



SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA: PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE MULTI-DISCIPLINARE

Documento redatto con il contributo di:	<p>Prof. Carlo Bulletti – Direttore UO Dott.ssa Valeria Polli – Sig. Giorgio Zanzani - U.O. Qualità Accreditamento</p>
---	--

	Nome/Funzione	Firma
Verifica e approvazione	Prof. Carlo Bulletti Direttore dell'Unità Operativa	
Emissione	Dr.ssa Valeria Polli Responsabile Qualità di U.O.	

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 2 di 7</p>
---	--	--

1. Definizione e classificazione delle malattia

La stimolazione farmacologica della crescita follicolare multipla espone ad un rischio, pari allo 0.6%, di insorgenza della Sindrome di Iperstimolazione Ovarica (OHSS)

Questa complicanza costituisce un importante problema della induzione controllata dell'ovulazione nel contesto di cicli di fecondazione assistita. Essa è conseguente ad una abnorme risposta alla terapia e si caratterizza per un incremento eccessivo delle dimensioni delle ovaie e per la comparsa di alterazioni della permeabilità dei vasi capillari che determina un passaggio di liquidi dal sistema vascolare a livello degli spazi extravascolari ed in particolare a livello delle cavità naturali presenti all'interno dell'organismo. Ciò determina, in alcuni casi, il realizzarsi di alcuni segni clinici quali l'ascite (cioè l'accumulo di liquidi all'interno dell'addome), versamento pleurico e pericardico, combinata con un'importante deplezione del volume intravascolare, diminuzione della pressione oncotica ad emococoncentrazione.

Tale sindrome insorge caratteristicamente dopo l'espletamento del prelievo ovocitario. Sono state individuate 2 forme di iperstimolazione ovarica:

1. Early OHSS, ad inizio precoce, nei primi 3-7 gg dopo la somministrazione di HCG, legata all'intensità della risposta ovarica alla terapia di stimolazione. In questa forma, se non si instaura una gravidanza, il quadro clinico inizia a migliorare con l'arrivo delle mestruazioni.
2. Late OHSS, più tardiva, 12-17 gg dopo la somministrazione di HCG esogeno e poi sostenuta dalla produzione endogena di HCG, nel caso in cui si instauri la gravidanza.

Da un punto di vista clinico si distinguono una forma lieve, una forma moderata ed una forma severa. Mentre la forma lieve non necessita in genere di ricovero ospedaliero, le forme moderata e severa richiedono necessariamente un trattamento in regime di ricovero.

La sintomatologia si caratterizza per la presenza di:

- senso di gonfiore addominale di rilevante entità;
- nausea, vomito e diarrea;
- nei casi più gravi comparsa di letargia, perdita dell'appetito e contrazione della diuresi;
- eventuale difficoltà respiratoria.

Con il progredire della severità della sindrome, i sintomi da transitori diventano più importanti e peggiorano come intensità. Compare ascite, dimostrabile dapprima ecograficamente e poi visivamente con tensione e gonfiore della parete addominale.

Si verifica quindi aumento di peso corporeo, instabilità emodinamica (tachicardia, ipotensione ortostatica ed ipovolemia), tachipnea da elevazione del diaframma legata all'ascite e/o idrotorace, oliguria ingravescente fino ad insufficienza renale, insufficienza epatica. L'emoconcentrazione, con aumento della viscosità ematica, l'alterazione dei parametri della coagulazione e la ridotta attività fisica possono portare ad un aumentato rischio tromboembolico nei casi più severi.

Le complicanze più gravi sono rappresentate da Insufficienza renale, rischio di Distress respiratorio e tromboembolia.

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 3 di 7</p>
--	--	--

Un ruolo di notevole importanza nel mantenimento di tale sindrome è rappresentato dalla presenza in circolo di gonadotropina corionica, pertanto l'eventuale instaurarsi della gravidanza comporta il mantenimento della sindrome stessa fino a circa il terzo mese. Per tale motivo nei casi in cui al momento del prelievo ovocitario si constati l'esistenza di un importante rischio di insorgenza della sindrome da iperstimolazione ovarica, si preferisce spesso non eseguire il transfer al momento ma rinviarlo a quando la sindrome sia risolta.

Fattori di Rischio

Sono considerati fattori di rischio per la OHSS:

- Giovane età
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Basso peso corporeo
- Stimolazioni ovariche con alte dosi di Gonadotropine
- Alti livelli di Estradiolo o rapido incremento (> 75% rispetto al giorno precedente)
- Pregressa Sindrome da Iperstimolazione ovarica
- Dimensione e numero dei Follicoli
- Somministrazione di HCG
- Numero di ovociti recuperati
- Gravidanza ed in particolare la gravidanza multipla

2. I modelli assistenziali: Terapia

Per quanto riguarda la diagnosi ed il monitoraggio dell'evoluzione della Sindrome e la sua risposta ai presidi terapeutici è importante seguire:

- Il controllo giornaliero del peso corporeo ed un bilancio delle entrate e delle uscite – la paziente viene invitata a controllare a domicilio questi parametri, riportarli su una scheda prestabilita e comunicarli giornalmente ai medici del Centro di PMA
- Il monitoraggio del beta HCG
- La raccolta delle urine nelle 24 h per la valutazione della clearance della creatinina
- Il monitoraggio ecografico che deve prestare molta attenzione al volume delle ovaie
- Il monitoraggio ecografico di eventuale versamento periovarico ed ascite.
- Gli esami ematochimici: emocromo completo, elettroliti, quadro sieroproteico, valutazione della funzionalità epatica e renale, prove di coagulazione
- ECG

I modelli assistenziali adottati nella gestione della OHSS sono correlati con il grado di severità della malattia..

Le forme di grado lieve e moderato richiedono una forma assistenziale continua monospecialistica, generalmente ambulatoriale, che può essere seguito presso il Centro di PMA U.O. Fisiopatologia della Riproduzione - Ospedale Cervesi di Cattolica (RN).

Le forme di grado severo, ma in alcuni casi anche le moderate, richiedono un ricovero in ambiente ospedaliero, con conseguente approccio combinato di tipo medico tra ginecologi dedicati alla PMA, medici ginecologi dell'UO di Ginecologia dell'Ospedale di Rimini e dei Nefrologi dell'U.O. Nefrologia dell'Ospedale di Rimini.

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 4 di 7</p>
--	--	--

Classificazione OHSS secondo Mathur R Evbuomwan I, Jenkins J, 2005

<u>OHSS lieve</u>	<u>OHSS moderata</u>	<u>OHSS severa</u>	<u>OHSS critica</u>
Gonfiore addominale	Aumento della tensione addominale	Ascite clinicamente evidente	Ascite tesa – Idrotorace
Dolore di lieve entità	Nausea – Vomito - Diarrea	Oliguria	HCT > 55%
Discomfort	Evidenza ecografica di Ascite	HCT > 45%	GB > 25.000/ml
Diametro ovarica < 8 cm	Diametro ovarico tra 8-12 cm	Ipoprotidemia	Oliguria con creatinuria
Scarso versamento nel Douglas		Diametro ovarico > 12 cm	Insufficienza renale
			Fenomeni Tromboembolici

OHSS lieve

Le forme lievi di OHSS sono di riscontro frequente ed il loro trattamento e gestione sono di tipo conservativo. La Pz va rassicurata in quanto la sindrome tende ad autolimitarsi con risoluzione del quadro clinico nel tempo di 1-2 settimane.. Le forme lievi non hanno grosse conseguenze sul piano clinico, ma la loro identificazione è di fondamentale importanza per prevenire e/o arrestare l'evoluzione verso forme moderate e severe, non prive di rischi.

Si deve valutare il quadro clinico ogni 2/4 gg dalla comparsa dei primi sintomi. La pz è invitata ad informare prontamente il medico in caso di aggravamento dei sintomi iniziali.

In questa fase il trattamento è di tipo sintomatico e richiede solitamente l'utilizzo di analgesici per os, come il paracetamolo, e gli antiemetici in caso di nausea. L'assunzione dei liquidi deve essere tale da soddisfare il senso di sete, raccomandando alla pz di non bere in eccesso.

E' inoltre raccomandato il riposo assoluto a domicilio per prevenire la complicità di torsione ovarica.

OHSS Moderata

Generalmente le pz che manifestano forme di OHSS moderata non necessitano di un ricovero ospedaliero, ma possono essere seguite ancora ambulatoriamente ogni 2-3 gg mediante monitoraggio ecografico e l'esecuzione di esami di laboratorio. Nel caso sia stato eseguito il Transfer di embrioni, l'instaurarsi della gravidanza può precipitare improvvisamente il quadro clinico e necessitare di un ricovero rapido.

La gestione di Non Ricovero di un quadro moderato necessitano di:

- Diario clinico compilato dalla pz a domicilio dove sia documentata la quantità di liquidi assunta giornalmente, la quantità di urine nelle 24 ore ed il peso corporeo.
- Il riposo deve essere assoluto per aumentare il rischio di torsione ovarica, come conseguenza del volume ovarico aumentato.
- Deve essere iniziata una terapia anticoagulante per prevenire i rischi di tromboembolia..
- . La terapia si avvale sempre dell'uso di farmaci analgesici ed antiemetici.
- La donna può continuare la terapia di supporto della fase luteale iniziata (progesterone)

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 5 di 7</p>
--	--	--

Generalmente un controllo ambulatoriale massimo ogni 2 gg che prevede una valutazione clinica della pz, il controllo ecografico del volume ovarico e del versamento ed una misurazione di alcuni parametri di laboratorio (ematocrito, elettroliti, creatinemia, funz epatica) può essere valido per il controllo della Sindrome.

Nel caso in cui è stato eseguito il transfer degli embrioni una possibile gravidanza può precipitare improvvisamente il quadro clinico e necessitare di un rapido ricovero.

OHSS severa

Nei casi in cui la valutazione ambulatoriale della paziente richieda un ricovero in ambiente ospedaliero viene inviata presso U:O: Ginecologia ed Ostetricia dell’Ospedale Infermi di Rimini e viene presa in carico dai ginecologi afferenti all’ U.O, con sempre a disposizione il Medico dell’ U.O. FPR Ospedale di Cattolica.

OSPEDALIZZAZIONE da indicare in caso di:

1. le pazienti sintomatiche: nausea, vomito, dispnea, dolore addominale, tachicardia, ipotensione
2. pazienti con versamento ascitico
3. Ht \geq 40%
4. Ovaie \geq 12cm

La OHSS grave rappresenta un’evenienza potenzialmente fatale che richiede un’immediata terapia ed uno stretto monitoraggio della pz. Bisogna attuare un percorso multidisciplinare coinvolgendo diversi specialisti .

Appena la pz viene ricoverata è necessario attivare il seguente programma:

1. **Esami ematochimici:** emocromo con formula , PLT, PT, PTT, fibrinogeno, D-DIMERO, antitrombina III, VES, proteina C reattiva, glucosio, protidemia, azotemia, creatinina, acido urico, bilirubina, GOT/GPT, γ GT, CPK, fosfatasi alcalina, Na, Cl, J, Ca, P, Mg, 17 β estradiolo. (da ripetere ogni 3 giorni).
2. **Esami urinari:** esame urine completo, creatinina, Na, Cl, K,Ca, P, Mg (da ripetere ogni 3 giorni)
3. **Ecografia addome e pelvica:** da ripetere ogni 2 giorni, per valutare le variazioni del volume ovarico e del versamento ascitico, pleurico, sotto-diaframmatico.
4. **Controllo quotidiano di:** peso, circonferenza addominale, diuresi, PA, FC.
5. **Rx torace:** solo per le pz **dispnoiche** che **non** hanno eseguito il trasferimento degli embrioni.
6. **ECG**
7. **Richiesta di consulenza nefrologica.**
8. **Riposo assoluto:** la pz può alzarsi solo per andare in bagno.

La gestione dei sintomi di grado severo si basa su una terapia di supporto fino a che la situazione non si risolve spontaneamente.

La terapia in regime di ricovero prevede:

1. **Dolore addominale:** tramandolo (contramal 100 in 50 cc di soluzione fisiologica + plasil 1 fiala, max 3 volte/die) – E’ sconsigliato l’uso di FANS per la probabile compromissione della funzionalità renale.
2. **Nausea e vomito:** metoclopramide cloridrato (plasil 1x3)
3. **Rischio di tromboembolia:** fraxiparina 0,4 x 1 se didimero > 600 da continuare alla dimissione per almeno 15gg anche con parametri ematochimici ritornati alla normalità.
4. **Idratazione:** Liquido terapia: al fine di garantire un adeguato volume circolante la donna deve bere fino a soddisfare il senso di sete, nel caso no riuscissero a bere è necessari garantire un

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESELENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 6 di 7</p>
--	--	--

apporto di liquidi per via endovenosa per contrastare ipovolemia, ipotensione, emoconcentrazione oliguria.

5. In caso di persistenza della **emoconcentrazione** e della **ridotta funzionalità renale** si somministrano Albumina umana (200 ml di sol al 25% in 4 ore ripetuta se necessario dopo 4-12 ore).
6. **Paracentesi** per ridurre la pressione intraddominale del versamento ascitico e gli effetti che produce (dolore, nausea, vomito, ridotta perfusione renale).
7. **Supporto della fase luteale:** Le pazienti che hanno eseguito il transfer con precedente utilizzo di analogo depot, devono continuare il progesterone (prontogest, crinone etc) come supporto della fase luteale, sino al giorno del β HCG e, se positivo sino alla visualizzazione del BCF.

Il β HCG va dosato almeno 13 gg dopo il transfer, se positivo, è possibile un peggioramento del quadro clinico e laboratoristico: la pz non deve essere dimessa.

Nel caso in cui, il β HCG sia negativo, aspettare comunque l'evento mestruale prima di dimettere la paziente.

Dopo la dimissione la paziente deve essere inviata all'UO FPR di Cattolica per i controlli post intervento ed il proseguimento dell'iter terapeutico.

3. Percorso clinico-assistenziale multidisciplinare integrato adottato presso l'Azienda USL di Rimini

Il numero atteso di pazienti affetti da Sindrome da Iperstimolazione Ovarica afferente alla nostra azienda, dovrebbe essere pari a i 0,2% di tutti i ciclo di PMA di I e II livello eseguiti presso UO FPR Ospedale di Cattolica – RN..

Nel caso in cui una paziente ha eseguito un trattamento di PMA presso altri Centri di Fecondazione Assistita il percorso si può attivare sia dal monitoraggio ambulatoriale della Sindrome presso UO FPR di Cattolica (RN) che direttamente in regime di ricovero , secondo il parere degli specialisti, presso U.O. Ginecologia ed Ostetricia.

Il *Medico dell'UO FPR* dedicato è il responsabile della funzione di raccordo degli interventi specialistici, garante dei percorsi di facilitazione per le pazienti, coordinatore del percorso stesso.

Il *Medico U.O. di Ginecologia* ed Ostetricia ed il Nefrologo collaborano per la gestione del paziente in regime di ricovero.

Il *pediatra di libera scelta* è il responsabile della quotidianità assistenziale domiciliare, il custode della prevenzione ed educazione sanitaria (bilanci di salute).

Per ogni paziente con OHSS di grado lieve, moderato, grave viene sviluppato e definito un percorso assistenziale individualizzato condiviso dalle multiprofessionalità che operano nell'Azienda USL di Rimini.

L'obiettivo principale è quello di evitare l'ospedalizzazione, ottimizzare la qualità delle cure e prevenire le complicanze legate alla sindrome

 <p>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini DIPARTIMENTO MATERNO INFANTILE Direttore Prof. Vico Vecchi</p>	<p>DOCUMENTO DI PRESENZIONE Sindrome da Iperstimolazione Ovarica – OHSS UO DI FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE</p>	<p>Rev. 0 del 02/02/2010 Pagina 7 di 7</p>
--	--	--

4. Indicatori di performance

Al fine di verificare la qualità del percorso assistenziale programmato per singolo paziente con OHSS, vengono monitorati alcuni indicatori:

- 1) N° dei pazienti che necessitano di controlli ambulatoriali
- 2) Adozione di una cartella clinica personalizzata, per i pazienti che necessitano di ricovero, utilizzabile da parte di tutti i professionisti coinvolti nel progetto assistenziale che consenta di rendere più razionali gli interventi, mediante controlli pertinenti.

Lo scopo della raccolta e valutazione di questi dati è quello di migliorare l'integrazione dei servizi e di dare risposte in termini di epidemiologia, formazione e ricerca .