

Ciąża ektopowa – zagrożenia

Ectopic pregnancy – risks

© GinPolMedProject 4 (30) 2013

Artykuł poglądowy/Review article

TOMASZ OPALA, JOANNA NIEPSUJ-BINIAŚ

Klinika Zdrowia Matki i Dziecka UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Opala

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Joanna Niepsuj-Biniaś

Klinika Zdrowia Matki i Dziecka UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań

tel. 607 620 169, e-mail. niepsujka@o2.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1180/1376

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 15

Received: 21.03.2013

Accepted: 08.07.2013

Published: 15.12.2013

Streszczenie

Ciąża ektopowa wciąż stanowi istotny problem kliniczny, niosący ze sobą poważne powikłania dla pacjentek, a wyzwanie dla lekarza prowadzącego. Każda z postaci ciąży pozamacicznej może doprowadzić do utraty zdolności rozrodczych, a nawet utraty życia. Na przestrzeni ostatnich lat śmiertelność związana z tym powikłaniem zmalała, co należy wiązać z rozwojem metod diagnostycznych i wcześniejszym wykrywaniem patologii, umożliwiającym wdrożenie odpowiedniego leczenia. Znajomość wszystkich zagrożeń, które niesie ze sobą diagnostyka i terapia ciąży pozamacicznej, może pomóc odpowiednio wcześniej rozpoznać zwłaszcza ciężką patologię oraz wdrożyć leczenie dobrane do stanu ogólnego pacjentki, jej planów rozrodczych oraz możliwości terapeutycznych danego ośrodka.

Słowa kluczowe: ciąża ektopowa, śmiertelność, leczenie

Summary

An ectopic pregnancy is a serious clinical problem because of many complications to the patient and challenge to a doctor. Every form of this pregnancy may due to loose of potential propagation or loose of life even. Nowadays, the mortality connected with ectopic pregnancy has declined. It's connected with early diagnosis of this pathology and the opportunity of very early treatment. The knowledge about all risks and traps caused by ectopic pregnancy may let treat it quite early to avoid many consequences of this pathology.

Key words: ectopic pregnancy, mortality, treatment

WSTĘP

Pomimo rozwoju metod diagnostycznych i wprowadzania nowych technik leczenia – ciąża ektopowa wciąż stanowi istotny problem kliniczny, niosący ze sobą poważne powikłania dla pacjentek, a wyzwanie dla lekarza prowadzącego. W krajach rozwiniętych ciąża ektopowa stanowi około 1-2% wszystkich ciąż [1]. Należy jednak podkreślić, że krwotok w przebiegu ciąży pozamacicznej wciąż jest najczęstszą przyczyną zgonów w I trymestrze ciąży. Według danych z 2008r. 1 na 2000 przypadków ciąży ektopowej w Stanach Zjednoczonych kończy się zgonem pacjentki, co sprawia, że rocznie z tego powodu umiera 40-50 kobiet [2]. Z kolei w Wielkiej Brytanii w latach 1997-1999 z powodu ciąży ektopowej zmarło 13 pacjentek [4]. W Stanach Zjednoczonych w latach 1972-1992 zanotowano istotny wzrost występowania tego powikłania, kiedy to ilość rozpoznanych przypadków ciąży pozamacicznej wzrosła z 4,5 w 1970r. do 19,7 na 1000 ciąż w 1992r. [4]. W Wielkiej Brytanii od kilku lat częstość występowania ciąży ektopowej jest stała, wynosi około 11,1 na 1000, a w przeciągu 3 lat diagnozuje się średnio aż 32 000 przypadków tej patologii [3].

Dane epidemiologiczne przeprowadzone na terenie Wielkopolski w latach 1980-1985 wykazały nieznacznie nasilony wzrost częstości występowania ciąży pozamacicznej [5]. Śmiertelność związana z tym powikłaniem zmalała (w latach 1979- 1986 wynosiła 13%, a w 1992 r. – 9%) [6], co należy wiązać z rozwojem metod diagnostycznych i wcześniejszym wykrywaniem patologii, umożliwiającym wdrożenie odpowiedniego leczenia.

CIĄŻA EKTOPOWA – OBJAWY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE

Ciąża ektopowa najczęściej zlokalizowana jest w jajowodzie (95,5%), następnie w jajniku (3,2%) i w jamie brzusznej (1,3%). Około 0,15-0,2% wszystkich postaci ciąży ektopowej stanowi ciąża szyjkowa, niosąca ze sobą najpoważniejsze zagrożenie dla życia pacjentki [7]. Każda z wymienionych postaci ciąży pozamacicznej może doprowadzić do utraty zdolności rozrodczych, a nawet utraty życia. Stąd niezwykle ważna jest ostrożna i dokładna diagnostyka. Rozwój ultrasonografii i szybkich oznaczeń biochemicznych umożliwia na tyle wczesne rozpoznanie, które pozwala wdrożyć leczenie umożliwiające zachowanie zdolności rozrodczych pacjentce.

Główne objawy ciąży pozamacicznej – ból i krwawienie z dróg rodnych mogą występować również w innych zaburzeniach układu moczowo-płciowego, stąd zawsze należy brać pod uwagę zapalenie wyrostka robaczkowego, pęknięcie torbieli jajnika, skręcanie przydatków, wodniak jajowodu, infekcję układu moczowego [7]. Szczególnej uwagi wymaga diagnostyka w przypadku ciąży o nieznannej lokalizacji (*pregnancy of unknown location- PUL*), kiedy nie można uwidocz-

INTRODUCTION

Despite the development of diagnostic methods and introduction of new treatment techniques - ectopic pregnancy still remains a significant clinical problem, involving serious complications for patients, and a challenge for the physician. In developed countries, ectopic pregnancy accounts for about 1-2 % of all pregnancies [1]. It should be noted, however, that hemorrhage in the course of an ectopic pregnancy is still the leading cause of deaths in the first trimester of pregnancy. According to data from 2008, 1 in 2000 cases of ectopic pregnancy in the United States causes death of the patient, which means that 40-50 patients die for this reason yearly [2]. In turn, in the UK in 1997-1999 13 patients died because of ectopic pregnancy [4]. In the United States in the years 1972-1992 there was a significant increase in the incidence of this complication, when the number of diagnosed cases of ectopic pregnancy increased from 4.5 in 1970 to 19.7 per 1000 pregnancies in 1992 [4]. In the UK the incidence of ectopic pregnancy within few years is constant, making approximately 11.1 in 1000, and within three years an average of 32 000 cases of this pathology is diagnosed [3].

Epidemiological data carried out in Wielkopolska in the years 1980-1985 showed a slight severe increase in the incidence of ectopic pregnancy [5]. The mortality rate associated with this complication has decreased (in 1979-1986 it made 13 %, in 1992 - 9 %) [6], which should be associated with the development of diagnostic methods and earlier detection of pathology, allowing for appropriate treatment implementation.

ECTOPIC PREGNANCY – SYMPTOMS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Ectopic pregnancy is mostly located in the fallopian tube (95.5%), followed by the ovary (3.2 %) and the abdomen (1.3%). Approximately 0.15-0.2 % of all forms of ectopic pregnancy is a cervical pregnancy, involving the most serious threat to the patient's life [7]. Each of these forms of ectopic pregnancy can lead to the loss of reproductive capacity, and even to loss of life. Hence, careful and accurate diagnosis is extremely important. The development of ultrasound and biochemical examinations that allow for early diagnosis, enabling implementing a treatment preserving patient's fertility capabilities.

The main symptoms of ectopic pregnancy - pain and vaginal bleeding may also occur in other disorders of the genitourinary system, so you should always take into account appendicitis, ovarian cyst rupture, torsion appendages, fallopian tube hydrocele and urinary tract infection [7]. Particular attention is required for the diagnosis of pregnancy of unknown location (PUL), when you can not show the presence of a gestational sac or affect at positive pregnancy test. This happens in the case of 8-30 % of patients manifesting lower

nić obecności pęcherzyka ciążyowego, ani afektu przy dodatnim teście ciążyowym. Taka sytuacja zdarza się w przypadku 8-30% pacjentek manifestujących ból podbrzusza i krwawienie z dróg rodnych. Może to być związane z wczesnym poronieniem, wczesną, jeszcze niewidoczną w USG ciążą ektopową lub wczesną ciążą wewnątrzmaciczną. O ile pacjentka nie manifestuje objawów wstrząsowych, warto w przypadku takiej ciąży zastosować postawę wyczekującą, ponieważ według niektórych danych w 47% okazuje się ona wewnątrzmaciczna, a tylko w 8%- ektopowa [8].

Zarówno diagnostyka, jak i monitorowanie leczenia ciąży ektopowej umożliwia ultrasonografia przezpochwowa, oznaczenia gonadotropiny kosmówkowej i progesteronu we krwi. Badanie ultrasonograficzne powinno być wykonywane przez doświadczonego diagnostę. Ostateczna diagnoza powinna opierać się bardziej na uwidocznieniu afektu w przydatkach niż na braku pęcherzyka w jamie macicy [9]. Należy pamiętać, że uwidocznienie ciąży wewnątrzmacicznej nie wyklucza ciąży heterotropowej (1 na 4000 - 7000 ciąż) [7]. Uwidocznienie hypoechogenicznej struktury w jamie macicy może wiązać się z występowaniem pseudopęcherzyka (krwistek w jamie macicy), który występuje w około 10% ciąż ektopowych [10]. Czulość przezpochwowego badania ultrasonograficznego, jako jedynej metody diagnostycznej w ciąży ektopowej ocenia się na 74%, a specyficzność na 99,9% [11].

Seryjne oznaczenia gonadotropiny kosmówkowej (β -hCG) pozwalają ocenić ewentualny nieprawidłowy rozwój ciąży. W prawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej poziom hormonu podwaja się w odstępach co 48 godz. Ta zależność jest szczególnie przydatna w przypadku braku jednoznacznego obrazu usg i podejrzeniu ciąży pozamacicznej. Przyrost gonadotropiny mniejszy niż o 66% w odstępie dwudniowym sugeruje dalszą obserwację w kierunku ciąży ektopowej [9]. Poziom „odcicia”, a więc taki, przy którym powinien być obecny pęcherzyk ciążyowy w jamie macicy, to wartość 1000-1500 IU/L. Nie wyklucza to jednak możliwości uwidocznienia ciąży już poniżej tej wartości [7].

Kolejną metodą diagnostyczną jest oznaczenie poziomu progesteronu we krwi. Niestety, obniżony poziom progesteronu może korelować nie tylko z ciążą ektopową, ale również z poronieniem i wczesną ciążą pozamaciczną. W naszej ocenie ta metoda diagnostyczna nie zmienia sposobu postępowania z pacjentkami, dlatego nie jest stosowana w naszej klinice.

Leczenie ciąży ektopowej uwarunkowane jest stanem ogólnym pacjentki, obrazem ultrasonograficznym i poziomem gonadotropiny kosmówkowej. Może polegać na leczeniu operacyjnym, zachowawczym przy użyciu metotreksatu lub KCl oraz wyczekującym.

Metotreksat (MTX) ma udowodnioną skuteczność w leczeniu ciąży ektopowej, pozwalającą w większości przypadków zachować potencjalne zdolności rozrodcze pacjentek. Podawany systemowo, dożylnie lub domięśniowo, rzadziej bezpośrednio w iniekcji do afek-

abdominal pain and vaginal bleeding. This may be associated with early miscarriage, early, still invisible in ultrasound ectopic pregnancy or early intrauterine pregnancy. While the patient does not manifest symptoms of shock, it is recommended to use a waiting approach in such pregnancy, because according to some data in 47 % it turns out to be intrauterine, and only 8% - ectopic [8] pregnancy.

Both the diagnostics and monitoring of treatment of ectopic pregnancy is possible due to transvaginal ultrasonography, determining chorionic gonadotropin and blood progesterone Ultrasonography should be performed by an experienced diagnostician. The final diagnosis should be based more on visualization affect in the appendages than on the absence of the bubble in the uterus [9]. Please note that visualization of intrauterine pregnancy does not exclude the heterotopic pregnancy (1 in 4000 - 7000 pregnancies) [7]. Visualization of hypoechogenic structure in uterine cavity may be associated with intrauterine pseudo sac (hydrocolpos in the uterus) presence, which occurs in about 10 % of ectopic pregnancies [10] . Sensitivity of transvaginal ultrasound as the only diagnostic method for ectopic pregnancy is estimated to be 74 %, and its specificity to be 99.9 % [11].

Serial designation of human chorionic gonadotropin (β -hCG) allows us to assess possible abnormal pregnancy development. In normal intrauterine pregnancy hormone levels doubles at the intervals of 48 hours. This relationship is particularly useful in the absence of a clear ultrasound image and the suspicion of ectopic pregnancy. Increase in gonadotropin being lower than about 66 % at an interval of two days suggests further observation for ectopic pregnancy [9]. The level of „cut-off”, i.e. the level at which gestational sac should be present in the uterine cavity, makes 1000-1500 IU/L. This does not preclude the possibility of visibility of pregnancy still below this value [7].

Another diagnostic method is designation of blood progesterone level. Unfortunately , low progesterone levels may correlate not only with ectopic pregnancy, but also with early miscarriage and extrauterine pregnancy. In our opinion, this method does not change the diagnostic procedure with patients so it is not used in our clinic.

Treatment of ectopic pregnancy is subject to the general state of the patient , the ultrasound image and the level of human chorionic gonadotropin . Can rely on surgery , conservative using methotrexate or KCl and expectant

Methotrexate (MTX) has proven efficacy in the treatment of ectopic pregnancy which allows in most cases to keep the potential reproductive capacity of women. When administered systemically, intravenously or intramuscularly, less often directly in injection to affect, it can cause a number of side effects such as

tu, może wywołać szereg skutków ubocznych, takich jak stan zapalny dziąseł, jamy ustnej, żołądka i jelit, zaburzenia funkcji wątroby, światłowstręt czy upośledzona funkcję układu krwiotwórczego [9]. Z tego względu w miarę możliwości zaleca się stosowanie pojedynczej dawki. Zaproponowany przez Nama i wsp. schemat zaleca ocenę β -hCG między 4. a 7. dniem po podaniu MTX. Jeżeli poziom hormonu spada poniżej 15%, nie powtarza się kolejnej dawki, monitorując stężenie hormonu raz na tydzień do poziomu poniżej 15 IU/ml [12]. MTX powoduje miejscową lizę tkanek trofoblastu, co może powodować średnio nasilone krwawienie do jamy otrzewnej, a tym samym dolegliwości bólowe podbrzusza. Taki ból zwykle ustępuje samoistnie, jednak należy mieć na uwadze, że w trakcie terapii MTX również może dojść do pęknięcia nieprawidłowej ciąży i konieczności pilnego leczenia operacyjnego [7].

Jeśli pacjentka prezentuje objawy krwawienia do jamy brzusznej, poziom gonadotropiny przekracza 10 000 IU/L lub widoczna jest czynność serca w afekcie- leczeniem z wyboru jest laparotomia lub laparoscopia. Zalecane jest nacięcie jajowodu, jednak w razie obfitego krwawienia, znacznego uszkodzenia jajowodu, znacznych rozmiarów afektu (>5 cm), ponownej ciąży ektopowej w tym samym jajowodzie lub ciąży heterotropowej- wskazane jest wykonanie usunięcia jajowodu [12]. Pewnym zagrożeniem po leczeniu operacyjnym są pozostałości tkanek trofoblastu w jajowodzie. Wydaje się, że skutecznym sposobem na uniknięcie przewlekłej choroby trofoblastycznej jest jednorazowe podanie MTX. Przeprowadzone analizy sugerują jednak, że liczba pacjentek wymagających takiej profilaktyki jest bardzo mała i zupełnie bezpieczna jest kontrola poziomu gonadotropiny kosmówkowej przeprowadzona po leczeniu operacyjnym [9]. Należy uprzedzić pacjentkę, że po terapii MTX nie powinna zachodzić w ciążę przez minimum 3. miesiące, aczkolwiek nie zaobserwowano żadnych działań ubocznych na dalsze zdolności rozrodcze u pacjentek po terapii MTX [13]. Bezpośrednie podanie MTX lub KCl do afektu pod kontrolą usg w przypadku ciąży jajowodowej nie należy do popularnych metod leczniczych, ponieważ może zwiększać ryzyko pęknięcia jajowodu [7]. Jest to jednak sprawdzona metoda w przypadku ciąży szyjkowej, której rozpoznanie jeszcze w latach 80. oznaczało dla pacjentki konieczność usunięcia macicy i utratę zdolności rozrodczych.

PODSUMOWANIE

Większość doniesień sugeruje, że częstość rozpoznawania ciąży ektopowej w przebiegu kolejnych lat będzie wzrastać ze względu na potwierdzone czynniki ryzyka ciąży ektopowej [12]. Należą do nich: wcześniej przeżyta ciąża ektopowa, stan zapalny miednicy mniejszej, głównie w związku z infekcją *Chlamydia Trachomatis*, zabiegi operacyjne w obrębie miednicy mniejszej i jajowodów, niepłodność, palenie papierosów czy stosowanie technik wspomaganego rozrodu [14]. Stosowa-

inflammation of the gums, mouth, stomach and intestines, liver function disorders, photophobia or impaired hematopoietic function. [9] For this reason, it is recommended to use a single dose as far as possible. The regime proposed by Nam et al recommends evaluation of β -hCG between 4 and 7 the day after MTX administration. If the hormone levels decreases below 15 % next dose is not repeated and concentration of hormone is monitored once weekly until achieving the level lower than 15 IU / ml [12]. MTX causes local lysis of trophoblastic tissues, which can cause mild and transient bleeding to peritoneal cavity and thus the pains in lower abdomen. Such pain usually resolves spontaneously, but you should keep in mind that MTX therapy can also lead to rupture of abnormal pregnancy and the need for urgent surgical treatment [7].

If the patient shows signs of bleeding into the abdominal cavity, gonadotropin level is above 10 000 IU / L, or heartbeat in affect is visible passion - the treatment of choice is laparotomy or laparoscopy. It is recommended to cut the fallopian tube, but in the event of heavy bleeding, significant damage to the fallopian tubes, affect significant size (> 5 cm), ectopic pregnancy in the same fallopian tube or heterotopic pregnancy it is advised to perform the removal of the fallopian tube [12]. Threat after surgery are the remnants of trophoblastic tissue in the fallopian tube. MX single administration seems to be an effective way to avoid persistent trophoblastic disease. The analyzes carried out suggest, however, that the number of patients requiring such prevention is very small and it is completely safe to control the level of human chorionic gonadotropin performed after surgery [9]. The patient must be warned that should not become pregnant for at least 3 months after MTX treatment, although there were no adverse effects on further reproductive capabilities of the patients after MTX treatment [13]. Direct administration of MTX or KCl to affect under ultrasound control in case of tubal pregnancy is not popular treatment method because it can increase the risk of tubal rupture [7]. This method is, however, proven in case of cervical pregnancy, whose diagnosis still in the 80's meant a need to remove the uterus and loss of reproductive capacity for the patient.

SUMMARY

Most reports suggest that the incidence of ectopic pregnancy diagnosis in the course of next years will increase due to confirmed ectopic pregnancy risk factors [12]. These include past ectopic pregnancy, pelvic inflammation, mainly due to *Chlamydia trachomatis* infection, surgery in the pelvic and fallopian tubes, infertility, smoking or use of assisted reproductive techniques [14].

nie gestagenów w celach antykoncepcyjnych oraz IUD, w razie braku ich skuteczności, również zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży ektopowej [15].

Wydaje się, że każdy praktykujący ginekolog spotka się z problemem ciąży ektopowej – koniecznością odpowiedniej diagnozy i wdrożeniem adekwatnego leczenia. Znajomość wszystkich zagrożeń, które niesie ze sobą diagnostyka i terapia ciąży pozamacicznej, może pomóc odpowiednio wcześniej rozpoznać ciężką patologię oraz wdrożyć leczenie dobrane do stanu ogólnego pacjentki, jej planów rozrodczych oraz możliwości terapeutycznych danego ośrodka.

The use of progestogens for the purposes of contraception and IUD, in the absence of their effectiveness, also increase the likelihood of ectopic pregnancy [15].

It seems that every practicing gynecologist will meet with the problem of ectopic pregnancy - need for adequate diagnosis and implementation of appropriate treatment. Knowledge of all the risks that involve diagnosis and treatment of ectopic pregnancy can be helpful in identification of early severe pathologies and implement the treatment tailored to the patient's general condition, her reproduction related plans and therapeutic possibilities of a given centre.

Piśmiennictwo / References:

1. **Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ et al.** Pregnancy related mortality surveillance- United States, 1991-1993. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
2. **Sherbahn R.** Ectopic pregnancy- tubal pregnancy. Ultrasound Picture, information on diagnosis and treatment. Dostępny pod adresem URL: <http://www.advancedfertility.com/ectopic.htm>.
3. **Lewis G, Drife J.** Why Mothers Die 1997-1999. The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2001.
4. **Emerson D, McCord M.** Clinician's approach to ectopic pregnancy (Vaginal ultrasonography for practicing clinician). *Clin Obstet Gynecol* 1996;39(1):199-222.
5. **Pisarski T, Leśny P, Markwitz W.** Ciąża ektopowa w regionie wielkopolskim w latach 1980-1985. Występowanie, wykrywanie i rozpoznawanie ciąży ektopowej. *Gin Pol* 58;81.
6. **Grames DA.** The morbidity and mortality of pregnancy: Still risky business. *Am J Obstet Gynecol* 1995;170:1489-94.
7. **Sobstyl M, Tkaczuk-Wlach J, Bednarek W et al.** Diagnoza i leczenie ciąży ektopowej. *Prz Menopauz* 2012;5:431-35.
8. **Rosnay P, Irvine L.** An "epidemic" of ectopic pregnancy in West Hertfordshire, UK? *J Obstet Gynecol* 2010; 30:179-83.
9. **Van Mello N, Mol F, Ankum W et al.** Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertil Steril* 2012;98(5):1066-73.
10. **Ahmed A, Tom B, Calabrese P.** Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. *Fertil Steril* 2004;81:1225-28.
11. **Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G et al.** The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:2824 - 828.
12. **Nama V, Manyonda I.** Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:443-53.
13. **Woolas RP, Bower M, Newlands ES et al.** Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:204-12.
14. **Varma R, Gupta J.** Tubal ectopic pregnancy. *Brit Med J Clin Evidence* 2009;4:1406.
15. **Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB et al.** Ectoregancy risk when contraception fails. *J Reprod Med* 2002;47:881-85.