



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Gravidanza ectopica

In paziente sottoposta a trattamento di
fecondazione in vitro

Dott.ssa Denise Capuzzo

Presentazione paziente

- 40 anni, PARA 0000, fumatrice (4-5 sigarette/die); non patologie d'organo, non interventi chirurgici.
- Cicli regolari ogni 28 giorni
- J3: FSH 7,8, LH 6,7, 17 β E 0,12 pmol/l
- Causa sterilità maschile
- Esami pre IVF nella norma (PAP test isterosalpingografia, sierologie, assetto emoglobinico, cariotipo, fibrosi cistica)

Trattamento

- **Ciclo lungo** (blocco ipofisario dalla fase medio-luteale del ciclo precedente)

Trattamento:

- **DT 0,1 mg** (Triptorelina 0,1 mg) **dal j 23 sottocute** (Dal 29.12.2010)
- **Gonal F 225 UI per 11 giorni** (dal 13.01.2010 al 23.01.2010) controllo della crescita follicolare con ecografia e dosaggi del $17\beta\text{E}$
- **Induzione dell'ovulazione** con Ovitrelle 250 UI (24.01.2011)
- **Pick up ovocitario** il 26.01.2011 (sostegno della fase luteale con progesterone per via vaginale 200 mg x 2/die)
- **ICSI**
- **Embryo transfer** (28.01.2011): trasferiti due embrioni; transfer difficoltoso: utilizzo di pinza da collo.

⊙ β HCG (a ET 14 11.02.2011): 33 U/L

La paziente riferisce perdite ematiche il giorno 12 (ET 15): shift a progesterone per via im.

⊙ β HCG (ET 17 14.02.2011): 101 U/L

⊙ β HCG (ET 19 16.02.2011): 216,4 U/L

Il giorno 18.02.2011 (ET 21) la paziente riferisce insorgenza di algie pelviche localizzate in fossa iliaca sinistra di forte intensità, diminuite spontaneamente dopo due ore.

Ricovero

- ⦿ Diagnosi d'ingresso: algie pelviche in paziente con test di gravidanza positivo.
- ⦿ β HCG del 18.02.2011: 248,3 U/L

Ecografia del 18.02.2011

Corpo uterino di volume nei limiti di norma, a contorni regolari e morfologia disomogenea.

Echi endometriali dello spessore massimo di 6,7 mm. Ovaie regolari per volume e morfologia disomogenea. Non free fluid nel Douglas. Non peritonismo. Marcato meteorismo e peristalsi intestinale.

- ◎ β HCG del 19.02.2011: 279,9 U/L
- ◎ β HCG del 21.02.2011: 426,4 U/L

Ecografia del 21.02.2011

Corpo uterino di volume nei limiti di norma, a contorni regolari e morfologia disomogenea. Echi endometriali dello spessore massimo di 6,7 mm. Non evidente camera gestazionale intrauterina. Ovaie regolari per volume e morfologia disomogenea. Non free fluid nel Douglas. Non peritonismo.

Si decide per RCU (21.02.2011)

⊙ β HCG del 22.02.2011: 588,6 U/L

Intervento: LPS (22.02.2011)

- All'ispezione addomino-pelvica si reperta modesta quantità di emoperitoneo (circa 50 ml); utero di volume e morfologia regolari. Tuba e ovaio destro regolari. Ovaio sinistro regolare. A carico del terzo medio della tuba sinistra, che appare irregolare, si reperta tumefazione compatibile con gravidanza extrauterina. Si esegue salpingotomia con fuoriuscita di materiale simile a trofoblasto, si decide pertanto per **salpingectomia sinistra**. Si procede ad aspirazione dell'emoperitoneo, a coagulazione e sezione della salpinge sinistra a livello del suo tratto istmico e del mesosalpinge omolaterale. Asportazione della salpinge mediante endobag e suo invio per esame istologico. Accurata emostasi. Lavaggi ripetuti. Sutura della cute a punti staccati con filo non riassorbibile. Perdite ematiche tracce.
- βHCG (23.02.2011): 224,5 U/L

Esame istologico

- ⦿ RCU: endometrio secretivo. Il materiale non comprende decidua/villi coriali.
- ⦿ LPS: Diagnosi: tuba uterina con decidualizzazione della parete e comprendente villi coriali. Quadro morfologico indicativo di gravidanza tubarica.

La gravidanza ectopica

- ◉ Impianto della blastocisti in sede diversa dall'endometrio della cavità uterina
- ◉ Frequenza: 0,8 -2% di tutte le gravidanze
- ◉ Frequenza nei trattamenti IVF: 2-5% delle gravidanze

Sedi

- Tubarica (95%)
- Interstiziale (1-6%)
- Cervicale (<1%)
- Ovarica (0,5-3%)
- Cicatrice di pregresso TC (6% delle prec. TC)

Eterotopica

Patogenesi

- Alterazione morfo-funzionale tubarica
- Contrattilità alterata della muscolatura liscia tubarica
- Alterazioni del microambiente tubarico

Cause

- PID (pelvic inflammatory disease)
- Precedente gravidanza extrauterina
- Precedente chirurgia tubarica e/o addominale
- Endometriosi moderata-severa
- Peritonite acuta o cronica
- Infertilità e riproduzione assistita
- Fumo

- Età materna elevata
- Contraccezione (dispositivi intrauterini)
- Storia di esposizione in utero a DES

Shaw JL, 2010

Patogenesi nelle pz IVF

- Patologia tubarica misconosciuta
- Endometriosi
- Concentrazione soprafisiologica di progesterone
- Infertilità maschile (integrità DNA spermatozoi)

Batthacharya SM e altri, 2010

- Qualità embrioni (dubbia)
- Embrio transfer
- Assisted hatching
- Transfer di embrioni crioconservati
- Volume di trasferimento elevato
- Deep fundal transfer
- Manualità dell'operatore

Keegan DA e altri, 2007, Levi Setti P. E. e altri, 2003

Sintomatologia

- ⦿ Amenorrea
- ⦿ Dolore addominale
- ⦿ Perdite ematiche

Sintomi non sempre presenti

Diagnosi

- β HCG seriate
- Ecografia (cut off β HCG)
- Esami ausiliari

Pregnancy of unknown location

Bhcg seriate

- Utile per distinguere gravidanza evolutiva, aborto spontaneo, gravidanza extrauterina
- Gravidanza evolutiva: aumento di almeno il 66% in 48 ore
- Aborto: diminuzione di β HCG
- GEU: aumento più lento rispetto alla gravidanza evolutiva (tende a raggiungere un plateau)

Criteri di diagnosi ecografica

Massa ectopica nell'annessò, separata dall'ovaio

- ⦿ Massa annessiale disomogenea
- ⦿ Sacco vuoto con anello iperecogeno
- ⦿ O con sacco vitello/polo embrionale con o senza attività cardiaca

Criteri non diagnostici:

- ⦿ free fluid corpuscolato o non corpuscolato nel Douglas
- ⦿ Pseudo sacco gestazionale in cavità uterina

Diagnosi differenziale

- ⦿ Aborto
- ⦿ Gravidanza evolutiva in utero
- ⦿ Corpo luteo cistico/emorragico
- ⦿ Torsione ovarica
- ⦿ PID

Management

- ◉ Chirurgico LPT/LPS
 - ◉ Medico
 - ◉ Attesa (Wait and see)
-
- ◉ Utilità della RCU nella diagnosi di gravidanza ectopica (in particolare se unknown location)

Shaunik A e altri, 2011

Chirurgia

- ⦿ LPT se GEU in rottura, emoperitoneo, paziente non stabile (addome acuto, free fluid abbondante e corpuscolato)
- ⦿ LPS paziente stabile. Sia che si conosca la posizione sia come diagnosi e trattamento consecutivo

- ⦿ Salpingectomia
- ⦿ Salpingotomia
- ⦿ Salpingostomia
- ⦿ Spremitura

Medica

- ⦿ Terapia con inibitore del metabolismo dell'acido folico (Methotrexate)
- ⦿ Se β HCG minore 5000 U/L
- ⦿ Escludere pazienti con dolore severo, instabilità emodinamica, segni di emoperitoneo, patologia renale, epatica, midollo osseo (Test pre terapia)

(Menon S, 2009)

(Barnhart KT, 2008)

Protocollo di somministrazione single dose

- Methotrexate in 50 mg/m²
- Seconda dose se β HCG diminuisce meno del 15% in 4-7 giorni
- Se β HCG diminuisce più del 15% in 4-7 giorni ripetere settimanalmente fino a negativizzazione

Attesa

- ⦿ Condotta da evitare
- ⦿ Solo in casi selezionati informando la paziente dei rischi del comportamento di attesa

- Il trattamento laparoscopico è il trattamento più cost-effective per la gravidanza tubarica.
- La terapia medica con methotrexate è un'alternativa in pazienti selezionate, con basse concentrazioni di β HCG sierico

(Human reproduction update 2008 vol 14, n 4 pp 309-319
Linee guida Cochrane, 2009)

- Il ricorso a RCU è utile nella diagnosi gravidanze con unknown location (DD con aborto spontaneo).

(American journal of obstetrics and gynecology 2011; 204: 130.e 1-6)

- Barnhart KT e altri Ectopic pregnancy. New England journal of medicine. 23 July 2009
- Barnhart K e altri Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definition and outcome. Fertility and sterility 2011 95; 3: 857-864.
- Batthacharya SM e altri. Abnormal characteristics and risk of ectopic pregnancy. International journal of gynaecology and obstetrics 2010; 110:161-162.
- Chang HJ e altri. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors. Current opinion in obstetrics and gynecology. 2010 22; 3: 202-207
- Hajenius PJ e altri Interventions for tubal ectopic pregnancy (review). Cochranre collaboration 2009
- Keegan DA e altri. Low ectopic pregnancy rates after in vitro fertilization: do practice habits matter? Fertility and sterility 2007 88; 3: 734-736.
- Kirk E. e altri Diagnosis of ectopic pregnancy with ultrasound. Best practice and research clinica obstetrics and gynaecology 23 (2009) 501-508
- Kirk E e altri. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. Current opinion in obstetrics and gynecology 2006, 18: 587-593.
- Levi Setti P. E. e altri The impact of embryo transfer on implantation- A review Placenta (2003), 24, S 20-26.
- Menon S Establishin a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a sistematic review. Fertility and sterility 20 (2006) 1-4
- Moll F e altri Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update , 14 (2008)n 4 pp 309-319
- Shaunik A e altri. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. American journal of obstetrics and gynecology 2001 pp 130e 1-6.
- Shaw JL e altri. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChRalpha-7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. American journal of Pathology 2010 ;177:2509-2515.
- The management of tubal pregnancy. Royal college of obstetricians and gynaecologist 21 may 2004