

## INDUZIONE DELL'OVULAZIONE E GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Introduzione

L'insufficienza ovarica primaria (POI, *Primary Ovarian Insufficiency*) è caratterizzata da ipogonadismo ipergonadotropo che si manifesta prima dei 40 anni con amenorrea, nella maggior parte dei casi secondaria (primaria in circa il 10%). Più comunemente viene considerata come una condizione di infertilità, ma va ricordato che, a lungo termine, determina complicanze causate dall'ipoestrogenismo cronico. In passato questa condizione è stata descritta come ipogonadismo ipergonadotropo, disgenesia ovarica, amenorrea ipergonadotropica, esaurimento ovarico precoce, esaurimento ovarico prematuro (*premature ovarian failure*), menopausa precoce, menopausa prematura.

La **fisiopatologia** della POI differisce dai processi della menopausa normale: in molte pazienti ci può essere un'intermittente attività ovarica con sviluppo di follicoli e la percentuale di gravidanze spontanee, sebbene ridotta (5-10%), non è nulla. Per questi motivi è auspicabile che per indicare questo disturbo non venga più utilizzata la terminologia impiegata in passato: POI esprime correttamente il concetto di variabilità della sindrome e comunica meglio la condizione alle pazienti.

Le **cause** di POI sono molteplici: aberrazioni cromosomiche, difetti genetici, chemioterapia, chirurgia ovarica o autoimmunità; nella maggior parte dei casi è di natura idiopatica.

Nelle donne con cariotipo normale, la POI ha un'**incidenza** di 1 su 10.000 prima dei 20 anni, 1 su 1.000 prima dei 30 anni e 1 su 100 prima dei 40 anni (1).

### La funzione ovarica nella POI

Valori elevati di FSH indicano la presenza di POI in donne con oligo/amenorrea, ma non rappresentano un evento precoce nella storia naturale di questa patologia. Invece, la riduzione dei livelli di inibina B precede, anche di anni, i segni clinici della POI. Il **primo segno clinico** può essere l'accorciamento dell'intervallo dei cicli mestruali con iniziale riduzione della fertilità quando le concentrazioni di gonadotropine sono ancora normali. I livelli plasmatici dell'**ormone anti-Mulleriano** (AMH) possono rappresentare il miglior marcatore di riserva follicolare ovarica: la **riduzione** dei suoi livelli rappresenta il **segno predittivo più precoce** di sviluppo futuro di POI.

Le pazienti con POI possono anche avere una **funzionalità ovarica intermittente**, con sospensione e ripresa spontanea non prevedibili.

In uno studio condotto dal 1997 al 2010, M. Bidet *et al* hanno cercato di determinare prevalenza e fattori predittivi di ripresa spontanea della funzione ovarica nella POI idiopatica (2): 86/358 pazienti (24%) presentavano segni clinici di ripresa della funzione ovarica (l'88% entro 1 anno dalla diagnosi) e sono state descritte 21 gravidanze spontanee in 15 pazienti (4.4%). L'analisi multivariata ha mostrato che parametri significativi per l'elaborazione di un punteggio predittivo di ripresa della funzione ovarica sono anamnesi familiare per POI, amenorrea secondaria, presenza di follicoli all'ecografia, livelli di inibina B ed estradiolo.

Un altro studio condotto su 507 pazienti, con un *follow-up* di oltre venti anni, ha dimostrato che la ripresa della funzionalità ovarica, intesa come presenza di gravidanze spontanee e/o ripresa dei cicli mestruali, non rappresenta un fenomeno né raro né di breve durata (3). La ripresa della funzionalità ovarica si è verificata più frequentemente nel primo anno dopo la diagnosi. Durante il *follow-up*, il 44% delle pazienti con ripresa dell'attività ovarica continuava ad avere segni di funzionalità ovarica a 5 anni dalla ripresa e il 26% a 10 anni, mentre nel 47% si è verificata nuovamente la sua sospensione. Né i livelli sierici di AMH né l'assenza ecografica di follicoli si sono rivelati utili per predire la mancata ripresa funzionale dell'ovaio; pertanto, l'ecografia ovarica andrebbe eseguita non solo alla diagnosi ma anche durante il *follow-up*. Il dosaggio di AMH rappresenta più un marcatore di riserva ovarica che un predittore di ripresa della funzionalità: nelle POI con livelli di AMH bassissimi o indosabili, ma con FSH basso, che riflette residua produzione di estradiolo e inibina B, si può ipotizzare la presenza di qualche follicolo di buona qualità e quindi un'eventuale ripresa funzionale ovarica.



Raffaello Alfonso ( [raffaello.alfonso@uniba.it](mailto:raffaello.alfonso@uniba.it) )

Ambulatorio Endocrinologia Ginecologica e Menopausa, II Clinica Ginecologica e Ostetrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi "Aldo Moro", AO Policlinico Consorziale, Bari

Valori elevati di FSH e DHEA ed età più avanzata alla diagnosi sono i principali fattori di rischio per l'arresto della funzione ovarica dopo la ripresa spontanea. I livelli di FSH dipendono dalla presenza di attività follicolare: quando la riserva follicolare si riduce, i livelli di inibina B decadono e quelli di FSH aumentano. Rispetto alle donne fertili di pari età, nelle pazienti con POI si riduce anche la produzione di androgeni di origine ovarica (testosterone e androstenedione) ma non quella di DHEAS e DHEA, di origine surrenalica.

### Induzione dell'ovulazione nelle donne con POI

**Non ci sono robuste evidenze scientifiche che qualche trattamento per indurre l'ovulazione possa migliorare la percentuale di gravidanze** nelle pazienti con POI. L'ovo- o l'embrio-donazione rappresentano il trattamento più efficace, con una percentuale di gravidanze ottenute del 70-80% dopo 4 cicli.

**Prima** di proporre qualsiasi tentativo di induzione dell'ovulazione o trattamento di fertilizzazione alle pazienti con POI, è indispensabile **valutare l'eziologia e i rischi specifici** correlati alla gravidanza per ogni singola paziente.

In generale, quelle con POI sono da considerarsi pazienti con **scarsa risposta ovarica (POR)**, cioè con numero ridotto di follicoli sviluppati dopo stimolazione ormonale *standard* e di oociti recuperati. Per definire una paziente come POR, devono essere presenti almeno due dei seguenti fattori (4):

1. età avanzata ( $\geq 40$  anni) o altri fattori di rischio anamnestici (es endometrioma, precedenti interventi chirurgici sulle ovaie, chemioterapia, anomalie genetiche, accorciamento del ciclo mestruale);
2. precedente risposta ovarica ridotta (recupero  $\leq 3$  ovociti in condizione di stimolazione ovarica a dosi *standard*);
3. test di riserva ovarica alterato: conta follicolare antrale (AFC)  $< 5$  o AMH  $< 0.5$  ng/mL.

### Schemi terapeutici *standard* per l'induzione dell'ovulazione

La scelta dello schema terapeutico si basa sulle caratteristiche cliniche della paziente.

La valutazione della riserva ovarica permette di fornire un *counseling* adeguato, informando la paziente delle probabilità di successo del ciclo, e di stabilire il protocollo di stimolazione e la dose dei farmaci.

Il valore di FSH in fase follicolare precoce (2°-3° giorno del ciclo) è stato il primo marcatore di riserva ovarica proposto: valori minori correlano con una maggiore possibilità di produrre ovociti dopo stimolazione; valori  $> 15-20$  UI/L sono predittivi di fallimento della risposta ovarica (5). L'FSH non è sufficiente per la scelta del regime terapeutico: è fondamentale selezionare le pazienti con dati clinici, ecografici e di laboratorio che consentano di "personalizzare" la terapia secondo la regola delle 3 A (*age*, AMH, AFC).

Sulla base del ciclo mestruale fisiologico, sono stati sviluppati diversi schemi di stimolazione ovarica.

### Protocolli alternativi per l'induzione dell'ovulazione nelle pazienti POR

Recentemente sono stati proposti nelle pazienti *poor responder* tre protocolli di stimolazione ovarica proponibili anche alle pazienti con POI.

1. **Mild stimulation**: protocollo caratterizzato da dosi continue ma moderate di FSH durante la fase medio-tardiva della follicologenesi, in modo da ottenere l'estensione del periodo di selezione follicolare ma nel contempo evitare l'eccessivo reclutamento. Uno studio su 142 pazienti ha evidenziato che l'efficacia del protocollo *mild* non differisce da quella di un protocollo lungo convenzionale, con il vantaggio di minore durata e minori dosi di gonadotropine, dimostrandosi una valida alternativa nelle pazienti POR (6).
2. **Ciclo naturale pilotato**: prevede la stimolazione con rhFSH 75 UI/die e poi GnRH antagonista dalla selezione del follicolo dominante (14 mm). Tale trattamento riporta un tasso di gravidanze (PR) del 16-26% (7).
3. **Ciclo naturale**: proposto poiché alcune pazienti POR, pur sottoposte ad alte dosi di gonadotropine, rispondono al massimo con uno/due follicoli; pertanto possono essere candidate a sottoporsi a un trattamento secondo il loro ciclo naturale indotto con estro-progestinici (EP). L'ovulazione può essere indotta con somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG). La terapia EP, da sola o prima di una stimolazione ovarica, è associata a miglior PR (grado 2C) (8).

### Valutazione dei protocolli di induzione dell'ovulazione nelle POI

Gli studi (9) hanno evidenziato che:

- l'uso di GnRH agonisti e antagonisti prima della stimolazione non migliora l'ovulazione;
- l'uso di clomifene può addirittura essere controproducente;
- il pretrattamento con corticosteroidi non migliora la PR;
- l'uso di GnRH agonisti + corticosteroidi + hMG (*Human Menopausal Gonadotropin*) ottiene PR di 6.89%;
- il pretrattamento con estradiolo e progesterone + danazolo ottiene PR di 9.5%;
- il pretrattamento con estrogeni prima della stimolazione con gonadotropine riporta un aumento significativo della PR.

La conclusione è che **non vi sono evidenze scientifiche certe che qualche trattamento possa migliorare la percentuale di ovulazione e di gravidanze nelle pazienti con POI**. Alcuni successi nel migliorare l'ovulazione e ottenere la gravidanza sono stati riportati utilizzando un pretrattamento con estrogeni e successiva stimolazione con gonadotropine (10). Questo meccanismo può spiegare anche il verificarsi di gravidanze spontanee in pazienti con POI che ricevono terapia ormonale.

### Prospettive future per il raggiungimento della gravidanza nelle donne con POI

Isolamento e moltiplicazione delle OSCs (*Oogonial Stem Cells*) recentemente identificate e isolate anche nelle ovaie di donne in età riproduttiva (11): queste cellule, attivate *in vitro* secondo specifici protocolli, possono moltiplicarsi e generare ovociti suscettibili di fertilizzazione *in vitro* e produzione di embrioni.

Attivazione *In Vitro* (IVA) degli ovociti: viene rimosso l'ovaio, si esegue una metodica di IVA, mediante frammentazione dell'ovaio viene interrotta una via di segnale e con trattamento farmacologico ne viene stimolata un'altra, infine il tessuto ovarico è reimpiantato. Con questa tecnica si è ottenuta una rapida crescita follicolare con recupero di ovociti maturi, dopo fertilizzazione *in vitro* e trasferimento embrionale si sono riscontrate gravidanze con nati vivi. Questa tecnica non è proponibile soltanto per trattare l'infertilità di donne con POI, ma può essere utilizzata in tutti i casi di ridotta riserva ovarica.

### Gestione della gravidanza in pazienti con POI

Molte Società Scientifiche concordano nel ritenere che le **gravidanze indotte da tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** siano a **"maggiore rischio"** di aborti spontanei, parti pre-termine, basso peso alla nascita, ritardo di crescita intra-uterino e malformazioni fetali. Questo rischio è legato non solo a fattori "certi", intrinseci alle patologie di base e alle caratteristiche della paziente gravida, ma anche a fattori probabili, non ben conosciuti, correlati ai farmaci e alle tecniche di PMA. Nelle donne che si sottopongono a PMA:

- l'età è in media 5 anni maggiore di quelle che concepiscono spontaneamente;
- è maggiore la frequenza di disordini immunologici, alterazioni tiroidee, policistosi ovarica e altri fattori associati a maggior rischio di aborto spontaneo;
- l'incidenza di gravidanze multiple è maggiore rispetto alla popolazione generale e la gemellarità da sola comporta aumento di malformazioni fetali, morbilità materna e perinatale.

Nelle gravidanze ottenute con induzione dell'ovulazione è ipotizzabile che alla base di un inadeguato sviluppo fetale vi sia una disfunzione placentare dovuta ad alterazioni intrinseche su base epigenetica.

Nelle gravidanze da fecondazione assistita gli effetti avversi più frequenti rispetto ai concepimenti naturali in donne di pari età comprendono distacco di placenta, diabete gestazionale, pre-eclampsia e placenta previa. Queste complicanze sembrano correlate alle procedure della PMA: tecnica di fecondazione (FIV o ICSI), manipolazione degli ovociti, degli spermatozoi e degli embrioni, tempo e modalità del *transfer*, numero di embrioni trasferiti a fresco o dopo scongelamento, utilizzo di ovo-donazione. In ognuna di queste fasi possono intervenire fattori che condizioneranno lo sviluppo successivo del feto e della placenta.

Tassi più elevati di induzione del travaglio e parto operativo mediante taglio cesareo sono stati associati a gravidanze FIVET, ma tali tassi variano tra pubblico e privato. Questo dato probabilmente è legato non solo alle indicazioni mediche del taglio cesareo, ma anche al fattore psicologico della paziente che preferisce questa modalità di parto come elettiva e meno rischiosa per il feto.

Rispetto alle gravidanze spontanee, la **patologia malformativa** risulta incidere maggiormente in quelle medicalmente assistite (sia in seguito a procedure complesse di PMA, sia in seguito a tecniche meno invasive): la stimolazione dell'ovulazione comporta un rischio di malformazione del 2.35%, l'inseminazione intra-uterina del 2.89% e la fecondazione in provetta del 3.45%.

Infine, analizzando i dati relativi alla **mortalità perinatale** (decesso del neonato entro il 28° giorno di vita), si è riscontrato un tasso maggiore di mortalità nelle gravidanze medicalmente indotte rispetto alle gravidanze spontanee.

Sarebbe auspicabile che tutte le gravidanze ottenute da procedure di PMA fossero sottoposte a *screening* prenatale con ecografie di 2° livello e che fossero elaborate Linee Guida per la gestione di queste gravidanze.

### Bibliografia

1. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Amer J Med Sci* 1942, 204: 625–48.
2. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 3864-72](#).
3. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol* [2017, 86: 223-8](#).
4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Rep* [2011, 26: 1616-24](#).
5. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* [2001, 7: 581-90](#).
6. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [2009, 91: 749-66](#).
7. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88:166-73](#).
8. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* [2015, 80: 220–5](#).
9. Robles A, Ceca MA, Prat M, Carreras R. Medical alternatives to oocytes donation in women with premature ovarian failure: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* [2013, 29: 632-7](#).
10. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* [2007, 87: 858-61](#).
11. White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* [2012, 18: 413-21](#).
12. Motta C, Proietti Pannunzi L, Toscano V. POF (Premature Ovarian Failure). [Endowiki](#).
13. Mazzilli F, Delfino M, Mazzilli R. Procreazione medicalmente assistita. [Endowiki](#).