

GRAVIDANZE TUBARICHE IN AUMENTO CON LE TECNICHE DI FECONDAZIONE ASSISTITA? NOSTRA ESPERIENZA

Silvia Bonipozzi; Mendes Andreoli; Tiziana Perri; Pietro Di Donato

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia Ospedale "S.S. Annunziata" - Cento (FE)

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Pietro Di Donato

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia Ospedale "S.S. Annunziata"

Via Vicini n° 2, 44042 Cento (FE) Italia

tel: +39 051 6838258; fax: +39 051 6838397; e-mail: tizizna.perri@libero.it - r.testoni@auslfe.it ???

ABSTRACT

The authors want to emphasize that the extrauterine pregnancy after assisted reproduction is more frequent in the population with spontaneous conception. They analyzed the data of literature demonstrating the incidence of tubal pregnancy occurred after IVF amounted to 2-5% over the incidence in the general population (1-2%). The main points of this disease are linked to etiopathogenesis in particular, shows an increase related to poor quality embryo, a plant chemotaxis factors and risk voluptuary factors.

Key words: *IVF; extrauterine pregnancy; chemotaxis factors*

RIASSUNTO

Gli autori vogliono mettere in evidenza quanto la gravidanza extrauterina dopo fecondazione assistita sia più frequente rispetto alla popolazione con concepimento spontaneo. Sono stati analizzati i dati della letteratura che dimostrano l'incidenza di gravidanza tubarica insorta dopo FIVET pari al 2-5% rispetto l'incidenza nella popolazione generale (1-2%). I punti salienti di questa patologia sono legati a problematiche eziopatogenetiche, in particolare, si evidenzia un incremento correlato alla scarsa qualità embrionale, a fattori chemiotattici d'impianto ed a fattori di rischio voluttuari.

Parole chiave: *FIVET; gravidanza extrauterina; fattori chemiotattici*

INTRODUZIONE

Ogni qualvolta la gravidanza s'impianta in una sede diversa dal corpo uterino, la si definisce gravidanza ectopica.

La sede anomala prevalente (>96%) è rappresentata dalle tube di Falloppio (gravidanza tubarica).

La principale spiegazione fisiopatologica alla base dell'insorgenza della gravidanza tubarica è individuata nella presenza di un ostacolo meccanico a livello della salpinge in grado di ritardare la fisiologica migrazione dell'ovocita fecondato verso la cavità uterina.

Da tempo, ricerche scientifiche (1) hanno evidenziato che le gravidanze ectopiche hanno un'incidenza aumentata nelle donne portatrici di un danno funzionale a carico delle tube, che riconosce come principali fattori di rischio le infezioni pelviche, l'endometriosi e l'anamnesi positiva per pregressi interventi chirurgici (2) e come fattori favorevoli l'età della paziente, l'abitudine al fumo

ed una precedente gravidanza tubarica (3).

Si tratta di una patologia in continuo aumento, non solo per l'alta incidenza di stati infiammatori pelvici favoriti dalla promiscuità sessuale, ma anche per un sempre maggiore ricorso alle tecniche di fecondazione in vitro.

È importante ricordare che il primo trattamento di fecondazione in vitro esitò in una gravidanza tubarica e la spiegazione scientifica non è chiara, infatti, dal momento che il trasferimento dell'embrione non coinvolge le salpingi, ci si dovrebbe attendere una riduzione del rischio di gravidanza tubarica, al contrario il 2-5% di gravidanze insorte con FIVET sono tubariche (4,5,6) con un'incidenza più alta del 2-3% rispetto alla popolazione generale (2,7).

CASO CLINICO

P.N. di anni 32 secondigravida nullipara con pregresso

taglio cesareo per travaglio di parto pretermine eseguito a febbraio 2008 a 26 settimane in gravidanza bigemina insorta con Fecondazione in Vitro effettuata per patologia tubarica. La paziente aveva eseguito una laparoscopia diagnostica con cromosalpingografia nel 2005 che aveva evidenziato una ostruzione tubarica bilaterale. A Febbraio 2009 è stata sottoposta ad una seconda FIVET con trasferimento in data

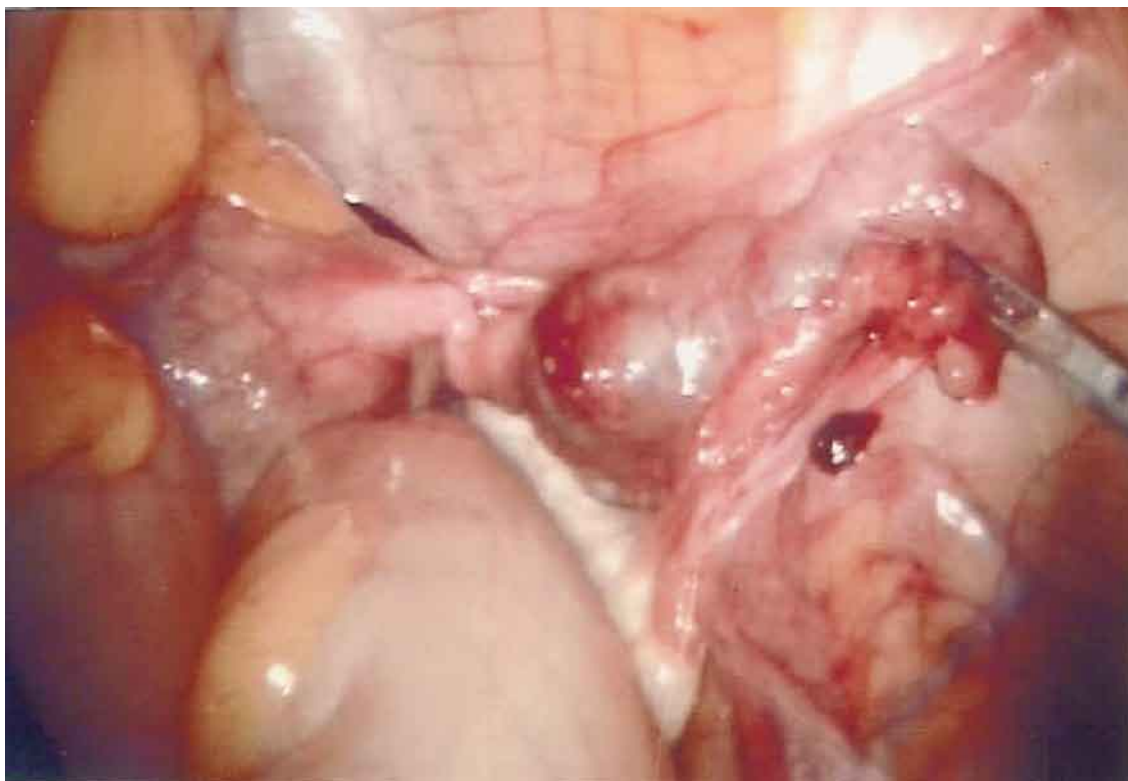
27/02/09 di due embrioni ottenuti fecondando oociti congelati nel precedente trattamento di procreazione medicalmente assistita.

Entrambi gli embrioni sono stati classificati come di scarsa qualità.

La paziente si è presentata per la prima volta al Pronto Soccorso in data 27/03/09 (alla 6^a settimana e 0 gg) per la comparsa di lievi perdite ematiche genitali senza algie pelviche ed in tale occasione fu constatata l'assenza di immagini riferibili sia a gravidanza in utero che ectopica. Il valore ematico della BetaHCG risultò essere di 1129mIU/ml. In considerazione della precoce epoca gestazionale e della assenza di sintomi importanti, venne monitorizzato il dosaggio ematico della BetaHCG a giorni alterni. Tale dato risultò essere uguale a 957mIU/ml al primo controllo e 1097mIU/ml al secondo controllo. In tale occasione, l'esame ecografico rivelò la presenza di una falda fluida nel Douglas di 5x3 cm in paziente completamente asintomatica. Nel sospetto di una gravidanza extrauterina la paziente venne ricoverata per monitorare l'andamento clinico, ecografico e sierologico (BetaHCG).

Durante il ricovero la BetaHCG oscillava sino a raggiungere il valore di 1729mIU/ml al 6° giorno dal ricovero. L'indagine ecografica evidenziava assenza di gravidanza

Fig. 1: tuba destra contenente la gravidanza extrauterina



in utero e presenza, in sede annessiale sinistra tra l'ovaio e l'utero, di un'immagine ipoecogena rotondeggiante di 16 mm di diametro riferibile a "Tubal Ring".

La paziente, ancora asintomatica, veniva sottoposta ad un intervento laparoscopico che rivelava la presenza di un rigonfiamento nel segmento intermedio della salpinge destra suggestivo di gravidanza tubarica. Effettuata la salpingectomia destra, l'esame istologico confermava l'esistenza della gravidanza tubarica (Fig. 1).

DISCUSSIONE

L'anomalo impianto nella salpinge da parte dell'embrione, conseguente al trasferimento dopo tecniche di fecondazione in vitro, dovrebbe essere considerato come una sotto-classe dei fallimenti d'impianto nella Procreazione Medicalmente Assistita (8,9).

Non è stata ancora chiaramente documentata la ragione per cui, dopo trasferimento in utero, l'embrione migri dalla cavità endometriale verso l'ostio tubarico per impiantarsi nella salpinge.

Dal 1986 (10) è stata ipotizzata la possibilità di un'estruzione diretta dell'embrione, oltre l'ostio tubarico, mediante la pressione idrostatica associata al trasferimento dello stesso, mentre, più recentemente, è stata valutata

anche l'ipotesi di una migrazione retrograda dell'embrione verso salpingi danneggiate.

Infatti, l'induzione ovarica potrebbe aumentare il rischio d'insorgenza di una gravidanza tubarica attraverso le fluttuazioni ormonali create dalla terapia, che indurrebbero alterazioni nel funzionamento tubarico (11).

Il ruolo dell'utero nell'ambito del concepimento è limitato ad un periodo definito "window of implantation" compreso tra il 20° ed il 24° giorno di un ciclo mestruale regolare (dal giorno LH+7 al giorno LH+11) (12,13,14). Durante questo intervallo temporale la recettività endometriale permette l'apposizione, l'adesione e l'invasione dell'embrione nella parete uterina. Recentemente sono stati identificati diversi fattori coinvolti in tale processo, in quanto, la stimolazione progestinica di un endometrio estrogenizzato innesca la produzione di proteine e molecole d'adesione cellulare (es: integrine e caderine) (15,16,17,18) e pinopodi, che sono ritenuti fattori determinanti nell'impianto embrionale (19,20,21). Viceversa è stato dimostrato che condizioni in grado di influire negativamente sull'impianto dell'embrione in utero, agiscono riducendo i livelli dei markers della recettività endometriale (22,23).

Inoltre, uno studio del 2008 (8) ipotizza che la qualità degli embrioni trasferiti (24), possa influenzare la sede d'impianto embrionale (25), in quanto gli embrioni stessi nella fase pre-impianto in "vivo" sviluppano un indefinito complesso di molecole contenente sostanze nutritive, ioni e macromolecole (26), mentre i terreni di coltura usati nelle tecniche di fecondazione in "vitro" differiscono da quel microambiente espresso fisiologicamente (27). La mancanza di questo microambiente potrebbe influire negativamente durante l'impianto e sviluppo dell'embrione (28). In particolare, il trasferimento di embrioni di scarsa qualità, favorirebbe, l'insorgenza di una gravidanza tubarica, mentre, al contrario, qualora essi fossero di alta qualità il rischio d'impianto tubarico si ridurrebbe di 1/3 (29). Infatti, le pazienti riceventi

oociti da donatrici giovani, che sviluppano embrioni di altissima qualità, incorrono in gravidanze tubariche con incidenza inferiore rispetto a quelle insorte dopo concepimento spontaneo (29).

Si può concludere dicendo che l'embrione, dopo il trasferimento nella cavità uterina, "rolls" nell'endometrio (30) in cerca di un'area avente i requisiti in grado di favorire l'impianto. Sia l'embrione che le cellule endometriali secernono molecole d'adesione che influenzano l'apposizione, l'adesione e la penetrazione dell'impianto embrionale (31). Qualora le tecniche della procreazione medicalmente assistita, non riproducano correttamente e scrupolosamente le condizioni esistenti in "vivo", sia in termini di qualità embrionale che endometriale, sarebbe favorita l'insorgenza di gravidanze tubariche (8).

CONCLUSIONI

Attualmente è sempre maggiore il numero di pazienti che si sottopongono a tecniche di procreazione medicalmente assistita. Questo aumento della patologia tubarica è correlato alla maggiore età in cui s'inizia la ricerca della gravidanza, alla maggiore esposizione in termini temporali ad insulti tubarici (di natura aderenziale post-chirurgica, post-infettiva e endometriosa) e a patologie infiammatorie in grado di danneggiare la mucosa tubarica, correlate ad abitudini voluttuarie sempre più diffuse, come la promiscuità sessuale ed il tabagismo.

È quindi di fondamentale importanza, alla luce delle recenti acquisizioni scientifiche, rammentare che ogni qualvolta si esamina clinicamente una paziente sottoposta a tecniche di fecondazione in vitro esiste un rischio aumentato di sviluppare una gravidanza tubarica rispetto alla popolazione generale. Considerando che la gravidanza extrauterina è responsabile ancora oggi del 10% di mortalità materna nel mondo occidentale si deduce che la diagnosi precoce rappresenta la terapia migliore per questa emergenza ostetrica in continuo incremento.

BIBLIOGRAFIA

1. Russell JB. *The etiology of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol.* 1987;30:181-190.
2. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. *Ectopic pregnancy. Lancet.* 1998;351:1115-1120.
3. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. *Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol.* 2003;157:185-194.

4. SART/ASRM. Assisted reproductive technology in the United States: 1998 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/ Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril.* 2002;77:18–31.
5. SART/ASRM. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril.* 2004;81:1207–1220.
6. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update.* 2004;10:503–513.
7. Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: implications for preventive management. *Fertil Steril.* 1991;56:686–690.
8. Revel A, Ophir I, Koler M, et al. Changing etiology of tubal pregnancy following IVF. *Hum Reprod.* 2008;23:1372–1376.
9. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1995;10:199–203.
10. Bearman DM, Vieta PA, Snipes RD, et al. Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1986;45:719–721.
11. Fernandez H, Coste J, Job-Spira N. Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;78:656–659.
12. Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. *Vitam Horm.* 1973;31:205–225.
13. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet.* 1976;1:880–882.
14. Thomson AJ, Greer MR, Young A, et al. Expression of intercellular adhesion molecules ICAM-1 and ICAM-2 in human endometrium: regulation by interferon-gamma. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:64–70.
15. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, et al. P-cadherin expression in human endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38:183–185.
16. Riethmacher D, Brinkmann V, Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1995;92:855–859.
17. Floridon C, Nielsen O, Holund B, et al. Localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:943–950.
18. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science.* 2003;299:405–408.
19. Babawale MO, Van Noorden S, Pignatelli M, et al. Morphological interactions of human first trimester placental villi co-cultured with decidual explants. *Hum Reprod.* 1996;11:444–450.
20. Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1994;91:8263–8267.
21. Lessey BA. Integrins and the endometrium: new markers of uterine receptivity. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828:111–122.
22. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1997;12:1393–1398.
23. Lessey BA. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:265–280, discussion 293–295, 396–406.
24. Pope CS, Cook EK, Arny M, et al. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril.* 2004;81:51–58.
25. Korhonen J, Tiitinen A, Alftan H, et al. Ectopic pregnancy after in-vitro fertilization is characterized by delayed implantation but a normal increase of serum human chorionic gonadotrophin and its subunits. *Hum Reprod.* 1996;11:2750–2757.
26. Leese HJ. Metabolic control during preimplantation mammalian development. *Hum Reprod Update.* 1995;1:63–72.
27. Wang S, Cowan CA, Chipperfield H, et al. Gene expression in the preimplantation embryo: in-vitro developmental changes. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:607–616.
28. Houghton FD, Leese HJ. Metabolism and developmental competence of the preimplantation embryo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(Suppl. 1):S92–S96.
29. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol.* 2006;107:595–604.
30. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006;12:731–746.
31. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med.* 2001;345:1400–1408.