

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
położnictwo

Ciąża u 47-letniej kobiety poddanej zabiegowi pozaustrojowego zapłodnienia z zastosowaniem komórki jajowej pobranej od dawczyni (IVF-OD)

Pregnancy of a 47-year old woman treated by in vitro fertilization using oocyte from a donor (IVF-OD)

Fulmańska Marta¹, Radowicka Małgorzata¹, Radwan Michał², Kalinka Jarosław³

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Gameta – Ośrodek Leczenia Niepłodności w Łodzi, Polska

³ Klinika Perinatologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Polska

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek ciąży, porodu i pólgu u 47-letniej kobiety z niepłodnością wtórną oraz z obciążonym wywiadem położniczym.

Ze względu na przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników oraz wiek pacjentki przeprowadzono zapłodnienie pozaustrojowe z wykorzystaniem oocyta pochodzącego od 21-letniej dawczyni (IVF-OD). Uzyskano ciążę pojedynczą, której przebieg powikłany był m.in.: nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami kardiologicznymi, obrzękami kończyn dolnych oraz zmianami żylakowatymi podudzi, cholestazą oraz nerwicą lękową. W wyniku cięcia cesarskiego w 37 hbd urodzono zdrowego noworodka. Dzięki rozwojowi technik wspomaganego rozrodu ciąży u kobiet w wieku okołomenopauzalnym będą stanowić narastający problem położniczy.

Słowa kluczowe: **zapłodnienie pozaustrojowe / donacja oocytów / perimenopauza /**

Abstract

The paper presents a case of pregnancy, childbirth and postpartum of a 47-year-old woman with secondary infertility and obstetric history. In vitro fertilization with oocyte derived from a 21-year donor (IVF-OD) was performed due to premature ovarian failure and age of the patient.

The treatment resulted in unifetal pregnancy, complicated by, among others: hypertension, cardiac problems, varicose veins in the lower limbs, elevated concentration of bile acids and anxiety neurosis. A healthy newborn was delivered at 37 hbd by cesarean section. Due to the development of techniques of assisted reproduction, pregnancies of perimenopausal women will pose a growing problem in modern obstetrics..

Key words: **in vitro fertilization / oocyte donation / perimenopause /**

Adres do korespondencji:

Marta Fulmańska
ul. Łupkowa 69, 91-527 Łódź
tel. 609-245-309 e-mail: martafulmanska@go2.pl

Otrzymano: 20.03.2011
Zaakceptowano do druku: 29.04.2011

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się tendencję wzrostową wieku kobiet podejmujących decyzję o macierzyństwie [1]. Wraz ze wzrostem wieku kobiety obniża się szansa na ciążę, a problem ten narasta zdecydowanie po 35 r.ż. Również wśród niektórych kobiet przed 35 r.ż. obserwujemy kryteria obniżonej rezerwy jajnikowej: małą liczbę pęcherzyków antralnych (AFC), niskie stężenie hormonu anty-Mullerowskiego (AMH), podwyższone stężenia FSH oraz estradiolu na początku cyklu [2, 3].

Zastosowanie oocytów dawczyni (OD) daje szansę na ciążę w sytuacjach, w których niemożliwe jest uzyskanie prawidłowych komórek jajowych. Dawstwo komórek jajowych po raz pierwszy zostało opisane w 1983 roku [4]. Pierwotnie wskazaniami do tej metody leczenia był zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajników (POF – *Premature Ovarian Failure*) dotyczący około 1% kobiet [5]. Innymi wskazaniami do zastosowania OD mogą być: dysgeneza gonad, wielokrotne niepowodzenia leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia, choroby dziedziczne oraz, czasami, naturalna menopauza. Z powyższych, najczęściej kontrowersji dotyczy zastosowania OD u kobiet po naturalnej menopauzie, tym bardziej, że wiek biorczyni, nawet powyżej 60 r.ż, nie stanowi dzisiaj przeszkody do uzyskania ciąży tą metodą [6]. Rodzi się więc pytanie o bezpieczeństwo przebiegu takich ciąż oraz porodów zarówno dla matki, jak i dziecka. Dotychczas większość badań dotycząca tych zagadnień koncentrowała się na kobietach ciężarnych po 35 lub ewentualnie po 40 r.ż.

Opis przypadku

47-letnia pacjentka z niepłodnością wtórną na tle pierwotnej niewydolności jajników od około roku. W wywiadzie m.in.:

- W 1986 roku (w 23 r.ż.) ciąża spontaniczna o prawidłowym przebiegu, zakończona porodem w 41 hbd drogą cesarskiego cięcia.
- W przebiegu pooperacyjnym zapalenie otrzewnej leczone zachowawczo.
- Między 1993 a 1999 rokiem pacjentka stosowała antykoncepcję (wkładkę wewnątrzmaciczną, tabletki antykoncepcyjne).
- Od 2001 roku (w 38 r.ż.), wraz z nowym partnerem, rozpoczęła starania o dziecko. Przez dwa lata stosowania metody kalendarzykowej dwukrotnie zaszła w ciążę, obie zakończyły się poronieniami samoistnymi w 8 i 6 hbd.
- W 2005 roku (w 42 r.ż.) zgłosiła się do kliniki leczenia niepłodności. Stwierdzono dwa mięśniaki macicy o średnicy 54 i 33 mm, które zostały wyluszczone. Badania hormonalne (FSH, LH) w normie.
- W 2006 roku (w 43 r.ż.), pomimo zaawansowanego wieku, na wyraźną prośbę pacjentki, wykonano 2 próby inseminacji domacicznych, które nie przyniosły efektu. Zaproponowano wówczas leczenie metodą pozaustrojowego zapłodnienia z zastosowaniem komórki jajowej dawczyni (IVF-OD).
- Z powodów osobistych para trafiła ponownie do kliniki dopiero trzy lata później (2009 r). Wskazaniem do zastosowania IVF-OD były objawy niewydolności jajników (nieregularnie krwawienia miesięczne, wysokie FSH, niskie AFC). Pacjentka zdecydowała się na próbę leczenia

metodą IVF z zastosowaniem nasienia męża oraz komórki jajowej pobranej od zdrowej, 21-letniej dawczyni.

- *Endometrium* przygotowano według schematu: 17 β -estradiol (4 i 6mg dziennie) przez 14 dni, następnie 17 β -estradiol (6mg dziennie) + dydrogesteron (30mg dziennie). Podjęto decyzję o przeniesieniu do macicy (ET) dwóch zarodków w stadium balstocysty (klasa 4 AA) w 5 dniu od rozpoczęcia stosowania dydrogesteronu. Po ET w suplementacji fazy lutealnej stosowano: 17 β -estradiol (6mg dziennie), dydrogesteron (30mg dziennie) do dnia wykonania testu ciążowego.

Przebieg ciąży:

- Stwierdzono ciążę pojedynczą. Początkowo przebieg ciąży prawidłowy. Stwierdzono mięśniak śródścienny na przedniej ścianie macicy o wymiarach: 29x14 mm oraz w dniu macicy o wymiarach: 24x15 mm.
- W 12 hbd wykonano badanie prenatalne: test podwójny standaryzowany do wieku dawczyni oocyta, wynik negatywny.
- W 18 hbd pacjentka hospitalizowana z powodu poronienia zagrażającego, leczona Duphaston 3x1tabl., Kaprogest 500 mg i.m.
- Od 28h bd pacjentka przyjęta do Kliniki Perinatologii UM w Łodzi z powodu nadciśnienia tętniczego (160/100mmHg) bez białkomoczu z towarzyszącą tachykardią do 130/min, uczuciem duszności i kołataniem serca. W badaniu kardiologicznym stwierdzono napady częstoskurczu nadkomorowego. Zastosowano: Dopegyt 3x1tabl, Diprophylinum 3x1tabl, Isoptin 120mg 2x1tabl.
- W trakcie pobytu w szpitalu stwierdzono podwyższone stężenia kwasów żółciowych (8,6 μ mol/l). Rozpoczęto leczenie podając Ursofalk 3x1 tabl. oraz Essentiale forte 3x1 tabl.
- Od 30 hbd pojawiły się obrzęki kończyn dolnych oraz zmiany żylakowate podudzi. W badaniu USG-D potwierdzono żylaki bez cech zakrzepicy, włączono Clexane 40 mg/dobę.
- W ostatnich tygodniach wystąpiła, nasilająca się do porodu, nerwica lękowa.
- W 37 hbd rozpoczął się poród zakończony cięciem cesarskim ze względu na wiek pacjentki, nadciśnienie tętnicze, częstoskurcz napadowy oraz stan po operacji mięśniaków macicy. Pacjentka urodziła córkę o masie 3170g, 52cm długości z punktacją w skali Apgar po pierwszej minucie 9 pkt; przebieg porodu bez powikłań.
- W trakcie porodu pacjentka przyjmowała: Cyclo3fort, Ursocam, Esseliv oraz albuminy 20% i Zinacef. W porożu nasiliły się objawy nerwicy lękowej. Po konsultacji psychiatrycznej przyjmowała Zotral w dawce 50mg na dobę; z tego względu nie karmiła piersią.

Dyskusja

W omawianym przypadku do leczenia metodą IVF-OD została zakwalifikowana pacjentka z niepłodnością wtórną spowodowaną pierwotną niewydolnością jajników, która, ze względów osobistych, późno (po 45 r.ż) podjęła decyzję o macierzyństwie.

Skrajnie niska rezerwa jajnikowa lub zespół POF jest coraz częstszą przyczyną zgłoszeń par do lekarzy zajmujących się leczeniem niepłodności.

Cięża u 47-letniej kobiety poddanej zabiegowi pozaustrojowego zapłodnienia...

Kluczową rolę dla szansy na ciążę ma wiek dawczyni i jakość komórki jajowej. Według raportu z 2010 roku opublikowanego w USA przez Federalne Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (*Center for Disease Control and Prevention – CDC*) wiek kobiet poddających się zabiegowi *in vitro* odgrywa tylko minimalną rolę, gdy do zabiegu użyte są oocyty pochodzące od młodych dawczyń. Odsetek powożeń wynosi około 55% przy minimalnych różnicach pomiędzy grupami wiekowymi biorczyń [7].

W przypadku niepłodności męskiej spowodowanej azoospermia podobny problem istniał do chwili wprowadzenia banków nasienia. Dało to realną szansę na posiadanie dziecka tym parom [8]. W przeciwieństwie do tego, w przypadku braku możliwości otrzymania prawidłowych komórek jajowych, pozyskanie komórek od dawczyni jest trudniejsze. Jest to związane m.in. z koniecznością stymulacji owulacji oraz przezpochwową punkcją jajników w znieczuleniu ogólnym dożylnym. Dodatkowo przez wiele lat problemem był brak skutecznych metod mrożenia komórek jajowych. Dzięki udoskonaleniu metod wtryfikacji uszkodzenia komórek jajowych nie przekraczają obecnie 5%. Otworzyło to drogę do powstania również banków komórek jajowych [9].

Po wprowadzeniu IVF-OD odnotowano bardzo kontrowersyjne przypadki ciąży u kobiet nawet po 60 r.ż. [6]. Dostępna wiedza medyczna umożliwia „złamanie wielu barier” jednak, poza skrajnie kontrowersyjnymi przypadkami wymienionymi powyżej, problemem pozostaje odpowiedź na pytanie o bezpieczeństwo płodu i kobiet pomiędzy 40 r.ż. a średnim wiekiem menopauzy (około 50 r.ż.).

Publikacje sugerują zwiększone ryzyko powikłań w ciąży wśród biorczyń komórek jajowych będących po 45 r.ż. Wśród tych powikłań najczęściej wymienia się: krwawienie w pierwszym trymestrze ciąży, nadciśnienie indukowanie ciążą (PIH), cukrzycę ciążową, ciążę wielopłodową oraz zwiększony odsetek cięć cesarskich [10, 11, 12, 13]. Dodatkowo, u biorczyń po 50 r.ż., w porównaniu do biorczyń młodszych, zaobserwowano częściej występującą cukrzycę ciążową (GDM) oraz ciążę wielopłodową [14]. Jolly i wsp. w retrospektywnej analizie 385 120 ciąż pojedynczych spontanicznych, u ciężarnych między 35 a 40 r.ż., stwierdzili istotny wzrost ryzyka wystąpienia: cukrzycy ciężarnych, łożyska przodującego, położenia miednicowych, zabiegowych porodów drogą pochwową, krwawień poporodowych, porodów przedwczesnych oraz ciąży obumarłej [15].

Z kolei w najnowszym opracowaniu z 2010 r. Yogev i wsp. ocenili częstość powikłań występujących w ciąży spontanicznej i porodzie u matek powyżej 45 r.ż. Autorzy stwierdzili istotnie częstsze występowanie u nich cukrzycy ciężarnych (17%), nadciśnienia tętniczego (19,7%) oraz porodu przedwczesnego (poniżej 34 hbd) [16]. W badaniu Dildy i wsp. aż 46,8% kobiet po 45 r.ż. miało komplikacje w czasie ciąży; głównie cukrzycę i nadciśnienie [17]. Należy pamiętać, iż obecnie odsetek ciąż po 45 r.ż. wynosi od 0,2 do 0,6% [16,17].

Z drugiej strony wydaje się, że w wielu przypadkach nie sam wiek ciężarnych stanowi problem medyczny, a raczej fakt częstszego występowania różnego rodzaju chorób u kobiet po 45 r.ż., mogących negatywnie wpływać na przebieg ciąży i porodu [17]. Oprócz nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy ciężarnych do takich zaburzeń zaliczamy m.in.: mięśniaki macicy, żylaki kończyn dolnych, zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz zaburzenia psychiczne.

Należy zaznaczyć, iż wszystkie te zaburzenia obserwowano w trakcie ciąży i porodu w opisywanym przypadku. Według Hsieh i wsp. późny wiek ciężarnych istotnie łączy się z pogorszeniem wyników perinatalnych, w tym: wzrostem porodów przedwczesnych przed 34 hbd, niższą punkcją Apgar oraz większym ryzykiem zgonu noworodka [18]. Obserwacje te potwierdzają także badania Delbaere'a i wsp., które wskazują, że po wykluczeniu tzw. czynników zakłócających, już wiek matki >35 r.ż. jest niezależnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego, LBW oraz zgonu okołoporodowego [19].

Sheffer-Mimouni i wsp. przeanalizowali przebieg ciąży po IVF-OD. Stwierdzili oni, że aż 30,6% tych ciąż dotyczyło pacjentek po 45 r.ż., a nadciśnienie tętnicze wystąpiło w przebiegu ciąży u 27,6% kobiet, cukrzyca ciężarnych u 23,9%, a krwawienia w I trymestrze u 43,3% ciężarnych. Pomimo tego wyniki neonatologiczne były ocenione przez autorów jako pozytywne [20]. Należy podkreślić, iż większość oocytów w ciążach po IVF-OD pochodzi od młodszych kobiet, przez co ciążę te mogą być relatywnie zdrowsze niż ciążę pochodzące od kobiet po 45 r.ż.

W ciążach po IVF-OD jednym z najważniejszych problemów pozostaje odpowiednia diagnostyka prenatalna. Według Donnelfelda i wsp. w ciążach powstałych z zastosowaniem komórki jajowej dawczyni użycie wieku dawczyni w celach określenia ryzyka aneuploidii zamiast wieku biorczyni istotnie zmniejsza odsetek wyników fałszywie dodatnich oraz zwiększa efektywność skryningu prenatalnego [21]. Obserwacje te znajdują pełne potwierdzenie w testach prenatalnych wykonanych w opisywanym przez nas przypadku.

Podsumowanie

Dawstwo oocytów jest powszechnie stosowaną metodą leczenia w przypadku POF oraz chęci macierzyństwa po wcześniejszej menopauzie. Metoda ta umożliwia uzyskanie ciąży u kobiet w bardzo późnym wieku, co rodzi pytanie o górną granicę wieku biorczyni komórek jajowych. Trudno jest dziś jednoznacznie ustalić jaka powinna być ta granica. Większość ośrodków uznaje, że powinien to być 45 lub 50 r.ż., głównie ze względu na większą częstość schorzeń ogólnoustrojowych u kobiet po 40 r.ż.

Ważnym czynnikiem podczas kwalifikacji biorczyń do procedury IVF-OD powinno być szczegółowe badanie internistyczne, a uzyskana ciąża powinna być traktowana jak ciąża wysokiego ryzyka. Obecnie odpowiednie prowadzenie ciąży u kobiet po 45 r.ż. daje szansę na zdrowe macierzyństwo.

Piśmiennictwo

1. Ventura S, Abma J, Mosher W, Henshaw S. Estimated pregnancy rates for the United States, 1990-2005: an update. *Natl Vital Stat Rep.* 2009, 58, 1-14.
2. Styer A, Toth T. Antral follicle count in clinical practice: building the bridge from ovarian reserve to in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2011, 95, 480-481.
3. McIlveen M, Skull J, Ledger W. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007, 22, 778-785.
4. Buster J, Bustillo M, Thorneycroft I, [et al.]. Non-surgical transfer of an in-vivo fertilised donated ovum to an infertility patient. *Lancet.* 1983, 1, 816-817.

5. Coulam C. Premature gonadal failure. *Fertil Steril*. 1982, 38, 645-655.
6. Antinori S, Gholami G, Versaci C, [et al.]. Obstetric and prenatal outcome in menopausal women: a 12-year clinical study. *Reprod Biomed Online*. 2003, 6, 257-261.
7. Raport CDC 2007. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.html>
8. Sherman J. Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: state of the art of human semen banking. *Fertil Steril*. 1973,24, 397-412.
9. Cobo A, Domingo J, Pérez S, [et al.]. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2008, 10, 268-273.
10. Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod*. 1998, 13, 483-490.
11. Abdalla HI Billett A, Kan A, [et al.]. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998, 105, 332-337.
12. Blanchette H. Obstetric performance of patients after oocyte donation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 168, 1803-1807.
13. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, [et al.]. Oocyte donation in Israel: a study of 1001 initiated treatment cycles. *Hum Reprod*. 1998, 13, 1819-1824.
14. Paulson R, Boostanfar R, Saadat P, [et al.]. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA*. 2002, 288, 2320-2323.
15. Jolly M, Serbie N, Harris J, [et al.]. The risk associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Human Reprod*. 2000, 15, 2433-2437.
16. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, [et al.]. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010, 203, 508.e1-7.
17. Dildy G, Jackson G, Fowers G, [et al.]. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol*. 1996, 175, 668-674.
18. Hsieh T, Liou J, Hsu J, [et al.]. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010, 148, 21-26.
19. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, [et al.]. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007, 135, 41-46.
20. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, [et al.]. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Human Reprod*. 2002, 17, 2636-2640.
21. Donnenfeld A, Icke K, Pargas C, Dowman C. Biochemical screening for aneuploidy in ovum donor pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2002, 187, 1222-1225.

**Symposium
Polskiego Towarzystwa Menopauzy
i Andropauzy**

***Najnowsze trendy w diagnostyce i terapii
u kobiet w okresie menopauzy***

Kazimierz Dolny n/Wisłą

18 czerwca 2011 r.

Hotel „Król Kazimierz”

K O M U N I K A T I

W dniu 18 czerwca 2011 roku w Kazimierzu nad Wisłą odbędzie się Symposium Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy poświęcone najnowszym trendom w medycynie menopauzy.

Tematyka wykładów będzie obejmować następujące zagadnienia:

- *Wulwodynia problem interdyscyplinarny, który dotyczy również kobiet pomenopauzalnych.*
- *Ultraniskodawkowa doustna MTH – niezrealizowane marzenia czy wreszcie rzeczywistość?*
- *Suplementacja witaminą D – czy tylko osteoprotekcja?*
- *Kiedy operacja slingowa może pogorszyć nietrzymanie moczu?*
- *Hormonoterapia transdermalna – dla wszystkich czy tylko dla niektórych pacjentek?*
- *Najnowsze doniesienia na temat bezpieczeństwa MTH dla gruczołu piersiowego.*
- *Hyperplasia endometrii – kiedy nie operować?*
- *Endometriozę w wieku przedmenopauzalnym – jak leczyć?*
- *Czy spadek libido po menopauzie ma podłoże hormonalne?*
- *Niewydolność żylna u kobiet pomenopauzalnych.*
- *Endokrynopatie u kobiety pomenopauzalnej – wskazówki praktyczne.*
- *Nowości w zakresie kosmetyologii w odniesieniu do kobiety w wieku menopauzalnym.*
- *Embolizacja tętnic macicznych – gdzie jesteśmy po 20 latach doświadczeń?*

Po obradach planowane jest towarzyskie spotkanie plenerowe w przepięknej scenarii uroczego Kazimierza.

Oplata rejestracyjna w przypadku jej opłacenia przed 30 kwietnia 2011 r. wynosi:

- dla członków PTMA (z aktualnie opłaconymi składkami członkowskimi) – 200,00 PLN;
- dla pozostałych uczestników – 300,00 PLN.

Oplata ta obejmuje: wstęp na salę obrad oraz materiały sympozjalne (planujemy druk opracowań poglądowych związanych z tematyką wykładów).
Udział w spotkaniu towarzyskim – 100,00 PLN.

Informacje na temat Symposium oraz formularze uczestnictwa dostępne są na stronie internetowej:

www.3gin.am.lublin.pl

Na stronie tej dostępne są również informacje na temat członkostwa w PTMA.

Ze względu na ograniczoną liczbę miejsc prosimy o jak najszybsze dokonanie wpłaty rejestracyjnej i odesłanie wypełnionego formularza uczestnictwa na wskazany na nim adres.

Do zobaczenia w czerwcu w Kazimierzu nad Wisłą!

Prezes PTMA

Prof. zw. dr hab. n. med. **Tomasz Paszkowski**