

Stimolazione ovarica e inseminazione intrauterina nelle pazienti con sterilità inspiegata

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

RIASSUNTO: Stimolazione ovarica e inseminazione intrauterina nelle pazienti con sterilità inspiegata.

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

L'inseminazione intrauterina è un metodo di fertilizzazione che molto spesso è associato a stimolazione farmacologica per indurre l'ovulazione. I farmaci più utilizzati sono il clomifene citrato e le gonadotropine umane e ricombinanti. Nonostante i numerosi vantaggi dei protocolli di stimolazione ovarica, risulta lo stesso evidente il grande merito di aumentare il numero di gravidanze in pazienti con sterilità inspiegata.

SUMMARY: Ovarian stimulation and intrauterine insemination in patients with unexplained infertility.

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

Intrauterine insemination is a method of fertilization that is very often associated with pharmacological stimulation to induce ovulation. The drugs most used are clomiphene citrate and menopausal or recombinant gonadotropin. Despite the major disadvantages of ovarian stimulation protocols, the great merit of increasing the number of pregnancies in patients with unexplained infertility is evident.

KEY WORDS: Induzione dell'ovulazione - Clomifene citrato - Gonadotropine. Ovulation induction - Clomiphene citrate - Gonadotropins.

Introduzione

L'inseminazione intrauterina (IUI), chiamata anche inseminazione artificiale, è un procedimento utilizzato nel trattamento di diversi disordini riproduttivi ed è solitamente associata a stimolazione farmacologica per indurre la maturazione follicolare multipla, al fine di aumentare le probabilità di concepimento. L'inseminazione artificiale coniugale è quindi una Tecnica di Riproduzione Assistita (TRA) il cui scopo è quello di facilitare l'incontro tra gli spermatozoi e l'ovocita (ovulo).

Normalmente, quando gli spermatozoi vengono depositati nella vagina al termine del rapporto sessuale, devono attraversare tutto l'apparato genitale femminile per raggiungere le trombe e arrivare all'ovocita.

Con l'inseminazione artificiale, invece, vengono depositati direttamente all'interno dell'utero o matrice (inseminazione intrauterina), quindi più vicino alle trombe, riducendo il percorso che devono affrontare fino al sito della fecondazione.

Questo tipo di inseminazione è indicata in caso di:

- anomalie della qualità e/o quantità degli spermatozoi;

- anomalie del collo dell'utero che impediscono il passaggio degli spermatozoi dalla vagina all'interno dell'apparato genitale;

- situazioni in cui non si evidenzia una causa che giustifichi la sterilità della coppia (sterilità di origine sconosciuta).

In ogni caso si indica un trattamento stimolante dell'ovulazione al fine di garantire che l'ovulazione si verifichi correttamente. Questo trattamento comporta alcuni rischi ma le possibilità di successo sono maggiori. La percentuale di gravidanza dopo inseminazione artificiale si attesta intorno al 15% per ciclo di trattamento. Fattori come l'età della donna e la possibile esi-

stenza di altre cause che ne condizionino la fertilità hanno degli effetti sul risultato finale, il che rende frequentemente necessario eseguire più di un ciclo per ottenere la gravidanza.

Generalmente, si raccomanda di eseguire fino a 3-4 cicli di inseminazione. Quando un ciclo non ottiene esito positivo, è importante riesaminarlo e apportare le necessarie modifiche (variazione della dose, controlli più accurati). Nel caso ancora una volta non si riesca ad ottenere la gravidanza, occorre prendere in considerazione l'eventualità di altri disturbi e/o l'opportunità di ricorrere ad altre tecniche di fecondazione assistita.

Il rationale di tale tecnica è quindi quello di incrementare il numero di ovociti utili per la fertilizzazione, migliorare il muco cervicale e la qualità degli ovociti, aumentare il numero di spermatozoi che raggiungono le tube superando la barriera cervicale e correggere disfunzioni ovariche che possono risultare misconosciute durante l'iter diagnostico.

L'inseminazione intrauterina si compone di diverse tappe in relazione ai farmaci che vengono utilizzati. La prima è la stimolazione ovarica, che va eseguita dal 2° all'11°/12° giorno del ciclo e consiste in iniezioni quotidiane sottocute o intramuscolo di gonadotropine ricombinanti o menopausali fino al raggiungimento di un diametro follicolare di mm 18-19, seguite da somministrazione di hCG 2.000 UI/ml e inseminazione endouterina o rapporto mirato dopo 24-36 ore. È possibile ricorrere, per l'induzione dell'ovulazione, al clomifene citrato, da somministrare a partire dal 3° giorno del ciclo alla dose di 50/100 mg pro die per 6 gg consecutivi. Quando l'anomalia responsabile dei disturbi dell'ovulazione è situata a livello ipotalamico, è possibile utilizzare un antagonista del GnRH programmato a dosi pulsatili.

La sorveglianza della stimolazione inizia approssimativamente l'8° giorno del ciclo e si avvale dell'ecografia transvaginale, per contare e misurare i follicoli e valutare lo spessore dell'endometrio e del dosaggio ormonale per controllare il valore dell'estradiolo (E2). Il continuo monitoraggio (ogni 24-48 h) è indispensabile per adattare il trattamento farmacologico ed evitare la sindrome da iperstimolazione ovarica.

La tappa successiva è la preparazione del liquido seminale attraverso metodiche biologiche atte a migliorare la qualità del seme stesso (*swim up*, gradiente di Percoll, ecc.) seguita dalla deposizione del seme direttamente in utero (Fig. 1) con speciali cannule flessibili sterili monouso (cannule di Kremer de la Fontaine).

L'effetto secondario indesiderabile indotto da questi trattamenti è la possibile alterazione del muco cervicale, che comporta l'assunzione complementare di estrogeni o l'aggiunta di gonadotropine, il rischio di iperstimolazione ovarica e di gravidanze multiple. Anche il clomifene citrato può provocare effetti collaterali. Tra questi si annoverano disturbi della visione, vam-

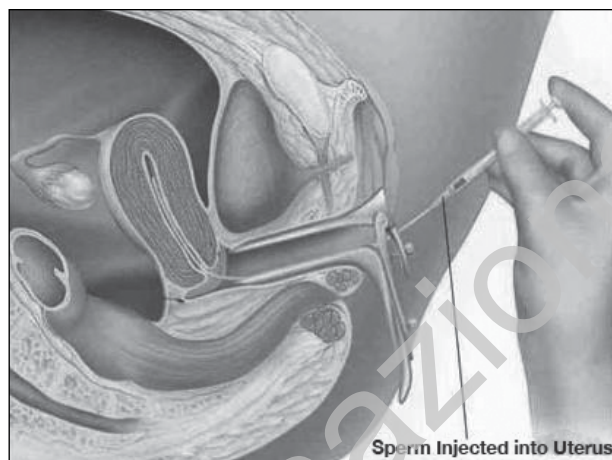


Fig. 1. Inseminazione con cannula di Kremer-de la Fontaine

pate di calore, mal di testa e disturbi digestivi (eventi che scompaiono alla cessazione del trattamento). Il flusso mestruale può essere più abbondante e può verificarsi una piccola perdita ematica tra due mestruazioni. Il trattamento può favorire nervosismo e insonnia e la formazione di cisti funzionali ovariche.

Materiale e metodi

Presso il centro di fisiopatologia della riproduzione umana della nostra clinica dal settembre 2008 al dicembre 2009 abbiamo sottoposto ad induzione multipla dell'ovulazione ed inseminazione endouterina con seme capacitato 78 coppie di età compresa tra 30 e 45 anni coniugate da un minimo di 3 anni ed un massimo di 5 anni.

Tutte le coppie avevano regolari rapporti sessuali non protetti (2 - 3 settimanali) da oltre due anni e prima dell'arruolamento sono state sottoposte alle seguenti indagini (Grafico 1).

Indagini nella partner femminile:

- Valutazione ormonale: dosaggio ematico di LH, PRL, E2, P, T, DHEAS, androstenedione il 3° giorno del ciclo. Dosaggio ematico di P e PRL il 18° e il 21° giorno del ciclo.
- Monitoraggio dell'ovulazione (ormonale ed ecografico)
- Isterosalpingografia
- Ecoisterosonografia
- Isteroscopia e biopsia endometriale
- Laparoscopia
- Mappa cromosomica: indicata nel caso di polibortività
- Pap-test

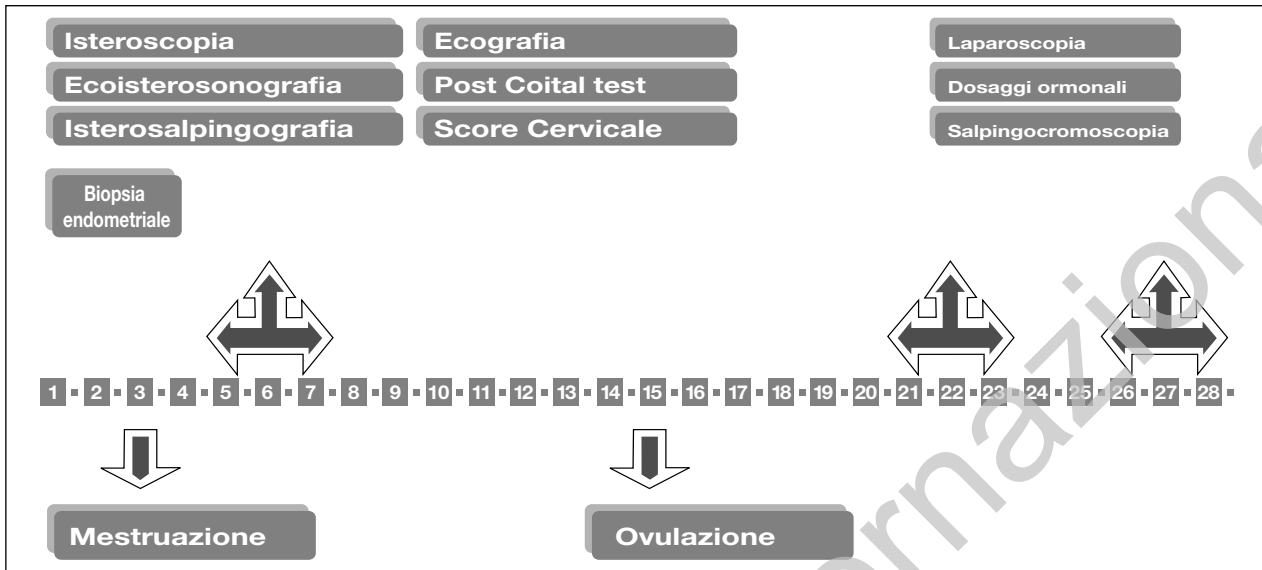


Grafico 1 - Indagini da eseguire nella coppia nelle varie fasi del ciclo.

- Tampone vaginale ed antibiogramma: per individuare e trattare le possibili infezioni che possono ostacolare il concepimento.
- Score cervicale
- Post Coital Test
- Misurazione giornaliera della temperatura corporea basale
- Monitoraggio ecografico endovaginale, della crescita follicolare a giorni alterni
- Monitoraggio dell'ormone luteinizzante (LH) nelle 24-36 ore precedenti l'ovulazione.

Indagini nel partner maschile:

- Spermigramma: esame del liquido seminale per la valutazione della fertilità.
- Spermicoltura: esame colturale del liquido seminale per valutare eventuali infezioni della sfera genitale.
- Urinocoltura: esame colturale delle urine.
- SWIM-UP: test di capacitazione degli spermatozoi.
- MAR-TEST: permette di rilevare la presenza di anticorpi antispermatozoo.
- Ricerca spermatozoi nelle urine: nei casi in cui vi sia eiaculazione retrograda.
- Post Coital-Test: esame che permette di valutare la presenza di spermatozoi nel muco vaginale e cervicale dopo il rapporto sessuale e stabilirne la concentrazione e la motilità.
- Valutazione markers biochimici seminali
- Visita uro-andrologica: valutazione clinica del paziente eventualmente correlata da dosaggi ormonali, color Doppler scrotale, ecografia prostatica trans rettale.

Criteri di inclusione:

- assenza di fattore maschile di infertilità di grave entità
- assenza di alterazioni a carico delle tube
- presenza di oligo-astenospermia moderata
- endometriosi minima
- fattore cervicale
- insufficienza della fase luteinica.

Criteri di esclusione:

- infezioni vaginali
- epatopatie
- cisti ovariche
- età avanzata
- malformazioni uterine
- malattie croniche
- malattie infettive in atto.

Le partner delle 78 coppie, prima del trattamento, sono state sottoposte anche a dosaggio ormonale e ad ecografia di controllo per escludere l'esistenza di controindicazioni alla stimolazione ovarica (per esempio cisti che potrebbero andare incontro a notevole aumento di volume). Dai controlli svolti, 9 coppie (11,5%) sono risultate non idonee al trattamento e nel dettaglio 5 a causa di infezioni vaginali, 3 per occlusione tubarica ed una per infertilità maschile grave.

Le 69 coppie rimaste sono poi state informate dei possibili effetti secondari e delle potenziali complicazioni di gravidanze multiple e, dopo consenso informato, sono state sottoposte a 212 cicli di IUI dopo induzione dell'ovulazione multipla, in particolare: 23

coppie a 62 cicli di IUI mediante somministrazione di placebo (polivitaminico-1 compressa due volte/die per 10gg), 23 coppie a 83 cicli con citrato di clomifene (50 mg/die dal 3° al 8° giorno del ciclo) e le restanti 23 coppie a 67 cicli di IUI mediante somministrazione di gonadotropine (150 UI/die di rFSH o HMG dal 2°-3° giorno del ciclo mestruale). Nelle pazienti trattate con gonadotropine, prima dell'inizio della terapia e per tutta la durata della stimolazione, abbiamo somministrato 0,25 mg dell'antagonista del GnRH in accordo con gli schemi terapeutici previsti.

Risultati

– Nelle 23 coppie trattate con placebo (polivitaminico) abbiamo ottenuto una sola gravidanza (4,3%), al terzo ciclo.

– Nelle 23 coppie sottoposte ad induzione farmacologica dell'ovulazione mediante somministrazione di clomifene citrato abbiamo ottenuto 11 gravidanze (47,8%), di cui 6 al primo ciclo di IUI, 3 al secondo ciclo e 2 al terzo ciclo. In questo gruppo 2 gravidanze (8,7%) sono esitate in aborto spontaneo alla 6^a-7^a settimana di gestazione.

– Nelle 23 coppie sottoposte ad induzione farmacologica dell'ovulazione mediante somministrazione di gonadotropine, sono state ottenute 15 gravidanze (65,2%) di cui 8 al primo ciclo di IUI, 5 al secondo ciclo e 2 al terzo. Di queste solo 1 gravidanza (4,34%) è esitata in aborto spontaneo alla 6^a settimana di gestazione.

Dai nostri dati si è rilevato che l'induzione dell'ovulazione tramite somministrazione farmacologica di clomifene citrato e di gonadotropine offre un tasso di gravidanza superiore rispetto alle inseminazioni intrauterine con somministrazione di placebo (Grafico 2). Infatti il 4,3% delle inseminazioni intrauterine si è avuto in pazienti in cui abbiamo somministrato del placebo, il 47,8% si è avuto in pazienti in cui abbiamo somministrato clomifene citrato e il 65,2% nelle pazienti trattate con gonadotropine. È stata inoltre rilevata una percentuale maggiore di gravidanze nelle pazienti nelle quali si erano formati 3-4 follicoli maturi, il tasso di E2 era superiore a 800 pg/ml e lo spessore endometriale superiore a 12 - 14 mm.

Inoltre dai nostri dati si evince una maggiore percentuale di aborti precoci (8,7%) nelle donne trattate con clomifene citrato rispetto a quelle trattate con gonadotropine (4,34%). Ciò è conforme a quanto riportato in letteratura.

Nella nostra casistica è stato inoltre registrato un tasso di gemellarità del 2% e una più bassa percentuale di gravidanze nelle donne di età superiore ai 43 anni, come dimostrato in molti altri studi.

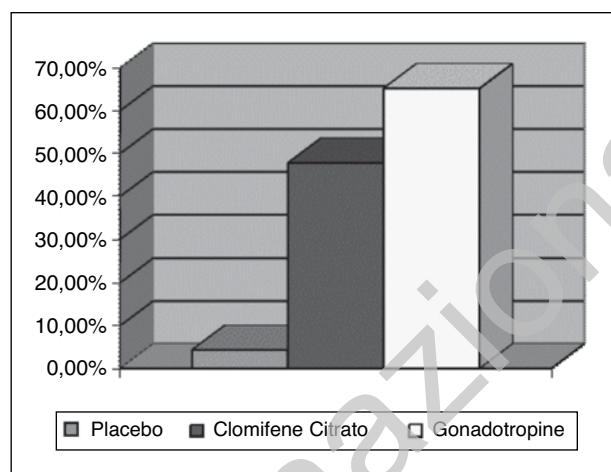


Grafico 2 - Tasso di fecondità dopo inseminazione intrauterina.

Discussione

Dai nostri dati si evince come l'induzione dell'ovulazione multipla associata ad inseminazione endouterina nelle pazienti con infertilità inspiegata consenta di "superare" le varie barriere che, spesso, impediscono il concepimento senza ricorrere a tecniche più invasive (FIVET-ICSI- IUI - IA).

Il nostro protocollo di stimolazione ovarica controllata (COS), associato alla somministrazione di antagonista del GnRH sottocute, ha consentito di evitare l'incidenza di picco prematuro dell'LH con conseguente prematura luteinizzazione che determina il fallimento della stimolazione e dell'inseminazione artificiale con incremento dei cicli cancellati e riduzione della *pregnancy rate*.

Grazie all'utilizzo di antagonisti del GnRH, infatti, aumenta la flessibilità del momento di somministrazione dell'hCG e quindi dell'inseminazione stessa. Questa tesi è rafforzata dagli studi compiuti da Gomez et al. (18), che mostrano un significativo aumento di gravidanze cliniche in inseminazioni intrauterine con antagonista del GnRH e rFSH rispetto a rFSH da solo, e da studi di Williams (19) e di Lambalk (20).

Conclusioni

In conclusione emerge quanto sia importante la stimolazione ovarica e il monitoraggio continuo della maturazione follicolare, nell'inseminazione intrauterina, al fine di determinare l'insorgenza della gravidanza in coppie con sterilità inspiegata, evitando la sindrome dell'iperstimolazione ovarica.

Bibliografia

1. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Ginecologia e Ostetricia. SEU, 2009.
2. Cittadini E, Palermo R, Zangara C. Sterilità femminile. In Candiani, Danesiano, Gastaldi. La Clinica Ostetrica Ginecologica. Masson, Milano, 1996.
3. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med 1982.
4. Cornel MC, Ten Kate LP, Te Meerman GJ. Ovulation induction, in-vitro fertilization, and neural tube defects. Lancet 1989.
5. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazediem S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2002.
6. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. Arch Gynecol Obstet 2009.
7. Nardo LG, Gelgaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril 2009.
8. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR, et al. Basal estradiol end follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril 1997.
9. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. New Engl 1999; J Med 340: 177-183.
10. Ecochard R, Mathieu C, Royere D et al. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. Fertil Steril 2000;73: 90-93.
11. Manganiello P, Stern J, Stukel T et al. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. Fertil Steril 1997;68: 405-412.
12. Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H, Khalil A. Intrauterine insemination IUI: the effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. Clin Exp Obstet Gynecol 1998;25: 144-146.
13. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. Hum Reprod 2002;5:357-376.
14. Hughes EG. Stimulated intrauterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'? Hum Reprod 2003;18:912-914.
15. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y. The clinical efficacy of low dose step up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. Hum Reprod 1999;14:349-353.
16. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990;5:357-376.
17. Dodson WC, Walmer DK, Hughes CL et al. Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination of subfertile women. Obstet Gynecol 1991;78:187-190.
18. Gomez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martin B et al. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. Hum Reprod 2005;20:368-372.
19. Williams RS, Hillard JB, De Vane G et al. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy 2004;191:648-653.
20. Lambalk CB, Leader A, Olivennes F et al. Treatment with GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo controlled, multicentre trial.
21. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18;(2):CD005356.
22. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Te Velde ER, Habbema JD. (2007) Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000360. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev.;(3):CD000360.