

Wczesna postać ciężkiego opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu: diagnostyka i leczenie

Komisja ds. Publikacji, Towarzystwo Medycyny Matczyno-Płodowej, przy współpracy doktora Ahmeta Baschata, MD

Pytanie. *U 34-letniej pierwiastki w 28 tygodniu ciąży szacowana masa płodu wynosi około 500 g. Wiek ciążowy potwierdzono na podstawie badań ultrasonograficznych wykonanych w pierwszym trymestrze ciąży. Od czego należy zacząć diagnostykę u tej pacjentki?*

Odpowiedź. Zgodnie z definicją, ograniczenie wzrastania płodu (fetal growth restriction, FGR) występuje w sytuacji, w której szacowana masa płodu plasuje się poniżej 10 centyla dla danego wieku ciążowego.¹ Dla 28 tygodnia ciąży 10 centyl wyznacza masę równą 720 g, a zatem opisywany przypadek spełnia kryteria dla FGR.²

Przyczyną FGR może być wiele czynników, włączając matczyne (np. choroba naczyniowa), płodowe (np. aneuploidia, inne zespoły genetyczne, zakażenie) oraz łożyskowe (np. niewydolność łożyska).³ Taką diagnostykę różnicową należy wziąć pod uwagę w momencie rozpoznania FGR, a następnie wszystkie czynniki ponownie rozpatrywać podczas kolejnych wizyt, w zależności od stwierdzanego obrazu klinicznego. Określenie etiologii FGR może pomóc w dobraniu odpowiedniego postępowania klinicznego.

Należy przeanalizować możliwe matczyne przyczyny FGR, takie jak nadciśnienie tętnicze, toczeń rumieniowaty układowy, cukrzyca ze zmianami naczyniowymi, poważna sinicza

choroba serca, palenie tytoniu, używanie narkotyków, niedożywienie, zły status ekonomiczny oraz bardzo młody lub zaawansowany wiek ciężarnej.

W badaniu ultrasonograficznym, które powinno być wykonane ze szczególną dokładnością, należy skoncentrować się na poszukiwaniu ewentualnych wad płodu, sznura pępowinowego oraz łożyska. Ocena biometryczna płodu powinna obejmować pomiary kości długich. Niezależnie od dużych wad rozwojowych płód należy ocenić również pod kątem ultrasonograficznych markerów aneuploidii oraz zakażenia.

W przypadku stwierdzenia prawidłowego obrazu czterech jam serca oraz uwidocznienia prawidłowych dróg odpływu, przy braku innych wad lub znanych czynników ryzyka, badanie echokardiograficzne zazwyczaj można pominąć. Należy określić objętość płynu owodniowego. W celu wykrycia nieprawidłowego zwiększenia oporu przepływu naczyniowego wskazane jest badanie dopplerowskie przepływu w tętnicy pępowinowej (umbilical artery, UA).⁴ Ponieważ związek FGR z wrodzoną trombofilią nie został udowodniony, nie ma też dowodów na to, aby jej leczenie przynosiło jakiegokolwiek korzyści,⁵ diagnostyka w tym kierunku nie jest zalecana.

Po wstępnej ocenie należy poinformować pacjentkę i jej rodzinę o wynikach badania. Sposób konsultacji będzie zależał od uzyskanych wyników badań (rycina). Należy zachować daleko posuniętą ostrożność w formułowaniu definitywnych przyczyn FGR, gdyż większość badań nieinwazyjnych nie pozwala na ustalenie ostateczne-

go rozpoznania. Większość przypadków FGR spowodowana jest czynnikami konstytucjonalnymi, co oznacza zdrowy, prawidłowo rozwijający się płód, mniejszy w porównaniu do populacji.

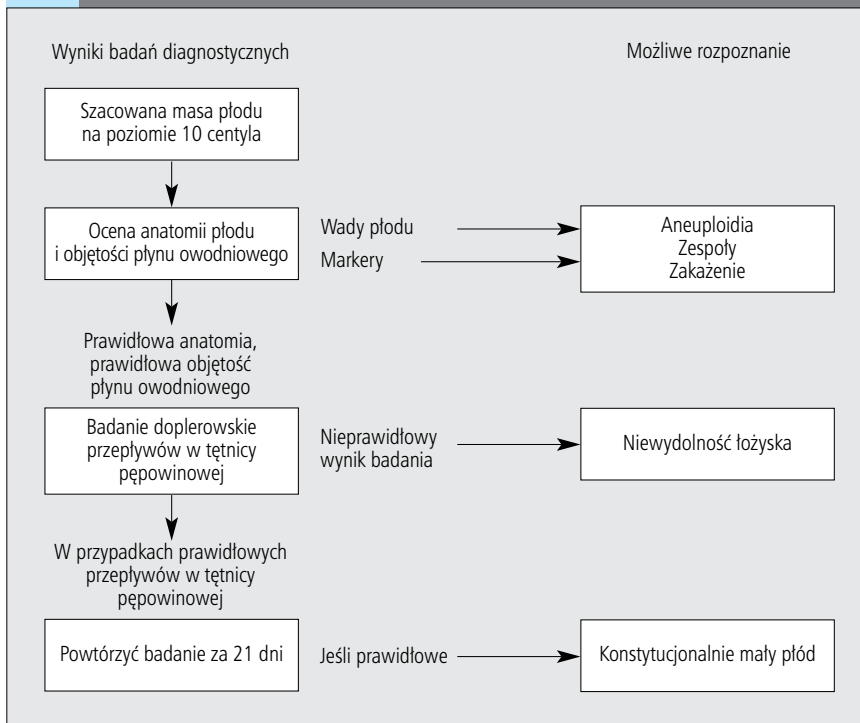
Płody konstytucjonalnie mniejsze charakteryzuje prawidłowa budowa anatomiczna, prawidłowa objętość płynu owodniowego oraz prawidłowe przepływy krwi w tętnicy pępowinowej. U matek takich dzieci zwykle nie stwierdza się czynników ryzyka, a jedno lub oboje z rodziców często cechuje niski wzrost lub mała masa urodzeniowa.

Cechą najbardziej charakterystyczną dla FGR spowodowanego niewydolnością łożyska są nieprawidłowe parametry przepływu w tętnicy pępowinowej. Wady rozwojowe u płodu oraz obecność miękkich markerów powinny nasuwać podejrzenie aneuploidii u dziecka, chociaż należy pamiętać, że w przypadku FGR prawidłowa anatomia płodu i nieprawidłowe badanie dopplerowskie nie wykluczają aneuploidii. W takiej sytuacji należy zaproponować rodzicom amniopunkcję z oceną kariotypu płodu i omówić z nimi ryzyko oraz korzyści związane z badaniem. Warto przeanalizować wcześniej ryzyko aneuploidii, opierając się na dotychczas stwierdzanych nieprawidłowościach.

Ogólnie częstość występowania ograniczonego mozaicyzmu łożyska w przypadku idiopatycznego FGR szacowana jest na około 15%, jednak amniopunkcja nie jest badaniem umożliwiającym stwierdzenie tego rodzaju patologii.⁶ Obraz kliniczny nie upoważnia jednak do wykonywania

Dr Baschat, professor, obstetrics, gynecology, and reproductive sciences, Division of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences and Maternal/Fetal Medicine, University of Maryland Medical Center, Baltimore.

RYCINA. Schemat diagnostyczny ograniczenia wzrastania płodu



Rycina przedstawia drzewo decyzyjne wykorzystujące ocenę anatomii płodu, objętość płynu owodniowego oraz badanie dopplerowskie przepływów w tętnicy pępowinowej. Po prawej stronie przedstawiono najbardziej prawdopodobne, ale nie ostateczne, rozpoznanie kliniczne oparte na wynikach badań. Nie można jednak wykluczyć innego rozpoznania.

biopsji łożyska. Nieproporcjonalne skrócenie kości długich, zaburzenia procesu mineralizacji, wyginanie kości oraz inne nieprawidłowości w obrębie układu szkieletowego mogą sugerować dysplazję kostną.

Nieprawidłowa echogeniczność narządów płodu, takich jak mózg i wątroba, mogą wskazywać na zakażenie płodu (np. wirusem cytomegalii [CMV]). W takich przypadkach można zaproponować pacjentce badanie serologiczne krwi w kierunku czynnego zakażenia, jak również badanie płynu owodniowego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (polymere chain reaction, PCR). Jeśli u pacjentki wykonywana jest amniopunkcja w celu oceny kariotypu płodu, należy rozważyć także badanie płynu owodniowego w kierunku CMV i toksoplazmozy.

Po wstępnej ocenie opisywanej pacjentki i wykonaniu pierwszych badań należy jej przedstawić i przedyskuto-

wać z nią kilka istotnych kwestii. Obejmują one rokowanie, opcję wcześniejszego ukończenia ciąży, wiek ciążowy, w którym noworodek urodzony przedwcześnie ma szansę na przeżycie, zastosowanie kortykosteroidów w sytuacji przewidywanej konieczności wcześniejszego ukończenia ciąży oraz częstotliwość i rodzaj planowanych wizyt kontrolnych w celu nadzoru stanu płodu.

Opis takiej konsultacji i wynikające z niej zalecenia powinny znaleźć się w dokumentacji pacjentki, aby wszyscy członkowie personelu medycznego zajmującego się nią byli poinformowani o zaplanowanym postępowaniu.

Jakie badania należy wykonać, aby określić korzyści i ryzyko wynikające z kontynuowania ciąży?

W przedporodowym postępowaniu w przypadkach FGR najistotniejsze

są odpowiedzi na dwa podstawowe pytania:

1. Czy stopień zaawansowania obecnej patologii wymaga interwencji medycznej?
2. Po jakim czasie pacjentka powinna zgłosić się na ponowne badanie monitorujące stan płodu?

W prowadzeniu pacjentki z FGR prawdziwym wyzwaniem jest uzyskanie możliwie największych korzyści wynikających z maksymalnego przedłużenia ciąży, nie dopuszczając do obumarcia płodu. Aktualnie proponowane wytyczne postępowania oparte są głównie na badaniach obserwacyjnych oceniających ryzyko związane z postępowaniem wyczekującym oraz ukończeniem ciąży.

W przypadku FGR stwierdzonym w ciąży niedonoszonej podejmowanie krytycznych decyzji uwarunkowane jest przede wszystkim wiekiem ciążowym. W Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) stwierdzono, że wcześniejsze ukończenie ciąży bez ewidentnych wskazań wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności noworodków oraz częstszym występowaniem porażenia mózgowego u dzieci w wieku 2 lat, spowodowanego głównie powikłaniami związanymi z wcześniejszym ukończeniem ciąży. Ogólnie między 24 a 29 tygodniem ciąży każdy kolejny zyskany dzień życia wewnątrzmacicznego zwiększa szansę na przeżycie noworodka bez większych powikłań o 2%. Po tym okresie zysk wynikający z jednego dnia dłużej *in utero* wynosi około 1% lub mniej.^{7,8}

W okresie obserwacji badanie ultrasonograficzne oceniające wzrastanie płodu wykonywane jest co 3-4 tygodnie. Główne dostępne narzędzia umożliwiające nadzór nad płodem z zahamowaniem wzrastania obejmują badanie dopplerowskie przepływów w tętnicy pępowinowej, test niestresowy oraz ocenę profilu biofizycznego. Spośród nich tylko badanie dopplerowskie przepływów w tętnicy pępowinowej wiąże się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności okołoporodowej w przypadkach FGR, co udowodniono w badaniach randomizowanych. Chociaż inne badania dopplerowskie (np. ocena para-

metrów przepływu w tętnicy środkowej mózgu, przewodzie żylnym itd.) wykazały pewną wartość prognoścyczną, nie udowodniono, aby wpływały na poprawę wyników w przypadkach FGR.

Wyniki badania dopplerowskiego przepływów w tętnicy pępowinowej wykorzystywane są przede wszystkim do planowania dalszego postępowania i kolejnych badań. W większości przypadków FGR badanie to, przynajmniej na początku, wykonywane jest raz w tygodniu. Płody z upośledzeniem wzrastania, u których przepływy w tętnicy pępowinowej są prawidłowe, cechuje małe ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego oraz innych powikłań, dlatego w tych przypadkach to badanie może być wykonywane rzadziej. Jedną z zalet monitorowania płodu z wykorzystaniem badania dopplerowskiego jest wychwycenie przypadków, w których konieczne jest skrócenie odstępu między kolejnymi badaniami, na przykład w sytuacji zaobserwowania zmniejszenia przepływu rozkurczowego.¹⁰

Pomoc w prowadzeniu pacjentki z FGR, zwłaszcza w aspekcie wyznaczenia optymalnego momentu zakończenia ciąży, stanowią test niestresowy z oceną lub bez objętości płynu owodniowego oraz profil biofizyczny płodu. W przypadkach FGR zaleca się, aby te badania, lub chociaż jedno z nich, wykonywać co tydzień lub co dwa tygodnie. Brak przepływu rozkurczowego w tętnicy pępowinowej lub odwrócenie przepływu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wewnątrzmacicznego zgonu płodu i nakazuje pilny nadzór nad płodem, zwłaszcza jeśli kontynuowane jest postępowanie wyczekujące.

Jakie są wskazania do ukończenia ciąży w przypadkach zahamowania wzrastania płodu?

Nadrzędnym czynnikiem determinującym wynik położniczy w przypadku wczesnie pojawiającego się FGR jest wiek ciążowy. Jak wspomniano, w badaniu GRIT wykazano, że zbyt wczesne, nieuzasadnione zakończenie ciąży zwiększa śmiertelność noworodków i częstość porażenia mózgowego.⁷

Część ekspertów zaleca, aby w przypadkach stwierdzenia odwróconego przepływu końcowo-rozkurczowego w tętnicy pępowinowej między 32 a 34 tygodniem ciąży lub braku przepływu końcowo-rozkurczowego po 34 tygodniu ciąży podać pacjentce steroidy w celu przyspieszenia dojrzenia płuc płodu i zakończyć ciążę. Te zalecenia nie są jednak oparte na badaniach randomizowanych.⁹ Wyniki badania dopplerowskiego przepływów w tętnicy pępowinowej częściej odbiegają od normy niż wyniki profilu biofizycznego.³ Nawet w przypadku nieprawidłowych parametrów przepływów w tętnicy pępowinowej nie zaleca się zakończenia ciąży przed 32 tygodniem, jeśli profil biofizyczny lub wyniki testu niestresowego są prawidłowe.

Jakie jest prawdopodobieństwo powtórzenia ciężkiej postaci FGR w kolejnej ciąży? Jak należy poprowadzić taką pacjentkę w następnej ciąży?

Prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia FGR zależy od przyczyny leżącej u podłoża tego powikłania i wynosi około 20%. W przypadku stanów istniejących także poza ciążą optymalna jest konsultacja przed planowaną ciążą lub we wczesnym okresie pierwszego trymestru, co pozwoli na włączenie odpowiedniego leczenia.¹¹ Jedną z możliwych skutecznych interwencji, zapobiegającą nawrotowi FGR i ułatwiająca postępowanie, jest planowanie kolejnej ciąży, ponieważ wykazano, że odpowiedni odstęp między ciążami (tj. 18 do 24 miesięcy od ostatniego porodu do kolejnego poczęcia) poprawia wyniki położnicze. Równie ważne są optymalizacja stanu matki w przypadku chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca czy choroby reumatologiczne, zaprzestanie palenia tytoniu, prawidłowe wyznaczanie wieku ciążowego na podstawie badań USG z pierwszego trymestru oraz monitorowanie wzrastania płodu za pomocą częstego wykonywania badań ultrasonograficznych.¹¹ Można rozważyć włączenie do leczenia małych dawek kwasu acetylosalicylowego

(50-150 mg) około 16 tygodnia ciąży lub wcześniej. Skuteczność takiego postępowania wykazano w jednej z ostatnich metaanaliz.¹²

Udowodniono, że u kobiet z niedoborami żywieniowymi, zwłaszcza w krajach rozwijających się, w zapobieganiu FGR skuteczna jest prawidłowa kaloryczność spożywanych posiłków z ograniczeniem (mniej niż 25%) spożywania białka do poziomu 500-1000 kalorii.¹¹

U kobiet zamieszkujących tereny endemiczne dla malarii ryzyko nawrotu FGR zmniejsza zastosowanie profilaktyki przeciw tej chorobie. Nie udowodniono, aby rutynowe badania przesiewowe przepływów w tętnicach macicznych u ciężarnych przynosiło jakiegokolwiek korzyści.¹³

Stanowisko opracował Publications Committee of the Society for Maternal-Fetal Medicine przy współpracy z Ahmetem Baschatem, MD, i zatwierdził 14 grudnia 2010 roku Executive Committee. Ani dr Baschat, ani żaden z członków Publications Committee (lista członków 2010 na stronie www.smfm.org) nie zgłasza żadnego konfliktu interesów, powiązań finansowych ani innych, które należy ujawnić w związku z treścią artykułu.

Uwaga: Praktyka kliniczna stale się rozwija, a poszczególne przypadki mogą się od siebie różnić. Ta opinia jest odzwierciedleniem stanu wiedzy w momencie jej przyjęcia do publikacji i nie została stworzona zamiarem ustalania standardów opieki położniczej. Ta publikacja nie odzwierciedla przekonań wszystkich członków Society for Maternal-Fetal Medicine.

Contemporary OB/GYN, Vol. 56, No. 2, February 2011, p. 32. Early severe fetal growth restriction: Evaluation and treatment.

PIŚMIENICTWO

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin No. 12. Obstet Gynecol. 2000;95(1).
2. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. Radiology. 1984;152(2):497-501
3. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(3):194-200.
4. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007529.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 65