



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος



«Κύηση αγνώστου εντοπίσεως»

Μεταπτυχιακή εργασία

Βασιλείου Θ. Βαγγόπουλου

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»**

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος



ΑΘΗΝΑ 2014

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος

«Κύηση αγνώστου εντοπίσεως»

Μεταπτυχιακή Εργασία

Βασιλείου Θ. Βαγγόπουλου

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Δημήτριος Κασσάνος

ΑΘΗΝΑ 2014

«Πάντων χρημάτων μέτρον ἐστὶν ἄνθρωπος»

Στο Θεόδωρο και την Ελένη

Στον Ανδρέα και την Παυλιάννα

Στο Γιώργο, τον Πάνο, την Αναστασία, τη Μάρι

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό Σημείωμα	7
Ευχαριστίες	23
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
1.Εισαγωγή	27
2.Ορισμός	30
3.Διαγνωστική Διαδικασία	32
3.1.Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη	32
3.1.1.HCG πάνω από τη ζώνη διάκρισης	35
3.1.2. HCG κάτω από τη ζώνη διάκρισης	36
3.2. Βοηθητικές διαγνωστικές εξετάσεις	37
4.Υπερηχογραφικός Έλεγχος	41
4.1. Τεχνική	41
4.2. Πρώιμα Ενδομήτρια Ευρήματα	45
4.3. Υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά Ενδομήτριας κύησης	46
4.4. Υπερηχογραφικά ευρήματα σε έκτοπη κύηση	48
4.5. Υπερηχογραφικά ευρήματα διαγνωστικά ενδομήτριας κύησης	50
4.6. Υπερηχογραφικά ευρήματα από τα εξαρτήματα	51
5. Σκοπός	61
6. Υλικό και Μέθοδοι	63

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
7.Οριστικές Διαγνώσεις	67
8.Διαλογή Ασθενών με Κύηση Άγνωστης Εντόπισης	72
9. Θεραπευτική Προσέγγιση	75
9.1. Αναμονή και παρακολούθηση	75
9.2. Φαρμακευτική Αντιμετώπιση με χορήγηση Μεθοτρεξάτης	78
9.3. Χειρουργική Αντιμετώπιση	82
10.Συμπεράσματα	85
11..Βιβλιογραφία	89
12.Περίληψη	103
13.Summary	105

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικές πληροφορίες

- Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος
- Εθνικότητα: Ελληνική
- Ημερομηνία γέννησης: 21/08/1981
- Τόπος γέννησης: Αθήνα

Σπουδές

- **1999** αποφοίτηση από τη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση με βαθμό απολυτηρίου **19 4/11**
- **1999** εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με Πανελλήνιες Εξετάσεις
- **2005** αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή με βαθμό **«Λίαν Καλώς»**
- **Ιούλιος 2006 έως 2012** Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στη Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: *«Η κλινική προσέγγιση και τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών σε νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Ελλάδα, με βάση τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης»*
- **Οκτώβριος 2012** Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό **«Άριστα»**

- **Δεκέμβριος 2010-σήμερα** φοιτητής στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. «**ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**»
- **22/1/2014** Λήψη τίτλου ειδικότητας **Μαιευτικής-Γυναικολογίας** (αρ.πρωτ. 21958/2013)

Προϋπηρεσία

- **Ιανουάριος 2006 – 2012** Συνεργασία ως υποψήφιος Διδάκτωρ στο **Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας, Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης** της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Μάρτιος 2006 – Μάιος 2007** εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου. Από την έναρξη της θητείας μου ως Αγροτικός Ιατρός υπηρέτησα με **απόσπαση στη Γενική Χειρουργική Κλινική του ΓΝΝ Κορίνθου** όπου προσέφερα τις υπηρεσίες μου εκτελώντας χρέη ειδικευόμενου Ιατρού. Συμμετείχα κανονικά στο πρόγραμμα εφημεριών της κλινικής, στα Εξωτερικά Ιατρεία σε προγραμματισμένα και επείγοντα χειρουργεία. Στις γενικές εφημερίες του Νοσοκομείου εφημέρευα ως Ιατρός του Χειρουργικού τομέα στα Εξωτερικά Ιατρεία (χειρουργική, ορθοπεδική, μαιευτική και γυναικολογική, οφθαλμολογική, ουρολογική, Ω.Ρ.Λ. κλινική)
- **Μάιος 2007 – Μάρτιος 2008** Ειδικευόμενος Ιατρός στην Α' **Παιδοχειρουργική κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Π. και Α. Κυριακού»**

- **Μάιος 2008 – Οκτώβριος 2009** Ειδικευόμενος Ιατρός στη **Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Κορίνθου**
- **Νοέμβριος 2009-Αύγουστος 2010** εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας ως Οπλίτης Ιατρός στο 411 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Ξάνθης και στο Στ.Επ. Κορίνθου
- **Δεκέμβριος 2010- Νοέμβριος 2013** Ειδικευόμενος Ιατρός στη Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Δεκέμβριος 2013-Απρίλιος 2014** Παράταση υπηρεσίας στη Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Απρίλιος 2014-σήμερα** Ιατρός Εθνικού Κέντρου Επιχειρήσεων Υγείας στο Κέντρο Προαναχώρησης Μεταναστών Κορίνθου
- **Μάιος 2014-σήμερα** Ιδιωτικό Μαιευτικό-Γυναικολογικό Ιατρείο

Πιστοποιητικά γλωσσομάθειας

- **Αγγλικά** (επίπεδο Proficiency- επάρκεια διδασκαλίας Αγγλικής Γλώσσας))
- **Γερμανικά** (επίπεδο B1 Grundstufe-συνέχιση έως σήμερα)
- **Ιταλικά** (επίπεδο CELI 3)

Ελληνικές Δημοσιεύσεις

- Το φάσμα του κλινικού και βιοχημικού φαινοτύπου στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 2007

- ❖ **The contribution of sildenafil (Viagra) to ovarian stimulation with gonadotropins in a woman with poor ovarian response.** Trakakis E, Vaggopoulos V, Sioulas VD, Panagopoulos P, Grammatikakis I, Ambatzi P, Kassanos D. **Gynecol Endocrinol.** 2014 Mar 11. [Epub ahead of print]
- ❖ **The prevalence of phenotypic subgroups in Greek PCOS women.** Vassilis Vaggopoulos, Eftihios Trakakis, Perikles Panagopoulos, George Basios, Ioannis Saloum, Chrisi Christodoulaki, Chalampos Chrelias. **Clin Exp Obstet Gynecol.** 2013;40(2):253-6.
- ❖ **Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study.** Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, Vaggopoulos V, Rigopoulos D, Kassanos D, Trakakis E. **J Am Acad Dermatol.** 2013 Dec;69(6):922-30. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.014. Epub 2013 Oct 11.
- ❖ **Efficacy and safety of DT56a compared to hormone therapy in Greek post-menopausal women.** Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, Augoulea A, Vaggopoulos V, Basios G, Simeonidis G, Creatsa M, Alexandrou A, Iliodromiti Z, Kassanos D, Lambrinoudaki I. **J Endocrinol Invest.** 2013 Jul-Aug;36(7):521-6. doi: 10.3275/8926. Epub 2013 Apr 8.

- ❖ **Ovarian melanoma complicating pregnancy achieved by in-vitro fertilisation.** Sioulas VD, Panayiotides IG, Chrelas C, Grammatikakis I, **Vaggopoulos V**, Kefala M, Kassanos D. **J Obstet Gynaecol.** 2013 Jan;33(1):95-7. doi: 10.3109/01443615.2012.727502.

- ❖ **The prevalence of glucose metabolism abnormalities in Greek women with polycystic ovary syndrome.** Trakakis E, Basios G, Peppas M, Simeonidis G, Labos G, Creatsa M, Misailidou M, Boutati E,, **Vaggopoulos V**, Panagopoulos P, Dimitriades G, Kassanos D. **Gynecol Endocrinol.** 2012 Nov;28(11):867-70. doi: 10.3109/09513590.2012.683058. Epub 2012 May 10.

- ❖ **Comparing classic and newer phenotypes in Greek PCOS women: the prevalence of Metabolic Syndrome and their association with Insulin Resistance.** **V.Vaggopoulos**, E.Trakakis, Ch.Chrelas, P.Panagopoulos, G.Basios, S. Makridima, V.D. Sioulas, G. Simeonides, G.Labos, E. Boutati, D. Kassanos. **J Endocrinol Invest.** 2013 Jul-Aug;36(7):478-84. doi: 10.3275/8771. Epub 2012 Nov 27.

- ❖ **Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency: Current Concepts and Recent Advances in the Molecular Genetics and Clinical Presentation of 21-Hydroxylase Deficiency.** Trakakis E., Simeonides G., **Vaggopoulos V.**, Laggas D., Chrelas C., Labos G., Kassanos D. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), www.siicsalud.com

- ❖ **Adelantos recientes en genetica molecular y presentacion clinica de la deficiencia de 21- hidroxilasa.** Trakakis E., Simeonides G., **Vaggopoulos V.**, Laggas D., Chrelas C., Labos G., Kassanos D. *Salud(i)Ciencia*, Vol.15, No 6- November 2007

- ❖ **Hemodynamic alterations and wall properties in large arteries of young, normotensive and non obese women with polycystic ovary syndrome ,** **Trakakis E.**, Balanika A, Baltas C, Loghis C, Simeonidis G, **Vaggopoulos V.**, Papakonstantinou O, Gouliamos A, Salamalekis G, Kassanos D., **Journal of Endocrinological Investigation**, 2008 Nov;31(11):1001-7

- ❖ **The prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with hirsutism and polycystic ovary syndrome ,** **Trakakis E.**, Rizos D, Loghis C, Chryssikopoulos A, Spyropoulou M, Salamalekis E, Simeonides G, **Vagopoulos V.**, Salamalekis G, Kassanos D. **Endocrine Journal**, 2008 Mar;55(1):33-9. Epub 2008 Jan 10

- ❖ **Successful full-term pregnancies with assisted reproduction supported with prednisolone, acetylsalicylic acid and high progesterone doses in a lupus patient.** **Trakakis E.**, Loghis C, Laggas D, Simeonides G, **Vaggopoulos V.**, Chrelas C, Lambos G, Kassanos D. **Clin Exp Obstet Gynecol.** 2007;34(4):212-4.

- ❖ Συγκρίνοντας κλασσικούς και νέους φαινότυπους του PCOS: ο επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου και η συσχέτισή τους με την Αντίσταση Στην Ινσουλίνη. Βαγγόπουλος Βασίλειος, 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα 2-3 Φεβρουαρίου 2013
- ❖ Παθοφυσιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I και II. Προσκεκλημένος Ομιλητής «Επίκαιρα Θέματα Εμβρυομητρικής Ιατρικής» Ιωάννινα, 20-21 Οκτωβρίου 2012
- ❖ **The effect of metformin and oral contraceptives on the plasma levels of adiponectin and resistin in women with PCOS.** Basios, Trakakis, Hatziaggelaki, Vaggopoulos, Tsiavou, Panagopoulos, Chrelias, Kassanos. **ESHRE Annual Meeting**, Instabul, Turkey, 1-4 July 2012
- ❖ **Distinguishing PCOS phenotypes to eliminate heterogeneity and unravel pathophysiology.** Sofia Makridima, Vangopoulos V, Basios G, Trakakis E, Kellaris V, Panagopoulos P, Chrelias C. Awarded in “under 34 competition”, **15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy**
- ❖ **Do the newer phenotypes of PCOS as derived from Rotterdam criteria represent patients with serious metabolic dysfunction?** Vangopoulos Vassileios (GR), Trakakis E., Basios G., Makridima S., Sioulas V., Chrelias Ch., *Oral Presentation*, **15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy**
- ❖ **Anti-Müllerian hormone (AMH) predicting ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation.** Chaidogiannos K., Trakakis E., Vagopoulos V., Basios G., Siristatidis C., Kassanos D. **15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy**

- ❖ **Efficacy and safety of Femarelle (DT56a) compared to Estrogen Progesterone Replacement Therapy (EPT).** Labos George, Eftixios Trakakis, Paraskevi Pliatsika, Areti Avgouleas, Vassilis Vaggopoulos, Dimitrios Kassanos¹, Irene Lambrinouadaki. **15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy**

- ❖ **Infertility reversed by glucocorticoids in an undiagnosed couple with non classical congenital adrenal hyperplasia.** Eftichios Trakakis, George Basios, Maria Dracopoulou-Vabouli, Catherine Dacou-Voutetakis, Vassilios Vaggopoulos, George Simeonidis, Charalambos Chrelias, Demetrios Kassanos. **9th International Scientific Meeting of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists**, 28-30 September 2011, Megaron Athens International Conference Centre, Athens, Greece

- ❖ **Hysterectomy For Uterine Prolapse: The Incidence Of Endometrial Hyperplasia And Cancer In Asymptomatic Postmenopausal Women** V. Sioulas, P. Skarpas, C. Chrelias, P. Panagopoulos, D. Zygouris, V. Vaggopoulos, I. Salloum, D. Kassanos, Greece. **The 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO, Milan, Italy, September 11-14 2011**

- ❖ **Choriocarcinoma following a term pregnancy in a multiparous woman,** Basios G., Zygouris D., Vaggopoulos V., Stathopoulou V., Laschos N., Trakakis E., Chrelias C., Ksiros N., Kassanos D., **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011

- ❖ **Endometrial polyps in asymptomatic postmenopausal women: the risk of malignancy.** Zygouris D., Chrelias C., Vaggopoulos V., Sioulas V., Georgiou A., Stathopoulou V., Trakakis E., **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011

- ❖ **Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the 7-year, single center experience.** Sioulas V., Stathopoulou V., Chrelias C., Zygouris D., Vaggopoulos V., Chaidogiannos K., Panagopoulos P., **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011

- ❖ **The muscle bone system in women with polycystic ovary syndrome: a peripheral quantitative computed tomography (PQCT) study.** Trakakis E., Balanika A., Baltas C.S., Metania E., Basios G., Simeonidis G., Kardamis S., Sioulas V., Vaggopoulos V., Labos G., Skarantavos G., Chrelias C., Kassanos D., **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011

- ❖ **Urgent Cesarean Section for fetal bradycardia during labor: perinatal outcomes.** Vaggopoulos V., Chrelias C., Sioulas V., Zygouris D., Kellaris V., Stathopoulou V., Siristatidis C., **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011

- ❖ **Αποκρινές καρκίνωμα μαστού. Κλινικοπαθολογοανατομικά ευρήματα. Αναφορά ενδιαφέρουσας περίπτωσης.** Σωτηροπούλου Γ., Χατζηνικολάου Β., Καμπάς Ν., Μπουρσέ Η., Βαγγόπουλος Β., Κεσανλής Ι., Τερζή Μ. **11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα 28-31 Μαΐου 2009**

- ❖ **Μικτός όγκος του Muller και λιπολειομύωμα. Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης.** Κορδελάς Α., Σωτηροπούλου Γ., Χατζηνικολάου Β., Τραχανάς Δ., Καμπάς Ν., Βαγγόπουλος Β., Καπράνου Α. **11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα 28-31 Μαΐου 2009**

- ❖ **Παραωοθηκικό κυστικό τεράτωμα και σύγχρονη ετερόπλευρη ωαγωγική έκτοπη κύηση. Αναφορά σπάνιας ενδιαφέρουσας περίπτωσης και βιβλιογραφικά δεδομένα.** Βαγγόπουλος Β., Ξαρχουλάκου Ε., Σωτηροπούλου Γ., Χατζηνικολάου Β., Καμπάς Ν. **11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα 28-31 Μαΐου 2009**

- ❖ **Πολλαπλά πρωτοπαθή νεοπλάσματα στην ίδια ασθενή. Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης.** Καπράνου Α. , Σωτηροπούλου Γ., Χατζηνικολάου Β., Κορδελάς Α., Πεταλά Μ.-Χ., Βαγγόπουλος Β., Καμπάς Ν., Τερζή Μ. *11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα 28-31 Μαΐου 2009*

- ❖ **Προληπτικός έλεγχος – έγκαιρη διάγνωση στον καρκίνο τραχήλου της μήτρας με χρήση PAP-TEST.** Σωτηροπούλου Γ., Χατζηνικολάου Β., Καμπάς Ν., Βαγγόπουλος Β., Τερζή Μ., Αδρακτά – Παπακώστα Ε. *11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Αθήνα 28-31 Μαΐου 2009*

- ❖ **Hemodynamic alterations and wall properties in large arteries of young, normotensive and non obese women with polycystic ovary syndrome,** E. Trakakis, A. Balanika, C. Baltas, G. Basios, C. Loghis, G. Simeonidis, V. Vaggopoulos, O. Papakonstantinou, A. Gouliamos, G. Salamalekis, P. Skarpas, K. Kandili, D. Kassanos (Greece) *THE 7th ATHENS CONGRESS ON WOMENS' HEALTH & DISEASE ATHENS, GREECE - SEPTEMBER 11-13, 2008*

- ❖ **The prevalence of HPV and HPV-associated lesions to non-selected Greek women from an outpatients' department in a Greek hospital,** K. Kandili, E. Trakakis, G. Basios, V. Vaggopoulos, P. Karanikolopoulos, G. Salamalekis, P. Skarpas, D. Kassanos (Greece) *THE 7th ATHENS CONGRESS ON WOMENS' HEALTH & DISEASE ATHENS, GREECE - SEPTEMBER 11-13, 2008*

- ❖ **Το φάσμα του κλινικού και βιοχημικού φαινοτύπου στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών,** Ημερίδα Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

- ❖ **Σπάνια περίπτωση διπλασιασμού ουροποιητικού συστήματος: Διπλασιασμός ουρήθρας σε αγόρι ηλικίας 3 ετών, 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή, Ληξούρι / Αργοστόλι Κεφαλονιά , 20 – 23 Σεπτεμβρίου 2007**

- ❖ **Επιθετικός νευροϊνωματώδης όγκος σε παιδί πέντε ετών, 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή, Ληξούρι / Αργοστόλι Κεφαλονιά , 20 – 23 Σεπτεμβρίου 2007**

- ❖ **Κακοήθεις όγκοι ωοθηκών στην παιδική ηλικία: Ανασκόπηση μιας δεκαετίας, 27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή, Ληξούρι / Αργοστόλι Κεφαλονιά , 20 – 23 Σεπτεμβρίου 2007**

Συνέδρια – Παρακολούθηση

- **«Η ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ»** Ελληνική Εταιρεία Ηθικής και Δεοντολογίας, Μάιος 2003
- **«Athens interventional Therapeutics IV»** Οκτώβριος 2003
- **«10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ»** Οκτώβριος 2004
- **«1ο Πανελλήνιο Συνέδριο της ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης»** Δεκέμβριος 2004
- **«31ο Ετήσιο Πανελλήνιο ιατρικό Συνέδριο»** Αθήνα, Μάιος 2005
- **1ο Συνέδριο Εκπαίδευσης Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Αθήνα 24 – 25 Φεβρουαρίου 2005**

- Επιστημονικό Σεμινάριο με θέμα : **«Θέματα και εξελίξεις στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή»**, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, 10/5/2005
- **3^ο Σεμινάριο Ιατρικών Ειδικοτήτων**, Αθήνα 10-11 Φεβρουαρίου 2005
- Διαλέξεις Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και γυναικολογία με Θέμα **«Καρκίνος ωοθήκης κι διατήρηση της Γονιμότητας: Νεότερα Δεδομένα»**, Β' μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,, Αθήνα, 10 Μαΐου 2005
- **2^ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών**, Αθήνα 20-22 Μαΐου 2005
- Διαλέξεις Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και γυναικολογία με Θέμα **«Γενετικά Προβλήματα και Χρωμοσωμιακές Ανωμαλίες του Φύλου»** Β' μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,, Αθήνα, 24 Μαΐου 2005
- Διαλέξεις Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και γυναικολογία με Θέμα **«Ο Ρόλος των Απεικονιστικών Μεθόδων στη Γυναικολογία»**, Β' μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,, Αθήνα, 31 Μαΐου 2005
- 2^ο Ετήσιο Συμπόσιο με θέμα: **«Σύγχρονα κλινικά και ερευνητικά θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας»**, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών , Αθήνα 5 Νοεμβρίου 2005
- 3^ο Ετήσιο Συμπόσιο με θέμα: **«Παρουσίαση Ερευνητικών Προγραμμάτων»**, Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 23 Σεπτεμβρίου 2006
- 1^η Εσπερίδα Υγείας Κορίνθου **«Λοιμώξεις: από την πρόληψη στη θεραπεία»**, Λουτράκι 1^η Δεκεμβρίου 2006
- **The Athens PCOS International Congress**, Αθήνα, 27-29 Μαρτίου 2006
- Επιστημονική Ημερίδα με θέμα **«Καθυστέρηση στην ενδομήτρια αύξηση – πολιτική μητρικού θηλασμού στο Αττικό Νοσοκομείο»**, Αθήνα 2 Δεκεμβρίου 2006

- 4^ο Ετήσιο Συμπόσιο Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «**Σύγχρονη αντιμετώπιση κήσεων υψηλού κινδύνου**», Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα, 15 Σεπτεμβρίου
- **17^ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας**, Αθήνα, 27-28 Ιανουαρίου 2007
- Μετεκπαιδευτικό Μάθημα Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα : «**Υπερηχογραφικός έλεγχος συγγενών καρδιοπαθειών**», Αθήνα , 17 Απριλίου 2007
- Μετεκπαιδευτικό Μάθημα Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα : «**Φάρμακα και Κύηση**», Αθήνα , Φεβρουαρίου 2007
- **7th Athens Congress on Women's Health & Disease**, Αθήνα 11-13 Σεπτεμβρίου 2008
- **Ενδοσκοπικό σεμινάριο στη Γυναικολογία**, Π.Γ.Ν. Αττικόν, 23 Φεβρουαρίου 2008
- **4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης**, Αθήνα 18-19 Απριλίου 2008
- **13th World Congress of Gynecological Endocrinology**, Florence, Italy 28 Φεβρουαρίου 2008 – 2 Μαρτίου 2008
- **8th European Congress on Menopause (EMAS 2009)**, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο, 16-20 Μαΐου 2009
- **3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας**, Αθήνα 29-30 Ιανουαρίου 2011-09-09
- **8th Congress on Women's health and Disease**, Kos Island, Greece, September 1-3, 2011
- **12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων**, Αθήνα, 25-27 Νοεμβρίου 2011
- **1st Workshop of the Cochrane Collaboration/Menstrual Disorders and Subfertility Group**, Athens, Greece, 2nd December 2011

- 8^ο ετήσιο συμπόσιο Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α. «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή: το σήμερα και το αύριο», Αθήνα, 3-4 Δεκεμβρίου 2011
- 7^η Διακλινική Ημερίδα Γ' Παιδιατρικής και Γ' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών «Διατροφή της μητέρας και του βρέφους-Φιλικά προς τα βρέφη Νοσοκομεία», Αθήνα, 10 δεκεμβρίου 2011
- 1^η Επιστημονική Διημερίδα με θέμα: «Καρκίνος του Μαστού», Αθήνα, 17-18 Δεκεμβρίου 2011
- 15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy
- «Επίκαιρα Θέματα Εμβρυομητρικής Ιατρικής» Ιωάννινα, 20-21 Οκτωβρίου 2012
- 2^η Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: «Καρκίνος Μαστού», Αττικόν, Αθήνα 10 Νοεμβρίου 2012
- 8^η Διακλινική Ημερίδα : «Προβλήματα κατά τη διάρκεια της κύησης- επιπτώσεις στη μητέρα και το νεογνό.Σύσταση και ιδιότητες του μητρικού γάλακτος», Αττικόν, 8 Δεκεμβρίου 2012
- 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα 2-3 Φεβρουαρίου 2013
- 10^η Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας με Θέμα: «Εμμηνόπαυση», Αρεταίειον, Αθήνα 9 Νοεμβρίου 2013

Επιστημονικό Έργο

- ❖ Βιβλιογραφική Ενημέρωση με θέμα: «Προφυλακτικά και σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα», Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική, Ιανουάριος 2007

- ❖ Βιβλιογραφική Ενημέρωση με θέμα: « **Οι διαταραχές του οπίσθιου κρανιακού βόθρου και του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας στο χαρακτηρισμό των ανωμαλιών της παρεγκεφαλίδας του εμβρύου**», Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική, Απρίλιος 2007
- ❖ Συνεργάτης στη συγγραφή ενημερωτικής έκδοσης από την Ελληνική Εταιρεία Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας με θέμα «**Συγγενής Υπερπλασία του φλοιού Επινεφριδίων που οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου της 21-Υδροξυλάσης: Πρόσφατα Δεδομένα**» Τρακάκης Ευτύχιος, Κασσάνος Δημήτρης
- ❖ Συνεργάτης στη συγγραφή του βιβλίου «**Οδηγός προγεννητικής Υγείας – Λοιμώξεις και Πρόληψη (Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και άλλα)**» του Διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Γ.Ν. Νοσοκομείου Κορίνθου Dr. Νικολάου Καμπά
- ❖ Βιβλιογραφική Ενημέρωση με θέμα: «**Θυρεοειδής και Κύηση**», Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Ε.Κ.Π.Α., 24 Φεβρουαρίου 2012
- ❖ Συνεργάτης στη συγγραφή του βιβλίου «**Οδηγίες για την Εγκυμοσύνη και το θηλασμό**» του Διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του Γ.Ν. Νοσοκομείου Κορίνθου Dr. Νικολάου Καμπά ,2013
- ❖ Βιβλιογραφική Ενημέρωση με θέμα: «**Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group**», Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Ε.Κ.Π.Α., Οκτώβριος 2013

Εργασίες κατά τη διάρκεια φοίτησης στην Ιατρική Σχολή

- «Ο όρκος του Ιπποκράτη – ανάλυση και ερμηνεία» Ιανουάριος 2003
- «Management of Status Asthmaticus» Ιανουάριος 2004
- «Νόσος του Crohn» Νοέμβριος 2004

- «Αιμοποίηση στο έμβρυο και το νεογνό» Μάρτιος 2005
- «Ρήξη Μήτρας και Καισαρική Τομή» Μάιος 2005

Διακρίσεις

- ❖ 1995 βράβευση από το Ίδρυμα Βραβείων «Ν. Θεοδώρου»
- ❖ 1999-2005 Υπότροφος του Ιδρύματος Βραβείων και Υποτροφιών «Ιωάννου Σπ. Λάτση»
- ❖ Βραβείο ερευνητικής εργασίας “under 34 competition”, **15th World Congress of Gynecological Endocrinology, 7-10 March 2012, Florence, Italy**

Κοινωνικές δραστηριότητες

- Ενημερωτικές Εκδηλώσεις με θέμα «Η γυναίκα στην εμμηνόπαυση – Τεστ κατά Παπανικολάου». Κεντρικός ομιλητής σε τέσσερις εκδηλώσεις για την ενημέρωση του κοινού (28/4, 8/5, 18/5, 3/6/2009) υπό την αιγίδα της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης Κορινθίας, του Λυσιπείου Πνευματικού Κέντρου και του Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου. Απρίλιος – Ιούνιος 2009
- Κεντρικός ομιλητής σε εκδήλωση του 8^{ου} Δημοτικού Σχολείου Κορίνθου με θέμα : «Αρχές ζωής – Έμβρυο – Αναπαραγωγικό Σύστημα» Μάιος 2009
- εκπρόσωπος της νεολαίας του Δήμου Κορινθίων με σκοπό την αδελφοποίηση με πόλη της Νότιας Ιταλίας
- εθελοντική προσφορά εργασίας ως φοιτητής Ιατρικής στο Πολυιατρείο των Γιατρών του Κόσμου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή και τ.Διευθυντή του Μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη, τον Καθηγητή και Διευθυντή της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού προγράμματος κ.Δημήτριο Κασσάνο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Κωνσταντίνο Λόγη, τους Επίκουρους Καθηγητές κ. Χαράλαμπο Χρέλια και κ. Χαράλαμπο Συριστατίδη και κ.Περικλή Παναγόπουλο, για την αμέριστη συμπαράστασή τους και την πρόθυμη προσφορά τους στην εκπόνηση της εργασίας μου.

Ιδιίστερες ευχαριστίες απευθύνω στο Μαιευτήρα - Γυναικολόγο κ. Ιωάννη Γραμματικάκη για την καθοδήγηση και τη συμβουλευτική του, τόσο κατά τη διάρκεια φοίτησης στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα, όσο και κατά τη συγγραφή του παρόντος.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω το Μαιευτήρα – Γυναικολόγο κ. Ευτύχιο Τρακάκη για την προσφορά του και την καθοδήγησή του σε κάθε επιστημονική μου δραστηριότητα, όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος ευχαριστώ θερμά τη Γραμματέα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος κα. Αγγελική Τσιπούρα για την άψογη οργάνωση, την έγκαιρη ενημέρωση και τη συμπαράστασή της, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάγνωση της εγκυμοσύνης και η γνώση των φυσιολογικών ευρημάτων που σχετίζονται με την πρώιμη περίοδο της εγκυμοσύνης είναι κοινά θέματα στην ιατρική περίθαλψη των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Πάνω από 200 εκατομμύρια εγκυμοσύνες συμβαίνουν στον κόσμο κάθε χρόνο¹. Περισσότερες από 6 εκατομμύρια γυναίκες διαγιγνώσκονται με εγκυμοσύνη κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, και ακόμη περισσότερα εκατομμύρια ζητούν διαγνωστικές εξετάσεις. Η έγκαιρη διάγνωση της εγκυμοσύνης μπορεί να παρακινήσει τις γυναίκες να αναζητούν προγεννητική φροντίδα νωρίτερα και να λαμβάνουν μέτρα τα οποία μπορεί να ωφελήσουν το έμβρυο, όπως η βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης (σε γυναίκες με διαβήτη) ή η αποφυγή του αλκοόλ και δυνητικά επιβλαβών φαρμάκων. Η έγκαιρη διάγνωση παρέχει επίσης την καλύτερη ευκαιρία για την ακριβή εκτίμηση της ηλικίας κύησης.

Η διάγνωση της εγκυμοσύνης βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εργαστηριακή αξιολόγηση της παρουσίας της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στα ούρα ή στο αίμα. Ιστορικό και φυσική εξέταση δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες μέθοδοι διάγνωσης, αλλά η γνώση των χαρακτηριστικών ευρημάτων μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, είναι σίγουρα χρήσιμη στη «φαρέτρα» του ιατρού για την αναγνώριση μιας μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης, όπως η έκτοπη κύηση, ή την παρουσία άλλων διαταραχών .

Η συγκέντρωση της β-hCG διπλασιάζεται κάθε 29-53 ώρες κατά την διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετά την εμφύτευση σε μια βιώσιμη ενδομήτρια κύηση. Μια βραδύτερη αύξηση είναι ενδεικτική μιας μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης (π.χ. έκτοπη , πρώιμος εμβρυϊκή θάνατος) .

Σε μια μελέτη των γυναικών με κανονική έμμηνο ρύση οι οποίες προσπαθούσαν να συλλάβουν, η διάμεση συγκέντρωση β-hCG την πρώτη ημέρα καθυστέρησης του αναμενόμενου κύκλου ήταν 239 mIU / ml στον ορό και 49 mIU / mL στα ούρα , αλλά υπήρχε μια ευρεία διακύμανση στα επίπεδα διαφορετικών ατόμων^{2,3}. Η συγκέντρωση β- hCG στις 8 έως 10 εβδομάδες κύησης, οπότε σημειώνεται και η αιχμή της, ήταν κατά μέσο όρο 60.000 έως 90.000 IU / L , αλλά και πάλι η διακύμανση των τιμών ήταν αρκετά μεγάλη (5.000 έως 150.000 IU / L ή περισσότερο). Από τα παραπάνω εύκολα διαπιστώνει κανείς ότι τα επίπεδα της hCG δεν είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης⁴⁻¹² . Στις επόμενες 10 εβδομάδες, τα επίπεδα της hCG σημειώνουν πτώση , φθάνοντας σε μέση συγκέντρωση περίπου τις 12.000 IU / L στις 20 εβδομάδες , και πάλι με μια μεγάλη διακύμανση των φυσιολογικών : 2000 έως 50.000 IU / L. Η συγκέντρωση hCG παραμένει σχετικά σταθερή από περίπου την 20η εβδομάδα μέχρι το τέλος της κύησης .

Οι παράγοντες που ευθύνονται για τη μεγάλη διακύμανση των επιπέδων της β- hCG μεταξύ των ατόμων στις διάφορες ηλικίες κύησης δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς. Το βάρος της μητέρας ευθύνεται για ορισμένες από τις διακυμάνσεις σε όλη την εγκυμοσύνη ^{13,14} .

Στη διακολπική υπερηχογραφική εξέταση, ένας σάκος κύησης ή ενδομήτριο συλλογή υγρού, συμβατή με την εγκυμοσύνη, είναι συνήθως ορατά στις 4,5 έως 5 εβδομάδες της κύησης (3 έως 4 εβδομάδες μετά την ωορρηξία). Ο λεκιθικός ασκός εμφανίζεται στις 5 έως 6 εβδομάδες και παραμένει περίπου μέχρι τις 10 εβδομάδες. Εμβρυϊκός πόλος με καρδιακή δραστηριότητα ανιχνεύεται για πρώτη φορά στις 5,5 έως 6 εβδομάδες. Αυτές οι δομές παρατηρούνται λίγο αργότερα με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα.

Η διάγνωση της εγκυμοσύνης βασίζεται στην παρουσία οποιουδήποτε από τα ακόλουθα:

- Ανίχνευση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στο αίμα ή τα ούρα
- Αναγνώριση της εγκυμοσύνης με εξέταση με υπερήχους
- Προσδιορισμός της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας με υπερηχογράφημα Doppler

2.Ορισμός

Ως κύηση αγνώστου εντοπίσεως ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία παρά την ανίχνευση επιπέδων β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) -είτε στο αίμα, είτε στα ούρα- διαγνωστικών κύησης, δεν αναγνωρίζεται με διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS), ενδομήτριος ή εξωμήτριος σάκος κύησης. Ο όρος «κύηση αγνώστου εντοπίσεως» δεν αποτελεί διάγνωση, αλλά μια ταξινόμηση με βάση βιοχημικά και υπερηχογραφικά ευρήματα και θεωρείται μεταβατική κατάσταση μέχρι την τελική διάγνωση.

Σε μια κύηση που χαρακτηρίστηκε ως αγνώστου εντοπίσεως οι πιθανές τελικές διαγνώσεις είναι οι ακόλουθες:

- Ενδομήτρια κύηση
- Εξωμήτριος κύηση
- Αυτόματη έκτρωση
- Εμμένουσα κύηση αγνώστου εντοπίσεως

Στην κλινική πράξη, όταν μια κύηση κατηγοριοποιηθεί αρχικά ως κύηση αγνώστου εντοπίσεως, υπάρχει ο φόβος μιας έκτοπης κύησης, η οποία διαλάθει. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όμως, η τελική έκβαση είναι μια ενδομήτρια κύηση που λόγω ηλικίας δεν έγινε αρχικά δυνατή η υπερηχογραφική της απεικόνιση ή μια αυτόματη αποβολή. Όπως καταγράφεται στα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών η πλειοψηφία των κυήσεων αγνώστου εντόπισης θα καταλήξουν σε μια αυτόματη αποβολή (50-70%) και μόνο 7- 20% θα διαγνωσθούν τελικά ως έκτοπες κυήσεις^{15,16,17,18}. Στις αυτόματες αποβολές συνήθως δεν θα καταστεί δυνατή η αρχική εντόπιση του κυήματος. Παρ' όλα αυτά πρέπει να γίνεται προσπάθεια να τίθεται οριστική διάγνωση της θέσης της εγκυμοσύνης, καθώς η εντόπιση είναι σημαντική

για την αξιολόγηση του κινδύνου επανάληψης μιας έκτοπης κύησης, την ανάγκη για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ή τη διερεύνηση για καθ'έξιν αποβολές.

Με βάση τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης 5240 εγκύων, στο 91.3% η εντόπιση της κύησης κατέστη δυνατή κατά τη διάρκεια του πρώτου υπερηχογραφικού ελέγχου¹⁹. Στο 89.6% των εγκύων ετέθη η διάγνωση της ενδομήτριας κύησης, ενώ στο 1.7% της εξωμητρίου κύησης από το πρώτο διακολπικό υπερηχογράφημα. Οι υπόλοιπες 465 ασθενείς (8,7%) κατηγοριοποιήθηκαν αρχικά ως κύσεις αγνώστου εντόπισης, εκ των οποίων το 6,8% (31 ασθενείς) διαγνώστηκαν τελικά ως έκτοπες κύσεις¹⁹.

Η συχνότητα της ταξινόμησης μιας κύησης ως αγνώστου εντοπίσεως διαφέρει στις διάφορες μελέτες, κυμαινόμενη από 7% έως 31%^{15,16,17,20,21}. Γενικά είναι αποδεκτό ότι η ποιότητα του υπερηχογραφήματος είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη διάγνωση²². Στη συνάντηση της Διεθνούς Εταιρίας Υπερήχων Μαιευτικής και Γυναικολογίας το 2006 αναφέρεται ότι οι σύγχρονες μονάδες θα πρέπει να προσπαθήσουν να διατηρήσουν ένα ποσοστό PUL μικρότερο από 15%²³.

3.Διαγνωστική Διαδικασία

Ο ρυθμός μεταβολής της β -hCG σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα αποτελούν τα πιο χρησιμα εργαλεία προκειμένου από τη «μεταβατική» διάγνωση της κύησης αγνώστου εντόπισης να περάσουμε στην οριστική διάγνωση της θέσης της κύησης, με στόχο την περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπισή της.

3.1.Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη

Μέτρηση της β - hCG ορού γίνεται για τη διάγνωση της εγκυμοσύνης και στη συνέχεια επαναλαμβάνεται σειριακά (συνήθως κάθε δύο ημέρες) προκειμένου να εκτιμηθεί κατά πόσον η αύξηση της συγκέντρωσής της είναι συνεπής με μια ανώμαλη εγκυμοσύνη.

Η β -hCG μπορεί να ανιχνευθεί σε ορό και ούρα οκτώ ημέρες μετά την αιχμή της LH , αν έχει συμβεί εγκυμοσύνη. Η συγκέντρωση της β - hCG σε μια φυσιολογική ενδομήτρια κύηση αυξάνεται με ένα καμπυλόγραμμο τρόπο μέχρι περίπου τις 41 ημέρες κύησης , μετά τις οποίες αυξάνεται πιο αργά μέχρι περίπου τις 10 εβδομάδες, και στη συνέχεια μειώνεται μέχρι να φθάσει ένα πλατώ στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο ^{24,25} . Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα στα φυσιολογικά επίπεδα β - hCG μεταξύ διαφορετικών ατόμων σε κάθε εβδομάδα της εγκυμοσύνης ²⁶ .

Μελέτες σε βιώσιμες ενδομήτριες κύσεις έχουν αναφέρει τις ακόλουθες αλλαγές στην hCG στον ορό ^{25,27,29} :

- Ο μέσος χρόνος διπλασιασμού της ορμόνης κυμαίνεται από 1,4 έως 2,1 ημέρες στα πρώιμα στάδια της κύησης .
- Στο 85 τοις εκατό των βιώσιμων ενδομήτριων κύσεων, η συγκέντρωση hCG αυξάνεται κατά τουλάχιστον 66 % κάθε 48 ώρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 40

ημερών από την εγκυμοσύνη. Μόνο το 15 % των βιώσιμων κύησεων έχουν ένα ρυθμό αύξησης κάτω από αυτό το όριο .

- Η πιο μικρός ρυθμός αύξησης που έχει καταγραφεί στις 48 ώρες και συνδέεται με βιώσιμη ενδομήτρια κύηση ήταν 53 % .

Η συγκέντρωση hCG αυξάνεται με πολύ βραδύτερο ρυθμό , στις περισσότερες , αλλά όχι όλες , έκτοπες και μη βιώσιμες ενδομήτριες κύησεις ^{29,30} . Σε μια μελέτη , για παράδειγμα, μόνο 21% των έκτοπων κύησεων, παρουσίασαν ένα μοντέλο αύξησης των επιπέδων β- hCG, που ακολούθησε τον ελάχιστο χρόνο διπλασιασμού μιας βιώσιμης ενδομήτριας κύησης (που ορίζεται σε αυτή τη σειρά ως ≥ 53 τοις εκατό αύξηση πάνω από δύο ημέρες) ²⁹ .

Παρατηρείται επίσης σε ποσοστό 10 έως 15%, μεταβλητότητα στις μετρήσεις της hCG , καθώς και μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών εργαστηρίων . Έτσι, η ερμηνεία των σειριακών συγκεντρώσεων hCG είναι πιο αξιόπιστη, όταν οι προσδιορισμοί εκτελούνται στο ίδιο εργαστήριο ^{31,32,33}

Μια πτώση της β- hCG είναι πιο συνεπής με μια αποτυχημένη εγκυμοσύνη (π.χ., αποβολή, ανεμβρυονική κύηση, σαλπινγική- ωαγωγική έκτρωση, αυτόματα αποβαλλόμενη έκτοπη κύηση, πλήρης ή ατελής έκτρωση).

Διακριτική ζώνη - Η διακριτική ζώνη βασίζεται στην συσχέτιση μεταξύ της απεικόνισης του σάκου κύησης και της συγκέντρωσης της hCG, και έχει μεγάλη διαγνωστική σημασία. Ορίζεται ως το επίπεδο της hCG στον ορό, πάνω από το οποίο, ένας σάκος κύησης θα πρέπει να απεικονιστεί με υπερηχογραφικό έλεγχο, αν μια ενδομήτρια εγκυμοσύνη είναι παρούσα ³⁰ . Στα περισσότερα ιδρύματα, αυτό το επίπεδο της hCG στον ορό είναι 1500 ή 2000 IU / L με διακολπικό υπερηχογράφημα (το επίπεδο είναι υψηλότερο [6500 IU / L] με διακοιλιακό υπερηχογράφημα).

Το επίπεδο της ζώνης διάκρισης βασίστηκε σε παρατηρήσεις ότι ο ενδομήτριος σάκος κύησης μπορεί να ανιχνευθεί από TVS σε ασθενείς με συγκεντρώσεις ορού hCG μόλις 800 IU / L και συνήθως προσδιορίζονται από εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές σε συγκεντρώσεις πάνω από 1500 - 2000 IU / L ³⁴ . Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη , 185 από 188 (98 τοις εκατό) ενδομήτριες εγκυμοσύνες σε γυναίκες με hCG πάνω από 1500 IU / L έγιναν ορατές ³⁵ . Ο καθορισμός ενός επιπέδου των 2000 IU / L αντί για 1500 IU / L για τη ζώνη διάκρισης, ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μιας άσκοπης παρέμβασης σε μια βιώσιμη ενδομήτρια κύηση , αν υπάρχει, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο να καθυστερήσει η διάγνωση μιας εξωμήτριας κύησης .

Η μη απεικόνιση ενδομήτριου σάκου κύησης σε συγκεντρώσεις hCG πάνω από τη ζώνη διάκρισης, υποδηλώνει σαφώς μια έκτοπη ή μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη, αλλά είναι μη διαγνωστική όταν οι τιμές της β-hCG βρίσκονται κάτω από τη ζώνη διάκρισης. Μια αρνητική εξέταση με υπερηχογράφημα και επίπεδα hCG κάτω από τη ζώνη διάκρισης είναι συμβατή με πρώιμη βιώσιμη ενδομήτρια κύηση ή έκτοπη κύηση ή μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη. Οι περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται στον ορισμό της κύησης άγνωστης εντόπισης.

Η διακριτική ζώνη εξαρτάται από την επιδεξιότητα του υπερηχογραφιστή, την ποιότητα του εξοπλισμού υπερήχων, την παρουσία των φυσικών παραγόντων (π.χ., ινομύωματα, πολλαπλή κύηση), και τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της δοκιμασίας που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της β-hCG.

3.1.1.HCG πάνω από τη ζώνη διάκρισης

Μια συγκέντρωση hCG πάνω από τη ζώνη διάκρισης είναι ευαίσθητη για την ανίχνευση μιας ενδομήτριας κύησης. Η απεικόνιση μιας ενδομήτριας εγκυμοσύνης αποκλείει σχεδόν πάντα την παρουσία μιας έκτοπης κύησης. Εξαιρέσεις περιλαμβάνουν τις ετερότοπες κυήσεις και λανθασμένες διαγνώσεις (π.χ. εγκυμοσύνη σε κέρας της μήτρας)³⁶.

Αν το διακολπικό υπερηχογράφημα δεν αποκαλύψει μια ενδομήτρια κύηση και ταυτόχρονα αναδείξει μια σύνθετη μάζα σε κάποιο από τα εξαρτήματα, μια εξωμήτρια κύηση είναι σχεδόν βέβαιη. Η εμβρυϊκή καρδιακή δραστηριότητα ή ένας σάκος κύησης με μια σαφή απεικόνιση του λεκιθικού ασκού ή του εμβρύου σε μια εξωμήτρια τοποθεσία, είναι ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία έκτοπης κύησης και η δέουσα θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει.

Η διάγνωση της έκτοπης κύησης είναι λιγότερο βέβαιη αν δε μπορεί απεικονιστεί μάζα σε κάποιο από τα εξαρτήματα, δεδομένης της μεταβλητότητας στο επίπεδο της δεξιότητας των υπερηχογραφιστών. Επιπλέον, μια hCG ορού μεγαλύτερη από 1500 IU / L, χωρίς απεικόνιση της ενδομήτριας ή εξωμήτριας παθολογίας, μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πολλαπλή κύηση, δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία αποδεδειγμένη ζώνη διάκρισης για πολλαπλές κυήσεις. Για τους λόγους αυτούς, το επόμενο βήμα μας σε ανάλογες περιπτώσεις, είναι η επανάληψη του διακολπικού υπερηχογραφήματος και της μέτρησης της β- hCG δύο ημέρες αργότερα. Εάν πάλι δεν απεικονιστεί μια ενδομήτρια κύηση, τότε η εγκυμοσύνη δεν είναι φυσιολογική, με πιθανότερες τις ακόλουθες διαγνώσεις:

- Μια έκτοπη κύηση εάν η συγκέντρωση hCG στον ορό αυξάνεται ή παραμένει σταθερή. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει.

- Μια πτώση στα επίπεδα της β- hCG είναι πιο συμβατή με μια αποτυχημένη εγκυμοσύνη (π.χ., αποβολή, ενεμβρυονική κύηση, σαλπινγική- ωαγωγική έκτρωση, αυτόματα αποβαλλόμενη έκτοπη κύηση, πλήρης ή ατελής έκτρωση). Ο ρυθμός της πτώσης είναι πιο αργός σε μια έκτοπη κύηση από ό, τι σε μια τελεία αποβολή. Οι συγκεντρώσεις της β- hCG πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως , μέχρις ότου το αποτέλεσμα να είναι αρνητικό για εγκυμοσύνη.

3.1.2. HCG κάτω από τη ζώνη διάκρισης

Το διακολπικό υπερηχογράφημα δεν είναι ευαίσθητο για τον προσδιορισμό της θέσης της εγκυμοσύνης όταν το επίπεδο της hCG είναι κάτω από τη ζώνη διάκρισης. Μια συγκέντρωση hCG στον ορό λιγότερο από 1500 IU / L θα πρέπει να ακολουθείται από την επανάληψη της hCG σε τρεις ημέρες για να παρακολουθηθεί ο ρυθμός της αύξησης . Οι συγκεντρώσεις HCG συνήθως διπλασιάζονται κάθε 1,4 έως δύο ημέρες μέχρι την ηλικία των έξι έως επτά εβδομάδων της κύησης σε βιώσιμες ενδομήτριες κυήσεις (και σε ορισμένες έκτοπες κυήσεις). Θεωρείται ότι η μέτρηση κάθε 72 ώρες-αντί για 48 ώρες, είναι πιο πρακτική, και ο διπλασιασμός των επιπέδων, έστω ανά 72 ώρες, συμβάλλει στην αποφυγή παρερμηνείας και λανθασμένης ταξινόμησης βιώσιμων κυήσεων με πιο αργό χρόνο διπλασιασμού³⁷.

- Μια φυσιολογικά αυξανόμενη συγκέντρωση θα πρέπει να αξιολογείται με διακολπικό υπερηχογράφημα , όταν η hCG φθάσει στη ζώνη διάκρισης .
- Εάν η συγκέντρωση της hCG δεν διπλασιαστεί μέσα σε 72 ώρες (όπως συζητήθηκε παραπάνω , η ελάχιστη αύξηση [99ο εκατοστημόριο] εντός 48 ωρών για μια δυνητικά βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη είναι 53 τοις εκατό)

, τότε η εγκυμοσύνη δεν είναι φυσιολογική (μία εξωμήτρια κύηση ή ενδομήτρια κύηση που θα οδηγήσει σε αποβολή) . Ο κλινικός ιατρός μπορεί να είναι βέβαιος ότι μια φυσιολογική ενδομήτρια κύηση δεν είναι παρούσα .

- Και σε αυτή την περίπτωση μια πτώση στα επίπεδα της β - hCG είναι πιο συμβατή με μια αποτυχημένη εγκυμοσύνη (π.χ., αποβολή, ενεμβρυονική κύηση, σαλπινγική- ωαγωγική έκτρωση, αυτόματα αποβαλλόμενη έκτοπη κύηση, πλήρης ή ατελής έκτρωση). Ο ρυθμός της πτώσης είναι πιο αργός σε μια έκτοπη κύηση από ό, τι σε μια τελεία αποβολή. Οι συγκεντρώσεις της β -hCG πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως , μέχρις ότου το αποτέλεσμα να είναι αρνητικό για εγκυμοσύνη.

3.2. Βοηθητικές διαγνωστικές εξετάσεις

Προγεστερόνη

Οι συγκεντρώσεις προγεστερόνης είναι υψηλότερες σε βιώσιμες ενδομήτριες κυήσεις σε σχέση με έκτοπες κυήσεις και ενδομήτριες κυήσεις που θα οδηγηθούν σε αποβολή. Μια μετα -ανάλυση 26 μελετών κοορτής, που συμπεριέλαβε 9.436 γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αξιολόγησε τη χρήση μιας μεμονωμένης μέτρησης των επιπέδων της προγεστερόνης ορού για τη διάγνωση μη βιώσιμων κυήσεων³⁸ . Για τις γυναίκες με αιμορραγία ή πόνο και μια ασαφή υπερηχογραφική εικόνα , επίπεδα προγεστερόνης μικρότερα από 3,2 έως 6 ng / mL (10,2 έως 19,1 nmol / L) είχαν ευαισθησία 75 % και ειδικότητα 98 % . Για τις γυναίκες με

αιμορραγία ή πόνο μόνο, μια προγεστερόνη μικρότερη από 10 ng / mL (31.8 nmol / L) είχε ευαισθησία 67% και ειδικότητα 96 %.

Η προγνωστική αξία της χαμηλής προγεστερόνης στον ορό για τον προσδιορισμό των μη βιώσιμων κύσεων ποικίλλει ανάλογα με το πληθυσμό των ασθενών . Η ευαισθησία και η ειδικότητα μιας χαμηλής συγκέντρωσης προγεστερόνης στον ορό για την πρόβλεψη μιας μη βιώσιμης κύησης σε εγκύους ασθενείς αυθόρμητα είναι διαφορετικές, από ότι σε εκείνες τις ασθενείς, οι οποίες έχουν υποβληθεί σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών για in vitro γονιμοποίηση ή ενδομήτρια σπερματέγχυση³⁹.

Στην κλινική πράξη οι μετρήσεις προγεστερόνης απλώς επιβεβαιώνουν διαγνωστικές εντυπώσεις που έχουν ήδη ληφθεί από τις μετρήσεις hCG και το διακολλικό υπερηχογράφημα. Δε συνιστάται σε τακτική βάση η μέτρηση προγεστερόνης στον ορό. Ωστόσο, η μέτρηση της προγεστερόνης στον ορό μπορεί να είναι χρήσιμη σε μια ασθενή με κοιλιακό άλγος και αιμορραγία, η οποία έχει ένα επίπεδο hCG στον ορό κάτω από εκείνο που αναμένεται για την ηλικία της κύησης. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι ο ορισμός της χαμηλής προγεστερόνης είναι ασαφής.

Απόξεση

Η ενδομήτρια θέση μιας εγκυμοσύνης έχει διαγνωστεί με βεβαιότητα αν τροφοβλαστικός ιστός λαμβάνεται μετά από την απόξεση της μήτρας . Προφανώς , η χρήση της απόξεσης σαν ένα διαγνωστικό εργαλείο περιορίζεται από την πιθανότητα τεχνητής έκτρωσης μιας βιώσιμης εγκυμοσύνης⁴⁰ . Επιπλέον , ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν να εμφανιστούν: χοριακές λάχνες δεν ανιχνεύονται με ιστοπαθολογική εξέταση στο 20% των δειγμάτων απόξεσης από τεχνητές

εκτρώσεις⁴¹. Pipelle βιοψία του ενδομητρίου είναι λιγότερο ευαίσθητη από απόξεση για την ανίχνευση των λαχνών. Οι ευαισθησίες που αναφέρθηκαν σε δύο μικρές σειρές ήταν 30 και 60 τοις εκατό αντίστοιχα^{42,43}. Σε περίπτωση απόξεσης, τα επίπεδα της hCG στον ορό μπορούν να μετρηθούν, εφόσον η ιστοπαθολογική εξέταση, δεν επιβεβαιώνει την κλινική εντύπωση. Όταν μια ενδομήτρια κύηση έχει εκκενωθεί, τα επίπεδα της hCG θα πρέπει να μειωθούν κατά τουλάχιστον 15 % την ημέρα μετά την εκκένωση³⁷.

Μερικοί συγγραφείς συστήνουν την εκτέλεση απόξεσης μόνο στις γυναίκες με συγκέντρωση hCG κάτω από τη ζώνη διάκρισης και χαμηλό ρυθμό διπλασιασμού^{44,45}. Περίπου το 30 % αυτών των ασθενών έχουν βιώσιμες ενδομήτριες και το υπόλοιπο έχει μια έκτοπη κύηση^{45,46}. Γνωρίζοντας τα αποτελέσματα της απόξεσης, αποφεύγεται η περιττή θεραπεία με μεθοτρεξάτη του 30 τοις εκατό των ασθενών χωρίς έκτοπη κύηση.

Μια μελέτη που συνέκρινε τα ποσοστά κόστους / επιπλοκών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστική απόξεση πριν από τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης, με όσες δεν υποβάλλονται σε απόξεση, συμπέρανε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο όφελος μεταξύ των δύο ομάδων⁴⁶. Αντίθετα, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι είναι πιο πρακτική και λιγότερο επεμβατική η αναμονή και παρακολούθηση ή η χορήγηση μίας δόσης μεθοτρεξάτης, συγκριτικά με τη διενέργεια απόξεσης^{47,48}. Οι παρενέργειες μιας δόσης μεθοτρεξάτης είναι αμελητέες. Επιπλέον, η απόξεση ενέχει τον κίνδυνο σχηματισμού συμφύσεων ενδομητρίως.

Doppler

Η ροή του αίματος στις αρτηρίες της σάλπιγγας που περιέχει μια έκτοπη κύηση είναι 20 έως 45 τοις εκατό υψηλότερη από ό, τι στην αντίθετη σάλπιγγα και η

κυματομορφή Doppler δείχνει χαμηλή αντίσταση^{24,49}. Το έγχρωμο Doppler μπορεί να αναδείξει ένα δαχτυλίδι της ροής του αίματος. Τα ευρήματα αυτά του Doppler υποστηρίζουν τη διάγνωση της έκτοπης κύησης, ειδικά αν μια σύνθετη μάζα είναι επίσης ορατή στη σάλπιγγα. Σε μία μελέτη, ο δείκτης αντίστασης (RI) της έκτοπης κύησης ήταν υψηλότερος από εκείνον του ωχρού σωματίου⁵⁰. Ένας δείκτης αντίστασης μικρότερος του 0,39 είχε ειδικότητα 100 % και μια θετική προγνωστική αξία 100 % για τη διάγνωση έκτοπης κύησης, αλλά ήταν παρόν μόνο στο 15 τοις εκατό των έκτοπων κύσεων. Ένας δείκτης αντίστασης μεγαλύτερος από 0,7 είχε μια ειδικότητα 100 % και μια θετική προγνωστική αξία 100 % για τη διάγνωση έκτοπης κύησης και ήταν παρόν σε 31 % της έκτοπης κύησης. Ωστόσο, η χρήση του διακολπικού υπερηχογραφήματος και οι μετρήσεις της β -hCG είναι συνήθως επαρκείς για τον καθορισμό της διάγνωσης στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Λαπαροσκόπηση

Η λαπαροσκόπηση σπάνια απαιτείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς. Ο διακολπικός υπερηχογραφικός έλεγχος και οι μετρήσεις της hCG είναι συνήθως επαρκείς για τη διάγνωση. Ωστόσο, μία εξωμήτρια κύηση που ανιχνεύεται κατά την λαπαροσκόπηση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χειρουργική επέμβαση. Σε αυτήν την περίπτωση, η ιατρική προσέγγιση προσδίδει πρόσθετο κίνδυνο και δεν έχει κανένα αποδεδειγμένο όφελος.

Δουγλασσειοκέντηση

Η δουγλασσειοκέντηση χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αίματος στον οπίσθιο δουγλάσσειο χώρο. Ωστόσο, η ανίχνευση αυτή μπορεί να γίνει εύκολα με διακολπικό υπερηχογράφημα. Αίμα στον οπίσθιο δουγλάσσειο μπορεί να προέρχεται από αιμορραγία από εξωμήτριο κύηση, αλλά μπορεί επίσης να είναι το

αποτέλεσμα μιας ρήξης κύστης ωοθήκης . Ως εκ τούτου , θετική για το αίμα δουλγασσειοκέντηση δεν είναι παθογνωμονική .

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της έκτοπης κύησης , αλλά δεν είναι μια οικονομικά αποδοτική προσέγγιση ⁵¹ .

4.Υπερηχογραφικός Έλεγχος

4.1. Τεχνική

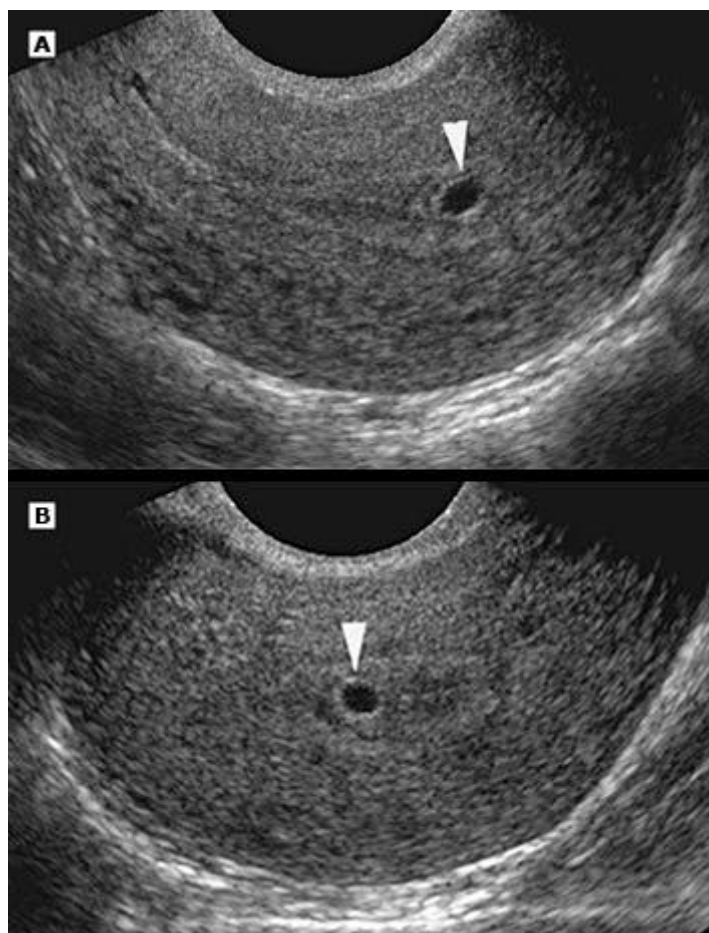
Διακοιλιακό έναντι διακολπικού υπερηχογραφήματος – Το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS) είναι η αρχή της προσέγγισης που χρησιμοποιήθηκε για υπερηχογραφική εκτίμηση της εγκυμοσύνης άγνωστης εντόπισης . Το TVUS επιτρέπει την πιο έγκαιρη και αξιόπιστη ανίχνευση μιας ενδομήτριας ή εξωμήτριας κύησης και την πιο αξιόπιστη ανίχνευση του εμβρυϊκού καρδιακού παλμού σε σύγκριση με το διακοιλιακό υπερήχογράφημα (TAUS) ⁵²(εικόνες 1,2).



Εικόνα 1. Απεικόνιση ενδομήτριου σάκου κύησης (G) με διακοιλιακό υπερηχογράφημα

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα (TAUS) είναι χρήσιμη ως αρχική μελέτη , δεδομένου ότι επιτρέπει την απεικόνιση ενός μεγαλύτερου οπτικού πεδίου από τη διακολπική σάρωση . Αρχικά μια διακοιλιακή εξέταση επιτρέπει μια γενική εικόνα της ανατομίας της πυέλου και επίσης μπορεί να εξεταστεί με τον τρόπο αυτό και η άνω κοιλιακή χώρα . Ένας χαμηλής συχνότητας ηχοβολέας (τυπικά 2 έως 5 MHz) χρησιμοποιείται , ο οποίος επιτρέπει τη διείσδυση μέσω των πρόσθιων μαλακών ιστών. Η απεικόνιση της άνω κοιλίας χρησιμοποιείται κυρίως για να ελέγξει για ελεύθερο υγρό.

Το επόμενο βήμα είναι ένα διακολπικό υπερηχογράφημα , που εκτελείται με μεγαλύτερης συχνότητας ηχοβολέα (τυπικά 5 έως 12 MHz) . Δεδομένου ότι η περιοχή ενδιαφέροντος είναι πλησιέστερα προς τον ανιχνευτή, μικρότερη διείσδυση είναι απαραίτητη.



Εικόνα 2. Διακολπική απεικόνιση ενδομήτριου σάκου κύησης σε διαφορετικές τομές.

Υπερηχογράφημα Doppler – Το υπερηχογράφημα έγχρωμης ροής Doppler έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση της έκτοπης κύησης .Ο τροφοβλαστικός ιστός έχει υψηλής ταχύτητας συστολική ροή και χαμηλής αντίστασης διαστολική ροή , χαρακτηριστικά που επισημαίνονται με Doppler . Ωστόσο , η απουσία της απεικόνισης Doppler έγχρωμης ροής σε μια σύνθετη μάζα του εξαρτήματος δεν αποκλείει μια έκτοπη κύηση ⁵³ . Επιπλέον , η έγχρωμη ροή Doppler δεν διαφοροποιεί μια εξωμήτριο κύηση από ένα ωχρο σωματίο , δεδομένου ότι ένα « δαχτυλίδι της φωτιάς » μπορεί να εμφανιστεί και στις δύο οντότητες.

Η κύρια συμβολή της Doppler υπερηχογραφίας σε γυναίκες με κύηση άγνωστης εντόπισης είναι ότι εντοπίζει περιστασιακά μια εξαρτηματική μάζα που δεν ανιχνεύθηκε με ασπρόμαυρο υπερηχογράφημα. Επιπλέον, το υπερηχογράφημα Doppler μπορεί να βοηθήσει στην απεικόνιση πλακουντιακού προτύπου ροής αίματος σε έκτοπες θέσεις^{54,55}.

Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα - Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα συνήθως δεν απαιτείται για τη διάγνωση της έκτοπης κύησης. Ωστόσο, μπορεί να είναι χρήσιμο εάν η ακριβής θέση της εγκυμοσύνης είναι ασαφής, όπως σε μια διάμεση κύηση^{56,57,58}.

Απουσία Ευρημάτων - Όταν μια έγκυος ασθενής με πόνο ή / και αιμορραγία υποβάλλεται σε υπερηχογράφημα που δεν έχει ευρήματα (δηλαδή, δεν απεικονίζεται ενδομήτρια κύηση, εξαρτηματική μάζα ή ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό), η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει φυσιολογική πρόωμη ενδομήτρια κύηση, μη βιώσιμη ενδομήτρια κύηση, ή έκτοπη κύηση. Περίπου 15 με 26 τοις εκατό των γυναικών με εξωμήτρια κύηση θα έχουν ένα «φυσιολογικό» αρχικό υπερηχογράφημα^{59,60,61}.

Σε μια αιμοδυναμικά σταθερή ασθενή, ένα υπερηχογράφημα χωρίς ευρήματα θα πρέπει να επαναλαμβάνεται, όταν η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) φθάνει τη ζώνη διάκρισης ή σε τρεις έως τέσσερις ημέρες, αφού ο σάκος κύησης σε μια βιώσιμη ενδομήτρια κύηση μεγαλώνει περίπου 1 mm ανά ημέρα και είναι ορατός υπερηχογραφικά όταν φθάνει τα 3 mm ή περισσότερο. Σε 11 έως 16 τοις εκατό των περιπτώσεων με απροσδιόριστο αρχικό υπερηχογράφημα, μια έκτοπη κύηση είναι εμφανής σε μετέπειτα υπερηχογραφικό έλεγχο^{62,63}.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ζώνη διάκρισης για τη β- hCG είναι το επίπεδο πάνω από το οποίο ένας σάκος κύησης θα πρέπει να απεικονιστεί με υπερηχογραφικό έλεγχο, εάν πρόκειται για ενδομήτρια κύηση⁶⁰. Ενώ πολλές

εγκυμοσύνες μπορούν να απεικονιστούν σε σχετικά χαμηλά επίπεδα hCG (< 1000 mIU / mL) , η θέσπιση ενός συγκεκριμένου ορίου β-hCG για την απεικόνιση ενδομήτριου σάκου κύησης δεν είναι εύκολη . Σε μία μελέτη απεικονίστηκε το 99% των σάκων κύησης σε επίπεδο hCG από 3.510 IU / L και πλέον.

Ωστόσο, εάν δεν απεικονίζεται ενδομήτρια κύηση σε αιμοδυναμικά σταθερή ασθενή με θετική hCG, η μέτρηση της hCG και το υπερηχογράφημα θα πρέπει να επαναληφθούν εντός 48 ωρών. Δεδομένου ότι παράγοντες, όπως το περιθώριο λάθους της μέτρησης της hCG , η πολλαπλή κύηση ή μια πρόσφατη εγκυμοσύνη μπορεί να ανεβάσουν την hCG , καθώς και το γεγονός ότι η ποιότητα του υπερηχογραφήματος είναι μεταβλητή , δεν υπάρχει καθορισμένο μέγιστο επίπεδο hCG, στο οποίο πρέπει να αντιμετωπίζεται μια ασθενής χωρίς απεικόνιση ενδομήτριας κύησης για έκτοπη κύηση χωρίς περαιτέρω αξιολόγηση ⁶⁴ . Ως ένα παράδειγμα , σε μια αναδρομική σειρά 51 γυναικές με hCG μεγαλύτερη από 2.000 IU / L και χωρίς απεικόνιση ενδομήτριας κύησης στο υπερηχογράφημα , 15 έλαβαν θεραπεία για έκτοπη κύηση και 35 αντιμετωπίστηκαν με παρακολούθηση . Από εκείνες που αντιμετωπίστηκαν με παρακολούθηση , όλες τελικά είχαν μια ενδομήτρια κύηση στα μετέπειτα υπερηχογραφήματα (βιώσιμη ενδομήτρια κύηση : 16 -Αυτόματη αποβολή : 19) ⁶⁵ .

4.2. Πρώιμα Ενδομήτρια Ευρήματα- Κατά τις πρώτες τρεις έως πέντε εβδομάδες της εγκυμοσύνης, το ενδομήτριο έχει "trilaminar" εμφάνιση. Η πρώτη υπερηχογραφική διαπίστωση είτε κανονικής ή ανώμαλης εγκυμοσύνης είναι μια ενδομητρία συλλογή υγρού. Καθώς η εγκυμοσύνη προχωράει, ο λεκιθικός ασκός και το έμβρυο θα πρέπει τελικά να είναι ορατά, τα οποία επιβεβαιώνουν τη θέση της εγκυμοσύνης .

Η υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου έχει επίσης μελετηθεί ως ένα διαγνωστικό τεστ για έκτοπη κύηση, αλλά οι περισσότεροι ερευνητές δεν έχουν διαπιστώσει ότι είναι κλινικά χρήσιμη^{66,67,68}.

Πολλές γυναίκες αναπτύσσουν πόνο ή / και αιμορραγία κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης, και ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά της ενδομήτριας συλλογής υγρού, τόσο στην ενδομήτρια όσο και την έκτοπη κύηση. Ανάλογα με τα συμπτώματα της ασθενούς και την αιμοδυναμική της κατάσταση, οι αποφάσεις διαχείρισης συχνά πρέπει να βασιστούν σε ανάλογες πρώιμες πληροφορίες.

4.3. Υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά Ενδομήτριας κύησης

Σάκος κύησης - ευρήματα συμβατά με σάκο κύησης είναι ενδεικτικά, αλλά όχι διάγνωστικά μιας ενδομήτριας κύησης. Ο σάκος κύησης μιας πρόωρης εγκυμοσύνης μπορεί να διακριθεί από άλλες ενδομήτριες συλλογές υγρού (συμπεριλαμβανομένων ενδομητρίου ψευδοσάκου) από την παρουσία του ενδοφθάρτειου σημείου και του σημείου διπλού φθαρτού. Ωστόσο, αυτά τα σημάδια ορίστηκαν με τη χρήση των υπερήχων διακοιλιακά και απουσιάζουν σε τουλάχιστον 35 % των σάκων κύησης όπως απεικονίζονται με διακολπικό υπερηχογράφημα^{64,69}.

Ενδοφθάρτειο σημείο - Το ενδοφθάρτειο σημείο είναι το πρωιμότερο σημάδι που απεικονίζεται υπερηχογραφικά και σχετίζεται με ενδομήτρια κύηση. Με διακολπικό υπερηχογράφημα, αυτό το σημείο συνήθως απεικονίζεται περίπου στις 4,5 εβδομάδες κύησης, όταν η hCG είναι ίση ή μεγαλύτερη από 1500 IU / L, ή / και όταν η μέση διάμετρος του σάκου (δηλαδή, ο μέσος όρος της μέτρησης του σάκου που λαμβάνεται σε τρία επίπεδα) είναι 3 mm ή μεγαλύτερο⁷⁰.

Το ενδοφθάρτειο σημείο είναι μια μικρή στρογγυλή συλλογή υγρού που περιβάλλεται από ένα υπερηχογενή δακτύλιο, είναι έκκεντρα διατεταγμένο εντός της ενδομητρίου κοιλότητας και θα πρέπει να αποκλίνει το ενδομήτριο . Αυτή η δομή και ο υπερηχογενής της δακτύλιος αντιπροσωπεύουν την χοριακή κοιλότητα , τις χοριακές λάχνες που εμφυτεύονται , και τον αντίστοιχο φθαρτό.. Η ανίχνευση του ενδοφθάρτειου σημείου σε μια γυναίκα με αιμορραγία και / ή πόνο στο πρώτο τρίμηνο είναι μόνο εν μέρει καθυστερημένη, αφού η ευαισθησία του για την ανίχνευση μιας ενδομήτριας κύησης είναι 48 έως 68 % ^{70,71}. Περαιτέρω αξιολόγηση είναι απαραίτητη για να εξασφαλιστεί ότι η κύηση είναι ενδομήτρια.

Σημείο διπλής παρυφής - Το σημείο διπλής παρυφής είναι ορατό στις 4 -6 εβδομάδες της κύησης ⁷¹και μέχρι τις 9 εβδομάδες της κύησης ⁷². Είναι πιο χρήσιμο πριν τις 6 έως 6,5 εβδομάδες κύησης, καθώς μετά την ηλικία αυτή καθίσταται δύσκολη και η απεικόνιση του εμβρύου. Αποτελείται από δύο ομόκεντρους δακτυλίους υπερηχογενούς ιστού που περιβάλλει έναν ενδομήτριο σάκο κύησης (εικόνα 3). Αυτό το σημείο είναι κυρίως χρήσιμο για τον εντοπισμό μιας ενδομήτριας κύησης με τη χρήση διακοιλιακού υπερηχογραφήματος ⁷². Όταν το σημείο διπλής παρυφής απεικονιστεί σε διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ο λεκιθικός ασκός μπορεί να απεικονιστεί συνήθως με τη χρήση διακολπικού υπερηχογραφήματος.

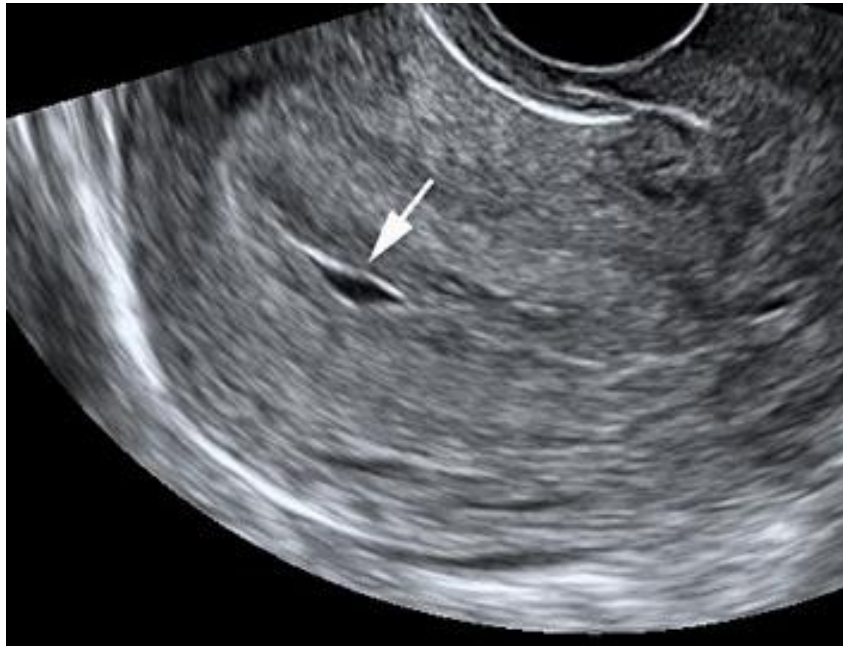


Εικόνα 3. Διακολπική απεικόνιση του σημείου διπλής παρυφής

4.4. Υπερηχογραφικά ευρήματα σε έκτοπη κύηση

Ψευδοσάκος - Ένας ψευδοσάκος μπορεί να απεικονιστεί σε έως και 20% των γυναικών με μια έκτοπη κύηση ⁷³. Ο ψευδοσάκος είναι μια μικρή συλλογή υγρού που βρίσκεται σε κεντρική τοποθεσία μέσα στην κοιλότητα του ενδομητρίου και περιβάλλεται από ένα παχύ δακτύλιο φθαρτικής αντίδρασης (εικόνα 4) ⁷⁴. Παράγοντες διαφοροποίησης μεταξύ του ψευδοσάκου και της ενδοφθάρειας αντίδρασης, είναι ότι ο ψευδοσάκος:

- Δεν έχει υπερηχογενή δακτύλιο
- τείνει να βρίσκεται στη μέση της κοιλότητας της μήτρας και όχι ενσωματωμένο στο φθαρτό
- Μπορεί να αλλάξει το σχήμα κατά τη διάρκεια της σάρωσης
- Μπορεί να απεικονίζεται ως πολύπλοκη δομή, δεδομένου ότι περιέχει το αίμα



Εικόνα 4. Διακολπική απεικόνιση ψευδοσάκου

Κύστη φθαρτού – Οι κύστεις φθαρτού είναι μικρές κύστεις μέσα στο ενδομήτριο που μπορεί να δει κανείς είτε σε ενδομήτρια είτε σε έκτοπη κύηση⁷⁵. Παράγοντες που διαφοροποιούν αυτές τις κύστεις από ένα σάκο κύησης περιλαμβάνουν ότι οι κύστεις φθαρτού(εικόνα 5)⁷⁶:

- Τείνουν να έχουν λεπτότερο τοίχωμα
- Δεν επικοινωνούν με το ενδομητρικό κανάλι
- Είναι γενικά βρίσκονται στην περιφέρεια του ενδομητρίου στη συμβολή με το μυομήτριο
- Μπορεί να είναι πολλαπλές



Εικόνα 5. Διακολπική απεικόνιση συλλογής υγρού (βέλους) κοντά στη συμβολή ενδομητρίου μυομητρίου

4.5. Υπερηχογραφικά ευρήματα διαγνωστικά ενδομήτριας κύησης

Λεκιθικός ασκός – ο λεκιθικός ασκός είναι μία κυκλική δομή μέσα στο σάκο κύησης ⁷⁷ . Η παρουσία λεκιθικού ασκού εντός του σάκκου κύησης είναι διαγνωστική μιας ενδομήτριας κύησης , αλλά δεν επιβεβαιώνει τη βιωσιμότητα . Σε διακολπικό υπερηχογράφημα , ο λεκιθικός ασκός απεικονίζεται συνήθως από τις 5,5 εβδομάδες κύησης και θα πρέπει πάντα να είναι ορατός πριν το έμβρυο να είναι ορατό (εικόνα 6) ⁷⁸ .



Εικόνα 6. Ενδομήτριος σάκος κύησης με απεικόνιση του λεκιθικού ασκού(βέλος)

Έτσι, όταν ο λεκιθικός ασκός δεν έχει απεικονιστεί και απεικονίζεται το έμβρυο ,πρόκειται για μια μη φυσιολογική ενδομήτρια εγκυμοσύνη.

Έμβρυο - Η παρουσία εμβρύου επιβεβαιώνει επίσης μια ενδομήτρια κύηση . Το έμβρυο εμφανίζεται συνήθως στις 6 έως 6,5 εβδομάδες κύησης . Ένα συνηθισμένο κριτήριο, για την απεικόνιση εμβρύου σε διακολπικό υπερηχογράφημα, είναι μια μέση διάμετρος σάκου κύησης 25 mm⁷⁹ .

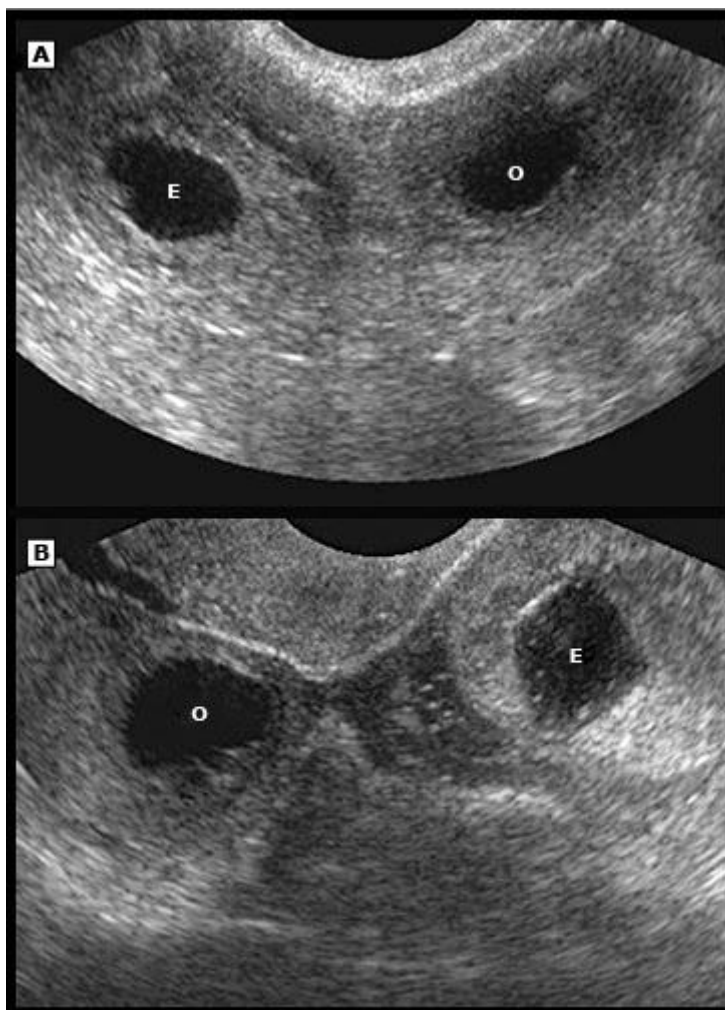
Εμβρυϊκή καρδιακή λειτουργία ανιχνεύεται γενικά από τη στιγμή που το εμβρυϊκό κεφαλουραίο μήκος είναι 2 έως 3 mm. Εάν το κεφαλουραίο μήκος είναι 7 mm ή μεγαλύτερο σε μέγεθος, χωρίς καρδιακή δραστηριότητα , πρόκειται για μια μη - βιώσιμη εγκυμοσύνη⁷⁹ .

4.6. Υπερηχογραφικά ευρήματα από τα εξαρτήματα

Μια μάζα στα εξαρτήματα ανιχνεύεται στο 89 έως 100 % των γυναικών με έκτοπη κύηση και αποτελεί το πιο συχνό υπερηχογραφικό εύρημα στην εξωμήτριο κύηση^{61,76,80} .

Ωοθήκες - Σε μια γυναίκα με κύηση αγνώστου εντόπισης , η υπερηχογραφική απεικόνιση των ωοθηκών γίνεται για να διαφοροποιήσει το φυσιολογικό ωχρό σωματίο της κύησης από μια έκτοπη κύηση στη σάλπιγγα ή την ωοθήκη . Η διάκριση αυτή είναι σχετικά εύκολη, όταν το ωχρό σωματίο έχει ένα λεπτό , σχεδόν ανεπαίσθητο τοίχωμα και βρίσκεται μέσα στην ωοθήκη. Εντούτοις, όταν το ωχρό σωματίο είναι αιμορραγικό με ένα παχύ τοίχωμα ή είναι εξωφυτικό , μπορεί να μιμηθεί μια εξωμήτρια κύηση ⁸¹ .

Σε δύσκολες περιπτώσεις , ο βαθμός ηχογένειας μιας εξαρτηματικής μάζας μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση του ωχρού σωματίου από το «σαλπιγγικό δαχτυλίδι» μιας έκτοπης κύησης (εικόνα 7) ⁸² . Το ωχρό σωματίο είναι συνήθως ίσης ή μικρότερης ηχογένειας από την ωοθήκη , ενώ το «σαλπιγγικό δαχτυλίδι» της έκτοπης κύησης εμφανίζει συνήθως μεγαλύτερη ηχογένεια από το παρέγχυμα των ωοθηκών .



Εικόνα 7. Παραδείγματα ταυτόχρονης απεικόνισης έκτοπης κύησης (Ε) και ωχρού σωματίου(Ο).Ο δακτύλιος που περιβάλλει την έκτοπη κύηση είναι πιο ηχογενής από τους περιβάλλοντες ιστούς του ωχρού σωματίου

Μια αμφίχειρη τεχνική σάρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί αν η μάζα διαχωρίζεται από την ωοθήκη⁸³. Το ένα χέρι είναι επί του ηχοβολέα ενώ με το άλλο χέρι εφαρμόζεται ήπια υπερηβική πίεση προκειμένου να κινηθεί η μήτρα και το εξάρτημα. Η πίεση πρέπει να είναι ήπια για να αποφευχθεί η ρήξη μιας έκτοπης κύησης.

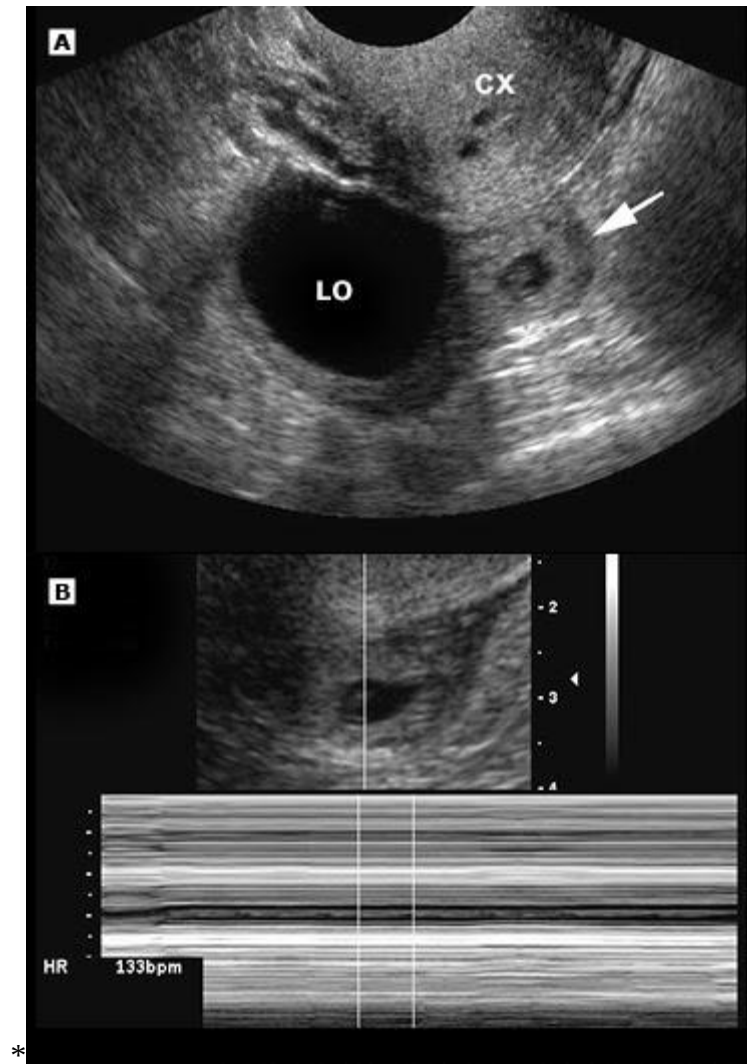
Σε μια αιμοδυναμικά σταθερή ασθενή, η επανάληψη του υπερηχογραφήματος μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση μιας έκτοπης κύησης από ένα ωχρο σωματίο

.Οι κύστεις των ωοθηκών αλλάζουν γρήγορα στην εμφάνιση και τέτοια αλλαγή μπορεί να διευκολύνει τη διαφοροδιάγνωση.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εντόπιση του ωχρού σωματίου στη μία ή την άλλη ωοθήκη δεν έχει καμία σημασία όσον αφορά την πιθανή πλευρά εντόπισης μιας σαλπινγικής έκτοπης κύησης. Η εμφύτευση συμβαίνει αντίπευρα από την ωορρηξία στο ένα τρίτο των κυήσεων⁸⁴.

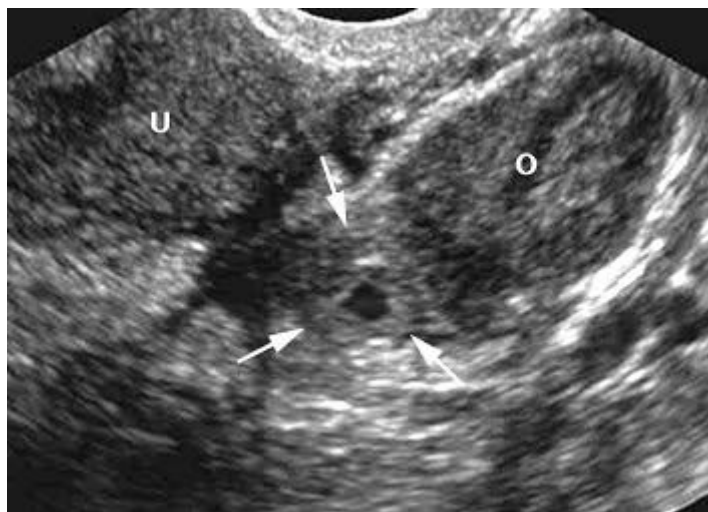
Σάλπιγγες - Η σάλπιγγα είναι η περιοχή που εντοπίζεται το 98% του συνόλου των έκτοπων κυήσεων. Το 75 έως 80 % των εμφυτεύσεων συμβαίνουν στη λήκυθο της σάλπιγγας . .Ως εκ τούτου , το υπερηχογράφημα θα απεικονίσει την έκτοπη κύηση μεταξύ της μήτρας και των ωοθηκών .

Μια σειρά από υπερηχογραφικά ευρήματα μπορεί να δει κανείς σε μια σαλπινγική έκτοπη κύηση . Η υπερηχογραφική επιβεβαίωση μιας σαλπινγικής έκτοπης κύησης γίνεται, όταν απεικονιστεί ένας εξωμήτριος σάκος με λεκιθικό ασκό ή / και το έμβρυο. Το έμβρυο μπορεί να έχει ή να μην έχει καρδιακή δραστηριότητα , ανάλογα με την ηλικία κύησης και τη βιωσιμότητά (εικόνα 8) του. Η διαπίστωση ενός εμβρύου με καρδιακή δραστηριότητα είναι 100 % ειδική για μια εξωμήτριο κύηση , αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία⁸⁵.



Εικόνα 8. Εικόνες από διακολπικό υπερηχογράφημα απεικονίζουν Α) αριστερή ωοθήκη(ΑΟ) με ωχροό σωματίο και σάκο κύησης στη σάλπιγγα με περιεχόμενο Β) μεγέθυνση του σάκου ανέδειξε θετική καρδιακή λειτουργία στο έκοπο κύημα

Ένα εύρημα από τα εξαρτήματα που είναι ενδεικτικό , αλλά όχι παθογνωμονικό εξωμητρίου κύησης είναι το " σαλπγγικό δαχτυλίδι . " Αυτό είναι ένα πρώιμο εύρημα , πριν την απεικόνιση του λεκιθικού ασκού. Το κέντρο του υγρού αντιπροσωπεύει το σάκο και ο υπερηχογενής δακτύλιος αντιπροσωπεύει τον τροφοβλαστικό ιστό. (εικόνα 9) .



Εικόνα 9. Σαλπγγικό δαχτυλίδι (βέλη) σε έκτοπο κύηση(U:μήτρα, O:ωοθήκη)

Συχνά , μια μη κυστική μάζα εκτός ωοθήκης μπορεί να απεικονιστεί . Αυτό είναι ένα μη ειδικό εύρημα , και μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε μια έκτοπη κύηση ή άλλο τύπο εξαρτηματικής μάζας. Μια μετα – ανάλυση που συμπεριέλαβε 565 γυναίκες από 10 μελέτες ανέδειξε ότι η υπερηχογραφική απεικόνιση μιας εξαρτηματικής μάζας, μη κυστικής υφής και μη ωοθηκικής εντόπισης, για τη διάγνωση έκτοπης κύησης είχε ευαισθησία 84 % και ειδικότητα 99 % ⁸⁵ .

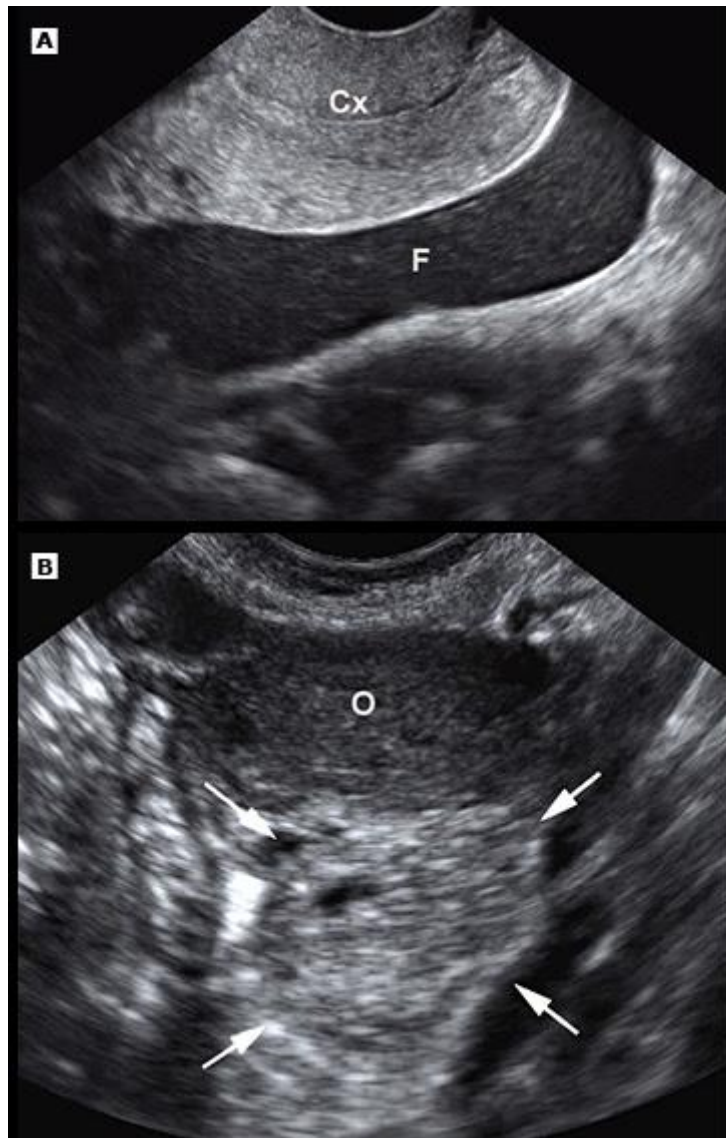
Δεδομένου ότι ορισμένες μάζες εξαρτηματικής εντόπισης, παραμένουν επί μακρόν, η σύγκριση του υπερηχογραφήματος με κάποιο παλαιότερο μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση. Σε μια γυναίκα χωρίς ενδείξεις ενδομήτριας κύησης

, οποιαδήποτε μάζα στα εξαρτήματα πρέπει να αξιολογείται περαιτέρω , μέχρι η θέση και η κατάσταση της εγκυμοσύνης να επιβεβαιωθούν.

Ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό – Η ανεύρυση περιτοναϊκής ελεύθερης συλλογής υπερηχογενούς υγρού σε μια γυναίκα με κύση άγνωστης εντόπισης συνδέεται με έκτοπη κύηση .

Μια μικρή ποσότητα διαυγούς ελεύθερου υγρού στην πύελο είναι ένα φυσιολογικό υπερηχογραφικό εύρημα. Δεν υπάρχει καθιερωμένο όριο για τον όγκο του υγρού που είναι φυσιολογικό και ο όγκος είναι δύσκολο να μετρηθεί υπερηχογραφικά . Ωστόσο , το υγρό που εμφανίζει ανακλάσεις και περιορίζεται στο δουγλάσσειο χώρο είναι πιθανώς φυσιολογικό⁸⁶. Μεγαλύτερες ποσότητες απλού υγρού αντανακλούν συνήθως μια παθολογία , ακόμη και αν οφείλεται σε ρήξη μιας απλής κύστης των ωοθηκών .

Υπερηχογενές ή μικτής ηχογένειας ελεύθερο υγρό δεν είναι ποτέ φυσιολογικό εύρημα, ακόμη και όταν βρίσκεται σε μικρές ποσότητες και σχεδόν πάντα αντιπροσωπεύει αιμοπεριτόναιο (εικόνα 10) ^{62,63} . Όταν υπερηχογενές υγρό απεικονίζεται στην πύελο, είναι σημαντικό να ελεγχθεί η άνω κοιλιακή χώρα γύρω από το ήπαρ , τα νεφρά και το σπλήνα , για την ανεύρεση επιπλέον συλλογών υγρού .



Εικόνα 10. Α) συλλογή υπερηχογενούς υγρού (F) πίσω από τον τράχηλο (Cx)

Β)Εξαρτηματική μάζα (βέλη) συμβατή με έκτοπη κύηση στην ίδια ασθενή

Η απεικόνιση ελεύθερου υπερηχογενούς υγρού σε μια έγκυο γυναίκα, χωρίς ενδείξεις ενδομήτριας κύησης, ενισχύει την πιθανότητα για έκτοπη κύηση . Σε μια προοπτική μελέτη , η διαπίστωση ηχογενούς υγρού σε έγκυες γυναίκες με κύηση άγνωστης εντόπισης είχε ευαισθησία 56 % και ειδικότητα 96% για την πρόβλεψη μιας έκτοπης κύησης ⁵⁹ . Η διαφορική διάγνωση για αυτό το εύρημα περιλαμβάνει

επίσης τη ρήξη αιμορραγικού ωχρού σωματίου . Η παρουσία μιας εξαρτηματικής μάζας, με χαρακτηριστικά που συνάδουν με έκτοπη κύηση-όπως προαναφέρθηκαν, συμβάλλει στην αποσαφήνιση της διάγνωσης .

Η παρουσία ή η απουσία ελεύθερου περιτοναϊκού υγρού, δεν είναι ένας αξιόπιστος δείκτης του κατά πόσον μία εξωμήτρια κύηση έχει υποστεί ρήξη ^{87,88} . Αυτό φάνηκε σε μια αναδρομική μελέτη 132 γυναικών με εξωμήτριο κύηση , οι οποίες υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα πριν από την επέμβαση . Μεταξύ των γυναικών που βρέθηκαν να έχουν ρήξη της σάλπιγγας κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης , το 21 % δεν είχε υγρό ή είχε ίχνη περιτοναϊκού υγρού στο υπερηχογράφημα . Από την άλλη πλευρά , 37 % των ασθενών με μεγάλες ποσότητες ελεύθερου υγρού (που ορίζεται ως η παρουσία υγρού στην άνω κοιλιακή χώρα) ,είχαν άθικτη σάλπιγγα κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης ⁸⁸ .

Σοβαρή αιμορραγία είτε από μια έκτοπη κύηση ή μια ρήξη σώμα ωχρινικής κύστης απαιτεί άμεση αξιολόγηση και θεραπεία . Εάν υπάρχει ένας μεγάλος όγκος υπερηχογενούς υγρού (> 300 mL) , η ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται για ενεργό αιμορραγία και αιμοδυναμική αστάθεια . Μια ασταθής ασθενής χρειάζεται άμεση χειρουργική επέμβαση . Εάν η ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερή , παρακολουούθηση με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις β - hCG και / ή υπερηχογραφήματα μπορεί να πραγματοποιηθεί, έως ότου τεθεί οριστική διάγνωση.

ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ

5. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διεξοδική μελέτη του όρου «Κύηση αγνώστου εντόπισης» και των κλινικών οντοτήτων που περιλαμβάνει αυτή η ταξινόμηση. Παρουσιάζονται αναλυτικά οι απαραίτητες διαγνωστικές δοκιμασίες, ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος που απαιτείται εφόσον μια κύηση αρχικά χαρακτηριστεί ως αγνώστου εντόπισης, ο απεικονιστικός έλεγχος, καθώς επίσης η ενδεικνυόμενη διαχείριση της ασθενούς μέχρι να τεθεί η οριστική διάγνωση και οι θεραπευτικές επιλογές.

6. Υλικό και Μέθοδοι

Για την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν άρθρα από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: pubmed, Google scholar, mbase, Cochrane data base. Μελετήθηκαν επίσης πρακτικά συνεδρίων (abstracts), καθώς και συγγράμματα Μαιευτικής – Γυναικολογίας και Κύησης Υψηλού Κινδύνου . Για την εύρεση του συγκεκριμένου υλικού χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις-όροι κλειδιά: pregnancy of unknown location -pul (κύηση αγνώστου εντόπισης), ectopic pregnancy (έκτοπη κύηση) , β-hcg (β χοριακή γοναδοτροπίνη), obstetrical ultrasound (υπερηχογράφημα κύησης), miscarriage (αποβολή), methotrexate and pregnancy (μεθοτρεξάτη και κύηση). Από την ανασκόπηση προέκυψαν 104 ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις, άρθρα, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, τα οποία μελετήθηκαν ενδελεχώς προκειμένου να καταλήξουμε στη συγγραφή και τα συμπεράσματα της παρούσης μελέτης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.Οριστικές Διαγνώσεις

Στο σημείο αυτό πρέπει να διευκρινίσουμε κάποιους όρους που αποτελούν ταυτόχρονα και τις πιθανές τελικές διαγνώσεις σε μια ασθενή που αρχικά πληρούσε τα κριτήρια της κύησης άγνωστης εντόπισης.

- I. **Ενδομήτρια Εγκυμοσύνη** –Σε μελέτες που προέρχονται από τις ΗΠΑ , η διάγνωση της ενδομήτριας κύησης συνήθως θεωρείται οριστική μόνο όταν λεκιθικός ασκός ή έμβρυο εντοπίζονται σε έναν ενδομήτριο σάκο κύησης⁸⁹ (εκτός αν πρόκειται για ανεμβρυονική κύηση, πρώιμο εμβρυϊκό θάνατο ή ατελή αποβολή , αποτελέσματα που θα ταξινομούνταν ως αποβολή) . Σε μελέτες που προέρχονται από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ευρωπαϊκές χώρες ,ο ορισμός της ενδομήτριας κύησης περιλαμβάνει γυναίκες με απεικονιστικά ευρήματα ενδομήτριου σάκου κύησης, ανεξάρτητα από την ανεύρεση λεκιθικού ασκού ή εμβρύου και ανεξάρτητα από τη βιωσιμότητα.
- II. **Αποβολή και μη βιώσιμη κύηση άγνωστης εντόπισης** - Στις ΗΠΑ , οι γυναίκες με αυτόματη υποχώρηση των επιπέδων hCG στον ορό ταξινομούνται ως τελείες αποβολές. Ο ορισμός " Αποβολή " περιλαμβάνει επίσης τις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε διαστολή και απόξεση με ιστολογική ταυτοποίηση των χοριακών λαχνών ή με αρνητική ιστολογική για λάχνες, αλλά μετεγχειρητική μείωση της β-hCG. Στις χώρες του Ηνωμένου Βασιλείου και της Ευρώπης, γυναίκες στις οποίες η hCG ορού μειώνεται χωρίς παρέμβαση, ταξινομούνται ως μη βιώσιμες κυήσεις άγνωστης εντόπισης, δεδομένου ότι η θέση της κύησης δεν έχει ταυτοποιηθεί Παρέμβαση με απόξεση της μήτρας σπάνια αναφέρεται στη βιβλιογραφία που προέρχεται από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ευρωπαϊκές χώρες ⁹⁰ .

III. Έκτοπη κύηση και εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης –Σε μελέτες που προέρχονται από τις ΗΠΑ , τα κριτήρια για τη διάγνωση με υπερήχους μιας έκτοπης κύησης, περιλαμβάνουν την απεικόνιση ενός εξωμήτριου σάκου κύησης με την απεικόνιση λεκιθικού ασκού ή εμβρύου . Άλλα διαγνωστικά κριτήρια για την έκτοπη κύηση είναι η αύξηση των επιπέδων της β- hCG στον ορό μετά την εκκένωση της μήτρας . Στις μελέτες που προέρχονται από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ευρωπαϊκές χώρες , η υπερηχογραφική διάγνωση της έκτοπης κύησης είναι πιο ελεύθερη, και συμπεριλαμβάνει την απεικόνιση μιας εξωμήτριας ανομοιογενούς μάζας , ή ενός εξωμήτριου, κενού περιεχομένου, σάκου κύησης⁹¹ . Εάν ούτε ενδομήτρια, ούτε έκτοπη κύηση γίνει ορατή με διακολπικό υπερηχογράφημα, αλλά η β-hCG παρουσιάζει plateau ή αυξάνεται στις διαδοχικές μετρήσεις , η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης . Ορισμένες γυναίκες με εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης αντιμετωπίζονται με αναμονή χωρίς χειρουργική επέμβαση ή με συστηματική MTX .

Η βιβλιογραφία δεν παρέχει ούτε έναν ακριβή ορισμό για το πότε πρέπει να χαρακτηριστεί μια κύηση ως εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης, ούτε κριτήρια υπέρ της ιατρικής παρέμβασης ή της αναμονής σε ανάλογες καταστάσεις.

Στο «consensus» της Αμερικάνικης Εταιρίας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) προτείνεται η ακόλουθη κατηγοριοποίηση για τη διάγνωση με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος⁹² :

1 . **Βέβαιη έκτοπη κύηση** : εξωμήτριος σάκος κύησης με λεκιθικό ασκό ή / και έμβρυο (με ή χωρίς καρδιακή δραστηριότητα)

2 . **Πιθανή έκτοπη κύηση** : Ανομοιογενής μάζα στο εξάρτημα ή εξωμήτριος σάκος κύησης

3. **Κύηση άγνωστης εντόπισης** : Δεν υπάρχουν ενδείξεις ούτε για έκτοπη ούτε για ενδομήτρια κύηση

4 . **Πιθανή ενδομήτρια κύηση** : Ενδομήτριος σάκος κύησης

5 . **Βέβαιη ενδομήτρια κύηση** : Ενδομήτριος σάκος κύησης με με λεκιθικό ασκό ή / και έμβρυο (με ή χωρίς καρδιακή δραστηριότητα)

Κατά την εξέταση, μια γυναίκα μπορεί να ταξινομηθεί σε μία από τις πέντε κατηγορίες με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα . Όταν ταξινομείται ως πιθανή έκτοπη, Κύηση άγνωστης εντόπισης ή Πιθανή ενδομήτρια κύηση (κατηγορία 2 , 3 ,ή 4) μπορεί να εξελιχθεί σε βέβαιη έκτοπη ή βέβαιη ενδομήτρια κύηση (κατηγορία 1 ή 5) κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής διαδικασίας παρακολούθησης . Οι κατηγορίες 1 και 5 θεωρούνται οριστικές διαγνωστικές ταξινομήσεις .

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν είναι οι πληροφορίες που ενδέχεται να έχουν αντίκτυπο στον υποκείμενο κίνδυνο για έκτοπη κύηση . Για παράδειγμα , θα πρέπει να εξετάζεται εάν πρόκειται για συμπτωματικές γυναίκες (κοιλιακό πόνο ή / και κολπική αιμορραγία) , γυναίκες σε κίνδυνο για έκτοπη κύηση χωρίς κλινικά συμπτώματα (όπως οι γυναίκες που είχαν μια προηγούμενη έκτοπη κύηση ή χειρουργική επέμβαση στις σάλπιγγες , γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) , ασθενείς με ιστορικό απολίνωσης των σαλπίγγων ή IUD στη θέση του, ή ιστορικό σαλπιγγίτιδας.

Η κατηγοριοποίηση των τελικών αποτελεσμάτων των γυναικών με PUL που προτείνεται⁹², έχει ως εξής:

1. **Ορατή έκτοπη κύηση:** Πρόκειται για την επιβεβαίωση της έκτοπης κύησης όπως προσδιορίζεται από το διακολπικό υπερηχογράφημα ή κατά το χρόνο της χειρουργικής επέμβασης.
2. **Ορατή ενδομήτρια κύηση:** Πρόκειται για την επιβεβαίωση της ενδομήτριας κύησης όπως προσδιορίζεται από το διακολπικό υπερηχογράφημα, ανεξάρτητα από τη βιωσιμότητα. Ωστόσο, όποτε είναι δυνατόν, η κατηγορία αυτή πρέπει να υποδιαιρείται περαιτέρω με βάση τη βιωσιμότητα:
 - Βιώσιμη ενδομήτρια κύηση
 - Μη βιώσιμη ενδομήτρια κύηση
 - Ενδομήτρια κύηση αβέβαιης βιωσιμότητας
3. **Αυτόματα επιλυόμενη κύηση άγνωστης εντόπισης:** Ο όρος αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται για τις γυναίκες που αρχικά ταξινομούνται ως κύησεις άγνωστης εντόπισης, αλλά έχουν μια αυτόματη πτώση της β- hCG του ορού σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, χωρίς χειρουργική ή ιατρική παρέμβαση. Ο ορισμός αυτός λαμβάνει υπόψη ότι η ακριβής θέση της κύησης δεν έχει προσδιοριστεί.
4. **Εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης:** ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κύηση που ξεκινά ως κύηση άγνωστης εντόπισης και παρακολουθείται με διαδοχικές μετρήσεις των επιπέδων ορού της β- hCG ή / και υπερηχογραφήματα, αλλά δεν είναι ούτε ορατή ούτε επιλύεται αυτόματα. Παρόμοια με τον όρο κύηση άγνωστης εντόπισης, ο όρος εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης είναι μια ταξινόμηση και όχι μια τελική διάγνωση. Το

τελικό αποτέλεσμα μιας εμμένουσας κύησης άγνωστης εντόπισης εξαρτάται από την επέμβαση ή τη θεραπεία. Τα τελικά αποτελέσματα περιλαμβάνουν:

- **Μη ορατή έκτοπη κύηση:** ορίζεται ως μια αυξανόμενη β- hCG στον ορό μετά την εκκένωση της μήτρας.
- **Θεραπευθείσα εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης:** ορίζεται ως η κύηση που αντιμετωπίζεται ιατρικά, χωρίς επιβεβαίωση της θέσης της, με λαπαροσκόπηση ή εκκένωση της μήτρας.
- **Αυτόματα επιλυόμενη εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης:** ορίζεται ως η πτώση των επιπέδων της β- hCG στον ορό μετά από παρακολούθηση ή μετά την εκκένωση της μήτρας (χωρίς ιατρική παρέμβαση) χωρίς ενδείξεις χοριακών λαχνών στην ιστολογική έκθεση.
- **Ιστολογικά επιβεβαιωμένη ενδομήτρια κύηση:** ορίζεται ως προσδιορισμός των χοριονικών λαχνών στο περιεχόμενο της εκκένωσης της μήτρας.

Αυτό το προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης έχει σχεδιαστεί για να αντανakλά τη φυσική ιστορία και τη διαγνωστική προσέγγιση γυναικών με κύηση άγνωστης εντόπισης. Τελικά, οι διαγνώσεις αυτές μπορεί να εξελιχθούν στις τελικές διαγνώσεις: ενδομήτρια κύηση, έκτοπη κύηση, θεραπευθείσα ή αυτόματα επιλυθείσα κύηση άγνωστης εντόπισης.

8.Διαλογή Ασθενών με Κύηση Άγνωστης Εντόπισης

Οι γυναίκες που αρχικά θα ταξινομηθούν ως κύησεις αγνώστου εντόπισης, παρακολουθούνται συνήθως ως εξωτερικοί ασθενείς με διαδοχικές μετρήσεις της β-hCG και υπερηχογραφήματα μέχρις ότου επιτευχθεί οριστική διάγνωση. Ωστόσο, ο κλινικός προσδιορισμός της βαρύτητας και το χρονοδιάγραμμα της παρακολούθησης στα εξωτερικά ιατρεία δεν είναι βασισμένη σε ενδείξεις (evidence based)⁹³. Η πρόβλεψη του κινδύνου που προκύπτει από την τελική κλινική διάγνωση θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαλογή και τον εξορθολογισμό της παρακολούθησης, και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού των επισκέψεων και εξετάσεων που απαιτούνται για μια οριστική διάγνωση για ορισμένες ασθενείς, και μειώνοντας τον απαιτούμενο χρόνο διάγνωσης για άλλες.

Αναμφισβήτητα σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο έκτοπης κύησης απαιτείται έγκαιρη και ακριβής διάγνωση, και είναι εκείνες οι ασθενείς που πρέπει να παρακολουθούνται περισσότερο συχνά, αφού μια καθυστέρηση στη διάγνωση της έκτοπης κύησης μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη και αυξημένη νοσηρότητα. Ωστόσο, μια πρόωγη παρέμβαση μπορεί να αποδειχθεί περιττή και να οδηγήσει ενδεχομένως σε άσκοπη διακοπή μιας επιθυμητής ενδομήτριας κύησης. Άλλωστε έχει αποδειχθεί ότι όσο πιο συχνά εκτελείται μια διαγνωστική δοκιμή, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων⁹⁴. Η εξατομικευμένη παρακολούθηση που βασίζεται σε παράγοντες κινδύνου, μπορεί να οδηγήσει σε πιο ακριβή διάγνωση, σε μείωση του κόστους και μείωση της μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας λόγω περιορισμού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τα υπερηχογραφήματα και τις μετρήσεις της β-hCG, όταν η ηλικία κύησης και τα επίπεδα της χοριακής γοναδοτροπίνης είναι ακόμα χαμηλά ⁹⁴.

Οι Barnhart και συνεργάτες σε πρόσφατη μελέτη τους⁹⁵, προτείνουν ένα σύστημα αξιολόγησης του κινδύνου που εμφανίζουν γυναίκες με κύηση άγνωστης εντόπισης. Βασισμένο σε πέντε παράγοντες (ηλικία , προηγούμενο ιστορικό έκτοπης κύησης , προηγούμενο ιστορικό αποβολής , αιμορραγίας και συγκέντρωση hCG κατά την επίσκεψη), οι γυναίκες μπορούν να τοποθετηθούν με ακρίβεια σε τρεις κατηγορίες-στρατηγικές με βάση την εντατικότητα της παρακολούθησης στα εξωτερικά ιατρεία. Η συνολική βαθμολογία μιας ασθενούς με βάση αυτό το σύστημα μπορεί να κυμαίνεται από -2 έως +10 (Πίνακας 1.) Μια γυναίκα που έχει βαθμολογία -1, -2 θεωρείται χαμηλού κινδύνου για μη βιώσιμη κύηση (έκτοπη ή αποβολή). Βαθμολογίες από 0 έως +4 κατατάσσουν τις ασθενείς ως ενδιάμεσου κινδύνου για μη βιώσιμη κύηση, ενώ ένα σκορ 5 και πλέον θεωρείται αυξημένου κινδύνου για μη βιώσιμη κύηση. Ανάλογα με την κατηγορία στη οποία κατατάσσεται μια ασθενής, προκύπτει διαφορετικός κίνδυνος για την υγεία της και ανάλογα τροποποιείται και η στρατηγική παρακολούθησης.

Για παράδειγμα, η στρατηγική για κάποια που κατατάσσεται στην κατηγορία εντατικής εποπτείας (σκορ μεγαλύτερο του 5) μπορεί να είναι η εκκένωση της μήτρας ,η λαπαροσκόπηση , ή η στενή παρακολούθηση (επανάληψη hCG ή/και υπερηχογραφήματος 24 ώρες), ανάλογα με τις κλινικές περιστάσεις. Η κατάλληλη στρατηγική για μια γυναίκα που ταξινομείται στην ομάδα χαμηλής επιτήρησης (ή "παρακολούθηση στο σπίτι »- σκορ -1,-2) δεν συνεπάγεται ότι δεν περιλαμβάνει πρόσθετη παρακολούθηση, αλλά, αντίθετα, ότι η παρακολούθηση δεν είναι απαραίτητη σε καθημερινή βάση , αλλά ίσως κάθε 4-7 ημέρες . Η στρατηγική για την ομάδα κανονικής επιτήρησης (σκορ 0 έως +4) προσομοιάζει με τις τρέχουσες στρατηγικές παρακολούθησης στα εξωτερικά ιατρεία συνήθως με μια επανάληψη hCG ή/και υπερηχογραφήματος δύο ημέρες αργότερα .

Πίνακας 1. Σύστημα αξιολόγησης κινδύνου σε γυναίκες με κύηση άγνωστης εντόπισης

	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
1	Ηλικία (σε έτη)	+1
	<18 ετών	+3
	>38 ετών	
2	Ιστορικό έκτοπης κύησης	
	1 έκτοπη κύησης	+2
	2 + έκτοπες κυήσεις	+3
3	Αιμόρροια	+4
4	Ιστορικό αποβολής	
	1 προηγούμενη αποβολή	-1
5	β-hCG>2.000	-1

Το σύστημα βαθμολόγησης, όπως ανέδειξαν τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης, προέβλεψε τις ενδομήτριες και μη βιώσιμες κυήσεις με πολύ ικανοποιητικό τρόπο . Λίγες γυναίκες (5%) με ενδομήτρια κύηση εντάχθηκαν λανθασμένα στην ομάδα επιτήρησης υψηλού κινδύνου, και μόνο ένα μικρό ποσοστό των γυναικών (9,2%), με μη βιώσιμη κύηση (έκτοπη ή αποβολή) εντάχθηκαν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου.

9.Θεραπευτική Προσέγγιση

9.1 Αναμονή και Παρακολούθηση

Αν επιλεγεί η συντηρητική αντιμετώπιση με αναμονή και παρακολούθηση ως αρχική αντιμετώπιση , η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει και να αποδέχεται τους κινδύνους και να είναι πρόθυμη και ικανή να συμμορφωθεί με την παρακολούθηση . Οι γυναίκες που μπαίνουν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ανά πάσα στιγμή μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση, αν για παράδειγμα τα επίπεδα της β -hCG αυξάνονται ή εάν υπάρχουν ενδείξεις ρήξης εξωμητρίου κύησης.

Το ανώτατο επιπέδο της β - hCG στον ορό που επιτρέπει τη συντηρητική αντιμετώπιση σε περίπτωση έκτοπης ή άγνωστης εντόπισης κύησης , χωρίς κίνδυνο ρήξης των σαλπίγγων, είναι άγνωστο. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρήση ενός κατωφλίου hCG ^{96,97,98} . Ίσως η καλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε αυτό, αφορά σε 73 γυναίκες με μια έκτοπη κύηση ή κύηση άγνωστης εντόπισης και ένα επίπεδο πλατό στη hCG, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με μεθοτρεξάτη (MTX) ή αναμονή και παρακολούθηση ⁹⁸ . Τα επίπεδα hCG που θεωρήθηκαν ως «κατώφλι» ήταν $< 1500 \text{ mIU} / \text{mL}$ για έκτοπη κύηση ή $< 2000 \text{ mIU} / \text{mL}$ για PUL . Η αρχική ανταπόκριση ήταν πιο ικανοποιητική σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με MTX συγκριτικά με την ομάδα αναμονής (76 έναντι 39 %) , αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος 1.3 , 95 % CI 0.9-1.8) . Στην ομάδα αναμονής παρακολούθησης , το 28 % των γυναικών έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία με μεθοτρεξάτη . Χειρουργική επέμβαση απαιτήθηκε σε 1 από 41 γυναίκες (2 %) στην ομάδα της MTX και 4 από 32 (13 %) στην ομάδα αναμονής-παρακολούθησης.

Στην προαναφερθείσα μελέτη, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που αρχικά αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με παρακολούθηση, τελικά χρειάστηκε να λάβει MTX και σε μεγαλύτερο ακόμα ποσοστό απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση, αν και ο κίνδυνος της χειρουργικής επέμβασης βασίζεται σε μικρό αριθμό⁹⁸. Λαμβάνοντας υπόψη τους σοβαρούς κινδύνους που πηγάζουν από μια ενδεχόμενη ρήξη εξωμητρίου κύησης και την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ιατρικής και χειρουργικής θεραπείας, ίσως χρειάζεται πιο αυστηρό κριτήριο για το επίπεδο β- hCG που θα αποτελεσεί κατώφλι για τη συντηρητική αντιμετώπιση. Περαιτέρω μελέτη, ιδίως των ορίων hCG μεταξύ 200 και 1500 mIU / mL, απαιτείται για το σκοπό αυτό.

Ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, με βάση την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, ίσως με το σύστημα που προαναφέρθηκε (Πίνακας 1.). Ρήξη έχει αναφερθεί ακόμα και σε γυναίκες με πολύ χαμηλά και φθίνοντα επίπεδα hCG⁹⁷. Ασυμπτωματικές γυναίκες που αντιμετωπίζονται με παρακολούθηση και έχουν επίπεδα β- hCG που μειώνονται με αργούς ρυθμούς ή έχουν σταθεροποιηθεί μπορεί να συνεχίσουν το πρωτόκολλο παρακολούθησης ή να αντιμετωπιστούν με μεθοτρεξάτη.

Το πρωτόκολλο αναμονής - παρακολούθησης θα πρέπει να εγκαταλειφθεί εάν μια ασθενής εμφανίσει έντονο κοιλιακό άλγος και τα επίπεδα hCG αυξάνονται σημαντικά ή δεν μειώνονται.

Επιπλέον το πρωτόκολλο αναμονής και παρακολούθησης δεν θα πρέπει να επιχειρείται ή θα πρέπει να εγκαταλειφθεί σε γυναίκες με γνωστή ή με υποψία έκτοπης κύησης με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Αιμοδυναμικά ασταθείς

- σημάδια επικείμενης ή εν εξελίξει ρήξης έκτοπης μάζας (δηλαδή, σοβαρό ή επίμονο κοιλιακό άλγος ή περισσότερο από 300 mL περιτοναϊκό υγρό έξω από την πυελική κοιλότητα)

- Απρόθυμες να συμμορφωθούν με την παρακολούθηση
- Δεν έχουν έγκαιρη πρόσβαση σε ιατρικό ίδρυμα

9.2. Φαρμακευτική Αντιμετώπιση με χορήγηση Μεθοτρεξάτης

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ένας ανταγωνιστής του φολικού οξέος που χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της νεοπλασίας, της σοβαρής ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και την αναπαραγωγή των κυττάρων, κυρίως σε ενεργά πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα όπως είναι τα κακοήθη κύτταρα, η τροφοβλάστη και τα εμβρυϊκά κύτταρα.

Η μεθοτρεξάτη απομακρύνεται ταχέως από το σώμα μέσω των νεφρών, με το 9% της ενδοφλέβιας (IV) δόσης να αποβάλλεται αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση⁹⁸. Η δόση MTX που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της έκτοπης κύησης (50 mg/m² ή 1 mg / kg) είναι σχετικά χαμηλή.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ιατρική διαχείριση των κύσεων αγνώστου εντόπισης με μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη σε δόση 50 mg/m² έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε γυναίκες με ασυμπτωματική εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης, με επακόλουθη πτώση των επιπέδων της β-hCG στον ορό. Ένα πρωτόκολλο για τη χορήγησή της συνοψίζεται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 2)¹⁰¹.

Πίνακας 2. Πρωτόκολλο χορήγησης Μεθοτρεξάτης

Ημέρα	Αντιμετώπιση
0	Μέτρηση β-hCG, γεν. αίματος, ουρία, ηλεκτρολύτες, ηπατική βιοχημεία
1	Μέτρηση β-hCG Χορήγηση μεθοτρεξάτης 50mg/m ² IM
4	Μέτρηση β-hCG
7	Μέτρηση β-hCG, γεν. αίματος, ηπατική βιοχημεία Αν hCG4-hCG7 >15% μέτρηση επιπέδων εβδομαδιαίως έως να είναι <10 Αν hCG4-hCG7 <15% χορήγηση δεύτερης δόσης μεθοτρεξάτης

Στη θεραπεία της εξωμητρίου εγκυμοσύνης, η χορήγηση μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ότι είναι 90% αποτελεσματική. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να γνωρίζει τα ακόλουθα στοιχεία σχετικά με τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης:

- έως και 75% των γυναικών εμφανίζουν κοιλιακό άλγος μεταξύ των ημερών 3-7
- τα επίπεδα της β-hCG μπορεί να αυξηθούν τις ημέρες 1-4
- ο κίνδυνος ρήξης των σαλπίγγων είναι 7%
- ο μέσος χρόνος για το μηδενισμό της β-hCG είναι 35 ημέρες.

Μία μόνο ένεση μεθοτρεξάτης είναι καλά ανεκτή και οι παρενέργειες είναι ελάχιστες. Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να είναι αποφεύγεται για 3 μήνες μετά τη χορήγηση. Εναλλακτικά, μπορεί να δοθεί ως σχήμα πολλαπλών δόσεων με συγχορήγηση φυλλικού οξέος.

Αντενδείξεις για τη χορήγηση Μεθοτρεξάτης αποτελούν οι ακόλουθες καταστάσεις^{102,103} :

- Αιμοδυναμική αστάθεια
- σημάδια επικείμενης ή εν εξελίξει ρήξης έκτοπη μάζας (δηλαδή , σοβαρό ή επίμονο κοιλιακό άλγος ή > 300 mL περιτοναϊκό υγρό έξω από την πυελική κοιλότητα)
- κλινικά σημαντικές αποκλίσεις στις αρχικές αιματολογικές εξετάσεις ,ή τις εξετάσεις νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας
- Ανοσοανεπάρκεια , ενεργή πνευμονική νόσος, πεπτικό έλκος
- Υπερευαισθησία στη μεθοτρεξάτη
- Θηλασμός
- Απρόθυμία ή αδυναμία συμμόρφωσης με τη μετα- θεραπευτική παρακολούθηση
- Αδυναμία έγκαιρης πρόσβασης σε ιατρικό ίδρυμα

Ασθενείς και οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να τηρούν τις ακόλουθες προφυλάξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη¹⁰⁰ :

- Αποφυγή της κοιλιακής επαφής έως τα επίπεδα β-hCG να είναι μη ανιχνεύσιμα .
- Αποφυγή της πυελικής εξέτασης κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της θεραπείας MTX λόγω θεωρητικού κινδύνου ρήξης των σαλπίγγων.
- Αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο για να περιοριστεί ο κίνδυνος δερματίτιδας από μεθοτρεξάτη.

- Αποφυγή χορήγησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς η αλληλεπίδραση με τη μεθοτρεξάτη μπορεί να προκαλέσει καταστολή του μυελού των οστών, απλαστική αναιμία ή γαστρεντερική τοξικότητα.

Αρκετοί κλινικοί ιατροί και μελετητές^{103,104}, προερχόμενοι κυρίως από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων, υποστηρίζουν ότι η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται μόνο εφόσον έχει τεθεί οριστική διάγνωση της έκτοπης κύησης. Η χρήση της μεθοτρεξάτης σε περιπτώσεις όπου η ασθενής, έχει για παράδειγμα μια αποβολή, μπορεί να εκθέσει χωρίς λόγο τη γυναίκα ή το εμβρύου σε ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα, γεγονός που ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, καθυστέρησης της επόμενης κύησης καθώς και ψυχολογικών επιπτώσεων και νομικών ζητημάτων. Επιπλέον, υποστηρίζουν ότι η αντιμετώπιση με μεθοτρεξάτη δεν υπερέχει της διαγνωστικής απόξεσης προς αναζήτηση χοριακών λαχνών, τόσο από άποψη επιπλοκών όσο και κόστους. Στο σημείο αυτό να σημειώσουμε ότι η διαγνωστική απόξεση προς αναζήτηση λαχνών είναι μια διαδικασία που συμπεριλαμβάνεται στα πρωτόκολλα του Αμερικάνικου Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) σε αντίθεση με εκείνα του Βρετανικού Κολλεγίου (RCOG).

Πρόσφατη μελέτη¹⁰⁵ έδειξε ότι η διαγνωστική απόξεση μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια διακοπή της κύησης σε 0,5 έως 12,3% των περιπτώσεων, ενώ περισσότερες από τις μισές γυναίκες υποβάλλονται σε περιττή χειρουργική επέμβαση αν η απόξεση της μήτρας γίνεται με βάση βιοχημικά κριτήρια.

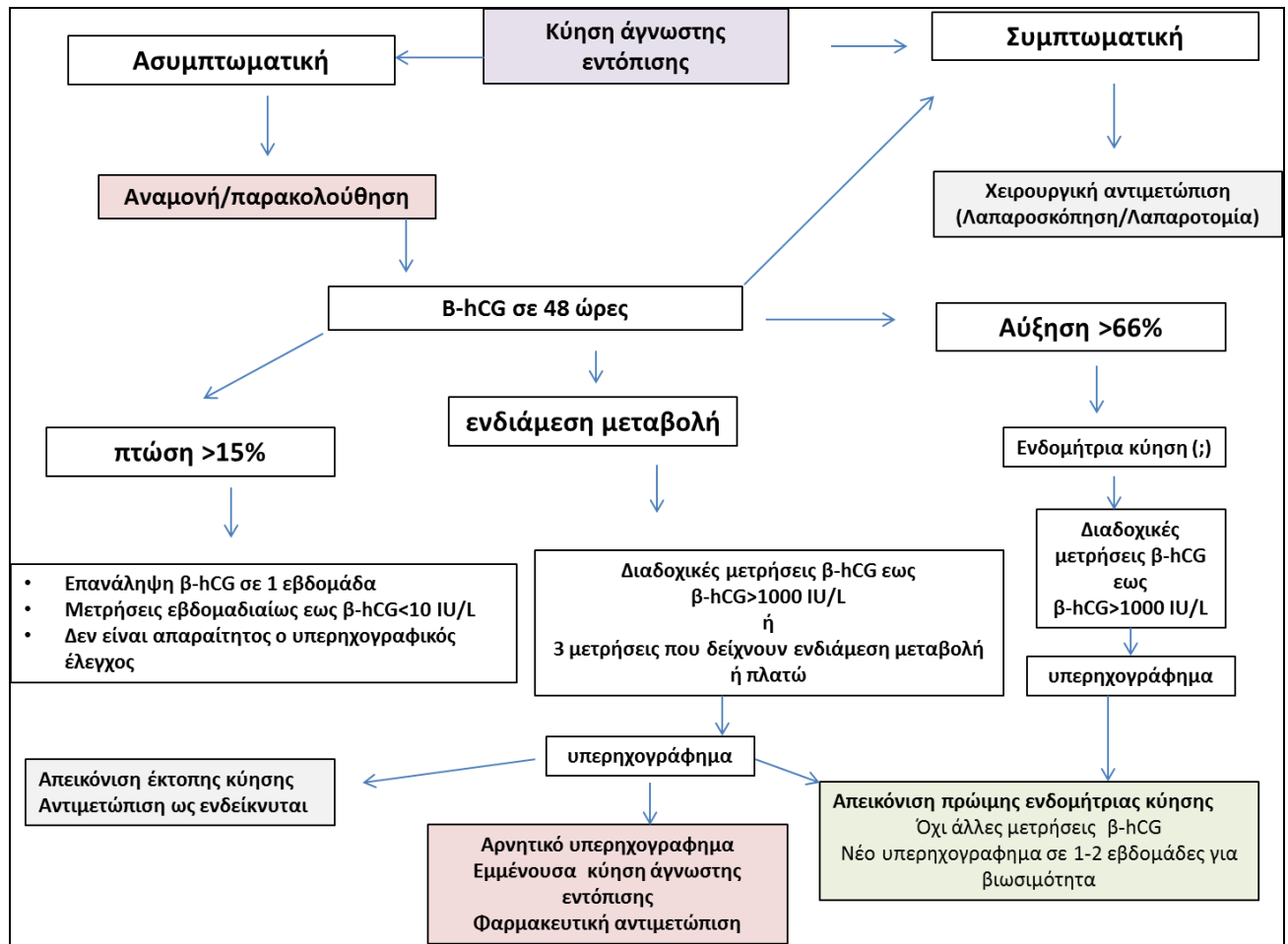
9.3. Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση (λαπαροσκόπηση / λαπαροτομία) σε κύσεις αγνώστου εντόπισης ενδείκνυται αν η γυναίκα εμφανίζει συμπτωματολογία (είτε κατά την αρχική επίσκεψη, είτε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ή της συντηρητικής αντιμετώπισης) ή εάν απεικονιστεί έκτοπη κύηση. Μερικές από τις πρώιμες και αυτοπεριοριζόμενες έκτοπες κύσεις είναι πάρα πολύ μικρές σε μέγεθος για να γίνουν ορατές, με συνέπεια ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στη λαπαροσκόπηση. Η λαπαροσκόπηση έχει ένα ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων 3-4% (αν γίνει πολύ νωρίς) και ένα ποσοστό ψευδώς θετικών από 5% (λόγω της παλίνδρομης αιμορραγία της μήτρας σε αποβολές).

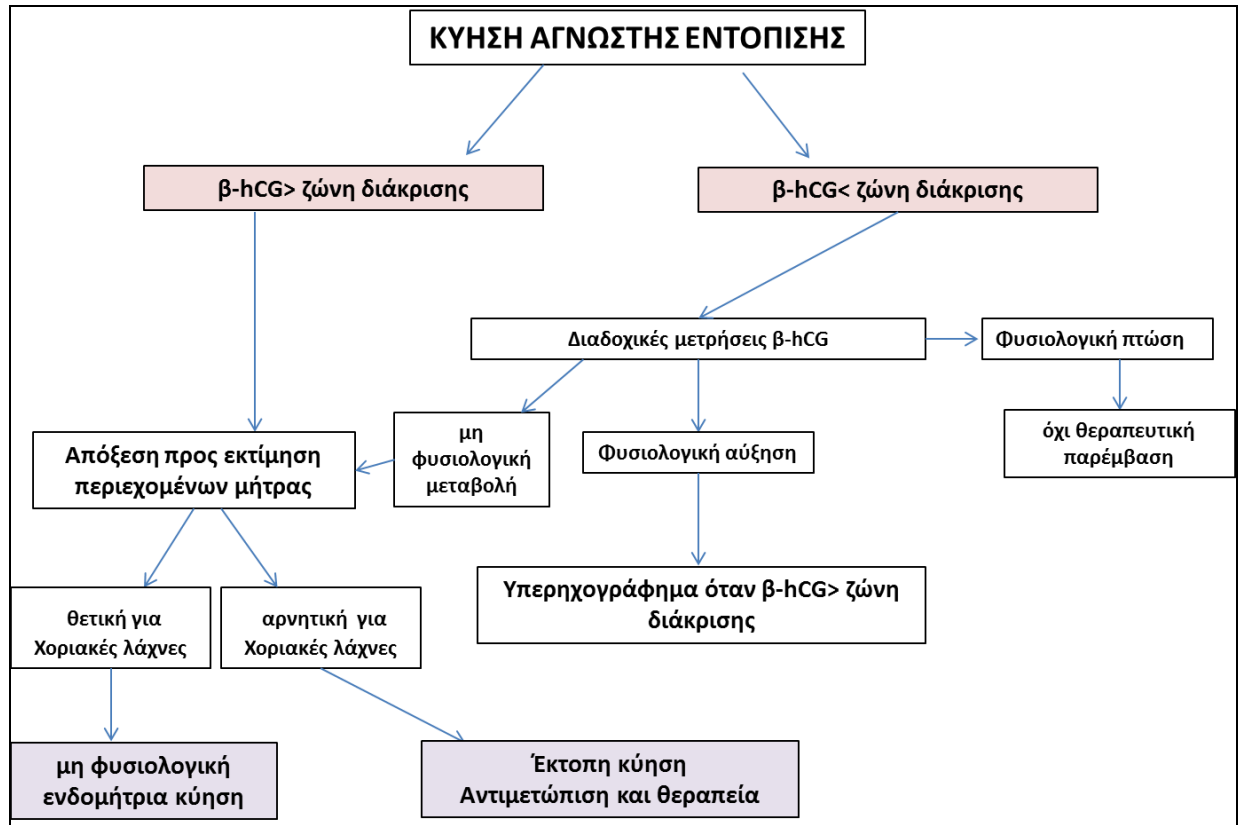
Κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αντι-D Rhesus προφύλαξης σε όλες τις ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση έκτοπης κύησης ή αποβολής¹⁰⁶. Αντίθετα δεν κρίνεται απαραίτητη η προφύλαξη στις ασθενείς που¹⁰⁶:

- λαμβάνουν μόνο φαρμακευτική αγωγή για έκτοπη κύηση ή αποβολή
- έχουν επαπειλούμενη αποβολή
- έχουν μια τελεία αποβολή
- έχουν μια κύηση άγνωστης εντόπισης

Σχήμα 1. Αλγόριθμος παρακολούθησης και αντιμετώπισης RCOG¹⁰¹



Σχήμα 2. Αλγόριθμος παρακολούθησης και αντιμετώπισης ACOG¹⁰⁴



10.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ως κύηση αγνώστου εντοπίσεως ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία παρά την ανίχνευση επιπέδων β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) -είτε στο αίμα, είτε στα ούρα- διαγνωστικών κύησης, δεν αναγνωρίζεται με διακολπικό υπερηχογράφημα (TVUS), ενδομήτριος ή εξωμήτριος σάκος κύησης. Ο όρος «κύηση αγνώστου εντοπίσεως» δεν αποτελεί διάγνωση, αλλά μια ταξινόμηση με βάση βιοχημικά και υπερηχογραφικά ευρήματα και θεωρείται μεταβατική κατάσταση μέχρι την τελική διάγνωση.

Σε μια κύηση που χαρακτηρίστηκε ως αγνώστου εντοπίσεως οι πιθανές τελικές διαγνώσεις είναι οι ακόλουθες:

- Ενδομήτρια κύηση
- Εξωμήτριος κύηση
- Αυτόματη έκτρωση
- Εμμένουσα κύηση αγνώστου εντοπίσεως

Η μη απεικόνιση ενδομήτριου σάκου κύησης σε συγκεντρώσεις hCG πάνω από τη ζώνη διάκρισης, υποδηλώνει σαφώς μια έκτοπη ή μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη, αλλά είναι μη διαγνωστική όταν οι τιμές της β-hCG βρίσκονται κάτω από τη ζώνη διάκρισης. Μια αρνητική εξέταση με υπερηχογράφημα και επίπεδα hCG κάτω από τη ζώνη διακρίσεις είναι συμβατή με πρόιμη βιώσιμη ενδομήτρια κύηση ή έκτοπη κύηση ή μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη. Οι περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται στον ορισμό της κύησης αγνώστης εντόπισης.

Αν επιλεγεί η συντηρητική αντιμετώπιση με αναμονή και παρακολούθηση ως αρχική αντιμετώπιση, η ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει και να αποδέχεται τους κινδύνους και να είναι πρόθυμη και ικανή να συμμορφωθεί με την παρακολούθηση. Οι γυναίκες που μπαίνουν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης θα πρέπει να γνωρίζουν

ότι ανά πάσα στιγμή μπορεί να απαιτηθεί φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση, αν για παράδειγμα τα επίπεδα της β -hCG αυξάνονται ή εάν υπάρχουν ενδείξεις των ρήξης εξωμητρίου κύησης.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ιατρική διαχείριση των κύσεων αγνώστου εντόπισης με μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη σε δόση 50 mg/m^2 έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε γυναίκες με ασυμπτωματική εμμένουσα κύηση άγνωστης εντόπισης, με επακόλουθη πτώση των επιπέδων της β -hCG στον ορό. Στη θεραπεία της εξωμητρίου εγκυμοσύνης, η χορήγηση μεθοτρεξάτης έχει αποδειχθεί ότι είναι 90% αποτελεσματική.

Αρκετοί κλινικοί ιατροί και μελετητές, προερχόμενοι κυρίως από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων, υποστηρίζουν ότι η μεθοτρεξάτη πρέπει να χορηγείται μόνο εφόσον έχει τεθεί οριστική διάγνωση της έκτοπης κύησης. Η χρήση της μεθοτρεξάτης σε περιπτώσεις όπου η ασθενής, έχει για παράδειγμα μια αποβολή, μπορεί να εκθέσει χωρίς λόγο τη γυναίκα ή το εμβρύου σε ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα, γεγονός που ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, καθυστέρησης της επόμενης κύησης καθώς και ψυχολογικών επιπτώσεων και νομικών ζητημάτων. Επιπλέον, υποστηρίζουν ότι η αντιμετώπιση με μεθοτρεξάτη δεν υπερέχει της διαγνωστικής απόξεσης προς αναζήτηση χοριακών λαχνών, τόσο από άποψη επιπλοκών όσο και κόστους. Στο σημείο αυτό να σημειώσουμε ότι η διαγνωστική απόξεση προς αναζήτηση λαχνών είναι μια διαδικασία που συμπεριλαμβάνεται στα πρωτόκολλα του Αμερικάνικου Κολλεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων (ACOG) σε αντίθεση με εκείνα του Βρετανικού Κολλεγίου (RCOG).

Η χειρουργική αντιμετώπιση (λαπαροσκόπηση / λαπαροτομία) σε κύσεις αγνώστου εντόπισης ενδείκνυται αν η γυναίκα εμφανίζει συμπτωματολογία (είτε

κατά την αρχική επίσκεψη είτε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ή της συντηρητικής αντιμετώπισης) ή εάν απεικονιστεί έκτοπη κύηση. Μερικές από τις πρώιμες και αυτοπεριοριζόμενες έκτοπες κύσεις είναι πάρα πολύ μικρές σε μέγεθος για να γίνουν ορατές, με συνέπεια ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στη λαπαροσκόπηση. Η λαπαροσκόπηση έχει ένα ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων 3-4% (αν γίνει πολύ νωρίς) και ένα ποσοστό ψευδώς θετικών από 5% (λόγω της παλίνδρομης αιμορραγία της μήτρας σε αποβολές).

Σε κάθε περίπτωση το πρωτόκολλο παρακολούθησης και αντιμετώπισης μιας κύησης άγνωστης εντόπισης, πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική εικόνα, τη συμπτωματολογία, την επιθυμία της ασθενούς και την εμπειρία του ιατρού, αφού έχει προηγηθεί εκτενής ενημέρωσή της για την κατάσταση, τις πιθανές επιπλοκές και τα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.guttmacher.org (Accessed on January 27, 2012).
2. Cole LA, Khanlian SA, Riley JM, Butler SA. Hyperglycosylated hCG in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J Reprod Med* 2006; 51:919.
3. Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, et al. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:100.
4. www.hcglab.com/hCG%20levels.htm. (Accessed on October 23, 2006).
5. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104:50.
6. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
7. Silva C, Sammel MD, Zhou L, et al. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:605.
8. Batzer FR. Hormonal evaluation of early pregnancy. *Fertil Steril* 1980; 34:1.
9. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997; 43:2233.
10. O'Connor RE, Bibro CM, Pegg PJ, Bouzoukis JK. The comparative sensitivity and specificity of serum and urine HCG determinations in the ED. *Am J Emerg Med* 1993; 11:434.
11. Braunstein GD, Rasor J, Danzer H, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:678.
12. Batzer FR. Hormonal evaluation of early pregnancy. *Fertil Steril* 1980; 34:1.

13. Eskild A, Fedorcsak P, Mørkrid L, Tanbo TG. Maternal body mass index and serum concentrations of human chorionic gonadotropin in very early pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 98:905.
14. Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, et al. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn* 1996; 16:1115.
15. Hahlin M, Thorburn J & Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995; 10:1223–1227.
16. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N et al. The expectant management of women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 231–236.
17. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B et al. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG* 2001; 108: 158–163.
18. Kirk E, Condous G, Van Calster B et al. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007;22: 1744–1750.
19. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G et al. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2824–2828.
20. Cacciatore B, Ylostalo P, Stenman UH et al. Suspected ectopic pregnancy: ultrasound findings and hCG levels assessed by an immunofluorometric assay. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(5): 497–502.
21. Condous G, Kirk E, Van Calster B et al. Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *BJOG* 2006; 113: 521–527.

22. Condous G, Okaro E, Khalid A et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005; 20: 1404–1409.
23. Condous G, Timmerman D, Goldstein S et al. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 121–122.
24. Kirchler HC, Seebacher S, Alge AA, et al. Early diagnosis of tubal pregnancy: changes in tubal blood flow evaluated by endovaginal color Doppler sonography. *Obstet Gynecol* 1993; 82:561.
25. Daya S. Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:286.
26. Cole LA. Individual deviations in human chorionic gonadotropin concentrations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:349.e1.
27. Kadar N, DeCherney AH, Romero R. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the relative efficacy of single and serial chorionic gonadotropin determinations in the early diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37:542.
28. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104:50.
29. Silva C, Sammel MD, Zhou L, et al. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:605.
30. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:156.

31. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000; 355:712.
32. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 71:325.
33. Olsen TG, Hubert PR, Nycum LR. Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy. *Obstet Gynecol* 2001; 98:843.
34. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S34.
35. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol* 1999; 94:583.
36. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:770.
37. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:399.
38. Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2012; 345:e6077.
39. Perkins SL, Al-Ramahi 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.

40. Tulandi, T. Current protocol for ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1999; 44:42.
41. Lindahl B, Ahlgren M. Identification of chorion villi in abortion specimens. *Obstet Gynecol* 1986; 67:79.
42. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000; 74:593.
43. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:906.
44. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343:1325.
45. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:505.
46. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2005; 83:376.
47. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006; 21:2706.
48. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, et al. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:121.
49. Pellerito JS, Taylor KJ, Quedens-Case C, et al. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. *Radiology* 1992; 183:407.
50. Atri M. Ectopic pregnancy versus corpus luteum cyst revisited: best Doppler predictors. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1181.

51. Kataoka ML, Togashi K, Kobayashi H, et al. Evaluation of ectopic pregnancy by magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 1999; 14:2644.
52. Nyberg DA, Mack LA, Jeffrey RB Jr, Laing FC. Endovaginal sonographic evaluation of ectopic pregnancy: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149:1181.
53. Kurjak A, Zalud I, Schulman H. Ectopic pregnancy: transvaginal color Doppler of trophoblastic flow in questionable adnexa. *J Ultrasound Med* 1991; 10:685.
54. Cheng PJ, Chueh HY, Qiu JT. Heterotopic pregnancy in a natural conception cycle presenting as hematometra. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1195.
55. Seow KM, Hwang JL, Tsai YL, et al. Transvaginal colour Doppler diagnosis and assessment of a heterotopic cervical pregnancy terminated by forceps evacuation following in vitro fertilisation and embryo transfer. *BJOG* 2002; 109:1072.
56. Araujo Júnior E, Zanforlin Filho SM, Pires CR, et al. Three-dimensional transvaginal sonographic diagnosis of early and asymptomatic interstitial pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275:207.
57. Chou MM, Tseng JJ, Yi YC, et al. Diagnosis of an interstitial pregnancy with 4-dimensional volume contrast imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1551.
58. Izquierdo LA, Nicholas MC. Three-dimensional transvaginal sonography of interstitial pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:484.
59. Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, Wang KY. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology* 1991; 178:823.

60. Braffman BH, Coleman BG, Ramchandani P, et al. Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study. *Radiology* 1994; 190:797.
61. Dogra V, Paspulati RM, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q* 2005; 21:69.
62. Sickler GK, Chen PC, Dubinsky TJ, Maklad N. Free echogenic pelvic fluid: correlation with hemoperitoneum. *J Ultrasound Med* 1998; 17:431.
63. Chen PC, Sickler GK, Dubinsky TJ, et al. Sonographic detection of echogenic fluid and correlation with culdocentesis in the evaluation of ectopic pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1299.
64. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.
65. Mehta TS, Levine D, Beckwith B. Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology* 1997; 205:569.
66. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, et al. Are gestational age and endometrial thickness alternatives for serum human chorionic gonadotropin as criteria for the diagnosis of ectopic pregnancy? *Fertil Steril* 1999; 72:643.
67. Hammoud AO, Hammoud I, Bujold E, et al. The role of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness in the differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1370.
68. Dart RG, Dart L, Mitchell P, Berty C. The predictive value of endometrial stripe thickness in patients with suspected ectopic pregnancy who have an empty uterus at ultrasonography. *Acad Emerg Med* 1999; 6:602.

69. Doubilet PM, Benson CB. Double sac sign and intradecidual sign in early pregnancy: interobserver reliability and frequency of occurrence. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1207.
70. Chiang G, Levine D, Swire M, et al. The intradecidual sign: is it reliable for diagnosis of early intrauterine pregnancy? *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:725.
71. Laing FC, Brown DL, Price JF, et al. Intradecidual sign: is it effective in diagnosis of an early intrauterine pregnancy? *Radiology* 1997; 204:655.
72. Bradley WG, Fiske CE, Filly RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. *Radiology* 1982; 143:223.
73. Filly RA. Ectopic pregnancy: the role of sonography. *Radiology* 1987; 162:661.
74. Bhatt S, Ghazale H, Dogra VS. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:549.
75. Ackerman TE, Levi CS, Lyons EA, et al. Decidual cyst: endovaginal sonographic sign of ectopic pregnancy. *Radiology* 1993; 189:727.
76. Atri M, Leduc C, Gillett P, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996; 16:755.
77. Bree RL, Edwards M, Böhm-Vélez M, et al. Transvaginal sonography in the evaluation of normal early pregnancy: correlation with HCG level. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153:75.
78. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology* 1988; 167:383.
79. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length

- measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:497.
80. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q* 2004; 20:105.
 81. Hertzberg BS, Kliewer MA, Bowie JD. Adnexal ring sign and hemoperitoneum caused by hemorrhagic ovarian cyst: pitfall in the sonographic diagnosis of ectopic pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1301.
 82. Frates MC, Visweswaran A, Laing FC. Comparison of tubal ring and corpus luteum echogenicities: a useful differentiating characteristic. *J Ultrasound Med* 2001; 20:27.
 83. Webb EM, Green GE, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2004; 42:329.
 84. Berry SM, Coulam CB, Hill LM, Breckle R. Evidence of contralateral ovulation in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1985; 4:293.
 85. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994; 13:259.
 86. Sirlin CB, Casola G, Brown MA, et al. Us of blunt abdominal trauma: importance of free pelvic fluid in women of reproductive age. *Radiology* 2001; 219:229.
 87. Atri M, de Stempel J, Bret PM. Accuracy of transvaginal ultrasonography for detection of hematosalpinx in ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:255.

88. Frates MC, Brown DL, Doubilet PM, Hornstein MD. Tubal rupture in patients with ectopic pregnancy: diagnosis with transvaginal US. *Radiology* 1994; 191:769.
89. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005;20:3008–11.
90. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. There is no room for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006;21:2706–10.
91. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20:1404–9.
92. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):857-66.
93. Condous G, Van Calster B, Kirk E, Haider Z, Timmerman D, Van Huffel S, et al. Clinical information does not improve the performance of mathematical models in predicting outcome of pregnancies of unknown location. *Fertil Steril*. 2007; 88:572–580.
94. Bottomley C, Van Belle V, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, et al. The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod*. 2009; 24(8):1811–1817

95. Barnhart KT, Sammel MD, Takacs P et al. Validation of a clinical risk scoring system, based solely on clinical presentation, for the management of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):193-8.
96. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:775.
97. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63:469.
98. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod* 2013; 28:60.
99. Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 1991; 56:786.
100. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41:36.
101. Sagili H, Mohamed K. Pregnancy of unknown location: an evidence-based approach to management . *The Obstetrician & Gynaecologist* 2008;10:224–230.
102. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86:S96.
103. Medical management of ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin #94. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008.
104. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Apr;107(4):955.

105. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, et al.

There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006;21:2706–10.

106. Ectopic pregnancy and miscarriage pathway. NICE 2013. Pathway last updated: 17 December 2013

10.Περίληψη

Ο όρος « κύηση άγνωστης εντόπισης (PUL) χρησιμοποιείται όταν δεν υπάρχει κανένα σημάδι ενδο-ή εξωμήτριας κύηση ή διατήρησης των προϊόντων της σύλληψης σε διακολπικό υπερηχογράφημα , παρά το θετικό τεστ εγκυμοσύνης . Η ακριβής θέση του κυήματος δεν θα απεικονιστεί σε 8-31 % των πρώιμων ελέγχων, αν και μια μικρότερη συχνότητα (8-10%) έχει παρατηρηθεί σε εξειδικευμένες μονάδες. Η εμπειρία του υπερηχογραφιστή επηρεάζει τη συχνότητα της κύησης άγνωστης εντόπισης . Αν η εγκυμοσύνη είναι ενδομήτρια ή έκτοπη και η ακριβής εντόπιση μιας εξωμήτριας κύησης καθοδηγεί το υπόλοιπο της αξιολόγησης και της διαχείρισης . Η πρώιμη διάγνωση της έκτοπης κύησης είναι σημαντική προκειμένου να αποφευχθούν οι αρνητικές συνέπειες αυτής, αφού αποτελεί μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Η διαχείριση μιας PUL φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ζωτικής σημασίας στη μαιευτική.

Στην παρούσα μελέτη αναλύονται θέματα που απασχολούν τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την κύηση άγνωστης εντόπισης , πιθανά εργαλεία για την πρόβλεψη και αλγόριθμοι. Η μελέτη αυτή εξετάζει επίσης αναλυτικά τη διαγνωστική προσέγγιση και την παρακολούθηση της κύησης άγνωστης εντόπισης και τις επιλογές θεραπείας .

11.Summary

The term ‘pregnancy of unknown location (PUL) is used whenever there is no sign of either intra- or extrauterine pregnancy or retained products of conception on transvaginal ultrasound, despite a positive pregnancy test. A pregnancy site will not be visualised in 8–31% of early pregnancy scans, although a lower incidence (8–10%) has been observed in specialised scanning units. The sonographer’s experience influences the prevalence of PUL. Whether the pregnancy is intrauterine or ectopic and the precise extrauterine location guides the remainder of the evaluation and management. Early diagnosis of ectopic pregnancy is important to avoid adverse sequelae of this potentially life-threatening condition. The management of PUL seems to be highly crucial in obstetrics clinics.

Therefore, in the current study, issues identified from the literature related to pregnancy of unknown location, potential tools for prediction and algorithms are being discussed. This study also addresses in detail the diagnostic approach and monitoring of pregnancy of unknown location, and the treatment options.

