

Case Report/Caso Clínico

Ovarian Hyperstimulation Syndrome - an Unusual Form of Presentation: Case Report

Síndrome de Hiperestimulação Ovárica - Forma de apresentação Atípica: Caso Clínico

Tânia Cristina Freitas*, Sandra Soares, Sónia Sousa, Lucinda Calejo, Ana Margarida Póvoa

Hospital São João

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication of ovarian stimulation that occurs during the luteal phase or early pregnancy. The moderate and severe forms of this syndrome occur in an estimated 0.2 to 2% of ovarian stimulation cycles. OHSS has an estimated mortality rate of 1 in 45 000 to 1 in 500 000 and an upper morbidity not quantified. The presence of pleural effusion was documented in 10 to 29% of severe cases of OHSS. The authors describe a clinical case of severe OHSS with unilateral pleural effusion.

Keywords: Ovarian Hyperstimulation Syndrome; Pleural effusion

INTRODUÇÃO

A estimulação ovárica para a fertilização *in vitro* (FIV) visa, na realidade, uma hiperestimulação ovárica controlada, isto é, uma indução de poli ovulação. A síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO) é uma complicação iatrogénica desta estimulação ovárica que ocorre durante a fase lútea ou fase precoce da gravidez¹.

As formas moderadas e graves desta síndrome ocorrem em cerca de 0,2 a 2% dos ciclos de estimulação ovárica para ciclos de FIV² Apresenta uma taxa de mortalidade estimada de 1 em 45 000 a 1 em 500 000³.

* ?????????

** ?????????

*** ?????????

Os factores de risco incluem idade jovem, baixo peso corporal, síndrome do ovário policístico (SOP), antecedentes de SHO, gravidez, protocolos de estimulação que utilizem a gonadotrofina coriónica humana (hCG), número elevado de folículos, nível sérico de estradiol elevado e mutações nos recetores da hormona foliculoestimulante^{4, 5}. A SHO é uma patologia sistémica que resulta da libertação de substâncias vasoativas pelos ovários hiperestimulados. A patofisiologia é caracterizada pelo aumento da permeabilidade capilar, saída de fluido do compartimento intravascular com consequente desidratação intravascular e acumulação de líquido no terceiro espaço. Citocinas e fatores de crescimento (de destacar o fator de crescimento vascular endotelial (FCVE)), têm sido detetados no líquido peritoneal e constituem os principais alvos de investigação molecular⁴. O FCEV possui propriedades angiogénicas, atividade mitogénica

específica para as células endoteliais e aumenta a permeabilidade vascular⁶. Na SHO existe também um aumento da expressão do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística que é induzida pelos níveis elevados de estrogénios⁷. A SHO precoce ocorre até 9 dias após punção folicular e reflete a resposta excessiva dos ovários à estimulação gonadotrófica e à administração da hCG exógena. A SHO tardia está associada à produção endógena de hCG, nas situações em que ocorre gravidez⁸. A SHO pode ser classificada em três estádios: ligeiro, no qual existe um aumento das dimensões dos ovários associado a desconforto abdominal e, por vezes, sintomatologia gastrointestinal; moderado, que inclui para além dos critérios do estádio ligeiro, a presença ecográfica de ascite ou aumento de peso; e grave em que existe, para além dos critérios descritos para os outros estádios, evidência clínica de ascite, hipovolemia, derrame pleural e alterações de parâmetros laboratoriais⁹.

A presença de derrame pleural nos casos de SHO grave foi observada em 10 a 29% dos casos. O derrame pleural é habitualmente consequência de ascite pronunciada^{10,11}. O primeiro caso descrito de derrame pleural isolado associado à SHO grave foi publicado em 1975¹². Os autores descrevem um caso clínico de derrame pleural unilateral como forma de apresentação de um SHO grave.

CASOS CLÍNICOS

34 anos, índice de massa corporal de 22 Kg/m², ciclos menstruais regulares, antecedentes pessoais de endometriose, primigesta (gravidez pós FIV).

Recorre ao serviço de urgência ao 20º dia pós administração de hCG, 15º dia pós transferência de embriões, 6º dia pós doseamento de β -HCG de 84,09 mUI/mL, por dor abdominal localizada no flanco direito, exacerbada por movimentos do tronco, tosse não produtiva e astenia marcada. A doente negou sintomatologia adicional, inclusive diminuição do volume urinário.

Fora submetida a protocolo curto de estimulação ovárica com hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante (folitrofina beta) e análogo antagonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), ganirelix, durante 12 dias, com dose total de FSH de 1800 UI. Foram administradas 10 000 UI de hCG quando 9 folículos apresentavam diâmetro superior a 17 mm. Não foram efetuados doseamentos de estradiol sério porque de acordo com o protocolo de atuação do centro, estes estão reservados a situações de risco de SHO. Por punção folicular ecoguiada foram obtidos 14 ovócitos, destes todos foram inseminados e ocorreu fecundação em nove. Obtiveram-se nove embriões, dois foram transferidos ao 3º dia e outros dois foram vitrificados.

Obtiveram-se nove embriões, dois foram transferidos ao 3º dia e outros dois foram vitrificados.

Ao exame objetivo apresentava-se apirética, tensão arterial de 90/74mmHg, eupneica em repouso, saturação de oxigénio em ar ambiente de 98%. Na auscultação pulmonar verificou-se diminuição dos sons respiratórios no terço inferior do hemitórax direito. O abdómen encontrava-se ligeiramente distendido e doloroso à palpação profunda dos quadrantes inferiores mas sem sinais de irritação peritoneal.

Analicamente apresentava como alterações: hemoconcentração, leucocitose, trombocitose e hiponatremia (hematócrito 44,7%, plaquetas 545x10⁹/L, leucócitos 18,94x10⁹/L, sódio 131mEq/L).

A ecografia pélvica transvaginal revelou ovários com maiores eixos de 60 mm, com múltiplos cistos e pequena quantidade de líquido no fundo de saco retovaginal. A ecografia torácica mostrou presença de derrame pleural grande volume à direita.

Ao constatar-se que se tratava de um caso clínico de síndrome de hiperestimulação ovárica grave com derrame pleural, foi instituído protocolo de atuação do serviço iniciando-se fluidoterapia com infusão de 1000 mL de soro fisiológico durante a primeira hora seguindo-se uma perfusão de soro fisiológico com 5% de glicose a 125mL/h. Contactado especialista de medicina interna e foi decidido, dada a estabilidade clínica, não efetuar toracocentese evacuadora.

A reavaliação analítica após 5 horas de fluidoterapia mostrou descida de hematócrito para 38%. Reajustou-se o ritmo de perfusão da fluidoterapia (50 mL/h).

Durante o primeiro dia de internamento, a diurese horária foi superior a 30 mL/h. Na reavaliação analítica o hematócrito era de 39%. Iniciou trombotaxia com 40 mg de enoxaparina.

No segundo dia de internamento, a doente referiu dispneia em repouso e agravamento da astenia. Apresentava uma tensão arterial de 87/63mmHg, abdómen mole e depressível, indolor à palpação e sem evidência de ascite. O balanço hídrico foi positivo (800 mL). Na ecografia pélvica transvaginal visualizou-se pequena quantidade de líquido livre no fundo de saco retovaginal, ovários aumentados de tamanho, com múltiplos cistos. Analicamente ocorreu subida do hematócrito (40,9%) e clinicamente a diurese baixou para 23mL/h pelo que, se acordo com protocolo da instituição, foi prescrita perfusão de albumina. Efetuou uma radiografia torácica que mostrou a presença de opacidade pulmonar direita

compatível com derrame pleural ocupando todo o hemitórax direito (figura 1). Após pedido de colaboração da especialidade de pneumonologia foi decidida toracocentese evacuadora. Drenou-se 1100 mL de líquido pleural amarelo límpido e foram pedidos o estudo bioquímico, anatomopatológico, microbiológico do líquido pleural.

No terceiro dia de internamento repetiu-se toracocentese evacuadora e foram drenados 1000 mL de líquido pleural. A avaliação bioquímica do líquido foi compatível com transudado.

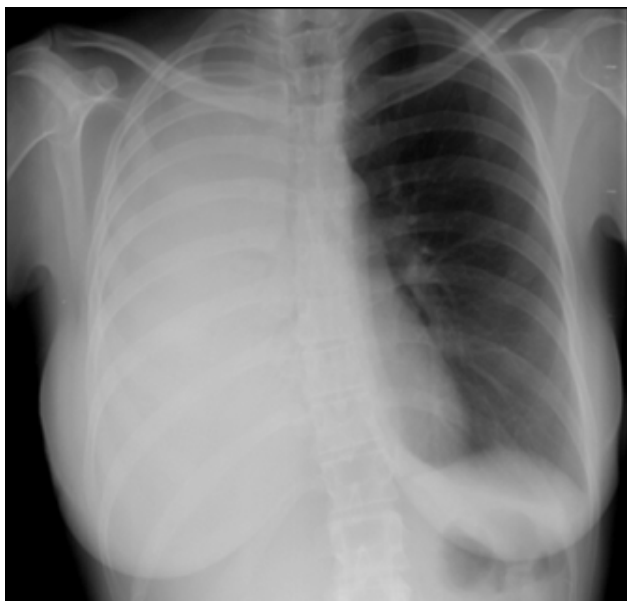


Figura 1: Derrame pleural à direita

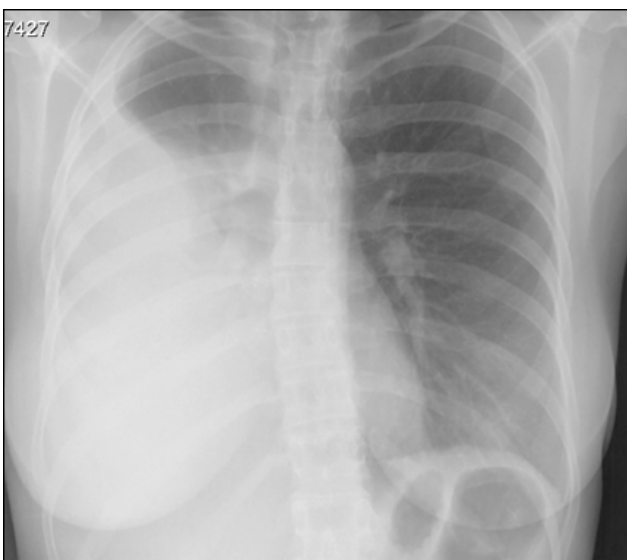


Figura 2: Radiografia torácica após realização da terceira toracocentese

Ao quinto dia de internamento a doente refere novamente dispneia. Ao exame objetivo apresentava sinais vitais dentro dos parâmetros normais exceto a frequência respiratória que estava aumentada, com 30 ciclos/minuto. O abdômen não se encontrava distendido. Apresentava uma diurese normal e balanço hídrico negativo. A ecografia pélvica transvaginal foi sobreponível à efetuada anteriormente.

Pedida reavaliação analítica, radiografia torácica e ecocardiograma. O ecocardiograma foi normal. Na radiografia torácica era visível um derrame pleural à direita, pelo que, foi efetuada uma terceira toracocentese com evacuação de 1500 mL de líquido pleural (figura 2). Como a doente não apresentava hemoconcentração decidiu-se iniciar a administração de furosemida 40 mg, via oral, toma única por dia.

Ocorreu melhoria clínica gradual nos dias subsequentes. Ao décimo terceiro dia de internamento a reavaliação ecográfica revelou a presença de dois sacos gestacionais intrauterinos, um contendo embrião com atividade cardíaca e outro irregular sem embrião visível.

A doente teve alta medicada com furosemida 20 mg, por dia, via oral e com indicação para efetuar balanço hídrico e vigilância dos sinais de alarme.

Na consulta agendada para três dias após a alta, a doente apresentava-se assintomática e com balanço hídrico negativo. A ecografia pélvica transvaginal mostrou a presença de uma gravidez gemelar bicoriônica, biamniótica, com ambos os embriões com atividade cardíaca. Numa ecografia realizada às 9 semanas de idade gestacional, um dos embriões não apresentava actividade cardíaca. Atualmente gravidez com 37 semanas, sem intercorrências relevantes.

DISCUSSÃO

As principais estratégias preventivas para a SHO são: o cancelamento do ciclo; suspensão ou redução das doses de gonadotrofinas; alternativas à administração de hCG; criopreservação dos embriões e administração de carbogolina^{1,13,14}. No caso clínico descrito, os fatores de risco associados à SHO não estavam presentes e não foi por isso possível, a aplicação de estratégias preventivas. A justificação para o aparecimento isolado de derrame pleural continua em investigação. Uma hipótese proposta é que nestes casos, a permeabilidade vascular poderá estar aumentada de forma seletiva no território vascular pulmonar. Especulações foram efetuadas acerca da eventual existência de fatores ováricos que atuassem seletivamente nos tecidos pleurais, mas uma ação direta e localizada será improvável^{1,9,11}. Uma

outra explicação possível é que o hidrotórax isolado pode surgir da combinação de pressão intra abdominal positiva com a presença de defeitos diafragmáticos que promove a transferência de líquido intra abdominal para o espaço pleural¹⁶. A localização preferencial do derrame pleural à direita relaciona-se provavelmente com a existência de menor drenagem linfática neste hemitórax e com a maior prevalência de defeitos anatómicos na hemicúpula diafragmática direita¹⁷. Nos casos em que coexiste ascite e derrame pleural, a paracentese ou culdocentese evacuadoras são as intervenções adequadas. No caso clínico apresentado, a atitude terapêutica indicada foi a realização de toracocenteses e evolução clínica e analítica decorreu conforme previsto.

CONCLUSÃO

Com este caso clínico pretende-se chamar a atenção para a importância da presença do alto índice de suspeição para o diagnóstico da SHO e suas complicações. As doentes com SHO devem ser tratadas de forma urgente e com uma abordagem multidisciplinar.

BIBLIOGRAFIA

1. Delvigne A., Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003; 9(1): 77-96.
2. Binder H., Dittrich R., Hager I., Müller A., Oeser S., Beckmann MW., et al. Association of FSH receptor and CYP19A1 gene variations with sterility and ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproduction* 2008; 135:107-116.
3. Brinnden PR., Wada, I., Tan, SL., Balen, A., Jacobs, HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation. *BJOG* 1995; 102:767-772.
4. Grossman LC., Michalakis k., Browne H., Payson MD., Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010; 94(4) 1392-1398.
5. Delbaere A., Smits G., Olatunbosun O., Pierson R., Vassart G., Costagliola S. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 2004; 19(3) 486-489.
6. Soares SR.,Gómez R., Simón C., Velasco JA., Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14(4): 321-333.
7. Ajonuma LC., et al. Estrogen-induced abnormally high CFTR expression results in ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Endocrinol* 2005; 19 (12): 3038-3044.
8. Mathur, R., Jenkins, J. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 943-946.
9. Golan A., Ron-el R., Herman A., Soffer Y., Weinraub Z., Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(6):430-440.
10. Qublan H., Barakat M. Respiratory distress caused by unilateral hydrothorax as only manifestation of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet and Gynaecol* 2006; (26): 585-586.
11. Jewelewicz R., Vande RL. Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:1121.
12. Semba S., Moriya T., Youssef EM., Sasano H. An autopsy case of ovarian hyperstimulation syndrome with massive pulmonary edema and pleural effusion. *Pathol Int* 2000; 50: 549-552.
13. Abramov Y., Elchalal, U., Schenker, JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71: 645-651.
14. Delvigne A., Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Hum Reprod Update* 2002; 8:559-77.
15. Carizza C., Abdelmassih V., Abdelmassih S., Ravizzini P., Salgueiro L., Salgueiro PT., et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: A prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17:751-755.
16. Gregory WT., Patton PE. Isolated pleural effusion in severe ovarian hyperstimulation: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1468-1471.
17. Man A., Schwarz Y., Greif J. Pleural effusion as a presenting symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2425-2426.