

# Principii de tratament cu metotrexat al sarcinii extrauterine necomPLICATE

*The treatment with Metotrexat of uncomplicated ectopic pregnancy*

Diana Voicu<sup>1</sup>,  
Octavian  
Munteanu<sup>1</sup>,  
Costin  
Berceanu<sup>2</sup>,  
Monica M.  
Cirstoiu<sup>1</sup>

1. Secția de Obstetrică-  
Ginecologie III  
a Spitalului Universitar  
de Urgență București  
2. Clinica 2 Obstetrică-  
Ginecologie a Spitalului  
Clinic Județean  
de Urgență Craiova

Correspondență:  
Dr. Octavian Munteanu  
e-mail: octav\_munteanu@  
yahoo.com

## Abstract

*Ectopic pregnancy is a gynecological emergency which in the absence of correctly and quickly diagnostic and an appropriate intervention can be fatal. The frequency of ectopic pregnancy varies between 0.58 and 1.3 %; in the last 20 years its prevalence increased by 60% due to the high incidence of acute pelvic inflammatory disease incorrectly diagnosed and treated as well as the increasing number of tubal surgical interventions. This article reviews the modern medical therapeutic approach of uncomplicated ectopic pregnancy.*

**Keywords:** Ectopic pregnancy, B-HCG, Metotrexat

## Rezumat

*Sarcina extrauterină reprezintă o urgență ginecologică severă care, în lipsa unui diagnostic stabilit corect și rapid, precum și a unei intervenții adecvate, poate fi fatală. Frecvența sarcinii extrauterine variază între 0.58 și 1.3 %, în ultimii 20 ani, observându-se o creștere a acestora cu 60% din cauza incidenței ridicate a bolii inflamatorii pelvine acute incorect diagnosticate și tratate, precum și a creșterii numărului de intervenții de chirurgie tubară. Articolul de față își propune trecerea în revistă a tratamentului medical, precum și atitudinea terapeutică modernă în abordarea sarcinii extrauterine necomPLICATE.*

**Cuvinte-cheie:** sarcina ectopică, B-HCG, metotrexat

## Introducere

Sarcina extrauterină (ectopică) este definită ca implantarea sacului gestațional în afara cavității uterine (ek=în afară; topos=loc)<sup>(1,2,3)</sup>.

**Istoric.** Sarcina extrauterină a fost descrisă prima oară în anul 936 î.Hr. de un medic arab, Albucahis. În secolul al XVII-lea e menționată de Mauriceau ca o posibilă complicație obstetricală. În 1883, Tait practica primele salpingectomii.

**Incidență.** În țările occidentale, incidența sarcinilor extrauterine se situează între 1 și 2%<sup>(2,27)</sup>.

Sarcina extrauterină este principala cauză de mortalitate maternă, însă, datorită metodelor moderne de diagnostic și tratament, mortalitatea cauzată de sarcina extrauterină este în scădere, astfel că în 1970 erau 35 decese/10.000 sarcini ectopice, 1989, 4 decese/10.000 sarcini ectopice la nivel mondial<sup>(2,3,5)</sup>.

**Factorii de risc** ai sarcinii ectopice sunt numeroși și incomplet descoperiți din care enumerăm: vârsta peste 35 de ani, tabagism cronic (peste 20 țigări/zi)<sup>(7)</sup>, antecedente patologice de salpingită sau TBC inaparente sau tratate ce pot determina stenoze inflamatorii<sup>(6)</sup>, sechele ale intervențiilor chirurgicale tubare-risc de recidivă pe bontul tubar restant în urma tratamentului operator conservator<sup>(4)</sup> malformații tubare (trompe hipoplazice, diverticul tubar).

**Localizare** (Bouyer, 2002)

- tubară 95-96%: interstițială (cornuală) 2-3%, istmică 12%, ampulară (70%)
- cervicală <1%
- ovariană 3%
- peritoneală (abdominală) 1%

Cea mai rară formă de sarcină ectopică (sub 1%) este cea localizată la nivelul tranșei de histerorafie post-operatie cezariană ST și reprezintă o condiție amenințătoare de viață<sup>(9,10,11,12)</sup>, incidența acestora fiind în creștere din cauza creșterii numărului de operații cezariene.

Sarcina heterotopică reprezintă coexistența unei sarcini extrauterine cu o sarcină intrauterină și apare exclusiv în cursul manevrelor de reproducere umană asistată<sup>(11)</sup>.

## Manifestare clinică

**Sarcina extrauterină necompliată (neruptă)** se caracterizează prin triada simptomatică amenoree-metroragii-durere și prin prezența unei tumori latero-uterine la tactul vaginal.

**Sarcina extrauterină ruptă** reprezintă o urgență chirurgicală (abdomen acut chirurgical) și se manifestă prin durere bruscă „în pumnal” localizată în abdomenul inferior urmată de lipotimie.

## Examen paraclinice

### Ecografia transvaginală sau abdominală

Ultrasonografia, în special cu sonda intravaginală, permite vizualizarea sarcinii de la 6-7 săptămâni de amenoree<sup>(4,13,14)</sup>.

**Rezonanța magnetică nucleară** distinge masele anexiale și diferențiază conținutul seros de cel hemoragic, dar nu poate preciza cauzele hemoragiei.

### Explorări hormonale

Dozarea cantitativă, în dinamică a β-HCG, glicoproteina secretată de sincitiotrofoblast-apare în sângele matern la aproximativ 9 zile după peak-ul ovulator al LH. Valorile

**Tabelul 1** Semne ecografice directe și indirecte ale sarcinii extrauterine

Semne directe de SEU	Semne indirecte de SEU
Vizualizare sac gestațional extrauterin (imagine „în cocardă”), centru hipocogen ce reprezintă țesutul trofoblastic și „ring of fire” la examenul Doppler TV - fluxul placentar de la periferia sarcinii	hematosalpinge
	hemoperitoneu
	endometru gros, decidualizat, fără sac gestațional intrauterin

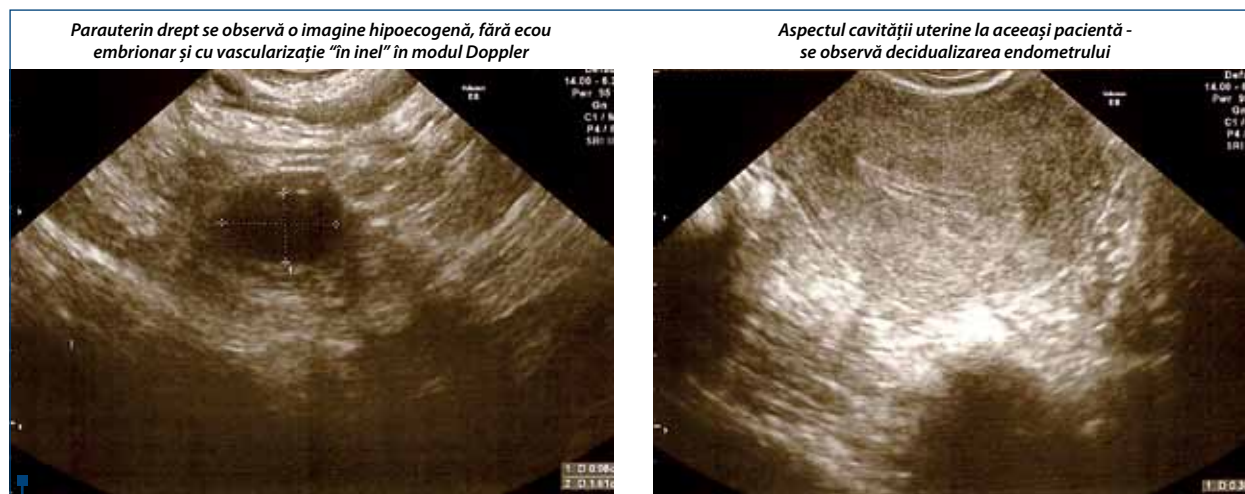


Figura 1. Aspecte ecografice la o pacientă în vârstă de 23 de ani diagnosticată cu sarcină extrauterină dreaptă (5 săptămâni de amenoree)

fracțiunii  $\beta$  a HCG se dublează din 48 în 48 ore în prima lună de sarcină<sup>(15,16)</sup>.

#### Dozaj plasmatic al progesteronului<sup>(17)</sup>

**Celioscopia** reprezintă o modalitate utilă de diagnostic, chiar și de tratament, a sarcinii extrauterine. În sarcina ectopică necomplicată evidențiază tumefacție violacee, alungită în sensul trompei, sânge în cantitate mică în fundul de sac Douglas<sup>(17)</sup>.

**Puncția fundului de sac Douglas** (culdocenteza) se efectuează sub anestezie generală cu ajutorul unui ac spinal și se pătrunde în fundul de sac Douglas prin fornixul vaginal posterior. Dacă prezintă cheaguri de sânge, negricioase, aspect lactat și hematocrit <15%, se

consideră test pozitiv. Puncția franc pozitivă e indicație de laparotomie de urgență.

**Laparotomia exploratorie**, cel mai specific mod de diagnostic al sarcinii extrauterine<sup>(18)</sup>.

#### Tratamentul medicamentos al sarcinii extrauterine

Tratamentul conservator este indicat în cazul pacientelor cu sarcină extrauterină necomplicată. Alegerea acestei modalități de tratament trebuie stabilită în funcție de scorul Fernandez<sup>(20,21,22,31)</sup>.

Tratamentul medical cu metotrexat e indicat la pacientele cu sarcină extrauterină necomplicată (neruptă), stabile

**Tabelul 2** Relația dintre dimensiunea ecografică a embrionului (mm), valoarea B-HCG și vârsta gestațională<sup>(30)</sup>

Vârsta gestațională (săptămâni de amenoree)	Dimensiunea ecografică a embrionului (mm)	Valorile B-HCG m IU/ml
4	0.5	28
5	1.5-3	300
6	4-8	3000
7	9-16	50000

**Tabelul 3** Dozare serică a B-HCG

B-HCG < 10 mUI	B-HCG > 10 mUI
100% exclude sarcina extrauterină	Prezență sarcină extrauterină, necesită confirmare ecografică (uter gol și masă latero-uterină)

**Tabelul 4** Dozaj plasmatic al progesteronului

Progesteron plasmatic	
Sub 5 ng/ml	Peste 25 ng/ml
Sarcină oprită în evoluție Sarcină extrauterină	Sarcină intrauterină în evoluție în 97.4% cazuri

**Tabelul 5** Scorul Fernandez<sup>(31)</sup>

Scorul Fernandez			
Puncte	1 punct	2 puncte	3 puncte
VG în săptămâni de amenoree	>/= 8	6-7	</=6
β-HCG (UI/l)	<1000	1000-5000	>5000
Progesteron ng/ml	<5	5-10	>10
Dureri abdominale	absente	provocate	spontane
Hematosalpinge (cm)	<1	1-3	>3
Hemoperitoneu (ml)	0	1-100	>100
<i>Scor &lt; 12 peste 85% rata de succes al tratamentului medicamentos</i>			
<i>Scor &gt;/= 13 sub 50% rata de succes al tratamentului medicamentos</i>			

**Tabelul 6** Indicații și contraindicații ale terapiei cu metotrexat<sup>(26)</sup>

Indicații metotrexat	Contraindicații metotrexat
Durere minimă sau absentă	Activitate cardiacă fetală prezentă, sarcină intrauterină
Sângerare vaginală minimă	Instabilitate hemodinamică
Hemodinamic stabilă	Simptomatologie acută, sarcină ectopică ruptă, sarcină heterotopică
Masa anexială măsurată ecografic < 3.5cm	Masă anexială măsurată ecografic > 3.5cm
B-HCG < 3.000 IU/L	B-HCG > 5000 IU/L
	Anemie Neutropenie Trombocitopenie Infecții Ulcer peptic Imunodeficiență Boli hepatice cronice Alăptarea Boli pulmonare active

**Tabelul 7** Efecte adverse ale terapiei cu metotrexat<sup>(26)</sup>

- greață și vărsături
- stomatită
- diaree
- dureri abdominale
- sângerări neobișnuite (incluzând vărsături cu sânge)
- alterarea reversibilă a funcției hepatice
- hematosalpinx
- pneumonie
- neutropenie
- alopecie reversibilă
- disconfort abdominal în primele 2-6 zile de tratament la aproximativ 2/3 dintre paciente
- creșterea nivelului beta-HCG în primele zile de tratament
- sângerare vaginală

hemodinamic, cu simptomatologie minimă și fără lichid intraperitoneal<sup>(23)</sup>. Metotrexatul este antagonist al acidului folic care inhibă folatreductaza, enzimă care transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, forma activă a acidului folic. Acidul tetrahidrofolic este deosebit de important în sinteza nucleotizilor pirimidinici, astfel sunt împiedicate sinteza ADN-ului și multiplicarea celulară<sup>(24,25)</sup>.

În sarcina ectopică, metotrexatul previne proliferarea celulelor citotrofoblastului, reduce viabilitatea celulară și sinteza de B-HCG și implicit a progesteronului, determinând resorbția sarcinii ectopice și remodelarea tisulară<sup>(24)</sup>.

Pacientele care vor urma tratamentul cu metotrexat trebuie să nu aibă contraindicații, să-și exprime opțiunea pentru tratamentul medical prin consimțământ scris, să revină la control la fiecare 6 săptămâni, să nu consume alcool cel puțin 7 zile după terminarea tratamentului, să nu alăpteze, să nu se expună la soare (poate declanșa dermatită), să nu urmeze tratament concomitent cu AINS, aspirină, penicilină, trimetoprim, diuretice, antimalarice, suplimente de acid folic, ciclosporine, retinoizi și să întrerupă activitatea sexuală deoarece poate declanșa ruperea sarcinii ectopice.

Metotrexatul poate fi administrat oral, intravenos, intramuscular sau injectat direct în sacul gestațional sub control laparoscopic în caz de sarcină extrauterină cornuală sau cervicală. Înainte de administrarea tratamentului se impune recoltarea unui set complet de analize ce cuprinde hemoleucograma, creatinina serică, B-HCG, markerii hepatici, grupă sanguină și Rh.

Administrarea intramusculară în doză unică a metotrexatului e cea mai folosită metodă în tratamentul sarcinii ectopice. Se administrează 50 mg/m<sup>2</sup> în doză unică. Monitorizarea ulterioară a pacientei este foarte importantă. Înainte de administrarea injecției cu metotrexat se recoltează B-HCG seric, apoi se va recolta în zilele 4 și 7 după administrarea metotrexatului<sup>(22)</sup>. Aproximativ 14-20% dintre paciente vor necesita repetarea dozei dacă nivelul B-HCG scade cu mai puțin de 15% după administrarea metotrexatului. Se pot administra maximum 4 doze de metotrexat, iar terapia multiplă va fi însoțită de administrarea concomitentă de Leucovorin (acid fo-

linic), antagonist al metotrexatului pentru a reduce din efectele adverse severe ce pot apărea la doze multiple de metotrexat<sup>(2)</sup>.

### Discuții și concluzii

Medicul poate să indice terapia cu doze multiple atunci când sarcina este cornuală, cervicală, activitatea cordului e prezentă, B-HCG > 3500 UI/L<sup>(28)</sup>.

În primele zile după administrarea IM a metotrexatului, aproximativ jumătate din paciente afirmă dureri pelviabdominale ce pot fi controlate cu analgezice. Durerea poate fi provocată de distensia tubară datorată avortului tubar sau formării hematomului. (Stovall, 1993). Totuși nu este recomandată administrarea anti-algicelor din cauza faptului că maschează simptomatologia în caz de complicare a sarcinii extrauterine, respectiv ruperea tromperei uterine.

Administrarea mifepristonei 600 mg oral asociat dozei unice de metotrexat nu a arătat rată mai mare de succes al tratamentului medical al sarcinii extrauterine (Rozenberg and co. 2003).

Injectarea de metotrexat (1 mg/kg) sub control laparoscopic sau ultrasonografic direct în sacul gestațional, cu sau fără clorură de potasiu, pentru a produce moartea fetală, prezintă avantajul că minimizează efectele adverse sistemice. Metoda a arătat că are aceeași rată de succes ca și administrarea IM (Fernandez, 1995).

Chimioterapia combinată - metotrexat + actinomycin D + ciclofosamidă este utilă la vârste gestaționale mari (Bakri și Badawi, 1990).

După terminarea tratamentului medical se indică folosirea unei metode contraceptive cel puțin 6 luni datorită riscului teratogen al metotrexatului<sup>(26)</sup>.

La toate pacientele Rh negative, fără izoimunizare, cu sarcină extrauterină confirmată medical, trebuie să se recomande administrarea de imunoglobulină anti-D<sup>(32)</sup>.

Evoluția pacientelor tratate medical trebuie monitorizată săptămânal prin dozarea B-HCG (până când nivelul B-HCG scade sub 20 UI/L) și ecografie TV. Nu se poate exclude posibilitatea rupturii tubare pe baza scăderii valorii B-HCG, după terapia medicamentoasă<sup>(33)</sup>.

**Tabelul 8** Schema de tratament cu metotrexat în sarcina extrauterină

	Doza unică metotrexat	Doze multiple
<b>Dozaj</b> Metotrexat Leucovorin	50 mg/m <sup>2</sup> (ziua 1)	Până la 4 doze când B-HCG scade peste 15% 1 mg/kg în zilele 1, 3, 5 și 7 0.1 mg/kg în zilele 2, 4, 6 și 8
<b>Nivel seric B-HCG</b>	<b>Recoltare ziua 1 înainte de adm MTX, ziua 4 și ziua 7 după adm MTX</b>	Recoltare ziua 1, 3, 5, 7
<b>Indicație pentru suplimentarea dozelor de MTX</b>	<b>Dacă nivelul seric al B-HCG scade cu mai puțin de 15% din ziua 4 până în ziua 7</b>	Dacă nivelul seric al B-HCG scade cu mai puțin de 15% se adm. doza suplimentară, se repetă B-HCG în urm 48 h
<b>Monitorizare ulterioară</b>	1 dată/săptămână până când nivelul seric al B-HCG devine nedetectabil	

Embolizarea arterelor uterine reprezintă o tehnică de radiologie intervențională ce a câștigat teren din ce în ce mai mult în ultimii ani, utilizată cu succes în asociere cu metotrexat. Tehnica constă în embolizarea selectivă a arterelor uterine (ramurile cervicale), fiind eficientă în traterea sarcinii ectopice cervicale, dar și abdominală, salpingiene sau inserate la nivelul cicatricei post-operatie cezariană<sup>(34)</sup>, deoarece produce oprirea din evoluție a embrionului și rezorbția acestuia, păstrarea permeabilității trompei, respectiv conservarea fertilității. Valorile ridicate ale B-HCG, precum și deschiderea unor colaterale utero-

ovariene ce nu se pot vizualiza angiografic reprezintă un dezavantaj în ceea ce privește succesul metodei<sup>(34,35)</sup>.

Sarcina ectopică reprezintă încă o cauză de mortalitate maternală, în ciuda metodelor moderne de diagnostic și tratament, ajungând la 6.5%<sup>(29)</sup>. Evoluția ulterioară a pacientelor cu antecedente de sarcină extrauterină este nefavorabilă în majoritatea cazurilor, aproximativ jumătate rămân sterile, iar 15% vor recidiva. Deși frecvența sarcinilor ectopice a crescut din 1970, mortalitatea a scăzut datorită mijloacelor moderne și accesibile de diagnostic și tratament. ■

## Bibliografie

- Shaw JL, Denison FC, Evans J, Durno K, Williams AR, Entrican G, Critchley HO, Jabbour HN, Horne AW. Evidence of prokineticin dysregulation in Fallopian tube from women with ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2010 Epub ahead of print.
- Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK Surveillance for ectopic pregnancy-United States, 1970-1989. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1993 Dec 17; 42(6):73-85.
- Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *Clin Evid (Online)* 2009;Pii:1406.
- Lansac J, Lecompte P. Gynecologie pour le praticien. Simep, Ed. Paris, 1989.
- Leke RJ, Goyaux N, Matsuda T, Thonneau PF - Ectopic pregnancy in Africa: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr; 103(4):692-7.
- Levi CS, Lyons EA. 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.
- Kirsch JD, Scoutt LM. Imaging of ectopic pregnancy. *Appl Radiol*. 2010;39:10-25.
- Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 2003;157:185-194.
- Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: Issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:247-53.
- Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG*. 2007;114:253-63.
- Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. The forgotten child: A case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod*. 1999;14:1372-4.
- Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:192-4.
- 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.
- 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.
- Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol*. 1994 Dec; 84(6):1010-5.
- Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Mar; 107(3):605-10.
- Horne AW, Shaw JL, Murdoch A, McDonald SE, Williams AR, Jabbour HN, Duncan WC. Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy. *Critchley HO J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 96(1):E104-8.
- Robson SJ, O'Shea RT, Aust NZJ. Undiagnosed ectopic pregnancy: a retrospective analysis of 31 'missed' ectopic pregnancies at a teaching hospital. *Obstet Gynaecol*. 1996 May; 36(2):182-5.
- Carr RJ, Evans P. Ectopic pregnancy. *Prim Care* 2000; 27:169-183.
- Mittal S. Non-surgical management of ectopic pregnancy. *Obs Gyn Com* 1999; 1:23-28.
- Cohen MA, Sauer MV. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:48-54.
- Buster JE, Pisarska MD. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:23-30.
- Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med*. 1999;341:1974-1978.
- Nama V, Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Apr; 279(4):443-53.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):778-84.
- Metotrexat. Prospect și informații pentru utilizator, Martie 2012.
- Why women die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-1996. Norwich: Stationery Office; 1998.
- Tulandi T. Current protocol for ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecology* 1999; 44:42.
- Lansac L, Lecompte P. Gynecologie pour le praticien. Simep, Ed. Paris, 1989.
- Cartwright P, DiPietro D. Beta HCG is a diagnostic and for suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1984; 63:76.
- Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V et al. The use of pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991; 6:995-998.
- Copel JA, Gollin YG, Grannum PA. Alloimmunization disorders and pregnancy. *Semin Perinatol* 1991 15 (3): 251-256
- Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single dose Methotrexat therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:590.
- Dumitrașcu MC, Horhoianu V. Embolizarea arterelor uterine. Ed. Univ. "Carol Davila" București, 2008.
- Einarsson J.I., Michel S., Young A.E. Delayed spontaneous expulsion of a cervical ectopic pregnancy: A case report. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2005. 12. 2: 165-167.