

Spontaniczny zespół hiperstymulacji jajników w ciąży fizjologicznej – opis przypadku

Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome with pregnancy – a case report

© GinPolMedProject 1 (19) 2011

Opis przypadku/Case report

ALEKSANDRA WIECZOREK^{1,2}, STANISŁAW SOBANTKA^{1,2}, ZBIGNIEW PIETRZAK^{1,2},
ANDRZEJ KUNERT³, GRZEGORZ KRASOMSKI^{1,2}

¹ Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

² II Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krasomski

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Piotr Kaczmarek

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Aleksandra Wieczorek

Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

tel. +48 42 271 1390, fax: +48 42 271 1333, e-mail: roczecz@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	1011/1245
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	1
Piśmiennictwo/References	10

Received: 21.04.2010

Accepted: 15.06.2010

Published: 05.03.2011

Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono opis przypadku 23-letniej pierworódki w ciąży fizjologicznej, ze znacznie powiększonymi, wielopęcherzykowymi jajnikami, bólami w podbrzuszu, objawami przewodnienia i wodobrzusza w 15 tygodniu ciąży. Stwierdzono nieiatrogeny charakter objawów. Postawiono diagnozę idiopatycznego zespołu hiperstymulacji jajników, który skutecznie leczono zachowawczo.

Słowa kluczowe: zespół hiperstymulacji jajników, ciąża fizjologiczna, idiopatyczny, spontaniczny

Summary

We reported a case of 23-year-old primigravida in a spontaneous pregnancy who was seen with markedly enlarged, multicystic ovaries, abdominal pain, hypervolemia and ascites at 15th week of gestation. Due to non-iatrogenic background of symptoms, a diagnosis of spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome with pregnancy was established and successfully treated with a conservative approach.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS, spontaneous pregnancy, idiopathic, spontaneous

WSTĘP

Zespół hiperstymulacji jajników (*ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS) opisywano jako efekt jatrogeny związany z przygotowaniem do zapłodnienia *in vitro* przez substytucję gonadotropin lub cytrynianu klomifenu [1]. Był również obserwowany jako zespół spontaniczny (sOHSS) w powiązaniu z ciążą mnogą, z niedoczynnością przysadki lub zespołem policystycznych jajników, w przypadkach gruczolaka gonadotropowego przysadki, trisomii u płodu, u 50% kobiet z ciążową chorobą trofoblastyczną lub z hiperplazją łożyska. Idiopatyczny zespół hiperstymulacji jajników w spontanicznej, prawidłowej ciąży pojedynczej występuje rzadko [2]. Przedstawiamy przypadek idiopatycznego zespołu hiperstymulacji jajników w ciąży fizjologicznej, który skutecznie leczono zachowawczo.

OPIS PRZYPADKU

Dwudziestotrzyletnią pierworódkę hospitalizowano w 7 tygodniu ciąży (hbd) z powodu bólu w dole brzucha i krwawienia z dróg rodnych. Ciężarna w wywiadzie regularnie miesiączkowała i negowała indukcję owulacji. W badaniu ultrasonograficznym uwidoczniło żywy płód wielkością odpowiadający wiekowi wg daty ostatniej miesiączki. Postawiono diagnozę poronienia zagrażającego i po zastosowaniu terapii progestagenowej oraz podaniu leków rozkurczowych uzyskano ustąpienie dolegliwości. Kobieta w dobrym stanie, z ciążą zachowaną wypisano do domu po tygodniowej obserwacji.

W 15 hbd ciężarna została kolejny raz hospitalizowana z powodu silnych bólów w okolicy lewych przydatków. Nie stwierdzono objawów podrażnienia otrzewnej. Badania dodatkowe wykazały podwyższone stężenie natywnej ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej z podjednostką β gonadotropiny (β hCG) do 175.605 (norma dla 15 hbd 12.300-60.300 IU/l wg wartości oczekiwanych uzyskanych przez producenta testów ROCHE przy zastosowaniu metody Elecsys hCG+ β). Pozostałe parametry biochemiczne były prawidłowe. W badaniu USG i MRI opisano eutroficzny płód, wielkością odpowiadający wiekowi ciążowemu wg daty ostatniej miesiączki oraz znaczne powiększenie jajników (lewy 96cm³, prawy 139cm³) z licznymi, dużymi pęcherzykami do 30-35 mm (ryc. 1).

Rozpoznano zespół hiperstymulacji jajników w ciąży fizjologicznej. Kolejno dołączyły objawy narastającego wodobrzusza i przewodnienia. W proteinogramie stwierdzono procentowy spadek albumin i zwiększenie frakcji globulin α_1 i α_2 . Odnotowano podwyższone stężenie D-dimerów, fibrynogenu oraz skrócony czas trombinowy. W trakcie hospitalizacji nasiliły się bóle brzucha po stronie lewej. Pacjentka była płaczliwa i apatyczna, odmawiała przyjmowania posiłków. Zastosowano płynoterapię, leczenie przeciwobrzękowe, przeciwkrzepliwe, przeciwbólowe i uspokajające. Podawano roztwory koloidów (6% HAES). Objawy bólowe

INTRODUCTION

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) has been described as an iatrogenic effect produced in the course of a preparation for *in vitro* fertilization involving a substitution of gonadotropins or clomiphene citrate [1]. It was also diagnosed as a spontaneous syndrome (sOHSS), occurring in association with multiple pregnancy, hypopituitarism, polycystic ovary syndrome, gonadotropic pituitary adenoma, fetal trisomy, in 50% of women with gestational trophoblastic disease or with placental hyperplasia. An idiopathic ovarian hyperstimulation syndrome occurs rarely in spontaneous normal pregnancies [2]. We present a case of successful conservative treatment of the idiopathic ovarian hyperstimulation syndrome in a physiological pregnancy.

CASE DESCRIPTION

A 23-year-old primipara was hospitalized in gestational week 7 due to lower abdominal pain and bleeding from the genital tracts. The patient said she had had regular menstruations and negated ovulation induction. An ultrasonographic examination revealed a live fetus whose size corresponded to the gestational age since the date of the last menstruation. An imminent miscarriage was diagnosed but after an introduction of progestagen therapy and administration of antispasmodics the symptoms subsided. After a week's observation, the woman was discharged from hospital in a good condition, with the pregnancy preserved.

In gestational week 15, the patient was admitted to hospital again, due to severe pain in the area of the left adnexa. No symptoms of peritonism were discovered. Additional examination revealed an increased level of the α -subunit of chorionic gonadotropin (β hCG), reaching 175.605 (the norm for gestational week 15 being 12.300-60.300) IU/l. The remaining biochemical parameters were normal. An ultrasonographic examination and magnetic resonance imaging showed an eutrophic fetus of a size corresponding to the gestational age since the date of the last menstruation as well as a substantial enlargement of the ovaries (the left ovary 105x46 mm, the right ovary 95x73 mm) with numerous large follicles up to 30-35 mm (Fig.1).

The ovarian hyperstimulation syndrome was diagnosed in a physiological pregnancy. Successively, it was accompanied by symptoms of increasing hydroperitoneum and overhydration. A proteinogram revealed a reduction of the percentage of albumins and an increase of the globulin fractions α_1 and α_2 . An increased concentration of D-dimers and fibrinogen as well as a shortened thrombin time was observed. During hospitalization, left-side abdominal pain intensified. The patient was tearful and apathetic, refused to accept meals. The treatment included liquid therapy as well as antihypertensive, anticoagulant, analgesic, and tranquilizing therapy. Colloid solutions (6% HAES) were administe-

i wodobrzusze stopniowo ustąpiły. Nastąpił spadek poziomu α CG. Pojawiły się kliniczne i laboratoryjne cechy uszkodzenia komórki wątrobowej – bóle w nadbrzuszu, świąd skóry, podwyższony poziom aminotransferaz. Próby nerkowe, poziom amylazy, stężenie bilirubiny całkowitej i kwasów żółciowych nie odbiegały od normy. Po włączeniu leczenia osłonowego i diety lekkostrawnej uzyskano normalizację parametrów wątrobowych. W badaniu sonograficznym obserwowano regresję torbieli luteinowych i zmniejszenie wielkości jajników do rozmiarów prawidłowych. Ciężarną wypisano do domu po 4 tygodniach hospitalizacji w stanie ogólnym dobrym. Następnie ciężarna przebywała pod opieką ambulatoryjną. Na wizyty u położnika zgłaszała się co 7-14 dni. W 38 tygodniu ciąży została przyjęta do szpitala. W czasie hospitalizacji odpłynęły czyste, podbarwione krwią wody płodowe. Przy prawidłowych tonach serca płodu 140x/min. zaobserwowano masywne krwawienie ciemnoczerwoną krwią, tkliwość i wzmożone napięcie macicy. Ze względu na podejrzenie przedwczesnego oddzielania się łożyska prawidłowo usadowionego zdecydowano o ukończeniu ciąży drogą cięcia cesarskiego. Wydobyto noworodka płci żeńskiej (bez cech wirylicacji), o masie ciała 3750g, którego stan oceniono na 9 punktów w skali Apgar. Jajniki były powiększone do ok.1cm. Regularne cykle miesiączkowe wróciły 10 miesięcy po porodzie, po zaprzestaniu karmienia piersią.

DYSKUSJA

Patofizjologiczne podstawy objawów zespołu hiperstimulacji jajników są wciąż przedmiotem badań. W dotychczasowym piśmiennictwie sugerowano rolę substancji wazoaktywnych, cytokin prozapalnych, histami-

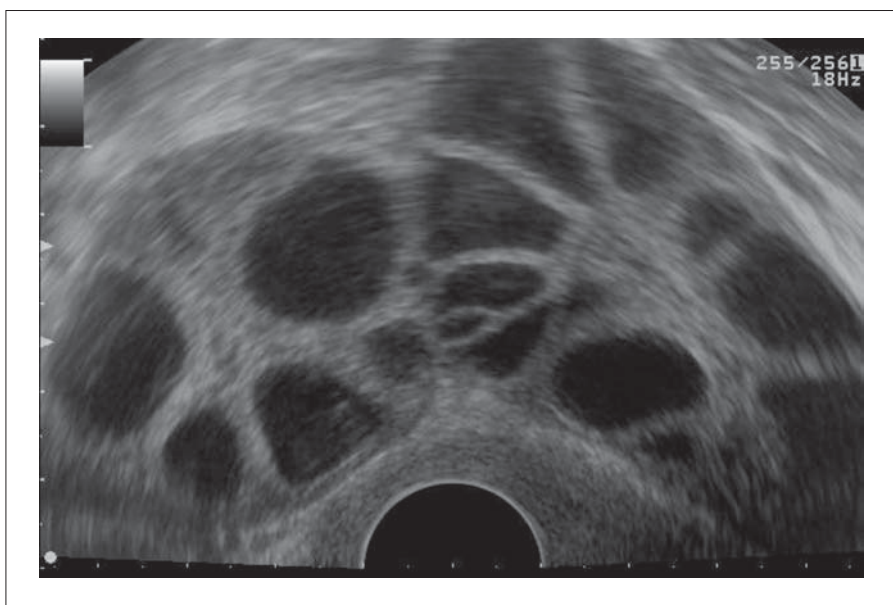
red. The pain and hydroperitoneum gradually subsided. The α hGC level dropped. Clinical and laboratory symptoms of hepatic cell damage occurred: epigastric pain, itch, an increased level of aminotransferases. Renal tests, amylase level, concentration of total bilirubin and of bile acids did not deviate from the norm. After an introduction of protective treatment and a light diet the hepatic parameters stabilized. A sonographic examination showed a regression of lutein cysts and a reduction of the ovary size to normal values. The pregnant woman was discharged from hospital after 4 weeks of hospitalization, in a good general condition. She remained under the care of the outpatient clinic. She was examined by an obstetrician every 7-14 days. In gestational week 38 she was admitted to hospital again. During the hospitalization, clear blood-stained amniotic fluid escaped. The fetal heart sound was normal, 140x/min. Massive bleeding with dark-red blood was revealed, accompanied by tenderness of the uterus and an increased myometrial tone. Because of a suspicion of a premature detachment of the normally located placenta, a decision was made to deliver the pregnancy with a Caesarean section. A female fetus was delivered (without traits of virilization), weighing 3750 g and scoring 9 points of the Apgar scale. Regular menstrual cycles returned 10 months after the delivery, when the patient discontinued breast-feeding.

DISCUSSION

Pathophysiological symptoms of the ovarian hyperstimulation syndrome are still being investigated. So far, literature has suggested a role played by vasoactive substances, proinflammatory cytokines, histamine, hormonal disorders in the renin-angiotensin system and

Ryc. 1. Ultrasonograficzne obrazy powiększonych, wielotorbielowych jajników u pacjentki z idiopatycznym sOHSS (fot. Zakład Ultrasonografii Diagnostycznej, ICZMP w Łodzi)

Fig. 1. Sonographic images of enlarged, multicystic ovaries in patient with sOHSS (the photos: Department of Sonographic Diagnostics, Polish Mother's Center Memorial Hospital in Łódź)



ny, zaburzeń hormonalnych, w układzie renina-angiotensyna [3]. W spontanicznym zespole hiperstymulacji jajników za wystąpienie objawów nie jest odpowiedzialne pierwotne ciążowe ciało żółte. Prawdopodobnie wtórne ciała żółte mogą stymulować uwalnianie substancji wazoaktywnych.

Częstsze występowanie hiperreakcji lutealnej opisywano u kobiet w ciążyach z nieimmunologicznym obrzękiem płodu oraz w ciążyach mnogich, charakteryzujących się podwyższonym stężeniem hCG [4]. Jednak wiele z opisywanych pacjentek z sOHSS w ciążyach pojedynczych miało prawidłowy poziom gonadotropiny kosmówkowej, na której działanie prawdopodobnie były szczególnie wrażliwe [5]. Ta teoria wyjaśniałaby fakt występowania hiperstymulacji jajników i luteoma u tych samych kobiet w kolejnych ciążyach.

Akerman przedstawił przypadek mutacji genu dla receptora hCG/LH, w wyniku której u ciężarnej w prawidłowej pojedynczej ciąży pojawiły się objawy OHSS w odpowiedzi na prawidłowe stężenia hCG [6]. Zespół OHSS może być też wywołany aktywującą mutacją genu receptora dla hormonu folikulotropowego (FSHR), który jest odpowiedzialny za nadmierną reakcję na krążący FSH oraz za krzyżową odpowiedź FSHR na hormony o budowie zbliżonej do FSH, jak gonadotropina kosmówkowa i hormon tyreotropowy (TSH). De Leener i in. opisali mutację genu FSHR w wewnętrzcytoplazmatycznej pętli błonowej części receptora odpowiedzialną za ten efekt [7].

Wada donosił, iż objawy spontanicznego zespołu hiperstymulacji jajników u większości pacjentek (54%) obserwowano w trzecim tryestrze ciąży. Często powiększone jajniki wykrywano przypadkowo w czasie cięcia cesarskiego, laparotomii z powodu skrętu przydatków, pęknięcia torbieli lub poszukiwania procesu nowotworowego [8].

W przeciwieństwie do spontanicznego OHSS, zespół wywołany farmakologiczną indukcją owulacji pojawia się na początku pierwszego tryestru (między 3 a 5 hbd) a dolegliwości narastają gwałtowniej. Objawy te są przewidywalne i wcześniej wykrywane.

Natomiast spontaniczny zespół hiperluteinizacji jajników występuje zazwyczaj nieoczekiwanie, u ciężarnych bez dodatkowych czynników ryzyka, w późniejszych tygodniach ciąży (między 9 a 14 hbd).

Dotychczasowe piśmiennictwo obejmuje głównie opisy leczenia jatrogenego zespołu OHSS. W ciężkich stanach objawy ustępowały w wyniku ukończenia ciąży, aspiracji lub klinowego wycięcia torbieli jajników oraz po usunięciu przydatków [6]. Chińscy naukowcy opisali przypadek pacjentki ze spontanicznym ciężkim zespołem hiperstymulacji jajników, który pojawił się po cięciu cesarskim. Położnicę skutecznie leczono wlewami albumin w połączeniu z zabiegiem klinowego wycięcia jednego z jajników i wyluszczenia torbieli drugiego jajnika [9]. Jednak wydaje się, że ze względu na ryzyko powikłań i ograniczenia płodności pacjentek, leczenie operacyjne należy wdrażać, jako opcję osta-

in the process of follicular angiogenesis [3]. In the spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome, the original corpus luteum verum is not responsible for the symptoms. It is probable that secondary corpus luteum or the critical mass of luteinized granule cells may stimulate the release of vasoactive substances.

Hyperreactio luteinalis was reported more frequently in pregnancies with non-immune hydrops fetalis and in multiple pregnancies with an increased hCG level [4]. However, many of the sOHSS patients in unifetal pregnancies displayed a normal level of chorionic gonadotropin, to which they were probably particularly sensitive [5]. The theory could explain the fact of ovarian hyperstimulation and luteoma occurring in the same women in consecutive pregnancies.

Akerman presented a case of gene mutation for the hCG/LH receptor due to which the symptoms of OHSS occurred in a normal unifetal pregnancy as a response to a normal hCG level [6]. OHSS may also be induced by an activating mutation of the gene of follicle stimulating hormone receptor (FSHR) responsible for hypersensitivity reaction to circulating FSH and for the FSHR cross-reaction to hormones of FSH-like structure, such as chorionic gonadotropin and thyroid stimulating hormone (TSH). De Leener et al. described a gene mutation of FSHR in an endocytosomal loop of the membranous section of the receptor responsible for the effect [7].

Wada reported that symptoms of the spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome were observed in the majority of patients (54%) in the third gestational trimester. Enlargement of ovaries was often detected accidentally in the course of a Caesarean section, a laparotomy due to adnexal torsion, cyst rupture or a search of a neoplastic process [8].

As opposed to the spontaneous OHSS, the syndrome resulting from a pharmacological ovulation induction occurs at the beginning of the first gestational trimester (between gestational week 3 and 5) and the symptoms increase more rapidly. The symptoms are predictable and early detected.

The spontaneous ovarian hyperluteinization syndrome, on the other hand, usually occurs unexpectedly, without additional risk factors in pregnant women, in later gestational weeks (between week 9 and 14).

So far, literature has described mostly the treatment of iatrogenic OHSS. In severe cases the symptoms subsided after the pregnancy had been delivered or after an aspiration or a wedge resection of ovarian cysts or a resection of adnexa [6]. Chinese scientists reported a case of a patient with a severe spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome that occurred after a Caesarean section. The patient was treated with albumin infusions combined with a wedge resection of one ovary and an enucleation of a cyst from the other ovary [9]. It appears, however, that - due to the risk of complications and fertility limitation - surgical treatment should be introduced as the last resort in the most severe

teczną w najcięższych przypadkach. U ciężarnych z lżej przebiegającym OHSS uzyskiwano poprawę stanu stosując leczenie zachowawcze [10]. W niektórych przypadkach wystarczało doustne nawadnianie i obserwacja a objawy zespołu ustępowały samoistnie około 10-14 dnia hospitalizacji.

Na wystąpienie zespołu hiperstymulacji jajników składa się wiele mechanizmów, których rola nie została do końca poznana. Prawdopodobnie rutynowo wykonywane badania ultrasonograficzne w ciąży mogą wpłynąć na częstsze wykrywanie wielotorbielowatych jajników. Jednak w dotychczasowych danych dotyczących przesiewowych badań USG brak jest doniesień o częstości występowania tej patologii u ciężarnych.

PODSUMOWANIE

1. Zespół hiperstymulacji jajników może wystąpić spontanicznie w ciąży fizjologicznej. Stanowi potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia ciężarnej, powinien być leczony w ośrodku referencyjnym dla ciąży powikłanej.
2. W przypadkach objawów lekkiego i średnio-ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników można bezpiecznie stosować leczenie zachowawcze i obserwację stanu ciężarnej.

cases. In less severe cases of OHSS, improvement was achieved with conservative treatment [10]. In certain cases, oral hydration and the patient's monitoring was sufficient, and the symptoms subsided spontaneously around day 10-14 of hospitalization.

There are numerous mechanisms involved in an occurrence of the ovarian hyperstimulation syndrome and their role has not been fully explained. Routine ultrasonographic examinations in pregnancy may contribute to more frequent diagnosing of polycystic ovaries. However, in the available data from screening ultrasonographic examinations there are no reports concerning the frequency of this pathology in pregnant women.

SUMMARY

1. The ovarian hyperstimulation syndrome may occur spontaneously in a physiological pregnancy. It constitutes a potential risk for the health and life of the patient, and should be treated at a reference center for complicated pregnancies.
2. In mild and moderate cases of the ovarian hyperstimulation syndrome conservative treatment and monitoring the patient's condition may be safely applied.

Piśmiennictwo / References:

1. **Olejek A, Królak I, Bodzek P i wsp.** Problematyka interpretacji wyników badań hormonalnych wykonywanych w diagnostyce niepłodności. *Gin Prakt* 2004;6:18-24.
2. **Abu-Louz SK, Ahmed AA, Swan RW.** Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:476-7.
3. **Ludwig M, Gembruch U, Bauer O et al.** Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous pregnancy with fetal and placental triploidy: information about the general pathophysiology of OHSS. *Hum Reprod* 1998;13:2082-7.
4. **Bradshaw KD, Santos-Ramos R, Rawlins SC et al.** Endocrine studies in a pregnancy complicated by ovarian theca lutein cysts and hyperreactio luteinalis. *Obstet Gynecol* 1986;67:66-69.
5. **Olatunbosun OA, Gilliland B, Brydon LA et al.** Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in four consecutive pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996;23:127-32.
6. **Akerman FM, Lei Z, Rao CV et al.** A case of spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome with a potential mutation in the hCG/LH receptor gene. *Fertil Steril* 2000;74:403-4.
7. **De Leener A, Caltabiano G, Erkan S et al.** Identification of the first germline mutation in the extracellular domain of the follitropin receptor responsible for spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Mutat* 2008;29:91-8.
8. **Wada I, Macnamee M, Brinsden P.** Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993; 8:2245-6.
9. **He C, Huang H, Song Y.** Spontaneous and severe ovarian hyperstimulation syndrome after delivery: a case report. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:450-1.
10. **Balasz J, Fábregues F, Arroyo V et al.** Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:662-7.