

VARIANTI ECOSTRUTTURALI DELLA SINDROME DI IPERSTIMOLAZIONE OVARICA (OHS)

C. GIORLANDINO*
A. VIZZONE
P. GENTILI*
C. NANNI*
A. CALUGI
E. SANTINI*
M. SPINA

RIASSUNTO

Nella Sindrome di iperstimolazione ovarica l'aspetto ecografico delle ovaie è stato sempre definito di tipo multifollicolare.

La presenza di eventuali varianti morfologiche di tale aspetto è stato studiato in 319 casi di OHS verificatesi in 1392 cicli di stimolazione ovarica. Tenendo conto della rappresentazione della componente follicolare e parenchimale si sono potute differenziare tre varianti ecostrutturali della OHS: a) forma prevalentemente follicolare b) forma mista c) forma prevalentemente parenchimale.

L'aspetto più frequentemente riscontrato è stato la forma follicolare (70,5% dei casi) rispetto alla forma mista (27% dei casi) ed a quella parenchimale (2,5% dei casi).

La forma follicolare è stata riscontrata in casi di OHS sia lieve che moderata che severa; la forma mista in casi di OHS lieve e moderata; la forma parenchimale solo in casi di OHS lieve.

Viene inoltre riportata la correlazione tra tali varianti ecostrutturali e la terapia di stimolazione ovarica effettuata.

SUMMARY

In the ovarian hyperstimulation syndrome, the echographic aspect of the ovaries was always defined as of the multifollicular type.

The occurrence of possible morphological variants of this aspect was studied in 319 OHS cases which occurred in 1392 cycles of ovarian stimulation.

Considering the follicular and parenchymal component, three echostructural variants of OHS could be evidenced:

- a) a prevailing follicular type;*
- b) a mixed type;*
- c) a prevailing parenchymal type.*

The pattern which was found to be most common was the follicular type (70.4% of the cases) as compared to the mixed type (27% of the cases) and the parenchymal one (2.5% of the cases).

The follicular type was detected in OHS cases either light, moderate, or serious; the mixed type occurs in both light and moderate OHS cases; while the parenchymal type exists only in light OHS cases.

Furthermore the correlation existing between the said echostructural variants and the ovarian stimulation therapy applied is provided.

La iperstimolazione ovarica (OHS) nella maggior parte dei casi riconosce una etiologia iatrogena, rappresentando una complicanza in corso di induzione farmacologica dell'ovulazione; più raramente può peraltro essere evidenziata in pazienti affette da mola vescicolare, corioneepitelioma e in corso di gravidanza multipla.

Descritta per la prima volta da Pasetto e Montanino (1964), tale sindrome è stata successivamente oggetto di studi clinici, biochimici ed anatomo-patologici che ne hanno delineato nel tempo una precisa identità clinica e nosografica (5, 9, 10, 11, 12).

Negli ultimi anni l'ecografia, consentendo un'analisi diretta delle modificazioni morfostrutturali e biometriche delle gonadi, si è dimostrata tecnica accurata ed affidabile nella valutazione della componente ovarica, nello staging e nel follow-up della OHS (7, 10).

In particolare, dal punto di vista morfologico, l'aspetto delle gonadi descritto in caso di OHS è quello di ovaie aumentate di volume per la presenza nel loro contesto di plurime formazioni follicolari cistiche, risultando le dimensioni delle ovaie e dei follicoli variabili a seconda del grado di gravità della OHS (1, 7, 10).

Scopo del presente lavoro è quello di indagare, in un'ampia casistica, la presenza di eventuali varianti morfologiche dell'aspetto ecografico delle gonadi in presenza di OHS.

MATERIALE E METODI

Sono stati studiati 319 casi di OHS verificatisi in 1392 cicli di stimolazioni ovariche effet-

tuate in 756 donne di età compresa tra i 22 ed i 39 anni.

Tali pazienti risultavano affette da

- amenorrea ipotalamica (55 casi, 7,2%);
- policistoci ovarica (212 casi, 28,2%);
- oligo-anovulatorietà senza segni di policistosi ovarica (489 casi, 64,6%).

Prima del trattamento tutte le pazienti erano state sottoposte ad ecografia pelvica di controllo allo scopo di valutare la morfologia e la biometrica delle ovaie in condizioni di base.

In particolare, sulla base dei diametri ovarici, veniva valutato il volume delle gonadi secondo la formula: $V = \emptyset \text{ longitudinale} \times \emptyset \text{ trasvers.} \times \emptyset \text{ antero-poster.} \times 1/2$.

Gli esami ecografici sono stati eseguiti previo ottimale riempimento vescicale con i seguenti apparecchi:

- Aloka SSD 250 con sonda lineare da 3,5 MHz
- Aloka SSD 256 con sonda lineare da 3,5 MHz
- ATL MK 500 con sonda settoriale da 3,5 MHz
- Ansaldo 920 con sonda convex da 3,5 MHz
- Ansaldo 940 con sonda convex da 3,5 MHz.

La stimolazione era stata effettuata utilizzando gli schemi farmacologici riportati nella Tabella I.

La terapia farmacologica, nei limiti delle dosi e dei tempi sopra descritti, veniva modulata in base al monitoraggio, effettuato quotidianamente, del $17\beta E_2$ e del quadro ecografico ovarico (3, 6, 13).

La stimolazione ovarica veniva considerata

TABELLA II
Incidenza di iperstimolazione ovarica a seconda dei trattamenti farmacologici effettuati

	N. Tot.	Lieve (%)	OHS	
			Moderata (%)	Severa (%)
Clomifene	180	29 (16)		
Nolvadex	12	2 (16.6)		
Pergonal	169	33 (19.5)	1 (0,6)	
Metrodin	96	13 (13.5)	1 (1.04)	
Pergonal + Profasi	422	99 (23.5)	17 (4.02)	2 (0.4)
Metrodin + Profasi	374	69 (18.5)	19 (5.08)	6 (1.6)
Clomid o Nolvadex + Pergonal o Metrodin	25	5 (20)	1 (4)	
Clomid o Nolvadex + Pergonal o Metrodin + Profasi	11	3 (27)	1 (9.1)	
Clomid o Nolvadex + Profasi	84	18 (21.4)	2 (2.3)	
GN - RH	19			
	1392	271 (19.4)	42 (3.0)	8 (0.5)



Fig. 1

Sezione obliqua destra.
Iperstimolazione ovarica, forma FOLLICOLARE.



Fig. 2

Sezione obliqua destra.
Iperstimolazione ovarica, forma MISTA.

Nella Tabella III viene riportata l'incidenza dei tre tipi di alterazione morfologica a seconda dei trattamenti farmacologici effettuati e della gravità dell'OHS.

Si può notare come la forma follicolare sia la più frequentemente riscontrabile (70,5% dei casi) rispetto alla forma mista (27% dei casi) ed

a quella parenchimale (2,5% dei casi) che è risultata solo di occasionale riscontro.

La forma follicolare è stata riscontrata in casi di OHS sia lieve che moderata che severa; la forma mista in casi di OHS lieve e moderata; la forma parenchimale, infine solo in casi di OHS lieve.

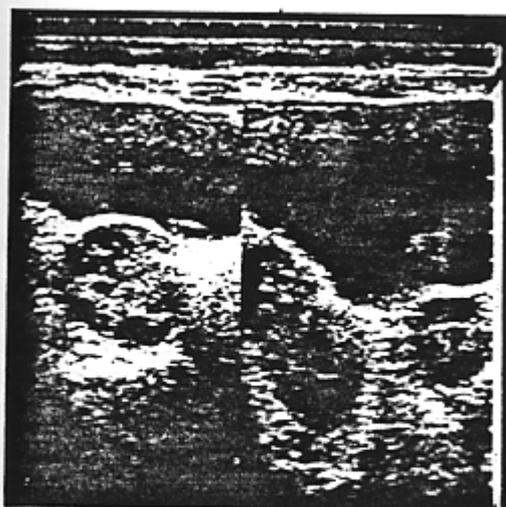


Fig. 3
Seziona obliqua destra e obliqua sinistra.
Iperstimolazione ovarica, forma PARENCHIMALE.

quantitativa il $17\beta E_2$, dell'LH e delle modificazioni dello score cervicale, un ruolo sempre più rilevante ha assunto l'indagine ecografica.

Tale metodica innocua, ripetibile, di basso costo e capace di fornire un immediato risultato ha permesso una diretta indagine della risposta ovarica in base alla valutazione del numero e delle dimensioni dei follicoli in accrescimento.

Un quadro di OHS si è verificato al 23% delle stimolazioni ovariche effettuate. La forma più frequentemente rilevata è stata la OHS lieve (84,5% dei casi di OHS), mentre meno frequenti sono stati i casi di OHS moderata (13% dei casi di OHS) e rari quelli di OHS severa (2,5% dei casi di OHS).

TABELLA III

Incidenza della forma follicolare (F) mista (M) e parenchimale (P) di OHS a seconda dei diversi tipi di stimolazione ovarica

	OHS								
	Lieve			Moderata			Severa		
	F	M	P	F	M	P	F	M	P
Clomifene	11	13	15						
Nolvadex	2								
Pergonal	24	7	2		1				
Metrodin	9	4	1	1					
Pergonal + Profasi	72	27		14	3		2		
Metrodin + Profasi	51	18		15	4		6		
GN - RH									
Clomid + Pergonal e/o Metrodin	3	3		1					
Clomid + Pergonal e/o Metrodin + Profasi	2	1							
Clomid + Profasi	12	6		2					

COMMENTO

L'induzione farmacologica dell'ovulazione è divenuta negli ultimi anni una metodica ampiamente utilizzata nei casi di sterilità da oligo-anovulatorietà e pertanto diversi modelli terapeutici farmacologici sono stati proposti a tale scopo. Nel protocollo del monitoraggio della stimolazione ovarica, accanto alla valutazione

Mentre non si sono osservate differenze significative nella comparsa di OHS lieve in rapporto ai vari schemi di terapia effettuata, si è avuta una preponderanza di quadri di OHS moderata in pazienti che erano state trattate anche con HCG e la comparsa di forme severe di OHS solo nelle pazienti alle quali era stata somministrata HCG.

TABELLA I
Schemi farmacologici usati per la stimolazione ovarica

a) ANTIESTROGENI	Clomid	1 - 2 cp/die dal V al IX giorno
	Nolvadex	1 - 2 cp/die dal III al VII giorno
b) GONADOTROPINE	Pergonal	1 - 4 fl/die dal V al X-XIV giorno
	Metrodin	1 - 4 fl/die dal V al X-XIV giorno
c) Associazione di ANTIESTROGENI E GONADOTROPINE		
d) Gn - Rh 5-10 µg ogni 90 minuti		

soddisfacente in presenza di un valore di $17\beta E_2 > 300$ pg per ogni unità follicolare del diametro superiore a 17 mm (2).

In 891 casi, raggiunte tali condizioni di manutenzione follicolare, era stata somministrata gonadotropina corionica umana (HCG) alla dose di 5000-10.000 UI i.m., allo scopo di indurre l'ovulazione.

La comparsa di iperstimolazione ovarica è stata identificata in base allo incremento volumetrico raggiunto dalle ovaie e definita LIEVE in presenza di un volume complessivo delle gonadi compreso tra 60 e 150 cc; MODERATA in presenza di un volume complessivo delle gonadi compreso tra 150 e 500 cc; SEVERA per volumi complessivi delle gonadi superiori a 500 cc e/o in presenza di versamento ascitico.

Si sono, inoltre, accuratamente valutate su base ecografica le modificazioni ecostrutturali assunte dalle ovaie nei casi di OHS allo scopo in particolare di definire la entità di rappresentazione della componente follicolare e stromale delle gonadi.

RISULTATI

Un quadro di CHS si è instaurato complessivamente nel 23% delle stimolazioni ovariche effettuate (tab. II). In particolare si è avuta una incidenza del 19,4% di casi di iperstimola-

zione lieve, del 3% di casi di iperstimolazione moderata e dello 0,5% di casi di iperstimolazione severa.

La incidenza della OHS lieve non presenta differenze significative a seconda della terapia effettuata, mentre si osserva una preponderanza della OHS moderata nei casi trattati con HCG e la comparsa di forme severe esclusivamente nei casi trattati con HCG.

Dalle osservazioni effettuate sulle modificazioni morfostrutturali nei casi di OHS studiati, si sono potute differenziare le seguenti forme: 1 - forma prevalentemente FOLLICOLARE (fig. 1), caratterizzata ecostrutturalmente da un aspetto multicistico delle gonadi con formazioni follicolari di diametro variabile, strettamente addossate le une alle altre con interposizione della sola parete follicolare. Il parenchima ghiandolare non è rilevabile.

2 - forma MISTA (fig. 2) con presenza di plurime formazioni follicolari che risultano peraltro, separate da tralci di parenchima ghiandolare dello spessore superiore a 5 mm.

- - forma prevalentemente PARENCHIMALE (fig. 3) in cui l'ovaio appare di dimensioni aumentate rispetto alla condizione di base, risultando, peraltro, la sua ecostruttura di aspetto compatto con presenza di un ridotto numero di formazioni follicolari ben separate dallo stroma.

Questi dati sottolineano: a) che la frequente comparsa di quadri di OHS lieve nel corso dell'induzione farmacologica dell'ovulazione, si può considerare un effetto indesiderato della terapia, ma di scarsa rilevanza clinica; b) che è fondamentale il ruolo svolto dall'HCG nello scatenare le forme più gravi di OHS; c) che il monitoraggio biofisico (ecografia) e biochimico (17 BETA-E2) nel corso della stimolazione ovarica può evitare la somministrazione di HCG in quei casi in cui si sia avuta una eccessiva produzione follicolare nella prima fase di induzione.

Di particolare interesse è risultata la mancanza di quadri di iperstimolazione ovarica nei soggetti trattati con GnRH.

Le modificazioni dell'ovaio, in particolare nei casi di OHS, sono state fino ad oggi definite in base all'immagine ecografica di tipo «multicistico» o, più propriamente, «multifollicolare» sottolineandosi, in effetti, con tale termine l'aspetto più eclatante delle modificazioni della gonade nell'OHS.

Nel nostro lavoro si è voluto invece, per una valutazione più completa dei casi di OHS, prendere in considerazione accanto alla componente follicolare, anche quella parenchimale.

Sono state così identificate tre differenti varianti morfologiche delle caratteristiche ovariche nell'OHS definite a) forma prevalentemente FOLLICOLARE, b) forma MISTA, c) forma PARENCHIMALE.

Abbiamo in effetti notato come l'aumento volumetrico delle gonadi rispetto alle condizioni di base, indice dell'iperstimolazione, sia provocato, nella maggior parte dei casi, (forme follicolari e forme miste) da una esuberante proliferazione sia dal punto di vista numerico che biometrico di formazioni follicolari.

Tali formazioni follicolari possono rappresentare da sole l'immagine ovarica, risultando strettamente addossate le une dalle altre con l'interposizione della sola parete follicolare (forma prevalentemente follicolare), ovvero essere separate da tralci di parenchima dello spessore superiore a 5 mm (forma mista).

Di particolare interesse è risultato, peraltro, il rilievo di casi nei quali si è verificato, in seguito alla stimolazione ovarica, un significativo aumento delle dimensioni delle gonadi (tanto da potersi definire il quadro di OHS lieve) con prevalente rappresentazione a livello dell'immagine ecografica delle ovaie, del tessuto parenchimale e presenza solo di isolate formazioni follicolari di ridotte dimensioni (< 1 cm) (forma parenchimale).

Non si sono osservate significative differenze nella incidenza delle forme follicolari e miste a seconda dei trattamenti di stimolazione ovarica effettuati.

La maggiore incidenza delle forme prevalentemente parenchimali nei trattamenti con Clomifene e gonadotropine va ricercata presumibilmente nella maggiore reattività allo stimolo farmacologico della componente stromale del parenchima ovarico in particolari forme disfunzionali (ovaio policistico, ovaio sclerocistico) che si avvalgono di tali terapie e nelle quali il mancato raggiungimento del follicolo dominante non giustifica la somministrazione di HCG.

Le osservazioni da noi effettuate indicano pertanto come, nella OHS, accanto alla più frequente e nota alterazione ecostrutturale delle gonadi caratterizzata dalla comparsa di plurime formazioni follicolari (forma prevalentemente follicolare e forma mista), si possa, se pur raramente, osservare una forma caratterizzata da una prevalente rappresentazione del parenchima dell'ovaio.

BIBLIOGRAFIA

1. GENTILI P., RUSSO N., SPINA M., GIORLANDINO C.: Valutazione ecografica della sindrome di iperstimolazione ovarica. Da «Patologia disfunzionale dell'ovaio». Ed. Luigi Pozzi. Roma 1983. Pag. 118-122.
2. GOLDFARB A. F., RAKOFF A. E.: Experience with hyperstimulation syndrome during menotropin therapy. In: Rosenberg E. (ed.): Gonadotropin therapy in female infertility, pag. 225. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.

3. KISTNER R. W.: Induction of ovulation with clomiphene citrate. In Behraman S. J., Kistner R. W. (eds): *Progress in infertility*, pag. 21. Little Brown and Co., Boston 1970.
4. JEWELWICZ R., DYRENFURTH I., WARREN M. P., VAN DE WIELE R. L.: Ovarian overstimulation syndrome. In Roseberg E. (ed): *Gonadotropin therapy in female infertility*, pag. 235. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
5. LUNENFELD B.: La therapeutique par les gonadotrophines humaines extraites des urines de femmes menopausés (HMG). *Gynecol. Obstet.*, 65, 553, 1966.
6. LUNENFELD B., INSLER V.: Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 3, 223, 1974.
7. MC ARDLE C., SEIBEL M., HANN L. E., WEINSTEIN F.; TAYMOR M.: The diagnosis of ovarian hyperstimulation (OHS): the impact of ultrasound. *Fert. Ster.* 39, 464, 1983.
8. PASETTO N., MONTANINO C.: Induction of ovulation by human gonadotropins. *Acta Endocrin. Kbh*, 47, 1, 1964.
9. RABAU L., SERR D. M., DAVID A., MASHIAS S., LUNENFELD B.: Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 96, 92, 1967.
10. RANKIN R. N., HUTTON L. C.: Ultrasound in the ovarian hyperstimulation syndrome. *J. Clin. Ultrasound*, 9, 473, 1981.
11. SHENKER J. G., POLISHUK W. Z.: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet. Gynecol.*, 46, 23, 1975.
12. SHENKER J. G., WEINSTEIN D.: Ovarian hyperstimulation syndrome, a current survey. *Fert. Ster.*, 30, 255, 1978.
13. TYLER E.: Treatment of anovulation with menotropins. *Jama*, 205, 16, 1968.