

## LA GESTIONE DELLA SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Aggiornamenti da:

### **Green-top Guideline No. 5 (Settembre 2006)**

### **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists**

La sindrome da iperstimolazione ovarica (SIO) è una malattia sistemica causata dalla produzione di sostanze vasoattive da parte delle ovaie iperstimolate.

La fisiopatologia è caratterizzata dall'aumento della permeabilità capillare con perdita di liquido dal compartimento vasale, accumulo di fluidi nel terzo spazio e disidratazione intravascolare.

Complicanze gravi comprendono la tendenza a sviluppare trombosi, disfunzioni renali ed epatiche e distress respiratorio acuto (ARDS).

Sebbene la vera incidenza di mortalità da SIO sia sconosciuta e probabilmente sottostimata, i decessi da SIO sono molto rari.

Le cause di morte riportate comprendono ARDS (due casi), infarto cerebrale (due casi) e sindrome epato-renale in una donna affetta da epatite C (un caso).

#### **INCIDENZA**

Le pazienti devono essere informate che le forme lievi di SIO sono comuni (fino al 33% del cicli IVF), mentre le forme moderate e severe si manifestano nel 3-8% dei cicli.

#### **DIAGNOSI**

La *diagnosi classica* si basa su una *storia clinica* di stimolazione ovarica con gonadotropine o antiestrogeni (clomifene) seguita dai *sintomi classici* che sono: distensione addominale, dolore addominale, nausea e vomito.

La *diagnosi differenziale* si deve porre con: complicazione di una cisti ovarica (torsione o emorragia), infezione pelvica, emoperitoneo, gravidanza ectopica e appendicite.

#### **CLASSIFICAZIONE**

Ogni caso deve essere classificato secondo la tabella 1.

La gestione della SIO è guidata dalla severità della condizione, che può variare nel tempo.

La suddivisione della SIO in "precoce" e "tardiva", in base al momento di insorgenza, può essere utile nel determinare la prognosi.

La SIO che si presenta entro 9 giorni dalla somministrazione della dose ovulatoria di HCG (Ovitrelle, Gonasi o Pregnyl) riflette spesso l'eccessiva risposta ovarica e l'effetto scatenante della somministrazione di HCG esogeno sulla maturazione follicolare finale.

La SIO che si presenta dopo questo periodo riflette la stimolazione da parte dell'HCG endogeno prodotto da una gravidanza iniziale.

La SIO tardiva è spesso più grave e duratura di quella precoce.

**Tabella 1. Classificazione delle gravità della SIO**

| <b>Grado</b> | <b>Sintomi</b>  |
|--------------|---|
| Lieve        | Addome disteso<br>Dolore addominale lieve<br>Ovaie con diametro <8 cm*  |
| Moderata     | Dolore addominale moderato<br>Nausea ± vomito<br>Evidenza ecografica di ascite<br>Ovaie con diametro 8-12 cm*                                 |
| Grave        | Ascite clinicamente evidente (± idrotorace)<br>Oliguria<br>Emoconcentrazione: ematocrito >45%<br>Ipoproteinemia<br>Ovaie con diametro >12 cm* |
| Critica      | Ascite tesa o idrotorace ampio<br>Emoconcentrazione: ematocrito >55%<br>Globuli bianchi >25000/ml<br>Oligo/anuria<br>Tromboembolia<br>ARDS    |

\* il diametro follicolare può non essere correlato con la gravità della SIO in caso di riproduzione assistita a causa dell'effetto dell'aspirazione follicolare.

### **DONNE A RISCHIO DI SIO**

Sono ovviamente tutte le donne sottoposte a stimolazione ovarica. Le donne a *alto rischio* di sviluppare una SIO includono le donne con micropolicistosi ovarica, età inferiore a 30 anni, uso di agonisti del GnRH, sviluppo di molti follicoli durante la stimolazione, esposizione a LH/HCG a precedenti episodi di SIO.

### **TRATTAMENTO AMBULATORIALE**

Il trattamento della SIO lieve e molti casi di SIO moderato può avvenire senza necessità di ricovero.

Analgesia con paracetamolo è appropriata, mentre i FANS non devono essere usati.

Le donne devono essere incoraggiate a bere in base alla sete, piuttosto che in eccesso.

L'esercizio fisico ed i rapporti sessuali devono essere evitati, per timore di danni o torsione delle ovaie iperstimate.

Le donne devono continuare il supporto luteale con HCG, mentre il supporto con HCG è controindicato.

La valutazione comprende di solito *l'esame clinico*, comprensivo di peso corporeo e circonferenza addominale, e *l'ecografia pelvica*, per misurare il diametro ovarico e ricercare la presenza di ascite. *Gli esami di laboratorio* utili nel valutare la gravità della SIO sono l'emoglobina, l'ematocrito, la creatinina sierica, gli elettroliti e i test di funzionalità epatica. La valutazione dei valori di base può essere di aiuto a seguire l'evoluzione del quadro clinico.

E' appropriato eseguire una rivalutazione dopo 2-3 giorni, ma in caso di aumento del dolore o della distensione addominale, accorciamento del respiro o contrazione della diuresi è necessaria una rivalutazione urgente. Nelle donne che concepiscono il monitoraggio deve proseguire nel tempo, mentre la risoluzione del quadro è anticipata in assenza di gravidanza, di solito al momento della mestruazione.

## TRATTAMENTO IN REGIME DI RICOVERO

Le donne con iperstimolazione grave devono essere ricoverate. Anche le donne con SIO moderata devono essere ricoverate qualora il trattamento farmacologico per via orale non riesca a controllare il dolore e/o la nausea. Il ricovero deve essere anche valutato per le pazienti in cui sia difficile eseguire il monitoraggio da esterne, fino alla risoluzione del quadro clinico.

Le donne con SIO critica necessitano prontamente di ricovero in terapia intensiva. In questi casi l'approccio deve multidisciplinare e coinvolgere colleghi con esperienza di terapia intensiva.

## COME TRATTARE I SINTOMI DELLA SIO?

Per il dolore il trattamento migliore è con *paracetamolo* o con oppiacei per via orale o parenterale, se necessario. I FANS sono controindicati, per il rischio di compromissione della funzionalità renale.

Gli *antiemetici* devono essere quelli utilizzabili in caso di gravidanza precoce, come proclorperazina (Stemetil), metoclopramide (Plasil) e ciclizina.

Il trattamento è fondamentalmente sintomatico fino alla risoluzione spontanea del quadro clinico. E' importante il controllo di dolore e nausea. La nausea è usualmente legata all'accumulo di ascite e troverà sollievo in quelle misure che riducano la distensione addominale.

Un *counselling* di supporto alla paziente e al partner rassicurerà ed allevierà la componente ansiosa.

## COME MONITORIZZARE LA DONNA CON SIO?

Aumento del dolore addominale, oliguria, aumento di peso e/o di circonferenza addominale, affanno respiratorio indicano un aggravamento della SIO. La valutazione clinica deve comprendere la valutazione dello stato di idratazione e del sistema cardiorespiratorio. L'esame addominale deve rilevare il grado di distensione, la palpabilità delle ovaie, la presenza o assenza di ascite e ileo paralitico.

*Peso e circonferenza addominale* devono essere registrati giornalmente dal ricovero fino alla dimissione. Il *bilancio di entrata e uscita dei liquidi* deve essere fatto almeno giornalmente o più spesso nelle donne disidratate o con apporto liquido endovenoso. Un'urina inferiore a 1000 ml/giorno o bilancio dei liquidi persistentemente positivo devono essere motivo di preoccupazione.

*L'emoconcentrazione* è una misura delle gravità della SIO e può essere misurata dal rialzo di emoglobina ed ematocrito. *L'aumento dei globuli bianchi* indica una risposta dell'organismo allo stress sistemico. *L'iponatremia*, osservata nel 56% dei casi di SIO grave, può essere legata a diluizione come risultato della ipersecrezione di ormone antidiuretico. Sebbene *l'ipoperfusione renale* secondaria all'ipovolemia o all'ascite tesa porti a oliguria in circa un terzo delle donne con SIO severa, l'insufficienza renale acuta è rara. Anomalie dei test di funzionalità epatica si hanno nel 25-40% dei casi di SIO e di solito si normalizzano con la risoluzione della malattia.

*L'ecografia pelvica* valuta la dimensione delle ovaie e il grado di accumulo di liquido in addome. *La radiografia del torace* è indicata in donne con sintomi respiratori e segni di idrotorace, infezione respiratoria o embolia polmonare. *Un'ecografia del torace* può aiutare la diagnosi di idrotorace. Un *elettrocardiogramma* deve essere eseguito se si sospetta un embolia polmonare o un versamento pericardico, che può essere confermato da un *ecocardiografia*.

**Tabella 2. Monitoraggio in regime di ricovero del paziente con SIO**

| Valutazione              | Misure  |
|--------------------------|---|
| Anamnesi e esame clinico | Dolore<br>Affanno respiratorio<br>Idratazione<br>Peso<br>Cardiovascolare<br>Frequenza cardiaca, pressione sanguigna<br>Circonferenza addominale, distensione, ascite<br>Registrazione entrate e uscite di liquidi   |
| Accertamenti             | Emocromo<br>Emoglobina, ematocrito, globuli bianchi<br>Urea e elettroliti<br>Test funzionalità epatica<br>Valutazione basale della coagulazione<br>Ecografia pelvica (diametro ovaie e ascite)<br>RX torace o ecografia (se sintomi respiratori)<br>ECG e ecocardiografia (sospetto versamento pericardico) |

### IL BILANCIO DEI FLUIDI APPROPRIATO

Permettere alla donna di *bere in base alla sete* rappresenta l'approccio più fisiologico al ripristino del volume ematico, evitando il rischio di ipervolemia o di peggioramento dell'ascite che può conseguire a una terapia endovenosa eccessiva. Antidolorifici ed antiemetici dovrebbero facilitare l'assunzione orale di liquidi ma, in caso questo sia impossibile, è indicata la somministrazione endovenosa di soluzione fisiologica. La maggior parte delle donne necessita di un'assunzione di liquidi di 2-3 litri al giorno, sulla base di una stretta valutazione del bilancio entrata/uscita.

Le donne con SIO grave con *persistente oliguria ed emoconcentrazione* nonostante l'iniziale ripristino della volemia mediante infusione di colloidali possono necessitare di un monitoraggio invasivo e devono essere valutati con l'anestesista.

*I diuretici devono essere evitati* perché riducono il volume vascolare, ma possono avere un ruolo, se usati con cura e adeguato monitoraggio emodinamico, nei casi in cui l'oliguria persiste nonostante il ripristino di un adeguato volume intravascolare e una normale pressione intraddominale.

Le donne con emoconcentrazione (Hb > 14 g/dl o ematocrito >45%) necessitano di una reidratazione iniziale pari a 1000 ml di soluzione salina in un'ora. Se persiste l'emoconcentrazione e/o un'urina inferiore a 0,5 ml/kg/ora bisogna somministrare soluzioni di colloidali. Se emoconcentrazione e oliguria persistono nonostante queste misure, bisogna valutare una paracentesi.

Ulteriori valutazioni richiedono il monitoraggio della pressione venosa centrale e devono coinvolgere l'anestesista.

### COME GESTIRE ASCITE E VERSAMENTI?

La paracentesi deve essere considerata nelle pazienti con non sopportano più la distensione addominale o hanno difficoltà respiratorie o quando l'oliguria persiste nonostante il ripristino della volemia.

Deve essere eseguita sotto guida ecografica per evitare la puntura accidentale delle ovaie ipervascolarizzate.

Occorre valutare una somministrazione vascolare di colloidali quando si drenano quantità importanti di liquido ascitico.

Il drenaggio dell'ascite risolve da solo l'idrotorace, se presente, ma se questo persiste deve essere drenato separatamente.

### **COME GESTIRE IL RISCHIO TROMBOTICO?**

La *tromboprofilassi* deve essere eseguita in tutte le donne ricoverate per SIO e deve continuare almeno fino alla dimissione se non più a lungo, in base ai fattori di rischio presenti.

L'incidenza riportata di trombosi in caso di SIO varia da 0,7% a 10%, con una preferenza per la metà superiore del corpo e i vasi arteriosi.

Si raccomanda l'utilizzo di calze per il supporto venoso e eparina a dosi profilattiche.

### **QUANDO E' INDICATO L'INTERVENTO CHIRURGICO?**

Nei casi con torsione dell'annessi o altri problemi sopravvenuti richiedenti la chirurgia.

### **SIO E GRAVIDANZA**

La SIO grave si associa spesso alla gravidanza. Le pazienti devono essere rassicurate che la gravidanza può proseguire normalmente nonostante la SIO e non vi sono evidenze di maggior rischio di anomalie congenite.

**REGIONE VENETO**  
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PADOVA  
Dpt. Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
U.O.C. di CLINICA GINECOLOGICA E OSTETRICA  
Direttore: Prof. Giovanni B. Nardelli  
PD 2832 - C.F.: NRDGNN50A04E5061

