

SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO DO OVÁRIO

Em Gravidez Espontânea

Carla FRANCISCO, Catarina JÚLIO, Graça PINTO, Ana Teresa MARTINS,
Amadeu FERREIRA, Luísa MARTINS

RESUMO

Introdução: O Síndrome de Hiperestimulação do Ovário (SHO) geralmente é descrito como uma complicação iatrogénica dos tratamentos de indução da ovulação. Raramente, pode estar associado a ciclos ovulatórios espontâneos, sendo mais frequente em gravidez múltipla, patologia molar e hipotiroidismo. A apresentação clínica é variável, podendo nos casos mais graves ser fatal. **Caso clínico:** Grávida de 13 semanas, nulípara, sem história de tratamentos de infertilidade, referenciada por aumento bilateral do volume ovárico e ascite. Apresentava ligeiro desconforto abdominal, tendo a ecografia revelado ovários aumentados de volume, multiquísticos e ascite ligeira. Os níveis de estradiol estavam aumentados, com hCG e TSH normais. A terapêutica foi expectante, com uma evolução favorável.

Discussão: O SHO espontâneo apesar de ser uma entidade rara, deve ser equacionada como hipótese diagnóstica nas situações de massa pélvica na gravidez. Estão descritos 3 possíveis mecanismos para o SHO espontâneo, baseados na permissividade do receptor ovárico da FSH para a hCG e/ou TSH, podendo ocorrer com níveis normais ou elevados de hCG e/ou TSH.

SUMMARY

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME In a Spontaneous Pregnancy

C.F., C.J., G.P., A.T.M., A.F.,
L.M.: Serviço de Ginecologia
/ Obstetrícia. Maternidade
Dr. Alfredo da Costa. Lisboa.
Portugal.

Background: Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is considered to be an iatrogenic complication of ovulation induction therapy. However, OHSS may rarely be associated with spontaneous ovulatory cycles, usually in multiple or molar gestations or hypothyroidism. Clinical manifestations vary and may be potentially fatal in severe cases.

Case report: A 28-year-old primigravid, with no history of an infertility treatment, presented with enlarged ovaries and ascite. The patient had minor abdominal discomfort, without other complains. Ultrasound evaluation showed enlarged cystic ovaries and mild ascites. Hormonal profile revealed increased estradiol levels, with normal TSH and hCG. The patient was managed expectantly with no complications.

Discussion: Although spontaneous OHSS is a rare entity, it is important to consider it in cases of bilateral ovarian masses in pregnancy.

Three different mechanisms responsible for the occurrence of spontaneous OHSS have been described. This syndrome is thought to be secondary to promiscuity of the FSH receptor for hCG and/or TSH. It may occur with normal or increased levels of hCG and/or TSH.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Hiperestimulação do Ovário (SHO) consiste na combinação de aumento do volume ovárico devido à presença de múltiplos quistos e um estado de hiperpermeabilidade vascular que resulta na saída de líquido do espaço intravascular com subsequente hipovolémia e hemoconcentração¹.

Na maioria dos casos, o SHO é uma complicação iatrogénica da indução da ovulação, ocorrendo em cerca de 0,6 a 14% destes tratamentos². Raramente, pode estar associado a ciclos ovulatórios espontâneos, descrito maioritariamente em gestações múltiplas, hipotiroidismo e patologia molar³.

As manifestações clínicas estão dependentes dos níveis séricos de hCG pelo que tipicamente, nos casos de SHO espontâneo o quadro desenvolve-se mais tardiamente que nos iatrogénicos. Assim, geralmente o síndrome manifesta-se entre as três e cinco semanas de amenorria nos iatrogénicos e entre as oito e 12 semanas de amenorria nos espontâneos^{3,4}. O SHO é classificado em três graus (ligeiro, moderado e grave) com base na gravidade dos sinais, sintomas, exames laboratoriais e achados ecográficos. O SHO grave (0,5 a 5%) caracteriza-se por ovários volumosos (superiores a 12 cm de maior diâmetro), pela presença de quistos do ovário exuberantes, ascite e por vezes derrame pleural e/ou pericárdico. Nos casos mais graves pode ocorrer desequilíbrio electrolítico (hiponatrémia e hipercaliémia), choque hipovolémico, insuficiência renal, fenómenos tromboembólicos e morte^{1,5}.

Os autores descrevem um caso clínico de SHO espontâneo.

CASO CLÍNICO

Mulher de 28 anos, raça caucasiana, nulípara, grávida de 13 semanas e 1 dia, referenciada pelo médico assistente ao Serviço de Urgência da nossa instituição

por ovários aumentados de volume, multiquisticos e ascite, diagnosticado em ecografia de rotina do primeiro trimestre.

Trata-se de uma gravidez espontânea, de 13 semanas e um dia, vigiada desde o período pré-concepcional, sem intercorrências até às 10 semanas, altura em que houve aumento do volume abdominal progressivo, associado a desconforto abdominal, sem outra sintomatologia acompanhante.

Dos antecedentes ginecológicos/obstétricos salienta-se menarca aos 11 anos, ciclos irregulares, sem dismenorria, acne ou hirsutismo. Sem antecedentes de patologia ginecológica.

Na história pregressa há referência a rinite alérgica e asma brônquica, sem medicação. Sem antecedentes de cirurgias anteriores ou alergias medicamentosas.

A história familiar não apresentava registo de dados relevantes.

À data de admissão hospitalar, a grávida apresentava-se hemodinamicamente estável com auscultação cardiopulmonar sem alterações. O exame pélvico evidenciava útero aumentado, compatível com a idade gestacional e volumosas massas anexiais bilaterais, móveis.

Analiticamente salienta-se uma hemoglobina de 12,3 g/dL, hematócrito 36,7%, hipoalbuminémia e hipoproteinémia (2,9 g/dL e 5,7g/dL respectivamente), provas de coagulação, ionograma, função hepática e renal sem alterações. Os valores de β -hCG (23041 mUI/mL), FSH (2,9 mUI/mL), TSH (1,2 μ UI/mL), T3I (5,3 pg/mL) e T4I (1,3 ng/dL) estavam dentro dos parâmetros normais. Contrariamente, os níveis de estradiol (11828 pg/mL) estavam aumentados.

A ecografia revelou feto único, com boa vitalidade, biometrias compatíveis com 13 semanas, placenta e líquido amniótico normais; ovários aumentados de volume (o direito com 14,5 cm e o esquerdo com 15 cm de maior eixo), com múltiplos quistos puros; líquido em pequena quantidade no fundo de saco posterior (figura 1). O rastreio combinado para cromossomopatias foi negativo.

A grávida ficou internada na nossa instituição para vigilância clínica e ecográfica, tendo efectuado



Fig. 1 - Imagem de ecografia pélvica (sonda abdominal).

1. A - Ovário 1. B - Ascite



Fig. 2 - Imagem de ecografia pélvica (endocavitária). Ovário esquerdo.

terapêutica com albumina humana dessalgada, furosemida e enoxaparina sódica em dose profilática. Durante o internamento manteve-se clinicamente estável, com melhoria dos parâmetros analíticos e ecográficos, com alta hospitalar ao sétimo dia. À data da alta, a ecografia revelava ovários volumosos, o direito com 13,8 cm e o esquerdo com 13,7 cm de maior eixo, multiquisticos, sem sinais de ascite.

A gravidez decorreu sem outras intercorrências, com normalização das dimensões dos ovários às 27 semanas de gestação. Às 39 semanas ocorreu parto distócico por ventosa, por suspeita de sofrimento fetal, com nascimento de recém-nascido do sexo feminino, com 2755 g. O puerpério decorreu sem complicações.

Às sete semanas pós-parto encontrava-se assintomática, sob contraceção oral com progestativo e sem alterações no exame objectivo. A ecografia pélvica mostrou útero de dimensões normais, regular e homogéneo, endométrio fino e regular; ovários com dimensões aumentadas (55 cm de maior eixo em ambos), com múltiplos pequenos folículos, menores que 5 mm (figura 2).

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico do SHO embora não totalmente esclarecido parece depender da libertação de substâncias vasoactivas secretadas pelos ovários hiperestimulados, causando uma hiperpermeabilidade mesotelial com extravasamento de líquido do espaço intravascular para o extravascular, gerando um terceiro espaço massivo. Alguns dos possíveis mediadores do estado de hiperpermeabilidade vascular são o factor de crescimento do endotélio vascular, constituintes do sistema renina-angiotensina e diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e endotelina-1)^{3,6}.

A perda de fluido e proteínas para a cavidade abdominal gera hipovolémia e hemoconcentração responsáveis pelas perturbações de circulação e excreção renal. As complicações mais graves são resultantes do estado de hipercoagulabilidade e diminuição da perfusão renal.

A intensidade da síndrome está relacionada com o grau de resposta folicular ovárica. Os estrogénios produzidos pelos folículos em desenvolvimento podem atingir níveis muito elevados, podendo ser utilizados como marcadores do grau de hiperestimulação.

Na maioria dos casos, a hiperestimulação ovárica é consequência da administração exógena de gonadotrofinas no contexto de tratamentos de infertilidade. No entanto, em algumas circunstâncias, esta síndrome surge na ausência destes tratamentos. Alguns autores sugerem que a ocorrência desta síndrome é mais frequente, em casos de síndrome de ovário poliquístico, hipotiroidismo, gravidez gemelar e patologia molar.

No caso apresentado, a grávida foi referenciada por massas ováricas exuberantes bilaterais.

A possibilidade de cancro do ovário deve fazer parte do diagnóstico diferencial em casos de rápido crescimento do ovário. Contudo, a bilateralidade, a presença de quistos simples, homogéneos e de parede fina, mesmo que exuberantes e com padrão de vascularização fisiológica apontam para a benignidade da disfunção⁷. O doseamento de CA 125 nestas situações tem pouco interesse dado que o seu valor se encontra geralmente elevado na gravidez. Pelo contrário, o doseamento dos níveis de estradiol pode ser a chave do diagnóstico⁸. Os níveis de estradiol da grávida eram superiores a 6000 pg/mL, o que é consistente com SHO, assim como as características ecográficas das massas ováricas.

A causa da hiperestimulação ovárica espontânea parece ser uma permissividade do receptor ovárico da FSH para a hCG e/ou TSH. Estão descritos três mecanismos na génese do SHO espontâneo. Têm sido descritos casos de SHO espontâneo associados a valores elevados de hCG nomeadamente na gravidez molar e gravidez múltipla. Este mecanismo prende-se com a hiperactivação do receptor da FSH nas células da granulosa do ovário pela hCG, com consequente hiperestimulação ovárica. De forma idêntica, estão descritos casos de SHO espontâneo com valores elevados de TSH, pela hiperactivação do receptor da FSH pela TSH, tal como acontece no hipotiroidismo. O terceiro mecanismo baseia-se na mutação do receptor da FSH, com consequente diminuição da especificidade do mesmo e aumento da sensibilidade para a hCG e TSH^{9,10}.

No caso descrito, os valores de TSH e hCG estavam normais, pelo que o mecanismo subjacente mais provável é a mutação do gene do receptor da FSH. Este diagnóstico é possível através da sequenciação genética, tendo sido descritas várias mutações no gene. A existência de mutação tem implicações no que respeita à recorrência do síndrome em futuras gravidezes na própria e em familiares.

Apesar do SHO poder ser grave e potencialmente fatal, geralmente é ligeiro devendo-se adoptar uma atitude conservadora. A realização de paracentese é controversa, não sendo necessária na maioria dos casos. Apesar de

benéfica em casos muito sintomáticos, nomeadamente com dificuldade respiratória por ascite volumosa e permitir a caracterização histológica, acarreta riscos como infecção e desequilíbrio hidroelectrolítico (se realizada drenagem de grandes volumes), com agravamento do quadro clínico^{1,8}. No caso descrito, apesar da exuberância do volume ovárico, a ascite era ligeira e a grávida apresentava-se pouco sintomática, o que nos permitiu uma atitude conservadora, apenas com terapêutica de suporte com albumina humana dessalgada na fase aguda.

CONCLUSÃO

O SHO em gravidezes espontâneas apesar de ser uma entidade rara, deve ser equacionada como hipótese diagnóstica nas situações de massa pélvica na gravidez, evitando cirurgias desnecessárias. Dado o risco de recorrência desta síndrome, apesar de não existir prevenção, o seu diagnóstico possibilita uma vigilância e conduta mais adequadas em futuras gravidezes da própria e de familiares.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. INSLER V, LUNENFELDB: Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Publicado em www.uptodate.com. Acesso em 10 de Setembro de 2009.
2. REMOHI J, BELLVER J: Síndrome de hiperestimulación ovárica. Actualizaciones de la Sociedad Espanola de Fertilidad 2001
3. OZTEKIN O, SOYLU F, TATLI O: Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a normal singleton pregnancy. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006;45(2):272-5
4. DELBAERE A, SMITS G, OLATUNBOSUN O et al: New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum reprod* 2004;19:486-9
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003;80(5):1309-14
6. ELCHALAL U, SCHENKER J: The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum reprod* 1997;12(6):1129-37
7. HAIMOV-KOCHMAN R, YANAI N, YAGEL S et al: Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperreactio luteinalis are entities in continuum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:675-8
8. LOVGREN T, TOMICH P, SMITH C et al: Spontaneous severe ovarian hyperstimulation syndrome in successive pregnancies with successful outcomes. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 493-495
9. LEENER A, MONTANELLI L, DURME J et al: Presence and absence of follicle-stimulation hormone receptor mutations provide some insights into spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:555-562
10. MONTANELLI L, DELBAERE A, DI CARLO et al: A mutation in the follicle-stimulation hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1255-8