

# Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom – eine seltene Differenzialdiagnose des einseitigen Pleuraergusses

A. Markus<sup>1</sup>  
N. Weber<sup>1</sup>  
A. Morresi-Hauf<sup>2</sup>  
K. Häußinger<sup>1</sup>

## *The Ovarian Hyperstimulation Syndrome – A Rare Differential Diagnosis of a Unilateral Pleural Effusion*

### Zusammenfassung

Diese Kasuistik beschreibt den Fall einer 29-jährigen Patientin, die im Anschluss an eine erfolgreiche In-vitro-Fertilisation ein schwergradiges ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) mit Aszitesbildung und rechtseitigem Pleuraerguss entwickelt. Im Rahmen mehrerer Entlastungspunktionen werden 4,2 l Pleuraerguss abgelassen; nach rund 2 Wochen sind die Beschwerden bzw. die Hyperstimulation abgeklungen. Das OHSS stellt eine insgesamt zwar seltene, potenziell jedoch lebensbedrohliche Komplikation (hypovolämischer Schock, respiratorisches Versagen) der In-vitro-Fertilisation dar. Wegen der eindeutigen klinischen Konstellation, in der das Syndrom auftritt, gibt es nur wenige Differenzialdiagnosen. Ursächlich wird eine kapilläre Permeabilitätsstörung vermutet, gesicherte Erkenntnisse über die Pathogenese des Syndroms fehlen aber bislang. Unter supportiver Therapie klingen die Beschwerden meist innerhalb von 2 Wochen ab. Bei fehlendem Ansprechen sind in erster Linie Lungenembolien und infektiöse Ursachen der Ergussbildung auszuschließen.

### Abstract

This case presentation describes a 29 year-old female who developed a severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with ascites and a right-sided pleural effusion following in-vitro-fertilisation. A total of 4,2 l of pleural fluid was removed during 3 thoracocenteses. The symptoms as well as the fluid production ceased after 2 weeks. The OHSS is altogether a rare, but potentially life-threatening complication of in-vitro-fertilisation. Due to the well-characterized clinical setting in which the syndrome appears, there are only few differential diagnoses to consider. OHSS is likely to originate from altered capillary permeability, but its pathogenesis is not yet fully understood. Clinical symptoms usually resolve within 2 weeks of supportive therapy. In case of persistency, however, especially pulmonary embolism and infectious causes of pleural fluid production have to be excluded.

### Falldarstellung

#### Vorgeschichte

Etwas 2 Wochen im Anschluss an eine In-vitro-Fertilisation entwickelt eine 29-jährige Patientin nach anfänglich unauffälligem Verlauf ein stark gespanntes Abdomen, sonographisch findet sich eine ausgeprägte Aszitesbildung. In den nächsten Tagen werden insgesamt 8,7 l Aszites abpunktiert. Im weiteren Verlauf

tritt zunehmende Belastungsatemnot auf. Die Patientin wird schließlich mit Verdacht auf einen Pleuraerguss rechts zur weiteren Diagnostik und Therapie zuverlegt. Subjektiv besteht zum Aufnahmezeitpunkt Belastungsatemnot bei geringsten Bewegungen sowie Orthopnoe, wegen der die Patientin nur in Rechtsseitenlage schlafen kann. Keine weiteren Beschwerden, keine relevanten Vorerkrankungen; die Patientin war stets Nichtraucherin.

#### Institutsangaben

<sup>1</sup>Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Klinik für Pneumologie (Chefarzt: Prof. Dr. K. Häußinger)

<sup>2</sup>Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Institut für Pathologie (Leiterin: Fr. Dr. A. Morresi-Hauf)

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Markus · Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Klinik für Pneumologie · Robert Koch-Allee 2 · 82131 Gauting · E-mail: a.markus@asklepios.com

**Eingang:** 19. August 2004 · **Nach Revision akzeptiert:** 15. November 2004

#### Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 22–24 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

DOI 10.1055/s-2004-830158

ISSN 0934-8387

## Körperliche Untersuchung

Gedämpfter Klopfeschall über der gesamten rechten Lunge bei stark abgeschwächtem bis fehlendem Atemgeräusch. Links unauffällige Perkussion und Auskultation. Gering vorgewölbte, sonst aber unauffällige Bauchdecke. Der übrige körperliche Befund ist altersentsprechend und unauffällig.

## Technische Befunde

Nach Aufnahme zeigt sich in der Blutgasanalyse bei  $pO_2$  59 Torr und  $pCO_2$  28 Torr eine respiratorische Insuffizienz mit kompensatorischer Hyperventilation. Sonographisch findet sich rechts ein ausgedehnter, homogener Pleuraerguss, der von dem nach kaudal verschobenen, kaum beweglichen Zwerchfell bis über die Skapula reicht. Die Pleura ist allseits zart, es sind weder Fibrinsegel noch Zeichen der Kammerung nachweisbar. Links unauffälliger Pleurabefund. In der Oberbauchsonographie kollabiert die Vena cava inspiratorisch subtotal; expiratorisch misst sie 6 mm als Zeichen eines Volumenmangels; keine weiteren Auffälligkeiten, insbesondere lassen sich keine relevanten Aszitesmengen darstellen. An Laboruntersuchungen sind auffällig CRP mit 19,6 mg/l, Leukozyten 13,1 G/l, absolute Neutrophilenzahl 10,5 G/l, Thrombozyten 546 G/l, Gesamt-Eiweiß 5,20 g/dl, Albumin 2,7 g/dl. Die übrigen Parameter aus Blutbild, Serumchemie (einschließlich LDH 212 U/l, Cholesterin 198 mg/dl) und Gerinnung im Normbereich.

## Ergussanalytik

Im Pleurapunktat Eiweiß 3,2 g/dl, Glucose 112 mg/dl, LDH 73 U/L, Amylase 17 U/L, Triglyzeride 17 mg/dl, Cholesterin < 25 mg/dl. Mikrobiologisch kein Nachweis von Bakterien oder Pilzen. Lichtmikroskopisch kein Nachweis säurefester Stäbchen; in der Festkultur kein Wachstum von M.-tub.-Komplex.

## Pathologie

Zytologisch einzeln und in Gruppen liegende Mesothelzellen, z.T. als aktivierte Formen mit mäßiger Variabilität des Kernvolumens. Daneben mäßig viele Lymphozyten, einige neutrophile Granulozyten und Erythrozyten. Keine Tumorzellen. Histologisch Pleuragewebe mit diskreter unspezifischer chronischer Pleuritis, keine Hinweise auf Malignität oder Spezifität.

## Verdachtsdiagnose, Verlauf

Bei fehlenden Hinweisen auf eine anderweitige Genese des einseitigen Pleuraprodukts besteht nach stattgehabter IVF der Verdacht auf ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom. Bei drei Entlastungspunkten werden insgesamt 4,2 l jeweils hellgelben, klaren Ergusses abgelassen. Initial werden zudem Sauerstoff und niedermolekulares Heparin gegeben sowie intravenös Volumen substituiert. Die klinischen Beschwerden sind rückläufig, die Blutgasanalyse ist abschließend ausgeglichen. Angesichts der bestehenden Frühschwangerschaft und des komplikationslosen Verlaufs wird auf Röntgenaufnahmen verzichtet und ausschließlich mit Ultraschall-Kontrollen gearbeitet. Abschließend findet sich ein noch 21 mm breiter subpulmonaler Erguss ohne Tendenz nachzulaufen. Die Patientin wird subjektiv beschwerdefrei nach sechs Tagen in die zu verlegende Abteilung entlassen.

Nach weiteren sechs Tagen stellt sich die Patientin zur Verlaufskontrolle erneut vor. Sie berichtet subjektives Wohlbefinden, die Belastbarkeit wird mit  $\geq 2$  Stockwerken Treppensteigen angege-

ben. Laborchemisch sind CRP und Leukozyten unverändert gering erhöht, die Thrombozyten mit 480 G/l rückläufig, Gesamteiweiß und Albumin normalisiert. Im Ultraschall zeigt sich bei unverändert unauffälligen Verhältnissen an der linken Pleura bzw. intraabdominell an der rechten Pleura ein homogener, in kranio-kaudaler Richtung bis 49 mm breiter subpulmonaler Erguss. Weiterhin keine Zeichen der Organisation. Es werden nochmals 0,7 l hellgelbe, klare Flüssigkeit punktiert. Am Folgetag noch Winkelerguss rechts, zwei weitere Kontrollen weisen einen jeweils unauffälligen Befund auf.

## Diskussion

Bei der vorgestellten Patientin ergibt sich aus der anamnestischen bzw. klinischen Konstellation mit Frühschwangerschaft nach In-vitro-Fertilisation (IVF), Aszites- und Pleuraergussbildung, Hypoproteinämie und Volumenmangel die Verdachtsdiagnose eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS), wobei für das Vorliegen eines OHSS nicht unbedingt auch eine Schwangerschaft bestehen muss. Die Diagnose wird durch den Ausschluss anderer Ursachen eines Pleuraergusses bestätigt [9]. So müssen differenzialdiagnostisch in erster Linie Lungenembolien bedacht und diese u.U. ausgeschlossen werden, zumal thrombembolische Komplikationen auch durch das Syndrom selbst vorkommen können [12]. Bei entsprechenden anamnestischen oder klinischen Hinweisen sollte insbesondere nach infektiösen, neoplastischen oder rheumatischen Ursachen für eine Ergussbildung gesucht werden.

Auffällig ist, dass in der Literatur vornehmlich einseitige pleurale Ergussbildungen beschrieben sind und diese vor allem rechts vorkommen: wie in dieser Kasuistik traten auch sie bei der Serie von Serge und Karine alle [12], bei Man u. Mitarb. in 3 von 4 Fällen rechts auf [9]. Ursächlich wird, ähnlich wie bei der kardialen Stauung, die im Vergleich zur linken Seite an der rechten Pleura geringere Lymphdrainage verantwortlich gemacht [9]. Chemisch überwiegen Exsudate, jedoch können auch Transsudate vorliegen [9]; im vorliegenden Fall war eine eindeutige Differenzierung schwierig. Bei Anwendung der Kriterien von Light [10] sprachen jedoch mehr Befunde für das Vorliegen eines Transsudates als eines Exsudates (Für Transsudat: LDH im Erguss weniger als  $\frac{2}{3}$  des Serumnormalwertes der LDH sowie Verhältnis LDH im Erguss/LDH im Serum von 0,3. Für Exsudat: Eiweiß im Erguss/Eiweiß im Serum von 0,6). Zytologisch typisch sind die reichlich vorhandenen aktivierten Mesothelzellen [11].

Das OHSS gilt als gefährlichste Komplikation der medikamentösen Ovulationsinduktion und tritt vor allem bei der In-vitro-Fertilisation auf. Für die Entstehung des Syndroms wird eine rasche Volumenverschiebung von intravasal in den dritten Raum mit nachfolgend gestörter Hämodynamik verantwortlich gemacht [11]. Als Auslöser gilt ein plötzlicher Anstieg der Kapillarpermeabilität, dessen Ursache aber nicht abschließend geklärt ist. Die Schwere des Bildes ist abhängig vom Ausmaß der follikulären Antwort auf die ovulations-induzierenden Agentien [12]. Verschiedene potenzielle Mediatoren sind bislang untersucht worden. So ist unter anderem die Serumkonzentration des Vascular endothelial growth factor (VEGF) bei OHSS erhöht, ohne dass jedoch aus der Höhe des Spiegels auf die Prognose geschlossen

werden kann [8]. Die VEGF-Produktion in den folliculären Granulosazellen ist offenbar abhängig von der Serumkonzentration des humanen Choriongonadotropins (hCG). Dieses wird im Rahmen der IVF in hohen Dosen zur Follikelstimulation eingesetzt [8,13]. Neben hCG als wichtigem Mediator in der Entstehung des OHSS wird aber auch eine Rolle des Renin-Angiotensin-Systems [6] sowie von TNF- $\alpha$  und einigen Interleukinen (v.a. IL-1, IL-6) diskutiert. Letztere sind, ebenso wie die erhöhten VEGF-Spiegel, mit klinischer Besserung rückläufig [1,5].

Als besonders gefährdet gelten Patientinnen mit folgenden Risikofaktoren: Alter unter 35 Jahre, Estradiol-Plasma-Konzentration größer 2000 pg/ml, andauernde Schwangerschaft, Nachweis von polyzystischen Ovarien bereits vor Stimulation und eine Follikelzahl größer 10 [12]. Von diesen Risikofaktoren treffen die ersten drei auf unsere Patientin zu. Entsprechend einer Schweregradeinteilung von Serge u. Mitarb. besteht bei ihr zum Aufnahmezeitpunkt ein schwergradiges OHSS. In dieser Einteilung werden vier Stadien des Syndroms unterschieden: (1) geringgradig, mit abdominellen Beschwerden (Völlegefühl, Aufgetriebensein); (2) mittelgradig, mit sonographisch nachweisbarem Aszites; (3) schwergradig, mit klinisch feststellbarem Aszites und/oder anderem Erguss (meist pleural, sehr selten perikardial), eventuell auch Hämokonzentration, und (4) lebensbedrohlich, zusätzlich zu oben genannten Befunden mit Hämatokrit > 55%, Leukozytose > 25 G/l, hypovolämischem Schock, akutem Nieren- und respiratorischem Versagen und thrombembolischen Komplikationen [12].

Der Schweregrad des Syndroms korreliert mit der Latenz zwischen ovarieller Stimulation und Beginn der klinischen Beschwerden: ein früher Beginn nach ca. 3–7 Tagen geht meist mit einem leichteren Verlauf einher als deren später Beginn (nach 12–17 Tagen). Besteht keine Schwangerschaft, klingen die Beschwerden innerhalb von ca. einer Woche ab, sie können andernfalls aber bis zu 3 Wochen anhalten. In den meisten Fällen verläuft das Syndrom mild und mit günstiger Prognose, eine spezifische Therapie ist nicht nötig. Bei schwerer Ausprägung kann die Erkrankung lebensbedrohlich werden. Im Rahmen der dann nötigen stationären Therapie müssen eventuelle Volumen- und Elektrolytstörungen ausgeglichen werden; neben einer Thromboseprophylaxe, sind, je nach klinischer Situation, Entlastungspunktionen und weitere supportive Maßnahmen indiziert [11].

Die Ergussproduktion kann große Ausmaße annehmen: in einer Kasuistik mussten bis zur Stabilisierung der Patientin 65 l Aszites [2], in einer anderen Beschreibung 10 l Pleuraerguss abpunktiert werden [12]. Anders als im Fall von Aszites finden sich in der Literatur aber nur wenige Beobachtungen von ausgedehnten Pleuraergüssen. So bewegen sich bei der Serie von Man u. Mitarb. die Ergussmengen zwischen 1,2 und 2,0 l [9]. In einer anderen Arbeit findet sich in einer retrospektiven Untersuchung bei 771 Patientinnen nach IVF oder intrauteriner Spermieninjektion nur in 22 Fällen (3%) ein schweres OHSS. In 5 von diesen Fällen (23%) lag ein Pleuraerguss vor, nur einer war punktionswürdig. Bei einer Patientin entwickelte sich ein ARDS und eine Thrombose der Vena jugularis interna. Bei den übrigen 16 Fällen fand sich keine thorakale Pathologie [7].

Seltene, durch Kasuistiken über Thrombosen der Vena cava superior und Vena jugularis interna belegte Komplikationen des Syndroms sind thrombembolische Ereignisse. Diesbezüglich besonders gefährdet sind Patientinnen mit zum Zeitpunkt der IVF undiagnostizierten Koagulopathien. Es wird deswegen empfohlen, vor IVF eine thrombophile Diathese auszuschließen bzw. ggf. eine Thromboseprophylaxe zu beginnen [3,4]. Als sehr seltene Komplikation des Syndroms gilt die Zystenruptur an den charakteristischerweise ohnehin polyzystisch vergrößerten Ovarien [11].

## Zusammenfassung

In der vorgelegten Kasuistik wird ein Fall von ovariellem Hyperstimulationssyndrom mit ausgedehnter pleuraler Ergussbildung beschrieben. Das Syndrom ist eine insbesondere bei pneumologischen Patienten seltene Differenzialdiagnose des einseitigen Pleuraergusses und durch das Zusammentreffen einer kürzlich stattgehabten ovariellen Stimulation mit oder ohne In-vitro-Fertilisation bzw. Frühschwangerschaft, Aszites- und Pleuraergussbildung meist eindeutig charakterisiert. In seiner schweren Form muss das Syndrom stationär behandelt werden; die Prognose ist unter entsprechenden symptomatischen Maßnahmen meist gut.

## Literatur

- Abramov Y, Schenker JG, Lewin A et al. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 1381–1386
- Bar-Hava I, Orvieto R, Dicker D et al. A severe case of ovarian hyperstimulation syndrome: 65 liters of ascites aspirated in an on-going IVF-ET twin pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 295–298
- Benifla JL, Conard J, Naouri M et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombosis. Apropos of a case of thrombosis of the internal jugular vein and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994; 23: 778–783
- Brechmann J, Unterberg C. Thrombose der Vena cava superior nach In-vitro-Fertilisation. *DMW* 2000; 24: 1429–1432
- Chen CD, Wu MY, Chen HF et al. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 286–292
- Delbaere A, Bergmann PJ, Englert Y. Features of the renin-angiotensin system in ascites and pleural effusion during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 241–244
- Levin MF, Kaplan BR, Hutton LC. Thoracic manifestations of ovarian hyperstimulation syndrome. *Can Assoc Radiol J* 1995; 46: 23–26
- Ludwig M, Bauer O, Lopens A et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor cannot predict the course of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 30–32
- Man A, Schwarz Y, Greif J. Pleural effusion as a presenting symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2425–2426
- Maskell NA, Butland RJA On behalf of the BTS Pleural Disease Group. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (Suppl II): ii8–ii17
- Roge P, Erny R. Ovarian hyperstimulation syndrome in medically assisted reproduction. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994; 89: 495–501
- Serge R, Karine J, Homasson J-P et al. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Chest* 2000; 118: 256–258
- Wang TH, Horng SG, Chang CL et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3300–3308