

## EKSAGREGUOTA PLACENTOS VIETA: KLINIKINIS ATVEJIS

Dovilė Smetonienė<sup>1</sup>, Jelena Volochovič<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Akušerijos ir ginekologijos klinika,*

<sup>2</sup>*Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centras*

**Raktažodžiai:** eksagreguota placentos vieta, tarpinis trofoblastas, kraujavimas nėštumo metu.

### Santrauka

Eksagreguota placentos vieta – nepiktybinė patologija, kuriai būdinga tarpinio trofoblasto išplitimas endometriume normalioje placentos prisitvirtinimo vietoje. Dažniausiai diagnozuojama atsitiktinai tiriant savaiminių persileidimų ar nėštumų nutraukimų medžiagą. Apie klinikinę eigą žinoma mažai, iki šiol anglų kalba aprašyta vos keliolika šios patologijos atvejų. Tarp klinikinių pasireiškimų aprašoma negausus pasikartojantis tepimas kraujingomis išskyromis ar stiprus kraujavimas iš gimdos nėštumo metu, gimdos atonija ir gausus kraujavimas po gimdymo ar net pažeistos gimdos sienelės perforacija. Eksagreguotą placentos vietą būtina diferencijuoti nuo kitų gerybinių ir ypač paribinių ar piktybinių susirgimų, tokių kaip placentos vietos trofoblastinis navikas, epitelioidinis trofoblastinis navikas ir choriokarcinoma, kuriems reikalingi agresyvūs gydymo protokolai. Darbo tikslas: pristatyti šios retos, mažai kliniciams žinomos patologijos klinikinį atvejį ir išnagrinėti mokslinės literatūros duomenis. Metodas ir tyrimo medžiaga: pristatome retą eksagreguotą placentos vietą, nustatytą 18 savaičių nėščiai moteriai, klinikinį atvejį. Moteris atvyko dėl pasikartojančio gausaus gyvybei pavojingo kraujavimo iš genitalijų. Bendro aptarimo metu nutarta toliau nėštumo nebetęsti. Operacijos metu įtarus patologiškai prisitvirtinusių placentą, atlikta totalinė histerektomija be gimdos priedų pašalinimo. Histologinio tyrimo išvada – eksagreguota placentos vieta. Išvados: šis klinikinis atvejis rodo, kad esant kraujavimui iš gimdos nėštumo metu ir neradus kitos kraujavimo priežasties, būtina pagalvoti apie eksagreguotą placentos vietą. Šią nepiktybinę patologiją būtina diferencijuoti nuo kitų trofoblastinių ligų.

### Įvadas

Eksagreguota placentos vieta (EPV) – tai nepiktybinis trofoblastinis pažeidimas, kuomet negaurelinio tarpinio trofoblasto ląstelės plačiai infiltruoja endometriumą ir miometriumą, kraujagyslių sienelės normalioje placentos prisitvirtinimo vietoje [1]. Dažniausiai ši patologija diagnozuojama tiriant savaiminių persileidimų ar nėštumų nutraukimų medžiagą [6]. Retai sukelia kraujavimą nėštumo metu, gimdos atoniją ir gausų kraujavimą po gimdymo ar net pažeistos gimdos sienelės perforaciją [2,4]. Eksagreguota placentos vieta gali lydėti normalų nėštumą, ektočinį nėštumą, persileidimą, pūslinę išvisą [3]. EPV nesiejama su padidėjusia persistuojančios trofoblastinės ligos rizika, joks specifinis gydymas nereikalingas. Tačiau būtina diferencijuoti nuo kitų trofoblastinių pažeidimų, ypač paribinio piktybiškumo ir piktybinių, kuriems reikalingas agresyvus gydymas [1].

**Mūsų darbo tikslas:** pristatyti klinikinį atvejį ir išnagrinėti mokslinės literatūros duomenis apie šią retą akušerinę patologiją.

### Klinikinis atvejis

Nėščioji, 36 metų, greitosios medicinos pagalbos automobiliu atvežta iš Respublikinės Panevėžio ligoninės į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Akušerijos ir ginekologijos centrą dėl kraujavimo iš genitalijų. Nėštumas dešimtas, 18 savaičių. Šis nėštumas neplanuotas, paskutinių mėnesinių neatsimena, nėštumo laikas skaičiuojamas pagal pirmąjį ultragarsinį tyrimą 17 nėštumo savaitę. Praeityje vienas priešlaikinis savaiminis gimdymas (1999 metais) ir vienas savalaikis savaiminis gimdymas (2000 metais), septyni nėštumo nutraukimai.

Šis kraujavimo epizodas antras. Pirmą kartą kraujavo prieš 2 savaites, gydyta Panevėžio ligoninėje ir VULSK Nėštumo patologijos skyriuje. Įtariant gimdos kaklelio vėžį atlikta biopsija. Histologinis atsakymas: nespecifinis lėtinis aktyvus cervicitas. Kraujavimui sustojus išrašyta į namus. Pasikartojus gausiam kraujavimui (ligonės žodžiais apie vieną litrą) hospitalizuota į Panevėžio ligoninę pakartotinai.

Tamponuota makštis. Dėl ryškios mažakraujystės (Hb 61 g/l) atlikta dviejų vienetų eritrocitų masės transfuzija. Moteris pervežta į tretinio lygio VULSK tolimesniam ištyrimui ir gydymui.

Atvykus skundėsi bendru silpnumu. Bendra būklė vidutinė, hemodinamika stabili, AKS 128/75 mmHg, pulsas 82 kartai per minutę. Temperatūra 36,6° C. Vaisiaus širdies tonai ritmiški, aiškūs, 130 kartų per minutę. Gimdos tonusas normalus. Makštyje setonas.

Ištraukus makšties tamponą aktyvaus kraujavimo nestebėta. Apžiūrint makšties skėtikliais: makštyje negausios rusvos išskyros, gimdos kaklelis suformuotas, priekinės gimdos kaklelio lūpos kraujagyslių išsiplėtimas. Paimtas citologinis tyrimas į skystą terpę – atipinių ląstelių nerasta.

Atliktas bendras kraujo tyrimas: WBC  $9,4 \times 10^9/l$ , Hb 82 g/l, PLT  $118 \times 10^9/l$ , CRB 3,4 g/l. Echoskopiskai stebėta žemai prisitvirtinusi placenta, gimdos apatinio segmento ir gimdos kaklelio venų varikozė. Pilvo magnetinio rezonanso tomografijos duomenimis, placenta prisitvirtinusi gimdos užpakalinėje sienoje, nedidelis vingiuotų kraujagyslių tinklas ties apatiniu placentos kraštu greta gimdos kaklelio kanalo vidinės angos bei gimdos kaklelio priekinėje dalyje su kraujagyslių prolabcija link kaklelio kanalo.

Stacionare gausus kraujavimas kartojosi. Dėl pasikartojančio, gyvybei pavojingo kraujavimo konsiliumo nutarta toliau nėštumo netęsti. Operacijos metu įtarus patologiškai prisitvirtinusių placenta, atlikta totalinė histerektomija be gimdos priedų pašalinimo. Po operacijos moteris vieną parą gydyta RITS. Ketvirtą parą po operacijos patenkinamos būklės išrašyta į namus.

Operacijos medžiaga išsiųsta histologiniam ištyrimui.

Makroskopiškai: miometriumas su fibrozės pluoštais, subserozinis miomos mazgas 1,4x0,7x0,4 cm ir intramuralinis miomos mazgas 1,5x1x0,6 cm, placenta su centre prisitvirtinusia virkštele, vaisius be išorinių ir vidinių apsigimimo požymių.

Mikroskopiškai: miometriumą infiltruoja tarpinio trofoblasto ląstelės su gausia eozinofiliška citoplazma ir apvaliais branduoliais. Gausios daugiabranduolės ląstelės. Matomos hemoragijos, intravaskulinė tarpinio trofoblasto ląstelių invazija. Placentos choriono gaureliai vaskuliarizuoti ir edemiški, su tarpgaurelinėmis fibrino sancaupomis. Uždegiminės infiltracijos nėra. Mitozinio aktyvumo ir nekrozės nestebėta.

Histologinio tyrimo išvada: eksagreguota placentos vieta. Gimdos kaklelio mucininės cistos. Gimdos lejomios. Placenta, atitinkanti gestacijos amžių.

### Diskusija

Eksagreguota placentos vieta – tai nepiktybinis pažeidi-

mas, kuriam būdinga negaurelinio tarpinio trofoblasto gausi infiltracija į endometriumą, miometriumą ir kraujagyslių sienelės placentos prisitvirtinimo vietoje. Tipiškai ši patologija randama tiriant savaiminių persileidimų ar nėštumo nutraukimų medžiagą. Rečiau aptinkama normaliai besivystančiame nėštume ar po gimdymo.

Eksagreguotos placentos vietos ir normalios placentos vietos tarpinio trofoblasto ląstelių imunofenotipinis profilis identiškas [4]. Tarpinio trofoblasto ląstelės svarbios nėštumo palaikymui, pagrindinė jų funkcija yra pritvirtinti placenta prie motinos audinių [2]. Nėštumo pradžioje šios ląstelės infiltruoja atkrintančiąją plėvę, viršutinę dalį miometriumo, spiralines arterijas ir tai yra fiziologinis procesas, užtikrinantis motinos ir vaisiaus cirkuliaciją. Nėštumui augant ši infiltracija pamažu regresuoja. Taigi, kai tarpinio trofoblasto ląstelės plačiai ir gausiai infiltruoja gimdos raumeninį sluoksnį, neregresuoja, ši būklė ir vadinama EPV [1].

Pracityje šiai patologijai apibrėžti buvo naudojamas kitas terminas – sincitinis endometritas. Tačiau tai nėra nei uždegiminis procesas, nei apsiriboja endometriumu, dauguma ląstelių nėra sincitinės, todėl Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) įvedė EPV terminą [1]. Eksagreguota placentos vieta gali lydėti normalų nėštumą, ektopinį nėštumą, persileidimą, pūslinę išvisą [3].

Dažniausiai EPV – tai histologinė diagnozė, aptinkama tiriant pirmojo trimestro persileidimų ar nėštumo nutraukimų abazinę medžiagą, randama 1,6 proc. atvejų. Pranešimų apie šios patologijos klinikinę eigą labai mažai. Takebayashi ir kt. apžvelgė vienolika klinikinį atvejų, publikuotų per 24 metus – EPV diagnozuota pirmojo trimestro persileidimo, nėštumo nutraukimo, kaklelinio nėštumo, pūslinės išvisos atvejais, vaisiaus žūties 24-ą nėštumo savaitę ir išnešio to nėštumo atvejais. Devyniais atvejais EPV buvo matoma makroskopiškai: nuo 10 mm iki 45 mm mazgeliai, plokštelės, cistinės masės, polipoidiniai dariniai. Iš jų – penkiais atvejais kliniškai reikėsi negausus pasikartojantis teplojimas kraujingomis išskyromis arba trumpalaikiai gausūs kraujavimai, keturiais atvejais kraujavimo nebuvo. Likusiais dviem atvejais be makroskopinių pokyčių pasireiškė masyvus kraujavimas dėl gimdos atonijos po gimdymo, kurio nepavyko sustabdyti konservatyviomis priemonėmis. Pažeidimai rezekuoti cezario pjūvio operacijos metu dviem atvejais, likusiais devyniais atvejais atlikta histerektomija tikslu išvengti progresuojančios gestacinės trofoblastinės ligos ar sustabdyti gausų, nekontroliuojamą kraujavimą iš gimdos. Nors EPV apibūdinama labiau kaip normalaus fiziologinio proceso kraštutinis nei tikrasis pažeidimas ir dažniausiai diagnozuojama mikroskopiškai, daugumoje šių apžvelgtų atvejų buvo stebimas masės formavimasis [2].

EPV morfologinio vaizdo pagrindą sudaro vienbranduo-

lių implantacijos vietos tarpinio trofoblasto ląstelių masyvi infiltracija endometriume ir miometriume. Šios ląstelės sudarytos iš gausios eozinofilinės citoplazmos su hiperchrominiu, netaisyklingu branduoliu [4]. Taip pat EPV randamas įvairus skaičius daugiabranduolių ląstelių. Nors infiltracija yra gausi, bendras architektūrinis vaizdas nesutrikdytas: endometriumo liaukos, spiralinės arterijos apsuptos ląstelių, tačiau nepažeistos, lygiai taip pat miometriumo skaidulas skiria tarpinio trofoblasto ląstelių sudarytos stygos, lizdai ar pavienės ląstelės, be nekrozės [4]. Paprastai randami ir kiti nėštumui būdingi požymiai: hialinizuotos spiralinės arterijos, hipersekretuojančios liaukos, choriono gaureliai [2].

Kartais būna sunku, bet būtina EPV atskirti nuo kitos gestacinės trofoblastinės patologijos, kadangi skirtingi trofoblastiniai pažeidimai reikalauja skirtingo gydymo. EPV reikia diferencijuoti nuo placentos vietos mazgo (angl. *placental site nodule*), placentos vietos trofoblastinio naviko (PVTN, angl. *placental site trophoblastic tumor*), epitelioidinio trofoblastinio naviko (angl. *epithelioid trophoblastic tumor*), choriokarcinomos [1]. Tiksliai diagnozė nustatoma pagal morfologinius bruožus ir fenotipavimą. Sunkiausia EPV diferencijuoti nuo placentos vietos trofoblastinio naviko, ypač abrazinėje medžiagoje, nes abiejų šių pažeidimų tarpinio trofoblasto ląstelės citologiškai ir imunofenotipiškai panašios [2]. EPV būdingi klinikiniai nėštumo požymiai, be matomo darinio miometriume, tuo tarpu PVTN būdingas darinys miometriume, paprastai praėjus mėnesiams po gimdymo ar aborto. EPV tai paprastai mikroskopinis pažeidimas, stingantis mitotinio aktyvumo, sudarytas iš hialino masių atskirtų tarpinio trofoblasto ląstelių, su įsimaišiusia decidua ir choriono gaureliais. Priešingai, pažeidimas, kuriame nerandama choriono gaurelių, sudarytas iš tarpinio trofoblasto ląstelių susiliejančių masių, su aiškiais mitotinėmis figūromis priskiriamas placentos vietos trofoblastiniam navikui [3]. Daugiabranduolės ląstelės dažniau randamos EPV. Tais atvejais, kuomet yra ypač sunku atskirti šias dvi patologijas, ypač naudingas gali būti Ki-67 proliferacijos indeksas. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad branduolio žymens Ki-67 indeksas, naudojant Ki-67 specifinius (MIB-1) antikūnius, yra reikšmingesnis už mitotinį indeksą diferencijuojant EPV ir placentos vietos trofoblastinį naviką. Specifiškai, Ki-67 indeksas EPV atveju yra artimas 0 (<1 proc.), tuo tarpu PVTN atveju šis indeksas yra apie 10 proc. (14 proc. ± 6,9 proc.) [5].

EPV yra nepiktybinė patologija, išnykstanti po gimdos kiuretažo. Ji nesiejama su padidėjusia persistuojančios gestacinės trofoblastinės ligos rizika. Joks specifinis gydymas bei tolimesnis moters stebėjimas nereikalingas. Tais atvejais, kuomet EPV negalima patikimai atskirti nuo placentos vietos trofoblastinio naviko, rekomenduojamas kartotinis žmogaus

chorioninio gonadotropino (hCG) titrų sekimas [4].

### Išvados

Eksagreguota placentos vieta, tai histologinė diagnozė, nustatoma, kai implantacijos vietos tarpinio trofoblasto ląstelės plačiai išplinta endometriume ir miometriume ir tai galimai yra normalios nėštumo fiziologijos kraštutinė forma. Dažniausiai klinikinių simptomų nebūna, EPV nustatoma retrospektyviai. Retai sukelia kraujavimą nėštumo metu, gimdos atoniją ir gausų kraujavimą po gimdymo ar net pažeistos gimdos sienelės perforaciją. Minėtais atvejais, nenustačius kitos kraujavimo priežasties, reiktų pagalvoti apie EPV. Nors tai gerybinis trofoblasto pažeidimas, apie jį būtina žinoti ir diferencijuoti nuo kitų gerybinių ir ypač paribinių ar piktybinių ligų, tokių kaip placentos vietos trofoblastinis navikas, epitelioidinis trofoblastinis navikas ir choriokarcinoma, kuriems reikalingi agresyvūs gydymo protokolai.

### Literatūra

- Shetty A, Narasimha A, Jyalakshmi VJ. Exaggerated placental site reaction: case report of a rare benign trophoblastic lesion. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015;4(5):1647-1649.
- Takebayashi A, Kimura F, Yamanaka A, Takahashi A, Tsuji S, Ono T. et al. Exaggerated placental site, consisting of implantation site intermediate trophoblasts, causes massive postpartum uterine hemorrhage: case report and literature review. *Tohoku J. Exp. Med* 2014; 234, 77-82.
- Ozdemir O, Sari ME, Selimova V, Ilgin BU, Atalay CR. A case report of complete mole with co-existent exaggerated placental site reaction and review of the literature. *Niger Med J* 2014;55(2):180-2.
- Kadian ND, Singh S, Rajotia N, Dahiya K, Jain S, Malik R. Exaggerated placental site: a cause of postpartum collapse? *J South Asian Feder Obst Gynae* 2015;7(3):148-151.
- Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and MEL-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998;29(1):27-33.
- Jayakrishnan N, Jayakrishnan K. A placental dilemma: exaggerated placental site tumour. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016;5(7):2425-2427.

### EXAGGERATED PLACENTAL SITE: A CASE REPORT

**D. Smetonienė, J. Volochovič**

Key words: exaggerated placental site, intermediate trophoblast, bleeding during pregnancy.

#### Summary

Exaggerated placental site is a rare non-neoplastic trophoblastic lesion in which extravillous intermediate trophoblastic cells extensively infiltrate into the endometrium and the underlying myome-

trium. Most often, it is a histological diagnosis made after examination of uterine curettage specimens obtained after first trimester spontaneous or induced abortions. Rarely, the lesion may present as continuous blood spotting or short term active uterine bleeding in pregnancy or postpartum hemorrhage. It is important to differentiate this lesion from other gestational pathology as different trophoblastic lesions require different therapeutic approaches.

In a case of exaggerated placental site, no specific treatment or follow-up is necessary. It is not associated with increased risk of persistent gestational trophoblastic disease. We present a rare case of an exaggerated placental site reaction in an 18<sup>th</sup> week pregnant

woman. The woman experienced recurrent life-threatening vaginal bleeding. A decision was made by multidisciplinary team not to continue pregnancy. During operation, morbidly adherent placenta was suspected, thus total abdominal hysterectomy without bilateral salpingo-oophorectomy was performed. The histology revealed exaggerated placental site.

Correspondence to: [dovile@smetonis.com](mailto:dovile@smetonis.com)

Gauta 2017-10-30

---