

Diagnostyka przyczyn obumarcia płodu w trzecim trymestrze ciąży

Robert M. Silver, MD w imieniu Society for Maternal-Fetal Medicine

Pytanie. Dwudziestoczteroletnia pierworódka w 32 tygodniu ciąży przestała odczuwać ruchy płodu. Rozpoznano wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Jak należy diagnozować przyczynę obumarcia?

Odpowiedź. Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu (intrauterine fetal death, IUFD) definiowane jako śmierć płodu w lub po 20 tygodniu ciąży dotyczy jednej na 160 ciąż.¹ Blisko połowa przypadków następuje po 28 tygodniu ciąży i jest określana mianem zgonów późnych, którym najczęściej można zapobiec. W ciągu ostatnich 15 lat częstość późnych IUFD w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się o ponad 25%, natomiast częstość wczesnego obumarcia pozostała na dotychczasowym poziomie.

Pomimo istnienia wielu czynników ryzyka wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (otyłość, palenie tytoniu, cukrzyca, zaawansowany wiek matki, rasa czarna, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrastania płodu oraz nabyte i niektóre wrodzone trombofilie) większość narażonych na te czynniki kobiet rodzi żywe dzieci.^{2,3} Chociaż są one związane z patologią ciąży, to powszechnie nie są uznawane za faktyczną przyczynę obumarcia płodu. W każdym przypadku może istnieć wiele czynników ryzyka i więcej niż jedna bezpośrednia przyczyna obumarcia płodu. Kombinacja wielu czynników ryzyka, genów i wpływu środowiska może skutkować martwym porodem, podczas gdy działanie tylko jednego z wymienionych może nie mieć żadnego wpływu na stan płodu.

W celu lepszej kategoryzacji i identyfikacji przyczyn obumarcia płodu powstało wiele systemów klasyfikacyjnych.⁴ Niestety mimo rozległej diagnostyki bezpośrednia przyczyna często pozostaje niezidentyfikowana. Jest to szczególnie częste w sytuacji obumarcia płodu w trzecim trymestrze ciąży.

Nie można zatem przeceniać szczegółowej analizy przyczyn martwego porodu. Mimo że zdruzgotani rodzice początkowo mogą wątpić w celowość diagnostyki, która nie przywróci życia utraconemu dziecku, tego rodzaju ocena może przyczynić się do uspokojenia emocji i ukojenia bólu rodziców, szczególnie wtedy, gdy pozwala zidentyfikować przyczynę. Wykrycie powodu obumarcia płodu pozwala na oszacowanie możliwości powtórzenia się ryzyka, a w niektórych przypadkach pozwala zaplanować określone postępowanie położnicze, które może zwiększyć szanse na pomyślne zakończenie kolejnej ciąży.

Obecnie nie ma standardów postępowania diagnostycznego w obumarcu płodu, istnieją jednak pewne sugestie (tabela).^{2,5} W większości przypadków zaleca się zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe, autopsję poporodową oraz ocenę kariotypu. We wstępnej analizie danych klinicznych słusznie przypisuje się największe znaczenie stanom występującym często lub bardziej prawdopodobnym (np. ciężkie nadciśnienie, nieprawidłowości anatomiczne płodu lub wewnątrzmaciczne opóźnienie jego wzrastania) oraz tym, których obecność zwiększa prawdopodobieństwo kolejnego obumarcia (np. niewyrównana cukrzyca lub ciężkie nadciśnienie). Jeśli jednak nie stwierdza się pewnej przyczyny obumarcia, właściwe jest szersze spojrzenie na daną sytuację kliniczną.

We wszystkich przypadkach należy rozważyć badanie w kierunku przecieku płodowo-matczynego (np. test Kleihauera-Betkego) i ocenę obecności przeciwciał (jeżeli nie wykonano tego w ciąży). Czerwone krwinki płodu oraz matczyne przeciwciała utrzymują się w krwiobiegu matki przez wiele tygodni, zatem badanie pozostaje wartościowym źródłem informacji nawet po porodzie.

Wskazaniem do dodatkowych badań powinny być wstępne dane kliniczne i wyniki badań przeprowadzonych w indywidualnych przypadkach (patrz tabela).^{2,5} Jeżeli istnieją kliniczne dowody niewydolności łożyska (np. upośledzenie wzrostu płodu lub małowodzie) lub ciężki stan przedrzucawkowy, należy ocenić stężenie antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardioproteinowych oraz obecność dziedzicznej trombofilii w postaci mutacji czynnika V Leiden i mutacji genu protrombiny G20210A. Badania w kierunku niedoboru antytrombiny III lub białek C i S mogą dostarczyć cennych danych w przypadku występowania zakrzepicy w wywiadzie rodzinnym.

Badania serologiczne na obecność zakażenia parwowirusem B19 oraz zakażenia krętkiem bladym zalecane są w przypadkach, w których przyczyna obumarcia płodu nie jest oczywista, a szczególnie, jeśli towarzyszy mu obrzęk płodu. Skrining w kierunku pozostałych zakażeń (np. wirusami Coxsackie, adenowirusami, z grupy TORCH [toksoplazmoza, różyczka, cytomegalowirus, wirus opryszczki pospolitej]) nie jest szczególnie pomocny w przypadku braku szczególnych wskazań (np. histopatologicznych lub ultrasonograficznych oznak zakażenia cytomegalowirusem, takich jak zwapnienia wewnątrzczaszkowe) lub wewnątrzczaszkowe).

Dr Silver, professor, division chief, Maternal-Fetal Medicine Division, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City.

TABELA

Sugerowane elementy diagnostyki przyczyn obumarcia płodu w III trymestrze ciąży

Badania zalecane we wszystkich przypadkach^a

- Wywiad ogólny i położniczy
- Badanie przedmiotowe
- Poporodowe badanie anatomopatologiczne płodu
- Ocena makroskopowa i histopatologiczna popłodu
- Kariotyp martwego płodu/norowodka
- Badanie w kierunku przecieku maczyno-płodowego (test Kleihauera-Betkego)
- Skrining serologiczny w kierunku kiły (RPR lub VDRL)
- Ocena przeciwciał w surowicy matki (pośredni test Coombsa)

Badania zalecane w przypadku przesłanek klinicznych

- Badanie serologiczne w kierunku zakażenia parwowirusem (w klasie IgG i IgM)
- Antykoagulant toczniowy
- Przeciwciała antykardioliipinowe (w klasie IgG i IgM)
- Badanie w kierunku mutacji czynnika V Leiden
- Badanie w kierunku mutacji genu protrombiny G20210A
- Stężenie antytrombiny III oraz białek C i S^b

Badania o niepotwierdzonym znaczeniu, niezalecane jako rutynowa diagnostyka

- Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})
- Stężenie hormonów tarczycy
- Diagnostyka w kierunku zakażeń z grupy TORCH
- Posiew z tkanek popłodu

IgG — immunoglobulina G, IgM — immunoglobulina M, RPR — Rapid Plasma Reagin, TORCH — toksoplazmoza, różyczka, cytomegalowirus, wirus opryszczki pospolitej, VDRL — venereal disease research laboratory.

^aJeśli możliwe

^bJeśli udokumentowano niewydolność łożyska lub w wywiadzie rodzinnym stwierdza się zakrzepicę, należy określić stężenie białek C i S w surowicy nie wcześniej niż 6 tygodni po porodzie.

Zaadaptowano za Silver RM i wsp.⁵

Skrining toksykologiczny pod kątem przyjmowania narkotyków oraz w kierunku jawnej cukrzycy i chorób tarczycy jest wskazany w przypadku podejrzeń klinicznych, ale nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia TSH czy hemoglobiny glikowanej. W przypadku podejrzenia cholestazy wewnątrzwątrobowej ciężarnych pomoc może oznaczenie stężenia kwasów żółciowych (np. dezoksycholowego i chenodezoksycholowego) w surowicy matki.

Czy powinno się oznaczać kariotyp obumarłego płodu lub noworodka?

W każdym martwym porodzie zaleca się badanie kariotypu obumarłego płodu, ponieważ w 6-12% przypadków kariotyp jest nieprawidłowy.⁶ Wynik kariotypu może dostarczyć wskazówek dotyczących ryzyka po-

nownego obumarcia płodu. Prawdopodobieństwo nieprawidłowego kariotypu rośnie, jeśli obumarty płód wykazywał dysmorfie, nieprawidłowości anatomiczne, upośledzenie wewnątrzmacicznego wzrostu lub płód obumarł we wczesnej ciąży.

Jeżeli wzrastanie płodu było prawidłowe i w przedporodowej i okołoporodowej ultrasonografii nie stwierdzano wyraźnych wrodzonych wad rozwojowych, to ryzyko nieprawidłowości chromosomowych maleje (poniżej 2%), chociaż nadal stanowi to około 1 na 50 przypadków.

W przypadku obumarcia płodu amniopunkcja stanowi najlepsze źródło żywych komórek. Po porodzie źródłem żywych komórek dla potrzeb analizy chromosomowej jest fragment łożyska, szczególnie pobrany z miejsca przyczepu pępowiny. Inne tkanki, które mogą być źródłem żywych komórek przydatnych do ho-

dowli, to powięź, ścięgna, chrząstka oraz skóra karku.

Najlepiej, jeśli po zakończeniu oceny anatomopatologicznej martwego noworodka i popłodu fragmenty tkanek zostaną przekazane do laboratorium cytogenetycznego. Próbkę do badań genetycznych nie powinna być utrwalona w formalinie. Jeśli hodowla komórkowa się nie powiedzie, można wykluczyć aneuploidię, korzystając z metody porównawczej hybrydyzacji genomowej martwych tkanek.

Prawidłowy kariotyp nie wyklucza wszystkich potencjalnych przyczyn genetycznych obumarcia płodu. Do obumarcia płodu mogą prowadzić zespoły dziedziczne (np. niektóre letalne dysplazje przebiegające ze skróceniem kości długich) lub nieprawidłowości jednego genu (np. niektóre choroby spichrzeniowe glikogenu i hemoglobinopatie), co podkreśla znaczenie dokładnego zebrania wywiadu rodzinnego, szczegółowych badań ultrasonograficznych oraz potencjalnych korzyści wynikających z konsultacji genetycznych w przypadkach, w których etiologia martwego porodu pozostaje niewyjaśniona.

Kiedy należy rozważyć wykonanie autopsji okołoporodowej?

Autopsja okołoporodowa dostarcza nowych danych mogących pomóc w poradnictwie oraz modyfikować szacowanie możliwości powtórzenia się ryzyka w co czwartym, a nawet w co drugim przypadku martwego porodu.⁷ Autopsja okołoporodowa, często będąc jedną z najskuteczniejszych metod diagnostycznych, pozwala trafnie identyfikować przyczyny nieprawidłowego wzrostu płodu, wad wrodzonych płodu, problemów genetycznych, nieprawidłowości metabolicznych, niedotlenienia czy zakażenia. Anatomopatolodzy wyspecjalizowani w perinatologii dysponują specjalistyczną wiedzą w dziedzinie diagnostyki przyczyn obumarcia płodu. Centra anatomopatologiczne dysponujące wykwalifikowanym personelem często przyjmują martwe noworodki do szczegółowych badań.

Jeśli rodzice nie wyrażają zgody na badanie anatomopatologiczne, konieczna jest rozmowa na ten temat. Często można zminimalizować obawy rodziny, informując, jaki jest przebieg takiego badania. Jeżeli rodzina nadal nie wyraża zgody na badanie pośmiertne, można uzyskać niezbędne informacje o nieprawidłowościach budowy płodu na podstawie oględzin zewnętrznych, zdjęć rentgenowskich, obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego czy autopsji częściowej.²

Niezależnie od tego, czy rodzice wyrażą zgodę na badanie pośmiertne, czy nie, zaleca się przeprowadzenie oceny makroskopowej i anatomopatologicznej łożyska, błon płodowych i pępowiny, ponieważ te tkanki są cennym źródłem informacji o zakażeniu/zapaleniu, zakrzepicy, zawałach, zamknięciu pępowiny, odklejeniu łożyska oraz innych możliwych przyczynach obumarcia płodu i w razie potrzeby mogą stanowić materiał do badań genetycznych.

U ciężarnej z prawidłowym ciśnieniem krwi i prawidłowo wzrastającym płodem w stosunku do zaawansowania ciąży nastąpiło niewyjaśnione obumarcie płodu przed porodem. Badania wykazały dodatni wynik testu na obecność antykoagulantu toczniowego oraz umiarkowany wzrost miana przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG. Te wartości utrzymywały się w powtórnych oznaczeniach po 16 tygodniach. Jak należałoby postępować w następnej ciąży?

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome, APS) jest rzadką przyczyną obumarcia płodu. Pacjentka spełnia kryteria APS z uwagi na utrzymujące się dodatnie wyniki badań laboratoryjnych powtarzanych w odstępach przynajmniej 12-tygodniowych (zarówno stężenia antykoagulantu toczniowego, jak i przeciwciał

antykardiolipinowych IgM lub IgG bądź też przeciwciał przeciwko β 2 glikoproteinie I) oraz obumarciu płodu związane z jednym lub kilkoma z następujących stanów: zakrzepica, uprzednie niewyjaśnione obumarcie płodu, powtarzające się poronienia (3 lub więcej) lub ostra niewydolność łożyska.⁸ Temu zespołowi często towarzyszy wewnątrzmaciczne upośledzenie wzrastania płodu. W procesie poszukiwania przyczyny obumarcia prowadzonym w chwili stwierdzenia śmierci płodu nie można upatrywać szczególnego znaczenia, ponieważ diagnostyka *post factum* często nie pozwala na wyjaśnienie powodów niepowodzenia położniczego.

W sytuacji braku innych przyczyn obumarcia płodu należy w następnej ciąży zaproponować pacjentce postępowanie jak w zespole antyfosfolipidowym. Dotychczas nie ustalono jednak optymalnego sposobu leczenia.

Jeśli w wywiadzie nie stwierdzono zakrzepicy, eksperci zalecają profilaktyczne dawki heparyny (np. 7500 jednostek niefrakcjonowanej heparyny dwa razy na dobę) lub heparynę drobnocząsteczkową, np. 30 mg enoksaparyny dwa razy na dobę wspomaganą małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (np. 81 mg/24 h).⁹ Farmakoterapia jest bezpieczna, zwykle leczenie rozpoczyna się z chwilą potwierdzenia ciąży i kontynuuje przez cały jej przebieg.

Kobiety z rozpoznaniem APS i zakrzepicą w wywiadzie wymagają stałego leczenia przeciwzakrzepowego przez całe życie – również w czasie ciąży (np. enoksaparyna w dawce 1 mg/kg 2 razy na dobę). Dawkowanie w czasie ciąży jest nieznacznie większe i częstsze niż u kobiet nieciążarnych z uwagi na różnice farmakokinetyczne u ciężarnych.

Z powodu zagrożenia niewydolnością łożyska oraz możliwości wystąpienia towarzyszących powikłań właściwy jest wzmożony nadzór przedporodowy

(np. powtarzany test niestresowy lub profil biofizyczny począwszy od 32 tygodnia ciąży), ultrasonograficzne monitorowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu i ilości płynu owodniowego, począwszy od końca II trymestru ciąży do porodu.⁹

Jeśli stosowano leczenie heparyną drobnocząsteczkową, to w 36 tygodniu ciąży może się okazać konieczna zmiana na heparynę niefrakcjonowaną. Względnie krótki okres półtrwania heparyny niefrakcjonowanej pozwala na bezpieczne stosowanie znieczulenia przewodowego w trakcie porodu lub cięcia cesarskiego. Zasadne jest przerwanie profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie porodu i powrót do terapii 6 godzin po porodzie. W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w okresie połogu należy prowadzić profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej, lub warfaryny przez 6 tygodni po porodzie.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 2, February 2010, p. 38. Evaluation of a woman with a third-trimester fetal death.

PIŚMIENICTWO

1. MacDorman MF, Kirmeyer S. Fetal and Perinatal Mortality, United States, 2005. National Vital Statistics Reports. Vol. 57. No. 8. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.
2. ACOG practice bulletin no. 102: Management of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2009;113 (3):748-761.
3. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):153-167.
4. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, et al. Stillbirth classification—developing an international consensus for research: executive summary of National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2009;114 (4):901-914.
5. Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196 (5):433-444.
6. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol.* 2002;26(1):70-74.
7. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(6):915-920.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
9. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101(96):1333-1344.