



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Caso clinico 1

- Donna di 34 anni sottoposta a stimolazione ovarica dal 12/2 al 21/2 Con 112,5 UI di rFSH → E.T. il 26/02/2009
- Ricovero in data 08/03 (15 giorni dalla somministrazione di hCG) con comparsa di:

"nausea, vomito, diarrea; incapacità ad idratarsi; ovaie voluminose, discreto free fluid nel Douglas e falda sottoepatica".

Diagnosi di iperstimolazione MODERATA o GRAVE?!!

Caso clinico 1

INGRESSO:

- Peso 66 kg, CA 91 cm, PAO 105/80 mmHg, FC 100 bpm, apiretica
- Idratazione (Ex3), profilassi antitrombotica (Sel 0,4 ml/die)
- Controllo diuresi
- Esegue esami: 8/3 WBC 17.780*, Ht 44.8%, albuminemia 37 g/L; 9/3 WBC 13680*, Ht 41.6%, creatininemia 83, bil tot 24,9*, sodiemia 135, kaliemia 4.7*, albuminemia 33*, ALT 44*, AST 30

Caso clinico 1

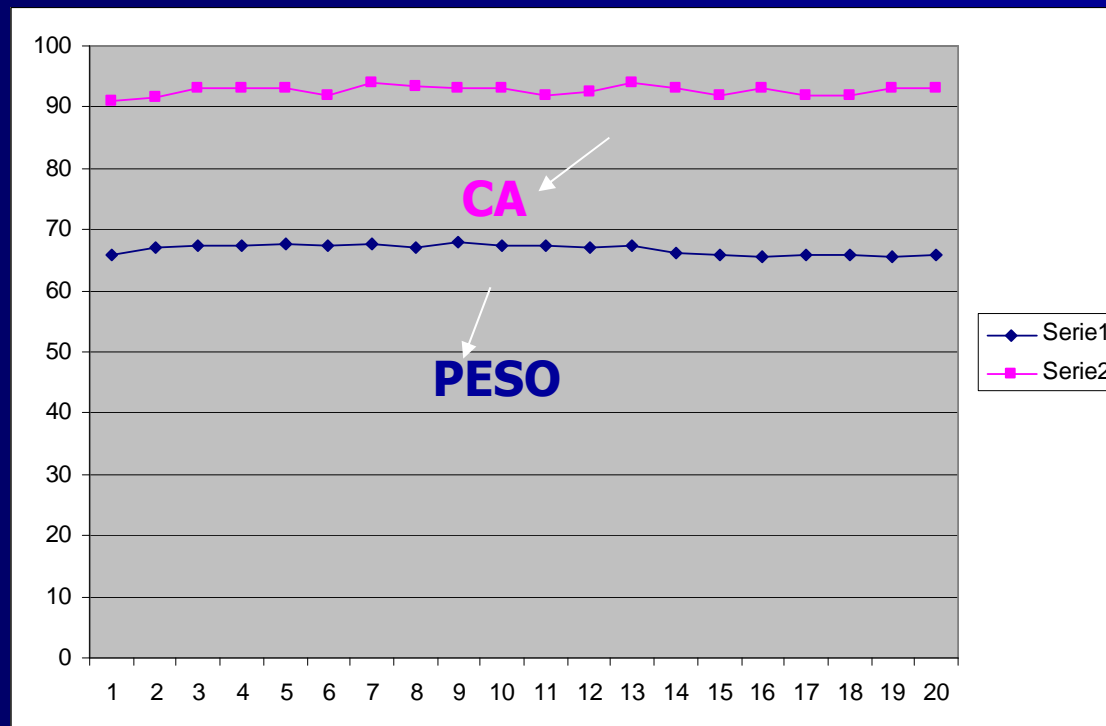
TERAPIA ATTUATA:

1. Anticoagulanti a basso PM
2. Voluven 500 cc in 12 ore/die
3. Idratazione per os (elettrolitica ev ab)
4. Furosemide 10 mg/die → ab 20 mg/die dal 9/3
5. Paracetamolo 1 g ab

Caso clinico 1

DURANTE IL RICOVERO

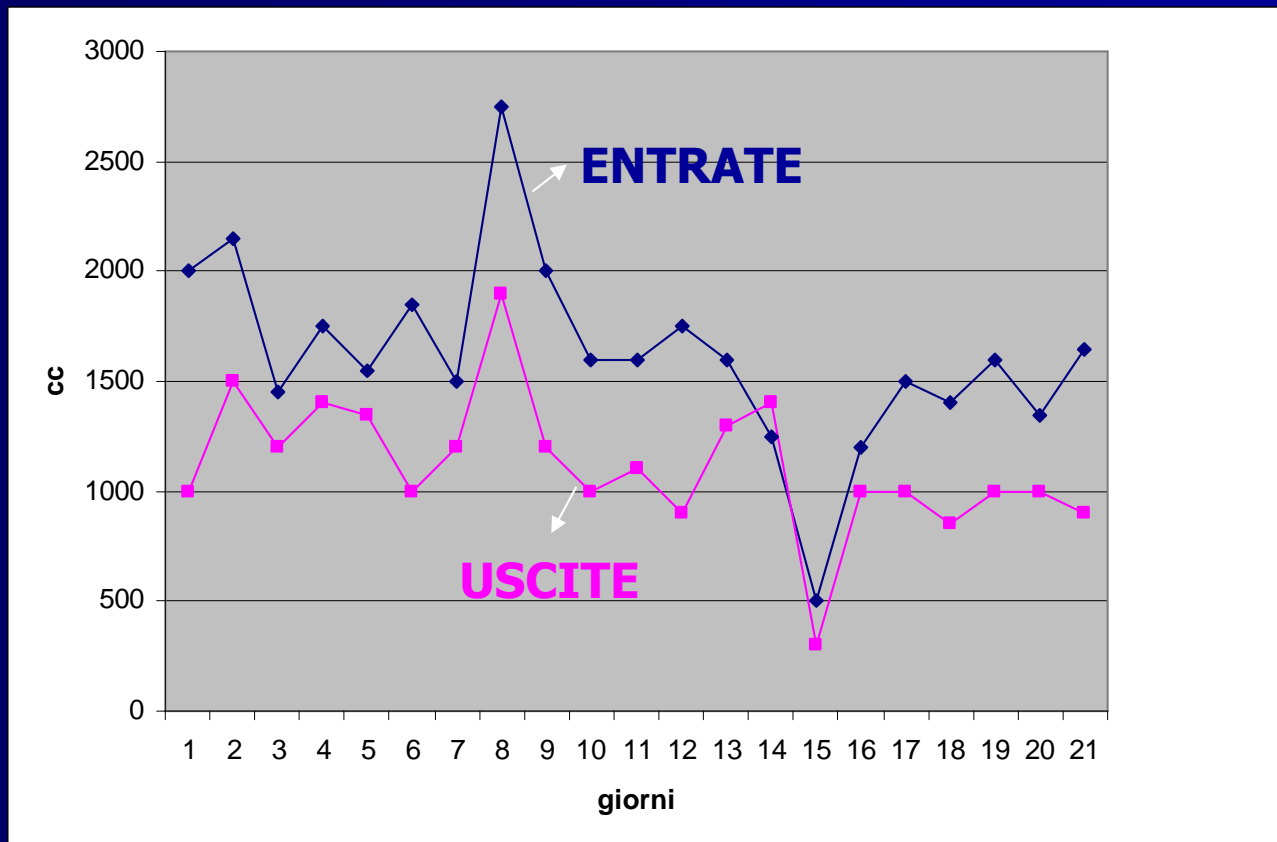
- **peso, CA, PAO e FC** rimangono pressochè stabili



Caso clinico 1

DURANTE IL RICOVERO

■ Il bilancio E/U



Caso clinico 1

ESAMI DI LABORATORIO:

	8/3	9	10	11	12	16	19	23	25
WBC	17.7	13.6	12.1	10.6	11.0	8.38	8.2	7.9	7.88
Ht	44.8	41.6	41	38.9	38.5	34.9	33.1	34.6	35
PLT	538	420	439	413	452	425	437	473	515
Bilir. totale		24.9	25.4	25.2	17.5	15.6	14.5	10.5	10.8
AST		30	48	52	50	36	34	36	36
ALT		44	58	57	62	53	40	45	41

β -hCG

194

1358

2219

Ovaie di 10 cm,
ascite++

5798

ascite++

8955
BCF+

Caso clinico 1

ESAMI DI LABORATORIO:

	8/3	9	10	11	12	16	19	23	25
Na		135	134	130	133	130	132	133	134
K		4.7	3.7	4	4.3	4	4	3.7	4
albumine mia	37	33	36	29	30	30	28	30	29
Creatinine mia		83	75	68				53	51
Proteinuria a 24 h			0.08						0.23
CL creat			58.3						100

β -hCG

194

1358

2219

Ovaie di 10 cm,
ascite++

5798

ascite++

8955
BCF+

Definizione

- ✓ Rara complicanza iatrogena della stimolazione ovarica
- ✓ Compare nella fase luteale o nella gravidanza iniziale di cicli associati a stimolazione ovarica
- ✓ Caratterizzata da un aumento di volume delle ovaie e dal passaggio di liquido dal compartimento intravasale al 3° spazio.

Incidenza

- Il valore esatto di casi non è conosciuto per la mancanza di un registro dei casi
- Induzione dell'ovulazione:
4% (severe 0,25%)
- Assisted Reproductive Technologies:
 - Mild: 8-23%
 - Moderate: < 1-7%
 - Severe: 0,5%

Patogenesi

↑ permeabilità capillare
↑ angiogenesi

Spazio extravascolare

Ascite e versamento pleurico

↑ Proteine

Spazio intravascolare

Liquido e proteine

Pressione oncotica (-)

Emoconcentrazione

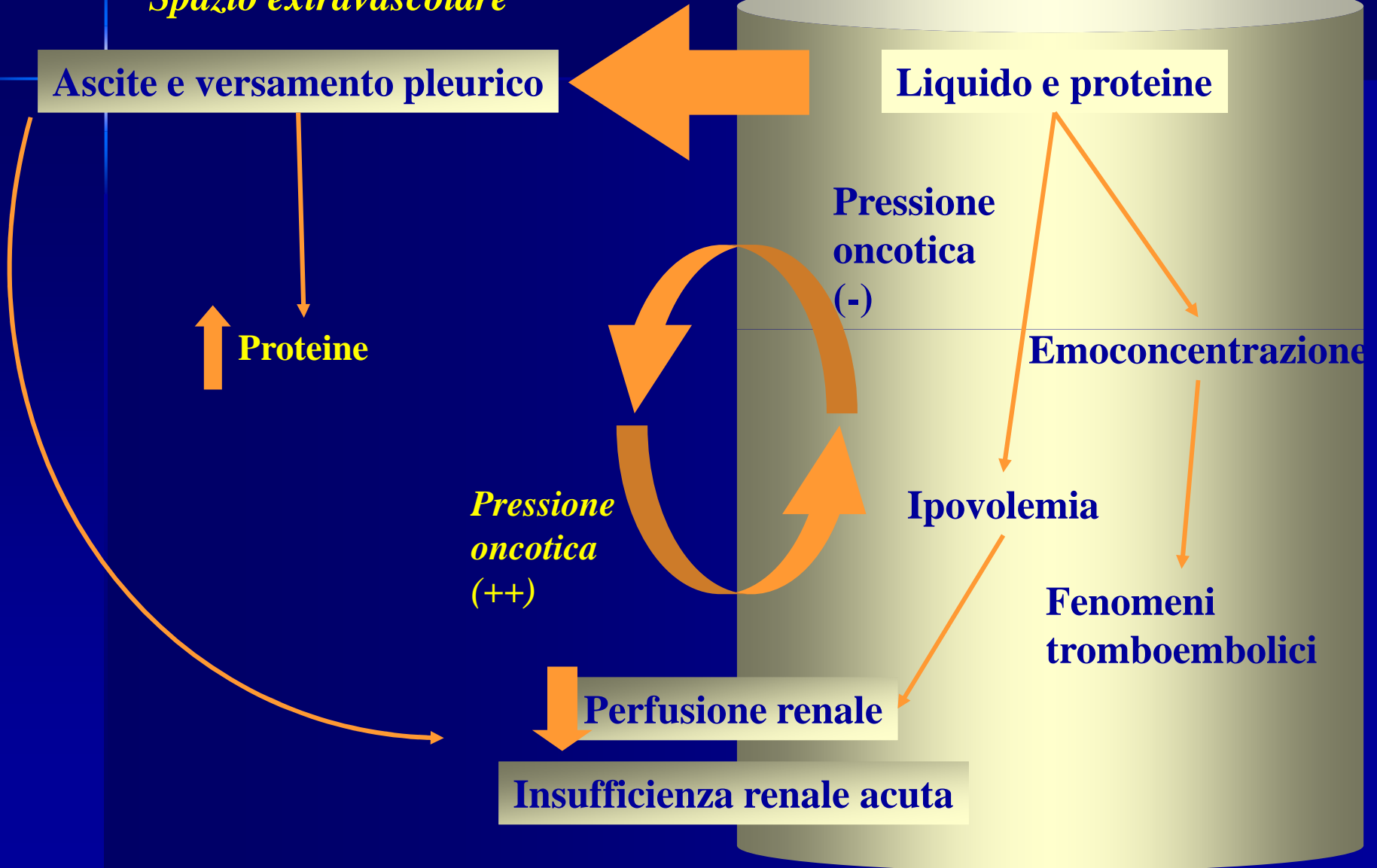
Pressione oncotica (++)

Ipovolemia

Fenomeni tromboembolici

↓ Perfusione renale

Insufficienza renale acuta



Patogenesi

2 ipotesi patogenetiche:

IPOSTESI A

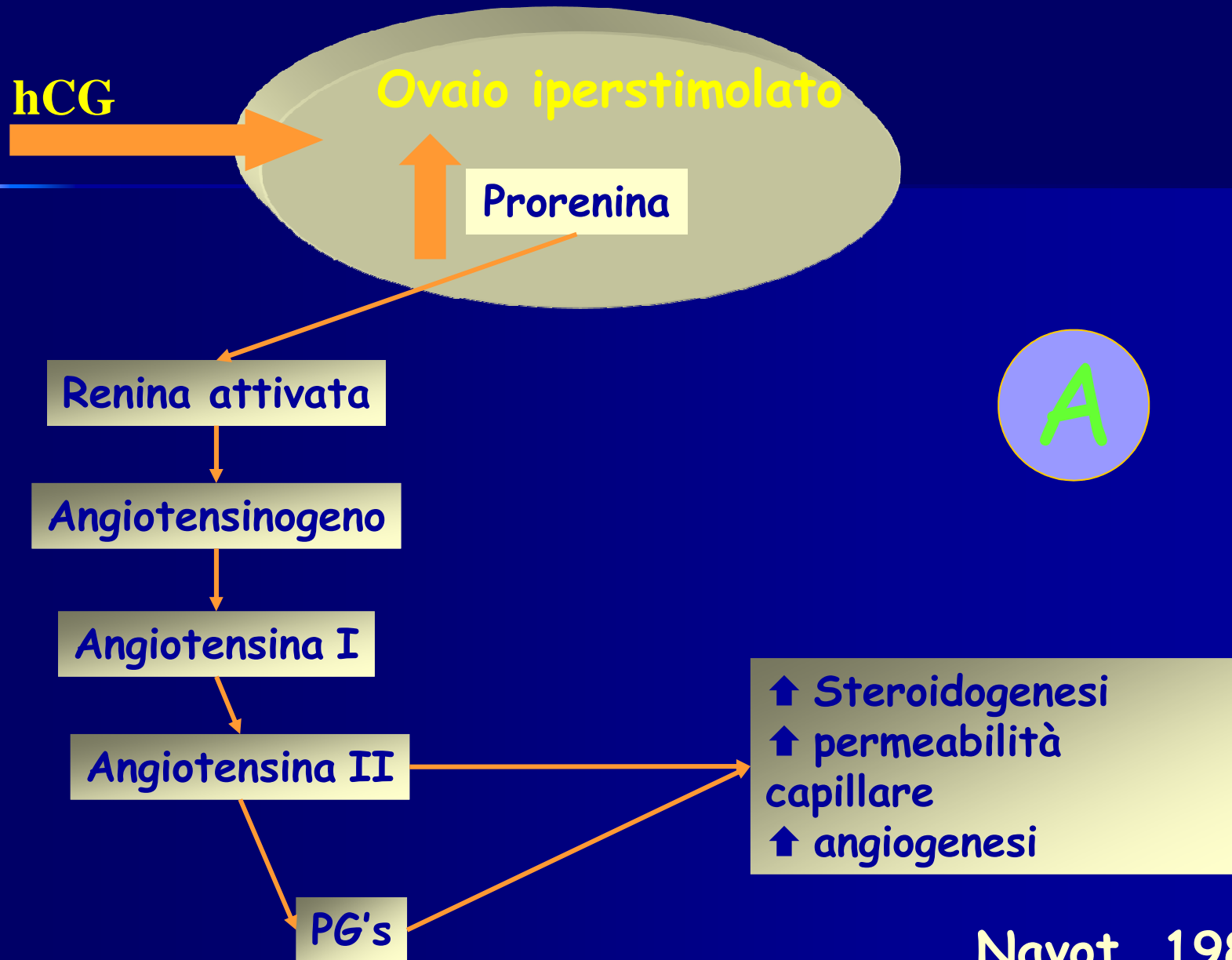
Coinvolgimento del sistema renina-angiotensina ovarico ♦

IPOSTESI B

Ruolo di mediatori dell'infiammazione tra cui VEGF

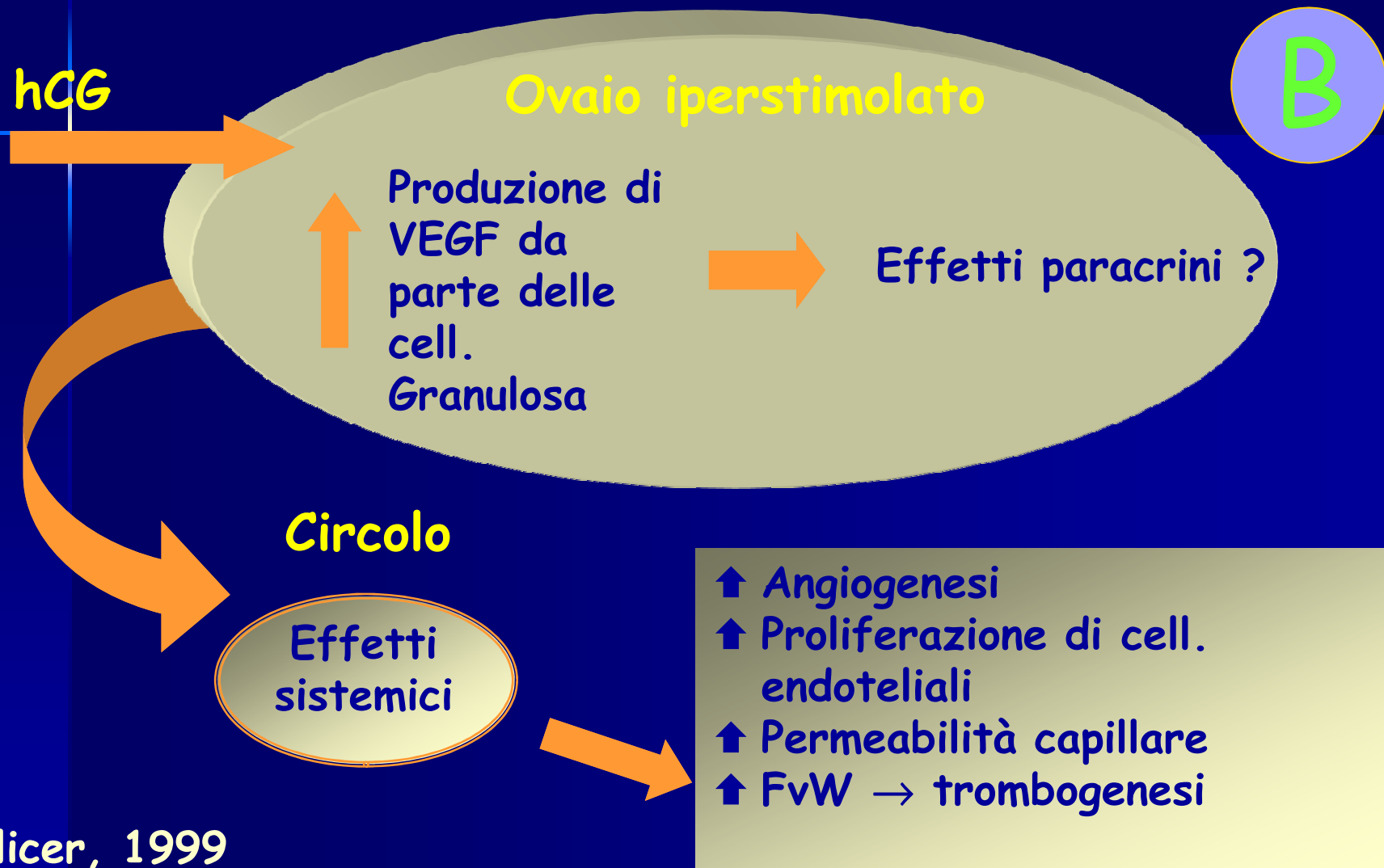
♦Paulson RJ et al. *Ovarian renin production in vitro and in vivo: characterisation and clinical correlation.* Fertil Steril 1989; 51:634-638.

Sistema Renina-Angiotensina ovarico



Navot, 1987

Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF



Pellicer, 1999
Wang, 2002
Molskness, 2004

Classificazione

1. L'OMS nel 1973 ha definito 3 categorie:

OHSS Lieve	ovaie $\varnothing < 5$ cm (valutazione ecografica) discomfort addomino-pelvico
OHSS Moderata	ovaie $\varnothing < 12$ cm distensione addominale + disturbi digestivi
OHSS Grave	ovaie $\varnothing > 12$ cm distensione addominale + disturbi digestivi + ascite \pm idrotorace

2. Classificazione Clinico-Strumentale secondo Golan (1989) (attualmente la più usata)

	1° Livello OHSS Lieve	2° Livello OHSS Moderata	3° Livello OHSS Grave
GRAVITA' Grado 1	Gonfiore e tensione addominale		
Grado 2	Grado 1 + nausea, vomito e/o diarrea. Ovaie \varnothing 5 -12 cm		
Grado 3		Grado 2 + presenza ascite <u>all'ecografia</u>	
Grado 4			Grado 3 + evidenza <u>clinica</u> di ascite e/o versamento pleurico con dispnea
Grado 5			Grado 4 + alteraz. coagulative, ipotensione, contrazione diuresi, emoconcentrazione, ovaie \varnothing >12 cm

Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. *Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review*. Obstet Gynecol Surv 44: 430-440, 1989

Distinzione tra OHSS Severa e Critica (Navot, 1992)

OHSS Severa

- Ovaie \pm ingrossate
- Ascite massiva \pm Idrotorace
- Hct $>$ 45%
- GB $>$ 15.000
- Oliguria
- Creatinina 88-132
- Creat. Clearance \geq 50 ml/min
- Disfunzione epatica
- Anasarca

OHSS Critica

- Ovaie \pm ingrossate
- Ascite tensiva \pm Idrotorace
- Hct $>$ 55%
- GB $>$ 25.000
- Oliguria
- Creatinina \geq 140
- Creat. Clearance $<$ 50 ml/min
- Insufficienza renale
- Fenomeni trombo-embolici
- ARDS

Clinical features

ASRM, 2008

MILD:

Nausea, vomito,
diarrea, discomfort
e distensione addominale

Ascite

SEVERE:

Rapido aumento di peso,
ascite, instabilità emo-
dinamica (ipotensione,
tachicardia), tachipnea,
oliguria progressiva, es di
lab alterati

OSPEDALIZZARE

?

Monitoraggio ambulatoriale

RCOG 2008, ASRM 2008

- ✓ Raccomandato per OHSS lieve e alcuni casi di OHSS moderata
- ✓ Analgesici: paracetamolo o codeina. **EVITARE FANS!!**
- ✓ Idratazione per os fino a sazietà della sete (non meno di 1 L/die per ASRM)
- ✓ Evitare esercizi fisici importanti ed attività sessuale
- ✓ Utilizzare progesterone come supporto luteale (non hCG)
- ✓ Rilevazione quotidiana di peso e CA
- ✓ Frequenti esami fisici ed ecografie (ascite, dimensione ovaie) **OGNI 2-3 GIORNI**
- ✓ Esami di laboratorio: Ht, Na, K, creatininemia (fz epat.)

Hospitalization (1)

RCOG 2008, ASRM 2008

- OHSS **severa** o moderata se dolore e/o nausea non regrediscono con tp orale
- Considerazioni sociali (supervisione adulta responsabile)
- Severità dei sintomi: **NESSUN SEGNO O SINTOMO RAPPRESENTA UN'INDICAZIONE ASSOLUTA**, ma l'ospedalizzazione deve essere considerata con uno o piu' dei seguenti :

Hospitalization (2)

ASRM, 2008

1. Dolore addominale importante o segni di peritonismo
2. Nausea e vomito intrattabili
3. Oliguria severa o anuria
4. Tense ascites
5. Dispnea o tachipnea
6. Ipotensione, vertigini o sincope
7. Importante squilibrio idroelettrolitico
8. Emoconcentrazione !!!
9. Test di funzionalità epatica alterati

Hospitalization (3)

ASRM, 2008

.....E GLI ESAMI DI LABORATORIO?

- Ht > 45%
- WBC > 15000
- Iponatriemia < 135 mEq/L (diluizionale, 56%)
- Iperkaliemia > 5 mEq/L
- ↑ enzimi epatici (25-40%)
- ↓ CL creatinina (creatininemia > 105.6 umol/L; CL < 50 mL/min)

Monitoraggio dei pazienti ospedalizzati

ASRM 2008, RCOG 2008

- ❖ Parametri vitali / 2-8 h
- ❖ Bilancio idrico / 24 h
- ❖ Esame obiettivo, peso, CA / 24 h
- ❖ Emocromo/ 24 h o più spesso
- ❖ Elettroliti /24h
- ❖ Creatinina e clearance / ripetere al bisogno
- ❖ Funzionalità epatica basale / ripetere al bisogno
- ❖ Ecografia TA per valutare ascite e dimensione ovaie
- ❖ Rx -Torace e ossimetria +/- ECG, ecocardiogramma

**Dolore e distensione addominale che aumentano:
Pericolo di rottura ed emorragia endoaddominale**

Fluid management

ASRM 2008, RCOG 2008

- ❖ stretto monitoraggio della diuresi fino a miglioramento
- ❖ Raccomandare di bere non oltre il senso di sazietà
- ❖ Somministrare cristalloidi (500-1000 cc) in più di 1 ora, mantenendo la diuresi $> 20-30$ ml/h e riducendo l'emoconcentrazione.

FLUID INTAKE/24H DOVREBBE ESSERE DI 2-3 L

Fluid management

ASRM 2008, RCOG 2008

E se persistono emoconcentrazione/oliguria ($< 0,5$ ml/kg/h)?

- ❖ Somministrare colloidi: **ALBUMINA** 50-100 g in più di 4 h, da ripetersi a intervalli di 4-12 ore (in alternativa Destrano, mannitolo, plasma fresco congelato...)
- ❖ **DIURETICI** (furosemide) dovrebbero essere usati SOLO dopo che si sia raggiunto un adeguato volume intravascolare (Ht $< 38\%$)

Fluid management

ASRM 2008, RCOG 2008

E se persistono emoconcentrazione/oliguria (< 0,5 ml/kg/h)?

- ❖ si dovrebbe considerare la **PARACENTESI**
 - ❖ posizionare **CVC** per meglio regolare il management dei liquidi e coinvolgere gli **ANESTESISTI**
-
- ❖ **Iperkaliemia** va prontamente corretta con insulina e glucosio, sodio bicarbonato o calcio gluconato.
 - ❖ **Profilassi antitrombotica** per tutte le pz ricoverate; va continuata fino alla dimissione e possibilmente più a lungo in relazione ad altri fattori di rischio.

Fluid management

ASRM 2008, RCOG 2008

INTENSIVE CARE PER:

- ❖ complicanze tromboemboliche
- ❖ insufficienza renale (dopamina 0,18 mg/kg/h, CVC, dialisi)
- ❖ compromissione polmonare che non risponde alle paracentesi (ossigeno terapia, toracentesi, ventilazione assistita)

Non evidenza di rischi aumentati per anomalie congenite

Caso clinico 1

CI SIAMO COMPORATI BENE ?

- Dopo 1 giorno di idratazione ev con soluzione salina la paziente presentava diuresi 1000 cc (>40 ml/h) con un Ht dell'ingresso normale (44,8%), ma ↑ WBC e PLT. Profilassi anticoagulante instaurata.
CORRETTO?
- Dal giorno seguente viene instaurata una terapia ev con soluzione salina 500 cc, glucosata 500 cc, Voluven 500 cc con somministrazione di Furosemide 10 mg ab che continuerà anche nei giorni seguenti con stabilizzazione del quadro clinico (Ht sempre normale si riduce e diuresi sempre > 40ml/h)
CORRETTO?

Caso clinico 1

CI SIAMO COMPORTATI BENE ?

- Solo un'ecografia ha valutato i diametri ovarici e mai è stata quantificata numericamente l'ascite, che cmq persiste "abbondante" **CORRETTO?**
- Dovevamo fare qualcosa per ridurre l'ascite nonostante la funzionalità renale fosse buona e la paziente non fosse emoconcentrata?
- E' quindi un'OHSS moderata o grave?
- E' stata corretta l'ospedalizzazione? Si poteva ridurre la durata?