

# TRATTAMENTO CONSERVATIVO DELLA PLACENTA ACCRETA: RUOLO DEL METHOTREXATE

**ROBERTO COROSU, RAFFAELLA TILLO**

*Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura.*

*Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Direttore Massimo Moscarini*

Indirizzo per corrispondenza: Prof. R.Corusu, Dott.ssa R.Tillo

Umberto I Policlinico di Roma, Viale del Policlinico 155-00161 Roma C.F. e P.IVA 05865511009

La **placenta accreta**, come la forma increta e percreta, costituisce una rara anomalia di adesione placentare alla parete uterina (1).

L'**incidenza** con cui viene osservata la placenta accreta attualmente varia dall' 1/7000 all'1/2000 casi nei diversi paesi (2), e senza dubbio risulta aumentata negli ultimi 50 anni (3), come effetto riflesso di un aumento del tasso d'incidenza del taglio cesareo (4), divenendo così una delle principali cause di emorragia primaria.

I principali **fattori di rischio** per la placenta accreta sono i seguenti (5):

- ✚ Progresso taglio cesareo (Clark et al. 1985; Wax et al. 2000);
- ✚ Multiparità;
- ✚ Aborti ricorrenti;
- ✚ Fumo di sigaretta;
- ✚ Placenta previa ( Reeder, Martin and Griffin, 1997).

In particolar modo, diversi studi (6) hanno dimostrato una forte associazione tra placenta previa e placenta accreta, stimando quest'ultima con una prevalenza del 5%-10% nelle donne con diagnosi di placenta previa (7). Altri fattori di rischio sui quali sussistono ancora dubbi includono un precedente intervento chirurgico sull'utero nonché un aumento dei livelli sierici materni di  $\alpha$ -fetoproteina ( Kupferminc et

al.1993; Zelop et al.1998) e di creatinin kinasi ( Ophir et al.1999) nel II trimestre di gravidanza (8). L' $\alpha$ -fetoproteina è una proteina di origine fetale che attraverso la barriera placentare entra nella circolazione materna: studiata per la prima volta nel 1956 da Bergstrand e Czar, la funzione dell' $\alpha$ -fetoproteina ancor oggi non è del tutto nota (25). Tuttavia, il suo dosaggio nel sangue materno rappresenta una delle principali metodiche per lo screening dei difetti del tubo neurale e non solo: elevati livelli di  $\alpha$ -fetoproteina sono stati riscontrati infatti anche in caso di gravidanza multipla, morte fetale, isoimmunizzazione, igroma cistico (26), nonché associati ad un maggior rischio di ritardo di crescita intrauterino, distacco intempestivo di placenta, placenta previa, placenta accreta (27). Diversi studi (28) hanno dimostrato che le donne con diagnosi di placenta previa nelle quali venivano riscontrati nel II trimestre di gravidanza elevati livelli di  $\alpha$ -fetoproteina avevano un più alto rischio di placenta accreta (29).

Di fondamentale importanza è la **diagnosi** precoce di placenta accreta che consenta una pianificazione delle strategie di intervento con il fine ultimo di optare, qualora ci siano le idonee condizioni, per un trattamento conservativo che preservi la fertilità della paziente, in alternativa all' intervento di isterectomia, che in caso di diagnosi di placenta accreta risulta ancor oggi l'intervento necessario, in grado di ridurre significativamente la mortalità materna ( 9).

Attualmente l'ecografia bidimensionale munita di Doppler o power eseguita per via vaginale rappresenta la tecnica diagnostica di scelta nel sospetto di placenta previa-accreta, avendo una sensibilità dell'82,4% ed una specificità del 96,8% ( Chou et al.) (10), valori quest'ultimi superiori a quelli riportati per la Risonanza Magnetica. ( Fig. 1).



Figura 1: *Immagine ecografica della placenta accreta.*(24).

La conferma della diagnosi è essenzialmente istologica ( Olds,London and Landewing, 2000) e si basa sull'assente o scarso sviluppo della decidua basale, che risulta completamente sostituita da tessuto connettivo lasso, in associazione con un diverso grado di infiltrazione dei villi (1) (Fig.2; Fig.3).

Figura 2

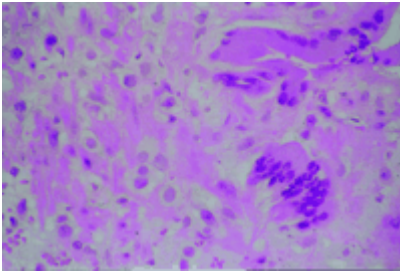


Figura 3

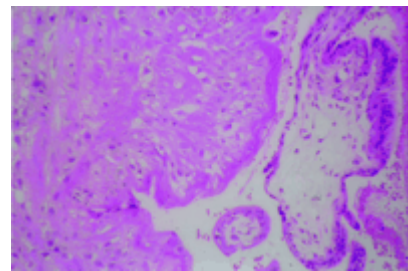


Fig.2;Fig.3: *Infiltrazione dei villi nel miometrio* (24).

### **Management conservativo della placenta accreta**

Il management conservativo della placenta accreta deve essere considerato in casi selezionati (11), allorquando la paziente è emodinamicamente stabile, il sanguinamento post-partum è minimo e c'è desiderio di preservare la fertilità. Le attuali Linee Guida ( RCOG Ottobre 2006) prevedono nell'ambito del management conservativo i seguenti step:

- **I STEP:** lasciare in situ la placenta ( l'area di fusione tra placenta e miometrio viene lasciata intatta al fine di ridurre al minimo il sanguinamento post-partum; se il sanguinamento è minimo, si lascia in situ la placenta e il cordone ombelicale viene tagliato);
- **II STEP:** profilassi antibiotica e somministrazione di ossitocina (14). ( la somministrazione di ossitocina per il controllo del sanguinamento post-partum in presenza di placenta previa-accreta non rappresenta una terapia da tutti sostenuta, per il fatto che l'efficacia di tale farmaco potrebbe risultare minima agendo sul segmento uterino inferiore, povero di fibre muscolari (13);

- **III STEP:** embolizzazione dell'arteria uterina a scopo profilattico o terapeutico e/o legatura dell'arteria iliaca interna (12) ( non viene indicata la legatura dell'arteria ipogastrica come intervento di routine in quanto nonostante molto efficace ai fini dell'emostasi, risulta di difficile esecuzione e il suo insuccesso potrebbe essere associato ad un danno dell'uretere (13)).
- **IV STEP:** terapia con Methotrexate (15). ( il methotrexate, allorchè la paziente non presenti sanguinamento attivo, può essere somministrato per via orale in due dosi, a distanza di 4 ore l'una dall'altra. Nella maggior parte dei casi la paziente espelle spontaneamente la placenta a distanza di sei ore dall'assunzione della prima dose di methotrexate) (16).

Il management conservativo della placenta accreta potrebbe rappresentare in qualche caso (17) una valida alternativa all'isterectomia ( che diviene ovviamente indispensabile in presenza di una cospicua emorragia in atto): è ancora in dubbio il reale beneficio che possa derivare dall'embolizzazione dell'arteria uterina nonché dalla terapia con methotrexate (11), entrambe da considerare secondo alcuni autori (19) unicamente terapie adiuvanti, che possono per lo più contribuire a prevenire una emorragia severa.

Il methotrexate è un immunosoppressore e un chemioterapico che agisce come antagonista dell'acido folico, interferendo con la sintesi della forma ridotta dell'acido folico stesso , con conseguente arresto della sintesi di DNA, RNA e proteine. La sua azione di blocco della replicazione cellulare è stata sfruttata con successo per il trattamento del coriocarcinoma, che risulta spesso essere una complicanza della mola idatiforme, conseguenza di una anomala ed abnorme replicazione dei villi coriali durante la placentazione. Tali evidenze hanno fatto supporre, pertanto, un possibile ruolo del methotrexate nel trattamento della placenta accreta lasciata in situ: l'azione del methotrexate potrebbe infatti accelerare il processo di degenerazione a cui dovrebbe andare incontro la placenta. Il suo impiego nell'ambito del trattamento conservativo della placenta accreta lasciata in situ fu descritto per la prima volta da Arulkumaran et al. nel 1986: il methotrexate assunto per via orale consentiva l'espulsione della placenta a distanza di 11 giorni dalla sua somministrazione. Tale trattamento, inizialmente indicato solo ed esclusivamente per quelle pazienti emodinamicamente stabili con scarsa emorragia post-partum, fu poi progressivamente reso possibile in un numero maggiore di casi, grazie all'introduzione di nuove tecniche di controllo di sanguinamento (20).

Successivi studi (21) hanno dimostrato inoltre che il methotrexate non agisce esclusivamente sulle cellule trofoblastiche, riducendone l'attività replicativa, ma esplica anche importanti effetti sulla neovascolarizzazione e sui fattori di crescita: nei casi trattati con methotrexate (21) è stato osservato infatti una riduzione del sanguinamento utero-placentare nonché una riduzione delle dimensioni della placenta, eventualmente seguiti da una completa degenerazione della stessa. Tuttavia, dal momento che la degenerazione placentare è un evento del tutto naturale, la terapia con methotrexate rappresenta per alcuni autori una scelta opinabile e non indispensabile per il trattamento della placenta accreta ritenuta: è quanto emerge dagli studi condotti da Matsumura et al. e riportato nelle Linee Guida (RGOG 2006). Tali studi dimostrano che la naturale storia della placenta accreta lasciata in situ consiste in una degenerazione della stessa con risoluzione spontanea tra la 10 e 24 settimana dal parto, come d'altronde indicato dalla riduzione progressiva dei livelli di  $\beta$ HCG (18).

## **Conclusioni**

Alla luce di quanto emerge dalle recenti evidenze cliniche e scientifiche e secondo quanto sostenuto dalle Linee Guida attuali, il management conservativo della placenta accreta lasciata in situ prevede la somministrazione del methotrexate nelle seguenti circostanze (22):

- ✓ Condizione emodinamicamente stabile della paziente;
- ✓ Incremento delle  $\beta$ -HCG;
- ✓ Persistente vascolarizzazione placentare con riduzione dell'indice di pulsatilità delle arterie uterine;
- ✓ Mancata involuzione placentare dopo le prime 72 ore dal parto.

Il methotrexate deve essere somministrato per via orale ad un dosaggio di 1mg/kg a giorni alterni per un totale di 4-6 dosi: l'eventuale diagnosi di neutropenia, trombocitopenia e/o disfunzione renale impone l'interruzione del trattamento. In caso, invece, di fallimento del trattamento dovrà essere necessariamente considerato un intervento di isterectomia.

Nella tabella n.1 sono riportati i vantaggi e gli svantaggi della terapia con methotrexate.

Tabella n.1 Vantaggi e svantaggi della terapia con methotrexate (22).

---

<b>VANTAGGI</b>	<b>SVANTAGGI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Preservare la fertilità della paziente</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Rischio emorragia ed intervento chirurgico urgente</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Riduzione della morbosità e della mortalità della paziente</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Rischio infezioni</b></li></ul>

---

**Concludendo**, possiamo affermare che la terapia con methotrexate come parte integrante del management conservativo della placenta accreta è una valida e ragionevole alternativa al trattamento chirurgico demolitore (23), nonostante l'esperienza clinica a tale proposito non sia ancora sufficientemente esauriente.

## Bibliografia

1. **Breen JL, Neubecker RT, Gregori CA, Franklin JE.** *Placenta accreta, increta and percreta. A survey of 40 cases.* Obstet Gynecol 1977;49:43-7.
2. **Charles A Armstrong, Steven Harding, Jan E Dickinson.** *Clinical aspects and conservative management of placenta accreta.* The Obstetrician and Gynecologist 2004;6:132-137.
3. **ACOG Committee Opinion No.266:Placenta accreta.** January 2002. Obstet Gynecol 2002;99:169-70.
4. **Oyelese, Yinka; Smulian, John C.** *Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa previa.* Obstetrics and Gynecology:April 2006; volume 107;issue 4:927-941.
5. **Inhab M. Usta, MD, Elie M. Hobeika, Antoine A., Gaby E. Gabriel.,Anwar H. Nassar.** *Placenta previa-accreta:risk factors and complications.* American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;vol 193, 3:1045-1049.
6. **Miller DA, Chollett JA, Goodwin TM.** *Clinical risk factors for previa placenta accreta.* Am J Obstet Gynecol 1997;177:210-4.
7. **Lee W., Lee VL., Kirk JS., Sloan CT, Smith RS, Comstok Ch.** *Vasa previa, prenatal diagnosis, natural evaluation and clinical outcome.* Obstet Gynecol 2000;95(4):272-576.
8. **Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR.** *Placenta accreta percreta increta;:a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein.* Obstet Gynecol 1992;80:693-4.
9. **Chanrachakul B, Chaturacinda K, Phuapradit W.** *Cesarean and postpartum Hysterectomy.* Int J Gynecol Obstet 1996;54:109-13.
10. **Finberg HJ, Williams JW.** *Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section.* J Ultrasound Med 1992;11:333-43.
11. **Timmermans S, Van Hof AC, Duvekot JJ.** *Conservative management of abnormally invasive placentation.* Obstet Gynecol Surv.2007;62:529-39.
12. **Clement D, Kayem G, Cabrol D.** *Conservative treatment of placenta percreta:a save alternative.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114:108-9.
13. **Yuh-Ming Hwu , Chie-Pein Chen , Hung-Sheng Chen , Tsung-Hsien Su .** *Parallel vertical compression sutures: a technique to control bleeding from placenta praevia or accreta during casarea section.* BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 112;10:1420-23.
14. **Taylor AA, Sanusi FA, Riddle AF.** *Expectant management of placenta accreta following stillbirth at term.* Eur J Obstet and Gynecol Reprod Biol 2001; 96: 220-2.

15. Courbiere B, Bretelle F, Porcu G, Gamere M, Blanc B. *Conservative treatment of placenta accreta*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32:549-54.
16. Deglin J, Vallerand A. *Davis's drug guide for nurses*. Philadelphia:F.A. Davis.
17. kayem G, Pannier E, Goffinet F, Grange G. *Fertility after conservative treatment of placenta accreta*.Fertil steril 2002;78:637-8.
18. Matsumura N, Inoue T, Fukuoka M, Sagawa N, Fujii S. *Changes in the serum levels of human chorionic gonadotrophin and the pulsatility index of uterine arteries during conservative management of maior placenta praevia accreta*. J Obstet Gynecol 2004;24:1-63.
19. G. Kayem, T. Shimitz, V. Tsatsaris, F. Goffinet, D. Cobrel. *Adherent placenta: new management options*. J Perinatal 2000; 20:331-4.
20. Tong SYP, Tay KH, Kwek YCK. *Conservative management of placenta accreta : review of three cases*.Singapore Med J 2008;49:e156.
21. Remco GW Nijman, Albert M, Jan G Aarnoudse. *Persistent retine placenta accreta:methotrexate treatment and Doppler flow characteristics*".BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology 2003; 109, 5:587-588.
22. Andrew F, Aviva Lee-perritz. *Management of placenta accreta*.OBJ management 2002;14:4-8.
23. Heiskanem N, Kroger J, Kainulainem S, Heinonem S. *Placenta accreta:un Treatment and MRI finding*. Am J Perinatal 2008;25:91-2.
24. Martin Höpker, Georg Fleckenstein, Wolfgang Heyl, Burkhard Sattler , Gunters Emons. *Placenta percreta in week 10 of pregnancy with consecutive histerectomy: a case report*. Human Reproduction, Vol. 17, No. 3, 817-820, 2002.
25. Norman A. Ginsberg, Marry Ellen Fausone, Malvin Gerbie. *Elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein associated with placenta accreta*. Journal of assistent Reproductiona and Genetics, Vol. 9 n.5 1992.
26. Mc Cool RA, Bombard AT, Bertholomew DA, Colhoun BC. *Unexplained positive/ elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein associated with placenta increta. A case report*.Reprod Med 1992;37(9):826-828.
27. Butler, Erin L, Dashe Jodi S, Raniu Ronald M. *Association between maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and adverse outcomes in pregnancies with placenta praevia*. American Journal of Obstetrics and Ginecology 2001;
28. Kupferminc MJ, Tamura RK, Wington TR, Glassemberg R, Socol ML. *Placenta accreta is associated with elevated maternal serun  $\alpha$ -fetoprotein*. Obstet Gynecol 1993;82(2):266-9.
29. Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD, Pauker S, Macmillan M, Benacerraf BR. *Placenta accreta/percreta/increta:a cause of elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein*. Obstet Gynecol 1992;80(4):693-4.

