

Ovariële EUG, ja of nee?

drs. M.A.C. Verschoor *arts-onderzoeker obstetrie & gynaecologie, AMC, Amsterdam*

dr. S. Schalekamp-Timmermans *AIOS obstetrie en gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. H. J. Vonsée *gynaecoloog Amphia ziekenhuis, Breda*

De incidentie van de extra-uteriene graviditeit (EUG) is ongeveer 1850 per jaar in Nederland.^{1,2} Circa 3% van de EUG's is ovarieel gesitueerd.³⁻⁵ De diagnostiek van een EUG bestaat uit het bepalen van het serum-hCG gecombineerd met transvaginale echoscopie.⁶ Behandeling eerste keus is een laparoscopische resectie van het complete zwangerschapsproduct.⁷ Bij de ovariële EUG is het behoud van zoveel mogelijk ovariumweefsel en daarmee de ovariële functie een tweede doel. Het stellen van de diagnose ovariële EUG kent echter enkele diagnostische valkuilen. Wij zullen deze nader beschrijven aan de hand van de diagnostiek en behandeling bij drie patiënten met verdenking op een EUG. Daarnaast beschouwen we kort de bestaande literatuur over ovariële EUG's.

Casuïstiek

Patiënte A is een 18-jarige primigravida met een blanco voorgeschiedenis. De graviditeit ontstond onder gebruik van orale anticonceptie. De exacte termijn was onbekend. Zij presenteerde zich met sinds één week pijn in de onderbuik, sinds één dag progressief. Er was geen vaginaal bloedverlies. Bij onderzoek zagen wij een hemodynamisch stabiele patiënte. Het serum-hCG bedroeg 691 U/L, het Hb 7,4 mMol/l en het leukocytenaantal 10,5x10⁹/l met een CRP van 5 mg/l. Bij onderzoek was er drukpijn in de onderbuik, zonder evidente prikkeling. Bij vaginaal toucher was er een lokaal geprikkeld peritoneum. Transvaginale echoscopie toonde een homogeen verdikt endometrium van 20 mm en bij het linker adnex een adnexal mass van 4,6 cm doorsnede, met ruim vrij vocht in het cavum Douglasi (figuur 1a en 1b). Vanwege verdenking op een bloedende EUG werd een laparoscopie uitgevoerd. Er werd een normale uterus met slanke, intacte tubae Fallopii gezien. In het kleine bekken was 100 ml bloed aanwezig. Op het linker ovarium was een geruptureerde vochtblaas zichtbaar die werd geduid als ovariële vruchtzak. Er werd een wigresectie van het ovarium verricht met coagulatie van het wondoppervlak. Het totale bloedverlies bedroeg 160 ml. Histologisch onderzoek toonde een cystewand zonder vlokken of foetale delen. Twee maanden nadien was patiënte klachtenvrij en was het serum-hCG genormaliseerd.

Patiënte B is een 24-jarige primigravida met blanco voorgeschiedenis en zonder anticonceptiegebruik. De eerste dag van de laatste menstruatie zou zeven dagen eerder zijn. Patiënte presenteerde zich met, sinds een dag, progressieve pijn in de onderbuik waarbij zij thuis gecollabeerd was. Er was geen vaginaal bloedverlies. Bij onderzoek werd een hemodynamisch stabiele patiënt gezien. Bij lichamelijk onderzoek had zij een diffuus pijnlijke buik met peritoneumprikkeling bij vaginaal toucher. Laboratoriumonderzoek toonde een serum-hCG van 4748 U/l, een Hb van 6,1mMol/l, een leukocytenaantal van 11,2x10⁹/l en een CRP van 4mg/l. Bij transvaginale echoscopie werd een streepvormig cavum met een dubbele endometriumdikte van 5 mm gezien en ruim vocht in het cavum Douglasi. Vanwege de verdenking op een bloedende EUG onderging patiënte een laparoscopie. Hierbij werd 850 ml bloed en stolsels uit het abdomen verwijderd. De tubae Fallopii hadden een normaal aspect. Op het rechter ovarium zat een geruptureerde vochtblaas omgeven door een stolsel (figuur 2). Deze werd door middel van een ovariële wigresectie verwijderd. Het wondbed werd ge-coaguleerd. Het totaal bloedverlies bedroeg 1000 ml. Postoperatief daalde het serum-hCG, na twee maanden was dit niet meer te detecteren. Er werd geen histologisch onderzoek verricht.

Patiënte C is een 47-jarige gravida 5, para 4 met in de voorgeschiedenis vier maal een à terme partus. Patiënte was bekend met heterozygote alfa-thalassaemie en sikkelcelanemie waarvoor zij éénmaal daags 500 mg hydroxyureum gebruikte. Patiënte had een actieve zwangerschapswens. Zij was gezien op ons pre-conceptionele spreekuur waar zij gewezen was op de risico's van een zwangerschap bij haar voorgeschiedenis, medicatiegebruik en leeftijd. De laatste menstruatie was zes weken eerder. Zij presenteerde zich met sinds drie dagen vaginaal bloedverlies, sinds enkele uren progressief met stolsels. Daarbij had zij hevige pijn in de onderbuik. Wij zagen een hemodynamisch stabiele patiënte. Laboratoriumonderzoek toonde een serum-hCG van 3547U/l, een Hb van 4,8mMol/l, een leukocyten aantal van 12,9x10⁹/l en een CRP van 2 mg/l. Bij onderzoek van het abdomen was er diffuse drukpijn aanwezig over de gehele onderbuik. Trans-



Figuur 1a, b en c: beeld bij transvaginale echografie. 1a: uterus in AVF (A) omgeven door vrij vocht (B) (patiënt A). 1b: adnexal mass (C) met doorsnede 46mm (patiënt A). 1c: vruchtzak (D) met mogelijk foetale delen (E) bij adnex (patiënt C).

vaginale echoscopie toonde een streepvormig cavum met een endometriumdikte van 7 mm; bij het linker adnex een vruchtzak met mogelijk ook foetale delen (figuur 1c) en een spoor vocht in het cavum Douglasi. Er werd besloten tot laparoscopisch ingrijpen. Hierbij werd ruim bloed in de buik aangetroffen. Op het linker ovarium zat een geruptureerde vochtblaas die werd afgegeven als ovariële EUG. Deze werd door middel van een wigsectie verwijderd waarna het wondbed werd gecoaguleerd. De uterus en tubae Fallopii oogden normaal. Histologisch onderzoek toonde hoofdzakelijk deciduaweefsel omgeven door ovariumweefsel. Een maand postoperatief was het serum-hCG niet meer te detecteren.

Beschouwing

Incidentie en etiologie

De incidentie van de EUG is de afgelopen 60 jaar verviervoudigd. De mortaliteit is echter met 90% gedaald.⁷ Deze daling komt door vroege diagnostiek in de vorm van hCG-serumbepaling gecombineerd met transvaginale echoscopie. Hierdoor wordt de EUG opgespoord voordat deze ruptuureert². De incidentiestijging wordt mogelijk verklaard door een toename van opstijgende Chlamydia Trachomatis infecties, pelvic inflammatory disease (PID), het intra-uteriene device (IUD) en andere risicofactoren als sterilisatie en DES-expositie.⁸⁻¹⁰ Ook de incidentie van de ovariële EUG stijgt. Een mogelijke verklaring hiervoor is de verbeterde diagnostiek waardoor ovariële EUG's die normaliter spontaan in regressie zouden zijn gegaan nu wel worden ontdekt¹¹.

Over specifieke risicofactoren voor de ovariële EUG bestaat discussie, voornamelijk over IUD-gebruik. Dit blijkt wel uit de zeer uiteenlopende prevalentie die in diverse studies naar voren komt. Hierbij loopt het IUD-gebruik bij vrouwen met een ovariële EUG uiteen van 16-90%.^{2,12-16} Ook buikoperaties in de voorgeschiedenis en geassisteerde voortplantingstechnieken worden beschreven als mogelijke risicofactoren.^{2,17} Over endometriose als mogelijke risicofactor bestaat eveneens nog discussie.^{16,18} Bovenstaande risicofactoren waren bij geen van onze drie patiënten aanwezig.

Er bestaan verschillende hypothesen over de etiologie van ovariële EUG's. Ten eerste de hypothese van intra-folliculaire fertilisatie ofwel primair ovariële EUG waarbij het ovum het follikel nooit verlaten heeft. Een tweede mogelijkheid is dat het bevruchte ovum secundair implanteert op het ovarium als gevolg van retrograde flow in de tubae Fallopii.¹⁸ Dit kan optreden na het doormaken van een buikoperatie of een PID.^{5,14,19} Klinisch is het etiologische verschil tussen een primaire en secundaire ovariële EUG niet relevant.

Diagnostiek

De diagnostiek van de EUG kent twee pijlers: bepaling van het serum-hCG en beeldvorming met transvaginale echoscopie. In de huidige richtlijn 'Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling' van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) staat het concept van de 'discriminatory hCG zone' centraal, dat ervan uitgaat dat boven een bepaalde serum-hCG-spiegel een intra-uteriene zwangerschap altijd echoscopisch zichtbaar moet zijn.^{20,21} Een serum-hCG-spiegel > 1500 U/l bij aanwezigheid van een ectopic mass en/of vrij vocht in de peritoneale holte zonder intra-uteriene graviditeit is vrijwel bewijzend voor een EUG. Bij ontbreken van een ectopic mass en/of vrij vocht wordt een serum-hCG van 2000 U/l aangehouden om de diagnose EUG te stellen.²⁰

Het echoscopische beeld bij een ovariële zwangerschap is lastig te duiden. Soms kan een ring-achtige, dikwandige echodense structuur in het ovarium worden gezien omgeven door irregulaire hypodense structuren. Differentiaal diagnostisch zou hierbij kunnen worden gedacht aan een corpus luteum bij een vroege intra-uteriene graviditeit of vroege miskraam.²² In een aantal gevallen wordt een vruchtzak waargenomen.⁵ Deze is meestal kleiner dan op grond van de zwangerschapsduur verwacht mag worden. Aanwezige foetale delen zoals bij patiënt C (figuur 1), soms met hartactie, zijn eerder beschreven.^{5,23}

Het vermoeden van een ovariële EUG wordt meestal pas definitief tijdens chirurgisch ingrijpen, waarbij laparoscopie de eerste keus is. Een bloedend ovarieel EUG kan imponeren als een hemorrhagische massa op het ovarium (figuur 2). Dit kan worden aangezien voor een bloedende corpusluteum- of ovariumcyste.²³ Ook het omgekeerde is echter mogelijk. Het is denkbaar dat ten onrechte de diagnose ovariële EUG wordt gesteld op grond van het macroscopische beeld. Ook bij onze patiënten was mogelijk geen sprake van een ovariële EUG, maar van een doorgemaakte (tubaire) miskraam met bloedende corpusluteumcyste.

De definitieve diagnose 'ovariële EUG' wordt formeel gesteld op basis van de vier criteria van Spiegelberg, opgesteld in 1878²⁴ (tabel 1). Eén van de criteria is histologische bevestiging van de macroscopische diagnose waarbij de wand van de vruchtzak duidelijk is ingegroeid in het omliggende ovariumweefsel. Bij patiënt A en C was dit niet het geval. Van patiënt B werd het verwijderde weefsel niet histologisch onderzocht. De vraag is hoe actueel de op chirurgisch-anatomische en histologische bevindingen gebaseerde criteria van Spiegelberg nog zijn, nu diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek en echografie beschikbaar is. Door verschillende onderzoekers^{25,26} is aanpassing van de criteria voorgesteld met daarbij aandacht voor de hedendaagse diagnostische mogelijkheden. Hieronder vallen laboratoriumonderzoek in de vorm van een serum-hCG, transvaginale echoscopie, het macroscopisch beeld bij laparoscopie en histolo-

gisch onderzoek (tabel 2). Deze criteria dienen nog te worden gevalideerd. Ook in de nieuwe criteria is histologische bevestiging van belang. Diagnostiek op basis van alleen echoscopie, serum-hCG waarden en het macroscopische beeld bij laparoscopie kan nog steeds leiden tot foutieve of onzekere diagnoses, zoals bij patiënt B. Dit kan leiden tot onnodige behandeling, waarbij ten onrechte ovariumweefsel wordt verwijderd.

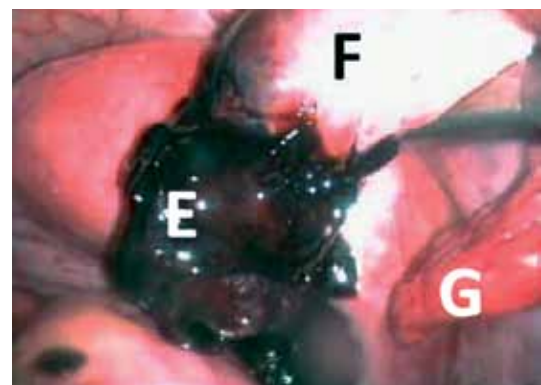
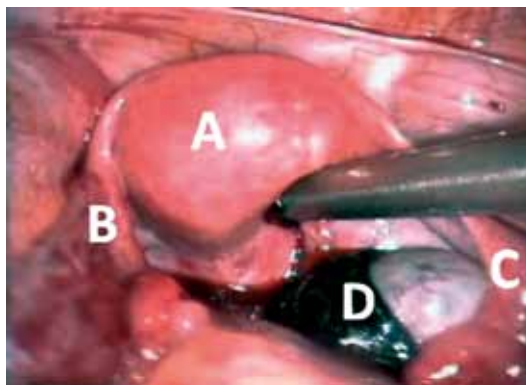
Therapie

Een belangrijk doel bij de behandeling van de ovariële EUG is behoud van zoveel mogelijk ovariumweefsel en daarmee ovariumfunctie en toekomstige fertiliteit.⁴ De wigresectie is de behandeling van eerste keus.¹⁴ Bij een kleine, niet bloedende ovariële EUG kan ook gekozen worden voor cystectomie waarbij het omliggende ovariumweefsel zoveel mogelijk behouden wordt.^{4,14} Indien sprake is van een grotere aantasting van het ovariumweefsel dient een ovariëctomie overwogen te worden.

In specifieke gevallen, waarbij het aangetroffen blaasje op het ovarium een corpus luteum kan zijn bij een nog zeer jonge zwangerschap, wordt suppletie van progesteron tot de definitieve diagnose aanbevolen.¹¹ Voor het stellen van deze definitieve diagnose is histologisch onderzoek noodzakelijk. Dit zou dan ook altijd moeten worden verricht wanneer op grond van het macroscopische beeld de diagnose niet zeker is.

Een alternatieve behandeling van ovariële EUG is methotrexaat (MTX).²⁷ In verschillende case reports wordt succesvolle behandeling beschreven²⁸⁻³⁰. In alle casus wordt medicamenteuze behandeling echter voorafgegaan door een diagnostische laparoscopie. Wellicht is het effectiever om gedurende deze procedure direct het EUG chirurgisch te verwijderen, hier is echter geen literatuur over bekend.

Hoewel bij geen van onze drie patiënten de diagnose ovariële EUG met zekerheid kon worden gesteld tijdens laparoscopie werd bij alle drie patiënten, gezien het actieve bloedverlies, toch gekozen voor het uitvoeren van een wigresectie.



Figuur 2: Beeld bij laparoscopie (patiënt B). Links: uterus (A) met linker (B) en rechter (C) tuba Falopii. Op rechter ovarium (D) hemorrhagische massa. Rechts: hemorrhagische massa (E) op rechter ovarium (F), los van rechter tuba (G)

Tabel 1 (Spiegelberg, O. *Zur Kasuistik der Ovarialschwangerschaft. Arch Gynaekol 1878;13:73*)

Criteria van Spiegelberg (1878)	
1	Tuba Falopii aangedane zijde is intact en los van het ovarium
2	Vruchtzak bevindt zich op plaats waar ovarium zich normaal gesproken bevindt
3	Ovarium met vruchtzak is verbonden met de uterus via het ligamentum ovarii proprium
4	De wand van de vruchtzak is vergroeid met/ingegroeid in ovariumweefsel

Tabel 2

Aangepaste diagnostische criteria voor het ovariële EUG	
1	Laboratoriumonderzoek: serum-hCG > 1500U/L
2	Transvaginale echoscopie: geen zichtbare intra-uteriene graviditeit
3a	Laparoscopie: ovariële massa, met macroscopisch verdenking op (gerupteerde) vruchtzak
3b	Laparoscopie: anatomisch normale tubae, los van het ovarium
3c	Laparoscopie: ovarium met vruchtzak verbonden met uterus via lig. ovarii proprium
4	Histologie: wand vruchtzak vergroeid met/ingegroeid in ovariumweefsel
5	Follow-up: dalend serum-hCG na chirurgische of medicamenteuze behandeling

Conclusie

De ovariële EUG is zeldzaam en in diagnostiek moeilijk te onderscheiden van de tubaire EUG. Vaak wordt de locatie pas ontdekt tijdens chirurgische interventie, waarbij ook het lastige onderscheid met een bloedende corpus luteum- of ovariumcyste een diagnostische valkuil oplevert, wat kan leiden tot onnodige resectie van ovariumweefsel of het corpus luteum. Histologische bevestiging van de diagnose is daarom belangrijk.

Literatuur

- Centraal Bureau voor de Statistiek. *Bevolkingsontwikkeling; levendgeborenen, overledenen en migratie per regio*. Den Haag: CBS, 2011
- Seinera, P., A. di Gregorio, R. Arisio et al. *Ovarian pregnancy and operative laparoscopy: report of eight cases*. Hum Reprod 1997;12:608-10.
- Bouyer, J., J. Coste, H. Fernandez et al. *Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases*. Hum Repr. 2002;17:3224-30.
- Odejimi, F., M.I. Rizzuto, R. Macrae et al. *Diagnosis and laparoscopic management of 12 consecutive cases of ovarian pregnancy and review of literature*. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16:354-59.
- Choi, H.J., K.S. Im, H.J. Jung et al. *Clinical analysis of ovarian pregnancy: a report of 49 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158:87-89.
- Paul, M., E. Schaff & M. Nichols *The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice*. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S34.
- Condous, G., D. Timmerman, S. Goldstein et al. *Pregnancies of unknown location: consensus statement*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:121-22.
- Ankum, W.M., B.W. Mol, F. van der Veen et al. *Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Fertil Steril 1996; 65:1093.
- Mol, B.W., W.M. Ankum, P.M. Bossuyt et al. *Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Contraception 1995; 52:337.
- Xiong, X., P. Buekens & E. Wollast *IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies*. Contraception 1995; 52:23.
- Gaudoin, M.R., K.L. Coulter, A.M. Robins et al. *Is the incidence of ovarian ectopic pregnancy increasing?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;70:141-43.
- Lehfeldt, H., C. Tietze & F. Gorstein *Ovarian pregnancy and the intrauterine device*. Am J Obstet Gynecol 1970;108:1005-09.
- Hallatt, J.G. *Primary ovarian pregnancy: a report of twenty-five cases*. Am J Obstet Gynecol 1982;143:55-60.
- Grimes, H.G., R.A. Nosal & J.C. Gallagher *Ovarian pregnancy: a series of 24 cases*. Obstet Gynecol 1983;61:174-80.
- Raziel, A., A. Golan, M. Pansky et al. *Ovarian pregnancy: a report of twenty cases in one institution*. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1182-85.
- Sandvei, R., E. Sandstad, J.A. Steier et al. *Ovarian pregnancy associated with the intra-uterine contraceptive device. A survey of two decades*. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:137-41.

17. Molinaro, A., K.T. Barnhart *Ectopic pregnancies in unusual locations*. Semin Reprod Med 2007;25:123-30
18. Tan, K.K., O.H. Yeo *Primary ovarian pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1968;100:240-49.
19. De Seta, F., E. Baraggino, C. Strazzanti et al. *Ovarian pregnancy: a case report*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:661-662.
20. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. *Richtlijn 'Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling'*. Utrecht: NVOG, 2001
21. Kadar, N., G. DeVore & R. Romero *Discriminatory HCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol., 1981;58:156-61.
22. Stein, M.W., Z.J. Ricci, L. Novak et al. *Sonographic comparison of the tubal ring of ectopic pregnancy with the corpus luteum*. J Ultrasound Med 2004;23:57-62.
23. Usifo, F., S. Thamban, I.O. Opemuyi et al. *Ovarian ectopic pregnancy*. J Obstet Gynaecol 2005;25:526-28.
24. Spiegelberg, O. *Zur kasuistik der ovarialschwangerschaft*. Arch Gyneakol 1878;13:73.
25. Sergent, F., F. Mauger-Tinlot, A. Gravier et al. *Ovarian pregnancies: reevaluation of diagnostic criteria*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:741-46.
26. Bontis, J., G. Grimbizis, B.C. Tarlatzis et al. *Intrafollicular ovarian pregnancy after ovulation induction/intrauterine insemination: pathophysiological aspects and diagnostic problems*. Hum Reprod 1997;12:376-78.
27. Chelmow, D., E. Gates & A.S. Penzias *Laparoscopic diagnosis and methotrexate treatment of an ovarian pregnancy: a case report*. Fertil Steril 1994;62:879-81.
28. Habbu, J., M.D. Read *Ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate*. J Obstet Gynaecol 2006;26:587-88.
29. Mittal, S., V. Dadhwal & P. Baurasi *Successful medical management of ovarian pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet 2003;80:309-10
30. Juan, Y.C., P.H. Wang PH, C.H. Chen et al. *Successful treatment of ovarian pregnancy with laparoscopy-assisted local injection of etoposide*. Fertil Steril 2008;90:1200.e1-2.

Samenvatting

De extra-uteriene graviditeit (EUG) gaat gepaard met relatief hoge eerstetrimestermorbiditeit en zelfs mortaliteit. 3% van de EUG's is gelokaliseerd op het ovarium. Herkenning van een ovariële EUG kan moeilijk zijn. De diagnose 'ovariële EUG' wordt vaak pas gesteld tijdens chirurgische interventie. Daarbij kan echter onduidelijk zijn of het daadwerkelijk om een EUG gaat. In het bijzonder een bloedende ovariële EUG is macroscopisch lastig te onderscheiden van een bloedend corpus luteum- of ovariumcyste. Het is daarom mogelijk dat onjuist de diagnose ovariële EUG wordt gesteld. Dit leidt tot een onnodige behandeling. In dit artikel beschrijven wij de diagnostiek en behandeling van drie patiënten bij wie tijdens laparoscopie een verdenking op een ovariële EUG ontstond. Bij geen van deze drie patiënten kon achteraf met zekerheid worden vastgesteld of het inderdaad een ovariële EUG betrof.

Trefwoorden

Extra-uteriene graviditeit, ovarium, diagnostiek, histologie

Summary

Ectopic pregnancies (EP) are related to relatively high first trimester morbidity and even mortality. Three percent of EP are localised on the ovary. The diagnosis of ovarian EP is complicated because in most cases it is discovered only during surgical intervention. Unfortunately, under certain circumstances the diagnosis of an ovarian EP can be difficult to

make. This is especially true in case of a bleeding ovarian EP when it is difficult to distinguish ovarian EP from a bleeding corpus luteum or bleeding ovarian cyst. This could lead to misdiagnosis with unnecessary treatment.

This article describes the diagnosis and treatment of three patients who underwent laparoscopy in due a suspicion of an ovarian EP. In retrospect, in none of these patients it could be determined whether or not an ovarian EP had been present.

Keywords

Ectopic pregnancy, ovary, diagnosis, histology

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen.

Auteurs

drs. Marianne A.C. Verschoor *ANIOS obstetrie en gynaecologie, Amphia ziekenhuis, Breda, thans arts-onderzoeker obstetrie & gynaecologie, AMC, Amsterdam*

dr. Sarah Schalekamp-Timmermans *AIOS obstetrie en gynaecologie, Erasmus MC, Rotterdam*

dr. Henk J. Vonsée *gynaecoloog, Amphia ziekenhuis, Breda*

Correspondentie

drs M.A.C. Verschoor, AMC H4-250
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam
t 020-5663757
e m.a.verschoor@amc.uva.nl