

ANGELA MARIAN-PAVLENCO, GHEORGHE GĂINĂ, OLGA ȘUPARSKAIA

SARCINA ECTOPICA DIAGNOSTIC SI TRATAMENT

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"
Catedra de Obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

Sarcina ectopică, reprezintă implantarea anormală a oului fetal în afara cavității uterine. În 98% cazuri implantarea oului fetal este în trompa uterină [6]. Toate cazurile sarcinii ectopice non-tubare au fost clasificate dependent de locul implantării embrionului: cornual-interstițială, pe cicatrice cezariană, ovariană, cervicală și abdominală [39].

Sarcina ectopică rămâne un capitol de mare importanță în ginecologie, ocupând 20,7 cazuri la 1000 de sarcini [3,4]. În același timp, este o cauză majoră a morbidității și mortalității materne, cu o mortalitate legată de sarcină de 31,9 decese la 100.000 [1]. Conform studiului efectuat în RM în 2015, din toate patologiiile ginecologice cu evoluție acută 47% constituie sarcinile extrauterine [5].

Sarcina ectopică afectează femeile tinere de vârstă reproductivă cuprinsă între 15 și 44 ani, adesea cu instalarea ulterioară a unor tulburări funcționale cronice și complicațiile des întâlnite cauzate de ea asupra procesului de reproducere și a capacității de muncă a femeilor.

Diagnosticul precoce al sarcinii ectopice este esențial pentru reducerea mortalității materne. Deși laparoscopia diagnostică este considerată standardul de aur, aceasta are o rată fals pozitivă de 5% și o rată falsnegativă de 3-4% [2].

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea sarcinii ectopice [7] Deteriorarea tractului genital inferior și superior ca urmare a infecțiilor bacteriene, virale, fungice și parazitare, este un factor de predicție pentru sarcina ectopică [8]. În literatura de specialitate toți factorii de risc sunt divizați în grupe conform aprecierii gradului de asociere dintre factorii expuși și dezvoltarea SE (coeficient de probabilitate OR) [12].

Factori de risc majori (OR>4) sunt intervențiile chirurgicale laparoscopice pe trompa uterină în anamneză, de exemplu: procedurile plastice ale trompei uterine sau o sarcină tubară anterioară cu păstrarea trompei [9] Sterilizarea este o metodă foarte eficientă de contracepție, cu toate acestea, dacă o femeie rămâne gravidă, în ciuda faptului că a suportat o procedură de sterilizare chirurgicală, sarcina extrauterină trebuie considerată ca o posibilitate [10]. Riscul cumulativ de 15 ani pentru sarcina tubară este de 2,9 la 1000 de sterilizări [11]. Riscul de sarcină tubară este mai mare după electrocoagularea trompelor uterine, din cauza recanalizării tubare și / sau a formării unei fistule utero- / tuboperitoneale [10].

Un factor de risc major pentru sarcina ectopică este alegerea metodei de contracepție. Femeile care utilizează un dispozitiv intrauterin prezintă un risc mai scăzut de

sarcină ectopică decât cele care nu utilizează contracepția. Dacă totuși femeia care utilizează un dispozitiv intrauterin devine gravidă, conform studiilor; 50% din aceste sarcini sunt extrauterine [13]

Risc moderat OR>2 de sarcină ectopică s-a constatat în rândul femeilor care au urmat tratament hormonal (clomifen) pentru infertilitate, deși prevalența crescută a patologiei turompei și tratamentele chirurgicale anterioare în această populație sunt variabile [14]. Tehnologia de reproducere asistată (ART) a fost de asemenea raportată ca factor cu risc moderat al unei sarcini extrauterine, de la 0,025% (valoarea în populația generală) până la 1% în rândul femeilor care au fost supuse fertilizării in vitro [15]. Incidența sarcinii extrauterine după ART pare să fi scăzut într-o oarecare măsură în ultimii ani [16].

Femeile cu procese inflamatorii acute ale organelor genitale sau cu un episod de infectare cu Chlamydia trachomatis sau Neisseria gonorrhoeae prezintă un risc crescut de sarcină extrauterină. Alte tipuri de infecții nespecifice intraabdominale, de exemplu apendicita, majorează riscul de sarcină ectopică [17].

Tabloul clinic al sarcinii extrauterine poate fi asimptomatic, în cazul când oul fetal se plantează în partea istmică și trompa rămâne intactă, sau simptomatic, cu prezența durerii nespecifice în hipogastru, în cazul avortului tubar sau cu manifestare prin șoc hemoragic sever (ruptura tubară). Sarcina extrauterină este mai des diagnosticată în termene de la a 6-a până la a 9-a săptămână de gestație [18].

Triada simptomelor în sarcina ectopică, cum este: eliminări sangvinolente neînsemnate din căile genitale în primul trimestru, dureri pelviene și amenoreea secundară pot indica o sarcină extrauterină, dar totodată pot apărea și într-o sarcină intrauterină sau ca o consecință a avortului spontan precoce [18]. Alte manifestări clinice includ: dureri abdominale care iradiază în umăr, defans abdominal, durere la deplasarea colului uterin, semne de șoc hemoragic (hipotensiune, tahicardie) și sincopă. La examenul vaginal anexele din partea afectată sunt mărite și dolore [10]. Când se suspectează o sarcină extrauterină trebuie efectuat diagnosticul diferențial cu tumori anexiale chistice sau solide care se manifestă prin iritație peritoneală (în special prin torsiune sau ruptură), infecție anexială (de exemplu, abces tubo-ovarian), apendicita sau sindrom de hiperstimulare ovariană complicat cu ascită. [12]

Sarcina extrauterină trebuie să fie diferențiată cu o altă patologie, numită „sarcina de localizare necunoscută”

(PUL). Ambele se caracterizează prin lipsa vizualizării unei sarcini intrauterine la examenul ultrasonografic. Studiile imagistice, manifestările clinice individuale și evoluția nivelului de gonadotropină corionică umană (hCG) ajută la stabilirea diagnosticului corect [19].

Trebuie avut în vedere că chiar și o sarcină intrauterină nu poate fi uneori observată prin ultrasonografie dacă nivelul hCG este mai mic de 1000 UI / L. Atunci când nivelul hCG este mai mare de 1000 UI / L, o sarcină intrauterină se vizualizează ca o structură inelară hiperecogenă poziționată excentric. Dacă în cavitatea uterină se observă un embrion sau un sac gestațional, atunci există o sarcină intrauterină. Atunci când se vizualizează doar o structură rotundă goală, poate fi un pseudosac gestațional asociat cu o sarcină ectopică. Pseudosacul gestațional apare ca o mică colecție de lichid în cavitatea uterină și nu este amplasat excentric; aceste formațiuni nu sunt, în general, rotunde și nu sunt niciodată asociate cu un yolk sac sau cu structuri embrionare.[12] Aproximativ jumătate din toate avorturile spontane sunt asociate cu o sarcină cu locație necunoscută. [20] .

Dacă la examenul ultrasonografic se observă o masă heterogenă în zona tubară, probabilitatea de sarcină la nivelul trompei este mare. Este necesară vizualizarea unui sac gestațional sau structuri embrionare pentru confirmarea diagnosticului de sarcina tubară [21].

Aprecierea hCG seric și examenul ultrasonografic joacă un rol important în evaluarea diagnosticului sarcinii cu localizare necunoscută [22]. În cazul unei sarcini intrauterine în evoluție, nivelul hCG timp de 48 ore se dublează, dar uneori crește nu mai mult de 35% [23].

Aproximativ o cincime din toate cazurile de sarcină extrauterină sunt asociate cu un curs de hCG asemănător cu cel al sarcinii intrauterine; în 10% din cazuri, cursul hCG este similar cu cel al unui avort spontan. O metaanaliză a sensibilității și specificității raportului hCG timp de 48 de ore în SE a fost apreciată a fi de 74-100% și, respectiv, de 28-97% [22].

Sarcina ectopică este asociată cu o creștere a hCG cu nu mai mult de 66% sau o scădere cu cel mult 13% față de nivelul de bază, în 48 de ore. Un raport care se află în acest interval, împreună cu o valoare a hCG absolută de peste 1500 UI / L, în absența oricărei sarcini intrauterine vizibile, poate fi luată ca dovadă a unei sarcini ectopice probabile. Acest criteriu combinat este de 92% sensibilitate și 84% specificitate [24]. Nivelul de progesteron poate fi utilizat în combinație cu valoarea hCG pentru a exclude o sarcină uterină. O singură măsurătoare a nivelului de progesteron nu a fost totuși utilă pentru diagnosticarea sarcinii ectopice [25].

Tratamentul chirurgical al sarcinii tubare constă în alegerea unei proceduri de păstrare a trompei uterine sau înlăturarea trompei împreună cu oul fetal [26]. Procedurile de păstrare a trompei uterine includ salpingotomie liniară, aspirarea transampulară sau rezecția segmentară

(salpingectomie parțială cu reanastomoză primară sau secundară); obiectivul principal este îndepărtarea numai a țesutului trofoblastic. [27].

Laparoscopia este standardul de aur în tratamentul chirurgical la pacientele cu sarcină extrauterină [28]. Avantajele laparoscopiei asupra laparotomiei sunt accesul rapid în cavitatea abdominală, intervenția chirurgicală mai scurtă, pierderile de sânge mai mici, aderențele postoperatorii neînsemnate, recuperarea mai rapidă și costurile mai mici de spitalizare și reabilitare[29]. Totodată, se constată că după intervenția chirurgicală nivelul seric al hCG scade în primele 24 ore [30].

Într-o salpingotomie liniară (deschiderea trompei uterine cu o incizie dreaptă), trauma chirurgicală a trompei uterine trebuie să fie minimală [26]. În cazuri rare, sarcina tubară poate fi aspirată prin regiunea ampulară al trompei uterine („milked out „). Această tehnică reușește doar în cazuri excepționale și nu ar trebui forțată mulgerea [26]. Rezecția segmentată este indicată dacă o sarcină ectopică a distrus parțial peretele tubar și pacienta dorește să rămână fertilă și dacă trompa controlaterală este afectată sau absentă [26].

Mai multe studii multicentrice, prospective, randomizate care au comparat procedurile de păstrare a trompei cu salpingectomia (studiile DEMETER și ESEP) au fost publicate în 2013 și 2014 [31,32]. Studiul DEMETER nu a evidențiat o diferență semnificativă în ratele de sarcină intrauterină în termen de doi ani (70% pentru chirurgia de păstrare a trompei, comparativ de 64% pentru salpingectomie) [31]. În mod similar, studiul ESEP nu a evidențiat o diferență semnificativă în ratele de sarcină intrauterină în termen de trei ani (61% pentru salpingotomie față de 56% pentru salpingectomie) [32]. O meta-analiză care utilizează date din ambele studii a confirmat concluzia că nu există nicio diferență în ratele de sarcină intrauterină după cele două tipuri de proceduri [32]. Cu toate acestea, în raportul studiului ESEP nu a fost documentat dacă sarcinile intrauterine au apărut în trompa uterină afectată sau în cea controlaterală. Nu a fost demonstrat că sarcina uterină ulterioară a fost cauzată anume de salpingectomie. Totodată, salpingectomia poate afecta negativ fertilitatea pe termen lung, comparativ cu salpingotomia care, după cum s-a menționat, are o influență mai mică asupra capacității de concepere. Salpingotomia liniară este de preferat dacă trompa uterină controlaterală este afectată sau dacă pacienta are antecedente de infertilitate, deoarece rata sarcinii intrauterine este mai mare în cazul păstrării trompei uterine [33]. Ratele sarcinii tubare recurente în ambele proceduri chirurgicale constituie între 5% și 10% [32]. Perioada de supraveghere a pacientelor în aceste două studii a fost limitată în timp (doi, și respectiv trei ani). Astfel, rezultatele obținute în aceste studii nu ar trebui luate ca justificare în utilizarea mai largă a salpingectomiei [32].

O caracteristică comună regretabilă a tuturor rapoartelor privind tratamentul chirurgical al sarcinii tubare publi-

cate până în prezent este că acestea nu conțin informații privind variabilele relevante, inclusiv experiența și priceperea chirurgilor și tipul precis al intervențiilor chirurgicale care păstrează organele (făcând, astfel, imposibilă aprecierea continuității postoperatorii a segmentului tubar). Un studiu efectuat în țările în curs de dezvoltare a arătat că rata scăzută de salpingotomie (21%) poate fi explicată prin abilitățile chirurgicale suboptimale.

Experiența clinică și abilitățile chirurgicale înalte sunt condiții esențiale pentru tratamentul individualizat al sarcinii tubare [34]. Tratamentul chirurgical conservator cu păstrarea trompei uterine este posibil în mod individual și este bazat pe următoarele criterii: severitatea hemoragiei, mărimea oului fetal, gradul de invazie al trofoblastului în peretele trompei uterine, afectarea trompei controlaterale, antecedente de infertilitate, sarcină tabară în anamneză, dorința pacientei cu privire la fertilitate pe viitor, disponibilitatea tehnologiei de reproducere asistată și, nu în ultimul rând, decizia chirurgului [18].

Tratamentul medicamentos cu metotrexat al sarcinii tubare este o opțiune acceptabilă numai pentru indicații foarte stricte și numai atunci când starea pacientei este stabilă. În literatura de specialitate sunt date veridice doar pentru tratamentul sistemic cu metotrexat.

Metotrexatul s-a dovedit a fi util, în special, în tratamentul țesuturilor tropofazice persistente și în cazul menținerii valorilor hCG după intervenția chirurgicală conservatoare.[12].

Metotrexatul este un antagonist al acidului folic, a cărui activitate se manifestă în principal în celulele proliferate rapid la locul de implantare, în special în tropofoblasti [35]. Tratamentul cu metotrexat se practică mai des în Germania decât în țările vorbitoare de limbă engleză datorită disponibilității universale de îngrijire ginecologică. Rata de succes a tratamentului cu metotrexat este raportată diferit în literatură, cu valori cuprinse între 63% și 97%. Acest lucru se datorează heterogenității grupurilor de pacienți, criteriilor diferite de includere, diferențelor în protocoalele de tratament cu metotrexat și diferitelor definiții ale răspunsului la tratament [31]. Există două protocoale de administrare a metotrexatului într-o singură doză sau în câteva prize.[36]

O metaanaliză a studiilor non-randomizate a evidențiat o rată de succes de 89% pentru tratamentul cu metotrexat (1181 din 1327 pacienți tratați). Protocolul de administrare a metotrexatului în doză multiplă a avut succese mai mari decât protocolul cu administrare a dozei unice (93% față de 88%), dar a provocat mai multe efecte secundare [36].

O analiză Cochrane și trei studii clinice prospective randomizate nu au prezentat o comparație fiabilă a ratelor de fertilitate după intervenția chirurgicală cu păstrarea trompei uterine și tratamentul medicamentos cu metotrexat [37].

Bibliografie

1. Grimes DAAm., Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999. *J Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 194(1):92-4.
2. Richardson, A., Gallos, I., Dobson, S., Accuracy of first-trimester ultrasound in diagnosis of tubal ectopic pregnancy in the absence of an obvious extra-uterine embryo: systematic review and meta-analysis In *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 28–37
3. Van Den Eeden, S.K., Shan, J., Bruce, C., et al. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. In: *Obstet. Gynecol.*, 105 (2005), p.1052-1057.
4. Anderson, F.W., Hogan, J. G., Ansbacher, R. Sudden death: ectopic pregnancy mortality. In: *Obstet. Gynecol.*, 103 (2004), p.1218-1223.
5. Hajenius, P.J. Mol, F., Mol, B.W., et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 1 (CD000324.).
6. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2015;13(1):30.
7. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(4):747–57.
8. Gimenes F, Medina FS, Abreu AL, Irie MM, Esquicati IB, Malagutti N, et al. Sensitive simultaneous detection of seven sexually transmitted agents in semen by multiplex-PCR and of HPV by single PCR. *PLoS One.* 2014;9(6), e98862.
9. Marion, Laura; Meeks, George, Rodney Md Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors, In *Clinical Obstetrics and Gynecology*: June 2012 - Volume 55 - Issue 2 - p 376–386
10. Julio Elito Junior; Nuno Aires Mota de Mendonça Montenegro; Roberto da Costa Soares; Luiz Camano, Unruptured ectopic pregnancy – diagnosis and treatment. State of art *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* vol. 30 no.3 Rio de Janeiro Mar. 2008
11. Malacova E, Kemp A, Hart R, Jama-Alol K, Preen DB., Long-term risk of ectopic pregnancy varies by method of tubal sterilization: a whole-population study. *Fertil Steril.* 2014 Mar; 101(3):728-34.
12. Florin-Andrei Taran, Prof.Dr med., Karl-Oliver Kagan, Prof. Dr. med. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnanc, *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Oct;112(41): 693–704.
13. Marion LL, Meeks GR., Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun; 55(2):376-86.

14. Farquhar CM., Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005 Aug 13-19; 366(9485):583-91.
15. Maymon R, Shulman, A., Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1996 Nov-Dec; 2(6):541-51.
16. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ, National ART ., Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001-2011. *Surveillance (NASS) Group. Obstet Gynecol*. 2015 Jan; 125(1):70-8.
17. Shaw JL, Wills GS, Lee KF, Horner PJ, McClure MO, Abrahams VM, Wheelhouse N, Jabbour HN, Critchley HO, Entrican G, Horne AW., Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol*. 2011 Jan; 178(1):253-60.
18. Barnhart KTN., Clinical practice. Ectopic pregnancy. *Engl J Med*. 2009 Jul 23; 361(4):379-87.
19. Kirk E, Bottomley C, Bourne T., Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar-Apr; 20(2):250-61.
20. Sawyer E, Ofuasua E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D., The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Feb; 29(2):205-9.
21. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D., Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1; 95(3):857-66.
22. Van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ., Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis., *Hum Reprod Update*. 2012 Nov-Dec; 18(6):603-17.
23. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT., Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy., *Fertil Steril*. 2006 Aug; 86(2):454-9.
24. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T., Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location., *Hum Reprod*. 2007 Jun; 22(6):1744-50.
25. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM., The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis., *Hum Reprod*. 1998 Nov; 13(11):3220-7.
26. Wallwiener D, Becker S. 4th edition. Thieme: Stuttgart; 2013. Atlas of Gynecologic Surgery. [[Google Scholar](#)]
27. Wallwiener D, Pollmann D, Gauwerky J, Sohn C, Bastert G. Operative treatment of tubal pregnancy. In: Bastert G, Wallwiener, editors. *Lasers in gynecology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992.
28. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F, Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1):CD000324.
29. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG, Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril*. 1992 Jun; 57(6):1180-5.
30. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management., *Fertil Steril*. 1997 Sep; 68(3):430-4.
31. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod*. 2013;28:1247-1253.
32. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1483-1489.
33. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H., Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions., *Fertil Steril*. 2014 Mar; 101(3):615-20.
34. D'Hooghe T, Tomassetti C Surgery for ectopic pregnancy: making the right choice., *Lancet*. 2014 Apr 26; 383(9927):1444-1445.
35. Bachman EA, Barnhart K., Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens., *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun; 55(2):440-7.
36. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Sep; 100(3):638-44
37. Dias Pereira G, Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, Hemrika DJ, Bossuyt PM, van der Veen F., Fertility outcome after systemic methotrexate and laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Lancet*. 1999 Feb 27; 353(9154):724-5.
38. J Ramkrishna, GR Kan, KL Reidy, WC Ang, R Palma-Dias., Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study First published: 19 June 2017 <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14752>