



Iperreazione luteinica in una gravidanza complicata da Sindrome di Bartter. Descrizione di un caso clinico

Zunino M., Arossa A., Bariselli S., Montanari L.

Clinica Ostetrico Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle patologie che insorgono in gravidanza sono segnalate delle associazioni tra patologie fetali e patologie materne i cui presupposti fisiopatologici sono facilmente individuabili. Allorquando sia la patologia fetale che quella materna sono di rara insorgenza l'associazione può rivelarsi occasionale ma va ricercato un nesso di causalità al fine di approfondire le dinamiche delle interazioni feto-materne.

Il caso clinico che descriviamo in questo report è caratterizzato dall'associazione di due rare patologie una materna e l'altra fetale. Abbiamo infatti riscontrato la presenza di un quadro materno di iperreazione luteinica mentre sul versante fetale è stata diagnosticata la sindrome di Bartter. La sindrome di Bartter è una rara patologia autosomica recessiva che si estrinseca in una tubulopatia le cui manifestazioni cliniche sono ipokaliemia e alcalosi metabolica ipocloremica. È inoltre caratterizzata dall'associazione

di iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare in assenza di ipertensione arteriosa. Tale sindrome si può rendere evidente o in epoca prenatale o nella prima infanzia o solo in età adulta. La sindrome di Bartter prenatale è caratterizzata da polidramnios, parto prematuro, poliuria, disidratazione, ipercalciuria e nefrocalcinosi. La diagnosi in epoca prenatale è molto difficile. Il primo indizio che può far sospettare la sindrome di Bartter è la comparsa di polidramnios in una gravida in buone condizioni di salute con un feto morfologicamente normale [1].

L'iperreazione luteinica (HL) è caratterizzata dall'aumento volumetrico bilaterale delle ovaie che presentano numerose cisti teco-luteiniche. Frequentemente si accompagna ad aumento delle beta HCG, idrope fetale e gravidanze multiple. Le pazienti sintomatiche presentano virilizzazione, ascite e dolore addominale [2].

La Sindrome da iperstimolazione ovarica spontanea (OHSS) è un'entità clinica che si presenta con massivo ingrandimento ovarico (>10 cm), ascite e versamento pleurico. Tale quadro è per lo più associato alle terapie da iperstimolazione ovarica in vista di tecniche di procreazione medicalmente assistita. Tuttavia talvolta può presentarsi in gravidanze multiple, ipotiroidismo, gravidanza molare, in pazienti con iperandrogenismo e sindrome dell'ovaio policistico, oppure in normali gravidanze singole [3, 4]. Tra le due sindromi sono maggiori i punti in comune rispetto alle differenze; presentano infatti stessi fattori di rischio, uguale presentazione clinica e management di tipo conservativo. È stato perciò proposto di considerarle come entità in continuum. Tuttavia la OHSS parrebbe avere un decorso più aggressivo rispetto alla HL [5].

MATERIALI E METODI

La paziente di cui viene descritto il caso clinico è stata indagata con ripetute ecografie a mezzo di ecografo Aloka SSD 5500.

Sono state praticate 7 amniocentesi evacuative ed 1 aspirazione di cisti ovarica previa raccolta del consenso informato secondo le modalità della buona pratica clinica.

Le amniocentesi sono state precedute da accurata disinfezione della cute con betadine e alcool si è poi proceduto ad amniocentesi transaddominale ecoguidata con ago da 22 gauge.

Anche l'aspirazione endocistica percutanea è stata preceduta da accurata disinfezione della cute con betadine e alcool si è quindi proceduto all'aspirazione ecoguidata con ago da 21 gauge di 180 cc di liquido cistico dalla cisti ovarica sinistra, meglio aggredibile in relazione allo stato gravidico.

CASO CLINICO

La paziente G.T. ventinovenne secondigravida nullipara è giunta alla nostra osservazione a 17,4 settimane a seguito di un controllo ecografico ambulatoriale eseguito in altra sede che ha rivelato la presenza di cisti ovariche multiloculate bilaterali. Tale riscontro è stato confermato dall'ecografia eseguita presso l'Ambulatorio ecografico di ostetricia e ginecologia del Policlinico S. Matteo; l'ecografia ha dimostrato ovaie bilateralmente aumentate di volume per la presenza di numerose cisti (diametri ovarici: ovaio destro 83×67×84 mm; ovaio sinistro 88×70 mm). Il contenuto delle cisti appariva omogeneo, limpido e i setti sottili. Il liquido amniotico appariva in normale quantità; i dati biometrici erano armonici e corrispondenti ai percentili medio-alti per la settimana biologica di

gestazione, la placenta a localizzazione laterale sinistra non mostrava segni di patologia trofoblastica. La paziente era in buone condizioni cliniche soggettive. La paziente ed il marito godevano entrambi di buona salute e non erano imparentati tra loro. L'anamnesi familiare era negativa per disordini genetici. Il marito era affetto da diabete mellito insulino dipendente in terapia insulinica. Non vi erano altre disendocrinopatie in famiglia.

L'anamnesi ginecologica della donna comprendeva una IVG ed era per il resto muta. La gravidanza attuale era insorta spontaneamente senza ricorrere a terapie stimolanti l'ovulazione. Il dosaggio dei marker tumorali era nei limiti della norma (CEA; alfa-feto-proteina; CA19-9; CA125; CA15-3). Si è deciso di monitorare il quadro ecograficamente in attesa di un'eventuale risoluzione spontanea.

Il successivo controllo ecografico eseguito alla 18^a settimana ha mostrato un ulteriore aumento volumetrico degli annessi: ovaio destro 90x67 mm; ovaio sinistro 100x72 mm. Inoltre si è iniziato a rilevare un aumento del liquido amniotico: AFI 142; la biometria fetale era ai percentili medio-alti senza evidenti anomalie fetali rilevabili a tale epoca di gestazione. Il reperto ecografico di riempimento gastrico ha inoltre consentito di escludere la possibilità di atresia esofagea.

Si è proposto quindi alla paziente l'aspirazione della cisti di diametro maggiore a carico dell'ovaio sinistro, meglio aggredibile in relazione allo stato gravidico, e l'analisi del liquido amniotico. Si è proceduto quindi all'aspirazione di 180 cc di liquido cistico dalla cisti ovarica sinistra e 200 cc di liquido amniotico, inviati in parte per esame citogenetico e in parte per l'analisi dell'alfa-feto-proteina. Il liquido endocistico è risultato

negativo per cellule neoplastiche; il risultato dell'amniocentesi ha rivelato cariotipo maschile normale 46 XY.

Il profilo glicemico eseguito dalla paziente è risultato nella norma. Si sono presentate contrazioni uterine saltuarie trattate con idrossiprogesterone.

Dalla 20^a alla 22^a settimana la paziente è stata gestita in regime ambulatoriale con quadro sostanzialmente immutato che ha richiesto una seconda amniocentesi evacuativa dato il riscontro di AFI 270.

A 22,1 settimane la paziente viene ricoverata per l'esecuzione della terza amniocentesi evacuativa (AFI 400). Nei giorni successivi al fine di ridurre la quantità di liquido amniotico si instaura terapia con indometacina 25 mg ×2, incrementata poi a 25 mg ×5, protratta per 17 giorni. L'indometacina è un trattamento efficace, come ampiamente dimostrato in letteratura, per il polioidramnios [6]. Tale terapia però non è scevra da rischi fetali quali oligoanuria e la chiusura precoce del Dotto di Botallo, eventi che si verificano in due specifiche circostanze: trattamento protratto e parto pretermine in corso di terapia. In via precauzionale nel nostro caso, il trattamento è stato sospeso 16 giorni prima del parto e non si è mai superata la dose di 125 mg/die.

L'entità del polioidramnios e la conseguente dispnea materna inducono all'esecuzione di ecocardiografia materna che rivela una minima insufficienza mitralica e pervietà del dotto di Botallo con shunt sinistro-destro ad alta velocità.

Il costante reinstaurarsi del polioidramnios di volume sempre maggiore accompagnato da importante sintomatologia materna, ha indotto alla ripetizione di amniocentesi evacuative a scadenza circa settimanale: 23,3 settimane, 24,5 settimane, 25,3 settimane e 26,3 settimane (settimana e ultima amniocentesi evacuativa). Si è proceduto inoltre all'esecuzione di

profilassi RDS con betametasona 12+12 mg e alla terapia tocolitica. In tutte le ecografie eseguite durante il ricovero è stato costante il reperto ecografico di riempimento vescicale, come risulta evidente in figura 1.

A causa del deteriorarsi delle condizioni materne con comparsa di proteinuria (2,7 gr/24H), a 27,5 settimane si è deciso di procedere all'esecuzione di taglio cesareo con nascita di un feto vivo e vitale di sesso maschile di 1430 gr con sindattilia del 2°-3° dito del piede bilateralmente. Prima dell'estrazione fetale è stato effettuato washing peritoneale per l'esame citologico. Si sono poi visualizzate le ovaie, entrambe aumentate di volume e caratterizzate da multiple formazioni cistiche di cui alcune a contenuto liquido ed altre a contenuto emorragico (figura 2). Si è proceduto quindi alla resezione parziale del parenchima ovarico bilateralmente inviato in anatomia patologica per esame estemporaneo. Il reperto anatomo-patologico di tale campione è risultato cisti teco-luteiniche multiple; analogamente a quanto riscontrato per il lavaggio peritoneale sono risultati entrambi reperti istologici di benignità.

L'ecografia pelvica eseguita in quinta giornata ha mostrato annessi bilateralmente nella norma. Ovaio destro di 45×38 mm; ovaio sinistro di 47×30 mm; utero ben contratto.

L' APGAR alla nascita era 6 al 1' e 7 al 5'.

In 9^a giornata si sono riscontrati squilibri elettrolitici con riduzione del Na (valore minimo 114 mEq/L) e ipopotassiemia che hanno richiesto supplementazioni elettrolitiche e non sono regrediti nei giorni successivi associati a sintomi addominali: addome meteorico e alvo stitico. Con gli opportuni accertamenti si sono escluse la sindrome da inappropriata secrezione di ADH e il deficit di 17 OHP. Successivamente si è evidenziato

aumento della renina e aumento dell'aldosterone senza ipertensione. In considerazione del quadro clinico e della persistenza di ipokaliemia ed iponatriemia (nonostante le supplementazioni), di ipercalcemia associati agli elevati valori di aldosterone e di renina plasmatici è stata posta diagnosi di sindrome di Bartter. La raccolta delle urine delle 24h ha dimostrato aumentata escrezione di Ca, K, Na e Cl. L'ecografia renale ha mostrato nefrocalcinosi di maggiore gravità a destra.

Si è posto il piccolo paziente in terapia con supplementazione elettrolitica: 5 mEq/Kg di KCl e 2-3 mEq/Kg di NaCl. In tal modo si è raggiunta l'omeostasi elettrolitica e si è ottenuta una crescita ponderale soddisfacente con una regressione del meteorismo intestinale e regolarizzazione dell'alvo. È stato dimesso dalla patologia neonatale in buone condizioni generali in accrescimento ponderale soddisfacente e supplementazione con KCl e NaCl per os a tutti i pasti.

Risultano buone le condizioni cliniche del bambino a 2 anni.

DISCUSSIONE

Come precedentemente affermato la diagnosi prenatale della sindrome di Bartter è molto difficile. Nel caso riportato inoltre la contemporanea presenza nella gravida dell'iperreaione luteinica ha complicato l'individuazione della patologia fetale.

Possiamo affermare che la comparsa di polidramnios in una gravida in buone condizioni di salute, con un feto morfologicamente nella norma, una volta escluse le patologie più comuni, deve indurre il sospetto di sindrome di Bartter prenatale. Una volta sospettata tale sindrome si può procedere al dosaggio dei cloruri e dell'aldosterone nel liquido amniotico che la letteratura

riporta come aumentati [7, 8]. Come poi segnala un altro studio [9] può risultare utile associare l'analisi del liquido amniotico a quella delle urine materne infatti caratteristica in questa sindrome è la presenza di alti livelli di elettroliti: Na, K e Cl nel liquido amniotico che risultano invece ridotti nelle urine materne. Al contrario il K si ritrova in bassa concentrazione nel liquido amniotico ed è aumentato nelle urine materne. In tal modo, ottenendo una diagnosi precoce, si può instaurare un'adeguata supplementazione elettrolitica nei primi giorni di vita migliorando la prognosi fetale.

La successiva gravidanza della paziente è normodecorsa, senza l'insorgenza del quadro di iperreaazione luteinica e con la nascita a termine di un feto maschio vivo e vitale non affetto da Sindrome di Bartter.

Per quanto ci risulta non vi sono in letteratura altri casi di associazione dell'iperreaazione luteinica con la sindrome di Bartter prenatale.

Anche se in prima ipotesi tale associazione potrebbe dovuta al caso bisogna considerare che sono entrambe patologie estremamente rare: l'incidenza della Sindrome di Bartter prenatale è stimata essere di 1 ogni 50000-100000 nuovi nati [10] e l'iperreaazione luteinica appare ancora più rara [11]. Riteniamo quindi che sia estremamente improbabile l'evenienza di una associazione casuale anche se al momento attuale non ci è possibile formulare una ipotesi di nesso fisiopatologico tra i due quadri clinici.



Figura 1.



Figura 2.

RIASSUNTO

La sindrome di Bartter è una rara nefropatia ad ereditarietà autosomica recessiva che porta a ipokaliemia e alcalosi metabolica ipocloremica. Questa malattia è anche associata con iperreninemia e iperaldosteronismo con normali valori di pressione sanguigna. Vi sono tre distinte entità cliniche: sindrome di Bartter prenatale, sindrome di Bartter classica e sindrome di Gitelman. La sindrome di Bartter prenatale si presenta tipicamente con polioidramnios e parto prematuro. La diagnosi in epoca prenatale è molto difficile.

L'iperreazione luteinica è una condizione associata con un ingrandimento bilaterale delle ovaie (>10 cm), ascite e versamento pleurico. Questa sindrome di solito è una complicanza delle procedure di riproduzione medicalmente assistita, comunque talvolta si può anche verificare in gravidanze che non presentano altri fattori di rischio.

Riportiamo il caso di una donna ventinovenne giunta alla nostra attenzione a seguito di un esame ecografico che mostrava ingrandimento bilaterale delle ovaie con multiple cisti (iperreazione luteinica). Un secondo esame ecografico a 18 settimane ha rivelato l'insorgenza di polioidramnios che ha richiesto 7 amniocentesi evacuative. Inoltre la paziente è stata trattata con indometacina 125 mg/die. Tale trattamento è stato interrotto 16 giorni prima del parto. In nona giornata di vita al neonato è stata posta diagnosi di sindrome di Bartter

SUMMARY

Bartter syndrome is a rare autosomal recessive nephropathy that leads to hypokalemia and hypochloremic metabolic alkalosis. The disease is also associated with hyperreninism, hyperaldosteronism with normal blood pressure. There are three distinct clinical entities: antenatal Bartter

syndrome, classic Bartter syndrome and Gitelman syndrome. Antenatal Bartter syndrome typically presents with polyhydramnios and preterm delivery. Prenatal diagnosis is very difficult.

Hyperreactio luteinalis is a condition associated with bilateral ovarian enlargement due to theca lutein cysts. It is usually associated with high maternal HCG serum levels.

Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome involves massive ovarian enlargement (>10 cm), ascites and pleural effusion. This syndrome usually complicates assisted reproduction procedures, however sometimes can occur in normal pregnancies.

We report the case of a woman 29-years-old gravida 2 para 0 referred to our clinic following a ultrasound scan that revealed bilateral large ovarian cysts (hyperreactio luteinalis). A second ultrasound scan at 18 W revealed polyhydramnios that has been treated with 7 amniocentesis. Moreover the patient has been treated with indomethacin 125 mg/die. Treatment was discontinued 16 days before the delivery. When the baby was 9 days old it has been diagnosed Bartter Syndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. Asplin JR, Coe FL. Tubular Disorders Braunwald in "Harrison's Principles of Internal Medicine Milano". *McGraw-Hill* 2005; 1694-1701
2. Clement PB. Non neoplastic lesions of the ovary in "Pathology of the female genital tract". *Springer* 2002; 690-691
3. Schnorr JA Jr, Miller H, Davis JR et al. Hyperreactio luteinalis associated with pregnancy: a case report and review of literature. *Am J Perinatol* 1996; 13(2):95-97
4. Ozden S, Gürbüz B, Yalti S et al. Ovarian hyperstimulation associated with a spontaneous pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(4):394-395

5. Haimov-Kochman R, Yanai N, Yagel S et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperreactio luteinalis are entities in continuum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:675–678
6. Cabrol D, Jannet D, Pannier E. Treatment of symptomatic polydramnios with indomethacin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66(1):11-15
7. Nakanishi T, Suzumori N, Mizuno H et al. Elevated Aldosterone in Amniotic Fluid and Maternal Blood has diagnostic potential in pregnancies complicated with a fetus of Bartter syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(6):481-484
8. Proesmans W. Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997; 156(9):669-679
9. Matsushita Y, Suzuki Y, Oya N et al. Biochemical examination of mother's urine is useful for prenatal diagnosis of Bartter syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19(7):671-673
10. Seyberth HW, Soergel M, Kockerling A. Hypokalaemic tubular disorders: The hyperprostaglandin E syndrome and the Gitelman-Bartter syndrome in "Textbook of Clinical Nephrology". *Oxford University Press* 1998; 1085-1094
11. Schnorr JA Jr, Miller H, Davis JR et al. Hyperreactio luteinalis associated with pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1996; 13(2):95-97