

LA SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Alessandra Vassiliadis, Rosaria Schillaci, Graziella Maria Sciacca, Giuseppe Catalano

Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Alessandra Vassiliadis

Dipartimento Materno-Infantile, Università di Palermo

via Cardinale Rampolla 1 – 90100 Palermo

tel: +39 091 6555479; fax: +39 091 6555478; e-mail: alessandra-bassava@aliceposta.it

ABSTRACT

The ovarian hyperstimulation syndrome, is characterized by a broad spectrum of clinical and biochemical modifications which are caused by the administration of medications used ovulation induction, assisted reproduction techniques, and the induction of multiple follicular growth. Therefore, it represents the most serious medical complication associated with ovulation induction.

Key words: *ovarian hyperstimulation syndrome, ovulation induction, assisted reproduction techniques*

RIASSUNTO

La sindrome da iperstimolazione ovarica (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS), è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche e di laboratorio causate dalla somministrazione esogena di sostanze utilizzate per la semplice induzione dell'ovulazione (IO) o, nei programmi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), per l'induzione della crescita follicolare multipla (ICFM). Rappresenta, pertanto, una complicanza iatrogena, la più seria complicanza associata all'induzione dell'ovulazione, sebbene sia stata raramente riportata anche la sua insorgenza spontanea.

Parole chiave: *sindrome da iperstimolazione ovarica, induzione dell'ovulazione, Procreazione Medicalmente Assistita*

La sindrome da iperstimolazione ovarica (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS), è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche e di laboratorio causate dalla somministrazione esogena di sostanze utilizzate per la semplice induzione dell'ovulazione (IO) o, nei programmi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), per l'induzione della crescita follicolare multipla (ICFM). Rappresenta, pertanto, una complicanza iatrogena, la più seria complicanza associata all'induzione dell'ovulazione, sebbene sia stata raramente riportata anche la sua insorgenza spontanea.

Rotmensch e Scommegna nel 1989 descrissero, infatti, un caso di insorgenza spontanea in una paziente con ipotiroidismo (1); Zalel et al. nel 1992 riportarono un caso di OHSS di 2° grado insorto in gravidanza spontanea in una donna con PCOS a 10 settimane, risoltosi in seguito all'interruzione volontaria della gravidanza (2). Inoltre, in gravidanza sono state descritte forme ricorrenti e familiari (osservate in tre famiglie) in donne portatrici di mutazioni del gene per il recettore per l'FSH (T449I, T499A, D567N) probabilmente per maggiore sensibilità all'hCG e anche al TSH (3).

I farmaci induttori della crescita follicolare e dell'ovulazione sono utilizzati in due gruppi diversi di pazienti e con diversi scopi; un primo gruppo è rappresentato da donne anovulatorie o oligo-ovulatorie, per correggere la sterilità endocrina, con lo scopo di far maturare il minor numero di follicoli. Un secondo gruppo è quello di donne solitamente

normo-ovulatorie candidate a PMA, per l'ICFM. In questo caso, in realtà, un certo grado di iperstimolazione ovarica è lo scopo della procedura e si verifica in tutte le donne che rispondono alla terapia, detta per altro "COH", ossia "controlled ovarian hyperstimulation"; ne consegue che, in questo gruppo la vera complicanza è considerata la forma medio-severa della OHSS. Il rischio deve essere il più possibile contenuto, perché si agisce su donne sane, per lo più normoovulatorie, utilizzando un trattamento di importanza non vitale che può avere un esito, sebbene raramente, letale.

Esistono delle caratteristiche differenziali della ICFM rispetto all'IO (Tabella I).

La OHSS è caratterizzata fondamentalmente da aumento volumetrico delle ovaie con formazione nel loro contesto di multiple cisti e da fuoriuscita di liquidi ricchi di proteine dal compartimento vascolare con spostamento verso il "terzo spazio". Ne conseguono ipovolemia, iponchizia ed emoconcentrazione.

L'etiopatogenesi della sindrome è sconosciuta ancora oggi. E' il risultato della massiva luteinizzazione follicolare per cui l'evento cruciale è la somministrazione esogena di hCG (ma è stata descritta anche la sua insorgenza per picchi endogeni di LH) o la comparsa di hCG endogeno per l'instaurarsi di una gravidanza; le forme insorte per l'hCG endogeno si aggravano con l'evoluzione della gravidanza (4, 5).

Si distinguono due forme di OHSS: una ad inizio precoce che si verifica

Tabella I. Caratteristiche della ICFM rispetto all'IO

L'IPERSTIMOLAZIONE È DELIBERATAMENTE CERCATA
Non si attende la spontanea deiscenza follicolare ma la si provoca pungendo la parete follicolare e causando emorragia intrafollicolare* che, occasionalmente, può dare emoperitoneo lieve (che può essere erroneamente confuso ecograficamente con lieve ascite)
Il contenuto follicolare viene aspirato (cumulo-ovocita-corona, ampia quantità di cellule della granulosa*)
Può essere stabilito il n° di embrioni da riporre in utero o si può decidere di posporre il transfer con la criopreservazione.

*Fattori che comportano grandi effetti sulla qualità della fase luteale e sull'eventuale rischio di OHSS

3-7 giorni dopo la somministrazione di hCG ed è correlata all'intensità della risposta ovarica precedente alla terapia; una seconda forma, ad inizio tardivo, si verifica 12-17 giorni dopo la dose ovulatoria dell'hCG ed è frequentemente associata a gravidanze multiple. L'evento cruciale è, pertanto, l'ovulazione. La responsabilità della realizzazione della sindrome sarebbe ascrivibile ad un ipotetico fattore prodotto dai corpi lutei, che sarebbe responsabile dell'evento cardine della sindrome, cioè dell'aumento della permeabilità capillare e della neoangiogenesi con massivo passaggio di liquidi dal compartimento intravascolare al terzo spazio (cavità sierose). La perdita di albumina con iponchidia conseguente, peggiora la perdita di liquidi dal compartimento intravascolare con peggioramento dell'ipovolemia, che danneggia la circolazione, pregiudica la funzione renale e causa iperaldosteronismo secondario (riassorbimento di Na e H₂O e peggioramento dell'accumulo nel terzo spazio). Ne consegue emocoagulazione, causa delle più severe complicanze cliniche causate dalle trombosi. In passato si riteneva che fossero responsabili gli estrogeni, l'istamina, le prostaglandine o la prolattina.

Diversi sono gli attuali candidati: le interleuchine (IL), il sistema renina-angiotensina, il VEGF (vascular endothelial growth factor)-VPF (vascular permeability factor), l'angiogenina, il sistema callicreina-chinina, l'ICAM (intercellular adhesion molecole) e l'Endotelina (6).

Il possibile ruolo delle interleuchine nell'OHSS è stato suggerito dal riscontro di diverse popolazioni di globuli bianchi nell'ovaio (macrofagi, costanti durante il ciclo, mastociti, variabili durante il ciclo), potenziali modulatori *in situ* della funzione ovarica. Le IL sono prodotte nell'ovaio dai leucociti ma anche dalle cellule della granulosa.

Probabilmente sono implicate l'IL 1, l'IL2, l'IL6 e l'IL18. Infatti, è stato osservato che l'IL1 si riduce significativamente con la risoluzione dell'OHSS ed i suoi livelli si correlano positivamente con l'E2; l'IL2 è stata trovata nel *liquor follicoli* ed i suoi livelli sono significativamente aumentati nelle pazienti che poi sviluppano l'OHSS; l'IL6 è stata riscontrata nel *liquor follicoli* delle pazienti sottoposte ad ICFM e nel liquido ascitico delle OHSS; infine, l'IL18, è risultata significativamente più alta nel fluido follicolare e nel siero il giorno del prelievo ovocitario nelle donne che poi sviluppano l'OHSS. Queste IL sono anche mediatori dell'aumento della permeabilità capillare (7-10).

Per quanto riguarda il possibile ruolo del sistema renina-angiotensina nell'OHSS, alcuni studi indicano l'esistenza di un locale sistema renina-angiotensina (11-13). Ong et al. (1991) hanno ipotizzato che un eccesso di rilascio di renina ovarica (coinvolta nella neovascolarizzazione ovarica) possa essere responsabile, almeno in parte, della sindrome tramite effetti sulla neoangiogenesi e sulla permeabilità capillare. Gli Autori hanno

riportato alti livelli di renina nel plasma di una paziente con OHSS severa quando il volume plasmatico era ancora normale (quindi quando ci si aspetterebbe una soppressione della renina renale) (12).

Un altro possibile candidato è il VEGF-VPF, glicoproteina vasoattiva in grado di aumentare la permeabilità vascolare 1000 volte più dell'istamina. Sono stati dimostrati recettori ad alta affinità per il VEGF esclusivamente sulle cellule endoteliali vascolari. L'effetto vasopermeabilizzante su un monostrato di cellule endoteliali del fluido follicolare e del liquido peritoneale di pazienti che rispondono alle gonadotropine con \geq di 25 follicoli (attività assente nei fluidi follicolari di cicli naturali), viene bloccata da un antisiero anti-VEGF. La sua concentrazione nel siero e nel fluido peritoneale

aumenta significativamente 36 ore dopo l'hCG e significativamente più nelle pazienti che hanno sviluppato OHSS. Anche la sua concentrazione nel liquido ascitico di pazienti con OHSS è notevolmente aumentata rispetto a quella del liquido ascitico di pazienti con cirrosi. *In vitro* l'espressione del VEGF da parte delle cellule della granulosa aumenta con l'aggiunta progressiva dell'hCG (14-17). Esistono disaccordi sulla validità del dosaggio sierico del VEGF come predittore dell'incipiente sindrome, sebbene i vari studi riportino valori sempre superiori nel siero di donne che sviluppano OHSS rispetto ai controlli; ma tali differenze non sempre sono statisticamente significative (16). L'ampia distribuzione di eccessive quantità di VEGF nelle cellule tecali delle donne con PCO potrebbe prevenire la redistribuzione del flusso intraovarico verso il follicolo dominante, cosicché i follicoli non dominanti non andrebbero in atresia ma persisterebbero pronti a svilupparsi nuovamente se l'ovaio è esposto allo stimolo gonadotropinico.

Ciò potrebbe spiegare l'esplosiva risposta dell'ovaio policistico in caso di ICFM con elevatissimo rischio di OHSS.

Per la classificazione della gravità della sindrome si fa riferimento ai criteri di Golan modificati da Navot (Tabella II) (18,19).

Le dimensioni ovariche, di maggiore importanza nell'IO, non sono più ritenute un fattore fondamentale per la classificazione della sindrome; infatti, nell'ICFM per PMA, l'aspirazione ovarica con il *pick-up* determina una relativa riduzione del volume ovarico per cui anche forme severe di OHSS possono coesistere con ovaie < 10 cm. L'incidenza delle forme lievi è dell'8-23%, delle forme moderate dello 0.005-7% e delle forme severe, quasi sempre associate all'instaurarsi di gravidanza, dello 0.008-10% (0.1-4%) (18). Si tratta di una condizione potenzialmente letale (1:45.000 donne sottoposte a Gonadotropine; 1: 400.000-500.000 cicli, (20).

Sono riportati casi di decesso per tromboembolia cerebrale, insufficienza renale acuta, ARDS e arresto cardiorespiratorio (19). Altre complicanze possono compromettere gravemente la salute della paziente come la torsione ovarica, la GEU e le trombosi tardive (anche varie settimane dopo la risoluzione della sindrome) (19-21).

La diagnosi oltre che clinica è ecografica, anche se, come già detto, nella PMA le dimensioni ovariche non sempre si correlano alla gravità della sindrome (Tabella III, Figure 1, 2, 3).

La prevenzione dell'OHSS si basa innanzitutto sull'identificazione delle pazienti a rischio in base ai seguenti fattori: caratteristiche intrinseche quali età, PCOS, peso corporeo(?); tipo di risposta ovarica alla stimolazione (n° follicoli anche piccoli e medi, livelli di E2); tipo di stimolazione (Clomifene, Gonadotropine (Gn), GnRH-analogo, ecc); condizioni

Tabella II. Classificazione dell'OHSS (Golan A.*, 1989; Navot D.**, 1992) e quadro clinico

OHSS lieve	Grado 1: distensione e fastidio addominale
	Grado 2: Grado 1 + nausea, vomito e/o diarrea; ovaie di volume aumentato
OHSS moderata*	Grado 3: OHSS lieve + ascite ecoevidenziata
OHSS severa*:	Grado 4: OHSS moderata + ascite clinicamente evidente e/o idrotorace o compromissione respiratoria
	Grado 5: tutte le precedenti + ipovolemia con emocoagulazione (Hct > 45%, GB > 15000), diminuzione della funzione renale (oliguria, Crea 1.0-1.5, Clear. Crea ≥ 50 ml/min), disfunzione epatica, anasarca.
OHSS critica**	Grado 6: <i>Ascite ± idrotorace, Hct > 55%, GB > 25000, Oliguria, Crea ≥ 1.6, Clear. Crea < 50 ml/min, insufficienza renale, fenomeni tromboembolici, ARDS</i>

Tabella III. Quadro ecografico dell'OHSS

	Diametro ovarico	Follicoli	Ascite
OHSS lieve	< 5 cm	aree ipo-anecogene < 3 cm (multiple cisti follicolari e luteiniche)	no
OHSS moderata	5-12 cm	aree ipo-anecogene di 3-6 cm	falda liquida nel Douglas
OHSS severa	> 12 cm	aree ipo-anecogene > 6 cm	ascite + ev. idrotorace

Figura 1. Iperstimolazione ovarica lieve



Figura 2. Iperstimolazione ovarica moderata

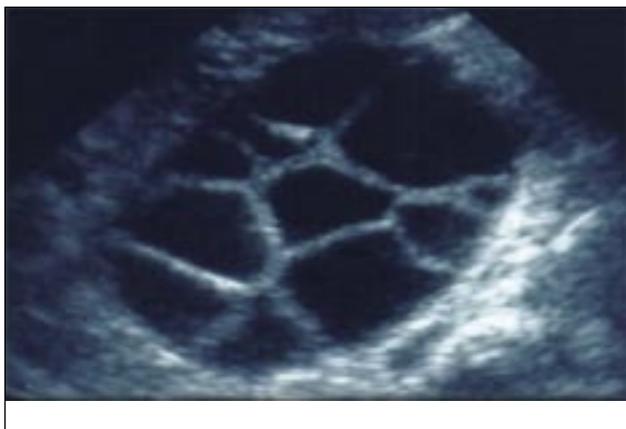
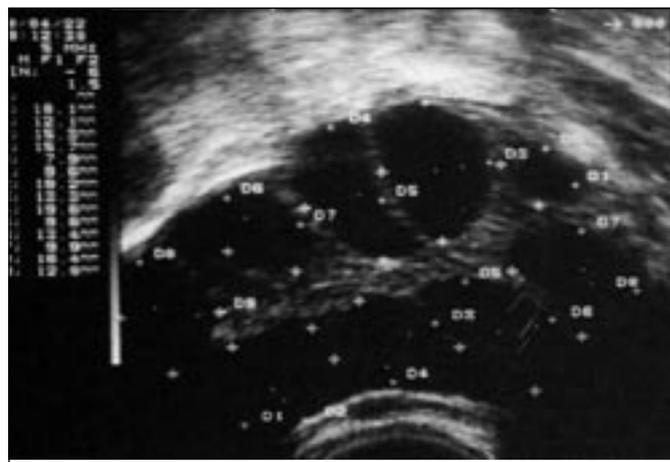


Figura 3. Iperstimolazione ovarica severa



conseguenti al trattamento (modalità di supporto luteale, gravidanza, n° sacchi gestazionali, ecc); risposta in cicli precedenti.

In atto i parametri utilizzati per cercare di prevenire l'insorgenza della sindrome sono rappresentati dal numero di follicoli e dai valori di E2 plasmatico il giorno dell'hCG, considerati i più attendibili; tuttavia, il *cut-off* è estremamente variabile a seconda del Centro e dell'esperienza di ognuno ed esiste grande discordanza sui valori oltre i quali aumenterebbe il rischio di incorrere nella sindrome (22).

Per quanto riguarda le misure di prevenzione della sindrome, ne esistono alcune da mettere in atto prima della somministrazione dell'hCG ed altre da proporre dopo (Tabelle V e VI).

Riguardo il "coasting", non esistono ad oggi evidenze che tale metodica

Tab. 4 – Fattori di rischio per lo sviluppo di OHSS

- Età giovane (< 35 aa)
- Basso peso corporeo (?)
- PCOS o PCO-like
- >3 follicoli di diametro > 14mm + E2 > 900pg/ml (> 1500 ?) (I.O.); > 20 follicoli (> 15, > 35, > 40 ???) > 12mm + E2 > 3000 pg/ml (> 2000, > 4000 ?) (ICFM per PMA)*
- Stimolazione con Gn e protocolli con GnRH-a (?)
- Supporto luteale con hCG esogeno
- Insorgenza della gravidanza in una condizione a rischio
- Gravidanza plurima
- OHSS in precedente stimolazione
- “Necklace sign” (Fig.4) :immagine ecografia in fase follicolare precoce di multipli piccoli (2-8mm) follicoli antrali a palizzata sotto la periferia ovarica con abbondante stroma nella struttura più profonda

*criteri molto variabili tra i diversi Autori

Figura 4. Il “Necklace sign”



sia realmente efficace rispetto al “no coasting” (23) o ad altri interventi (*coasting vs* criopreservazione) (24), *coasting vs* albumina i.v. (25) nel prevenire la sindrome, né vi sono certezze su quale sia con tale approccio l’intervallo migliore o massimo da rispettare senza avere esiti negativi sulla qualità ovocitaria sulla *pregnancy rate* (26).

Di dubbia utilità sono le terapie preventive (anti-Prostaglandine (Pg), corticosteroidi, ketoconazolo, albumina, elettrocauterizzazione o laservaporizzazione di una o entrambe le ovaie) (26-29).

Gli anti-Pg (indometacina) sono stati proposti per finalità sia *preventive* che *terapeutiche* con lo scopo di contrastare gli effetti dell’aumento delle Pg che si verifica nella OHSS; ma oggi sono addirittura controindicati perché si ritiene che le Pg aumentino per compensare l’attivazione del sistema renina-angiotensina (19).

La soppressione iatrogena delle Pg potrebbe quindi addirittura compromettere la funzione renale per riduzione drammatica della perfusione dell’organo con conseguente ischemia e necrosi corticale.

Dati discrepanti si hanno sui corticosteroidi nei pochi studi disponibili. Secondo Tan et al. (1992) il loro uso a fini preventivi è inutile (prednisone + idrocortisone) (36); Lainas et al.,(2004) usando un corticosteroide con maggiore effetto antiinfiammatorio (metilprednisolone, 16 mg/di +1g i.v. il giorno del *pick-up*) in pazienti a rischio già dal 6° g di stimolazione (5° g: > 20 follicoli < 10 mm ed E2 > 600 pg/ml) fino al test di gravidanza,

riportano una significativa minore incidenza di OHSS nel gruppo trattato (10%) rispetto ai controlli (43.9%) (37). Da anni viene utilizzata l’albumina nel trattamento della sindrome conclamata, proposta per la prima volta da Asch come strategia preventiva (38). Gli studi sull’efficacia di tale misura preventiva sono molti ma contrastanti. La sua funzione preventiva sarebbe dovuta al ruolo di “proteina *carrier*” capace di captare e rendere innocui eventuali fattori scatenanti la sindrome.

I dati preliminari di Asch et al. (38), in uno studio prospettico non controllato su 36 donne a rischio che hanno ricevuto 50 g di albumina i.v. al *pick-up* e 50 g subito dopo, hanno deposto per l’efficacia preventiva del farmaco poiché nessuna paziente ha sviluppato la sindrome pur essendo ad alto rischio (> 28 ovociti recuperati e > 6000 pg/ml di E2).

Conferma è venuta dallo studio controllato con placebo di Shoham et al. su 31 pazienti a rischio delle quali nessuna del gruppo trattato ha sviluppato la sindrome

contro 4 nel gruppo placebo (39).

Nel 2002 in una *Cochrane review* di soli RCT (*trials* randomizzati controllati) sono stati analizzati i dati sull’uso di albumina per la prevenzione dell’OHSS in 193 donne a rischio paragonate ad un gruppo controllo di 185 donne non trattate o trattate con placebo. I risultati depongono per l’efficacia dell’albumina nel prevenire le forme severe (40). Un più recente ampio studio su 976 donne, di cui la metà trattata con albumina e la restante metà non trattata, depone invece per l’inefficacia preventiva del farmaco (41).

Trattamento della OHSS. Bisogna sottolineare che l’approccio terapeutico è empirico, basato soprattutto sul trattamento dei segni e sintomi, non conoscendosi ancora le cause. Non esiste, pertanto, un orientamento comune e le scelte di ogni Centro possono anche risultare contrastanti (19).

L’ematocrito è il migliore indice del volume intravascolare e piccole sue variazioni si associano a variazioni molto più ampie del volume intravascolare. Aumenti evidenti (> 47%) vanno prontamente corretti. La restrizione della diuresi è un meccanismo compensatorio dell’ipovolemia. Ma l’ipovolemia prolungata può dare vasocostrizione delle arteriole afferenti al glomerulo ed indurre ischemia e necrosi corticale a prognosi severissima; quindi anche l’oliguria severa va prontamente corretta.

Le forme lievi e, in linea di massima, anche le moderate non necessitano di ricovero.

Vanno raccomandati tuttavia alla paziente: riposo assoluto (per evitare traumi o torsioni ovariche); controllo quotidiano del peso corporeo, della circonferenza addominale, della diuresi; controllo seriato dell’emocromo; controllo seriato ecografico; abbondante introduzione di liquidi e soluzioni saline bilanciate (Gatorade®). Possono essere prescritti analgesici ed antiemetici al bisogno.

Le forme severe vanno sempre ospedalizzate e, comunque, vi è generale accordo sull’opportunità di ricoverare la paziente per stretto monitoraggio e per eventuali provvedimenti terapeutici se l’ematocrito eguaglia o supera il 45% o se supera del 25%-30% i valori basali, o in presenza di ascite anche solo ecograficamente evidenziata.

Quale il *management* della paziente ricoverata? Al ricovero va eseguito uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio (emocromo, elettroliti, funzionalità epatica e renale, coagulazione, protidemia, albuminemia). Quotidianamente devono essere controllati il bilancio

Tabella V. Misure di prevenzione prima della somministrazione di hCG (19, 30-33)

- Sospensione del ciclo senza somministrazione hCG
- “Coasting” (prolungamento dell’intervallo tra ultima dose FSH e hCG (1-4 gg) in attesa della riduzione dell’ E2; eventuale ripresa della stimolazione).
- Somministrazione di basse dosi di hCG (dosi anche < 5000 UI (4000, 3300) non hanno mostrato effetti negativi sulla % di ovociti maturi, sulla % di fertilizzazione e sulla PR, ma non eliminano il rischio di OHSS)
- Induzione di picco endogeno di LH (agonista GnRH, ad emivita più breve (3-5 h) rispetto all’hCG (> 24 h), utilizzabile a tal scopo nei protocolli con l’antagonista; l’agonista sembra prevenire l’OHSS tramite una completa, rapida ed irreversibile luteolisi)
- EUFA*: eseguita in presenza di > 15 follicoli 12-15 mm ed E2 > 2500 pg/ml). Pochi gli studi a riguardo, non è in atto raccomandata nella prevenzione dell’OHSS

*criteri molto variabili tra i diversi Autori

Tabella VI. Misure di prevenzione dopo la somministrazione di hCG (19, 34-35)

- Aspirazione di tutti i follicoli durante il pick-up (asportazione di grosse quantità di cellule della granulosa). Solo uno studio (34) ne dimostra l’efficacia. Certamente l’aspirazione comporta l’asportazione di fattori intrafollicolari e della loro sorgente (cell. della granulosa) potenziali mediatori della sindrome, riducendo, anche se non azzerando, il rischio.
- Conversione di ciclo di I.O. a rischio in FIVET
- Non utilizzare hCG per il supporto luteale
- Crioconservazione degli embrioni. Non elimina il rischio della sindrome, essendo stato già somministrata la hCG, ma riduce l’evenienza di forme severe eliminando in quel ciclo a rischio la possibilità di gravidanza (35).
- Diagnosi precoce della sindrome

idrico, la pressione e la temperatura corporea, il peso corporeo, la circonferenza addominale e l’ematocrito. Ogni 3-4 giorni è opportuno eseguire un controllo ecografico.

Lo scopo della terapia è il mantenimento del volume intravascolare per prevenire le complicanze da ipovolemia e da emoconcentrazione. I cristalloidi da soli non sono sufficienti; sono necessari, infatti, i *plasma expander* (Albumina umana: 50-100 mg/6-12 h). Da proscrivere in linea generale i diuretici, ammessi solo se, ottenuta l’emodiluizione, dovesse persistere oliguria.

Il trattamento dell’OHSS severa può prevedere l’iniziale infusione di cristalloidi (NaCl, 100-150 ml/h con un totale di 1.5- > 3 lt/dì). Se l’emoconcentrazione non si corregge o inizia oliguria, va aggiunta albumina i.v., 100 g/ 2-12 h. Se la diuresi non migliora ma si ottiene l’emodiluizione ed un mantenimento della PA si può subito dopo l’albumina somministrare un diuretico i.v. (Lasix, 10 mg o più). L’ ascite sintomatica con oliguria richiede la paracentesi.

Per il trattamento dell’accumulo di liquidi nel “terzo spazio” la somministrazione sia di cristalloidi che di colloidi (anche se in minor misura) è purtroppo spesso accompagnata da un ulteriore passaggio di liquidi nel compartimento extravascolare e nel terzo spazio a causa del persistere dell’aumentata permeabilità vascolare e per la maggiore pressione oncologica del liquido già accumulato nelle cavità sierose. La difficoltà di gestire questa situazione rende ancora oggi dubbio il ruolo di

qualsiasi trattamento.

L’eventuale peggioramento dell’ascite con aumento della pressione intraddominale può comportare riduzione del ritorno venoso, della gittata cardiaca e della funzione renale. Inoltre, la compressione delle vene renali può causare congestione, edema e trombosi renale.

Eventualmente può rendersi necessaria la paracentesi ecoguidata (per via transaddominale o transvaginale) intesa come trattamento sintomatico per migliorare la distensione addominale, la difficoltà respiratoria e la funzione renale. La paracentesi va eseguita lentamente, aspirando non più di 4 lt e deve essere associata all’infusione di liquidi, sali e albumina per ripristinare la loro perdita. Potrebbe avere un ruolo terapeutico essendo stata segnalata di recente la presenza nel liquido ascitico di fattori vasopermeabilizzanti. Inoltre, riducendo la pressione endoaddominale, ridurrebbe le resistenze arteriose renali. In uno studio su 19 donne con OHSS severa sottoposte a paracentesi, è stato riscontrato un aumento della produzione urinaria del 65% dopo la paracentesi ed una riduzione del rapporto S/D e del RI delle arterie renali dopo l’aspirazione di 2000 ml. E’ plausibile che l’effetto benefico della paracentesi sulla produzione urinaria nell’OHSS sia dovuto al migliorato flusso renale da decompressione dei vasi arteriosi e venosi (42).

L’idrotorace associato a severa dispnea necessita di toracocentesi.

Una delle più temibili complicanze è la trombo-embolia (21). La causa sembra essere più l’emoconcentrazione con aumento della viscosità plasmatica piuttosto che l’aumento dei fattori coagulativi. E’ chiaro che in presenza di alterazione degli stessi (soprattutto se vi è aumento degli FDP) e nei casi di trombo-embolie va somministrata l’eparina.

In corso di OHSS esiste rischio di emorragie intraperitoneali per rottura di cisti teco-luteiniche

emorragiche o di GEU. Non è chiara la patogenesi delle alterazioni della funzionalità epatica riportate da alcuni Autori (soprattutto l’aumento delle transaminasi); è probabile il danno epatocellulare (necrosi) piuttosto che fenomeni di colestasi. Solitamente tali alterazioni non richiedono trattamento e si risolvono spontaneamente con la risoluzione della sindrome (43).

Un’altra complicanza dell’OHSS è l’ ARDS, rara ma estremamente severa, probabilmente dovuta ad aumento della permeabilità dei capillari polmonari; la severa ipossiemia conseguente può comportare arresto cardiorespiratorio. E’ ovvio che la paziente va trattata in Unità di Terapia Intensiva. Ulteriore complicanza è l’insufficienza renale acuta, severa complicanza che può comportare dialisi o essere fatale. E’ assolutamente necessario prevenirla con i presidi terapeutici già indicati cercando di ripristinare la funzione renale quando compaiono segni di una sua drastica riduzione.

L’approccio chirurgico va assolutamente evitato tranne che in caso di rottura di cisti ovariche con emoperitoneo, torsione ovarica e GEU. E’ sempre preferibile l’approccio laparoscopico, il più possibile conservativo.

Recenti proposte terapeutiche sono rappresentate dalla dopamina, utile se tutte le misure terapeutiche instaurate falliscono nel ripristinare la funzione renale; la *dopamina*, pro-farmaco somministrabile *per os* viene convertito in dopamina (44); altre proposte recenti sono gli ACEI e

gli ARB (bloccanti del recettore per l'Angiotensina II) (da somministrare dal *pick-up* per 8 gg) associati alla crioconservazione (45).

Il destrano a basso PM (Destrano 40) (500 ml/di) ha dimostrato di essere più rapido rispetto all'albumina nel risolvere l'emoconcentrazione (46).

CONCLUSIONI

In conclusione, ad oggi non è stato ancora possibile eliminare totalmente la OHSS come complicanza dell'uso di induttori dell'ovulazione perché non esistono criteri assoluti di identificazione delle pazienti "a rischio", né misure preventive di provata efficacia e sicurezza se non la sospensione del ciclo. Bisogna ricordare che esistono pazienti che nonostante parametri rassicuranti (n° di follicoli e livelli di E2 sotto i limiti ritenuti accettabili)

possono manifestare ugualmente una OHSS, come pazienti in cui ci si aspetterebbe lo sviluppo della sindrome in base ai parametri in atto utilizzabili e che, invece, non la sviluppano, e pazienti che, a parità di parametri valutabili, hanno evoluzioni differenti.

Tuttavia, l'attenta valutazione di ogni singola paziente e la messa in atto delle misure oggi disponibili, possono ridurre notevolmente l'incidenza della sindrome e/o la sua severità.

Insorta la stessa, qualora dovessero fallire tutte le misure messe in atto per contrastarla o dovessero insorgere complicanze che possono mettere a rischio la salute se non la vita della donna, come capita quasi esclusivamente nei casi in cui sia insorta una gravidanza, l'interruzione terapeutica della stessa deve essere presa certamente in considerazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Rotmensch S, Scommegna A. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 60:1220-2
2. Zalel Y, Katz Z, Caspi B, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome concomitant with spontaneous pregnancy in a woman with polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:122-4
3. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1255-8
4. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:729-32
5. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, et al. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 2004; 19:486-9
6. Delvigne A, Rozenberg S. Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47:211-26
7. Pellicer A, Albert C, Mercader A, et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71:482-9
8. Orvieto R, Volovich I, Fishman, et al. Interleukin-2 production and ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Hum Reprod* 1995; 10:24-7
9. Barak V, Elchalal U, Edelstein M, et al. Interleukin-18 levels correlate with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82:415-20
10. Gutman G, Soussan-Gutman L, Malcov M, et al. Interleukin-18 is high in the serum of IVF pregnancies with ovarian hyperstimulation syndrome. *AJRI* 2004; 51: 381-4
11. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48:57-61
12. Ong ACM, Eisen V, Rennie DP. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome: a possible role for ovarian renin. *Clin Endocrinol* 1991; 34:43-9
13. Glorioso N, Atlas SA, Laragh JH, et al. Prorenin in high concentration in human ovarian follicular fluid. *Science* 1986; 233:1422-4
14. McClure N, Healy DL, Rogers PAW, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344:235-6

15. Wang TH, Horng SG, Chang CL, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of Vascular Endothelial Growth Factor. 57th Annual Meeting of The ASRM, October 20-25, 2001, Orlando, Florida.
16. Mathur R, Hayman G, Bansal A, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. *Fertil Steril* 2002; 78:1154-8
17. 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 Gynaecol* 1997; 9:141-4
18. Golan A, Ron-El R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 6:430-40
19. Navot D, Berg RPA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58:249-61
20. Brindsen P, Wada I, Tan SL, et al. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:767-72
21. Mozes M, Bogowsky H, Anteby E, et al. Thromboembolic phenomenon after ovarian stimulation with human gonadotropins. *Lancet* 1965; 2:1213
22. D'Angelo A., Davies R, Salah E, et al. value of the serum estradiol level for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective case control study. *Fertil Steril* 2004; 81:332-6
23. Tortoriello DV, Mc Govern PG, Colon JM, et al. "Coasting" does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1998; 69:454-60
24. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, et al. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67:724-7
25. Chen CD, Chao KH, Yang JH, et al. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80:86-90
26. D'Angelo A, Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002811
27. Parsanezhad ME, Alborzi S, Pakniat M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of ketoconazole for reducing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80:1151-5
28. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002; 8:559-77
29. Imoedemhe DAG, Sigue AB, Pacpaco ELA, et al. Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analog after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55:328-32
30. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, et al. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82:841-6
31. Imoedemhe DAG, Chan RCW, Sigue AB, et al. A new approach to the management of patients at risk of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1991; 6:1088-91
32. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:1-5
33. Schroder AK, Schopper B, Al-Hasani S, et al. Unilateral follicular aspiration and in-vitro maturation before contralateral oocyte retrieval: a method to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:186-9
34. Laufer N, Grunfeld L, Garrisi GJ, et al. In vitro fertilization. In: Leibel MM editor. *Infertility: a comprehensive text: Norwalk (CT): Appleton-Lange, 1990; 481-511*
35. Anso NN, Abuja KK, Morris N, et al. The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotropin-releasing hormone analog with elective cryopreservation of all pre-embryos. *Fertil Steril* 1990; 53:1087-90
36. Tan S-L, Balen A, El Hussein E, et al. The administration of glucocorticoides for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58:378-83
37. Lainas T, Petsas G, Stavropoulou G, et al. Administration of methylprednisolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 78:529-33
38. Asch RH, Ivery G, Goldsman M, et al. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8:1015-20
39. Shoham Z, Weissman A, Barash A, et al. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62:137-42
40. Aboulghar MA, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:3027-32
41. Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003; 18:2283-8
42. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004; 104:321-6
43. Younis JS, Zeevi D, Rabinowitz R, et al. Transient liver function tests: abnormalities in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1988; 50:176
44. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano A, et al. Treatment for ovarian hyperstimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:281-6
45. Ando H, Furugori K, Shibata D, et al. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk for early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod* 2003; 18:1219-22
46. Endo T, Kitajima Y, Hayashi T, et al. Low molecular-weight dextran infusion is more effective for the treatment of hemoconcentration due to severe ovarian hyperstimulation syndrome than human albumin infusion. *Fertil Steril* 2004; 82:1449-51