

Přínos dopplerovského vyšetření pro těhotenství s rizikem alloimunní anémie plodu

Lubušký M.¹, Procházka M.¹, Šantavý J.², Míčková I.², Machač Š.¹,
Kantor L.³

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

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

³ Novorozenecké oddělení LF UP a FN v Olomouci,
primář MUDr. Lumír Kantor.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

Prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

MUDr. Ivana Míčková

MUDr. Štěpán Machač

MUDr. Lumír Kantor

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

Dne 5. 6. 2004

MUDr. Marek Ľubušký

STRUKTUROVANÝ SOUHRN

Cíl studie: Zjistit možnosti využití neinvazivního stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media pomocí dopplerometrie k posouzení stupně fetální anémie u těhotenství s rizikem erytrocytární alloimunizace.

Typ studie: Prospektivní studie.

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

Metodika: U 38 těhotenství s rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu byla stanovena maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media (MCA-PSV) a následně zjištěna koncentrace hemoglobinu a hodnota hematokritu ve fetální krvi při kordocentéze nebo porodu plodu.

Výsledky: Bylo provedeno celkem 66 vyšetření. Stanovená hodnota MCA-PSV $> 1,5$ MoM umožnila 100 % detekci fetální anémie, která odpovídala koncentraci fetálního hemoglobinu $< 0,65$ MoM v příslušném gestačním stádiu a vyžadovala následnou invazivní intervenci. V 18 případech byla provedena kordocentéza a event. podána intrauterinní transfúze krve. Zbývajících plody nevyžadovaly invazivní intrauterinní intervenci a po porodu byla diagnostikována jen mírná nebo střední anémie s následnou hyperbilirubinemií. Nebyl zamenán falešně pozitivní výsledek. Hodnota MCA-PSV byla stanovována v 19. - 37. týdnu těhotenství. Věk pacientek v termínu porodu byl 19 - 41 let (medián 29,1).

Závěr: 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.

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

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To evaluate the utilisation measurements of peak systolic velocities in the middle cerebral artery (MCA-PSV) to predict fetal anemia in pregnancies complicated by alloimmune antibodies known to cause immunological hydrops.

Design: A prospective study.

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

Methods: In 38 pregnancies at risk for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization MCA-PSV had been assessed and fetal blood sampling for measurement of hemoglobin concentration was obtained subsequently, either by cordocentesis or at delivery.

Results: 66 examination was performed at 19-37 week's gestation. An MCA-PSV > 1,5 MoM detected 100 % of severely anemic fetuses with a hemoglobin concentration < 0,65 MoM that required invasive intervention. In 18 cases a cordocentesis was performed and intrauterine blood transfusion was given alternatively. Remaining fetuses did not require invasive intrauterine intervention and no or mild hemolytic anemia and hyperbilirubinemia were diagnosed after delivery. No false positive case was identified (enregistered). The median maternal age at the term of delivery was 29,1 (range, 19-41) years.

Conclusion: 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.

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

ÚVOD

U těhotenství s rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu jsou při diagnostice k získání informací o závažnosti anémie tradičně užívány invazivní techniky. Cílem studie bylo zjistit možnosti využití neinvazivního stanovení průtokové rychlosti v arteria cerebri media pomocí dopplerovského vyšetření k posouzení stupně fetální anémie.

MATERIÁL A METODIKA

U 38 těhotenství s rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu byla stanovena maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media (MCA-PSV) a následně zjištěna koncentrace hemoglobinu a hodnota hematokritu ve fetální krvi při kordocentéze nebo porodu plodu.

Stupeň fetální anémie byl klasifikován následujícím způsobem (6):

- mírná anémie „mild anemia“
(koncentrace hemoglobinu 0,84-0,65 MoM v příslušném gestačním stáří)
- střední anémie „moderate anemia“
(koncentrace hemoglobinu < 0,65-0,55 MoM v příslušném gestačním stáří)
- těžká anémie „severe anemia“
(koncentrace hemoglobinu < 0,55 MoM v příslušném gestačním stáří)

Při stanovení MCA-PSV byly dodrženy následující kroky:

- Vyšetření byla prováděna v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu).

- Pomocí barevného dopplerovského vyšetření byl vizualizován Willisův okruh.
- Artera cerebri media byla zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímal více než 50 % obrazovky.
- Oblast měření „sample volume“ (1 mm) byla umístěna těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů. Nebyla použita úhlova korekce.
- Byla získána křivka s 15-30 vlnami, které měly stejný tvar a byla stanovena MCA-PSV.
- Výše zmíněný postup byl opakován nejméně třikrát. Rozdíl mezi získanými hodnotami MCA PSV během měření nebyl větší než 1-3 cm/s

Stupeň anémie a hodnota MCA-PSV byly hodnoceny podle normogramů vypracovaných Giancarlo Marim a kol. (6).

Vyšetření byla prováděna na přístroji TOSHIBA „Power Vision 6000“ s konvexní abdominální sondou 3,75 MHz.

VÝSLEDKY

Bylo provedeno celkem 66 vyšetření. Stanovená hodnota MCA-PSV > 1,5 MoM umožnila 100 % detekci fetální anémie, která odpovídala koncentraci fetálního hemoglobinu < 0,65 MoM v příslušném gestačním stádiu a vyžadovala následnou invazivní intervenci. V 18 případech byla provedena kordocentéza a event. podána intrauterinní transfúze krve. Zbývajících plody nevyžadovaly invazivní intrauterinní intervenci a po porodu byla diagnostikována jen mírná nebo střední anémie s následnou hyperbilirubinemií. Nebyl zanedbán falešně pozitivní výsledek. Hodnota MCA-PSV byla

stanovována v 19. - 37. týdnu těhotenství. Věk pacientek v termínu porodu byl 19 - 41 let (medián 29,1).

Tab. 1.

Tab. 2.

DISKUSE

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 (6, 8). 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 (6, 8). 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 (8).

Studie na animálních modelech prokázaly, že ke zvýšení průtokové rychlosti ve fetálních cévách při anémii dochází následkem zvýšení srdečního výdeje a poklesu viskozity krve (4). Před podáním první intrauterinní transfuze se MCA-PSV u plodu zvyšuje v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v koncentraci hemoglobinu. Ukazuje se, že počáteční mírný pokles koncentrace fetálního hemoglobinu jen nepatrně ovlivňuje srdeční výdej a krevní viskozitu. Při dalším prohlubování fetální anémie je vzájemný vztah mezi těmito parametry již lineární a umožňuje přesnější odhad aktuální hodnoty fetálního hemoglobinu (5). V této fázi i minimální

změna koncentrace hemoglobinu signifikantně ovlivní viskozitu krve. Od určitého stupně těžké anémie kdy se začíná rozvíjet hydroks plodu dosahuje srdeční výdej plató. To může vysvětlit proč těžce anemické plody ještě bez hydroksu a již hydrocké mohou mít podobné hodnoty maximální průtokové rychlosti.

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 % specifitu pro predikci středního a těžkého stupně fetální anémie (6). Do 35. týdne těhotenství je možno tento parametr spolehlivě využít při neinvazivním sledování plodů se zvýšeným rizikem rozvoje imunního hydroksu a tím dosáhnout snížení počtu dosud prováděných invazivních diagnostických výkonů minimálně o dvě třetiny. Po 35. týdnu stoupá počet falešně pozitivních výsledků (8).

Neinvazivní monitorování těhotných s rizikem rozvoje alloimunní anémie plodu (1):

- Je stanovena MCA-PSV, při hodnotě $> 1,50$ MoM je indikována kordocentéza.
- Je-li ve třech měřeních s odstupem jednoho týdne získána hodnota MCA-PSV $< 1,50$ MoM, jsou získané hodnoty zaneseny do grafu (je vypočtena regresivní křivka) a dynamika nárůstu MCA-PSV je porovnána s referenčními křivkami.
- Dle dynamiky nárůstu MCA-PSV a jiných rizikových faktorů je stanoven interval monitorování MCA-PSV v rozmezí 1 - 4 týdny.
- Není-li dosažena referenční hladina MCA-PSV $> 1,50$ není kordocentéza indikována.

Po podání intrauterinní transfuze krve ke korekci fetální anémie byl zaznamenán intenzivní pokles maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media zpět k normálním hodnotám (7). Adekvátní normalizace průtokové rychlosti je patrná po podání první i následných krevních transfúzí. Jedná se zřejmě o důsledek vzestupu krevní viskozity a zlepšení oxygenace fetální krve s následným zvýšením srdečního afterloadu.

MCA-PSV lze využít i k načasování podání další intrauterinní transfúze, ale referenční hladina (MCA-PSV cutoff point) pro detekci závažné fetální anémie po podání první transfúze je 1,69 MoM (3). Je to proto, že adultní erytrocyty podané při intrauterinní transfúzi mají ve srovnání s fetálními menší objem a buněčnou rigiditu což ovlivňuje viskozitu krve. MCA-PSV detekující koncentraci hemoglobinu odpovídající závažné fetální anémii je proto mírně vyšší.

Při předpovědi rizika rozvoje alloimunní anémie plodu u ohrožených těhotenství nehraje roli jen absolutní hodnota MCA-PSV ale také dynamika nárůstu maximální průtokové rychlosti během gestace. Sklon křivky znázorňující nárůst MCA-PSV je tím strmější čím závažnější je fetální hemolýza v důsledku alloimunizace a odpovídá stupni anémie plodu (2).

ZÁVĚR

Stanovení maximální systolické průtokové rychlosti v arteria cerebri media představuje vysoce senzitivní 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.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Por. gyn. klinika FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6

77520 Olomouc

LITERATURA

1. **Detti, L., Mari, G.:** Noninvasive diagnosis of fetal anemia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 46, 2003, s. 923-30.
2. **Detti, L., Mari, G., Akiyama, M. et al.:** Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 187, 2002, s. 937-939.
3. **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. 1048-1051.
4. **Fan, F. C., Chen, R. Y. Z., Schuessler, G. B. et al.:** Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the the dog. *Am. J. Physiol.*, 238, 1984, s. 545-552.
5. **Mari, G., Detti, L., Oz, U. et al.:** Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet. Gynecol.*, 99, 2002, s. 589-593.
6. **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.
7. **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.
8. **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. Zastoupení jednotlivých typů antierytrocytárních protilátek

Protilátka	n	Protilátka	n
Rh D	10	Rh CW	1
Rh C	1	Rh CE	1
Rh DC	4	Kell	1
Rh DCW	3	ABO	16
Rh DCE	1		

Tab. 2. Přehled výsledků

Koncentrace Hb	MCA-PSV > 1,5 MoM		MCA-PSV < 1,5 MoM	
	< 35. týden	> 35. týden	< 35. týden	> 35. týden
> 0,65 MoM	0	0	52	8
< 0,65 - 0,55 MoM	4	0	0	0
< 0,55 MoM	2	0	0	0