

# MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA EXTRAUTERINA: STUDIO RETROSPETTIVO SU 87 CASI CONSECUTIVI

Tito Silvio Patrelli; Laura Franchi; Salvatore Gizzo; Roberto Berretta;  
Martino Rolla; Paolo Maniglio; Giovanni Piantelli; Dandolo Gramellini;  
Alberto Bacchi Modena; Giovanni Battista Nardelli

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e di Neonatologia Università degli Studi di Parma, Parma, ITALY

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Tito Silvio Patrelli

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e di Neonatologia U.O. di Ginecologia e Ostetricia

Viale Gramsci, 14, 43100 Parma (PR) Italia

tel: +39 339 2817381 +39 0521 702434; fax: +39 0521 290508; e-mail: titosilvio.patrelli@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction** Ectopic pregnancies represent an obstetrics emergency, but remarkable difficulties are encountered in diagnosing them. Though its characterization is crucial to define the proper management, whether surgical, medical (with Methotrexate) or expectant. **Methods** This study contains a retrospective analysis of patients, diagnosed with ectopic pregnancy, in the Department of Obstetrics and Gynecology of the Parma University Hospital between 2005 and 2007. A total of 87 patients were enrolled in the study. For every patients data concerning general characteristics,  $\beta$ -hCG levels, clinical and ultrasonographic features and especially on the treatment performed were collected. We divided our patients into six groups according with the therapeutic management adopted with the aim of identifying available parameter to be used for therapeutic counseling in patients with diagnosis of ectopic pregnancy. **Results** Previous abdominal surgical interventions or ectopic pregnancies are confirmed to be important risk factors. In most cases, surgical treatment was performed, only 7 patients were successfully treated with Methotrexate. They showed significant lower levels of  $\beta$ -hCG in comparison with the one of the patients treated by immediate surgery. The endometrial thickness in patients treated by medical treatment was not significant different from the one of surgical-treated patients. The incidence of adnexial mass or free fluid in the pouch of Douglas was similar in the different groups. **Conclusion** Patients with  $\beta$ -hCG levels <600mUI/ml show 7 points lower risk to undergo surgical interventions. As reported in literature medical treatment should be proposed if  $\beta$ -hCG levels are below 3000mUI/ml.

**Key words:** *ectopic pregnancy; diagnosis; BHCG; methotrexate; surgery*

## RIASSUNTO

**Introduzione** La gravidanza extrauterina (GEU) rappresenta un'emergenza ostetrica di rilievo di non semplice diagnosi, ma la cui definizione è cruciale ai fini di un corretto indirizzo terapeutico, il quale può constare di intervento chirurgico, terapia medica con Methotrexate, condotta di attesa. **Materiali e Metodi** Sono state esaminate retrospettivamente le cartelle delle pazienti con diagnosi di GEU negli anni dal 2005 al 2007, per ognuna sono stati raccolti dati riguardanti le caratteristiche generali, le condizioni cliniche e al trattamento effettuato. Le pazienti sono state suddivise in 6 Gruppi in funzione del trattamento adottato allo scopo di individuare i parametri validamente utilizzabili nel counselling terapeutico. **Risultati** Si conferma come fattore di rischio importante per GEU una pregressa chirurgia addominale, e una pregressa gravidanza ectopica. Le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico (in prima o in seconda istanza) sono state la maggioranza. Solo 7 su 87 sono state trattate con successo con Methotrexate. Tali pazienti presentavano livelli di  $\beta$ -hCG significativamente inferiori rispetto alle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico immediato. Lo spessore endometriale, ha mostrato valori inferiori nelle pazienti sottoposte a terapia medica pur senza raggiungere la significatività statistica. Il riscontro di massa annessiale o di falda di liquido libero nel Douglas hanno mostrato incidenza sovrapponibile nei diversi gruppi. **Conclusioni** Pazienti con valori di  $\beta$ -hCG <600mUI/ml hanno un rischio 7 volte inferiore di andare incontro ad intervento chirurgico. Come riportato in letteratura un cut-off di 3000mUI/ml di  $\beta$ -hCG per l'attuabilità di un trattamento medico è plausibile.

**Parole chiave:** *gravidanza extrauterina; diagnosi; BHCG; methotrexate; chirurgia*

## INTRODUZIONE

La gravidanza extrauterina (GEU) rappresenta un'emergenza ostetrica di notevole rilievo la cui diagnosi tempestiva risulta cruciale sia in termini terapeutici che prognostici.

L'incidenza annuale è di 16 casi su 10000, con un trend di crescita nelle ultime tre decadi.<sup>1</sup>

Il maggiore fattore di rischio è rappresentato da tutte quelle condizioni che determinano un'alterazione della morfologia e della funzionalità tubarica quali pregressi interventi chirurgici addominali, in particolare alle tube, malattia infiammatoria pelvica (e utilizzo di IUD) o pregressa gravidanza extra uterina.<sup>2</sup>

Porre diagnosi di Gravidanza extrauterina ed indirizzare l'iter terapeutico risulta tutt'altro che scontato eppure cruciale.<sup>3</sup>

Il quadro clinico appare assai variegato, da quadri asintomatici a quadri di addome acuto con shock emodinamico. Anche l'esame incrociato dei livelli della subunità  $\beta$  della gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG) e riscontri ecografici spesso può risultare non dirimente, in quanto per livelli inferiori alle 1500-2000mUI/ml di  $\beta$ -hCG è possibile non visualizzare la camera gestazionale in utero anche in una normale gravidanza evolutiva.<sup>4,5</sup>

Diversi parametri sono stati proposti al fine di indirizzare l'iter diagnostico-terapeutico nella paziente con sospetta GEU, livelli  $\beta$ -hCG, spessore endometriale, presenza di falda liquida o di immagine ecografica sospetta per gravidanza annessiale (*tubal ring*, formazione anecogena con orletto iperecogeno). Sulla base di una valutazione complessiva dei suddetti parametri e delle aspettative in termini di fertilità della paziente è possibile indirizzarla verso un trattamento chirurgico o qualora le condizioni lo consentano ( $\beta$ -hCG <3000mUI/ml, assenza di addome acuto) verso un trattamento medico con Methotrexate (50 mg/m<sup>2</sup>) e controlli seriati della  $\beta$ -hCG (in 4<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> giornata),<sup>6</sup> che ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella della chirurgia.<sup>7</sup>

Qualora le condizioni della paziente si presentino stabili, con sintomatologia minima, presenza di formazione annessiale al di sotto dei 40-50mm, falda di liquido libero nel Douglas inferiore ai 50-100ml e livelli di  $\beta$ -hCG <1000mUI/ml, è consigliabile una condotta di attesa.

Scopo dello studio è stata la valutazione dei criteri di eleggibilità al trattamento conservativo alla luce dei dati emersi dall'analisi retrospettiva delle pazienti prese in esame.

## MATERIALI E METODI

Sono state valutate retrospettivamente tutte le pazienti con diagnosi di gravidanza extrauterina ospedalizzate presso la Sezione di Ginecologia e Ostetricia del Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e di Neonatologia dell'Università degli Studi di Parma nel periodo compreso tra il 01/01/2005 e il 31/8/2007, per un totale di 87 donne. In 81 casi la localizzazione delle gravidanze era tubarica, in 3 angolare, in 2 interstiziale e in 1 ovarica.

La diagnosi di gravidanza extrauterina è stata posta in base a criteri clinici (dolore pelvico, metrorragia, addome acuto), ecografico (spessore endometriale, falda liquida, immagini sospette per gravidanza extrauterina) e biochimici (dosaggio  $\beta$ -hCG, emoglobiemia).

Dalla consultazione delle cartelle cliniche sono state ricavate dati relativi alla paziente e alla sua condizione clinica. Si è tenuto conto di età, parità e anamnesi personale, con particolare riferimento a presenza di poliabortività, pregresse gravidanze ectopiche, precedenti interventi di chirurgia addominale.

Sono stati analizzati i sintomi presentati dalle pazienti al momento della diagnosi, l'epoca gestazionale, anamnesticamente determinata, il livello della  $\beta$ -hCG, i riscontri ultrasonografici e il conseguente trattamento intrapreso in base a tali parametri.

La tipologia di trattamento scelta è stato anche il discrimine sulla base di cui si è suddiviso il totale delle pazienti in 6 sottogruppi: pazienti per le quali è stato previsto un approccio chirurgico immediato entro le prime 24 ore dalla diagnosi (Gruppo A), o differito, dopo le prime 24 ore (Gruppo B); pazienti, invece sottoposte a terapia medica con Methotrexate con successo (Gruppo C) o meno (Gruppo D); pazienti a cui è stata proposta una condotta d'attesa che si è conclusa con la risoluzione spontanea della gravidanza extrauterina (Gruppo E) o viceversa con il successivo inevitabile ricorso al trattamento chirurgico (intendendosi per successo un calo della  $\beta$ -hCG al di sotto delle 5mUI/ml).

Mediante tale suddivisione è stato possibile evidenziare le differenze clinico-laboratoristiche delle pa-

zienti avviate alle diverse tipologie di trattamento. L'analisi statistica è stata eseguita mediante SPSS per Windows (Versione 17). Sono stati utilizzati metodi convenzionali di statistica descrittiva. È stato eseguito Chi quadrato e l'Analisi della Varianza. Per l'esame ecografico è stata utilizzata un trasduttore transvaginale da 7,5 MHz (Voluson, GE Healthcare, USA).

## RISULTATI

L'età media era di 32 anni (range 20-44). L'epoca gestazionale media, anamnesticamente determinata, era di 6 settimane + 2 giorni. Nove pazienti (10,35%) presentavano in anamnesi una pregressa GEU, per due di queste si trattava della III e IV gravidanza extrauterina, raggiungendo un totale di 12. Di queste 6 risoltesi spontaneamente, 6 trattate chirurgicamente in videolaparoscopia (5 salpingectomie, 1 salpingotomia).

Le pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale erano 38, mentre 8 presentavano in anamnesi pregresso riscontro di fibromatosi uterina.

Delle 87 pazienti in esame, 7 avevano ottenuto la gravidanza con tecniche di procreazione medicalmente assistita, per infertilità da fattore tubarico, e 10 presentavano riscontro di poliabortività. (Tabella 1.)

Per quanto concerne la sintomatologia al momen-

to della ospedalizzazione, 74 pazienti presentavano algie pelviche e metrorraggia variamente associate. In 8 pazienti il quadro clinico di presentazione è stato quello dell'addome acuto/subacuto accompagnato da shock ipovolemico, mentre in 5 pazienti non era presente alcun sintomo, ma riportavano un gravindex/dosaggio sierico di  $\beta$ -hCG oltre i limiti di norma.

Il totale delle pazienti con positività al test della gonadotropina corionica umana su siero o su urine precedente alla prima osservazione è stato di 49 (Tabella 2).

La scelta della tipologia di intervento è stata effettuata sulla base del riscontro dei parametri ematochimici ( $\beta$ -hCG, emoglobina) ed il referto della prima valutazione ecografica (spessore endometriale, presenza di flada liquida e massa annessiale), dalla quale veniva escluso però, in quanto non determinante, il riscontro di una pseudocamera, presente in 5 casi su 87.

I valori di tali parametri sono riassunti in Tabella 3. Le pazienti avviate verso un trattamento chirurgico sono state 57, 37 con intervento immediato e 20 con intervento differito (oltre 24 ore). In 9 pazienti si sono dovute attuare procedure chirurgiche addizionali: 5 adesiolisi, 2 ovaroplastiche, 1 miomectomia, 1 isterosuzione.

La terapia medica con Methotrexate è stata adottata in 13 pazienti: in 12 casi in singola dose e in 1 caso con una successiva somministrazione a distanza di 7 giorni.

Il trattamento ha avuto successo in 7 pazienti; in 2 casi la terapia è stata coadiuvata da una videolaparoscopia.

**Tabella 1.**

<b>Età</b>	
- mediana	32
- range	20-44
<b>Etnia</b>	64 (73,6%)
- caucasica	19 (21,8%)
- africana	3 (3,5%)
- sud-americana	1 (1,1%)
- asiatica	
<b>Nullipare</b>	29 (33,3%)
- nulligravide	28 (32,2%)
<b>Epoca gestazionale alla diagnosi</b> (settimane + giorni)	6 + 2
- mediana	2+2 - 9+5
- range	
<b>Fattori anamnestici</b>	10 (11,5%)
- poliabortività	9 (10,3%)
- pregressa GEU	31 (35,%)
- pregressa chirurgia addominale	

**Tabella 2.**

Presentazione clinica	Pazienti	
	N.	%
Dolore pelvico	32	36,8
Metrorraggia	19	21,8
Dolore pelvico + metrorraggia	23	26,4
Addome acuto/subacuto	8	9,2
Nessun sintomo	5	5,8
Positività della $\beta$ -hCG precedente al ricovero	49	56,3

**Tabella 3.**

Parametro	Gruppo pazienti					
	A n.37	B n.20	C n.7	D n.6	E n.15	F n.2
$\beta$ -hCG						
- mediana	4093,5	1654	2508	3903,6	440,9	1665,5
- range	241 - 178294	53 - 25391	1167 - 5315	569 - 16726	0,46 - 2559	1631 - 1700
HCG						
- mediana	12,0	12,5	13,5	12,7	12,4	13,1
- range	8,1 - 15,1	10,6 - 14,8	12,6 - 14,9	11,2 - 14	10 - 14,8	12,8 - 13,4
Spessore endometriale						
- mediana	10	12	7	10	9	3,5
- range	3 - 22	5 - 25	3 - 17	6 - 20	3 - 21	3 - 4
Presenza di falda liquida	14 (37,8%)	12 (60,0%)	3 (50%)*	1 (20,0%)**	8 (57,1%***)	1 (50%)
Massa annessiale	35 (94,6%)	18 (90,0%)	7 (100%)	5 (83,3%)	13 (86,6%)	2 (100%)
Pseudocamera	4 (10,8%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\* Dati disponibili solo in 6 pazienti

\*\* Dati disponibili solo in 5 pazienti

\*\*\* Dati disponibili solo in 14 pazienti

scopia diagnostica e da un'isteroscopia operativa con biopsia della mucosa endometriale. In 6 casi la terapia medica non ha dato l'esito sperato, o è insorta sintomatologia acuta, e si è reso necessario il ricorso al trattamento chirurgico (5 salpingectomie laparoscopiche e una laparotomia con resezione angolare).

Le pazienti avviate verso un trattamento di natura conservativa, di attesa, sono state 17, di cui 15 con successo e 2 sottoposte necessariamente in seguito, a salpingectomia laparoscopica.

In totale il trattamento chirurgico, che fosse immediato, differito, in seguito a terapia con Methotrexate o ad attesa, si è reso necessario in 65 pazienti.

## DISCUSSIONE

Se in passato il trattamento di una gravidanza extrauterina era necessariamente chirurgico, al giorno d'oggi il trattamento medico e conservativo della GEU costituiscono una chiara alternativa, con il notevole vantaggio di evitare procedure chirurgiche invasive e di non avere effetti nocivi sul potenziale riproduttivo futuro. I capisaldi della diagnosi sono i caratteri clinici, i livelli di  $\beta$ -hCG e i riscontri ultrasonografici i dati della presente casistica supportano

uno studio preliminare volto a delineare un inquadramento clinico-laboratoristico della sospetta gravidanza ectopica ed identificare i limiti entro cui può essere proponibile una condotta di attesa o una terapia medica.

Per quanto concerne i dati anamnestici delle pazienti, essi tendono a confermare quanto riportato dalle Linee Guida internazionali, cioè che fattori di rischio per GEU siano una pregressa chirurgia addominale, 35,6% e una pregressa gravidanza ectopica, 10,3%.

Il trattamento conservativo è stato possibile solo in 22 pazienti (25,3%), 15 del Gruppo E e 7 del gruppo C. In altri termini la condotta di attesa ha avuto successo nell'88,23% mentre la terapia medica solo nel 53,8% dei casi, questo dato contrasta con i dati riportati in letteratura che riportano una percentuale di fallimenti oscillante tra il 5 e il 15%.<sup>7-10</sup>

Cruciale resta comunque definire i criteri di eleggibilità per i diversi protocolli terapeutici.

I livelli di  $\beta$ -hCG, sono, come già riportato ampiamente in letteratura, forse il criterio più importante nel predire il fallimento o il successo del trattamento medio conservativo

Dall'analisi dei dati del nostro studio risulta che le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico imme-

diato presentavano valori mediani di  $\beta$ -hCG, significativamente superiori rispetto a quelli trattate in maniera conservativa con l'attesa, 4039,5mUI/ml *versus* 440,9mUI/ml (test dell'Analisi della Varianza).

Come riportato numerose volte in letteratura, i tassi di insuccesso nel trattamento conservativo con Methotrexate si sono rivelati più alti qualora tale procedura sia stata tentata in pazienti con valori di  $\beta$ -hCG, più elevati.<sup>11</sup>

Sulla base di queste considerazioni si è proposto un valore cut-off di  $\beta$ -hCG al fine di identificare quelle pazienti da poter destinare con ragionevole sicurezza ad una condotta di attesa o ad un trattamento conservativo.

Dai dati emersi in questo studio la scelta più razionale al fine di identificare le pazienti proponibili per un atteggiamento *wait and see* ci è parsa essere 600mUI/ml.

Infatti nel gruppo di pazienti per le quali è stata prevista una condotta di attesa (Gruppo E+F), 9 (52,9%) presentavano un valore di  $\beta$ -hCG inferiore a tale cut-off.

Fra quelle sottoposte a terapia con Methotrexate (Gruppo C+D) tale valori scendeva al di sotto del suddetto cut-off solo in 1 caso (7%) e fra quelle trattate chirurgicamente in 8 casi (14,0%). In 4 (7,0%) di questi ultimi casi si trattava comunque di pazienti in cui i riscontri ecografici, laboratoristici e clinici avevano indotto ad una condotta di attesa (Gruppo B, chirurgia differita).

Un valore di  $\beta$ -hCG inferiore a 600mUI/ml alla prima osservazione medica, infatti correla con una diminuzione del rischio chirurgico di ben 7 volte (Odds ratio = 0,131, 95% CI: 0,040-0,428;  $p < 0,0001$ ).

Per quanto riguarda il trattamento con Methotrexate, in letteratura Menon e Collins<sup>12</sup> in una importante revisione del 2007 riportano come valore soglia di sicurezza 5.000 mUI/ml anche se già le Linee Guida del Royal College of Obstetricians

and Gynecologists (RCOG)<sup>6</sup> del 2004 spostavano tale limite a 3000mUI/ml. Uno studio più recente del 2009<sup>13</sup> indica invece come limite per un successo della terapia medica, 1800mUI/ml. Nella nostra casistica le pazienti trattate con successo con terapia medica presentavano una mediana di valori di  $\beta$ -hCG di 2508mUI/ml (Gruppo C), mentre fra coloro che sono state avviate a tale procedura ma senza ottenere il risultato cercato, tale valore è stato di 3903,6 mUI/ml. Tale dati sembrano supportare le 3000mUI/ml come cut-off ideale.

All'analisi dei dati ecografici è emerso come lo spessore endometriale non possa essere utilizzato come valido discriminante fra le pazienti da indirizzare verso un trattamento chirurgico, piuttosto che verso uno conservativo. Infatti pur essendo la mediana dello spessore endometriale nelle pazienti del Gruppo C inferiore a quelle del Gruppo D e dei due gruppi chirurgici A e B, tale differenza non raggiunge la significatività statistica.

Possiamo però affermare che nelle pazienti trattate con successo con Methotrexate, i livelli mediani di spessore endometriale, risultavano lievemente superiori rispetto a quelli previsti in letteratura (7mm *versus* 6,4).<sup>14</sup>

L'incidenza di pazienti che presentavano una falda di liquido libero nel Douglas variava dal 20 al 60% nei diversi gruppi senza alcuna correlazione con la presunta gravità dello stato clinico delle pazienti motivo per cui la presenza di una falda non può essere un parametro di utilità nel counselling terapeutico. Un medesimo discorso può essere fatto per il riscontro ultrasonografico di massa annessiale che pur presentando un'incidenza notevolmente superiore non può costituire un utile discriminante fra pazienti da indirizzare verso un trattamento conservativo o chirurgico, essendo presente in tutti i gruppi in esame senza significative variazioni fra l'uno e l'altro.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bakken IJ, Skjeldestad FE. Time trends in ectopic pregnancies in a Norwegian county 1970-2004--a population-based study. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3132-6. Epub 2006 Aug 24.
2. Stucki D, Buss J. The ectopic pregnancy, a diagnostic and therapeutic challenge. *J Med Life.* 2008 Jan-Mar;1(1):40-8.
3. Lewis G, Drife J, editors. *Why Mothers Die 1997-1999. The Fifth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* London: RCOG Press;2001.
4. Mol B, Van der Veen F. Role of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1998;70:594-5.
5. Ankum W, Hajenius P, Schrevel L, Van der Veen F. Management of suspected ectopic pregnancy: impact of new diagnostic tools in 686 consecutive cases. *J Reprod Med* 1996;41:724-8.
6. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) *The management of tubal pregnancy. Guideline No.21, May 2004*
7. Lipscomb G, Bran D, McCord M, Portera J, Ling F. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1354-8.
8. Lipscomb G, McCord M, Stovall T, Huff G, Portera S, Ling F. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
9. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6):1584-7.
10. Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Al-Harmi JA, AlSalili MB, Adwani AA, Ibrahim ME. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:181-3.
11. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oç A, Bibero lu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(4):201-4.
12. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):481-4.
13. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2009 Oct;92(4):1203-7. Epub 2008 Oct 11.
14. Lim JE, Kim T, Lee NW et al. Ultrasonographic endometrial features in tubal pregnancy: are they predictive factors of successful medical treatment? *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(5):714-9.