



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Dott.ssa Serena Manfè

ANAMNESI

Donna di 32 anni

ANAMNESI FAMILIARE: ndp

ANAMNESI FISIOLÓGICA: nega allergie a farmaci, iodio, lattice.

Nega fumo. Alvo e diuresi regolari

ANAMNESI PATOLOGICA:

- All'età di 8 anni intervento chirurgico per coartazione aortica.
- 2001: conizzazione per CIN 3
- 2006: asportazione laparoscopica di cisti dermoide a carico ovaio destro

PARA 1001

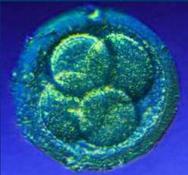


2008 Parto spontaneo a termine

♀ **3500 gr**

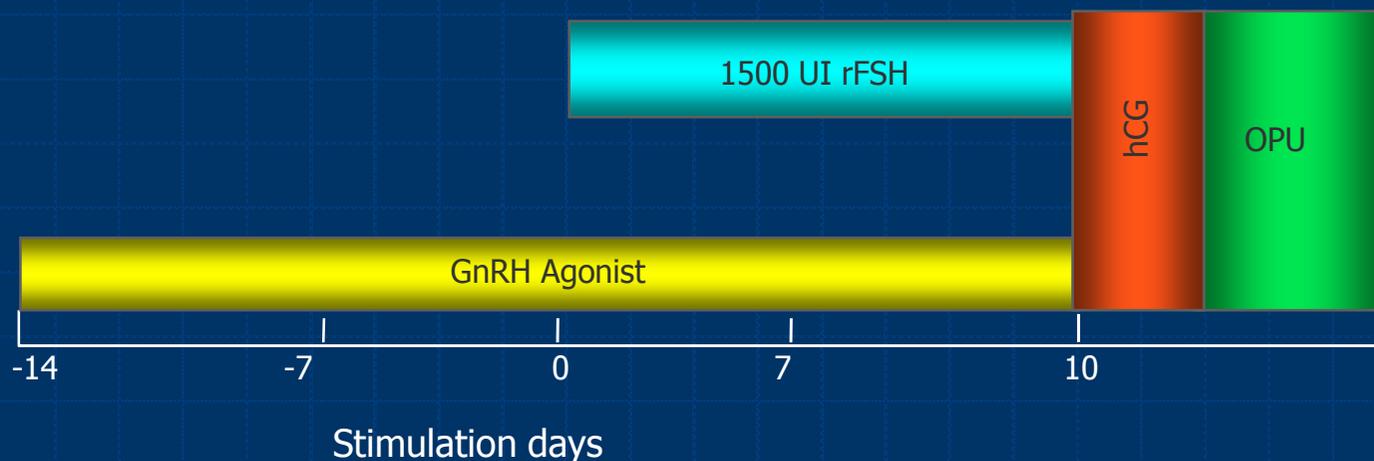
Gravidanza ottenuta mediante Fivet c/o Centro
PMA di Padova

STERILITÀ SECONDARIA DI ORIGINE TUBARICA



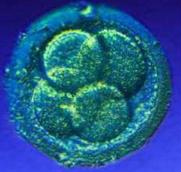
TRATTAMENTO

Protocollo di stimolazione ormonale mediante **ciclo lungo** eseguito nel mese di novembre-dicembre 2010



- Valore di estradiolo raggiunto: **10,1 nmol/L** (2747.2 pg/ml)
- Prelievo ovocitario il 29.11.2010 → recuperati **24 ovociti** → 6 messi in fecondazione e 10 ovociti crioconservati
- **5 embrioni ottenuti** → **2 embrioni trasferiti** a 48 ore dal prelievo ovocitario e 3 crioconservati

ET eseguito in data 01.12.2010



COM' E' ANDATO IL TRATTAMENTO

La paziente contatta telefonicamente il centro in data **13.12.2010 (ET₁₃)** lamentando gonfiore addominale, aumento ponderale di 4 Kg, lievi algie addominali e nausea. Nega vomito, nega diarrea. Riferisce diuresi conservata.

14.12.2010 (ET14)

ESAMI EMATOCHIMICI

Leucociti: **17,52 x10.9/L**
Emoglobina :148 g/L
Ematocrito: **0,429**
Piastrine: 620 x10.9/L
Coagulazione nelle norma
Ionemia nella norma
Albumina: 39 g/L
βhCG 200.9 UI

ECO TV E TA

Ovaio sinistro 56 x 40.8 mm,
ovaio destro 75 x 67 mm,
versamento parieto colico dx 4,9 cm,
versamento parieto colico sx 3,5 cm.
Free fluid nel Douglas abbondante

A domicilio:

- Monitoraggio quotidiano PC e CA e diuresi
 - Clexane 0,4/die
 - Idratazione per os



RICOVERO

La paziente giunge c/o il Pronto Soccorso ostetrico il giorno **15.12.2010** ore 8.00 per gonfiore addominale ingravescente, algie pelviche ingravescenti e nausea. Nega vomito, nega diarrea. Riferisce diuresi conservata.

ESAMI EMATOCHIMICI eseguiti in urgenza:

Leucociti: **19,64 x10.9/L** (17,52 x10.9/L)

Emoglobina :146 g/L (148 g/L)

→ **Ematocrito : 0,46** (0,429)

Piastrine : 639 x10.9/L (620 x10.9/L)

Coagulazione nelle norma

Ionemia : Sodio **125 mmol/L**; Potassio **4,4 mmol/L**

VISITA: Addome teso, trattabile su tutto l'ambito, lievemente dolente alla palpazione profonda. Visita ginecologica nella norma.

→ ECO OFFICE TA E TV: CU AVF di volume e morfologia regolare. EE massimo di 17.8 mm. Ovaie come da esiti di stimolazione ovarica. **Falda sottoepatica di 75,1 mm, falda sottosplenica di 56,5 mm**

RICOVERO CON DIAGNOSI DI IPERSTIMOLAZIONE OVARICA



DEGENZA

TERAPIA INSTAURATA:

- Anticoagulanti a basso PM → **Fragmin 5000 UI s.c./die**
- **Voluven 500 cc in 12 ore/die**
- Idratazione per os
- Paracetamolo 1 g ab
- Progesterone 200 mg x 2/die
- Acido folico 1 cp/die

MONITORAGGIO QUOTIDIANO:

- parametri vitali
- **peso corporeo e circonferenza addominale**
- **bilancio entrate uscite**

	PESO CORPOREO	CIRCONFERENZA ADDOMINALE
15/12	69 Kg	92 cm
16/12	68.5 Kg	88 cm
17/12	69.8 Kg	90 cm



	ENTRATE	USCITE
15/12	3600 cc	4800 cc
16/12	5200 cc	4500 cc



Sindrome da iperstimolazione ovarica

DEGENZA



	14/12	15/12	16/12	17/12
Leucociti (x10.9/L)	17.52	19.64	13.62	14.12
Emoglobina (g/L)	148	146	134	125
Ematocrito	0.429	0.460	0.414	0.370
Piastrine (x10.9/L)	620	639	569	498
Na+ (mmol/L)	132	125	132	132
K+ (mmol/L)	4.0	4.4	4.1	4.3
AST (U/L)	17	9	15	22
ALT (U/L)	13	15	17	13
Urea (mmol/L)		3.10	3.00	2.80
Creatinina (umol/L)		85	66	71
Albumina (g/L)	39		28	32
Coagulazione	Ok		Ok	Ok
BhCG (U/L)	200.9		354,2	



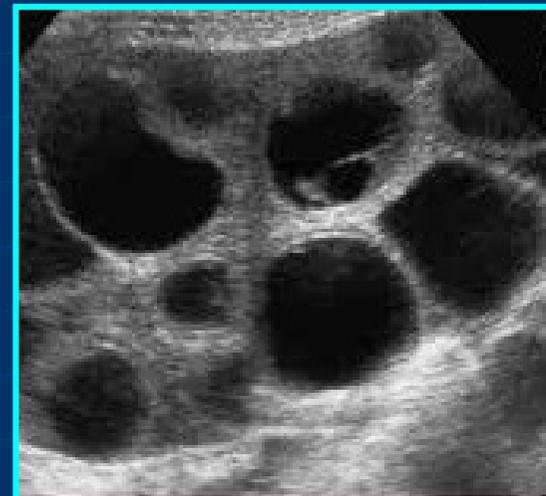
Pre ricovero

DIMISSIONE

Durata della degenza: **3 giorni**

DIMISSIONE IL GIORNO 17/12/2010

- ✓ Miglioramento della **sintomatologia**
- ✓ Miglioramento del **quadro ematochimico**
- ✓ ECO TA E TV DI CONTROLLO: CU AVF, echi endometriali dello spessore massimo di 16.9 mm. Ovaie bilateralmente come da esiti di recente stimolazione ormonale (ovaio destro 70,1 x 46.9 mm, ovaio sinistro di 85.7x 65 mm). Falda sottoepatica e sottosplenica rispettivamente di 74.8 mm e 44.8 mm.





Sindrome da iperstimolazione ovarica

CONTROLLI AMBULATORIALI POST DEGENZA

	22/12	29/12	10/01
Leucociti (x10.9/L)	10.6	7.80	9.16
Emoglobina (g/L)	123	108	11.4
Ematocrito	0.361	0.321	0.336
Piastrine (x10.9/L)	589	664	554
Na+ (mmol/L)	130	132	
K+ (mmol/L)	4.6	3.8	
AST (U/L)	47	89	52
ALT (U/L)	38	112	87
Urea (mmol/L)			
Creatinina (umol/L)	64		
Albumina (g/L)	35	45	
Coagulazione	Ok		Ok
BhCG (U/L)	2620		73202

ECO TV DEL 22/12/2010 (ET₂₂):

In utero piccola area anecogena di circa 3 mm. Ovaio dx 77x36 mm; ovaio sx 75x63 mm; free fluid nel Douglas



ECO TV DEL 29/12/2010 (ET₂₉-6[^]s.g.):

In utero CO singola di 13,6 x 8,8 mm. All'interno non chiari echi riferibili ad embrione o sacco vitellino. Ovaio dx 69,5 x52 mm; ovaio sx 52,6x39,4 mm; free fluid in diminuzione.



ECO TV DEL 03/01/2011 (ET₃₄-7[^]s.g.):

In utero CO singola con all'interno echi riferibili ad **embrione con CRL 6,1 mm BCE presente**. Ovaio dx 40x39 mm; ovaio sx 68,7x48 mm. Lieve free fluid

IPERSTIMOLAZIONE OVARICA: DEFINIZIONE

- ✓ Complicanza iatrogena della stimolazione ovarica
 - Forme lievi fino al 33% dei cicli IVF
 - Forme moderate severe 3-8% dei cicli IVF
- ✓ Compare nella **fase luteale** (forma precoce) o **nella gravidanza iniziale** (forma tardiva) di cicli associati a stimolazione ovarica
- ✓ Caratterizzata da:

AUMENTATA PERMEABILITÀ CAPILLARE



PASSAGGIO DI LIQUIDI DAL COMPARTIMENTO VASCOLARE CON
ACCUMULO NEL TERZO SPAZIO



CONSEQUENTE DISIDRATAZIONE

THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

CLASSIFICAZIONE DELLA SEVERITA' DELLA OHSS

GRADO	SINTOMI
MILD OHSS	Tensione addominale Algie addominali di grado medio-lieve Dimensioni delle ovaie < 8 cm
MODERATE OHSS	Algie addominali di grado moderato Nausea ± vomito Riscontro ecografico di ascite Dimensioni delle ovaie in genere tra 8-12 cm
SEVERE OHSS	Ascite evidente da punto di vista clinico (± idrotorace) Oliguria Emoconcentrazione con ematocrito > 45% Ipoproteinemia Dimensioni ovariche in genere > di 12 cm
CRITICAL OHSS	Ascite massiva ed idrotorace importante Ematocrito > 55% Conta leucocitaria > 25.000/ml Oligo-anuria Tromboembolismo ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)

THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

MONITORAGGIO AMBULATORIA

- ✓ 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 obiettivi ed ecografie (ascite, dimensione ovaie)
- ✓ Esami di laboratorio: Emoglobina, ematocrito, Na, K, creatininemia e funzionalità epatica

DA RIVALUTARE OGNI 2-3 GIORNI

THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

OSPEDALIZZAZIONE

✓ Raccomandata nei casi di **OHSS severa** fino alla risoluzione della condizione

✓ Consigliata nei casi di **OHSS moderata** in cui non si ottiene un buon controllo del dolore e della nausea con la terapia per os

✓ Consigliata nei casi di **OHSS moderata-lieve** in cui risulti difficoltoso il monitoraggio ambulatoriale stretto

✓ In caso di **OHSS severa- critica** con persistente emoconcentrazione e disidratazione è necessario un **approccio multidisciplinare**

✓ Nel caso di **OHSS critica** sono da considerare le **cure intensive**



OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

OSPEDALIZZAZIONE

✓ L'ospedalizzazione si basa sulla severità dei sintomi, sul loro controllo mediante terapia per os e su altre considerazioni sociali

✓ **NESSUN SEGNO O SINTOMO RAPPRESENTA UN'INDICAZIONE ASSOLUTA**, ma l'ospedalizzazione deve essere considerata con uno o più dei seguenti :

SINTOMI

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. **Emoconcentrazione**

ESAMI DI LABORATORIO

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

THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

MONITORAGGIO DELLE PAZIENTI OSPEDALIZZATE

- 
- ✓ 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** in caso di sintomi respiratori, idrotorace (ev anche ecografia del torace)
- ✓ **ECG o ecocardiogramma** nel sospetto di versamento pericardico

THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

TRATTAMENTO

BILANCIO DEI LIQUIDI

- ✓ Raccomandare di **bere fino a placare la sete**, aiutando con somministrazione di antiemetici e antidolorifici
- ✓ Se non viene mantenuto un soddisfacente intake per via orale è necessario intraprendere una **idratazione per via e.v.** con Cristalloidi
- ✓ Mantenere un **intake di 2-3 litri nelle 24 ore**
- ✓ In caso di iniziale emoconcentrazione con HB > 14 g/L o ematocrito > 45% è indicata una **idratazione e.v. iniziale rapida**
- ✓ In caso di emoconcentrazione persistente o diuresi < a 0.5 ml/Kg/ora è indicata **idratazione e.v. con colloidi** o l'utilizzo di **albumina e.v.**
- ✓ In caso di emoconcentrazione o oliguria persistente e mancata risposta ai colloidi e/o albumina bisogna valutare la **paracentesi** o posizionare CVC per meglio regolare il management dei liquidi e **coinvolgere gli ANESTESISTI**
- ✓ **I diuretici non dovrebbero essere utilizzati** perché riducono ulteriormente il volume ematico e diminuiscono la perfusione renale, peggiorando la disidratazione intravascolare



THE MANAGEMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

TRATTAMENTO

PARACENTESI

- ✓ Indicata in caso di **algie persistenti** per sovradistensione addominale o **dispnea** o **oliguria persistente** nonostante un adeguato riempimento
- ✓ La paracentesi deve essere eseguita **sotto guida ecografica**
- ✓ Dopo paracentesi di abbondanti quantità di ascite è opportuno il ripristino dei liquidi con colloidi e.v. e uno stretto monitoraggio dei parametri vitali

PREVENZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO

Tromboprolifassi con eparine a basso peso molecolare deve essere eseguita in **tutte le pazienti ospedalizzate con OHSS** e dovrebbe essere continuata fino alla dimissione o meglio **fino alla remissione del quadro**, considerando sempre possibili fattori di rischio aggiuntivi



OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

TRATTAMENTO

BILANCIO DEI LIQUIDI

- ✓ Stretto monitoraggio delle entrate e uscite di liquidi
- ✓ Raccomandare alla paziente di **bere** una quota tale da non creare discomfort
- ✓ Rapida idratazione iniziale per via e.v. con 500-1000 ml; successivamente modulare l'infusione allo scopo di mantenere una diuresi $>$ di 20-30 ml/h e un miglioramento dell'emoconcentrazione.

✓ In caso di **oliguria e/o emoconcentrazione persistenti:**

- **Albumina** (25%) in dosi di 50-100 g, infusa in 4 ore e ripetuta dopo 4-12 ore se necessario

- ✓ L'utilizzo del **diuretico** (FUROSEMIDE 20 mg e.v.) deve essere considerato solo dopo un appropriato riempimento volemico (ematocrito $>$ 38%)
- ✓ Iperkaliemia è associata al rischio di aritmie cardiache e va prontamente corretta con insulina e glucosio, sodio bicarbonato o calcio gluconato.



OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

TRATTAMENTO

PARACENTESI

- ✓ Indicata in caso di ascite che causa **algie importanti**, compromissione della **funzionalità respiratoria** (tachipnea, ipossia e idrotorace) o **oligo-anuria persistente** nonostante un adeguato riempimento.
- ✓ La paracentesi deve essere eseguita **sotto guida ecografica**, con approccio trans addominale o trans vaginale.
- ✓ Dopo paracentesi di abbondanti quantità di ascite è opportuno il ripristino dei liquidi con colloidi ev e uno stretto monitoraggio dei parametri vitali.
- ✓ La paracentesi spesso è sufficiente per la risoluzione dell'idrotorace; la **toracentesi** può essere necessaria in caso di idrotorace severo e bilaterale.

MONITORAGGIO INTENSIVO

Il monitoraggio intensivo risulta necessario in caso di

- **Complicanze tromboemboliche**
- **Insufficienza renale** (buona risposta con dopamina a basse dosi 0.18 mg/Kg/h)
- **Compromissione respiratoria** che non risponde alla paracentesi



OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

PREVENZIONE

AUMENTATO RISCHIO DI OHSS SE:

- Rapido aumento dei livelli sierici di E_2
- Concentrazione sierica di $E_2 >$ di 2500 pg/ml (9.17 nmol/L).
- Elevato numero di follicoli di dimensioni medio-piccole (10-14 mm)

STRATEGIE

- ✓ **COASTING**
- ✓ **Induzione dell'ovulazione** mediante basse dosi di hCG o mediante utilizzo di GnRH analoghi in cicli con GnRH antagonisti
- ✓ Sostegno luteale con **Progesterone**, anziché hCG

- ✓ Somministrazione profilattica di Albumina 25% (20-50 g) al momento del prelievo oocitario in caso di valori di E_2 elevati o precedenti episodi di OHSS

PREVENZIONE

SOMMINISTRAZIONE PROFILATTICA DI ALBUMINA

Uso di albumina e.v. al momento del **prelievo ovocitario** per la prevenzione o la diminuzione dell'incidenza di OHSS severa nelle pazienti a rischio

LIMITATI BENEFICI



8 RCT_s, OR 0.67, 95% CI 0.45-0.99*

* Youssef M, Al-Inany HE, Evers JLH, Aboulghar M; Intra venous fluid for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16; 2

NESSUN BENEFICIO



8 RCT_s, OR 0.80, 95% CI 0.52-1.22**

**Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC; Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. Fertil Steril 2011 Jan; 95(1): 188-96

PREVENZIONE

... E L'UTILIZZO DEGLI AGONISTI DOPAMINERGICI ?

L'agonista dopaminergico **Gabergolina** sembrerebbe agire a livello del recettore del VEGF e alcuni studi sembrano dimostrare un ruolo nella prevenzione 2° della OHSS nelle pazienti a rischio.

POCHI STUDI DISPONIBILI e numerosi bias

4 RCT_s

```
graph TD; A(4 RCTs) --> B[Riduzione statisticamente significativa nell'incidenza della OHSS nel gruppo trattato con Gabergolina OR 0.41, 95% CI 0.25-0.66*]; A --> C[Nessuna diminuzione statisticamente significativa nell'incidenza della OHSS severa OR 0.50, 95% CI 0.20-1.26*];
```

Riduzione statisticamente significativa nell'incidenza della OHSS nel gruppo trattato con Gabergolina
OR 0.41, 95% CI 0.25-0.66*

Nessuna diminuzione statisticamente significativa nell'incidenza della **OHSS severa**
OR 0.50, 95% CI 0.20-1.26*

Il trattamento profilattico con cabergolina sembrerebbe **ridurre l'incidenza ma non la severità della OHSS**^{o,*}

^oHumaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG; Preventing ovarian Hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril 94, 2, Jul 2010

^{*}Youssef M; Can dopamine agonist reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. Human Reprod Update. 2010 (16), 5:459-466