

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

GRAVIDANZA ECTOPICA CERVICALE

Dott.ssa Ilaria Dal Molin



CASO CLINICO

L.E. 40 anni

An. Familiare: n.d.p.

An. Fisiologica:

Allergia a Nimesulide e Ketoprofene.

Non fumatrice. Ha assunto E/P per 4 anni in passato senza problemi.

Alvo e diuresi regolari.

An. Patologica:

- Ipotiroidismo in terapia ormonale sostitutiva con Eutirox 50 mcg/die
- PARA 2002 - 2 pregressi TC
- 2010 TC per sofferenza fetale
- 2013 TC per pregresso TC



CASO CLINICO

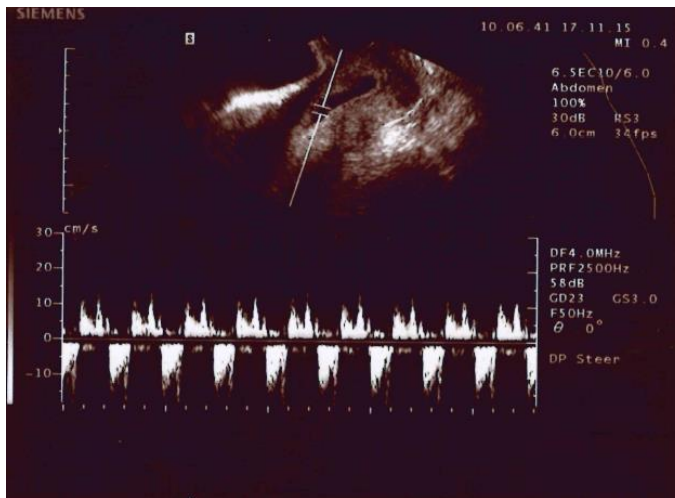
Ecografia ostetrica del 13.11.2015 (6+4 s.g.): gravidanza cervicale con CRL 2.7 mm (come 5+6 s.g.) dotato di BCE

Ecografia ostetrica del 17.11.2015: gravidanza cervicale con CRL 2.9 mm. BCE presente.

RICOVERO C/O CLINICA GINECOLOGICA ED OSTETRICA



Inizio protocollo Methotrexate multiplo + Acido folico a giorni alterni





Ecografia del 18.11.2015

Camera gestazionale a livello cervicale;
presente embrione privo di BCE – CRL
5.82 mm (6+2 s.g.)





Andamento delle Beta-HCG

Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **17/11/2015 11:10.**
Referto del : 17/11/15 13:32.

ORMONI

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **18 408,0** U/L 0,0 - 5,0

Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **19/11/2015 07:00.**
Referto del : 19/11/15 10:42.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **22 823,0** U/L 0,0 - 5,0
Commento: **Dalla 5a alla 7a settimana** 1.000- 100.000

**Protocollo
methotrexate
multiplo in atto**

Al Medico Curante :
Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **21/11/2015 07:30.**
Referto del : 21/11/15 11:51.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **21 768,0** U/L 0,0 - 5,0
Commento: **Dalla 5a alla 7a settimana** 1.000- 100.000



Ecografia del 23.11.2015

A livello cervicale materiale deciduo-ovulare disorganizzato, vascolarizzato perifericamente, delle dimensioni massime di 19 mm. Al fondo reazione deciduale massima di 15 mm.





Andamento delle Beta-HCG

Al Medico Curante :
Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **23/11/2015 07:30.**
Referto del : 23/11/15 10:50.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **10 145,0** U/L 0,0 - 5,0

Al Medico Curante :
Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **25/11/2015 08:00.**
Referto del : 25/11/15 10:08.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **4 516,0** U/L 0,0 - 5,0
Commento: **Dalla 8a alla 13a settimana** 5.000- 200.000

Al Medico Curante :
Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **27/11/2015 07:30.**
Referto del : 27/11/15 09:54.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **2 063,0** U/L 0,0 - 5,0
Commento: **Dalla 8a alla 13a settimana** 5.000- 200.000

24.11.15

**Terapia con
metilergometrina
maleato**

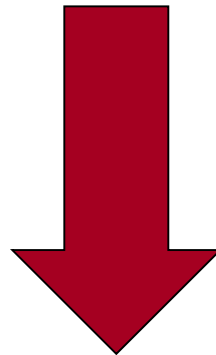


27.11.2015 ISTEROSUZIONE DELLA CAVITA' UTERINA PER RESIDUI DECIDUO- OVULARI IN GRAVIDANZA CERVICALE

Mediante isterosuttore si aspira adeguata quantita' di materiale deciduo-ovulare che si invia per esame istologico.

In ecoscopia: non residui in cavità uterina e cervicale. Si completa la procedura con apposizione a livello istmico cervicale di catetere di Foley 22 in silicone riempito con 10 ml di soluzione fisiologica.

Perdite ematiche: tracce.



28.12.2015 Rimozione catetere di Foley a livello istmico-cervicale



Isterosuzione

Al Medico Curante :
Provenienza : **CL.OST.GIN.SEZ.OST.G2**
Prelievo del : **28/11/2015 08:00.**
Referto del : 28/11/15 11:39.

S-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **942,2** U/L 0,0 - 5,0
Commento: **Dalla 8a alla 13a settimana** **5.000- 200.000**

Al Medico Curante :
Provenienza : **DRG CL.OSTETRICA G2**
Prelievo del : **07/12/2015 13:57.**
Referto del : 09/12/15 10:06.

S-total beta-HCG (Gonad.Corion.Umana) * **107,4** U/L 0,0 - 5,0
Modificati gli intervalli di riferimento il 07 dicembre 2015
Commento: **Fino alla 10a settimana** **202 - 231.000**



REGIONE DEL VENETO



AZIENDA OSPEDALIERA
PADOVA

UNITÀ OPERATIVA DI ANATOMIA PATOLOGICA

Direttore Prof. Massimo Rugge



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
PADOVA

Accettazione

30/11/2015

Refertazione

15/12/2015

Cod. Paziente

SALA OPERATORIA C - CLINICA OSTETRICA

Referto n°

Pag. 1/1

Data di nascita

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Reperto macroscopico (campione pervenuto fissato in formalina) MCP/ALM:
Materiale inviato in esame come "materiale deciduo ovulare" (peso gr 11).
Il materiale inviato si processa *in toto* per esame istologico (1-5).

Informazioni cliniche (come segnalate in richiesta):

- Residui deciduo-ovulari in paziente con gravidanza cervicale alla 8^a sg + 4 gg. PARA 2002.

DIAGNOSI

Lembi di decidua con estese aree necrotico-flogistiche ed emorragiche e con frequenti aspetti di trombosi vascolare e villi coriali con alterazioni di tipo regressivo; coesistono isolati e superficiali lembi di mucosa eso ed endocervicale (1,2,3,4,5).



GRAVIDANZA ECTOPICA

Impianto del trofoblasto
all'interno della cavità
uterina, ma in sede anomala

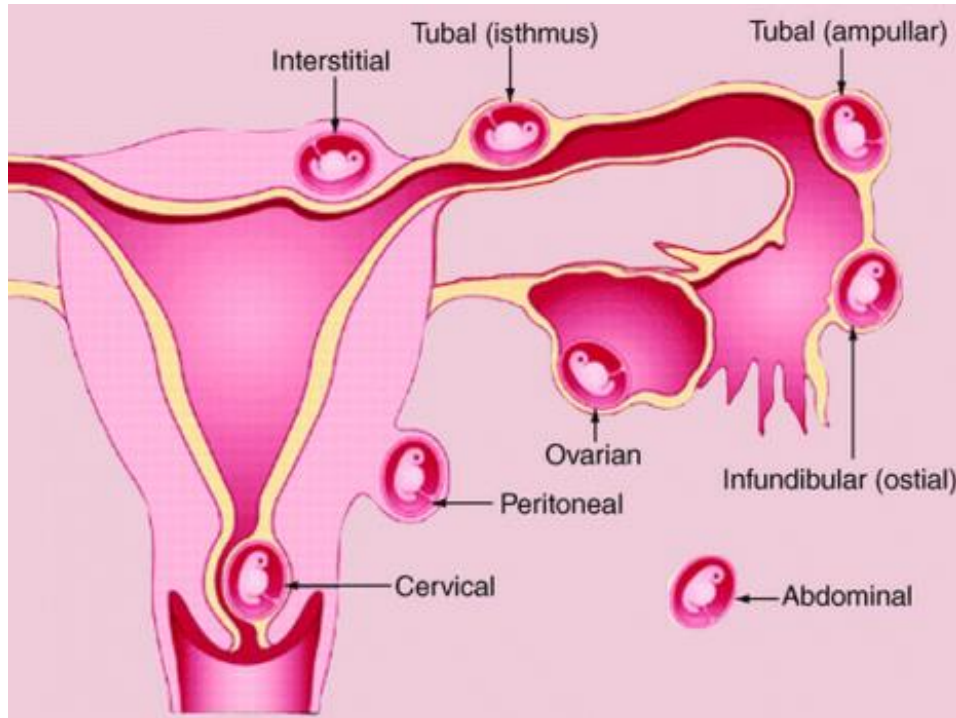
- Angolare
- Cervicale
- Su pregressa cicatrice da TC o isterotomia

VS

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Impianto del trofoblasto al di fuori
della cavità uterina

- Tubarica
- Ovarica
- Addominale/Peritoneale



Sites of ectopic pregnancies	Frequency
Tubal ampullary	70%
Tubal isthmic	12%
Fimbrial-Tubal infundibular	11%
Interstitial and cornual	2-3%
Ovarian	3%
Abdominal-Peritoneal	1%
Cervical	< 1%
Cesarean scar	< 1%

Cunningham, 2010



GRAVIDANZA CERVICALE

Gravidanza extrauterina con impianto a livello della mucosa endocervicale, al di sotto dell'orifizio uterino interno

- Incidenza: 1:9.000 gravidanze
- < 1% delle gravidanze ectopiche
- 0.1% IVF
- 3.7% gravidanze ectopiche ottenute con IVF

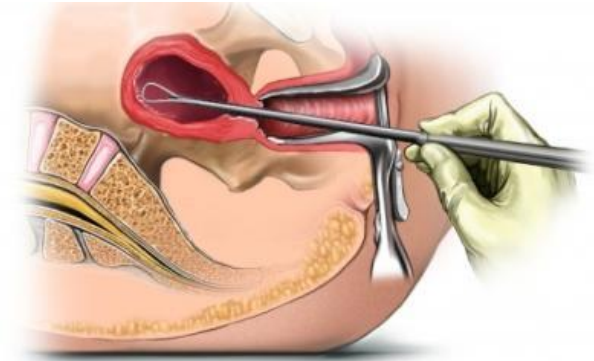
Elevatissima mortalità e morbilità

GRAVIDANZA NON EVOLUTIVA!

Fattori di rischio: poco chiari

- Pregressa dilatazione e curettage della cavità uterina
- Pregressi aborti terapeutici
- Chirurgia uterina (compreso TC)
- Tecniche di fecondazione assistita – ART
(teoria del trasporto precoce dell’oocita fecondato nel canale cervicale prima di aver acquisito la capacità di annidamento oppure in endometrio non recettivo)

- Sindrome di Ashermann
- Pregresse gravidanze ectopiche
- Età materna (?)
- IUD



Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. J Minim Invasive Gynecol Surv 1997; 52:45



Manifestazioni cliniche

- Sanguinamento vaginale
- Aborto spontaneo
- Algie pelviche, crampi (< 30%)
- Dolore addominale senza sanguinamento vaginale (raro)

- Sintomi vasomotori da ipovolemia (vertigini, sincope) fino a shock ipovolemico ed instabilità emodinamica nei casi più gravi



Diagnosi

VISITA GINECOLOGICA

Esaminazione con lo speculum:

- OUE può essere aperto, rivelando tessuto trofoblastico
- Lesione cistica a livello del labbro cervicale → invasione trofoblastica dello stroma cervicale

Visita bimanuale:

- Utero «a clessidra» → cervice soffice di dimensioni notevolmente aumentate rispetto al corpo uterino



Table 2: Performance of serum levels of β human chorionic gonadotropin (β -hCG) in identifying ectopic pregnancy and abnormal intrauterine pregnancy (IUP)

Outcome	Predictive value (95% CI), %		Likelihood ratio (+)
	Sensitivity	Specificity	
Kohn et al;²⁴ serum β-hCG level < 1500 IU/L			
Ectopic pregnancy	42 (32–52)	81 (78–82)	2.4
Ectopic pregnancy or abnormal IUP	38 (33–43)	93 (91–96)	5.8
Kaplan et al;²³ serum β-hCG level < 1000 IU/L			
Ectopic pregnancy	38 (26–51)	90 (87–93)	3.8
Ectopic pregnancy or abnormal IUP	25 (20–31)	97 (95–99)	9.5

DOSAGGIO SERIATO BETA-HCG

Gravidanza evolutiva: incremento delle Beta-HCG del 53% ogni 48 ore
 Aborto: incremento inadeguato/diminuzione dei livello di Beta-HCG

NON PERMETTONO LA DIAGNOSI TRA GRAVIDANZA ECTOPICA ED UTERINA

DOSAGGIO DEL PROGESTERONE SIERICO

- < 5 ng/mL: gravidanza non evolutiva
- > 20 ng/mL: gravidanza evolutiva

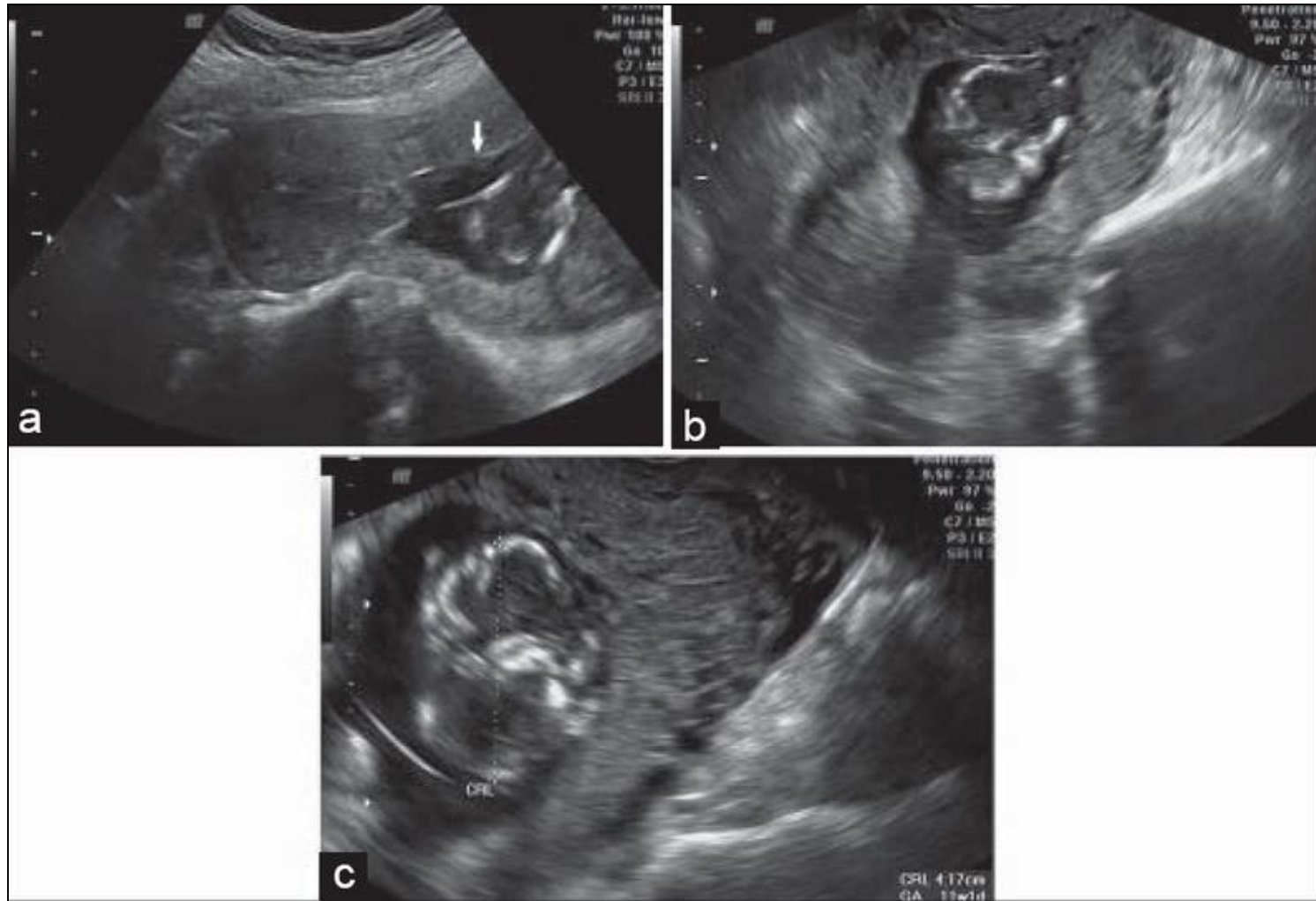
Kadar N, Freedman M, Zacher M. Further observations on the doubling time of human chorionic gonadotropin in early asymptomatic pregnancies. *Fertil Steril* 1990;54:783-7



ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

Criteri ecografici

- Assenza di camera gestazionale in utero
- Rima endometriale nella norma
- Embrione o feto nell'area cervicale e sacco gestazionale al di sotto dell'orifizio uterino interno o delle arterie uterine
- Utero a forma di clessidra con canale cervicale aumentato di dimensioni
- Assenza di *sliding sign*
- *Doppler*: infiltrazione trofoblastica della mucosa cervicale





Gravidanza cervicale gemellare.

Camera gestazionale con embrione vivo dotato di BCE



Diagnosi differenziale ecografica



Pseudosacco gestazionale

Reazione deciduale spessa circondante il fluido intrauterino, localizzata centralmente nel canale endometriale



Endometrio trilaminare

Strato basale anecogeno + strato interno funzionale ipoecogeno + sottile strato ecogenico (interfaccia con il lume endometriale)



Cisti deciduale a pareti sottili alla giunzione tra endometrio e miometrio

Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. Radiographics. 2008;28:1661–71



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Aborto incompleto

- Assenza di BCE
- Camera gestazionale a contorni irregolari, che può cambiare forma durante l'esame
- *Sliding sac sign* → movimento del sacco gestazionale applicando una leggera pressione con la sonda transvaginale alla cervice
- Orifizio uterino aperto

Se la diagnosi è incerta → ripetere ecografia TV il giorno successivo

Gravidanza ectopica su pregressa cicatrice di TC o isterotomia

- Sacco gestazionale a livello del segmento uterino anteriore
- Cavità uterina e cervice vuote



MANCANZA DI LINEE GUIDA

Interventional radiology and endovascular surgery in the treatment of ectopic pregnancies

Radiologia intervencionista e chirurgia endovascolare no tratamento das prenhez ectópicas

Vinicius Adami Vayego Fornazari¹, Denis Szejnfeld¹, Julio Elito Júnior¹, Suzan Menasce Goldman¹

Conservative management of cervical pregnancy with intramuscular administration of methotrexate and KCl injection: Case report and review of the literature

Stamatios Petousis, Chrysoula Margioulas-Siarkou, Ioannis Kalogiannidis, George Karavas, Vasileios Palapelas,
Nikolaos Prapas, David Rousso

GENERAL GYNECOLOGY

Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal

Aviad Cohen, MD; Liat Zakar, MD; Yaron Gil, MD; Jonia Amer-Alshiek, MD; Guy Bibi, MD; Benny Almog, MD;
Ishai Levin, MD

Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization

Mark A. Zakaria, M.D.,^a Mazen E. Abdallah, M.D.,^b Valerie I. Shavell, M.D.,^b Jay M. Berman, M.D.,^a
Michael P. Diamond, M.D.,^b and David C. Knak, M.D.^c

^a Division of Gynecology, and ^b Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and
Gynecology, Wayne State University; and ^c Hutzler Women's Health Specialists, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan

Cervical pregnancy: 13 cases treated with suction curettage and balloon tamponade

Donald L. Fylstra, MD

Hysteroscopic Removal of Cervical Ectopic Pregnancy Following Failed Intramuscular/Intra-Sac Methotrexate: A Case Report

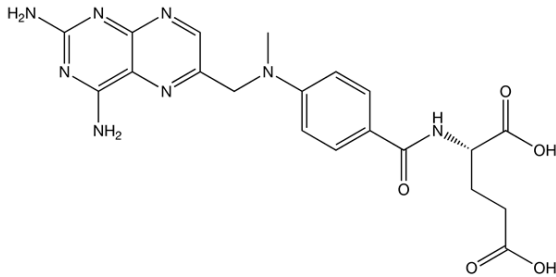
Jason D. Kofinas, MD,¹ Stephanie E. Purisch, BS,¹ Justin S. Brandt, MD,¹ and Melissa Montes, MD²

Cervical ectopic pregnancy successfully treated with local methotrexate injection

Isabel Cerveira, M.D., Cristina Costa, M.D., Fernando Santos, M.D., Lourdes Santos, M.D.,
and Fernando Cabral, M.D.

Departments of Obstetrics and Gynaecology, Hospital de São Teotónio, Viseu, Portugal

Management conservativo: Methotrexate



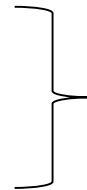
Antagonista dell'acido folico: inibisce il legame dell'acido diidrofolicco all'enzima diidrofolato reduttasi → blocco della sintesi di DNA, RNA e proteine → blocco della crescita tissutale

Candidati:

- Paziente con diagnosi od alto sospetto di gravidanza ectopica, stabili dal punto di vista emodinamico
- Pazienti disposte a seguire il follow up post-trattamento

Prima dell'inizio della terapia e dopo 7 giorni è necessario valutare:

- Creatinina sierica
- Transaminasi
- Emocromo con formula



NELLA NORMA



Contraindications to MTX therapy (25, 26, 29–31).

Absolute contraindications

- Intrauterine pregnancy
- Evidence of immunodeficiency
- Moderate to severe anemia, leukopenia, or thrombocytopenia
- Sensitivity to MTX
- Active pulmonary disease
- Active peptic ulcer disease
- Clinically important hepatic dysfunction
- Clinically important renal dysfunction
- Breastfeeding
- Ruptured ectopic pregnancy
- Hemodynamically unstable patient

Note: MTX = methotrexate.

Practice Committee. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2013.

Relative contraindications

- Embryonic cardiac activity detected by transvaginal ultrasonography
- High initial hCG concentration (>5,000 mIU/mL)
- Ectopic pregnancy >4 cm in size as imaged by transvaginal ultrasonography
- Refusal to accept blood transfusion
- Inability to participate in follow-up

Effetti collaterali

(dose e durata-dipendenti)

- Nausea, vomito
- Stomatiti
- Incremento degli enzimi epatici
- Polmoniti

VIETATO:

- Alcool
- FANS
- Attività sessuale
- Esposizione al sole



Predictors of MTX treatment failure (38–41, 45).

- Adnexal fetal cardiac activity
- Size and volume of the gestational mass (>4 cm)
- High initial hCG concentration (>5,000 mIU/mL)
- Presence of free peritoneal blood
- Rapidly increasing hCG concentrations (>50%/48 h) before MTX
- Continued rapid rise in hCG concentrations during MTX

Note: MTX = methotrexate.

Practice Committee. Medical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2013.

Beta-HCG sierico iniziale

Lipscomb and coll. (1999):

- < 5.000 UI/L → successo nel 92% dei casi
- >15.000 UI/L → successo nel 68% dei casi

Menon and coll. (2007):

Beta-HCG 5.000-9.999 UI/L → rischio di fallimento 4 volte superiore rispetto a livelli di Beta-HCG di 2.000-4.999 UI/L

Dimensioni della gravidanza ectopica

Lipscomb and coll. (1998)

- < 3.5 cm → successo nel 93% dei casi con singola dose di methotrexate
- > 3.5 cm → successo nel 87-90% dei casi con singola dose di methotrexate



Methotrexate: protocolli

*Single-dose regimen:**

Single dose MTX 50 mg/m² IM day 1

Measure hCG level on posttreatment days 4 and 7

Check for 15% hCG decrease between days 4 and 7.

Then measure hCG level weekly until reaching the nonpregnant level.

If results are less than the expected 15% decrease, re-administer MTX 50 mg/m² and repeat hCG measurement on days 4 and 7 after second dose. This can be repeated as necessary.

If, during follow-up, hCG levels plateau or increase, consider repeating MTX.

Fixed multidose regimen:‡

Administer MTX 1 mg/kg IM (on days 1, 3, 5, 7), alternate daily with folinic acid 0.1 mg/kg IM (on days 2, 4, 6, 8).

Measure hCG levels on MTX dose days and continue until hCG has decreased by 15% from its previous measurement.

The hCG level may increase initially above pretreatment value, but after 15% decrease, monitor hCG levels weekly until reaching the nonpregnant level.

If the hCG level plateaus or increases, consider repeating MTX using the regimen described.

Trattamento più efficace,
specialmente in epoca gestazionale
più avanzata ed in embrioni con
BCE +



*Medical management of ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin
No. 94. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet
Gynecol 2008;111:1479–85.*



Trattamento combinato:

Methotrexate i.m. + Iniezione di KCl intramniotico/intrafetale

Quando: - BCE presente

- Epoche gestazionali più avanzate (> 10 s.g.)

Procedura eco-guidata: con ago calibro 20-22 si avanza per via transvaginale all'interno del sacco gestazionale fino al torace dell'embrione → iniezione di 1-5 ml di soluzione di KCl al 20%

Eventuale iniezione di Methotrexate intramniotico

Mitra, Harris-Owens. Conservative medical management of advanced cervical ectopic pregnancies. ObstetGynecolSurv 2000 jun;55(6):385-9.

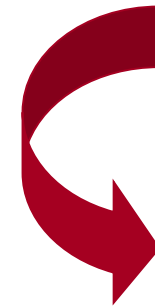


Management chirurgico: Dilatazione e curettage

Alto rischio di emorragia severa → ISTERECTOMIA

Misure pre-operatorie per ridurre il rischio di emorragia:

- *Legatura transvaginale delle branche cervicali delle arterie uterine* → punto di sutura (Vicryl) ad ore 3 e ad ore 9 appena al di sotto del fornice laterale vaginale
- *Iniezione intracervicale di Vasopressina* → 20-30 ml di soluzione contenente Vasopressina (0.5 U/mL) in profondità nello stroma cervicale
- *Embolizzazione/Legatura delle arterie uterine*

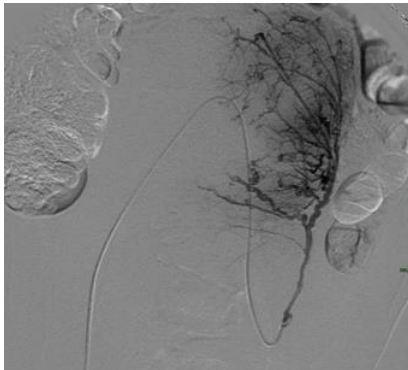


Alto rischio di complicanze
(non eseguite in Clinica Ginecologica a Padova)

EMBOLIZZAZIONE vs LEGATURA DELLE ARTERIE UTERINE

Embolizzazione

- Eseguita da Specialisti Radiologi nel dipartimento di Radiologia → 40-50 min per trasferimento in S.O.
- Esposizione a radiazioni



*Laparoscopic uterine artery occlusion before cervical curettage in cervical ectopic pregnancy: safe and effective for preventing massive bleeding
Hong-Seok Choi, Na-Young Kim, Yong-Il Ji*

Legatura

- Eseguita nella stessa sala operatoria dal Ginecologo in LPS
- Procedura più sicura

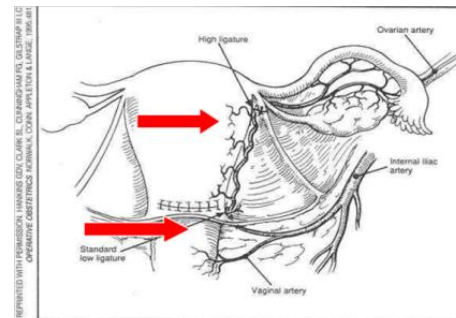


Figure: Uterine artery ligation performed at approximate level of the utero-ovarian ligament/uterine junction superiorly and just below the uterine incision inferiorly.



EMORRAGIA POST-OPERATORIA

- *Legatura transvaginale delle branche cervicali delle arterie uterine*
- *Embolizzazione/Legatura bilaterale arterie uterine*
- *Legatura bilaterale delle arterie iliache interne*



Alto rischio di
complicanze
(non eseguite in Clinica
Ginecologica a
Padova)

**CATETERE DI FOLEY 26 con palloncino gonfiato con 30 ml,
posizionato nel canale cervicale → Rimozione dopo 24-48 ore**



ISTERECTOMIA