

Barevná a duplexní dopplerometrie při prenatalní diagnostice vrozených
vývojových vad

Ľubušký M.¹, Šantavý J.², Polák P.², Hyjánek J.²

¹Porodnicko gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc,
přednosta Prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a LF UP Olomouc,
přednosta Prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

Prohlašuji, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopise.

MUDr. Marek Ľubušký

Prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

Prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

SOUHRN

Cíl studie: Přínos dopplerovského vyšetření při prenatalní diagnostice vybraných typů vrozených vývojových vad.

Typ studie: Prospektivní klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny a porodnicko gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc.

Metodika: U 34 pacientek s prenatalně diagnostikovaným některým typem vrozené vývojové vady plodu byly stanoveny dopplerovské průtokové křivky a měřeny hodnoty pulsatilního indexu (PI) v arteria umbilicalis a v arteria cerebri media plodu.

Výsledky: Patologické hodnoty dopplerometrie byly získány u 18 pacientek (chromozomální aberace – 3x, gastroschisis – 2x, diafragmatická hernie – 2x, abnormality uropoetického traktu – 2x, interní hydrocefalus – 4x, mikrocephalie, anencephalie, encephalocele, nonimunní hydrops plodu, thoracopagus – 1x).

Závěr: V našem souboru jsme v souladu s literaturou zaznamenali abnormální průtoky v arteria umbilicalis u trisomií 21. chromosomu. Možnost využití pulzní dopplerometrie v umbilikální arterii, jako pomocné metody při prenatalním screeningu chromozomálních aberací v I. trimestru gravidity, si však vyžaduje ověření na dalších rozsáhlejších studiích.

Analýza dopplerovských křivek umožňuje posouzení funkčního stavu plodu. V našem souboru jsme získali patologické hodnoty dopplerometrie u vrozených vývojových vad natolik závažných, že samy byly indikací k ukončení gravidity. Naproti tomu u několika obdobných morfologických defetků jsme zjistili normální průtokové poměry ve sledovaných cévách. V těchto případech, vzhledem k závažnosti malformace, však nemělo dopplerometrické posouzení funkčního stavu plodu prognostický význam.

Klíčová slova: Dopplerometrie, prenatalní diagnostika, vrozené vývojové vady.

SUMMARY

Objective: Impact of Doppler system in detection of congenital malformations during prenatal diagnosis.

Design: Prospective clinical study.

Setting: Department of Medical Genetics and Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology FN UP Olomouc.

Methods: In 34 pregnancies with prenataly diagnosed congenital malformation the umbilical artery pulsatility index (PI) and middle cerebral artery PI were assessed (measured).

Results: Abnormal Doppler patterns were obtained in 18 patients (chromosomal abnormalities - 3x, gastroschisis – 2x, diaphragmatic hernia – 2x, urinary tract abnormalities – 2x, internal hydrocephalus – 4x, microcephaly, anencephaly, encephalocele, non-immune hydrops of the fetus, thoracopagus – 1x).

Conclusion: In accordance to literature abnormal Doppler patterns in umbilical artery were obtained in trisomy 21 fetuses. The use of umbilical artery PI or ductus venosus PI in the first trimester of pregnancy as an additional parameter for screening purposes needs to be confirmed by further investigation (needs to be further explored).

Pulsed Doppler waveform analysis gives a possibility to appreciate functional state of the fetus. In our patient file abnormal Doppler patterns were found in such substantial congenital malformations that they indicated pregnancy termination themselves. On the other hand in several similar morphological defects normal Doppler patterns were found. In these cases, in regard to the type of malformation, the Doppler appreciation of fetal functional state was not prognostically important (significant).

Key words: Doppler ultrasonography, prenatal diagnosis, congenital malformation.

ÚVOD

Pulzní a barevná dopplerometrie se stává stále více rutinním vyšetřením v rámci specializovaného prenatalního vyšetření. Pulzním dopplerem sledujeme průtokové poměry v cévách, které reagují na změny odporu periferních tkání. Při měření v arteria umbilicalis získáváme cennou informaci o funkčním stavu placenty. Následné změny v cerebrální cirkulaci odráží reakci plodu na rozvíjející se distress a umožňují odhad jeho rezerv. Na našem pracovišti jsme se pokusili ověřit možnosti dopplerometrie, jako pomocné metody, při stanovení závažnosti některých typů vrozených vývojových vad, případně jako pomocnou metodu při cílené detekci chromozomálních aberací. Cílem práce bylo také zjistit, zda stanovení funkčního stavu nenarozeného jedince, především informace o vitálních rezervách kardiopulmonálního systému in utero, může být významným funkčním doplňujícím vyšetřením. To by efektivně doplnilo vyšetřovací algoritmus, jehož cílem je stanovení co nejoptimálnějšího následného porodnického postupu, s ohledem na stupeň postižení plodu a výšku gestace.

SOUBOR A METODIKA

Soubor pacientek

V období od října 1998 do ledna 2000, byly u 34 těhotných, s prenatalně diagnostikovanými různými typy vrozených vývojových vad (VVV) plodu, posuzovány dopplerometrické křivky v arteria umbilicalis a v arteria cerebri media. Ke kvantifikaci křivek bylo použito pulsatilního indexu (PI). Měření byla prováděna v 16. – 37. týdnu gravidity (medián 23,9 týden), věk matek v době vyšetření byl 18 – 38 let (medián 25,8 let).

Strukturu sledovaného souboru shrnuje následující tabulka (tab. 1).

Přístrojové vybavení

Vyšetření byla prováděna na Ústavu lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP v Olomouci na přístroji TOSHIBA „EccoCee“ SSA-340 s konvexní abdominální sondou 3,75 MHz a s vaginální sondou 6,0 MHz. Dále na Porodnicko – gynekologické klinice LF UP v Olomouci na přístroji HEWLETT PACKARD „Image Point“ M-2410-A s konvexními abdominálními multifrekvenčními sondami 2,0-3,5-5,0 Mhz a 3,5-5,0-7,5 Mhz a s vaginální sektorovou multifrekvenční sondou 5,0-7,5.

VÝSLEDKY

Patologické hodnoty dopplerometrie (tab. 2-7):

Sledovaný soubor je dosti různorodý a zatím není dostatečně rozsáhlý, aby umožnil statistické zhodnocení v jednotlivých kategoriích. Proto uvádíme i výsledky ve vybraných skupinách jednotlivě.

DISKUSE

Dopplerometrie průtoku v arteria umbilicalis poskytuje nepřímou, ale významnou informaci o stavu fetoplacentární cirkulace již během první poloviny těhotenství (7, 10). Průtok v umbilikální arterii je možno zaznamenat od 8. týdne těhotenství, stejně jako v ductus venosus (3, 18). Do konce 13. týdne je pro dopplerovskou průtokovou křivku v umbilikální arterii charakteristická nepřítomnost end-diastolického průtoku. Od 14. týdne by měl být u normálně probíhajícího těhotenství konstantní měřitelný end-diastolický průtok přítomen (10).

U plodů s trisomií 18. nebo 21. chromosomu se během první poloviny těhotenství často vyskytuje abnormní průtok v arteria umbilicalis a v ductus venosus (3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14). Plody s chromozomálními

abnormalitami mají často časně funkční a morfologické vývojové poruchy vedoucí ke spontánnímu abortu nebo časnému rozvoji intrauterinní růstové retardace (8). U trisomie 18. chromosomu se již během prvního trimestru těhotenství vyvíjí fetální růstová retardace, což je uváděno jako jedno z možných vysvětlení. Pro vyšší hodnoty PI v umbilikální arterii u trisomií 21. chromosomu, ale není jasné vysvětlení (6).

Nepřítomnost end-diastolického průtoku, nebo dokonce reversní end-diastolický průtok během III. trimestru těhotenství je považován za velmi závažný ukazatel možného ohrožení plodu u rizikových těhotenství. U plodů s chromozomálními odchylkami je přítomen častěji (10, 14).

V našem souboru jsme naměřili patologické hodnoty dopplerometrie u třech plodů s trisomií 21. chromosomu. V prvním případě byla diagnóza stanovena v 18. týdnu a těhotenství bylo ukončeno. Druhá pacientka (II gravida / I para, 25 let) prošla řádným prenatalním screeningem s negativním výsledkem (včetně genetického ultrazvukového vyšetření v prvním i druhém trimestru). Ve 29. týdnu byl zjištěn abnormní průtok v arteria umbilicalis – patologie až „zero flow“. Po zbývajících část těhotenství byla hospitalizována na por.-gyn. klinice. Plod odpovídal dle biometrie výšce gestace s adekvátní následnou dynamikou růstu. Jen intermitentně byly přítomny hraniční KTG záznamy. Průtokové poměry v arteria umbilicalis byly monitorovány v odstupu 3 dnů a pohybovaly se na horní hranici pásma rizika. V 38. týdnu byl císařským řezem porozen eutrofický plod. Diagnóza m. Down byla stanovena až po porodu. Ve třetím případě (II gravida / I para, 29 let) se jednalo o těhotenství po IVF + ET se dvěma plody (gemini biamniales, bichoriales). Prenatální screening byl negativní (včetně genetického ultrazvukového vyšetření v prvním i druhém trimestru). V 36. týdnu při ultrazvukovém vyšetření byl zjištěn nulový až reverzní průtok v arteria umbilicalis u jednoho plodu. Druhý plod měl průtok normální. U obou plodů byl normální KTG záznam. Těhotenství bylo v 36. týdnu ukončeno císařským řezem. Porozeny plody (děvče – 2160g, 44cm, hoch – 2010g, 44cm) bez známek asfyxie a hypotrofie. Po

porodu byl u plodu s prenatalně diagnostikovaným patologickým průtokem v umbilikální arterii zjištěn karyotyp 47,XY,21+. Ve druhém a třetím případě byl abnormní průtok v arteria umbilicalis jedinou prenatalně diagnostikovanou patologií.

Prenatální diagnostika diafragmatické hernie je spojena s více než 80% mortalitou a je obtížné předpovědět, které plody mají reálnou šanci na přežití a které nikoliv. Mezi parametry ovlivňující prognózu patří i gestační věk v době diagnózy, herniované orgány, přidružené malformace a přítomnost polyhydramnia. Pomocí barevné dopplerometrie je možno dobře posoudit pozici jaterní tkáně nad úrovní bránice, která se jeví jako prognosticky závažný faktor (1). Je popisována i přítomnost umbilikální vény a ductus venosus intratorakálně (16). Dopplerometrii lze rovněž použít při hodnocení event. přítomnosti levostranné ventrikulární hypoplázie, považované také za přidružený faktor negativně ovlivňující prognózu (17). Z hlediska prognózy je možno rovněž posuzovat parametry fetální „dýchací aktivity“ sledováním rychlosti pohybu nazální tekutiny (2). V našem klinickém souboru jsme hodnotili průtokové poměry ve sledovaných cévách u dvou případů prenatalně diagnostikované diafragmatické hernie. Ve dvou z nich, ve 24. a ve 26. týdnu těhotenství, jsme naměřili patologické hodnoty průtoku v arteria umbilicalis. Ve druhém případě i „revers flow“ v arteria cerebri media. Obě těhotenství byla po stanovení diagnózy ukončena.

Hodnotili jsme rovněž dopplerovské průtokové křivky u třech případů prenatalně diagnostikovaných gastroschíz. Ve dvou z nich, v 16. a ve 22. týdnu těhotenství, jsme zaznamenali patologický průtok v arteria umbilicalis. V prvním případě i „ZERO FLOW“ v arteria cerebri media. Robinson popisuje u plodů s gastroschízou abnormní tvar průtokové křivky v arteria umbilicalis s charakteristickým zářezem („notch“). Jako jedno z možných vysvětlení pro tento nález uvádí dislokaci žaludku v ním popisovaných případech. Tuto tvarovou atypii dopplerovské křivky jsme v našem souboru nezaznamenali (15). Ve všech třech případech byla těhotenství po stanovení diagnózy ukončena.

U některých morfologických abnormit v oblasti hlavičky plodu nebo u rozsáhlého vnitřního hydrocephalu jsme získali patologické hodnoty průtoku v cerebrálním řečišti při normálním průtoku v arteria umbilicalis. Vysvětlujeme si to změnou anatomických poměrů v oblasti cerebrální cirkulace vlivem mechanického útlaku, nikoli jako funkční reakci na celkový stav plodu. V případě některých těžkých defektů (anencefalie) se nám nepodařilo hodnoty průtoku v arteria cerebri media ani změřit.

ZÁVĚR

V našem souboru jsme v souladu s literaturou zamenali abnormální průtoky v arteria umbilicalis u trisomií 21. chromozomu. Možnost využití pulzní dopplerometrie v umbilikální arterii, jako pomocné metody při prenatalním screeningu chromozomálních aberací v I. trimestru gravidity, si však vyžaduje ověření na dalších rozsáhlejších studiích.

Zobrazovací možnosti barevné dopplerometrie umožňují prenatalní diagnostiku některých vrozených vývojových vad, event. diferenciální diagnostiku mezi těmito vadami, která by jinak nebyla v prenatalním období možná (VVV srdce, ageneze ledvin). Pulzní dopplerometrie potom umožňuje u některých z nich posouzení prognostické závažnosti.

Analýza dopplerovských křivek umožňuje posouzení funkčního stavu plodu, stanovení jeho rezerv, ev. dynamické sledování jejich změn a tím posouzení prognostické závažnosti. Tento další faktor může pomoci citlivěji a efektivněji stanovit následný diferenciální postup vzhledem ke stupni postižení plodu a výšce těhotenství.

V našem souboru jsme získali patologické hodnoty dopplerometrie u vrozených vývojových vad natolik závažných, že samy byly indikací k ukončení gravidity. Naproti tomu u několika obdobných morfologických defektů jsme zjistili normální průtokové poměry ve sledovaných cévách. V těchto případech, vzhledem k závažnosti malformace, však nemělo dopplerometrické posouzení funkčního stavu plodu prognostický význam.

LITERATURA

1. Albanese, C.T., Lopoo, J., Goldstein, R. B., Filly, R. A., Feldstein, V. A., Calen, P. W., Jennings, R. W., Farrell, J. A., Harrison, M. R.: Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia, *Prenatal Diagnosis*, 18 (11), 1998, s. 1138-1142.
2. Badalian, S. S., Fox, H. E., Chao, C. R., Timor-Tritsh, E. I., Stolar, C. J.: Fetal breathing characteristics and postnatal outcome in cases of congenital diaphragmatic hernia, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171(4), 1994, s. 970-976.
3. Borrell, A., Antolin, E., Costa, D., Farre, M. T., Martinez, J. M., Fortuny, A.: Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179 (6 Pt 1), 1998, s. 1612-1617.
4. Huisman, T. W., Bilardo, C. M.: Transient increase in nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow in a fetus with trisomy 18, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 10(6), 1997, s. 397-399.
5. Jauniaux, E., Gavrill, P., Khun, P., Kurdi, W., Hyett, J., Nicolaides, K. H.: Fetal heart rate and umbilico-placental Doppler flow velocity waveforms in early pregnancies with a chromosomal abnormality and/or an increased nuchal translucency thickness, *Hum Reprod (ENGLAND)*, 11(2), 1996, s. 435-439.
6. Khun, P., Brizot, M. L., Pandya, P. P., Snijders, R. J., Nicolaides, K. H.: Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 – 13 weeks' gestation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 172, 1995, s. 32-35.
7. Martinez Crespo, J. M., Comas, C., Ojuel, J., Borrell, A., Puerto, B., Sentis, J., Fortuny, A.: The influence of the site of Doppler recording

on umbilical artery pulsatility index during first trimester, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 5, 1995, s. 325-327.

8. Martinez Crespo, J. M., Comas, C., Ojuel, H., Puerto, B., Borrell, A., Fortuny, A.: Umbilical artery pulsatility index in early pregnancies with chromosome anomalies, *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 103 (4), 1996, s. 330-334.
9. Martinez Crespo, J. M., Borrell, A., Antolin, E., Puerto, B., Casals, E., Ojuel, J., Fortuny, A.: Combining nuchal translucency with umbilical Doppler velocimetry for detecting fetal trisomies in the first trimester of pregnancy, *Br J Obstet Gynaecol (ENGLAND)*, 104(1), 1997, s. 11-14.
10. Martinez Crespo, J. M., Antolin, E., Borrell, A., Puerto, B., Casals, E., Ojuel, J., Fortuny, A.: Umbilical Doppler velocimetry in fetuses with trisomy 18 at 10-18 weeks' gestation, *Prenatal Diagnosis*, 17 (4), 1997, s. 319-322.
11. Martinez Crespo, J. M., Comas, C., Borrell, A., Puerto, B., Antolin, E., Ojuel, J., Fortuny, A.: Reversed end-diastolic umbilical artery velocity in two cases of trisomy 18 at 10 week's gestation, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; 7 (6), 1999, s. 447-449.
12. Matias, A., Montenegro, N., Areias, J. C., Brandao, O.: Anomalous fetal venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(3), 1998, s. 209-213.
13. Matias, A., Gomes, C., Flack, N., Montenegro, A., Nicolaidis, K. H.: Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 12(6), 1998, s. 380-384.

14. Rizzo, G., Pietropolli, A., Capponi, A., Arduini, D., Romanini, C.: Chromosomal abnormalities in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors for an abnormal karyotype, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171(3), 1994, s. 827-831.
15. Robinson, J. N., Abuhamad, A. Z., Evans, A. T.: Umbilical artery Doppler velocimetry waveform abnormality in fetal gastroschisis, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 10(5), 1997, s. 356-358.
16. Sherer, D. M., Eglinton, G. S., Goncalves, L. F., Lewis, K. M., Queenan, J. T.: Prenatal color and pulsed Doppler sonographic documentation of intrathoracic umbilical vein and ductus venosus, confirming extensive hepatic herniation in left congenital diaphragmatic hernia, *American Journal of Perinatology*, 13 (3), 1996, s. 159-162.
17. Thebaud, B., Azancot, A., de Lagausie, P., Vuillard, E., Ferkadji, L., Benali, K., Beaufils, F.: Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia?, *Intensive Care Medic*, 23(10), 1997, s. 10062-10069.
18. VanSplunder, P., Huisman, T. W., De Ridder, M. A. J., Wladimiroff, J. W.: Fetal venous and arterial flow velocity waveforms between eight and twenty weeks of gestation, *Pediatr Res*, 40, 1996, s. 158-162.

Projekt byl řešen s finanční podporou interního grantového projektu LF UP reg. č. 13401102.

TABULKY

Tab. 1. Sledovaný soubor pacientek.

Typ prenatalně diagnostikované abnormality	Počet sledovaných pacientek	Patologické hodnoty dopplerometrie	%
NTD a abnormality v oblasti hlavičky	9	7	77,7
VVV uropoetického traktu	8	2	25
Gastroschízy	3	2	66,6
Chromosomální aberace	3	3	100
Diafragmatické hernie	2	2	100
VVV srdce	2	0	0
Jiné morfologické abnormality	7	2	28,5
<i>Celkem</i>	<i>34</i>	<i>18</i>	<i>52,9</i>

Tab. 2. Chromosomální aberace.

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
47,XX,21+	18.t	25 let	1,94 (patologie)	„zero flow“
47,XX,21+	29.t	25 let	2,00 (patologie)	
47,XY,21+	35.t	29 let	„zero flow“	

Tab. 3. Diafragmatické hernie.

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
Diaframatická hernie	24.t	18 let	1,78 (patologie)	3,11 (patologie)
Diafragmatická hernie	26.t	20 let	2,13 (patologie)	„revers flow“

Tab. 4. Gastroschízy.

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
Gastroschíza	16.t	19 let	1,78 (patologie)	„zero flow“
Gastroschíza	22.t	22 let	1,70 (patologie)	2,29 (norma)

Tab. 5. VVV uropoetického traktu.

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
Oboustranná hydronefróza těžkého stupně	21.t	26 let	1,92 (patologie)	„zero flow“
Makrocystická degenerace pravé ledviny	32.t	26 let	1,87 (patologie)	3,00 (patologie)

Tab. 6. NTD a abnormity hlavičky

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
Vnitřní hydrocefalus, NTD – spina bifida	18.t	24 let	1,89 (patologie)	3,78 (patologie)
Encephalocela	20.t	24 let	1,31 (norma)	3,50 (patologie)
Vnitřní hydrocefalus, meningokéla v parietooccipitální oblasti	21.t	25 let	1,80 (patologie)	1,49 (norma)
Vnitřní hydrocefalus (stenóza Sylviova aquaductu)	21.t	29 let	1,17 (norma)	2,95 (patologie)
Mikrocefalie, těžký oligohydramnion	25.t	36 let	1,25 (norma)	„zero flow“
Anencefalie	26.t	28 let	1,65 (patologie)	
Vnitřní hydrocefalus, NTD v C oblasti	28.t	18 let	1,40 (patologie)	„zero-revers flow“

Tab. 7. Jiné prenatalně diagnostikované abnormity.

	g.h.	věk	PI-AU	PI-ACM
Thoracopagus	16.t	21 let	„zero flow“	
Nonimunní hydrops plodu	27.t	29 let	1,86 (patologie)	2,36 (norma)

