

Inngróin fylgja hjá sautján ára frumbyrju, meðhöndluð með metótrexat – sjúkratilfelli

Ágrip

**Berglind Þóra
Árnadóttir¹**
deildarlæknir

**Hildur
Harðardóttir¹**
fæðingar-
kvensjúkdómalæknir

**Bergný
Marvinsdóttir²**
röntgenlæknir

Sautján ára frumbyrja fæddi eðlilega hraustan dreng en eftir fæðingu kom í ljós inngróin fylgja. Stúlkán hafði ekki farið í aðgerðir á legi. Ákveðið var að meðhöndla stúlkuna með metótrexati (MTX) og reyna þannig að koma í veg fyrir legnám, sem annars er viðeigandi meðferð. Stúlkán þoldi meðferðina vel og á næstu níu vikum eftir fæðingu gengu fylgjuleifar niður í áföngum. Í kjölfarið sýndu myndgreiningarrannsóknir tómt leg. Þegar greiningin inngróin fylgja liggur fyrir er ráðlagt að gera legnám til að koma í veg fyrir lífshættulega blæðingu eða sýkingu. Lýst hefur verið sjúkratilfellum þar sem öðrum meðferðum er beitt til að forðast legnám og er MTX einn meðferðarkosturinn.

Inngangur

Viðgróin fylgja (placenta accreta) kallast það þegar fylgjufesting við leg er óeðlileg og skil vantar milli fylgju og legslímhúðar. Æðabelgskögur (chorionic villi) læsir sig í legvöðvann í stað þess að afmarkast af fellibelgsfrumum (decidua). Þegar æðabelgskögríð vex inn í legvöðvann telst hún inngróin (placenta increta) og ef það fer í gegnum legvegginn kallast það gegnumgróin fylgja (placenta percreta). Þessi óeðlilega fylgjufesting leiðir til þess að fylgjan losnar ekki eftir fæðingu barns og getur valdið lífshættulegri blæðingu. Óeðlileg fylgjufesting er ein helsta ástæða legnáms í kjölfar fæðingar. Viðgróin fylgja hefur orðið algengari samhliða fjölgun keisaraskurða (1). Um 1930 var tíðni viðgróinnar fylgju færri en eitt tilfelli fyrir hverjar 30.000 fæðingar og keisaraskurðir fátíðir en um 2000 var áætluð tíðni eitt tilfelli fyrir hverjar 2500 fæðingar (2). Í dag, þar sem tíðni keisaraskurða er komin í um 25%, er tíðni viðgróinnar fylgju 1:533 (1). Meinafræðirannsóknir sýna að um 79% eru viðgrónar fylgjur, 14% innvaxnar og 7% gegnumgrónar (3). Helsti áhættuþáttur fyrir óeðlilegri fylgjufestingu er fyrri aðgerð á legi en í kjölfarið verður óeðlileg fylgjufesting í örinu. Algengasta fyrri aðgerð er keisaraskurður og áhættan eykst með fjölda fyrri keisaraskurða.

Lykilorð: inngróin fylgja,
metótrexat.

ENGLISH SUMMARY

Árnadóttir BP, Harðardóttir H, Marvinsdóttir B

Case report - Seventeen year old primipara with placenta increta, treated with methotrexate

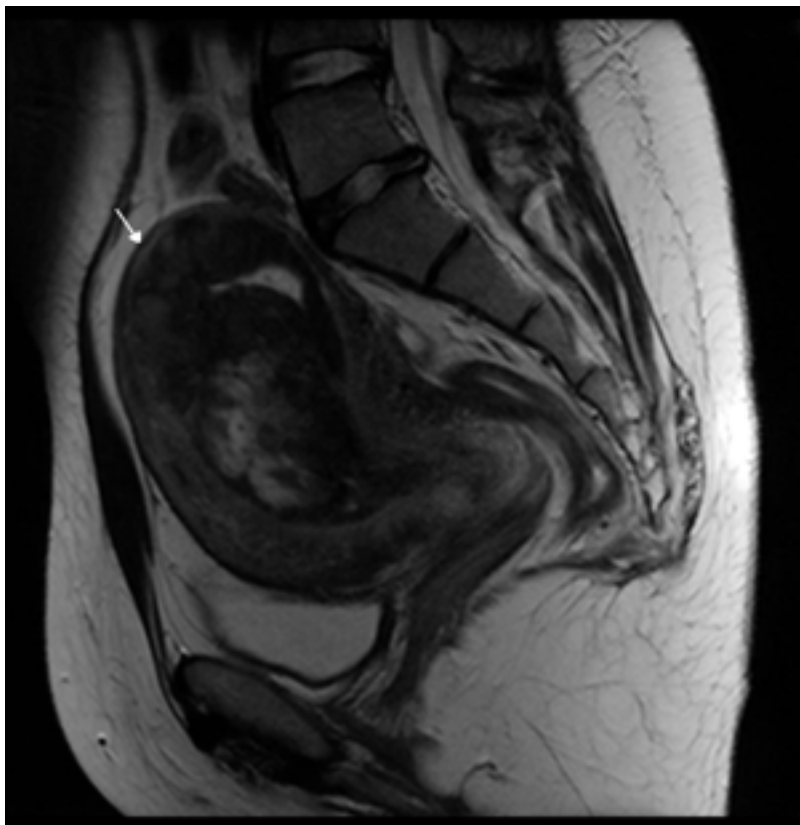
A seventeen year old girl in her first pregnancy had a normal vaginal delivery of a healthy male infant. Afterwards, the placenta was retained and subsequent MRI and ultrasound confirmed placenta increta. There was no history of prior uterine surgery. Conservative treatment with methotrexate was chosen in order to conserve the uterus. During the following nine weeks after birth remnants of the placenta were gradually expelled from the uterus. Subsequently MRI and ultrasound confirmed an empty uterus. When the diagnosis of placenta increta is confirmed the current recommendation is hysterectomy to prevent life threatening bleeding or infection. Conservative treatments have been described to avoid hysterectomy with methotrexate as being one of the options.

Key words: placenta increta, methotrexate.

Correspondence: Hildur Harðardóttir, hhard@landspitali.is

Einnig er sérstaklega aukið áhætta ef um fyrirsæta fylgju (placenta previa) er að ræða. Aðrar aðgerðir hafa einnig verið tengdar við viðgróna fylgju, svo sem útskaf frá legi og ef vöðvahnútar hafa verið fjarlægðir. Aldur móður >35 ára, fjölbyrja, samgróningar í legi (Asherman heilkenni) og vöðvahnútar í legi (myoma) eru einnig þekktir áhættuþættir (3). Hækkun á alfa-fetóprótíni í blóði móður hefur verið tengt við óeðlilega fylgjufestingu en slík rannsókn er sums staðar hluti af hefðbundinni mæðravernd, þó ekki hér á landi. Í meðgöngu er greining gerð með ómskoðun eða segulómun en fyrst og fremst þarf að hafa klínískan grun um ástandið, annars verður greining ekki ljós fyrr en eftir fæðingu barns þegar fylgjan situr föst. Með ómun og flæðisrannsókn (doppler) og einnig með segulómun er hægt að meta dýpt innvaxtar fylgju í leg en næmi og sértæki þessara rannsókna er um 85% (3). Með þessum rannsóknum er ekki alltaf

¹kvennasviði Landspítala
²myndgreiningu
Landspítala.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Hildur Harðardóttir,
Kvennasviði Landspítala
Hringbraut
101 Reykjavík
sími 543-3324
hhard@landspitali.is



Mynd 1. Inngróin fylgja (placenta increta). Segulómun í miðsagittal-sniði sýnir fylgju í legi inngróna í legvegg í efsta hluta legsins (sjá ör). Legveggur er heill og ekki merki um gegnumgróna fylgju (placenta percreta).

hægt að útiloka viðgróna fylgju með fullri vissu en ef grunur er um ástandið samhliða áhættuþáttum svo sem fyrri keisaraskurði og/eða fyrirsætri fylgju, er rétt að undirbúa konuna fyrir mögulegt legnám í kjölfar fæðingar með keisaraskurði. Í slíkum tilfellum er mikilvægt að hafa tvo vana skurðlækna, undirbúa aðgerð í samvinnu við svæfingarlækna, hafa blóð og blóðhluta tiltæka og ef til vill tiltækan búnað til blóðendurvinnslu (cell-saver) til að nýta blóð móður og gefa henni aftur, því búast má við miklu blóðtapi á skömmum tíma. Alvarlegir fylgikvillar í kjölfar mikillar blæðingar eru blóðstorkutruflanir, bráður lungnaskaði (ARDS), nýrnabilun og dauði (2).

Pegar sjúkdómsgreiningin viðgróin fylgja liggur fyrir og virk blæðing er til staðar er langoftast nauðsynlegt að fjarlægja leg til að stöðva blæðingu. Í völdum tilvikum, til dæmis ef um mjög unga móður er að ræða og að því tilskildu að blæðing sé ekki lífshættuleg, hefur verið lýst íhaldssamri meðferð við viðgróinni fylgju til að forða legnámi. Ein slík aðferð er notkun metótrexats (MTX). Við lýsum hér sjúkratilfelli þar sem MTX meðferð var gefin með góðum árangri í kjölfar greiningar á inngróinni fylgju hjá ungri frumbyrju.

Sjúkratilfelli

Um er að ræða sautján ára frumbyrju sem fæddi eðlilega eftir fulla meðgöngu. Móðirin er áður

hraust ung stúlka og hafði ekki farið í aðgerðir á legi. Eftir fæðinguna gekk fylgjan ekki niður og var stúlkan því flutt á skurðstofu þar sem reynt var að losa fylgjuna í svæfingu.

Fylgjan sat föst efst í hægra leghorninu og náðust aðeins litlir hlutar af henni niður. Ekki tókst að finna hefðbundin skil á milli fylgju og legveggs til að skræla fylgjuna frá. Eftir ítrekaðar tilraunir var ákveðið að hætta við aðgerð og ályktað að fylgjan væri inngróin í legvegginn (placenta increta). Heildarblæðing var þá áætluð um 1500 ml en í lok aðgerðar var góður samdráttur í legi og óveruleg blæðing frá legholi. Stúlkan var innlögð á sængurkvennadeild og gefin breiðvirk sýklalyf í æð í fyrirbyggjandi skyni. Daginn eftir mældist blóðrauði 79 g/L og í kjölfarið fékk hún 2 einingar af rauðkornaþykni. Pungunarhormónið β -hCG var mælt í blóði þremur dögum eftir fæðingu og reyndist vera 2858 U/L. Stúlkan lá inni í 13 daga eftir fæðingu og var úthreinsun frá legi allan tímann eðlileg og blæðing óveruleg. Segulómskoðun af legi sýndi fylgjuleifar og innvöxt fylgju nánast í gegnum alla þykkt legvöðvans (sjá mynd 1) og staðfesti þannig inngróna fylgju. Síðar var einnig gerð ómskoðun sem staðfesti niðurstöðu segulómunar. Vegna ungs aldurs, stöðugs ástands og eindreginna óska stúlkunnar um möguleika á áframhaldandi frjósemi var leitað leiða til að forðast legnám. Nokkrum svipuðum sjúkratilfellum hefur verið lýst þar sem MTX er notað til að flýta fyrir niðurbroti fylgju en kjörskammtastærð er óviss. Hér var ákveðið að gefa sambærilega skammta og notaðir eru við meðferð á æðabelgskrabbameini (choriocarcinoma). Gefið var 1 mg/kg af MTX í vöðva annan hvern dag í fjögur skipti og fólínsýra 0,1 mg/kg annan hvern dag á milli. Áframhaldandi meðferð var gefin tveimur vikum síðar og þá 10 mg MTX um munn í fimm daga og sá skammtur endurtekinn á tveggja vikna fresti þar til β -hCG í blóði hafði í tvígang mælst <1 U/L. Alls voru gefnir sex lyfjakúrar og fór β -hCG í blóði sífellt lækkandi. Sjö vikum eftir fæðingu var þéttni β -hCG í blóði ómælanleg. Eftirfylgni samfara lyfjameðferð fólst í vikulegum ómskoðunum og mælingum á blóðþéttni β -hCG. Ómskoðanir sýndu sífellt minni fylgjuvef í hægra leghorninu samfara lækkun á blóðþéttni β -hCG. Blæðing frá legi var óveruleg utan einn dag fjórum vikum eftir fæðingu og var stúlkan þá innlögð í sólarhring. Blæðing hætti fljótt og var talið að fylgjuvefur hefði gengið niður heima enda mældist fylgjan minni við ómskoðun í kjölfarið. Níu vikum eftir fæðingu gekk í tvígang niður fylgjuvefur án verulegrar blæðingar. Endurtekin segulómskoðun 12 vikum eftir fæðingu sýndi að nánast allur fylgjuvefur var horfinn (mynd 2). Á þessum tíma var stúlkan út-

skrifuð úr göngudeildarmeðferð og ráðlögð samsett getnaðarvarnarpilla. Tíðablæðingar hafa verið eðlilegar og komið á réttum tíma.

Umræða

Viðgróin (acreta), inngróin (incretta) og gegnumgróin (percreta) fylgja getur leitt til lífshættulegrar blæðingar og er því ráðlagt að gera legnám um leið og greining liggur fyrir. Lýst hefur verið þeim möguleika að skilja fylgju eftir í leginu ef blæðing dvínar. Þá getur sýkingarhætta verið aukin en margir fylgikvillar eru tengdir legnámi í kjölfar fæðingar auk þess sem erfitt getur reynst fyrir unga konu að missa legið og þar með framtíðarmöguleika til frekari barneigna. Ýmsum meðferðum hefur verið lýst til að koma í veg fyrir legnám þegar fylgjan er viðgróin. Oftast er um að ræða stök sjúkratilfelli þar sem meðal annars er lýst lokun á slagæðum til legs með æðaþræðingu (alls lýst um 35 tilfellum) eða brotnámi fylgjuvefs í legholsspeglun löngu eftir fæðingu (4). Einnig er lýst tilfellum þar sem inngróin fylgjuhlutinn er fjarlægður ásamt hluta legsins (5-6). Síðan eru tilfelli þar sem ekki er beitt sértækri meðferð en aðeins beðið átekta (7). Frönsk afturskyggn rannsókn frá 2004 bar saman tvær aðferðir við meðhöndlun á viðgróinni fylgju þar sem á fyrri tímabilinu var fylgjan fjarlægð en á seinna tímabilinu var fylgjan skilin eftir og beðið eftir að hún gengi niður sjálfkrafa. Alls voru 33 tilfelli og voru marktækt færri legnámstilfelli í seinni hópnum en fleiri tilfelli af sýkingum í legi (8). Þá hefur verið lýst tilfellum þar sem MTX er gefið sem meðferð við viðgróinni fylgju. Arulkumaran og félagar voru fyrstir til að lýsa vel heppnaðri notkun MTX við viðgróinni fylgju 1986 (9). MTX hindrar ensím sem hvatar myndun tetrahýdrófólats úr fólati sem er nauðsynlegt fyrir DNA myndun. Því eru vefir í hraðri frumuskiptingu næmastir fyrir áhrifum MTX. MTX hefur áhrif á fylgjuvef með því að draga úr æðaríki og leiðir þannig til niðurbrots. Næmi fylgjuvefs fyrir MTX hefur verið vel staðfest samanber notkun þess við utanlegspungun og æðabelgskrabbameini. MTX meðferð við viðgróinni fylgju hefur verið gagnrýnd þar sem fylgjuvefur eftir fæðingu er í niðurbroti en ekki í frumufjölgun (10). Engu að síður er notkun þess talin réttlætlanleg við þessar kringumstæður eins og sjá má af áður nefndum sjúkratilfellum. Lyfið getur einnig haft aukaverkanir á lifur og merg og má ekki nota samhliða brjóstgjöf. Mismunandi skammtastærðir og form hafa verið notuð með svipuðum árangri (11-14).

Þar sem svo fáum tilfellum hefur enn verið lýst og ekki eru til stórar rannsóknir á bestu meðferð er



Mynd 2. Segulómun í miðsagittalsniði sýnir eðlilegt leg (sjá ör) 12 vikum eftir fæðingu. Engin merki eru nú um fylgjuvef eða fylgjuleifar í legi.

ekki hægt að ráðleggja ákveðna meðferð umfram aðra. Einnig er óljóst hvort lyfjameðferð með MTX sé gagnlegri en að biða átekta eftir að fylgjan skili sér af sjálfdáðum.

Hér er lýst óvanalegu tilfelli af inngróinni fylgju hjá ungri konu án áhættuþátta þar sem greining kom ekki ljós fyrir en eftir fæðingu. Mörg tilfelli af viðgróinni/inngróinni fylgju greinast með þessum hætti, það er óvænt eftir fæðingu barns. Ef áhættuþættir eru hins vegar þekktir á meðgöngu og sterkur grunur er um viðgróna/inngróna fylgju fyrir fæðingu er mikilvægt að gera videigandi ráðstafanir fyrir fæðingu. Ákveða þarf fyrirfram hvort reyna eigi að halda leginu eða hvort gera eigi legnám strax í kjölfar keisarskurðar. Ef viðgróin/inngróin fylgja er staðfest fyrir fæðingu er íhaldssöm meðferð talin óráðleg og í raun tilraunameðferð. Ef það á engu að síður að freista þess að taka ekki legið er eftir fremsta megni forðast að skera í gegnum fylgjuna þegar barnið er sótt og legskurður gerður hátt á legi, ef þarf í stað hefðbundins skurðar þvert í neðri hluta legs. Eftir fæðingu barns er ekki gerð tilraun til að fjarlægja fylgjuna, enda myndi það aðeins valda blæðingu. Eftir um tvo mánuði er síðan reynt að fjarlægja fylgjuna og ef til vill gerð slagæðalokun til að minnka líkur á blæðingu. Almennt er mælt með fæðingu snemma, eða við 35-36 vikur, en líkur á blæðingu aukast eftir því sem líður á meðgönguna. Þegar ákveðið er fyrirfram að fjarlægja

leg strax eftir fæðingu (peripartum hysterectomy) er legskurður gerður með þeim hætti að fylgjan raskist sem minnst og legskurður lagður hátt á leg ef þarf. Til að lágmarka blæðingu er leginu svo lokað með fylgjuna til staðar og legnám gert í kjölfarið með hefðbundnum hætti.

Lokaorð

Hér er lýst inngróinni fylgju hjá ungri stúlku sem hafði enga áhættuþætti til staðar fyrir slíku ástandi. Inngróin fylgja getur valdið lífshættulegri blæðingu og því er mikilvægt að bregðast skjótt við þegar sjúkdómsgreining liggur fyrir. Í ljósi fjölgunar keisaraskurða á Íslandi sem annars staðar má búast við vaxandi tíðni viðgróinnar/inngróinnar fylgju. Ef greining er gerð fyrir fæðingu má lágmarka áhættu fyrir sjúkling með réttum undirbúningi en sjaldnast er hægt að forðast legnám.

Heimildir

1. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard J. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1458-61.

2. ACOG committee opinion. Placenta accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 77-8.
3. Resnik R. Diagnosis and management of placenta accreta. www.UpToDate.com, nóv. 2006
4. Hatfield JL, Brumsted JR, Cooper BC. Conservative treatment of placenta accreta. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 510-3.
5. Riggs JC, Jahshan A, Schiavello HJ. Alternative conservative management of placenta accreta. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 595-8.
6. Schnorr JA, Singer JS, Udoff EJ, Taylor PT. Late uterine wedge resection of placenta increta. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 823-5.
7. Kulkarni A, Draycott T. The use of serial betaHCG to plan surgical evacuation of retained placenta in a case of placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 295-7.
8. Kayem G, Goffinet F. Conservative Versus Extirpative Management in cases of placenta accreta. *ACOG* 2004; 104: 531-6.
9. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, Ratnam SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 285-6.
10. Kumolainen M. Two cases of placenta accreta managed conservatively. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 135-7.
11. Crespo R, Lapresta M, Madani B. Conservative treatment of placenta increta with methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 162-3.
12. 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.
13. Gupta D, Sinha R. Management of placenta accreta with oral methotrexat. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60: 171-3.
14. Morken N, Kahn J. Placenta accreta and methotrexat treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 248-50.

Grein móttækin 7.12.2007, samþykkt til birtingar 19.6.2008