

Fenotipurile ovarului micropolichistic și răspunsul la tehnicile de reproducere umană asistată - Fertilizare *in vitro*

The outcome of the assisted reproductive technology (in vitro stimulation) in polycystic ovary syndrome phenotypes

Lucia Luchian¹,
Bogdan
Marinescu²

1. Clinica „Columna
Medical Center”, București
2. SCOG „Prof. Dr. Panait
Sârbu”,
UMF „Carol Davila”
București

Autor de corespondență:
Dr. Lucia Luchian
e-mail: lucia_costoiu@
yahoo.com

Abstract

Polycystic ovary syndrome is probably the most common endocrine condition in women of reproductive age. Because of its clinical consequences, this syndrome represents an important health problem. There is no international consensus about diagnostic criteria. Also, there is a significant disagreement between obstetricians and endocrinologists on diagnosis. A study was conducted to investigate if there were any changes in outcomes of in vitro fertilization (IVF) secondary to polycystic ovary phenotype. This retrospective study was conducted in “Columna Medical Center” Bucharest, an infertility clinic, between October 2013 and June 2016. A number of 160 patients were included. All of them underwent IVF treatment. The stimulation protocols were not influenced by PCOS phenotypes, but the doses were influenced. Also, the number of oocyte varied, but the final IVF outcome was not influenced by the phenotypes.

Keywords: infertility, polycystic ovary, stimulation, phenotype

Rezumat

Sindromul ovarelor micropolichistice (OMPC) este afecțiunea endocrinologică cel mai frecvent întâlnită la femeile în perioada reproductivă. Ca urmare a manifestărilor clinice secundare acestui sindrom, OMPC reprezintă o importantă problemă de sănătate. Nu există niciun consens internațional în legătură cu criteriile de diagnostic și există păreri diferite între endocrinologi și ginecologi privind diagnosticul. S-a realizat un studiu care a investigat dacă există diferențe de răspuns la tehnicile de stimulare și fertilizare *in vitro* (FIV) în cazul celor patru fenotipuri descrise în cazul ovarelor polichistice. Studiul a fost realizat în perioada octombrie 2013-iunie 2016 și a inclus un lot de 160 de paciente care s-au adresat Clinicii „Columna Medical Center”, București. Toate pacientele acuzau infertilitate și au necesitat o procedură FIV. Protocoloale de stimulare nu au fost influențate de fenotipul OMPC, dar dozele au variat. De asemenea, a variat numărul ovocitelor, dar rezultatul final al procedurii FIV nu a fost influențat.

Cuvinte-cheie: infertilitate, ovar polichistic, stimulare, fenotip

Introducere

Sindromul ovarelor micropolichistice este probabil cea mai frecventă afecțiune endocrinologică întâlnită la femeile în perioada reproductivă⁽¹⁾. Acesta se caracterizează prin hiperandrogenism și anovulație cronică^(2,3). O problemă importantă secundară acestui sindrom este reprezentată de infertilitatea datorată anovulației cronice⁽⁴⁾. Apare astfel un paradox privind rezerva ovariană bogată și lipsa concepției cu care pacientele se confruntă⁽⁵⁾. După cum bine se știe, acest sindrom este unul de excludere, deoarece, chiar dacă au fost depuse eforturi mari pentru stabilirea unor criterii de diagnostic certe, încă nu există un consens la nivel mondial^(6,2,3,7).

Criteriile de diagnostic cele mai folosite de medicii ginecologi sunt cele de la Rotterdam. Datorită celor trei elemente-cheie de diagnostic - amenoree, hiperandrogenism și aspect ovarian polichistic la ecografie, au fost definite patru fenotipuri (figura 1)^(7,8).

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în perioada 2013-2016 în cadrul Clinicii „Columna Medical Center” și au fost evaluate 160 de paciente care s-au adresat în vederea unei proceduri de fertilizare *in vitro* (FIV).

Criteriile de includere au fost: paciente cu OMPC, împărțite în cele patru fenotipuri, cu vârsta cuprinsă între 25 și 38 de ani. Lotul-martor a inclus paciente cu aceeași

Primit:
15.01.2017
Acceptat:
20.02.2017

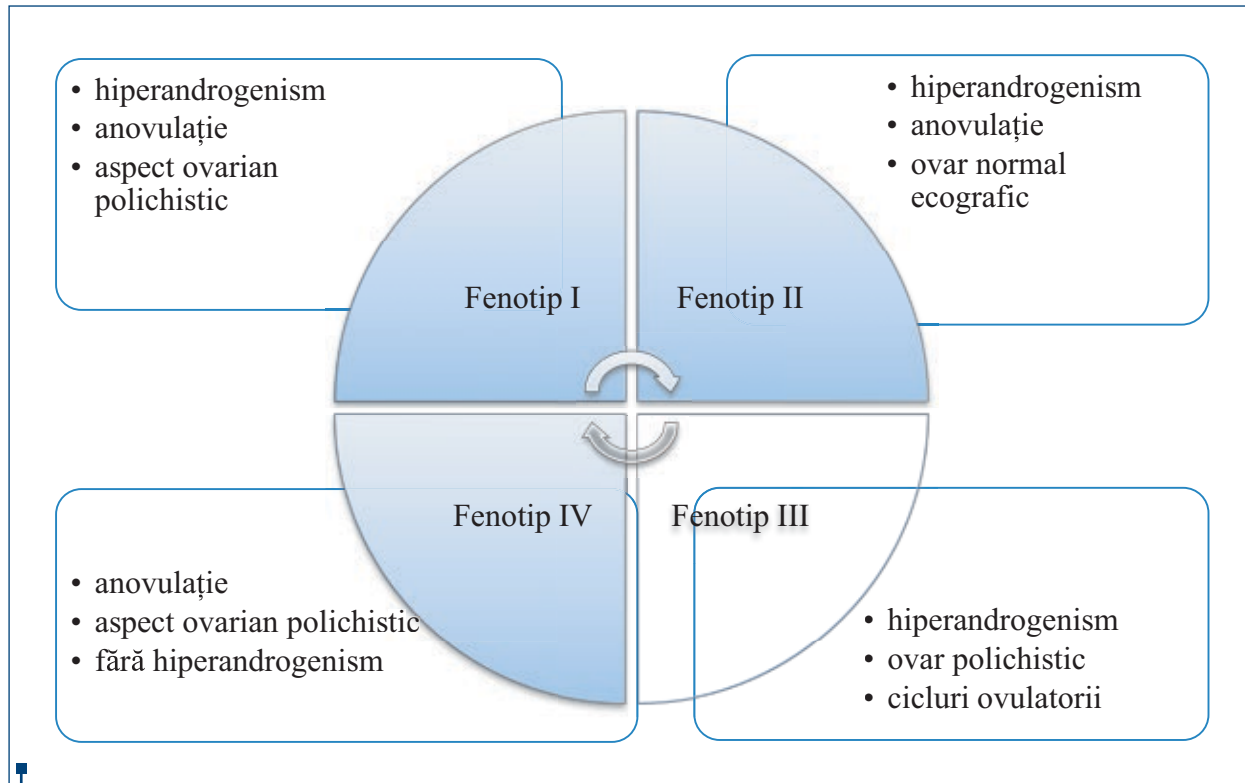


Figura 1. Fenotipuri OMPC

vârstă, cu infertilitate de cauză inexplicabilă și patologie tubară (excluzând hidrosalpinxul netratat).

Criteriile de excludere au fost: vârsta peste 38 de ani, IMC peste 35, valori ale FSH basal peste 15, endometrioză, boli autoimune (tiroidita, LES), boli endocrine (sindrom Cushing, diabet zaharat, hipotiroidie, hiperprolactinemie). Patologia masculină a fost ușoară sau medie, nefiind necesară tehnica ICSI.

Pacientele au fost împărțite în cinci loturi: lotul 1 (sau lotul-control) a cuprins paciente cu infertilitate de cauză inexplicabilă și patologie tubară, lotul 2 a cuprins paciente cu OMPC încadrate în fenotipul 1, prezentând anovulație cronică, hiperandrogenism, aspect ecografic de ovar polichistic, lotul 3 a cuprins paciente cu OMPC încadrate în fenotipul 2 cu hiperandrogenism, anovulație cronică și aspect ecografic normal al ovarelor, lotul 4 a cuprins paciente cu OMPC încadrate în fenotipul 3 cu hiperandrogenism, cicluri ovulatorii și aspect ecografic de ovar polichistic, iar ultimul, lotul 5, a cuprins paciente cu OMPC încadrate în fenotipul 4 cu anovulație cronică, aspect ecografic de ovar polichistic, dar fără hiperandrogenism.

Criteriul ecografic pentru ovar polichistic a fost: minimum 12 foliculi antrali, dimensiuni între 2-10 mm pe fiecare ovar și volumul ovarian. Anovulația a fost definită prin cicluri menstruale neregulate, mai lungi de 35 de zile, și lipsa creșterii progesteronului în ziua 21. Hiperandrogenismul a fost determinat prin creșterea nivelului seric de testosteron, peste 60 ng/dL, hiperinsulinemie cu rezistență crescută și creșterea DHEAS.

Protocolul de stimulare folosit a fost cel scurt cu antagonist. În ciclul premergător stimulării, pacientelor li s-a efectuat histeroscopie diagnostică cu „scratching” de endometru, pentru a exclude eventualele patologii uterine care ar putea contribui la un eșec de implantare.

În ziua a doua sau a treia a ciclului menstrual, pacientele au fost evaluate ecografic, pentru a exclude o patologie uterină (polipi, hiperplazie de endometru) sau ovariană (chist). De asemenea, au fost evaluate hormonal, fiind determinate valorile FSH, LH, raportul FSH/LH, nivelurile de estradiol și progesteron. Dacă valoarea progesteronului a fost mai mică de 0,5 ng/dL, s-a început stimularea cu gonadotropine injectabile, FSH recombinat; dacă valoarea progesteronului a fost mai mare de 0,5 ng/dL, s-a folosit metoda sandwich, începând cu trei fiole de antagonist GnRH, 0,25 mg cetorelix, ulterior continuând cu gonadotropine. Injecțiile au fost autoadministrate de paciente, subcutanat, în fiecare zi la aceeași oră. Doza de FSH a fost stabilită în funcție de vârstă, număr de foliculi antrali (AFC), indice de masă corporală (IMC). În ziua a cincea de stimulare, pacientele au fost reevaluate atât ecografic, cât și hormonal. Ecografic s-au efectuat numărătoarea și măsurarea foliculară, cât și determinarea grosimii endometrului. Valorile estradiolului au fost în medie de 500-600 pg/mL, iar a progesteronului, între 0,4-0,6 ng/dL. A fost introdus în tratament, pe lângă gonadotropine, și antagonistul GnRH. Durata medie de stimulare a fost de nouă zile, fiind asemănătoare între loturi. S-a folosit acest protocol pentru evitarea sindromului de hiperstimulare

ovariană prin declanșarea ovulației cu agonist GnRH și „freeze all”, acolo unde a fost necesar. În cazurile în care, în momentul triggerului, valoarea estradiolului a fost mai mică de 3000 pg/mL și a progesteronului mai mică de 1,5 ng/dL, declanșarea ovulației s-a făcut cu gonadotropină corionică alfa recombinantă 250 mg. Recoltarea ovocitelor a fost făcută sub anestezie generală intravenoasă și sub ghidaj ecografic, ulterior începând suportul fazei luteale cu progesteron intravaginal.

Rezultate

Caracteristicile loturilor studiate (vârstă, IMC, AFC, volum ovarian, dozări hormonale) sunt prezentate în tabelul 1. Nu au existat diferențe mari în ceea ce privește vârsta pacientelor.

Loturile au fost comparate în funcție de mai multe variabile: zile de stimulare, doze de FSH recombinant

administrat, număr total de ovocite recoltate, număr de ovocite în metafaza II, riscul de hiperstimulare dat de nivelul estradiolului mai mare de 3000 pg/mL în momentul triggerului. Dacă pacientele au avut acest risc, triggerul a fost făcut cu două fiole de 0,1 mg/dL de agonist GnRH și „freeze all” fără transfer în ciclul respectiv. Sarcinile biochimice au fost diagnosticate prin prezența beta HCG-ului peste 5 mUI/mL în ziua a 10-a de la embriotransfer (embriotransferul a fost făcut numai cu blastocisti).

Din punctul de vedere al zilelor de stimulare, nu au fost diferențe semnificativ statistice între loturi, numărul mediu de zile fiind 9 (tabelul 2).

Deși numărul de zile a fost asemănător între loturi, dozele și necesarul de FSH recombinat au fost diferite, fiind semnificativ statistic mai mici la loturile 2, 4 și 5, la fenotipurile care au cuprins aspectul ecografic de ovar polichistic. Dozele pentru lotul 3, fenotipul cu ovare de

Tabelul 1 Caracteristicile loturilor

	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	Control
Vârsta	25±4,5	27±3,8	26±3,6	27±4,5	26±5,2
IMC	36±7,6	35,6±8,8	32,2±8,5	29±5,8	28,6±4,8
AFC	12,6	13,5	12,6	13,2	9,5
Volum ovar	13,8	13,6	11,6	12,8	7,8
Testosteron	65-90	64-95	70-97	20-55	10-50
LH	9,2	8,7	7,2	7,8	6
FSH	6,5	6,3	6,2	6,1	6
LH/FSH	1,4	1,3	1,15	1,2	1

Tabelul 2 Rezultate

	Lot 1 Control	Lot 2 Fenotip 1	Lot 3 Fenotip 2	Lot 4 Fenotip 3	Lot 5 Fenotip 4	p
Zile de stimulare	8,6+/- 1,2	8,63+/-1,33	8,7+/-1,25	8,62+/-1,5	8,7+/- 1,55	NS
Doza FSH/zi	240+/-25	160+/-22	245+/-37	167+/-33	172+/-26	<0,001
Nr. total ovocite	9,3+/-3	15,5+/- 4,2	11,7+/-3,7	15,7+/-4,4	16+/-3,2	<0,001
Procent de ovocite M2	83%	82,2%	82,9%	81,87%	82,1%	NS
Risc de hiperstimulare, E2 peste 3000 pg/dL	2100+/-560	2302+/-400	2190+/-330	2450+/-375	2390+/- 360	NS
Rată sarcini biochimice (%)	41	39,5	40,6	39,7	40,2	NS

aspect normal ecografic au fost asemănătoare cu dozele pentru lotul-martor. Deși numărul total de ovocite recoltate a fost semnificativ statistic mai mare pentru loturile 2, 4 și 5, numărul de ovocite mature în metafaza II a fost, în medie, același pentru toate loturile, fără diferențe semnificative.

Riscul de hiperstimulare a fost mai mare pentru loturile 2, 4 și 5, dar fără semnificație statistică, în medie valoarea estradiolului în ziua triggerului fiind de 2900 pg/mL.

În ceea ce privește rata de sarcini biochimice la pacientele care au beneficiat de embriotransfer pe același ciclu, a fost asemănătoare între loturi, fără variații semnificative.

Discuții

În concluzie, fenotipurile de sindrom micropolichistic cu aspect morfologic de ovar polichistic necesită doze mai mici de stimulare, se recoltează un număr mai mare de ovocite, fiind însă mai puține în metafaza II, riscul de hiperstimulare este mai mare, dar la final rata de sarcini bi-

ochimice este aceeași cu cea cu fenotipul doar cu anovulație și hiperandrogenism, având morfologie ovariană normală ca și la lotul-martor.

Importanța studiului este să înțelegem mai bine cum funcționează cele patru fenotipuri de ovar polichistic, să știm să diagnosticăm și să încadrăm corect fiecare pacientă în fenotipul corespunzător, pentru a ști mai departe cum să o tratăm și ce așteptări să avem.

Concluzii

Terapia aleasă trebuie individualizată în funcție de caz, pentru a obține cele mai bune rezultate și mai ales pentru a evita efectele adverse⁽⁹⁾. Pacienta cu OMPC reprezintă o provocare atunci când se confruntă cu infertilitate, din cauza complexității afecțiunii. Chiar dacă incidența acestei afecțiuni diferă în funcție de criteriile de definire folosite (4-21%), este frecvent întâlnită în rândul femeilor tinere, având consecințe importante asupra sănătății, fertilității și a stării de bine⁽⁷⁾. ■

Bibliografie

- Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E, Huber J. Infertility caused by PCOS - Health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2251-7.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(4):219-31.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;1(2):60-3.
- Hart R. PCOS and infertility. *Panminerva Med.* 2008;50(4):305-14.
- McFarland C. Treating polycystic ovary syndrome and infertility. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2012;37(2):116-21.
- Azziz R. PCOS: A diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8(6):644-8.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15.
- Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: Definitions, phenotypes and diagnostic approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights into Causes and Therapy.* 2012(40):1-2.
- Amer SAK. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2009;19(10):263-70.