

Elaborato da Alba Piras  
Struttura Complessa di Ostetricia e Ginecologica, PO SS Trinità, Cagliari

La Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (**OHSS**) è una complicanza iatrogena potenzialmente mortale, che generalmente si verifica durante la fase luteale e/o nella gravidanza iniziale a causa di un'eccessiva risposta alle gonadotropine o al clomifene citrato somministrati per stimolare la crescita follicolare. (1)

**Incidenza e mortalità:** ha attualmente un'incidenza del 2-6% nella forma moderata e del 0.1-0,2% nella forma severa ed è gravata da un tasso di mortalità di 1:450.000-500.000. (2)

**Patogenesi:** è causata da un aumento della permeabilità capillare con conseguente spostamento del liquido dallo spazio intravascolare al terzo spazio, secondario principalmente all'aumento dei livelli plasmatici del VEGF indotto da alti livelli di hCG. Altri fattori coinvolti sono l'angiotensina II, l'IGF1, l'EGE, il TGF. (3)

#### Fattori di rischio:

- giovane età (<33 anni),
  - sindrome dell'ovaio policistico (CFA>24 follicoli per ovaio)(4),
  - AMH>3,36 ng/ml (4),
  - alte dosi di gonadotropine esogene e/o alte o ripetute dosi di hCG esogeno somministrati,
  - alti livelli plasmatici di estradiolo (> 5.000 pg/mL)(5) o rapido aumento dei livelli plasmatici di estradiolo,
  - alto numero di follicoli ovarici: ≥13 follicoli di diametro >11 mm (5) o >18 follicoli
  - alto numero di ovociti recuperati (>11 ovociti)(4),
  - precedente OHSS.
- L'instaurarsi della gravidanza peggiora durata e severità dell'OHSS (3).

#### Misure preventive proposte:

- ridurre le dosi di gonadotropine somministrate,
- usare protocolli che includano i GnRH antagonisti,
- somministrare GnRH agonisti come trigger,
- somministrare Metformina nei 2 mesi precedenti la stimolazione nelle pazienti con PCOS (6).
- criopreservare tutti gli embrioni.

Tuttavia, la sua completa prevenzione non è attualmente possibile (2).

**Clinica:** Le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (**RCOG**), del 2016 classificano l'OHSS sulla base della **severità** in:

- lieve:** lievi algie/distensione addominale, volume ovarico < 8 cm;
- moderata:** moderata distensione addominale, volume ovarico 8-12 cm, nausea ± vomito, versamento addominale confermato mediante esame ecografico (fig 1);
- severa:** versamento addominale confermato con esame ecografico ± idrotorace, oliguria (<30 ml/h o <300 ml/giorno), volume ovarico >12 cm, HCT >0.45, creatinina >1,6 ;
- critica:** evidenza clinica di ascite ± uno dei seguenti segni: severo idrotorace, HCT >0.55, WBC >25.000/ml, oliguria o anuria (<100 ml/giorno), tromboembolismo (per emoconcentrazione), sindrome da distress respiratorio acuto, instabilità emodinamica (ipotensione ortostatica, tachicardia), emoperitoneo da rottura ovarica. (3) (7)

Le linee guida RCOG 2016, distinguono, inoltre, l'OHSS in:

- **precoce:** entro 7 giorni dalla somministrazione di hCG; in genere associata ad un'eccessiva risposta ovarica,
- **tardiva:** dopo 10 o più giorni dalla somministrazione di hCG; in genere secondaria all'aumento dell'hCG endogeno nella gravidanza iniziale (7).

#### Trattamento OHSS lieve-moderata:

- analgesici orali** e **counseling** riguardo la **sorveglianza** di segni e sintomi di peggioramento; evitare i rapporti, che potrebbero aumentare il rischio di rottura/torsione ovarica. (3)

#### Sorveglianza da parte della paziente a domicilio:

La paziente con OHSS lieve o moderata in terapia domiciliare deve:

- misurare il peso corporeo e la circonferenza addominale quotidianamente;
- misurare frequenza minzionale e volume urinario quotidianamente;
- eseguire un prelievo venoso per emocromo (WBC e HCT), creatinina, elettroliti ogni 3-4 giorni;
- assumere non meno di 1 litro d'acqua (sostituibile con bevanda elettrolitica);
- evitare attività fisica intensa / allettamento prolungato. (3)



Fig 1. OHSS moderata (8)

#### Trattamento OHSS severa-critica

- considerare il **ricovero ospedaliero** per garantire un monitoraggio clinico-strumentale stretto.
- **stretto monitoraggio** dei liquidi somministrati (ev) /introdotti (os) ed eliminati
- iniziale bolo ev (500-1000 ml) di **fluidi (glucosata 5%** da preferire al ringer lattato) e successiva cauta somministrazione al fine di mantenere un adeguato output (>20–30 mL/h) e ridurre l'emoconcentrazione. La correzione di ipovolemia, ipotensione e oliguria ha la priorità, anche a discapito del peggioramento iniziale dell'ascite;
- **50-100 g Albumina (25%)** ripetibile ogni 4-12 ore se l'infusione di fluidi non risulta efficace;
- **diuretici** (Furosemide 20 mg ev) da considerare dopo raggiungimento di HCT <38%);
- **calcio gluconato**, se segni di iperpotassiemia all'ECG (prolungamento PR e QRS, sottoslivellamento tratto ST, picco onda T)
- **paracentesi** evacuativa lenta sotto guida ecografica se ascite è causa di algie severe, compromissione funzionalità polmonare/renale non responsiva al trattamento medico ev.
- **EBPM** (5000 UI sc/12 ore) profilattica + **calze elastiche a compressione graduate**. (3)

#### Sorveglianza della paziente ricoverata:

- misurare il peso corporeo e circonferenza addominale quotidianamente;
- rilevare i parametri vitali ogni 2-6 ore;
- eseguire una visita addominale (evitare la manovra bimanuale per rischi torsione/rottura ovarica) quotidianamente con esame ecografico ± RX torace (ev ripetibili);
- monitorare frequenza minzionale e volume urinario;
- eseguire ECG/settimana
- eseguire quotidianamente almeno un prelievo venoso per emocromo (WBC e HCT), creatinina, elettroliti, funzionalità epatica, D-dimero, coagulazione. (3)

#### Counseling

L'esperienza e la conoscenza delle terapie di induzione dell'ovulazione controllata, dei fattori di rischio e delle manifestazioni cliniche dell'OHSS sono fondamentali per prevenire e gestire l'OHSS.

Le manifestazioni lievi dell'OHSS sono abbastanza comuni, si verificano in circa 1/3 dei cicli di induzione dell'ovulazione controllata con gonadotropine esogene. È importante informare la paziente in modo adeguato, al momento opportuno e senza incrementarne lo stato d'ansia riguardo la sua condizione fisica, la possibile evoluzione clinica dell'OHSS ed il monitoraggio da attuare a domicilio nella forma lieve-moderata.

L'OHSS severa-critica è una complicanza attualmente rara. Alcuni sintomi (mancanza del respiro e tensione addominale moderata) possono avere un importante impatto sulla salute fisica ed emotiva della paziente, con ritardo nella ripresa eventuale di trattamenti di PMA, astensione dall'attività lavorativa, aumento dello stress emotivo. Il corretto trattamento ospedaliero immediato di ipovolemia, ipotensione ed oliguria risultano prioritari nella gestione dei casi severi.

Nella forma severa, resistente al trattamento con peggioramento delle condizioni cliniche della paziente, deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la gravidanza ove instaurata.

#### Bibliografia

- (1) Palomba S. et al. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence Reproductive Biology and Endocrinology (2023) 21:67
- (2) Cao M, et al. A Personalized Management Approach of OHSS: Development of a Multiphase Prediction Model and Smartphone-Based App. (2022) Front. Endocrinol. 13:911225
- (3) Ovarian hyperstimulation syndrome. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Alabama. Fertility and Sterility\_ Vol. 90, Suppl 3, November 2008
- (4) Lee TH, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. Hum Reprod 2008, 23:160–167
- (5) Papanikolaou EG, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2006, 85:112–120
- (6) Costello MF, et al. A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006, 21:1387–1399
- (7) Lumley E. et al. Managing ovarian hyperstimulation syndrome: A qualitative interview study with women and healthcare professionals. Journal of Clinical Nursing 2023;32:6599–6610
- (8) A. Vassiliadis et al. La sindrome da iperstimolazione ovarica. Riv. It. Ost. Gin. - 2006 -Vol. 9