



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia



Arcispedale S. Maria Nuova  
Dipartimento Ostetrico Ginecologico e Pediatrico  
Ostetricia e Ginecologia

Prof. Giovanni Battista La Sala - Direttore

## PROGETTO MULTIDISCIPLINARE di PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA) e GENITORIALITA' RESPONSABILE PER le COPPIE con INFEZIONE DA HIV/HCV

*Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia Involontaria "P. Bertocchi", S.C. Ostetricia e Ginecologia, ASMN Reggio Emilia*

### STRUTTURE COINVOLTE DELL'ASMN:

- S.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA (Direttore: Prof. G.B. La Sala)
- S.C. MALATTIE INFETTIVE (Direttore: Dott. G. Magnani)
- SERVIZIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA (Direttore: Dott. E. Carretto)

### Premessa

L'avvento delle terapie antiretrovirali ad alta efficacia ha cambiato in modo radicale la speranza e la qualità della vita delle persone con HIV a tal punto che le coppie in cui uno o entrambi i partner sono sieropositivi possono considerare la genitorialità come scelta realistica e responsabile.

La trasmissione di HIV durante un rapporto sessuale con penetrazione vaginale è estremamente variabile (1-2). Tra i fattori che intervengono a determinare il rischio vanno inclusi il tipo di virus e la carica virale, lo stadio di malattia HIV correlata, il sesso del soggetto infetto e la presenza di malattie a trasmissione sessuale.

L'incidenza di sieroconversione in una coppia discordante (uno sieropositivo e l'altro sieronegativo) che ha rapporti non protetti è valutato di 6.68/100 persone all'anno contro 1.14/100 persone all'anno nelle coppie che usano sistematicamente il *condom*. Il rischio di trasmissione per singolo rapporto sessuale non protetto in una coppia stabile (che non abusa di droghe e non ha altri fattori di rischio) è valutato dello 0.1-0.2 % (3-4). Il rischio è più alto per la donna, per la maggior estensione delle mucose esposte e per la maggiore carica virale nello sperma rispetto ai liquidi cervico-vaginali.

L'infettività dello sperma è superiore nei soggetti con carica virale positiva nel sangue, anche se non esiste una correlazione costante tra livelli di viremia e concentrazione virale nello sperma. Il compartimento spermatico si comporta generalmente in maniera autonoma, con diversa replicazione virale e con differenti *pattern* di resistenza virale. I livelli di virus nello sperma possono essere fluttuanti nel tempo anche in pazienti con un quadro clinico stabile. HIV è stato isolato sia dal liquido seminale che dalle cellule monocitarie presenti nello sperma, mentre non è mai stato dimostrato che lo spermatozoo sia in grado di veicolare il virus.

Il concepimento naturale comporta sempre un rischio di contagio sessuale per il partner negativo; che per la donna è quasi del 4% e la sieroconversione in corso di gravidanza comporta un rischio molto elevato di infezione per il nascituro (5-6).

Tutto questo ha portato a considerare nelle coppie con partner femminile e/o maschile con infezione da HIV l'opportunità dell'utilizzo delle tecniche Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

Da Luglio 2008 la Legge Italiana 40/2004 ha permesso l'accesso alle tecniche di PMA anche alle coppie con partner maschile affetto da HIV per prevenire il rischio di trasmissione del virus alla partner femminile e, di conseguenza, al feto .

Quanto esposto per il virus HIV vale anche per il virus dell'epatite C sebbene anche in questo caso non si sia mai verificato un caso di infezione della partner sana con liquido seminale proveniente da donatore HCV positivo, e quindi, nessun caso di trasmissione al bambino.

## Tecniche di PMA

I dettagli sulla tecnica di "lavaggio" del liquido seminale, e generalmente sulle tecniche di PMA, utilizzate presso il Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi" sono riportati nei protocolli operativi del Laboratorio di PMA (Protocollo Operativo di PMA, DO 01 accreditato di Ostetricia e Ginecologia del 31/03/2009) e negli allegati specifici per l'infezione da HIV/HCV e la loro efficacia è stata riportata in una pubblicazione scientifica nel 2007 (7).

A tutt'oggi su oltre 5.000 trattamenti di PMA con "lavaggio" del liquido seminale di primo (inseminazioni intrauterina) e secondo livello (inseminazione in vitro degli ovociti e successivo trasferimento in utero degli embrioni ottenuti), effettuati in diversi Centri a livello mondiale, non sono stati osservati casi di sieroconversione nelle donne e nei neonati (5-6).

**Copie con problematiche di infezione da HIV/HCV candidabili alla PMA presso il Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia Involontaria "P. Bertocchi", S.C. Ostetricia e Ginecologia, ASMN di Reggio Emilia.**

Il Centro sconsiglia vivamente di sottoporsi alle tecniche di PMA alle coppie nelle quali l'età della donna è uguale o superiore a 43 anni, in quanto i risultati ottenuti in passato dal Centro nelle suddette coppie sono stati pressoché nulli.

### Criteri di esclusione:

- Coppie in cui uno o entrambi i partner siano consumatori attivi di sostanze stupefacenti o facciano abuso di alcool;
- Coppie con periodo di astinenza da sostanze stupefacenti o alcool inferiore ad 1 anno.

- Non sono esclusi a priori i soggetti in trattamento con terapia continuativa stabilizzata (metadone, buprenorfina).

- Non sono stati prescelti a priori parametri viro-immunologici correlati all'infezione da HIV che precludono l'accesso alle tecniche di PMA.

## Criteria di inclusione:

- **Donna con infezione da HIV, partner di soggetto sieronegativo.**

La fecondazione può essere effettuata con deposizione in vagina di sperma raccolto dal partner, senza alcun rischio di infezione per l'uomo (auto-inseminazione) o attraverso le tecniche di PMA di primo o di secondo livello nei casi in cui la coppia presenti problematiche di sterilità involontaria di coppia.
- **Uomo con infezione da HIV, partner di donna sieronegativa.**

La fecondazione può essere effettuata attraverso le tecniche di PMA di primo livello (inseminazione intrauterina) o di secondo livello (inseminazione in vitro degli ovociti e trasferimento in utero degli embrioni ottenuti) nei casi in cui la coppia presenti problematiche di sterilità.

Presso questo Centro è applicata una tecnica specifica (7-8) di "lavaggio" del liquido seminale per ridurre il contenuto di HIV nel liquido seminale dei pazienti HIV positivi, in modo da ridurre al minimo il rischio di infezione a cui è esposta la donna HIV negativa che desideri una gravidanza dal proprio partner sieropositivo.

Il lavaggio è effettuato su un campione di liquido seminale utilizzando una metodica di centrifugazione su gradiente, seguita da successivi lavaggi del pellet di spermatozoi, in modo da separare gli spermatozoi dalle altre componenti del liquido seminale che potrebbero contenere il virus.

Il pellet ottenuto è diviso in due aliquote: la prima è crioconservata presso la Banca del Seme, la seconda (550 microlitri) è inviata al Laboratorio di Microbiologia, per verificare l'avvenuta rimozione del virus mediante tecniche di biologia molecolare (amplificazione di sequenze genomiche HIV con R-PCR). La probabilità di negativizzazione della frazione di spermatozoi trattati con lavaggio è correlata ai livelli di viremia nel sangue (9) ed è significativamente superiore nei soggetti con carica virale plasmatica soppressa dalla terapia antiretrovirale.

Sono poi selezionati per le tecniche di PMA solo i campioni che sono al di sotto del limite di rilevamento. I campioni che risultassero positivi o con risultato non interpretabile per HIV saranno eliminati.

Nel caso di coinfezione con virus epatitici è eseguita l'analisi anche per HCV.
- **Coppia con entrambi i partner con infezione da HIV.**

La fecondazione può essere effettuata attraverso le tecniche di PMA di primo livello (inseminazione intrauterina) o di secondo livello (inseminazione in vitro degli ovociti e trasferimento in utero degli embrioni ottenuti) nei casi in cui la coppia presenti problematiche di sterilità.

E' applicata la tecnica di lavaggio del liquido seminale sopra riportata per evitare il rischio di superinfezione con ceppi virali differenti soprattutto nei casi in cui uno dei partner sia portatore di virus multi - resistente.
- **Coppia infertile con partner femminile e/o maschile con infezione da HCV.**

La fecondazione può essere effettuata attraverso le tecniche di PMA di primo livello (inseminazione intrauterina) o di secondo livello (inseminazione in vitro degli ovociti e trasferimento in utero degli embrioni ottenuti) nei casi in cui la coppia presenti problematiche di sterilità.

E' applicata la tecnica di lavaggio del liquido seminale sopra riportata per prevenire il rischio di trasmissione del virus HCV alla partner femminile e, di conseguenza, al feto .
- **Uomo con infezione da HIV e/o HCV con patologia oncologica.**

Il Centro offre la possibilità di preservare la fertilità maschile in pazienti oncologici crioconservando il liquido seminale presso la Banca del Seme prima di eseguire trattamenti radio e/o chemioterapici.

Anche in questo caso il liquido seminale è sottoposto a lavaggio e verifica dell'avvenuta rimozione del virus come sopra riportato.

## Percorso di accesso alle tecniche di PMA

### Equipe di specialisti coinvolti

Il ciclo di PMA è eseguito presso il Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità Involontaria di Coppia "P. Bertocchi" della S.C. di Ostetricia e Ginecologia, attivo dal 1985 e che ha eseguito più di 10.000 cicli di PMA in coppie non sieropositive.

Il Centro collabora con l'ambulatorio HIV per avvalersi della consulenza specifica dei medici della S.C. di Malattie Infettive.

Prima di qualsiasi intervento è necessario che la coppia sia adeguatamente informata sul percorso di PMA e genitorialità responsabile e che riceva un sostegno psicologico da parte di personale competente: frequentemente, infatti, alla condizione di sterilità sono associati problemi sia di tipo fisico che psicologico.

### Valutazione preliminare del Centro inviante

Al Centro infettivologico inviante, dove la coppia o uno dei due partner afferisce regolarmente, è richiesta la più stretta collaborazione nell'individuare le coppie idonee ad un percorso di genitorialità responsabile e nel monitorare l'adeguata aderenza al percorso previsto.

All'infettivologico referente sarà richiesta la raccolta di dati relativi alla storia clinica del paziente tramite relazione clinica guidata:

- storia viro-immunologica
- sospensione da almeno 6 mesi dai farmaci teratogeni;
- valutazione dello stato familiare e delle condizioni psico-sociali
- valutazione dell'abuso di sostanze
- relazione del SERT (se il paziente è in carico)

Non sono stati scelti a priori limiti nei valori di linfociti CD4+ o carica virale plasmatica di HIV che pregiudichino l'accesso alle tecniche di PMA, ma si sottolinea come una condizione viro-immunologica ottimale con carica virale plasmatica soppressa da almeno 6 mesi sia un presupposto per evitare il rischio di infezione nella donna se sieronegativa e nel nascituro

La coppia dovrà garantire di avere rapporti sessuali protetti durante l'intero programma di trattamento e l'eventuale gravidanza.

### Counselling riproduttivo (ginecologico-infettivologico)

Il counselling riproduttivo è di fondamentale importanza per permettere alla coppia di comprendere i rischi e le opportunità di ciascuna terapia e tecnica di PMA, per raggiungere decisioni consapevoli riguardo al proprio desiderio di concepimento.

Dovrà essere discussa insieme alla coppia l'opportunità di intraprendere un percorso di PMA, i rischi connessi a tale pratica e le possibilità terapeutiche in caso di fallimento o di complicanze.

La coppia dovrà essere a conoscenza del fatto che il trattamento di lavaggio del liquido seminale riduce significativamente, ma non annulla completamente, il rischio di trasmissione di HIV e/o HCV. La coppia dovrà conoscere le implicazioni legate al contagio della donna nelle coppie sierodiscordanti.

La coppia dovrà conoscere il rischio di trasmissione verticale al bambino se i trattamenti di PMA portassero ad una gravidanza, il decorso naturale della malattia HIV e/o HCV e le possibilità attuali di trattamento di tali patologie.

Dovrà essere valutato con la coppia anche lo stato di salute dei due partner, in rapporto alla infezione da HIV e/o HCV, in relazione alla necessità di supporti familiari eventualmente necessari per allevare il figlio, nel caso di prematura scomparsa del padre o della madre.

### **Valutazione dello stato familiare**

La coppia incontrerà lo psicologo del Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità Involontaria di Coppia "P. Bertocchi" per un colloquio, al fine di valutare la situazione familiare in cui potrebbe crescere il bambino. In tale occasione verrà consegnato un questionario informativo finalizzato al rilascio di un giudizio di idoneità a procedere da parte dello psicologo.

La coppia dovrà dimostrare di avere una relazione stabile, con una progettualità futura e che non sono presenti fattori (es. tossicodipendenza attiva dei genitori) che esponano il bambino a rischio di acquisire l'infezione da HIV e/o HCV dopo la nascita.

La coppia dovrà garantire di avere rapporti sessuali protetti durante l'intero programma di trattamento e l'eventuale gravidanza.

### **Percorso della coppia**

La coppia con infezione da HIV/HCV che desidera accedere al percorso di PMA e genitorialità responsabile può rivolgersi alla Segreteria della S.C. Ostetricia e Ginecologia (0522/296464) per prenotare una visita in regime di SSN presso l'Ambulatorio Sterilità del Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità di Coppia "P. Bertocchi".

Al momento della visita la coppia dovrà presentarsi con la relazione clinica firmata dal medico infettivologo del Centro inviante correlata, se possibile, dagli esami biomorali necessari ed eventuali precedenti esami o referti di visite ginecologiche specialistiche.

Il giorno stesso della visita ginecologica la coppia affronterà anche un colloquio psicologico volto a verificare l'idoneità al percorso di genitorialità responsabile intrapreso presso il nostro Centro. Lo psicologo rilascerà un parere scritto specifico di idoneità al trattamento PMA. L'infettivologo prenderà in visione la relazione clinica del Centro inviante e, se ritenuto necessario, valuterà personalmente la coppia rilasciando un parere scritto di idoneità al percorso in questione.

Raccolti i tre pareri favorevoli (ginecologico, psicologico, infettivologico), firmato il consenso informato, la coppia sarà informata tramite lettera postale con conferma telefonica dalla Segreteria della S.C. Ostetricia e Ginecologia della idoneità a procedere nel percorso di PMA. Se necessaria, la seconda visita ginecologica dovrà essere prenotata con le modalità sopra riportate.

### **Esami da richiedere**

Per entrambi i componenti della coppia andrà eseguito lo screening per le malattie a trasmissione sessuale, che, se presenti, dovranno essere trattate prima di iniziare il trattamento di PMA, in quanto oltre ad accrescere il rischio di trasmissione di HIV e/o HCV potrebbero pregiudicare la salute riproduttiva.

Andrà effettuata una valutazione viro-immunologica e clinica del partner sieropositivo per HIV.

In entrambi i componenti della coppia sarà eseguito uno screening non invasivo per escludere fattori che possono ridurre le possibilità di successo del trattamento PMA.

Gli esami necessari saranno richiesti dall'infettivologo del Centro inviante o dal medico curante, allegando l'esito di tali esami alla sua valutazione preliminare e trattando le malattie sessualmente trasmesse eventualmente riscontrate.

## Consenso informato PMA e Banca del Seme

Il consenso informato riporta i rischi e le opportunità di ciascuna terapia e tecnica di PMA, specificando che il lavaggio del liquido seminale nei pazienti HIV e/o HCV diminuisce il rischio di trasmissione dell'infezione alla partner e al bambino, ma non lo annulla completamente.

Il modulo del consenso informato firmato dovrà essere fornito da entrambi i partner durante la visita ginecologica presso l'Ambulatorio Sterilità del Centro per la Diagnosi e la Terapia della Sterilità Involontaria di Coppia "P. Bertocchi".

Per informazioni rivolgersi a:

### Segreteria Ginecologia-Ostetricia

- tel. 0522-296464, fax 0522- 295909

[bertolibarsotti.alessandra@asmn.re.it](mailto:bertolibarsotti.alessandra@asmn.re.it)

[gazzotti.cinzia@asmn.re.it](mailto:gazzotti.cinzia@asmn.re.it)

### S.C. Malattie Infettive

Dr.ssa Giuliana Zoboli ([zoboli.giuliana@asmn.re.it](mailto:zoboli.giuliana@asmn.re.it))

Dr.ssa Francesca Prati ([prati.francesca@asmn.re.it](mailto:prati.francesca@asmn.re.it))

## Bibliografia

1. Peterman TA, et al. Risk of HIV transmission from heterosexual adults with transfusion associated infections. *J Am Med Ass* 1998; 259:55-59.
2. Royce RA, et al. Sexual transmission of HIV. *N Eng J Med* 1997; 336:1072-78.
3. De Vincenti I A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Eng J Med* 1994; 331:351-55.
4. Gray R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous heterosexual, HIV-1 sierodiscordant couples in Rakai, Uganda *Lancet* 2001; 357; 351:98-103.
5. Englert Y, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic diseases. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 149-62.
6. Gilling-Smith VC Fertility management of HIV –discordant couples *Curr Obstet Gynecol* 2003; 13:307-13.
7. Semprini AE, et al. Insemination of HIV negative women with processed semen of HIV positive partners *Lancet* 1992; 340: 1317-19.
8. La Sala GB, et al. Dynamics of HIV viral load in blood and semen of patients under HAART 1 *AIDS*. 2007 Jan 30;21(3):377-9.
9. Vourliotis M. et al. Eshre 2009, A comparison of sperm yield following changes in HIV sperm washing laboratory practice. *Hum Reprod* 24 (Suppl 1): P-413.