

Monitoraggio ecografico del ciclo ovarico

G. ETTORE, P. SCOLLO, C. GIORLANDINO*, M.A. SPINA, R. SICA

RIASSUNTO: Monitoraggio ecografico del ciclo ovarico.

G. ETTORE, P. SCOLLO, C. GIORLANDINO, M. A. SPINA, R. SICA

Gli AA. riferiscono sull'impiego di alcuni parametri per il monitoraggio ecografico del follicolo ponendo in rilievo la stretta correlazione con le indagini ormonali nei cicli indotti farmacologicamente.

Dopo una disamina della letteratura sulla classificazione delle sindromi di iperstimolazione ovarica, viene proposta una classificazione ecografica basata sulla valutazione del volume e della morfologia delle ovaie.

SUMMARY: Ecographic monitoring of ovarian cycle.

G. ETTORE, P. SCOLLO, C. GIORLANDINO, M. A. SPINA, R. SICA

The Authors describe the use of some parameters in the echographic monitoring of follicle growth, emphasizing its direct correlation with hormonal assays of the pharmacologically induced cycle.

After examining the literature concerning the classification of the symptoms of ovarian hyperstimulation, an echographic classification based on an evaluation of ovarian volume and morphology is proposed.

KEY WORDS: Ecografia - Follicolo - Stimolazione ovarica.
Echography - Follicle - Ovarian stimulation.

L'ovulazione è un fenomeno che può essere evidenziato attraverso una serie di valutazioni di ordine soggettivo, medico e strumentale, ma è indubbio che la vera prova dell'ovulazione è la gravidanza (Mancuso).

Le valutazioni di ordine medico sono riferite all'esame istologico dell'endometrio, ai dosaggi del progesterone, del pregnandiolo, del 17-idrossiprogesterone, dell'LH, dell'estradiolo ecc., ai cambiamenti sia fisici che chimici del muco cervicale, alla composizione della saliva.

Le indicazioni soggettive che aiutano la donna a percepire il momento dell'ovulazione sono: il calcolo dei flussi sulla base di un calendario noto come metodo di Ogino-Knaus, il rilievo delle temperature basali. Le variazioni della componente del muco, della filanza e della quantità e il dolore intermestruale sono delle condizioni che la donna può valutare e che talvolta mettono la donna in grado di indicare l'imminenza dell'evento ovulatorio.

Per quanto riguarda lo studio ecografico dell'ovulazione, diversi Autori (Kratowil, 1973; Queenan, 1980; Renauld, 1980; Kerin, 1981; D'Addario, 1982; Loizzi, 1982; Orsini, 1983; Giorlandino, 1984) si sono interessati di questo argomento indicando l'attendibilità dell'ecografia nel monitoraggio del ciclo ovarico in condizioni fisiologiche e con trattamento farmacologico.

Per l'aspetto tecnico della metodica, le apparecchiature si sono succedute con grande rapidità nel corso degli ultimi anni passando dalle prime osservazioni di Kratowil che usava un apparecchio manuale in B-stabile, senza scala dei grigi alle attuali sonde in tempo reale con sempre maggiori sofisticazioni del segnale. La validità delle sonde convexe e sector è oramai da tutti accettata, poiché sono in grado di evidenziare ovaie difficilmente esplorabili.

Vari Autori hanno considerato la possibilità di potere eseguire il monitoraggio ecografico del follicolo sulla base di alcuni parametri: il diametro e il volume del follicolo, il volume e la morfologia dell'ovaio.

Normalmente fin dal 6°-8° giorno del ciclo è possibile osservare nelle ovaie delle piccole aree anecoiche del diametro inferiore a 6-8 mm. Intorno al 10° giorno si evidenzia il follicolo dominante, il cui diametro maggiore (≈ 10 mm) subisce un rapido incremento

Università degli Studi di Catania
Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologia I
Direttore: I. Panella

* Artemisia Medical Center - Roma

Relazione presentata agli Incontri Siciliani di Ecografia Ostetrico - Ginecologica: "Patologia disfunzionale dell'ovaio".
(Catania, 30 aprile 1986)

fino a dimensioni variabili tra i 18 e 22 mm in cicli fisiologici. La crescita del follicolo che andrà incontro ad ovulazione è piuttosto rapida e si aggira sui 2 mm al giorno dopo che questo abbia raggiunto la dominanza sugli altri follicoli.

Il diametro del follicolo preovulatorio è tuttora discusso e controverso (secondo Ylostalo, 1979, tra i 12 e i 14 mm; secondo Haeckeloer, 1979 e Queenan, 1980, tra i 17 e i 25 mm; secondo Renaud, 1980 e Robertson, 1979, tra i 25 e i 39 mm; secondo Giorlandino, 1984, un diametro preovulatorio medio di 21,2) e soprattutto in base al tipo di apparecchiature e di misurazione utilizzata (Fig. 1).

Il volume del follicolo è uno dei parametri talvolta utilizzati e la sua correlazione con alcuni steroidi plasmatici, come il 17-B-estradiolo è significativa (Fig. 2). Le correlazioni esistenti tra il volume e il diametro medio del follicolo e il 17-B-estradiolo sono statisticamente significative (Fig. 3). Esiste infatti una regressione lineare fra il volume del follicolo e il 17-B-estradiolo, regressione lineare che può essere ritrovata anche per il diametro ma che comunque è valida particolarmente quando noi ci troviamo di fronte ad un ciclo normale nel quale abbiamo un unico follicolo in sviluppo. Nei cicli stimolati ed a crescita multipla non vi sono correlazioni significative tra i valori di 17-B-estradiolo e la valutazione ecografica di crescita dei diametri follicolari. È intuitivo capire come il valore dell'estradiolo circolante non sia in relazione al diametro di un follicolo ma alla somma di tutte le unità steroidogenetiche attive nell'ovaio, magari ognuna di esse ancora immatura ma comunque producendo una certa quota di ormoni.

Trounson (1983), valutava una produzione media a seconda di ogni follicolo dividendoli in "large follicle" e "small follicle", e attribuendo per ogni "large follicle" un valore di 17-B-estradiolo variante da 400 a 500 pg/ml, e

un diametro maggiore superiore ai 17 mm.

L'osservazione ecografica ed endocrina ha delle relazioni piuttosto precise (Buttery), per cui sul valore del 17-B-estradiolo noi possiamo intuire il numero di follicoli e dal numero di follicoli ecograficamente evidenziabili possiamo risalire al valore di 17-B-estradiolo.

Il volume dell'ovaio può essere esaminato per stabilire la sua dinamica, soprattutto in condizioni di stimolazione ovarica. Non sempre infatti l'ovaio risponde allo stimolo follicolopoietico dell'FSH con la crescita di un follicolo; talvolta cresce anche lo stroma, aumentano le dimensioni, l'imbibizione tissutale e quindi il suo volume.

Oltre all'ovaio è importante la valutazione ecografica delle modificazioni cicliche dell'endometrio che rappresenta il recettore più immediato dei vari ormoni del ciclo. Ecograficamente l'ovaio al 5° giorno del ciclo, non presenta grosse formazioni follicolari; potrebbe anche trattarsi di un ovaio che abbia ovulato, ma il suo raffronto con l'ecostruttura endometriale di tipo proliferativo ci fa dire con sicurezza che ancora non c'è progesterone in circolo.

La crescita di un follicolo viene definita dominante (Mastroianni) per una verosimile competitività tra le varie formazioni follicolari che sono numerose, anche centinaia all'inizio del ciclo mestruale; presumibilmente, già alla fine del precedente flusso mestruale si preparano alla maturazione e al successivo sviluppo (Centola). Tra queste numerose unità, una prevarrà sulle altre e sono in gioco numerosi fattori di ordine ormonale e soprattutto di ordine proteico come le inibine (Fig. 4).

Nella fase di predeiscenza talvolta siamo in grado di osservare la presenza di un cumulo ooforo all'interno del follicolo che però non è sempre presente.

L'endometrio assume un chiaro aspetto che taluni

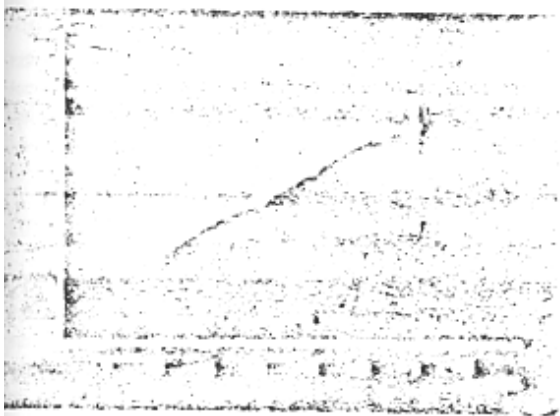


Fig. 1 - Andamento della crescita del diametro medio follicolare nei giorni precedenti l'ovulazione. (da Giorlandino e coll., 1984).

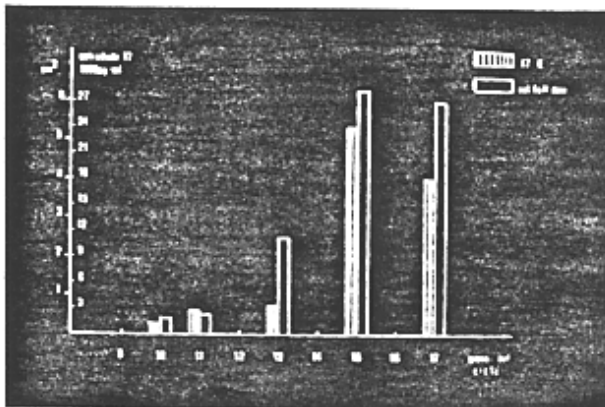


Fig. 2 - Correlazione tra volume del follicolo dominante e valori di E₂.

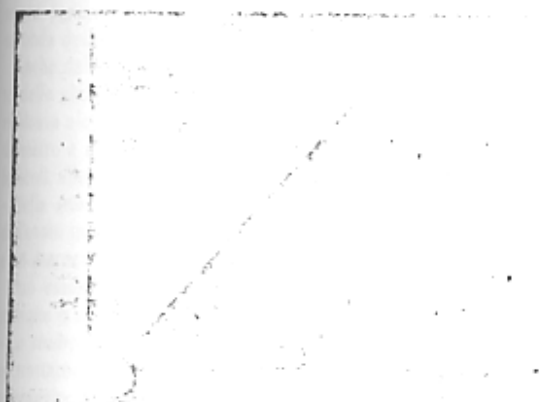


Fig. 3 - Correlazione statistica fra valori medi del volume follicolare e valori medi di E₂ (da Loizzi e coll., 1982).

hanno definito a occhio di buie, per l'azione inizialmente secretiva delle ghiandole endometriali; a questo punto, con buona approssimazione possiamo dire che l'ovulazione avverrà nel giro di poche ore o qualche giorno.

L'ovulazione si manifesta ecograficamente con una riduzione rapida, immediata del diametro follicolare ed una successiva più lenta che vedrà la scomparsa della formazione transonica che lascia posto ad una piccola formazione scarsamente ecogena che è il corpo luteo.

Lo stimolo estrogenico, oltre a determinare il fenomeno ovulatorio, favorisce la maturazione di recettori che, successivamente, particolarmente sensibili al progesterone determineranno una imbibizione del tessuto pelvico e una sorta di filtrazione da parte dei plessi venosi ovarici con formazione di una piccola falda fluida anecoica nel Douglas.

Tale raccolta pertanto non è da intendersi esclusivamente ottenuta con lo scoppio del follicolo, ma come fenomeno di una filtrazione favorita dallo stimolo steroidogenico del periodo periovulatorio.

LUF Syndrome

L'ovulazione non sempre è così facilmente intuibile o riconoscibile per mezzo degli ultrasuoni; in un gran numero di soggetti si manifesta in modo ben riconoscibile, in altri casi il follicolo non solo non scompare, ma va incontro a delle modificazioni morfologiche e di volume. Il più delle volte aumenta di volume e presenta un addensamento della struttura.

L'aspetto più frequente di quella che viene definita sindrome di luteinizzazione del follicolo non discesen-



Fig. 4 - Nell'ovale di sinistra presenza di due follicoli in 13ª giornata, di cui uno dominante con diametro maggiore di 22 mm.

te, è appunto quello di un follicolo che si è trasformato in una sorta di cisti luteinica, aumentata di volume e densa. L'aumento di volume e di densità è verosimilmente attribuibile alla invasione vascolare che dalle cellule della teca esterna ed interna raggiunge le cellule della granulosa. Queste pur non trasformandosi in cellule luteiniche, vengono a contatto col sangue non più filtrato dalle cellule della teca, quindi ricco di una elevata quantità di LDL colesterolo che è l'elemento base per la formazione del progesterone. Pertanto vi saranno tutte quelle modificazioni cliniche che sono tipiche dell'ovulazione.

Cisti follicolare

La trasformazione cistica di un follicolo ooforo avviene generalmente nel contesto di un ovaio con caratteristiche disfunzionali.

Ecograficamente si presenta rotondeggiante, a limiti netti, transonica, priva di setti e/o di vegetazioni all'interno, dotata di rinforzo posteriore e negativa al test di amplificazione variabile.

Cisti luteinica

Può derivare frequentemente da un corpo luteo nel quale sia avvenuta una piccola emorragia con conseguente formazione di un ematoma ovvero dalla trasformazione luteinica di cellule della teca dovuta ad un'eccessiva e scoordinata stimolazione gonadotropica endogena o esogena.

Dal punto di vista ecografico si presenta unica, a contenuto omogeneamente ipocogeno per la presenza di materiale ematico (Fig. 5).

Over stimulation syndrome

Classicamente la descrizione degli AA. si rifà il più delle volte ai famosi quadri clinici descritti da Lunenfeld (Fig. 6) e divisi in tre tipi: *lieve*, *moderata* e *severa*, ognuno dei quali è suddiviso in due sottotipi a seconda della gravità.

Anche dal punto di vista ecografico abbiamo tentato delle classificazioni; quella all'inizio più utilizzata ricalcava alquanto quella di Lunenfeld e si rifaceva al diametro e alla morfologia dell'ovaio, al diametro dei follicoli, alla falda fluida nel Douglas e all'ascite.

- Nella *stimolazione ovarica lieve* si ha un diametro dell'ovaio intorno ai 5 cm, pochi follicoli, di solito 2-3, e un diametro massimo dei follicoli attorno a 2-3 cm.

Può esserci una falda fluida nel Douglas ma comunque è assente l'ascite.

- La *sindrome di stimolazione moderata* non richiede un trattamento specifico ma soltanto un accurato monitoraggio. Dal punto di vista ecografico abbiamo un diametro massimo follicolare che è attorno ai 5 cm. Il diametro massimo dell'ovaio può arrivare fino ai 10 cm, la falda fluida del Douglas è abbastanza evidente; a livello ovarico si osservano numerosi follicoli e una discreta reazione stromale.

- La *sindrome di iperstimolazione severa* si instaura tardivamente dopo 3-10 giorni dalla somministrazione dell'HCG. Essa richiede il mantenimento del volume ematico, la riduzione della permeabilità vasale e la prevenzione di fenomeni tromboembolici.

Questi problemi assurgono pertanto ad una importanza di ordine terapeutico, soprattutto per il fatto che esiste una discreta falda ascitica e che in certi casi si può avere anche idrotorace.

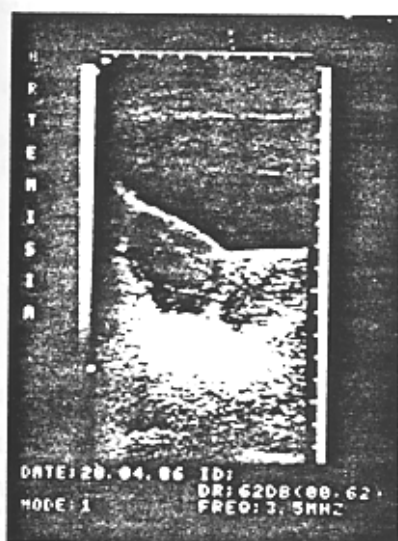


Fig. 5 - Cisti luteinica.

L'ascite di per se stessa è una degli elementi che all'esame ecografico ci fa porre diagnosi di sovrastimolazione severa.

Il volume delle ovaie supera di solito i 10 cm. e l'aspetto ecograficamente più rilevabile è quello follicolare.

Una revisione più attuale della letteratura ci ha portato a modificare la classificazione delle sindromi da iperstimolazione ovarica.

La classificazione ecografica tiene conto di due fattori: la forma che abbiamo definito *lieve*, *moderata* e *severa* e la morfologia che abbiamo distinto in *follicolare*, *mista* e *stromale*.

Le forme *lieve*, *moderata* e *severa*, si basano essenzialmente sul volume delle ovaie che si calcola mediante formula matematica.

Abbiamo inteso valutare il volume ovarico in modo tale da tenere conto della somma di entrambi i volumi ovarici poiché i danni derivati dalla sovrastimolazione sono soprattutto di ordine endocrino più che di ordine meccanico.

Pertanto la somma delle dimensioni delle due ovaie che è in relazione alla loro capacità steroidogenetica è l'espressione più fedele dell'eventuale noxa che può derivare alla paziente da questa patologia.

Le *forme lievi* di sovrastimolazione hanno un volume ovarico compreso tra 40 e 100 cc, inteso come somma dei volumi delle due ovaie.

Le *forme moderate* hanno un volume compreso tra 100 e 600 cc; le *forme severe* oltre 600 cc. Sono considerate ugualmente forme severe quelle in cui compare l'ascite anche se il volume ovarico è inferiore ai 600 cc. Oltre alla morfologia follicolare (Fig. 7), che è prevalente, si evidenzia una morfologia mista e stromale (Fig. 8) quando la stimolazione non induce la crescita dei follicoli ma in prevalenza di stroma.

La nostra casistica, non ancora completa, si basa sulla correlazione tra l'azione dei farmaci che inducono l'ovulazione e le varie forme e i vari gradi di iperstimolazione.

OGGETTI SONORICI RILEVANTI NELLA SINDROME DI IPERSTIMOLAZIONE OVARICA			
	LIEVE	MODERATA	SEVERA
Diametro la testa dell'ovaio	< 5 cm	< 10 cm	> 10 cm
Struttura dell'ovaio	ipo-ecogeno	ipo-ecogeno	ecogeno
Diametro dei follicoli	< 3 cm	< 5 cm	> 5 cm
Falda fluida nel Douglas	±	±	++
Ascite	-	±	++

Fig. 6 - Classificazione della sindrome di iperstimolazione ovarica (da Lunenfeld, 1966).



Fig. 7 - Iperstimolazione ovarica severa di tipo follicolare.

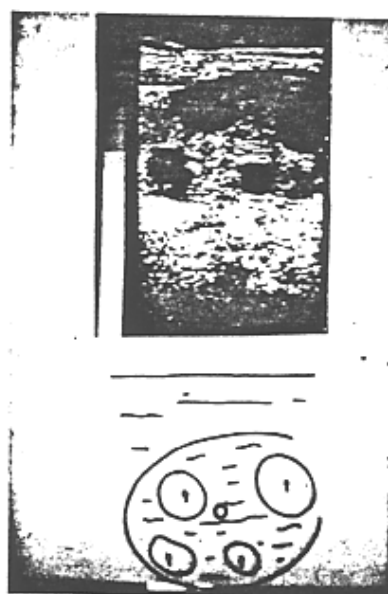


Fig. 8 - Iperstimolazione ovarica moderata di tipo stromale.

Dai dati finora raccolti risulta che le *forme stromali* sono assenti oltre il grado lieve e la *forma follicolare* è responsabile dei gradi severi. Sono pertanto i follicoli che nella loro crescita sono in grado di determinare i fenomeni congestizi ed edemigeni che portano ad una forma severa.

La terapia responsabile di questa forma è quella attuata con gonadotropine, in relazione alla loro azione così intensa su ovaie di tipo policistico.

Il numero dei casi fino a oggi esaminato è di circa mille e il numero complessivo di sovrastimolazioni è di circa 60 casi.

Pick up dell'ovocita

Uno dei campi più interessanti dell'ultrasonografia è quello dell'ecografia invasiva.

Il pick up dell'ovocita presenta una serie di vantaggi e svantaggi. I vantaggi sono rappresentati dalla semplicità di esecuzione, del basso costo e dal fatto che l'esame il più delle volte è di tipo ambulatoriale. Tra gli svantaggi c'è il possibile fallimento del prelievo per un'anomala posizione dell'ovaio e il dolore che talvolta può suscitare l'esame e può rendere necessario il ricorso all'anestesia.

La metodica che noi utilizziamo è quella transaddominale con sonda predisposta al prelievo.

In conclusione, tali metodiche che consentono valutazioni così accurate non devono sostituire del tutto il senso clinico e la visione generale della paziente.

Per la migliore comprensione della fisiopatologia dell'ovulazione è utile associare costantemente all'indagine ecografica l'interpretazione funzionale al fine di guidare l'orientamento diagnostico e formulare l'indirizzo terapeutico.

Bibliografia

1. CENTOLA G. M.: *Structural changes. Atresia in the ovary*. G.B. Serra, Ed., Raven Press, New York, 1983.
2. D'ADDARIO V., PINTUCCI R., TRAINA V.: *Il monitoraggio ecografico della maturazione follicolare: la nostra esperienza in 630 cicli spontanei e indotti*. In: F.A. Catizone, A. Ianniruberto, L. Bovicelli, V. Giambanco, «Ultrasuonografia in ginecologia, ostetricia e medicina perinatale», Cofese Ed. Palermo, 1982.
3. GENTILI P., RUSSO N., SPINA M. A., GIORLANDINO C.: *Valutazione ecografica della sindrome di stimolazione ovarica*. In: «Patologia disfunzionale dell'ovaio», Collana di Ginecologia e Ostetricia n° 5, 1983.
4. GIORLANDINO C., GENTILI P., VIZZONE A.: *Ecografia ginecologica*. Edizioni Piccin, 1984.

5. HACKELOER B.J., FLEMING R., ROBINSON H. P., ADAM A. H., COUTT J. R. T.: *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development*. Am. J. Obst. Gyn. 135, 122, 1979.
6. KRATOCHWIL A., JENTSH K., BRESINA R.: *Ultrashallanatomic des Weiblichen Beckens und Ihre Klinische Bedeutung*. Arch. Gynaekol. 214, 273, 1973.
7. KERIN J. F., EDMONSON D.K., WARNES G.N., COX L.W., SEMARK R.F., MATTEWS C.D., YOUNG G.B., BAIRD D.T.: *Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements*. Br. J. Obstet. Gyn. 88, 81, 1981.
8. LOIZZI P., FANNIZZA G., LOVERRO G., GRECO P., AVENTAGGIATO E., PANETTA S.: *Monitoraggio ecografico ed endocrinologico del ciclo mestruale ovulatorio*. Pat. Clin. Ost. Gin. 10:518, 1982.
9. LUNENFELD B.: *La therapeutique par le gonadotropine humaines extraites des urines de femmes menopausées*. Gynecologie et Obstetrique 95, 5, 1966.
10. LUNENFELD B.: *Gonadotropin therapy in female subjects*. In: «Recent Research on Gonadotropin Hormones». Edited by E.T. Bell, J.A. Loraine E.p. 257, Edimburg, Livingstone, 1967.
11. MASTROIANNI L.: *The role and value, present and future, of ultrasound in the detection of ovulation*. Fert. Ster. 34, 177, 1980.
12. ORSINI L.F., RIZZO M., CALDERONI P., PILU G., BOVICELLI L.: *Ultrasound monitoring of ovarian follicular development: comparison of real time and static scanning techniques*. J. Clin. Ultrasound 11, 207, 1983.
13. QUEENAN J.T., O' BRIEN G.D., BAYNS L.N., SIMPSON J., COLLINS W.P., CAMPBELL S.: *Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women*. Fert. Ster. 34:99, 1980.
14. RENAUD R.L., NACLER J., DERVAIN I., EHRET N., ARONNE L., PLACE ROSER S., SPIRA A., POLLACK H.: *Echografic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle*. Fert. Ster. 33, 272, 1980.
15. ROBERTSON R., PICKER R.H., WILSON P., SAUNDERS D.N.: *Assessment of ovulation by ultrasound and plasma oestradiol determinations*. Obst. Gyn. 54, 686, 1979.
16. TROUNSON A.O., BURGER H.G., KOVACS G.T.: *Prediction of ovulation for in vitro fertilization*. In: «Ovulation: methods for its prediction and detection». Ed. by S.L. Jeffcoate, 1983.
17. YLOSTALO P., JOUPPILLA P., RONNBERG L.: *Measurement of the ovarian follicles by the ultrasound in ovulation induction*. Fert. Ster. 31, 651, 1979.