

## Dalla gravidanza a sede indeterminata alla gravidanza extrauterina: condotta clinica ed esperienza personale

E. FUSCO<sup>1</sup>, F. FUSCO<sup>1</sup>, A. GUADAGNINO<sup>1</sup>, L. LIMONGELLI<sup>1</sup>, G. TREZZA<sup>1</sup>, G. CARLOMAGNO<sup>2</sup>

**RIASSUNTO:** Dalla gravidanza a sede indeterminata alla gravidanza extrauterina: condotta clinica ed esperienza personale.

E. FUSCO, F. FUSCO, A. GUADAGNINO, L. LIMONGELLI, G. TREZZA, G. CARLOMAGNO

*Gli Autori analizzano il periodo intercorrente tra la positività del test di laboratorio e l'eventuale osservazione ecografica di una camera gestazionale in utero.*

*L'utilizzo di tecnologie sempre più evolute e il lavoro di gruppi di sanitari qualificati permette di monitorare attentamente questa fase della gravidanza prevenendo ed eliminando rischi per la salute e, talora, la vita della gestante.*

*Sono riassunte le più recenti acquisizioni nella condotta clinica della gravidanza a sede indeterminata (Pregnancy of Unknown Location - PUL) e le più recenti evoluzioni nella gestione della Gravidanza ExtraUterina (GEU), patologia che non sempre riscontra univocità di trattamento nelle diverse realtà organizzative. Invece, l'adozione di un management collaudato e basato sull'evidenza può servire a uniformare la condotta degli operatori su un percorso diagnostico e terapeutico efficace.*

**SUMMARY:** From pregnancy of unknown location to ectopic pregnancy: clinical management and personal experience.

E. FUSCO, F. FUSCO, A. GUADAGNINO, L. LIMONGELLI, G. TREZZA, G. CARLOMAGNO

*During the period of time between positive pregnancy test and ultrasound, evidence of intrauterine gestational sac is analysed. Modern technologies and qualified staff can achieve a close monitoring of this period of gestation to prevent or eliminate risks for women's health, or life. Recent trends in managing pregnancies of unknown location (PUL) and ectopic pregnancies (EP) conditions that often find different treatment in different centres were reviewed. On the contrary, evidence based on diagnostic and therapeutic pathway, may grant an efficient and shared management.*

**KEY WORDS:** Gravidanza a sede indeterminata - Gravidanza extrauterina.  
Pregnancy of unknown location - PUL - Ectopic pregnancy - EP.

### Premessa

Per definizione la gravidanza a sede indeterminata (*Pregnancy of Unknown Location*, PUL) è una condizione clinica caratterizzata da positività del test di gravidanza, assenza di segni ecografici di gravidanza intra- o extra-uterina e assenza di residui trofoblastici in cavità uterina. La PUL ha un'incidenza dell'8-31% nell'utenza di una "early pregnancy unit" ed è in au-

mento a causa dell'utilizzo di test di gravidanza e di ecografi con sonda vaginale sempre più sensibili. Ulteriore causa di PUL è il ricorso sempre più frequente ai trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) (15). La PUL occupa il quarto posto tra le cause di morte materna (9% delle morti) e costituisce l'80% delle morti materne nel I trimestre di gestazione, con una incidenza in aumento negli ultimi 25 anni (19). Per la diagnosi sono indispensabili l'ecografia trans vaginale e i test biochimici per la ricerca della Beta-HCG. L'ecografia studia il canale cervicale, la cavità uterina, le ovaie e l'area periovarica, individua il lato del corpo luteo, analizza il cavo del Douglas per l'eventuale presenza di liquido e ricerca eventuali punti dolenti in risposta alla pressione esercitata sulla sonda.

<sup>1</sup> A.O.R.N. "G. Rummo", U.O.C. Di Ginecologia e Ostetricia, Benevento  
<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Sapienza Università di Roma

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Nello studio ecografico va distinta una camera gestazionale da uno pseudosacco, una gravidanza cervicale da residui trofoblastici in espulsione, e va cercata la localizzazione di un'eventuale gravidanza tubarica ricercando le immagini ecografiche note come "Tubal Mass" o "Tubal Ring"; va sempre ricercata anche la gravidanza eterotopica, che ha un'incidenza di 0,004-0,003% (15).

Con i test biochimici si dosa l'HCG prodotta dal trofoblasto, il cui valore è direttamente proporzionale alla quantità e all'attività di questo tessuto (6).

Il rilievo di una camera gestazionale in cavità uterina con l'ecografia transvaginale è possibile a circa 35 giorni di età gestazionale e con un valore discriminatorio di Beta-HCG di 1000 mUI/mL (non dimenticando che l'attendibilità del valore discriminatorio dipende dalla maggiore o minore definizione dell'ecografo, dalla sensibilità dei kit in uso nel singolo laboratorio e dalla probabilità di gravidanza plurima se vi è stato un trattamento di PMA con transfer di più embrioni).

In una gravidanza intrauterina in regolare evoluzione, l'incremento normale del valore di Beta-HCG è del 65% dopo 48 ore. Una diminuzione della Beta-HCG di almeno il 15% dopo 24 ore richiede un dosaggio bisettimanale. Un dosaggio settimanale è richiesto se lo stesso decremento del 15% si verifica a distanza di 48 ore. La diminuzione del valore è indice di una "Failing PUL" ed il rilievo ci supporta nella scelta di una condotta conservativa consistente nel monitoraggio ecografico e di laboratorio.

In caso di interruzione della gestazione, i dosaggi continueranno a diminuire settimanalmente fino all'azzeramento; se a distanza di 48 ore la Beta-HCG varia tra -15% e +65% non si può escludere una GEU; in tal caso è richiesto un ulteriore dosaggio ed un'ecografia transvaginale dopo 48 ore.

Il dosaggio del progesterone è utile per valutare la vitalità della gravidanza ma non per individuare la sua sede: valori minori di 20 nmol/L (7ng/L) sono indice di "Failing PUL", mentre valori maggiori di 60nmol/L (20ng/L) sono indice di "Viable IUP" con un'attendibilità, rispettivamente, superiore al 95% e all'80% (15).

La gestione della PUL non prevede l'esame di cavità uterina, né una laparoscopia diagnostica; essa deve essere conservativa ed ambulatoriale, condotta da un'équipe medica multidisciplinare che abbia la possibilità di poter eseguire ecografie transvaginali e dosaggi della Beta-HCG in qualunque ora della giornata, con pari disponibilità da parte della paziente ad astenersi da rapporti sessuali e da attività fisica.

Al termine del percorso diagnostico, la PUL può rientrare (20%) e può definirsi il quadro di una Gravidanza IntraUterina - GIU - (40%) o di una Gravidanza ExtraUterina - GEU- (40%) (15).

La gravidanza extrauterina è per definizione una gestazione in cui l'embrione si può annidare nella tuba di Falloppio (97%), sull'ovaio, nell'addome o nella cervice uterina (4, 10, 11, 13); nelle gravidanze tubariche la sede ampollare è la più frequente (80%), nel 12% dei casi la GEU è nell'istmo, nel 5% nella fimbria e nel 3% è intramurale o cornuale.

L'incidenza delle GEU è quadruplicata negli ultimi 3-4 decenni, passando da 4,5 casi del 1970 a 16,8 casi ogni 1.000 gravidanze nel 1987 e a 20 casi ogni 1.000 gravidanze negli ultimi anni. L'aumento delle malattie sessualmente trasmissibili con i loro esiti sono tra le cause maggiori nell'insorgenza della GEU. L'incidenza aumenta con l'età ed è più alta nelle donne di età compresa tra 35 e 44 anni. Il tasso di letalità è diminuito del 95%: dal 35,5 ogni 10.000 gravidanze ectopiche nel 1970, a 3,4 per 10.000 nel 1987. Le donne a maggior rischio di morte per gravidanza extrauterina sono quelle che si presentano con rottura tubarica ed emoperitoneo, evento presente in meno del 10% dei casi. La GEU è la principale causa di morte nel primo trimestre e rappresenta il 9% di tutte le morti per gravidanza (3, 9, 10).

La terapia della gravidanza tubarica può essere medica e chirurgica, conservativa e demolitiva. La terapia demolitiva è chirurgica laparoscopica, raramente laparotomica (4, 10, 11, 16). La salpingectomia laparoscopica trova la sua indicazione in presenza di una tuba controlaterale sana, di una tuba sede di GEU con diametro >4 cm con emorragia o rottura, di GEU ricorrente sulla stessa tuba e su richiesta della paziente.

La terapia conservativa può essere medica o chirurgica (4, 10, 13, 16). La terapia conservativa chirurgica mediante salpingotomia laparoscopica trova indicazione in presenza di tuba unica o tuba in buone condizioni con tuba controlaterale gravemente compromessa. I fattori che determinano il fallimento della terapia chirurgica conservativa sono: alto valore di HCG, HCG in aumento, alto valore di progesterone, battito cardiaco presente, spremitura della tuba, difficoltà tecniche (2). Controindicazioni alla terapia conservativa sono: sanguinamento in atto, presenza di aderenze, diametro della tuba >4cm, gravidanza intramurale, HCG > 20.000 mIU/ml (2).

La terapia conservativa medica con l'utilizzo del metotrexate (MTX) per somministrazione sistemica con dose singola o con dosi multiple ha assunto un ruolo sempre più importante, favorito dalla diagnosi definita sempre più precoce e dai buoni risultati che ne conseguono a breve e lungo termine (8, 12, 13); è indicata in donne con desiderio di fertilità o in donne che vogliono evitare un intervento chirurgico, anche se mininvasivo. È controindicata in presenza di sanguinamento in atto, di aderenze, di tuba con diametro supe-

riore a 4 cm, di gravidanza intramurale e di valori di HCG superiori a 4.000-10.000 mUI/ml.

Dopo trattamento conservativo medico, le percentuali di gravidanza in utero variano tra il 47% e il 69%, mentre le recidive di GEU variano tra il 9% e il 20%. Dopo trattamento conservativo chirurgico, le percentuali di GIU sono tra il 44% e il 67% e le recidive tra il 10% ed il 3% (1, 2, 5, 7, 14, 18, 20). Tra i fattori che non interferiscono sulla fertilità vi sono la sede d'impianto nella tuba, la rottura e il diametro della tuba e l'entità del sanguinamento intraperitoneale, mentre tra i fattori che interferiscono vi sono lo stato della tuba controlaterale, la presenza di aderenze e la pregressa storia di sterilità (2).

Si è cercato di quantificare il danno anatomico e funzionale di una tuba affetta da GEU e di obiettivarne la diagnosi senza ricorrere alla visualizzazione chirurgica dell'organo.

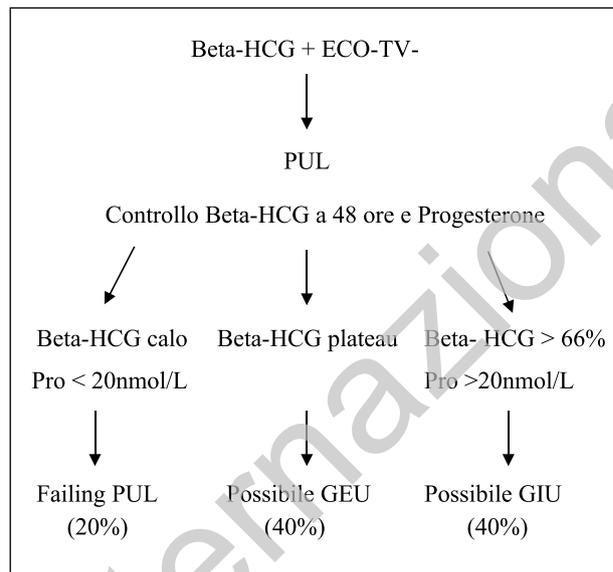
Una tuba può essere anatomicamente integra, ma funzionalmente più o meno compromessa a seconda del vario grado di lesione della sua parete da parte del trofoblasto che tende ad infiltrarla. È stata condotta una ricerca che valuta la rottura tubarica correlando lo stadio di infiltrazione, della parete uterina, l'età gestazionale, il diametro ecografico della tuba e i valori preoperatori dell'HCG. Si è constatato che lo stadio di infiltrazione, e quindi di danno, non è correlato con l'età gestazionale, né con il diametro ecografico preoperatorio della tuba sede di GEU; risulta essere invece correlato con i valori preoperatori dell'HCG ed è questo l'unico dato utile che può fornire informazioni su quanto possa essere interessata e danneggiata una parete tubarica dall'infiltrazione trofoblastica (12).

## Materiali e metodi

Per quanto riguarda il percorso diagnostico della PUL e della GEU nella nostra struttura, tutti gli operatori (medici-ostetriche e infermiere) seguono un percorso definito, avendo conoscenza della storia naturale della PUL e della GEU.

Nel concetto funzionale di "Early Pregnancy Unit" che all'occorrenza viene attivata nella struttura, vi sono le competenze ecografiche adeguate, le conoscenze dell'andamento della Beta-HCG e del progesterone, il giusto e informato rapporto da instaurare con l'utente al fine di ottimizzare la gestione del caso clinico e per conseguire il contenimento dei ricoveri, dei rischi e dei costi sanitari. Completato l'iter diagnostico, una PUL può evolvere verso una GIU o una GEU e la paziente seguirà il naturale iter di appartenenza con il relativo monitoraggio e trattamento (Tab. 1).

TABELLA 1 - FLOW CHART DELLA PUL DA L. SABELLI (15).



## Risultati e discussione

Dal 1982 ad oggi sono state trattate 320 gravidanze extrauterine. Fino al 1991 il trattamento è stato esclusivamente laparotomico demolitivo.

Dal 1992, con l'avvento della laparoscopia, il trattamento è stato demolitivo laparoscopico in una prima fase di apprendimento della tecnica, conservativo laparoscopico successivamente, restando alla laparotomia il trattamento di pochi casi con conclamata instabilità emodinamica. Dal 2002 il trattamento è sempre più conservativo, sia laparoscopico sia medico.

Dall'analisi della casistica risulta che la sede della GEU in 188 casi (59%) è stata nella tuba destra e in 132 casi (41%) in quella di sinistra. Nel 78% dei casi la sede è stata ampollare, nel 14% istmica, nel 4% fimbriata e solo in 4 occasioni intramurale.

In 85 casi, tutti del periodo pre-laparoscopico, il trattamento è stato sempre laparotomico demolitivo. Dal 1992, nei 235 casi trattati, sono progressivamente diminuiti i trattamenti laparotomici e sono aumentati quelli laparoscopici fino a ricoprirne la quasi totalità. Dei trattamenti laparoscopici, il 63% è stato conservativo e il 37% è stato demolitivo. Si è inoltre cercato di salvaguardare la funzionalità tubarica futura con alcuni accorgimenti tecnici: nella salpingotomia è stata eliminata l'elettroresezione ed è stato introdotto l'utilizzo di un bisturi endoscopico da 5 mm a lama fredda bitagliante, con lo scopo di eliminare il danno termico sulla parete e sul lume tubarico, nell'ottica di non danneggiare le strutture tubariche.

Per quanto riguarda la pervietà tubarica dopo sal-

pingotomia, il riscontro su un campione di 27 pazienti sottoposte successivamente a isterosalpingografia ha confermato che l'occlusione tubarica si correla con la rottura della tuba e la presenza di battito cardiaco, mentre non è influenzata da altri fattori quali l'emorragia intraoperatoria, l'età gestazionale e la presenza di aderenze (2, 13).

L'utilizzo della terapia medica con metotrexate è per noi recente: i primi dati sono incoraggianti, anche se in un contesto operativo di chirurghi laparoscopisti esperti si finisce inevitabilmente col guardare maggiormente agli svantaggi del trattamento medico, che oltre a richiedere una diagnosi estremamente precisa e definita necessita di un follow-up più lungo.

I risultati in termini di fertilità dopo trattamento conservativo chirurgico indicano una percentuale di gravidanza in utero del 56%, con recidive di GEU del 3%.

## Bibliografia

1. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003 Aug;110(8):765-70.
2. Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG* 2000 Un;107(6):714-21.
3. Centres for diseases control (CDC). Ectopic pregnancy—United states, 1988-1989. *MMWR* 1992;41:591-4.
4. Chapron C., Pouly JL., Wattiez A., Mage G., Canis M., Manhes H., Bruhat MA. Results of conservative laparoscopic treatment of isthmic ectopic pregnancies: a 26 case study. *Hum Reprod* 1992;7:422-424.
5. Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 Jan;75(1):8-12.
6. Condous G, Lu C, Van Huffel SV, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep;86(3):351-7.
7. Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gayffier A, Mouelhi T. Salpingectomy - the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. *Rum Repro* 1996 Un;11(6):1199-203.
8. Guarene ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Ozdemir DS, Akdag D, Haberal AF. Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency. *Fertil Steril* 2007 Nov;88(5):1288-92.
9. Lawson HW, Atrash HK, Saftlas AF, Franks AL, Finch EL, Hughes JM. Ectopic pregnancy surveillance, United States, 1970-1985. *MMWR CDC Surveill Summ* 1988 Dec;37(5):9-18. *Rep Wkly Mortal* 37:9.
10. Maymon R, Shulman A, Halperin R, Michell A, Bukovsky I. Ectopic pregnancy and laparoscopy: review of 1197 patients treated by salpingectomy or salpingotomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Sep;62(1):61-7.
11. Natale A, Bosco P, Messori P, Ciocca E, Busacca M. Management della gravidanza Tubarica: Chirurgia conservativa e demolitiva. Comunicazione al Congresso SEGI, Bologna 2009.
12. Natale A, Candiani M, Barbieri M, Calia C, Odorizzi MP and Busacca M. Pre- and Post-treatment patterns of Human Chorionic Gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of Methotrexate for Ectopic Pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2004;117:87-92.
13. Natale A, Candiani M, Betto E, Busacca M. Il moderno management della gravidanza extrauterina. *ATTI della società Italiana di Ginecologia e Ostetricia Vol. LXXXIII Relazioni e Comunicazioni.*
14. Rashid M, Osman SH., Kamal FA. Factors affecting fertility following radical versus conservative surgical treatment for tubal pregnancy *Saudi Medical Journal* 2001; Vol. 22 (4):337-341
15. Savelli L. La gravidanza a sede indeterminata. Relazione al 3° Corso di Formazione in Medicina della Riproduzione. 20-21/03/2009. Simer, Bologna.
16. Seifer DB, Gutmann JN, Grant WD, Kamps CA, DeCherney AH. Comparison of persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy versus salpingostomy at laparotomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 Mar;81(3):378-82.
17. Thorburn J, Philipson M, Lindblom B. Fertility after ectopic pregnancy in relation to background factors and surgical treatment. *Fertil Steril* 1988 Apr;49(4):595-601.
18. Vermesh M. Conservative management of ectopic gestation. *Fertil Steril* 1989 Apr;51(4):559-67.
19. Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-1999. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001.
20. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997 Mar;67(3):421-33.