

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Lucia De Meis; Maura Bolletta; Rosita Fratto; Silvia Sansavini;
Luigi Filippo Orsini

Unità di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Sant'Orsola

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Lucia De Meis

Unità di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Sant'Orsola

Via Massarenti 13, 40138 Bologna (Bo) Italia

tel: +39 3289632190; fax: +39 0516363321; e-mail: luciademeis@libero.it

ABSTRACT

Ectopic pregnancy (EP) occurs when a gestational sac becomes implanted at a site other than the endometrium of the uterine cavity. The most common location is the fallopian tube, which accounts for 95 percent of all ectopic gestations, but EP also occur in cervical, ovarian, interstitial, abdominal locations or in a previous cesarean scar. Heterotopic pregnancy refers to the combination of an intrauterine and concurrent pregnancy at an ectopic location. EP is a potentially life-threatening condition, due to the risk of severe internal bleeding and shock, caused by the rupture of the organ on which it is implanted. The diagnosis before rupture should be based on a combination of clinical and risk factors evaluation, quantitative assay for human chorionic gonadotropin (hCG) and findings on high resolution transvaginal ultrasonography. Early diagnosis is not only potentially life saving, but may decrease the number of operative procedures and allow conservative management options such as methotrexate. The aim of this study was to evaluate the present role of ultrasonography in the diagnosis of different forms of EP and how it can improve expectant, medical and surgical management.

Key words: *ectopic pregnancy; transvaginal ultrasonography; Methotrexate*

RIASSUNTO

Per gravidanza ectopica (GE) si intende l'impianto del sacco gestazionale al di fuori della cavità del corpo uterino. Gran parte delle GE sono tubariche (95%), altri siti d'impianto sono la cervice, l'ovaio, la porzione interstiziale della tuba, l'addome e la progressa cicatrice isterotomica di un taglio cesareo. Per gravidanza eterotopica si intende la contemporanea presenza di gravidanza intra ed extrauterina. La GE è una condizione potenzialmente letale, visto il rischio di grave emorragia interna e shock, causati dalla rottura dell'organo su cui è impiantata. La diagnosi prima della rottura si basa sull'esame clinico, sulla valutazione dei fattori di rischio, sul dosaggio della gonadotropina corionica umana (hCG) e sull'ecografia transvaginale. La diagnosi precoce non solo può salvare la vita alla paziente, ma può anche ridurre il numero di interventi chirurgici e permettere terapie conservative come con l'utilizzo del metotrexate. Obiettivo di questo studio è la valutazione del ruolo dell'ecografia nella diagnosi delle diverse forme di GE e della conseguente possibilità di migliorare il management medico e chirurgico.

Parole chiave: *gravidanza ectopica; ecografia transvaginale; Metotrexate*

INTRODUZIONE

Negli ultimi 25 anni, l'incidenza della gravidanza extrauterina (GEU) è andata progressivamente aumentando, mentre la morbilità e la mortalità ad essa associate hanno subito un sostanziale decremento.

Nonostante ciò la gravidanza extrauterina è responsabile attualmente dell'80% della mortalità materna durante il primo trimestre di gravidanza (1).

La progressa chirurgia tubarica, infezioni pelviche,

pregresse gravidanze extrauterine e trattamenti di fecondazione assistita, sono i principali fattori anamnestici predisponenti all'impianto ectopico della gravidanza (2).

Le gravidanze extrauterine sono classificate in base al sito di impianto: nel 95% dei casi sono tubariche, in genere nella porzione ampollare; altri siti d'impianto, che rappresentano nel totale solo il 5% dei casi ma determinano la maggior parte delle complicanze più gravi, sono la porzione interstiziale della tuba,

la cervice, l'addome, l'ovaio, la pregressa cicatrice isterotomica di un taglio cesareo (3).

DIAGNOSI

L'utilizzo dell'ecografia transvaginale (TV) insieme al dosaggio sierico della Beta HCG permettono di fare diagnosi di gravidanza ectopica in oltre il 90% dei casi.

I segni ecografici possono comunque essere molto variabili, dipendendo naturalmente dalla sede, dall'epoca gestazionale in cui viene effettuata l'indagine, dalla evolutività o dalla comparsa di sanguinamenti e/o immagini riferibili a lesioni secondarie.

Tali segni sono meglio caratterizzati e conosciuti per la gravidanza tubarica, tuttavia possono presentarsi con minime varianti, anche negli altri impianti più rari. Naturalmente il segno comune e più immediatamente rilevabile è, o dovrebbe essere, l'assenza di immagini riferibili al sacco gestazionale intrauterino, sostituito dai segni della reazione deciduale. Il riscontro di una camera gestazionale all'interno dell'utero esclude infatti la presenza di una gravidanza extrauterina, ad eccezione dell'evenienza, seppur remota, di gravidanza eterotopica, intra ed extra-uterina. Nell'affermare però la presenza della camera ovarica in utero va sempre tenuta presente l'immagine del c.d. pseudosacco gestazionale che può talora essere assunta dalla reazione deciduale.

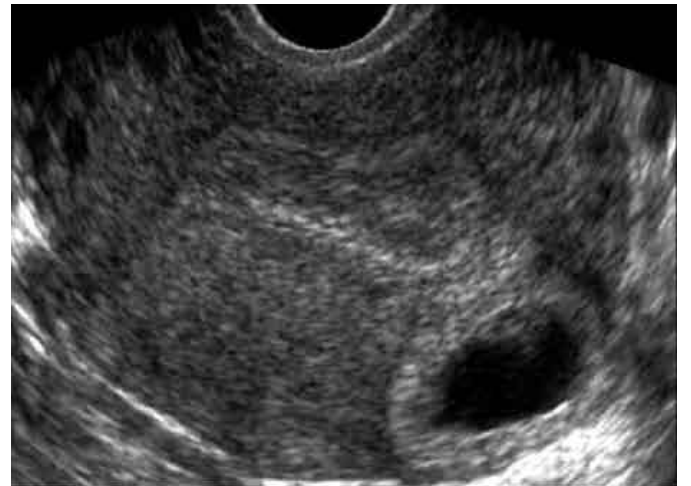
L'aspetto ecografico uterino di più frequente riscontro nelle pazienti con gravidanza ectopica è quindi rappresentato da una rima endometriale iperecogena e modestamente ispessita (*"the empty uterus sign"*). La specificità di questo segno aumenta quando viene valutato assieme al dosaggio della Beta HCG. Un ecografista esperto dovrebbe essere in grado di identificare con l'ecografia TV tutte le gravidanze intrauterine in regolare evoluzione quando la Beta HCG è > 1000-1800 IU/L, la cosiddetta *"discriminatory zone"* (4, 5).

Se la gravidanza ectopica è intatta e di epoca gestazionale sufficientemente avanzata (almeno 5 settimane), è quasi sempre possibile, con una attenta indagine, dimostrare la presenza in sede anomala del sacco gestazionale, che appare sotto forma del c.d. *"anello tubarico"* (tubal ring) iperecogeno, costituito dal trofoblasto e dal tessuto che circonda la camera gestazionale anecogena; successivamente al suo interno può comparire il sacco vitellino e, se la gravidanza progredisce, l'embrione con o senza attività cardiaca (Figura 1).

Figura 1. Gravidanza tubarica



Figura 2. Gravidanza interstiziale



Molto spesso, se la gravidanza si interrompe e va incontro ad un distacco parziale, può comparire, nella sede dell'impianto ectopico, una *"massa complessa"* di varie dimensioni, ad ecostruttura disomogenea, generalmente costituita dal tessuto ovarico, e da materiale necrotico emorragico circostante. Il suo aspetto simula talvolta quello di patologie flogistiche, endometriosiche o anche neoplastiche e la diagnosi ecografica può essere complessa in assenza di segni clinici o laboratoristici che indirizzino verso il sospetto di una GEU.

In caso di gravidanza tubarica, una guida importante per la diagnosi può essere rappresentata dal corpo luteo, che in più dell'85% dei casi è ipsilaterale rispetto alla sede di impianto (6).

La visualizzazione di liquido a livello pelvico ed in particolare nello scavo del Douglas è suggestivo per

la presenza di sangue e/o coaguli e quindi di sospetta rottura della sede di impianto ectopica. Infatti il rischio di trovare una gravidanza extrauterina rotta o sanguinante è estremamente basso se il liquido è assente. Può essere utile, inoltre, indagare per via transaddominale (TA) lo spazio del Morrison, tra fegato e rene destro; la presenza di liquido libero in addome costituisce un'indicazione immediata al management chirurgico della paziente (3).

Nei tipi più rari di impianti ectopici possono a volte ritrovarsi altri segni specifici del tipo di GEU.

Le **gravidanze interstiziali/cornuali** (Figura 2) costituiscono il 2% di tutte le gravidanze extrauterine. Jurkovic nel 2007 (7) ha proposto alcuni criteri diagnostici per questo raro tipo di gravidanza ectopica:

- la visualizzazione della “*Interstitial line*”, costituita dal doppio strato dell'endometrio vuoto che si dirige verso la gravidanza in posizione interstiziale;
- la continuazione di uno strato sottile di miometrio attorno al sacco ectopico.

Ci sono condizioni che possono mimare la gravidanza interstiziale e sono rappresentate da una normale gravidanza intrauterina estremamente eccentrica oppure una gravidanza extrauterina in un utero subsetto.

Anche le **gravidanze cervicali** (Figura 3) sono estremamente rare. Un sacco gestazionale con o senza strutture embrionali a livello del canale cervicale è il criterio diagnostico di gravidanza cervicale. È molto importante la diagnosi differenziale tra questo tipo di gravidanza e l'aborto in atto: infatti la gravidanza cervicale in evoluzione è generalmente asintomatica, mentre l'espulsione dal canale cervicale di residui abortivi può essere associata a dolore e nel tempo il quadro ecografico si modifica. Altro parametro ecograficamente importante è l'assenza dello “*sliding sign*”: quando si applica una pressione mirata della sonda vaginale a livello della cervice, in caso di aborto in atto la camera gestazionale scivola; ciò non accade nelle gravidanze cervicali (8). Anche l'utilizzo del Color Doppler può essere utile in questa diagnosi, dal momento che in questo tipo di gravidanze si osserva un aumento del flusso ematico nelle arterie uterine con alte velocità di flusso peritrofoblastico (3).

Anche l'**impianto della gravidanza in sede ovarica** è molto raro con un'incidenza di 1:34 rispetto alle gravidanze a livello tubarico. La diagnosi ecografica può essere molto difficile e si basa sulla presenza di

Figura 3. Gravidanza cervicale



Figura 4. Scar Pregnancy



un anello trofoblastico iperecogeno nel contesto del parenchima ovarico (9).

L'**impianto di una gravidanza sulla cicatrice di un pregresso taglio cesareo (“scar pregnancy”)** (Figura 4) rappresenta la forma più rara di gravidanza ectopica (10). I fattori di rischio sono in primo luogo il pregresso taglio cesareo e inoltre, la patologia placentare, le ripetute revisioni di cavità uterina e la pregressa miomectomia (11). La diagnosi è basata:

- sulla visualizzazione della cavità uterina vuota;
- sulla presenza di una camera gestazionale con o senza embrione localizzata anteriormente nella regione istmica, separata dalla vescica da un sottile strato di miometrio;
- sulla vascolarizzazione con flusso ad alta velocità e bassa resistenza (12).

Se invece la gravidanza si impianta direttamente a livello peritoneale si parla di **gravidanza addominale primitiva**. Al contrario se l'embrione si stacca dal suo impianto primario, in genere tubarico, per aderire successivamente nel peritoneo, si parla di gravidanza addominale *secondaria*.

Sono stati proposti diversi criteri diagnostici tra cui:

- l'assenza di camera in utero,
- un sacco gestazionale circondato da intestino e separato dall'utero,
- e un severo oligoidramnios come risultato della crescita delle strutture fetali (13-14).

Esiste, inoltre, un gruppo di pazienti con dosaggio ematico della Beta HCG positivo (>5 IU/L) senza immagini, all'ecografia TV, riferibili a gravidanza intra o extrauterina; questa condizione è chiamata **PUL (pregnancy of unknown location)**. Queste gravidanze rappresentano l'8-31% di tutte le gravidanze ectopiche e la loro prevalenza è molto variabile ed è solitamente attribuita all'abilità dell'ecografista (15-16).

Si parla di **gravidanza eterotopica**, quando sono simultaneamente presenti una gravidanza intrauterina e una gravidanza ectopica. E' una condizione molto rara con una ricorrenza stimata tra 1: 8000 e 1: 30000 (17). Con il sempre più frequente utilizzo di stimolazioni ovariche e di tecniche di riproduzione assistita, negli ultimi anni, si è verificato un netto incremento sia di gravidanze multiple che eterotopiche. La diagnosi di gravidanza eterotopica è molto difficoltosa e l'ecografia TV rappresenta un importante aiuto, soprattutto nei, se pur rari, casi dove sono rilevabili due camere gestazionali, intrauterina ed ectopica, con embrione dotato di attività cardiaca (18). Alcune volte, soprattutto in condizioni di gravidanza intrauterina in regolare evoluzione, la gravidanza ectopica può essere scambiata per il corpo luteo (19).

MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA ECTOPICA

Le opzioni di trattamento nelle gravidanze ectopiche sono rappresentate sostanzialmente dal c.d. management di attesa, basato sull'astensione da trattamenti specifici, dalla terapia medica con farmaci tesi a determinare l'arresto della gravidanza e da quella chirurgica, laparoscopica o laparotomica. La scelta dipende principalmente dal quadro clinico d'ingresso, e dalle esperienze specifiche dei sanitari e delle strutture ospedaliere.

MANAGEMENT DI ATTESA

E' attuabile in casi selezionati dove la paziente è emodinamicamente stabile, i livelli della Beta HCG sono molto bassi, la gravidanza non è in evoluzione e non vi sono segni di emoperitoneo. Il management di attesa consiste nel monitoraggio della Beta HCG fino alla quasi completa negativizzazione (< 15 IU/L), associato a seriati controlli ecografici TV settimanali.

In particolare si è visto che per il successo del management di attesa, il parametro più importante è il valore iniziale della Beta HCG. In uno studio di Jurkovic del 2004, un gruppo di pazienti (107) con bassi livelli di Beta HCG (< 175 IU/L) ha avuto il 96% di risoluzione spontanea della gravidanza ectopica tubarica; questa percentuale diminuiva al 21% nelle pazienti con valori iniziali di beta HCG > 1500 IU/L. Il tasso di successo del management di attesa nelle pazienti con Beta HCG compresa tra 175 e 1500 IU/L è stato del 66% (20).

Il management di attesa non è generalmente utilizzato nelle gravidanze ectopiche non-tubariche. Esistono comunque diversi case report nei quali sono riportati successi nel management di attesa nelle gravidanze interstiziali (21, 22, 23) e in quelle cervicali (24).

TRATTAMENTO MEDICO

Diverse sostanze sono state proposte per il trattamento medico della gravidanza ectopica: il Metotrexate (MTX), il mifepristone, le prostaglandine e il glucosio iperosmolare. Tra queste quella comunque che ha dimostrato i risultati migliori ed è pertanto oggi utilizzata nella maggior parte dei casi è il metotrexate (MTX).

Il MTX è stato introdotto per la prima volta come farmaco per il trattamento medico della gravidanza ectopica nel 1980. Esso è un farmaco in grado di inibire l'enzima diidrofollato-reduttasi, che interviene nel metabolismo dell'acido folico e di conseguenza interferisce con la sintesi del DNA, distruggendo le cellule in attiva moltiplicazione.

Controindicazioni assolute all'utilizzo di metotrexate sono segni di emoperitoneo, insufficienza epatica e renale, trombocitopenie e anomalie coagulative. Controindicazioni relative sono rappresentate dalla presenza di attività cardiaca fetale, una camera gestazionale ectopica con diametro $>$ di 3 cm e livelli sierici di Beta HCG > 5000 IU/L.

E' importante che le pazienti a cui viene somministrato metotrexate, vengano adeguatamente informate anche sui possibili effetti collaterali tra cui nausea, disturbi gastrici, astenia e dolori addominali.

Nel trattamento delle gravidanze extrauterine il metotrexate può essere utilizzato sia a livello parenterale che locale (intracavitario). La via parenterale (intramuscolo i.m.) è stata la prima ad essere utilizzata con 50 mg/m i.m., quella locale può essere effettuata o sotto controllo ecografico o più raramente per via laparoscopica.

Il mifepristone è un antagonista del progesterone e degli ormoni glucocorticoidi. Il suo effetto inibente sul progesterone induce nelle gravidanze iniziali il rilascio di prostaglandine endogene da parte dell'endometrio o della decidua.

Le prostaglandine e il glucosio iperosmolare vengono utilizzati per via laparoscopica o per via transvaginale.

Utilizzo del Metotrexate nelle gravidanze tubariche.

Nel trattamento delle gravidanze tubariche il metotrexate viene solitamente utilizzato per via parenterale in singola dose (25), con la somministrazione intramuscolo di 50 mg/m² di superficie corporea. Verranno poi controllati i livelli sierici della Beta HCG nei giorni successivi alla somministrazione (IV e VII giorno), in particolare se la Beta HCG decresce di più del 15% tra il IV e il VII giorno dopo il metotrexate, può essere controllata settimanalmente fino alla negativizzazione.

Se i livelli di Beta HCG non decrescono di almeno il 15% può essere somministrata una seconda dose di metotrexate e questo succede in una percentuale variabile di casi che va dal 3 al 27% (26).

Diversi studi hanno dimostrato come i livelli iniziali di Beta HCG sierico rappresentano probabilmente il più importante fattore predittivo positivo per il successo del trattamento medico con metotrexate (27, 28).

Si è visto inoltre che l'andamento sierico della Beta HCG, prima e dopo il trattamento con metotrexate, rappresenta un importante

fattore prognostico per il successo del trattamento terapeutico. Infatti valori di beta HCG in crescita di più del 66% dopo 48 ore dalla diagnosi di gravidanza ectopica oppure valori persistentemente alti nonostante il metotrexate orientano in genere verso il trattamento chirurgico (29).

Altro fattore prognostico predittivo per il successo della terapia con metotrexate nella gravidanza extrauterina è dosaggio sierico del progesterone: se quest'ultimo è > 7-10 ng/mL c'è un elevato rischio di fallimento del trattamento con singola dose di metotrexate (30, 31).

In alternativa al regime terapeutico con singola dose di metotrexate, esiste quello multi-dose, che consiste nella somministrazione di 1mg/kg a giorni alterni per 6 gg del farmaco stesso. In una review di 1300 casi di gravidanze ectopiche trattate o con la dose singola o con la multi-dose di metotrexate si rileva che quest'ultimo tipo di trattamento è sicuramente più efficace ma associato ad una incidenza più alta di effetti collaterali (32).

Utilizzo del Metotrexate nelle gravidanze ectopiche non tubariche

Oltre che per via sistemica, in singole e in multiple dosi, il metotrexate può essere utilizzato a livello locale (intracavitario). Il protocollo del metotrexate a livello locale prevede l'iniezione intramniotica di una dose di 25-50 mg concentrata in 1-2 ml di soluzione fisiologica, con o senza cloruro di potassio, eseguita sotto controllo ecografico con sonda munita di adattatore biotico. Nella tabella I vengono riassunti i di-

Tabella I Diversi schemi terapeutici dell'utilizzo del Metotrexate

	<i>Dosi multiple</i>	<i>Dose singola</i>	<i>Intracavitario</i>
<i>Dose di MTX</i>	1 mg/kg	1 mg/kg (50 mg/m ²)	25-50 mg in 1-2 ml di sol.fis ± KCl
<i>Acido folico</i>	0,1 mg/kg	NO	NO
<i>Frequenza di somministrazione</i>	4 dosi: Giorni 0-2-4-6	1 dose	1 dose
<i>Monitoraggio Beta-HCG</i>	Giorno 0-1-3-5	Giorno 0-4-7	Giorno 0-4-7
<i>Dose aggiuntiva</i>	MTX fino al calo delle Beta del 15%	Al 7° giorno (tra il 4° e il 7° giorno se le Beta ≥15%)	-
<i>Follow up</i>	Controlli settimanali fino a completa negativizzazione	Controlli settimanali fino a completa negativizzazione	Controlli settimanali fino a completa negativizzazione

versi schemi terapeutici.

Numerosi studi hanno messo in evidenza come nel caso di gravidanze ectopiche non tubariche, in particolare quelle cervicali, interstiziali e le "scar pregnancy", la scelta terapeutica d'elezione sia rappresentata dal trattamento medico conservativo con metotrexate sistemico più o meno associato a quello locale.

GRAVIDANZA CERVICALE

A causa della localizzazione anatomica della gravidanza cervicale, il management chirurgico risulta essere molto rischioso, di conseguenza molte donne con questo tipo di gravidanza ectopica rischiano di essere sottoposte ad isterectomia.

La diagnosi precoce, per questo raro tipo di gravidanza, risulta fondamentale per poter attuare un trattamento medico e quindi preservare la capacità riproduttiva della paziente.

Analizzando una review del 2006 dove venivano presi in esame 90 casi di gravidanza cervicale si è visto come il management conservativo abbia avuto successo nel 95,6% dei casi (86/90). Solo per 4 pazienti (4,4%) si è resa necessaria l'isterectomia e in 19/90 pazienti (21,1%) si è reso necessario attuare procedure per il controllo del sanguinamento come un cerchiaggio cervicale, l'embolizzazione delle arterie uterine o il posizionamento di un catetere di Foley (24).

Dati recenti mettono in luce come la presenza di attività cardiaca fetale ed elevati valori sierici di Beta HCG possono essere associati ad un'alta percentuale di fallimento della sola terapia con metotrexate sistemico. Ecco perché nei casi in cui i livelli ematici di Beta HCG siano > 10.000 IU/L e si visualizzi feto con attività cardiaca, la terapia d'elezione è rappresentata dal trattamento combinato di metotrexate sistemico e locale (33).

SCAR PREGNANCY

Negli ultimi anni l'incidenza delle "scar pregnancy" ha subito un incremento a causa dell'aumento del numero dei tagli cesarei e la diagnosi precoce è importante per prevenire gravi complicanze quali, massive emorragie e rottura d'utero, ed evitare l'isterectomia e quindi la compromissione della capacità riproduttiva.

Diversi Autori hanno suggerito come terapia d'elezione quella medica, principalmente con Metotrexate

per via sistemica e/o locale (34, 35).

Si è visto che il trattamento con la singola dose di metotrexate ha successo specialmente nelle pazienti con dosaggio sierico della Beta-HCG < 5000 IU/L (36, 37). Questo tipo di trattamento può essere attuato in una paziente emodinamicamente stabile, con "scar pregnancy" non complicata da rottura, ad un'epoca di gestazione < alle 8 settimane (38).

Un'altra possibilità di trattamento medico consiste nell'iniezione locale di metotrexate con o senza cloruro di potassio, sotto guida ecografica per via transvaginale o transaddominale. L'approccio transvaginale per la minore distanza con la camera gestazionale e il minor rischio di lesione della vescica risulta comunque il più appropriato.

Autori diversi hanno comunque suggerito che il trattamento d'elezione risulta quello combinato con iniezione sistemica e locale di metotrexate. In particolare in un recente studio di Rotas et al. del 2006 (39) si è visto come sia il trattamento con metotrexate sistemico sia quello locale presi singolarmente possono avere un certo numero di insuccessi con eventuali complicanze, mentre il trattamento combinato risulta avere successo nel 100% dei casi senza complicanze.

Il management di attesa in questo di tipo di gravidanze risulta estremamente sfavorevole in quanto associato ad un alto numero di insuccessi nonché ad un elevato rischio di rottura con eventuale laparotomia ed isterectomia (40).

GRAVIDANZA INTERSTIZIALE

Il trattamento chirurgico convenzionale nelle gravidanze interstiziali è rappresentato dalla resezione cornuale e nei casi estremi dall'isterectomia. In entrambi i casi oltre ad esserci un forte impatto sulla morbilità della paziente, può verificarsi una compromissione della capacità riproduttiva.

In un recente studio sono state prese in esame 17 gravidanze interstiziali con valori sierici di beta HCG da un minimo di 32 a un massimo 31.381 IU/L, sottoposte a trattamento medico conservativo con metotrexate sistemico. Dai risultati si evince che il trattamento medico ha avuto successo nel 94% dei casi (16/17); tra questi sono stati trattati con successo anche 4 casi di gravidanza interstiziale con feto dotato di attività cardiaca e nel 35% (6/17) dei casi è stato necessario ripetere una seconda somministrazione di metotrexate sistemico (23).

GRAVIDANZA ETEROTOPICA

Il management della gravidanza eterotopica risulta ancora controverso. Generalmente dopo la diagnosi, la componente ectopica, quando tubarica, viene trattata chirurgicamente per via laparoscopica. In particolare quando la diagnosi e il trattamento laparoscopico sono veloci l'outcome di queste gravidanze è positivo (41).

Nei rari casi di gravidanza eterotopica con componente ectopica interstiziale o cornuale, alcuni autori hanno proposto l'iniezione ecoguidata di cloruro di potassio nel sacco gestazionale. Si è visto infatti che questa metodica minimamente invasiva non compromette la regolare evoluzione della componente intrauterina (42).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico è riservato alle pazienti che hanno controindicazioni o rifiutano il trattamento medico, nonché nei casi di pazienti emodinamicamente instabili e di fallimento della terapia medica (2).

Il gold standard nel management chirurgico è oggi rappresentato dal trattamento laparoscopico, sia esso conservativo o demolitivo.

In tre studi randomizzati è stato visto che il trattamento laparoscopico rispetto a quello laparotomico è associato ad un costo minore, minor tempo chirurgico, minor sanguinamento, ridotti tempi di ospedalizzazione e durata della convalescenza (43, 44, 45). Inoltre le pazienti sottoposte alla laparoscopia sviluppano meno aderenze rispetto a quelle sottoposte alla laparotomia (19% vs 64%) (46).

La scelta del tipo di trattamento, conservativo con la salpingostomia o demolitivo con la salpingectomia, dipende da diverse valutazioni sia pre che intraoperatorie.

Quelle preoperatorie dipendono dal desiderio di prole della paziente e anche dal rischio di eventuali recidive; quelle intraoperatorie dipendono dallo stato della tuba controlaterale, dalla localizzazione e dalle dimensioni della gravidanza ectopica e soprattutto dalla possibilità di emostasi.

La salpingostomia (rimozione della gravidanza attraverso una piccola incisione sulla parete tubarica) è la tecnica di scelta nelle pazienti desiderose di conservare la loro capacità riproduttiva, tuttavia questa metodica ha il rischio di un'incompleta rimozione del tessuto trofoblastico con rilievo di alti livelli sierici di

Beta HCG nel periodo post-operatorio. In una recente review della letteratura sono stati messi a confronto due studi che includevano 165 pazienti emodinamicamente stabili con gravidanza tubarica non rotta sottoposte a salpingostomia laparoscopica o laparotomica. I risultati mostrano che la salpingostomia laparoscopica è meno efficace di quella laparotomica nella rimozione della gravidanza ectopica (47).

La salpingectomia è comunque necessaria nelle donne con sanguinamento non controllabile, nelle gravidanze ectopiche ricorrenti, nelle salpingi fortemente danneggiate e nelle gravidanze con sacco ectopico di diametro maggiore ai 5 cm (48).

Diversi studi randomizzati hanno messo in luce come, in pazienti selezionate, il trattamento medico con metotrexate possa essere efficace tanto quanto quello chirurgico con salpingostomia laparoscopica (49, 50). I due trattamenti risultano ugualmente efficaci per la conservazione della capacità riproduttiva della paziente; tuttavia i livelli sierici della Beta HCG decrescono molto più velocemente dopo il trattamento chirurgico. Si è visto inoltre, che il trattamento con metotrexate è molto meno costoso rispetto a quello chirurgico; questo è valido in assoluto solo quando i livelli sierici iniziali di Beta HCG siano < a 1500 IU/L (51).

OUTCOME RIPRODUTTIVO

La capacità riproduttiva delle pazienti con pregressa gravidanza ectopica tubarica e il rischio di recidiva dipendono da numerosi fattori tra cui: approccio terapeutico, localizzazione della gravidanza extrauterina, anamnesi della paziente (pregressa storia di infertilità, pregresso utilizzo di IUD, pregressa gravidanza extrauterina, età). In un recente studio sono state prese in esame 93 donne con pregressa gravidanza extrauterina e si è visto che nell'81,7% dei casi sono riuscite ad ottenere una gravidanza; nell'81,2% dei casi si trattava di una gravidanza intrauterina mentre nel 18,7% di una gravidanza extrauterina (52).

Diversi studi hanno analizzato, inoltre, la percentuale di pervietà tubarica durante la sonosalpingografia, nelle pazienti con pregressa gravidanza extrauterina. Si è visto il 77-82% delle pazienti trattate con metotrexate sistemico in singola dose aveva pervietà tubarica; questo risultato risulta paragonabile alle pazienti sottoposte a salpingostomia (53). Infatti, analizzando la fertilità di donne con pregressa gravidanza extrau-

terina, ampi studi retrospettivi non hanno messo in luce differenze significative tra il trattamento medico e quello chirurgico (54).

CONCLUSIONI

La GE rappresenta una condizione potenzialmente letale, soprattutto perché se non riconosciuta e prontamente trattata, può essere causa di emorragia interna e shock ipovolemico, dovuti alla rottura dell'organo su cui è impiantata. La diagnosi si basa

fondamentalmente oltre che sull'esame clinico anche sul dosaggio ematico della Beta HCG e sull'ecografia transvaginale. In particolare quest'ultima ha assunto negli anni un ruolo sempre più importante nella diagnosi precoce della GE e questo non solo può salvare la vita alla paziente, ma anche ridurre il numero di interventi chirurgici, permettendo l'utilizzo di terapie conservative mediche come il Methotrexate. Questo è fondamentale nella possibilità di preservare la capacità riproduttiva della paziente, soprattutto nelle gravidanze ectopiche non tubariche.

BIBLIOGRAFIA

1. 'Why Mothers Die', Triennial Report 2000–2002. Confidential Enquiry into Maternal Deaths, UK.
2. Murray H, Baakdah H, Bardell T, et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JCMA* 2005; 173 (8).
3. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 420-430.
4. Kadar B, Funk A, Romero R. The discriminatory hCG zone. Its use in sonographic evaluation of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 50: 156-165.
5. Cacciatore B, Stenman U, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with discriminatory serum hCG level of 1000 IU/L (IRP). *J. Obstet Gynaecol* 1990; 97: 904.
6. Jurkovic D, Bourne TH, Campbell S, et al. The diagnosis of ectopic pregnancy using transvaginal color flow imaging. *Fertil Steril* 1992; 57: 68-73.
7. Jurkovic D, Marvelos D. Catch me if you sca: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstet and Gynecol* 2007; 30: 1-7.
8. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound in Obstet and Gynecol* 1996; 8:373-380.
9. Rimes HG, Nosal RA, Gallagher JC. Ovarian pregnancy: a series of 24 cases. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 174.
10. Fylstra DL, Pound-Chang T, Miller MG, et al. Ectopic pregnancy within a caesarean delivery scar: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 302-304.
11. Hemminik E, Merilainen J. Long term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies and placental problems. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1569-1574.
12. Vial Y, Petignat P, Hohfeld P. Pregnancy in a Cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 592-593.
13. Hertz RH, Timor-Tritsch IE, Sokol RJ, et al. Diagnostic studies and fetal assessment in advanced extrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 63-65.
14. Stanley JH, Horger EO III, Fagan CJ, et al. Sonographic findings in abdominal pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147: 1043-1046.
15. Hablin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995; 10: 1223-1227.

16. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, et al. The expectant management of women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 231-236.
17. Chin HY, Chen FP, Wang CJ, et al. Heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization-embryo transfer. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 86: 411-416.
18. Cheng PJ, Chueh HY, Qiu JT. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1195-1198.
19. Garcia Oliveira F, Abdelmassih V, Eigenheer AL, et al. Rare association of ovarian implantation site for patients with heterotopic and with primary ectopic pregnancy after ICSI and blastocyst transfer. *Hum Reprod* 2001; 16: 2227-2229.
20. Elson J, Tailor A, Banerjee S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 552-556.
21. Bernstein HB, Thrall MM, Clark WB. Expectant management of intramural ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 826-827.
22. Seow KM, Hsieh BC, Tsai YL, et al. Expectant management of a cornual pregnancy followed up by serial transvaginal color power Doppler angiography and serum beta human chorionic gonadotropin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1221-1224.
23. Jermy K, Thomas J, Doo A, et al. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004; 111: 1283-1288.
24. Kirk E, Condous G, Haider Z, et al. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 430-437.
25. Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1759-1765.
26. Erdem M, Erdem A, Arslan M, et al. Single dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 201-204.
27. Lipscomb GH, Mc Cord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341: 1974-1978.
28. Nazak A, Gervaise A, Bouyer J, et al. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 181-185.
29. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004; 82: 1374-1378.
30. Ransom MX, Garcia AJ, Bohrer M, et al. Serum progesterone as a predictor of success in the treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1033-1037.
31. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, et al. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1995; 10: 2719-2722.
32. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing 'single dose' and 'multidose' regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 778-784.
33. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Hum Reprod* 1998; 12: 2636-2642.
34. A. Ash, A. Smith, D. Maxwell. Caesarean scar- pregnancy. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 114: 253-263.
35. Seow KM, Huang LW, Lin H, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 247-253.
36. Shufaro Y, Nadjari M. Implantation of a gestational sac in a caesarean section scar. *Fertil Steril* 2001; 75: 1217.
37. Ravhon A, Ben-Chetrit A, Rabinowitz R, et al. Successful methotrexate treatment of a viable pregnancy within a thin uterine scar. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 628-629.
38. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, et al. Ectopic pregnancies in a caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 515-523.
39. Rotas MA, Haberman S, Levgur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107(6): 1373-1381.
40. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 220-227.
41. Louis-Sylvestre C, Morice P, Chapron C, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis and management of heterotopic pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 1100-1102.
42. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 420-423.
43. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991; 55: 911-915.

44. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, et al. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992; 57: 1180-1185.
45. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, et al. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989, 73: 400-404.
46. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, et al. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 343-348.
47. Hajenius PJ, Mol BWJ, Bossuyt PMM, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.
48. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67: 421-433.
49. Hajenius PJ, Mol BWJ, Engelsbel S, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 774-779.
50. Fernandez H, Yves Vincent SC, Pauthier S, et al. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998; 13: 3239-3243.
51. Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1998; 70: 511-517.
52. Gervaise A, Mason L, de Tayrac R, et al. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril* 2004; 82: 304-308.
53. Tolaymat LL, Brown TL, Maher JE, et al. Reproductive potential after Methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. *J Reprod Med*, 1999, 44:335-338.
54. Strobel N, Mariani E, Ferrari L, et al. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med* 2000; 45: 803-807.