

UNA CORRETTA DIAGNOSI EZIOLOGICA PER LA PERSONALIZZAZIONE DELLA INDUZIONE DELLA SUPEROVULAZIONE

Gian Battista La Sala, Andrea Gallinelli, Maria Teresa Villani, Giuseppe Nucera, Fabrizio Sartori, Angela Venturini, Luisella Dessanti

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Centro di Medicina della Riproduzione, Arcispedale Santa Maria Nuova (ASMN), Reggio Emilia

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Gian Battista La Sala

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia – Arcispedale S.Maria Nuova (ASMN) – Reggio Emilia

V.le Risorgimento 80, 42100 RE

tel: +39 0522 296464; fax: +39 0522 295909; e-mail: lasala.giovanni@asmn.re.it

ABSTRACT

The human species is the least fertile of the animal kingdom. The chances of conception during the fertile period is hardly 25%. In spite of the entity of this issue, infertility is biased by the lack of codified guide-lines and of clinical protocols.

The aim of this manuscript is to suggest a hypothesis of a diagnostic and therapeutic path that, taking into account the clinical and biological history of the couple, allows to choose the most correct and personalized therapy.

Key words: infertility, medically assisted reproduction, etiological diagnosis

RIASSUNTO

La specie umana deve essere considerata tra le meno fertili del pianeta, dal momento che la possibilità di concepimento è di appena il 25% in periodo fecondo. Nonostante l'entità del problema, l'infertilità di coppia risente a tutt'oggi della carenza di linee guida uniformi e di protocolli clinico-biologici confrontabili tra i vari centri.

Lo scopo di questo lavoro è di fornire un'ipotesi di iter diagnostico-terapeutico, che tenga conto dei principali parametri clinico-laboratoristici ed anamnestici della coppia e che permetta, sulla base di un corretto inquadramento eziopatogenetico, di scegliere l'alternativa terapeutica più idonea alla risoluzione del problema infertilità.

Parole chiave: infertilità, procreazione medicalmente assistita, diagnosi eziologica

DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La specie umana deve essere considerata tra le meno fertili del pianeta, dal momento che la possibilità di concepimento è di appena il 25% in periodo fecondo. Inoltre, dal 5% al 10% delle coppie necessitano di un periodo di almeno di 12-24 mesi per riuscire a raggiungere la gravidanza e sono oggi definite, in assenza di altre evidenze diagnostiche, "subfertili". Fonti governative hanno stimato che in Italia sono circa 30-50.000 le nuove coppie che ogni anno si rivolgono a servizi medici per difficoltà di concepimento, definendo altresì che, per circa il 30% delle stesse, gli accertamenti specialistici hanno riconosciuto almeno una potenziale causa di infertilità (3). A questi dati, specchio proporzionale della realtà del mondo industrializzato, si deve aggiungere una percentuale di casi ascrivibili alla cosiddetta infertilità "idiopatica", quella cioè riscontrata senza causa apparente. Quest'ultima sembra riconducibile oggi a tre principali fattori:

- a) ad un fattore sociale, legato alla tendenza a ricercare la gravidanza in momenti specifici della propria esistenza;
- b) ad un fattore iatrogeno, come conseguenza della maggior diffusione di tagli cesarei elettivi, iterativi e d'urgenza e quindi alla più

elevata percentuale di fenomeni cicatriziali endopelvici, causa a loro volta di occlusione tubarica;

- c) ad un fattore ambientale, dovuto all'impatto di fattori alimentari ed ambientali non ben identificati, probabile concausa, nel mondo industrializzato, di un costante peggioramento dei parametri seminali.

Al momento attuale l'infertilità idiopatica è difficilmente quantificabile e diverse fonti ufficiali stimano, per esclusione, che ad essa sia riconducibile il 5-15% delle cause di infertilità (4).

Linee guida

Nonostante l'entità del problema, l'infertilità di coppia è a tutt'oggi in campo ginecologico la disciplina più empirica e priva di verità scientifiche consolidate. L'utilizzo di schemi motivati, ovvero di linee guida, appare quindi indispensabile per almeno tre ordini di ragioni:

- 1- tentare di uniformare l'attività ed i protocolli clinici e biologici;
- 2- rendere confrontabili i dati di centri diversi;
- 3- consentire la formazione di "scuole" di comprovabile validità clinico-scientifica.

Contrariamente a ciò che si potrebbe dedurre da quanto detto, le linee guida non solo esistono ma, sono ormai troppe: occorre, quindi, unifor-

marle (5-15).

Gli schemi presentati di seguito, sono stati sottoposti al vaglio delle linee guida citate e riportano le metodiche procedurali adottate presso il Centro di Medicina della Riproduzione dell'Arcispedale Santa Maria Nuova (ASMN) di Reggio Emilia (16-19).

IL MANAGEMENT PRE-DIAGNOSTICO

Ottimizzazione dei tempi

La prima possibilità di management, che consiste nel non dilatare troppo i tempi d'attesa, è, almeno nel nostro Paese, svincolata dalla volontà del medico e dipende in larga parte dal paziente o dalla coppia.

Causa di ciò sono 3 fattori fondamentali.

Il primo è la perdurante insufficienza o inefficienza delle strutture che dovrebbero introdurre e guidare la coppia sin dall'insorgere della domanda: "non riesco ad avere figli, a chi rivolgermi per sapere cosa fare?" o, se si preferisce, dalla difficoltà di conferire dignità nosologica all'infertilità. È esperienza comune, presso i Centri di Medicina della Riproduzione, interagire con coppie che giungono da lunghe e confuse peregrinazioni tra medico di base, ginecologo di fiducia, consultori familiari ed ospedali, dopo avere atteso spesso anni prima di effettuare un reale passo verso una valutazione diagnostica.

Il secondo è il tentativo di una pianificazione familiare per motivi sociali: studio, lavoro, ricerca del partner; tendenza quest'ultima che permea la società industrializzata da almeno due decenni.

Il terzo, molto frequente nella nostra esperienza, è la più o meno inconscia necessità di tacere a se stessi o ad altri la difficoltà a concepire.

Sulle carenze strutturali, così come sull'evoluzione di usi e costumi societari dannosi per la riproduzione, poco può la figura del medico, se non porre in evidenza il problema. Molto si è già speso invece sul terzo punto, ovvero sulla necessità di un supporto psicologico per la coppia in cerca di gravidanza, sin dal primo approccio con la medesima ed ancor prima, divulgando una informazione quanto più ampia e corretta possibile, da un punto di vista medico e non, del fenomeno infertilità.

Di fatto, risulta sempre più chiaro agli operatori del settore la necessità di non fare perdere tempo alla coppia o, almeno, di non farne perdere ulteriormente.

Ciò deve avvenire attraverso tappe fondamentali già realizzate in altri ambiti medico-sanitari:

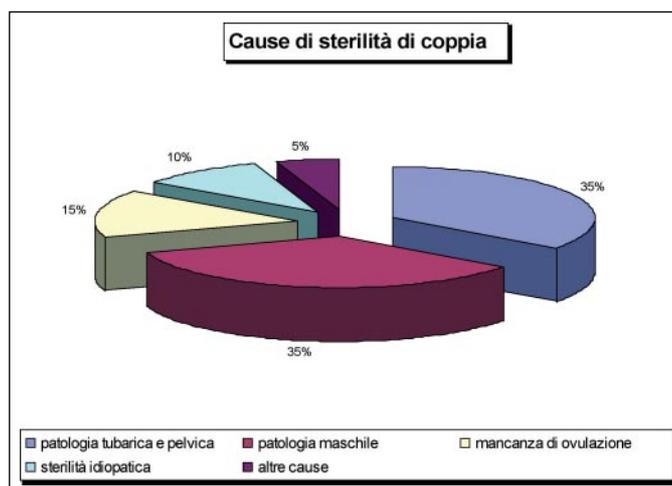
- una corretta informazione specifica di base attraverso le strutture sanitarie preposte ed i relativi servizi sul territorio;
- una corretta interazione tra medici di medicina generale e strutture accreditate, pubbliche o private, al fine di evitare intemperività dovute a percorsi diagnostici ed operativi inadeguati o ridondanti;
- la validazione di parametri tali da fare facilmente identificare le strutture accreditate, siano esse ospedaliere, universitarie, o private.

IL MANAGEMENT DIAGNOSTICO

Premessa

Non è compito di queste note analizzare le cause di infertilità di coppia, che vengono pertanto proposte soltanto in visione schematica nelle Fig. 1 e 2 e neppure di commentare singolarmente le innumerevoli metodiche diagnostiche ormai largamente diffuse. Si cercherà invece di fornire un percorso diagnostico semplice ed univocamente valido, che eviti il rischio di una diagnostica "infinita", tesa ad identificare un'eziopatogenesi cui spesso non può corrispondere un altrettanto specifico iter terapeutico.

Figura 1. Principali cause di infertilità nella coppia (modificata da Royal College of Obstetrics and Gynaecology, 2000).



Da quanto sopra esposto risulta chiaro che il primo passo verso un adeguato percorso diagnostico-terapeutico sia rappresentato dall'applicazione di tre regole fondamentali: personalizzazione, velocità, ed essenzialità. Se in ambito preclinico questo significa trovare un percorso organizzativo efficiente già predisposto, in ambito diagnostico è necessario riferirsi al singolo paziente. In questo caso personalizzazione vorrà dire individuare ciò che la coppia chiede realmente con la frase: "cerchiamo una gravidanza"; velocità vorrà dire attuare quanto sopra, avvalendosi di equipe multispecialistiche coordinate, nonché verificare la comprensione del piano di lavoro proposto; essenzialità vorrà dire proporre con chiarezza l'iter ritenuto più idoneo.

Entrando in ambito più prettamente medico, l'esposizione di alcune considerazioni generali e di alcuni convincimenti personali è indispensabile per comprendere la logica e la razionalità degli schemi successivamente presentati. Oggi possiamo dire che qualunque esame clinico o percorso diagnostico rimane di per sé non interpretabile se estrapolato da tre parametri di fondo che sono lo spermogramma, l'età della donna, la durata della sterilità.

Spermogramma

È attualmente il primo parametro che si valuta, in virtù del condizionamento che esercita su tutti gli altri e per la relativa semplicità d'esecuzione che lo caratterizza. È fondamentale tuttavia, nella pratica quotidiana, fare riferimento a parametri seminologici ben definiti per numero, motilità e morfologia degli spermatozoi (20).

Per quanto concerne numero e motilità, secondo i parametri fissati dall'OMS nel 1999 e seguiti anche presso il nostro Centro, parliamo di:

- oligospermia lieve per numero di spermatozoi tra 10 e 20 x 10⁶/mL;
- oligospermia media per numero di spermatozoi tra 5 e 10 x 10⁶/mL;
- oligospermia severa per numero di spermatozoi <5 x 10⁶/mL;
- azoospermia in caso di totale assenza di spermatozoi nell'eiaculato.

Inoltre, parleremo di:

- motilità di grado "a" per motilità rapida progressiva ≥ 25 mm/sec a 37°C;
- motilità di grado "b" per motilità lentamente progressiva, ovvero per motilità ridotta ma rettilinea;
- motilità di grado "c" per motilità non progressiva <5 mm/sec a 37°C;
- motilità di grado "d" per immobilità.

Per quanto concerne la morfologia degli spermatozoi il Centro di Medicina della Riproduzione di Reggio Emilia si attiene ai "criteri stretti di Kruger" (Tab. I), che permettono, rispetto ai parametri corrispetti-

vi dell'OMS, una migliore valutazione morfologica dei gameti e della loro capacità fecondante, dato quest'ultimo di massima utilità nel campo della procreazione medicalmente assistita (PMA).

Alla luce di quanto esposto, si ritiene corretto eseguire, presso il nostro Centro, la Fertilizzazione in Vitro ed Embryo Transfer (FIVET) convenzionale nei casi con >4-14% di spermatozoi con morfologia normale; al di sotto di tale limite si esegue esclusivamente l'Intracitoplasmic Sperm Injection (ICSI). Con questa tecnica la morfologia degli spermatozoi non è correlata né con la capacità fecondante della cellula né con vitalità embrionale.

Età della donna

E' una variabile di estrema importanza, in quanto la fertilità femminile dipende dall'età della paziente. Se l'età è ≥ 37 anni la coppia non può perdere tempo. In questi casi, nella nostra esperienza, non ha alcun senso proporre un'isterosalpingografia (ISG) o una laparoscopia con cromatosalpingografia (CSG), indagini che non possono aggiungere nulla ad un quadro in cui il fattore primario è rappresentato dall'invecchiamento dei gameti femminili e dalla responsività e riserva ovarica.

Durata dell'infertilità

Si è già visto come la specie umana sia relativamente poco fertile. Come regola generale, se l'anamnesi è negativa e lo spermogramma è normale, presso il nostro Centro si preferisce iniziare ad eseguire indagini diagnostiche dopo 2 anni di ricerca effettiva con rapporti mirati se la donna ha ≤ 30 anni, dopo 1 anno se ha tra i 31 ed i 35 anni e subito se ha > 35 anni.

In base a quanto fino ad ora definito, di seguito si riporta quello che dovrebbe essere secondo gli Autori un primo fondamentale percorso operativo atto a consentire un inquadramento della coppia in termini cronologici e medici adeguati (Tab. II e III) e, successivamente, la diagnostica limitata alla coppia già indirizzabile verso tecniche di Fecondazione Medicalmente Assistita (schemi 1-6).

Tabella I. Diagnosi morfologica secondo Kruger (1997).

Soggetto fertile	Forme normali $> 14\%$
Soggetto subfertile	Forme normali $> 4-14\%$
Soggetto infertile	Forme normali $\leq 4\%$

Tabella II. Diagnostica dell'infertilità: ottimizzazione del "timing" diagnostico.

Condizione di base	Quando iniziare le indagini
<i>Anamnesi positiva* e/o spermogramma anormale</i>	Subito
<i>Se la donna ha < 30 anni, con:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi negativa • Spermogramma normale • Durata sterilità ≥ 3 anni 	Sonoisterosalpingografia (SIG) Se normale \Rightarrow attesa per 1 anno
<i>Se la donna ha $\geq 30 < 35$ anni, con:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi negativa • Spermogramma normale • Durata sterilità ≥ 2 anni 	Subito
<i>Se la donna ha > 35 anni, con:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi negativa • Spermogramma normale 	Subito

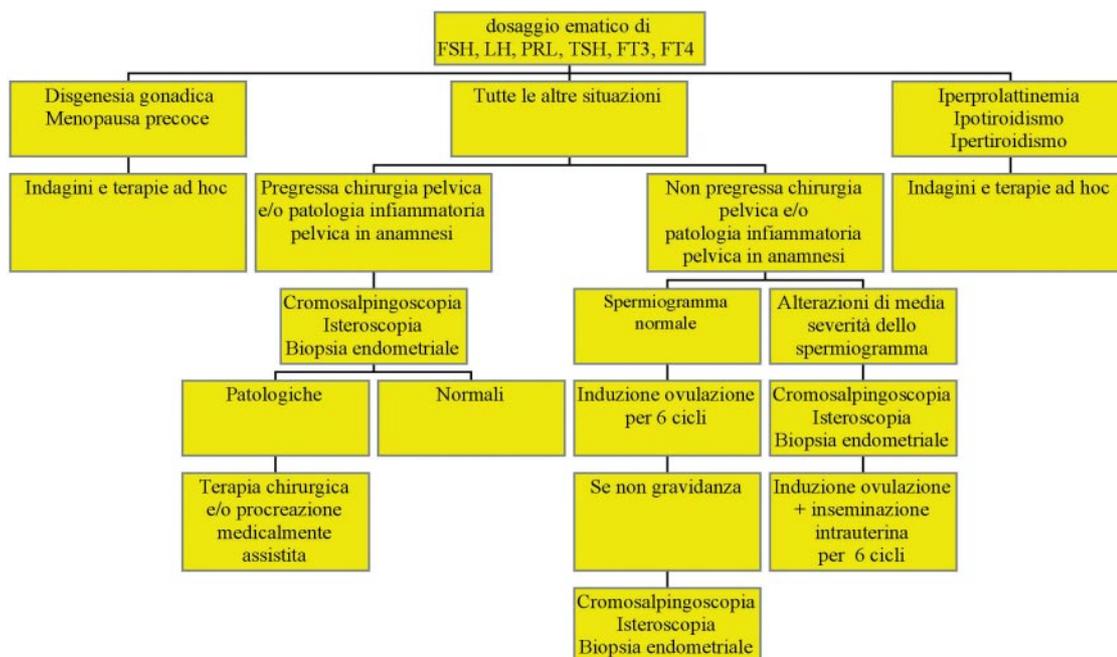
* per patologia della sfera riproduttiva

Tabella III. Diagnostica della fertilità della donna.

Indagini Indispensabili (alternative in dipendenza dall'anamnesi)	<ul style="list-style-type: none"> • Curva termica • Ecografia pelvica transvaginale • Isterosalpingografia (ISG) • Isteroscopia • Laparoscopia + cromatosalpingografia (CSG) • Minilaparoscopia con CSG • Salpingoscopia laparoscopica (sperimentale)
Indagini non Indispensabili	<ul style="list-style-type: none"> • Tampone vaginale, uretrale e cervicale • Monitoraggio ecografico dell'ovulazione • Dosaggi ormonali seriati o semplici (FSH, LH, E2, P, PRL, etc.) • Cariotipo
Indagini Controverse	<ul style="list-style-type: none"> • Post-coital test (PCT)
Indagini Speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Test di penetrazione in vitro • Ricerca di isoanticorpi antispermatozoi • Ricerca di anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina • Dosaggi ormonali specifici • Cariotipo • Consulenze (genetica, sessuologica, etc...)

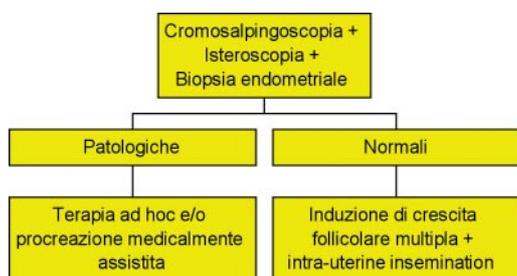
I protocolli diagnostici proposti, che rappresentano le linee guida da noi adottate, sono riassunti negli schemi 1-6. Le variabili fondamentali su cui gli schemi si fondano (ciclo mestruale, età della donna, durata della sterilità, pregressa chirurgia addomino-pelvica, alterazioni dello spermogramma, precedenti gravidanze) possono rendere difficoltoso il corretto inquadramento nosologico.

Schema 1. Oligomenorrea / amenorrea primaria / amenorrea secondaria.

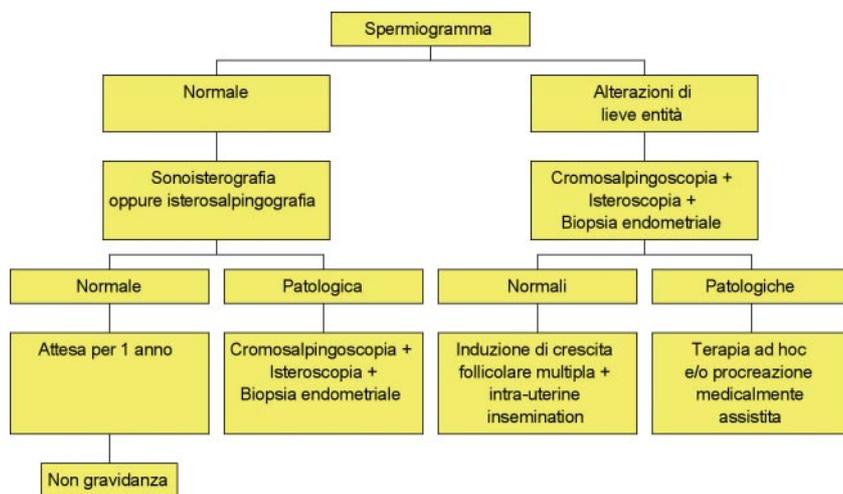


Nella maggior parte delle donne è sufficiente il dosaggio di FSH, LH, PRL, degli ormoni tiroidei (FT3, FT4) e dell'ormone tireotropo (TSH). Tuttavia, in caso di pregressa chirurgia pelvica e/o addominale o di malattia infiammatoria pelvica (PID), così come dopo 6 cicli terapeutici di ovulazione indotta, è indispensabile eseguire una laparoscopia con cromosalpingoscopia (LCSG) prima di indurre l'ovulazione. In caso di anamnesi patologica e chirurgica negative, si ritiene razionale indurre l'ovulazione direttamente, senza eseguire ISG o laparoscopia preliminari. Di fronte all'associazione di oligomenorrea o amenorrea primaria/secondaria e di alterazioni di media severità del liquido seminale, noi riteniamo opportuno effettuare una cromosalpingoscopia prima di praticare l'induzione di crescita follicolare multipla (ICFM) + "intra-uterine insemination" (IUI).

Schema 2. Cicli mestruali ovulatori, spermogramma normale o con alterazioni di lieve entità, età della donna ≤ 30 anni, pregressa chirurgia pelvica e/o di flogosi pelvica nell'anamnesi, durata della sterilità ≥ 3 anni.



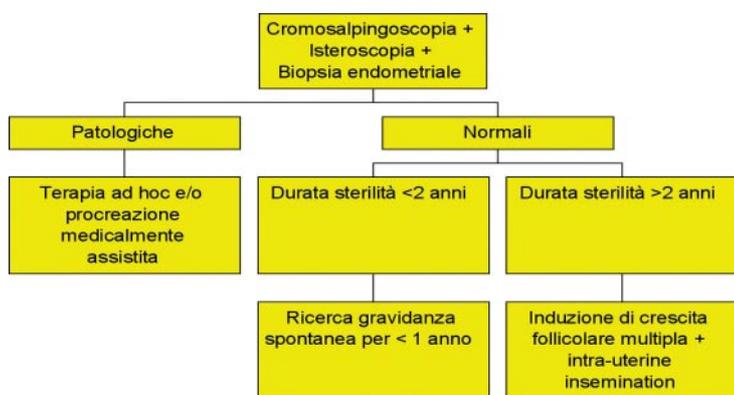
Schema 3. Cicli mestruali ovulatori, spermogramma normale o con alterazioni di lieve entità, età della donna ≤ 30 anni, assenza di chirurgia pelvica e/o flogosi pelvica nell'anamnesi, durata della sterilità ≥ 3 anni.



Gli schemi 2 e 3 vengono valutati assieme perché differiscono unicamente per la presenza nell'anamnesi di interventi chirurgici addomino-pelvici. In genere, le coppie che rientrano in questa classificazione devono essere considerate potenzialmente fertili. Se la durata della ricerca mirata della gravi-

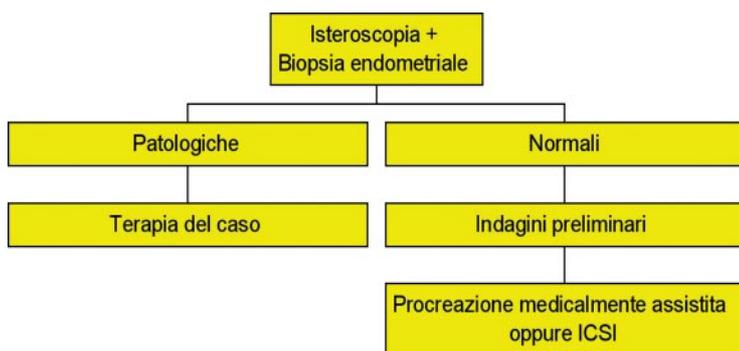
danza è inferiore ai tre anni e se la presenza di una componente aderenziale pelvico-tubarica è poco probabile, noi preferiamo non effettuare altre indagini e consigliamo alla coppia di perseverare nella ricerca spontanea della gravidanza. Al contrario, se la ricerca infruttuosa ha superato i tre anni, si ritiene corretto procedere con gli accertamenti diagnostici. La cromosalpingoscopia è indispensabile nel caso in cui la donna sia già stata sottoposta ad interventi chirurgici addominopelvici o sia stata affetta da flogosi pelvica. Viceversa, con un'anamnesi negativa per interventi chirurgici addominopelvici o per flogosi pelvica, suggeriamo l'esecuzione di una isterosalpingografia se lo spermioγραμμα è normale ed una cromosalpingoscopia se presenta alterazioni di lieve entità. Se la isterosalpingografia è normale è possibile che la gravidanza insorga spontaneamente, se è alterata la coppia viene indirizzata alla induzione di crescita follicolare multipla (ICFM) con "intra-uterine insemination" previa cromosalpingoscopia.

Schema 4. Cicli mestruali regolari, spermioγραμμα normale o con alterazioni di lieve entità, età della donna > 30 e ≤ 37 anni.



In queste coppie l'età della donna è ancora adeguata, ma vi è l'esigenza di concludere quanto prima l'iter diagnostico e di iniziare una terapia adeguata. Riteniamo che in questo caso la cromosalpingoscopia sia la prima valutazione da effettuare, poiché ci consente di completare le indagini sul versante femminile e di fare scelte terapeutiche. Se la durata dell'infertilità è inferiore ai 2 anni, se la cromosalpingoscopia è normale e se la donna ha un'età inferiore ai 35 anni, noi riteniamo ancora possibile l'insorgenza di una gravidanza, pertanto consigliamo di perseguire nella ricerca spontanea per 6-12 mesi. Se, viceversa, l'età femminile è maggiore di 35 anni, con durata dell'infertilità superiore a due anni, indirizziamo le coppie alla induzione di crescita follicolare multipla (ICFM) con "intra-uterine insemination" anche se la cromosalpingoscopia e lo spermioγραμμα sono normali.

Schema 5. Età della donna > 37 anni o coppia candidata alla ICSI ("intracytoplasmatic sperm injection").

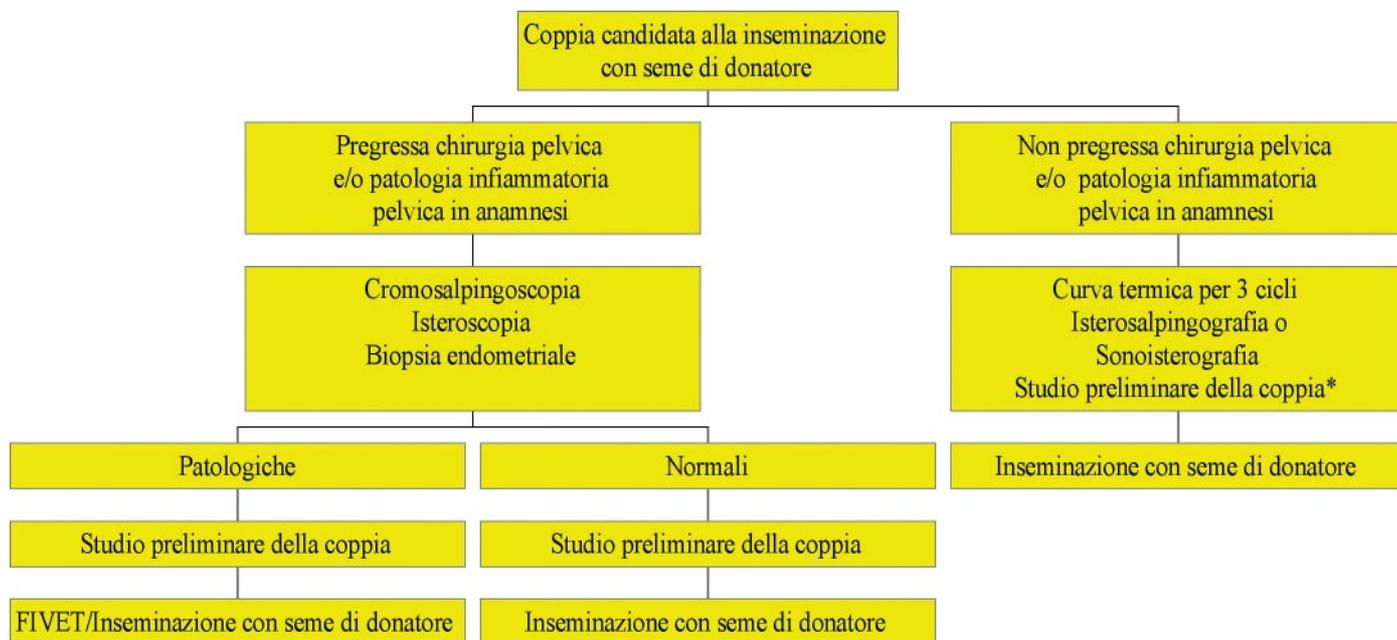


Spesso queste coppie hanno una lunga storia di ricerca della gravidanza e sono già state sottoposte a numerose indagini e terapie. In queste coppie resta ben poco da valutare e non c'è tempo né per ulteriori indagini diagnostiche, né per le terapie mediche e chirurgiche convenzionali (induzione di crescita follicolare multipla con "intra-uterine insemination"). Sono coppie da indirizzarsi "sic et simpliciter" alla procreazione medicalmente assistita, indipendentemente dallo spermioγραμμα.

Le coppie candidate alla ICSI ("intracytoplasmatic sperm injection") possono essere grossolanamente suddivise in due gruppi: quelle con una storia di infertilità di lunga durata che hanno già percorso iter diagnostici complessi, nelle quali la donna ha generalmente un'età superiore ai 35 anni; e le coppie con infertilità di breve durata nelle quali i partners sono giovani e le indagini si sono arenate con uno spermioγραμμα che ha evidenziato alterazioni severe.

In questi casi si rischia di non indagare la partner femminile, cadendo in un errore speculare a quello che si commetteva in passato quando si ometteva di indagare il partner maschile. A nostro giudizio, lo studio del canale cervicale e della cavità uterina va comunque eseguito, prima di dare seguito ad una ICSI. Similmente, la cromosalpingoscopia e/o la isteroscopia vanno associate a biopsia endometriale al fine di diagnosticare eventuali endometriti croniche che, benché rare (0.3 %), possono interferire con l'impianto embrionale e con la regolare evoluzione della gravidanza.

Schema 6. Coppia candidata alla inseminazione con seme di donatore. (*Le stesse indagini degli schemi 5 e 6 escluso lo screening della coagulazione per la donna, lo spermogramma ed il test di capacitazione per l'uomo, l'elettroforesi dell'Hb ed il G6PD per entrambi i partners).



L'ultimo schema fa riferimento ad una condizione di per sé non rara, né nuova ma che non trova possibilità d'applicazione nelle strutture pubbliche italiane, in quanto non ammessa a livello legale: l'inseminazione con seme di donatore (AID).

Lo studio preliminare delle cause di infertilità uterina e tubarica è imprescindibile in tutte le donne candidate alla inseminazione con seme di donatore. Se l'anamnesi è negativa per interventi chirurgici addomino-pelvici e/o per flogosi pelvica, la isterosalpingografia è sufficiente; in caso contrario è buona norma eseguire una cromosalpingoscopia prima di procedere con l'inseminazione con seme di donatore. Allo stesso modo, in queste pazienti è molto importante rilevare la curva termica, perché essa permette di effettuare il timing corretto e di proseguire un idoneo monitoraggio delle inseminazioni, eventualmente, associato al monitoraggio ecografico. Nella inseminazione con seme di donatore particolare importanza è da attribuire alla durata della terapia. E' possibile tentare l'inseminazione con seme di donatore al massimo per dodici cicli spontanei prima di cambiare strategia terapeutica, a condizione che dopo il sesto ciclo si esegua una cromosalpingoscopia e che questa evidenzi uno stato di funzionalità tubarica.

CONCLUSIONI

In conclusione si può affermare che a tutt'oggi non esiste un percorso diagnostico e terapeutico che, con poche varianti, possa essere efficace per tutte le coppie e per tutte le infertilità.

Oltre a ciò occorre sempre tenere presente che a volte può rendersi necessario scegliere di negare l'intervento, sia diagnostico sia terapeutico. Ciò può essere relativamente semplice se esistono condizioni predisponenti quali un'età femminile avanzata, lo è assai meno quando al dato oggettivo si associa una motivazione umana. Esempio tipico in tal senso è la coppia che chiede una gravidanza

in tarda età per coronare una recente unione o, molto più drammaticamente, per "compensare" la perdita dell'unico figlio. In questi casi, tutt'altro che infrequenti, il medico non può avvalersi di schemi, tabelle o flowcharts; tuttavia può consigliare come affrontare il disagio psicologico ricorrendo a figure professionali competenti e deve saper dire di no per non incoraggiare iter destinati all'insuccesso, con peggioramento di una condizione psicologica bisognosa di aiuto.

BIBLIOGRAFIA

1. *World Health Organization (WHO). Recent Advances in Medically Assisted Conception, WHO technical report series, 820. Geneva, Switzerland: WHO publications, 1992.*
2. *Società Italiana di Fertilità, Sterilità e Medicina della Riproduzione (SIFES &MR): Gruppo di lavoro "La Verna", www.SIFES.org/laverna.rtf, 2000.*
3. *American Society of Reproductive Medicine (ASRM): A practice Committee Report, New York, USA, Fertil Steril, 2000.*
4. *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG). ACOG Web Site: ART and management, www.ACOG.org, 2003.*
5. *Gazzetta Ufficiale, Commissione Governativa Guzzanti, 1995.*
6. *Balen A, Jacobs H. Infertility in practice, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.*
7. *Chambers R. Fertility problems; a simple guide, Oxford: Radcliffe Medical Press, 1999.*
8. *Cahill DJ, Wardle PG. Understanding infertility, Banbury: Family Doctor Publications, BMA, 2000.*
9. *Cahill DJ and Wardle PG. Management of infertility – Clinical Review. Br Med J 2002; 325:28-33.*
10. *Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG). Clinical guidelines RCOG, RCOG.org.uk, 2003.*
11. *The National Infertility Support Network (www.child.org.uk), 2003.*
12. *IVF_infertility.co.uk (www.ivf_infertility.co.uk), 2001.*
13. *Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG). RCOG Web Site: Guidelines in Infertility RCOG.org.uk, 2003.*
14. *ReproMed, fertility calculator (www.repromed.co.uk/Fertility/Prognosis/), 2003.*
15. *Cochrane database of systematic reviews. Key words: infertility, management, guidelines. Cochrane Web Site: www.Cochrane.com, 2003.*
16. *La Sala GB, Montanari R, Villani MT. Il ruolo della endoscopia nella diagnosi e nella terapia della sterilità ed infertilità femminile. Gior Soc It Fertil Steril e Med Riprod 1997; 5:7-13.*
17. *La Sala GB. La sterilità femminile: iter diagnostico. In La Sala, ed. Bambini e genitori speciali? Dal bambino desiderato al bambino reale, Percorsi Editoriali: Roma, 1998.*
18. *La Sala GB, Montanari R. C'è correlazione tra parametri seminali e capacità fertilizzante degli spermatozoi in vivo/in vitro? In La Sala, ed. Nuovo manuale della OMS sul liquido seminale: il laboratorio e la clinica, ATA: Reggio Emilia, 2000.*
19. *La Sala BG, Villani MT, Gambino S. Endoscopic technologies in human infertility. In Revelli, Tur-Kaspa, Holte and Massobrio, eds. Biotechnology of human reproduction. Parthenon Publishing Group: London, 2003: 375-401.*
20. *Manenti M. La sterilità maschile: iter diagnostico. In La Sala, ed. Bambini e genitori speciali? Dal bambino desiderato al bambino reale. Percorsi Editoriali: Roma, 1998.*