

Curs 11: Sangerarile din prima parte a sarcinii – Avort. Sarcina extrauterina.

Sangerarea in prima parte a sarcinii

Avortul

Sarcina extrauterina

Boala trofoblastica

Sangerarea pe cale vaginala este frecventa la gravide in prima parte a sarcinii. Una din patru gravide cu sarcina incipienta se prezinta la medic pentru sangerare in cantitate variabila. O parte semnificativa a gravidelor cu sangerare in primul trimestru vor avea o sarcina grevata de complicatii sau vor avorta, însă, la cele mai multe, sarcina va decurge normal și sângerarea poate fi considerată retrospectiv un eveniment fara importanta.¹ Cauzele frecvente si semnificative ale sangerarii in primul trimestru sunt avortul spontan, sarcina extrauterină și boala trofoblastică gestațională. Alte cauze mai rare pot fi leziunile cervicale sau vaginale, polipii exteriorizati prin col sau reacția deciduală la nivelul colului. Sângerarea de implantare, fiziologică, poate să apară la unele femei la 7-14 zile de la momentul ovulatiei si este tipic in cantitate mica si de scurta durata. Evaluarea clinica și examenul genital, examinarea ecografica si, in unele situatii, determinarea in dinamica a concentratiei serice a β -hCG sunt cei mai importanti pasi in stabilirea etiologiei sangerarilor din primul trimestru.

Evaluarea clinica si istoricul personal patologic al gravidei aduc informații utile diagnosticului diferential. Prezența durerii și caracteristicile acesteia pot orienta diagnosticul. Examenul genital ofera informatii despre tipul de sangerare (abundentă, redusă), starea colului (închis, deschis), eventuala eliminare a produsului de conceptie (in intregime sau fragmente), caracteristicile uterului si anexelor. Examinarea ecografica este cel mai util instrument paraclinic la gravidele cu sangerare in primul trimestru de sarcina. Diagnosticul de certitudine al sarcinii si stabilirea localizarii acesteia se fac prin examinarea ecografica pelvina. Folosirea sondei ecografice transvaginale permite vizualizarea sacului gestational (SG) intrauterin la 4-5 saptamani de la ultima menstruatie. Vizualizarea veziculei viteline in interiorul sacului gestațional confirma diagnosticul de sarcina intrauterina. La ecografia

transvaginala vezicula vitelina poate fi identificată la începutul săptămânii a 5-a de gestație (diametru mediu al SG de 5-6 mm) și este aproape întotdeauna prezenta până la începutul săptămânii a 6-a (diametrul mediu al SG 8 mm).² Prin abord ecografic transabdominal, vezicula vitelina se vizualizează la aproximativ 7 săptămâni de gestație (diametrul mediu al SG de 20 mm).³ În săptămâna a 6-a se poate evidenția embrionul și se identifică pulsațiile cordului embrionar. Se consideră că la un embrion cu o lungime cranio-caudală (CRL) de 5-6 mm trebuie să fie prezentă activitate cardiacă pentru a susține viabilitatea sarcinii.⁴

Determinarea în dinamica a concentrației serice a hCG poate fi utilă în diagnosticul diferențial al sangerarilor din primul trimestru mai ales când există suspiciunea de sarcină extrauterină. Gonadotropina corionică umană este relativ specifică pentru sarcină, fiind produsă de celulele trofoblastului începând cu zilele 6-7 după fecundație și are rolul de a favoriza menținerea corpului galben, facilitând formarea progesteronului la acest nivel. Farmacocinetica concentrației plasmatice a hCG este cunoscută și previzibilă, având un timp de dublare de aproximativ 48 de ore la sarcinile unice intrauterine (Fig. 1).⁵ Excreția urinară de hCG crește în paralel cu concentrația plasmatică.

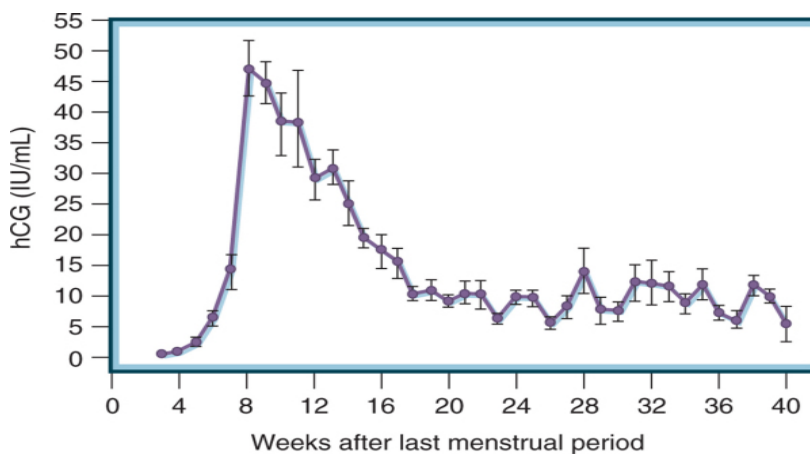


Fig. 1: Evoluția concentrației hCG pe parcursul sarcinii normale (n.b. – concentrația este redată în UI - Unitati Internationale; 1 UI = 1000mUI)

AVORTUL SPONTAN

Avortul spontan reprezintă cea mai frecventă cauză de sangerare în prima parte a sarcinii. Avortul presupune terminarea evoluției sarcinii înainte ca fătul să

atinga varsta de viabilitate (inainte de implinirea a 24 de saptamani de sarcina). Aproximativ 25% din sarcinile diagnosticate in primul trimestru nu ajung la termen. Daca luam in considerare si 'sarcinile chimice' – care nu se dezvoltă suficient incat sa se manifeste clinic ci produc doar o crestere tranzitorie a hCG, procentul de pierdere a sarcinilor este si mai mare, de 31%, dupa unele studii.⁶ Riscul de avort spontan scade cu cresterea varstei sarcinii, ajungand de 1-3% dupa primul trimestru. De asemenea, demonstrarea activitatii cardiace fetale creste sansele ca sarcina sa evolueze.

Clasificarea clinică a formelor de avort spontan

Exista un spectru al manifestarilor in cazul sarcinilor care se opresc in evolutie in primul trimestru. In functie de momentul examinarii in evolutia sarcinii si de modul de prezentare se disting cateva forme clinice de avort, fiecare cu elemente de diagnostic si conduita specifice.

Amenintarea de avort

Diagnosticul este formulat atunci cand, la o sarcina la care fatul nu a atins varsta de viabilitate, apare sangerarea vaginala colul uterin fiind inchis. Documentarea activitatii cardiace embrionare/fetale reduce semnificativ riscul de pierdere a sarcinii.⁷ Este important de subliniat ca sarcinile la care apare sangerarea vaginala dar nu ajung la avort, au un risc ridicat de complicatii obstetricale cum ar fi nasterea prematura, copil cu greutatea mica la nastere, hemoragia antepartum.⁸ La sarcinile oprite in evolutie, de obicei sangerarea apare la un interval de cateva ore-zile inaintea durerii. Sangerarea poate fi usoara sau abundenta, intermitenta sau continua dar este rareori atat de severa incat sa impuna transfuzie de sange. Durerea are caracteristici variabile: poate fi anterioara si colicativa, poate fi localizata in spate si asociata cu greutate pelvina sau suprapubian. Sangerarea asociata cu durere confera un prognostic rezervat pentru evolutia sarcinii. Diagnosticul de amenintare de avort va fi formulat doar cand se cunoaste localizarea intrauterina a sarcinii. In diagnosticul diferential al sangerarilor din primul trimestru, cel mai important de exclus este sarcina extrauterina(SEU) din cauza potentialelor complicatii materne asociate. Astfel, orice sangerare la o pacienta care se prezinta cu amenoree impune excluderea diagnosticului de SEU din tabloul de diagnostic diferential. Cel mai adesea, diagnosticul de SEU se formuleaza usor dupa examinarea ecografica. Nu exista tratament medical dovedit eficient in amenintarea de avort. Repausul la pat nu modifica evolutia sarcinilor cu amenintare de avort si de aceea nu este recomandat.

Antiinflamatoarele ca paracetamolul pot fi folosite pentru a reduce discomfortul din zona pelvina. Administrarea antispasticelor, tocoliticelor sau suplimentelor vitaminice nu s-a dovedit eficienta in a impiedica progresia catre avort. Suplimentarea cu progesteron poate fi benefica la o categorie de gravide cu amenintare de avort.⁹ Conduita recomandata consta in urmarirea simptomelor si semnelor clinice, a evolutiei β -hCG in sarcinile mici si a activitatii cardiace prin ecografie.

Iminenta de avort

Dilatarea colului si pasajul cervical al unor parti ale produsului de conceptie anunta debutul avortului spontan. Durerea se asociaza frecvent. In cazul ruperii membranelor si pierderii de lichid amniotic, daca avortul nu progreseaza se poate instala infectia si se impune evacuarea uterului. La gravidele cu iminenta de avort se urmareste evolutia statusului local, temperatura si cantitatea de sange pierduta.

Avort incomplet

Avortul incomplet presupune sangerare cu eliminarea unor parti ale produsului de conceptie prin colul deschis. Fatul si placenta pot ramane in intregime in uter sau pot fi partial eliminate. Inainte de 10 saptamani, fatul si placenta sunt eliminate impreuna iar ulterior separat. Conduita in cazurile de avort incomplet depinde de varsta sarcinii, cantitatea de sange care se pierde si de starea de sanatate a mamei. Aparitia febrei anunta infectia si necesita tratament antibiotic. Sangerarea abundenta impune evacuarea uterina prin curetaj. Tratamentul expectativ poate fi rezonabil in unele situatii cand varsta sarcinii este mica, sangerarea nu este abundenta, pacienta este stabila hemodinamic, nu apare febra si exista posibilitatea urmaririi ecografice a evolutiei ulterioare.¹⁰

Avort complet

Eliminarea fatului si placentei in intregime presupune avortul complet. Urmarirea acestor paciente este necesara pentru evaluarea sangerarii, a temperaturii si a evolutiei ulterioare. In aceste cazuri, chiuretajul uterin ar trebui evitat din cauza riscurilor asociate. Evaluarea ecografica care releva o cavitate uterina goala si sangerarea in cantitate mica pot influenta decizia de urmarire expectativa a acestor paciente cu evitarea chiuretajului.

Sarcina oprita in evolutie

In unele situatii, sarcina se opreste in evolutie, colul nu se deschide iar produsul de conceptie poate fi retinut intrauterin zile sau chiar saptamani. La aceste paciente pot sa apara sangerari sau dureri iar diagnosticul este stabilit dupa examinarea ecografica

care nu evidentiaza activitatea cordului fetal. In sarcinile normale, incepand din săptămâna a 6-a se poate evidenția embrionul și se identifică pulsațiile cordului embrionar. Se consideră că la un embrion cu o lungime cranio-caudală (CRL) ce depășește 5-6 mm trebuie să fie prezentă activitate cardiacă pentru a susține viabilitatea sarcinii.¹¹ Conduita in cazul sarcinilor oprite in evolutie in prezenta unui col inchis poate fi individualizata. Tratatmentul expectativ presupune urmarirea pacientei in asteptarea declansarii spontane a avortului. Tratatmentul medical presupune administrarea unor medicamente ca mifepristona sau prostaglandina E1 in scheme specifice. Atat tratamentul expectativ cat si cel medical au riscul de a se asocia cu o sangerare necontrolata care sa impuna un chiuretaj de urgenta. Prezenta febrei anunta infectia si impune terapia antibiotica si o urmarire speciala. Tratatmentul chirurgical al sarcinilor oprite in evolutie presupune dilatarea cervicala si evacuarea cavitatii uterine. Are avantajul ca este un tratament complet si predictibil. Riscurile asociate procedurii sunt in general mici. O complicatie rara dar serioasa este infectia, care apare de obicei la o saptamana de la manevra si poate evolua acut. Foarte rar, in timpul curetajului se poate produce perforatia peretelui uterin si patrunderea accidentala instrumentala in cavitatea abdominala. Este o complicatie severa atat prin infectia si hemoragia pe care le poate genera, dar si prin lezarea unor organe vecine (intestin).

Oul clar

La o sarcina intrauterina, prezenta unui sac gestational cu un diametru mediu mai mare de 25 mm si care nu contine vezicula vitelina sau embrion este definita ca ou clar.¹² Termenul de sarcina anembrionica poate fi folosit sinonim. Acestea sunt sarcini oprite in evolutie.

Avortul septic

Pana in anii 1990, din cauza legislatiei care interzicea avortul la cerere, avortul septic urmare a unor manevre abortive empirice era o patologie frecventa in sectiile de obstetrica-ginecologie din Romania. Astazi, aceste cazuri sunt foarte rare. Infectia si manifestarile ei reprezinta semnalul de alarma. Infectia debuteaza la nivelul cavitatii uterine (endometrita), dar se poate extinde la nivelul miometrului (endomiometrita), parametrelor (parametrita) si al cavitatii peritoneale (peritonita). Avortul septic poate avea consecinte severe ca sangerarea, infectia localizata sau diseminata, sepsis, coagulare intrevasculara diseminata, soc toxico-septic, complicatii care pot duce la deces. Recunoasterea precoce a acestor situatii, instituirea prompta a tratamentului

antibiotic, evacuarea uterului sau chiar histerectomia in cazuri severe si tratamentul insuficientei multiple de organ sunt decisive in salvarea vietii pacientei.

Avortul habitual sau pierderea repetata a sarcinilor

Avortul habitual este definit ca pierderea consecutiva a trei sau mai multor sarcini inainte de varsta de viabilitate fetala. Cele mai multe sarcini se opresc din evolutie devreme, riscul reducandu-se dupa 14 saptamani. Pierderea repetata a sarcinilor impune o evaluare detaliata a cuplului care isi doreste conceptia. In protocolul de evaluare sunt incluse kariotipul parental, evaluarea endocrinologica, evaluarea cavitatii uterine, testarea pentru sindrom anti-fosfolipidic.

Administrarea de imunoglobulina anti-D

Administrarea de imunoglobulina anti-D este recomandata femeilor cu Rh negativ care avorteaza.¹³ Studiile au arata ca izoimunizarea se produce la aproximativ 5% din femeile Rh-negative dupa un avort in lipsa administrarii imunoglobulinei.¹⁴ Doza recomandata este de 50 µg.

Factori implicati in etiologia avortului spontan

Anomaliile cromozomiale ale produsului de conceptie sunt responsabile pentru aproximativ 50% din pierderile de sarcina in trimestrul I. Cu cat avortul are loc mai devreme, cu atat este mai probabila o anomalie genetica. Cele mai frecvente cauze sunt trisomiile autosomale (prima fiind trisomia 16), urmate de monosomii si multiploidii. Malformatiile structurale pot fi de asemenea o cauza de moarte a fatului. Malformatiile se pot manifesta in cadrul unor sindroame genetice sau pot fi consecinta actiunii unor factori cu potential teratogen. Dintre factorii teratogeni mai frecventi amintim: medicamentele (retinoizii, agentii cumarinici, ciclofosfamida, metotrexatul, litiul, misoprostolul, thalidomida, unele anticonvulsivante), unele boli cronice slab controlate (un control glicemic slab la gravidele cu diabet zaharat la momentul concepiei si in primul trimestru, creste riscul malformatiilor la fat¹⁵), febra, substantele nocive din mediu (alcoolul, tutunul, drogurile, mercurul).

Manevrele invazive asupra uterului (biopsia de vilozitati coriale, amniocenteza, embrioreductia), bolile cronice maternelor, hipotiroidismul prin deficienta de iod sau dobandit, autoimun, pot fi o asociate cu pierderea sarcinii.¹⁶ Diabetul zaharat se asociaza cu un risc crescut de avort si malformatii fetale. Rezistenta la insulina si hiperinsulinemia par a fi factorii fiziopatologici implicati. Din aceleasi considerente

fiziopatologice, la femeile cu sindrom de ovare polichistice rata pierderilor de sarcina este mai mare. S-a observat ca boala celiaca creste de asemenea riscul de avort. De asemenea, bolile cosumptive (cancerul, tuberculoza, insuficienta renala) cresc riscul de pierdere a sarcinii.

Trombofiliile dobandite sau ereditare sunt considerate frecvent o cauza de pierdere a sarcinilor, desi evidentele stiintifice nu sunt convingatoare in acest sens. Trombofiliile sunt un factor de risc important pentru boala tromboembolica (tromboza venoasa profunda, trombo-embolismul pulmonar). Cele mai frecvente trombofilii innascute sunt mutatia factorului V Leiden (rezistenta la proteina C activata) si mutatia genei protrombine G20210A. Sindromul antifosfolipidic este o trombofilie dobandita care a fost asociata cu o evolutie nefavorabila a sarcinii. Diagnosticul impune prezenta unui criteriu de laborator (anticorpii antifosfolipidici in titruri semnificative, persistent) si a afectarii clinice (tromboze venoase/arteriale in orice organ, moarte fetala dupa 10 saptamani de sarcina, o nastere prematura inainte de 34 de saptamani, trei avorturi spontane consecutive inainte de 10 saptamani). Acest sindrom face uneori parte din panoplia de manifestari a lupusului eritematos sistemic.

Radiatiile in doza mica, asa cum se foloseste frecvent in scop diagnostic, par a nu fi o cauza de pierdere a sarcinii. Desi nu exista studii controlate despre consecintele expunerii la radiatii ionizante la om si cele mai multe date provin din studii observationale, se considera ca expunerea la doze de radiatii de sub 5 rads (0.05 Gy) nu creste riscul de pierdere a sarcinii, malformatii fetale, restrictie de crestere sau deficit intelectual.^{17,18} Radiografia diagnostica de cap, gat, torace si brate nu presupune o expunere directa a fatului si nu conduce la un risc crescut. Radiografia dentara presupune o expunerea fetala la o doza minima de radiatii de 0,01 rads (0,0001 Gy) si nu este considerata periculoasa in sarcina.¹⁹ Dozele mari de radiatii, folosite in radioterapie sunt o cauza certa de avort.

Contraceptivele orale sau spermicidele folosite local nu sunt asociate cu risc crescut de pierdere a sarcinii. Sarcina intrauterina aparuta in prezenta unui dispozitiv intrauterin are un risc crescut de avort si in mod specific de avort septic.²⁰ Sunt insa si sarcini intrauterine care apar in prezenta unui DIU si evolueaza fara probleme pana la nastere. Dispozitivele intrauterine sunt un factor de risc pentru SEU.

Interventiile chirurgicale pelvi-abdominale in primul trimestru de sarcina nu cresc riscul de avort spontan. Exceptie face chirurgia ovariana care presupune indepartarea corpului galben in prima parte a sarcinii. In aceste cazuri este necesara suplimentare

externa cu progesteron pana la sfarsitul primului trimestru, cand productia placentara de progesteron este suficienta pentru sustinerea sarcinii. Fibroamele cu localizare submucoasa pot impiedica dezvoltarea corespunzatoare a sarcinii. Sinechia uterina, care este de obicei consecinta lezarii unor portiuni importante de endometru in urma unor chiuretaje uterine abrazive, este o cauza favorizanta pentru pierderea sarcinii. Anomaliile mülleriene (malformatii congenitale ale aparatului genital) nu sunt o cauza de pierdere a sarcinii in primul trimestru. Acestea se asociaza mai frecvent cu avortul in a doua jumătate a sarcinii si nasterea prematura.²¹

Incontinenta cervico-istmica reprezinta o cauza importanta de avort mai ales in trimestrul al 2-lea. Ea se intalneste la gravidele care au avut in antecedente un avort in trimestrul al 2-lea sau interventii chirurgicale asupra colului uterin (conizatii) cauzate de tratamentul starilor precanceroase induse de HPV. Cand anamneza releva astfel de situatii se impune o evaluare ecografica transvaginala a colului in primul trimestru de sarcina si atunci cand este cazul efectuarea unui cerclaj al colului uterin.

Varsta materna inaintata este cel mai important factor de risc matern asociat cu pierderea sarcinii. Infectiile sunt o cauza rara de avort. Studiile efectuate demonstreaza ca infectiile cu Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis sau Ureaplasma urealyticum nu se asociaza cu un risc mai mare de avort spontan.²² Antiinflamatoarele folosite in preajma conceptiei pot reduce ratele de implanatare a sarcinii din cauza modificarilor imunologice ale nivelelor de interleukine si prostaglandine locale.

Chiuretajul uterin in tratamentul formelor de avort

Chiuretajul uterin poate fi necesar in unele situatii de avort in primul trimestru si aproape intotdeauna in cazul avorturilor din trimestrul al 2-lea (avort in 2 timpi). Necesitatea obiectiva a chiuretajului uterin este stabilita de contextul clinic (hemoragia) si/sau ecografic (resturi trofoblastice sau placentare). Chiuretajul presupune evacuarea chirurgicala a continutului uterin prin colul dilatat sau dupa dilatarea colului. Dilatarea colului se face obisnuit prin introducerea succesiva a unor dilatatoare metalice cu diametru crescand (Hegar). Dilatarea medicamentoasa cu prostaglandine sau prin dilatatoare higroscopice (laminaria), dilatarea prin introducerea in col a unei sonde Foley, se folosesc mai rar dar pot fi foarte utile in anumite situatii specifice (Fig. 2). Evacuarea continutului uterin se face prin aspiratie si/sau chiuretaj cu o chiureta metalica. Procedura este de scurta durata, se poate face

sub anestezie locala sau generala si are de obicei riscuri mici. Dintre riscurile asociate procedurii reamintim: evacuare incompleta, infectia, perforatia, sinechia uterina, traumatismele colului. Consecintele tardive pot fi infertilitatea, sarcina extrauterina sau riscul crescut de avort sau nastere prematura prin incontinenta cervico-istmica.

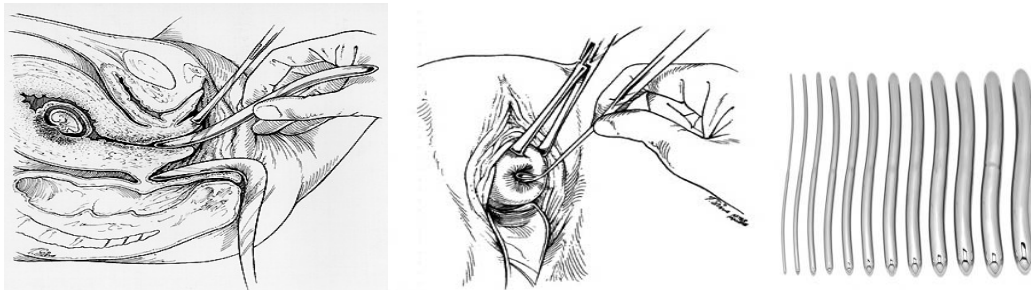


Fig. 2. Dilatația colului uterin cu dilatoare Hegar urmată de chiuretaj.

Tratamentul medical al avortului

Tratamentul medical al formelor de avort este o opțiune reală și care evită riscurile asociate evacuării chirurgicale. Medicamentele cel mai frecvent utilizate sunt misoprostolul și mifepristona. Acestea se pot folosi separat sau împreună, în diverse scheme. Mifepristona este un modulator selectiv al receptorilor de progesteron și crește reactivitatea uterină prin blocarea efectului progesteronului la acest nivel. Misoprostolul este prostaglandina E1 sintetică. Acest medicament este folosit și pentru pregătirea colului uterin în vederea nasterii și inducerea travaliului și crește reactivitatea uterină.

Recurgerea la această formă de evacuare uterină presupune complianța pacientei și controlul ecografic periodic.

SARCINA EXTRAUTERINA

Sarcina extrauterină (SEU) presupune implantarea embrionului oriunde în afara cavității uterine. În trecut, SEU era o cauză importantă de mortalitate în rândul femeilor tinere aflate la vârsta reproductivă, dar astăzi, după introducerea ecografiei transvaginale și a dozării β -hCG, diagnosticul precoce al SEU și tratamentul adecvat au scăzut semnificativ rata mortalității.

Incidența SEU a crescut constant în ultimile decenii, ajungând să reprezinte aproximativ 2 % din totalul sarcinilor²³. Una din explicațiile acestei creșteri este tratamentul actual prompt și eficient al bolii inflamatorii pelvine care în trecut genera obstrucție tubară definitivă și sterilitate. Alte explicații par a fi întârzierea vârstei procreației și folosirea tehnicilor de reproducere asistată. Tabelul 1 prezintă factorii de risc ai SEU.

Tabel 1: Factorii de risc asociați cu SEU*

Risc crescut	
	Antecedente de SEU
	Chirurgie tubară reconstructivă
	Patologie tubară documentată
	Procedee de reproducere asistată
	Contracepție cu DIU
Risc mediu	
	Boală inflamatorie pelvină (în special Chlamydia)
	Istoric de infertilitate
	Multipli parteneri sexuali
Risc mic	
	Antecedente de chirurgie pelvină/abdominală
	Fumat
	Patologie aderențială pelvină (postabortum, postpartum, endometrioza)
	Operație cezariană în antecedente
	Debut precoce al vieții sexuale (< 18 ani)

* Reprodus cu permisiune din capitolul ‘Sarcina Extrauterină’, Gh. Peltecu, ‘Tratarea de Chirurgie’ sub redacția Irinel Popescu în curs de publicare, Ed. Academiei Române)

Localizare

Sarcina extrauterină presupune implantarea zigotului în afara cavității uterine. Studiile arată că 95-96 % din totalul SEU sunt localizate la nivel tubar, cea mai frecventă localizare fiind la nivelul ampulei (70 %), urmată de istm (12 %), pavilion (11 %) și regiunea cornuală (interstițială) (2-3 %) (Fig. 3-de introdus, vezi vol V).²⁴ În cazul

procedeelor de reproducere asistata distributia localizarii tubare este diferita fata de fecundatia naturala. Localizari rare ale SEU sunt la nivelul ovarului, colului uterin, abdominal sau la nivelul cicatricii post operatie cezariana. Sarcina heterotopica, care presupune coexistenta unei SEU cu o sarcina intrauterina, era foarte rara in trecut. Astazi, folosirea mijloacelor de reproducere asistata a crescut mult incidenta sarcinilor heterotopice. In aceste situatii, injectarea de clorura de potasiu in sacul extrauterin poate opri sarcina in evolutie si permite continuarea fara riscuri a sarcinii intrauterine, daca aceasta este dorita.

Evolutia clinica a SEU

Tabloul clinic si evolutia unei SEU variaza in functie de topografia implantarii zigotului. Astfel, in cazul localizarii ampulare evolutia poate fi de lunga durata, datorita capacitatii de distensie a trompei, in timp ce in localizarea istmica evolutia este de scurta durata datorita diametrului redus al trompei si a lipsei sale de distensie. Ruptura trompei survine precoce in evolutie si este dramatica, cu hemoperitoneu masiv, in cazul localizarii istmice. In cazul localizarii interstitiale, miometrul cornual permite distensia și o evolutie a sarcinii pana la 12-14 saptamani. Bogatia vasculara a regiunii face ca ruptura sa fie insotita de o hemoragie dramatică. O forma rara de evolutie a SEU tubare este avortul tubar. El este comun localizarilor ampulare.²⁵ Sarcina abdominala se poate opri din evolutie sau exceptional poate evolua pana la termen. Ea pune serioase probleme de diagnostic si tratament. Sarcina cervicala nedetectata precoce poate genera hemoragii dramatice si poate impune histerectomia de hemostaza.

Simptome și semne

Triada clasica sugestiva pentru o SEU reprezentata de amenoree, metroragii cu sange modificat si durere pelvina continua sa fie valabila si azi.²⁶ Posibilitatea unei SEU trebuie in primul rand luata in considerare la femeile de varsta reproductiva care se prezinta cu aceste simptome, mai ales in prezenta unor factori de risc. O parte din paciente prezinta simptome tipice de sarcina (greață, tensiune mamara) si testul de sarcina este pozitiv. Sangerarea vaginala nu este de obicei abundenta, ci in cantitate mica si trenanta, cu sange negricios.

Durerea in etajul abdominal inferior, de obicei unilaterală, severa, survenita brusc, este cea mai frecventa acuză a femeilor cu SEU. Fenomenele vegetative (transpiratii,

paloare, vertij) produse de hipotensiune pot preceda lipotimia si pot anunta instalarea hemoperitoneului.

Examinarea abdomenului poate releva durere la palparea etajului inferior sau/si semne de iritatie peritoneala. Tuseul vaginal produce durere la mobilizarea uterului, în special a colului uterin si este, uneori, posibila palparea unei formatiuni tumorale anexiale sau in fundul de sac Douglas. Dimensiunile uterului nu corespund frecvent duratei amenoreei. In caz de ruptura tubara durerea abdominala este generalizată. Semnele vitale nu sunt modificate în cazurile necomplicate, insa, dupa ruptura tubara se inregistreaza tahicardie si hipotensiune arteriala.

Diagnosticul de SEU

Diagnosticul de SEU trebuie luat mereu in considerare la o femeie cu sarcina incipienta (test de sarcina pozitiv) pana la demonstrarea certa a localizarii intrauterine a sarcinii. Investigatiile cele mai folosite in diagnosticul unei SEU sunt masurarea in dinamica a β -hCG si ecografia transvaginala. Dinamica concentratiei serice a β -hCG intr-o sarcina normala intrauterina este binecunoscuta si difera semnificativ de dinamica intr-o SEU. In primele cinci saptamani ale unei sarcini intrauterine nivelul seric al β -hCG se dublează la fiecare 1,5-2 zile, in timp ce din saptamana a saptea dublarea se face la 3,5 zile.²⁷ S-a constatat că nivelul seric al β -hCG intr-o SEU este intotdeauna mai mic decât cel al unei sarcini intrauterine de aceeași varșă si ca nu exista acelasi model predictibil al creșterii serice a nivelului de β -hCG. Mai multe studii au aratat ca exista o valoare prag (denumita zona discriminatorie) a β -hCG de la care se poate identifica ecografic un sac gestațional intrauterin. Cu ecografele de generatie actuala detectarea sacului gestațional prin examinare endovaginală se face la valori de 1.500 - 2.000 mIU/ml ale β -hCG. Astfel, lipsa vizualizarii sacului gestațional prin ecografie endovaginală cand β -hCG este mai mare de 2.000 mIU/ml ridica suspiciunea de SEU.²⁸

Ecografia endovaginală

Pacientele cu suspiciunea unei SEU, test de sarcină pozitiv si stabile hemodinamic, vor fi examinate ecografic endovaginal pentru evaluarea uterului și a anexelor..

Pacientele cu amenoree și contextul clinic evocat anterior, la care se descopera în plus o formatiune laterouterina, lichid în fundul de sac Douglas și absenta imaginii de sac gestational intrauterin la ecografia transvaginala, au un indice mare de suspiciune de

SEU. Ecografia transvaginala poate fi uneori neconcludenta, atat pentru sarcina intrauterina cat și pentru SEU. Prezenta unei imagini de pseudosac gestational sau a unei de chist decidual este ambigua pentru diagnostic. De aceea diagnosticul de sarcina intrauterina nu va fi afirmat pentru o amenoree de 5-6 saptamani decat în prezenta veziculei viteline.²⁹ În cazul evaluarii unei mase anexiale, ecografia endovaginala Doppler nu poate face distinctie certa între un sac gestational intratubar și un corp galben gestational.

Ecografia endovaginala și nivelul β -hCG seric au o valoare predictiva pozitivă de 95 % în stabilirea diagnosticului de SEU. Dacă ecografia nu releva prezenta unui sac gestational intrauterin, evidentiind în schimb o formatiune complexa anexiala, pacientei i se va propune laparoscopia deoarece riscul de SEU este mare. Pentru pacientele care prezinta acelasi context clinic de suspiciune a unei SEU, dar ecografia nu evidentiaza nici sacul gestational și nici formatiunea complexa anexială, conduita recomandată este urmarirea dinamicii β -hCG seric. Laparoscopia este de obicei indicata dacă titrul β -hCG seric initial este mai mare de 3.000 mIU/ml și ecografia transvaginala nu evidentiază prezenta sacului gestational intrauterin.²⁹

Dacă nivelul seric initial al β -hCG este mai mic de 1.500 mIU/ml, diagnosticul diferentia se va face între o sarcină intrauterină incipientă și o SEU, situație în care β -hCG se va repeta la 48 ore. În cazul unei sarcini intrauterine normale, cresterea β -hCG seric se va face cu cel puțin 66 %. În cazul unei cresteri anormale, a mentinerii în platou sau a scaderii valorilor, se va suspecta o SEU, o amenintare de avort sau un avort incomplet. Un chiuretaj uterin efectuat în aceste situatii poate demonstra prezenta vilozitatilor coriale care denota o sarcina intrauterina. Lipsa vilozitatilor coriale semnifica fie existenta unei sarcini extrauterine, fie un avort complet. În cazul unui avort complet, anamneza pacientei este diferita și valorile β -hCG scad semnificativ în urmatoarele 24-48 de ore.³⁰

Culdocenteza sau punctia fundului de sac Douglas, se folosea în trecut în pentru diagnosticul SEU complicata cu hemoperitoneu. Azi își mai gaseste locul numai în situatiile de urgenta în servicii care nu pot efectua investigatiile standard pentru o suspiciune de SEU.

Laparoscopia diagnostica

În cazuri dificile laparoscopia poate fi folosită ca instrument diagnostic. Manevra permite vizualizarea directă a trompelor și a pelvisului și permite și efectuarea tratamentului specific.

Tratament chirurgical

Pacientă instabilă hemodinamic

Pentru cazurile în care pacienta se prezintă la camera de gardă în stare de șoc hipovolemic laparotomia este tratamentul de elecție.

Pacientă stabilă hemodinamic

Marea majoritate a pacienților stabile hemodinamic pot fi operate laparoscopic. Laparoscopia are multiple avantaje față de laparotomie, incluzând pierderea mai redusă de sânge, riscul mai mic de aderențe postoperatorii, refacerea mai rapidă postoperator, durata redusă de spitalizare. Laparoscopic se pot practica trei tipuri de intervenții chirurgicale în SEU: salpingectomia totală, salpingostomia liniară și rezecția segmentară (salpingectomia parțială). Salpingectomia totală este considerată o intervenție radicală și este metoda de elecție când fertilitatea nu mai reprezintă o preocupare pentru pacienta sau în caz de ruptură a trompei. Salpingectomia totală mai este indicată în caz de SEU survenită după fertilizare *in vitro*, leziuni extensive ale trompei, dificultăți de control a hemostazei în caz de chirurgie conservatoare. Chirurgia conservatoare în cazul unei SEU are scopul de a îndepărta produsul de concepție astfel încât să producă cât mai puține leziuni trompei și să-i conserve potențialul reproductiv. Salpingostomia liniară, ca tratament conservator, este recomandată pacienților preocupate de fertilitate.

Tratament medical

Tratamentul medical al SEU este preferabil oricând este fezabil și se face cu metotrexat (MTX), un agent citostatic, antagonist al acidului folic. Trofoblastul are o rată foarte înaltă de proliferare și deci, este vulnerabil la acțiunea MTX. Deoarece diagnosticul SEU se face precoce, tot mai multe paciente pot beneficia de tratament medical, fapt care are beneficii semnificative. Succesul tratamentului cu MTX depinde de selectarea corespunzătoare a pacienților care pot beneficia de tratament.

Indicații

Pacientele eligibile pentru terapia cu MTX trebuie sa indeplineasca urmatoarele criterii³¹:

- sa fie stabile hemodinamic,
- fara sangerare activa sau semne de hemoperitoneu;
- sa dorească pastrarea fertilității in viitor;
- sa aiba nivelul β -hCG seric preterapeutic < 5.000 mIU/ml;
- ecografic, diametrul trompei sa fie < 3 cm si activitatea cardiaca fetala sa fie absenta;
- pacienta sa poată fi monitorizata postterapeutic;
- sa nu aibă contraindicații pentru metotrexat.

Cel mai important criteriu de eligibilitate este nivelul preterapeutic al β -hCG.³²

Contraindicații

Contraindicațiile terapiei cu MTX sunt³¹:

- instabilitatea hemodinamica a pacientei;
- lipsa de complianța fata de monitorizarea posterapeutica;
- lipsa accesului la o institutie medicala care sa realizeze monitorizarea β -hCG;
- alaptatul;
- sindroamele de imunodeficienta;
- alcoolism, ciroza alcoolica sau boli hepatice cronice;
- disfunctii hepatice, renale sau hematologice;
- boli pulmonare active;
- discrazie sanguina (leucopenie, trombocitopenie, anemie, hipoplazie medulara) ;
- alergie la medicament;
- ulcer peptic;
- dureri pelvine.

Protocoale de administrare

Desi s-au incercat mai multe cai de administrare a MTX (oral, intravenos, in sacul gestational ectopic prin laparoscopie, intramuscular), calea standard de administrare ramane cea intramusculara.

Există, clasic, doua modalități de administrare a MTX: doza unica si dozele multiple. Ratele de succes in terapia cu doze multiple a fost de 93,8 %. Rata de succes in terapia cu MTX administrat in doza unica a fost de 87,2 %.³³

Desi ratele par mai bune la administrarea multipla, in practica, cele mai multe institutii folosesc administrarea in doza unica de 50 mg MTX/ m² pentru ca are urmatoarele avantaje: este usor de administrat, ofera posibilitatea tratamentului ambulator iar toxicitatea este minimă. Folosirea mai multor doze de MTX se recomanda in cazul sarcinii cervicale si interstitiale. Perioada de urmărire postterapeutica a nivelului β -hCG poate dura o luna sau chiar mai mult. Semnul unui răspuns terapeutic este reprezentat de scaderea nivelului de β -hCG incepand cu ziua a patra. Daca nivelul β -hCG seric in ziua a saptea nu a scăzut cu cel puțin 15 % fata de ziua a patra, pacienta va primi o noua doza de MTX sau i se va propune salpingectomia laparoscopica.³⁴ Dacă dinamica raspunsului hormonal este adecvata, determinarea β -hCG se va face saptamanal pana la negativarea sa. In cazul unui platou sau a unei cresteri a hCG se va recomanda o noua doza de MTX sau salpingectomia laparoscopică.

Efecte secundare

Terapia cu MTX are o serie de efecte secundare, cum ar fi : greață, vărsături, stomatită, conjunctivită, gastrită, enterită, dermatită, pneumonia, alopecia, modificarea enzimelor hepatice și supresia medulară. De obicei efectele secundare sunt moderate și de scurtă durată. Administrarea concomitenta de acid folic pare sa scada efectele secundare.

Dupa administrarea MTX pacientele pot prezenta dureri abdominale. Clinicianul trebuie să faca distinctia intre durerile moderate determinate de involutia SEU si durerile intense produse de ruptura trompei, asociate cu semne de abdomen acut și instabilitate hemodinamica Trebuie retinut faptul ca ruptura trompei se poate produce chiar si in cazul scaderii nivelului β -hCG. In caz de dureri persistente se indica laparoscopia.

Administrarea de imunoglobulina anti-D

Pentru pacientele cu SEU Rh- negative, se va administra imunoglobulina anti-D pentru a preveni izoimunizarea. Doza este de 50 μ g.

BOALA TROFOBLASTICA GESTATIONALA

Boala trofoblastică gestatională (BTG) presupune proliferarea anormală a țesutului trofoblastic placentar. În această categorie sunt încadrate câteva entități clinice care au o incidență rară și sunt legate de prezenta unei sarcini (sarcină normală, ectopică sau avort). Ele se manifestă frecvent prin sângerare la începutul sarcinii. Boala trofoblastică gestatională cuprinde un spectru de afecțiuni înrudite între ele având la o extremitate o entitate benignă (mola hidatidiformă) iar la cealaltă tumorile neoplazice gestationale (mola invazivă, coriocarcinomul și tumoră trofoblastică de situs placentar). În diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni, determinarea β -hCG și abordarea clinică sunt factorii cei mai importanți pentru diagnostic.

Mola hidatiformă

Mola hidatiformă (MH) se caracterizează din punct de vedere histologic prin proliferare trofoblastică a vilozităților coriale și edem al țesutului stromal. Ea poate fi parțială sau completă, distincția fiind făcută pe baze citogenetice și morfologice. Macroscopic, vilozitățile au aspectul unor vezicule clare care pot fi milimetrice sau mai mari. În mola completă lipsesc părțile fetale iar în mola parțială pot fi depistate anumite aspecte fetale, de obicei un fat malformat, sau zone de placenta cu aspect normal. Structura cromozomială a moli complete este diploidă (46 XX, frecvent și 46 XY, rar), având o origine paternă. În mola parțială cariotipul celular este de obicei triploid (69 XXX, 69 XXY sau rar 69 XYY), conținând un set de cromozomi de la mama și două seturi haploide de la tata. Mola completă are, față de mola incompletă, un potențial malign important ce se poate manifesta ca boala trofoblastică persistentă sau metastaze la distanță. Riscul de malignizare al moli complete este de aprox. 20%. Tabelul 2 arată caracteristicile tipurilor de mola hidatiformă. Conduita terapeutică corectă este cel mai important factor prognostic în mola completă.

Tabelul 2. Caracteristicile moli complete și parțiale*

Caracteristici	Mola completă	Mola parțială
Patologie		
Țesut fetal sau embrionar	Absent	Prezent
Degenerescenta vilozitară	Difuza	Focală

Incluziuni trofoblastice in stroma	Absente	Prezente
Cariotip	46 XX frecvent	Triploid
	46 XY rar	69 XXX, 69 XXY
Clinic		
Diagnostic	Sarcina molara	Avort incomplet
Marime uter	Mai mare fata de UM	Mai mic fata de UM
Chiste luteinice	Da (25-30%)	Rare
Transformare maligna	Frecventa (20%)	Rara (1-4%)
Nivel β -hCG	Foarte ridicat	Scazut

*Modificat dupa Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasm. In: Gynecologic Oncology, Peltecu G, Trope CG, editori. Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest, 2010.

Mola are o incidenta rara de 1:1000 de sarcini, este frecventa la cele doua extreme de varsta, adolescente si gravidele cu varsta inaintata.

Din punct de vedere clinic, pacienta are amenoree, test de sarcina pozitiv, greata si vomismente semnificative³⁵. Sangerare vaginala apare invariabil in evolutia sarcinii molare. Ea poate fi abundenta sau de intensitate mica si persistenta si poate fi o cauza de anemie secundara. La o parte din gravide uterul are o consistenta moale, inaltimea fundului uterin depasind inaltimea asteptata pentru varsta sarcinii. In cazuri rare, datorita efectului tireotropin-like al hCG, scade nivelul TSH si creste nivelul tiroxinei libere. Din aceasta cauza, in situatii foarte rare, poate aparea tireotoxicoza.³⁶ Preeclampsia aparuta devreme in sarcina poate atrage atentia asupra unei mole.³⁷ In diagnosticul sarcinii molare un rol esential il are ecografia. Amenoreea si aparitia sangerarii anormale la femei cu test de sarcina pozitiv impun evaluarea ecografica, in primul rand pentru excluderea sarcinii ectopice. Aspectul ecografic este considerat caracteristic in mola completa, in stabilirea diagnosticului putand fi utile si examinarea histologica, imunohistochimica si/sau citometrica in flux.³⁸ La examinarea ecografica in mola completa apare o masa uterina complexa cu zone de ecogenitate mixta, zone cu aspect chistic iar partile fetale lipsesc. La mola partiala, examinarea ecografica poate evidentia o placenta ingrosata focal sau hidropica in prezenta unor parti fetale. Aceste aspecte pot deveni evidente mai tarziu in primul trimestru.

Tratamentul sarcinii molare

Tratamentul sarcinii molare impune evacuarea acesteia si presupune urmarirea pe o perioada mai lunga post-evacuare pentru surprinde eventuala aparitie a bolii trofoblastice gestationale persistente. Este importanta documentarea valorii β -hCG inainte de evacuare deoarece urmarirea ulterioara se face prin monitorizarea concentratiei serice a acestui hormon. Evacuarea se face optim prin chiuretaj aspirativ sau/si chiuretaj instrumental bland. Evaluarea ecografica poate fi utila dupa interventie pentru evaluarea eficacitatii chiuretajului in golirea cavitatii uterine. Histerectomia este o metoda de evacuarea in sarcina molara la femeile care nu isi mai doresc fertilitatea. S-a dovedit ca la momentul evacuarii, o cantitate variabila de tesut trofoblastic poate trece in circulatia venoasa pelvina si de aici se opreste in filtrul pulmonar cauzand boala trofoblastica persistenta sau metastaze pulmonare. Embolia pulmonara aparenta clinic este cauzata de patrunderea in circulatie a unei cantitati mai mari de tesut.

De foarte mare importanta in tratamentul sarcinii molare este urmarirea ulterioara evacuarii pentru a aprecia necesitatea chimioterapiei. Se recomanda:

1. Contraceptie minim 6 luni
2. Obtinerea unei valori 'bazale' a β -hCG la 48 de ore de la evacuarea sarcinii molare
3. Determinarea cantitativa a β -hCG saptamanal, pana se obtine trei valori negative consecutiv
4. Chimioterapia (CMT) nu este indicata atata timp cat valorile hCG sunt in scadere, dar daca valorile stagneaza sau cresc, se suspicioneaza boala trofoblastica persistenta si se impune CMT
5. Daca valorile β -hCG scad si devin normale, evaluarea este continuata inca 6 luni cu determinarea lunara a hCG. Daca nivelul hCG devine nedetectabil, urmarirea este intrerupta.³⁹

Neoplaziile trofoblastice gestationale

Acestea sunt tumori placentare caracterizate prin invazivitate agresiva si capacitate de metastazare. Sunt foarte rare. Din punct de vedere histologic ele cuprind mola invaziva, coriocarcinomul, tumorile trofoblastice de situs placentar. Aceste neoplazii sunt suspectate in prezenta unor niveluri constante sau crescand de β -hCG. Este important de retinut ca in unele cazuri se asociaza si cu sarcina normala si trebuie

luate in considerare in diagnostic atunci cand dupa orice sarcina (normala, avort sau extrauterina) sangerarile persista anormal de mult timp.

Tratamentul lor este complex bazandu-se pe CMT la care se pot adauga dupa caz chirurgia si radioterapia. Prognosticul este variabil.

Bibliografie

- ¹ Snell BJ. Assessment and management of bleeding in the first trimester of pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2009
- ² Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology*. 1988
- ³ Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med*. 1987
- ⁴ Coulam CB, Britten S, Soenksen DM. Early (34-56 days from last menstrual period) ultrasonographic measurements in normal pregnancies. *Hum Reprod*. 1996
- ⁵ Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertil Steril*. 2012
- ⁶ Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988
- ⁷ Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. 1995
- ⁸ Nannini A, Weiss J, Goldstein R, Fogerty S. Pregnancy-associated mortality at the end of the twentieth century: Massachusetts, 1990-1999. *J Am Med Womens Assoc*. 2002
- ⁹ Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011
- ¹⁰ Blohm F, Fridén BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG*. 2005
- ¹¹ Coulam CB, Britten S, Soenksen DM. Early (34-56 days from last menstrual period) ultrasonographic measurements in normal pregnancies. *Hum Reprod*. 1996
- ¹² Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define miscarriage? *Fertil Steril*. 2012
- ¹³ ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999
- ¹⁴ ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999
- ¹⁵ Hone J, Jovanovic L. Approach to the patient with diabetes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010
- ¹⁶ van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011
- ¹⁷ Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol*. 1989
- ¹⁸ ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004
- ¹⁹ Brent RL. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling

of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009

²⁰ Williams Gynecology, First Trimester Abortion, McGraw Hill, 2008

²¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002

²² American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001

²³ Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy – United States, 1970-1989. *MMWR* 1993;

²⁴ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008

²⁵ Sarcina extrauterina. Gh. Peltecu. *Tratat de Chirurgie sub redactia I. Popescu, Editura Academiei,* 2012 (in curs de publicare)

²⁶ Breen JI. A 21-year survey of 654 ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1970

²⁷ Jehle D, Krause R, Braen GR. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Amer* 1994;

²⁸ Kadar N, Devore G, Romero R. Discriminatory zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1981

²⁹ Sarcina extrauterina. Gh. Peltecu. *Tratat de Chirurgie sub redactia I. Popescu, Editura Academiei,* 2012 (in curs de publicare)

³⁰ Barnhart K, Mennuti M, Benjamin I, Jacobson S, Goldman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994

³¹ Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol.* 1991

³² Buster JE, Pisarska MD. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999

³³ Seifer DB, Silva PD, Grainger DA, Barber SR, Grant WD, Gutmann JN. Reproductive potential after treatment for persistent ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1994

³⁴ Sarcina extrauterina, Gh. Peltecu. *Tratat de patologie chirurgicala, sub redactia I. Popescu, Ed. Academiei,* 2012

³⁵ Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* 1999

³⁶ Chiniwala NU, Woolf PD, Bruno CP, Kaur S, Spector H, Yacono K. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. *Thyroid.* 2008

³⁷ Barrón Rodríguez JL, Piña Saucedo F, Clorio Carmona J, Fraire González FJ, Soto Ruíz OA. [Partial mole and atypical preeclampsia: a case report and review of the literature]. *Ginecol Obstet Mex.* 2012

³⁸ Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009

³⁹ Williams Obstetrics, editia 23, Ed. McGraw-Hill, pag. 261-262, 2010