. I trattamenti per l'infertilità richiedono grandi energie psicologiche senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e della coppia può risentirne in maniera importante e la delusione conseguente al fallimento (soprattutto se ripetuto) può sfociare in depressione, con tutte le conseguenze individuali e relazionali. Per quanto riguarda lo sviluppo psico-affettivo del nuovo nato, i dati della letteratura sembrano confermare che non sia diverso da quello dei nati da concepimento spontaneo.

*(Hum. Reprod. Vol 19, n°12, 2004; dati del Report della Organizzazione Mondiale della Sanità del 2003).*

## **L'uso dei farmaci per la stimolazione ovarica.**

Non è possibile escludere con certezza che l'uso dei farmaci utilizzati per la stimolazione ovarica sia correlato con un aumento di rischio di tumori alle ovaie ed al seno, anche se non esiste a tutt'ora (dopo oltre 40 anni dell'uso routinario di questi farmaci) l'evidenza clinica di questo potenziale effetto collaterale (*Hum Reprod Update vol. 19 n°2, 2013*).

L'uso dei farmaci per la stimolazione ovarica espone ad un rischio di insorgenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) (ad esempio come da report del Registro Nazionale PMA dell'ISS in Italia nel 2021 vi è stata una incidenza del 0.52 % sul totale dei cicli di PMA iniziati). Forme severe della sindrome, che possono comportare anche il ricovero per le cure del caso (ad esempio somministrazione di albumina umana), sono estremamente rare (aumento delle dimensioni delle ovaie, "rigonfiamento" dell'addome per versamento di liquido nello stesso, sino al torace, alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico e emocoagulativo, in casi estremi comparsa di fenomeni tromboembolici e insufficienza renale acuta) Qualora la risposta alla stimolazione fosse considerata ad alto rischio, può rendersi necessaria la sospensione del ciclo. Qualora i primi segni clinici o di laboratorio suggestivi di un aumentato rischio compaiono solo dopo il prelievo di ovociti o la fecondazione degli stessi, può essere adottata la misura preventiva di crioconservazione di tutti gli ovociti e/o embrioni ottenuti (articolo 14, comma 3 della Legge 40/2004) in quanto l'insorgenza di una gravidanza è un fattore scatenante della OHSS. Il trasferimento verrà quindi programmato non appena

possibile, in cicli successivi non stimolati, utilizzando la convenzionale terapia estro-progestinica per la preparazione endometriale.

## **Prelievo di ovociti.**

Il prelievo di ovociti viene generalmente eseguito con l'esecuzione di anestesia locale e/o di sedazione farmacologia endovenosa, o anestesia generale, implicando i rischi generici della procedura anestesio-logica. Indipendentemente dalla corretta esecuzione del prelievo di ovociti, esiste un teorico rischio lesioni di organi interni (perforazione con ago di anse intestinali, della vescica, o di vasi sanguigni) di sanguinamento dall'ovaio, sede del prelievo di ovociti (ad esempio come da report del Registro Nazionale PMA dell'ISS in Italia nel 2021 vi è stata una incidenza del 0.14 % di sanguinamenti sul totale dei prelievi di ovociti effettuati). Sono inoltre riportati casi di ascessi ovarici e peritoniti con conseguente trattamento medico e/o chirurgico (ad esempio come da report del Registro Nazionale PMA dell'ISS in Italia nel 2021 vi è stata una incidenza del 0.02 % di infezioni sul totale dei prelievi di ovociti effettuati). L'entità di tali complicanze in rarissime occasioni può anche comportare l'esecuzione di un intervento chirurgico riparatore.

Il prelievo degli ovociti può essere annullato se la risposta individuale alla stimolazione non dovesse essere idonea, o in caso di ovulazione spontanea.

Il prelievo degli ovociti può raramente (0.4% dei casi) esitare nel mancato recupero di ovociti e/o nel recupero di ovociti immaturi o degenerati, non utilizzabili per l'inseminazione con conseguente fallimento totale del trattamento.

## **Trasferimento degli embrioni in utero.**

Pur trasferendo gli embrioni in utero, esiste un rischio di circa il 2% di insorgenza di gravidanza tubarica che può comportare anche la necessità di procedere all'asportazione chirurgica della tuba. Il trasferimento di più di un embrione può esitare in una gravidanza multipla, con conseguente aumentato rischio di patologie durante la gravidanza (diabete, ipertensione, gestosi, parto pre-termine, rottura prematura delle membrane ecc.) e la necessità quasi sempre di ricorrere ad una taglio cesareo.

## **Possibili rischi durante la gravidanza e per il/i nascituro/i derivanti dalla tecnica.**

Se un partner è portatore del virus dell'epatite B o C, vi è la possibilità che venga trasmesso al prodotto del concepimento e che questo sviluppi la cirrosi.

In caso di gravidanza plurigemellare, il rischio di parto pre-termine di neonati immaturi è elevatissimo con conseguente aumentato rischio di mortalità (4%) perinatale o di deficit fisici e psichici nel successivo sviluppo dei nati. I dati della letteratura, anche se non perfettamente concordi, indicano un aumento del rischio di malformazioni nei nati da PMA rispetto ai nati della popolazione generale (*Hum Reprod Update Vol. 19 n°4, 2013*).

L'aumento varia a seconda delle statistiche. Una review riporta un aumento dal 3.1% dei nati da concepimento naturale al 4.1% dei nati da PMA (*J. Sepulveda, P Patrizio 2005*). L'aumentato rischio è in gran parte da attribuire alle diverse popolazioni comparate: popolazione fertile e popolazione infertile. I nati da ICSI per un

fattore severo di infertilità maschile hanno un aumentato rischio di alterazioni cromosomiche (de-novo: 1.6% verso 0.5%; trasmesse: 1.4% verso 0.4% della popolazione normale). L'aumento sembra essere più correlato alla alterata qualità dei parametri seminali che non alla tecnica ICSI di per sé (*Human. Reprod., vol 17, n. 10, 2002*).

Sono riportati in letteratura casi eccezionali in cui l'uso di farmaci utilizzati nei trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita in vivo ed in vitro, sarebbero stati causa di malformazioni fetali. Anche per questo motivo si raccomanda di eseguire ecografie morfologiche alle scadenze che saranno indicate dal ginecologo di fiducia che seguirà la gravidanza. Esistono esami diagnostici (prelievo di villi coriali e amniocentesi) in grado di mettere in evidenza la maggior parte delle malformazioni fetali e delle anomalie cromosomiche durante la gravidanza. Queste indagini sono fortemente raccomandate, in particolar modo, alle pazienti con età superiore ai 35 anni e nel caso di oligoastenoteratozoospermia grave del partner maschile.

**05**

**Percorsi  
Procreazione  
Medicalmente  
assistita  
PMA**

## 1° colloquio

- Anamnesi e compilazione cartella
- Prescrizione degli esami obbligatori preconcezionali e diagnostici di I° livello
- Indicazioni per presa visione dell'opuscolo informativo
- Prenotazione per il 2° colloquio

## 2° colloquio

- Controllo esami prescritti
- Eventuale richiesta esami diagnostici II° livello
- Inserimento in lista d'attesa:
  - **Tecniche I° livello:** IUI
  - **Tecniche II° livello:** FIVET - ICSI
- Prenotazione per il 3° colloquio

## Modalità di accesso al Centro

Per ogni attività sono descritte le modalità e l'eventuale tempo di attesa per gli appuntamenti. Non sono previsti criteri di accesso con priorità (tranne casi specifici).

### I° Colloquio

**Modalità di appuntamento:** l'accesso per I° Colloquio avviene tramite appuntamento telefonico (o di persona) preso direttamente dalla coppia presso la Segreteria del Centro. Occorre l'impegnativa SSN del Medico di Medicina Generale o specialista. Al I° colloquio è obbligatoria la presenza di entrambi i componenti della

coppia. La coppia deve portare documento di identità, tessera sanitaria e tutta la documentazione sanitaria il loro possesso.

**Tempo di attesa per l'appuntamento:** dato l'elevato numero di richieste in continuo aumento, l'agenda degli appuntamenti viene aperta periodicamente ad intervalli di ogni 3-4 mesi. Il tempo di attesa per il I° colloquio può variare in base alle richieste e eventuali carenze di personale.

### II° Colloquio e successivi

**Modalità di appuntamento:** l'appuntamento per II° Colloquio viene programmato in direttamente in corso del I° colloquio o tramite appuntamento telefonico (o di persona) preso direttamente dalla coppia presso la Segreteria del Centro. Occorre l'impegnativa SSN del Medico di Medicina Generale o specialista. Ad ogni appuntamento è preferita la presenza di entrambi i componenti della coppia. La coppia deve portare documento di identità, tessera sanitaria e tutta la documentazione sanitaria richiesta precedentemente.

**Tempo di attesa per l'appuntamento:** il tempo di attesa è legato al tempo necessario per eseguire gli accertamenti richiesti al I° colloquio.

### Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita I° livello IUI

**Modalità di appuntamento:** L'appuntamento (pre-ingresso) per la preparazione al ciclo IUI viene fissato al termine dei colloqui preliminari o tramite appunta-

mento telefonico presso la Segreteria del Centro.

**Tempo di attesa per l'appuntamento:** generalmente il tempo di attesa per l'appuntamento è di 3-4 mesi. Il tempo di attesa può variare in base alle richieste e eventuali carenze di personale.

L'appuntamento (pre-ingresso) per la preparazione al ciclo IUI viene fissato al termine dei colloqui preliminari o tramite appuntamento telefonico allo 059-4222108 negli orari di apertura indicati nel box nel retro copertina.

- All'appuntamento bisogna presentarsi in coppia con tutta la documentazione sanitaria prodotta fino a quel momento e con le fotocopie degli esami obbligatori e della carta di identità.
- Potrebbe essere necessario eseguire un'ecografia ginecologica ed uno spermigramma di controllo.
- Potrebbero essere richiesti ulteriori esami.
- Viene programmato il ciclo di stimolazione ovarica (piano terapeutico).
- Prima di iniziare il ciclo la coppia deve aver letto e firmato il consenso informato al trattamento.

## Indicazioni

**L'Inseminazione Intrauterina (IUI) è una procedura di procreazione medicalmente assistita di 1° livello basata sulla deposizione degli spermatozoi direttamente all'interno della cavità uterina.** Tale procedura viene effettuata dopo l'induzione dell'ovulazione.

Le indicazioni a tale metodica sono:

- parametri di un'oligo-astenospermia lieve (moderata riduzione di numero, motilità e forme normali degli spermatozoi) nel partner maschile;
- assenza di alterazioni a carico delle tube;
- assenza o presenza minima di endometriosi;
- infertilità da fattore cervicale: organico, funzionale, immunologico (es. ostacolo del muco a livello della cervice uterina);
- tutte le condizioni di infertilità inspiegata in cui sia stata esclusa la presenza di alterazioni a carico delle tube e/o dell'utero e del liquido seminale;
- ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati.

La stimolazione ovarica mediante somministrazione dei farmaci viene programmata tra il 1°-3° giorno dalla mestruazione. Dopo 6-7 giorni dalla stimolazione si procede al primo controllo ecografico (l'appuntamento viene programmato mediante comunicazione telefonica da parte della paziente in base all'inizio della mestruazione). Al primo controllo ecografico il medico stabilisce l'iter terapeutico e viene fissato il successivo controllo ecografico (dopo 1-3 giorni in base alla crescita follicolare).

La durata della stimolazione ovarica per il ciclo IUI varia tra i 10 e i 20 giorni e può essere sospesa per un'eccessiva crescita dei follicoli o per assenza di crescita di follicoli. Se la terapia ha stimolato una crescita adeguata dei follicoli, all'ultimo controllo ecografico si programma il giorno dell'in-



seminazione e verrà prescritta l'iniezione di hCG (gonadotropina corionica, che induce l'ovulazione dei follicoli maturi) da effettuare circa 36 ore prima dell'IUI

La IUI viene effettuata ambulatorialmente ed è semplice, indolore e non traumatica, normalmente non provoca un disagio maggiore di una normale visita ginecologica.

### Il giorno della IUI si esegue:

- La produzione e selezione nemaspermica del liquido seminale.
- La paziente viene fatta accomodare sul lettino in posizione ginecologica.
- Viene applicato lo speculum.
- Gli spermatozoi "capacitati" vengono depositati direttamente in utero mediante l'ausilio di un morbido catetere: in questo modo gli spermatozoi oltrepassano il collo dell'utero (sede in cui alcuni processi possono bloccare la progressione) e possono più facilmente raggiungere le tube dove incontreranno l'ovocita.
- Nel nostro Centro è consigliata l'esecuzione di 2-3 cicli IUI.

### Il giorno della IUI

#### la donna deve:

- presentarsi con puntualità all'ora stabilita dal medico comunicando alla segreteria il proprio arrivo;
- consegnare eventuali esami/moduli;
- esibire un documento d'identità.

#### l'uomo deve:

- aver osservato il periodo di astinenza sessuale consigliato dal medico;
  - attendere la comunicazione da parte della segreteria di poter procedere alla produzione del campione. Eventuali iniziative individuali potrebbero creare disagi nell'organizzazione del laboratorio;
  - produrre il campione (*osservare le istruzioni su come produrre il campione a pagina 47*);
  - consegnare il campione personalmente ed esclusivamente alla biologa di turno;
  - portare un documento d'identità;
- 
- la coppia dovrà attendere in sala d'attesa. La procedura può richiedere anche l'impiego dell'intera mattinata secondo i tempi necessari stabiliti dall'equipe medico-biologica.
  - Al termine dell'IUI attendere la lettera di dimissione.

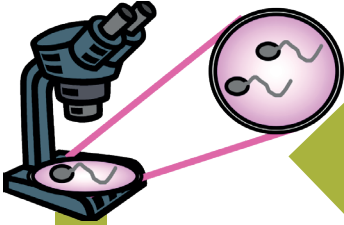
Liquido  
seminale



Biologa



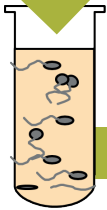
Valutazione al  
microscopio



Laboratorio



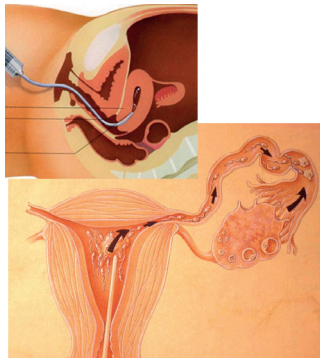
Selezione  
degli  
spermatozoi



tempo di attesa



Trasferimento  
degli spermatozoi  
nell'utero  
della paziente



## Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita II° livello FIVET - ICSI

**Modalità di appuntamento:** Al raggiungimento del proprio turno nella lista di attesa la segreteria del Centro contatta telefonicamente la coppia per fissare un appuntamento (pre-ingresso); all'appuntamento bisogna presentarsi in **coppia** con tutta la documentazione sanitaria prodotta fino a quel momento.

**Tempo di attesa per l'appuntamento:** dato l'elevato numero di richieste in continuo aumento, il tempo di attesa può variare in base alle richieste e eventuali carenze di personale. Comunque il tempo di attesa generalmente non supera i 12 mesi (variabile da 8 a 12 mesi).

Al raggiungimento del proprio numero nella lista di attesa la segreteria del Centro contatta telefonicamente la coppia per fissare un appuntamento (pre-ingresso).

- All'appuntamento bisogna presentarsi in **coppia** con tutta la documentazione sanitaria prodotta fino a quel momento;
- potrebbe essere necessario eseguire un'ecografia ginecologica ed uno spermogramma di controllo;
- potrebbero essere richiesti ulteriori esami;
- viene prescritto il percorso preoperatorio per il prelievo ovociti (esami del sangue, ECG);
- viene programmato il ciclo di stimolazione ovarica;
- prima di iniziare il ciclo la coppia deve aver letto e firmato il consenso informato al trattamento.

## Indicazioni

Indicazioni **tecnica FIVET:** fattore tubarico, infertilità maschile di grado moderato, endometriosi, infertilità inspiegata con ripetuti fallimenti di cicli di inseminazioni intrauterine.

Indicazioni **tecnica ICSI:** infertilità maschile grave o severa, mancata fertilizzazione da FIVET, ovociti crioconservati.

## Tappe di un ciclo FIVET/ICSI

Sia la FIVET che la ICSI prevedono per la coppia un percorso identico:

- **induzione della crescita follicolare multipla:** si ottiene attraverso la somministrazione di farmaci allo scopo di ottenere lo sviluppo di più follicoli e quindi più ovociti.
- **Monitoraggio ecografico della crescita follicolare:** viene effettuato allo scopo mantenere sotto controllo la crescita follicolare per programmare il prelievo degli ovociti (pick up ovocitario), evitando una eccessiva stimolazione (sindrome da iperstimolazione). Una volta verificata la presenza di un numero sufficiente di follicoli che hanno raggiunto una crescita adeguata, viene indotta la maturazione ovocitaria tramite la somministrazione dell'hCG (gonadotropina corionica umana) 34-36 ore prima del pick up.
- **Prelievo degli ovociti (pick up).** Il prelievo degli ovociti in anestesia locale e/o sedazione mediante aspirazione con ago per via transvaginale dei follicoli ovarici sotto controllo ecografico.

- **Produzione del liquido seminale e selezione degli spermatozoi**
- **Fecondazione in vitro:**

**FIVET:** Gli ovociti e gli spermatozoi vengono messi a contatto, in laboratorio, per circa 16-18 ore. La fecondazione dell'ovocita avviene spontaneamente tramite una selezione naturale degli spermatozoi.

**ICSI:** Questa tecnica prevede l'inserimento (microiniezione) da parte della biologa di un singolo spermatozoo selezionato in base alle migliori caratteristiche morfologiche e di motilità all'interno dell'ovocita maturo.

La scelta della tecnica più idonea (FIVET o ICSI) è a totale discrezione del laboratorio in base ai parametri del liquido seminale, al numero e alla qualità degli ovociti prelevati.

In entrambi i trattamenti dopo 16-18 ore di incubazione è possibile verificare l'avvenuta fecondazione degli ovociti (fertilizzazione). A seconda delle caratteristiche sia degli ovociti che degli spermatozoi, può variare il numero di ovociti fecondati. Può anche verificarsi la mancata fertilizzazione di tutti gli ovociti.

Gli ovociti fecondati (zigoti) vengono mantenuti in coltura sino ad un massimo di 5/6 giorni, periodo durante il quale si svilupperanno in embrioni/blastocisti. È possibile che non tutti gli ovociti fecondati diventino embrioni/blastocisti, può anche verificarsi la mancata divisione embrionale o la completa assenza di embrioni da trasferire in utero.

- **Trasferimento in utero degli embrioni (transfer)**

Dopo 2/3 giorni sino ad un massimo di

5/6 giorni dal prelievo degli ovociti, viene programmato il transfer degli embrioni. Tale procedura viene effettuata senza alcuna anestesia e consiste nella deposizione degli embrioni sul fondo della cavità uterina mediante un apposito catetere inserito attraverso il collo dell'utero. Questa fase, che risulta in genere indolore, può essere eseguita sotto controllo ecografico transaddominale. Per motivi medici (es. rischio di iperstimolazione ovarica, endometrio inadeguato etc.) il trasferimento in utero può essere annullato procedendo alla crioconservazione degli embrioni da trasferire successivamente in ciclo di scongelamento embrioni.

*L'equipe medico-biologica della Struttura valuterà insieme alla coppia, un piano terapeutico individualizzato, finalizzato a valutare, da un canto il trattamento farmacologico cui la paziente dovrà sottoporsi e, dall'altro, il numero massimo di ovociti da inseminare e l'eventuale numero massimo di embrioni da trasferire, sulla base delle caratteristiche anamnestiche e cliniche della coppia. Questo piano terapeutico condiviso è in coerenza con il dettato della Sentenza della Corte Costituzionale n. 151/09 e delle sue motivazioni, che danno priorità alla salute della donna ed autonomia al medico nelle necessarie scelte professionali, sempre attuate con il consenso dei pazienti.*

*In coerenza con il dettato della Sentenza della Corte Costituzionale n. 151/09, che rilascia al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere, sulla base delle più accreditate ed aggiornate conoscenze tecnico-scientifiche e nel rispetto della salute della donna e delle*

*sue peculiari caratteristiche, per assicurare un serio tentativo di procreazione assistita, l'equipe del Centro provveda ad inseminare il numero di ovociti più corretto per ottenere un numero di embrioni idoneo da trasferire nel "ciclo a fresco". Nel caso in cui si ottenesse un numero di embrioni superiore al*

*numero che si ritiene idoneo per avere la maggiore probabilità di gravidanza con il minor rischio (gravidanze multiple), questi embrioni sovrannumerari, in deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, verranno crioconservati per essere successivamente trasferiti in utero non appena possibile.*

### **Il giorno del prelievo degli ovociti (PICK UP) la donna deve:**

- presentarsi presso la segreteria del Centro di Medicina della Riproduzione all'orario comunicato dal medico o dalla segretaria e comunicare alla segreteria il proprio arrivo;
- essere a digiuno (né cibo, né acqua) dalla mezzanotte precedente;
- presentarsi accompagnata dal partner, senza che quest'ultimo abbia fatto alcuna produzione di liquido seminale;
- portare un pigiama/camicia da notte e pantofole;
- presentarsi senza trucco, smalto alle unghie, lenti a contatto ed effetti personali (calze, gioielli, ecc.);
- svuotare la vescica non appena si arriva in ospedale;
- consegnare eventuali esami/moduli;
- portare un documento d'identità.

### **Il giorno del prelievo degli ovociti (PICK UP) l'uomo deve:**

- aver osservato il periodo di astinenza sessuale consigliato dal medico;
- attendere la comunicazione da parte della segreteria di poter procedere alla produzione del campione. Eventuali iniziative individuali potrebbero creare disagi nell'organizzazione del laboratorio;
- produrre il campione (*osservare le istruzioni su come produrre il campione a pagina 47*);
- consegnare il campione personalmente ed esclusivamente alla biologa di turno;
- portare un documento d'identità.

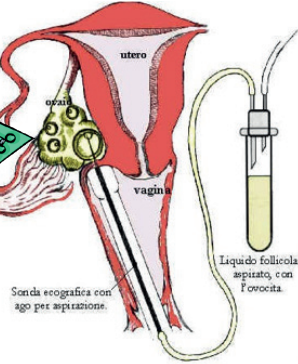
# Il giorno del prelievo degli Ovociti (PICK UP)

Fase

01



Il Medico preleva gli ovociti per via transvaginale ecoguidata



Aspirazione mediante ecografia

Fase

02

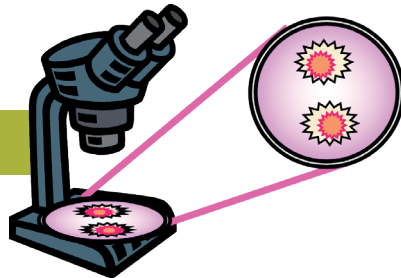


Provette con ovociti



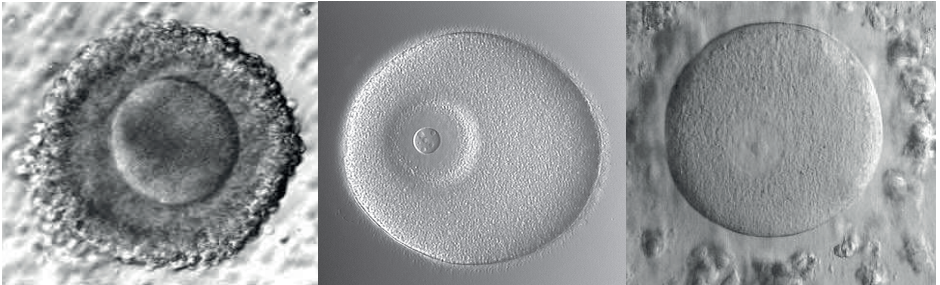
La biologa identifica gli ovociti al microscopio

Identificazione, coltura e selezione degli ovociti idonei ad essere inseminati e/o congelati

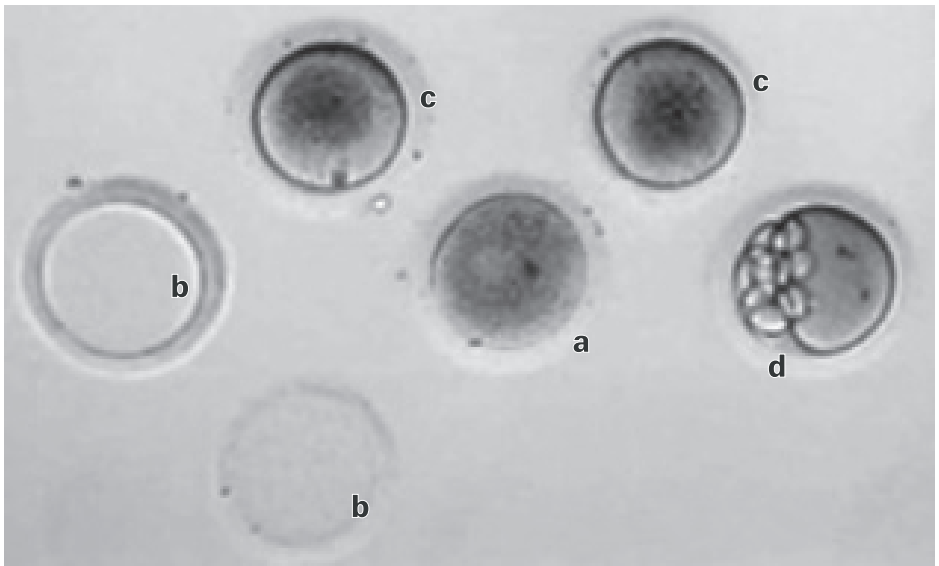


## Classificazione degli ovociti

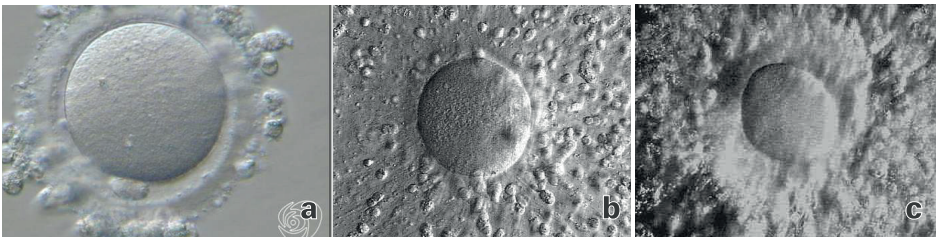
Due-tre ore dopo il recupero ovocitario (pick up) viene valutata la qualità degli ovociti per selezionare quelli più idonei ad essere inseminati.



*Vescicola germinale (VG): ovocita immaturo con nucleo diploide ben visibile*



*Ovociti in Metafase I (MI): a) ovocita immaturo ; b) zona vuota; c) ovocita con citoplasma scuro; d) ovocita attivato*



*a) Ovocita in Metafase II (MII): ovocita maturo di buona qualità utilizzabile per I.C.S.I.;  
b) Ovocita in metafase II (MII): ovocita maturo di buona qualità utilizzabile per F.I.V.E.T.;  
c) Ovocita in metafase II (MII): di scarsa qualità*

## Qualità degli ovociti



Ovocita normale



Ampio spazio perivitellino



Detriti perivitellini



Ovocita non sferico



Anomalia della zona pellicida



Globulo polare frammentato



Eccessiva granulosità



Presenza di vacuoli

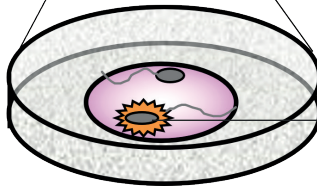
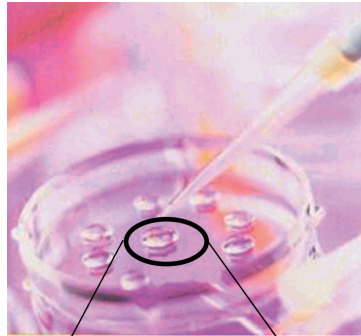


Citoplasma scuro



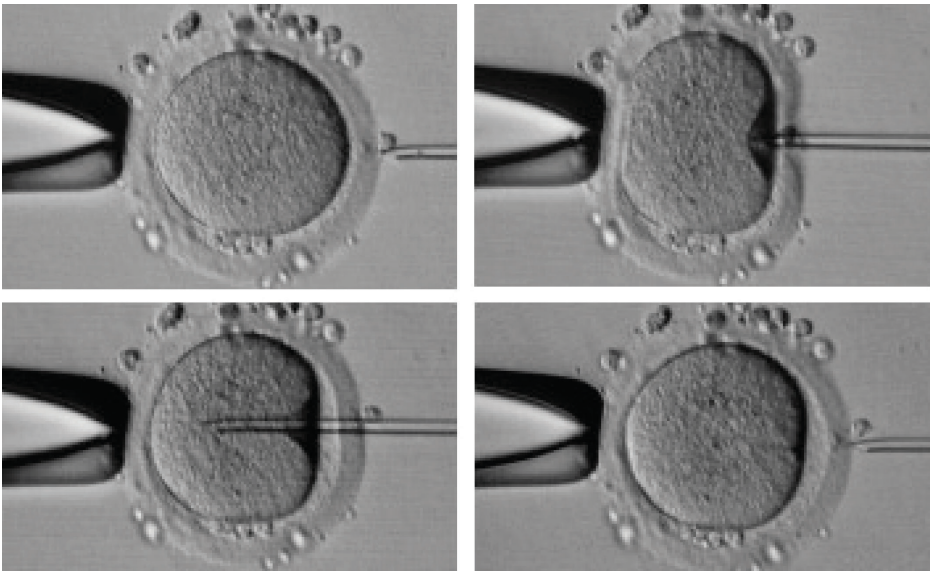
## Fecondazione in vitro

### FIVET



Contatto tra  
ovociti  
e spermatozoi

### ICSI



Iniezione diretta dello spermatozoo nel citoplasma dell'ovocita

## Verifica fertilizzazione degli ovociti



No PN



Protonuclei

Globuli polari

2 PN



3 PN



Degenerato

Il giorno dopo il prelievo e l'inseminazione degli ovociti, la biologa effettua il controllo delle fertilizzazioni, ovvero dell'avvenuta fecondazione dell'ovocita da parte dello spermatozoo.

Si considerano:

- **normalmente fertilizzati** (2 PN) gli ovociti che presentano due pronuclei, uno di origine materna e uno paterna (PN) e due globuli polari (PB)
- **non fertilizzati** (NO PN) gli ovociti che non mostrano pronuclei

- **fertilizzati in maniera anomala** (>3 PN) gli ovociti con più pronuclei.

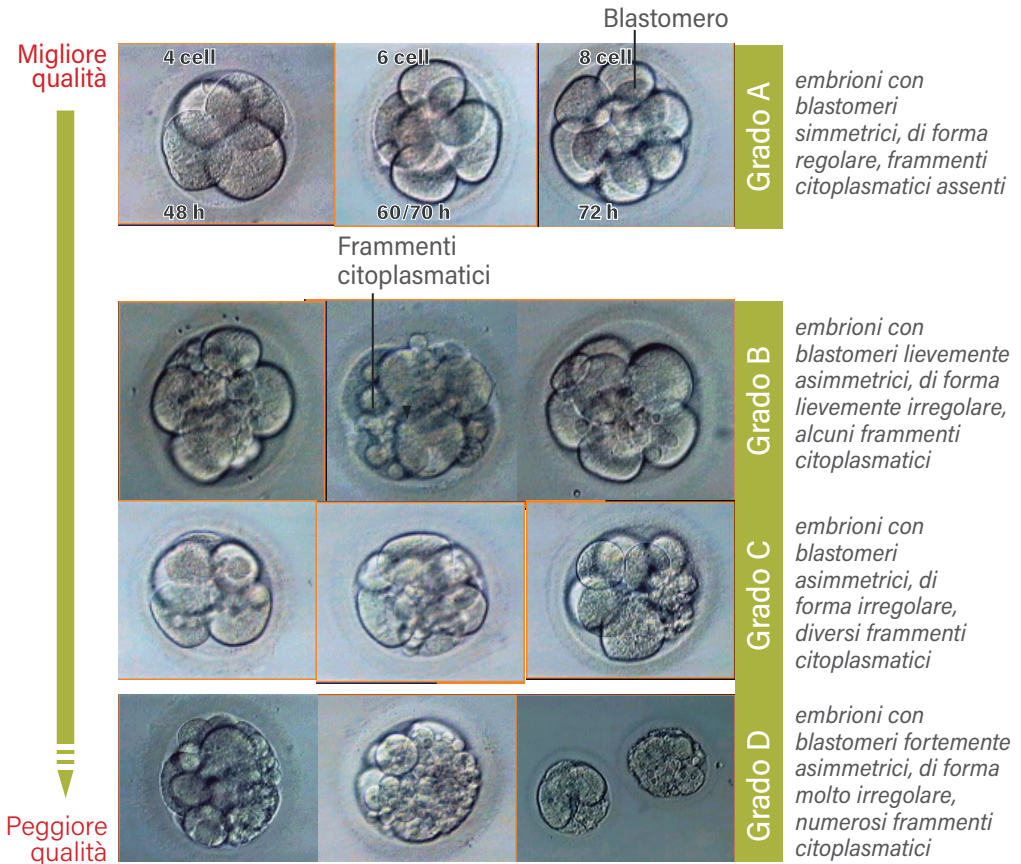
Può accadere che in questa fase gli ovociti degenerino in coltura spontaneamente o dopo FIVET - ICSI.

Attendere comunicazione telefonica da parte delle Biologhe per:

- l'esito delle fertilizzazioni;
- l'appuntamento per il transfer degli embrioni.

## Valutazione morfologica degli embrioni


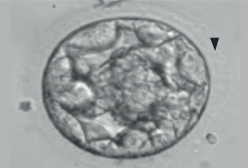



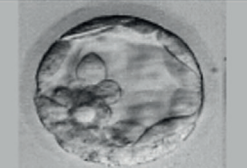
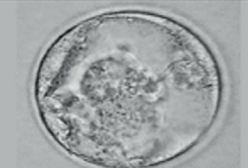
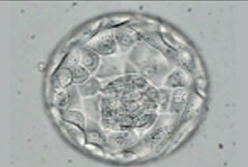
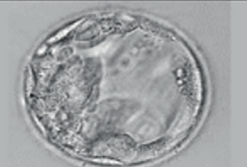
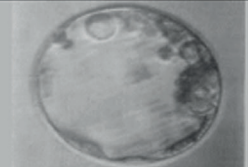

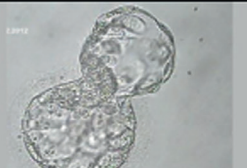
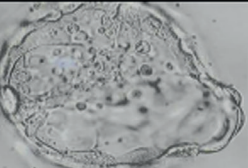
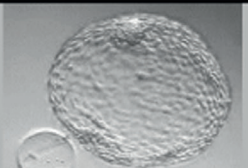
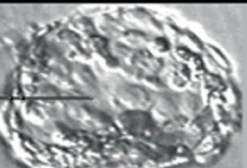
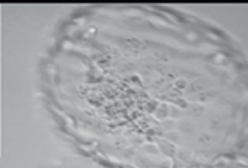
- Numero e grandezza dei blastomeri
- Percentuale di frammentazione



I criteri di valutazione si riferiscono esclusivamente all'aspetto morfologico dell'embrione osservato al microscopio. Le potenzialità di impianto dell'embrione

si riferiscono a indagini statistiche, rimane pertanto non escludibile che anche embrioni di "scarsa qualità" (C e D) possano portare alla nascita di bambini sani.

## Valutazione morfologica delle blastocisti

Inner Cell Mass (ICM)	<b>A</b> <i>Numerous and tightly packed</i>	<b>B</b> <i>Several and loosely packed cells</i>	<b>C</b> <i>Few cells</i>
Trophoblast (TE)	<b>A</b> <i>Many tightly packed cells organised into epithelium</i>	<b>B</b> <i>Several cells organised into loose epithelium</i>	<b>C</b> <i>Few cells</i>
<b>Morula</b>			
<b>Early Blastocyst</b>			
<b>Blastocyst</b>			
<b>Expanded Blastocyst</b>			
<b>Hatching Blastocyst</b>			
<b>Fully Hatched Blastocyst</b>			

Per la valutazione delle blastocisti viene utilizzato il sistema di grading di Gardner.

La **blastocisti** viene classificata combinando la valutazione di tre parametri morfologici:

- il **grado di espansione** (1, 2, 3, 4, 5)
- la **massa cellulare interna** (ICM) (A, B, C, D)
- il **trofoectoderma** (A, B, C, D)

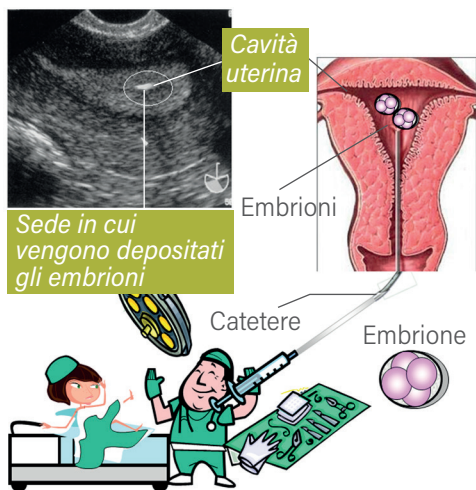
La combinazione di questi tre parametri permette di descrivere un largo ventaglio di sfumature che si possono presentare a livello morfologico.

I criteri di valutazione si riferiscono esclusivamente all'aspetto morfologico della blastocisti osservata al microscopio. Le potenzialità di impianto della blastocisti si riferiscono a indagini statistiche, rimane pertanto non escludibile che anche blastocisti di "scarsa qualità" (C e D) possano portare alla nascita di bambini sani.

### Il giorno del trasferimento in utero degli embrioni la donna deve:

- Presentarsi presso la segreteria del Centro di Medicina della Riproduzione all'ora stabilita telefonicamente con la biologa osservando puntualità e comunicando alla segreteria il proprio arrivo;
- portare un documento d'identità;
- portare un pigiama/camicia da notte e ciabatte;
- dopo il trasferimento degli embrioni, che avverrà all'interno delle sale operatorie al 6° piano, attendere fino al momento in cui il medico le consegnerà la lettera di dimissione e il piano terapeutico da seguire da questo momento in avanti.

## Trasferimento degli embrioni in utero



*Trasferimento ecoguidato in utero*

## Raccomandazioni

Il trasferimento degli embrioni in utero (transfer) può avvenire dopo 2/3 sino ad un massimo di 5/6 giorni dopo il prelievo dell'ovocita. Il transfer è un processo semplice, indolore e non traumatico, normalmente non provoca un disagio maggiore di una normale visita ginecologica. Nei giorni seguenti al transfer la paziente dovrà ricordarsi di seguire scrupolosamente le raccomandazioni e le terapie indicate nella lettera di dimissione consegnata dal medico.

Il successo delle tecniche di II° livello dipende dalla qualità degli embrioni trasferiti e dalla capacità dell'utero di accoglierli, questo è un processo naturale che non si può influenzare attivamente, lo si può solo al più sostenere mediante una terapia ormonale o con un adeguato stile di vita. Dal giorno successivo al trasferimento

degli embrioni la paziente può svolgere le sue normali attività, salvo diverse indicazioni

Trascorsi 14 giorni dal transfer, la paziente deve effettuare un prelievo di sangue per dosare il Beta-hCG (ormone della gravidanza) (preferibilmente presso il nostro Centro) o deve dare comunicazione dell'esito, sia positivo che negativo, alla Segreteria del Centro di Medicina della Riproduzione. In nessun caso la paziente interromperà la terapia di propria iniziativa.

- In caso di problemi urgenti (dolore, febbre, ecc.) la paziente potrà contattare il Centro di Medicina della Riproduzione allo 059-4222108 negli orari di apertura del Centro, o può recarsi in qualsiasi momento al Pronto Soccorso Ostetrico Ginecologico al 6° piano del Policlinico di Modena.

- Le coppie afferenti al Centro di Medicina della Riproduzione sono invitate a mantenersi in contatto e/o reperibili con il Centro stesso. Eventuali variazioni di recapiti telefonici o di domicilio **devono essere comunicate al Centro.**

In caso di esito negativo (comparsa di mestruazione), che avvenga prima della data fissata per eseguire prelievo (beta hCG) per test di gravidanza, contattare il Centro per fissare appuntamento per programmare eventuale nuovo ciclo di trattamento o nuovo iter terapeutico. Si ricorda alla paziente che per eseguire un nuovo ciclo deve essere re-inserita in lista d'attesa e deve contattare il Centro per farne specifica richiesta.

Inoltre, si ricorda che prima di poter effettuare un nuovo ciclo la coppia deve aver utilizzato gli ovociti e/o embrioni even-

tualmente crioconservati. Per eseguire un ciclo da ovociti o embrioni crioconservati la paziente deve contattare il Centro per fissare appuntamento per la programmazione del ciclo di scongelamento ovociti o embrioni (in base alla programmazione in corso).

In caso di esito positivo (beta hCG positivo), la paziente dovrà continuare la terapia, secondo la prescrizione medica del centro, senza mai interrompere, in quanto è la terapia stessa che mantiene la gravidanza iniziale. Verranno quindi programmati i successivi controlli (ripetizione dosaggio beta hCG) e una ecografia per verificare la gravidanza clinicamente. Per il proseguimento della gravidanza, si rimanda la paziente al proprio ginecologo. Si invita la paziente a mantenersi in contatto con il Centro per comunicare l'andamento e l'esito della gravidanza. In caso di mancata comunicazione, il Centro contatterà telefonicamente la paziente per informazioni relative all'andamento della gravidanza e del parto.

## Modalità produzione e valutazione del liquido seminale

Per una corretta produzione del liquido seminale è necessario:

- Osservare tra i 3-7 giorni di astinenza da rapporti sessuali (compresa masturbazione e eiaculazione spontanea)
- Lavare accuratamente le mani prima della masturbazione
- Raccogliere il campione di liquido seminale in un contenitore sterile (da urinocoltura) e consegnarlo immediatamente dopo aver verificato la corretta chiusura del tappo
- Se la produzione del campione avviene al proprio domicilio bisogna aver cura di trasportarlo nel più breve tempo possibile in laboratorio preoccupandosi di non esporlo alla luce e a temperature non idonee. 37°C sarebbe la temperatura ideale di trasporto: variazioni minime potrebbero influenzare negativamente l'esito dell'analisi (è consigliato mantenere i contenitori ben chiusi a contatto con il proprio corpo).

## Congelamento degli spermatozoi

Il congelamento degli spermatozoi è indicato per pazienti:

- Oncologici
- Oligoastenospermici severi
- Sottoposti a biopsia testicolare

Occorre che i Markers infettivi **siano negativi e recenti (non precedenti a 3 mesi)**

Occorre **prendere appuntamento** esclusivamente **con le biologhe** al numero: **059 422 2662**

(*dott.ssa Tagliasacchi, dott.ssa Marsella, dott.ssa Xella, dott.ssa Bastai*)

Seguire le indicazioni per una corretta produzione del campione di liquido seminale

**Il giorno dell'appuntamento per il congelamento del liquido seminale** il paziente deve:

- Rispettare la puntualità dell'appuntamento stabilito
- Portare copia dei Markers infettivi recenti: **HbsAg, HbcAb** (IgG e IgM), **HCV, HIV, VDRL, TPHA**.
- In caso di paziente reduce da viaggi recenti in zone endemiche per **HTLV-1 e HTLV-2, Zika virus** esecuzione di test specifici
- Portare la richiesta del medico inviante con l'indicazione al congelamento del liquido seminale
- Presentarsi con una copia fronte-retro del documento di identità

## PESA, MESA, TESA, TESE e microTESE

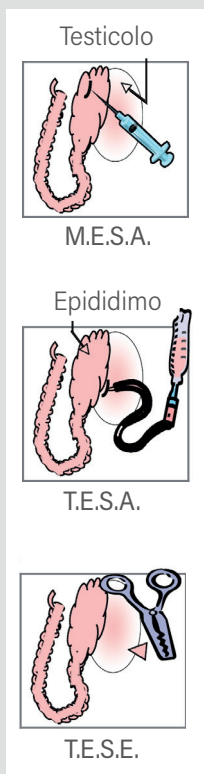
Queste sigle indicano un prelievo chirurgico di spermatozoi dalle vie seminali:

**P.E.S.A.** (Percutaneous epididymal sperm aspiration). Il recupero degli spermatozoi viene effettuato per via transcutanea a livello dell'epididimo, organo adeso al testicolo al cui interno gli spermatozoi si depositano e sviluppano la loro motilità.

**M.E.S.A.** (microsurgical epididymal sperm aspiration). Il recupero degli spermatozoi avviene attraverso la microaspirazione dall'epididimo con metodica microchirurgica.

**T.E.S.A.** (testicular sperm aspiration). Gli spermatozoi vengono prelevati dai testicoli mediante agoaspirazione.

**T.E.S.E.** e **micro TESE** (testicular sperm extraction): gli spermatozoi vengono prelevati dai testicoli, tramite una biopsia chirurgica o microchirurgica.



Tutte queste tecniche sono indicate nei casi di gravissima infertilità maschile nei quali l'azoospermia può essere dovuta:

- a una ostruzione delle vie seminali (cioè, gli spermatozoi vengono prodotti nel testicolo ma non presenti nel liquido seminale);
- a un problema nel processo di maturazione degli spermatozoi.

Gli spermatozoi recuperati saranno utilizzati per una fecondazione in vitro ICSI.

Il prelievo chirurgico degli spermatozoi deve essere effettuato prima che la partner inizi il ciclo di stimolazione ovarica, per evitare di sottoporla inutilmente al trattamento; in questo caso gli spermatozoi recuperati (o il tessuto testicolare prelevato con la biopsia) vengono congelati per essere scongelati al momento della fecondazione. Non sempre comunque, durante l'atto chirurgico, è possibile recuperare spermatozoi maturi. Può comunque verificarsi che allo scongelamento del tessuto prelevato durante la TESE-MESA non si reperiscano spermatozoi.

### Il Paziente deve

- Presentarsi in ospedale come da indicazioni del medico;
- essere a digiuno (né cibo, né acqua) dalla mezzanotte precedente;
- portare un pigiama e pantofole;
- presentarsi senza lenti a contatto ed effetti personali;
- aver effettuato la depilazione della borsa scrotale;
- consegnare eventuali esami/moduli;
- portare un documento d'identità.

Il prelievo chirurgico ha luogo in sala operatoria in anestesia totale o spinale o locale assistita.

Il paziente viene ricoverato e dimesso a discrezione del medico.



## Congelamento degli ovociti e/o embrioni

L'eventuale congelamento degli ovociti maturi soprannumerari ed embrioni evoluti verrà effettuato ad **esclusiva** discrezione dell'equipe di laboratorio dipendentemente dal numero e dalla qualità degli ovociti/embrioni.

La crioconservazione di ovociti umani maturi ed embrioni evolutivi consente lo stoccaggio di un discreto numero di gameti evitando alla paziente di sottoporsi nuovamente ad ulteriori stimolazioni farmacologiche.

Al momento attuale non vi è alcuna limitazione sulla durata del periodo di stoccaggio degli ovociti/embrioni. E' obbligatorio comunque di utilizzare tutti gli ovociti/embrioni congelati prima di procedere ad un nuovo ed eventuale ciclo "a fresco".

### **Congelamento degli embrioni art.14**

*(Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni)*

1. *E' vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n.194 e in base alla sentenza della Corte Costituzionale n.151 del 2009 pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n.19 del 13 maggio 2009, che rilascia al medico l'autonomia e la responsabilità di decidere, sulla base delle più accreditate ed aggiornate conoscenze tecnico scientifiche e nel rispetto della salute della donna e delle sue peculiari caratteristiche, per assicurare un serio tentativo di procreazione assistita, in accordo con la coppia, che l'equipe del Centro provveda ad inseminare il numero di ovociti più corretto nel ottenere un numero di embrioni idoneo da trasferire nel "ciclo a fresco". Nel caso in cui si ottenesse (sempreché concordato e sottoscritto con firma nell'apposita sezione del consenso informato) un numero*

*di embrioni superiore al numero che si ritiene idoneo per avere la maggiore probabilità di gravidanza con il minor rischio (gravidanze multiple), questi embrioni soprannumerari, in deroga al principio generale di divieto di crioconservazione, verranno crioconservati per essere successivamente trasferiti in utero appena possibile.*

### **Scongelamento degli ovociti/embrioni la donna deve:**

In caso di fallimento del ciclo "a fresco" la coppia può utilizzare gli ovociti e/o embrioni congelati contattando personalmente la segreteria del Centro allo 059-4222108 per prenotare un ciclo di scongelamento ovociti e/o embrioni.

Il ciclo di "scongelamento ovociti/embrioni" prevede una preparazione endometriale con la somministrazione di estrogeni orali o transdermici. Non si esegue quindi la stimolazione ovarica come nel ciclo "a fresco".

### **Scongelamento degli ovociti/embrioni l'uomo deve:**

- aver osservato il periodo di astinenza sessuale;
- presentarsi all'orario concordato con il medico/segretaria presso la segreteria del Centro ed attendere fino a quando non gli viene comunicato di produrre il campione di liquido seminale;
- produrre il campione (*osservare le istruzioni su come produrre il campione a pagina 47*);
- consegnarlo personalmente alla biologia di turno;
- portare un documento d'identità.

## PMA eterologa Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena

### Requisiti soggettivi delle coppie di pazienti che possono usufruire della donazione di gameti.

Nel 2014, la Corte Costituzionale ha fatto decadere il divieto di effettuare trattamenti di tipo eterologo: è dunque assolutamente consentito e perfettamente legale effettuare trattamenti con gameti donati.

In seguito vi è stata la **deliberazione della giunta regionale 11 settembre 2014, n. 1487**. Recepimento del documento della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome 14/109/CR02/C7SAN del 4/9/2014 in materia di fecondazione eterologa. Conseguenti determinazioni regionali sui criteri di accesso alle procedure di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) di tipo eterologo e sui requisiti autorizzativi dei Centri che svolgono attività di PMA nella regione Emilia-Romagna.

La metodica di PMA eterologa è eseguibile unicamente qualora sia accertata e certificata una patologia che sia causa irreversibile di sterilità o infertilità. Possono far ricorso alla PMA di tipo eterologo coniugi o conviventi di sesso diverso, maggiorenni, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi (art 5, legge 40/2004).

Deve ritenersi applicabile anche per la PMA eterologa il limite di età indicato nella previsione contenuta nell'art. 4 L.40/04 secondo la quale può ricorrere alla tecnica la donna "in età potenzialmente fertile" e comunque in buona salute per affrontare una gravidanza.

### Indicazioni cliniche alla fecondazione eterologa.

Devono essere certificate dal medico del centro su certificato di accesso alle tecniche PMA e sono sottoelencate.

**a) femminili:** le indicazioni sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata in cui la donna non possa disporre di propri ovociti validi:

- Donne con ipogonadismo ipergonadotropo;
- Donne in avanzata età riproduttiva ma comunque in età potenzialmente fertile;
- Donne con ridotta riserva ovarica dopo fallimento di fecondazione omologa;
- Donne che sanno di essere affette o portatrici di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato;
- Donne con ovociti e/o embrioni di scarsa qualità o ripetuti tentativi di concepimento falliti tramite tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA);
- Donne con fattore iatrogeno di infertilità.

**b) maschili:** le indicazioni alla donazione sono tutte le situazioni mediche o iatrogene di sterilità comprovata che determinano l'indisponibilità di spermatozoi utilizzabili.

- **Partner maschile** con dimostrata infertilità da fattore maschile severo (cioè, azoospermia e oligoastenotatozoospermia severa o mancata fertilizzazione dopo iniezione intracitoplasmatica di sperma [ICSI]).

- **Partner maschile** con disfunzione eieculatoria incurabile.
- **Uomini** che sanno di essere affetti o portatori di un significativo difetto genetico o che hanno una storia familiare di una condizione per la quale lo stato di portatore non può essere determinato.
- **Partner maschile** con una infezione sessualmente trasmissibile che non può essere eliminata.
- **Uomini** con fattore iatrogeno di infertilità.
- La partner femminile è Rh-negativo e gravemente isoimmunizzata e il partner maschile è Rh-positivo.

#### **Trattamenti di fecondazione eterologa:**

- inseminazione intrauterina con seme di donatore;
- a fecondazione in vitro con trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti donati inseminati con il seme del partner;

- a fecondazione in vitro con trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti donati inseminati con il seme del partner;
- la fecondazione in vitro con trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti della paziente inseminati con spermatozoi del donatore;
- la fecondazione in vitro con trasferimento di embrioni ottenuti da ovociti e spermatozoi entrambi provenienti da donatore.

In Italia, purtroppo i donatori volontari di gameti sono pressoché assenti. La PMA eterologa viene quindi eseguita tramite acquisizione di gameti da banche estere attraverso procedure definite dalla Regione Emilia Romagna (Gestione della Banca Regionale dei Gameti). La quantità di ordini per acquisizione dei gameti è limitata e dipende ogni anno dai finanziamenti regionali e dai fondi di ogni Azienda. Tutto ciò, al momento, determina una lunga lista d'attesa.

## Preservazione della fertilità nel Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena

Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale. I più comuni tipi di cancro sono rappresentati nell'uomo dal tumore del testicolo, melanoma, colon-rettale, linfoma di Hodgkin e della tiroide, mentre nella donna dal carcinoma mammario, della tiroide, melanoma, cervice uterina e colon-retto.

Le strategie terapeutiche prevedono spesso il ricorso a trattamenti radioterapici e/o citotossici (chemioterapia). La possibile comparsa di sterilità o infertilità secondaria ai trattamenti anti-tumorali sono un tema di sempre più importanza crescente in relazione sia al miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici in età pediatrica, giovanile o adulta, ma anche in relazione allo spostamento in avanti dell'età della donna alla prima gravidanza che si registra nei paesi occidentali. E' quindi fondamentale che tutti i pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva, vengano adeguatamente e tempestivamente informati del rischio dei trattamenti antitumorali sulla loro fertilità e al tempo stesso, delle strategie disponibili per ridurre tale rischio e delle procedure di preservazione della fertilità.

Il termine "preservazione della fertilità" comprende un insieme di procedure che consentono di preservare e conservare cellule riproduttive ritenute a rischio per l'uomo e per la donna che in futuro

potrebbero subire una riduzione dell'efficienza del sistema riproduttivo o, in alcuni casi, una vera e propria perdita della fertilità.

Uomini e donne reagiscono in modo differente, sebbene sia le ovaie che i testicoli siano sensibili alla chemioterapia e alle radiazioni.

Diversi fattori possono influenzare la prognosi riproduttiva dei pazienti dopo i trattamenti antitumorali:

- tipo e dosaggio di farmaci utilizzati
- la dose di radioterapia effettuata e la sua localizzazione
- il tipo di tumore e il tipo di chirurgia necessaria
- l'età e il sesso del paziente
- la precedente storia di infertilità

Per le **donne adulte** si può effettuare la crioconservazione di ovociti, o tessuto ovarico; per le **bambine e ragazze prepuberi** solo la crioconservazione di tessuto ovarico.

Le strategie di preservazione della fertilità femminile dipendono dall'età della donna, dalla riserva ovarica, dal tipo di trattamento anti-tumorale in programma, dall'istologia e lo stadio del tumore, dal tempo a disposizione prima dell'inizio delle terapie.

### Crioconservazione degli ovociti.

Per ottenere il maggior numero di ovociti possibile è necessario ricorrere ad una terapia di induzione della crescita follicolare multipla. Gli ovociti vengono prelevati mediante pick up. Gli ovociti crioconservati possono rimanere in azoto liquido per molti anni ed utilizzati quando la donna sia guarita dal tumore e desideri avere una gravidanza, se questa non insorge spontaneamente.

### **Crioconservazione del tessuto ovarico.**

La crioconservazione di follicoli ovarici umani, mediante l'utilizzo di procedure di congelamento lento e vitrificazione, rappresenta una delle strategie più ambiziose nel tentativo di preservare la fertilità per quelle pazienti che si sottopongono a trattamenti di chemio/radioterapia per neoplasie o per patologie autoimmuni, a rischio di menopausa precoce per intervento chirurgico.

La crioconservazione di follicoli ovarici è applicabile anche nel caso di pazienti in età pediatrica, non presuppone alcuna stimolazione ormonale dell'ovaio. Da una biopsia ovarica è possibile ottenere numerosi follicoli primordiali contenenti ovociti immaturi, che risultano molto resistenti ai processi di congelamento e scongelamento.

Il problema più complesso è rappresentato dalla sopravvivenza allo scongelamento dei follicoli primordiali, i quali contengono ovociti immaturi la cui maturazione è il requisito fondamentale per ottenere la gravidanza.

Le strade percorribili per raggiungere questo scopo sono diverse, come la maturazione in vitro dei follicoli, ma la più

promettente allo stato attuale sembra essere quella dell'autotrapianto. Le tecniche attuali consentono di mantenere congelati i frammenti di ovaio umano per lungo tempo con buoni risultati in termini di sopravvivenza follicolare dopo lo scongelamento, ma numerosi studi sono attualmente in corso in questo campo per migliorare ulteriormente la sopravvivenza degli ovociti e dei follicoli crioconservati

Per l'**uomo adulto** si può effettuare la crioconservazione del liquido seminale mentre per i **ragazzi prepuberi** solo del tessuto testicolare.

### **Crioconservazione del liquido seminale.**

Essendo un procedimento rapido e privo di effetti collaterali, dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti che devono sottoporsi a trattamenti potenzialmente tossici per la fertilità (vedi sopra).

*Da tanti anni presso il Centro di Medicina della Riproduzione si esegue preservazione della fertilità grazie ad una rete di collaborazione con i vari medici specialisti che seguono pazienti per la loro patologia tumorale.*

# 06

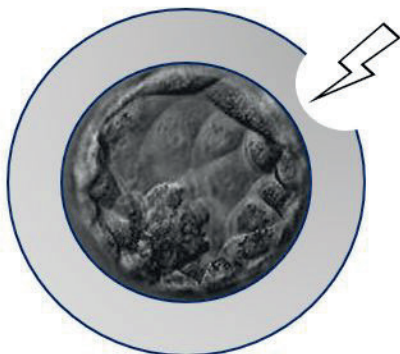
## Altre tecnologie del Centro di Medicina della Riproduzione del Policlinico di Modena

### Hatching assistito mediante laser (A.Z.H.)

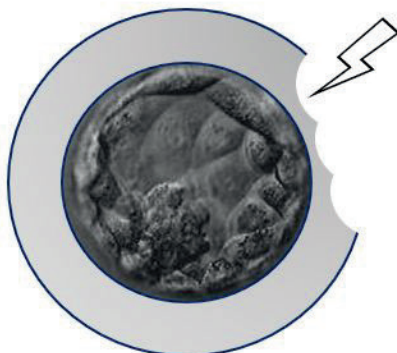
Fisiologicamente l'embrione allo stadio di blastocisti (circa 5-6 giorni dopo la fecondazione) rompe il suo rivestimento esterno (zona pellucida) per fuoriuscirne totalmente ed annidarsi nell'endometrio uterino pronto ad accoglierlo.

L'hatching laser assistito è una tecnica di laboratorio che viene adottata nel caso

in cui gli embrioni presentano una zona pellucida particolarmente spessa, in caso di ripetuti fallimenti d'impianto ed in tutte quelle situazioni in cui si ritiene opportuno applicarlo. L'hatching assistito mediante laser causa un assottigliamento o una piccola apertura della zona pellucida dell'embrione (senza intaccare la componente cellulare) prima del suo trasferimento in utero allo scopo di facilitarne la fuoriuscita e l'attecchimento.



Piccola apertura



Assottigliamento parziale

## Maturazione in Vitro degli ovociti (I.V.M.)

La maturazione in vitro degli ovociti consiste nel prelievo di ovociti immaturi e conseguente maturazione e fecondazione in vitro (IVM) senza che la paziente debba sottoporsi ad un'induzione farmacologica con elevate dosi di gonadotropine come nel convenzionale ciclo IVF.

L'applicazione dell'IVM potrebbe essere indicata a pazienti con ovaio policistico e le donne giovani che non abbiano problemi di tipo ovulatorio o endometriosi severa, le donne con oligoamenorrea o amenorrea, con patologie tubariche o problemi di infertilità maschile e ripetuti fallimenti d'impianto. Per queste pazienti potrebbe rappresentare una riduzione dei costi, dei rischi di ospedalizzazione e di complicazioni cliniche quali la sindrome da iperstimolazione ovarica occasionalmente associate ai convenzionali trattamenti di IVF.

La tecnica IVM consiste nel prelievo degli ovociti immaturi previa nulla o blanda stimolazione ovarica. Nelle successive 24 ore gli ovociti vengono maturati in vitro e quelli che avranno raggiunto completa maturazione verranno fecondati mediante tecnica ICSI o crioconservati; quindi, si procederà al transfer degli embrioni come nel convenzionale ciclo IVF.

## IMSI

L'**Iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi morfologicamente selezionati (I.M.S.I.)** permette la scelta degli spermatozoi utilizzando un microscopio ad alto ingrandimento, senza colorazione e in tempo reale. Numerose pubblicazioni indicano che questa preselezione spermatica può dare un notevole contributo alla ri-

uscita delle tecniche ICSI, dimostrando un maggiore indice di gravidanza, in quanto permette di utilizzare gli spermatozoi morfologicamente migliori, soprattutto nei casi in cui le alterazioni spermatiche siano associate ad un alto indice di frammentazione del DNA.

## POLSCOPIO: valutazione del fuso meiotico

Il fuso meiotico è una struttura di cruciale importanza per la fecondazione e lo sviluppo dell'embrione che si presenta allo stadio di MII dell'ovocita. Studi recenti hanno dimostrato che un'età materna avanzata può essere associata con alterazioni della sua struttura.

Il Polscopio è un microscopio a luce polarizzata che permette di visualizzare il fuso meiotico dell'ovocita, garantendo una migliore selezione degli ovociti.

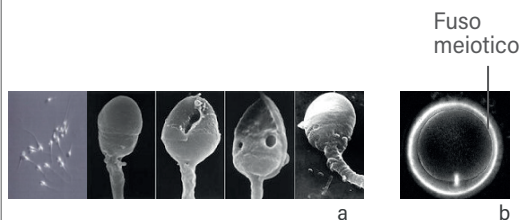


Figura 10. (a) Differenza tra spermatozoi osservati con ingrandimento 400x e spermatozoi ad alto ingrandimento (IMSI).

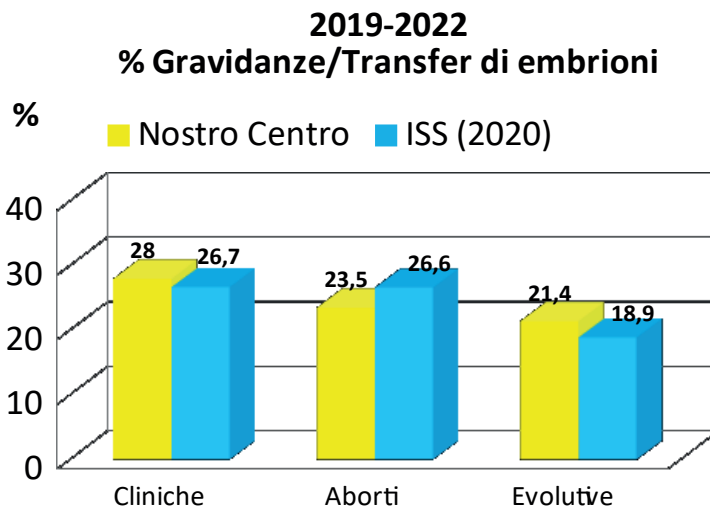
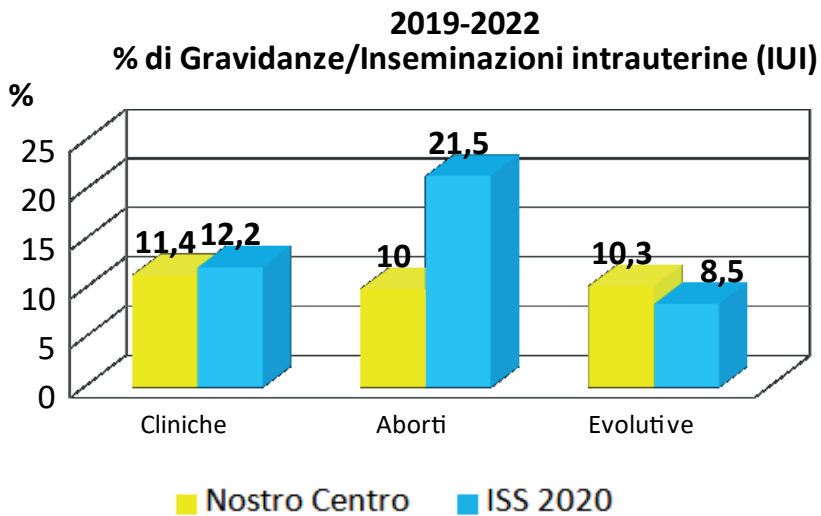
(b) Visualizzazione del fuso meiotico in un ovocita maturo.

# 07

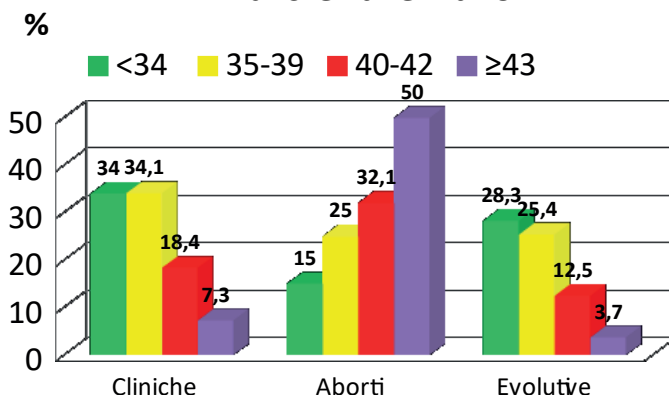
## I risultati

Risultati  
del Centro  
di Medicina  
della Riproduzione  
del Policlinico  
di Modena

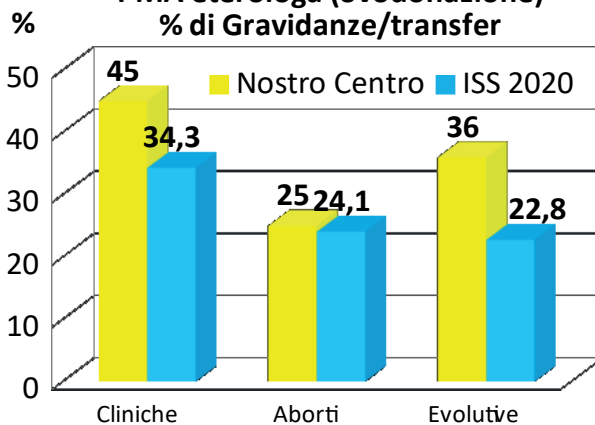




## 2019-2022 Fattore età: % di Gravidanze/ Transfer di embrioni



## 2021-2022 PMA eterologa (ovodonazione) % di Gravidanze/transfer



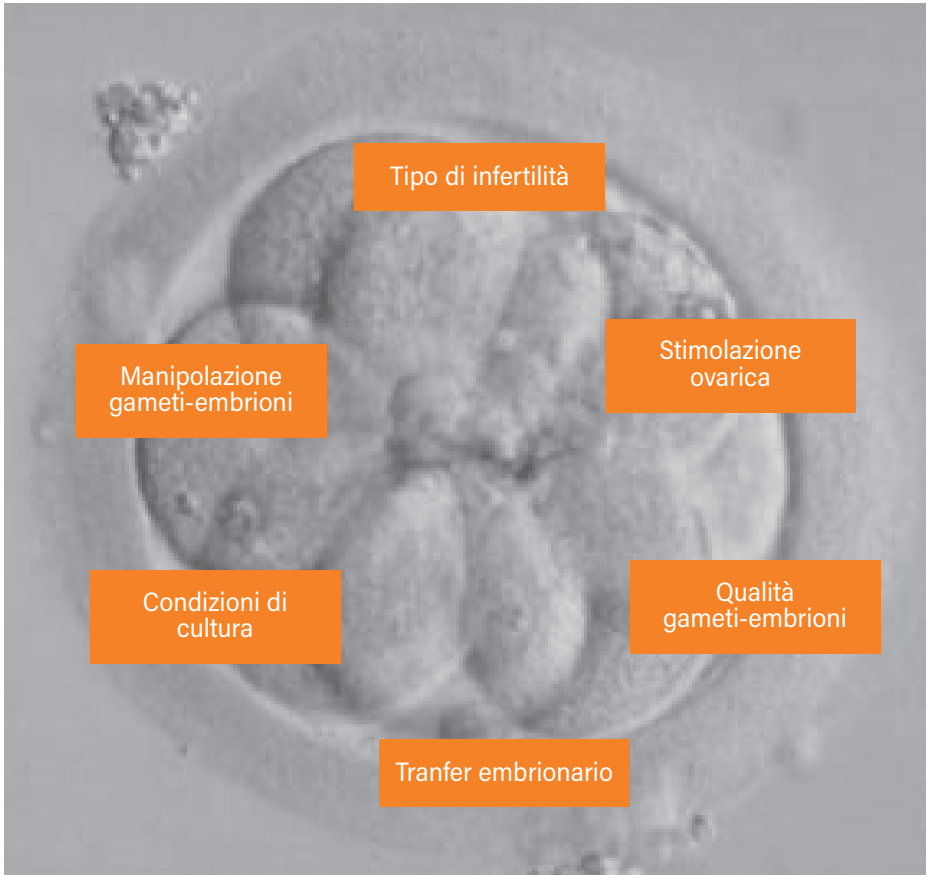
### Legenda:

**Cliniche** = visualizzazione ecografica di camera gestazionale endouterina (percentuale calcolata sul totale delle IUI o dei transfer)

**Aborti** = aborti di gravidanze cliniche (percentuale calcolata sul totale delle gravidanze cliniche)

**Evolutive** = gravidanze in evoluzione oltre il 1° trimestre (percentuale calcolata sul totale delle gravidanze cliniche)

## Fattori che influenzano l'esito delle tecniche di fecondazione assistita



# 08

## Legge 19 febbraio 2004 n.40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"

### Modifiche della legge 40/2004

- **Divieto di produzione di più di tre embrioni:** *rimosso con sentenza della Corte Costituzionale 151/2009.*
- **Obbligo di contemporaneo impianto di tutti gli embrioni prodotti:** *rimosso con sentenza della Corte Costituzionale 151/2009.*
- **Divieto di diagnosi preimpianto:** *rimosso, per le coppie infertili con sentenza del Tar del Lazio del 2008 per le coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili con la sentenza 95/2015 corte costituzionale.*
- **Divieto di eterologa:** *abbattuto dalla sentenza della Corte Costituzionale del 9 aprile 2014.*

## Principali riferimenti normativi

**Legge 40/2004:** "*norme in materia di procreazione medicalmente assistita*" pubblicata su G.U.R.I. n. 45 del 24 febbraio 2004;

**"Decreto 16 dicembre 2004 n. 336.** *Regolamento recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita*" pubblicato su G.U.R.I. n. 42 del 21 febbraio 2005;

**D.L. 6 novembre 2007 n. 191** "*Attuazione della Direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani*";

**"Sentenza della Corte Costituzionale n. 151, 1 aprile - 8 maggio 2009"** pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n. 19 del 13 maggio 2009;

**D.L. 25 gennaio 2010 n. 16** "*Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 04/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rin-tracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.* (10G0030)";

**Deliberazione della Giunta Regionale 11 settembre 2014, N. 1487** pubblicata su Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna - Parte seconda - del 12 settembre 2014 - N. 279;

Nuove Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita. G.U. Serie Generale n. 161 del 14 luglio 2015;

**Sentenza della Corte costituzionale del 9 aprile 2014, n.162**, depositata il 10 giugno 2014 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 18 giugno 2014;

**Decreto 28 dicembre 2016, n. 265.** Regolamento recante norme in materia di manifestazione della volontà di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in attuazione dell'articolo 6, comma 3, della legge 19 febbraio 2004, n. 40. (17G00024) (GU n.40 del 17-2-2017) Vigente al: 4-3-2017;

**Decreto del presidente del consiglio dei ministri 12 gennaio 2017.** Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 65 del 18 marzo 2017 - Serie generale;

**Deliberazione della Giunta Regionale 18 giugno 2018, n. 916.** Aggiornamento del Nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e delle relative tariffe in materia di procreazione medicalmente assistita. Parte seconda - n. 143: Anno 49; 21 giugno 2018 - n.183.

*Per consultazione di tutti i riferimenti normativi, le informazioni utili sulla PMA, e i risultati nazionali delle tecniche si consiglia di consultare il sito del Registro Nazionale PMA dell'Istituto Superiore di Sanità: [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma)*

## **Legge 19 febbraio 2004 n.40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"**

**Legge 19 febbraio 2004, n. 40**

**"Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 24 febbraio 2004**

### **Capo I**

#### **PRINCÌPI GENERALI**

##### **Art. 1.**

(Finalità).

1. Al fine di favorire la soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana è consentito il ricorso alla procreazione medicalmente assistita, alle condizioni e secondo le modalità previste dalla presente legge, che assicura i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito.

2. Il ricorso alla procreazione medicalmente assistita è consentito qualora non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità.

- *Tribunale di Roma, gennaio 2014; Tribunale di Roma, febbraio 2014: con due ordinanze di rimessione il Tribunale di Roma solleva questione di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA alle coppie portatrici di malattie genetiche per contrasto con gli articoli 2, 3, 32 e 117, co. 1 Cost., in riferimento agli articoli 8 e 14 CEDU.*
- *Tribunale di Milano, marzo 2015: con ordinanza 4 marzo 2015 il Tribunale solleva questione di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA, e alla diagnosi genetica preimpianto, alle coppie fertili portatrici di malattie geneticamente trasmissibili con gli articoli 2, 3, 32 e 117, co. 1 Cost., in riferimento agli articoli 8 e 14 CEDU.*

- *Corte costituzionale, giugno 2015: con sentenza 96/2015 è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale dell'esclusione dalla possibilità di ricorrere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità che consentono l'accesso all'aborto terapeutico.*

##### **Art. 2.**

(Interventi contro la sterilità e la infertilità).

1. Il Ministro della salute, sentito il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, può promuovere ricerche sulle cause patologiche, psicologiche, ambientali e sociali dei fenomeni della sterilità e della infertilità e favorire gli interventi necessari per rimuoverle nonché per ridurre l'incidenza, può incentivare gli studi e le ricerche sulle tecniche di crioconservazione dei gameti e può altresì promuovere campagne di informazione e di prevenzione dei fenomeni della sterilità e della infertilità.
2. Per le finalità di cui al comma 1 è autorizzata la spesa massima di 2 milioni di euro a decorrere dal 2004.
3. All'onere derivante dall'attuazione del comma 2 si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

### Art. 3.

(Modifica alla legge 29 luglio 1975, n. 405).

1. Al primo comma dell'articolo 1 della legge 29 luglio 1975, n. 405, sono aggiunte, in fine, le seguenti lettere:

"d-bis) l'informazione e l'assistenza riguardo ai problemi della sterilità e della infertilità umana, nonché alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;

d-ter) l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare".

2. Dall'attuazione del presente articolo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

## Capo II

### ACCESSO ALLE TECNICHE

#### Art. 4.

(Accesso alle tecniche).

1. Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione ed è comunque circoscritto ai casi di sterilità o di infertilità inspiegate documentate da atto medico nonché ai casi di sterilità o di infertilità da causa accertata e certificata da atto medico.

- *Tribunale di Salerno, gennaio 2010; Tribunale di Salerno, luglio 2010: per la prima volta vengono ammesse alle tecniche di pma coppie non sterili in senso tecnico.*
- *Corte Europea dei Diritti dell'Uomo, caso Costa-Pavan v. Italia, agosto 2012: la Corte ha condannato l'Italia poiché il divieto di accedere alla diagnosi preimpianto imposto alle coppie portatrici di malattie geneticamente trasmissibili contrasta con l'articolo 8 della CEDU.*
- *Tribunale di Cagliari, novembre 2012: accolto il ricorso di una coppia di coniugi*

*portatori di malattia genetica che si erano visti negare l'accesso alle tecniche di diagnosi genetica preimpianto.*

- *Tribunale di Roma, gennaio 2014; Tribunale di Roma, febbraio 2014: con due ordinanze di rimessione il Tribunale di Roma solleva questione di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA alle coppie portatrici di malattie genetiche per contrasto con gli articoli 2, 3, 32 e 117, co. 1 Cost., in riferimento agli articoli 8 e 14 CEDU.*
- *Tribunale di Milano, marzo 2015: con ordinanza 4 marzo 2015 il Tribunale solleva questione di legittimità costituzionale della norma che vieta l'accesso alle tecniche di PMA, e alla diagnosi genetica preimpianto, alle coppie fertili portatrici di malattie geneticamente trasmissibili con gli articoli 2, 3, 32 e 117, co. 1 Cost., in riferimento agli articoli 8 e 14 CEDU.*
- *Corte costituzionale, giugno 2015: con sentenza 96/2015 è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale dell'esclusione dalla possibilità di ricorrere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita alle coppie fertili portatrici di malattie genetiche trasmissibili, rispondenti ai criteri di gravità che consentono l'accesso all'aborto terapeutico.*

2. Le tecniche di procreazione medicalmente assistita sono applicate in base ai seguenti principi:

- a) gradualità, al fine di evitare il ricorso ad interventi aventi un grado di invasività tecnico e psicologico più gravoso per i destinatari, ispirandosi al principio della minore invasività;
- b) consenso informato, da realizzare ai sensi dell'articolo 6.

3. È vietato il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo.

- *Corte costituzionale, aprile 2014: con sentenza 162/2014 è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale del divieto di fecondazione eterologa medicalmente assistita.*

#### **Art. 5.**

(Requisiti soggetti).

1. Fermo restando quanto stabilito dall'articolo 4, comma 1, possono accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita coppie di maggiorenni di sesso diverso, coniugate o conviventi, in età potenzialmente fertile, entrambi viventi.

#### **Art. 6.**

(Consenso informato).

1. Per le finalità indicate dal comma 3, prima del ricorso ed in ogni fase di applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita il medico informa in maniera dettagliata i soggetti di cui all'articolo 5 sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione delle tecniche stesse, sulle probabilità di successo e sui rischi dalle stesse derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro. Alla coppia deve essere prospettata la possibilità di ricorrere a procedure di adozione o di affidamento ai sensi della legge 4 maggio 1983, n. 184, e successive modificazioni, come alternativa alla procreazione medicalmente assistita. Le informazioni di cui al presente comma e quelle concernenti il grado di invasività delle tecniche nei confronti della donna e dell'uomo devono essere fornite per ciascuna delle tecniche applicate e in modo tale da garantire il formarsi di una volontà consapevole e consapevolmente espressa.

2. Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera proce-

dura qualora si tratti di strutture private autorizzate.

3. La volontà di entrambi i soggetti di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è espressa per iscritto congiuntamente al medico responsabile della struttura, secondo modalità definite con decreto dei Ministri della giustizia e della salute, adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge. Tra la manifestazione della volontà e l'applicazione della tecnica deve intercorrere un termine non inferiore a sette giorni. La volontà può essere revocata da ciascuno dei soggetti indicati dal presente comma fino al momento della fecondazione dell'ovulo.

- *Tribunale di Firenze, dicembre 2012: sollevata questione di legittimità costituzionale del divieto assoluto di revoca del consenso alla PMA dopo l'avvenuta fecondazione dell'ovulo per contrasto con gli articoli 2, 3, 13, 31, 32, 33 Cost.*

4. Fatti salvi i requisiti previsti dalla presente legge, il medico responsabile della struttura può decidere di non procedere alla procreazione medicalmente assistita, esclusivamente per motivi di ordine medico-sanitario. In tale caso deve fornire alla coppia motivazione scritta di tale decisione.

5. Ai richiedenti, al momento di accedere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, devono essere esplicitate con chiarezza e mediante sottoscrizione le conseguenze giuridiche di cui all'articolo 8 e all'articolo 9 della presente legge.

#### **Art. 7.**

(Linee guida).

1. Il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, e previo parere del



Consiglio superiore di sanità, definisce, con proprio decreto, da emanare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, linee guida contenenti l'indicazione delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

2. Le linee guida di cui al comma 1 sono vincolanti per tutte le strutture autorizzate.

3. Le linee guida sono aggiornate periodicamente, almeno ogni tre anni, in rapporto all'evoluzione tecnico-scientifica, con le medesime procedure di cui al comma 1.

### Capo III

#### DISPOSIZIONI CONCERNENTI LA TUTELA DEL NASCIUTO

##### Art. 8.

(Stato giuridico del nato).

1. I nati a seguito dell'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita hanno lo stato di figli legittimi o di figli riconosciuti della coppia che ha espresso la volontà di ricorrere alle tecniche medesime ai sensi dell'articolo 6.

##### Art. 9.

(Divieto del disconoscimento della paternità e dell'anonimato della madre).

1. Qualora si ricorra a tecniche di procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, il coniuge o il convivente il cui consenso è ricavabile da atti concludenti non può esercitare l'azione di disconoscimento della paternità nei casi previsti dall'articolo 235, primo comma, numeri 1) e 2), del codice civile, né l'impugnazione di cui all'articolo 263 dello stesso codice.

• *Corte costituzionale, aprile 2014: con sentenza 162/2014 è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale del divieto di feconda-*

*zione eterologa medicalmente assistita.*

2. La madre del nato a seguito dell'applicazione di tecniche di procreazione medicalmente assistita non può dichiarare la volontà di non essere nominata, ai sensi dell'articolo 30, comma 1, del regolamento di cui al decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 2000, n. 396.

3. In caso di applicazione di tecniche di tipo eterologo in violazione del divieto di cui all'articolo 4, comma 3, il donatore di gameti non acquisisce alcuna relazione giuridica parentale con il nato e non può far valere nei suoi confronti alcun diritto né essere titolare di obblighi.

• *Corte costituzionale, aprile 2014: con sentenza 162/2014 dichiarata l'illegittimità costituzionale del divieto di fecondazione eterologa medicalmente assistita.*

### Capo IV

#### REGOLAMENTAZIONE DELLE STRUTTURE AUTORIZZATE ALL'APPLICAZIONE DELLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

##### Art. 10.

(Strutture autorizzate).

1. Gli interventi di procreazione medicalmente assistita sono realizzati nelle strutture pubbliche e private autorizzate dalle regioni e iscritte al registro di cui all'articolo 11.

2. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano definiscono con proprio atto, entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge:

a) i requisiti tecnico-scientifici e organizzativi delle strutture;

b) le caratteristiche del personale delle strutture;

c) i criteri per la determinazione della durata delle autorizzazioni e dei casi di revoca delle

stesse;

d) i criteri per lo svolgimento dei controlli sul rispetto delle disposizioni della presente legge e sul permanere dei requisiti tecnico-scientifici e organizzativi delle strutture.

**Art. 11.**  
(Registro).

1. È istituito, con decreto del Ministro della salute, presso l'Istituto superiore di sanità, il registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime.

2. L'iscrizione al registro di cui al comma 1 è obbligatoria.

3. L'Istituto superiore di sanità raccoglie e diffonde, in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali, le informazioni necessarie al fine di consentire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita adottate e dei risultati conseguiti.

4. L'Istituto superiore di sanità raccoglie le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte delle società scientifiche e degli utenti riguardanti la procreazione medicalmente assistita.

5. Le strutture di cui al presente articolo sono tenute a fornire agli osservatori epidemiologici regionali e all'Istituto superiore di sanità i dati necessari per le finalità indicate dall'articolo 15 nonché ogni altra informazione necessaria allo svolgimento delle funzioni di controllo e di ispezione da parte delle autorità competenti.

6. All'onere derivante dall'attuazione del presente articolo, determinato nella misura massima di 154.937 euro a decorrere dall'anno 2004, si provvede mediante corrispondente

riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

**Capo V**  
**DIVIETI E SANZIONI**

**Art. 12.**

(Divieti generali e sanzioni).

1. Chiunque a qualsiasi titolo utilizza a fini procreativi gameti di soggetti estranei alla coppia richiedente, in violazione di quanto previsto dall'articolo 4, comma 3, è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 300.000 a 600.000 euro.

• *Corte costituzionale, aprile 2014: con sentenza 162/2014 dichiarata l'illegittimità costituzionale del divieto di fecondazione eterologa medicalmente assistita*

2. Chiunque a qualsiasi titolo, in violazione dell'articolo 5, applica tecniche di procreazione medicalmente assistita a coppie i cui componenti non siano entrambi viventi o uno dei cui componenti sia minorenne ovvero che siano composte da soggetti dello stesso sesso o non coniugati o non conviventi è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 200.000 a 400.000 euro.

3. Per l'accertamento dei requisiti di cui al comma 2 il medico si avvale di una dichiarazione sottoscritta dai soggetti richiedenti. In caso di dichiarazioni mendaci si applica l'articolo 76, commi 1 e 2, del testo unico delle disposizioni legislative e regolamentari in

materia di documentazione amministrativa, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445.

4. Chiunque applica tecniche di procreazione medicalmente assistita senza avere raccolto il consenso secondo le modalità di cui all'articolo 6 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 5.000 a 50.000 euro.

5. Chiunque a qualsiasi titolo applica tecniche di procreazione medicalmente assistita in strutture diverse da quelle di cui all'articolo 10 è punito con la sanzione amministrativa pecuniaria da 100.000 a 300.000 euro.

6. Chiunque, in qualsiasi forma, realizza, organizza o pubblicizza la commercializzazione di gameti o di embrioni o la surrogazione di maternità è punito con la reclusione da tre mesi a due anni e con la multa da 600.000 a un milione di euro.

7. Chiunque realizza un processo volto ad ottenere un essere umano discendente da un'unica cellula di partenza, eventualmente identico, quanto al patrimonio genetico nucleare, ad un altro essere umano in vita o morto, è punito con la reclusione da dieci a venti anni e con la multa da 600.000 a un milione di euro. Il medico è punito, altresì, con l'interdizione perpetua dall'esercizio della professione.

8. Non sono punibili l'uomo o la donna ai quali sono applicate le tecniche nei casi di cui ai commi 1, 2, 4 e 5.

9. È disposta la sospensione da uno a tre anni dall'esercizio professionale nei confronti dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno degli illeciti di cui al presente articolo, salvo quanto previsto dal comma 7.

10. L'autorizzazione concessa ai sensi dell'articolo 10 alla struttura al cui interno è eseguita una delle pratiche vietate ai sensi del presente articolo è sospesa per un anno. Nell'ipotesi

di più violazioni dei divieti di cui al presente articolo o di recidiva l'autorizzazione può essere revocata.

## Capo VI

### MISURE DI TUTELA DELL'EMBRIONE

#### Art. 13.

(Sperimentazione sugli embrioni umani).

1. È vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano.

2. La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative.

3. Sono, comunque, vietati:

a) la produzione di embrioni umani a fini di ricerca o di sperimentazione o comunque a fini diversi da quello previsto dalla presente legge;

b) ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo;

c) interventi di clonazione mediante trasferimento di nucleo o di scissione precoce dell'embrione o di ectogenesi sia a fini procreativi sia di ricerca;

d) la fecondazione di un gamete umano con un gamete di specie diversa e la produzione di ibridi o di chimere.

4. La violazione dei divieti di cui al comma 1

è punita con la reclusione da due a sei anni e con la multa da 50.000 a 150.000 euro. In caso di violazione di uno dei divieti di cui al comma 3 la pena è aumentata. Le circostanze attenuanti concorrenti con le circostanze aggravanti previste dal comma 3 non possono essere ritenute equivalenti o prevalenti rispetto a queste.

5. È disposta la sospensione da uno a tre anni dall'esercizio professionale nei confronti dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno degli illeciti di cui al presente articolo.

- *Tribunale di Firenze, dicembre 2012: sollevata questione di legittimità costituzionale del divieto assoluto di qualsiasi ricerca clinica o sperimentale sull'embrione che non risulti finalizzata alla tutela dello stesso per contrasto con gli artt. 9, 32, 33, primo comma Cost. Inoltre, è sollevata questione di legittimità dei commi 1, 2 e 3 che per illogicità e irragionevolezza contrasterebbero con gli artt. 2, 3, 13, 31, 32, 33, primo comma Cost.*

#### **Art. 14.**

(Limiti all'applicazione delle tecniche sugli embrioni).

1. È vietata la crioconservazione e la soppressione di embrioni, fermo restando quanto previsto dalla legge 22 maggio 1978, n. 194.

- *Corte costituzionale, maggio 2009: si ritiene che la sentenza della Corte debba comportare una deroga al principio generale di divieto di crioconservazione. La crioconservazione sarebbe infatti necessaria in tutti i casi in cui il medico ritenga che l'impianto possa non essere compatibile con la salute della donna*

2. Le tecniche di produzione degli embrioni, tenuto conto dell'evoluzione tecnico-scientifica e di quanto previsto dall'articolo 7, comma

3, non devono creare un numero di embrioni superiore a quello strettamente necessario ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre.

- *Corte costituzionale, maggio 2009: con sentenza 151/2009 la Corte ha dichiarato l'illegittimità costituzionale del co. 2 dell'art. 14, limitatamente alle parole «ad un unico e contemporaneo impianto, comunque non superiore a tre»*

3. Qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione è consentita la crioconservazione degli embrioni stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile.

- *Corte costituzionale, maggio 2009: con sentenza 151/2009 è stata dichiarata l'illegittimità costituzionale del co. 3 dell'art. 14 nella parte in cui non prevede che il trasferimento degli embrioni, da realizzare non appena possibile, debba essere effettuato senza pregiudizio per la salute della donna.*

4. Ai fini della presente legge sulla procreazione medicalmente assistita è vietata la riduzione embrionaria di gravidanze plurime, salvo nei casi previsti dalla legge 22 maggio 1978, n. 194.

5. I soggetti di cui all'articolo 5 sono informati sul numero e, su loro richiesta, sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero.

6. La violazione di uno dei divieti e degli obblighi di cui ai commi precedenti è punita con la reclusione fino a tre anni e con la multa da 50.000 a 150.000 euro.

7. È disposta la sospensione fino ad un anno dall'esercizio professionale nei confronti

dell'esercente una professione sanitaria condannato per uno dei reati di cui al presente articolo.

8. È consentita la crioconservazione dei gameti maschili e femminili, previo consenso informato e scritto.

9. La violazione delle disposizioni di cui al comma 8 è punita con la sanzione amministrativa pecuniaria da 5.000 a 50.000 euro.

## Capo VII

### DISPOSIZIONI FINALI E TRANSITORIE

#### Art. 15.

(Relazione al Parlamento).

1. L'Istituto superiore di sanità predisponde, entro il 28 febbraio di ciascun anno, una relazione annuale per il Ministro della salute in base ai dati raccolti ai sensi dell'articolo 11, comma 5, sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

2. Il Ministro della salute, sulla base dei dati indicati al comma 1, presenta entro il 30 giugno di ogni anno una relazione al Parlamento sull'attuazione della presente legge.

#### Art. 16.

(Obiezione di coscienza).

1. Il personale sanitario ed esercente le attività sanitarie ausiliarie non è tenuto a prendere parte alle procedure per l'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita disciplinate dalla presente legge quando sollevi obiezione di coscienza con preventiva dichiarazione. La dichiarazione dell'obiettore deve essere comunicata entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge al direttore dell'azienda unità sanitaria locale o dell'azienda ospedaliera, nel caso di per-

sonale dipendente, al direttore sanitario, nel caso di personale dipendente da strutture private autorizzate o accreditate.

2. L'obiezione può essere sempre revocata o venire proposta anche al di fuori dei termini di cui al comma 1, ma in tale caso la dichiarazione produce effetto dopo un mese dalla sua presentazione agli organismi di cui al comma 1.

3. L'obiezione di coscienza esonera il personale sanitario ed esercente le attività sanitarie ausiliarie dal compimento delle procedure e delle attività specificatamente e necessariamente dirette a determinare l'intervento di procreazione medicalmente assistita e non dall'assistenza antecedente e conseguente l'intervento.

#### Art. 17.

(Disposizioni transitorie).

1. Le strutture e i centri iscritti nell'elenco predisposto presso l'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'ordinanza del Ministro della sanità del 5 marzo 1997, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 55 del 7 marzo 1997, sono autorizzati ad applicare le tecniche di procreazione medicalmente assistita, nel rispetto delle disposizioni della presente legge, fino al nono mese successivo alla data di entrata in vigore della presente legge.

2. Entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, le strutture e i centri di cui al comma 1 trasmettono al Ministero della salute un elenco contenente l'indicazione numerica degli embrioni prodotti a seguito dell'applicazione di tecniche di procreazione medicalmente assistita nel periodo precedente la data di entrata in vigore della presente legge, nonché, nel rispetto delle vigenti disposizioni sulla tutela della riservatezza dei dati personali, l'indicazione nominativa di coloro che hanno fatto ricorso alle tecniche medesime a seguito delle quali sono stati

formati gli embrioni. La violazione della disposizione del presente comma è punita con la sanzione amministrativa pecuniaria da 25.000 a 50.000 euro.

3. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro della salute, avvalendosi dell'Istituto superiore di sanità, definisce, con proprio decreto, le modalità e i termini di conservazione degli embrioni di cui al comma 2.

#### **Art. 18.**

(Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita).

Al fine di favorire l'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita da parte dei soggetti di cui all'articolo 5, presso il Ministero della salute è istituito il Fondo per le tecniche di procreazione medicalmente assistita. Il Fondo è ripartito tra le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sulla base di

criteri determinati con decreto del Ministro della salute, da emanare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.

2. Per la dotazione del Fondo di cui al comma 1 è autorizzata la spesa di 6,8 milioni di euro a decorrere dall'anno 2004.

3. All'onere derivante dall'attuazione del presente articolo si provvede mediante corrispondente riduzione dello stanziamento iscritto, ai fini del bilancio triennale 2004-2006, nell'ambito dell'unità previsionale di base di parte corrente "Fondo speciale" dello stato di previsione del Ministero dell'economia e delle finanze per l'anno 2004, allo scopo parzialmente utilizzando l'accantonamento relativo al Ministero medesimo. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

*Per la visione delle Linee Guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita  
Art. 7 - Legge n. 40/2004 Si rimanda a <http://www.iss.it/rpma>*





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena

## Centro di Medicina della Riproduzione

### Informazioni e prenotazioni

da lunedì a venerdì | 12.00 - 13.30

08.30 - 09.00 | *solo urgenze*

**telefono** | 059 422 2108

**e-mail** | [ostetricia.pma@aou.mo.it](mailto:ostetricia.pma@aou.mo.it)



Scansiona il codice QR

[www.aou.mo.it/Ostetricia\\_Procreazione\\_Assistita](http://www.aou.mo.it/Ostetricia_Procreazione_Assistita)