

Severe hyperstimulation ovarian syndrome with superimposed acute pancreatitis: a case report

Síndrome de hiperestimulação ovárica grave com pancreatite aguda sobreposta: a propósito de um caso clínico

Diana Maria Silva Coelho*, Cristina Nogueira-Silva*, Isabel Reis**, Lucinda Graça Alves***
Serviço de Ginecologia e Obstetria do Centro Hospitalar do Alto Ave

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome is an important complication of controlled ovarian stimulation, mainly associated with assisted reproductive techniques. It has a wide severity spectrum. Acute pancreatitis in pregnancy is a rare event. We report a case of a pregnant woman with acute pancreatitis superimposed to a severe ovarian hyperstimulation induced by assisted reproductive techniques.

Keywords: Ovarian hyperstimulation syndrome; Acute pancreatitis; Pregnancy complications.

INTRODUÇÃO

A síndrome de hiperestimulação ovárica (SHEO) é uma complicação da estimulação ovárica controlada, associada às técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e à utilização de gonadotropina coriônica humana (hCG) no desencadeamento da ovulação. A SHEO possui um amplo espectro de apresentação clínica, podendo manifestar-se desde uma forma ligeira até uma forma grave¹ e podendo surgir mais precoce ou mais tardiamente. A sua incidência e gravidade dependem de fatores de risco, protocolos de estimulação e da ocorrência ou não de gravidez. A forma ligeira ocorre em 8-23% dos casos, a forma moderada em 1-7% e a forma severa em 0,25-5%². Normalmente é uma situação autolimitada, resolvendo-se gradualmente em 10-14 dias, exceto se ocorrer gravidez. Nesse caso pode prolongar-se no tempo e na gravidade.

Na SHEO verifica-se um aumento do volume ovárico e acumulação de líquido no 3º espaço, secundário à saída de líquido do espaço intravascular. Este aumento da permeabilidade vascular é despoletado pela secreção excessiva de substâncias vasoativas durante a maturação e luteinização dos múltiplos folículos. O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), de origem

folicular, tem sido descrito como o fator mais importante no desencadeamento da SHEO³. A pancreatite aguda (PA) na gravidez é um fenómeno raro (incidência de 3:10.000 gestações), ocorrendo principalmente no 3º trimestre. A obstrução das vias biliares de etiologia litiásica e o hiperestrogenismo que favorece o aumento de triglicéridos séricos têm sido apontados como os principais causadores da PA. Os avanços recentes na Gastroenterologia e na Radiologia de intervenção, permitiram melhorar tanto o diagnóstico precoce como o tratamento da PA na gravidez, levando a uma melhoria substancial do seu prognóstico⁴.

No presente trabalho descrevemos um caso de uma gestante com SHEO que desenvolveu em simultâneo um quadro de PA. Do nosso conhecimento esta é a primeira descrição existente na literatura da sobreposição destas duas entidades clínicas potencialmente graves.

CASO CLÍNICO

Mulher caucasiana, 35 anos, IMC de 19Kg/m² (48Kg), com ciclos menstruais regulares (28/5), sem sinais de hiperandrogenismo, com estudo hormonal basal sem alterações, e infertilidade primária de 3 anos, de causa idiopática, submetida, previamente e sem sucesso, a dois ciclos de estimulação da ovulação (um com citrato de clomifeno e outro com gonadotrofinas exógenas), se-

*Médica Interna de Formação Específica

**Responsável pelo Centro de PMA do CHAA

***Chefe de Serviço de Ginecologia

guidos de inseminação intra-uterina. Sem antecedentes médicos/cirúrgicos/familiares de relevo, nomeadamente de dislipidemia. Na ecografia pré-ciclo apresentava ovário direito com 2cm³ e ovário esquerdo com 3cm³, e contagem cumulativa de folículos antrais inferior a 20. Foi submetida a ciclo de fertilização *in vitro* com utilização de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), seguido de gonadotrofinas exógenas (hormona folículo-estimulante recombinante-rFSH- 1700UI). Treze dias após o início da hiperestimulação ovárica controlada, apresentava estradiol sérico de 4283pg/mL. Foram colhidos 19 ovócitos, após desencadeamento da ovulação com hCG recombinante. Simultaneamente efetuou prevenção secundária de SHEO com hidroxietilamido/cloreto de sódio (500ml e.v.) associado à cabergolina (0,5mg/dia-10 dias).

Por a paciente se encontrar assintomática e na ausência de alterações analíticas, procedeu-se à transferência embrionária (dois blastocistos-categoria A) ao 5º dia pós-punção.

Quatro dias após a transferência embrionária, a doente recorreu ao Serviço de Urgência com quadro de dispneia em decúbito, dor abdominal, vômitos e aumento do perímetro abdominal, com 2 dias de evolução. Ao exame físico apresentava-se hipotensa (tensão arterial:89-62 mmHg), com saturação O₂ de 95%, taquipneica (22 ciclos/minuto), mas sem outros sinais de dificuldade respiratória. Apresentava distensão abdominal marcada e aumento ponderal de 3Kg. O estudo analítico revelou aumento do hematócrito (50,8%), hipoalbuminemia (3g/dL), ligeiro aumento das transaminases e da creatinina. Apesar de não haver alteração do estudo de coagulação, o aumento do fibrinogénio e dos D-dímeros séricos, favorecia um estado de hipercoagulabilidade geral (Quadro I). Ecograficamente, apresentava ovários aumentados de volume (ovário esquerdo com 87mm de maior diâmetro e ovário direito com 67mm) e ascite de médio volume. Face aos resultados, foi internada com diagnóstico de SHEO grave¹, instituindo-se tratamento médico com fluidoterapia endovenosa, albumina e medicação analgésica, antiemética e antitrombótica. Como terapêutica não farmacológica foi preconizado repouso, registo diário de peso e balanço hídrico. Para alívio sintomático foi ainda submetida a 3 paracenteses evacuadoras. Ocorreu melhoria clínica e analítica progressiva, embora ténue (Quadro I). Ao 7º dia de internamento constatou-se gravidez (β -hCG: 523mIU/mL). No 16º dia iniciou quadro de epigastralgias intensas com irradiação lombar e exacerbadas com a ingestão de ali-

mentos, vômitos e dispneia agravada pela posição supina. O exame ultrassonográfico abdominal apresentava-se normal, à exceção de microlitíase biliar. O estudo analítico revelou elevação da lípase (1025U/L) e amilase (148U/L) séricas, transaminases ligeiramente aumentadas e hipertrigliceridemia (236mg/dl), estabelecendo-se o diagnóstico de PA e posterior tratamento médico. O exame radiográfico do tórax apresentava derrame pleural bilateral, de predomínio direito, tendo sido submetida por duas vezes a toracocentese, para alívio sintomático, antes e após o diagnóstico da PA.

Teve alta ao 31º dia de internamento, com melhoria clínica e laboratorial (Quadro I). Restante gravidez vigiada em consultas de Obstetrícia e Medicina Interna, sem outras intercorrências. Teve parto por cesariana às 38 semanas por início de trabalho de parto e feto em apresentação pélvica, do qual resultou um recém-nascido do sexo feminino, com 3256g, Índice de Apgar ao 1º e 5º minutos de 9 e 10, respetivamente. Foi submetida a colecistectomia laparoscópica, dez meses após o parto, sem intercorrências de relevo.

DISCUSSÃO

A SHEO é uma consequência da terapêutica de superovulação das técnicas de PMA. Para definir estratégias de prevenção, devemos conhecer os seus fatores de risco: idade inferior a 30 anos; IMC baixo; síndrome de ovários poliquísticos; contagem de folículos antrais superior a 20; nível basal alto de hormona anti-mulleriana previamente à estimulação ovárica⁵; antecedentes de SHEO; concentrações séricas de estradiol progressivamente elevadas imediatamente antes da administração de hCG; elevado número de folículos no controlo ecográfico e uso de hCG para a indução final da maturação ovocitária e para suporte lúteo^{1,7}.

A prevenção da SHEO é um processo que ocorre em várias etapas. Após a sinalização dos fatores de risco existentes, deve tentar individualizar-se o protocolo de estimulação ovárica, tentando reduzir a taxa de cancelamento de ciclos e as complicações iatrogénicas destes tratamentos, melhorando os resultados⁸.

A SHEO é potencialmente evitável pelo uso criterioso de gonadotrofinas e monitorização cuidadosa dos regimes de estimulação. Todas as mulheres submetidas a estimulação ovárica com gonadotrofinas exógenas devem ser monitorizadas, com avaliações do estradiol sérico e ecografia transvaginal. A administração de hCG associa-se a baixo risco de SHEO quando os níveis de

QUADRO I. EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS ANALÍTICOS AO LONGO DO INTERNAMENTO ATÉ À ALTA. D1 CORRESPONDE AO DIA EM QUE FOI FEITA A TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA. D5 CORRESPONDE AO DIA DE INTERNAMENTO; EM D12 CONSTATOU-SE A GRAVIDEZ; EM D23 FEZ-SE DIAGNÓSTICO DE PANCREATITE AGUDA APÓS AGRAVAMENTO DO QUADRO CLÍNICO

Parâmetros	d1	d5	d6	d7	d9	d10	d11	d12	d13	d15	d16	d20	d22	d23	d25	d26	d28	d29	d30	d32	d34	d36
Peso (Kg)	48	51	51.5	52.5	51	55	54	54	54.4	53.5	-	53.4	-	-	52.5	53.1	52.5	51.7	51.2	50.4	48.8	48.5
Perímetro Abdómen (cm)	-	-	84	-	85	88	-	-	86	-	-	-	-	-	89.5	90.5	89.5	86	86	83.5	79.5	79
Balanço Hídrico (cc)	-	-	+513	+965	-	+1200	-89	+354	+569	+231	-	+522	+310	+300	+328	+1679	+176	-675	-331	1330	-680	-710
Hemoglobina (g/dL)	12.4	17.2	17.2	16.7	14.8	14.8	14.1	13.7	13.1	11.9	11.8	12.7	11.4	11.0	11.7	10.9	11.2	10.9	10.9	10.4	10.7	10.4
Hematócrito (%)	38.4	50.8	50.8	48.9	44.5	44.8	40.9	41.3	38.5	36.3	35.8	38.0	34.7	33.5	36	33.5	33.4	33.2	33.6	31.8	33.1	32.2
Leucócitos (x10 ³)	10.3	20.4	20.0	14.5	14.3	15.9	15.5	13.2	14.1	12.7	11.4	13.1	12.7	9.8	9.2	10.3	11.1	13.1	12.6	11.9	12.2	13.6
Ureia (mg/dL)	43	65	68	-	46	44	40	48	50	39	43	43	31	31	21	16	10	23	20	-	-	32
Creatinina (mg/dL)	0.92	1.2	1.12	1.17	0.84	0.78	0.7	0.8	0.66	0.62	0.8	0.9	0.7	0.9	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.6	0.7	0.7
TGO (U/L)	26	24	23	23	32	85	73	38	40	38	34	27	34	49	29	19	20	28	22	24	26	-
GP (U/L)	21	30	26	-	30	84	83	45	44	41	50	42	46	54	44	31	28	28	31	36	41	-
Amilase (U/L)	77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	148	-	-	134	137	134	184	193	159
Lípase (U/L)	73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1025	-	-	-	-	860	-	1152	802
Albumina (g/dL)	-	-	3.0	-	2.8	2.9	3.2	3.9	4.0	4.4	4.2	4.1	4.4	4.2	4.1	4.0	-	-	-	4.1	4.4	-
Proteínas totais (g/dL)	-	-	5.4	-	5.0	5.2	4.9	5.9	6.0	6.4	6.6	6.6	7.0	6.8	6.9	6.5	-	-	-	-	7.7	-
β-HCG	-	-	83	-	-	-	-	523	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TP (seg)	10,1	10,9	11,3	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	11,6	-	-	-	-	-	-	-	10,4
APTT (seg)	23,7	23,7	25,6	-	-	-	-	28,3	-	-	-	-	-	27,2	-	-	-	-	-	-	-	27,3
D-dímeros (ug/L)	-	4876	3245	-	-	-	-	2186	-	-	-	-	-	2355	-	-	-	-	-	-	-	1593
Fibrinogénio (mg/dl)	-	521	530	-	-	-	-	549	-	-	-	-	-	507	-	-	-	-	-	-	-	542
Triglicédeos (mg/dl)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	236	-	-	-	-	-	-	-	-

estradiol não excedem os 1500 pg/mL ou na presença de não mais do que dois folículos superiores a 17 mm e menos de quatro folículos de menores dimensões, em cada ovário⁹.

O risco aumenta nos ciclos em que o estradiol sérico ultrapassa 3500pg/mL ou quando há mais do que 14 folículos recrutados aquando da 1ª monitorização¹⁰. Nestas circunstâncias, para além da suspensão da administração da hCG, devem considerar-se as seguintes opções para reduzir o risco e a severidade da SHEO: o *coasting*; criopreservação dos embriões obtidos para serem transferidos num ciclo subsequente; substituição da hCG por um agonista da GnRH ou LH recombinante; diminuição da dose de hCG¹¹; uso de albumina endovenosa e a administração de agonistas da dopamina (cabergolina)¹².

Neste caso em particular, como fatores de risco, temos o baixo IMC e o estradiol sérico elevado, aquando do desencadeamento da ovulação. Apesar do uso da hCG poder ser questionado, foi feita uma tentativa de prevenção secundária, através da administração da cabergolina e do expansor de plasma.

A SHEO é classificada como precoce ou tardia, de acordo com a altura de aparecimento. O tipo de SHEO determina o prognóstico. A forma precoce apresenta-se até 10 dias após a administração de hCG e reflete a resposta ovárica excessiva à estimulação gonadotrófica. A

variante de aparecimento tardio surge mais de 10 dias após a administração exógena de hCG, refletindo a estimulação ovárica persistente pela hCG endógena numa gravidez inicial¹³, que contribuirá para a sobre-regulação dos recetores do VEGF¹⁴. Trata-se numa forma mais grave e mais prolongada da doença.

As formas leves e moderadas são tratadas em regime de ambulatório, desde que asseguradas boas condições de vigilância e de comunicação com o centro de referência. No entanto, na SHEO grave há habitualmente necessidade de internamento hospitalar.

A PA na gravidez é um desafio diagnóstico, uma vez que as alterações fisiológicas da gravidez influenciam a interpretação da semiologia e dos exames complementares de diagnóstico, dificultando o estabelecimento de um diagnóstico precoce dos critérios de gravidade⁴.

A etiologia é semelhante à da população não grávida. A litíase biliar é a causa mais frequente (>70%), seguida da hipertrigliceridemia, do consumo de álcool e do uso de certos fármacos (1,4-2%). A hiperestrogenemia é um fator de risco conhecido de pancreatite em pacientes com hiperlipidemia pré-existente¹⁵. A própria gravidez, pela elevação da progesterona e pela hiperlipidemia, decursa com uma certa atonia da árvore biliar, estase da biliar a nível duodenal e algum refluxo para os canais pancreáticos⁴.

Nos últimos 30 anos, ocorreu uma melhoria no diagnóstico e no prognóstico da PA na gravidez, principalmente devido à disponibilidade de várias opções de imagiologia abdominal (ultrassonografia abdominal, ultrassonografia endoscópica, ressonância magnética, colangiopancreatografia por ressonância magnética e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica-CPRE) e opções terapêuticas menos invasivas¹⁶. A introdução da colecistectomia por via laparoscópica (1986) fez declinar a morbidade cirúrgica, mesmo em grávidas de alto risco. As aplicações terapêuticas seguras da CPRE e a esfincterectomia endoscópica permitem protelar a colecistectomia para períodos mais seguros da gravidez ou para o pós-parto^{17,18}.

A abordagem terapêutica da PA na gravidez é de suporte, incluindo hospitalização, fluidoterapia endovenosa, analgesia e pausa alimentar¹⁹. A colecistectomia laparoscópica, como todas as intervenções cirúrgicas na gravidez, é idealmente realizada no segundo trimestre, quando o risco fetal é menor e existem menores dificuldades técnicas provocadas pelo aumento uterino¹⁸.

Neste caso, embora tenha ocorrido uma hipertrigliceridemia ligeira, a etiologia litíásica é a mais provável,

pela presença de microlitíase na ultrassonografia abdominal e pela sua maior prevalência global.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Golan A, Ron-el R, Herman A. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44(6):430-440
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Update.* 2002; 8 (6): 559-577.
- Abramov Y, Barak V, Nisman B, Schenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1997; 67 (2): 261-5.
- Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, et al. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159(2): 261-6.
- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, et al: Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010; 16:113-130.
- Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum. Reprod.* 2002; 17 (6): 1535-1543.
- Humaidan P, Quattarolo J, Papanikolaou EEJ. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010, 94(2): 389-400.
- Bosch E, Ezcurra D. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 21(9):82.
- Brinsden PR, Wada I, Tan SL. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(10):767-772
- Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Orientações técnicas em Medicina da Reprodução. 2012:149.
- Delvine A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 2003; 9 (1): 77-96.
- Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2011;33(11):1156-1162.
- Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73(5): 901-907.
- Wang TH, Horng SG, Chang CL. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3300-3308.
- Blake WE, Pitcher ME. Estrogen-related pancreatitis in the setting of normal plasma lipids: case report. *Menopause.* 2003; 10(1): 99-101.
- Sun L, Li W, Geng Y, Shen B. Acute pancreatitis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(6): 671-676.
- Vandaele, S. Abdominal surgery during pregnancy: a retrospective study of 23 patients. *Acta Chir Belg.* 2008; 108(3): p. 304-307.
- Affleck, D.G. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *The American Journal of Surgery.* 1999; 178(6): p. 523-528.
- Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(45): 5641-5616.