

Dopplerometrie při posouzení fetální anémie

Ľubušký M.¹, Procházka M.¹, Šantavý J.², Machač Š.¹, Míčková I.²

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. M. Kudela, CSc.

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. J. Šantavý, CSc.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

MUDr. Štěpán Machač

MUDr. Ivana Míčková

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

Dne 5. 12. 2003

MUDr. Marek Ľubušký

STRUKTUROVANÝ SOUHRN

Cíl studie: Přehled současných znalostí o možnostech využití dopplerometrie při posouzení stupně fetální anémie u těhotenství s rizikem erytrocytární alloimunizace.

Typ studie: Souhrnný článek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika LF Univerzity Palackého a FN v Olomouci.

Předmět a metoda studie: Rešerše z literatury a z medicínských databází.

Závěr: U těhotenství s rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu jsou při diagnostice a terapii tradičně užívány invazivní techniky jako je amniocentéza a kordocentéza. Stanovení maximální systolické průtokové rychlosti v arteria cerebri media představuje vysoce sensitivní neinvazivní způsob zjištění stupně fetální anémie. Doporučovaný interval mezi měřeními je sedm dní. Zavedení této metody do managementu těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu by umožnilo snížit počet nutných amniocentéz a kordocentéz spojených s rizikem možných fetálních a těhotenských komplikací. Nezanedbatelné je i hledisko ekonomické.

Klíčová slova: fetální anémie, arteria cerebri media, doppler, alloimunizace, intrauterinní transfuze

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To review (summarize), in maternal red blood cell alloimmunization, the diagnostic value of Doppler blood flow velocity in the evaluation and prediction of fetal anemia.

Design: A review article.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Olomouc.

Subject and Method: A review from literature and bibliographic databases.

Conclusion: Invasive techniques such as amniocentesis and cordocentesis traditionally are used for diagnosis and treatment in fetuses at risk for anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Middle cerebral artery peak systolic velocity is a highly sensitive non-invasive means for determining the degree of anemia. A Doppler interval of seven days is recommended. The widespread use of the Doppler method will minimize fetal complications associated with amniocentesis and fetal blood sampling and may significantly lower health care cost.

Key words: fetal anemia, middle cerebral artery peak systolic velocity, Doppler, red cell alloimmunization, intrauterine transfusion

ÚVOD

Alloimunní anémie plodu a novorozence jsou způsobeny destruktivními (hemolytickými) mateřskými protilátkami. Potilátky vznikají jako reakce mateřského imunitního systému na kontakt s antigeny červených krvinek plodu. Po prostupu placentou se naváží na fetální erytrocyty, které jsou následně přímo či nepřímo destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu (16). Alloimunizace se vyskytuje v různých krevních systémech, klinicky nejzávažnější je inkompatibilita v systémech Rh a Kell (11).

I přes zavedení prevence Rh alloimunizace anti-D globulinem je odhadována ve Spojených státech a ve Švédsku incidence mateřské alloimunizace klinicky významnými antigeny na 25 - 35 případů na 10,000 živě narozených (14, 21). Plody, které jsou sledovány pro zvýšené riziko vzniku imunního hydropsu, vyžadují jen v 10 - 25 % intrauterinní transfuzi krve v důsledku těžké anémie. Zbývajících 75 - 90 % plodů nevyžaduje invazivní intrauterinní intervenci a po porodu je diagnostikována jen mírná nebo střední anémie s následnou hyperbilirubinemií (14, 21). Invazivní diagnostika stupně fetální anémie při kordocentéze event. amniocentéze je zatížena rizikem nástupu předčasného porodu nebo potratu minimálně v 1 % případů. Invazivní vyšetření navíc může zhoršit i stupeň alloimunizace (21).

HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY VE FETÁLNÍ CIRKULACI PŘI ANÉMII

Anémie vede k poklesu objemového množství kyslíku v krvi, ale neovlivňuje parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého. V krvi plodu zůstávají hodnoty pO_2 , pCO_2 a pH obvykle v mezích normálních hodnot. Nedochozí proto k redistribuci krve s preferenčním zásobením mozku. Výjimku představuje až závažná anémie

s hypoxémií a acidózou. Není-li současně přítomna placentární insuficience, nemění se pulzilita v arteria uterina a v arteria umbilicalis bez ohledu na stupeň anémie plodu. Plod zvyšuje srdeční výdej a krevní průtok ve fetálních cévách v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v hematokritu plodu. Je přítomna hyperdynamická cirkulace. Pravděpodobně se jedná o důsledek poklesu viskozity krve, což vede ke zvýšení žilního návratu a kardiálního preloadu (16).

DOPPLEROVSKÉ STUDIE

Cílem dopplerovských studií je včas a spolehlivě odhalit hemodynamické změny ve fetální cirkulaci, ke kterým dochází při rozvíjející se anémii plodu. Rychlost krevního toku ve fetálních cévách je zvýšena a tento nálezn může pomoci při stanovení správné diagnózy u anemických plodů. Konkrétně při rozhodování, kdy je nutné provést kordocentézu ke stanovení hodnoty hematokritu plodu a podání event. intrauterinní krevní transfúze.

Dopplerometrie je schopna znázornit vztah mezi rychlostí průtoku krve a fetálním hematokritem. V posledních deseti letech bylo navrženo několik metod jak pomocí dopplerometrie neinvazivně odhadnout rozvíjející se závažnou anémii u plodu, která následně vyžaduje invazivní intervenci. Byl sledován průtok v různých fetálních a umbilikálních cévách (tab. 1). Srovnání je však velmi obtížné vzhledem k různorodosti metod a užitých referenčních hodnot koncentrace hemoglobinu klasifikujících fetální anémii. Většina studií byla rovněž podrobena kritice ze strany užitých metodiky a jejich výsledky jsou tudíž obtížně využitelné v klinické praxi (9).

Jako nejvhodnější a nejpřesnější parametr pro neinvazivní predikci stupně fetální anémie se jeví stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV). Mari a kol. prokazují u

této metody až 100 % sensitivitu a 88 % specificitu pro predikci středního a těžkého stupně fetální anémie (14). Do 35. týdne těhotenství je možno tento parametr spolehlivě využít při neinvazivním sledování plodů se zvýšeným rizikem rozvoje imunního hydropsu a tím dosáhnout snížení počtu dosud prováděných invazivních diagnostických výkonů minimálně o dvě třetiny. Mezi jednotlivými měřeními je doporučován 7 denní interval. (21). Po podání intrauterinní transfuze byl zaznamenán adekvátní pokles maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media zpět k normálním hodnotám (18) a lze proto tento parametr využít i k načasování podání další intrauterinní transfúze (8). MCA-PSV se jeví být rovněž cenným nástrojem pro odhad aktuální hodnoty fetálního hemoglobinu. Korelace mezi MCA-PSV a hodnotami hemoglobinu je tím přesnější čím závažnější je fetální anémie (13).

Referenční hladiny pro maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media i pro hodnoty fetálního hemoglobinu jsou vyjádřovány v násobcích mediánu v závislosti na gestačním stáří plodu (MoM). Stanovená hodnota MCA-PSV > 1,5 MoM by měla umožnit téměř 100 % detekci fetální anémie, která odpovídá koncentraci fetálního hemoglobinu < 0,65 MoM v příslušném gestačním stáří. Je-li koncentrace hemoglobinu u plodu vyšší než 50 g/l dochází k rozvoji hydropsu jen zřídka. Tato hodnota odpovídá koncentraci 0,47 MoM v 18. týdnu těhotenství a 0,36 MoM v 37. týdnu těhotenství (14).

TECHNIKA MĚŘENÍ MCA-PSV

Hodnoty naměřené maximální systolické průtokové rychlosti jsou závislé na velikosti úhlu který svírá ultrazvukový paprsek se směrem krevního toku. Pro správnou reprodukovatelnost výsledků, při stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media, je proto důležitá technika měření. Mozek je zobrazen v podélném

řezu v rovině, kdy je současně patrný talamus a cavum septi pellucidi. Při následném pohybu sondou kaudálním směrem k bázi lebni a pomocí barevné dopplerometrie je vizualizován circulus arteriosus Willisii s odstupující arteria cerebri media. Maximální systolická průtoková rychlost se stanovuje těsně za odstupem jedné z arteria cerebri media, protože směrem k periférii rychlost průtoku klesá. Úhel měření by měl být téměř nula stupňů, aby úhlová korekce nebyla nutná a nedocházelo ke zkreslení výsledku (obr. 1) (14).

ZÁVĚR

Stanovení maximální systolické průtokové rychlosti v arteria cerebri media představuje vysoce sensitivní neinvazivní způsob predikce stupně fetální anémie u těhotenství se zvýšeným rizikem erytrocytární alloimunizace. Zavedení této metody do managementu těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu by umožnilo snížit počet nutných amniocentéz a kordocentéz spojených s rizikem možných fetálních a těhotenských komplikací. Nezanedbatelné je i hledisko ekonomické.

*MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.
Por. gyn. klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
77520 Olomouc*

LITERATURA

1. Abdel-Fattah, S. A., Soothill, P. W., Carroll, S. et al.: Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 185, 2001, s. 1411-1415.
2. Bahado-Singh, R. O., Oz, A. U., Hsu, C. D. et al.: Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183, 2000, s. 746-751.
3. Bahado-Singh, R. O., Oz, U., Deren, O. et al.: Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182, 2000, s. 1222-1226.
4. Bahado-Singh, R. O., Oz, U., Deren, O. et al.: A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180, 1999, s. 49-54.
5. Chiaie, L. D., Buck, G., Grab D. et al.: Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 18, 2001, s. 232-236.
6. Copel, J. A., Grannum, P. A., Belanger, K. et al.: Pulsed Doppler flow velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158, 1988, s. 768-774.
7. Deren, O., Onderoglu, L.: The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 101, 2002, s. 26-30.
8. Detti, L., Oz, U., Guney, I. et al. for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 185, 2001, s. 1048-51.
9. Divarkan, T. G., Waugh, J., Clark, J. J. et al.: Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 98, 2001, s. 509-517.

10. Dukler, D., Oepkes, D., Seaward, G. et al.: Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 188, 2003, s. 1310-1314.
11. Geifman-Holtzman, O., Wojtowycz, M., Kosmas, E. et al.: Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet. Gynecol.*, 89, 1997, s. 272-275.
12. Hecher, K., Snijders, R., Campbell, S. et al.: Fetal venous, arterial and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet. Gynecol.*, 85, 1995, s. 122-128.
13. Mari, G., Detti, L., Oz, U. et al.: Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet. Gynecol.*, 99, 2002, s. 589-593.
14. Mari, G., Deter, R. L., Carpenter, R. L. et al. for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N. Engl. J. Med.*, 342, 2000, s. 9-14.
15. Nicolaides, K. H., Bilardo, C. M., Campbell, S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood flow in the fetal aorta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162, 1990, s. 209-212.
16. Nicolaides, K. H., Rizzo, G., Hecher, K. Placental and fetal Doppler. Doppler studies in red blood cell isoimmunization. Parthenon Publishing Group, 2000, s. 105-119.
17. Nishie, E. N., Brizot, M. L., Liao, A. W. et al.: A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 188, 2003, s. 214-219.
18. Stefos, T., Cosmi, E., Detti, L. et al.: Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet. Gynecol.*, 99, 2002, s. 211-215.
19. Steiner, H., Schaffer, H., Spitzer, D. et al.: The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in Rhesus isoimmunization. *Obstet. Gynecol.*, 85, 1995, s. 659-662.
20. Teixeira, J. M. A., Duncan, K., Letsky, E. et al.: Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 15, 2000, s. 205-208.
21. Zimmermann, R., During, P., Carpenter, R. J. et al.: Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 109, 2002, s. 746-752.

Tab. 1. Dopplerovské studie při detekci fetální anémie

<i>Diagnostická metoda</i>	<i>No.</i>	<i>Sensitivita (%)</i>	<i>Specificita (%)</i>	<i>poznámka</i>
Arteria cerebri media				
MCA-PSV \geq 1,5 MoM (Mari, 2000) ¹⁴	111	100	88	Hb < 0,65 MoM
MCA-PSV \geq 1,5 MoM (Zimmermann, 2002) ²¹	125	88	87	Hb < 0,65 MoM, < 35. týden
MCA-PSV \geq 1,35 MoM (Deren, 2002) ⁷	103	100	82	Hb < 0,60 MoM,
MCA-PSV \geq 1,29 MoM (Chiaie, 2001) ⁵	108	73	82	Hb \leq 0,60 MoM, - Alloimmunizace - Parvovirus B19
MCA-PSV \geq 1,5 MoM (Dukler, 2003) ¹⁰	18	100	100	Hb deficit \geq 5 SD
MCA-PSV \geq 1,5 MoM (Nishie, 2003) ¹⁷	16	100	100	Hb deficit > 5 SD
MCA-PSV > 1 SD (Teixeira, 2000) ²⁰	28	100	65	Hb deficit > 5 SD
		75	63	Hb deficit > 3 SD
	26	83	80	Hb deficit > 4 SD
		73	93	Hb deficit > 3 SD
		64	100	Hb deficit > 2 SD
MCA-mean velocity > 2 SD (Abdel-Fattah, 2001) ¹	17	91	100	Hb deficit > 2 SD
Decelerační úhel < 0,90 MoM (Bahado-Singh, 2000) ²	24	100	83	Hb deficit \geq 5 g/dl
Arteria Lienalis				
MCA-PSV > 1,5 MoM	55	80	87	Hb deficit \geq 5 g/dl
MCA-PSV > 1,4 MoM (Bahado-Singh, 2000) ³		100	79	
Decelerační úhel < 0,90 MoM	41	91	70	Hb deficit \geq 2g/dl
Decelerační úhel < 0,60 MoM (Bahado-Singh, 1999) ⁴		100	91	Hb deficit \geq 5 g/dl
Aorta				
Mean velocity > 2,5 cm/s (Nicolaidis, 1990) ¹⁵	68	78	31	
Mean velocity > 95th centile (Hecher, 1995) ¹²	36	47	71	
Maximum velocity (Steiner, 1995) ¹⁹	33	64	73	
Maximum velocity (Copel, 1988) ⁶	16	91	80	
Ductus venosus				
Maximum velocity > 95th cent. (Hecher, 1995) ¹²	35	47	80	

Obr. 1 Měření maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media