



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

GRAVIDANZA EXTRA-UTERINA: caso clinico e review della letteratura

*Dott.ssa M. Carrozzini
Dott.ssa L. Sanapo*

Caso Clinico

C.E., 35 anni

12.06.2009: *Ecografia e visita ginecologica presso il Ginecologo curante:*

CU nella norma. Non echi patologici in cavità. EE spessore massimo 2.2 mm.

Campo annessiale sinistro libero, ovaio monolaterale regolare. In campo annessiale destro, medialmente all'ovaio, formazione iperecogena di circa 12.4 mm di diametro, compatibile con salpinge sede di GEU.

Modesto free-fluid corpuscolato in Douglas (9.9 mm).

- β -hCG del 29/05/09: 166 UI/L
- β -hCG del 08/06/09: 293 UI/L
- β -hCG del 11/06/09: 283 UI/L

Dosaggi eseguiti
presso
Laboratorio
Analisi esterno



Ricovero per sospetta GEU in paziente asintomatica

Caso Clinico

Anamnesi

- **Ginecologica:**

menarca a 12 aa

cicli regolari ogni 24 gg, D= 3-4 gg, Q= regolare

D.U.M.: 30/04/2009 EA: 6+2 s.g.

PARA 0010 (Aborto spontaneo a 6 s.g - RCU)

- **Familiare e fisiologica:**

familiarità per patologie tumorali e per K mammario

- **Patologica:**

ndp

25/02/2009

**LPS operativa: asportazione cisti ovarica sinistra
(E.I.: cisti endometriosa)**

Caso Clinico

Durante il ricovero è stato eseguito monitoraggio seriato dei livelli di β -hCG e controllo ecografico ripetuto.

12/06/2009:

ALL'INGRESSO: PAO 90/55 mmHg, FC 80 bpm, paziente apiretica.

VISITA: GE e vagina regolari, addome trattabile, non dolente. CU regolare, mobile. Campo annessiale destro di consistenza pastosa, dolente. Non perdite atipiche.

➤ Inviato campione per DOSAGGIO PLASMATICO β -hCG

➤ Esami ematochimici del 12/06/2009: nella norma

In data odierna si decide di soprassedere all'intervento chirurgico in attesa dell'esito delle β -hCG.

Caso Clinico

13/06/2009:

PAO 110/70 mmHg, FC 80 bpm, paziente apiretica.

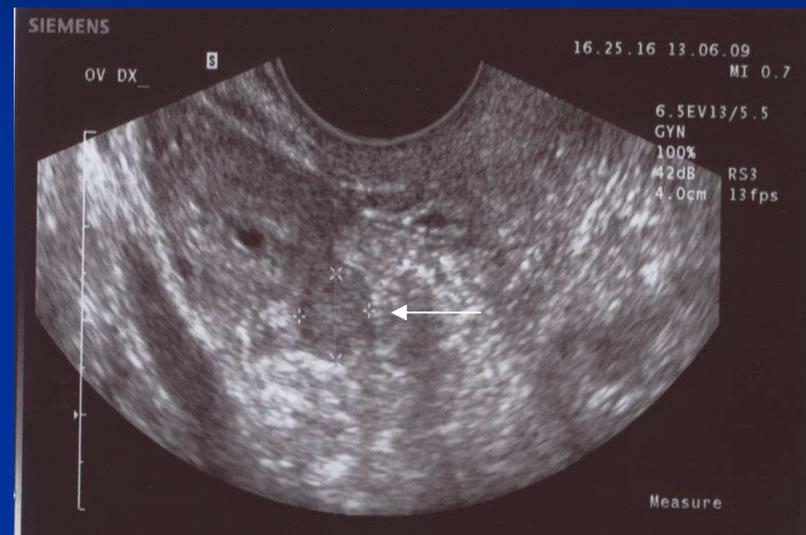
Addome trattabile, Blumberg negativo.

Ecografia pelvica TV *13.06.09 ore 16.15*

CU di volume nei limiti di norma, a contorni regolari. EE omogenei, dello spessore massimo di 3 mm; non echi patologici in cavità.

A carico dell'annessi di destra, la formazione precedentemente descritta risulta oggi di dimensioni inferiori (8 mm), non vascolarizzata.

CA sinistro libero, ovaio regolare. Non free fluid in Douglas.



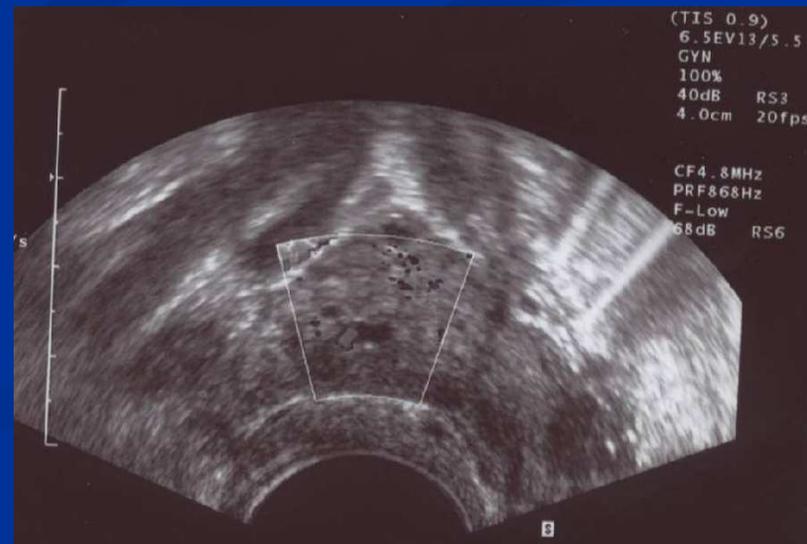
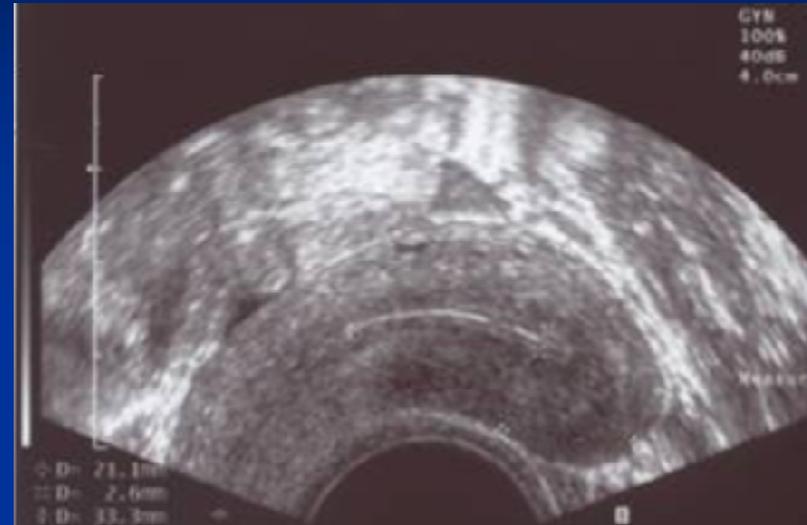
Caso Clinico

➤ *Dosaggio plasmatico β -hCG: 265 U/L*

***Ecografia pelvica TV
13.06.09 ore 21.45***

**Rima endometriale sottile,
spessore massimo 2.6 mm.
Ovaie regolari bilateralmente, a
carico del destro si reperta
immagine compatibile con
corpo
luteo in involuzione.
CA apparentemente liberi.
Non free-fluid nel Douglas.**

In considerazione del quadro ecografico e
dell'assenza di sintomatologia si decide di
sopraspedere all'intervento chirurgico.



Caso Clinico

14/06/2009: PAO 98/61 mmHg, FC 85 bpm, buone condizioni.

15/06/2009: PAO 100/75 mmHg, FC 62 bpm, buone condizioni.

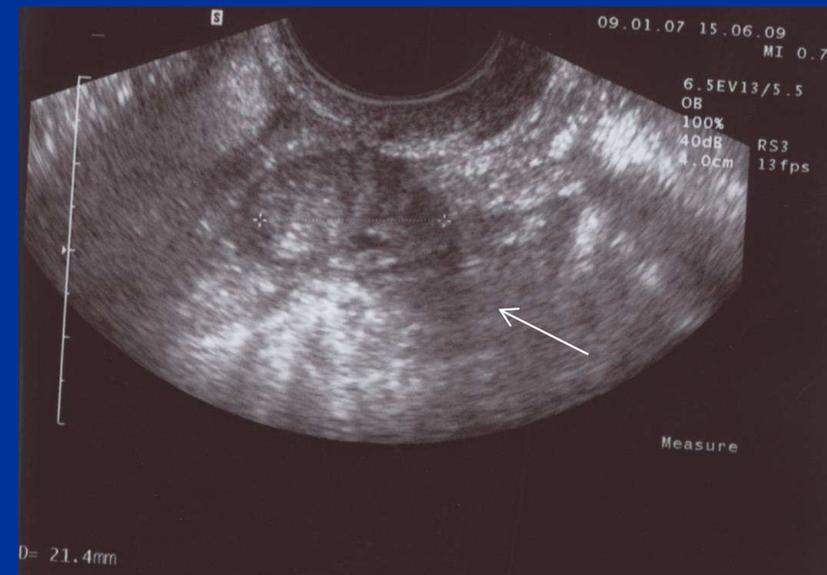
Ecografia pelvica TV *15.06.09*

CU di volume nei limiti di norma, a contorni regolari. Non echi patologici in cavità. Rima endometriale sottile.

Ovaie bilateralmente regolari.

A carico dell'annessetto di destra
formazione allungata
medialmente all'ovaio di 2 cm di
diametro riferibile a gravidanza
ectopica destra.

Non free fluid in Douglas.



Caso Clinico

➤ *Dosaggio plasmatico β -hCG del 15/06/2009: 215 U/L*

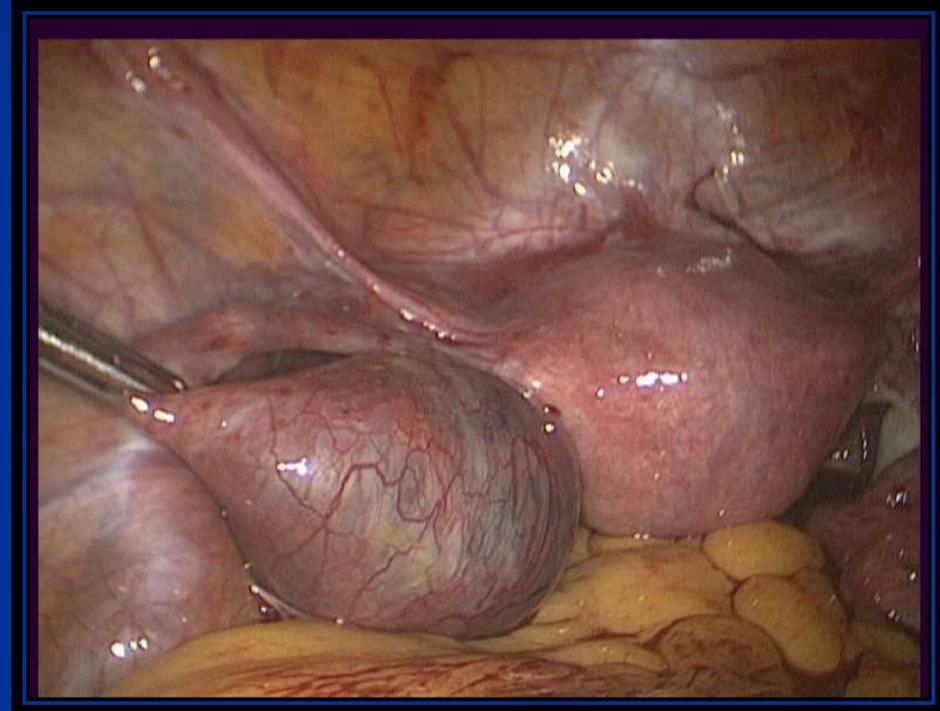
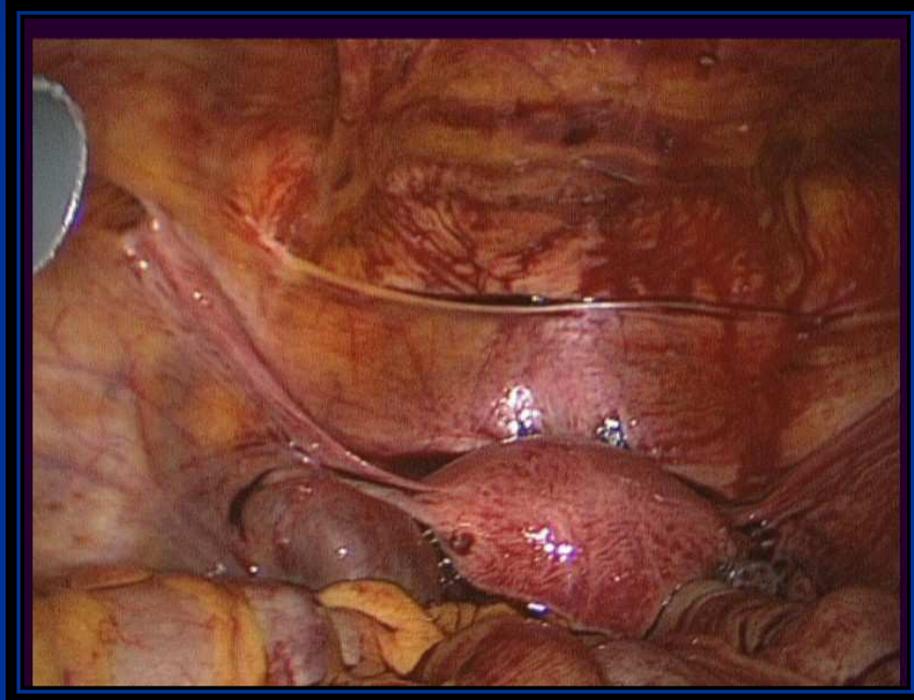
Alla luce del quadro ecografico e del valore β -hCG,
in data odierna si decide di sottoporre la paziente ad intervento di
laparoscopia operativa.

15/06/2009:

LPS OPERATIVA: SALPINGECTOMIA DESTRA + BIOPSIA OVAIO DESTRO + DIATERMOCOAGULAZIONE FOCOLAI DI ENDOMETRIOSI OVARICA SUPERFICIALE DESTRA

(All'ispezione pelvica, la salpinge destra presenta tumefazione in regione ampollare, ascrivibile a gravidanza tubarica destra)

Gravidanza extra-uterina

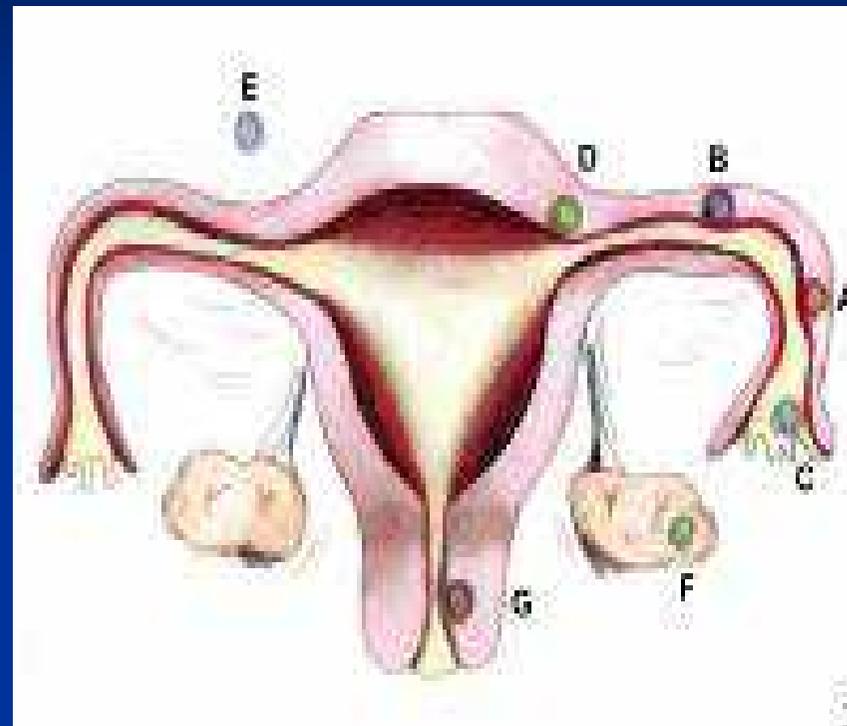


(Immagine esemplificative di laparoscopia per gravidanza ectopica)

Gravidanza extra-uterina

Il termine “**gravidanza ectopica**” deriva dal greco Ektopos, e indica l’impianto dell’uovo fecondato al di fuori della cavità uterina:

- ❑ Tube di Falloppio 80-90%
(ampolla 70%, istmo 12%, fimbrie 11.1%)
- ❑ Ovaio 3.2%
- ❑ Regione cornuale/interstiziale 2%
- ❑ Cavità addominale 1.3%
- ❑ Cervice uterina 0.2%



L’evoluzione della gravidanza ectopica, alimentata dai vasi dell’organo in cui si impianta, conduce ad un potenziale rischio di rottura dell’organo stesso.

(Hum Reprod 2002)

Gravidanza extra-uterina

SEDI MENO FREQUENTI

➤ Interstizio:

- in tale sede la gravidanza può raggiungere dimensioni > rispetto alla GEU tubarica: miometrio più espansibile della parete tubarica
- DD con gravidanza intrauterina difficoltosa per età gestazionale avanzata e parziale impianto endometriale (ECO TV: impianto eccentrico)

Gravidanza extra-uterina

➤ *Cicatrice uterina da isterotomia:*

- frequenza: 1/2000 gravidanze, 6% di GEU tra donne con pregresso TC (non influenzata dal numero di pregressi TC)
- ipotesi patogenetica: migrazione dell'embrione attraverso soluzione di continuo della cicatrice
- la GEU si colloca sulla cicatrice al di fuori della cavità uterina, verso la cavità addominale, sormontata da miometrio e tessuto connettivo

(Rotas MA et al, Obstet Gynecol 2006; Ash A et al BJOG 2007)

Gravidanza extrauterina

➤ *Cavità addominale:*

- frequenza: 1/5000 gravidanze
- forma primitiva: impianto della blastocisti sul peritoneo
- forma secondaria: estrusione dell'embrione dalle tube

Gravidanza extra-uterina

- ✓ *Prevalenza : 1,1% delle gravidanze spontanee
2,2% FIVET
1,9% ICSI* (Anonymous, Fertil Steril, 2002)
- ✓ *Aumento dell'incidenza negli ultimi 25 anni,
con diminuzione della mortalità materna.*
- ✓ *Tasso di mortalità: 3.6/10000 (UK)
100-300/10000 (Africa)*

A tutt'oggi rappresenta la principale causa di morte materna nel primo trimestre di gravidanza

Gravidanza extra-uterina

Fattori di rischio

- 1) **Pregressa GEU: fino al 15%**
 - > danno tubarico
 - > scelta del trattamento (Methotrexate 8%, salpingectomia 9.8%, salpingostomia 15.4%)

(Yao M, Tulandi T., Fertil Steril 1997)

- 2) **Patologia tubarica e pregressa chirurgia: sterilizzazione tubarica e chirurgia ricostruttiva**

(Peterson HB, Xia Z, et al. N Engl J Med 1997)

- 3) **Esposizione a DES in utero: anomalie tubariche morfofunzionali**

(Goldberg JM, Falcone T, Fertil Steril 1999)

Gravidanza extra-uterina

Fattori di rischio

4) IUD: rischio inferiore se medicati

(Contraception 1995)

5) Pregressa PID (Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae): OR 2.1 dopo 2 episodi

OR 4.5 dopo ≥ 3 episodi

(Hillis SD, Owens BS, Am J Obstet Gynecol 1997)

6) Infertilità: maggior incidenza di anomalie tubariche

(Hum Reprod 1986)

7) Fumo di sigaretta: predisposizione a PID (per difese immunitarie) e influenza sulla motilità tubarica

Gravidanza extra-uterina

Fattori di rischio

8) Fertilizzazione in vitro: soprattutto nei casi d'induzione dell'ovulazione con Clomifene citrato

(Gemzell C, Guillome J, Fertil Steril 1999)

9) Età materna > 35 aa : rischio 4.1%

(Acta Obstet Gynecol Scand 1997)

Idiopatica : 76%

(Walker JJ et al, Clin Obstet Gynecol 2007)

Gravidanza extra-uterina

Clinica

⇒ PZ ASINTOMATICA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI

⇒ TRIADE SINTOMATOLOGICA CLASSICA (50%):

- ❖ Dolore
- ❖ Amenorrea
- ❖ Sanguinamento vaginale

Indipendentemente dalla rottura dell'organo sede di GEU

⇒ ALTRI SINTOMI ASSOCIATI:

- ❖ Dolore alle spalle ← Irritazione del diaframma da emorragia
- ❖ Urgenza alla defecazione ← Free-fluid nel Douglas

Gravidanza extra-uterina

Clinica

PZ EMODINAMICAMENTE STABILE

- Pressione sistolica > 90 mmHg
 - Polso < 110 bpm
 - Hb \geq 90 g/L
- Hb stabile a distanza di 12 ore

PZ EMODINAMICAMENTE INSTABILE



SHOCK EMORRAGICO

Gravidanza extra-uterina

Diagnosi

→ β -hCG plasmatiche o urinarie

- ✓ Nell'85% delle gravidanze intra-uterine, β -hCG aumenta del 66% ogni 48 h nei primi 40 gg di gravidanza
- ✓ Un incremento minore è associato ad una gravidanza extra-uterina o ad un aborto

Livello discriminante di β -hCG per visualizzazione ecografica TV di sacco gestazionale intrauterino:
1500-2000 IU/L



< 1500-2000 IU/L + assenza sacco gestazionale intrauterino =
Non diagnostico



1500-2000 IU/L +
assenza sacco gestazionale intrauterino =
Probabilità elevata di GEU o aborto intrauterino

N.B. La variabilità del dosaggio β -hCG tra laboratori diversi può raggiungere il 10-15%!

Gravidanza extra-uterina

Diagnosi

➔ **Ecografia TV: sensibilità 90.9%, specificità 99.9%**

(Curr Opin Obstet Gynecol 2006)

In utero:

- Endometrio: reazione deciduale 42%
 - fase secretoria 22%
 - fase proliferativa 22%
- **Pseudosacco gestazionale:** raccolta fluida intrauterina dovuta alle alterazioni ormonali provocate dalla GEU
- Assenza del sacco vitellino



(J Clin Ultrasound 2002)

Gravidanza extra-uterina

Diagnosi

In campo annessiale si può
presentare come:

- Massa disomogenea
adiacente all'ovaio



Gravidanza extra-uterina

- Massa annessiale contenente sacco gestazionale contornato da un anello iperecogeno (bagel sign)



- Massa annessiale contenente sacco gestazionale con polo embrionario, con o senza attività cardiaca



(Kirk E et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2006)

Gravidanza extra-uterina

Diagnosi

➔ **Dosaggio progesterone:**

- ✓ **Indipendente dai livelli di β -hCG**
- ✓ **> 20 ng/mL:** in genere associati a gravidanza intrauterina
- ✓ **< 5 ng/mL:** specificità del 100% per diagnosi di gravidanza in anomala evoluzione, ma non diagnosi di ectopia
- ✓ **5 – 20 ng/mL:** livello non diagnostico (nella maggior parte delle GEU)

Gravidanza extra-uterina

Diagnosi

➔ RCU se:

ECO TV non diagnostica +
Incremento β -hCG < 53% in 48 h +
Livelli progesterone < 5 ng/mL



Ricerca villi coriali in utero per DD tra aborto e GEU

Gravidanza extra-uterina

TERAPIA

Gravidanza extra-uterina

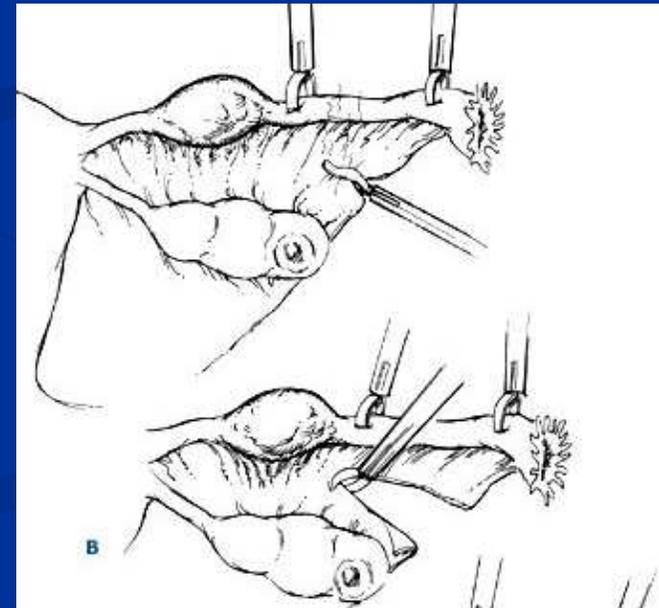
1) Expectant management



2) Terapia medica



3) Terapia chirurgica



Gravidanza extra-uterina

Expectant management:

- **Range successo 88% (Level C):** assenza di dati sul tasso di gravidanze spontanee dopo tale condotta
- **Criteri:**
 - ✓ Compliance paziente e facile accesso in PS
 - ✓ β -hCG < 200 IU/L
 - ✓ Emodinamicamente stabile, asintomatica
 - ✓ Assenza di BCF
- **Management:**
 - ✓ Dosaggi seriati β -hCG 2 volte / sett. + Eco TV 1 volta / sett. fino a riduzione 50% hCG iniziale, poi:
 - ✓ Dosaggio β -hCG + Eco TV 1 / sett. finchè hCG “non pregnant”

(Clin Obstet Gynecol 2007, Cochrane review 2009, ACOG Practice Bulletin N.94 jun 2008)

Gravidanza extra-uterina

Terapia medica :

- **METHOTREXATE I.M. O PER VIA LOCALE** (somministrazione TV sotto guida ecografica oppure intratubarica durante LPS)
- Range di successo 71-94 %
- **Criteri:**
 - ✓ Compliance paziente e facile accesso in PS
 - ✓ Paziente emodinamicamente stabile
 - ✓ Non evidenza rottura
 - ✓ Presenza di BCF e dimensione massa sospetta: non criteri univoci in letteratura.
- **Meccanismo d'azione:** Inibizione diidro-folato-reduttasi (DHFR) → inibizione sintesi ac. Nucleici
- **Controindicazioni:** Allattamento, immunodeficienza, epatopatie croniche, malattie ematologiche e polmonari in fase attiva, insufficienza renale, sacco gestazionale > 3.5 cm, presenza di BCF.

(Cochrane Review 2009, ACOG Practice Bulletin N.94 jun 2008)

Gravidanza extra-uterina

Terapia medica (MTX):

Posologia monodose (50 mg/m² i.m.): se β -hCG < 5000 UI/L

GIORNO 1	MTX 50 mg/m ² i.m.
GIORNO 4 e 7	dosaggio β -hCG

Posologia in due dosi:

GIORNO 0	MTX 50 mg/m ² i.m.
GIORNO 4	MTX 50 mg/m ² i.m. + β -hCG
GIORNO 7	dosaggio β -hCG

Posologia multidose: se β -hCG > 5000 UI/L (Level B)

GIORNO 1, 3, 5, 7	MTX 1 mg/Kg i.m. + β -hCG
GIORNO 2, 4, 6, 8	Ac. Folico 0.1 mg/Kg i.m.

(ACOG Practice Bulletin N.94 jun 2008)

Gravidanza extra-uterina

Terapia chirurgica per gravidanza tubarica:

- Laparoscopia
- Minilaparotomia
- Laparotomia
- Laparoscopia + MTX

Gravidanza extra-uterina

Criteri di scelta per terapia chirurgica:

A tutt'oggi LPS trattamento di scelta per GEU !

LPS	LPT
<ul style="list-style-type: none">- minor costo- minor tempo di degenza- minor perdite ematiche intraoperatorie- salpingotomia LPS: maggior rischio di residui trofoblastici- esperienza dell'operatore e dell'anestesista	<ul style="list-style-type: none">- gravidanza cornuale/interstiziale- inesperienza dell'operatore- difficile approccio laparoscopico (aderenze, obesità, emoperitoneo massivo)
<ul style="list-style-type: none">- Coesistenza di gravidanza intrauterina- Paziente emodinamicamente instabile- Ricorrenza di GEU: non differenze significative (rischio assoluto dopo salpingotomia in LPS o LPT 4-15%)- Fertilità post operatoria : non differenze significative	

(Cochrane Review 2009, Hum Reprod 2008, Lancet 2005)

Gravidanza extra-uterina

LPS, MiniLPT, LPT:

Salpingectomia o Salpingotomia?

- Salpingotomia LPS maggior rischio di permanenza di tessuto trofoblastico
- Probabilità sovrapponibile di gravidanze intrauterine future: lo stato della tuba sede di GEU e della tuba controlaterale sono i maggior determinanti di tale probabilità
- Salpingectomia se massa > 5 cm o se paziente non desiderosa di prole
- Simile velocità di decremento β -hCG nel postoperatorio (1 giorno post-chirurgia decremento > 50%)
- Rischio di ricorrenza di GEU lievemente superiore per salpingotomia

(Cochrane Review 2009)

Gravidanza extra-uterina

Confronto tra terapia medica e chirurgica:

- ✓ LPS: trattamento di scelta per gravidanza tubarica (miglior rapporto costi/benefici rispetto alle altre terapie)
- ✓ MTX multidose vs salpingotomia LPS : valida alternativa in termini di efficacia in caso di livelli iniziali β -hCG < 3000 UI/L, in pazienti emodinamicamente stabili, senza segni di rottura.
- ✓ MTX in singola dose vs salpingotomia-LPS: valida alternativa in termini di efficacia in caso di livelli iniziali β -hCG < 1500 UI/L.

(Cochrane Review 2009)

GEU Tubarica e Fertilità

- ❑ Anamnesi positiva per infertilità : > fattore predittivo (la percentuale di gravidanza dopo GEU è $\frac{1}{4}$ rispetto a pregressa GEU con anamnesi negativa per infertilità)
- ❑ Pregresso danno tubarico: riduzione probabilità di gravidanza dopo GEU
- ❑ Gravidanza spontanea dopo terapia chirurgica per GEU: nel 93% entro 18 mesi
- ❑ Se mancata gravidanza spontanea nei primi 18 mesi o se tuba controlaterale danneggiata o assente: consigliare procreazione medicalmente assistita

(Ory SJ et al, Fertil Steril 1993)