

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

POLICISTOSI OVARICA E FERTILITA'

Dott.ssa Anna Strzelecka

Accertamenti per l'infertilità

- Coppia affetta da sterilità primaria dal 2008.
- Donna di 29 anni, cicli irregolari di 40-60 giorni.
- BMI 26.
- Esami ormonali in 3^a giorno del ciclo: FSH 4,2 U/L, LH 11,5 U/L (rapporto LH/FSH>2), E2 120 pmol/L, PRL 15 ng/ml , TSH 3,64 MIU/L .
- Testosterone libero 3 pmol/L, androstenedione 8,4 nmol/l, DHEAS 4,6 umol/L, SHBG 47 nmol/L.
- Curva da carico orale di glucosio nella norma, curva insulinemica nella norma.
- Profilo lipidico: TG, HDL, LDL, colesterolo totale:nella norma
- Tampone vaginale: negativo.

Accertamenti per l' infertilità

- Sierologie negative, rubeo immune, toxo recettiva.
- INR, PT, APTT, ATIII, D-Dimero, proteina C, proteina S, resistenza a proteina C attivata: nella norma.
- Ciclo di controllo anovulatorio: progesterone in 21[^] giorno del ciclo 1,73 nmol/L, in 31[^] giorno 3,2 nmol/L (f.luteale 10,6- 81,3 nmol/L).
- Pervietà tubarica bilaterale (HSG).
- Eco TV: utero antiversoflesso, regolare per morfologia e dimensioni. Ovaie con aspetto micropolicistico bilateralmente. Rima endometriale regolare sottile.
- No segni di irsutismo, acne .

Accertamenti per l'infertilità

- Liquido seminale nella norma (180 milioni/ml, motilità A 52%, B 6%; dopo capacitazione rispettivamente 89% e 2%). Sperimocultura negativa.



DIAGNOSI:

sterilità femminile di natura disovulatoria - pcos

Trattamento

- 1 ciclo di stimolazione con Clomifene Citrato 50 mg per 5 giorni iniziando dal 5[^] giorno del ciclo.
- In ecoTV in 11[^] e 15[^] giorno del ciclo: nessun follicolo dominante. Endometrio 5,6 mm, iperecogeno.
- Esami ematochimici:

Giorno	Estradiolo pmol/L	Progesterone nmol/L	LH U/L
13 [^]	380	1,73	12,2
16 [^]	410	1,68	13,5
20 [^]	413	1,97	13,4

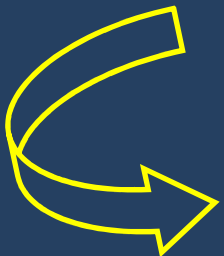
Valori normali f. ovulatoria

400- 1380

2,4- 9,4

15- 79

MANCATA RISPOSTA



Trattamento

- 1 ciclo di stimolazione con Clomifene Citrato 100 mg per 5 giorni iniziando dal 3[^] giorno del ciclo.
- In ecoTV in 11[^] e 15[^] giorno del ciclo: nessun follicolo dominante. Endometrio 6,8 mm, iperecogeno.
- Esami ematochimici:

Giorno	Estradiolo pmol/L	Progesterone nmol/L	LH U/L
13 [^]	406	1,8	12
16 [^]	450	1,5	9,2
20 [^]	455	1,7	11,4

Valori normali f. ovulatoria

400- 1380

2,4- 9,4

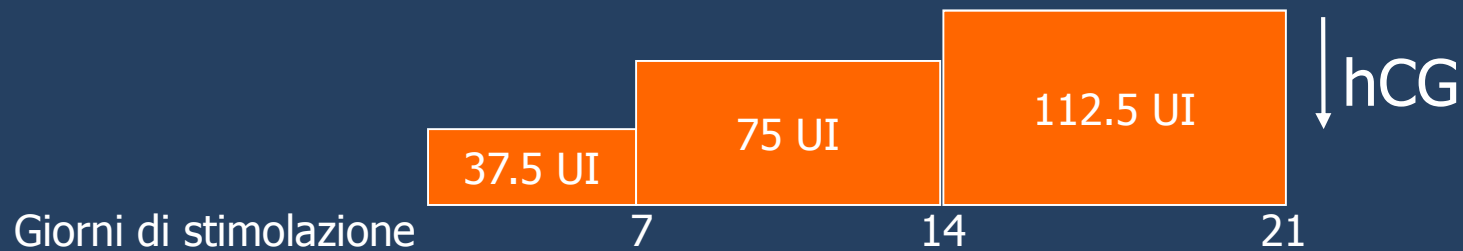
15- 79

MANCATA RISPOSTA - PAZIENTE CC- resistente



Trattamento

- 1 ciclo di stimolazione con gonadotropine esogene.
- Protocollo low dose (GF 37.5 UI/die) dal 3 giorno del ciclo.



- In ecoTV in 23[^] giorno del ciclo: sviluppo di 1 follicolo dominante di diametro 19 mm, endometrio trilaminare di spessore 8,6 mm.
- Esami ormonali:

Giorno	Estradiolo pmol/L	Progesterone nmol/L	LH U/L
13 [^]	380	1,3	5,5
16 [^]	580	1,6	5,8
23 [^]	1400	1,9	9,0

Trattamento

- Induzione dell'ovulazione con hCG 5000 UI im in 24[^] giorno del ciclo (dopo 21 giorni di stimolazione).



Inseminazione intrauterina



GRAVIDANZA: B hCG 343 U/L



- EcoTV a 6+4 s.g: singola camera ovulare in utero, polo embrionario con CRL di 5,7 mm, BCF presente. Campi annessiali appertamente liberi. Non free fluid nel Douglas.

Definizione

La sindrome dell'ovaio policistico è una patologia eterogenea a causa indeterminata caratterizzata da:

- Morfologia ovarica alterata (ovaio micropolicistico).
- Anomalie della steroidogenesi ovarica → iperandrogenismo.
- Insulinoresistenza responsabile di alterazioni metaboliche e riproduttive .
- Alterata produzione e secrezione delle gonadotropine (↑ LH)- anomalie follicologenesi.

(American Association of Clinical Endocrinologists, 2006)

Epidemiologia

- **4-8%** delle donne in età fertile. (*ESHRE, March 2008*)
- Causa più comune di sterilità anovulatoria.
(*Royal College, December 2007*)
- PCOS è associata in **75%** a disordini ovulatori che danno infertilità. (*Homburg R. et al., 2008*)

Segni e sintomi

- Irsutismo (70%)
- Irregolarità mestruali (50%)
- Acne (30%)
- Obesità (35%-50%)
- Amenorrea (20%)
- Acanthosis nigricans
- Poliabortività
- Alopecia androgenica

Criteri diagnostici di PCOS

Rotterdam PCOS-Consensus 2003

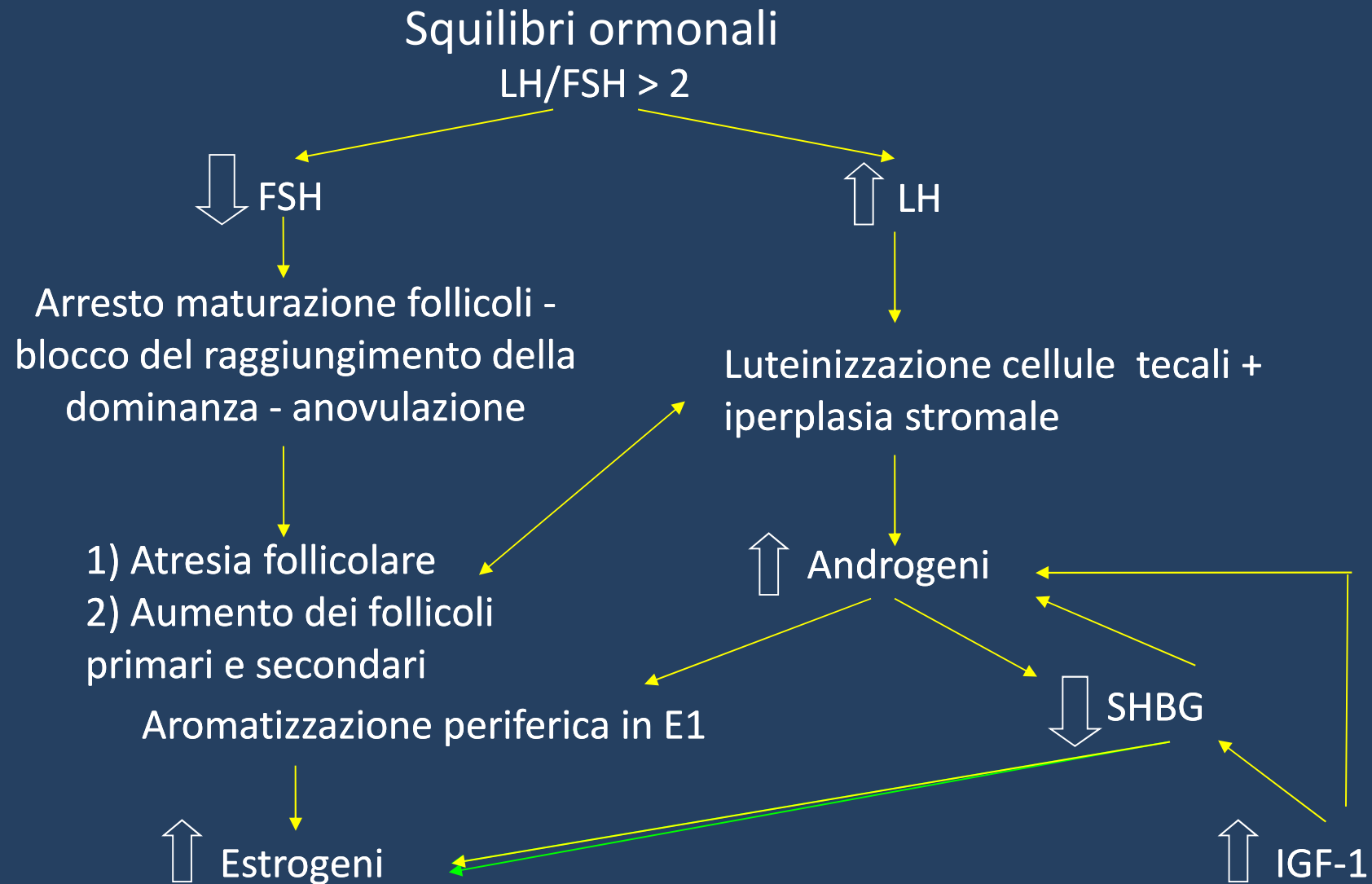


La diagnosi è data dalla presenza di almeno due criteri tra cui:

- Oligo o anovulazione.
- Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo (se il testosterone totale supera i 4.8 nmol/L si devono indagare altre cause di iperandrogenismo).
- Ovaio policistico all'ecografia: 12 o più follicoli di \emptyset medio 2-9 mm, nessuno dominante, distribuiti in superficie a rosario e/o aumento del volume ovarico $>10 \text{ cm}^3$.

Devono essere escluse altre cause di iperandrogenismo come l'iperplasia surrenale congenita, la sindrome di Cushing o tumori secernenti androgeni.

Patogenesi d' infertilità



(Homburg R., Best Practice and Research Cl Ob and Gyn 2008)

Patogenesi d' infertilità

EFFETTI DELL' IPERINSULINEMIA

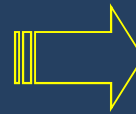
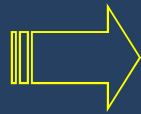
- attiva il recettore IGF1 stimolando la produzione tecale degli androgeni.
- aumentata attività aromatasica , ↑ secrezione di estrogeni e progesterone, l'aumento di estrogeni modula la secrezione tonica di LH e mantiene i feedback negativo su FSH.
- ha azione diretta sul fegato dove inibisce la sintesi di SHBG.
- altera il profilo lipidico in senso aterogeno.



obesità e intolleranza glucidica
↑ dei trigliceridi, ↓ delle HDL
↑ del rischio di diabete gestazionale,
ipertensione arteriosa in 5^a-6^a decade

(Franks S. et al, Hum Rep 2008)

Quali obiettivi?



- ☀ Diminuire il peso corporeo.
- ☀ Ottenere l'ovulazione.
- ☀ Raggiungere la maturazione endometriale.
- ☀ Evitare la sindrome da iperstimolazione ovarica.
- ☀ Evitare le gravidanze plurigemellari.

Trattamento dell' infertilità

"CONSENSUS SUL TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ CORRELATA ALLA PCOS"

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group
2-3 Marzo 2007, Thessaloniki, Grecia.*

Calo di peso \rightarrow un ↓ del peso (7%) la ↑ sensibilità
all'insulina e favorisce il ripristino dell'ovulazione.

1. Clomifene Citrato \rightarrow induzione dell'ovulazione.
2. Gonadotropine esogene o Chirurgia ovarica in LPS.
IUI, rapporti mirati
3. Fertilizzazione *in vitro* (IVF)

± Insulino-sensibilizzanti (Metformina)

*ESHRE= European Society for Human Reproduction and Embriology
ASRM= American Society for Reproductive Medicine

Trattamento dell' infertilità

CLOMIFENE CITRATO

Trattamento di prima scelta per l'induzione dell'ovulazione in donne con anovulatorietà e pcos.

Meccanismo d'azione: antiestrogeno, compete con i recettori specifici a livello ipotalamo-ipofisario, inibendo il feed-back negativo E2 → ↑ FSH: maturazione adeguata dei follicoli

Dose e durata: 50 → 150 mg/die a partire dal II-V giorno per 5 giorni, per 6 cicli al massimo .

Risultati: cicli ovulatori nel 75-80% delle pazienti:

tasso di nati vivi 50-60% (6 cicli ovulatori)

incidenza di aborti spontanei 40%

tasso di gravidanze multiple < 10%

Problemi: effetto antiestrogenico a livello endometriale, cervicale, ovocitario.

(White MC, 1994, "Pcos : 2 diagnosis and management")

(The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008)

Trattamento dell' infertilità

METFORMINA (BIGUANIDE)

- Abbassa i valori glicemici (senza causare ipoglicemia), aumentando la sensibilità all'insulina a livello epatico e muscolare.
- Riduce l'insulino-resistenza e la produzione di insulina
- Riduce gli androgeni ovarici.
- Regolarizza il ciclo mestruale.
- Induce l'ovulazione.
- Incrementa la pregnancy rate.

aumenta se associato
al Clomifene citrato

Dosaggio: 500 mg x 3/die o 850 mg x 2/die

(No in chi ha patologie epatiche, renali, cardiache = rischio di ↑ acido lattico)

Trattamento dell' infertilità

METFORMINA (BIGUANIDE)

(The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008)

- ✓ Uso della Met alle pz con intolleranza glucidica.
- ✓ Minor efficacia Met da sola rispetto al CC nell'indurre l'ovulazione.

Non evidenti vantaggi dell'aggiunta di Met a CC, a meno che non ci sia BMI>35 o una resistenza al CC,

(The Cochrane Library 2008, issue 3; Sinawat S et al.)

Trattamento dell' infertilità

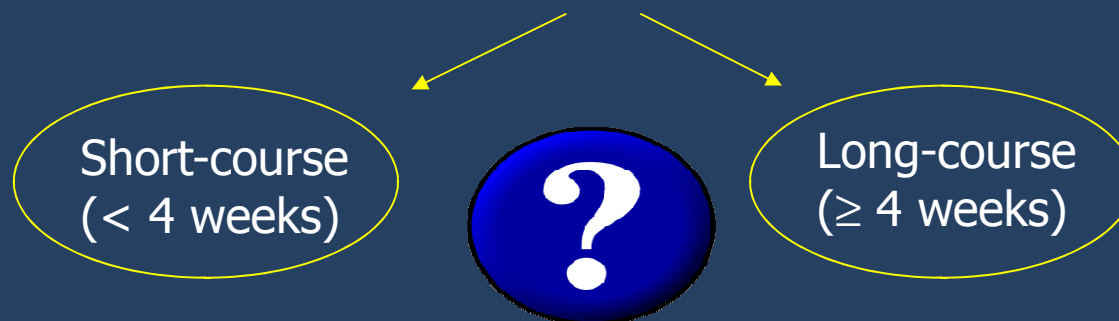
METFORMINA (BIGUANIDE)

RISULTATI:

- ovulazione 60% in 3-6mesi (non dati su % di gravidanza)
- +CC: ovulazione 66%; gravidanza 34%
- pz. resistenti a CC: 40% ovulazione; 25% gravidanza

(Costello MF Review of the reproductive system effects of metformin in patients with PCOS. Fertil Steril 2003)

- ✓ Non è ancora chiaro quale sia il regime migliore di pretrattamento con Met prima di iniziare il CC:



Trattamento dell' infertilità

GONADOTROPINE ESOGENE

INDICAZIONI

Induzione dell'ovulazione nelle pazienti che non rispondono a CC o CC+Metformina .



→ difficoltà nel controllare il numero di follicoli prodotti: OHSS

→ attenta valutazione del regime di stimolazione ormonale più appropriato

PROTOCOLLI D' INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

Protocollo step-up convenzionale: dose iniziale di FSH bassa e suo incremento ogni 5-7 giorni.

Protocollo step-up a basse dosi: dose iniziale di FSH bassa e suo minimo incremento ogni 7-14 giorni.

Protocollo step-down: dose iniziale di FSH alta e sua successiva diminuzione

Trattamento dell' infertilità

GONADOTROPINE ESOGENE

Confronto:

Protocollo step-up convenzionale

↑75 UI ogni 5-7 gg

gravidanze 20%

gravidanze gemellari 22%

Protocollo chronic low-dose

↑ minimo ogni 7-14 gg

gravidanze 33,3%

gravidanze gemellari 14%

Protocollo step-down

150 UI e ↓ con follicolo dominante

cicli monofollicolari 32%

ovulazione 51,3%

(Hedon et al. 1998, Cristin-Maitre et al. 2003)

IL PROTOCOLLO CHRONIC LOW-DOSE SEMBRA ESSERE IL MIGLIORE IN TERMINI DI % DI OVULAZIONE, DI GRAVIDANZE OTTENUTE, RIDUCENDO IL RISCHIO DI OHSS E DI GRAVIDANZE MULTIPLE.

Trattamento dell' infertilità

GONADOTROPINE ESOGENE

Inseminazione intrauterina/rapporti mirati

PUNTI CHIAVE

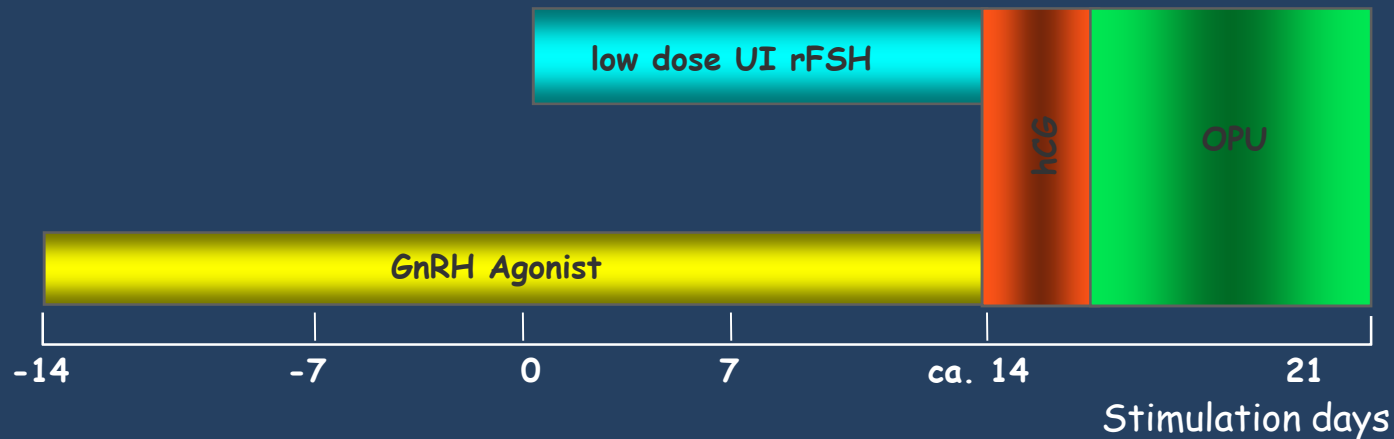
1. Dose di partenza raccomandata 37.5-75 UI/die.
2. Protocollo chronic low-dose come prima linea di trattamento.
3. Incremento della dose del 50% (e non raddoppio della dose).
4. Controllo intensivo della crescita follicolare multipla con ecografia e esami ematochimici (E2).

Trattamento dell' infertilità

GONADOTROPINE ESOGENE

Fecondazione in vitro

Il protocollo più efficace e il più utilizzato è il long-protocol con GnRH-agonisti.



Le associazioni farmacologiche utilizzate sono molteplici:

- CC + hMG
- hMG
- FSH

Trattamento dell' infertilità

GONADOTROPINE ESOGENE

Fecondazione in vitro

PUNTI CHIAVE

(Heijnen et al., Hum Reprod Update 2006)

1. Indicato nelle donne con concomitante patologia tubarica, endometriosi o con fattore maschile dell'infertilità.
2. Il tasso di gravidanza per ciclo iniziato nelle donne PCOs è paragonabile a quello ottenuto nelle donne non PCOs.
3. La dose complessiva di farmaco somministrato non differisce tra PCOs e non PCOs, tuttavia la durata del trattamento è significativamente maggiore.
4. Il rischio di OHSS è maggiore nelle donne con PCOs, per il maggior numero di follicoli preantrali in potenziale sviluppo.

**IVF E' UN' OPZIONE TERAPEUTICA EFFICACE NELLE PAZIENTI PCOs
→ ATTENTA VALUTAZIONE DEI RISCHI**

Trattamento dell' infertilità

LAPAROSCOPIC OVARIAN DRILLING

Indicazioni: donne infertili con pcos, resistenti al CC che presentano elevati livelli di LH.

COME?

Mediante diatermocoagulazione o vaporizzazione laser per via laparoscopica (4-10 prelievi di 2-4 mm di profondità; >10=POF).

Fattori prognostici positivi: LH > 10 U/L, normale BMI, durata della sterilità < 3 anni.

Meccanismo non ancora chiarito, migliora la regolarità mestruale, la performance riproduttiva ed agisce positivamente a livello endocrino (\downarrow LH, T, Δ 4A, androgeni liberi fino a 9 anni da LOD).

(The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008)

Trattamento dell' infertilità

LAPAROSCOPIC OVARIAN DRILLING

- Ovulation rate 84% , pregnancy rate 56% a 1 anno da LOD.
Pregnancy rate 38% da 1 a 9 anni da LOD.

(Saleh A.M., Khalil H.S.,Acta Obst Gynec Scand 83 (2004))

- Il 50% di queste pazienti avrà bisogno di una terapia adiuvante: dopo 12 settimane di anovulatorietà considerare la somministrazione di CC.

(Homburg R., Best Practice and Research Cl Ob and Gyn 2008)

Conclusioni

Viste tutte le possibili opzioni terapeutiche, attualmente è molto basso il numero di pazienti PCOs anovulatorie che non ottengono la gravidanza desiderata.