

3

TAPPE DI UN CICLO DI CONCEPIMENTO ASSISTITO





INDICE

Tappe di un ciclo di concepimento assistito	Pag. 5
• Induzione della maturazione follicolare multipla	Pag. 7
• Prelievo di ovociti	Pag. 9
• Inseminazione e coltura	Pag. 10
• Trasferimento di embrioni	Pag. 14
• Dimissione	Pag. 14
• Informazioni per il periodo post-trattamento	Pag. 14
• I concepimenti assistiti con donazione di gameti	Pag. 16
La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS)	Pag. 17





TAPPE DI UN CICLO DI CONCEPIMENTO ASSISTITO

Prima di accedere al ciclo di trattamento, è necessario eseguire una serie di esami preliminari (di cui si riporta l'elenco nel libretto informativo 5 e sul sito www.sismer.it) ed essere informati sui rischi, sulle possibilità di successo e sulle varie problematiche connesse al trattamento (Vedere libretti informativi 4, 5 e 7 e sul sito www.sismer.it).

Prima del trattamento, le coppie sono invitate a partecipare a una delle sessioni mensili dell'Open Day di S.I.S.Me.R. (giornate a porte aperte dove nell'arco di alcune ore vengono illustrate le tecniche, le possibili complicanze e i risultati delle metodiche. Alla fine della sessione, i professionisti di S.I.S.Me.R. sono a disposizione delle coppie che necessitino di ulteriori informazioni). Il calendario degli incontri (mensili e gratuiti) è disponibile sul sito www.sismer.it. Questo incontro rappresenta un ulteriore momento informativo, durante il quale le coppie possono attivamente confrontarsi con la équipe e dirimere ogni dubbio che questi libretti informativi non siano stati in grado di chiarire.

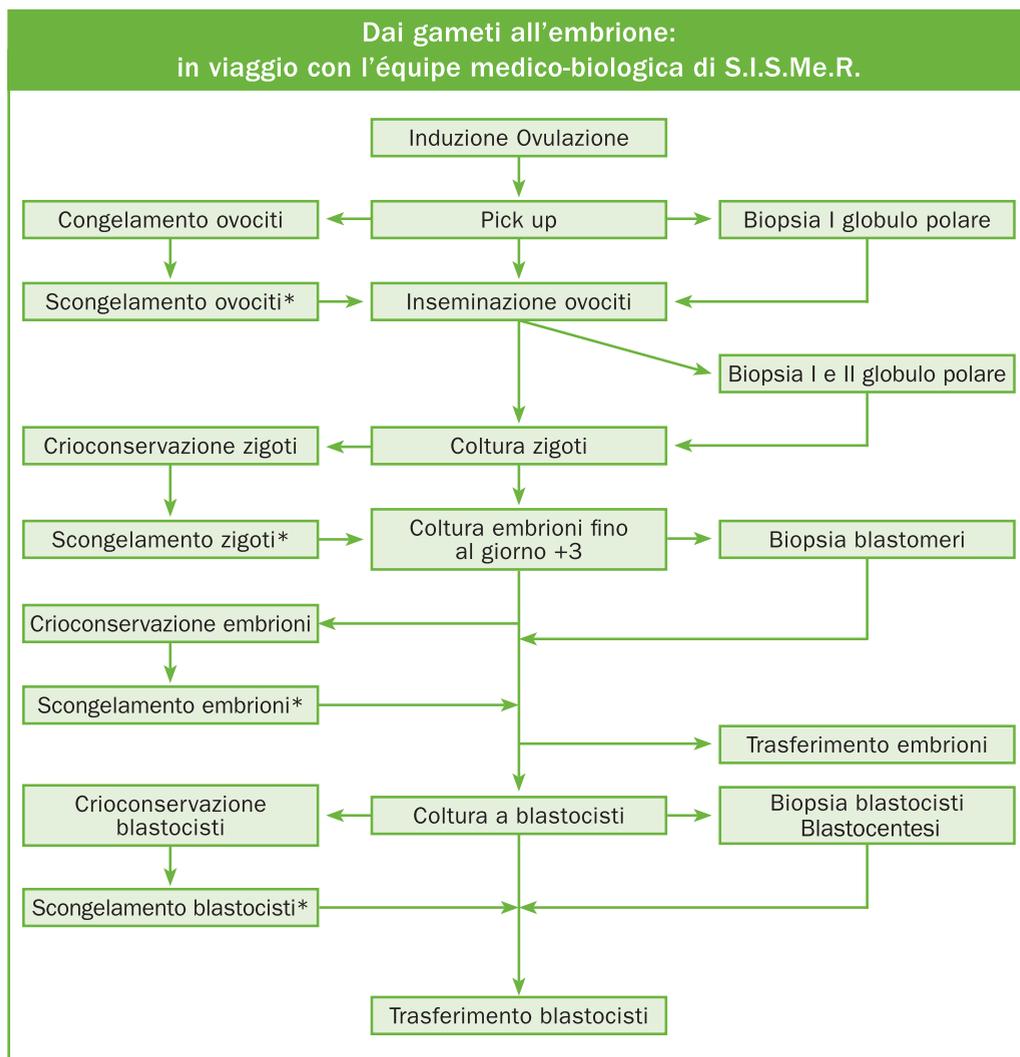
Ben consapevoli, inoltre, che la condizione di infertilità crea di per sé uno stato di malessere psicologico che può aggravarsi durante il trattamento, il centro S.I.S.Me.R. mette a disposizione la consulenza dello Psicologo. Il trattamento PMA richiede grandi energie psicologiche, senza altresì garantire il risultato. L'equilibrio personale e di coppia può risentirne in maniera importante, e la delusione conseguente ad un eventuale fallimento (soprattutto se ripetuto) può sfociare in depressione con tutte le conseguenze individuali, relazionali e anche sessuali che questo può comportare. Durante il ciclo di PMA le coppie tendono inoltre ad inibire le componenti affettive e ad accentuare quelle somatiche e fisiche.

Nell'ambito del ciclo PMA è quindi previsto un primo incontro conoscitivo della coppia con lo psicologo ed un sostegno durante le varie tappe del percorso.

L'obiettivo è:

- Creare uno spazio emotivo che permetta accoglienza ed ascolto
- Aiutare la coppia ad elaborare le proprie emozioni
- Ridurre i livelli di ansia e di stress dovuti alla terapia e ai vari protocolli da rispettare

Nella **Figura 1** sono schematizzate le varie tappe di un ciclo di concepimento assistito con le diverse possibilità di prelievo di spermatozoi, di metodiche di inseminazione, di trasferimento e/o di crioconservazione di gameti, zigoti o embrioni, in osservanza alla Legge 40/2004 ed alle sentenze della Corte Costituzionale 151/2009, 162/2014 e 96/2015.



* **Fig. 1** - Lo scongelamento di ovociti, zigoti, embrioni o blastocisti avviene in un ciclo successivo, dove la paziente deve eseguire una terapia per la preparazione dell'utero.

Induzione della maturazione follicolare multipla

La prima fase è rappresentata da una stimolazione ovarica. La maggior parte delle pazienti che eseguono cicli di concepimento assistito non ha problemi ovulatori ma, come in tutte le donne, ogni mese matura ed ovula un unico follicolo. Lo scopo della stimolazione è di indurre, nel ciclo prescelto, una maturazione contemporanea di più follicoli per poter avere a disposizione più ovociti per l'inseminazione in vitro. Questa superovulazione può essere ottenuta utilizzando varie sostanze a seconda dei differenti protocolli.

I farmaci in grado di stimolare la maturazione follicolare sono:

SOSTANZA	NOME COMMERCIALE
Clomifene citrato	Clomid Serofene
FSH urinario	Fostimon
FSH ricombinante	Gonal - F Puregon
LH ricombinante	Luveris
HMG urinario	Menogon
HP-HMG menotropina	Meropur
FSH + LH ricombinante	Pergoveris
FSH ricombinante long acting	Elonva

Per la maturazione finale dell'ovocita, i farmaci utilizzati sono:

HCG urinario	Gonasi Pregnyl
HCG ricombinante	Ovitrelle
GnRH agonista	Decapeptyl*

I protocolli di stimolazione si dividono fondamentalmente in due categorie:

a) protocolli che prevedono la somministrazione di FSH e/o LH dopo aver indotto uno stato di cosiddetto "ipogonadismo farmacologico" (protocollo con agonista). Per indurre questo stato vengono somministrate sostanze analoghe al GnRH (Decapeptyl, Enantone, Suprefact, Fertiptyl)*, dette anche agonisti del GnRH, che inibiscono la produzione endogena degli ormoni ipofisari deputati alla regolazione dell'attività ovarica (**Figura 2**). Lo scopo di questo "azzeramento" è di far sì che l'FSH e l'LH esogeni somministrati con i farmaci agiscano direttamente su ovaia "a riposo", senza subire interferenze con la produzione interna (endogena) di tali ormoni. L'agonista inibisce inoltre il picco spontaneo dell'LH, evitando che i follicoli maturati vadano incontro ad una ovulazione spontanea prima del prelievo degli ovociti.

b) protocolli che prevedono la somministrazione di farmaci che stimolano le ovaie (FSH, LH, Clomifene) dal 2°-3° giorno di una mestruazione spontanea. Questo protocollo richiede che, in una fase più avanzata (verso il 7°-9° giorno) venga associata la somministrazione di una sostanza antagonista del GnRH (Cetrotide o Orgalutran) che ha il ruolo di ridurre il rischio di una ovulazione spontanea prima del prelievo di ovociti.

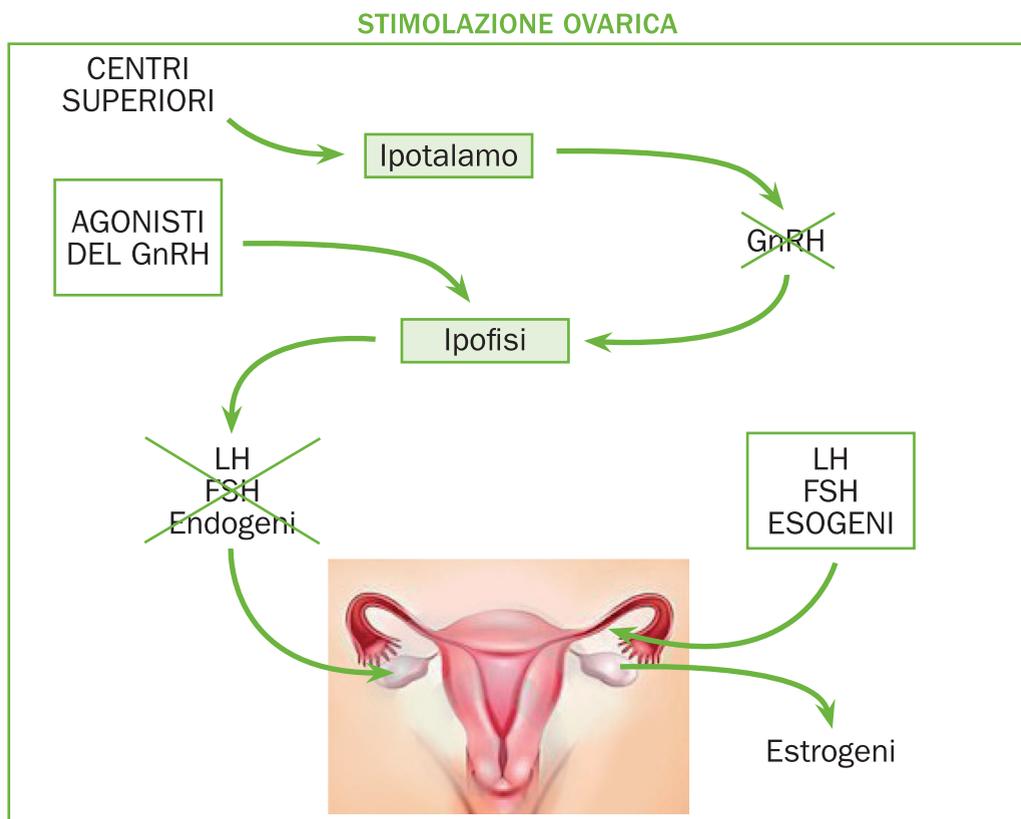


Fig. 2

La scelta del farmaco, del dosaggio e del protocollo da utilizzare è valutata caso per caso in relazione all'età della paziente, alle sue caratteristiche ovulatorie ed in base ad eventuali cicli precedenti.

Nella IVF lite si utilizza sempre il protocollo con antagonista.

Durante la stimolazione, la risposta ovarica ai farmaci è controllata giornalmente o a giorni alterni con ecografie per via transvaginale ed un prelievo di sangue per il dosaggio dell'estradiolo plasmatico (monitoraggio). Questi parametri permettono di modulare di giorno in giorno il dosaggio dei farmaci in base alla singola risposta di ogni paziente.

Durante questa fase, il ciclo può essere sospeso qualora il numero di follicoli in via di maturazione non sia considerato adeguato, o qualora, al contrario, la risposta sia eccessiva.

8 Nel primo caso, che si verifica in circa il 15-20% delle pazienti e più frequentemente



in donne di età superiore ai 40 anni, il ciclo è sospeso perché, in presenza di un numero ridotto di follicoli, non esistono i presupposti minimi per ottenere le migliori possibilità di successo. Nel secondo caso, che si verifica in circa il 15% dei cicli e più frequentemente in donne giovani, il ciclo è sospeso perché la presenza di un numero eccessivo di follicoli fin dai primi controlli espone la paziente ad un maggior rischio di Iperstimolazione Ovarica Severa (OHSS). In entrambi i casi il ciclo può essere ripetuto entro tempi brevi ed utilizzando un diverso protocollo da valutare paziente per paziente. Non sempre è comunque possibile migliorare la risposta alla stimolazione.

Quando la risposta alla stimolazione ovarica sia considerata adeguata, nel momento in cui i follicoli raggiungono una dimensione preovulatoria (diametro medio $\geq 18\text{mm}$) ed i livelli di estradiolo siano indicativi di una buona attività funzionale di questi follicoli, viene somministrato l'HCG, sostanza che induce la maturazione finale dell'ovocita rendendolo disponibile alla fecondazione. Nei protocolli con antagonista ed in cui la risposta alla stimolazione è elevata, l'HCG può essere sostituito da un'iniezione di agonista del GnRH. Ad un intervallo fisso dalla somministrazione dell'HCG (33-36 ore), si procede alla seconda tappa, anche questa comune a tutte le metodiche che prevedono una fecondazione "in vitro", rappresentata dal prelievo di ovociti.

Prelievo di ovociti

Il prelievo di ovociti viene eseguito per via transvaginale, sotto controllo ecografico, utilizzando aghi molto sottili (16-18 g) che raggiungono i follicoli con la sola perforazione della parete vaginale (**Figura 3**). Questa manovra chirurgica viene eseguita in anestesia per cui la procedura è assolutamente indolore. Durante il prelievo degli ovociti, vengono somministrati antibiotici per la comune profilassi operatoria ed, in certi casi, può essere somministrata Albumina umana per la prevenzione della OHSS.

Vengono aspirati tutti i follicoli presenti (ed eventuali cisti ovariche formatesi durante la stimolazione), ed il liquido ottenuto viene immediatamente controllato in laboratorio, sotto microscopio, per la ricerca delle cellule-uovo (ovociti). Il giorno del prelievo viene convenzionalmente definito "giorno 0". Indipendentemente dalla corretta esecuzione del prelievo, la manovra chirurgica prevede un rischio di complicanze dello 0.1% (un caso su mille). Le complicanze sono rappresentate da lesioni ad organi interni, con conseguente necessità di un intervento chirurgico riparatore, o da ascessi ovarici e peritoniti, con conseguente necessità di ricovero urgente in ambiente ospedaliero per le cure mediche necessarie.

In presenza di una severa forma di endometriosi e/o di pregressi interventi chirurgici addomino-pelvici, il rischio di complicanze può aumentare.

Il prelievo di ovociti può esitare inoltre nel mancato recupero di ovociti o nel recupero solo di ovociti immaturi o post-maturi non idonei per la inseminazione. Nella casistica di S.I.S.Me.R., questa evenienza si verifica nello 0.5% dei casi.

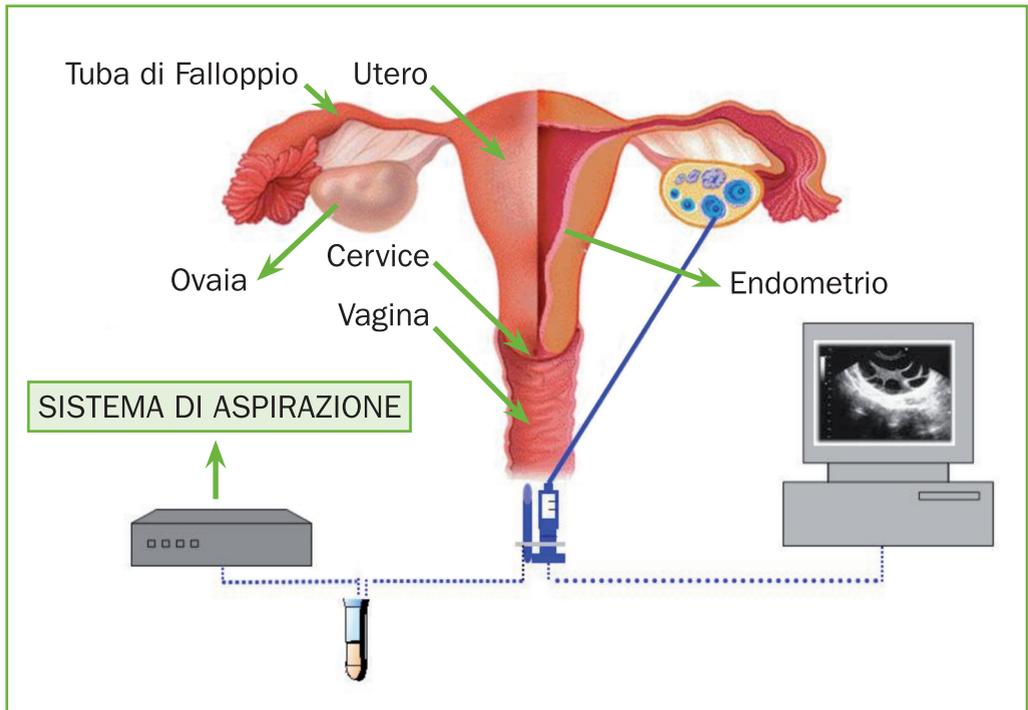


Fig. 3 - Schematizzazione del prelievo ecoguidato transvaginale di ovociti

- 1) sonda ecografica vaginale
- 2) ago di aspirazione
- 3) Falcon in cui viene raccolto il liquido follicolare, cioè il contenuto del follicolo in cui "nuota" l'ovocita
- 4) Schermo dell'ecografo, sotto la cui visione diretta viene eseguita la manovra

Inseminazione e coltura

Gli ovociti prelevati sono posti in coltura all'interno di appositi incubatori che mantengono le condizioni idonee per la loro sopravvivenza, e dopo alcune ore vengono inseminati.

Il liquido seminale per l'inseminazione è fornito con una eiaculazione o, quando indicato, si utilizza il materiale prelevato chirurgicamente dalle vie seminali (MESA - TESA/E-STW) e crioconservato.

La metodica di inseminazione può seguire la FIVET convenzionale (2-3 mila spermatozoi mobili posti a contatto con ciascun ovocita) o può richiedere una fecondazione microassistita (ICSI) (**Figura 4**).

La scelta del tipo di inseminazione (FIVET o ICSI) dipende in prima istanza dalla qualità del liquido seminale (numero, motilità e morfologia degli spermatozoi), ma può dipendere anche da altri fattori.

Al momento del prelievo, l'ovocita è rivestito da un cumulo di cellule di origine

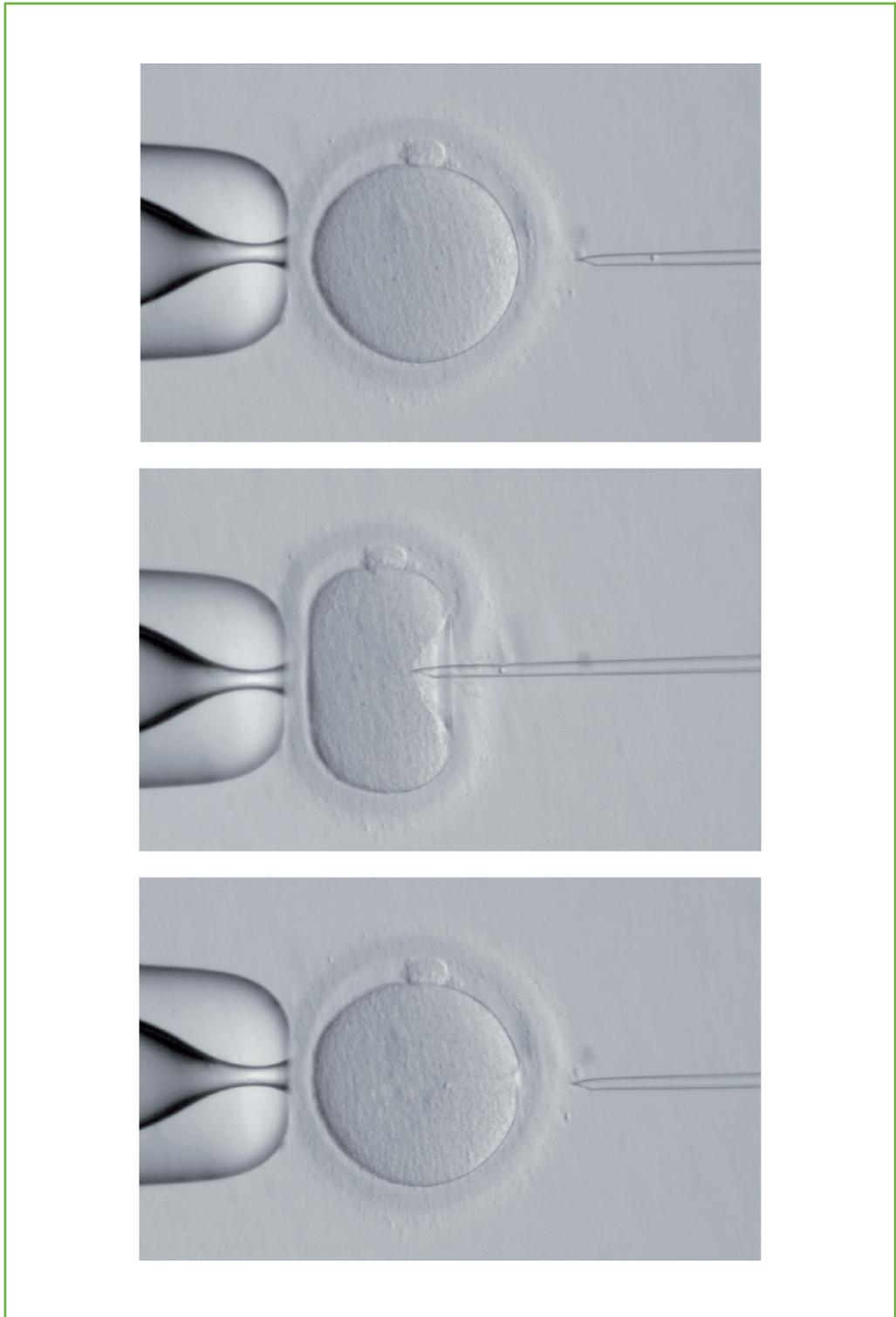


Fig. 4 - Passaggi della tecnica ICSI

follicolare che assumono l'aspetto di una corona radiata. Nel loro insieme costituiscono il c.d. complesso cumulo-ovocita.

In caso di FIVET, gli ovociti vengono inseminati mantenendo intatto il complesso cumulo-ovocita e scegliendo quelli che presentano caratteristiche morfologiche di maturità. In caso di ICSI è necessario rimuovere il cumulo in quanto non permette la visione diretta dell'ovocita. La ICSI può essere eseguita solo se l'ovocita ha completato la prima fase di maturazione nucleare ed ha espulso il primo globulo polare (ovocita in Metafase II). La normativa vigente in Italia dal marzo 2004 (Legge 40/2004) all'aprile 2009 poneva un limite al numero di ovociti da inseminare. Oggi la decisione, valutata in un programma terapeutico condiviso con la coppia, si basa sulle singole caratteristiche anamnestiche, biologiche e prognostiche dei pazienti.

Prima della inseminazione, quando indicato, può essere aspirato il globulo polare, per la valutazione della competenza cromosomica degli ovociti prelevati (vedere fascicolo informativo 10). In questo caso è sempre necessario utilizzare la tecnica ICSI, anche quando il liquido seminale presenta parametri di normalità.

Qualora la paziente abbia prodotto un numero di ovociti superiore a quello ritenuto idoneo per la inseminazione, è possibile crioconservare gli ovociti in eccesso, previo consenso informato.

Gli ovociti inseminati vengono posti in coltura per ulteriori 15-20 ore, dopo le quali viene valutata la avvenuta fecondazione. Un ovocita fecondato normalmente (zigote) è facilmente riconoscibile per la presenza di due pronuclei: maschile e femminile, che contengono il corredo cromosomico di origine paterna e materna (**Figura 5**). L'ovocita fecondato espelle inoltre il II globulo polare, che può essere aspirato per approfondire l'analisi cromosomica degli ovociti. Gli zigoti vengono posti nuovamente in coltura, rinnovando il terreno, e vengono controllati ogni 20-24 ore per osservare lo sviluppo embrionale fino al trasferimento.

**Ovocita maturo in metafase II
(presenza del I globulo polare)**



**Ovocita fecondato
(presenza di due pronuclei
e di due globuli polari)**



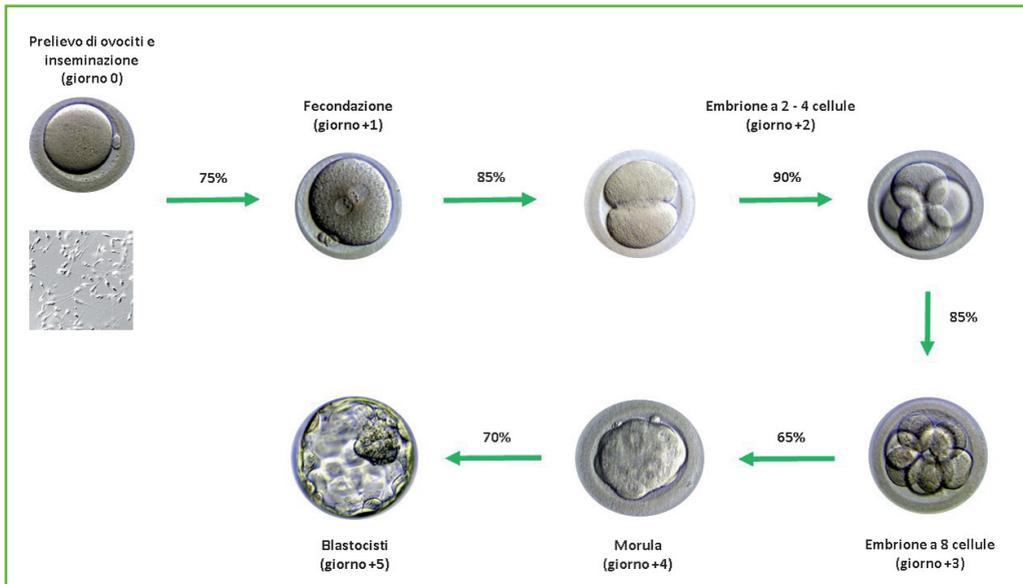


Fig. 6

Mediamente la percentuale di fecondazione è del 75%, sia con la tecnica FIVET che con la tecnica ICSI, ma esistono casi imprevedibili in cui la fecondazione può fallire in tutti gli ovociti inseminati.

Una volta avvenuta una normale fecondazione, la probabilità di sviluppo embrionale è elevata (oltre l'80%) ma non certa.

A 24 ore dal controllo della fecondazione (2 giorni dopo il prelievo di ovociti), un regolare sviluppo deve portare alla formazione di un embrione tra le 2 e le 4 cellule. Il giorno successivo (giorno +3), l'embrione deve possedere 6-8 cellule. Il giorno +4, il regolare stadio è rappresentato dalla **morula**, embrione con almeno 16 cellule che non sono più facilmente distinguibili in quanto compattate tra loro. Nel giorno +5, l'embrione deve avere raggiunto lo stadio di **blastocisti**, costituita da circa 100 cellule che si sono organizzate formando una cavità contenente sostanza liquida e suddividendosi in trofoblasto ed embrioblasto. La blastocisti rappresenta lo stadio di sviluppo in cui inizia l'annidamento nell'utero materno. Grazie ai moderni sistemi di coltura, l'embrione può essere mantenuto in coltura fino a questo stadio senza alterare la sua potenzialità di sviluppo.

Nella **Figura 6** sono schematizzate le varie tappe di sviluppo embrionale, dalla fecondazione alla formazione della blastocisti, con i tempi necessari a ciascuna fase e con le varie percentuali di passaggio da uno stadio a quello successivo.

Come risulta dalla **Figura 6**, circa il 15-20% degli embrioni si arresta durante i primi tre giorni di sviluppo. E' quindi possibile che per alcune coppie non siano disponibili embrioni vitali e che il trasferimento non venga eseguito. Questa evenienza può essere legata alle caratteristiche del liquido seminale utilizzato per la inseminazione od alla scarsa qualità degli ovociti prelevati, fenomeni che non è possibile prevedere prima del trattamento.

Trasferimento di embrioni

Il trasferimento degli embrioni può essere eseguito tra il giorno +2 ed il giorno +6 a seconda dei singoli casi e, quindi, a stadi diversi di sviluppo embrionale.

La metodica di trasferimento intrauterino è generalmente semplice e indolore: non richiede alcuna forma di anestesia o sedazione e consiste nell'introdurre un sottilissimo catetere (del diametro di circa 1-1.5 mm) all'interno della cavità uterina attraverso il canale cervicale.

E' una manovra comunque molto delicata in quanto è necessario evitare ogni stress agli embrioni ed alla mucosa che riveste la cavità uterina (endometrio).

Dimissione

Dopo il trasferimento di embrioni, la paziente viene dimessa ricevendo la relazione del ciclo di trattamento e tutte le informazioni scritte e dettagliate sul comportamento da seguire nella fase successiva in attesa dell'esito finale.

Per le pazienti che hanno presentato una risposta a rischio di OHSS, vengono raccomandate misure particolari, illustrate sia nella parte finale di questo fascicolo che nella relazione del ciclo di trattamento.

Informazioni per il periodo post-trattamento

1) Terapia di supporto

Nei 15 giorni successivi al trasferimento è quasi sempre necessario supportare la fase luteale con la somministrazione di progesterone. La via di somministrazione può essere per via intramuscolare (una iniezione al giorno), per via sottocutanea (1 o 2 iniezioni al giorno) e/o per via transvaginale (introduzione di gel o crema od ovuli o capsule all'interno della vagina ad intervalli regolari ogni 8-12 ore). La terapia non deve essere interrotta per alcun motivo se non preventivamente concordato con un medico del servizio di Medicina della Riproduzione.

2) Perdite ematiche vaginali

E' possibile che durante la fase luteale si manifestino perdite ematiche. Queste possono essere esterne (derivare cioè dalla pinzettatura del canale cervicale al momento del trasferimento in utero) o essere simili a flussi mestruali veri e propri.

Le perdite ematiche possono essere scure, scarse oppure rosate: in tutti i casi non si deve mai interrompere la terapia e deve comunque essere eseguito il prelievo di sangue secondo il programma concordato.

3) Prelievo del sangue

Al momento della dimissione il medico consegna alcune provette per ricevere, nel giorno stabilito, un campione di sangue. Lo scopo è quello di valutare l'ormone che

segnala l'eventuale inizio di una gravidanza (β HCG) e la quantità di progesterone circolante. Il nostro servizio è in grado di fornire la risposta nell'arco di 1-2 giorni per tutto il periodo dell'anno. Il laboratorio può fornire valori di β HCG appena rilevabili nel sangue (5-6 mUI/ml) permettendo di valutare l'insorgenza o meno di una gravidanza molto precocemente. Il dosaggio del progesterone permette di modificare, al bisogno, la terapia di supporto della fase luteale. Per questo motivo, anche se può risultare poco agevole, è indispensabile fare avere al Centro (anche tramite corriere) una provetta di sangue prelevato nel giorno stabilito. La provetta può essere introdotta in un contenitore termico, precedentemente raffreddato (ad es. lasciandolo aperto in frigorifero dalla sera precedente) o in un contenitore in polistirolo tipo quelli usati per il gelato. Il prelievo può essere eseguito anche presso un laboratorio situato nella città di residenza. In questo caso è indispensabile fare dosare oltre alla β HCG anche il progesterone e/o l'estradiolo come indicato alla dimissione e comunicare il risultato a S.I.S.Me.R.

Al momento della dimissione il medico, oltre a fissare la data per l'invio del campione di sangue, comunica anche quando telefonare per avere la risposta.

4) Consigli di vita quotidiana

a) E' sconsigliabile:

- svolgere attività lavorative fisicamente impegnative
- praticare sport o esercizi (ad es. lunghe camminate) che affaticano il fisico
- fare bagni prolungati (vasca, piscina, mare, ecc.)
- utilizzare saponi o lavande vaginali che possono alterare l'ambiente vaginale
- aumentare i "potenziali piccoli traumi" all'apparato genitale (ad es. rapporti sessuali, utilizzo prolungato di mezzi di locomozione, ecc.)

b) E' possibile:

- fare la doccia e lavarsi i capelli
- svolgere una vita di relazione normale

5) Rapporti col medico curante o col ginecologo che ha inviato la coppia per un ciclo di concepimento assistito

Anche se molto spesso è il ginecologo o il medico curante ad inviare la coppia per il trattamento, a volte è la paziente che si rivolge direttamente al Servizio di Medicina della Riproduzione senza avvertire i propri medici. Questa procedura è sconsigliabile soprattutto per le pazienti che abitano lontano dai Centri e che, in ogni modo, possano aver bisogno di un consiglio o di un parere dei loro sanitari. Se si instaura una gravidanza, quest'ultima può essere seguita fin dal secondo mese dallo specialista della coppia.

6) Comunicazione dell'esito del trattamento

Siamo tutti pienamente consapevoli che la comunicazione dell'esito del test di gravidanza rappresenta il momento psicologicamente più difficile da affrontare per la coppia. Purtroppo per motivi logistici, la comunicazione dell'esito del test

può essere solo telefonica e può quindi risultare “fredda e frettolosa” da parte del medico. In caso di test di gravidanza negativo, non è possibile in quel momento approfondire il caso specifico, ma i medici del Centro sono sempre disponibili, previa prenotazione di un appuntamento telefonico, per fornire qualsiasi ulteriore informazione e chiarimento sul ciclo e per discutere sul programma futuro. In caso di test di gravidanza positivo, si richiede l’invio di ulteriori prelievi di sangue, ogni 7-8 giorni per le prime tre settimane e l’esecuzione della prima ecografia (alla 7°-8° settimana) presso il Centro S.I.S.Me.R. Vengono inoltre date istruzioni sul proseguimento della terapia di supporto con Progesterone.

I concepimenti assistiti con donazione di gameti

A seguito della sentenza 162/2014 della Corte Costituzionale, i trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita possono essere oggi eseguiti anche facendo ricorso a gameti donati.

Donazione di gameti maschili

I gameti maschili donati possono essere utilizzati, a seconda delle indicazioni al trattamento, per eseguire inseminazioni intrauterine oppure cicli FIVET/ICSI.

In entrambi i casi, il trattamento è preceduto da una fase preparatoria durante la quale la coppia ricevente deve svolgere gli esami preliminari previsti dalle normative vigenti, sottoporsi ad un colloquio psicologico, compilare la documentazione necessaria e fornire i propri dati per l’individuazione di un donatore compatibile. Una volta individuato il donatore (processo che richiede alcune settimane), si procede con il trattamento vero e proprio. In caso di inseminazione intrauterina, si tratta di una semplice stimolazione ovarica al termine della quale il liquido seminale opportunamente preparato viene depositato nell’utero della partner femminile con l’ausilio di un apposito catetere.

In caso di trattamento FIVET/ICSI, invece, la partner della coppia ricevente deve sottoporsi ad una terapia di stimolazione e al prelievo chirurgico degli ovociti, che vengono poi inseminati con il seme del donatore. Gli embrioni così ottenuti vengono poi trasferiti nell’utero della ricevente. A seguito del trasferimento è necessario seguire un’apposita terapia fino all’esito del test di gravidanza, la cui data di esecuzione viene concordata al momento della dimissione.

Donazione di gameti femminili

La donazione di ovociti richiede necessariamente il ricorso alle tecniche FIVET/ICSI. Come per la donazione di seme, il trattamento è preceduto da una fase preparatoria durante la quale la coppia ricevente deve svolgere gli esami preliminari previsti dalle normative vigenti, sottoporsi ad un colloquio psicologico, compilare la documentazione necessaria e fornire i propri dati per l’individuazione di una donatrice compatibile. Una volta individuata la donatrice (processo che richiede alcune settimane), la partner femminile della coppia ricevente deve sottoporsi ad una terapia di preparazione dell’endometrio. Successivamente, gli ovociti vengono

scongelati e inseminati con il liquido seminale del partner maschile. Gli embrioni così ottenuti vengono poi trasferiti. A seguito del trasferimento è necessario seguire un'apposita terapia fino all'esito del test di gravidanza, la cui data di esecuzione viene concordata al momento della dimissione.

LA SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA (OHSS)

Che cosa è la sindrome da iperstimolazione ovarica

È una conseguenza della stimolazione ovarica e può essere definita come una serie di sintomi causati da un aumento notevole del volume delle ovaie e dal passaggio anormale di liquidi, sali e proteine dal circolo ematico (sangue) a distretti che normalmente non contengono liquidi (ad es. addome, pleura, pericardio).

La sindrome è quindi caratterizzata da intenso gonfiore addominale, aumento di peso e della circonferenza addominale, restrizione della diuresi, riduzione della pressione ed aumento della frequenza cardiaca. Possono associarsi sintomi quali nausea, vomito, diarrea e dispnea. La forma severa può provocare ulteriori complicanze quali: fenomeni tromboembolici, ischemia renale e ARDS (distress acuto respiratorio dell'adulto) che compromettono severamente la salute della paziente. Anche se rarissimi, sono riportati casi di decesso conseguenti a questi fenomeni. L'incidenza della sindrome è fortunatamente molto bassa, ma non è possibile prevedere con certezza quali pazienti, tra quelle con parametri a rischio, andranno effettivamente incontro a questa complicanza. L'insorgere della sindrome è infatti legato ad una predisposizione soggettiva che ad oggi non è identificabile a priori. I meccanismi responsabili della sindrome non sono ancora completamente noti, ma è probabile che la crescita anormale di follicoli produca (attraverso l'emissione in circolo di un fattore non ancora identificato) una alterazione della permeabilità delle pareti dei vasi sanguigni ed un conseguente passaggio di liquido nelle cavità virtuali del corpo. La sindrome non compare mai durante la stimolazione e prima della iniezione dell'HCG, ma può comparire alcuni giorni dopo il prelievo degli ovociti o, nella maggiore parte dei casi, nel momento in cui inizia la gravidanza. Quando uno o più embrioni si impiantano nell'utero, producono elevate quantità dell'ormone HCG che, immesso nel circolo materno, continua a stimolare le ovaie, mantenendo attivi per alcune settimane i fattori responsabili della sindrome.

L'instaurarsi di una gravidanza aumenta quindi l'incidenza di questa complicanza, ma anche la sua durata e severità. Questo è il motivo per cui, nelle pazienti a rischio, non si procede al trasferimento degli embrioni e tutti gli zigoti o gli embrioni vengono crioconservati per essere trasferiti in cicli successivi non stimolati.

NB. Quando si parla di rischio di OHSS, ciò non significa che la sindrome è già presente, o che si manifesterà sicuramente, ma che la paziente entra nella fascia di rischio in cui la sindrome ha maggiori probabilità di comparire, rischio le cui percentuali sono riportate nelle tavole successive.

Incidenza di comparsa della sindrome di iperstimolazione ovarica

	Ciclo con gravidanza	Ciclo senza gravidanza
Pazienti a rischio di OHSS (> 15 ovociti e E2 > 2500 pg/ml)	6%	0,4%
Pazienti non a rischio	0,5%	0%

Prevenzione OHSS

Una delle principali forme di prevenzione dell'OHSS consiste nell'identificazione delle pazienti a rischio. Pertanto, un adeguato inquadramento delle pazienti permette di personalizzare il protocollo di stimolazione in modo tale da ridurre il rischio di insorgenza della sindrome.

Un attento monitoraggio ecografico e ormonale è estremamente utile per individuare precocemente le pazienti a rischio. In alcuni casi può essere necessario sospendere il ciclo di trattamento e riproporre alla paziente un diverso protocollo nei mesi successivi. Nel caso in cui si arrivi al pick-up e il numero di ovociti sia ≥ 15 con E2 ≥ 2500 pg/ml, la misura di prevenzione adottata presso S.I.S.Me.R. consiste nella crioconservazione di ovociti e/o embrioni per evitare l'instaurarsi di una gravidanza che potrebbe precipitare l'insorgenza della sindrome.

Gli ovociti/embrioni crioconservati in queste circostanze saranno trasferiti in cicli successivi non stimolati.

Durata della sindrome

	Ciclo con gravidanza	Ciclo senza gravidanza
Durata (giorni)	16 \pm 3	6 \pm 2

Come accorgersi e controllare l'insorgenza della sindrome

Al di là di sensazioni dolorose e fastidiose dovute al traumatismo del prelievo di ovociti ed all'aumento del volume ovarico conseguente alla stimolazione, generalmente la sindrome da iperstimolazione si manifesta con:

- abnorme sensazione di gonfiore addominale
- aumento di peso
- senso di pesantezza al bacino
- diminuzione della quantità di urina giornaliera
- aumentata sensazione di sete
- difficoltà respiratorie

Nel caso questi parametri mostrino variazioni importanti è assolutamente necessario eseguire una ecografia ed esami chimici per valutare la necessità o meno di un ricovero.

Come gestire la sindrome

Se viene accertata l'insorgenza della sindrome e se i sintomi sono severi, è necessario il ricovero in una struttura specializzata per eseguire:

- 1) controlli giornalieri emato-chimici, dell'assetto emocoagulativo e della funzionalità renale
- 2) controlli ecografici
- 3) consulenze internistiche e nefrologiche

L'ospedalizzazione e il monitoraggio ravvicinato delle pazienti è il miglior approccio per instaurare le terapie mediche necessarie.

La terapia prevede somministrazione di quantità controllate di liquidi, Albumina, farmaci anticoagulanti, infusione lenta di Dopamina (secondo il protocollo messo a punto dal nostro gruppo di Studio: 4.32 mg/Kg di peso corporeo nelle 24 ore).

La terapia farmacologica e la infusione di liquidi devono essere modulate quotidianamente in base ai parametri clinici e biochimici della paziente.

In alcuni casi, può essere necessaria la paracentesi (cioè l'aspirazione del liquido ascitico) e/o il drenaggio del liquido pleurico (toracocentesi).

Nei casi più severi può rendersi indispensabile il ricovero in Centri di Rianimazione. In casi estremi, qualora la terapia medica non si dimostrasse in grado di controllare i parametri vitali, potrebbe essere necessario ricorrere alla interruzione della eventuale gravidanza instauratasi.

In questa collana

- 1 Infertilità di coppia
- 2 Le metodiche di procreazione medicalmente assistita
- 3 Tappe di un ciclo di concepimento assistito
- 4 Risultati dei trattamenti PMA dei Centri SISMeR
- 5 Informazioni e preparazione al ciclo di trattamento PMA
- 6 La biopsia dell'embrione e la diagnosi pre-impianto
- 7 Consensi informati
- 8 Per saperne di più
- 9 Glossario
- 10 Studio dei cromosomi in spermatozoi e cellule uovo
- 11 Laboratorio di andrologia
- 12 Documentazione sugli aspetti legislativi in Italia
- 13 Progetti di ricerca SISMeR



Società Italiana di Studi di Medicina della Riproduzione

Via Mazzini, 12 - 40138 Bologna

T. +39 051 307307

F. +39 051 302933

pazienti@sismer.it

www.sismer.it

UNI EN ISO 9001:2008



SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO
CERTIFICATO N. 1298

CERTIQUALITY
È MEMBRO DELLA
FEDERAZIONE CISQ



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE
PER LA QUALITÀ CERTIFICATO DAL 1998