

Histopatologické vyšetření placenty u plodů s růstovou restrikcí

¹MUDr. Ivana Bydžovská, ¹MUDr. Hana Gavendová, ²doc. MUDr. Ladislav Krofta, CSc., ³doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.

¹Krajská nemocnice Liberec, Gynekologicko-porodnické oddělení

²Ústav pro péči o matku a dítě, Praha-Podolí

³Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika

SOUHRN

Růstová restrikce plodu (Fetal Growth Restriction, FGR) neboli intrauterinní růstová restrikce (IntraUterine Growth Restriction, IUGR) je spojena s významnou fetální mortalitou i morbiditou. Nejčastější příčinou je nedostatečná funkce placenty. Výzkum stavby placenty u takto postižených plodů prošel dlouhým vývojem od čistě makroskopického popisu až k nyní novému klasifikačnímu systému, zavedenému skupinou Placental Workshop Group v Amsterdamu. Tento komplexní klasifikační systém výrazně zjednodušuje a uceluje hodnocení histologického vyšetření placenty nejen u plodů s růstovou restrikcí, ale i mnoha jiných patologií placenty. Článek uvádí souhrn dostupných znalostí o histologické stavbě placenty plodů s růstovou restrikcí a jejich dvou podtypů – early-onset a late-onset. Histopatologickými odlišnostmi placenty u obou podtypů se dosud zabývalo jen několik studií, jejich výsledky však podporují hypotézu o odlišné patofyziologii vzniku těchto dvou klinických jednotek a vyvrací dříve rozšířenou myšlenku, že plody s late-onset formou růstové restrikce a plody považované za „pouze“ konstitučně malé (small for gestational age, SGA) nejsou ohroženy.

KLÍČOVÁ SLOVA

restrikce plodu, FGR, a-
SGA, placenta

SUMMARY

Bydžovska, I., Gavendova, H., Krofta, L., Lubusky, M. Histopathological examination of the placenta in fetuses with growth restriction

Fetal growth restriction – FGR is contributing significantly to fetal mortality and morbidity. The most common cause is placental dysfunction. Histological evaluation of placental lesions evolved from pure descriptions of findings to new comprehensive and widely accepted classification system – Amsterdam Placental Workshop Group Criteria, which simplifies studying the pathogenesis and diagnosis for many obstetric disorders, FGR included. This article summarizes present knowledge of histopathological placental findings in fetal growth restriction and its two different subtypes: early- and late-onset FGR. Although not many studies focused on these two subtypes from a histopathological point of view yet, the available ones showed different findings, supporting the hypothesis of probable different pathophysiology of both units and overcoming the presumption that late-onset

FGR infants and „constitutionally“ small infants (Small for their gestational age – SGA) is a benign condition.

KEY WORDS

restrikce plodu, FGR, a-
SGA, placenta

Růstová restrikce plodu (Fetal Growth Restriction, FGR) je definována jako stav, kdy plod není schopen dosáhnout svého růstového potenciálu. Do této skupiny řadíme plody s ultrazvukově stanoveným váhovým odhadem pod 10. percentil hmotnosti odpovídající jejich gestačnímu stáří.⁽¹⁾ Nejčastější příčinou je nedostatečná funkce placenty.⁽²⁾ V minulosti se soustředila pozornost především na patologie makroskopické – odchylky tvaru, přídavná placenta, anomálie úponu pupečníku apod., přičemž tyto nálezy často nekorelovaly se stupněm růstové restrikce a s perinatálními výsledky. Postupně se stále více studií zaměřilo na histopatologii placenty, chyběly však ucelená klasifikace a systematictější přístup, které by patologům umožňovaly jednoznačné hodnocení a zařazení nálezu tak, aby odpovídal klinickému stavu plodu.⁽³⁾ V roce 2014 byla na International Federation of Placental Associations workshopu v Amsterdamu stanovena nová klasifikace placentární patologie včetně guidelines pro hodnocení jednotlivých histopatologických nálezů (Tab.). Redline ve své přehledové práci⁽³⁾ nejenže uvádí nová Amsterdamská kritéria, popisuje také konkrétnější placentární léze, ale uvádí riziko opakování v dalších těhotenstvích a vybírá příklady možných klinických opatření v managementu péče o rizikové těhotné. V závěru své práce zdůrazňuje nutnost dalšího zpracování jednotného klasifikačního systému, který by vedl k snadnějšímu určování jednotlivých placentárních patologických fenotypů s konkrétním klinickým významem, u nichž by se dal stanovit stupeň závažnosti (grade), doba trvání (stage), rozsah postižení, a případné kombinace s jinými patologickými lézemi. Předpokládá, že histopatologické vyšetření placenty bude stále zlatým standardem pro diagnostiku a klinický management a bude nápomocné pro naplnění cílů nedávno iniciovaného Human Placenta Projektu, který spočívá v objevování nových biomarkerů a zobrazovacích technik, které by umožňovaly přesnější diagnostiku a konkrétněji zaměřenou léčbu.^(4, 5)

Za faktor ovlivňující perinatální výsledek u plodů s růstovou restrikcí byla dlouho považována hmotnost placenty (absolutní hmotnost a hmotnost vztahovaná na porodní hmotnost plodu – birth-placental ratio) a bylo zjištěno, že gestační stáří, ve kterém

Tab. Klasifikace histopatologických nálezů placenty (Amsterdam Placental Workshop Group criteria)

<p>Placental classification (incorporating the 2014 Amsterdam Placental Workshop Group criteria)</p> <p><u>Placental vascular processes</u></p> <p>a. Maternal stromal-vascular lesions</p> <p>Developmental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superficial implantation/decidual arteriopathy • Increased immature extravillous trophoblast <p>Malperfusion</p> <p>Global/partial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early: distal villous hypoplasia • Late: accelerated villous maturation <p>Segmental/complete</p> <ul style="list-style-type: none"> • Villous infarct(s) <p>Loss of integrity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abruptio placenta (arterial) • Marginal abruption (venous) Acute / Chronic <p>b. Fetal stromal-vascular lesions</p> <p>Developmental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Villous capillary lesions • Delayed villous maturation (maturation defect) • Dysmorphic villi <p>Malperfusion</p> <p>Global/partial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstructive lesions of umbilical cord • Recent intramural fibrin in large fetoplacental vessels • Small foci of avascular or karyorhectic villi <p>Segmental/complete</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorionic plate or stem villous thrombi • Large foci of avascular or karyorhectic villi <p>Loss of integrity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Large vessel rupture (fetal hemorrhage) • Small vessel rupture (fetomaternal hemorrhage) • Villous edema <p><u>Placental inflammatory-immune processes</u></p> <p>a. Infectious inflammatory lesions</p> <p>Acute</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maternal inflammatory response: chorioamnionitis, subchorionitis • Fetal inflammatory response: chorionic/umbilical vasculitis <p>Chronic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Villitis (CMV, others) • intervillitis (malaria, others) <p>b. Immune/idiopathic inflammatory lesions</p> <p>Villitis of unknown etiology and related/associated lesions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic villitis • Chronic chorioamnionitis • Lymphoplasmacytic deciduitis • Eosinophil T-cell fetal vasculitis <p>Chronic histiocytic intervillitis</p> <p><u>Other placental processes</u></p> <p>Massive perivillous fibrin(oid) deposition (maternal floor infarction)</p> <p>Abnormal placental shape or umbilical insertion site</p> <p>Morbidly adherent placentas (accreta)</p> <p>Meconium-associated changes</p> <p>Increased circulating nucleated red blood cells</p>

Upraveno podle: REDLINE, RW. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(Suppl):S21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056. Review. PMID: 26428500.

růstová restrikce plodu vzniká, má hlavní vliv na závažnost výsledného klinického stavu.^(6, 7) V souladu s tím začaly být rozlišovány dva podtypy růstové restrikce plodu: „early-onset“ a „late-onset“.^(8, 9) Early-onset vzniká před 34. gestačním týdnem a vyznačuje se zvýšenou pulzatilitou v umbilikální arterii při dopplerovském ultrazvukovém vyšetření. Hodnota pulzatility determinuje závažnost perinatálního výstupu⁽¹⁰⁻¹³⁾ i aktivaci kompenzačních mechanismů plodu ve smyslu zajištění dostatečného cévního zásobení mozku. Naproti tomu u late-onset často nedetekujeme zvýšenou pulzabilitu v umbilikální arterii.⁽⁹⁾ Skupina plodů označovaných jako „malé“ (hmotnost odhadovaná při ultrazvukové biometrii pod 10. percentilem) zahrnuje jak plody trpící skutečnou růstovou restrikcí, tak plody jen „konstitučně malé“ (small for gestational age, SGA). Ačkoli byla tato záležitost považována dříve za málo významnou,⁽¹⁴⁾ novější studie poukazují na fakt, že významná část těchto plodů je nezanedbatelně ohrožena zhoršenými perinatálními výsledky. Byla také vyslovena hypotéza, že patofyziologická podstata je u obou skupin růstové restrikce odlišná a je tedy charakterizována odlišnými histopatologickými nálezy.^(10, 15, 16, 53, 67)

HISTOPATOLOGICKÉ NÁLEZY PLACENT PLODŮ S RŮSTOVOU RESTRIKCIÍ

VASKULÁRNÍ LÉZE PLACENTY

Mateřský a fetální vaskulární kompartment placenty jsou dynamické struktury, které se musí neustále adaptovat na změny v okolí ve snaze maximalizovat výměnu kyslíku a živin a chránit plod před cizorodými látkami, aniž by došlo k narušení jejich integrity.

Patologické procesy ve vaskularizaci placenty jsou vedle zánětu nejčastější příčinou placentární insuficience a následné růstové restrikce plodu.⁽²⁾ Je však třeba důsledně odlišovat zvláště léze mateřského a fetálního stromatu.^(3, 17) Jednotlivé patologické nálezy obou kompartmentů nicméně můžeme rozdělit do tří obdobných podskupin: léze vývojové, omezení perfúze – malperfuze a ztráta integrity krevního řečiště. Nicméně jde o jednotky, které spolu souvisejí a jejichž klinické následky se prolínají.^(3, 17, 18)

Vývojové abnormality mateřského stromatu placenty jsou důsledkem chybného vývoje samotné dělohy a jejího cévního zásobení.^(17, 19) V popředí stojí proces implantace placenty charakterizovaný invazí trofoblastu do myometria a endometria a následnou remodelací spirálních arterií.^(17, 20) K defektní diferenciaci a expanzi trofoblastu může docházet extravilózně (mělká implantace, nedostatečná remodelace spirálních arterií, zvýšené množství ostrůvků trofoblastu a cyst v intervillózních prostorech) i intravilózně (perzistující cytrotrofoblast).⁽³⁾ Podstata defektní placentace není přesně známa, většina důkazů však hovoří o multifaktoriálních příčinách, mezi které zahrnujeme např. onemocnění cév vedoucí k lokální tkáňové hypoxii (diabetes, esenciální hypertenze matky), genetické mutace (trombofilie), autoprotilátky proti cévnímu endotelu (antifosfolipidový syndrom), selhání funkce NK buněk (z angl. natural killer cells) v tvorbě cytokinů atd.^(17, 21-26) K dysfunkci placenty tyto poruchy přispívají jak omezením perfúze – malperfuze, tak ztrátou integrity řečiště.^(3, 18)

Vývoj fetálního řečiště je proces těsně spjatý s růstem placenty, který je přísně regulovaný hormony, růstovými faktory, partiálním tlakem kyslíku a jinými lokálními faktory jako cytokiny, proteázami a matrixovými komponenty.⁽¹⁷⁾ Angiogeneze a růst placenty se s narůstajícím gestačním stářím stabilizují

a distální vilózní strom se skládá hlavně ze zralých terminálních klků s četnými vaskulosyncytiálními membránami, které maximalizují výměnu dýchacích plynů.⁽¹⁷⁾ Kontinuální stimulace růstu distálních klků v důsledku mateřské obezity či diabetu může způsobovat opožděnou vilózní maturaci (delayed villous maturation/distal villous immaturity), pro kterou je typický snížený poměr hmotnosti plodu a jeho placenty (feto-placental weight ratio), excesivní stroma a chybějící vaskulosyncytiální membrány centrálních kapilár.^(3, 17, 27, 28, 34) Nedostatečná placentární rezerva může být kromě růstové restrikce plodu také příčinou intrauterinního úmrtí.^(3, 17, 28)

Malperfúze maternálního stromatu (Maternal UnderPerfusion, MUP) byla dosud považována za častou, ne-li hlavní příčinu vzniku růstové restrikce.⁽¹⁷⁾ Z histopatologického hlediska podle Amsterdamských kritérií vytváří dva různé vzorce.^(3, 29) Prvním typem je „globální/parciální“ malperfúze, která vzniká následkem abnormálního toku krve ve spirálních artériích a vede k akceleraci vilózní maturace, což zahrnuje veškeré histopatologické nálezy spočívající v nedostatečném větvení vilózního stromu. Je-li postiženo více než 30 % distálních klků, označujeme proces za distální vilózní hypoplazii. Druhým typem je „segmentální/kompletní“ malperfúze mateřského stromatu. Je obrazem vilózních infarktů, které charakterizují okrsky ischemické nekrózy v důsledku okludovaných spirálních artérií. Ojedinelý infarkt placenty, zvláště marginálních částí termínové placenty, není neobvyklý, avšak jakýkoli infarkt nezralé předtermínové placenty je nutno považovat za patologii. Malperfúze fetálního řečiště (Fetal UnderPerfusion, FUP) opět můžeme rozdělit do dvou podskupin.^(3, 35) Prvním typem je „globální/parciální“ malperfúze, která je často spojena s obstrukčními poruchami pupečnicku, jako jsou „hypercoiling“ (vinutí, šroubovice), striktura, anomálie úponu nebo zapletení pupečnicku, což jsou všechno jednotky asociované se zvýšením žilního tlaku a chudou cirkulací v nejdálších částech vilózního stromu a jejichž klinickým korelátem je poškození centrálního nervového systému (CNS).^(3, 30, 31) Druhým typem je „segmentální/kompletní“ malperfúze, která je spojena s okluzí cév tromby, což vede k tvorbě degenerovaných okrsků, jež jsou těmito cévami zásobeny.^(3, 32, 33) Histologicky jsou přítomny degenerativní změny těchto klků (stromální vaskulární karyorexe). Poté dochází ke vzniku zcela avaskulárních oblastí. Tento jev, pokud je extenzivní, se nazývá fetální trombotická vaskulopatie a je spojován jak s růstovou restrikcí plodu, tak s postiženími CNS.^(3, 17, 36) Společně s vilitidou neznámé etiologie (Villitis of Unknown Etiology, VUE), komplikovanou obliterativní fetální vaskulopatií, akutní chorioamniitidou s chorioickou vaskulitidou a prolongovanou expozicí mekoniu, se vyskytuje u více než poloviny případů dlouhodobých neurologických postižení u dětí s intrauterinní růstovou restrikcí narozených v termínu.^(3, 17, 36)

ZÁNĚTLIVÉ PROCESY PLACENTY

Vyvíjející se plod a jeho obaly v děloze jsou z imunologického pohledu v podstatě vaskularizovaná alogenní tkáň, která se nachází pouze pár milimetrů od vaginálního prostředí bohatého na mikroorganismy. Pro imunitní systém matky i plodu představuje tedy skutečnou výzvu.

Zánětlivé procesy placenty můžeme rozdělit na infekční a idiopatické. Akutní buněčný zánět odpovídající infekci plodové vody baktériemi a houbami postihuje oba imunitní systémy: mateřský i fetální. Mateřský imunitní systém – neutrofilů vstupují do chorioamnia skrze deciduální venuly obalů a cho-

rionickou ploténku skrze intervilózní prostory (akutní chorioamniitida). Fetální imunitní systém – neutrofilů migrují do chorionické ploténky a Whartonova rosolu skrze stěny velkých cév pupečnicku a chorionu (fetální/umbilikální vaskulitida). Vývoj zánětu u obou systémů je stereotypický^(44, 45) a hodnocení jeho závažnosti je zahrnuto v Amsterdamských kritériích.

⁽³⁾ Fetální morbidita je obvykle více spojena s elevací cytokinů matky než s infekcí plodu.^(46, 47) Chronický buněčný zánět vzniká hematogenním rozsevem virů a prvoků a je obvykle ohraničen na vilózní stroma a intervilózní prostory.⁽⁴⁸⁾ Známý TORCH (toxoplazmóza, ostatní, rubeola, cytomegalovirus, herpes virus) způsobuje difúzní vilitidu s edémem, fibrózou a plazmatickými buňkami. Méně časté infekce, např. malárie, se vyznačují zánětem pouze intervilózně,⁽⁴⁹⁾ jiné, např. listerióza, naopak postihují všechny tři prostory (chorioamniotida, vilitida, intervilozitida) jedné placenty.⁽⁵⁰⁾ Na rozdíl od ascendentní akutní infekce jsou mortalita a morbidita hematogenní infekce asociovány více s infekcí plodu než s elevací cytokinů a rozsahem postižení placenty.⁽³⁾

Mezi idiopatické zánětlivé procesy placenty patří vilitida neznámé etiologie (Villitis of Unknown Etiology, VUE), která je charakterizována výskytem T-buněk a chronickým zánětlivým procesem v distálním vilózním stromu (vilitida), někdy i intervilózních prostorů (intervilozitida a depozita fibrinu perivilózně) a kmenových vilózních cév (obliterativní fetální vaskulopatie).^(3, 51) Vyskytuje se u cca 5–15 % všech placent v termínu porodu a její vyšší četnost byla pozorována v placentách vícerodítek a u těhotenství z darované oocyty.⁽¹⁷⁾ V současné době je považována za imunitní odpověď typu reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host) v placentě,^(51, 52) a je-li významného rozsahu nebo je-li spojena s fetální obliterativní vaskulopatií, je považována za významný faktor fetální mortality i morbidity^(36, 80, 81) včetně růstové restrikce.^(3, 17, 53, 77–79) Vilitida neznámé etiologie je podle Parra-Saavedra et al.⁽⁵³⁾ také možnou příčinou vzniku pozdní formy růstové restrikce, kdy postižená placenta není schopna kompenzovat akcelerovaný růst plodu a hemodynamické změny v závěru těhotenství.

Jiné chronické záněty (které se mohou vyskytovat samostatně, běžnější jsou ovšem v přítomnosti VUE) zahrnují chronickou chorioamniitidu, lymfoplazmocytickou decidualitidu a eozinofilní T-buněčnou fetální vaskulitidu.^(54, 55) Chronická amniotida může být rovněž jednou z podceňovaných příčin spontánního předčasného porodu.^(3, 17)

Další jednotkou odlišnou od VUE, která může zapříčinit růstovou restrikci plodu, ale i potrat, předčasný porod a časné nitroděložní úmrtí, je chronická histiocytární intervilozitida, charakterizovaná monomorfní infiltrací histiocytů v maternálním stromatu.^(3, 56) Nález se často překrývá s nálezem infarctace mateřského lůžka (viz dále) (maternal floor infarction) a ze všech lézí placenty má nejvyšší riziko opakování, kdy postihuje i 10 a více následných těhotenství.⁽³⁾ Některá data poukazují na dobrý efekt aspirinu, heparinu a imunosupresivní terapie u takto postižených těhotných žen.⁽⁵⁷⁾

JINÉ PATOLOGIE PLACENTY

Kromě jiných (adherentní placenta a její stadia, anomálie tvaru placenty, zvýšené množství cirkulujících normoblastů a prolongovaná expozice placenty mekoniu)^(58–60) sem můžeme zařadit jednotku, jež je rovněž pozoruhodná nejen svým rizikem opakování, ale i zhoršenými perinatologickými výsledky a je velmi často nedostatečně či nesprávně diagnostikována. Jedná se o tzv. infarctaci mateřského kompartmentu (maternal floor

infarction), charakterizovanou masivními (alespoň 30 % plochy) perivilózními depozity fibrinu/fibrinoidu v distálním vilózním stromu.⁽³⁾ Nález se může vyskytovat ve všech gestačních týdnech a kromě závažné růstové restrikce plodu je velmi často asociován i s opakovanými potraty, časným intrauterinním úmrtím, předčasným porodem a poškozením CNS.^(61, 62) Patogeneze tohoto jevu zůstává stále nejasná, ačkoli nejnovější poznatky hovoří o reakci na difúzní postižení trofoblastu vlivem různých stresorů zahrnujících autoimunitní onemocnění, trombofilii, gestační hypertenzi a jiná onemocnění matky (např. Cocksackie virus A16) nebo také genetická onemocnění plodu (mutace dlouhého řetězce 3-OH-acyl-CoA dehydrogenázy).⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

HISTOPATOLOGIE PLACENTY U JEDNOTLIVÝCH KLINICKÝCH PODTYPŮ RŮSTOVÉ RESTRIKCE PLODU

Obecně lze říci, že z histopatologického hlediska je u placent plodů trpících růstovou restrikcí signifikantně vyšší četnost poruch perfúze mateřského kompartmentu (zejména plodů hypertenzních matek), fetálního kompartmentu (fetální obstrukční poruchy), dále nálezu VUE (až 20 % případů VUE u late-onset FGR)⁽⁵³⁾ a chronické abrupce placenty.⁽¹⁷⁾ K prokázání klinické relevance a k vytvoření pevných doporučených postupů pro management těhotenství s růstovou restrikcí je však třeba dalších studií zaměřených na jednotlivé klinické podtypy FGR. Z dosavadních znalostí zatím vyplývá, že histopatologický nálezu placenty u plodů s růstovou restrikcí se liší od fyziologických těhotenství i předčasně narozených plodů s normální hmotností a liší se i mezi oběma klinickými podtypy FGR navzájem.^(53, 67) U early-onset FGR je častější hmotnost placenty pod 10. percentil a jsou častěji zastoupeny abnormality v perfúzi mateřského kompartmentu placenty. U předčasně narozených dětí s normální hmotností tomu tak není a byl nalezen vyšší podíl chronických zánětlivých lézí placenty.⁽⁶⁷⁾ To by potvrdilo předpokládanou hlavní roli zánětu v mechanismu předčasného porodu.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

U late-onset se častěji vyskytovaly histopatologické nálezy, které kromě poruch v mateřském vaskulárním kompartmentu (asi z 25 % tvořených malperfúzí vlivem distální vilózní hypoplazie)⁽⁶⁷⁾ zahrnovaly také poruchy fetálního kompartmentu, přičemž abnormality mateřského řečiště nebyly u late-onset skupiny tak závažné jako u early-onset. Rovněž četnost výskytu poruchy fetálního řečiště byla vyšší u late-onset skupiny než u plodů s normální hmotností.⁽⁶⁷⁾ Na základě toho byla vyslovena hypotéza o odlišné patofyziologii vzniku růstové restrikce plodu u obou skupin. Vztah mezi oběma kompartmenty popisují dvě obecné hypotézy: první hypotéza má za to, že porucha fetálního vaskulárního kompartmentu vzniká sekundárně po poruše mateřského; naproti tomu druhá hypotéza předpokládá dvě paralelní cesty vývoje poruchy v jednotlivých kompartmentech.^(67, 71) Nicméně i u předčasně narozených plodů byly v několika studiích^(72, 73) nalezeny známky poruchy v mateřské perfúzi placenty (bez přítomnosti jiných komorbidit, např. mateřská hypertenze), což by zase podporovalo domněnku, že patologická placentace hraje roli i u předčasně narozených plodů s normální hmotností.^(67, 74)

Parra-Saavedra et al.⁽⁵³⁾ ve své studii vyzdvihuje důležitost parametrů absolutní hmotnosti placenty a hmotnosti placenty vztahené na porodní hmotnost plodu a jejich korelace s nálezem poruchy mateřské malperfúze u plodů s late-onset FGR. Také zmiňuje studii odhalující korelaci mezi hmotností placenty a rizikem porodu mrtvého plodu (nezávisle na hmotnosti plo-

du)⁽⁷⁾ a v důsledku toho poukazuje na studie^(75, 76) pokoušející se vytvořit 2D a 3D ultrazvukové modely pro výpočet odhadu hmotnosti placenty jako prediktoru rizika zhoršených perinatálních výsledků u plodů malých pro jejich gestační věk – SGA s normální pulzilitou v umbilikální artérii.

Rozdíl v histopatologických nálezech placenty u early-onset a late-onset klinickými podtypy FGR by mohl podle Kovo⁽⁶⁷⁾ vysvětlovat i rozdíly v pulzilitě v umbilikální artérii, tedy základní odlišnost mezi oběma klinickými podtypy. Jak již bylo zmíněno, u early-onset je vyšší pulzilita v umbilikální artérii, tedy vyšší odpor toku vlivem závažnější poruchy mateřského cévního řečiště placenty. Late-onset je charakterizován normální pulzilitou v umbilikální artérii, což kliniky vedlo dříve k závěru, že se jedná o tzv. konstitučně malé plody, a tedy spíše benigní záležitost.⁽¹⁴⁾ Parra-Saavedra et al.⁽⁵³⁾ uvádí, že k nárůstu pulzility v umbilikální artérii dochází až v důsledku rozsáhlého postižení placenty prokazaného na zvířecích, experimentálních a matematických modelech obstrukce placentařních cév. Podle Kovo⁽⁶⁷⁾ je nálezu normální dopplerometrie umbilikální artérie u plodů s SGA doprovázen často nálezem snížené pulzility v arteria cerebri media – tedy ukazatelem určité fetální poruchy způsobené pravděpodobně abnormalitami ve fetální části placentařního cévního řečiště. Tato domněnka a histologický nálezu smíšené poruchy (jak mateřské, tak fetální části placentařního řečiště) opět podporují výše zmíněný fakt, že plody trpící late-onset formou růstové restrikce jsou rovněž vystaveny riziku zhoršených perinatálních výsledků.^(9, 10, 15, 16, 67, 84, 85)

ZÁVĚR

Růstová restrikce plodu nesporně významně přispívá k perinatální mortalitě a morbiditě a je spojována jak s krátkodobými, tak s dlouhodobými zdravotními komplikacemi. Klinicky nejzávažnější je jistě hypoxicko-ischemické poškození mozku s přetrvávajícím neurologickým postižením, nicméně zanedbatelné není ani zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění v dospělosti. Jak bylo zmíněno v úvodu, její podstata je nejasná a kauzální terapie zatím není možná. Patologická placentace je její nejobvyklejší příčinou, detailní studie histopatologie placenty (je tedy nezbytná k odhalení patofyziologie jejího vzniku. Nově vzniklý, srozumitelný a respektovaný klasifikační systém je tedy zcela klíčový pro hodnocení patologie placenty a jednotná klinická interpretace placentařní insuficience i růstové restrikce plodu ve spolupráci gynekologa s patologem je tudíž elementární. Ne mnoho studií se však dosud zabývalo problematikou histopatologických nálezů u jednotlivých podtypů růstové restrikce, stejně jako zůstává nejasný jejich vzájemný vztah. Dá se ale říci, že dostupná data nejenže poukazují na možnou odlišnost jejich vzniku, ale také vyvrací dříve obecně uznávanou domněnku, že pozdní růstová restrikce je nezávažná záležitost. Ačkoli je jistě potřeba mnoha dalších studií a mnoho otázek zůstává stále nezodpovězených, toto převratné zjištění vybízí k dalšímu zamýšlení nad klinickým managementem těchto těhotenství, zejména co se týče načasování porodu.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura:

1. FLE4R4L1-840-032(G1P001)450%1E)39 †-- (-)-6(†-)39 †-34 (-)-18(†-)39

- cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, p. 674e82. PubMed PMID: 11568797.
3. REDLINE, RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213 (Suppl.):S21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056. Review. PMID: 26428500.
4. KHONG, TY., MOONEY, EE., GORDIJN, SJ., et al. Sampling and definitions of placental lesions: a consensus from the Amsterdam Placental Workshop Group. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, May 25. [Epub ahead of print], PMID: 27223167.
5. GUTTMACHER, AE., MADDOX, YT., SPONG, CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*, 2014, 35, p. 303-304.
6. BONDS, DR., GABBE, SG., KUMAR, S., TAYLOR, T. Fetal weight/placental weight ratio and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 149, 195e200. PubMed PMID: 6720799. Epub 1984/05/15. eng.
7. HUTCHEON, JA., MCNAMARA, H., PLATT, RW., et al. Placental weight for gestational age and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*, 2012, 119, 1251e8. PubMed PMID: 22617591. Epub 2012/05/24. eng.
8. TURAN, OM., TURAN, S., GUNGOR, S., et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32, 160e7. PubMed PMID: 18634130. Epub 2008/07/18. eng.
9. OROS, D., FIGUERAS, F., CRUZ-MARTINEZ, R., et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37, p. 191e5.
10. MCCOWAN, LM., HARDING, JE., STEWART, AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG*, 2000, 107, 916e25. PubMed PMID: 10901565.
11. FIGUERAS, F., EIXARCH, E., GRATACOS, E., ET AL. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG*, 2008, 115, 590e4. PubMed PMID: 18333939.
12. VALCAMONICO, A., DANTI, L., FRUSCA, T., et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170, 796e801. PubMed PMID: 8141204.
13. SOOTHILL, PW., AJAYI, RA., CAMPBELL, S., et al. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100, 742e5. PubMed PMID: 8399012.
14. SOOTHILL, PW., BOBROW, CS., HOLMES, R. Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13, 225e8. PubMed PMID: 10341397.
15. DOCTOR, BA., O'RIORDAN, MA., KIRCHNER, HL., ET AL. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, 652e9. PubMed PMID: 11568794.
16. FIGUERAS, F., CRUZ-MARTINEZ, R., SANZ-CORTES, M., et al. Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38, 288e94. PubMed PMID: 21557369.
17. REDLINE, RW. Placental pathology: A Systemic approach with clinical correlations. *Placenta*, 2008, 29(Suppl A), S86-91. Epub 2007 Oct 22. Review. PMID: 17950457.
18. BROSENS, I., PIJNENBORG, R., VERCRUYSSSE, L., et al. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 204, p. 193-201.
19. GRUENWALD, P. Fetal deprivation and placental pathology: concepts and relationships. *Perspect Pediatr Pathol*, 1975, 2, p. 101e49.
20. PIJNENBORG, R. The placental bed. *Hypertens Pregnancy*, 1996, 15, 7e23.
21. CANIGGIA, I., WINTER, J., LYE, SJ., POST, M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of preeclampsia. *Placenta*, 2000, 21(Suppl. A), S25e30.
22. MORGAN, T., CRAVEN, C., LALOUEL, JM., et al. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(1 Pt 1):95e102.
23. VAN HORN, JT., CRAVEN, C., WARD, K., et al. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*, 2004, 25, p. 642e8.
24. ABDALLA, S., LOTHER, H., ELMASSIERY, A., et al. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*, 2001, 7, 1003e9.
25. MOFFETT-KING, A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2, 656e63.
26. KHONG, TY., ADEMA, ED., ERWICH, JJ. On an anatomical basis for the increase in birth weight in second and subsequent born children. *Placenta*, 2003, 24, 348e53.
27. DRISCOLL, SG. The pathology of pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 1965, 49, 1053e65.
28. STALLMACH, T., HEBISCH, G., MEIER, K., et al. Rescue by birth: defective placental maturation and late fetal mortality. *Obstet Gynecol*, 2001, 97, 505e9.
29. REDLINE, RW., BOYD, T., CAMPBELL, V., et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, 7, p. 237-249.
30. CLAPP, JF., 3RD, LOPEZ, B., SIMONEAN, S. Nuchal cord and neurodevelopmental performance at 1 year. *J Soc Gynecol Investig*, 1999, 6, p. 268-272.
31. MYERS, RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol*, 1975, 10, p. 223-234.
32. REDLINE, RW., PAPPIN, A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi. *Hum Pathol*, 1995, 26, p. 80-85.
33. CHISHOLM, KM., HEEREMA-MCKENNEY, A. Fetal thrombotic vasculopathy: significance in live-born children using proposed society for pediatric pathology diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*, 2014, 39, p. 274-280.
34. REDLINE, R. Distal villous immaturity. *Diagn Histopathol*, 2012, 18, p. 189-194.
35. REDLINE, RW. Correlation of placental pathology with perinatal brain injury. In BAERGEN, RN. (Ed.), *Placental pathology*. Vol 6, Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 153-180.
36. REDLINE, RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192, p. 452-457.
37. HARRIS, BA. Peripheral placental separation: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 1988, 43, p. 577-581.
38. REDLINE, RW., WILSON-COSTELLO, D. Chronic peripheral separation of placenta: the significance of diffuse chorioamnionic hemosiderosis. *Am J Clin Pathol*, 1999, 111, p. 804-810.
39. KAPLAN, C., BLANC, WA., ELIAS, J. Identification of erythrocytes in intervillous thrombi: a study using immunoperoxidase identification of hemoglobins. *Hum Pathol*, 1982, 13, p. 554-557.
40. NAEYE, RL., MAISELS, J., LORENZ, RP., et al. The clinical significance of placental villous edema. *Pediatrics*, 1983, 71, p. 588-594.
41. REDLINE, RW., WILSON-COSTELLO, D., BORAWSKI, E., et al. Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low birth weight infants. *Arch Pathol Lab Med*, 1998, 122, p. 1091-1098.
42. REDLINE, RW., MINICH, N., TAYLOR, HG., et al. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1 kg). *Pediatr Dev Pathol*, 2007, 10, p. 282-292.
43. AVAGLIANO, L., LOCATELLI, A., DANTI, L., et al. Placental histology in clinically unexpected severe fetal acidemia at term. *Early human development*, 2015, 91, p. 339-343.
44. BLANC, W. Pathology of the placenta and cord in ascending and hematogenous infections. In MARSHALL, W., (Ed), *Perinatal infections*, CIBA Foundation Symposium 77. London (UK): Excerpta Medica, 1980, p. 17-38.
45. REDLINE, RW., FAYE-PETERSEN, O., HELLER, D., et al. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*, 2003, 6, p. 435-448.
46. KIM, CJ., YOON, BH., ROMERO, R., et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, p. 496-500.
47. ROGERS, BB., ALEXANDER, JM., HEAD, J., et al. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol*, 2002, 33, p. 335-340.
48. ALTSHULER, G., RUSSELL, P. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. *Curr Topics Pathol*, 1975, 60, p. 63-112.
49. ORDI, J., ISMAIL, MR., VENTURA, PJ., et al. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22, p. 1006-1011.
50. DRISCOLL, SG., GORBACH, A., FELDMAN, D. Congenital listeriosis: diagnosis from placental studies. *Obstet Gynecol*, 1962, 20, p. 216-220.
51. REDLINE, RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*, 2007, 38, p. 1439-1446.
52. KIM, MJ., ROMERO, R., KIM, CJ., et al. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the fetomaternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. *J Immunol*, 2009, 182, p. 3919-3927.
53. PARRA-SAAVEDRA, M., et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*, 2013, 34, p. 1136-1141. doi: 10.1016/j.placenta.2013.09.018. PMID: 24138874
54. KIM, CJ., ROMERO, R., KUSANOVIC, JP., et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol*, 2010, 23, p. 1000-1011.
55. JACQUES, SM., QURESHI, F., KIM, CJ., et al. Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Pediatr Dev Pathol*, 2011, 14, p. 198-205.
56. BOYD, TK., REDLINE, RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*, 2000, 31, p. 1389-1392.
57. MEKINIAN, A., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., MASSEAU, A., et al. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity*, 2014, 48, p. 40-45.
58. KRAUS, FT., REDLINE, R., GERSSELL, DJ., et al. *Placental pathology*. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2004.
59. REDLINE, RW. Elevated circulating fetal nucleated red blood cells and placental pathology in term infants who develop cerebral palsy. *Hum Pathol*, 2008, 39, p. 1378-1384.

60. ALTSHULER, G., HYDE, S. Meconium-induced vasoconstriction: a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. *J Child Neurol*, 1989, 4, p. 137-142.
61. ANDRES, RL., KUYPER, W., RESNIK, R., et al. The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163, p. 935-938.
62. ADAMS-CHAPMAN, I., VAUCHER, YE., BEJAR, RF., et al. Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome. *J Perinatol*, 2002, 22, p. 236-241.
63. KATZ, VL., DITOMASSO, J., FARMER, R., et al. Activated protein C resistance associated with maternal floor infarction treated with low-molecular-weight heparin. *Am J Perinatol*, 2002, 19, p. 273-277.
64. BENDON, RW., HOMMEL, AB. Maternal floor infarction in autoimmune disease: two cases. *Pediatr Pathol Lab Med*, 1996, 16, p. 293-297.
65. GRIFFIN, AC., STRAUSS, AW., et al. Mutations in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase are associated with placental maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, 15, p. 368-374.
66. YU, W., TELLIER, R., WRIGHT, JR., Jr. Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. *Pediatr Dev Pathol*, in press.
67. KOVO, M. The placental factor in early- and late-onset normotensive growth restriction. *Placenta*, 2013, 34, p. 320-324. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.010. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23395459.
68. ARIAS, F., VICTORIA, A., CHO, K., et al. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, p. 265e71.
69. ROMERO, R., ESPINOZA, J., KUSANOVIC, JP., et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 2006, 113(Suppl. 3):17e42.
70. HOLZMAN, C., LIN, X., SENAGORE, P., ET AL. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. *Am J Epidemiol*, 2007, 166, p. 786e94.
71. KOVO, M., SCHREIBER, L., BEN-HAROUSH, A., et al. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat Diagn*, 2012, 32, p. 632e7.
72. NAEYE, RL. Pregnancy hypertension, placental evidences of low uteroplacental blood flow, and spontaneous premature delivery. *Hum Pathol*, 1989, 20, p. 441e4.
73. SALAFIA, CM., VOGEL, CA., VINTZILEOS, AM., et al. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(Pt 1):934e8.
74. MISRA, VK., HOBEL, CJ., SING, CF. Placental blood flow and the risk of preterm delivery. *Placenta*, 2009, 30, p. 619e24.
75. AZPURUA, H., FUNAI, EF., CORALUZZI, LM., et al. Determination of placental weight using two-dimensional sonography and volumetric mathematic modeling. *Am J Perinatol*, 2010, 27, 151e5. PubMed PMID: 19653142.
76. MERCE, LT., BARCO, MJ., BAU, S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med*, 2004, 32, 228e33. PubMed PMID: 15188796.
77. REDLINE, RW., PATTERSON, P. Patterns of placental injury. Correlations with gestational age, placental weight, and clinical diagnoses. *Arch Pathol Lab Med*, 1994, 118, 698e701. PubMed PMID: 8024402.
78. RUSSELL, P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. *Placenta*, 1980, 1, 227e44. PubMed PMID: 7443642.
79. SALAFIA, CM., PEZZULLO, JC., LOPEZ-ZENO, JA., et al. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173, 1097e105. PubMed PMID: 7485300.
80. TORRANCE, HL., BLOEMEN, MC., MULDER, EJ., et al. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36, 171e7. PubMed PMID: 20217892.
81. VAN VLIET, EO., DE KIEVIET, JF., VAN DER VOORN, JP., et al. Placental pathology and long-term neurodevelopment of very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206, 489.e1e7. PubMed PMID: 22521456.
82. MORROW, RJ., ADAMSON, SL., BULL, SB., et al. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 1055e60. PubMed PMID: 2679101.
83. THOMPSON, RS., STEVENS, RJ. Mathematical model for interpretation of Doppler velocity waveform indices. *Med Biol Eng Comput*, 1989, 27, 269e76. PubMed PMID: 2601448.
84. ILLA, M., COLOMA, JL., EIXARCH, E., et al. Growth deficit in term small-for-gestational fetuses with normal umbilical artery Doppler is associated with adverse outcome. *J Perinat Med*, 2009, 37, p. 48e52.
85. CRISPI, F., FIGUERAS, F., CRUZ-LEMINE, M., et al. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207, p. 121.e1e9.

e-mail: ivana.bydzovska@nemlib.cz