



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Impiego delle gonadotropine nelle tecniche di PMA: casi clinici.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Impiego delle gonadotropine nelle tecniche di PMA: casi clinici / Coccia ME; Cammilli F; Rizzello F; Ginocchini L; Scarselli G.. - STAMPA. - (2005), pp. 107-114. (Terapie Ormonali in Ginecologia ed Ostetricia. Syllabus. 2-5 Ottobre, 2005, Siena).

Availability:

The webpage <https://hdl.handle.net/2158/782107> of the repository was last updated on

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

La data sopra indicata si riferisce all'ultimo aggiornamento della scheda del Repository FloRe - The above-mentioned date refers to the last update of the record in the Institutional Repository FloRe

(Article begins on next page)



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia
e Medicina della Riproduzione
Clinica Ostetrica e Ginecologica

**TERAPIE ORMONALI
IN GINECOLOGIA
ED OSTETRICIA**

a cura di
**FELICE PETRAGLIA
VINCENZO DE LEO**

Syllabus

IMPIEGO DELLE GONADOTROPINE NELLE TECNICHE DI PMA: CASI CLINICI

M.E. Coccia, F. Cammilli, F. Rizzello, L. Ginocchini, G. Scarselli
Dipartimento di Ginecologia Perinatologia Riproduzione Umana - Università di Firenze

CASO CLINICO: A.S.-M.M

La coppia giunge alla nostra osservazione nel 2003 per infertilità secondaria da 5 anni.

Sono sposati dal 1994 e da subito hanno avuto rapporti non protetti.

Sono già ricorsi a tecniche di riproduzione assistita presso altre strutture.

Partner Femminile

28 anni

- Anamnesi familiare: ndn. Nega familiarità per POF
- Anamnesi fisiologica: ndn.
- Anamnesi Patologica Remota: appendicectomia non in urgenza. Allergia ai FANS
- Anamnesi Ostetrica-Ginecologica: Menarca a 14 anni. Lieve dismenorrea. Cicli da sempre irregolari (35-90 gg).

1998 GEU dx post-inseminazione :
Laparotomia con salpingectomia dx e resezione

ovarica bilaterale

Accertamenti Effettuati:

Partner femminile

- Aprile 1997 ISG: utero regolare; pervietà tubarica bilaterale.
- Marzo 1997 Isteroscopia: Canale Cervicale regolare; Corpo Uterino nella norma; OUT visualizzati e regolari visualizzati e regolari
- Giugno 1998 Isterosalpingografia: utero regolare; pervietà tubarica sx.

Accertamenti Successivi:

- Visita Ginecologica: genitali esterni e vagina regolari. CU antiverso, mobile. CA apparentemente liberi non palpabili.
- Ecografia TVS: utero AV, morfologicamente regolari, ovaie PCOS.
- Cariotipo: 46, XX/45X (5%)
- CFTR: non presenza di mutazioni.

Tabella 1.
Dosaggio Ormonale in terza giornata

Esame	Esito	Valori di riferimento
FSH	4.81	2.50-13.0 mUI/mL
LH	11.06	1.40-13.0 mUI/mL
Prolattina	20.31	2.00-15.0 ng/mL
Estradiolo	80.31	30-120 pg/mL
$\Delta 4$	6.88	2.90-8.30 nMoli/L
SHBG	3.22	2.50-5.40 ig/mL
Insulina	5.12	0.00-9.20 mUI/L
17 α OH-Progesterone	2.81	0.1-1.2 ng/mL
Testosterone	0.74	0.10-1.00 ng/mL

Partner Maschile

35 anni

- Anamnesi familiare: ndn
- Anamnesi fisiologica: ndn
- Anamnesi andrologica: negativa.
- Cariotipo: 46, XY.

- CFTR: ?F508 eterozigote.

Spermiogramma

- N° spermatozoi/mL: 86x10⁶
- Spermatozoi mobili a 2 ore (a+b): 50%
- Forme normali: 55%

Tabella 2.

Diagnosi: Fattore Tubarico

I ciclo di FIVET					
GrRHa da: 1 flia s.c. dal 21° giorno del ciclo (25.06.03)					
r-FSH: 150 UI/die s.c. dal 2° giorno del ciclo per 7 gg, 75 UI/die per 5 gg					
r-LH 75 UI/die s.c. per 5 gg					
hCG 10.000 i.m. il 13/07/2003					
Data	05/07/03	08/07/03	11/07/03	12/07/03	15/07/03
Giorno ciclo	3° FSH	6° FSH	9° FSH	10° FSH	13° FSH
E2		714	3095		
Ovulo dx	33x31	42x35	58x40	74x48	
Follicoli	>20 nbo	+15 b1mz 11 mm +nbo	16.5-15.5-15-14.5-14-14-13.5-16 b1d1 12 mm	18-17-15.5-15-14.5-14-13.5-15 b1d1 13 mm	
Ovulo sx	35x31	47x30	50x43	67x45	
Follicoli	>20 nbo	+15 b1mz 10 mm +nbo	15-14-13.5-13.5-12.5-12.5-12+nbo	18-18-17-15.5-15.5-14.5-14.5-13.5-13.5+10 b1d1 12 mm	
Endometrio	3 mm	7 mm	8 mm	11 mm	

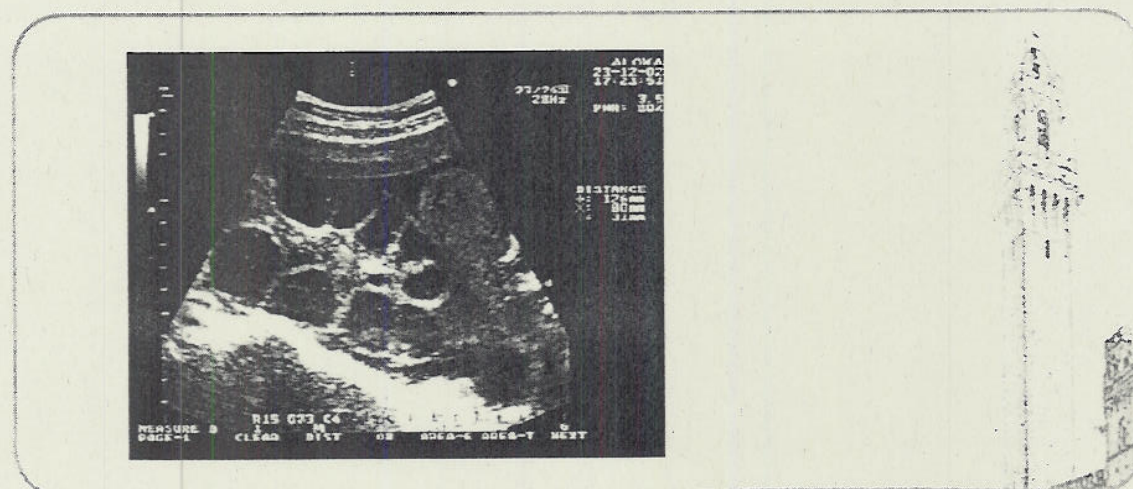
Prelievo ovcitario ecoguidato per via TVS: 15/07/03

- N° 24 ovciti
- N° 20 ovciti M2
- N° 3 ovciti M1
- N° 1 ovciti P1
- N° 24 ovciti inseminati mediante tecnica FIVETN° 19 ovciti fertilizzati

- N° 19 ovciti divisi
- N° 19 embrioni di cui: 3 embrioni a 2 cellule, 2 embrioni a 3 cellule, 11 embrioni a 4 cellule, 2 embrioni a 5 cellule, 1 embrione a 6 cellule

Trasferimento embrionario in utero

Non effettuato per rischio di OHSS.



Ricovero ospedaliero per OHSS dopo 4 giorni dal pick-up

In seguito alla comparsa di:

- Dolore e distensione addominale
- Aumento rapido del peso (+6 Kg) e quadro ecografico di OHSS la paziente è stata ricoverata. Durante il ricovero ospedaliero è stata fatta diagnosi di OHSS con
- Grave ascite addominale.
- Idrotorace con dispnea.
- Oliguria ingravescente.
- Emoconcentrazione (ematocrito 44.8%, Hb 15.3 mg/mL).
- Alterazione elettrolitica (Na 136 mEq/L; K 5.2 mEq/L).

La situazione si è risolta in 10 gg con il ritorno delle mestruazioni.

Programma di crioconservazione embrionaria

Procedura di congelamento dei 19 embrioni mediante tecnica computerizzata Sistema Planer avvenuta in data 15/07/2003.

Procedura di scongelamento embrionario

Scongelati 7 embrioni in data 22/10/2003.

Gli embrioni vitali sono stati 3 di cui 2 a 4 cellule e 1 a 5 cellule.

Previo ciclo di preparazione endometriale per transfer embrionario, l'Embryo Transfer è stato effettuato il 24/10/2003.

Esito: gravidanza singolacounselling della gravidanza

Gravidanza regolare fino alla XXVI settimana. Dalla XXVII settimana rialzo pressorio (145/90), eccessivo aumento ponderale (+26 Kg)

Ricovero ospedaliero a 32 settimane per gestosi

- TC a 34 settimane
- Maschio di 2000 g

CASO CLINICO: A.C.-F.M.

La coppia giunge alla nostra osservazione nel 2002 per infertilità primaria da 2 anni.

Non si sono mai rivolti a Centri di Riproduzione Assistita.

Partner Femminile

30 anni

- Anamnesi familiare: ndn. Nega familiarità per Premature Ovarian Failure e per K mammario.
- Anamnesi fisiologica: ndn.
- Anamnesi Patologica Remota: ndn Anamnesi O.G.: Menarca a 14 anni. Amenorrea. CO dai 15 anni fino al 1999. Dal 1999 mestruazioni indotte dal Progesterone. Non ha mai avuto nessuna gravidanza. Visita Ginecologica: genitali esterni e vagina regolari. CU antiverso, mobile. CA apparentemente liberi non palpabili.

Esami Richiesti

Ecografia TVS: utero AV, morfologicamente regolari, ovaie molto ingrandite PCOS.

Tabella 3.

Dosaggio ormonale in terza giornata. Nella tabella sono riassunti i risultati dei valori dei dosaggi ormonali

Esame	Esito	Valori di riferimento
FSH	5.10	3-9 UI/L
LH	19.07	0.5-9 UI/L
Prolattina	366	72-504 mU/L
Estradiolo	0.20	0.1-0.6 nMoli/L
$\Delta 4$ Androstenedione	18.67	1.4-9.4 nMoli/L
DHEA-S	12.8	1.8-10.3 iMoli/L
17 α OH-Progesterone	5.4	1.2-8.0 nMoli/L
Testosterone	5.2	0.5-3.0 nMoli/L

Partner Maschile

- 39 anni
- Anamnesi familiare: ndn
- Anamnesi fisiologica: ndn
- Anamnesi andrologica: dolenzia pelvico-perineale e perdita di secrezione uretrale sospetta prostatite.
- Ecografia scrotale: regolare. Non segni di varicocele.

Spermiogrammi

22/03/2002

- Volume 5.2 cc
- pH 7.6

- N° spermatozoi/mL: 18×10^6
- Sperm. mobili a 2 ore (a+b): 53%
- Forme normali: 27%
- MAR test negativo
- TC: 8×10^6 -45% mobili

02/07/2002

- Volume 8 cc
- pH 7.6
- N° spermatozoi/mL: 16×10^6
- Sperm. mobili a 2 ore (a+b): 44%
- Forme normali: 26%
- MAR test negativo

Tabella 4.

Il ciclo di RM con Clomifene 1 cpr per 5 gg

Data	16/03/02	22/03/02
Giorno	12	18
Ovaio dx	40x24	42x26
Follicoli	PCO	PCO
Ovaio sx	40x26	40x30
Follicoli	PCO	PCO
Endometr	7	9

Tabella 5.

Il ciclo di RS con Clomifene 2 cpr per 5 gg

Data	23/04/	30/04/	02/05/
Giorno	14	21	24
Ovaio dx	44x31	40x32	39x30
Follicoli	PCO	PCO	PCO
Ovaio sx	39x28	45x35	45x34
Follicoli	PCO	21	CL
Endomet	2	8	9

Tabella 6.
III ciclo di RS con Clomifene 2 cpr per 5 gg

Data	07/06/02	13/06/02
Giorno	9	15
Ovaio dx	38x29	43x27
Follicoli	PCO	PCO
Ovaio sx	44x30	41x34
Follicoli	PCO	PCO
Endometri	4	9

La paziente effettua 5 cicli di trattamento di Citrato di Clomifene di cui però 1 sp solo ovulatorio e senza insorgenza di gravidanza

A quel punto la paziente viene invitata a seguire un trattamento gonadotropinico con protocollo classico "Low Step up"

Tabella 7.

Nella tabella viene rappresentato il trattamento farmacologico e la risposta ovarica follicolare ed ormonale:

r-FSH: 50 UI/die s.c. dal 3° giorno del ciclo per 7 gg; 75 UI/die per 7 gg; 100 UI/die e 75 UI/die a gg alterni per 3 gg; 37.5 UI/die.

No hCG per rischio di insorgenza di Sindrome di Iperstimolazione Ovarica

Data	20/09/02	24/09/02	27/09/02	03/10/02
Giorno ciclo	10°	14°	17°	23°
E2			1914	>3000
Ovaio dx	38x26	50x29	55x38	63x40
Follicoli	>10 micro	>10 micro	12.5-13-14-14	19-20-22-25
Ovaio sx	43x30	48x32	50x45	64x44
Follicoli	>10 micro	10-11.5-12.5	13-14-14.5-15-16	7 foll di 26 mm
Endometrio	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm

Il ciclo viene però sospeso per eccessiva risposta alla stimolazione.

La paziente non vuole sottoporsi ad altri cicli di stimolazione ovarica e viene suggerito una resezione ovarica bilaterale percelioscopica

Viene di seguito descritto il quadro laparoscopico

Si procede secondo tecnica di Hasson.

All'introduzione dell'ottica si apprezza:

- Utero AV, regolare per dimensioni e morfologia.
- Tuba dx normoconvoluta, con fimbrie ben rappresentate.
- Tuba sx normoconvoluta, con fimbrie ben rappresentate.

- Ovaio dx aumentato di dimensioni per PCOS.

- Ovaio sx aumentato di dimensioni per PCOS.

Si esegue resezione ovarica bilaterale mediante forbici endoscopiche con coagulazione con pinza bipolare delle brecce ovariche.

SCS: Pervietà tubarica bilaterale con pronto passaggio del mdc a dx, più lento a sx.

Dosaggi Ormonali a distanza di 3 mesi dall'intervento:

E' possibile notare una sostanziale riduzione del valore assoluto dell'FSH

Esame	Esito	Valori di riferimento
FSH	4.30	3-9 UI/L
LH	6.08	0.5-9 UI/L
Prolattina	436	72-504 mU/L
Estradiolo	0.12	0.1-0.6 nMoli/L
17aOH-Progesterone	1.6	1.2-8.0 nMoli/L
Testosterone	1.7	0.5-3.0 nMoli/L

Nella tabelle sottostanti vengono riassunti i monitoraggi ecografici effettuati su ciclo spontaneo alla paziente:

dal gennaio al dicembre 2003 la paziente ha avuto cicli spontanei e tutti ovulatori sino al gennaio 2004 dove è poi insorta spontaneamente la gravidanza

VI ciclo di RS senza terapia post VLO

Data	27/01/03	30/01/03	04/02/03
Giorno ciclo	12	15	15
Ovaio dx mm	36x25	32x22	32x22
Follicoli	PCO	PCO	PCO
Ovaio sx mm	40x23	36x30	36x30
Follicoli	PCO	15.5	CL
Endometrio	6	8	8

VIII ciclo di RS senza terapia post VLO

Data	15/05/03	23/05/03
Giorno ciclo	14	23
Ovaio dx	35x25	42x25
Follicoli	13	CL
Ovaio sx	38x28	43x28
Follicoli	PCO	PCO
Endometrio	6	7

IX ciclo di RS senza terapia post VLO

Data	19/01/04	23/01/04	28/01/04
Giorno ciclo	12	16	21
Ovaio dx	40x24	40x27	38x28
Follicoli	PCO	PCO	PCO
Ovaio sx	40x27	45x34	43x33
Follicoli	11	15.5	CL
Endometrio	2.8	7	9

Tutti cicli ovulatori, e con l'ultimo insorgenza di gravidanza!

La gravidanza è decorsa regolare anche se è comparsa attività contrattile dalla XVI sett. Gestazionale; l'esito è stato positivo con un parto spontaneo a 42 sett. Di un feto di sesso femminile del peso di 4 kg.

CASO CLINICO: P.L.-C.M

La coppia giunge alla nostra osservazione nel 2003 per infertilità primaria da 4 anni.

Sono sposati dal 1999 e da subito hanno avuto rapporti non protetti.

Non si sono mai rivolti a Centri di Riproduzione Assistita.

33 anni

- Anamnesi familiare: ndn. Nega familiarità per POF
- Anamnesi fisiologica: ndn.
- Anamnesi Patologica Remota:
 1. Ernia inguinale sx a 2 anni;
 2. Appendicectomia non in urgenza a 23 anni;
 3. Diagnosi di Sclerosi multipla (unico episodio 1998)
- Anamnesi C.G.:

- Menarca a 15 anni.
- Cicli regolari (28-30 gg).
- Agoaspirazione di cisti ovarica dx nel 1990
- LPS Operativa+Isteroscopia Operativa 2001: adesiolisi, detorsione tuba sx, asportazione di cisti dermoide dx di 5 cm e polipectomia. SCS: positiva bilateralmente a bassa pressione
- Cariotipo: 46, XX.

35 anni

- Anamnesi familiare: ndn
- Anamnesi fisiologica: ndn
- Anamnesi andrologica: varicolcele bilaterale.
- Cariotipo: 46, XY.

Spermiogramma

- N° spermatozoi/mL: 1×10^6
- Spermatozoi mobili a 2 ore (a+b): 10%
- Forme normali: 2%

Diagnosi:

Oligoastenoteratospermia grave

La coppia viene orientata ad un programma ICSI

Tabella 8.

Viene presentato il trattamento farmacologico e la risposta ovarica follicolare
GnRH α DEPOT: 1 fiala l.m. il 21° giorno del ciclo (26/01/04)
r-FSH: 400 UI/die s.c. dal 17/02/04 per 12 gg
hCG 10.000 l.m. il 29/02/2004

Data	23/02/04	27/02/04	02/03/04
Giorno ciclo	7° FSH	11° FSH	15° FSH
E2		375	Pick up
Follicoli cavaio dx	11-11-8-8-8-8	16-14-13-13-13-13-10-10	
Follicoli cavaio sx	Omogeneo + nodulo 20 mm ipoecogeno	Omogeneo + nodulo 20 mm ipoecogeno	
Endometrio	10 mm	16 mm	

Al prelievo oocitario vengono recuperati

- N° 15 oociti
- N° 13 oociti M2
- N° 2 oociti M1
- N° 13 oociti inseminati mediante tecnica ICSI
- N° 7 oociti fertilizzati
- N° 7 oociti divisi

- N° 7 embrioni di cui: 1 embrione a 2 cellule 1 embrione a 3 cellule 1 embrione a 4 cellule 1 embrione a 5 cellule 2 embrioni a 6 cellule 1 embrione a 7 cellule
- Si procede al transfer di 3 embrioni
 Il dosaggio ormonale è particolarmente incoraggiante tanto da far pensare ad una gravidanza gemellare

BHCG 16/03/04 = 110

BHCG 20/03/04 = 2000

A sei settimane viene effettuata la prima ecografia che mostra il seguente quadro:

- CG intrauterina di 13x11 mm monoembrionata e con CRL 4 mm con attività cardiaca presente e ritmica. Sacco vitellino 3.7 mm.
- Ovaio dx aumentato di dimensioni (71x45mm) con follicolo cistico e numerosi corpi lutei. Al polo inferiore si visualizza area ipoecogena con lacuna anecogena di 8x7 mm, nel cui contesto si evidenzia polo embrionario con CRL 3 mm e attività cardiaca presente e ritmica.

GRAVIDANZA GEMELLARE con due camere gestazionali: la prima intrauterina e la seconda extrauterina entrambe evolutive

La paziente viene ricoverata e si procede a

- VLO per salpingectomia dx per rottura tubarica con asportazione di GEU.
- La gravidanza intrauterina è stata evolutiva.
- Attività contrattile dalla XX settimana di gravidanza con necessità di 2 ricoveri ospedalieri.
- Rialzo pressorio dalle XXX settimane.
- Ricovero ospedaliero per gestosi ed IUGR a XXXIII settimane.
- Effettuato TC con nascita di feto di sesso femminile di 1800 grammi.