

EKTOPICKÁ GRAVIDITA, MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

M. Smažinka

Gynekologicko-porodnické odd. Bory, FN UK Plzeň

Úvod

Mimoděložní těhotenství, také graviditas extrauterina (dále jen GEU) nebo přesněji ektopická gravidita, patří mezi nejčastější gynekologické náhlé příhody břišní. GEU je stav, kdy k nidaci plodového vejce dochází mimo sliznici dutiny děložní. V posledních letech její incidence stoupá. K tomuto stavu dochází v 0,5–1 % všech gravidit. Její včasná diagnóza je vzhledem k dopadům na mateřskou morbiditu (rekurence, infertilita, sterilita) a při chybné diagnóze i mortalitu důležitá v práci každého gynekologa.

Letalita se udává v 1 promile všech ektopických gravidit. GEU je nejčastější příčinou MU v I. trimestru gravidity a v 90 % se jedná o haemoragii.

Epidemiologie

Příčina vzestupu incidence ektopické gravidity v posledních letech je přičítána několika faktorům:

Vzestup výskytu PID s nárůstem STD (nejčastěji chlamydiové infekce). Zlepšení diagnostiky, a tím zachycení dříve nediodagnostikovaných GEU, u kterých by došlo k regresi.

Stoupající trend laparoskopických operací v malé pánvi. GEU spojená s některými metodami asistované reprodukce. Endometrióza, u které incidence také stoupá a která je často nalézána v souvislosti s GEU. Vzestup incidence GEU v ČR od roku 1975–1997 na 1 000 hlášených gravidit je 1,0–10,5.

Patofyziologie

U ektopické gravidity se jedná o nidaci oplozeného vejce v lokalizaci, kde nejsou vhodné podmínky pro jeho další vývoj (omezení prostorové, nedostatečně přizpůsobené krevní zásobením, špatné podmínky pro rozvoj deciduy).

Nejčastější příčinou bývá narušení slizničního krytu tuby a fimbrií, a tím porušení transportu embrya, které nabývá nidační schopnosti dříve než dosáhne dutiny děložní. Nebo je příčina v samotném plodovém vejci (vajíčka předčasně nebo opožděně ovulovaná), dále se může jednat o anembryomolu.

Také hormonální změny koncentrace progesteronu, prostaglandinů a estrogenů mohou ovlivňovat transport fertilizovaného vejce.

Další možnou příčinou je hypoplazie tuby.

Metody asistované reprodukce GIFT (aplikace do vejcovodů) nebo při ET do dělohy, kdy došlo k vycestování embrya retrográdně do vejcovodu.

Další osud ektopické gravidity závisí na lokalizaci nidace a vitalitě trofoblastu, který svou proteolytickou aktivitou napadá okolní tkáň. Embryo může krátce po nidaci odumřít a podlehnout regresi. V případě umístění ve vejcovodu nastává zhojení ad integrum. Pokud je plodové vejce větší a narušilo cévy, dochází k prokrvácení plodových obalů a odloučení nedostatečně zakotvené placenty, jehož následkem je *mola cruenta (carnosa)*, která se časem může také vstřebat. Často však kontrakce vejcovodu vypuzují plodové vejce do břišní dutiny – *abortus tubarius abdominalis*. Pokud trofoblast nahlodá celou stěnu vejcovodu, dochází zpravidla k její ruptuře – *graviditas tubaria rupta*. Ať už v případě ruptury nebo moly v Douglasově prostoru můžeme najít krevní koagula a tekutou krev – *haematocaele rectouterina*.

Endometrium při GEU jeví těhotenskou přeměnu – decidualizaci. V případě odumření gravidity dochází k rozpadu endometria a krvácení z dělohy. Velmi vzácně se vyskytuje tuboabdominální nebo abdominální GEU kdy při pokročilejším tubárním těhotenství bývá plod vypuzen do dutiny břišní a placenta zůstává v tubě, nebo se uchytlí na zadní děložní stěně, a plod je uložen nejčastěji v CD. Plodové vejce se také může primárně uchytit kdekoliv na serózách dutiny břišní, a vzniká tak abdominální gravidita, která se může i ojediněle donosit (plod bývá často malformovaný). Děloha může být zvětšená a prosáklá, rovněž prsní žláza reaguje zduřením, napětím a někdy sekrecí kolostra.

Lokalizace GEU

Nejčastěji dochází k ektopické nidaci ve vejcovodu v 95–97 %, z toho v ampulární části v 55–80 %, v istmické části ve 12–25 %, ve fimbriální části 5–17 %. V oblasti uterinní je to v intersticiální části ve 2 %, v rudimentárním rohu v 0,1 %, v cervikální části 0,1 %. V oblasti ovariální 0,5–3 %. V oblasti abdominální 0,3–1,4 %. Za zmínku také stojí sice vzácná 1 : 15 000–30 000 koexistence intrauterinní a ektopické gravidity, tzv. heterotopická gravidita. S rozvojem metod asistované reprodukce stoupá její výskyt až 1 : 2 600. Existuje také bilaterální tubární gravidita 1 : 722–1 520 ektopických gravidit. Raritně bylo také popsáno několik případů vícečetného mimoděložního těhotenství (unilaterálního dvou až pětičetného těhotenství).

Rizikové faktory GE

A. vysoké riziko – tubární patologie s nejrůznější etiologií: (PID, STD, endometriosis), tubární chirurgie, sterilizace, předchozí GEU.

B. střední riziko – infertilita, a s ní spojené vyšetřovací metody a terapie: asistovaná reprodukce, indukce ovulace – některé studie potvrzují jiné souvislosti nenacházejí, a jako další se uvádí promiskuita.

C. nízké riziko – pánevní břišní chirurgie, poševní výplachy, začátek sexuálního života před 18. rokem, kouření cigaret (možnost ovlivnění imunitních procesů s predispozicí k PID).

Diagnóza GEU

Diagnóza ektopické gravidity se opírá o:

1. anamnézu
2. klinické vyšetření
3. ultrazvukové vyšetření
4. biochemické vyšetření HCG
5. laparoskopii

V jednotlivých diagnostických modalitách se určité příznaky objevují dle lokalizace a osudu ektopické gravidity.

Tubární gravidita může mít osud trojí:

- A. Rostoucí neporušená tubární gravidita vzácně přetrvává déle než 8 týdnů, většinou přechází v některou z dalších forem
- B. Tubární abort (často mezi 6.–8. týdnem)
- C. Ruptura tubární nebo intersticiální gravidity

Klinický obraz může mít také trojí charakter:

- A. *Hemodynamicky nestabilní pacientky* – kdy pacientka přichází s příznaky NPB, se známkami nitrobřišního krvácení při počínajícím nebo rozvinutém hypovolemickém šoku s peritoneálními příznaky. Nejčastěji při ruptuře tubární nebo intersticiální gravidity.
- B. *Symptomatické neurgentní pacientky* – kde jsou jednotlivé příznaky vyjádřeny v různé míře, zde záleží na stavu ektopické gravidity. Může se jednat o tubární abort, růst neporušené ektopické gravidity nebo i regrese časně odumřelé GEU.
- C. *Asymptomatické pacientky* – kdy je ektopická gravidita zachycena většinou náhodně, např. v programu asistované reprodukce. Může se jednat o intaktní počínající GEU nebo již odumřelou GEU v tubě ve fázi regrese. Nebo starší tubární abort (při podrobnější anamnéze se většinou některé již odezněté příznaky zjistí).

1. Anamnéza

Hledáme vždy rizikové faktory (viz výše)

Symptomatologie

- přítomnost amenorey v 75–90 %, která nám, v případě pravidelných menses, může napovídat o závažnosti stavu a je důležitá v korelaci s USG nálezem a titrem hCG.
- bolesti břicha resp. podbřišku se vyskytují ve 90–100 %, u rostoucí neporušené gravidity jsou způsobené distenzí tuby, která se může projevat jako nespecifická tupá bolest v oblasti postižených adnex.

V případě tubárního abortu jako křečovitá bolest způsobená peristaltikou tuby a při postupném vývoji haemoperitonea i iritací pánevního peritonea. V případě ruptury tuby

dochází k náhle vzniklé prudké bolesti v podbřišku téměř vždy s další symptomatologií haemoperitonea a haemoragického šoku. Někdy se může objevit frenikův příznak (jako projev haemoperitonea, s propagací bolesti do pravého ramene), krvácení z rodidel (přítomné v 50–80 %, specifické pro odumření ektopické gravidity, s přítomností odloučené deciduy 5–10 %), nejisté známky gravidity (nauzea, napětí v prsou atd.) 10–25 %, nucení na stolici 5–15 %, pocit na omdlení 20–35 %.

2. Klinické vyšetření

V klinickém obraze lze v urgentním stavu prokázat známky haemoperitonea, břicho je vzedmuté, palpačně bolestivé, se známkami peritoneálního dráždění, při palpačním vyšetření je diference orgánů v malé pánvi velmi obtížná. U štíhlých žen může být patrný Cullenův příznak (modravé zbarvení kůže v oblasti pupeční jamky nebo v herniích, při haemoperitoneu) dále může být přítomno snížení, vyklenutí a bolestivost zadní klenby poševní, způsobené haemoperitoneem, krevní koagula vyvolávají dojem tření, hnětení tajícího sněhu Solovjevův příznak. Haemoperitoneum vyvolávající peritoneální dráždění se může také projevit reflektorickým kolapsovým stavem. Dle závažnosti krvácení, dekompenzací a oběhovým selhání s laboratorními známkami akutní anémie (pokles TK, nitkovitý nebo nehmatný pulz, dyspnoe). Bolesti břišní stěny bývají v celé malé pánvi. Dále se může vyskytovat dráždění n. phrenicus v horizontální poloze – Oehleckerův příznak s propagací bolesti pod lopatku nebo do ramenního kloubu. Vyskytuje se i nucení na močení nebo rektální tenesmy – Herzfeldův, Myelanův příznak. Pokleповě je možné zjistit volnou tekutinu v dutině břišní.

3. USG vyšetření

Patří spolu se stanovením beta subjednotky HCG a laparoscopií k nejdůležitějším vyšetřením při dg GEU. Transvaginální sonografie umožňuje detekci intrauterinní gravidity při dobrých akustických podmínkách již 3–4 týdny po koncepci při hladinách HCG 1 000 IU/l v 50 %. To znamená detekce plodového vaku v 5. gestačním týdnu a plodu s pulzacemi v 6. gestačním týdnu. Týden po vynechání menses při sérových hladinách beta hCG 1 500 IU/l by mělo být bezpečně sonograficky prokazatelné intrauterinní těhotenství. Je-li tato hladina vyšší a dutina děložní je prázdná, jedná se prakticky ve většině případů o GEU.

Někdy lze pozorovat v dutině děložní tzv. pseudogestační váček (centrálně uložený hypoechogenní prostor s jedním echogenním lemlem), jehož podkladem je kolekce tekutiny v dutině děložní. Pozorovaný v 10–20 % případů GEU. Při ektopické tubární graviditě můžeme prokázat vitální tubární graviditu v 10–15 %, jejíž nález je jednoznačný. Intaktní GEU lze vaginální sondou diagnostikovat při velikosti 1 cm. V 60–90 % je možno v krajině adnex detekovat solidní i cystické složky jako adnextumor, resp. asymetrický nález na anexech. V dutině břišní ve 25–35 % prokazujeme přítomnost volné tekutiny a její orientační kvantifikaci. Přítomnost volné tekutiny však není znakem specifickým.

Raritní typy GEU (gravidita abdominální, heterotopická) mohou činit diagnostické problémy.

USG vyšetření má v publikovaných údajích pro stanovení GEU senzitivitu 96 %, specifitu 88 % a pozitivní prediktivní hodnotu 89 %.

4. Laboratorní vyšetření

A. Stanovení beta subjednotky hCG

Lidský choriový gonadotropin je produkován trofoblastem. Počátek jeho tvorby spadá do období implantace, kdy se trofoblast blastocysty diferencuje v syncycium a cytotrofoblast. HCG je produkován syncyciotrofoblastem a objevuje se v krvi a následně v moči 9.–11. den po koncepci. Mezi 3.–9. gestačním týdnem hladina gonadotropinů rychle exponenciálně stoupá a dosahuje maxima v 10. týdnu s mediánem 110 000 IU/l (40–220 000 IU/l). Využívá se stanovení beta subjednotky hCG. Stanovení je kvalitativní nebo semikvantitativní, tzv. one-step testy. Citlivost semikvantitativních testů je od 50 IU/l (tzn. pozitivitu v období vynechaných menses). Jedná se o metodiky imunoenzymatické (ELISA, El As). Stanovení se provádí z moči a přináší odpověď pouze o tom, zda je žena gravidní. Přesnější kvantitativní stanovení se provádí z krevního séra metodami RIA, přičemž se využívá i dynamiky nárůstu hladin hCG. Za 1,4–2 dny dosahují hladiny dvojnásobku (doubling time). Po ukončení 6. týdne se doubling time prodlužuje, ale stále platí, že pomalý nárůst nebo stagnace jsou typické pro abnormální graviditu. Dynamické sledování hladin hCG je však vyhrazeno pouze dynamicky stabilní pacientky. Při rozvoji klinické symptomatologie je nutné vzniklou situaci řešit (LSK, laparotomie).

B. Stanovení progesteronu

Progesteron stanovený RIA metodami může přinést informaci o viabilitě, hladiny nad 35 ng/l nebo nonviabilitě gravidity, kde jsou hladiny pod 5 ng/l. Stanovení progesteronu může být pouze pomocným vyšetřením pro jeho nespolehlivost. I u některých normálně se vyvíjejících těhotenství se mohou vyskytovat abnormální hodnoty.

5. Laparoskopie

Laparoskopie doplňuje předešlá vyšetření a ve více než v 90 % potvrzuje správnou diagnózu GEU již jako single test.

Její využití je výhodné z hlediska možného přechodu ve výkon terapeutický. Přímou vizualizací orgánů malé pánve a dutiny břišní je umožněna diferenciatní diagnóza.

Diferenciální diagnostika

Myslíme na některé stavy spojené s krvácením do dutiny břišní:

- ruptura folikulární nebo corpusluteální cysty
- heterotopická gravidita
- spontánní abortus (hrozící, probíhající nebo proběhlý)
- hyperstimulační syndrom

Zánětlivé afekce:

- apendicitis

- adnexitis (nebo jiné pánevní infekce)

Jiné afekce:

- endometriosis
- torze adnex

Kuldocentéza

Jedná se o punkci Douglasova prostoru, v minulosti hojně využívanou. Aspirací nesrážlivé krve (pozitivní výsledek) prokazujeme pouze přítomnost krve – haemoperitonea. Ale nejedná se o specifický průkaz GEU. Příčin může být několik – viz diferenciální diagnostika.

Heterotopická gravidita

Heterotopická gravidita je definována jako současný výskyt intrauterinního a extrauterinního těhotenství. Tato koincidence je udávána ve spont. menstruačních cyklech 1 : 15 000–30 000 těhotenství. V současné době se její incidence v populaci odhaduje na 1 : 2 600 gravidit. Vzestup je přičítán metodám asistované reprodukce. Je dána kombinací rizikových faktorů ektopické gravidity (v 90 % tubární faktor) s indukci ovulace a transferem většího počtu embryí. Klinická diagnóza je vesměs obtížná, 50 % heterotopických gravidit je bezpříznakových.

Z klinických příznaků převažuje bolest břicha a poševní krvácení.

Abdominální gravidita

Velká většina GEU končí abortem nebo rupturou tuby. Raritně může dojít k přežití embrya a donošení abdominálního těhotenství. Největší incidence donošeného abdominálního těhotenství se týká rozvojových zemí 1/9 500 porodů. Ve vyspělých zemích je tento poměr 1/15 000, mateřská úmrtnost je kolem 11 %, perinatální mortalita až 90 %, rovněž perinatální morbidita je vysoká. Přestože je možné abdominální graviditu donosit, při zjištění této diagnózy těhotenství ukončujeme.

Cervikální gravidita

Cervikální gravidita je také raritní diagnózou. Je definována jako implantace blastocysty v oblasti cervikálního kanálu. Frekvence výskytu se pohybuje 1 : 2 500–18 000 těhotenství. Etiologie vzniku je multifaktoriální a její určení není snadné. Nejčastěji se jedná o stavy po zákrocích v oblasti děložního hrdla, užívání DES, některé práce udávají vyšší výskyt v souvislosti po IVF.

Cervikální gravidita představuje závažnou komplikaci ohrožující těhotnou ženu silným krvácením. Klinické známky nejsou u časně gravidity příznačné a ani gynekologické vyšetření nemusí diagnózu objasnit. USG nález od 5.–6. týdne bývá jednoznačný. Terapeutický postup se řídí klinickým stavem.

Při silném akutním krvácení nebo selhání konzervativní terapie volíme chirurgický přístup.

Dnes díky časně diagnóze s pomocí USG se spíše setkáváme s formami neakutními se zachovalou cervikální graviditou. U těchto forem dáváme přednost konzervativnímu postupu s lokální nebo systémovou aplikací různých preparátů.

TERAPIE A MANAGEMENT

Rozhodnutí o způsobu léčby záleží na několika faktorech:

- na paritě
- na lokálním nálezu
- na celkovém nálezu
- na zachování reprodukčních funkcí ženy

Management je možný:

- A. konzervativní
- B. aktivní

A. V některých případech je možné (vyhrazeno pro hemodynamicky stabilní pacientky) sledovat hodnoty hCG ve dvoudenních intervalech, doplněné TVS. Pokud hodnoty beta hCG neklesají nebo mají abnormální charakter. Nebo se sonografické nálezy stanou suspektní je doporučen management.

B. Aktivní postup, který v posledních letech stále více nahrazuje vyčkávací postup.

Terapii můžeme dělit na:

- chirurgickou
- medikamentózní

1. Chirurgická terapie

A. Laparotomie: vyhrazena pro akutní hemodynamicky nestabilní pacientky s velkou krevní ztrátou, kdy by LSK znamenala další odklad zástavy krvácení, většinou při rozsáhlých nálezech (amenorrhoea nad 8 týdnů, při cervikální graviditě – pokud se řeší hysterektomií, při kornuální nebo intersticiální graviditě).

B. Laparoskopie: oproti laparotomii má řadu výhod, patří mezi minimálně invazivní chirurgii. Hospitalizace je nutná pouze pár dnů a pracovní neschopnost je také kratší. V dnešní době patří mezi metodu volby. Kontraindikaci představuje pouze masivní intraabdominální krvácení se šokovým stavem, rozsáhlý adhezivní proces v malé pánvi.

2. Medikamentózní terapie

Medikamentózní terapie využívá jednak aplikaci systémovou nebo lokální. Využívá se:

- chemoterapie – systémová nebo lokální aplikace metotrexatu
- instilace hypertonických roztoků (KCl, hypertonická glukóza)

- aplikace prostaglandinů

Za méně toxickou alternativu metotrexátu je považováno cytostatikum Aktinomycin D. Další možností je použití Enzaprostu (vedlejší účinky prostaglandinů, tachykardie, sporadické extrasystoly) nebo antiprogesteronu RU486. Z abortiv rostlinného původu byl vyzkoušen Trichosantin.

Závěr

Na ektopickou graviditu je třeba myslet vždy u sexuálně aktivní ženy v reprodukčním věku, která přichází bolestí v podbříšku a krvácením. Toto podezření trvá dokud se tato diagnóza jednoznačně nevyloučí. Včasná verifikace GEU, opírající se o hCG, TVS, klinické vyšetření a anamnézu je ve většině případů řešená laparoskopií, i s jejími výhodami pro pacientku. Vzhledem k těmto diagnostickým a terapeutickým možnostem, spojeným ve své konečné fázi v laparoskopii je v posledních letech expektační přístup nahrazován aktivním.

Literatura

1. Citterbart, K. a kol.: Gynekologie. Galén, 2001, str. 190.
2. Čech, E. a kol.: Porodnictví. Grada, 1999, str. 161.
3. Klikar, J.: Kdy myslet na mimoděložní těhotenství, Moderní gynekologie, 2003.
4. Kužel, D.: Gynekologická endoskopie. Galén, 1996, str. 78.
5. Kučera, J.: Laparoskopická salpingektomie pro heterotopickou graviditu po IVF+ET, Čes. gynekologie, 2,1999, str. 103.
6. Kopecký, P.: Graviditas extrauterina – současné možnosti diagnostiky a léčby. Gynekolog, 3,1996, str. 95.
7. Stejskalová, J.: Ektopická gravidita. Praktická gynekologie, 2,1997, str. 20.
8. Demečko, D.: Peritoneálně impl. trofoblastu po LSK léčbě. EG. Gynekolog, 4, 1999, str. 180.
9. Kahánek, J. a kol.: Koincidence intra a extrauterinní gravidity z časově rozdílných ovulací po IVF. Gynekolog, II, 1999, str. 21.
10. Magnolínč, M. a kol.: Heterotopická gravidita – úspěšný LSK management s pokračující intrauter. graviditou. Gynekolog, 4,1998, str. 162.
11. Konečná, L. a kol.: Souvislost apendicitidy s extrauterinní graviditou. Česko-Slovenská gynekologie, 3,1993, str. 122.
12. Hulvert, J. a kol.: Heterotopická gravidita a její výskyt v souvislosti s asistovanou reprodukcí. Česká gynekologie, 5,1999, str. 299.
13. Miklica, J. a kol.: Donošené abdominální těhotenství. Gynekolog, 1,1998, str. 40.
14. Uhlíř, M. a kol.: Dg. a léčba časně cervikální gravidity. Česká gynekologie, 1, 1999, str. 58.
15. Driák, D. a kol.: Ultrazvukový průkaz vitální ektopické gravidity. Gynekolog, 12, 2003, str. 161.

16. Motlík, K., Živný, J.: Patologie v ženském lékařství. Grada, 2001, str. 351.

*M. Smažinka
E. Beneše 13
Plzeň
300 01*