

MONITORIZAREA ECOGRAFICĂ A TRATAMENTULUI CONSERVATOR CU METOTREXAT ÎN SARCINA ECTOPICĂ

Ultrasound check of conservative treatment with methotrexate in ectopic pregnancy

Dr. Cătălina Diana Stănică¹, Conf. Dr. Adrian Neacșu¹, Prof. Dr. Constantin Dimitrie Nanu¹,
Dr. Oneaga Gabriela²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Maternitatea „Polizu“, București

REZUMAT

Sarcina extrauterină rămâne o cauză importantă de deces matern (a 2-a cauză în SUA – 3,50‰ femeii în 1970, 0,50‰ în 1987 cu tendința de scădere 0,20‰)

Diagnosticul precoce permite inițierea terapiei medicale conservatoare cu metotrexat.

În stabilirea diagnosticului de SEU cu posibilitatea de tratament medicamentos, am folosit un algoritm prin care s-au ales acele cazuri cu SEU necomplicată și care nu prezentau contraindicații la tratamentul cu metotrexat.

Monitorizarea tratamentului cu metotrexat a avut ca element principal dozarea β -hCG seric, urmată de monitorizarea ecografică care permite diagnosticarea precoce a SEU, favorizând păstrarea fertilității și scăderea riscului de recidivă.

Monitorizarea ecografică a avut în vedere: excluderea sarcinii intrauterine, diagnosticul diferențial al imaginilor de fals sac ovular intrauterin sau de sarcină incipientă, confirmarea sau infirmarea prezenței sacului ovular anexial cu sau fără elemente embrionare.

De asemenea, ecografia a permis evaluarea apariției complicațiilor prin identificarea lichidului în spațiul Douglas, spațiul vezico-uterin, permițând luarea precoce a deciziei pentru tratamentul chirurgical, evitând astfel decompensarea hemodinamică a pacienților.

Cu cât nivelul β -hCG-ului seric inițial este mai scăzut, cu atât rata succesului este mai importantă.

Cuvinte cheie: sarcina extrauterină, metotrexat

ABSTRACT

Ectopic pregnancy (EP) remains a significant cause of maternal death (2nd cause of maternal death in the US – 3.5‰ women in 1970, 0.5‰ in 1987, with the downward trend 0.20‰).

Early diagnosis allows initiation of conservative medical therapy with methotrexate.

During the diagnosis of EP with the possibility of medication, we used an algorithm which has particularly chosen the cases with uncomplicated EP showing no contraindications to treatment with methotrexate.

Monitoring the treatment with methotrexate, we chose as main element β -hCG serum dosage, followed by ultrasound monitoring that allows early diagnosis of EP, favoring the preservation of fertility and decreasing the risk of relapse.

Ultrasound monitoring envisaged the exclusion of an intrauterine pregnancy, the differential diagnosis of intrauterine false ovular sac images or early pregnancy, the confirmation or invalidation of annexed ovular sac with or without embryonic elements.

Also, the ultrasound has enabled the evaluation of complications by identifying fluid in Douglas space, vesico-ureteral uterine space, enabling early decision making for surgery, thus avoiding hemodynamic decompensation of patients.

The lowest initial level of serum β -hCG is, the more important the success rate is.

Keywords: ectopic pregnancy, methotrexate

Sarcina extrauterină este sarcina în care oul nidează și evoluează în afara cavității uterine. Localizarea ectopică se face aproape în 90% din cazuri în trompe.

În restul cazurilor, grefarea se poate face ovarian, abdominal, cervical, intraligamentar, diverticular (în diverticulul uterin) sau sacular (saculația uterină).

Corresponding author:

Dr. Cătălina Diana Stănică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Strada Dionisie Lupu nr. 37, București

E-mail: cata_dia_s@yahoo.com

Prevalența sarcinii ectopice variază între 1 și 2% din totalul sarcinilor. În ultimele decade, cazurile de sarcină extrauterină au crescut de 3-4 ori (după unele statistici chiar de peste 6 ori).

Cu tot diagnosticul precoce, cu tot progresul anesteziei și terapiei intensive, sarcina extrauterină rămâne totuși o cauză importantă de deces matern (a 2-a cauză în SUA – 3,5‰ femei în 1970, 0,5‰ în 1987 cu tendința de scădere 0,2‰).

Lucrarea de față analizează unele aspecte în cazurile de SEU tratate cu metotrexat pornind de la diagnosticarea și selecționarea cazurilor și continuând cu monitorizarea tratamentului (1-3).

În ultimii ani, morbiditatea în sarcina ectopică a scăzut, dar modul de abordare s-a modificat prin:

- Nivelul crescut de educație al pacientelor;
- Testele imunologice de sarcină cu sensibilitate crescută ce pot fi efectuate ambulatoriu chiar și de pacient;
- Ecografie transvaginală cu rezoluție crescută – a devenit un examen de rutină;
- β -hCG seric care poate fi determinat și în dinamică, rapid;
- Adresabilitate precoce.

Această abordare conduce la un diagnostic precoce al sarcinii ectopice, apărând o nouă entitate – sarcina cu localizare necunoscută, definită prin:

- TIS pozitiv \rightarrow β -hCG dozabil;
- Ecografia transvaginală nu poate preciza existența sarcinii (lipsa imaginilor de sarcină intrauterină sau extrauterină).

Diagnosticul precoce permite inițierea terapiei medicale conservatoare cu metotrexat (chimioterapic, antagonist al acidului folic, ce împiedică diviziunea celulară, fiind foarte activ împotriva proliferației trofoblastice) (2-5).

METODĂ

Lucrarea de față este un studiu retrospectiv al sarcinii extrauterine tratată cu metotrexat pe 10 luni (01.01.2016 – 31.10.2016).

Lotul studiat a fost de 20 de cazuri.

S-a urmărit rolul ecografiei în stabilirea diagnosticului; realizarea schemei de tratament; monitorizarea tratamentului.

Stabilirea diagnosticului de SEU cu posibilitatea de tratament medicamentos a folosit un algoritm prin care s-au ales acele cazuri cu SEU necomplicată și care nu prezentau contraindicații la tratamentul cu metotrexat (4,6,7,8).

Contraindicațiile tratamentului cu metotrexat sunt: leucopenia, trombocitopenia, citoliza hepatică, tulburările de hemostază, insuficiența renală acută).

Criteria clinice de includere pentru tratamentul cu metotrexat au fost: Femei de vârstă fertilă cu activitate sexuală; Amenoree; Metroragii; Sindrom algic pelvin.

Criteria paraclinice de includere pentru tratamentul cu metotrexat au fost: TIS pozitiv și ecografia transvaginală, care poate evidenția:

- Lipsa imaginilor de sac intra sau extrauterin;
- Sac ovular extrauterin (< 3 cm) cu sau fără elemente embrionare;
- Imagini ecografice intrauterine echivoce (Lamă de lichid endometrial, Fals sac ovular, Sac ovular fără elemente embrionare);
- Masă tumorală anexială paraovariană (< 4 cm) care poate prezenta, dar nu obligatoriu, sac ovular +/- elemente embrionare, activitate cardiacă absentă (3,4,8,9);

De asemenea, s-a realizat dozarea β -hCG seric (< 5.000 UI/L) în dinamică, la 48 de ore (Creșterea nivelului seric al β -hCG > 80-100% \rightarrow sarcină intrauterină în evoluție).

Creșterea nivelului seric al β -hCG < 60% \rightarrow SEU) și s-a analizat stabilitatea hemodinamică.

- Criteria clinice de excludere au fost:
 - Instabilitate hemodinamică;
 - Semne de iritație peritoneală.
- Criteria paraclinice de excludere au fost:
 - Semne ecografice de SEU complicată: (Sângerare la nivelul trompei \rightarrow ruptură tubară Sângerare la nivelul sacului ovular – zona de implantare \rightarrow avort tubar).

Acestea se traduc prin imagini ecografice de: Lichid în Douglas – aspect complex (imagini date de cheaguri). Vizualizarea lichidului liber în fundul de sac Douglas este posibilă începând de la 100 ml. De asemenea, se menționează lichid în spațiul vezico-uterin, lichid în spațiul hepato-renal, tumoare anexială paraovariană > 4 cm.

- Nivelul β -hCG seric > 5.000 UI/L (7,10-13)

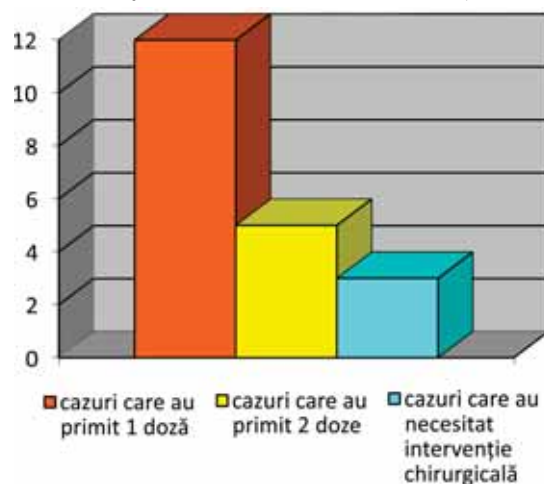


FIGURA 1. Grupe de tratament

Din cele 20 de cazuri studiate, s-au diferențiat 3 grupe în funcție de răspunsul la tratament (Fig. 1):

- Grupul A – 12 cazuri – au primit o doză de metotrexat → nivelul seric al β -hCG a scăzut;
- Grupul B – 5 cazuri – 2 doze de metotrexat la interval de 48 de ore → nivelul seric al β -hCG a scăzut după administrarea ultimei doze;
- Grupul C – 3 cazuri – 2 doze de metotrexat la interval de 48 de ore → nivelul seric al β -hCG a crescut → au necesitat laparotomie/laparoscopie.

În cele 20 de cazuri studiate, nivelul seric al β -hCG a fost ≤ 5.000 UI/L (Tabelul 1).

TABELUL 1. Nivelul seric al β -hCG

Grupul A – 12 cazuri	Grupul B – 5 cazuri	Grupul C – 3 cazuri
Nivelul seric al β -hCG 1.000 – 3.000 UI/L	Nivelul seric al β -hCG 3.000 – < 5.000 UI/L	Nivelul seric al β -hCG 5.000 UI/L
Ecografia trans-vaginală arată: – absența sacului ovular intrauterin – prezența unei mase tumorale anexiale paraovariene < 3 cm	Ecografia trans-vaginală arată: – masă tumorală anexială < 4 cm ce include aspectul de sac ovular < 15 mm care nu prezintă elemente embrionare	Ecografia trans-vaginală arată: – masă tumorală ≥ 4 cm cu sac ovular < 18 mm și elemente embrionare prezente (buton embrionar și activitate cardiacă prezentă)

S-a administrat o doză de metotrexat de 1 mg/kg corp/im. Reevaluarea la 48 de ore după administrarea primei doze de metotrexat de 1 mg/kg corp/im a arătat următoarele: (2,5,11-14) (Tabelul 2).

TABELUL 2. Reevaluarea la 48 de ore după prima doză de metotrexat

Grupul A – 12 cazuri	Grupul B – 5 cazuri	Grupul C – 3 cazuri
– β -hCG în scădere – imagine ecografică staționară ↓ Dozare β -hCG la 48 de ore ↓ – β -hCG în scădere – masă tumorală anexială în rezoluție sau staționară	– β -hCG aproximativ staționar – imagine ecografică staționară; nu apar elemente embrionare ↓ Se decide administrare a II-a doză de Mtx	– nivelul seric al β -hCG în ușoară creștere – imagine ecografică staționară (elemente embrionare prezente) ↓ se decide administrare a II-a doză de Mtx

Reevaluare la 48 de ore după administrarea celei de a II-a doze de metotrexat a arătat (3-5,11,15) (Tabelul 3):

TABELUL 3. Reevaluarea la 48 de ore după a 2-a doză de metotrexat

Grupul A – 12 cazuri	Grupul B – 5 cazuri	Grupul B – 5 cazuri
– Imagine ecografică în rezoluție – Dozare β -hCG la 48 de ore < 500 UI/L	Dozare β -hCG la 48 de ore ↓ – β -hCG < 500 UI/L – imagine ecografică staționară	Dozare β -hCG la 48 de ore ↓ – β -hCG staționar – ecografic elemente de Seu complicată: – imagine tumorală paraovariană în creștere – fină lamă de lichid în Douglas ↓ Laparotomie

DISCUȚII

Monitorizarea tratamentului cu metotrexat are ca element principal dozarea β -hCG seric urmată de monitorizarea ecografică.

Monitorizarea ecografică (Fig. 2, 3, 4, 5) a avut în vedere:

- Excluderea sarcinii intrauterine;
- Diagnosticul diferențial al imaginilor de fals sac ovular intrauterin sau de sarcină incipientă;
- Confirmarea existenței unei mase tumorale anexiale paraovariene pe care o urmărește în dinamică, prin evidențierea clară a ovarelor, poziționarea masei tumorale în raport cu ovarele și uterul, precizându-i ecostructura și dimensiunile;
- Confirmă sau infirmă prezența sacului ovular anexial, cu sau fără elemente embrionare (prezența sau absența activității cardiace);
- Evaluează apariția complicațiilor prin identificarea lichidului în spațiul Douglas, spațiul vezico-uterin, aspect de lichid complex (cu cheaguri) în spațiul Douglas (13-16).



FIGURA 2. GRUPUL A (β -hCG 1000 – 3000 UI/L, o doză de Mtx)

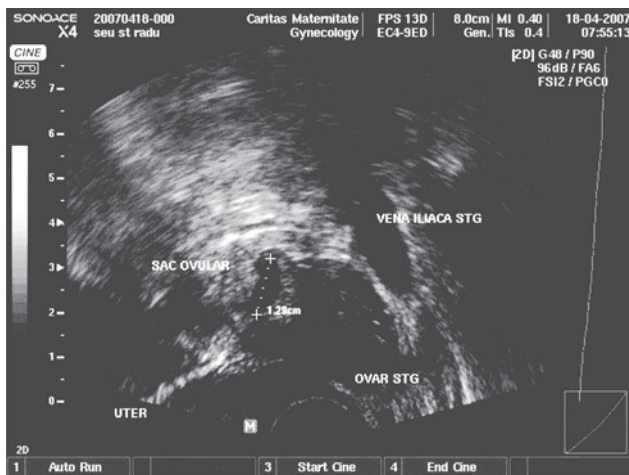


FIGURA 3. GRUPUL B (β -hCG 3000 -5000 UI/L, două doze de Mtx)

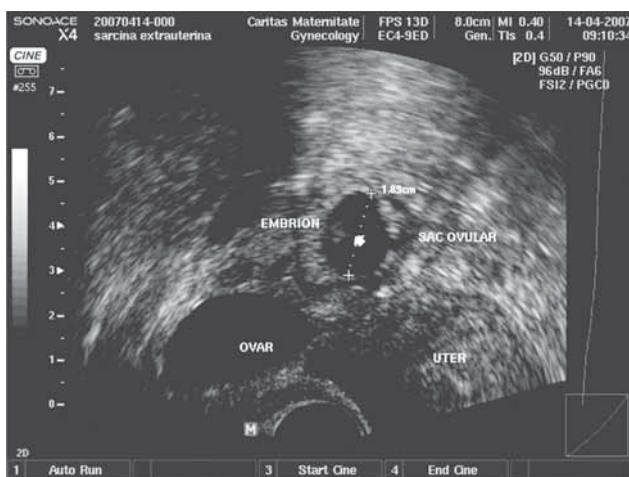


FIGURA 4. GRUPUL C (β -hCG 5000 UI/L, două doze de Mtx, laparotomie)

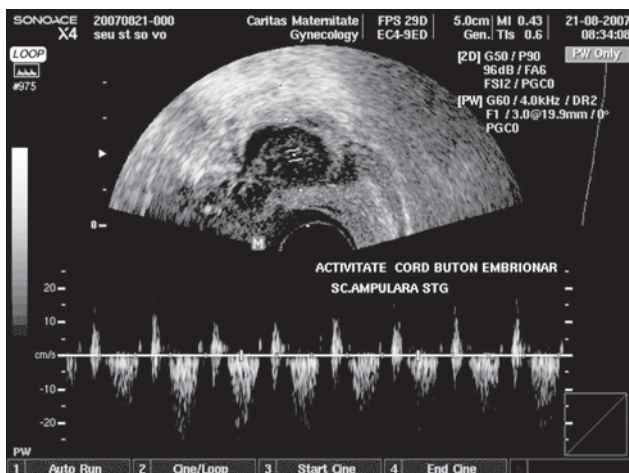


FIGURA 5. GRUPUL C (β -hCG 5000 UI/L, două doze de Mtx, laparotomie)

Există mai multe modalități de administrare a metotrexatului: intramuscular, sistemic, transvaginal, direct în sacul ovular, sub control ecografic sau laparoscopic.

La paciențele cuprinse în studiu s-au înregistrat tulburări digestive (greață, vărsături, diaree). La nici una din paciențele cuprinse în studiu nu s-au înregistrat efecte adverse precum: neutropenie, trombocitopenie, IRA, tulburări de hemostază, alopecie, afectare hepatică (8,9,17-19).

CONCLUZII

În prezent, utilizarea dozării β -hCG-ului și ecografiei transvaginale permite diagnosticarea precoce a SEU, favorizând păstrarea fertilității și scăderea riscului de recidivă.

Rezultatul tratamentului cu metotrexat este favorabil la cazurile cu nivelul seric al β -hCG < 5.000 UI/L.

Monitorizarea ecografică transvaginală este determinantă în diagnosticarea precoce a complicațiilor secundare SEU și în luarea precoce a deciziei pentru tratamentul chirurgical, evitând astfel decompensarea hemodinamică a paciențelor.

Cu cât nivelul β -hCG-ului seric inițial este mai scăzut, cu atât rata succesului este mai importantă (20-22).

Injectarea de metotrexat (1 mg/kg corp) sub control ecografic direct în sacul gestațional prezintă avantajul că minimizează efectele adverse sistemice, metoda având aceeași rată de succes ca administrarea IM.

După terminarea tratamentului medical, se indică folosirea unei metode contraceptive cel puțin 6 luni, din cauza riscului teratogen al metotrexatului.

Paciențele tratate cu metotrexat trebuie monitorizate săptămânal prin dozarea β -HCG, până când nivelul va scădea sub 20 UI/L și/sau prin ecografie transvaginală (13,16,17,20,21).

În ultimii ani, embolizarea arterelor uterine este folosită cu succes în tratamentul SEU în asociere cu metotrexatul. Permițând embolizarea selectivă a arterelor uterine, metoda este folosită în tratarea sarcinii cervicale, abdominale, dar și tubare sau inserate la nivelul cicatricii post operație cezariană. Are avantajul că permite păstrarea permeabilității trompei, cu conservarea fertilității (10,21,23).

BIBLIOGRAFIE

1. **Vicken P. Sepilian, MD, Ellen Wood, DO, FACOOG, Frances E. Casey, MD, MPH, Michel E Rivlin, MD, A. David Barnes, MD, PhD, MPH, FACOG, Robert K Zurawin, M.D.** Ectopic pregnancy, Sep 2, 2014.
2. **Farquhar C.M.** Ectopic pregnancy. *Lancet*. Aug 13-19 2005; 366(9485):583-91.
3. **Buster J.E., Pisarska M.D.** Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:23–30.
4. **Lipscomb G.H., McCord M.L., Stovall T.G., et al.** Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med*. 1999; 341:1974–1978.
5. Sarcina ectopica. Ghiduri clinice de obstetrică și ginecologie, nr.17 din 20-03-2007.
6. **Gh. Peltecu.** Obstetrică și ginecologie, Editura Academica, Bucuresti 2014.
7. **Luca V., Moga.** Urgente in obstetrica, Editura Universitatii Transilvania, Brasov, 2006.
8. Metotrexat. Prospect și informații pentru utilizator, Martie 2012.
9. **Lipscomb G.H., Puckett K.J., Bran D., Ling F.W.** Management of separation pain after single dose Methotrexat therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999, 93:590.
10. **Suciu N.** Conduita medico-chirurgicala in sarcina de prim trimestru, Editura Universitara Carol Davila, Bucuresti, 2014.
11. **Silva C., Sammel M.D., Zhou L., Gracia C., Hummel A.C., Barnhart K.** Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Mar; 107(3):605-10.
12. **Horne A.W., Shaw J.L., Murdoch A., McDonald S.E., Williams A.R., Jabbour H.N., Duncan W.C.** Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy. *Critchley HO J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 96(1):E104-8.
13. **Nanu D., Marinescu B., Stanescu A., Matei D. si colab.** – Esentialul in obstetrica, Editura Amaltea, București, 2015.
14. **Levi C.S., Lyons E.A.** The first trimester. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, editors. Diagnostic Ultrasound. 4th ed. Chapter 30. Philadelphia: Elsevier; 2011. pp. 1099–110.
15. **Kirsch J.D., Scoutt L.M.** Imaging of ectopic pregnancy. *Appl Radiol*. 2010;39:10–25.
16. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. American Institute of Ultrasound in Medicine J Ultrasound Med. 2010 Jan; 29(1):157-66.
17. **Shalev E., Yarom I., Bustan M., Weiner E., Ben-Shlomo I.** Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. *Fertil Steril*. 1998 Jan; 69(1):62-5.
18. **Stein J.C., Wang R., Adler N., Boscardin J., Jacoby V.L., Won G., et al.** Emergency physician ultrasonography for evaluating patients at risk for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. Dec 2010; 56(6):674-83.
19. **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*. Sep 1995;62(1):61-7.
20. **Stovall T.G., Ling F.W., Carson S.A., Buster J.E.** Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. Feb 1992;57(2):456-7.
21. **Lansac J., Lecompte P.** Gynecologie pour le praticien. Simep, Ed. Paris, 1989.
22. **Shepherd R.W., Patton P.E., Novy M.J., Burry K.A.** Serial beta-hCG measurements in the early detection of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. Mar 1990;75(3 Pt 1):417-20.
23. **Dumitrașcu M.C., Horhoianu V.** Embolizarea arterelor uterine. Ed. Univ. "Carol Davila" București, 2008.