

■ Sperando di fare cosa gradita, SIOS.E ha deciso di dedicare il suo spazio su *GynecoAgoi* all'approfondimento di alcuni aspetti specifici della diagnosi e del trattamento dell'infertilità con cui i ginecologi ospedalieri possono doversi confrontare nell'ambito della loro attività clinica quotidiana. In ogni numero verrà sviluppato un argomento diverso, per offrire un'informazione completa e aggiornata

Il concetto di riserva ovarica (R.O.) è relativamente giovane e ha preso piede grazie allo svilupparsi delle tecniche di riproduzione assistita al fine di definire un *aging* funzionale – quantitativo.

La probabilità di successo delle tecniche di fecondazione medicalmente assistita dipende principalmente dall'età della paziente e dalla sua riserva ovarica che contribuiscono a condizionare il *pregnancy rate* (PR), in quanto determinano qualità e quantità degli ovociti disponibili. Si è stimato, in modelli di ovo-donazione, che con 40 ovociti si raggiungerebbe il 97.3 di PR. Il ruolo della riserva ovarica sul concepimento naturale è invece maggiormente dibattuto.

Il patrimonio follicolare della donna è predefinito e va incontro ad una fisiologica e inarrestabile riduzione nel corso degli anni.

Esiste però un'ampia variabilità individuale nell'*aging* ovarico, non solo determinata dall'età, ma anche da patologie ginecologiche (PID, endometriosi, chirurgia ovarica soprattutto bilaterale e reiterata), abitudini voluttuarie (alcool e fumo), nonché da eventuali terapie, fattori genetici (s. di Turner) o familiari (POI o POF della madre).

Negli anni si sono utilizzati vari markers per la valutazione della riserva ovarica: sia biochimici (FSH, estradiolo, inibina B, AMH) che ecografici (volume ovarico, conta follicolare antrale). Tuttavia, alcuni di essi, hanno perso molto del loro valore clinico con l'avvento del dosaggio dell'Ormone anti Mulleriano (AMH) che assieme alla conta dei follicoli antrali (AFC) rappresenta oggi il gold standard per la valutazione del patrimonio ovocitario residuo.

Tali *markers*, oltre che valutare la riserva ovarica, sono indispensabili, in medicina della riproduzione, sia per una corretta indicazione e timing alla PMA, sia per predire il tipo di risposta all'induzione follicolare multipla (poor, normal, high), consentendo quindi di definire la prognosi riproduttiva.

L'ormone anti-mulleriano (AMH) è una glicoproteina dimerica pro-

La riserva Ovarica

La coppia che desidera un figlio deve essere informata sul fattore età e sul concetto di riserva ovarica: ciò è molto importante perché consente di minimizzare il tempo che intercorre tra la diagnosi di infertilità e l'accesso alla tecnica di PMA più idonea alla situazione clinica



dotta dalle cellule della granulosa dei follicoli preantrali e antrali, molto stabile con minima variabilità intra e interciclica, nonché tra etnie, che non necessita di un preciso timing per il suo dosaggio. L'AMH, nella donna, infatti risulta appena dosabile alla nascita, raggiunge i livelli più alti ai 25 anni e successivamente si riduce progressivamente con l'aumentare dell'età fino a ritornare indosabile in menopausa, evidenziando un declino longitudinale in tutte le classi di età, anche nelle pazienti giovani, al contrario di FSH ed inibina B dove questo trend risulta essere evidente solo nelle pazienti over 40.

Non va mai dimenticato il dato anamnestico della menopausa della madre in quanto sappiamo che il declino dell'AMH per anno è dell'8.6% se la madre riferisce menopausa precoce <45 anni e del 4.2% se > 55 anni.

La conta dei follicoli antrali (AFC) è un'indagine ecografica transvaginale, poco costosa e ripetibile, che rappresenta comunque un ottimo indice per la valutazione della riserva ovarica e di facile esecuzione in cor-

so di un routinario controllo ginecologico annuale. L'indagine va eseguita preferibilmente nei primi giorni del ciclo mestruale, quando è possibile osservare i piccoli follicoli antrali, in ogni ovaio, di diametro compreso tra i 2 e 10 mm. Esiste anche la possibilità di effettuare l'indagine ecografica mediante ecografia 3D: i risultati ottenuti con questa metodica appaiono meno operatore-dipendente ma l'applicazione di questa metodologia più complessa non è stata dimostrata migliorare sensibilmente il valore clinico dell'esame 2D.

L'AFC dovrebbe esser valutata sempre in ogni donna che annualmente si rivolge al ginecologo per un controllo di routine e se ridotta per età e confermata dall'AMH la paziente andrebbe informata al fine di poter eventualmente modificare il proprio programma riproduttivo o procedere alla preservazione elettiva della fertilità (EFP), mediante vitrificazione, dei propri ovociti.

Il ginecologo potrà avvalersi, per il counselling, di nomogrammi sia per l'AMH che per l'AFC al

fine di esplicitare alla donna o alla coppia il concetto di riserva ovarica e tutte le implicazioni che ne derivano in termini fertilità o fallimento ed insufficienza ovarica (POF/POI).

Nel *counselling* alla coppia in cerca di gravidanza, è fondamentale ricordare che i *markers* di riserva ovarica non riescono comunque a predire la qualità ovocitaria e che possono riuscire a concepire sia spontaneamente che mediante tecniche di fecondazione medicalmente assistita anche donne con indici di riserva ovarica molto compromessa, anche se la possibilità di gravidanza è ridotta. La coppia in cerca di prole dev'esser informata – non solo dal medico della riproduzione, ma anche dal medico di medicina

generale – sul fattore età e sul concetto di riserva ovarica: ciò è molto importante perché consente di minimizzare il tempo che intercorre tra la diagnosi di infertilità e l'accesso alla tecnica di PMA più idonea alla situazione clinica. Una valutazione della riserva ovarica già nella paziente 25enne, potrebbe individuare precocemente una situazione di compromissione della riserva ovarica, in un momento nel quale almeno la qualità degli ovociti è ancora conservata.

Di fondamentale importanza è il ruolo del Ginecologo di fiducia il quale, nel corso del *routinario* controllo annuale clinico-ecografico, non deve dimenticare di porre attenzione all'AFC (mai refertare il generico "ovaie normali"), al fine di intercettare per tempo le pazienti con ridotta riserva ovarica o fattori di rischio per subfertilità ed indirizzarle precocemente ad un Centro di medicina della riproduzione. Lo specialista provvederà a proporre tempestivamente un idoneo percorso diagnostico terapeutico alla coppia che ricerca un figlio, mentre alla giovane donna non alla ricerca di prole dovrà essere prospettata l'opzione di *crioconservare parte del proprio patrimonio ovocitario* mediante vitrificazione con possibile utilizzo con timing differito, qualora si instaurassero problematiche di infertilità. **Y**

Esiste una correlazione inversa tra età anagrafica/funzionale e riserva ovarica: con l'avanzare dell'età si assiste ad un progressivo suo declino. La quantificazione della riserva ovarica nel counselling alla coppia infertile è indispensabile per impostare un protocollo terapeutico ad hoc