



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; Ginocchi L; Scarselli G.. - STAMPA. - (2005), pp. 107-114. (Intervento presentato al convegno Terapie Ormonali in Ginecologia ed Ostetricia. Syllabus. 2-5 Ottobre, 2005, Siena).

Availability:

This version is available at: 2158/782107 since:

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:

(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 mto	+15 bima 11 mm + mto	16.5-15.5-15-14.5-14-14-13.5-16 biddi 12 mm	18-17-15.5-15-14.5-14-13.5-15 biddi 13 mm	
Ovulo sx	35x31	47x30	50x43	67x45	
Follicoli	>20 mto	+15 bima 10 mm + mto	15-14-13.5-13.5-12.5-12.5-12+ mto	18-18-17-15.5-15.5-14.5-14.5-13.5-13.5+ 10 biddi 12 mm	
Endometrio	3 mm	7 mm	8 mm	11 mm	

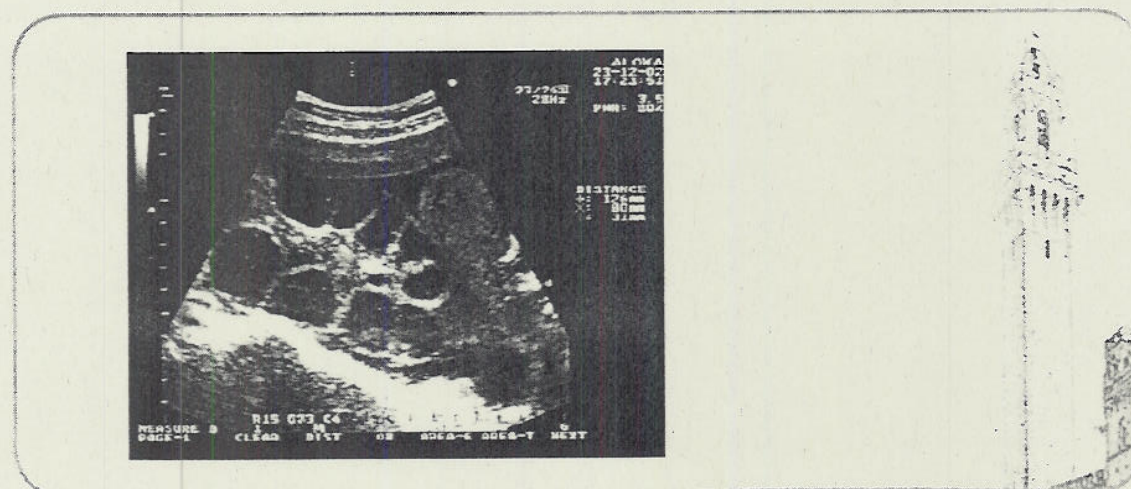
Prelievo ovocitario ecoguidato per via TVS: 15/07/03

- N° 24 oociti
- N° 20 oociti M2
- N° 3 oociti M1
- N° 1 oociti P1
- N° 24 oociti inseminati mediante tecnica FIVET N° 19 oociti fertilizzati

- N° 19 oociti 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.
- Emocostrazione (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 nMoli/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				VIII ciclo di RS senza terapia post VLO		
Data	27/01/03	30/01/03	04/02/03	Data	15/05/03	23/05/03
Giorno ciclo	12	15	15	Giorno ciclo	14	23
Ovaio dx mm	36x25	32x22	32x22	Ovaio dx	35x25	42x25
Follicoli	PCO	PCO	PCO	Follicoli	13	CL
Ovaio sx mm	40x23	36x30	36x30	Ovaio sx	38x28	43x28
Follicoli	PCO	15.5	CL	Follicoli	PCO	PCO
Endometrio	6	8	8	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.