

Stimolazione ed iperstimolazione ovarica

Confronto tra protocolli farmacologici di induzione dell'ovulazione

A. VIZZONE - P. GENTILI *
C. GIORLANDINO * - A. CALUGI - C. NANNI *
E. SANTINI * - M. A. SPINA *

*Clinica Ostetrica e Ginecologica II
Università Tor Vergata - Roma
Artemisia Medical Center * - Roma*

RIASSUNTO. — In 756 donne sterili affette da anovulatorietà è stata studiata l'efficacia di diversi tipi di stimolazione farmacologica (gonadotropine, antiestrogeni, associazioni di gonadotropine ed antiestrogeni, GnRH) nel raggiungimento: a) della maturazione follicolare; b) dell'ovulazione; c) della gravidanza. Il raggiungimento del large follicle è stato ottenuto complessivamente nel 94,9% dei casi ed in particolare nel 97% dei casi trattati con gonadotropine. Il raggiungimento dell'ovulazione è stato ottenuto nell'87,3% dei casi in cui si era giunti ad un large follicle, osservandosi un incremento dell'incidenza di tale evento in seguito alla somministrazione di HCG solo nei casi trattati con antiestrogeni. Il raggiungimento della gravidanza si è verificato nel 26,2% dei casi in cui si era ottenuta l'ovulazione risultando tale evento significativamente più frequente negli schemi terapeutici nei quali era stata associata l'HCG. La terapia con GnRH, utilizzata solo in casi di amenorrea ipotalamica, ha mostrato una efficacia del 100% nell'ottenimento sia del large follicle che dell'ovulazione. Un quadro di OHS si è instaurato nel 24,1% delle stimolazioni effettuate: avendosi in particolare una incidenza del 20,4% di casi di OHS lievi, del 3,2% di OHS moderate e dello 0,6% di OHS severa. La incidenza dell'OHS lieve non presenta differenze significative a seconda della terapia effettuata, mentre si osserva una preponderanza delle OHS moderate nei casi trattati anche con HCG e la comparsa di forme severe di OHS esclusivamente in casi trattati con HCG. Vengono infine descritti tre varianti ecostrutturali delle modificazioni morfologiche dell'ovaio nell'OHS: a) forma prevalentemente follicolare; b) forma mista; c) forma prevalentemente parenchimale.

PAROLE CHIAVE. — Stimolazione ovarica - Induzione dell'ovulazione - Iperstimolazione ovarica.

L'induzione farmacologica dell'ovulazione rappresenta una metodica ampiamente applicata in pazienti sterili, affette da anovulatorietà.

Negli ultimi anni sono state proposte diverse terapie farmacologiche basate sull'utilizzazione di gonadotropine^{1,7,8}, di antiestrogeni³, di associazioni di antiestrogeni e gonadotropine ed ultimamente del GnRH².

La diversa farmacodinamica di tali terapie, ci ha portati a volerne valutare, su di un'ampia casistica, l'efficacia sulla base: a) della maturazione follicolare; b) dell'ovulazione; c) del raggiungimento della gravidanza.

Si è inoltre voluta determinare, a seconda

del protocollo terapeutico applicato, l'incidenza e la gravità dei quadri di iperstimolazione ovarica (OHS), con particolare attenzione alle alterazioni ecostrutturali delle gonadi oltre che alle loro modificazioni biometriche^{5,6}.

Materiale e metodi

Sono stati studiati 1392 cicli di stimolazioni ovariche effettuate in 756 donne di età compresa tra i 22 e i 39 anni.

Tali pazienti risultavano affette da:

- amenorrea ipotalamica (55 casi, 7,2%);
- policistosi ovarica (212 casi, 28,8%);

TABELLA 1. — Schemi farmacologici utilizzati per la stimolazione ovarica.

- a) Antiestrogeni:
 — Clomid: 1-2 cp/die dal V al IX giorno
 — Nolvadex: 1-2 cp/die dal III al VII giorno
- b) Gonadotropine:
 — Pergonal: 1-4 fl/die dal V al X-XIV giorno
 — Metrodin: 1-4 fl/die dal V al X-XIV giorno
- c) Associazione di Antiestrogeni e Gonadotropine
- d) Gn-RH 5-10 ng ogni 90 minuti

— oligo-ovulatorietà senza segni di policistici ovarica (489 casi, 64,4 %).

In tutte le pazienti erano state precedentemente escluse altre cause di sterilità ed il controllo del coniuge era risultato nella norma.

Prima del trattamento tutte le pazienti erano state sottoposte ad ecografia pelvica di controllo allo scopo di valutare la morfologia e la biometria delle ovaie in condizioni di base, definendo, in particolare, il volume delle gonadi secondo la formula: $V = \emptyset \text{ longitudinale} \times \emptyset \text{ trasversale} \times \emptyset \text{ antero-posteriore} \times 1/2$.

Gli esami ecografici sono stati eseguiti, previo ottimale riempimento vescicale, con i seguenti apparecchi:

- Aloka SSD 250 con sonda lineare da 3,5 MHz;
- Aloka SSD 256 con sonda lineare da 3,5 MHz;
- ATL MK con sonda settoriale da 3,5 MHz;
- Ansaldo 920 con sonda convex da 3,5 MHz;
- Ansaldo 940 con sonda convex da 3,5 MHz.

Tutte le pazienti hanno inoltre rilevato la temperatura basale nel corso dei cicli considerati.

La stimolazione ovarica è stata effettuata utilizzando gli schemi farmacologici riportati nella tabella 1.

La terapia farmacologica, nei limiti delle dosi e dei tempi sopra descritti, veniva modulata in base al monitoraggio, effettuato quotidianamente, del $17 \beta E_2$ e del quadro ecografico ovarico.

In particolare nei casi di più marcata oligomenorrea e di amenorrea ipotalamica, la terapia con gonadotropine e GnRH veniva protratta oltre il 14° giorno fino alla comparsa di un follicolo maturo.

È stato inoltre effettuato il dosaggio quotidiano dell'LH solo dopo il raggiungimento di una significativa risposta ovarica (large follicle con \emptyset superiore a 15 mm).

La stimolazione ovarica veniva considerata soddisfacente, in presenza di un valore di $17 \beta E_2 > 80 \text{ pg/ml}$ e di almeno un'unità follicolare con \emptyset superiore a 17 mm¹.

In 891 casi, raggiunte tali condizioni di maturazione follicolare, è stata somministrata gonadotropinica corionica umana (HCG) alla dose di 5.000-10.000 UI i.m., allo scopo di indurre l'ovulazione. In nessun caso è stata somministrata gonadotropina corionica umana in assenza di ottimale maturazione follicolare con presenza di large follicle.

L'avvenuta ovulazione è stata accertata: a) ecograficamente in base alla scomparsa del follicolo/i maggiore/i, associata ad eventuale comparsa di esigua falda fluida nel Douglas; b) con la rilevazione del rialzo della temperatura basale; c) con la determinazione del progesterone plasmatico effettuata dopo 5, 7, 10 giorni dalla presunta ovulazione (valori del progesterone $> 5 \text{ ng/ml}$ erano considerati indice dell'avvenuta ovulazione).

In base alla timing dell'ovulazione così determinato, allo scopo di ottenere una gravidanza, venivano consigliati alla paziente rapporti mirati nel giorno in cui era ecograficamente rilevata la presenza di almeno un follicolo maturo e fino a 24 h dopo la descesa dello stesso.

La comparsa di iperstimolazione ovarica è stata identificata in base all'incremento volumetrico raggiunto dalle ovaie e definita:

- a) *lieve* in presenza di un volume complessivo delle gonadi compreso tra 60 e 150 cc;
- b) *moderata* in presenza di un volume complessivo delle gonadi compreso tra 150 e 500 cc;
- c) *severa* per volumi complessivi delle gonadi superiori a 500 cc e/o in presenza di versamento ascitico.

Si sono, inoltre, accuratamente valutate, su base ecografica, le modificazioni ecostrut-

TABELLA 2. — Iter evolutivo delle induzioni effettuate a seconda delle diverse terapie farmacologiche.

Raggiungimento large follicle			Raggiungimento ovulazione			Riuscita totale ovulazione %	Raggiungimento gravidanza			Riuscita totale gravidanza %
N. paz.	Terapia	Riuscita %	N. paz.	Terapia	Riuscita %		N. paz.	Riuscita %	Totali	
276	CLO/NOL	86,6	155	CLO/NOL	73,5	63,6	114	20,2	23	12,8
			84	+ HCG	91,7	79,4	77	29,9	23	23,7
591	PER	97,3	153	PER	85,6	83,3	131	15,3	20	12,7
			422	+ HCG	87,9	85,5	371	31,3	116	26,8
470	MET	97,4	84	MET	92,6	90,2	78	19,2	15	17,3
			374	+ HCG	92,0	89,6	344	27,0	93	24,2
36	CLO/NOL + PER/MET	83,3	36	CLO/NOL + PER/MET	57,9	48,2	11	18,2	2	8,8
			11	+ HCG	81,8	68,1	9	22,2	2	15,1
19	GnRH	100	19	GnRH	100	100	19	47,3	9	47,3
1392		94,7	1321		87,3	82,9	1154	26,2	303	21,7

TABELLA 3. — Gravidanze ottenute in presenza di stimolazione ovarica regolare (OS) ed in presenza di iperstimolazione ovarica (OHS).

	N.
Gravidanze	303
— OS	76
— OHS	227
lieve	205
moderata	18
scvera	4

turali assunte dalle ovaie nei casi di OHS allo scopo di definire l'entità di rappresentazione della componente follicolare e parenchimale delle gonadi.

Risultati

Nella tabella 2 viene riportato, a seconda della diversa terapia, l'iter evolutivo delle induzioni effettuate in riferimento, in particolare, al raggiungimento del large follicle, dell'ovulazione e della gravidanza.

Il raggiungimento del large follicle è stato ottenuto complessivamente nel 94,7 % dei casi, ed in particolare nel 100 % delle pazienti trattate con GnRH, nel 97,3 % nelle pazienti trattate con gonadotropine ipofisarie ed in una percentuale significativamente inferiore nelle pazienti trattate con antiestrogeni (86,6 %) o con associazioni di antiestrogeni e gonadotropine (83,3 %).

Il raggiungimento dell'ovulazione è stato ottenuto nell'87,3 % dei casi in cui si era giunti alla presenza di un large follicle.

Nelle pazienti trattate con GnRH l'ovulazione si è presentata nel 100 % dei casi. Valori percentuali non significativamente differenti si sono riscontrati quando si somministrava Pergonal (85,6 %) o Pergonal ed HCG (87,9 %) ovvero Metrodin (92,6 %) o Metrodin ed HCG (92,0 %). Una significativa differenza di incidenza dell'ovulazione si è osservata tra i gruppi trattati con antiestrogeni (73,5 %) o associazione di antiestrogeni e gonadotropine ipofisarie (57,9 %) e quelli trattati con antiestrogeni ed HCG (91,7 %) e associazioni di antiestrogeni, HMG ed HCG (81,8 %).

Il raggiungimento della gravidanza si è verificato nel 26,2 % dei casi in cui si era ottenuta l'ovulazione. Tale evento è risultato significativamente più frequente nei casi trattati con GnRH e con schemi terapeutici nei quali era stata associata la gonadotropina corionica.

Delle gravidanze ottenute, 227 si sono avute durante cicli di terapia nei quali si era instaurato un quadro di OHS, 76 in cicli nei quali tale complicanza non si è verificata (tabella 3).

Un quadro di OHS si è instaurato complessivamente nel 24,1 % dei casi che avevano raggiunto in seguito alla stimolazione ovarica almeno la presenza di un large follicle (tabella 4). In particolare si è avuta una incidenza del 20,4 % di casi di OHS lieve,

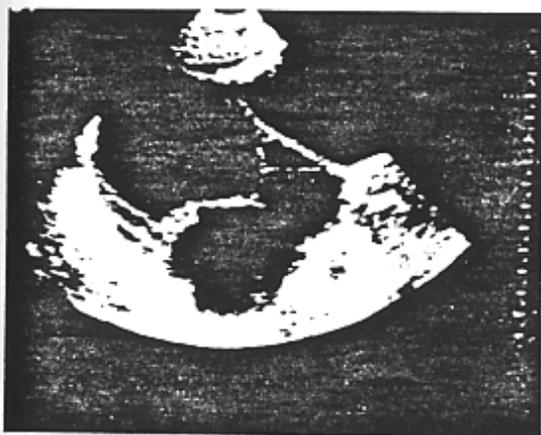


Fig. 1. — Iperstimolazione ovarica: aspetto ecografico della forma prevalentemente follicolare.



Fig. 2. — Iperstimolazione ovarica: aspetto ecografico della forma mista.

del 3,2 % di OHS moderata e dello 0,6 % di OHS severa.

L'incidenza della OHS lieve non presenta differenze significative a seconda della terapia effettuata, mentre si osserva una preponderanza della OHS moderata nei casi trattati con HCG e la comparsa di forme severe di OHS esclusivamente in casi trattati con HCG.

Dalle osservazioni effettuate sulle modificazioni morfostrutturali nei casi di OHS studiati, si sono potute differenziare le seguenti forme:

1) forma prevalentemente *follicolare* (figura 1), caratterizzata ecostrutturalmente da un aspetto multicistico delle gonadi con formazioni follicolari di diametro variabile,

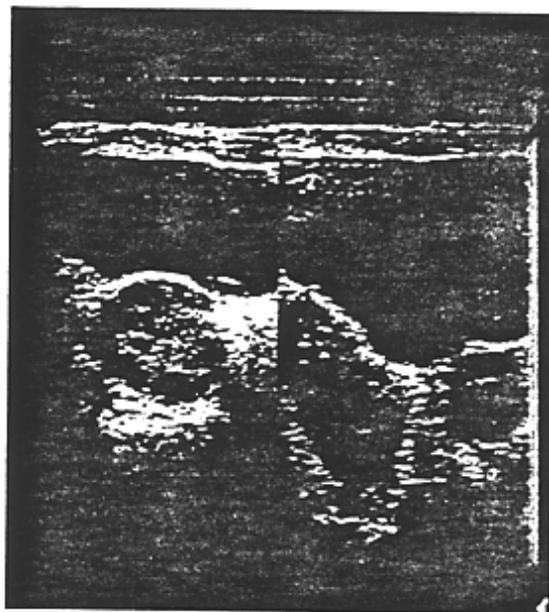


Fig. 3. — Iperstimolazione ovarica: aspetto ecografico della forma parenchimale.

strettamente addossate le une alle altre con interposizione della sola parete follicolare. Il parenchima ghiandolare non è rilevabile;

2) forma *mista* (fig. 2) con presenza di plurime formazioni follicolari che risultano peraltro separate da tralci di parenchima ghiandolare dello spessore superiore a 5 mm;

3) forma prevalentemente *parenchimale* (fig. 3) in cui l'ovaio appare di dimensioni aumentate rispetto alla condizione di base, risultando peraltro la sua ecostruttura di aspetto compatto con presenza di un ridotto numero di formazioni follicolari ben separate dallo stroma.

Nelle tabelle 5, 6 e 7 viene riportata l'incidenza dei tre tipi di alterazione morfologica a seconda dei trattamenti farmacologici effettuati e dalla gravità dell'OHS. Si può notare come la forma follicolare sia la più frequentemente riscontrabile (70,5 % dei casi) rispetto alla forma mista (27 % dei casi) ed a quella parenchimale (2,5 % dei casi) che è risultata solo di occasionale riscontro.

La forma follicolare è stata riscontrata in casi di OHS sia lieve che moderata che severa; la forma mista in casi di OHS lieve e moderata; la forma parenchimale, infine, solo in casi di OHS lieve.

TABELLA 4. — Incidenza e gravità della iperstimolazione ovarica a seconda della terapia praticata.

CASI DI IPERSTIMOLAZIONE OVARICA							
N. paz.	Terapia	Lieve		Moderata		Severa	
		N.	%	N.	%	N.	%
155	CLO/NOL	29	18,7	—	—	—	—
84	+ HCG	18	21,4	2	2,4	—	—
153	PER	33	21,6	1	0,7	—	—
422	+ HCG	99	23,5	17	4,0	2	0,5
84	MET	13	15,5	1	1,2	—	—
374	+ HCG	69	18,4	19	5,1	6	1,6
19	CLO/NOL + PER/MET	5	26,3	1	5,3	—	—
11	+ HCG	3	27,3	1	9,1	—	—
19	GnRH	—	—	—	—	—	—
1321		269	20,4	42	3,2	8	0,6

TABELLA 5. — Incidenza della forma follicolare di OHS a seconda della terapia praticata.

	Lieve	Moderata	Severa
Antiestrogeni:			
— Clomid	11	—	—
— Nolvadex	2	—	—
Gonadotropine:			
— Pergonal	24	—	—
— Metrodin	9	1	—
— Pergonal + Profasi	72	14	—
— Metrodin + Profasi	51	15	6
GnRH	—	—	—
Antiestrogeni + Gonadotropine:			
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin	3	1	—
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin + Profasi	2	—	—
— Clomid + Profasi	12	2	—

TABELLA 6. — Incidenza della forma mista di OHS a seconda della terapia praticata.

	Lieve	Moderata	Severa
Antiestrogeni:			
— Clomid	13	—	—
— Nolvadex	—	—	—
Gonadotropine:			
— Pergonal	7	1	—
— Metrodin	4	—	—
— Pergonal + Profasi	27	3	—
— Metrodin + Profasi	18	4	—
GnRH	—	—	—
Antiestrogeni + Gonadotropine:			
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin	2	—	—
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin + Profasi	1	—	—
— Clomid + Profasi	6	—	—

TABELLA 7. — Incidenza della forma parenchimale di OHS a seconda della terapia praticata.

	Lieve	Moderata	Severa
Antiestrogeni:			
— Clomid	5	—	—
— Nolvadex	—	—	—
Gonadotropine:			
— Pergonal	2	—	—
— Metrodin	1	—	—
— Pergonal + Profasi	—	—	—
— Metrodin + Profasi	—	—	—
GnRH	—	—	—
Antiestrogeni + Gonadotropine:			
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin	—	—	—
— Clomid + Pergonal e/o Metrodin + Profasi	—	—	—
— Clomid + Profasi	—	—	—

Commento

a) Raggiungimento del large follicle

Il raggiungimento del large follicle è stato ottenuto complessivamente in un elevato numero di cicli trattati (94,9%) ottenendosi una riuscita del 100% nelle pazienti trattate con GnRH, una riuscita intorno al 97% nelle pazienti trattate con gonadotropine ed una riuscita significativamente inferiore nelle pazienti trattate con antiestrogeni (86,6%) o con associazioni di antiestrogeni e gonadotropine (83,3%).

Riteniamo che l'elevato numero di casi nei quali si è ottenuta una buona risposta ovarica sia dovuto in prima istanza all'attento protocollo di monitoraggio della stimolazione.

L'elemento fondamentale in tale protocollo è rappresentato dall'indagine ecografica che fornisce una immediata e diretta immagine della risposta ovarica in base alla valutazione del numero e delle dimensioni dei follicoli in accrescimento.

Tali dati, associati alla valutazione quantitativa del $17\beta E_2$ ed allo studio dello score cervicale, permettono una ottimale modulazione della terapia nella fase di involuzione.

A tale riguardo, la relativa migliore efficacia della terapia basata sulla somministrazione di gonadotropine rispetto a quella con antiestrogeni può essere ricercata, probabilmente, nella maggiore facilità di modulazione nel tempo e nelle dosi delle gonadotropine ipofisarie.

Altro possibile motivo della differente efficacia dei due tipi di terapia farmacologica sopra riportati, può essere ricercato nella tendenza alla utilizzazione degli antiestrogeni nei casi di micropolicistosi più conclamata e quindi penalizzati, pur senza possibili quantificazioni, sulla possibilità di esito positivo.

Un discorso a parte merita la terapia con GnRH che, utilizzata solo in casi di amenorrea ipotalamica, con una efficacia del 100% ha dimostrato l'estrema specificità di questo trattamento nella patologia in oggetto.

b) Raggiungimento dell'ovulazione

Il raggiungimento dell'ovulazione è stato ottenuto nell'87,3% dei casi in cui si era giunti alla presenza di un large follicle.

In particolare i risultati ottenuti evidenziano come non vi sia una differenza significativa nella percentuale di ovulazioni tra il trattamento con sole gonadotropine ipofisarie e quello con gonadotropine ipofisarie ed HCG.

Al contrario un significativo incremento dell'ovulazione si è osservata tra i gruppi trattati con antiestrogeni o associazioni di antiestrogeni e gonadotropine ipofisarie ed in gruppi nei quali alla somministrazione di tali farmaci è seguita la somministrazione di HCG.

Questi dati porterebbero, pertanto, alla conclusione della non necessaria associazione della gonadotropina corionica al trattamento con gonadotropine ipofisarie, trattamento che al contrario troverebbe la sua

maggior utilità nella stimolazione con anti-estrogeni.

Per quanto riguarda i casi di stimolazione con GnRH, l'ovulazione si è verificata in tutti i casi, sottolineando ulteriormente la possibilità, con tale terapia, di una normalizzazione dell'attività follicolo-poietica ed ovulatoria dell'ovaio in pazienti affette da amenorrea ipotalamica.

c) Raggiungimento della gravidanza

Il raggiungimento della gravidanza si è verificato nel 26,2 % dei casi in cui si era ottenuta l'ovulazione.

In particolare i risultati ottenuti (tabella 2) evidenziano come tale evento sia risultato significativamente più frequente negli schemi terapeutici nei quali era stata associata la gonadotropina corionica per l'induzione dell'ovulazione.

Questo dato sottolinea l'importanza del ruolo svolto dall'HCG nelle fasi iniziali della gravidanza.

In circa il 75 % dei casi, la gravidanza si è instaurata in presenza di un quadro di OHS (tabella 4) nella maggior parte dei casi di grado lieve, più raramente di quadro moderato (7,9 % dei casi) o severo (1,8 %).

d) Iperstimolazione ovarica (OHS)

Un quadro di OHS si è verificato nel 24,1 % dei casi che avevano raggiunto, in seguito alla induzione farmacologica la presenza di un large follicle e nel 27,6 % dei casi di ovulazione.

La forma più frequentemente rilevata è stata la OHS lieve (84,3 % dei casi di OHS), mentre meno frequenti sono stati i casi di OHS moderata (13,2 %) e rari quelli di OHS severa (2,5 %).

Mentre non si sono osservate differenze significative nella comparsa di OHS lieve in rapporto ai vari schemi di terapia effettuata, si è avuta una preponderanza di quadri di OHS moderata in pazienti che erano state trattate anche con HCG e la comparsa di forme severe di OHS solo nelle pazienti alle quali era stata somministrata la gonadotropina corionica.

Questi dati sottolineano: a) che la frequente comparsa di quadri di OHS lieve nel corso dell'induzione farmacologica dell'ovulazione, si può considerare un effetto indesiderato della terapia, ma di scarsa rilevanza clinica; b) che è fondamentale il ruolo

svolto dall'HCG nello scatenare le forme più gravi di OHS; c) che il monitoraggio biofisico (ecografia) e biochimico ($17 \beta E_2$) nel corso della stimolazione ovarica può evitare la somministrazione di HCG in quei casi in cui si sia avuta una eccessiva produzione follicolare nella prima fase di induzione.

Le modificazioni dell'ovaio nei casi di OHS sono state fino ad oggi definite, in base all'immagine ecografica, di tipo « multicistico » o, più propriamente « multifollicolare » sottolineandosi in effetti con tale termine l'aspetto più eclatante delle modificazioni delle gonadi nell'OHS.

Nel nostro lavoro si è voluto, invece, per una valutazione più completa dei casi di OHS, prendere in considerazione, accanto alla componente follicolare, anche quella parenchimale.

Sono state così identificate tre differenti varianti morfologiche delle caratteristiche ovariche dell'OHS, definite: a) forma prevalentemente follicolare; b) forma mista; c) forma parenchimale.

Abbiamo, in effetti notato come l'aumento volumetrico delle gonadi rispetto alle condizioni di base, indice dell'iperstimolazione, sia provocato, nella maggior parte dei casi (forme follicolare e forme miste), da una esuberante proliferazione sia dal punto di vista numerico che biometrico di formazioni follicolari. Tali formazioni follicolari possono rappresentare da sole l'immagine ovarica, risultando strettamente addossate le une alle altre con l'interporsi della sola parete follicolare (forma prevalentemente follicolare), ovvero essere separate da tralci di parenchima dello spessore superiore a 5 mm (forma mista).

Di particolare interesse è risultato, peraltro, il rilievo di casi nei quali si è verificato, in seguito alla stimolazione ovarica, significativo aumento delle dimensioni delle gonadi tanto da potersi definire il quadro di OHS lieve, ma con prevalente rappresentazione del tessuto parenchimale e presenza solo di isolate formazioni follicolari di ridotte dimensioni (< 1 cm) (forma parenchimale).

Le osservazioni da noi effettuate indicano, pertanto, come, nella OHS, accanto alla più frequente e nota alterazione ecostrutturale della gonadi, caratterizzata dalla comparsa di plurime formazioni follicolari (forma pre-

valentemente follicolare e forma mista), si possa, se pur raramente, osservare una forma caratterizzata da una prevalente rappresentazione del parenchima dell'ovaio.

Tale forma può essere identificata solo in base alle variazioni biometriche delle gonadi rispetto al controllo effettuato prima della stimolazione, non osservandosi in particolare, in tale condizione, un incremento del $17 \beta E_2$ plasmatico.

Si può presumere che tale modificazione morfostrutturale possa dipendere da una maggiore recettività allo stimolo farmacologico della componente stromale del parenchima ovarico in particolari forme disfunzionali (ovaio policistico, ovaio sclerocistico).

Ulteriori e integrati studi su base biochimica ed anatomopatologica saranno, peraltro, necessari al fine di confermare questa ipotesi.

SUMMARY

A. Vizzone, P. Gentili, C. Giorlandino, A. Calugi, C. Nanni, E. Santini and M. A. Spina: Ovarian stimulation and hyperstimulation comparison between various pharmacological methods for the induction of ovulation. — The efficacy of various substances (gonadotropins, antiestrogens, combinations of the two, GnRH) in the stimulation of: a) follicular maturation, b) ovulation, c) pregnancy in 756 sterile women with anovulatory cycles.

Large follicle was obtained in 94.9% of the cases and, in particular, in 97% of the cases treated with gonadotropin. Ovulation was achieved in 87.3% of the cases in which a large follicle was obtained. It was also noted that HCG only increased the incidence of ovulation in cases treated with antiestrogens. Pregnancy was achieved in 26.2% of the cases in which ovulation was obtained and was significantly more frequent after treatment involving HCG.

GnRH was only used in cases of hypothalamic amenorrhea and was 100% successful in inducing both large follicle and ovulation. OHS arose in 24.1% of the cases, the OHS being slight in 20.4%, moderate in 3.2% and severe in 0.6%. The incidence of OHS did not vary

significantly in relation to the type of treatment given, though a preponderance of moderate OHS was noted in cases treated with HCG while severe forms only arose after HCG treatment.

Finally three echostructural variations of the morphological changes to the ovary in OHS are described: a) mainly follicular, b) mixed c) mainly parenchymal.

KEY WORDS. — Ovarian stimulation and hyperstimulation - Induction of ovulation.

[« Min. Gin. », 39, 429-436, (June) 1987 — A. Vizzone, P. Gentili, C. Giorlandino, A. Calugi, C. Nanni, E. Santini, M. A. Spina: « Stimolazione ed iperstimolazione ovarica. Confronto tra protocolli farmacologici di induzione dell'ovulazione »].

BIBLIOGRAFIA

- 1) Goldfarb A. F., Rankoff A. E.: « Experience with hyperstimulation syndrome during menotropin therapy ». In: Rosenberg E. (ed.): "Gonadotropin therapy in female infertility", pag. 225. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- 2) Leyendecker G., Wildt L.: « Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH in women with hypothalamic amenorrhoea ». J. Reprod. Fer., 69, 397, 1983.
- 3) O'Herlihy C., Papperrell R. J., Robinson H. P.: « Ultrasound timing of human chorionic gonadotropin administration in clomiphene stimulated cycles ». Obstet. Gynecol., 59, 40, 1982.
- 4) Marras R. P., Vargyas J. M., March C. M.: « Correlation of ultrasonic and endocrinologic measurements in human menopausal gonadotropin therapy ». Am. J. Obstet. Gynecol., 145, 417, 1983.
- 5) Mc Ardle C., Seibel M., Hann L. E., Weinstein F., Taymor M.: « The diagnosis of ovarian hyperstimulation (OHS): the impact of ultrasound ». Fertil. Steril., 39, 464, 1983.
- 6) Rankin R. N., Hutton L. C.: « Ovarian hyperstimulation syndrome ». J. Clin. Ultrasound, 9, 473, 1981.
- 7) Schwartz M., Jewelewicz R.: « The use of gonadotropins for induction of ovulation ». Fertil. Steril., 35, 3, 1981.
- 8) Smith D. H., Picker R. H., Sinosich M., Saunders D. M.: « Assessment of ovulation by ultrasound and estradiol levels during spontaneous and induced cycles ». Fertil. Steril., 33, 387, 1980.
- 9) Vargyas J. M., Marras R., Kletzky O., Mishell D.: « Correlation of ultrasonic measurement of ovarian follicle size and serum estradiol levels in ovulatory patients following clomiphene cytrate for in vitro fertilization ». Am. J. Obstet. Gynecol., 144, 559, 1982.

[Indirizzo degli Autori:

A. Vizzone
Via G. Galil, 54 - 00123 Roma]