

Ciąża pozamaciczna u zwierząt

MICHAŁ DZIECIOŁ, ROLAND KOZDROWSKI, JAN TWARDOŃ, MICHAŁ SENZE*

Katedra i Klinika Rozrodu, Chorób Przeżuwaczy oraz Ochrony Zdrowia Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,
pl. Grunwaldzki 49, 50-366 Wrocław

*Vetus – Gabinet weterynaryjny, ul. Żaka 28, 51-640 Wrocław

Dzięcioł M., Kozdrowski R., Twardoń J., Senze M.

Extrauterine pregnancy in animals

Summary

Extrauterine pregnancy has been diagnosed in many species to date, but nevertheless it is a rare disorder. This disorder can occur as a tubal pregnancy or an abdominal pregnancy and can also develop as a primary or secondary form. In contrast to women, where the localization of an extrauterine pregnancy in the oviduct is most frequent, in farm animals the secondary, abdominal form, is predominant. This paper describes the relations between the types of ectopic pregnancy and species, propitious factors, consequences for females and for the embryo or fetuses developing out of the uterus.

Keywords: pregnancy, extrauterine pregnancy, tubal pregnancy, abdominal pregnancy

Ciąża pozamaciczna (CP) (ectopic pregnancy, extrauterine pregnancy) jest zaburzeniem stosunkowo rzadko diagnozowanym u zwierząt. Definiowana jest jako rozwój ciąży poza środowiskiem macicy (5). Takie uogólnione określenie lokalizacji zarodka lub płodu wynika z faktu, iż może ona być związana z różnymi narządami i strukturami znajdującymi się w jamie brzusznej. U ludzi ulokowanie ciąży poza jamą macicy jest przypadłością diagnozowaną od nieomal tysiąca lat (5). W związku z tym obecnie medycyna dysponuje dość obszerną wiedzą dotyczącą tej nieprawidłowości u kobiet. Jest to zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, iż ciążę pozamaciczną uważa się za jedną z najistotniejszych przyczyn śmierci ciężarnych kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (6, 15). Wyróżnia się dwa typy ciąży pozamacicznej: brzuszną oraz jajowodową. Dodatkowo przypadki ciąży pozamacicznej można zaklasyfikować jako pierwotną lub wtórną (3, 5).

U ludzi zdecydowanie częściej występuje ciąża jajowodowa (95-98% przypadków CP), przy czym w większości przypadków zarodek zagnieżdża się w bańce jajowodu (70-80%), następnie w cieśni (12-28%) oraz w pozostałych lokalizacjach, np. na jajniku (3, 15, 25). Przyczyn rozwoju ciąży jajowodowej upatruje się w zaburzeniach kurczliwości mięśniówki jajowodu, będących konsekwencją lokalnych zaburzeń endokrynologicznych bądź wynikających z silnego stresu (13). Ponadto istotną rolę w rozwoju CP jajowodowej odgrywają wrodzone lub nabyte, zwykle w wyniku urazu lub infekcji, stenozy blokujące transport zygoty (zachowana jest częściowo drożność umożliwiająca przedostanie się wielokrotnie mniejszych od komórki jajowej plemników).

Z ciążą pozamaciczną brzuszną ma się do czynienia w sytuacji, gdy zarodek/płód rozwija się w jamie brzusznej. Ciąża brzuszna pierwotna występuje wówczas, gdy na skutek fali antyperystaltycznych skurczów jajowodu bądź na skutek jego niedrożności zapłodniona komórka jajowa nie trafia do macicy, lecz wypada do jamy brzusznej i ulega implantacji na otrzewnej, sieci lub wątrobie, śledzionie, zewnętrznej części jajowodu czy macicy (22). Ten typ CP może również rozwinąć się w przypadku, gdy oocyt nie przechwycony przez fimbrie jajowodu dostaje się do jamy brzusznej i tam ulega zapłodnieniu (5). W przypadku CP wtórnej zarodek, a następnie płód początkowo rozwija się w macicy, po czym zwykle w wyniku urazu poprzez pękniętą ścianę macicy dostaje się do jamy brzusznej. O ile po pęknięciu macicy nie dojdzie do istotnego uszkodzenia wytworzonego wcześniej łożyska, możliwy jest dalszy wzrost płodu, aż do uzyskania pełnego rozwoju. Rozwój ciąży w jajowodzie również może spowodować pęknięcie i wtórne przedostanie się zarodka/płodu do jamy brzusznej, co jednak zwykle wiąże się z jego obumarciem.

Przedstawiony podział ciąży pozamacicznych opiera się na obserwacjach dotyczących tego typu nieprawidłowości występujących u kobiet. Niestety, stosowanie go *per analogiam* w stosunku do zwierząt wydaje się nieodpowiednie. Wiąże się to z zastrzeżeniami dotyczącymi możliwości występowania u niektórych zwierząt domowych ciąży pozamacicznej pierwotnej, jak i obserwacjami sugerującymi niemożność wystą-

pienia u nich spontanicznej ciąży jajowodowej (21). Pewnym wyjątkiem mogą być w tej kwestii małpy, u których kilkakrotnie opisano wystąpienie ciąży jajowodowej. Przypadki ciąży jajowodowej zanotowano, między innymi, u rezusa (*Macaca mulatta*), pawiana (*Papio hamadryas*) oraz koczkodana zielonego (*Cercopithecus aethiops*) (14). Informacje na temat ciąży jajowodowej u kłacz nie zostały, jak dotąd, wystarczająco udokumentowane i potwierdzone (29).

Niemożliwość rozwoju ciąży jajowodowej u zwierząt domowych związana jest ze specyficznymi uwarunkowaniami anatomiczno-fizjologicznymi, uniemożliwiającymi skuteczne zagnieżdżenie zarodka w jajowodzie (13). Jedną z przyczyn może być ograniczony pasaż wydzieliny gruczołów macicznych do jajowodu, co uniemożliwia powstanie odpowiednich warunków sprzyjających rozwojowi zarodka (5). Moore i wsp. (19) zaproponowali ponadto hipotezę sugerującą produkcję przez śluzówkę jajowodu królika czynnika zapobiegającego implantacji w jego obrębie. Występowanie takiego czynnika u innych zwierząt i brak jego obecności u kobiet sugerują również Pauerstein i wsp. (24). W przypadku ludzi oraz innych naczelnych jednym z elementów umożliwiających rozwój ciąży jajowodowej jest zarówno przepływ i mieszanie się płynów produkowanych w jajowodzie i w macicy, jak i stosunkowo mała wrażliwość zarodka na zmianę składu środowiska otaczającego go w okresie poprzedzającym implantację (5, 10-13). Kolejnym elementem odróżniającym zwierzęta hodowlane od człowieka w aspekcie możliwości występowania ciąży jajowodowej jest sugerowana przez Huntera (13) istotna rola endometriozy, które to schorzenie nie jest spotykane u zwierząt hodowlanych. Dostający się na skutek nieprawidłowej menstruacji do jajowodu fragment endometrium może ulec „zakotwiczeniu” i rozpocząć produkcję substancji charakterystycznych dla środowiska macicy, a tym samym ułatwić rozwój zarodka w obrębie jajowodu (13).

Podobnie jak w kwestii występowania u zwierząt domowych ciąży jajowodowej kontrowersje budzi również możliwość wystąpienia u tych zwierząt pierwotnej ciąży brzusznej. Zwolennicy tezy mówiącej o występowaniu tej patologii u zwierząt podnoszą jako argument doniesienia sugerujące taki właśnie typ CP zdiagnozowany klinicznie. Elementami mającymi świadczyć o pierwotnej, brzusznej lokalizacji ciąży mają być: brak blizny po pęknięciu ściany macicy oraz przypadki stwierdzenia CP u kotów poddanych wcześniej zabiegowi histerektomii (4). W tym ostatnim wypadku sugerowany przebieg zdarzeń miałyby polegać na wykonaniu zabiegu usunięcia macicy w kilka dni po kryciu, w wyniku czego zapłodniona komórka jajowa miałaby dostać się bezpośrednio do jamy brzusznej, a następnie tam się rozwijać.

Badacze podejmujący polemikę z autorami wyżej opisanych doniesień zwracają jednak uwagę na umiejętność bezbliznowego gojenia się macicy po rozerwa-

niu jej ściany. W przypadku stwierdzenia obecności martwego, w pełni rozwiniętego płodu u kotki z usuniętą macicą prawdopodobnym wydaje się przeoczenie w trakcie zabiegu histerektomii obecności płodu, który mógł znaleźć się w macicy podczas trwania poprzedniej ciąży (21).

Ponadto przeciwnicy teorii mówiącej o możliwości wystąpienia pierwotnej CP u zwierząt podnoszą argument, iż występowanie pierwotnej ciąży brzusznej u kobiet możliwe jest dzięki kilku czynnikom, które są charakterystyczne właśnie dla człowieka. Najistotniejszym elementem wydaje się typ łożyska. U człowieka występuje łożysko krwioskosmówkowe, które stanowi najbardziej „agresywny”, inwazyjny typ placentacji, co w przypadku ciąży pozamaciczej wydaje się kluczowe. U większości zwierząt domowych mała inwazyjność łożyska zdaje się przesądzać o niemożności rozwoju pierwotnej ciąży pozamaciczej. Spośród zwierząt domowych wyjątkiem wydają się tu gryzonie i zajęczaki, posiadające, podobnie jak człowiek, łożysko tarczowe, krwioskosmówkowe (8, 28). U zwierząt tych CP występuje stosunkowo często. W badaniach poświęconych CP u królika Segura (28) opisuje dwa przypadki CP, w których stwierdzono placentację pozamaciczną. Natomiast Gosden i Russel (8) relacjonują spontaniczną placentację w jamie brzusznej u szczura. W świetle tych rozważań zaskakujące wydaje się doniesienie Hedge (9), relacjonujące stwierdzenie w badaniu sekcyjnym krowy obecność w pełni rozwiniętego płodu oraz dobrze rozwinięte łożysko przytwierdzone do otrzewnej, przy jednoczesnym braku błon płodowych w macicy i braku blizny po jej ewentualnym rozerwaniu.

Jednakże zanim dojdzie do wytworzenia łożyska konieczne jest zaistnienie odpowiednich warunków pozwalających na rozpoznanie i utrzymanie ciąży przez organizm samicy. Utrzymanie się ciążki żółtego dzięki inhibicji PGF_{2α} uzyskiwane jest u przeżuwaczy głównie w wyniku wydzielania przez zarodek interferonu (IFN-τ), natomiast u świń dzięki wydzielanym przez zarodek estrogenom (27). U suk i kotek mechanizm odpowiedzialny za rozpoznanie ciąży nie został jeszcze dokładnie zbadany (23). W przypadku koni, elementem decydującym o rozpoznaniu ciąży jest obecność swobodnie przemieszczającego się zarodka wewnątrz jamy macicy (16, 27). Obecność zarodka w macicy jako niezbędnego warunku utrzymania ciąży wydaje się konieczna u wszystkich gatunków zwierząt gospodarskich (u świni niezbędna jest w 10. dniu ciąży obecność min. trzech zarodków). Ponadto w trofoblastach tych zwierząt (z wyjątkiem kłacz) nie stwierdzono, jak dotąd, produkcji gonadotropin, które podobnie jak hCG u kobiet oddziaływałyby luteotropowo i antyluteolitycznie.

W proces implantacji zaangażowanych jest wiele substancji, takich jak: cytokiny, hormony oraz enzymy, które odpowiadają za regulację takich procesów, jak: waskulinizacja, angiogeneza, immunomodulacja

(26, 27). Wymienione substancje rozumiane jako czynniki modulujące relacje zarodek–matka, wydzielane przez zarodek powodują odpowiednią reakcję ze strony organizmu matki. Większość badań poświęconych zagadnieniom regulacji tej osi skupia się na odpowiedzi *endometrium* na sygnały wysyłane przez znajdujący się w macicy zarodek. Okazuje się jednak, iż u kobiet również w przypadku ciąży pozamaciowej sygnał wysyłany przez zarodek może powodować analogiczną reakcję ze strony organizmu matki, jak w przypadku ciąży prawidłowej (30). Tkanka *endometrium* nie jest niezbędna do implantacji zygoty, niemniej implantacja poza macicą owocuje brakiem wytworzenia doczesnej, której to komórki w naturalnych warunkach biorą udział w odżywianiu zarodka. Ostatecznie, nawet pomimo rozpoczętego pozamaciowego rozwoju zarodka, możliwego dzięki pozamaciowej implantacji, ciąża pozamaciowa skazana jest prawie zawsze na obumarciu.

W tym kontekście interesującym zagadnieniem związanym z CP są losy płodu, które zależą od okoliczności wystąpienia CP, w tym od rodzaju CP, a przede wszystkim zaawansowania procesu. W większości przypadków rozwój ciąży poza jamą macicy prowadzi do śmierci zarodka lub płodu. W przypadku CP wtórnej obumarciu płodu jest wynikiem istotnego uszkodzenia łożyska lub całkowitego zerwania kontaktu pomiędzy płodem a łożyskiem. Konsekwencje tego mogą być różne. U zwierząt zwykle nie obserwuje się objawów klinicznych ze strony samicy noszącej w jamie brzusznej obumarte płody, które ulegają maceracji lub mumifikacji (2, 5, 28). Interesujące jest, iż samica dotknięta ciążą pozamaciową może zachować płodność. U zwierząt wielopłodowych możliwe jest odbycie normalnego, prawidłowego porodu i urodzenie zdrowego potomstwa w tej samej ciąży, podczas której doszło do wypadnięcia płodu, jak i podczas kolejnych ciąż (28). Związane jest to ze wspomnianą wcześniej możliwością łatwego i szybkiego, bezbliznowego gojenia się macicy. W przypadku zwierząt jedнопłodowych nie dochodzi do widocznych objawów porodu, a przenoszony płód obumiera. W nielicznych odnotowanych przypadkach stwierdzano towarzyszące CP ropomacicze i inne, silnie wyrażone objawy kliniczne lub jedynie niepłodność (7, 28). Odnotowano jednak również przypadki, w przebiegu których udało się odnaleźć i uratować żywy płód, znajdujący się poza macicą. Tak wyjątkowo pomyślne zakończenie możliwe było jednak, jak się wydaje, jedynie w sytuacji, gdy do wypadnięcia płodu przez pękniętą ścianę macicy dochodziło tuż przed lub w trakcie porodu (18).

Wyżej opisane konsekwencje wystąpienia CP, które są zdecydowanie różne u kobiet i u zwierząt, jak i znacznie rzadsze występowanie tej nieprawidłowości u zwierząt, są przyczyną innego podejścia lekarzy medycyny i lekarzy weterynarii do tego zagadnienia. Opisane na wstępie konsekwencje zagrażające życiu kobiety, u której stwierdzono CP, są oczywistą przy-

czyną daleko zaawansowanej diagnostyki tego schorzenia w medycynie ludzkiej. Uzyskanie szybkiej i pewnej diagnozy w przypadku podejrzenia CP u kobiety jest obecnie możliwe nie tylko dzięki rutynowym badaniom USG (ewentualnie w połączeniu z dynamicznym pomiarem stężenia hCG), ale również dzięki opracowanej przez Muellera i wsp. (20) metodzie polegającej na jednoczesnym określaniu we krwi kobiety poziomu trzech substancji. W skład badanej triady wchodzi: progesteron, naczyniowy czynnik wzrostu VEGF oraz PAPP A (pregnancy-associated plasma protein A). Znaczenie diagnostyczne dla ciąży pozamaciowej ma równoczesny pomiar poziomu wszystkich trzech substancji. Poziom PAPP A w trakcie ciąży pozamaciowej jest obniżony, podczas gdy zawartość VEGF rośnie. Niezwykle istotny jest fakt, iż wahania stężeń wszystkich trzech substancji są od siebie niezależne, co zapobiega w ogromnym stopniu uzyskiwaniu fałszywie dodatnich wyników, będących konsekwencją wahań stężeń pojedynczych czynników (np. VEGH rośnie w czasie hipoksji, zaś PAPP A pozostaje na bardzo niskim poziomie w 6.-7. tygodniu ciąży fizjologicznej). Według Muellera i wsp. (20), „potrójny test” charakteryzuje się bardzo dużą czułością (97,7%) oraz specyficznością (92,4%).

Pomimo faktu, iż CP zdiagnozowano u bardzo wielu gatunków zwierząt (1, 2, 8, 18), jej stosunkowo łagodny w większości przypadków przebieg oraz mała liczba odnotowywanych przypadków nie skłania do opracowywania specyficznych metod diagnostycznych, które mogłyby być powszechnie stosowane w medycynie weterynaryjnej. Nie można jednak wykluczyć, iż rzeczywista częstość występowania tej patologii jest znacznie wyższa niż podają statystyki. Rozpoznanie bowiem zwykle jest stawiane podczas laparotomii lub sekcji zwierząt. Badania Segury i wsp. (28) dowodzą, iż u niektórych gatunków zwierząt (króliki) zwiększenie ilości przeprowadzanych badań sekcyjnych powoduje istotny wzrost ilości odnotowywanych przypadków ciąży pozamaciowej. Można przypuszczać, iż w przyszłości, w miarę rozwoju technik medycznych i wdrażania praktyk służących wczesnemu rozpoznawaniu ciąży odsetek rozpoznawanych przyżyciowo ciąż pozamaciowych może wzrosnąć. Nie wykluczone również, że nowoczesne metody biotechnologiczne mogą przyczynić się do wzrostu odsetka stwierdzanych ciąż pozamaciowych. Zdaniem Segury i wsp. (28), właśnie wprowadzenie na szeroką skalę sztucznej inseminacji stało się przyczyną zwiększonej liczby odnotowywanych przypadków pozamaciowych ciąż w stadach królików hodowlanych (28 przypadków na 550 wykonanych sekcji). Ponadto do wzrostu liczby przypadków CP może przyczynić się stosowanie stymulacji hormonalnej. Taki efekt zaobserwowano u kobiet (16).

Istniejące rozbieżności w ocenie poszczególnych przypadków, jak i brak towarzyszących im szczegółowych badań (np. badania histopatologiczne łożyska)

oraz niewielka liczba badań dotyczących ciąży pozamacicznej u zwierząt sprawiają, iż przypadłość ta wciąż nie jest dostatecznie poznana.

Piśmiennictwo

1. Bosu W. T., Barker I. K.: An abdominal mummified fetus in a *Macaca assamensis*. J. Med. Primat. 1980, 9, 71-75.
2. Botcherby W. C.: Ectopic pregnancy in a cow. Vet. Rec. 1980, 106, 565-566.
3. Bouyer J., Coste J., Fernandez H., Pouly J. L., Job-Spira N.: Sites of ectopic pregnancy: a 10-year population-based study of 1800 cases. Hum. Reprod. 2002, 17, 3224-3230.
4. Carrig C. B., Gourley I. M., Philbrick A. L.: Primary abdominal pregnancy in a cat subsequent to ovariectomy. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1972, 160, 308-310.
5. Corpa J. M.: Ectopic pregnancy in animals and humans. Reproduction 2006, 131, 631-640.
6. De Cecco L., Capitanio G. L., Croce S., Forcucci M., Gerbaldo D., Rissone R.: Biology of nidation and ectopic implantation. Acta Eur. Fert. 1984, 15, 347-355.
7. De Nooy P. P.: Extrauterine pregnancy and severe ascites in a cat. Vet. Med. Small Anim. Clin. 1979, 74, 349-350.
8. Gosden R. G., Russell J. A.: Spontaneous abdominal implantation in the rat with development to full term. Lab. Anim. 1981, 15, 379-380.
9. Hedge D.: Extrauterine fetal development. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1989, 194, 1522.
10. Hunter R. H. F.: Function and malfunction of the Fallopian tubes in relation to gametes, embryos and hormones. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1977, 7, 267-283.
11. Hunter R. H. F.: Have the fallopian tubes a vital role in promoting fertility. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1998, 77, 475-486.
12. Hunter R. H. F.: Modulation of gamete and embryonic microenvironments by oviduct glycoproteins. Mol. Reprod. Develop. 1994, 39, 176-181.
13. Hunter R. H. F.: Tubal ectopic pregnancy: a pathophysiological explanation involving endometriosis. Hum. Reprod. 2002, 17, 1688-1691.
14. Jerome C. P., Hendrickx A. G.: A tubal pregnancy in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Vet. Pathol. 1982, 19, 239-245.
15. Kriebs J. M., Fahey J. O.: Ectopic pregnancy, Journal of Midwifery and Women's Health 2006, 51, 431-439.
16. Mac Dowell K. J., Sharp D. C., Grubaugh W., Thather W. W., Wilcox C. J.: Restricted conceptus mobility results in failure of pregnancy maintenance in mares. Biol. Reprod. 1988, 39, 340-348.
17. Mc Bain J. C., Evans J. H., Pepperell R. J., Robinson H. P., Smith M. A., Brown J. B.: An unexpectedly high rate of ectopic pregnancy following the induction of ovulation with human pituitary and chorionic gonadotropin. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1980, 87, 5-9.
18. Mitchell K. W.: Ectopic pregnancy in a ewe. Vet. Rec. 1989, 124, 498.
19. Moore G. D., Eddy C. A., Pauerstein C. J.: Rabbit endosalpinx inhibits implantation in vitro. Fert. Steril. 1992, 57, 902-907.
20. Mueller M. D., Raio L., Spoerri S., Ghezzi F., Dreher E., Briersinger N. A.: Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy. Fert. Steril. 2004, 81, 1106-1111.
21. Nack R. A.: Theriogenology question of the month. An ectopic fetus. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2000, 217, 182-184.
22. Nakamura Y., Muso A., Tokuyama O., Sumi T., Yamamasu S., Ishiko O., Ogita S.: Primary abdominal pregnancy associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 2004, 256, 233-235.
23. Niżański W., Dejneka G. J.: Rozpoznawanie ciąży u suk. Medycyna Wet. 1996, 52, 210-214.
24. Pauerstein C. J., Eddy C. A., Koong M. K., Moore G. D.: Rabbit endo-salpinx suppresses ectopic implantation. Fert. Steril. 1990, 54, 522-526.
25. Pisarska M. D., Carson S. A.: Ectopic pregnancy. Lancet 1998, 351, 1115-1121.
26. Saito S.: Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta. J. Repr. Immun. 2001, 52, 15-33.
27. Schafer-Somi S.: Cytokines during early pregnancy of mammals: a review. Anim. Reprod. Sci. 2003, 75, 73-94.
28. Segura P., Peris B., Martinez J., Ortega P. J., Corpa J. M.: Abdominal pregnancies in farm rabbits. Theriogenology 2004, 62, 642-651.
29. Thursby-Pelham R. H.: Mare scanning – possible ectopic pregnancy. Vet. Rec. 1992, 130, 500.
30. Zygmunt M., Mazzuca D. M., Walton J., Han V. K. M.: Local fetal signal is not required for maintaining IGFBP gene expression in the human decidua: evidence from extrauterine pregnancies. Mol. Hum. Reprod. 2000, 6, 959-965.

Adres autora: dr Michał Dzieciół, pl. Grunwaldzki 49, 50-366 Wrocław;
e-mail: michaldzieciol@wp.pl