

LA GESTIONE DELLE PAZIENTI IPER-RESPONSIVE ALLA SUPEROVULAZIONE

Vincenzo De Leo, Maria Concetta Musacchio, Paola Piomboni, Laura Gambera,
Giuseppe Morgante

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione
Centro Sterilita', Universita' degli Studi di Siena

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Vincenzo De Leo

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia - Policlinico Le Scotte - Università di Siena

V.le Bracci - 53100 Siena

tel: +39 0577 233465; fax: +39 0577 233464; e-mail: deleo@unisi.it

ABSTRACT

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a complication that can occur during ovulation induction cycles for IUI and FIVET-ICSI when exogenous gonadotrophins are used. In mild OHSS a careful follow-up is sufficient. On the contrary hospitalization becomes necessary in case of severe OHSS, which is characterized by enlarged ovaries and ascites, hydrothorax, haemoconcentration, hypovolaemia, hypoproteinemia and reduced renal perfusion. PCOS women have a higher risk to develop this complication. In particular, the step-up protocol for ovulation induction with exogenous FSH is associated with an incidence of OHSS of 4-5%. On the other hand, the step-down protocol uses a lower dosage of FSH and days of treatment are shortened, therefore the incidence of OHSS is reduced. Recently, it has been demonstrated an increased risk to develop OHSS as a result of insulin resistance and the administration of exogenous FSH. On the basis of this observation the combined therapy metformin-FSH seems to be associated with a more physiological ovarian response: higher oocyte and embryo quality, a minor follicular recruitment and a lower incidence of OHSS.

Key words: *ovarian hyperstimulation syndrome, superovulation, gonadotrophines, metformin.*

RIASSUNTO

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è una complicanza che può verificarsi nel corso di cicli di induzione dell'ovulazione in donne che fanno ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET-ICSI), ma anche in quelle in cui l'induzione è stata attuata per il raggiungimento della semplice ovulazione, in particolare quando si usano le gonadotropine esogene. Nelle forme più lievi è sufficiente un attento controllo, mentre nei casi più gravi, in cui le ovaie possono raggiungere dimensioni superiori a 120 mm e possono presentarsi ascite, idrotorace, emoconcentrazione, ipovolemia, ipoproteinemia e ridotta perfusione renale, diventa necessario il ricovero in ospedale. Le donne affette da sindrome dell'ovaio policistico hanno un rischio più elevato di sviluppare questa complicanza. In particolare, con il protocollo step-up di induzione dell'ovulazione, l'incidenza di OHSS è del 4-5%. Al contrario, il protocollo step-down prevede una minor durata di trattamento e dosi inferiori di FSH, pertanto si associa ad una più bassa incidenza di OHSS. Recentemente, è stato dimostrato che il rischio di sviluppare OHSS in seguito a terapia con FSH esogeno aumenta con l'aumentare dell'insulino-resistenza. Sulla base di questa osservazione la terapia combinata metformina-FSH sembra essere associata ad una più fisiologica risposta ovarica, con un minor reclutamento follicolare ed una più bassa incidenza di OHSS. Inoltre, l'impiego combinato FSH-metformina è correlato ad una migliore qualità degli ovociti e degli embrioni nelle donne che si sottopongono a FIVET.

Parole chiave: *sindrome da iperstimolazione ovarica, super-ovulazione, gonadotropine, metformina.*

INTRODUZIONE

La Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (OHSS) costituisce una delle più importanti complicanze dell' induzione controllata dell'ovulazione nel contesto di cicli di fecondazione assistita (1-3). Essa è conseguente ad una abnorme risposta alla stimolazione ovarica e si caratterizza per un incremento eccessivo delle dimensioni delle ovaie e per la comparsa di alterazioni della permeabilità dei vasi capillari che determinano un passaggio di liquidi dal sistema vascolare allo spazio extravascolare (4). Ciò determina la formazione di ascite ed eventualmente di idrotorace, con conseguente ipovolemia, oliguria, emocon-

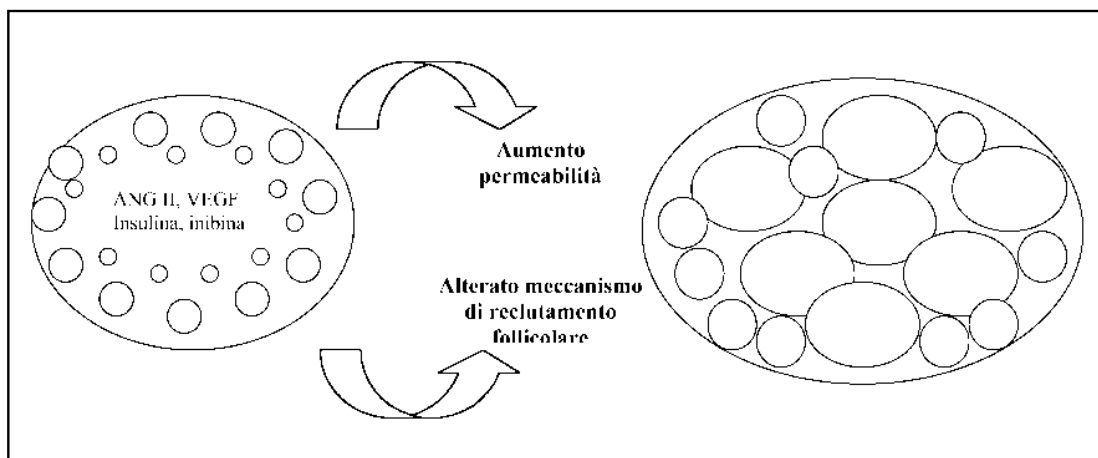
centrazione, alterazioni elettrolitiche e raramente coagulopatia intravascolare disseminata (CID) (5). Le forme più lievi si realizzano nel 25-30% dei cicli di induzione dell'ovulazione multipla (6), mentre le forme più gravi presentano un'incidenza variabile dallo 0,6 al 14% (7). L'aumentata permeabilità vascolare sembra essere mediata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e da un aumentato rilascio da parte dell'ovaio del fattore di accrescimento dell'endotelio vascolare (VEGF). Le ovaie contengono un sistema renina-angiotensina-aldosterone indipendente, che è regolato dalle gonadotropine (8). Il rilascio di VEGF è essenziale per la neovascolarizzazione del follicolo che si trasforma in corpo luteo (9) e la sua produzione è stimolata

dall'LH e dall'hCG. Nel fluido ascitico di pazienti con OHSS sono stati riscontrati elevati livelli di renina, angiotensina II e VEGF (8). Altri fattori chiamati in causa nello sviluppo dell'OHSS sono le prostaglandine, il sistema chinina-calciceina, il fattore di attivazione delle piastrine (PAF), l'istamina, l'inibina B, l'interleuchina 1 e 6 (10-12). Ancora oggi non esiste una classificazione uniformemente accettata delle forme cliniche dell'OHSS. Le linee-guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists distinguono una forma lieve (dimensioni ovariche inferiori a 80 mm, tensione addominale), una forma moderata (ovaie di 80-120 mm, ascite, nausea, vomito) e una forma severa (ovaie di dimensioni superiori a 120 mm, ascite, idrotorace, emoconcentrazione, ipovolemia, ipoproteinemia, ridotta perfusione renale) (13).

OHSS E SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO

Numerosi studi hanno dimostrato che le pazienti più a rischio per lo sviluppo della sindrome da iperstimolazione ovarica sono le donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), in quanto possono presentare un'eccessiva risposta alla stimolazione, caratterizzata dalla maturazione contemporanea di più follicoli (14). Infatti, nella PCOS sono presenti numerosi piccoli follicoli antrali capaci tuttavia di rispondere a LH e hCG. Le donne affette da PCOS presentano, inoltre, maggiori livelli basali di VEGF e di angiotensina II (15) ed una ridotta produzione di citochine immunosoppressive, quali l'IL-4, l'IL-10 e l'IL-13 (16) (Fig.1).

Figura 1: etiopatogenesi della OHSS nelle pazienti con PCOS



Le strategie terapeutiche di induzione dell'ovulazione in queste pazienti prevedono l'uso di farmaci utilizzati anche in donne normali. Il clomifene citrato è il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento dell'induzione dell'ovulazione nelle donne affette da PCOS. Il clomifene induce l'ovulazione in circa l'80% di tali pazienti, ma soltanto il 30-40% di queste otterrà la gravidanza. Il rimanente 20% delle pazienti non responsive al clomifene generalmente presenta un Body Mass Index (BMI) più alto, un iperandrogenismo più marcato ed insulino-resistenza (17). In questi casi è stata proposta l'associazione tra clomifene e metformina. Circa il 90% di tutte le donne affette da PCOS risponde positivamente a tale trattamento combinato, con un incremento delle percentuali di gravidanze ottenute (18).

Nei casi in cui non c'è risposta al trattamento con clomifene e metfor-

mina oppure è necessario ricorrere a FIVET/ICSI, si impone l'impiego terapeutico dell'FSH esogeno secondo i protocolli terapeutici step-up o step-down. Il protocollo step-up prevede la somministrazione di FSH a dosi crescenti e comporta lo sviluppo contemporaneo di più follicoli, nonché un rilevante rischio di provocare una sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Con il protocollo step-up la percentuale di gravidanze è del 30-40% e l'incidenza di OHSS del 4-5%.

Il protocollo step-down riproduce l'andamento dell'FSH endogeno nella fase follicolare: si inizia somministrando alte dosi di FSH che vengono poi dimezzate durante il reclutamento ed accrescimento dei follicoli ovarici. Rispetto allo step-up, lo step-down consente l'impiego di minori quantità di FSH, una minore durata del trattamento, ed una più bassa incidenza di OHSS.

PREVENZIONE DELLA OHSS

L'identificazione delle pazienti a rischio per lo sviluppo di questa sindrome, quali le donne di età inferiore a 35 anni e quelle affette da PCOS, rappresenta sicuramente la principale linea di prevenzione (1). I cicli complicati da OHSS sono caratterizzati da picchi ovulatori dell'estradiolo più elevati rispetto ai controlli e da un numero maggiore di follicoli. Quando entrambi questi parametri sono troppo elevati potrebbe essere opportuno interrompere la stimolazione. Il valore soglia dell'estradiolo varia, a seconda degli autori, da 1.500 a 6.000 pg/ml (19, 20). Un numero di follicoli superiore a 30 è risultato associato ad un rischio di sviluppare una severa OHSS del 23% (21).

Nei cicli ad elevato rischio si potrebbe non somministrare l'hCG oppure utilizzarne una dose inferiore (20). Alternativamente può essere indotto un picco di LH endogeno con la somministrazione di GnRH o di agonisti del GnRH se non lo si è adottato per la down-regulation ipofisaria (22). Secondo alcuni autori, l'aspirazione dei follicoli ridurrebbe l'incidenza di OHSS (23).

L'utilizzazione del progesterone per via intravaginale o intramuscolare al posto dell'hCG nella fase luteale è un altro accorgimento che sembra essere associato ad un rischio minore di OHSS (24). Asch e coll (21) hanno invece suggerito l'uso dell'albumina endovena come profilassi dell'iperstimolazione.

Nelle donne con PCOS è stato dimostrato che il rischio di sviluppare OHSS in seguito a terapia con FSH esogeno aumenta con l'aumentare dell'insulino-resistenza (25). Sulla base di questa osservazione abbiamo valutato 20 donne infertili con PCOS clomifene-resistenti suddividendole in maniera randomizzata in due gruppi: il gruppo A è stato trattato soltanto con FSH (urofollitropina 75 IU) per 2 cicli, poi ha assunto per un mese metformina (500 mg 3 volte al giorno), e quindi è stato sottoposto ad un terzo ciclo di stimolazione con metformina e FSH. Il gruppo B è stato trattato con metformina un mese prima della stimolazione e poi è stato sottoposto ad

un ciclo di stimolazione con FSH e metformina.

Il numero di follicoli di diametro superiore a 15 mm nel giorno di somministrazione dell'hCG era significativamente più basso nel gruppo trattato con metformina. Inoltre, in tale gruppo, la percentuale di cicli effettuati senza somministrazione di hCG a causa di un eccessivo sviluppo follicolare è risultata significativamente più bassa. I livelli plasmatici di estradiolo erano significativamente più alti nelle pazienti del gruppo A rispetto alle donne trattate con FSH e metformina. Alla luce di questi risultati la terapia combinata metformina-FSH sembra essere associata ad una risposta dell'ovaio più fisiologica con un minor reclutamento follicolare ed una più bassa incidenza

quotidiano del peso per diagnosticare repentinamente eventuali peggioramenti. Un incremento ponderale superiore ai 5 Kg, la comparsa di distensione addominale, nausea e vomito sono segni indicativi dell'insorgenza di una forma moderata di iperstimolazione ovarica che richiede il ricovero in ospedale. In assenza di gravidanza è giustificato un atteggiamento di attesa in quanto tali forme spesso si risolvono spontaneamente. Le pazienti devono essere sottoposte a controlli ecografici, esami del sangue con la valutazione dell'emocromo, la funzionalità renale ed epatica, la coagulazione e la radiografia del torace. Se l'ascite peggiora e compaiono dispnea e segni di insufficienza renale e di emocoagulazione si rende necessario il trasferimento in un'unità di terapia intensiva.

Tabella I: risultati dell'induzione dell'ovulazione in 20 donne con PCOS

Variabili	pazienti	
	FSH	FSH + metformina
N. di cicli	19	18
FSH (fiale)	26±12	22±4.8
Giorni di trattamento	16+3	14+3
N. fiale/die	2.7±0.5	2.2±0.4
Livelli di E2 (ng/dl)	72±15	45±13 *
Follicoli >15 mm	4.5+1	2.5±0.7 *
N. di gravidanze (%)	2 (10.5)	3 (16.6)
N. di cicli senza hCG (%)	6 (31.5)	0 †
N. di iperstimolazioni dopo hCG (%)	5 (26.3)	3 (16.6)

Note: i valori sono indicati come media ± DS.

* : p<0.001

† : p = 0.03

di OHSS (26) (Tab. I). Inoltre, l'impiego combinato FSH-metformina è risultato correlato ad una migliore qualità degli ovociti e degli embrioni (27).

Qualora in una paziente affetta da PCOS il follicolo dominante misuri 15 mm di diametro, le ovaie presentino più di 10 follicoli e i livelli di estradiolo plasmatico siano compresi tra 1500 e 3000 pg/ml, può essere opportuno interrompere il trattamento con gonadotropine per alcuni giorni ("coasting"). La somministrazione di hCG (10.000 IU) il terzo giorno di sospensione sembra determinare una migliore risposta ovarica alla stimolazione e un minor rischio di OHSS (28).

TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI IPER-RESPONSIVE ALLA SUPEROVULAZIONE

Nessun trattamento è previsto per la forma lieve di iperstimolazione ovarica, tranne un'attenta sorveglianza attraverso il controllo

I principi della terapia si basano sul mantenimento e sul ripristino del volume intravascolare, sul trattamento farmacologico delle eventuali complicanze e sulla terapia evacuativa dell'ascite o riduttiva del volume ovarico.

Il mantenimento del volume intravascolare si effettua attraverso la somministrazione di colloidi, tra cui l'albumina, che, aumentando la pressione osmotica endovasale, riducono la fuoriuscita di liquidi dai vasi. È utile somministrare anche soluzioni elettrolitiche, correggendo l'eventuale ipokaliemia.

In presenza di complicanze tromboemboliche possono essere utili farmaci anticoagulanti, mentre la dopamina è più adatta nelle pazienti con oliguria e danneggiamento della funzione renale. I diuretici possono essere utilizzati solo dopo il ripristino del volume intravascolare per l'eventuale trattamento della congestione polmonare e dell'edema. Se l'oliguria persiste nonostante la correzione dell'emocoagulazione può essere consigliato il ricorso alla paracentesi, effettuata sotto controllo ultrasonografico, ed eventualmente alla toracentesi.

In alcuni casi si può tentare il ricorso all'indometacina, farmaco antiprostaglandinico o agli ACE-inibitori, che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Il ricorso all'intervento chirurgico di asportazione o di aspirazione delle cisti per via laparoscopica o laparotomica avviene solo in caso di torsioni o rotture delle stesse.

CONCLUSIONI

La sindrome da iperstimolazione ovarica è una condizione iatrogena che in alcuni casi rende necessario il ricovero in ambiente ospedaliero, per il monitoraggio dei principali parametri clinico-laboratoristici e l'effettuazione di un'adeguata e tempestiva terapia medica.

La mancanza di protocolli terapeutici definiti e universalmente accettati richiede la massima cautela nella scelta dei farmaci e della loro posologia, effettuando adeguati controlli dei parametri di risposta ovarica, soprattutto nelle donne più a rischio, che sono quelle affette da PCOS insulino-resistenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993; 8:1361-6.
2. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JC. An "epidemic" of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999; 14:2181-5.
3. Roest J. An "epidemic" caused by doctors. *Hum Reprod* 1999; 14:2181-5.
4. Balash J, Fabregues F, Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13:2718-30.
5. Nylun DL, Carlstrom K, Gustafson O. The ovarian hyperstimulation syndrome: still a clinical problem. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:605-6.
6. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV, et al. Predictive value of hyperstimulation syndrome. 1995; 10:811-4.
7. Editorial. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1991; 2:1111-2.
8. Vinson GP, Saridogan E, Puddefoot JR, et al. Tissue renin-angiotensin systems and reproduction. *Hum reprod* 1997; 12:651-62.
9. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 1998; 4:1207-23.
10. Schenker JG, Polishuk WZ. The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1976; 6:47-52.
11. Clements J, Mukhtar A, Yan S, et al. Kallikreins and kinins in inflammatory-like events in the reproductive tract. *Pharmacol res* 1997; 35:537-40.
12. Enskog A, Nilsson L, Brannstrom M. Peripheral blood concentrations of inhibin B are elevated during gonadotrophin stimulation in patients who later develop ovarian OHSS and inhibin A concentrations are elevated after OHSS onset. *Hum Reprod* 2000; 15:532-8.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines. Management and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). RCOG 1995; London.
14. Shoham Z, Conway GS, Patel A, et al. Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1992; 58:37-45.
15. Agrawal R, Chimusoro K, Payne N, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: serum and ascitic fluid concentrations of vascular endothelial growth factor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9:141-4.
16. Turi A, Di Prospero F, Mazzarini A. Lymphocytes subset in hyperandrogenic women with polycystic ovarian disease. *Acta Eur Fertil* 1988; 19:155-7.
17. Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T, et al. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. *J Reprod Med* 1999; 104:787-94.
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1876-80.
19. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58:249-61.
20. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum reprod* 1993; 8:653-9.
21. Asch RH, Li H, Balmaceda JP, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6:1395-9.
22. Emperaire JC, Ruffie A. Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6:506-10.
23. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Follicular aspiration does not protect against the development of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genetics* 1992; 9:238-43.
24. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 1992; 7:320-7.
25. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003 Oct; 24:633-67.
26. De Leo V, La Marca A, Ditto A, et al. Effects of metformin on gonadotrophin-induced ovulation women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
27. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, et al. Metformin treatment of patient with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75:505-9.
28. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early coasting in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome. *Hum Reprod* 2002; 17:1212-6.