

## Isteroscopia e infertilità

*Stefano Angioni, Beatrice Vacca, Stefania Sanna, Gian Benedetto Melis*

Clinica Ginecologica e Ostetrica, Azienda Mista Ospedale Università,  
Università degli Studi di Cagliari

### Introduzione

L'isteroscopia, ha subito in questi ultimi anni una notevole evoluzione che l'ha trasformata da semplice tecnica diagnostica a metodica terapeutica, sia con l'approccio tradi-

zionale in sala operatoria con il resettoscopio che con la tecnica ambulatoriale mediante strumenti di piccolo diametro come l'isteroscopio di Bettocchi ed il Versascope (Figure 1 -3).

FIGURA 1. Resettoscopio (Karl Storz, Tuttlingen, Germania)



FIGURA 2. Isteroscopio di Bettocchi (Karl Storz, Tuttlingen, Germania).



FIGURA 3. Versascope (Gynecare Inc., CA, USA)



Questo è reso possibile grazie all'impegno e alla professionalità acquisita dagli operatori e allo sviluppo sempre in evoluzione di nuovi strumenti e tecniche che permettono di effettuare procedure ambulatoriali (isteroscopia office), diagnostiche ma anche operative (see and treat) evitando di ricorrere ad un ricovero ospedaliero, sebbene in regime di day surgery, per procedure diagnostiche mini-invasive che invece viene richiesto nel caso in cui si opta per un approccio di tipo tradizionale con il rettoscopio.

Si è verificato conseguentemente un ulteriore ampliamento delle sue applicazioni, specie nel campo dell'infertilità-sterilità (1,2), dove l'isteroscopia non solo si è dimostrata l'indagine diagnostica più adeguata a fornire informazioni sul fattore uterino ma si è altresì rivelata particolarmente utile per l'esecuzione di alcune procedure chirurgiche mini-invasive ottenendo gli stessi risultati della chirurgia tradizionale con il vantaggio di poterle a volte effettuare in regime ambulatoriale.

#### **Cause uterine di sterilità**

Anomalie congenite dell'utero o patologie acquisite possono influenzare la recettività uterina determinando fallimenti dell'impianto

dell'embrione che si manifestano con aborti ripetuti e sterilità. Le principali patologie responsabili tra le anomalie congenite sono i setti uterini, tra quelle acquisite le sinechie, i miomi sottomucosi, ed i polipi endometriali.

#### **Anomalie Congenite.**

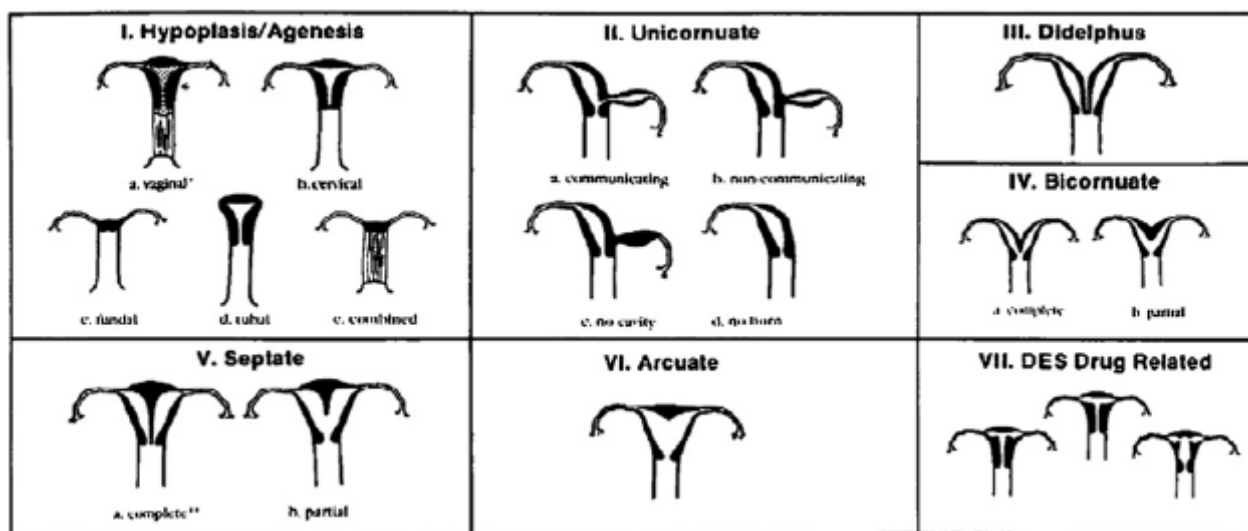
Circa il 7% delle donne è portatrice di una malformazione dell'apparato genitale. La maggior parte delle anomalie uterine congenite deriva da un difetto nello sviluppo o nella fusione dei dotti di Müller durante l'embriogenesi che determinano le varianti di utero didelfo, bicorni e setto. Le malformazioni dell'utero possono influire sulla fertilità della donna, essenzialmente ostacolando il decorso della gravidanza, anche se esistono casi di sterilità primaria legati alla presenza di malformazioni uterine. E' stato calcolato che nel 25% delle pazienti affette da questo tipo di patologia sono presenti problemi di tipo riproduttivo.

L'utero setto è la più comune delle alterazioni strutturali congenite dell'utero e dipende dal mancato o parziale riassorbimento delle pareti mediali dei due dotti di Müller fusi determinando un setto fibro-muscolare che può essere parziale o completo e che divide la

cavità uterina e a volte il canale cervicale in 2 parti (3). La classificazione di Buttram e Gibbons adottata dalla American Fertility Society (Figura 4) venne sviluppata da questa tradizionale interpretazione della embriologia dei dotti Mülleriani che, però, è stata recentemente

confutata da reports che hanno descritto anomalie che non rientrano in questo modello come donne con utero setto, duplice cervice e setto longitudinale vaginale o donne con doppia cervice e utero normale (4-6).

**FIGURA 4.** Classificazione delle anomalie Mülleriane (American Fertility Society)



Numerose sono le modalità diagnostiche che consentono la diagnosi di utero setto. L'isterosalpingografia (ISG) evidenzia due emicavità senza la visualizzazione del fondo uterino e non consente la diagnosi differenziale tra l'utero setto e l'utero bicorne. L'accuratezza diagnostica è tra il 20 ed il 60% (7). L'ecografia trans vaginale è più accurata con una sensibilità del 100% ed una specificità dell'80% nella diagnosi di utero setto (8). L'ecografia tridimensionale ha un'accuratezza diagnostica del 92% e l'isterosonografia del 100% (9, 10). La risonanza magnetica nucleare ha una accuratezza diagnostica che varia a seconda dei lavori dal 50 al 100% (11, 12). Attualmente il gold standard è ancora l'esame

isteroscopico in associazione alla laparoscopia.

Per quanto riguarda il trattamento l'isteroscopia ha rivoluzionato e notevolmente semplificato il trattamento dei setti uterini così come di altre patologie intrauterine. In passato esisteva soltanto la possibilità di una correzione del setto con tecnica laparotomica e benché l'outcome riproduttivo tra la tecnica trans addominale e quella trans cervicale siano simili, l'approccio laparotomico è associato ad una maggiore incidenza di complicanze, un ricovero e convalescenza più lunghi e ovviamente ai problemi ostetrici dell'isterotomia (13, 14). Pertanto oggi si può senz'altro affermare che l'intervento di elezione per il trattamento

dell'utero setto è la metroplastica isteroscopica (15-19).

Per la relativa assenza di vascolarizzazione del setto non viene indicata la preparazione prechirurgica con Danazolo o analoghi del GnRH. Entrambi gli osti tubarici devono essere identificati prima di iniziare la sezione e vanno sempre tenuti costantemente sotto controllo visivo durante tutta la procedura. La resezione del setto uterino può essere effettuata sia con l'approccio tradizionale con resetoscopio o con tecnica office mediante l'impiego di forbicine o elettrodo bipolare (Figure 5-6). Qualunque sia il sistema utilizzato per la sezione, la rimozione o la distruzione del setto, lo scopo finale è quello di ottenere una cavità uterina soddisfacente non danneggiando lo strato miometriale. La resezione del setto inizia dal suo margine inferiore e viene condotta in senso craniale fino a che si raggiunge il tessuto miometriale. La procedura viene considerata ultimata quando si ottiene una regolare cavità uterina e l'isteroscopia può muoversi, nella cavità uterina da un'ostio tubarico all'altro senza incontrare ostacoli.

L'orientamento comune è quello di non effettuare alcuna terapia medica nel postoperatorio riservandosi la possibilità di scegliere di effettuare un nuovo controllo isteroscopico della cavità a un mese dall'intervento.

**FIGURA 5.** Resezione setto uterino con elettrodo bipolare Twizzle (Gynecare) con tecnica office.



**FIGURA 6.** Resezione setto uterino con forbici 5fr in isteroscopia office



### Sinechie Uterine

Le sinechie uterine si associano ad un tasso di sterilità del 22% e si riscontrano nei 2/3 delle donne infertili o sterili che abbiano già avuto curettage della cavità uterina precedenti. Clinicamente si accompagnano ad alterazioni del flusso mestruale come ipomenorrea e a

diminuzione della fertilità. Le sinechie possono essere singole o diffuse dando il quadro classico della sindrome di Asherman.

Con il termine di Sindrome di Asherman si intende una condizione di ridotta fertilità associata a disturbi della mestruazione fino ad amenorrea secondaria, dovute alla presenza di sinechie endouterine conseguenti a fenomeni traumatici, frequentemente di natura iatrogena (20). Questa condizione può essere anche responsabile di infertilità come l'aborto abituale e di complicanze gravidiche (parto prematuro) e rendersi responsabile di anomalie dell'inserzione placentare (placenta previa e placenta accreta). Riconosce principalmente cause ostetriche risultando conseguente all'attuazione di procedure di revisione della cavità uterina (RCU post-abortiva, RCU post-secondamento manuale, RCU per IVG), cause chirurgiche (miomectomie e metroplastiche), endometriali (condizioni legate ad ipoestrogenemia) ed infettive (endometriti infettive) (21-23).

Esistono diverse classificazioni che consentono di stabilire la sede, l'estensione e la tipologia di sinechia (velamentosa o densa).

La patogenesi delle sinechie uterine non è conosciuta ma sembra che un ruolo importante sia svolto non solo dal trauma endometriale ma da fattori costituzionali predisponenti.

La diagnosi si avvale dell'uso combinato dell'isterosalpingografia (ISG) e dell'isteroscopia. L'indagine isterosalpingografica metterà in evidenza immagini di difetto di riempimento lacunari di forma irregolare a

margini netti la cui interpretazione risulta comunque incerta o errata mentre l'indagine isteroscopica ci consente di porre diagnosi definitiva e di effettuare anche il trattamento immediato.

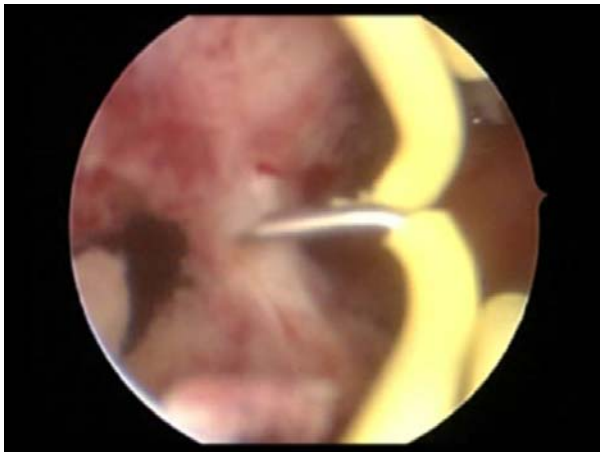
L'obiettivo del trattamento è quello di ripristinare una normale integrità anatomica della cavità uterina e di prevenire le recidive. Deve essere sempre eseguito in fase follicolare e non necessita di alcun trattamento farmacologico postoperatorio. Sarà necessario eseguire un successivo controllo isteroscopico dopo 30 giorni per verificare l'efficacia del trattamento.

La tecnica chirurgica isteroscopica applicabile a tutti i tipi di sinechie, prevede sia un approccio tradizionale con resettoscopio (Figura 7) che ambulatoriale con la tecnica office in particolare nei casi di aderenze velamentose che occludono parzialmente la cavità uterina. (21,23,24). L'utilizzo della tecnica office senza anestesia o sedazione è spesso possibile in quanto le aderenze non contengono fibre nervose e la risposta algica della paziente è un indicatore di penetrazione nel miometrio che previene eventuali perforazioni.

Benchè i successi delle differenti tecniche sia incerto sembra chiaro che il trattamento delle sinechie migliori la fertilità e riduca gli aborti. Il tasso medio di gravidanze con successo nelle serie pubblicate è del 33%. I tassi di aborto nel I e II trimestre in queste serie era dell'11 e del 14% rispettivamente (25). Valle nel 1988 ha evidenziato una correlazione tra l'estensione delle aderenze e i risultati in termini di gravidanze dopo trattamento. Il tasso

di gravidanze passava da 66% nelle donne con aderenze moderate a 32% nelle donne con aderenze severe (26).

**Figura 7.** Sezione di sinechia uterina con resettoscopia bipolare (Storz)



### Miomi

La prevalenza dei miomi uterini è di circa il 20-25% (27). In base alla loro sede e la loro sviluppo distinguiamo classicamente miomi sottosierosi, intramurali e sottomucosi. I miomi intramurali e quelli sottomucosi possono causare sterilità, aborti spontanei o parti prematuri, ma il loro esatto ruolo nelle suddette patologie non è chiaro. Tra le ipotesi patogenetiche atte a spiegare l'insorgenza di sterilità o infertilità in presenza di fibromiomi uterini sono state considerate: anomalie della vascolarizzazione, della crescita e della maturazione dell'endometrio, un aumento della contrattilità uterina, un ostacolo meccanico all'espansione e alla crescita del sacco gestazionale e infine l'occlusione tubarica mono o bilaterale. I miomi uterini, generalmente caratterizzati da una

crescita lenta, comportano, soprattutto in caso di localizzazione sottomucosa, la comparsa di flussi mestruali anche a carattere menometrorragico che, se ripetuti e non trattati, comportano uno stato di anemizzazione per la paziente. L'isteroscopia è il gold standard delle procedure sia diagnostiche che terapeutiche nell'approccio ai miomi sottomucosi (28) (Figura 8). Il principale vantaggio del trattamento per via isteroscopica è dato dalla possibilità di ottenere risultati favorevoli in termini di sintomatologia funzionale e di fertilità, con un minimo trauma chirurgico. L'approccio terapeutico isteroscopico, è generalmente tradizionale con resettoscopia (29,30) fatta eccezione per miomi di piccole dimensioni e completamente sottomucosi che possono essere trattati anche con la tecnica office (31,32). Prima di intraprendere la rimozione di un mioma intracavitario è necessaria un'attenta indagine preoperatoria. Ogni mioma presenta delle caratteristiche individuali e l'approccio terapeutico dipenderà dalle dimensioni, dalla sede, dalla percentuale della componente interstiziale e dal grado di vascolarizzazione del mioma e dall'indicazione clinica all'intervento, menometrorragia o infertilità.

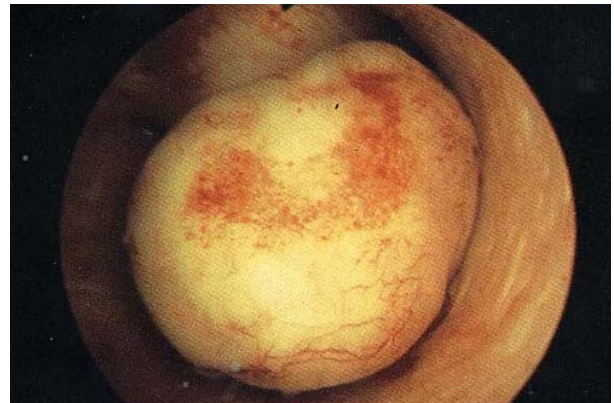
Una isteroscopia diagnostica preoperatoria ad integrazione di un'indagine ecografica è in grado di fornire queste informazioni. Non è conveniente resecare miomi di diametro superiore a 5-6 cm o quando la componente interstiziale supera la metà dell'intero mioma per l'elevato rischio di complicanze intraoperatorie (sindrome da intravasazione e perforazione del viscere uterino) (33). Miomi di dimen-

sioni inferiori a 2 cm di diametro, anche se prevalentemente interstiziali, non richiedono alcuna preparazione all'intervento. Miomi di diametro compreso tra 2 e 4 cm con almeno il 50% della superficie che protrude in cavità possono beneficiare di un breve trattamento medico preoperatorio con danazolo o analoghi del GnRH o progestinici per indurre un'atrofia endometriale che ne faciliti la visione e faciliti le manovre di resezione. Il trattamento con analoghi del GnRH è inoltre in grado di ridurre le dimensioni del mioma consentendo l'approccio isteroscopico anche per miomi che inizialmente presentano un diametro superiore ai 4 cm (34). La tecnica prevede la progressiva resezione del mioma riducendolo in sottili sezioni mediante il resettoscopio. Nei casi di successiva gravidanza, uno dei vantaggi della miomectomia isteroscopica è dato dalla possibilità di espletare il parto per via vaginale, senza ricorrere al taglio cesareo elettivo e inoltre la donna non deve attendere tempi lunghi per ricercare la gravidanza dopo l'intervento.

Non esistono, attualmente, studi randomizzati che esaminino la fertilità dopo miomectomia isteroscopica. Uno studio osservazionale su 26 donne (11 con sterilità e 15 con abortività ripetuta) che presentavano un mioma sottomucoso come unica spiegazione ha riportato un miglioramento dell'outcome riproduttivo (35). Dopo un follow up di 40 mesi, 81% delle donne con sterilità concepirono e ed il 63% di quelle con poliabortività ebbero una gravidanza a termine. E' stata riportata una pregnancy rate dopo procedure di miomectomia isteroscopica del 48% con un aumento dei risultati

proporzionali all'aumento delle dimensioni del mioma (36). La rottura uterina dopo miomectomia isteroscopica in successive gravidanze o travagli non è stata mai riportata.

**Figura 8.** Mioma sottomucoso



### Polipi Endometriali

L'incidenza dei polipi endometriali nella donna infertile non è nota. Sono più frequentemente associati ad alterazioni del flusso mestruale rendendosi responsabili di menometrorragie o di spotting persistente tra un ciclo mestruale e il successivo. Il riscontro diagnostico in corso di isteroscopia eseguita per infertilità impone comunque un loro trattamento che dipenderà dalla sede, dalle dimensioni e dalla base d'impianto del polipi che sarà sessile o pedunculata (37). Poco è conosciuto della associazione tra polipi endometriali e la fertilità. I meccanismi attraverso i quali i polipi potrebbero determinare un effetto avverso sarebbe legato ad interferenze con il trasporto del liquido seminale, all'impianto embrionale o mediante produzioni di fattori locali come la glicodelina che inibisce la funzione natural killer linfocitaria (38) L'isteroscopia è il gold

standard per la diagnosi (28) e permette il trattamento sotto visione spesso nel tempo diagnostico con tecnica office. Esiste un unico studio randomizzato che ha valutato l'effetto della polipectomia sul tasso di gravidanze con inseminazione uterina (IUI) rispetto ad un gruppo di pazienti non trattate prima dell'IUI che ha evidenziato un significativo miglioramento dell'outcome dopo polipectomia isteroscopica (63.4% vs. 28.2%) (39). Tre studi non randomizzati hanno evidenziato sempre un vantaggio della polipectomia sulla pregnancy rate in pazienti con infertilità (40-42). Esistono però risultati discordanti in pazienti sottoposte a FIVET nelle quali la presenza di polipi <2cm non determinava un peggioramento dei risultati (43,44).

**Figura 9.** Polipo endometriale



## Conclusioni

In conclusione la paziente con sterilità o aborti ripetuti necessita di una accurata valutazione della cavità uterina. L'isteroscopia consente la diagnosi e molte volte la terapia delle patologie endocavitarie in un unico tempo ambulatoriale. Le patologie più voluminose o nei casi in cui la paziente avesse un eccessivo discomfort è possibile effettuare le procedure in sala operatoria mediante l'uso del resettoscopio. L'intervento in anestesia generale può comunque essere effettuato in regime di day surgery. La possibilità di ripetere la procedura in regime ambulatoriale per controllare la riuscita dell'intervento, l'assenza di cicatrici laparotomiche e sulla parete uterina e la possibilità di intraprendere una gravidanza già dopo un mese dall'intervento ha rivoluzionato la terapia delle pazienti con patologie endouterine ed infertilità.



## Bibliografia

1. Lorusso F et al. Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*, 2008 aug; 24 (8): 465-9.
2. Awanis Fuentes et al: Hysteroscopy used in infertility diagnosis and therapy. *Gynecolo Obstet Mex*, 2008 Nov, 76 (11) 679-684.
3. Raga F et al Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12:2277–81.
4. Wai CY et al. Septate uterus with double cervix and longitudinal vaginal septum. A case report. *J Reprod Med* 2001;46:613–7.
5. Pavone ME et al. Septate uterus with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum: a mullerian anomaly without a classification. *Fertil Steril* 2006;85:494-9.
6. Dunn R, Hantes J. Double cervix and vagina with a normal uterus and blind cervical pouch: a rare mullerian anomaly. *Fertil Steril* 2004;82:458–9.
7. Braun P et al. Is hysterosalpingography able to diagnose all uterine malformations correctly? A retrospective study. *Eur J Radiol* 2005;53:274–9.
8. Pellerito JS et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795–800.
9. Wu MH et al. Detection of congenital mullerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:487–92.
10. Alborzi S et al. Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy. *Fertil Steril* 2002;78:176–8.
11. Fischetti SG et al. Magnetic resonance in the evaluation of Mullerian duct anomalies. *Radiol Med (Torino)*. 1995;89: 105–11.
12. Letterie GS et al. A comparison of pelvic ultrasound and magnetic resonance imaging as diagnostic studies for mullerian tract abnormalities. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:34–8.
13. Fayez JA. Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. *Obstet Gynecol* 1986;68:399–403.
14. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:311–7.

15. Mencaglia L. et al: Endoscopic treatment of uterine malformation: Gynecol Endoscop. 3 suppl 1:Jul, 1994
16. Valle RF et al: Hysteroscopic treatment of the septate uterus. Obstet Gynecol, 67. 253, 1986.
17. Daly Dc et al: Hysteroscopic metroplasty: surgical technique and obstetric outcome. Fertil Steril,48:321, 1987
18. Fayez JA: Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol, 68: 339, 1986.
19. Lourdel et al. Septate uterus: role of hysteroscopic metroplasty. Gynecol Ostet Fertil, 2007 Sep; 35 (9): 81-8.
20. Taylor P.J., Cumming D.C. et al: The significance of intrauterine adhesions detected hysteroscopically in eumenorric woman and role of antecedent curettage in their formation. Am J Obstet Gynecol, 139:239,1981.
21. Hamou JE et al. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microcolpohysteroscopy. Fertil Steril, 39:321, 1983
22. Toubul C et al. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patient with infertility. Fertl Steril 2008 Oct, 18.
23. Sharma JB et al. Hysteroscopic findings in women with primary and secondary infertility due to genital tuberculosis. Int J Obstet, 2009, (1) 49-52.
24. Berma JM et al. Intrauterine adhesions. Semin Reprod Med, 2008 Jul; 26 (4): 349-55. Rew.
25. Fernandez H et al. Fertility after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. J Minim Invasive Gynecol 2006;13:398-402.
26. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1459-70.
27. Myomas and reproductive function. Practice Committee of ASRM with Society of Reproductive Surgeons. Fertil Steril 2008, Nov : 90 (suppl 5), 25-30 Rew.
28. Angioni S et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with AUB. A prospective study on outpatients hysteroscopy and blind biopsies. J Min Inv Gyn 2008, 15 (1):87-91.

29. Makris N et al: Role of a bipolar resectoscope in subinfertile women with submucose myomas and menstrual disorders, J Obstet Gynecol Res 33 (6): 849-854, 2007.
30. Mencaglia et al: Evaluation of the benefit for the patient of hysteroscopic myoma resection. Gynecol Endoscop. 3/3:177, 1994
31. Bettocchi S et al. The destiny of myomas: should we treated small submucose myomas in women of reproductive age. Fertil Steril 2008 Oct; 90 (4):905-10.
32. Di Spiezio Sardo a. et al. Hysteroscopic myomectomy. A comprehensive review of surgical techniques. Human Reprod Update. 2008 Mar- Apr; 14 (2): 101-9.
33. Bassil S. et al: Complications of endoscopic surgery in gynecology: Gynecol Endoscope. 2:199, 1993.
34. Indman PD et al. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. Clin Obstet and Gynecol, 2006 Dec 49, (4) 811-20.
35. Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. Arch Gynecol Obstet 2005;273:50-4.
36. Fernandez H et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. Hum Reprod 2001;16:1489-92.
37. Yanaihama et al. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. Fertil Steril 2008, Jul;90 (1): 180-2.
38. Richlin S et al. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications and implantation. Hum Reprod 2002;17:2742-7.
39. Perez-Medina T et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. Hum Reprod 2005;20:1632-5.
40. Varasteh NN et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. Obstet Gynecol 1999;94:168-71.
41. Spiewankiewicz B et al. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. Clin Exp Obstet Gynecol 2003;30:23-5.
42. Shokeir TA et al. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. J Obstet Gynaecol Res 2004;30:84-9.
43. Lass A et al. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles. J Assist Reprod Genet 1999;16:410-5.

44. Hereter L et al. Repercusion de la presencia de polipos endometriales en un ciclo de FIV. Prog Obstet Ginecol 1998;41:5-7.