

Grzegorz Raba ^{1,2(A,B,D,F,G)}, Kamil Szczupak ^{2(B,D,F)}, Piotr Baran ^{2(B,D,F)}

Skojarzone leczenie ciąży szyjkowej z zastosowaniem metotrexatu oraz prostaglandyn – opis przypadku

Combined treatment of cervical pregnancy with methotrexate and prostaglandins. A case report

¹ Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego.
Wydział Medycyny Uniwersytetu Rzeszowskiego

² Wojewódzki Szpital w Przemyśle

STRESZCZENIE

Ciąża szyjkowa jest najrzadszą formą ciąży pozamaciczej. Wskutek oddziaływania wydzielanych przez trofoblast enzymów proteolitycznych na ścianę dużych naczyń krwionośnych, ciąża szyjkowa prowadzi do masywnych krwotoków zagrażających życiu. Metody leczenia zachowującego płodność obejmują ogólnoustrojowe lub lokalne podawanie leków cytotoksycznych. Według piśmiennictwa leczenie z ogólnoustrojowym zastosowaniem leków cytotoksycznych jest nieskuteczne, gdy stężenie HCG w surowicy krwi jest wyższe niż 10000IU/ml. W prezentowanym opisie przedstawiono przypadek skutecznego leczenia zachowawczego z zachowaniem płodności u kobiety z ciążą szyjkową, u której stężenie HCG w surowicy krwi wynosiło 74000IU/ml. Efekt kliniczny uzyskano stosując dożylnie metotrexat oraz prostaglandyny.

Słowa kluczowe: ciąża szyjkowa, metotrexate, prostaglandyny, płodność

ABSTRACT

Cervical pregnancy is the rarest form of ectopic pregnancy. Resulting from the interaction of the trophoblast-released proteolytic enzymes on the wall of large blood vessels cervical pregnancy may lead to massive, life-threatening haemorrhages. Methods of treatment preserving fertility encompass systemic or local administration of cytotoxic drugs. According to the literature, treatment with systemic application of cytotoxic drugs is ineffective when level of serum hCG is higher than 10000IU/ml. This report presents a case of effective conservative treatment preserving fertility in a woman with cervical pregnancy who had level of serum hCG 74000IU/ml. Clinical effectiveness was achieved by intravenous methotrexate and prostaglandin injections.

Keywords: cervical pregnancy, methotrexate, prostaglandin, fertility

Wstęp

Ciąża szyjkowa jest najrzadszą formą ciąży pozamaciczej. Częstość jej występowania według różnych źródeł waha się od 1/1000 do 1/50000[1]. Czynniki ryzyka

Introduction

Cervical pregnancy is the rarest form of ectopic pregnancy. According to different sources, its incidence varies between 1/1000 and 1/50000 [1]. Risk factors for the

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

implantacji w obrębie kanału szyjki macicy mogą być wady anatomiczne macicy, występowanie zrostów w jamie, mięśniaków, a także pourazowe uszkodzenie błony śluzowej kanału szyjki. Ryzyko, jakie niesie z sobą ciąża szyjkowa wiąże się z oddziaływaniem na ścianę dużych naczyń krwionośnych wydzielanych przez trofoblast enzymów proteolitycznych. Efekt ten prowadzi do masywnych krwotoków zagrażających życiu. Współczesne metody diagnostyczne, głównie ultrasonografia o wysokiej rozdzielczości pozwoliły na wprowadzenie oszczędzających metod leczenia ciąż szyjkowych i obniżenie odsetka wykonywanych z tego powodu histerektomii z 90% do około 15% [1]. Metody leczenia zachowującego płodność obejmują ogólne lub lokalne podawanie leków cytotoksycznych (metotrexat, aktynomycyna D, cyklofosfamid), a także zastosowanie do kanału szyjki macicy preparatów prostaglandyn (PGF2-alfa) w celu profilaktyki obfitego krwawienia.

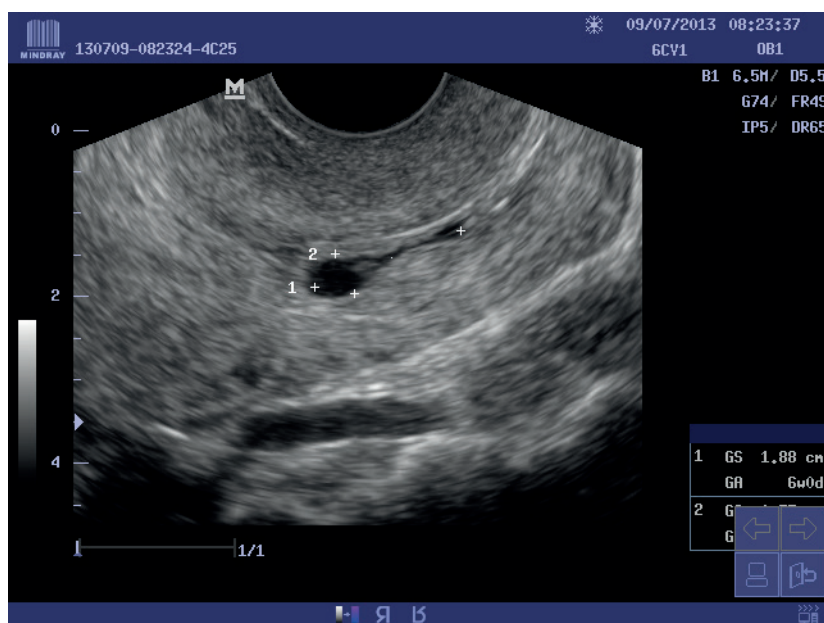
Opis przypadku

Pacjentka lat 22 została przyjęta do szpitala z powodu bólu w podbrzuszu oraz krwawienia z dróg rodnych. W wywiadzie przebyte jedno poronienie w 9 tygodniu ciąży, brak potomstwa. W chwili przyjęcia stan ogólny chorej dobry, ciśnienie krwi: 122/84, tętno: 86/min., temperatura ciała 36,8°C. W badaniu ginekologicznym stwierdzono trzon macicy prawidłowej wielkości, przydatki bez zmian, szyjka poszerzona, ujście zewnętrzne zamknięte, mierne krwawienie. Duża bolesność uciskowa w obrębie sklepień pochwy. W badaniach laboratoryjnych morfologia krwi, parametry układu krzepnięcia krwi, stężenie D-dimerów i elektrolitów utrzymywały się w normie fizjologicznej. Stężenie HCG w surowicy krwi: 74000 IU/ml. Wykonano badanie USG, w którym głowicą endoV nie wykazano obecności pęcherzyka ciążowego w jamie macicy. W obrębie szyjki macicy 8 mm poniżej ujścia wewnętrznego stwierdzono pęcherzyk ciążowy średnicy 18 mm zawierający struktury płodu: CRL 6w 0d. Badaniem Dopplerowskim stwierdzono czynność serca płodu: FHR 98/min. Z uwagi na chęć posiadania potomstwa oraz młody wiek chorej zdecydowano o próbie zachowawczego leczenia. Po wykluczeniu przeciwwskazań podano pacjentce dożylnie metotrexat w dawce 1,5 mg/kg masy ciała. Po okresie jednej doby uzyskano zatrzymanie krwawienia z dróg rodnych, obniżenie stężenia HCG w surowicy krwi do 38000 IU/ml. W kontrolnym badaniu USG stwierdzono zachowany pęcherzyk ciążowy w obrębie szyjki macicy, brak akcji serca płodu. Przez kolejne dwa dni podawano pacjentce we wlewach dożylnych prostaglandyny (Dinoprost) w dawce 5 mg/dobę, po czym przystąpiono do instrumentalnego usunięcia jaja płodowego z szyjki macicy. W znieczuleniu ogólnym rozszerzono szyję do 10 mm, po czym odesano pęcherzyk ciążowy. Łożę wyłóżczkowano w celu usunięcia potencjalnych resztek. Po zabiegu

implantation in the area of the cervical canal can include structural uterine abnormalities, intrauterine adhesions, myomas, as well as a post-traumatic injury to the mucous membrane of the cervical canal. The risk accompanied by cervical pregnancy is related to the interaction of proteolytic enzymes released by the trophoblast on the wall of large blood vessels. This results in massive, life-threatening haemorrhages. Contemporary diagnostic methods, mainly high-resolution ultrasonography, made it possible to implement conservative treatment methods of cervical pregnancies and decrease the proportion of resulting hysterectomies from 90% to some 15% [1]. Methods of treatment preserving fertility include systemic or local administration of cytotoxic drugs (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide), as well as application of prostaglandin preparations (PGF2-alpha) to the cervical canal in order to prevent severe bleeding.

Case report

A 22-year-old woman was admitted to hospital with lower abdominal pain and vaginal bleeding. A history of a single miscarriage at 9 weeks' gestation, no children. Upon admission in a good general condition, blood pressure: 122/84, pulse rate: 86/min, body temperature: 36.8°C. Gynecological examination showed a normally sized body of the uterus, unchanged adnexa, dilated cervix, with external uterine os closed, light bleeding. Marked motion tenderness in the area of the fornices of the vagina. Laboratory tests for blood cell count, coagulation markers, concentrations of D-dimers and electrolytes remained normal. Level of serum hCG: 74000 IU/ml. An ultrasound examination was performed, however, the endovaginal probe did not confirm the presence of a gestational sac in the uterine cavity. In the area of the uterine cervix, 8 mm below the internal uterine os, a gestational sac of 18 mm diameter containing structures of a fetus was identified: CRL 6w 0d. Doppler examination confirmed the presence of fetal cardiac activity: FHR 98/min. Because the patient wished to maintain fertility and due to her young age, the decision was made to try to implement conservative treatment. After contraindications had been excluded, a dose of 1.5 mg/kg of body weight methotrexate was administered intravenously. 24 hours later, cessation of vaginal bleeding and a decrease in the serum hCG level to 38000 IU/ml were observed. The follow-up ultrasound showed the presence of the gestational sac in the cervical area, lack of fetal cardiac activity. Over the following two days intravenous prostaglandin (Dinoprost) injections at a dose of 5 mg/day were administered, next proceeding to the instrumental removal of the fetal egg from the cervix. Under general anesthesia the cervix was dilated to 10 mm, with subsequent aspiration of the gestational sac. Site curettage was performed in order to remove the potential remnants. Light vaginal bleeding occurred after the surgery. Patient was discharged in a good general



Ryc.1. Ciąża szyjkowa, wiek ciążowy 6 tygodni

Fig. 1. Cervical pregnancy, at 6 weeks' gestation

stwierdzono znikome krwawienie. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym w 3 dobie po zabiegu. Po okresie 43 dni od zabiegu wystąpiła pierwsza miesiączka. 5 miesięcy później stwierdzono u pacjentki kolejną ciążę, prawidłowo usadowioną, o przebiegu fizjologicznym.

Dyskusja

Ciąża szyjkowa z uwagi na ryzyko masywnych krwotoków zagrażających życiu ciężarnej w większości przypadków leczona jest operacyjnie poprzez usunięcie macicy[2]. Z uwagi na rzadkie występowanie tej patologii dostępne piśmiennictwo nie rekomenduje jednolitego schematu postępowania leczniczego. Niemożliwe jest przeprowadzenie badań randomizowanych, które w jednoznaczny sposób określiłyby najbardziej odpowiedni, bezpieczny dla chorej, sposób leczenia zmniejszający ryzyko usunięcia macicy, co szczególnie dla młodych, nieposiadających potomstwa kobiet ma niezwykle istotne znaczenie. Aktualnie wybór postępowania terapeutycznego w przypadku ciąży szyjkowej nadal opiera się na opisach pojedynczych przypadków. Wymiana doświadczeń pomiędzy ośrodkami, które zetknęły się z tą patologią, dostarcza wiedzy o skutecznym postępowaniu medycznym w konkretnej sytuacji klinicznej. W przeciwieństwie do prezentowanego opisu przypadku, Postawski K. i wsp.[3], stosując podobny schemat leczenia zachowawczego (metotrexat i prostaglandyny) nie uzyskali zatrzymania rozwoju żywej ciąży, jak również napotkali większe krwawienie po ewakuacji jaja płodowego z szyjki macicy, co zmusiło do zakładania szwów hemostatycznych oraz ucisku łoża za pomocą cewnika Foley'a. Jednak autorzy ci stosowali prostaglandyny dopochwowo, w przeciwieństwie do naszego przypadku, gdzie podawano prostaglandyny

condition on the third day after the surgery. Menstruation resumed 43 days following the surgery. Five months later the patient was diagnosed with another pregnancy, properly situated, and progressing normally.

Discussion

Because of the risk of massive, life-threatening haemorrhages, cervical pregnancy is in most cases treated by a surgical removal of the uterus [2]. Due to rare incidence of this pathology, the available literature does not recommend a uniform management protocol. It is impossible to perform a randomized study in order to explicitly define a single therapeutic approach which would be appropriate and safe for a patient, and thus decrease the risk of removal of the uterus which, particularly for young, childless women, is highly significant. For the time being, the choice of therapeutic treatment in the case of cervical pregnancy is still based on reports of single cases. The exchange of opinions between centres which have dealt with this pathology provides data on effective medical management in a given clinical condition. Contrary to the presented case report, Postawski K. et al.[3], by applying a similar conservative treatment scheme (methotrexate and prostaglandins), did not manage to stop the growth of the live fetus, as well as were faced with greater bleeding after the evacuation of the fetal egg from the cervix, which forced them to place haemostatic sutures and compress the site by means of Foley's catheter. However, these authors used prostaglandins intravaginally, contrary to our case, where prostaglandins (Dinoprost) were administered intravenously, which eventually resulted in a better haemostasis. According to the available literature, the most effective treatment of cervical pregnancy up

(dinoprost) we wlewie dożylnym, co ostatecznie przyniosło efekt w postaci lepszej hemostazy. Według piśmiennictwa najbardziej efektywnym leczeniem ciąży szyjkowej do 12 tygodnia jest leczenie zachowawcze przy użyciu metotrexatu [3, 4]. W opinii autorów skuteczność takiego leczenia jest zależna głównie od mniejszej niż w późniejszym okresie ciąży penetracji trofoblastu w ścianę szyjki macicy. W okresie tym skuteczność leczenia metotrexatem szacowana jest na poziomie przekraczającym 94% [4]. Podobnie jak w opisie przypadku przedstawianym przez Postawski i wsp. [3], w prezentowanym przez nas przypadku nie uzyskano pełnego efektu terapeutycznego w postaci samoistnego poronienia po zastosowaniu metotrexatu, lecz konieczne było kontynuowanie leczenia za pomocą prostaglandyn. Oba te przypadki wydają się potwierdzać opinię mówiącą o nieefektywnym stosowaniu ogólnym leków cytotoksycznych, gdy stężenie HCG w surowicy krwi jest wyższe niż 10000 IU/ml [3]. Postawski i wsp. [3], jako kontynuację leczenia metotrexatem stosowali mizoprostol dopochwowo, my zastosowaliśmy nie mizoprostol dopochwowo wdrożony przez cytowanych autorów, ale dinoprost we wlewach dożylnych. Porównując efekty końcowe, w naszym przypadku nie zaobserwowaliśmy krwawienia z dróg rodnych po ewakuacji jaja płodowego, podczas gdy cytowani autorzy zmuszeni byli do zastosowania szwów hemostatycznych oraz ucisku cewnikiem Foley'a. Warto zwrócić uwagę, że w naszym przypadku wyjściowa wartość HCG, a więc i zaawansowanie ciąży było wyższe. Jak dotąd użycie prostaglandyn do leczenia ciąży szyjkowej opisali dotychczas jedynie Dall i wsp. oraz Spitzer i wsp. [3]. W przypadkach ciąży szyjkowej preparaty prostaglandyn podawane bezpośrednio w miejsce implantacji po wyłeczkowaniu jaja płodowego albo doszykowo zapobiegały wystąpieniu krwotoku. W opisanym przez nas przypadku po dożylnym podaniu prostaglandyn uzyskano lepszą hemostazę, niewymagającą dodatkowego zakładania szwów hemostatycznych ani ucisku.

Wniosek

Leczenie zachowawcze ciąży szyjkowej z zastosowaniem kombinacji leków, to jest: metotrexatu oraz dożylnych wlewów prostaglandyn umożliwiło zachowanie płodności u kobiety z zaawansowaną ciążą szyjkową. Potwierdza to konieczność indywidualizacji działania lekarskiego w każdym przypadku ciąży szyjkowej.

Piśmiennictwo / References

1. Singh S. Diagnosis and management of cervical ectopic pregnancy. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6, 273-6.
2. Surampudi K. A case of cervical ectopic pregnancy: successful therapy with methotrexate. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62, 1-3.
3. Postawski K, Romanek K, Wróbel A, et al. Conservative treatment of cervical pregnancy in women: a review of the literature with case report. *Ginekol Pol.* 2009; 80, 704-707

to 12 weeks' gestation is conservative treatment by means of methotrexate [3,4]. Some authors claim that effectiveness of such treatment is mainly dependent on a smaller than in later stages of pregnancy penetration of trophoblast cells into the wall of the cervix. Over this period, effectiveness of therapy with methotrexate is assessed to be on the level above 94% [4]. Alike the case reported by Postawski et al. [3], in our case a full therapeutic effect of spontaneous abortion after administration of methotrexate was not achieved, and it was necessary to continue treatment by means of prostaglandins. Both of these cases seem to confirm the opinion of ineffective systemic application of cytotoxic drugs when the level of serum hCG is higher than 10000 IU/ml [3]. Postawski et al. [3], as a continuation of treatment by methotrexate, applied intravaginal misoprostol; we did not administer intravaginal misoprostol, like the above-mentioned authors, but intravenous injections of dinoprost. On comparison of the final results, in our case no vaginal bleeding was observed after the evacuation of the fetal egg, whereas the above-mentioned authors were forced to place haemostatic sutures and apply compression by means of Foley's catheter. It is worth noting that in our case the initial hCG value, and thus the stage of pregnancy, was higher. To date, prostaglandin treatment of cervical pregnancy was only described by Dall et al. and Spitzer et al. [3]. In the case of cervical pregnancy prostaglandin preparations administered directly into the implantation site after curettage of the fetal egg, or intracervically, prevented a haemorrhage to occur. In the case presented here, better haemostasis was observed after intravenous administration of prostaglandins, with no need for any additional placement of haemostatic sutures or pressure.

Conclusion

Conservative treatment of cervical pregnancy by means of a combination of drugs, that is methotrexate and intravenous prostaglandin injections, made it possible to preserve fertility at a woman in a late stage of cervical pregnancy. This confirms the fact that medical treatment needs to be individualized in every case of cervical pregnancy.

4. Chrestiana D, Cheng AB, Panebianco N, et al. Pitfalls in cervical ectopic pregnancy diagnosis by emergency physicians using bedside ultrasonography. *Am J Emerg Med* 2013; 32, 1-3.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Grzegorz Raba

37-710 Żurawica, ul. Jana Pawła II 3

kom: 605 03 83 95, g.raba@plusnet.pl