

Coppie infertili, procreazione medicalmente assistita e salute infantile

Pierpaolo Mastroiacovo, Carlo Corchia

ICBD, Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma

La procreazione medicalmente assistita (PMA) è un atto medico ed è quindi necessario conoscerne i vantaggi e soprattutto i rischi, secondo il dettato "primum non nocere". Il contributo pubblicato in questo numero di Quaderni è, per l'appunto, focalizzato sui rischi della PMA per la salute infantile e integra da una prospettiva diversa i precedenti due interventi, che si muovevano nella sfera del sentire comune e del diritto. Gli Autori sono Pierpaolo Mastroiacovo e il sottoscritto. Nel frattempo, l'8 aprile scorso c'è stato un altro pronunciamento della Corte Costituzionale, che ha dichiarato l'incostituzionalità della legge 40 per la parte che riguarda la fecondazione eterologa. Questo è il comunicato stampa della Corte: "La Corte Costituzionale, nell'odierna Camera di Consiglio, ha dichiarato l'illegittimità costituzionale degli articoli 4, comma 3, 9, commi 1 e 3 e 12, comma 1, della Legge 19 febbraio 2004, n. 40, relativi al divieto di fecondazione eterologa medicalmente assistita". Il Forum sulla PMA sta per terminare. I vostri commenti possono essere inviati collegandosi al sito di Quaderni (www.quaderniacp.it) e cliccando su "invia un articolo o scrivi alla redazione", oppure direttamente al mio indirizzo di posta elettronica (corchiacarlo@virgilio.it).

Carlo Corchia

La procreazione medicalmente assistita (PMA) è un atto medico, nel quale vengono impiegate tecnologie, procedure, conoscenze e professionalità. Come per ogni atto medico è necessario conoscerne vantaggi e rischi.

In questo articolo ci occuperemo dei rischi, cioè dei possibili esiti sfavorevoli associati alla PMA in generale e, in particolare, alle tecniche di riproduzione assistita (Artificial Reproductive Techniques, ART), che comprendono essenzialmente la fecondazione in vitro (IVF) e la iniezione intracitoplasmatica di spermatozoo (ICSI).

I rischi della procreazione assistita, soprattutto per i feti e i bambini, sono stati oggetto di attenzione crescente da quando, nel 1978, nacque nel Regno Unito la prima neonata concepita con IVF. L'interesse è motivato: a) dal fatto che con le ART i gameti sono manipolati al di fuori dell'apparato riproduttivo materno; b) dalla diffusione di sempre nuove tecniche di prelievo e di conservazione degli stessi gameti, di modalità di fecondazione, conservazione e trasferimento degli embrioni.

In questo articolo viene illustrato lo stato attuale delle conoscenze su tali aspetti, ricorrendo ai risultati delle revisioni sistematiche e dei grandi studi di coorte più recenti pubblicati nella letteratura in lingua inglese. In via preliminare vengono fatte alcune brevi considerazioni metodologiche, allo scopo di rendere più chiari i termini del problema e di facilitare l'interpretazione dei risultati delle ricerche.

Considerazioni metodologiche

Quando studi diversi confermano la presenza di un'associazione tra un fattore di rischio e un esito, occorre sempre escludere la possibilità che si tratti di un'associazione spuria derivante da confondimento o bias. Nel nostro caso l'età della coppia, il suo stato socio-economico, la durata del periodo di infertilità e i motivi dell'infertilità (confondimento da indicazione) sono variabili confondenti; è fondamentale pertanto includerle nel piano di rilevazione per poterle poi prendere in considerazione nell'analisi dei dati. I bias provocano distorsioni nella stima della direzione e della forza delle associazioni, cioè dei Rischi Relativi (RR) e degli Odds Ratios (OR). Alcuni esempi sono i bias da ricordo (recall bias) e soprattutto, per quel che riguarda la PMA, i bias da accesso ai servizi sanitari e quelli da sorveglianza o da attenzione medica. Poiché le persone che si rivolgono alla fecondazione assistita tendono a utilizzare i servizi sanitari di più e meglio del resto della popolazione, questo può influire positivamente sugli esiti perinatali, riducendo la differenza di rischio tra i due gruppi. Al contrario, la sorveglianza e l'accertamento degli esiti possono essere migliori in caso di PMA, con aumento della frequenza dei problemi diagnosticati e, di conseguenza, del differenziale di rischio rispetto a chi ha avuto una gravidanza naturale. Se i vari bias non vengono previsti in fase di progettazione dello studio e non se ne tiene conto nella raccolta dati, i risultati delle ricerche possono essere più o meno

viziati, e sarà impossibile conoscere l'entità della distorsione ed effettuare correzioni in fase di analisi.

È necessario, inoltre, chiedersi che cosa della PMA contribuisce all'aumento di rischio: i farmaci impiegati, le procedure di laboratorio, la manipolazione degli embrioni, la fisiologia materna, le caratteristiche materne e paterne? Alcune di queste variabili sono veri e propri confondenti, altre sono variabili intermedie nella catena causale che va dal motivo che induce a richiedere la fecondazione assistita (infertilità o altro) agli esiti in gravidanza e per i bambini. Non tenerne conto non è d'aiuto per la ricerca che mira ad aumentare le possibilità di successo della PMA riducendo i rischi, anche attraverso modifiche delle tecniche impiegate [1]. Quando non esistono sistemi di sorveglianza e follow-up specificamente disegnati per studiare in modo approfondito questi aspetti, spesso vengono utilizzati registri e basi di dati creati per altri scopi [2]. In Italia, il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita raccoglie i dati dei Centri di PMA in forma aggregata, con l'obiettivo di valutare le percentuali di successo, e solo poche informazioni sulle caratteristiche dei neonati al momento del parto, in particolare sulla prematurità [3]. In mancanza di record-linkage individuali tra i dati del registro e quelli di morbosità, mortalità e follow-up, nessuna indagine approfondita è, pertanto, possibile.

Gli studi della letteratura sono prevalentemente retrospettivi, spesso usano differenti definizioni per l'esposizione e per gli esiti, possono avere popolazioni di

Per corrispondenza:
Pierpaolo Mastroiacovo
e-mail: icbd@icbd.org

controllo inappropriate, frequentemente sono di dimensioni ridotte e solo recentemente hanno iniziato a presentare dati di follow-up a distanza [4]. Tutto ciò non agevola l'analisi e l'interpretazione dei loro risultati.

Gravidanze plurime

Le gravidanze plurime rappresentano la "complicanza" più frequente della PMA; la loro quota è in relazione col numero di embrioni trasferiti. In Italia i parti plurimi dopo PMA costituiscono circa il 18% del totale*. La maggior parte dei nati plurimi dopo fecondazione assistita è dizigote e origina dal trasferimento multiplo di embrioni. Vi è comunque anche una quota di monozigoti, compresa tra l'1% e il 5% dei casi di ART; tale frequenza è più elevata di quanto si riscontra nella popolazione generale (0,4%) e appare essere in relazione con alcune particolari tecniche di coltura in vitro e di trasferimento di blastocisti [2].

Il problema dei parti plurimi è sostanzialmente quello della prematurità e dei rischi a essa associati [5]. In Europa il tasso di prematurità nei nati da gravidanza plurima varia dal 42% al 78%, e la proporzione di tutti i nati pretermine attribuibile alla pluralità è compresa tra il 17% e il 27% [6]. In Italia la quota di pretermine fra i gemelli e i nati da gravidanze plurime dopo ART è rispettivamente del 46% e dell'84%, mentre, come è noto, la frequenza di prematurità nella popolazione generale è intorno al 7% [3]. La gravidanza gemellare dopo IVF o IVF/ICSI comporta, rispetto alla gravidanza gemellare naturale, un aumento del 23% del rischio di prematurità; l'incremento di rischio è ancora più elevato (+63%) per la nascita a età gestazionali (EG) <32-33 sett. [7]. Per quanto a parità di EG i nati pretermine da gravidanza plurima dopo PMA non siano maggiormente affetti da problemi neonatali di quelli concepiti naturalmente, i nati pretermine sono comunque ad alto rischio di esiti sfavorevoli [8]. L'azione più efficace per ridurre la probabilità di questi esiti è prevenire la nascita pretermine e quindi, nel caso della PMA, evitare che una gravidanza gemellare o plurima abbia inizio, in particolare mediante norme e procedure che consentano il trasferimento in utero di non più di uno-due embrioni per volta [2].

CHE NE PENSI?

In questo articolo abbiamo scelto di presentare i valori di incremento o diminuzione di rischio come percentuale e senza intervallo di confidenza al 95%, essendo tutti statisticamente significativi, cioè con intervallo di confidenza che non include l'unità. Per esempio abbiamo espresso un OR o RR di 1,47 (IC 95%: 1,23-1,61) come "incremento del rischio del 47%" oppure (+47%). Questa scelta tende a una maggiore immediatezza e semplicità del messaggio. Non ne siamo convinti del tutto. Voi che ne pensate? Scrivete al Direttore della Rivista o al curatore della rubrica.

TABELLA 1: INCREMENTO DI RISCHIO DI ESITI OSTETRICI E PERINATALI ASSOCIATI A FECONDAZIONE ASSISTITA IN GRAVIDANZE SINGOLE

Autori	Esiti	Incremento % di rischio
Pandey S, et al. 2012 [9]	Emorragia ante-partum	+ 149
	Iperensione in gravidanza	+ 49
	Diabete gestazionale	+ 48
	Limitazione di crescita in utero	+ 39
	PROM	+ 16
	Parto pretermine	+ 54
	Anomalie congenite	+ 67
	Travaglio indotto	+ 18
	Taglio cesareo	+ 56
	Mortalità perinatale	+ 86
McDonald S, et al. 2009 [10]	Nascita a 32-36 sett. EG	+ 52
	Nascita < 32-33 sett. EG	+ 127
Schieve LA, et al. 2007 [11]	Incompetenza cervicale	+ 500
	Placenta previa	+ 280
	Distacco di placenta	+ 280
Henriksson P, et al. 2013 [12]	Tromboembolia venosa	+ 77
	Embolia polmonare (1° trimestre)	+ 597

TABELLA 2: INCREMENTO DI RISCHIO DI DIFETTI CONGENITI ASSOCIATI A TECNICHE DI FECONDAZIONE ASSISTITA (ART)

Autori	Esiti	Incremento % di rischio
Wen J, et al. 2012 [14]	Tutti i difetti	+ 37
	Sistema nervoso	+ 101
	Sistema genitourinario	+ 69
	Apparato digerente	+ 66
	Sistema circolatorio	+ 64
	Sistema muscoloscheletrico	+ 48
	Occhio, orecchio, faccia e collo	+ 43
Reefhuis J, et al. 2009 [15] (gravidanze singole)	Difetti cardiaci settali	+ 110
	Labioschisi	+ 140
	Atresia esofagea	+ 350
	Atresia ano-rettale	+ 270
Halliday JL, et al. 2010 [16] (gravidanze singole)	Difetti della blastogenesi, IVF/ICSI	+ 180
	IVF	+ 224
	ICSI	+ 133
	Tecniche a fresco	+ 265
	Congelamento	+ 60*

* Non statisticamente significativo

Gravidanze singole ed esiti ostetrici e perinatali

Un aumento di rischio di esiti ostetrici e perinatali associati a PMA è stato riscontrato soprattutto nelle gravidanze singole (tabella 1).

In una metanalisi di 30 studi di coorte, la fecondazione con IVF/ICSI è risultata associata a incrementi di rischio da un minimo del 16% per la rottura prematura delle membrane (PROM) a un massimo del 149% per l'emorragia ante-partum. L'aumento di probabilità di nascita pretermine è risultato del 50% circa [9]. Stime simili, tratte da altre tre revisioni sistematiche, erano state presentate in uno studio precedente [5].

In un'altra revisione sistematica, che ha preso in esame l'effetto dell'IVF sulla prematurità nelle gravidanze singole, l'incremento di rischio è risultato tanto più alto quanto più bassa era l'EG [10]. In uno studio di popolazione su gravidanze singole nel Massachusetts, un aumento di rischio è stato osservato anche per incompetenza cervicale, placenta previa e distacco di placenta [11]. In uno studio svedese in cui le donne erano state accoppiate per età e anno di osservazione è stato riscontrato un aumento di rischio per problemi tromboembolici venosi associato a IVF durante tutto l'arco della gravidanza ma soprattutto nel primo trimestre. Nello stesso studio è risultato notevolmente aumentato anche il rischio di un esito raro come l'embolia polmonare, ma solo nel primo trimestre di gravidanza [12].

Le cause dell'aumento di frequenza di esiti ostetrici e perinatali in caso di IVF nelle gravidanze singole non sono ancora chiare. In uno studio che ha utilizzato i dati di un registro nazionale di IVF, la primiparità, il fumo, il BMI elevato e la presenza di un "gemello evanescente" erano associati a rischio aumentato di nascita prima di 32 sett.; l'età materna, la primiparità, il fumo, il BMI elevato e gli anni di infertilità erano associati a limitazione di crescita in utero; il rischio di placenta previa era aumentato in presenza di età materna avanzata e di trasferimento di blastocisti, e diminuito in caso di primiparità; il distacco di placenta, infine, era associato al fumo in gravidanza [13].

Difetti congeniti

Un rischio aumentato di avere bambini con difetti congeniti dopo IVF o ICSI è

stato confermato in una metanalisi di 46 studi, con un incremento medio del 37% [14]. La relazione era presente per tutte le categorie di difetti, con aumento massimo del 101% per i difetti del sistema nervoso e minimo del 43% per quelli di occhio, orecchie, faccia e collo. Nello stesso studio nessuna differenza è emersa tra IVF e ICSI (tabella 2).

Il rischio sembra aumentare in particolare per alcuni difetti. Da una analisi dei dati delle gravidanze singole del National Birth Defects Prevention Study statunitense è stata osservata un'associazione tra ART e i difetti cardiaci settali, la labioschisi con o senza palatoschisi, l'atresia esofagea e l'atresia ano-rettale [15].

Dai dati di un registro australiano di popolazione l'impiego di ART (IVF e ICSI) è risultato soprattutto associato a un aumento di rischio dei cosiddetti difetti della blastogenesi [16]. Si tratta di difetti gravi che originano nelle prime 4 settimane dal concepimento e che comprendono, tra quelli più noti, i difetti della parete addominale, i difetti di segmentazione vertebrale, la fistola tracheo-esofagea, i difetti del diaframma, i difetti del tubo neurale, l'atresia ano-rettale, l'agenesia renale, la sindrome di regressione caudale e il teratoma sacro-coccigeo. Nelle gravidanze singole l'incremento di rischio è risultato di +180% per tutte le ART insieme, di +224% per l'IVF e di +133% per l'ICSI. Sempre nello stesso studio e sempre per i difetti della blastogenesi l'aumento di rischio era collegato soprattutto all'impiego di tecniche a fresco (+265%), mentre era inferiore e statisticamente non significativo in caso di trasferimento di embrioni congelati (+60%).

Da segnalare, infine, l'aumento di rischio, a seguito di ART, di fenotipi da *imprinting*, come le sindromi di Silver-Russell, di Beckwith-Wiedemann e di Angelman, anche se la frequenza complessiva di questi difetti, a seguito di ART, rimane comunque bassa, inferiore a 1:5000 [17]. I motivi che provocano l'incremento di rischio non sono ancora chiari, ma è probabile che possano essere collegati a modifiche epigenetiche durante le primissime fasi di sviluppo dell'embrione, momento in cui l'epigenoma è altamente vulnerabile [18].

Tecniche di riproduzione assistita o infertilità?

La domanda più rilevante è se l'aumento dei rischi ostetrici, perinatali e per difetti

congeniti, sia dovuto alle tecniche di riproduzione assistita o a fattori parentali collegati all'infertilità. Usualmente si parla di infertilità in assenza di concepimento dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti, ma le definizioni sono eterogenee, anche per gli studi inclusi nelle metanalisi.

In uno studio di coorte in Sud Australia l'aumento di rischio di difetti congeniti in gravidanze singole derivanti da PMA a confronto con gravidanze naturali in donne senza storia di infertilità è risultato pari al 28%; un aumento di rischio è stato rilevato per l'ICSI in caso di uso di tecniche a fresco, non per l'impiego di embrioni congelati, mentre per l'IVF non è stata rilevata alcuna differenza [19]. Un'associazione con un rischio aumentato di difetti congeniti è stata anche osservata per tutti gli altri metodi di fecondazione assistita, in particolare per l'uso isolato del clomifene (+219%). Nel caso di gravidanze spontanee in donne che avevano avuto un precedente figlio con concepimento assistito e in donne con documentata storia di infertilità ma che non avevano fatto ricorso a PMA il rischio era aumentato rispettivamente del 26% e del 37%. Questi risultati confermano quelli di un precedente studio danese e dimostrano che i fattori collegati all'infertilità hanno un ruolo indipendente, rispetto alle tecniche di PMA, nell'aumento di rischio di difetti congeniti, anche se, come sottolineano gli stessi Autori, non si può escludere la presenza di confondimento residuo per variabili non rilevate dai registri, come per esempio l'uso di clomifene [20].

Il congelamento potrebbe svolgere il suo "effetto protettivo" sullo sviluppo di difetti congeniti attraverso la selezione degli embrioni "migliori" e più vitali; alternativamente o in aggiunta, le tecniche a fresco potrebbero compromettere la recettività endometriale, e quindi l'ambiente endouterino, in conseguenza dell'esposizione alle alte dosi di ormoni utilizzate prima del prelievo degli ovociti, i quali, una volta fecondati, vengono immediatamente trasferiti in utero [16]. Il trasferimento di embrioni conservati con tecniche di congelamento, piuttosto che l'impiego di tecniche a fresco, comporterebbe anche un rischio inferiore di altri esiti perinatali, quali prematurità e crescita fetale limitata, come sembrano indicare i risultati di uno studio di popo-

lazione retrospettivo effettuato in Danimarca, Norvegia e Svezia [21]. L'associazione tra ART e prematurità, basso peso, limitazione di crescita in utero e mortalità perinatale è stata riscontrata anche in uno studio di coorte norvegese in gravidanze singole indipendentemente dall'impiego di tecniche a fresco [22]. In una metanalisi di 14 studi, inoltre, il rischio combinato e aggiustato di parto pretermine in caso di lungo intervallo temporale, non meglio definito dagli Autori, prima dell'inizio naturale di una gravidanza desiderata è risultato aumentato del 38%. [23]. Gli Autori concludono che i rischi delle tecniche di PMA non potranno essere adeguatamente valutati fino a quando non saranno chiariti gli effetti dell'infertilità e di tutti i fattori a essa connessi.

In un'altra metanalisi di 65 studi in gravidanze singole, se il periodo di infertilità era stato >1 anno, il rischio di parto pretermine associato a IVF/ICSI a confronto di gravidanze iniziate spontaneamente è risultato aumentato del 55%; se il periodo di infertilità era stato <1 anno, l'incremento (+45%) di prematurità era presente quando il concepimento era avvenuto dopo l'uso di induttori dell'ovulazione e/o inseminazione intrauterina [24]. Il rischio è risultato aumentato (+27%) in caso di impiego di IVF/ICSI in madri che avevano avuto anche un'altra gravidanza insorta spontaneamente. Una riduzione del rischio si è osservata per l'ICSI a confronto con l'IVF (-20%) e quando erano stati impiegati embrioni congelati invece che ottenuti con tecniche a fresco (-15%). Pertanto, nonostante l'infertilità sia un fattore di rischio indipendente di nascita pretermine, l'incremento di rischio derivante dall'uso della PMA sembra essere reale ed è probabilmente in relazione anche con le tecniche impiegate, in particolare con l'uso di induttori dell'ovulazione e di tecniche a fresco con lunghi periodi di coltura.

Effetti a distanza

I risultati delle indagini sugli esiti a distanza nei nati da PMA vanno analizzati e interpretati con cautela. Alcuni piccoli studi di follow-up suggeriscono un possibile aumento della frequenza di ipertensione, iperglicemia a digiuno, aumento del grasso corporeo, età ossea avanzata e disordini subclinici della tiroide nei bambini e adolescenti nati con IVF [25]. È probabile comunque che la

relazione non sia di tipo causale ma dovuta all'associazione con altre variabili confondenti legate alla PMA, come quelle cui abbiamo già accennato nelle considerazioni metodologiche.

Da oltre un decennio diversi studi hanno riscontrato un aumento di rischio di paralisi cerebrale (PC) nei nati da fecondazione assistita. In uno dei più recenti, effettuato in Australia e nel quale sono stati esclusi i casi di malattia originatisi in periodo post-natale, è stato riscontrato un aumento di PC nei nati da gravidanza singola pari al 120% [19]. È stato ipotizzato che tale incremento possa essere dovuto alla più alta frequenza di prematurità, di gravidanze plurime e di casi di "gemelli evanescenti" nei nati con fecondazione assistita, oltre che a fattori legati all'infertilità. In effetti, nell'indagine australiana appena citata, il risultato non era stato aggiustato per EG. In uno studio danese che ha utilizzato i dati di una coorte nazionale di nati e quelli del registro nazionale delle PC, nessun incremento di rischio di PC è stato riscontrato in relazione alla durata del periodo precedente l'inizio naturale della gravidanza; in caso di IVF/ICSI, invece, l'incremento di rischio, aggiustato per EG e gemellarità, è risultato pari al 130% [26]. Non è possibile pertanto escludere che le ART comportino, indipendentemente da altri fattori, un aumento della probabilità di sviluppare PC nei bambini concepiti per mezzo di queste tecniche.

Una revisione sistematica di 80 studi ha preso in esame gli esiti cognitivi e comportamentali, lo sviluppo emotivo e psicomotorio e la presenza di malattie mentali [27]. Al momento e nonostante i limiti di molti studi inclusi nella revisione, si può ritenere che lo sviluppo neuroevolutivo dopo concepimento con ART sia nel complesso sovrapponibile a quello che si osserva in caso di concepimento naturale. In un altro studio, gli stessi Autori di questa revisione, utilizzando i dati del registro danese e tenendo in considerazione anche variabili in relazione con le condizioni sociali, non hanno riscontrato alcuna relazione tra problemi mentali e IVF o ICSI; hanno invece osservato un aumento di rischio associato all'uso di induttori dell'ovulazione, con o senza successiva inseminazione, per quel che riguarda problemi mentali nel complesso (+20%), disordini dello spettro autistico (+20%), disturbi ipercinetici (+23%), disturbi della con-

dotta, emotivi e sociali (+21%) e presenza di tic (+51%) [28]. Secondo osservazioni per ora limitate, e che pertanto richiedono conferme da studi metodologicamente ben condotti, è stato anche riscontrato un aumento della frequenza di depressione e di tendenza ad abuso di alcol in giovani adulti nati dopo IVF [29]. In base ai risultati di una metanalisi di 25 studi, i bambini nati dopo trattamenti per l'infertilità hanno un rischio aumentato di cancro in generale (+33%), di tumori linfomopoiетici (+59%), di tumori del sistema nervoso (+88%) e di altri tumori solidi (+119%). Per quel che riguarda particolari tipi di tumori, il rischio è più elevato per leucemie (+65%), neuroblastoma (+304%) e retinoblastoma (+62%) [30]. Anche in questo caso, tuttavia, le conclusioni degli Autori sono che i risultati non escludono la possibilità che all'aumento di rischio contribuiscano, in parte o totalmente, fattori legati all'infertilità. Dall'analisi dei dati del registro svedese delle nascite è stata riscontrata un'associazione persino tra asma in età pediatrica e IVF; tale associazione, tuttavia, scompare se nell'analisi si tiene conto della durata del periodo di infertilità [31].

Infine, cosa si può dire?

Nonostante i limiti metodologici degli studi e pur tenendo conto dell'infertilità e dei molti fattori ancora sconosciuti a essa collegati, l'associazione tra la PMA e il rischio di esiti perinatali e in età pediatrica sembra essere reale. Vanno ricordati, in particolare, alcune complicanze della gravidanza, la gemellarità, la prematurità, certi difetti congeniti, la mortalità perinatale. Al momento non si può del tutto escludere che vi sia un aumento di rischio anche per problemi e patologie dell'età pediatrica, fra cui problemi neurologici e neuroevolutivi e malattie tumorali.

Peraltro, parlare in generale dei rischi della PMA è poco informativo e di scarsa utilità. L'uso di induttori dell'ovulazione da soli o associati a inseminazione intrauterina, il trasferimento di embrioni a fresco e le colture embrionali prolungate appaiono le tecniche che più di altre comportano un rischio maggiore di esiti sfavorevoli. Che cosa poi sia responsabile a livello biologico e molecolare dell'incremento di rischio è ancora oggetto di studio e di ipotesi [32]; come abbiamo visto per alcune patologie, è possibile vi contribuiscano anche fattori epigenetici e

QUALI SONO GLI ASPETTI SALIENTI DI CUI ABBIAMO PARLATO?

La PMA, indipendentemente dai fattori legati all'infertilità di coppia, si associa a un rischio aumentato di alcuni esiti perinatali, in particolare prematurità e difetti congeniti e, forse, anche di patologie in età pediatrica. Il fattore di rischio più rilevante è rappresentato dalle gravidanze gemellari e plurime. Fra le tecniche, quelle maggiormente associate a esiti sembrano essere l'uso di induttori dell'ovulazione e le tecniche a fresco. Molti sono ancora i fattori non completamente noti responsabili dei rischi associati alla PMA, tra cui fenomeni epigenetici e di *imprinting* genomico.

legati all'*imprinting* genomico [1]. È fuor di dubbio che la più efficace misura preventiva per ridurre la probabilità di esiti negativi legati alla PMA è quella di evitare, per quanto possibile, le gravidanze plurime [33].

In questo intervento nel Forum sulla PMA si è solo parlato di associazioni e di incremento di rischio, per cercare di fornire delucidazioni in merito alle eventuali relazioni causali tra i metodi impiegati e gli esiti. Altri due aspetti sono tuttavia fondamentali. I risultati delle ricerche devono prima di tutto essere utilizzati per informare le persone che si rivolgono alla fecondazione assistita. A questo scopo è necessario tener conto non solo dei rischi relativi, ma conoscere anche la frequenza di base dell'esito in questione; solo così, infatti, è possibile fornire una stima dell'incremento assoluto di rischio. In secondo luogo, gli stessi risultati possono essere utilizzati per conoscere l'impatto della PMA sulla popolazione nel suo complesso; per questo, tuttavia, è necessario non solo conoscere la frequenza di base degli esiti e stimare il rischio relativo legato all'esposizione, ma anche sapere la quota, sul totale, della popolazione esposta. Tutto ciò si può ottenere solo disponendo di registri con informazioni quanto più complete possibili sulle donne che si rivolgono alla PMA, sulle tecniche impiegate e sugli esiti perinatali e a lungo termine dei bambini nati con questi metodi, con possibilità di analizzare i dati individuali, ancorché resi anonimi, e non solo in forma aggregata. In Italia, purtroppo, date le regole e la legislazione vigente sull'uso dei dati sanitari, è molto difficile fare ricerca in questo campo. ♦

Bibliografia

La bibliografia è disponibile nella versione online.

* Ministero della Salute. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita. Roma 2013.

CANDIDATURE PER IL CONSIGLIO DIRETTIVO da votare al prossimo Congresso ACP - 2014

Pubblichiamo i nomi e i curricula dei candidati al Consiglio direttivo ACP pervenuti in tempo utile per le scadenze della rivista. Si ricorda ai soci che può essere votato qualsiasi socio ACP, anche non ufficialmente candidato, purché iscritto da almeno un anno.

LAURA DELL'EDERA Laurea in Medicina e Chirurgia nel 1979, Specializzazione in Puericultura nel 1982, perfezionata in Neonatologia nel 1985, presso l'Università degli Studi di Bari. Pediatra di famiglia presso la ASL BA nel Comune di Rutigliano (BA). Animatore di formazione. Iscritta all'ACP dal 1996, vicepresidente dell'ACP Puglia e Basilicata dal 2007 al 2009, ha collaborato alla organizzazione di numerosi corsi per il Gruppo ed è stata fino al 2010 webmaster del sito dell'ACP Puglia e Basilicata. Attualmente impegnata in veste di pediatra nell'ambito degli incontri del Percorso Nascita presso il Consultorio di Rutigliano. Tutor incaricato nella Scuola di Specializzazione di Pediatria dell'Università di Bari. Interessi: sostegno e promozione dell'allattamento al seno, approfondimenti in tema di maltrattamento e abuso sui minori.

DANIELE DE BRASI Nato a Napoli il 30-1-1965. Laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Napoli "Federico II" nel 1989. Dal 1989 al 1993 ha svolto il Corso di specializzazione in Genetica medica presso l'Università "La Sapienza" di Roma e ha frequentato la Struttura di Genetica medica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Nel 1992 ha esercitato attività di ricerca presso il laboratorio dell'Institute of Cancer Research - Columbia University, a New York. Successivamente ha frequentato il Corso di formazione in Biotecnologie avanzate presso il CEINGE (Centro di Ingegneria genetica) di Napoli fino al 1993. Ha quindi conseguito la Specializzazione in Pediatria presso l'Università "Federico II" di Napoli e successivamente il Dottorato di ricerca in Scienze pediatriche XIV ciclo presso il Dipartimento di Pediatria della stessa Università. Attività ospedaliera pediatrica in qualità di dirigente medico a tempo indeterminato nel 2001. Attualmente svolge attività di reparto presso l'Unità complessa di Pediatria sistematica dell'Ospedale pediatrico "Santobono" di Napoli. Svolge, inoltre, attività di consulenza di Genetica clinica presso i reparti dell'AO Santobono-Pausilipon ed è responsabile dell'ambulatorio e del Day Hospital aziendale dedicato ai bambini con malattie genetiche. È docente di Genetica del Corso di Laurea in Infermieristica pediatrica dell'Università di Napoli "Federico II". È autore, in tali ambiti, di numerose pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali, e ha partecipato in qualità di relatore/moderatore a numerosi congressi e convegni locali e nazionali. È attualmente responsabile della segreteria ospedaliera dell'ACP, membro del Direttivo ACP Campania e socio ACP. È inoltre socio della Società Italiana di Pediatria (SIP), della Società Italiana di Malattie genetiche pediatriche e Disabilità congenite (SIMGePeD) e della Società italiana di Genetica Umana (SIGU).

FRANCO MAZZINI Pediatra di libera scelta e di comunità a Cesena dal 1992. Da subito iscritto ad ACP, presidente del gruppo ACP Romagna e coordinatore del gruppo regionale dell'Emilia-Romagna dal febbraio 2009. Diploma in Adolescentologia clinica e preventiva conseguito presso l'Università Ambrosiana di Milano nel 1999. Master in Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) organizzato dalla Regione Emilia-Romagna nel 2007. Dal 2000 impegnato in un ambulatorio di Medicina dell'adolescente, inserito stabilmente tra i servizi del Consultorio giovani dell'ASL di Cesena. Membro del gruppo aziendale che segue il percorso diagnostico-terapeutico dei DCA, con la gestione di uno spazio settimanale dedicato. Pubblicazione di alcuni lavori in tema di adolescenza e interventi a seminari, corsi ECM o congressi su questa tematica. Coautore del testo *Curarsi dell'adolescente* (SEE, 2003) e collaborazione alla realizzazione del libro *Una pediatria per la società che cambia*, curandone la parte dedicata alla Pediatria di Comunità (Editore 'Tecniche Nuove', 2007). Referente dell'Unità Pediatrica di Cure Primarie dell'ASL di Cesena dal 2009 e coordinatore della Segreteria Adolescenti ACP dal gennaio 2013. "Mi piace lavorare assieme a colleghi e amici per sviluppare idee, iniziative e crescere nella mia professione. Ho avuto la fortuna di conoscere persone importanti che mi hanno insegnato ad apprezzare e valorizzare il mio ruolo di pediatra al fianco di bambini, adolescenti e famiglie, e cerco di promuovere queste cose che ho imparato, alle persone e ai colleghi che incontro quotidianamente".

Coppie infertili, procreazione medicalmente assistita e salute infantile

Pierpaolo Mastroiacovo, Carlo Corchia

Bibliografia

1. Barnhart KT. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association. *Fertil Steril* 2013;99:299-302.
2. Williams C, Sutcliffe A. Infant outcomes of assisted reproduction. *Early Hum Dev* 2009;85:673-677.
3. Scaravelli G. La procreazione medicalmente assistita in Italia. *Quaderni acp* 2013;20:113-116.
4. Karla SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med* 2008;26:423-435.
5. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:67-81.
6. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013;120:1356-1365.
7. McDonald S, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105-113.
8. Corchia C, Da Frè M, Di Lallo D, et al. No difference in mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived. Results of the area-based ACTION study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:307.
9. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485-503.
10. McDonald S, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138-148.
11. Schieve LA, Cohen B, Nannini A, et al. A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J* 2007;11:517-525.
12. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;13:346.
13. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, et al. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2878-2886.
14. Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:1331-1337.

15. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009;24:360-366.
16. Halliday JL, Ukoumunne OC, Gordon Baker HW, et al. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2010;25:59-65.
17. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcome after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:64-83.
18. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, et al. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2012;27:2541-2548.
19. Davies MJ, Moore VM, Wilson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803-1813.
20. Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;333:679.
21. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;28:2545-2553.
22. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;372:737-743.
23. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28:125-127.
24. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87-104.
25. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part I-General health outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;19:232-243.
26. Zhu JL, Hvidtjørn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod* 2010;25:3142-3145.
27. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013;100:844-853.
28. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjørn D, et al. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: a register based cohort study. *BMJ* 2013; 347:f3978.
29. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II-Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;19:244-250.
30. Hargreave M, Jensen A, Toender A, et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100:150-161.
31. Källén B, Finnström O, Nigren KG, et al. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child* 2013;98:92-96.

32. Kalra SK, Barnhart KT. In vitro fertilization and childhood outcomes: what we know, where we are going, and how we will get there? A glimpse into what lies behind and beckons ahead. *Fertil Steril* 2011;95:1887-1889.
33. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;7:CD003416.