

Erfolgreiche Methotrexattherapie bei Tubargravidität

Fallbericht

Anamnese, klinischer Befund und Therapie

Bei der 40-jährigen Patientin (IV-Gravida, o-Para) war in der 6. Schwangerschaftswoche nach In-vitro-Fertilisation klinisch und sonographisch eine linksseitige tubare Schwangerschaft diagnostiziert worden. Es handelte sich bereits um die 3. Tubargravidität: 22 Monate zuvor war eine rechtsseitige Tubargravidität operativ per Salpingotomie, vor 14 Monaten eine linksseitige Tubargravidität erfolgreich mit Methotrexat behandelt worden.

Bei Diagnosestellung betrug der hCG (humanes Choriongonadotropin)-Wert im Serum 1642 IU/ml. Bei abfallenden hCG-Werten wurde zunächst ein exspektatives Vorgehen gewählt. Bei erneutem hCG-Anstieg in der 8.–9. Schwangerschaftswoche wurde dann ein interventionelles Vorgehen notwendig. Die Patientin entschied sich im aktuellen Fall zunächst wieder für die Option der medikamentösen Therapie. Es erfolgte die einmalige intramuskuläre Injektion von 90 mg Methotrexat (50 mg/m²). Im Verlauf der nächsten 26 Tage konnte dann ein adäquater Abfall des hCG-Werts im Serum (bis 23 IU/l) beobachtet werden, sodass ein erfolgreiches Ansprechen der Therapie vorlag.

Dann verstärkten sich allerdings die bereits bei Diagnosestellung vorhandenen linksseitigen Unterbauchschmerzen,

sodass am 39. Tag nach Methotrexatgabe die Indikation zur laparoskopischen Salpingektomie gestellt wurde. Die Indikation wurde zudem dadurch gestützt, dass die Patientin weitere reproduktionsmedizinische Therapien durchführen lassen wollte und der Eingriff das deutlich erhöhte Risiko für das erneute Eintreten einer Tubargravidität ausschalten sollte.

Intraoperativ zeigte sich die Tube bläulich-livide aufgetrieben, makroskopisch ähnlich dem Befund einer vitalen Tubargravidität. Bereits bei leichtem Anheben der Tube kam es zu einem nicht blutenden Einreißen der brüchigen und atrophnekrotischen Tubenwand.

Pathologisch-anatomische Befunde

Die Einsendung des Gewebes erfolgte mit der Angabe „Tubargravidität“. Makroskopisch zeigte sich eine 6 cm lange, im mittleren Bereich bis auf 2 cm Dicke aufgetriebene Tube. Die Tubenwand war (intraoperativ) eingerissen; hier trat aus dem Lumen braunes, bröckeliges Gewebe aus, welches auch dem Hauptpräparat beilag. Plazentazotten oder embryonale Bestandteile waren makroskopisch nicht erkennbar.

Aus dem aufgetriebenen Tubenteil wurden Querschnitte für die histologische Untersuchung entnommen. Dabei zeigte sich eine dilatierte Tubenwandung; im Lumen war Granulationsgewebe mit reichlichen Blutungsresiduen

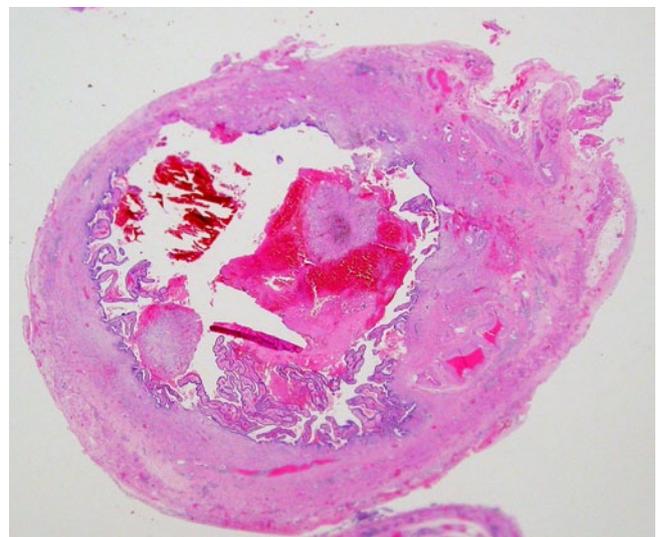


Abb. 1 ▶ Kompletter Querschnitt durch die Tube: Das Lumen ist fast vollständig durch Granulationsgewebe ausgefüllt (HE-Färbung, Übersichtsaufnahme)

U. Güth · G. Sartorius · E.C. Obermann
**Erfolgreiche
 Methotrexattherapie
 bei Tubargravidität**

Zusammenfassung

Pathologen sind mit den histologischen Merkmalen einer vitalen Tubargravidität gut vertraut. Sehr viel seltener werden vom Pathologen erfolgreich medikamentös behandelte Tubargraviditäten untersucht, da diese Patientinnen üblicherweise nicht operiert werden. Wir berichten über so einen seltenen Fall, in dem histologisch kein trophoblastäres Gewebe gefunden wurde. Intratubares Granulationsgewebe repräsentierte die durch die zytostatische Therapie zugrunde gegangene Gravidität.

Schlüsselwörter

Tubargravidität · Medikamentöse Therapie · Methotrexat · Trophoblast · Granulationsgewebe

**Successful methotrexate
 therapy of tubal pregnancy**

Abstract

Pathologists are well acquainted with the histopathologic features of a vital tubal pregnancy; however, tubal pregnancy successfully treated with medication is seen much less often, since these patients do not usually undergo surgery. We report a rare case of this type, in which no trophoblast tissue was found at histopathologic examination. Intratubal granulation tissue represented the remaining non-vital pregnancy tissue.

Keywords

Tubal pregnancy · Systemic treatment · Methotrexat · Trophoblast · Granulation tissue

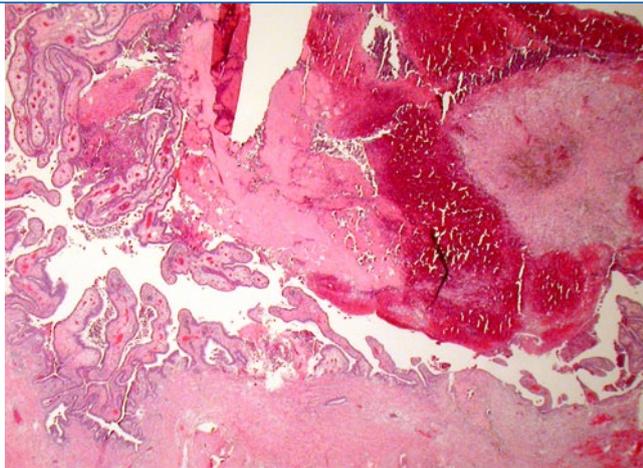


Abb. 2 ▶ Partiemer Querschnitt: Granulations- und Narbengewebe sind im Lumen im engen Kontakt zum Tubenepithel erkennbar (HE-Färbung, Vergr. 1,25:1, Ausschnitt)

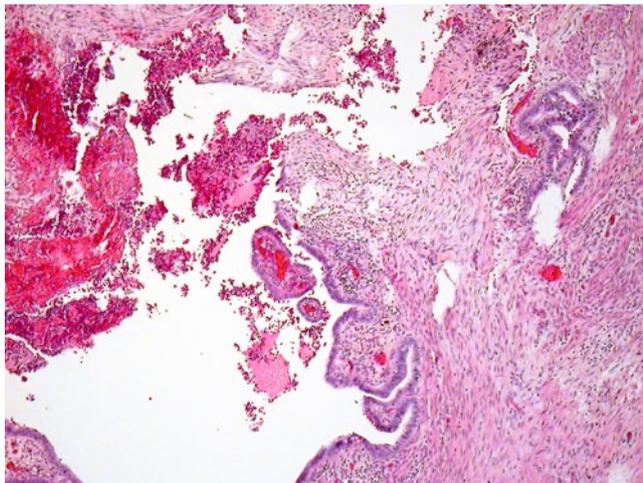


Abb. 3 ▶ Tubenwand: Granulations- und Narbengewebe haben das Tubenepithel partiell ersetzt. (HE-Färbung, Vergr. 5:1)

nachweisbar (■ **Abb. 1–4**). Plazentanteile oder embryonale Strukturen waren nicht erkennbar.

Hierauf erfolgte Rücksprache mit den klinischen Kollegen, welche jetzt über die stattgehabte Methotrexattherapie berichteten. Auch nach der folgenden vollständigen Einbettung des Materials ergab sich keine Befundänderung. Sogar immunhistochemisch mittels eines Antikörpers gegen β -hCG ließen sich keine Anteile des Trophoblasten identifizieren.

Diskussion

Bei der Behandlung einer Tubargravidität kommen 3 Therapieformen zur Anwendung:

- konservativ-expektativ,
- operativ (Salpingotomie oder Salpingektomie),
- systemisch-medikamentös mit Methotrexat [1, 2].

Das Zytostatikum Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, welcher die De-novo-Synthese von Purinen und Pyrimidinen inhibiert und damit in die DNA-Synthese und Zellproliferation eingreift. Seit den 1980er-Jahren wird Methotrexat in verschiedenen Therapieprotokollen (Einzeldosis vs. kombinierte Mehrfachdosen) erfolgreich in der Behandlung einer nicht rupturierten Extrauterinravidität eingesetzt [1]. Bei der Indikationsstellung zu einer systemisch-medikamentösen Therapie sollte der hCG-Wert im Serum <3000 IU/l betragen. Nach der Methotrexatapplikation erfolgen Kontrollen des Serum-hCG, bis das Schwangerschaftshormon nicht mehr nachweisbar ist. Dies ist bei einer erfolgreichen Therapie nach etwa 4 bis 6 Wochen der Fall. Die kumulativen Erfolgsraten bei der medikamentösen Behandlung der Tubargravidität liegen zwischen 77% (nach Einzeldosis) und 94% (nach bis zu 4 Applikationen; [2]).

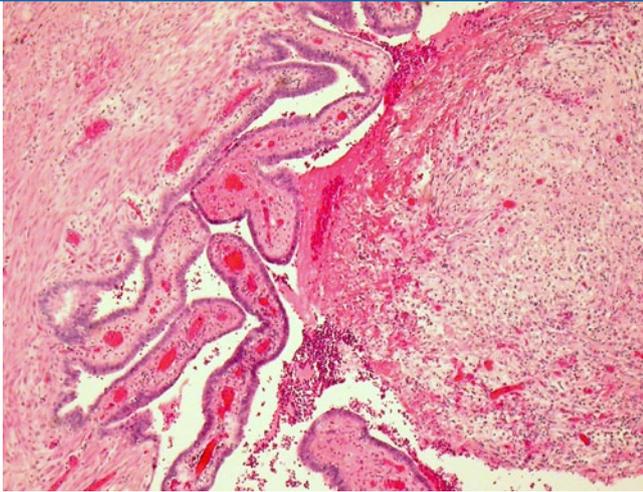


Abb. 4 ◀ Detailaufnahme: Im Wandbereich der Tube liegt Granulationsgewebe in unmittelbarem Kontakt zum Tubenepithel (HE-Färbung, Vergr. 20:1)

Pathologen sehen sich in der Praxis häufig mit der Diagnostik operierter, d. h. vitaler Tubargraviditäten konfrontiert [3]. Die histomorphologische Diagnostik einer erfolgreich medikamentös behandelten Tubargravidität erfolgt allerdings sehr selten, da die betroffenen Patientinnen üblicherweise nicht operiert werden. In diesen Fällen kann der Pathologe von dem Befund überrascht werden, vor allem wenn der Kliniker – was gelegentlich vorkommt – in seiner schriftlichen Anforderung die medikamentöse Therapie nicht aufführt. Wie immer, wenn pathologische Befunde und klinische Angaben nicht korrelieren, sollte der Pathologe mit seinem klinischen Kollegen Rücksprache halten.

Um eine vitale Tubargravidität sicher auszuschließen, muss die Tube komplett eingebettet werden. Bei fehlenden trophoblastären Anteilen kommt differenzialdiagnostisch ein Tubarabort in Frage. Beim Tubarabort sitzt die Gravidität im ampullären Anteil der Tube; dabei kann es zum intraabdominellen Abort in die freie Bauchhöhle kommen. Auch in diesen Fällen kann dann der Pathologe kein vitales Schwangerschaftsgewebe mehr nachweisen. In dem hier berichteten Fall handelte es sich aber um eine intramurale isthmische Tubargravidität. Bei dieser Form der Tubargravidität kommt es durch wachsende Trophoblastsprossen zu einer Aufreibung der Tubenwand. Die Destruktion der Tubenwand erfolgte erst im Rahmen der Operation. In dem berichteten Fall wurde das intratubare Trophoblastmaterial durch die zytotoxische systemi-

sche Behandlung vollständig durch Granulationsgewebe organisiert.

Fazit für die Praxis

Bei erfolgreich systemisch behandelten isthmischen Tubargraviditäten wird das Trophoblastmaterial durch die zytotoxische systemische Behandlung in Granulationsgewebe umgewandelt. Der Pathologe kann durch diese Residuen die korrekte Diagnose stellen. Die vorausgegangene systemische Therapie wird manchmal vom Kliniker nicht berichtet. Wenn klinische Angaben und pathologische Befunde nicht korrelieren, sollte der Pathologe mit seinem klinischen Kollegen Rücksprache halten.

Korrespondenzadresse

PD Dr. E.C. Obermann
 Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
 Schönbeinstr. 40, 4031 Basel
 Schweiz
 obermanne@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mol F, Mol BW, Ankum WM et al (2008) Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 14:309–319
2. Mello NM van, Mol F, Mol BW, Hajenius PJ (2009) Conservative management of tubal ectopic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23:509–518
3. Green LK, Kott ML (1989) Histopathologic findings in ectopic tubal pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 8:255–262

Deutsches Tuberkulose-Archiv Neuer Standort und Museum

Das 1995 von Dr. Robert Kropp gegründete Deutsche Tuberkulose-Archiv wurde von Fulda in die Thoraxklinik Heidelberg verlegt. Es umfasst über 6000 Monographien und Periodika, die vorwiegend aus dem 19. Jahrhundert und der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts stammen, als der Tuberkulose eine große medizinisch-ärztliche und gesundheitspolitische Bedeutung zukam. Das Archiv ist eine „Fundgrube“ für die medizinhistorische Forschung und kann zu diesem Zweck genutzt werden.

Dem Archiv ist eine Ausstellung angeschlossen, die als Tuberkulose-Museum bezeichnet werden kann. Nach Themengruppen gegliedert, vermitteln zahlreiche alte Fotografien, Grafiken und Sammlungsobjekte – verschiedene Pneumothoraxgeräte, originäre Liegen der Freiluftliegekur, „blauer“ und „brauner Heinrich“, Schirmbildbetrachtungsgeräte, alte Materialien der Tuberkulosefürsorgestellen, Hausordnungen der Heilstätten – einen Einblick in eine Krankheitswelt, die in den Industrieländern der Vergangenheit angehört. Dargestellt werden aber auch die aktuellen Aspekte der Tuberkulose, so die nach wie vor hohen Erkrankungsraten in Afrika und Asien und die steigenden Resistenzraten. Am 1. Dezember 2011 findet eine Eröffnungsveranstaltung statt. Die Arbeit im Archiv ist jetzt schon möglich, Anfragen werden beantwortet.

Ab Januar 2012 kann das Museum nach Anmeldung besucht werden.

*Quelle: Thoraxklinik Heidelberg,
www.thoraxklinik-heidelberg.de*