

GRAVIDANZA CON CONCEPIMENTO NATURALE DOPO AUTOTRAPIANTO DI TESSUTO OVARICO

a cura di Alberto Revelli*

PREMESSA

La terapia di alcune malattie gravi che colpiscono bambine e donne in età giovanile può compromettere in modo molto rilevante la funzione ovarica e la possibilità di avere figli una volta ottenuta la guarigione. E' il caso di tumori maligni (ad esempio le leucemie o i linfomi) che frequentemente compaiono in giovane età, oppure di gravi patologie di interesse interno, come la talassemia o la sclerosi multipla in fase evolutiva. Negli ultimi anni si sono compiuti importanti progressi nel trattamento di queste malattie, ma spesso il "prezzo" che si paga per guarire è la perdita del patrimonio di ovociti e conseguentemente la sterilità irreversibile.

QUALI TERAPIE DANNEGGIANO L'OVAIO AL PUNTO DA DETERMINARE STERILITÀ?

Risultano particolarmente dannose per l'ovaio le terapie che comportano l'irradiazione diretta ad alte dosi, la TBI (irradiazione corporea totale) e l'impiego di chemioterapici della famiglia degli alchilanti (ciclofosfamide). Quando queste cure vengono utilizzate la paziente va incontro ad un rischio di sterilità e di menopausa precoce dovute a distruzione dei follicoli ovarici (e degli ovociti che essi contengono) che si avvicina al 100%. Si tratta di terapie molto efficaci per ottenere la guarigione da gravi affezioni, e quindi molto utilizzate in oncologia, specie nei casi che devono essere sottoposti a trapianto di midollo osseo.

COME PRESERVARE LA FERTILITÀ IN QUESTE PAZIENTI?

La strategia di "mettere a riposo" le ovaie con farmaci che ne bloccano il funzionamento (estro-progestinici o analoghi del GnRH) è assai poco efficace per prevenire la sterilità nelle condizioni esposte sopra, poiché le terapie ovarotossiche colpiscono anche i follicoli in fase quiescente. Una possibilità per "salvare il salvabile" è offerta dalla crioconservazione degli ovociti, che tuttavia presenta i seguenti svantaggi: 1) necessità di una stimolazione ormonale dell'ovaio che dura almeno 15 giorni, mentre alcuni tumori richiedono una terapia oncologica immediata; 2) non è applicabile ai soggetti pre-puberi; 3) permette la conservazione di un numero limitato di gameti (attorno alla decina, di solito); 4) la possibilità di riuscire effettivamente ad ottenere una gravidanza è modesta ed è legata all'impiego della fecondazione in vitro. Una terza opzione è rappresentata dalla crioconservazione di tessuto ovarico prelevato mediante laparoscopia prima di iniziare le terapie ovarotossiche. Questa procedura consente di conservare una gran numero di gameti, è applicabile anche a bambine prepuberi (età minima: 3 anni), non prevede una stimolazione ormonale e può essere organizzata assai rapidamente (nell'arco di 2-3 giorni). E' necessario, è vero, un intervento chirurgico in narcosi, ma questo può anche essere eseguito contemporaneamente all'espianto di midollo osseo, nel caso in cui la paziente vi si debba sottoporre.

IL CASO CLINICO

Nel 2003 la paziente, una donna di 21 anni affetta da beta-tallemia intermedia, doveva essere sottoposta a trapianto allogenico di midollo osseo, una terapia che comporta preparazione con chemioterapici altamente tossici per l'ovaio. Prima del trapianto di midollo la paziente fu sottoposta a laparoscopia, nel corso della quale vennero eseguite biopsie ovariche multiple ed il tessuto corticale ovarico, molto ricco di ovociti, fu congelato e crioconservato in azoto liquido presso il Laboratorio FIVER dell'ospedale Sant'Anna di Torino.

Dopo il trapianto di midollo osseo si manifestò una condizione di menopausa precoce, testimoniata da elevati livelli delle gonadotropine circolanti e da tipici sintomi da carenza estrogenica (vampate di calore), che resero necessaria una terapia ormonale sostitutiva con estrogeni e progesterone (HRT) per ripristinare livelli ormonali nel sangue adeguati ad una donna della sua età. Nel 2010 la paziente, ormai giudicata stabilmente guarita dagli ematologi, è tornata alla nostra osservazione e ci ha chiesto di ritrapiantarle il suo tessuto ovarico crioconservato in modo da poter ricercare una gravidanza. A marzo del 2010 la paziente è stata sottoposta a due interventi chirurgici laparoscopici: nel primo si è verificata la pervietà delle salpingi e si sono preparati i siti per il ritrapianto sul moncone di ovaio residuo, nel secondo (una settimana dopo) si è proceduto a scongelare i frammenti di ovaio e a suturarli ai siti precedentemente preparati. Dopo 2 mesi dall'intervento i valori di gonadotropine circolanti hanno iniziato a decrescere e la paziente ha osservato la ripresa di cicli mestruali spontanei. A giugno 2011 la paziente ci ha segnalato un ritardo nella comparsa delle mestruazioni, nei mesi precedenti regolari, ed un controllo ecografico ha evidenziato una camera ovulare in utero. Attualmente la paziente è in gravidanza e ha superato il terzo mese di epoca gestazionale.

L'IMPORTANZA DI QUESTO CASO

Si tratta del primo caso di gravidanza dopo autotrapianto di tessuto ovarico crioconservato in Italia. Al mondo sono descritti altri 13 casi analoghi, ma questo è il caso nel quale il tessuto ovarico è stato conservato più a lungo in congelatore (8 anni). Alcuni degli altri casi riportati in letteratura hanno comportato il concepimento dopo stimolazione ormonale dell'ovaio, prelievo di un ovocita dal tessuto ritrapiantato e fecondazione in vitro. Nel nostro caso, come in alcuni altri precedentemente descritti, la gravidanza è stata invece frutto di ovulazione spontanea e di concepimento naturale. Se la malattia di base non comporta la necessità di asportare le ovaie, infatti, queste vengono rese atrofiche dalle cure ovarotossiche, ma possono successivamente essere utilizzate come sito di ritrapianto: a questo punto viene ripristinata un'ovulazione nella sedi naturali ed anche il concepimento, se le salpingi sono pervie ed il seme maschile è normale, può avvenire in modo naturale. Viceversa, se le ovaie sono state asportate il ritrapianto viene effettuato in una sede diversa dal normale e ciò impone di recuperare l'ovocita mediante puntura ecoguidata e di impiegare la fecondazione in vitro con transfer dell'embrione in utero per cercare la gravidanza. Il caso descritto rappresenta un messaggio di speranza per tutte le giovani donne e per i genitori delle bambine affette da gravi malattie da cui si può guarire, ma al prezzo della compromissione della fertilità. Dimostra che la tecnica di crioconservazione del tessuto ovarico è efficace per preservare la fertilità anche a lungo termine e può consentire il concepimento naturale ed una gravidanza normale.

**Responsabile della SSD Fisiopatologia della Riproduzione e PMA
ASO Molinette – OIRM - S. Anna, Università di Torino*