

Congresso
Macroregionale

● DESENZANO
DEL GARDA
23 MAGGIO



AME
day

Infertilità di coppia

DISORDINI OVULATORI: DIAGNOSI E TERAPIA

Cecilia Motta

SOC Endocrinologia AOU Santa Maria della Misericordia, Udine

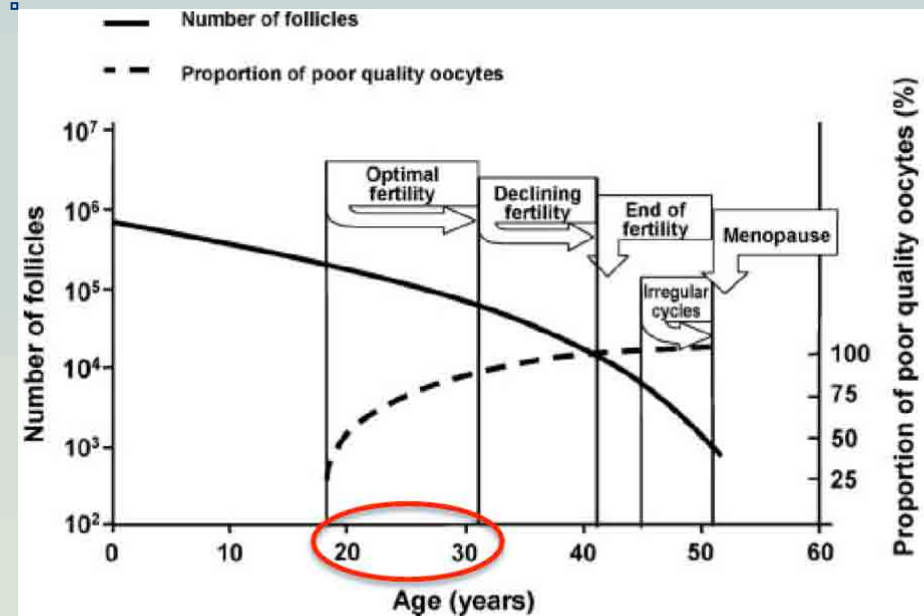
VALUTAZIONE DIAGNOSTICA: QUANDO?



In donne che non riescono ad ottenere una gravidanza **dopo 12 mesi o più** di rapporti non protetti

Dopo sei mesi:

- In donne sopra i 35 anni;
- In donne con storia di oligomenorrea o amenorrea;
- In caso di storia nota o sospetta per malattia uterina/tubarica o endometriosi (stadio III-IV);
- In caso di storia nota o sospetta di infertilità maschile.





Anamnesi ed esame obiettivo

- Durata dell'infertilità; trattamenti; frequenza dei rapporti e disfunzioni sessuali;
- Cicli mestruali;
- Storia familiare di ritardo dello sviluppo, menopausa precoce, disturbi della fertilità;
- Esposizione a rischi ambientali; abitudine al fumo, assunzione di alcool o droghe.
- Palpazione della mammella e ricerca galattorrea;
- Segni di iperandrogenismo.



FUNZIONE OVULATORIA

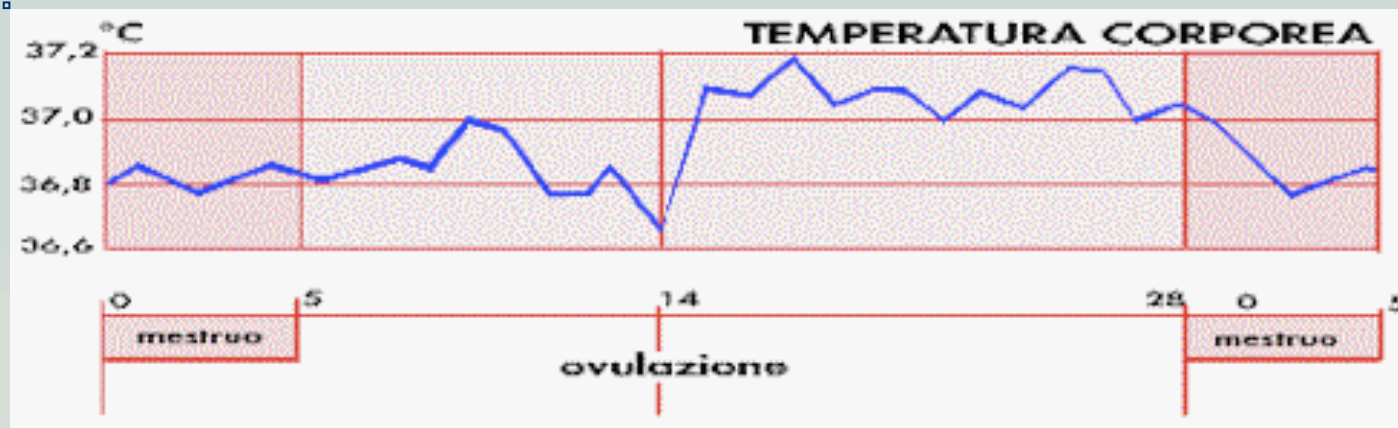
FUNZIONE OVULATORIA

Cicli Mestruali

- regolari se ogni 21-35 giorni;
- in pazienti con oligomenorrea severa o amenorrea non è necessario eseguire ulteriori test per valutare la funzione ovulatoria.

Temperatura Basale

non consigliato



FUNZIONE OVULATORIA



LH nelle urine

- Identifica il picco di LH che precede di 1-2 giorni l'ovulazione;
- Accuratezza variabile.



Progesterone plasmatico

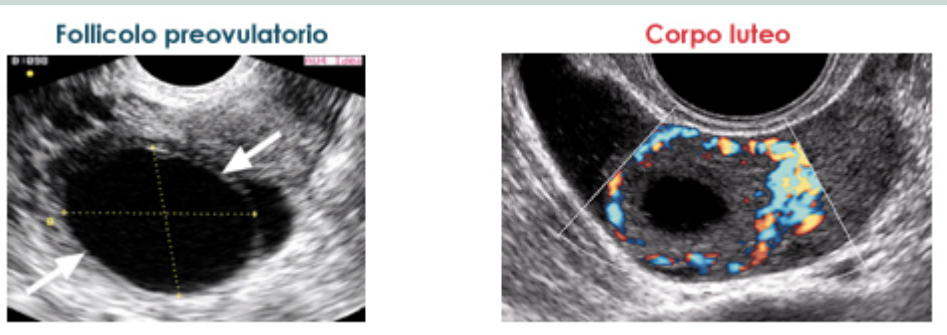
- Affidabile e obiettivo;
- Prelievo da eseguire all'incirca 1 settimana prima della presunta data del ciclo mestruale;
- > 3 ng/ml: ciclo ovulatorio.

Biopsia endometriale

- Endometrio secretivo dovuto all'azione del progesterone, dimostrazione di avvenuta ovulazione;
- Limitata a pazienti in cui si sospetta una patologia endometriale.

Ecografia TV

- Dimensioni e numero dei follicoli, valutazione di ovulazione e corpo luteo;
- Metodica costosa;



- Riservata a pazienti in cui le metodiche tradizionali non hanno fornito informazioni necessarie.

ANOVULAZIONE: classificazione WHO



FSH, E2

↓ FSH, ↓ E2

Normali

↑ FSH, ↓ E2

Gruppo 1

Insufficienza

ipotalamo-ipofisaria

(amenorrea ipotalamica,
ipogonadismo
ipogonadotropo)

Gruppo 2

«Disfunzione»

ipotalamo-ipofisaria

(PCOS)

Gruppo 3

Insufficienza ovarica

ANOVULAZIONE: altri esami?



PRL

Si

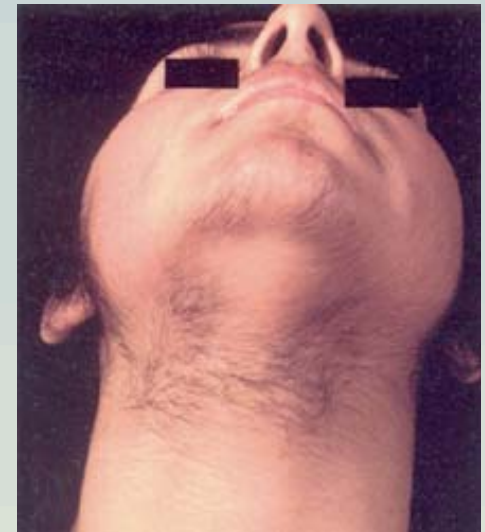


TSH

Solo se vi è un sospetto di patologia tiroidea?

Androgeni

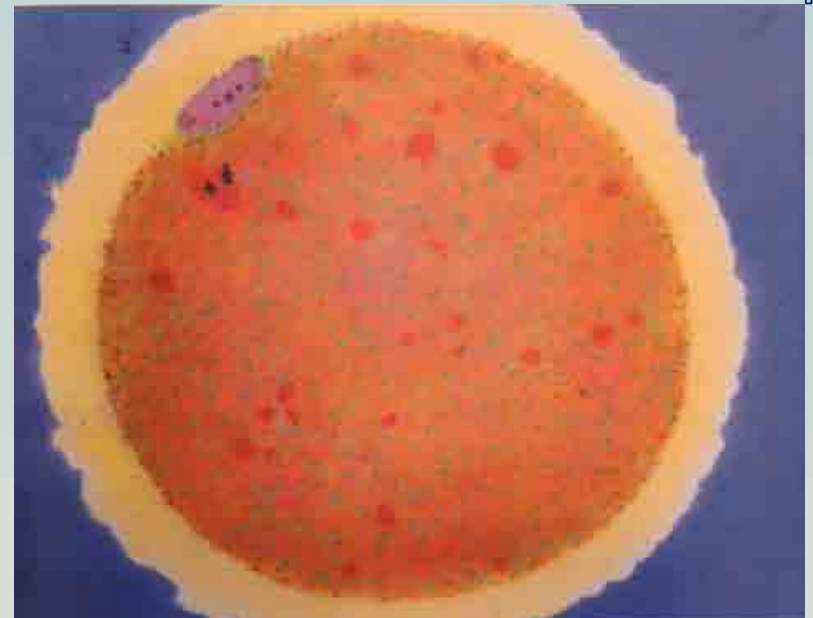
Solo se vi è un sospetto clinico



Valutazione riserva ovarica: quando?



- Pazienti di età > 35 anni;
- Storia familiare di menopausa precoce;
- Unico ovaio o storia di chirurgia a carico degli annessi, chemioterapia o radioterapia;
- Infertilità non spiegabile;
- Scarsa risposta alla stimolazione con gonadotropine;
- In previsione di fecondazione assistita.



Valutazione riserva ovarica: come?



A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome

Human Reproduction Update, Vol.12, No.6 pp. 685-718, 2006

Advance Access publication August 4, 2006

FSH e E2 al 3° giorno del ciclo mestruale

Valori di FSH > 10-20 IU/L

sono associati a scarsa risposta alla stimolazione ovarica ed al mancato concepimento.

Test con clomifene citrato

FSH prima e dopo l'assunzione di clomifene citrato (100 mg/die, dal 5° al 9° giorno del ciclo mestruale)

Valori elevati di FSH sono predittivi di una ridotta riserva ovarica.

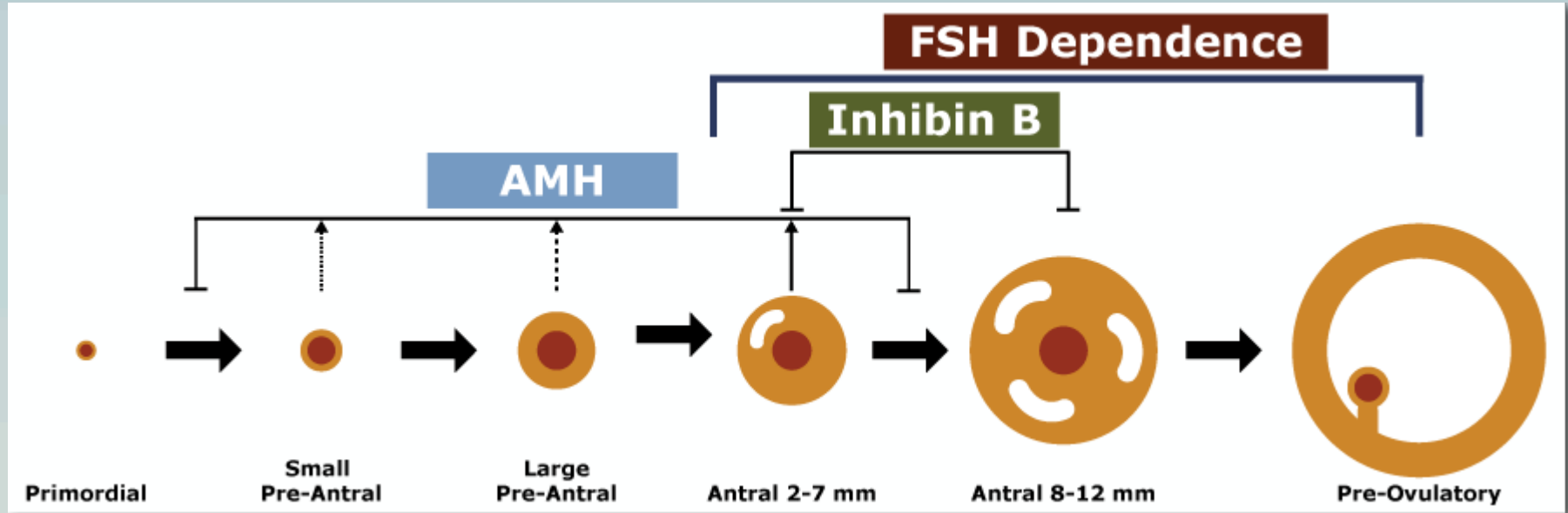
Somma dei follicoli antrali (2 – 10 mm)

Antral Follicle Count (AFC)

in entrambe le ovaie, osservati tramite ecografia TV eseguita in fase follicolare precoce.

Valutazione riserva ovarica: come?

AMH



- Prodotto dalle cellule della granulosa dei follicoli pre-antrali e antrali.
- Secrezione indipendente dalle gonatropine.
- Prelievo eseguibile in qualsiasi giorno del ciclo mestruale.
- Valori ridotti < 1 ng/ml sono associati ad una ridotta riserva ovarica ed a una scarsa risposta ovarica alla stimolazione.

TERAPIA: trattare la patologia di base



Iperprolattinemia

- Più frequentemente causata da adenoma ipofisario;
- Trattare con dopamino-agonisti
- Effetti della gravidanza sul prolattinoma
- Effetti dei dopamino-agonisti sullo sviluppo fetale

Advances in the Treatment of Prolactinomas

Mary P. Gillam, Mark E. Molitch, Gaetano Lombardi, and Annamaria Colao

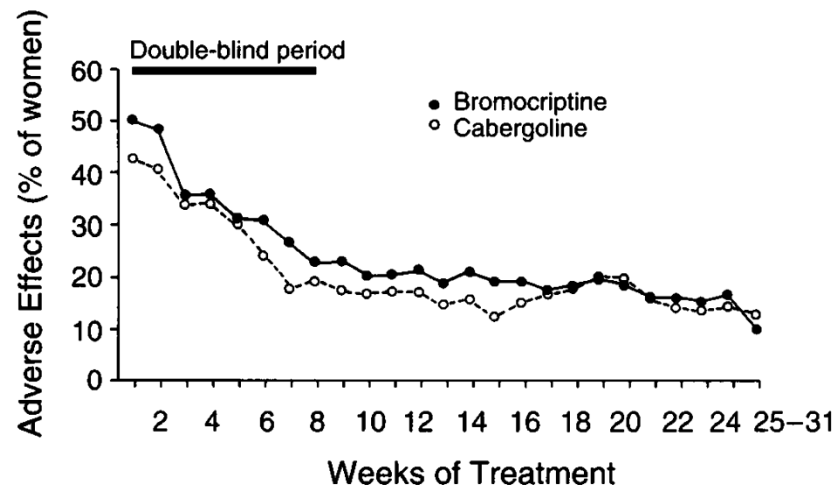
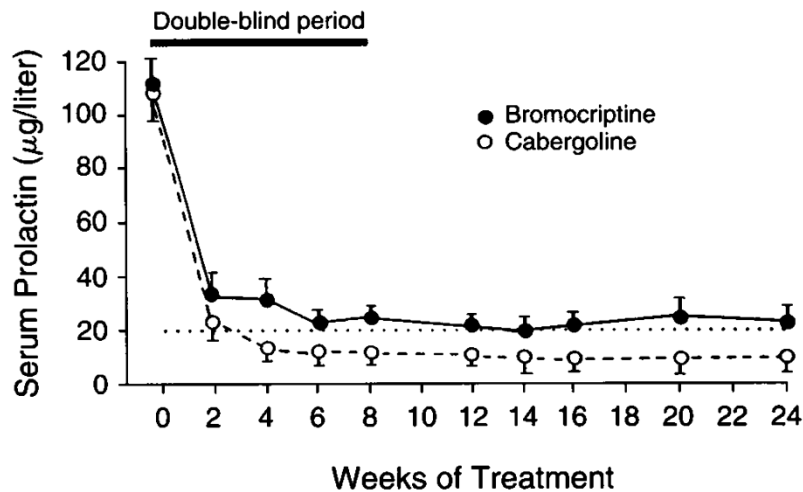
	N° pz	↑ vol sintomatico	↑ vol sintomatico (%)	N° che necessitano di chirurgia (%)
Microadenomi	457	12	2,6	
Macroadenomi	142	45	31	12 (8,5%)
Macroadenomi (pregressa chirurgia o radioterapia)	140	7	5	

TERAPIA: trattare la patologia di base



Iperprolattinemia

- La cabergolina è più efficace e meglio tollerata della bromocriptina;
- Entrambi i dopamino-agonisti sono sicuri, anche se utilizzati durante le prime settimane di gestazione, ma vi sono più dati di sicurezza in letteratura riguardanti la bromocriptina.



TERAPIA: Gruppo 1

Insufficienza ipotalamo-ipofisaria



Modifiche nello stile di vita;

Somministrazione di GnRH pulsatile
(pompa GnRH)

Gonadotropine



Per

Ano

E

C

k

a

Tra i

una

- Dis

- Ese

- Stre

- Patolog

TERAPIA: Gruppo 2

PCOS



- Modifiche nello stile di vita;
- Monitoraggio ovulazione;
- Induzione della crescita follicolare multipla (ICFM)
(clomifene citrato \pm metformina, letrozolo, o, in seconda linea, gonadotropine);
- Procreazione medicalmente assistita (PMA) di I livello
(ICFM + inseminazione intrauterina-IUI);
- PMA di II livello
(FIVET/ICSI);
- Ripristino della ciclicità ovarica (*ovarian drilling*)

TERAPIA: CLOMIFENE CITRATO



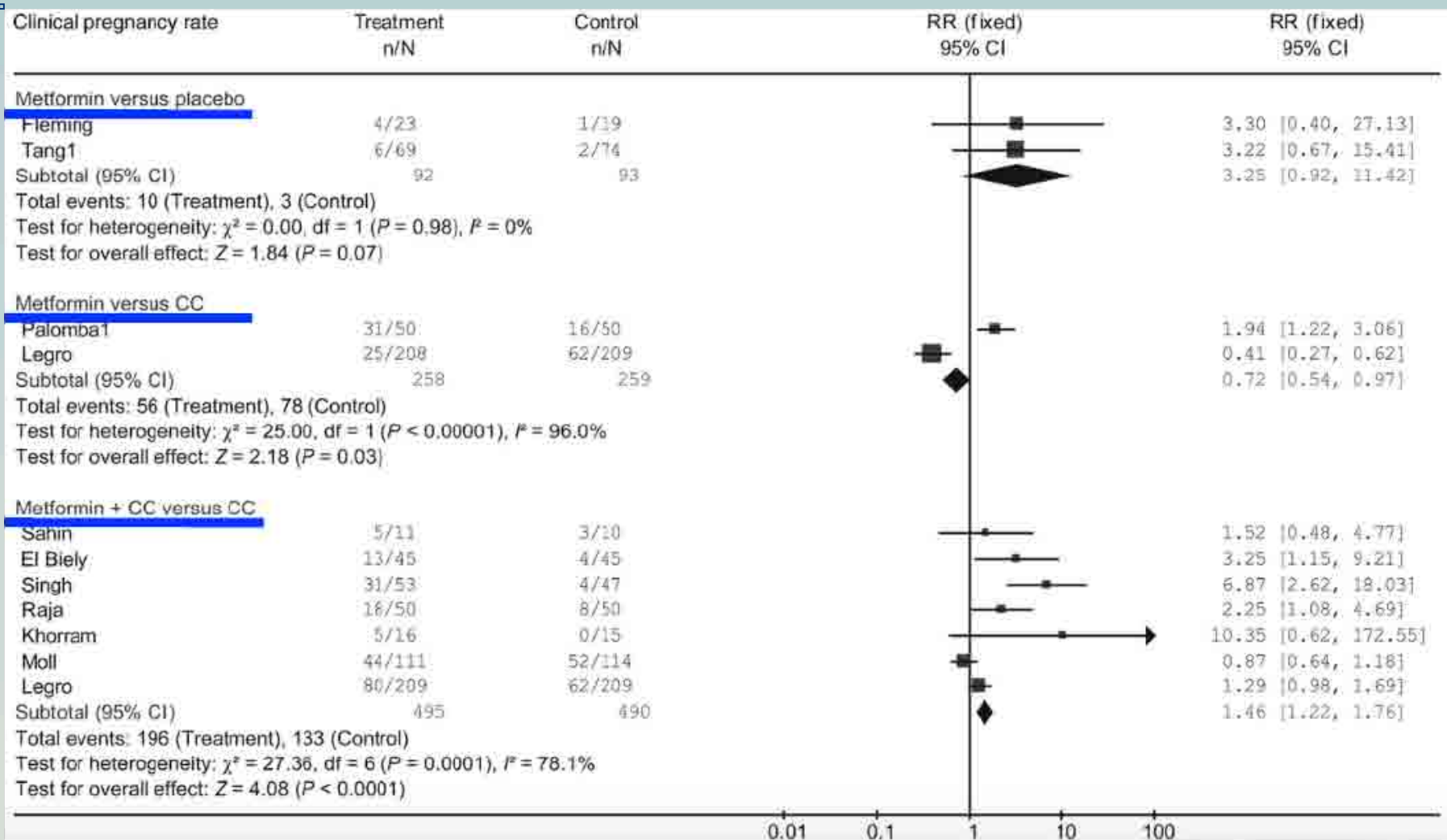
Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

For women who are taking clomifene citrate, offer ultrasound monitoring during at least the first cycle of treatment to ensure that they are taking a dose that minimises the risk of multiple pregnancy. [2013]

50 mg/die per 5 giorni (50-250 mg/die).

TERAPIA: CLOMIFENE CITRATO ± METFORMINA



TERAPIA: PMA



ICFM

Preparazione del campione seminale

Inseminazione

Prelievo ovocitario

Fase extracorporea

FIVET

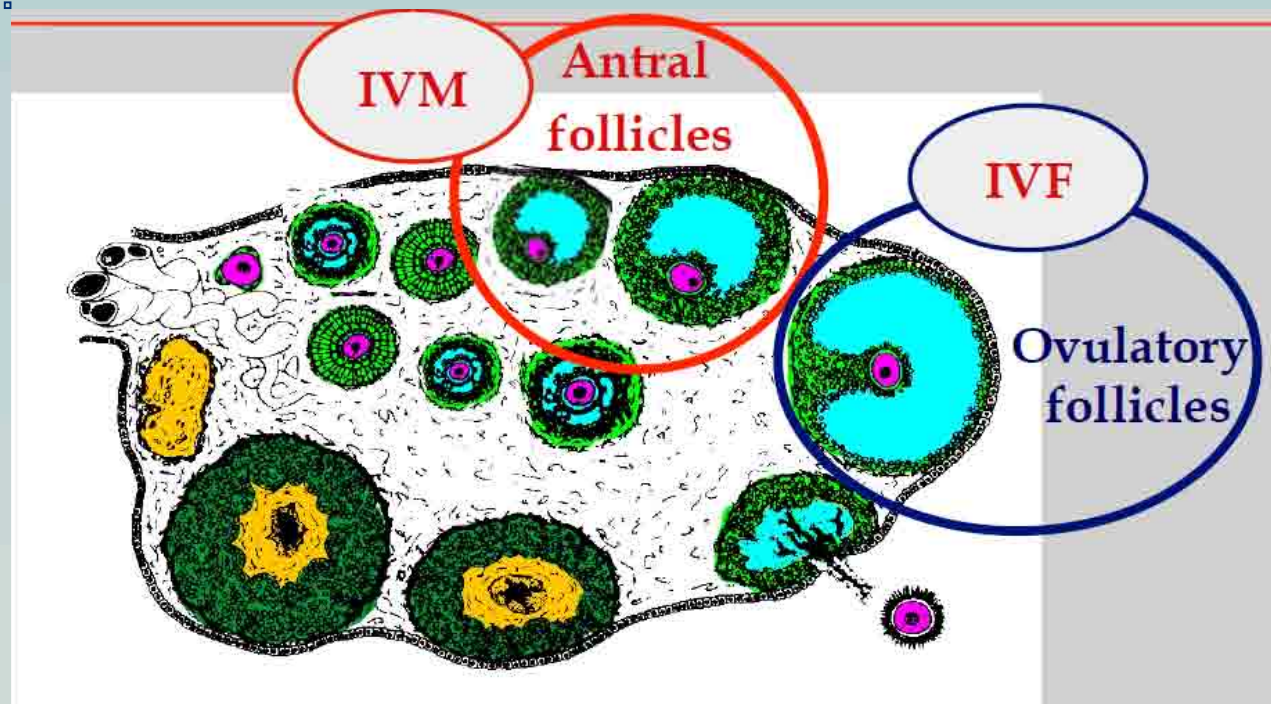
ICSI

IVM

I livello

II-III livello

TERAPIA: In Vitro Maturation



Vantaggi:

- Eliminazione necessità di inibizione ipofisaria;
- Elimina o riduce la ICFM;
- Più semplice dal punto di vista clinico.

TERAPIA: Gruppo 3

Ipogonadismo primitivo



Table 1. Aetiological factors of premature ovarian failure

1. Iatrogenic
 - Pelvic surgery
 - Pelvic irradiation
 - Chemotherapy
2. Association with other autoimmune diseases:
 - Hypothyroidism
 - Addison's disease
 - Type I diabetes
 - Myasthenia gravis
 - Crohn's disease
 - Vitiligo
 - Pernicious anaemia
 - Systemic lupus erythematosus
 - Rheumatoid arthritis
3. Toxins and infections
 - Smoking
 - Varicella
 - Mumps
 - Cytomegalovirus
4. X chromosomal abnormalities
 - Turner's syndrome
 - Fragile X
5. Autosomal disorders
 - CDGI
 - Galactosaemia
 - Blepharophimosis
 - APECD
6. *Inhibin* gene
7. *FSHR* gene

Amenorrea (primaria o secondaria),
elevati livelli plasmatici di FSH,
ridotti livelli plasmatici di estrogeni,
in donne di età inferiore ai 40 anni.

Solo donazione di ovociti?

APECD = autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy;
CDGI = carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1;
FSHR = FSH receptor gene.

TERAPIA: Gruppo 3

Ipogonadismo primitivo



Fertility preservation in women with cancer

Michel De Vos, Johan Smitz, Teresa K Woodruff

Il rischio è maggiore:

- in pazienti che assumono agenti alchilanti, es. ciclofosfamide;
- in pazienti sottoposte a radioterapia *total-body*;
- In pazienti sottoposte ad irradiazione diretta delle ovaie.

Cosa considerare per scegliere il miglior approccio:

- Età della paziente;
- Tipo di neoplasia;
- Trattamento previsto per la neoplasia;
- Presenza o meno di un partner;
- Tempo a disposizione;
- Probabilità di metastasi ovariche.



TERAPIA: Gruppo 3

Ipogonadismo primitivo



Metodiche affermate

- Crioconservazione dell'embrione

(necessaria la presenza di un partner o donatori;
problemi etici e legali in caso decesso della paziente)

- Crioconservazione ovocitaria;

- Trapianto ovarico (ooforessi);

- Soppressione dell'attività ovarica mediante analoghi del GnRH?

(sembra ridurre il danno da chemioterapia).

- Problema *timing*

utilizzare IVM se le
pazienti non
possono attendere
x iniziare la terapia
o in prepuberi

TERAPIA: Gruppo 3

Ipogonadismo primitivo



Crioconservazione del tessuto ovarico

- Metodica sperimentale;
- «cortical strips» o ovariectomia unilaterale?
- In pazienti in cui le metodiche «tradizionali» non sono applicabili o in cui non si può ritardare l'inizio del trattamento della neoplasia;
- Di media un ovaio «trapiantato» funziona per 5 anni

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

J Donnez, M M Dolmans, D Demylle, P Jadoul, C Pirard, J Squifflet, B Martinez-Madrid, A Van Langendonck



Lancet 2004; 364: 1405-10

Colture di follicoli primordiali e preantrali



**Grazie
per l'attenzione**



TERAPIA



LETROZOLO

human
reproduction
update

Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women

ESHRE Capri Workshop Group*

- Inibitore dell'aromatasi: blocca la produzione di estrogeni (inibizione della conversione di androgeni in estrogeni);
- La riduzione dei valori di estrogeni «sblocca» l'ipotalamo dal *feed back* negativo con successivo aumento nella produzione di FSH;
- Teoricamente vi è un minor rischio di gravidanze multiple rispetto al clomifene;
- 2,5-5 mg/die per 5 giorni, iniziando fra il 2° ed il 5° giorno del ciclo mestruale.

GONADOTROPINE

- Protocolli a «basse dosi» per ridurre il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica;
- Dose iniziale: 37,5-75 IU/die per 2 settimane;
- Stretto monitoraggio ecografico.

TERAPIA: CLOMIFENE CITRATO



Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

- + Glucocorticoidi: associato a desametasone 0,5 mg/die; effetti soprattutto in donne con elevati valori basali di DHEA-S.
- + Gonadotropine: effetti simili alla sola somministrazione di gonadotropine, ma sembra ridursi la dose di gonadotropine da somministrare.

For women who are taking clomifene citrate, offer ultrasound monitoring during at least the first cycle of treatment to ensure that they are taking a dose that minimises the risk of multiple pregnancy. [2013]

- Gravidanze multiple: rischio aumentato dell'8% circa.
- Sindrome da iperstimolazione ovarica.

Crioconservazione ovociti



Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications

Juan A. Garcia-Velasco, M.D.,^{a,d} Javier Domingo, M.D.,^b Ana Cobo, Ph.D.,^c Maria Martinez, | Fertility and Sterility®
Luis Carmona, M.D.,^b and Antonio Pellicer, M.D.^c

	Nononcological	Oncological
No. of patients/warming cycles	26	4
"Fresh" ETs (%)	24 (92.3)	4
No. of embryos transferred	37 (1.5 ± 0.6)	8 (2)
CPR/patient (%)	11 (42.3)	1 (25)
OPR/patient (%)	8 (30.7)	1 (25)
No. of patients with surplus embryos	17 (65.3)	2 (50)
No. of surplus embryos vitrified	49 (2.8 ± 4.2)	4 (2)
No. of cryotransfers	15 (88.2)	1
No. of embryos transferred per cryotransfer	2.3 ± 0.7	2
CPR/patient (%)	7 (46.6)	1 (100)
OPR/patient (%)	5 (33.3)	0
Total live birth	5	1
Mean birth weight (g)	3,150 ± 0.3	3,440
Sex of the baby		
Female (%)	3 (60)	0
Male (%)	2 (40)	1

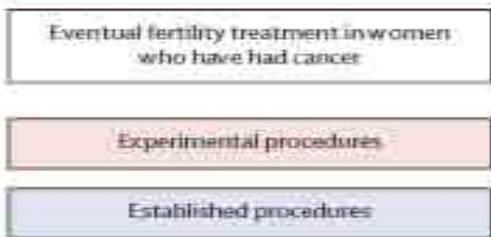
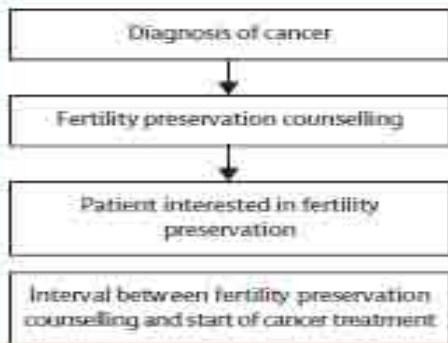


J Assist Reprod Genet (2011) 28:1167–1170
DOI 10.1007/s10815-011-9681-y

FERTILITY PRESERVATION

Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation

Mi Kyoung Kim • Dong Ryul Lee • Ji Eun Han •
You Shin Kim • Woo Sik Lee • Hyung Jae Won •
Ji Won Kim • Tae Ki Yoon



	Less than 10-12 days	More than 10-12 days	
Prepubertal girls	<p>Ovarian cortex cryopreservation</p> <p>OR</p> <p>Ovarian cortex cryopreservation and ex-vivo retrieval of immature oocytes and either cryopreservation of immature oocytes or cryopreservation of in-vitro matured oocytes</p>		<p>Ovarian cortex transplantation is experimental and contraindicated in patients with haematological cancers and ovarian cancer</p> <p>In-vitro growth</p> <p>Follicle transplantation</p> <p>In-vitro maturation</p> <p>MF/ICSI of in-vitro matured oocytes followed by embryo transfer</p>
Women and postpubertal girls	<p>Ovarian cortex cryopreservation</p> <p>OR</p> <p>Ovarian cortex cryopreservation with or without ex-vivo retrieval of immature oocytes and either cryopreservation of immature oocytes or cryopreservation of in-vitro matured oocytes</p> <p>OR</p> <p>Transvaginal retrieval of immature oocytes and either cryopreservation of immature oocytes or cryopreservation of in-vitro matured oocytes*</p>	<p>Controlled ovarian stimulation, irrespective of the menstrual-cycle phase</p> <p>Cryopreservation of mature oocytes*</p>	<p>MF/ICSI of mature oocytes</p> <p>Ovarian cortex transplantation is experimental and contraindicated in patients with haematological cancers</p> <p>In-vitro growth</p> <p>Follicle transplantation</p> <p>In-vitro maturation</p> <p>MF/ICSI of in-vitro matured oocytes followed by embryo transfer</p>

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA: COME?

Esame obiettivo:

- Peso, BMI, pressione arteriosa;
- Valutazione tiroidea;
- Palpazione della mammella e ricerca galattorrea;
- Segni di iperandrogenismo;
- Alterazioni vaginali o cervicali;
- Masse pelviche o addominali;
- Dimensioni, posizione e mobilità dell'utero;
- Masse annessiali.



TERAPIA: Gruppo 1

Insufficienza ipotalamo-ipofisaria



Un **calo ponderale del 10%** circa del peso corporeo può essere responsabile di amenorrea ipotalamica funzionale.

- Modifiche nello stile di vita;
- Somministrazione di GnRH pulsatile (pompa GnRH)
- Gonadotropine.



CONCLUSIONI



- Eeguire la valutazione in donne che non riescono ad ottenere una gravidanza **dopo 12 mesi o più** di rapporti non protetti; dopo 6 mesi se a rischio

- Accurati anamnesi ed EO

- Ovulazione: Progesterone Plasmatico

- FSH, E2, PRL (altri ormoni se sospetto clinico)

- Eventuale valutazione della riserva ovarica

- Trattare quando possibile la patologia di base

- Trattamenti diversi in base al gruppo WHO

- Trattamenti in centri specializzati

Grazie per l'attenzione

