

Toestand na een bilaterale tubectomie: tubaire zwangerschap onmogelijk?

A. AMEYE¹, J. BALDUYCK¹, K. OSMANAGAOGLU², W. DECLEER^{2, 3, 4}

Samenvatting

In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis besproken van een 35-jarige vrouw die in-vitrofertilisatie (ivf) onderging na een bilaterale tubectomie. Tegen de verwachtingen in ontwikkelde ze een ectopische interstitiële zwangerschap in een cryocyclus na ivf, opgestart na een vaginale bloeding bij uiterst lage hCG-waarden. Dit leidde tot een ruptuur. Deze casus toont aan dat er altijd rekening gehouden moet worden met het onverwachte: een ectopische zwangerschap is mogelijk na een bilaterale tubectomie.

Inleiding

Na spontane bevruchting en migratie naar de uterus-holte of na in-vitrofertilisatie (ivf) moet het embryo zich innestelen in de uterus om voldoende voedingsstoffen te ontvangen voor de verdere groei. Indien het embryo zich innestelt op een andere plaats dan de uterus-holte, spreekt men van een ectopische zwangerschap.

De incidentie van ectopische zwangerschappen is ongeveer 20 per 1.000 zwangerschappen (1-4). Het grootste deel (ongeveer 95%) van de ectopische zwangerschappen bevindt zich in de tuba, hierbij spreekt men over een tubaire zwangerschap (5). Meer zeldzame plaatsen zijn onder andere abdominaal, ovarieel en cervicaal (fig. 1) (6-8). Bij de tubaire zwangerschappen maakt men nog het onderscheid tussen de ampulla (het trechtervormige uiteinde van de eileider dat contact maakt met de eierstok) (80%), de isthmus (het smalste gedeelte van de eileider) (5% tot 10%) en de cornua (het deel van de eileider dat uitmondt in de baarmoeder, ook wel „interstitium” genoemd) (2,5%) (9-11).

Aangezien de tuba niet in staat is om veel toe te nemen in volume, kan deze openbarsten, met een majeure intra-abdominale bloeding tot gevolg. Dit

kan leiden tot een levensbedreigende situatie voor de vrouw (2). Een ectopische zwangerschap is de belangrijkste doodsoorzaak van de vrouw in het eerste trimester van de zwangerschap (12).

Mogelijke oorzaken van een tubaire zwangerschap zijn een gestoord transport in de eileider en/of een verandering van de tubaire omgeving (een verminderde expressie van stoffen die implantatie in de eileider tegengaan) (13). Het risico op een ectopische zwangerschap stijgt vooral bij tubaire schade ten gevolge van een operatie of een infectie. Andere factoren die de kans op een ectopische zwangerschap verhogen, zijn onder andere ivf, roken, de leeftijd van de moeder, endometriose en een voorgeschiedenis van ectopische zwangerschappen (5, 9, 13-16).

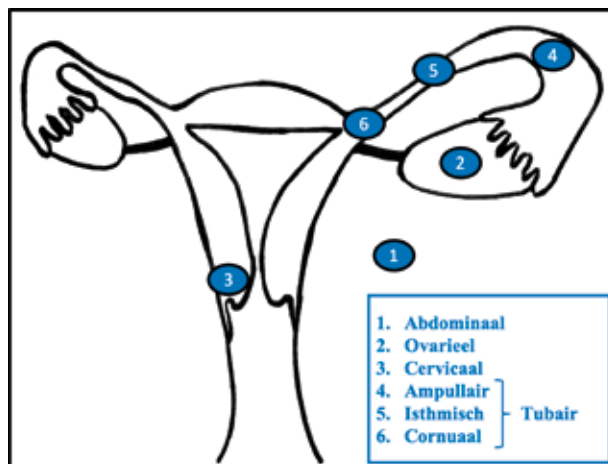


Fig. 1: Lokalisaties van ectopische zwangerschappen.

¹ Student master geneeskunde, KU Leuven.

² Fertiliteitscentrum, AZ Jan Palfijn Gent.

³ Fertility Clinic, Aalter.

⁴ Correspondentieadres: dr. W. Decler, fertiliteitscentrum, AZ Jan Palfijn, Henri Dunantlaan 5, 9000 Gent; e-mail: dokter@dokterdecler.be

Er moet gedacht worden aan een ectopische zwangerschap bij een positieve zwangerschapstest (verhoogde β -hCG-waarden) in combinatie met pijn in de onderbuik (17). Andere mogelijke symptomen zijn amenorroe en atypisch vaginaal bloedverlies (9).

Sinds het gebruik van een transvaginale echografie (TVE) is dit de belangrijkste methode om een definitieve diagnose te stellen (18). In geval van een tubaire zwangerschap ziet men op een echografie een lege uterusholte en eventueel een massa (al dan niet met een embryo) in de eileider (17). Dikwijls is de eileider echografisch echter niet of nauwelijks visualiseerbaar door de interpositie van (luchthoudende) darmlijzen. Dit zorgt zelfs anno 2019 nog steeds veelal voor een fout-negatieve diagnose.

Wat te zien is op een TVE, is ook sterk afhankelijk van de duur van de cyclus/de zwangerschapsduur. Fout-positieve resultaten kunnen bekomen worden bij een latere innestelingsfase, bijvoorbeeld bij een lange cyclus. Hierdoor zal er een lege uterusholte te zien zijn op een echografie, maar dit betekent niet noodzakelijk dat men te maken heeft met een ectopische zwangerschap.

Daarom is het cruciaal om ook de β -hCG-waarden in acht te nemen. Bij een lege uterusholte op een TVE en normale, stijgende β -hCG-waarden moet er steeds gedacht worden aan een ectopische zwangerschap. Ook bij abnormale β -hCG-waarden moet men hiermee rekening houden. Er is namelijk ergens een „hCG-productiebron” zonder dat deze echografisch gelokaliseerd kan worden.

In geval van een tubaire zwangerschap kan men de patiënte op drie manieren behandelen. Vooreerst kan men een afwachtcende houding aannemen. Deze kan in bepaalde omstandigheden verantwoord worden, bijvoorbeeld bij een traag oplopend β -hCG. Hierbij wordt het β -hCG elke twee dagen opgevolgd. Dit beleid mag bij een dalende trend doorgezet worden tot negativering. Daarnaast kan men methotrexaat toedienen, dit is een foliumzuurantagonist die de DNA-aanmaak remt en zo de celdeling tegengaat (19). Dit kan zowel systemisch als direct in het ectopische embryo (17). Deze methode wordt vooral toegepast bij een cornuale of een interstitiële lokalisatie van de zwangerschap omdat deze moeilijker chirurgisch bereikbaar zijn. Als derde optie kan men ook operatief te werk gaan. Hierbij zijn er twee mogelijkheden. Er kan een tubectomie uitgevoerd worden, waarbij de eileider volledig weggenomen wordt. Daarnaast kan men ook opteren voor een tubotomie, waarbij er een insnede in de tuba wordt gemaakt en de ectopische zwangerschap wordt weggenomen (17). Bij licht

beschadigde tubae wordt er soms gekozen voor een tubotomie, net zoals bij vrouwen met een blanco voorgeschiedenis. Bij een tubotomie kan er echter een litteken ontstaan en dus een predilectieplaats voor een volgende foutieve innesteling van een embryo. Hierdoor geeft men meestal de voorkeur aan een al dan niet gedeeltelijke tubectomie. Vooral bij herhaalde ectopische zwangerschappen of een gezonde contralaterale tuba zal men overgaan tot een al dan niet gedeeltelijke tubectomie.

Ziektegeschiedenis

Een 35-jarige vrouw met een kinderwens kwam op consultatie in het ivf-centrum van het AZ Jan Palfijn te Gent om een fertiliteitsbehandeling te ondergaan.

Twee jaar voordien ontwikkelde ze een spontane tubaire zwangerschap links. Deze werd weggehaald aan de hand van een tubotomie. Enkele maanden na deze ingreep onderging ze een bilaterale tubectomie ten gevolge van een tweede tubaire zwangerschap links en een hydrosalpinx rechts. Hierdoor was het onmogelijk om op een natuurlijke manier zwanger te worden. Om die reden werd ze opgenomen in het ivf-programma. De vrouw had een verder blanco voorgeschiedenis en had in het verleden geen klinisch pelvisch inflammatoir proces (PID) doorgemaakt.

De patiënte onderging tweemaal een ivf-stimulatie, telkens met een punctie en een transfer van één embryo. De eerste poging, waarbij er gestimuleerd werd met Gonal F® (follitropine) en Cetrotide® (cetrorelix), leverde een povere eicel- en embryo-kwaliteit. Er werd één vers embryo teruggeplaatst, maar er werden geen embryo's ingevroren. Er werd een tweede stimulatie uitgevoerd, ditmaal met Menopur® (menopauzaal gonadotrofine) en Suprefact® (busereline). Opnieuw werd er één vers embryo teruggeplaatst. Daarnaast werden er vier embryo's ingevroren. Twaalf dagen na de embryotransfer van poging 2 werd er een β -hCG-waarde van 13 IU/ml bepaald bij een routinebloedname. Hiervan werd verondersteld dat dit een laattijdig effect was van de ovulatie-inductie met Pregnyl® (β -hCG). Deze medicatie wordt namelijk veelal herhaald na de punctie bij een lage oestradiolwaarde, ter ondersteuning van de innestelingsfase (20).

Gezien het sterke bloedverlies (dat geïnterpreteerd werd als menstruatie), de zeer lage β -hCG-waarde en omdat er nog vier embryo's ingevroren waren, werd er een cryocycclus opgestart. Er werd geopteerd voor een lichte ovariële stimulatie met Clomid® (clomifeen citraat) (100 mg/d van cyclusdag 5 tot en met 9). Bij de opvolging op dag 10 werden er normale oestradiolwaarden vastgesteld (468 ng/ml). Opvallend was echter het progesteron van 5,01 ng/ml. Normaal gezien wordt er vóór de ovulatie een progesteron gehalte lager dan 1,5 ng/ml verwacht, bij een normale zwangerschap ligt deze waarde meestal hoger dan 15 ng/ml. De

echografie toonde een ingebloede cystische structuur van 15 mm links, zoals vaak gezien wordt na de ovulatie. Het echografiebeeld samen met de relatief hoge progesteronwaarde werd geïnterpreteerd als een vroegtijdige ovulatie.

Twee dagen later, 30 dagen na de embryotransfer van de tweede ivf-cyclus, werd de patiënte opgenomen op de dienst spoedgevallen met hevige pijn in de onderbuik. Onderzoek toonde ongeveer 1.500 cc bloed in de douglasholte en een β -hCG-concentratie van 6.342 IU/ml. Er werd een laparoscopie uitgevoerd. Meer conservatieve technieken, zoals een afwachttende houding of de toediening van methotrexaat, waren door de urgentie van de situatie vanzelfsprekend geen optie.

Bij de laparoscopie werd er een continue druppeling van bloed uit de cornuale stomp rechts vastgesteld. Na het verwijderen van het abdominale bloed en een uitvoerige spoeling werd de stomp longitudinaal ingesneden ter hoogte van de craniale zijde met unipolaire coagulatie. Hierbij werd er een interstitiële lokalisatie van placentaweefsel vastgesteld dat vrij gemakkelijk verwijderd kon worden. Unipolaire coagulatie van het placentabed en laparoscopische overhechting van de cornua met een endoscopische Vicryl 3/0-hechting werden uitgevoerd. Aan het einde van de ingreep was de bloeding gestelpt.

Puur theoretisch gezien ging het hier dus om een interstitiële zwangerschap aangezien het placentaire weefsel zich wel degelijk in het intramurale deel van de eileider bevond. De uitbreiding van de placenta en de bloeding ging echter naar cornuaal zodat men kan discussiëren over een interstitiële of een cornuale lokalisatie, wat echter geen klinische gevolgen heeft.

De opvolging van de patiënte toonde een duidelijke daling van de β -hCG-concentratie. Controleonderzoeken werden nog uitgevoerd tot drie weken na de oorspronkelijke diagnose tot de β -hCG-concentratie 0 IU/ml bedroeg.

Bespreking

In dit artikel wordt er een zeldzaam geval van een interstitiële zwangerschap beschreven. In de literatuur werden vier gelijkaardige casusbesprekingen en één patiëntenreeks teruggevonden (21-25). De incidentie van ectopische zwangerschappen na de terugplaatsing van één embryo bedraagt ongeveer 3% (21). Van alle ectopische zwangerschappen is 2,5% interstitieel gelokaliseerd (10). De oorzaak van een interstitiële zwangerschap is nog steeds onduidelijk.

Bij ivf worden er vaak gevallen van een ectopische zwangerschap gezien. Ondanks het feit dat het embryo wordt teruggeplaatst in de uterus holte, migreert het soms toch naar de tuba. Dit is een gevolg van zowel de biologie van de vrouw als de ivf-therapie zelf. Vaak wordt er een verhoogde contractiliteit van

de baarmoeder vastgesteld. Ook een slechte synchronisatie tussen de blastocyst en de receptiviteit van het endometrium speelt hierin een rol (16).

Aangezien bij ivf de tuba niet nodig is voor de conceptie, zal men hier sneller opteren voor een tubectomie dan voor een tubotomie. Hierdoor daalt ook het risico op een herhaling van een ectopische zwangerschap.

Er moet echter wel opgelet worden voor een vals veiligheidsgevoel. Zelfs bij patiënten die een bilaterale tubectomie ondergaan, kan een interstitiële zwangerschap voorkomen. Het onverwachte moet verwacht worden en er moet steeds gedacht worden aan de mogelijkheid van een ectopische zwangerschap bij een normaal of een atypisch verloop van de β -hCG-waarden.

Bij de diagnose van een ectopische zwangerschap is het van uitermate belang om seriële β -hCG-metingen uit te voeren. Bij een normale intra-uteriene zwangerschap wordt er over 48 uur een β -hCG-stijging van minimaal 35% verwacht (26, 27). Indien het β -hCG trager stijgt of stagneert, moet dit beschouwd worden als een mogelijke ectopische zwangerschap. Vanaf een β -hCG-waarde van 3.510 IU/ml is er in 99% van de normale zwangerschappen een vruchtzak te visualiseren op een TVE, bij een abdominale echografie is deze pas later zichtbaar (28, 29). Bijgevolg is opvolging met bloedwaarden en een vaginale echografie aangewezen tot de lokalisatie van de zwangerschap duidelijk is.

Ook de progesteronwaarden kunnen een bijdrage leveren bij het vermoeden van een ectopische zwangerschap (30). Bij pijn en/of bloedverlies is een progesteron < 10 ng/ml suggestief voor een ectopische zwangerschap. Hierbij is de specificiteit hoog, maar de sensitiviteit is bedenkelijk. Hierdoor wordt de progesteronbepaling het liefst niet gebruikt op zichzelf, maar enkel als aanvulling bij de seriële β -hCG-metingen. Deze combinatie van metingen helpt bij een betere inschatting van de diagnose en het beleid. Bij patiënten in een fertiliteitsbehandeling zijn wel andere progesteronwaarden mogelijk door progesteronsubstitutie (31).

Daarnaast moeten ook andere aandoeningen die leiden tot bloedverlies en/of pijn in de onderbuik altijd uitgesloten worden. In de differentiaaldiagnose vindt men een innestelingsbloeding, trofoblastziekte, een subchoriaal hematoom, een extra-uteriene pathologie en een spontane abortus. Het uitsluiten van deze aandoeningen gebeurt vooral via bloedafnames en een vaginale echografie.

In deze casus wezen de lage β -hCG-waarden en de voorgeschiedenis van een bilaterale tubectomie absoluut niet in de richting van een ectopische zwangerschap. Toch was dit het geval.

Deze casus toont aan dat elke β -hCG-waarde die niet negatief is klinisch relevant is. Tijdens een ivf-behandeling moeten de β -hCG-waarden zeer nauwkeurig opgevolgd worden, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van ectopische zwangerschappen. In dergelijke situaties moet men altijd een controle uitvoeren om een ectopische zwangerschap uit te sluiten. Zelfs na het ondergaan van een bilaterale tubectomie kan er een interstitiële innesteling plaatsvinden.

Besluit

Deze casus toont aan dat er altijd rekening gehouden moet worden met de kans op een ectopische zwangerschap, zelfs in situaties waarin dit niet verwacht wordt. De β -hCG-waarden moeten strikt opgevolgd worden om een ectopische zwangerschap uit te sluiten.

De diagnose van een ectopische zwangerschap is verraderlijk en kan voor elke arts in elke subspecialisatie van belang zijn. Elk voorkomen van abnormale β -hCG-waarden of abnormaal bloedverlies moet verder onderzocht worden. De patiënte wordt het best doorverwezen en eventueel moet er een verkennende laparoscopie gepland worden.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Expect the unexpected: tubal pregnancy after a bilateral tubectomy

This case report describes a 35-year-old woman who underwent in vitro fertilization (IVF) after a bilateral tubectomy. She unexpectedly developed an ectopic interstitial pregnancy leading to a rupture. Due to the history of the woman and the low β -hCG values, a tubal pregnancy was not considered. This case report shows that one must remain vigilant and should investigate all abnormal β -hCG values and abnormal bleeding patterns. The unexpected must always be considered: an ectopic pregnancy can occur after a bilateral tubectomy.

Literatuur

1. KIRK E, BOTTOMLEY C, BOURNE T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 250-261.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 46-48.
3. BOUFOUS S, QUARTARARO M, MOHSIN M, PARKER J. Trends in the incidence of ectopic pregnancy in New South Wales between 1990-1998. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 436-438.
4. MARION LL, MEEKS GR. Ectopic pregnancy: history, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 376-386.
5. CHUKUS A, TIRADA N, RESTREPO R, REDDY NI. Uncommon implantation sites of ectopic pregnancy: thinking beyond the complex adnexal mass. *Radiographics* 2016; 35: 946-959.
6. BOUYER J, COSTE J, SHOJAIE T, et al. 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.
7. PUCH-CEBALLOS EE, VÁZQUEZ-CASTRO R, OSORIO-PÉREZ AI, RAMOS-AYALA M, VILLARREAL-SOSA CO, RUVALCABA-RIVERA E. Abdominal ectopic pregnancy. A case report and literature review. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83: 454-460.
8. SHAPELL VI, ABDALLAH ME, ZAKARIA MA, BERMAN JM, DIAMOND MP, PUSCHECK EE. Misdiagnosis of cervical ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 423-426.
9. KIRK E, BOTTOMLEY C, BOURNE T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 250-261.
10. VARMA R, GUPTA J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2012; 2012.
11. WALKER JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 89-99.
12. KHAN KS, WOJDYLA D, SAY L, GÜLMEZOĞLU AM, VAN LOOK PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066-1074.
13. SHAW JLV, DEY SK, CRITCHLEY HOD, HORNE AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 432-444.
14. TAY JI, MOORE J, WALKER JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000; 320: 916-919.
15. ANKUM WM, MOL BW, VAN DER VEEN F, BOSSUYT PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093-1099.
16. REFAAT B, DALTON E, LEDGER WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 30.
17. NAMA V, MANYONDA I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 443-453.
18. JURKOVIC D, WILKINSON H. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BMJ* 2011; 342: d3397.
19. CECCHINO GN, ARAUJO JÚNIOR E, ELITO JÚNIOR J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 417-423.
20. CONNELL MT, SZATKOWSKI JM, TERRY N, DECHERNEY AH, PROPST AM, HILL MJ. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* 2015; 103: 939-946.e3.

21. PAN J, QIAN Y, WANG J. Bilateral interstitial pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer with bilateral fallopian tube resection detected by transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1829-1832.
22. KASUM M, GRIZELJ V, SIMUNIC V. Combined interstitial and intrauterine pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998; 13: 1547-1549.
23. OKI T, DOUCHI T, NAKAMURA S, MARUTA K, IJUN H, NAGATA Y. A woman with three ectopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998; 13: 468-470.
24. SHARIF K, KAUFMANN S, SHARMA V. Heterotopic pregnancy obtained after in-vitro fertilization and embryo transfer following bilateral total salpingectomy: case report. *Hum Reprod* 1994; 9: 1966-1967.
25. WANG J, HUANG D, LIN X, et al. Incidence of interstitial pregnancy after in vitro fertilization/embryo transfer and the outcome of a consecutive series of 38 cases managed by laparoscopic cornuostomy or cornual repair. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 739-747.
26. SEEGER BE, SAMMEL MD, GUO W, ZHOU L, HUMMEL A, BARNHART KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86: 454-459.
27. MORSE CB, SAMMEL MD, SHAUNIK A, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertil Steril* 2012; 97: 101-106.e2.
28. ROBERT W, REBAR M. At what β -hCG levels should viable pregnancies be consistently detectable by ultrasound? *NEJM J Watch* 2013; 2013.
29. JAIN K, HAMPER U, SANDERS R. Comparison of transvaginal and transabdominal sonography in the detection of early pregnancy and its complications. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 1139-1143.
30. RAUSCH M, BARNHART K. Serum biomarkers for ectopic pregnancy diagnosis. *Expert Opin Med Diagn* 2012; 6: 153-165.
31. PERKINS SL, AL-RAMAH M, CLAMAN P. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneously pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril* 2000; 73: 499-504.