

Leczenie zachowawcze *placenta increta* – przegląd piśmiennictwa

Conservative management of placenta increta: a review

Anna Kwaśniewska, Aleksandra Stupak

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 262–265

Streszczenie

Łożysko wrośnięte (*placenta increta*) jest efektem nieprawidłowej implantacji łożyska w głąb doczesnej lub w mięsień macicy. Jest stanem stosunkowo rzadko występującym w położnictwie, ale związanym z ok. 7-procentową śmiertelnością wśród rodzących. Ta patologia łożyska wikła wg różnych danych od 1/533 do 1/40 000 ciąż. W związku z rosnącą liczbą cięć cesarskich częstość powikłania typu *placenta increta* wzrasta. Patogeneza powstania łożyska wrośniętego jest wielowymiarowa i nadal nieznaną. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze stwarza istotny problem kliniczny. Rozpoznanie można postawić na podstawie obrazu klinicznego, badania ultrasonograficznego z wykorzystaniem kolorowego dopplera oraz rezonansu magnetycznego. Możliwość leczenia operacyjnego obejmuje histerektomię, ale również resekcję ściany macicy oraz okluzję tętnic macicznych. Leczenie zachowawcze polega na podawaniu metotreksatu wg różnych schematów dawek. Najnowsze metody polegające na stosowaniu mifepristonu, mizoprostolu i analogów hormonów uwalniających gonadotropiny wydają się być interesującą alternatywą. Ze względu na brak standardów postępowania klinicznego każda kwalifikacja do takiego typu leczenia powinna być rozpatrywana ostrożnie.

Słowa kluczowe: łożysko wrośnięte, patogeneza, rozpoznanie, leczenie zachowawcze

Summary

Placenta increta is an effect of abnormal implantation in decidua or in myometrium. This condition is rare in obstetrical practice but related with about 7% mortality among the parturient. The pathology of placenta complicates, according to different sources, 1/533 to 1/40000 pregnancies. In relation to an increasing number of caesarean sections the number of placenta increta is growing. The pathogenesis of placenta increta is multidimensional and still unknown. The diagnosis and treatment represent an important clinical problem. The diagnosis can be made on the basis of the clinical condition, ultrasound with Color-Doppler and magnetic resonance. The possibilities of operative treatment include hysterectomy as well as resection of the uterus wall and occlusion of uterine arteries. Conservative management relies on administration of methotrexate in different doses. The latest methods involving mifepristone, misoprostol and gonadotrophin-releasing hormone analogues are an extremely interesting alternative. Since there is no standard protocol of clinical treatment every qualification to this type of treatment should be considered carefully.

Key words: placenta increta, pathogenesis, diagnosis, conservative treatment

Łożysko wrośnięte (*placenta increta*), będące efektem nieprawidłowej i nadmiernej implantacji kosmków łożyska w głąb doczesnej lub w mięsień macicy, jest stanem stosunkowo rzadko występującym w położnictwie, ale bardzo często związanym z wysoką, ok. 7-procentową śmiertelnością rodzących kobiet [1]. Ta patologia łożyska wikła wg niektórych danych od 1/533 do 1/40 000 ciąż [2, 3]. Różnica w częstości wy-

stępowania wynika z różnych kryteriów rozpoznania (obraz kliniczny vs rozpoznanie histopatologiczne) oraz czasu przeprowadzenia badań.

W zależności od głębokości inwazji w myometrium rozpoznaje się: łożysko przyrośnięte (*placenta accreta*), gdy kosmki są w kontakcie z myometrium, ale do niego nie wrastają, łożysko wrośnięte (*placenta increta*), gdy kosmki wrastają w mięsień macicy, oraz łożysko prze-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, SPSK 1, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

rośnięte (*placenta percreta*), gdy kosmki przekraczają ścianę macicy i wrastają w narządy sąsiednie, najczęściej pęcherz moczowy.

W ciąży niepowikłanej częstość występowania łożyska wrośniętego to 0,1%. W związku z rosnącym odsetkiem cięć cesarskich występowanie tej patologii łożyska wzrosło 10-krotnie [4], a 20% przypadków *placenta increta* jest związanych z łożyskiem przodującym. Czynniki predysponującymi do wystąpienia łożyska wrośniętego oprócz łożyska przodującego są: cięcie cesarskie lub inny zabieg na mięśniu macicy, liczne porody, wyłęczkowania jamy macicy, również w połogu, przebyte stany zapalne macicy, poronienie septyczne, połogowe zapalenia endometrium, zespół Ashermana, endometrioza oraz wiek pacjentki [5]. Obecność blizny po cięciu cesarskim znacząco zwiększa odsetek występowania łożyska przodującego do 67% po 4 cięciach [6].

Patogeneza powstania łożyska wrośniętego jest wielowymiarowa i nadal nieznana. Proponowane hipotezy sugerują: 1) pierwotny niedobór doczesnej, 2) nieprawidłowy remodeling naczyń macicznych oraz 3) nadmierną inwazję trofoblastu z bezpośrednim przyczepem kosmków łożyskowych do myometrium.

W ciąży prawidłowej tętnice maczyno-łożyskowe przechodzą fizjologiczną przemianę z naczyń wysokooporowych niskoprzepływowymi w tętnice niskoporowe i wysokoprzepływowe. Uważa się, że nadmierne wniknięcie kosmków w doczesną może być mechanizmem kompensującym niewydolność krążenia maczyno-płodowego. Ponadto sugeruje się, że sam brak doczesnej nie jest wystarczającym czynnikiem aktywującym rozwój *placenta accreta*. Bodźcem aktywującym jest najczęściej obecność blizny na mięśniu macicy [7].

Objawy kliniczne najczęściej charakteryzują się masywnym krwawieniem w III okresie porodu lub trudnościami w oddzieleniu łożyska w IV okresie – tak przy porodzie fizjologicznym, jak i przy cięciu cesarskim. Występują również powikłania śród- i pooperacyjne: uszkodzenie pęcherza moczowego, przetoki i stany zapalne.

Rozpoznanie *placenta accreta*, *increta* czy *percreta* w okresie przedporodowym jest niezwykle ważne, wręcz kluczowe dla dalszego postępowania.

Rozpoznanie łożyska wrośniętego można postawić na podstawie obrazu klinicznego, badania ultrasonograficznego (USG) z wykorzystaniem kolorowego dopplera oraz rezonansu magnetycznego (RM). Weryfikacja diagnozy opiera się na badaniu histopatologicznym na podstawie braku doczesnej podstawnej oraz kosmków wrastających w mięśniówkę macicy [8].

Zdefiniowanie topografii i obszaru inwazji łożyska w macicę jest pomocne w planowaniu zabiegu operacyjnego [9].

W USG najczulszymi elementami diagnostycznymi są: lakuny łożyska o nieregularnym kształcie oraz turbulentny przepływ krwi przez nie podczas badania kolorowym dopplerem (pozytywna wartość predykcji-

na na poziomie 92%) oraz utrata hipoechogeniczności łożyskowej okolicy mięśnia macicy (czułość tej metody to 80%) [10]. Pozostałe objawy uważane są za mniej swoiste: zmniejszenie grubości lub brak myometrium pod łożyskiem, zmniejszenie grubości lub przerwanie hiperechogenicznej powierzchni maciczo-surowiczej pęcherza moczowego, obecność ognisk egzofitycznych, naciekanie łożyska na pęcherz moczowy [11]. Występowanie przynajmniej dwóch z tych objawów ma pozytywną wartość predykcyjną wynoszącą 86%. Przy użyciu sondy przezbrzuszej wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne wahają się od 2 do 25%. Doniesienia McEwinga [11] sugerują występowanie jeszcze jednego markera diagnostycznego łożyska wrośniętego: obrazu tzw. sera szwajcarskiego w obrębie mięśnia macicy w regionie *placenta accreta*, z minimalnym przepływem w kolorowym dopplerze.

Dokładniejszą i bardziej precyzyjną metodą w diagnostyce *placenta accreta*, *increta* i *percreta* jest RM, szczególnie, gdy badany obszar dotyczy tylnej ściany macicy.

Cechami charakterystycznymi w obrazach RM są: nieprawidłowe „wybrzuszenia” mięśnia macicy, heterogenność łożyska w obrazach T2-zależnych i obecność T2-zależnych ciemnych linii w obrazie wewnątrz łożyska szerzących się od podstawy do powierzchni łożyska [12] oraz pogrubienie i nieregularność myometrium, nieregularne masy tkankowe między macicą a pęcherzem moczowym [13].

Z badań biochemicznych na uwagę zasługuje oznaczenie kinazy kreatyninowej. Istnieją bowiem doniesienia o zwiększonym jej stężeniu w osoczu ciężarnych, spowodowanym uszkodzeniem mięśnia macicy przez wnikający trofoblast [14].

W przypadku rozpoznania *placenta increta*, *percreta* czy *accreta* możliwe są następujące procedury:

- 1) okotoporodowa histerektomia, szczególnie w przypadkach masywnego krwawienia z miejsca umiejscowienia łożyska na skutek „jatrogeennego” odklejenia łożyska,
- 2) poród płodu bez dotykania łożyska (nacięcie tylnej ściany macicy od dna w przypadkach, gdy łożysko jest wrośnięte w ścianę przednią) i pozostawienie łożyska *in utero*,
- 3) okotoporodowa histerektomia bez odklejenia i dotykania łożyska, po uprzednim wydobyciu dziecka, w przypadku gdy rozpoznanie zostanie postawione w czasie cięcia cesarskiego,
- 4) lokalna resekcja ściany macicy z wrośniętym łożyskiem i pozostawienie macicy,
- 5) lokalne wewnątrzmaciczne szwy „zetki” do utrzymania hemostazy w niewielkim obszarze „zajętym przez wrośnięte łożysko”,
- 6) obustronne balonowe okluzje tętnic biodrowych wewnętrznych przed elektrywnym cięciem cesarskim lub embolizacja tętnic macicznych [10].

W przypadku zachowawczego postępowania z *placenta increta* należy przyjąć następujące strategie: 1) nacięcie powłok w linii pośrodkowej od spojenia do 3 cm powyżej pępka, 2) klasyczne nacięcie mięśnia macicy od dna macicy na ścianie przedniej lub tylnej – w zależności od lokalizacji łożyska w celu bezpiecznego wydobycia dziecka, 3) podwiązanie pępowiny, 4) pozostawienie łożyska wewnątrz macicy, *in situ*, bez dotykania, 5) zszycie mięśnia macicy i powłok, 6) samoistne lub indukowane farmakologicznie wydalenie popłodu.

W 1986 r. Arulkumar i wsp. po raz pierwszy opisali metodę terapii zachowawczej. Badacze ci zastosowali 6 dawek metotreksatu po 50 mg co 2 dni i po 15 dniach w kontrolnym USG nie zaobserwowali resztek łożyska w macicy [16]. Mechanizm działania metotreksatu polega na zahamowaniu proliferacji tkanek trofoblastu. Drogi i dawki podawania metotreksatu wg różnych doniesień są różne: 1) 50 mg do żyły pępowinowej w trakcie cięcia cesarskiego, następnie w 3., 10. i 14. dobie połogu 50 mg domięśniowo [18], 2) dożylnie 50 mg co drugi dzień w 6 dawkach [16], 3) domięśniowo 0,3 mg/kg m.c. w 10 dawkach [17]. Leczenie najczęściej rozpoczynano w zerowej lub pierwszej dobie połogu i kontynuowano średnio przez 3–6 cykli. Nie we wszystkich przypadkach dało się uniknąć usunięcia macicy z powodu obfitego krwawienia [19]. Po zastosowaniu metotreksatu resztki łożyska były usuwane: 1) instrumentalnie [18], 2) wydobywane ręcznie [20] lub 3) następowało samoistne wydalenie podczas mikcji. W zależności od stanu klinicznego pacjentki stosowano profilaktykę antybiotykową. W przytoczonych wyżej przypadkach z piśmiennictwa wydaje się zachodzić zależność między wielkością zatrzymanego fragmentu łożyska a skuteczną dawką metotreksatu.

Istnieją również doniesienia o przypadkach pozostawienia łożyska w macicy, które wydalalo się samoistnie bez żadnego leczenia [1] lub pozostało w macicy w postaci zwapniałych guzków.

Obecnie czynione są próby znalezienia alternatywy dla leczenia metotreksatem. Główną przyczyną jest brak zgody pacjentek na leczenie ze względu na działania uboczne, niemożność karmienia piersią lub podwyższone markery stanu zapalnego. Ponadto nie ma standardowego protokołu postępowania leczniczego, a każdy przypadek jest traktowany indywidualnie.

Morgan i wsp. zastosowali 200 mg doustnego Mifepristonu, a następnie po 48 godz. Misoprostol w dawce 200 µg co 3 godz. do 5 dawek. W obu przypadkach doszło do samoistnego wydalenia resztek łożyska w ciągu 48 godz. [21]. Mifepriстон jest antagonistą receptora progesteronowego. Powoduje skurcze macicy, rozwieranie szyjki macicy uwrażliwia mięśniówkę na Misoprostol oraz ma działanie antyimplantacyjne i terminujące ciążę. Misoprostol jest analogiem prostaglandyny 1 (PGE-1) powodującym skurcze macicy i usunięcie łożyska. Kombinacja tych leków była skuteczna dla dwóch przypadków klinicznych.

Kolejną próbą zachowawczego leczenia łożyska wrośniętego było zastosowanie analogów GnRH. Zaobserwowano, że powoduje ono terminację ciąży u naczelnych. Jest to najprawdopodobniej spowodowane aktywacją układu immunologicznego przez wzrost produkcji komórek Th, NK oraz wzrost produkcji cytokin, które mogą wywierać efekt odrzucania ciąży (w tym przypadku łożyska). U pacjentki w 8. tygodniu po porodzie fizjologicznym ze względu na obfite krwawienie po zostawieniu części łożyska wrośniętego zastosowano 3-miesięczną kurację gosereliną (3,6 mg/miesiąc), uzyskując zatrzymanie krwawienia i brak obrazu resztek w macicy w badaniu RM [22].

Korzyścią leczenia zachowawczego jest zmniejszenie liczby histerektomii okołoporodowych, utraty krwi, ale także zachowanie narządu rodne. Opisywano przypadki ponownego zajścia w ciążę bez kolejnych patologii ze strony łożyska [3, 23, 24].

Powikłaniem, którego można się spodziewać przy zachowawczym leczeniu *placenta increta*, jest *endomyometritis*, występujące z częstością 15–30%. Doniesienie Timmermansa i wsp. wskazuje na wartość 18% [25]. Stąd wg wielu autorów postępowanie zachowawcze musi być związane z monitorowaniem stanu infekcji, profilaktyczną antybiotykoterapią, wsparte regularnymi badaniami obrazowymi oraz oceną spadku poziomu osoczowego beta-HCG.

Ze względu na brak standardów postępowania klinicznego każda kwalifikacja do takiego typu leczenia powinna być rozpatrywana ostrożnie.

Piśmiennictwo

- Engel K, Płonka T, Bilar M i wsp. Placenta łożyska wrośniętego – postępowanie zachowawcze. Opis trzech przypadków. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2009; 2: 72-5.
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1458-61.
- Cotter A, Benezra V, O'Sullivan MJ. Successful conservative management of placenta percreta with methotrexate. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 83.
- Rosen T. Placenta accreta and cesarean scar pregnancy: overlooked costs of the rising cesarean section rate. *Clin Perinatol* 2008; 35: 519-29.
- Choi SJ, Song SE, Jung KL, et al. Antepartum risk factors associated with peripartum cesarean hysterectomy in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 2008; 25: 37-41.
- Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 89-92.
- Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008; 29: 639-45.
- Kowalska-Jasiecka J, Ropacka M, Puroł M. łożysko wrośnięte u pierwiastki. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2009; 2: 67-71.
- Tong SY, Tay KH, Kwek YC. Conservative management of placenta accreta: review of three cases. *Singapore Med J* 2008; 49: e156-9.
- Chan BC, Lam HS, Yuen JH, et al. Conservative management of placenta praevia with accreta. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 479-84.
- Levine D, Hulka CA, Ludmir J, et al. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US and MRI imaging. *Radiology* 1997; 205: 773-6.
- McEwing RL. Prenatal diagnosis of placenta accreta: a new sonographic marker? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; 30: 554. DOI: 10.1002/uog.4718.

13. Lax A, Prince MR, Mennitt KW, et al. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magn Reson Imaging* 2007; 25: 87-93.
14. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 37-40.
15. Ophir E, Tendler R, Odeh M, et al. Creatine kinase as a biochemical marker in diagnosis of placenta increta and percreta. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1039-40.
16. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, et al. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 285-6.
17. Pinho S, Sarzedas S, Pedroso S, et al. Partial placenta increta and methotrexate therapy: three case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 221-4.
18. Mussali G, Shah J, Berck DJ, et al. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *J Perinatol* 2000; 5: 331-4.
19. Hays AM, Worley KC, Roberts SR. Conservative management of placenta percreta: experiences in two cases. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (2 Pt 2): 425-6.
20. Adair SR, Elamin D, Tharmaratnam S. Placenta increta; conservative management – a successful outcome. Case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 275-8.
21. Morgan M, Atalla R. Mifepristone and Misoprostol for the management of placenta accreta – a new alternative approach. *BJOG* 2009; 116: 1002-3.
22. Appiah-Sakyi K, Fatima Z, Anjum ZK. Gonadotrophin releasing hormone analogues for the management of placenta accreta: A novel concept. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 527-8.
23. Legros RS, Price FV, Hill LM, et al. Non surgical management of placenta percreta: a case report. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 847-9.
24. Kayem G, Pannier E, Goffinet F, et al. Fertility after conservative treatment of placenta accreta. *Fertil Steril* 2002; 78: 637-8.
25. Timmermans S, van Hof AC, Duvekott JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 529-39.