

PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

*Prevenzione femminile in età pediatrica:
stato dell'arte*

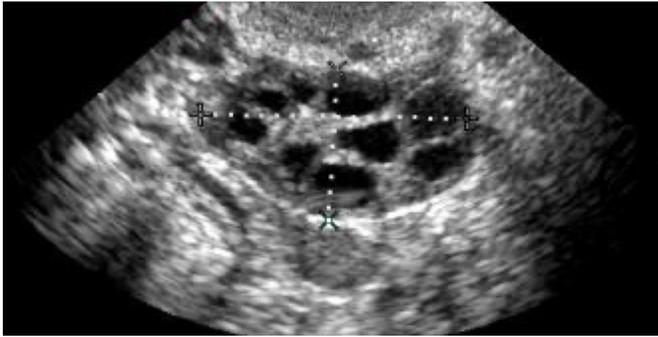


Demetra e Persefone
terracotta 180 a. C.

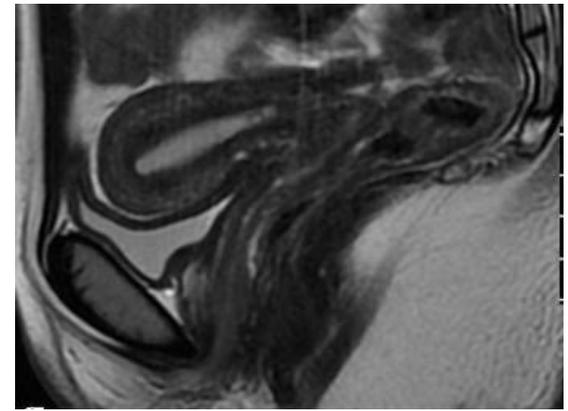
Dott. Metella Dei Firenze

4 novembre 2023

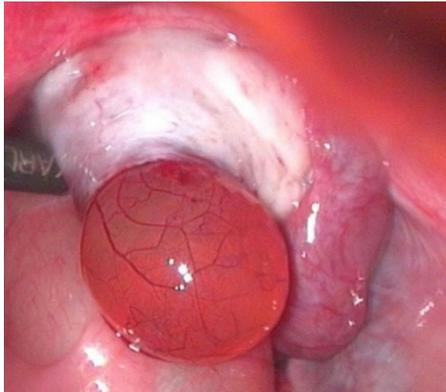
Sala Borsa Merci Bergamo



Patrimonio di ovociti

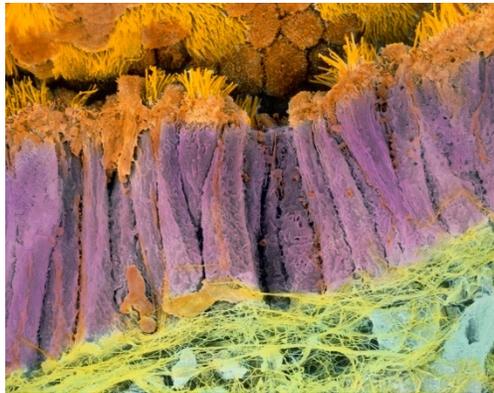


Utero e cervice normo-conformati

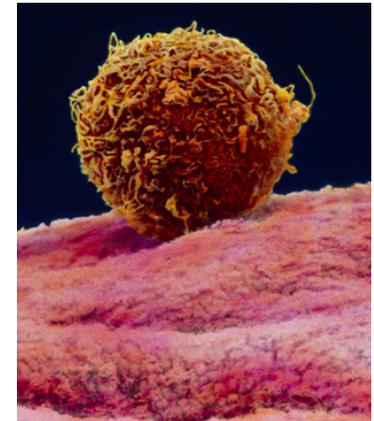


Capacità ovulatoria

Fertilità femminile

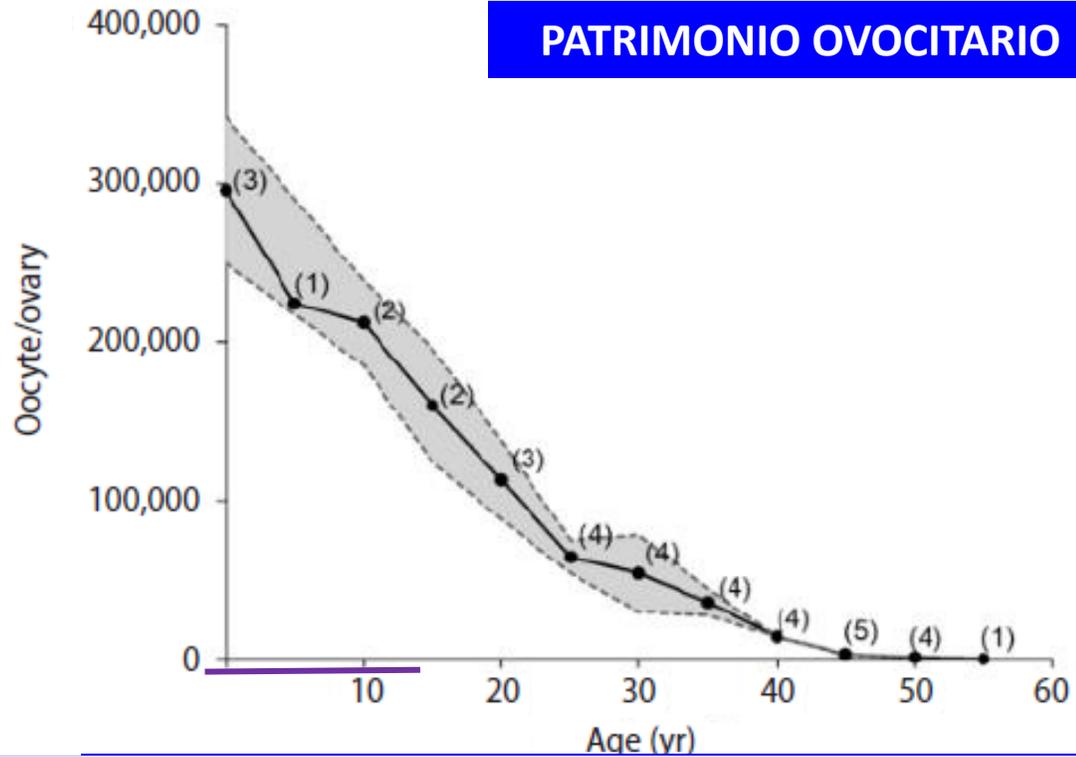


Funzionalità delle tube

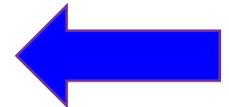


Endometrio recettivo all'impianto

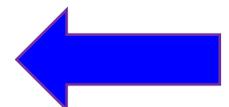
PATRIMONIO OVOCITARIO



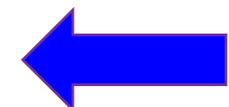
(Park et al 2022)



Determinanti perinatali



Ambiente e stile di vita



Fattori iatrogeni

DETERMINANTI PERINATALI DELLA RISERVA OVARICA = quantità e qualità degli ovociti in età fertile

GENETICA



(Moiseeva et al 2021, Hughes et al 2023)

AMBIENTE INTRAUTERINO:

- Restrizione alimentare o bassa qualità dieta materna
- Fumo di sigaretta. Cannabis
- Esposizione ad inquinanti ambientali che interagiscono con ER e AHR, con proteine leganti (α FP), con attività cellule granulosa, con processi meiotici ovocitari ...
- Ipossia perinatale
- Basso peso alla nascita



(Richardson et al 2014, Winship et al 2018, Castel et al 2020, Dior et al 2021, Gutzeit et al 2022)



INQUINANTI PERSISTENTI IN VITA INTRAUTERINA E RISERVA OVARICA



Bisfenolo A interferisce con produzione steroidea ovarica e con capacità dell'utero di adattarsi all'impianto.

(Pivonello et al 2020)

- evitare uso continuativo di recipienti in plastica per alimenti (meglio vetro o ceramica)
- non riscaldare in microonde contenitori di plastica
- evitare, quando possibile, cibi in lattina ...



comportamenti individuali



Bifenili policlorinati (PBCs) da emissioni industriali, smaltimento prodotti elettronici, materiali edili... con contaminazione suolo e acque → pesci grassi, molluschi

- la donna in età fertile ed il bambino di 1-3 anni non consumino tonno e pesce spada per più di 1-2 volte/settimana
 - astenersi o consumare max 1 volta a settimana salmone e trota di allevamento
- (Bjorvang et al 2021, Montano et al 2022)

collettivi

Alcuni **metalli pesanti** (cadmio, mercurio, piombo) presenti in suolo, acqua e aria sono coinvolti nel danno ovocitario. (Jackson et al 2011, Upson et al 2021)



Controllo delle falde acquifere e delle emissioni industriali

scelte politiche

INQUINANTI NON PERSISTENTI ATTIVI SU RISERVA OVARICA: finestra di vulnerabilità in infanzia e pubertà?



Ftalati, parabeni, triclosan, sono associati a ridotta riserva ovarica e a sviluppo PCOS (Jurewicz et al 2019, Ding et al 2022)

Prodotti per igiene personale e cosmetici

Studio HERMOSA ha dimostrato che scegliendo prodotti etichettati *free* rispetto a queste sostanze la loro escrezione urinaria si riduce molto rispetto ai controlli. (Harley et al 2016)

Associazione tra quantità polveri fini (PM₁₀ e PM_{2.5}, cioè tra 2.5 e 10 mcm) e ridotta fertilità (Kim et al 2021, Pang et al 2023)

Qualità dell'aria

STILE DI VITA IN ADOLESCENZA

Fumo (anche passivo)
Alcool e sostanze di abuso
Nutrizione ...

Fumo anticipa età menopausa: ↑ per inizio precoce;
15% di aumento per fumo pregresso (Zhu et al 2018)



PROTEGGERE LA RISERVA OVARICA DA INTERVENTI INAPPROPRIATI: GESTIONE CISTI OVARICHE



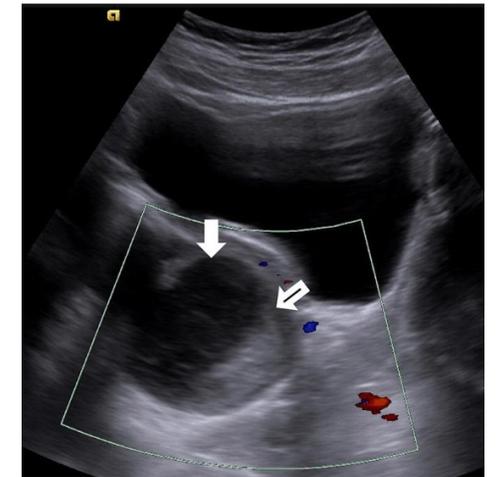
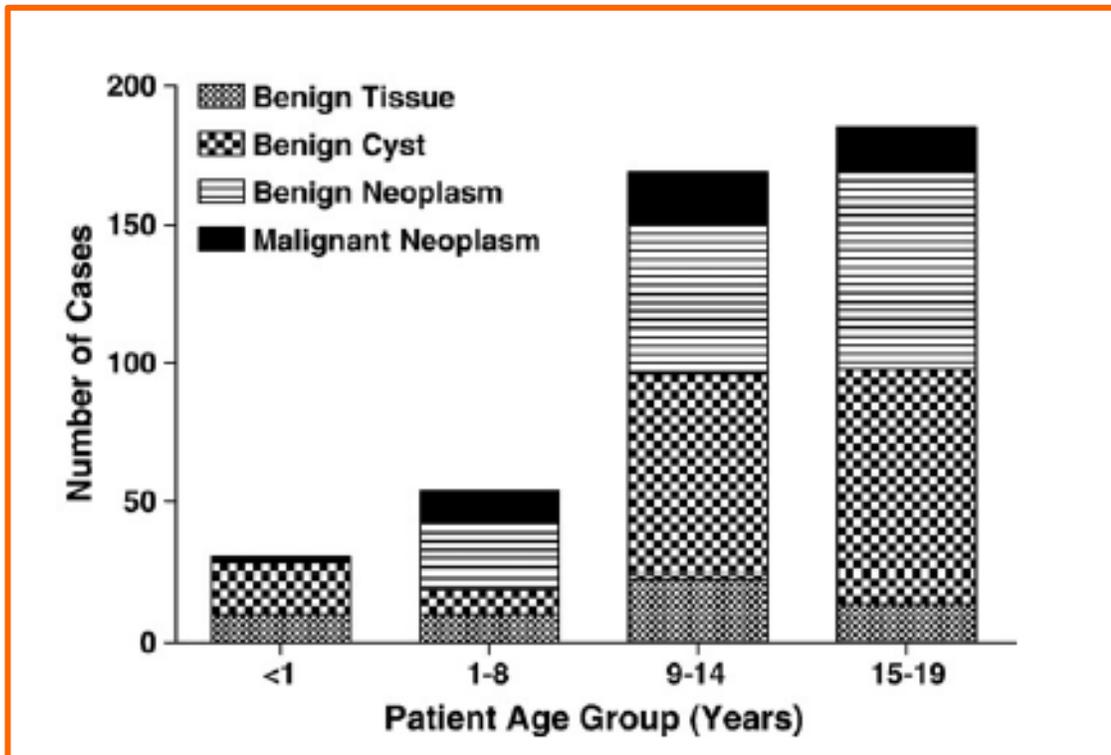
Cisti semplici nella neonata e nella **bambina** → monitoraggio nel tempo

Cisti ovariche autonome → sanguinamenti: 89% regressione entro 6 mesi
ev. terapia medica (anastrozolo)



Formazioni con caratteristiche meno chiare → stratificare il rischio

→ maggior uso di laparoscopia e tecniche microinvasive
(Lawrence et al 2019)



(Oltmann et al 2010)

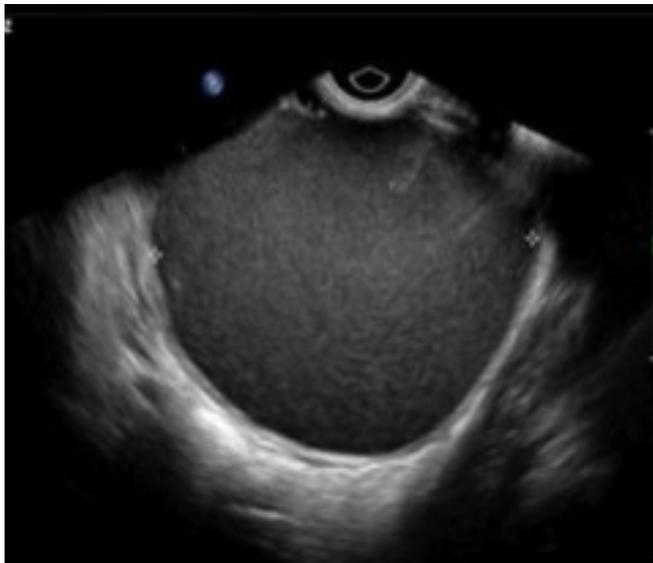
PROTEGGERE LA RISERVA OVARICA DA INTERVENTI INAPPROPRIATI: GESTIONE CISTI OVARICHE



Cisti follicolari nell' **adolescente** → monitoraggio ecografico nel tempo
tempo medio di risoluzione ecografico: **194 giorni** \pm 321 anche per 59% di cisti non semplici a studio ecografico.
(Schallert et al 2019)

Corpi lutei emorragici nell'adolescente → monitoraggio clinico ed ecografico

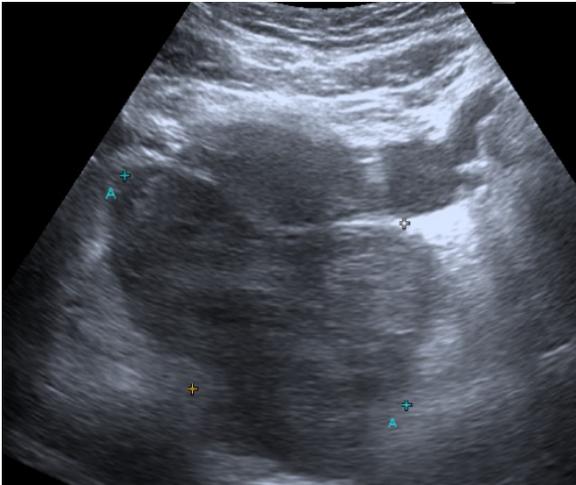
Endometriomi in adolescenza → privilegiare terapia medica
(Kitajima et al 2018, Moreno-Sepulveda et al 2022)



GESTIONE TORSIONE OVARICA (30%) O ANNESSIALE (60%) O TUBARICA (10%)

+ frequente nel periodo peri-menarcale o in presenza di neoformazioni (dermoidi, cisti paraovariche, idrosalpingi ...) o di anomalie Mulleriane.

Attenzione a sintomi di dolore ricorrenti ai quadranti addominali inferiori, non irradiato, acuti o subacuti associati a dolore lombare, distensione addominale, disuria, nausea, tachicardia ...

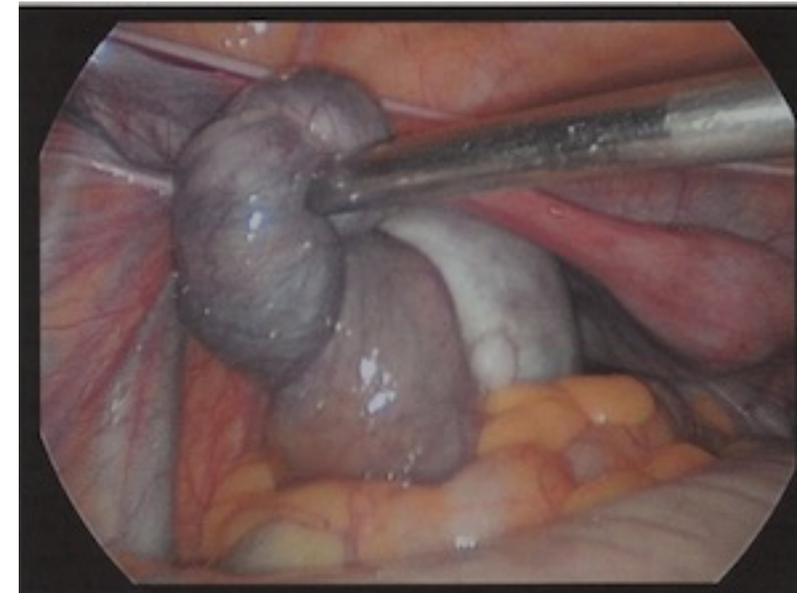


DIAGNOSI CLINICA ED ECOGRAFICA

aumento di volume ovaio per ristagno venoso-linfatico
edema diffuso con follicoli periferici
ovaia centralizzata
falda fluida in cavità
talvolta segni specifici al Doppler (Moro et al 2020)

→ TENTARE SEMPRE DETORSIONE

con **detorsione** entro 36 ore recupero funzionale elevato (80%) anche in presenza di necrosi estesa ± cistectomia ± ovariopessi
non rischio tromboembolico
ev. second look laparoscopico se imaging non sufficiente (Tielli et al 2022)



DETERMINANTI DI SVILUPPO UTERINO

GENETICA



Geni HNF1B, WNT4, WNT7A, HOXA13 per forme malformative sindromiche

(Jacquinet et al 2016)

AMBIENTE INTRAUTERINO:

DES

Inquinanti ambientali (TCDD, BPA)

?



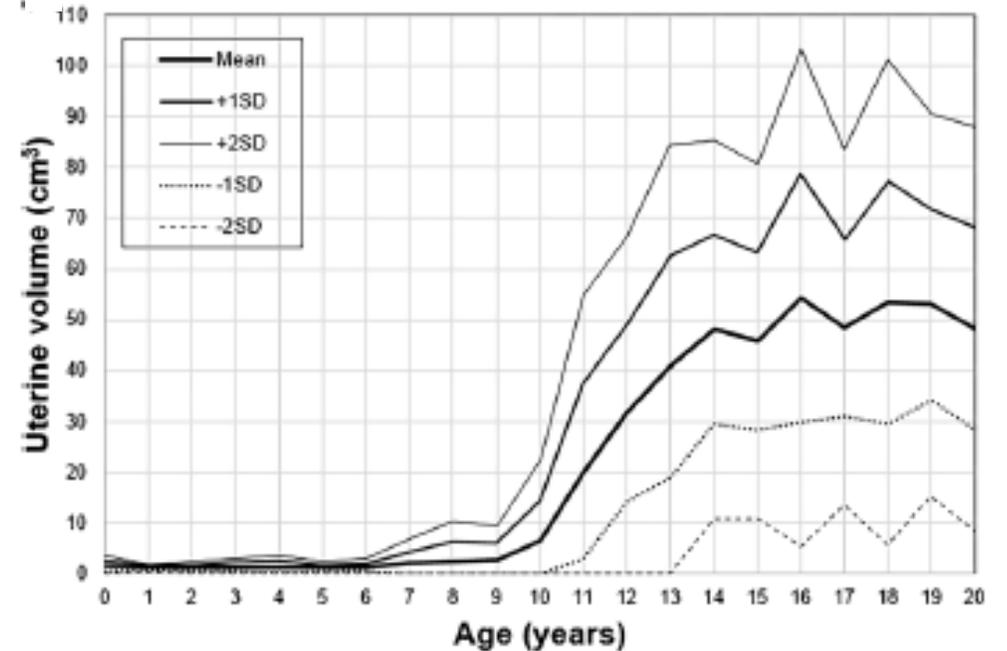
(Hart et al 2009, Wautier et al 2019)

PERIODO PUBERALE E POST- PUBERALE:

Produzione estrogenica fisiologica

Dosaggio di eventuali terapie sostitutive

Danno iatrogeno (vascolare)



(Gilligan et al 2019)

DIAGNOSI PRECOCE DI MALFORMAZIONI UTERINE OSTRUTTIVE

soprattutto le forme che provocano ostruzione completa o parziale del sangue mestruale al momento del menarca:
[imene imperforato o microperforato], setti vaginali trasversali o longitudinali, agenesie della vagina e della cervice
spesso associate ad anomalie uterine (e talvolta ad agenesia renale omolaterale)



Quadro tipico: dolore ciclico intenso prima di un evidente menarca.

riscontro di raccolta ematica alla ecografia transaddominale o trans-perineale (guardare rene!)

→ spesso necessario riferimento a centro di competenza specifica per diagnosi e trattamento chirurgico

Rischi: endometriosi secondaria, di adenosi vaginale, di stenosi persistenti e altri esiti cicatriziali

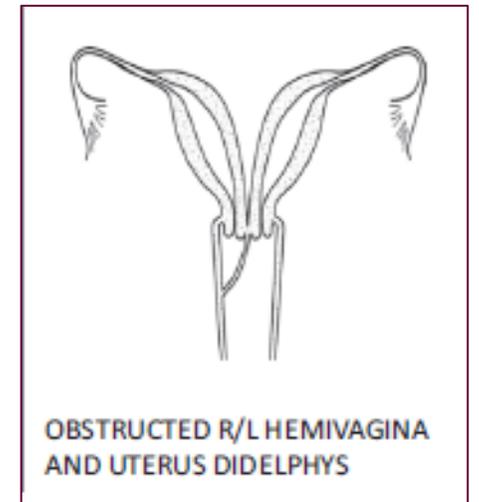
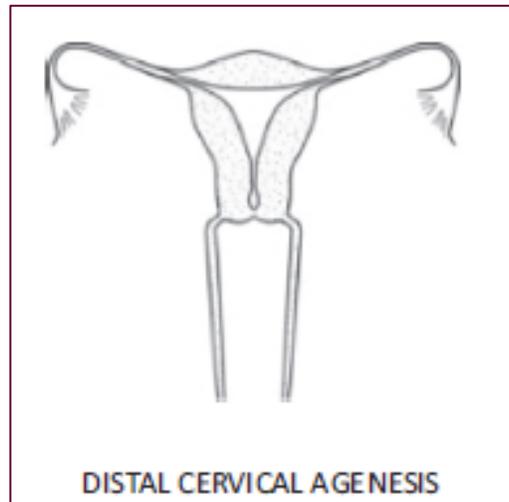
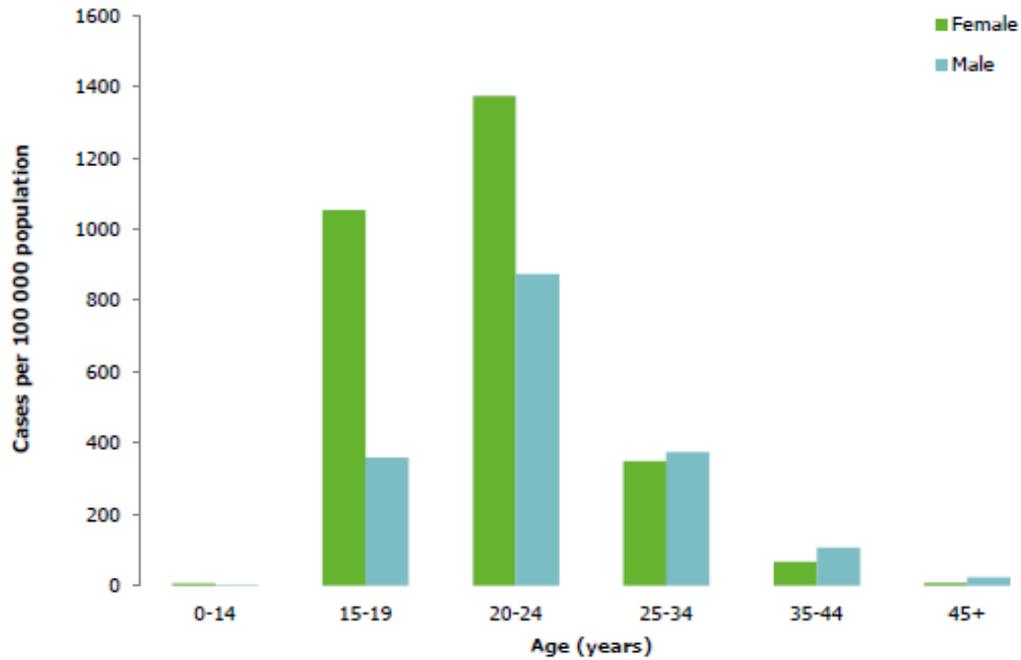




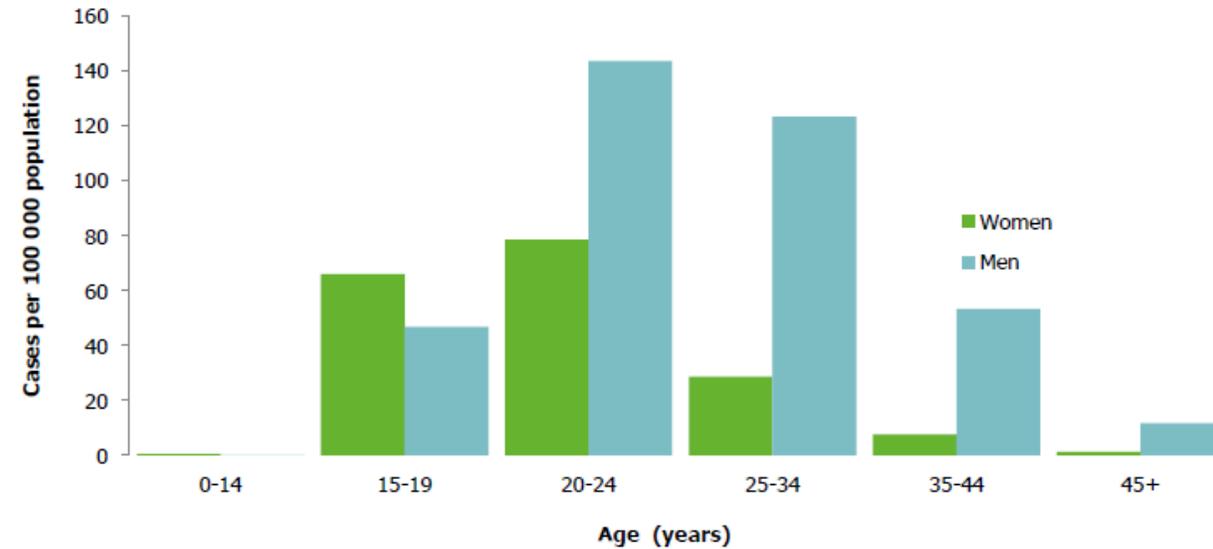
Figure 2. Distribution of confirmed chlamydia cases per 100 000 population, by age and gender, EU/EEA, 2018



Source: Country reports from Bulgaria, Croatia, Cyprus, Denmark, Estonia, Finland, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

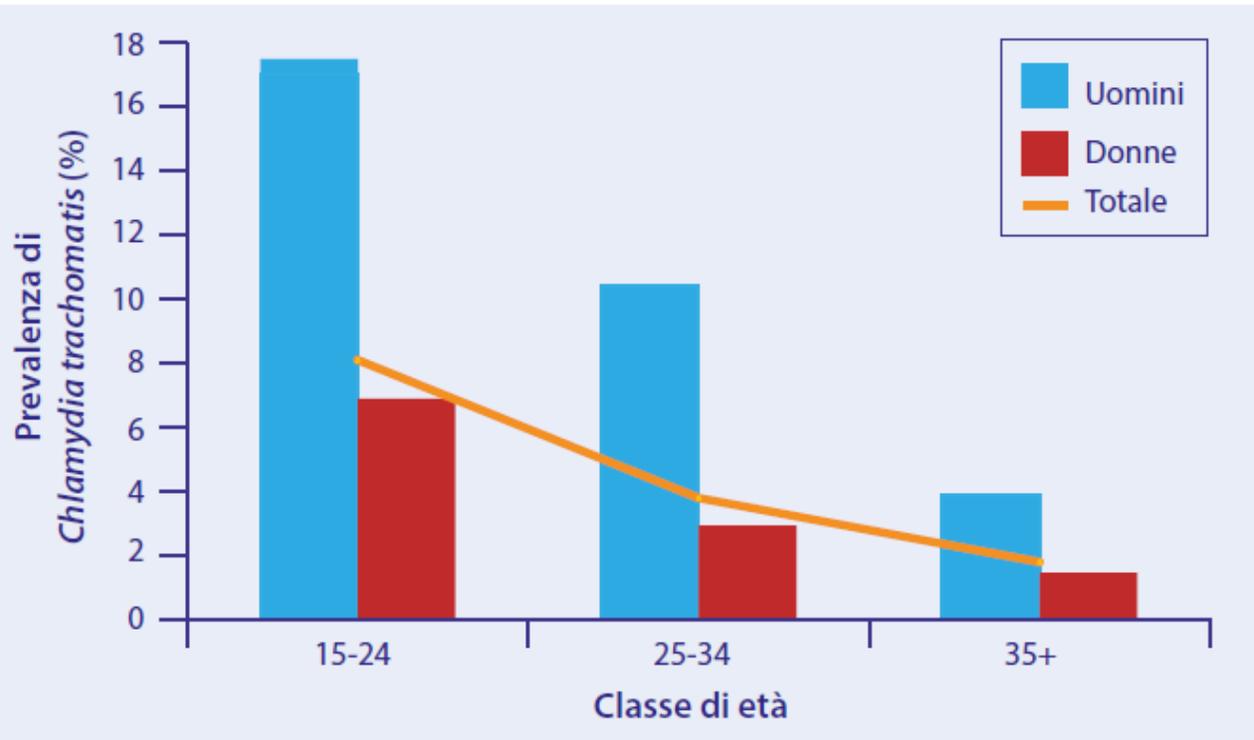
10-19% di soggetti con *Neisseria Gonorrhoeae* a livello cervicale ha una PID (Tsevat et al 2017)

Figure 3. Distribution of confirmed gonorrhoea cases per 100 000 population by age and gender, EU/EEA, 2018



Source: Country reports from Croatia, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

INFEZIONE DA CLAMYDIA



ISS Dati sistema sorveglianza nel periodo 2009-2021
basato su laboratori di microbiologia clinica

Nell'uomo il 30% e nella donna il 70-80% delle infezioni sono asintomatiche

Nel 20-30% dei casi risale nel tratto genitale superiore.
Ampio studio di coorte retrospettivo inglese su oltre 850.000 soggetti > 15 anni:

chi ha un test + per CT vs. CT - presenta

↑ **rischio di PID 2.36 volte** (superiore se episodi ripetuti)

↑ **rischio di gravidanza ectopica 1.87 volte**

↑ **rischio infertilità 1.85 volte** (den Heijer et al 2019)

↑ rischio abortività sotto i 24aa (Schlueter et al 2017)

↑ rischio di dolore pelvico

↑ rischio di trasmissione di HIV e HSV e progressione verso k cervice in soggetti con infezione da HPV (Khan et al 2020)

Non produzione di anticorpi protettivi

→ 1 ragazza su 4 ha una recidiva entro 16 mesi

PREVENZIONE

Interventi **attivi** in progetti educativi su consenso alla sessualità, su come negoziare uso profilattico, su legame tra emozioni e sessualità.
Informazioni (anche in consulenze per altri motivi) su uso corretto metodi di barriera



RIDUZIONE RISCHIO

Servizi di **diagnosi e cura** diffusi sul territorio, con operatori in grado di approccio empatico, confidenziale e non giudicante. Coinvolgere anche centri per dipendenze, per IVG, medicina penitenziaria...
Offrire varie opzioni di test, compreso autotest (*self sampling*) con invio del campione
Facilitare notifica al partner ed eventuale terapia

DIAGNOSI PRECOCE INFEZIONI PELVICHE

Fattori di rischio:

- nuovo partner
- mancato uso del profilattico
- passaggio da profilattico a contraccettivo ormonale



MA: report di infezioni pelviche anche prima di attività sessuale

Sintomi:

- dolori addomino-pelvici; dispareunia;
- disuria e pollachiuria
- spotting intermestruali
- leucorrea
- dolore all'ipocondrio destro con nausea, talvolta irradiato a spalla



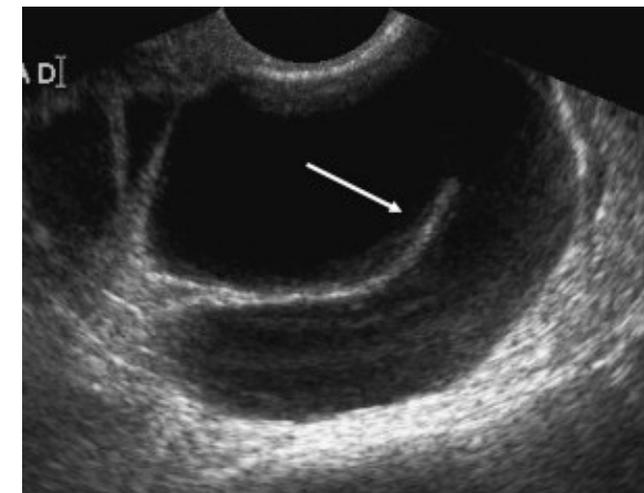
Attenzione a spotting iniziando un estroprogestinico !

DIAGNOSI CLINICA ED ECOGRAFICA

INIZIO PRECOCE TRATTAMENTO

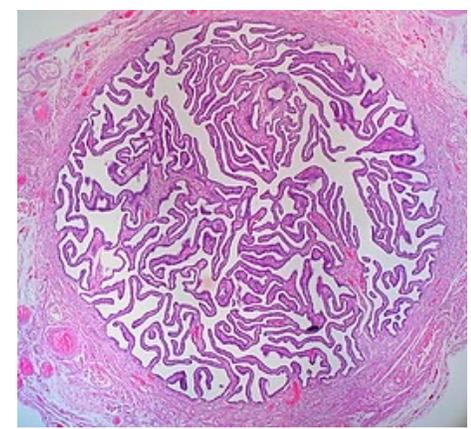
secondo linee guida

(Patel et al 2019, Ross et al 2018)



FUNZIONE TUBARICA

FUMO DI SIGARETTA alterata contrattilità muscolatura tubarica
→ maggior rischio di gravidanze ectopiche (Horne et al 2014)



Endocannabinoidi endogeni regolano la funzionalità tubarica, la migrazione dell'embrione, nonché la decidualizzazione endometriale ed impianto.



ABUSO DI CANNABIS

- ↑ rischio anovulazione e di fase luteale breve
- ↑ rischio di gravidanza ectopica ?

(Brents 2016, Walker et al 2019, Gabeh et al 2020 ?)

ALCOOL ridotta contrattilità cellule muscolari → ritardo nel passaggio cellula uovo ed embrione
(Xu et al 2016)



ESPAD Italia: ricerca sullo stile di vita di 600.000 studenti tra i 15 e i 19 anni (2022) www.espad.it

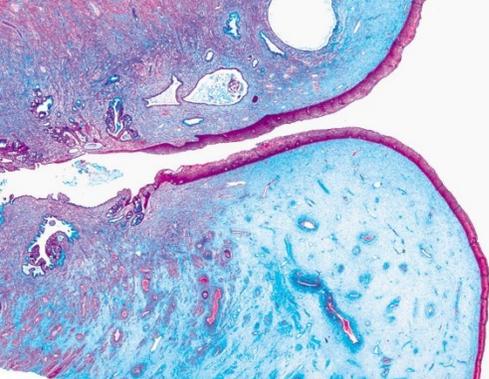
21% fa uso quotidiano di tabacco di sigaretta
¼ di sigarette elettroniche

16% ha usato cannabis nell'ultimo mese
5% ha un consumo ad alto rischio

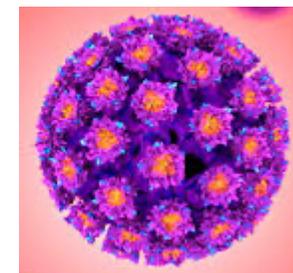
64% di adolescenti ha consumato alcool nell'ultimo mese
37% di adolescenti eccede nel consumo di alcool

10% ha provato uso di nuove sostanze psicoattive





FUNZIONE DEL COLLO DELL' UTERO



Soggetti con interventi per CIN (soprattutto conizzazione) hanno un rischio maggiore di **parto pretermine**.

(Miller et al 2015, Kyrgiou et al 2016, metanalisi di Athanasiou et al 2022)

Nelle **adolescenti** con lesioni da HPV :

- l'eliminazione del virus è maggiore, fino al 90% per tutti i tipi di virus entro 4 anni (se pur con riattivazioni a distanza in circa il 19% dei casi);
- La regressione delle lesioni di basso grado è molto elevata: circa il 95% a 3 anni, anche in presenza di genotipi ad alto rischio;
- le lesioni ad alto rischio possono evolvere in forme precancerose solo se l'infezione persiste per parecchi anni con una diagnosi in media 10 anni dopo l'inizio dell'attività sessuale.

(Moscicki et al 2010, de Sanjosé et al 2018)

SALVAGUARDARE LA FUNZIONE DEL COLLO DELL' UTERO



1. Ampliare l'adesione alla vaccinazione con vaccino nonavalente con una informazione migliore «desessualizzata» (Velan et al 2017)
2. Promuovere uso di profilattico e riduzione fumo
3. Non anticipare troppo lo screening con Pap test se non in soggetti immunodepressi o con anomalie cervico-vaginali
4. Gestire in modo competente eventuali lesioni, considerando il comportamento biologico diverso in età adolescenziale
5. [Valutare profilassi con progesterone in gravidanza]

Copertura vaccinale con due dosi al 31/12/2021 (Ministero della Salute)

| Coorte | Femmine | Maschi |
|--------|---------|--------|
| 2009 | 32.22% | 26.75% |
| 2008 | 53.53% | 43.99% |
| 2007 | 66.03% | 53.97% |

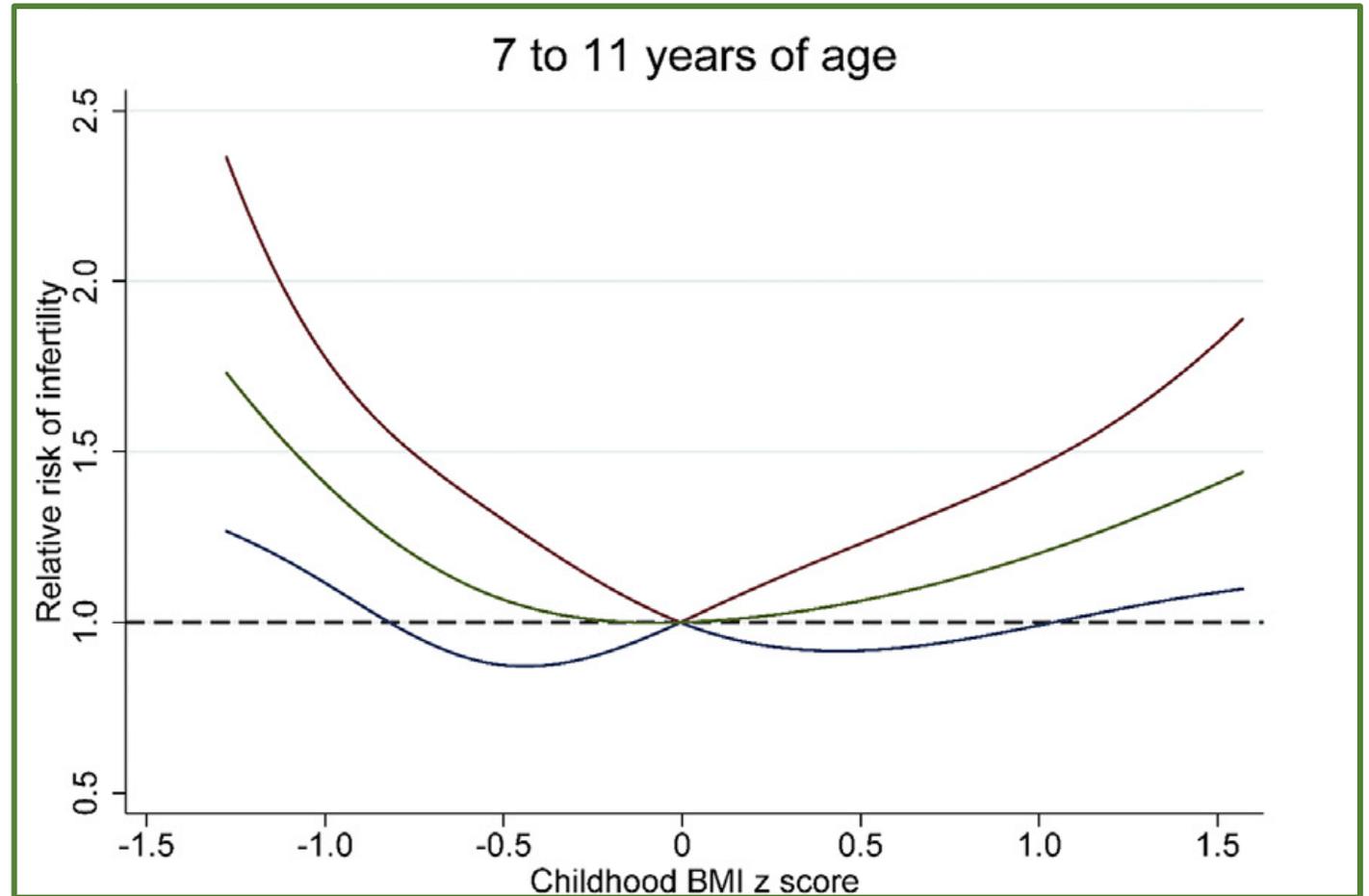


NUTRIZIONE, FUNZIONE MESTRUALE, FERTILITA' FUTURA

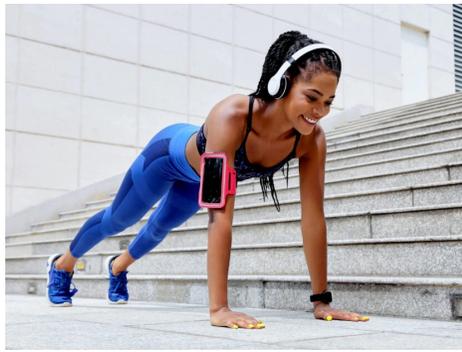
Associazione tra **BMI** a 7- 11 anni e rischio di infertilità futura: studio su 1544 ragazzine con follow-up di 25 anni



Impatto anche qualitativo della dieta:
↑Ω 3, cereali integrali, fibre, proteine vegetali,
Latticini, ↓ acidi grassi trans (Chiu et al 2018)



(He et al 2018)



ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE

RIDOTTA DISPONIBILITÀ ENERGETICA

Alete

Diete ipocaloriche

Stress

Malattie croniche con impatto su metabolismo e stato infiammatorio



DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE



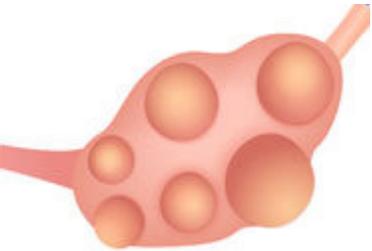
Amenorrea ipotalamica funzionale

Follow-up di soggetti con **disturbi del comportamento alimentare** evidenziano:

tendenzialmente **ridotta fertilità** vs. controlli

(Easter et al 2011, Linna et al 2013, Tabler et al 2018)

guarigione nel 47% dei casi, miglioramento nel 34%, persistenza di DCA nel **20% (anovulazione)**



ALTERAZIONI DEL CICLO MESTRUALE

ECCESSO DI ANDROGENI

Oligomenorrea
Amenorrea
Anovulazione cronica
Acne grave
Irsutismo

DISMETABOLISMO

Resistenza insulinica
Dislipidemia
Sovrappeso/obesità
Stato infiammatorio cronico



Sindrome dell'ovaio policistico (prevalenza 10-13%)

Prima causa di infertilità anovulatoria (70% -80% dei soggetti affetti da fenotipo classico)

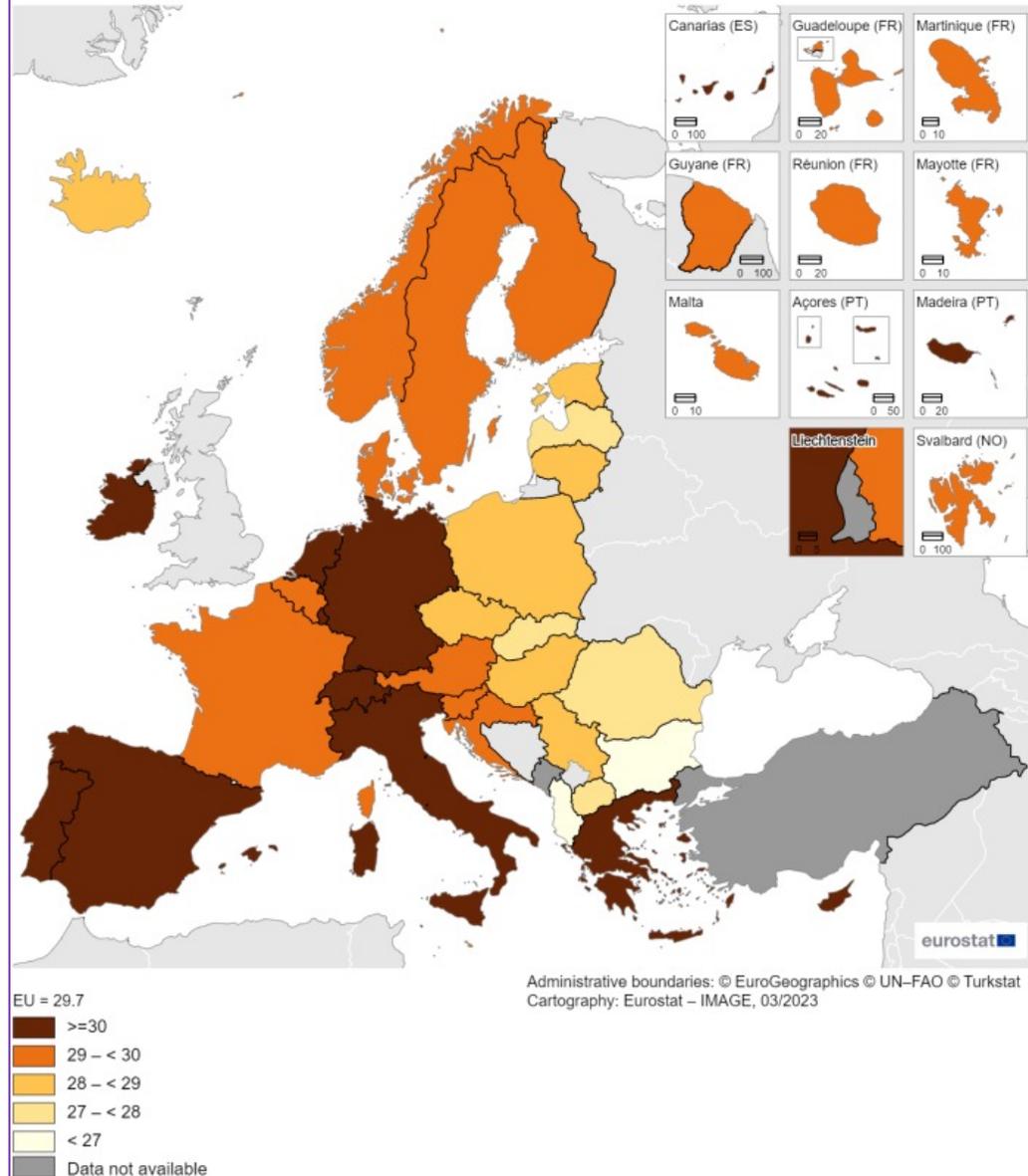
Possibilità di gravidanza con induzione ovulazione o naturalmente, ma maggior rischio ostetrico

(Colleé et al 2021, Teede et al 2023)

→ approccio individualizzato precoce (soprattutto su stile di vita)

Mean age of women at birth of first child, 2021

Years



Età media primo figlio > **32 anni**

(Ministero della Salute 2022)

FATTORI SOCIO-ECONOMICI

difficoltà di occupazione
politiche di sostegno ...

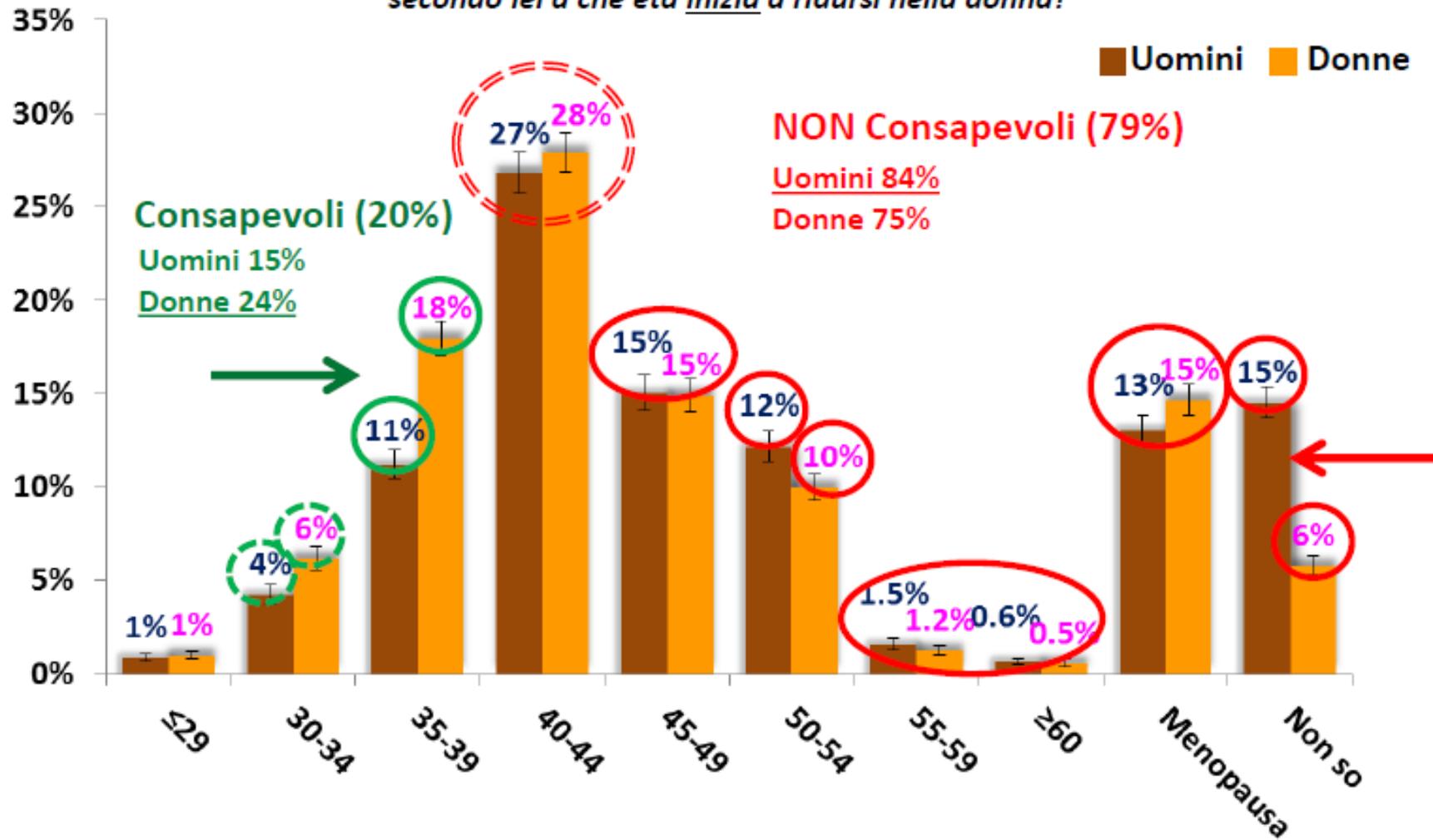
FATTORI CULTURALI

PARLARE DI FERTILITA' BIOLOGICA CON ADOLESCENTI

Eurostat

L'età e la Fertilità biologica Femminile

La possibilità biologica, ossia la capacità di avere figli, si riduce con l'età, secondo lei a che età inizia a ridursi nella donna?

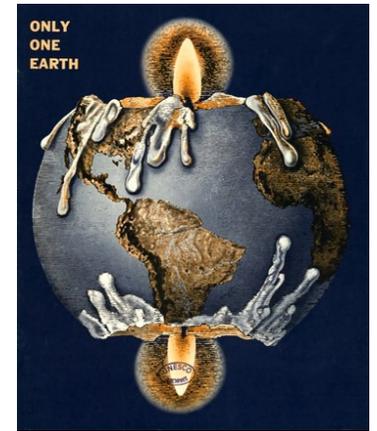


IN SINTESI



- Utilizzare una diagnostica appropriata ed un approccio conservativo per la gestione delle patologie ovariche in infanzia e adolescenza
- Rilevare i sintomi suggestivi di malformazioni uterine ostruttive, endometriosi pelvica, disturbi alimentari nelle adolescenti
- Agire attivamente per prevenzione, diagnosi precoce e cura appropriata delle infezioni a trasmissione sessuale
- Gestire in modo appropriato screening cervicale nei soggetti giovani
- Tracciare le caratteristiche del ciclo mestruale per distinguere le patologie, soprattutto correlata ad alterazioni dell'equilibrio metabolico, che possono avere impatto sulla fertilità futura.
- Informare del fatto che tempi biologici e tempi sociali per la fertilità non coincidono

IN SINTESI



Non aspettare studi RCT sull'impatto degli inquinanti endocrini sulla salute riproduttiva per informare (le gestanti e le adolescenti) e agire in prima persona per la salvaguardia dell'ambiente.





Capua Museo Campano