

# Przypadek wczesnej ciąży heterotopowej – wyciągnięte wnioski

Catherine M Leclair, MD, Esther Moy, MD, Phillip E. Patton, MD

Wczesne rozpoznanie ciąży heterotopowej może być trudne i często, mimo występujących objawów, wymaga czasu. Poniższy przypadek pokazuje, jakim wyzwaniem może być diagnostyka i postępowanie w ciąży heterotopowej u pacjentki, która przeszła leczenie niepłodności metodami rozrodu wspomaganego.

**T**rzydziestoletnia ciężarna w pierwszej ciąży zgłosiła się do kliniki z trzydniowym wywiadem występujących okresowo, jednak z coraz większym nasileniem, bólów brzucha. Pacjentka przeszła właśnie program zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro* fertilization, IVF) oraz transfer zarodków (embryo transfer, ET). Test ciążowy z krwi jest dodatni, a szacowany wiek ciążowy wynosi 5 tygodni i 4 dni. Trzy dni przed zgłoszeniem się do szpitala (tzn. na etapie ciąży 5 tygodni i 1 dzień) wystąpiły dwa epizody nagłego bólu w środkowej części podbrzusza, trwające około 30 minut, które samostnie ustąpiły.

Z wywiadu dotyczącego przebiegu programu zapłodnienia pozaustrojowego wynikało, że podczas kontrolowanej hiperstymulacji jajników maksymalne stężenie estradiolu wynosiło 4755 pg/ml, a w czasie punkcji jajników uzyskano 43 oocyty. W piątym dniu po pobraniu komórek jajowych przetransferowano do jamy macicy dwie blastocysty. Dziesięć dni po transferze zarodków stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hu-

man chorionic gonadotropin, hCG) w surowicy wynosiło 273 mIU/ml, a po kolejnych 48 h wzrosło prawidłowo do 566 mIU/ml.

Badanie przedmiotowe w dniu zgłoszenia się pacjentki wykazało miękki, choć nieznacznie wzdęty, brzuch. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono powiększone jajniki, 4,8 i 4,2 cm, zawierające liczne pęcherzyki, twór o mieszanej echogeniczności o wymiarach 10 na 9 na 9 cm, zlokalizowany w centralnej i bocznych częściach miednicy, przylegający do lewego jajnika, mogący odpowiadać skrzepom krwi. Ponadto w miednicy stwierdzono ślad wolnego płynu. Przepływ krwi w obu jajnikach był prawidłowy, a w macicy uwidocznił się pojedynczy pęcherzyk ciążowy o średnicy 0,7 cm, z obecnym pęcherzykiem żółtkowym, bez echa zarodka. Wykluczono ciążę zlokalizowaną w rogu macicy.

Na podstawie badań przedmiotowego i USG rozpoznano krwawienie do jamy brzusznej związane z ciążą. Nie było jednak jasne, czy krwawienie to wystąpiło trzy dni przed zgłoszeniem się pacjentki, kiedy odczuwała dwa epizody przemijającego, silnego bólu w podbrzuszu, czy też było to aktywne krwawienie do jamy brzusznej, na co wskazywałoby nasilenie dolegliwości w ostatnim czasie. W związku z tym pacjentkę poddano 6-godzinnej ścisłej obserwacji, powtarzając kolejne badania w od-

stępnie dwu godzin. W czasie obserwacji parametry stanu ogólnego pozostawały w normie, bez oznak tachykardii czy hipotensji. W kolejnych badaniach brzucha nie stwierdzono zwiększonej tkliwości. Wyniki badań krwi pozostawały na stabilnym poziomie. W morfologii krwi nie stwierdzono zmian w hematokrycie. Co interesujące – w trakcie obserwacji objawy samoistnie ustąpiły. Po sześciu godzinach intensywnego nadzoru i wnikliwej oceny klinicznej stan pacjentki oceniono jako stabilny i wypisano ją do domu z zaleceniem zgłoszenia się następnego dnia. W chwili wypisu z kliniki w rozpoznaniu różnicowym brano pod uwagę pęknięcie torbieli ciała żółtego, zespół hiperstymulacji jajników (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) oraz ciążę heterotopową.

W kolejnym dniu stan pacjentki się pogorszył. Chociaż parametry stanu ogólnego były w normie, stwierdzono umiarkowane wzdęcie brzucha i bolesność przy głębszym badaniu palpacyjnym. Kolejne badanie krwi wykazało zmniejszenie wartości hematokrytu o 3,7% (z 30,7 do 27%) w ciągu 24 h. Ponowne badanie ultrasonograficzne nie wykazało zmian w stosunku do badania poprzedniego. Pogarszający się stan kliniczny pacjentki wskazywał na aktywne krwawienie do jamy brzusznej, w związku z czym podjęto decyzję o przyjęciu

Dr Leclair, associate professor, dr Moy, third-year resident, dr Patton, professor; Department of Obstetrics and Gynecology, subspecialist, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon.

Dr Patton zgłasza otrzymywanie honorariów od firmy Cook; dr Leclair oraz dr Moy nie zgłaszają konfliktu interesów w związku z powyższym artykułem.

do szpitala i zakwalifikowano ją do laparotomii zwiadowczej.

Podczas operacji stwierdzono pękniętą ciążę jajowodową zlokalizowaną na granicy cieśni i części bańkowej lewego jajowodu i wykonano lewostronną salpingektomię. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność kosmków w preparacie. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań, a w terminie porodu pacjentka urodziła bez powikłań zdrowe dziecko.

## Rozpoznanie różnicowe

W dniu zgłoszenia się pacjentki rozpoznanie różnicowe obejmowało pękniętą torbiel ciała żółtego, OHSS oraz ciążę heterotopową. Krwotok z ciała żółtego w czasie ciąży daje często objawy podobne do obserwowanych w ciąży pozamacicznej, chorobie przewodu pokarmowego lub układu moczowego.<sup>1</sup> W jednym z większych opisów 173 przypadków pęknięcia torbieli ciała żółtego ciężarne stanowiły 15,6% przypadków. Co więcej, do pęknięcia rzadko dochodziło przed 31 dniem od ostatniej miesiączki, najczęściej następowało między 31 a 60 dniem od ostatniej miesiączki.<sup>2</sup> Obraz ultrasonograficzny krwotocznej torbieli ciała żółtego może być różny,<sup>3</sup> chociaż w około 90% przypadków udaje się uwidocznnić gładkościenną torbiel z pasmami włókniaka i obkurczającym się skrzepem krwi.<sup>4</sup> Stąd, o ile pękniętą torbiel ciała żółtego brano pod uwagę w procesie diagnostycznym opisanego przypadku, uzyskany w badaniu ultrasonograficznym obraz miednicy i przydatków nie do końca odpowiadał temu rozpoznaniu.

Zespół hiperstymulacji jajników jest potencjalnie groźnym powikłaniem stymulacji mnogiej owulacji.<sup>5</sup> Ciężarne z zespołem hiperstymulacji zazwyczaj zgłaszają się w ciągu 3-7 dni (wczesna postać OHSS) lub 12-17 dni od dnia podania hCG (późna postać OHSS).<sup>6</sup> Dotychczas zaproponowano kilka podziałów OHSS stopniujących nasilenie zespołu od postaci łagodnej przez umiarkowaną do ciężkiej.<sup>7</sup> Ciężka postać OHSS przebiega z gwał-

townym zwiększeniem masy ciała, wzdęciem brzucha, silnymi dolegliwościami bólowymi, objawami ze strony przewodu pokarmowego, znaczącym powiększeniem jajników, wodobrzuszem i wysiękiem w jamie opłucnej, zagęszczeniem krwi, leukocytozą, a czasami także hipowolemią. Taka postać OHSS wikała  $\leq 1\%$  przypadków IVF. Powikłania zagrażające życiu są jeszcze rzadsze i obejmują uszkodzenie czynności nerek (oliguria, zmniejszony klirens kreatyniny), dysfunkcję wątroby (zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych), krwotok (pęknięcie jajnika) oraz powikłania płucne (zatorowość płucna i zespół ostrej niewydolności oddechowej).<sup>5</sup> Główne czynniki ryzyka wystąpienia zespołu OHSS obejmują młody wiek, dużą liczbę pęcherzyków przedowulacyjnych, wysokie lub gwałtownie narastające stężenie estradiolu w surowicy, stosowanie dużych dawek gonadotropin, zespół policystycznych jajników oraz zespół OHSS w wywiadzie.<sup>5,8</sup>

Biorąc pod uwagę duże maksymalne stężenie estradiolu oraz liczbę pobranych oocytów, opisywana pacjentka była w grupie ryzyka OHSS. Późniejsze wystąpienie objawów (24 dni od podania hCG) i brak płynu w jamie brzusznej, jamie opłucnej i osierdziu oraz innych typowych objawów, takich jak zagęszczenie krwi czy istotne powiększenie jajników, przemawiały przeciwko temu rozpoznaniu.

U pacjentki przedstawionej w opisanym przypadku prawidłowo rozpoznano ciążę heterotopową. Stan ten definiowany jest jako jednoczesne występowanie dwóch ciąż w dwóch różnych miejscach implantacji, najczęściej w jamie macicy i jajowodzie. Częstość występowania ciąży heterotopowej szacuje się na 1 na 30 000 ciąż (przedział od 1/1250 do 1/10 000 ciąż) w przypadku ciąż poczętych samodzielną drogą (1/100).<sup>9-15</sup> Czynniki ryzyka obejmują program IVF-ET, transfer  $> 2$  zarodków do jamy macicy, przebytą operację jajowodów oraz ciążę jajowodową, zapalenie miednicy

mniejszej lub inne patologie jajowodów w wywiadzie.<sup>9-13</sup> Narzędzia, jakimi dysponujemy w diagnostyce ciąży heterotopowej, nie różnią się od stosowanych w rozpoznawaniu pęknięcia torbieli ciała żółtego czy OHSS i obejmują zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe, powtarzane badania laboratoryjne oraz badanie ultrasonograficzne. Najczęściej występującymi objawami ciąży heterotopowej są ból brzucha, krwawienie z dróg rodnych oraz wstrząs hipowolemiczny.<sup>9,15,16</sup>

Wczesne rozpoznanie ciąży heterotopowej jest trudne i często ustalone z opóźnieniem mimo obecnych objawów. Tal i wsp. dokonali przeglądu 111 przypadków ciąż heterotopowych, wśród których zaledwie w 41% przypadków ostateczne rozpoznanie ustalono prawidłowo na podstawie badania ultrasonograficznego.<sup>9</sup> W innej, aktualniejszej pracy przeanalizowano 80 przypadków ciąż heterotopowych, spośród których badanie ultrasonograficzne pozwoliło na ostateczne rozpoznanie jedynie w 26%.<sup>17</sup> W przypadkach, kiedy stwierdzano obecność nieprawidłowych struktur w obrębie miednicy, w okolicy przydatków najczęściej rozpoznawano błędnie pękniętą torbiel ciała żółtego. Kliniczne rozróżnienie tych dwóch równie poważnych sytuacji jest wyzwaniem. Ponadto około 70% przypadków ciąż heterotopowych rozpoznawanych jest dopiero w chwili ich pęknięcia, między 5 a 8 tygodniem ciąży.<sup>9,17</sup> W większości przypadków (58,9-73,8%) ostateczne rozpoznanie zostaje potwierdzone w czasie operacji.<sup>9</sup>

W opisanym przypadku do krwawienia z pękniętego jajowodu doszło 24 dni od podania hCG, a więc wyjątkowo wczesnie zarówno dla ciąży zlokalizowanej w cieśni, jak i w części bańkowej jajowodu.

## Leczenie ciąży heterotopowej

W przypadku ciąży heterotopowej w dalszym ciągu postępowaniem z wyboru pozostaje leczenie operacyjne, z laparotomią jako preferowaną metodą. Przegląd aktualnych badań

wskazuje na korzystne wyniki leczenia w przypadkach, kiedy zastosowano otwartą chirurgię. Na przykład w przeglądzie dokonany przez Habanę i wsp. przeanalizowano 23 przypadki ciąży heterotopowej, z których w 21 przeprowadzono laparotomię zwiadowczą, natomiast w 2 wykonano laparoskopię. Spośród 23 operowanych ciężarnych 14 urodziło żywe dzieci (60,9%).<sup>18</sup>

Chociaż laparotomia ma szerokie poparcie w piśmiennictwie, laparoscopia stanowi alternatywną metodę o udowodnionej skuteczności. W pracy Soriano, przedstawiającej 18 przypadków ciąży heterotopowej, w których wykonano laparoskopię, 13 ciąż zakończyło się pomyślnie.<sup>19</sup> Należy zaznaczyć, że w przypadkach leczenia operacyjnego ciąż heterotopowych odsetek poronień wzrasta dwukrotnie, a wskaźnik żywych urodzeń jest mniejszy w porównaniu z pojedynczymi ciążami wewnątrzmacicznymi. Wy-

### Kluczowe zagadnienia

- Obecnie leczeniem pierwszego rzutu ciąży heterotopowej jest laparotomia.
- Odsetek poronień w przypadkach ciąż heterotopowych leczonych drogą laparotomii wzrasta dwukrotnie.
- W porównaniu z postępowaniem zachowawczym leczenie operacyjne cechuje większy wskaźnik żywych urodzeń i mniejszy samoistnych poronień.

niki neonatologiczne są jednak porównywalne.<sup>19,20</sup>

Alternatywą dla leczenia operacyjnego ciąży heterotopowej jest postępowanie zachowawcze. Przykładem może być proponowane wstrzykiwanie do zarodka roztworu chlorku potasu (KCl). W pracy Habany i wsp.<sup>18</sup> 31% heterotopowych ciąż zlokalizowanych w rogu macicy (11 z 35 pacjentek) poddano skutecznemu leczeniu wstrzyknięciami z 1-2 mEq KCl, jednak tylko u połowy z nich ciąża zakończyła się urodzeniem żywego dziecka. Co więcej, w przypadkach potwierdzo-

nych ciąż heterotopowych zlokalizowanych w jajowodzie leczonych wstrzyknięciem KCl do jaja płodowego ponad połowa pacjentek wymagała interwencji zabiegowej z powodu przetrwałej ciąży jajowodowej lub pęknięcia jajowodu.<sup>21</sup> Porównując postępowanie zachowawcze z operacyjnym stwierdzono, że mimo znanego ryzyka związanego z samą operacją oraz znieczuleniem leczenie operacyjne związane jest z większym wskaźnikiem żywych urodzeń (60,9 vs 50%) i mniejszym poronień (13 vs 50%).<sup>17,18</sup> Dlatego też najskuteczniejszym postę-

powaniem obecnie pozostaje leczenie operacyjne.<sup>16-19,21</sup>

## Podsumowanie

Ryzyko wystąpienia ciąży heterotopowej wzrosło wraz z coraz szerszym stosowaniem programu zapłodnienia pozaustrojowego oraz transferu kilku zarodków do jamy macicy.<sup>9-16</sup> Mając to na uwadze, lekarze szpitalnych oddziałów ratunkowych, ginekologzy-polożnicy oraz pozostali pracownicy opieki medycznej powinni być świadomi możliwości takiego rozpoznania u kobiety po leczeniu metodą IVF zgłaszającej się z bólami brzucha, zwłaszcza przy istnieniu innych, niezależnych czynników ryzyka (np. endometriozą, przebyta operacja w obrębie miednicy, ciąża pozamaciczna w wywiadzie). Co więcej, chociaż większość ciąż heterotopowych rozpoznawanych jest po 7 tygodniach, powyższy przypadek pokazuje, że ciąża heterotopowa może dać objawy już na etapie 5 tygodnia, zatem należy wziąć ją pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

Mimo szczegółowego badania klinicznego i badań ultrasonograficznych rozpoznanie ciąży heterotopowej może nie być jednoznaczne. Zaleca-

my, aby u kobiet z podejrzeniem ciąży heterotopowej zastosować wnikliwy nadzór obejmujący ocenę kliniczną stanu pacjentki, powtarzane badania ultrasonograficzne oraz ocenę hematokrytu. Ze względu na lepsze wyniki leczenia rekomendowana jest wczesna interwencja zabiegowa.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 3, March 2011, p. 32. Lessons learned from an early heterotopic pregnancy case.

## PIŚMIENICTWO

1. Webb EM, Green GE, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin N Am.* 2004;42(2):329-348.
2. Hallatt JG, Steele CH Jr, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(1):5-9.
3. Swire MN, Castro-Aragon I, Levine D. Various sonographic appearances of the hemorrhagic corpus luteum cyst. *Ultrasound Q.* 2004;20(2):45-58.
4. Patel MD, Feldstein VA, Filly RA. The likelihood ratio of sonographic findings for the diagnosis of hemorrhagic ovarian cysts. *J Ultrasound Med.* 2005;24(5):607-614.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S188-S193.
6. Mathur R, Kallasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb).* 2007;10(2):75-85.
7. Golan A, Weissman A. Symposium: update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1):28-32.
8. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod.* 1993;8(9):1361-1366.
9. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive

technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996;66(1):1-12.

10. Rizk B, Tan SL, Morcos S, et al. Heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 pt 1):161-164.
11. In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET Registry. Medical Research International. Society for Assisted Reproductive Technology (SART), The American Fertility Society [published correction appears in *Fertil Steril.* 1993;59(1):250]. *Fertil Steril.* 1992;57(1):15-24.
12. Goldman GA, Fisch B, Ovadia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv.* 1992;47(4):217-221.
13. Molloy D, Deambrosio W, Keeping D, Hynes J, Harrison K, Hennessey J. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 1990;53(6):1068-1071.
14. Lund PR, Sielaff GW, Aiman EJ. In vitro fertilization patient presenting in hemorrhagic shock caused by unsuspected heterotopic pregnancy. *Am J Emerg Med.* 1989;7(1): 49-53.
15. Dimitry ES, Subak-Sharpe R, Mills M, Margara R, Winston R. Nine cases of heterotopic pregnancies in 4 years of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990;53(1):107-110.
16. Luo X, Lim CE, Huang C. Heterotopic pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: 12 cases report. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(2):325-329.
17. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larrea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87(2):417.e9-e15.
18. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1264-1270.
19. Soriano D, Vicus D, Schonman R, et al. Long-term outcome after laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy: 19 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(3):321-324.
20. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. *Fertil Steril.* 2007;87(2):303-309.
21. Goldstein JS, Ratts VS, Philpott T, Dahan MH. Risk of surgery after use of potassium chloride for treatment of tubal heterotopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 2): 506-508.