

Strokovni prispevek/Professional article

PREKINITVE NOSEČNOSTI ZARADI RAZVOJNIH NEPRAVILNOSTI PLODA – ANALIZA 4-LETNEGA OBDOBJA

TERMINATION OF PREGNANCY FOR FETAL ANOMALIES – ANALYSIS OF CASES OVER A 4-YEAR PERIOD

Miha Lučovnik, Jasna Šinkovec, Karin Writzl, Nataša Tul

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Zaradi prenatalno odkritih fetalnih anomalij opravljamo umetne prekinitve nosečnosti (UPN). Analiza indikacij za UPN ter ujemanja prenatalnih ugotovitev z izvidi patohistoloških pregledov je potrebna za oceno kakovosti dela in ustreznosti diagnostičnih postopkov.*
- Metode** *Retrospektivno smo analizirali indikacije za UPN zaradi razvojnih nepravilnosti od januarja 2005 do marca 2009. UPN smo razdelili v skupino zgodnjih (do 22. tedna, splav) in poznih (≥ 22 tednov 0/7, porod). Glede ujemanja prenatalnih in posmrtnih patohistoloških ugotovitev smo oblikovali tri skupine: popolno ujemanje, ujemanje z dodatnimi informacijami iz posmrtno analize, neujemanje ugotovitev.*
- Rezultati** *Analizirali smo 220 UPN zaradi nepravilnosti plodov, 180 (82 %) primerov je bilo v skupini splav, 40 (18 %) primerov v skupini porod. V obeh skupinah so bile najpogostejši vzrok za UPN strukturne nepravilnosti v razvoju ploda, ki niso bile posledica kromosomskih nepravilnosti, 102 (57 %) pri splavih in 38 (95 %) pri porodih. Delež kromosomskih/monogen-skih nepravilnosti je bil statistično značilno večji med splavi (43 %) kot med porodi (le 5 %; $p < 0,001$). Patohistološki pregled je bil opravljen v 172 primerih. V 126 (73 %) primerih sta se prenatalni ultrazvočni izvid in izvid patohistološkega pregleda povsem ujemala. V 37 (22 %) primerih smo s patohistološkim pregledom dobili dodatne podatke o razvojnih nepravilnostih, ki pa niso spremenili prenatalno postavljene diagnoze in ne bi vplivali na vodenje nosečnosti. Patohistološki pregled ploda ni v nobenem primeru ovrgel prenatalno postavljene diagnoze.*
- Zaključki** *Strukturne nepravilnosti v razvoju ploda so pogost vzrok za UPN. Patohistološki pregledi ploda so potrdili prenatalne diagnoze v vseh primerih, pri četrtini primerov so dali dodatne informacije o razvojnih nepravilnostih.*
- Ključne besede** *razvojne nepravilnosti ploda; umetna prekinitve nosečnosti; fetalni patohistološki pregled*

Abstract

- Background** *The consequence of prenatal detection of fetuses with congenital anomalies is induced termination of pregnancy (TOP). The analysis of the indications for TOP and the agreements between prenatal and pathohistological findings is required to assess the quality of work and the appropriateness of diagnostic procedures.*
- Methods** *This retrospective analysis involved the indications for TOP performed for congenital fetal anomalies between January 2005 and March 2009. The TOP cases were divided into two*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Nataša Tul, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

groups: the early (up to 22 week, abortion) and the late (≥ 22 weeks 0/7, delivery) termination group. With regard to the agreement between prenatal and pathohistological postmortem findings, 3 groups were created: complete agreement, agreement with additional data provided by pathohistological analysis, disagreement of findings.

| | |
|-------------|--|
| Results | <i>Of the 220 cases of TOP for congenital anomalies, 180 (82 %) were abortion cases and 40 (18 %) were labour cases. In both groups, the most frequent causes for TOP were fetal structural abnormalities that were not due to chromosomal anomalies (102 (57 %) in the abortion group and 38 (95 %) in the delivery group). The percentage of chromosomal/monogenic anomalies was statistically significantly higher in the abortion (43 %) than in the labour group (only 5 %) ($p < 0.001$). Pathohistological examination was performed in 172 cases. In 126 (73 %) cases the agreement between prenatal ultrasound and pathohistological findings was complete and in 37 (22 %) pathohistological findings provided additional data on congenital anomalies that did not change the prenatally made diagnosis and would not affect the management of pregnancy. In none of the cases did pathohistological findings reject the prenatally made diagnosis.</i> |
| Conclusions | <i>Fetal structural anomalies are frequent cause of TOP. Pathohistological examination of the fetus confirmed the prenatal diagnosis in all the cases, whereas in one fourth of the cases it provided additional information on congenital anomalies.</i> |
| Key words | <i>fetal anomalies; termination of pregnancy; fetal pathohistological examination</i> |

Uvod

Prirojene nepravilnosti so v razvitih državah poleg izjemne nedonošenosti glavni vzrok perinatalne umrljivosti in obolevnosti.¹ Presejalni in diagnostični testi omogočajo prenatalno prepoznavanje strukturnih, kromosomskih in genetskih nepravilnosti. V Sloveniji je umetna prekinitev nosečnosti (UPN) do 10. tedna dovoljena na željo nosečnice, v posebnih okoliščinah, med katere sodijo tudi ugotovljene nepravilnosti pri plodu, pa tudi kasneje v nosečnosti.^{2,3}

Nosečnice s povečanim tveganjem ali s sumom na razvojne nepravilnosti pri plodu se na Kliničnem oddelku za perinatologijo (KOP) Ginekološke klinike (GK) Univertzitetnega kliničnega centra Ljubljana obravnavajo timsko. V primeru ugotovljenih nepravilnosti poleg perinatologov s posebnim znanjem o fetalni medicini sodeluje v obravnavi nosečnice vedno tudi klinični genetik, po potrebi pa še neonatolog in drugi specialisti (pediatrični kardiolog, nevrologi, kirurgi).

V primeru odločitve za UPN morata prošnjo za UPN odobriti Komisija za medicinskoetična vprašanja in Komisija za UPN.

Do leta 2007 smo večino nosečnosti prekinjali z dajanjem prostaglandina F₂ α intraamnijsko, danes pa vse pogosteje z mifepristonom in misoprostolom.⁴ V primerih, ko je nosečnost višja od 22. tedna, pred sprožitvijo poroda plodu vbrizgamo izotonični kalijev klorid v srce (opravimo fetid).⁵

V vseh primerih UPN zaradi razvojnih nepravilnosti se praviloma patohistološko pregleda plod, posteljica in ovoji. Plod, lažji od 1000 g, obducira fetalni patolog na GK Ljubljana, plod, težji od 1000 g pa obducirajo na Inštitutu za patologijo Medicinske Fakultete v Ljubljani. Patohistološki pregled se ne naredi v primeru, da starša ne želita posmrtnega pregleda in se s tem strinjata lečeči zdravnik in predstojnik KOP. Prav tako se zaradi preobremenjenosti patologa pregled večinoma ne naredi v primerih prenatalno

diagnosticiranih kromosomopatij, ko je diagnoza popolnoma jasna.

Namen članka je predstaviti analizo UPN zaradi razvojnih nepravilnosti na KOP v letih od 2005 do 2009. Nepravilnosti smo analizirali glede na indikacije za UPN, trajanje nosečnosti ter ujemanje prenatalnih diagnoz z izvidi patohistoloških pregledov.

Metode

Retrospektivno smo analizirali medicinsko dokumentacijo primerov UPN. Razdelili smo jih v skupino splav (UPN do 22. tedna) in porod (≥ 22 tednov 0/7). Glede na indikacije za UPN smo jih razdelili v dve skupini: strukturne nepravilnosti organov ter kromosomske/monogenske nepravilnosti. Strukturne nepravilnosti smo razdelili glede na prizadeti organski sistem.

Glede ujemanja prenatalnih in posmrtnih patohistoloških ugotovitev smo oblikovali tri skupine: »popolno ujemanje«, kadar sta se izvida povsem ujemale, »ujemanje z dodatnimi informacijami« v primerih, ko smo s patohistološkim pregledom pridobili dodatne podatke, ki niso spremenili postavljene diagnoze in ne bi vplivali na vodenje nosečnosti, ter »popolno neujemanje« v primerih, ko se izvidi obdukcije niso ujemale z UZ postavljeno diagnozo.

Rezultati

Analizirali smo 220 UPN, ki so bile na KOP narejene od januarja leta 2005 do marca leta 2009; 180 (82 %) je bilo splavov (< 22 tednov nosečnosti) in 40 (18 %) porodov (≥ 22 tednov nosečnosti).

Najpogostejša indikacija za UPN so bile v obeh skupinah strukturne nepravilnosti. V skupini porodov je bilo teh 38 (95 %), v skupini splavov pa 102 (57 %). Število posameznih nepravilnosti je prikazano v Tabeli 1.

Tab. 1. *Strukturne nepravilnosti, ki so bile vzrok za UPN in niso posledica kromosomskih/monogenih nepravilnosti.*Table 1. *Fetal anomalies that were the cause of termination of pregnancy and were not due to chromosomal/monogenic disorders.*

| Prizadeti organski sistem Affected organ system | Razvojna nepravilnost Congenital anomaly | Splav (< 22 tn) Abortion (< 22 wp) | Porod (≥ 22 tn) Delivery (≥ 22 wp) | Skupaj Total |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Osrednje živčevje Central nervous system | | 35 | 8 | 43 |
| | Encefalokela / Encephalocele | 6 | 0 | 6 |
| | Spina bifida / Spina bifida | 7 | 3 | 10 |
| | Akranija (anencefalija) / Acrania (anencephaly) | 10 | 0 | 10 |
| | Mielomeningokela / Myelomeningocele | 2 | 0 | 2 |
| | Mikrocefalija / Microcephaly | 0 | 1 | 1 |
| | Hidrocefalus / Hydrocephalus | 10 | 2 | 12 |
| | Druge / Other | 0 | 2 | 2 |
| Srčno-žilni sistem Cardio-vascular system | | 9 | 6 | 15 |
| | Kompleksne srčne napake / Complex heart anomalies | 6 | 4 | 10 |
| | Hipoplazija levega prekata / Hypoplastic left heart | 0 | 1 | 1 |
| | Atrezija pulmonalne zaklopke / Pulmonary atresia | 3 | 1 | 4 |
| Prebavna cev in torakoabdominalne nepravilnosti Gastrointestinal tract and thoracoabdominal defects | | 10 | 6 | 16 |
| | Gastroshiza / Gastroschisis | 1 | 3 | 4 |
| | Omfalokela / Omphalocele | 5 | 0 | 5 |
| | Diafragemska kila / Diaphragmatic hernia | 4 | 3 | 7 |
| Sečila Urogenital tract | | 14 | 4 | 18 |
| | Agenezija ledvic / Renal agenesis | 5 | 1 | 6 |
| | Policistični ledvici / Polycystic kidneys | 6 | 2 | 8 |
| | Hipospadija / Hypospady | 0 | 1 | 1 |
| | Druge / Other | 3 | 0 | 3 |
| Skeletno-mišični sistem Skeleto-muscular system | | 9 | 4 | 13 |
| | Sindaktilija / Syndactyly | 1 | 0 | 1 |
| | Sakrokokcigealni teratom / Sacrococcygeal teratoma | 3 | 1 | 4 |
| | Osteogenesis imperfecta | 1 | 1 | 2 |
| | Kavdalna disgenezija / Caudal dysgenesis | 3 | 0 | 3 |
| | Ahondroplazija / Achondroplasia | 0 | 1 | 1 |
| | Druge / Other | 1 | 1 | 2 |
| Obraz in vrat Face and neck | | 12 | 2 | 12 |
| | Cistični higrom / Cystic hygroma | 9 | 0 | 9 |
| | Teratom ščitnice / Thyroid teratoma | 0 | 1 | 1 |
| | Razcep ustnice in neba / Cleft lip and palate | 3 | 1 | 4 |
| Dihala Respiratory system | | 1 | 4 | 5 |
| | Hipoplazija pljuč / Pulmonary hypoplasia | 0 | 1 | 1 |
| | Cistična adenomatoidna malformacija pljuč / Cystic adenomatoid malformation of the lung | 1 | 3 | 4 |
| Ostalo Other | | 12 | 4 | 16 |
| | Hidrops / Hydrops | 5 | 3 | 8 |
| | Multiple nepravilnosti / Multiple anomalies | 5 | 1 | 6 |
| | Cista urahusa / Urachal cyst | 1 | 0 | 1 |
| | Vacterlo sindrom / Vacterl syndrome | 1 | 0 | 1 |
| Skupaj Total | | 102 (57 %) | 38 (95 %) | 140 (64 %) |

tn - teden nosečnosti

wp - week of pregnancy

Kromosomske/monogenske nepravilnosti, zaradi katerih smo opravili UPN, so prikazane v Tabeli 2.

Patohistološki pregled je bil opravljen v 172 (78 %) primerih. Opuščeni so bili v 48 primerih kromosomskih nepravilnosti, saj je bila diagnoza jasna. V vseh 140 primerih strukturnih nepravilnosti, ki niso bile posledica kromosomskih/monogenih nepravilnosti, je bil opravljen patohistološki pregled. V 126 (73 %) primerih smo ujemanje prenatalnega UZ izvida in izvida patohistološkega pregleda opredelili kot »popolno ujemanje«, v 37 (22 %) primerih pa

kot »ujemanje z dodatnimi informacijami«. V večini primerov »ujemanja z dodatnimi informacijami« so bile poleg hujše, že v nosečnosti ugotovljene nepravilnosti, odkrite pridružene, manjše nepravilnosti istega ali drugih organskih sistemov. Tudi ko bi te manjše nepravilnosti odkrili prenatalno, to ne bi spremenilo vodenja nosečnosti in odločitve o UPN. V 9 (5 %) primerih zaradi posmrtnih sprememb natančen patohistološki pregled ploda ni bil mogoč. V nobenem od 172 primerov pa ni bilo »popolnega ujemanja« izvidov.

Tab. 2. Kromosomske/monogeneske nepravilnosti, ki so bile vzrok za UPN.
Table 2. Chromosomal/monogenic anomalies, that caused termination of pregnancy.

| Kromosomske/monogeneske nepravilnosti Chromosomal/monogenic anomalies | Splav (< 22 tn) Abortion (< 22 wp) | Porod (≥ 22 tn) Delivery (≥ 22 wp) | Skupaj Total |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Trisomija 21 / Trisomy 21 | 19 | 0 | 19 |
| Trisomija 18 / Trisomy 18 | 14 | 0 | 14 |
| Trisomija 13 / Trisomy 13 | 3 | 0 | 3 |
| 45,x (Turnerjev sindrom) / 45,x (Turner syndrome) | 12 | 0 | 12 |
| 47,xy (Klinefelterjev sindrom) / 47,xy (klinefelter syndrome) | 6 | 0 | 6 |
| Monogeneske bolezni / Monogenic diseases | 6 | 0 | 6 |
| Ostale kromosomopatije / Other chromosomopathies | 18 | 2 | 20 |
| Skupaj / Total | 78 (43 %) | 2 (5 %) | 80 (36 %) |

TN - teden nosečnosti
WP - Week of pregnancy

Razpravljanje

V našem vzorcu so se indikacije za UPN razlikovale glede na trajanje nosečnosti. Delež kromosomskih/monogeneskih nepravilnosti je bil statistično značilno večji med zgodnjimi prekinitvami nosečnosti ($p < 0,001$, test χ^2). Do 22. tedna je bilo zaradi teh nepravilnosti prekinjenih 78 (43 %) nosečnosti, po 22. tednu pa le dve (5 %). V teh dveh primerih je šlo za strukturno kromosomsko mutacijo, odkrito po kariotipizaciji zaradi z UZ vidnih multiplih strukturnih nepravilnosti. Razlika med indikacijami za UPN pred in po 22. tednu nosečnosti je pričakovana in že opisana v literaturi.⁶⁻¹⁰ V zadnjem desetletju so se uveljavile nove presejalne metode in diagnostični testi, s katerimi prej in bolj zanesljivo odkrivamo kromosomopatije. Ker pa se ob presejalnih in diagnostičnih pregledih opravlja tudi natančen ultrazvočni morfološki pregled ploda, odkrivamo tudi številne strukturne nepravilnosti že pred 22. tednom. Zgodnje odkrivanje nepravilnosti je pomembno, saj so UPN tako duševno kot telesno v najzgodnejši nosečnosti lažje. Tudi etične dileme so manjše, če je UPN pred 22. tednom.

Najpogostejše strukturne nepravilnosti so bile nepravilnosti razvoja osrednjega živčevja tako v skupini zgodnjih kot tudi poznih UPN, med kromosomskimi nepravilnostmi pa je bila najpogostejša trisomija 21, podobno kot v poročilih tujih avtorjev.^{6, 7, 9} Trisomija 21 je bila najpogostejša neodkrita nepravilnost med novorojenčki na KOP, med strukturnimi nepravilnostmi pa so prevladovala srčne napake, kar je pokazala analiza v nosečnosti neodkritih anomalij od 1. januarja 2007 do 30. septembra 2008.¹¹

V svetu število UPN zaradi razvojnih nepravilnosti narašča, hkrati pa število patohistoloških pregledov ploda po UPN pada.^{7, 12} Tako ravnanje vzbuja zaskrbljenost, saj je patohistološki pregled zelo pomemben za oceno natančnosti UZ diagnostike in posledično za kontrolo kakovosti. Starejše raziskave so pokazale ujemanje obdukcijskih in UZ diagnoz le v 40–60 %.^{13, 14} Vse novejšje serije kažejo boljše rezultate, vključno z našo analizo, pri kateri ni obdukcijski izvid niti v enem primeru ovrigel z UZ postavljene diagnoze.^{7, 12, 15} Vzrok za to je verjetno napredek UZ tehnologije in boljše znanje ter izurjenost preiskovalcev. Ujemanje UZ in patohistološkega izvida pa je odvisno tudi od vrste nepravilnosti, ki je vzrok za UPN. Boyd in sodelavci

so leta 2004 poročali, da se UZ izvid in obdukcijski izvid največkrat razlikujeta pri nepravilnostih sečil.⁷ Tudi v naši analizi sta se izvida najredkeje popolnoma ujemala pri teh nepravilnostih. Vzrok za to je verjetno oligohidramnij oziroma anhidramnij, ki pri teh anomalijah večkrat oteži UZ preiskavo.

Patohistološki pregledi po UPN zaradi nepravilnosti v razvoju ploda so pomembni tudi zato, ker velikokrat prispevajo dodatne podatke o nepravilnostih. V naši analizi smo z obdukcijo dodatne informacije dobili v dobri četrtini primerov, kljub temu da smo vedno potrdili prenatalno postavljeno diagnozo. Vsaka dodatna informacija omogoči boljše prepoznavanje morebitnih genetskih sindromov ter boljše opredelitev pomena nepravilnosti za morebitne naslednje nosečnosti, s tem pa bolj kakovostno svetovanje parom po neuspešnih nosečnostih.

Zaključki

Predstavljeni podatki niso izsledki epidemiološke raziskave, ampak le retrospektivna analiza izkušenj naše ustanove. Ugotovili smo, da so naši rezultati primerljivi z rezultati tujih avtorjev tako glede razporeditve razvojnih nepravilnosti, ki so vzrok za UPN, kot tudi glede ujemanja UZ in patohistoloških izvidov.

Literatura

- Smith GCS, Fretts RC. Stillbirth. Lancet 2007; 370: 1715–25.
- Pinter B. Umetna prekinitve nosečnosti v Sloveniji in v Evropi. In: Pinter B, Pretnar-Darovec A, eds. Umetna prekinitve nosečnosti v Sloveniji. Zbornik 1. spominski sestanek prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras; 2004 nov 19; Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2004. p. 15–20.
- Zakon o zdravstveni dejavnosti 1992. UL RS 9/92.
- Vrhkar N, Tul N. Medicinski postopki pri umetni prekinitvi nosečnosti zaradi razvojnih nepravilnosti v drugem trimesečju. In: Tul-Mandić N, ed. Šola ultrazvočne diagnostike z mednarodno udeležbo. Zbornik predavanj Ultrazvočni pregled v 2. trimesečju nosečnosti; 2008 okt 16–19; Ljubljana Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2008. p.33–9.
- Cerar VM, Blejec T, Debevec M, Završnik T. Selektivni fetocid. Zdrav Vestn 1990; 59: 11–4.
- Bosma JM, van der Wal G, Hosman-Benjamin SL. Late termination of pregnancy in North Holland. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 478–87.
- Boyd PA, Tondi F, Hicks NR, Chamberlain PF. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study. BJM 2004; 328: 137–40.

8. Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, des Noettes R, Dumez Y. The reasons for termination of pregnancy in the third trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 297–303.
9. Vakin Z, Ben-Ami I, Reish O, Herman A, Maymon R. Fetal abnormalities leading to termination of singleton pregnancy: the 7-year experience of a single medical center. *Prenat Diagn* 2006; 26: 938–43.
10. Guillem P, Fabre B, Cans C, Robert-Gnansia E, Jouk PS. Trends in elective termination of pregnancy between 1989 and 2000 in French county (the Isere). *Prenat Diagn* 2003; 23: 877–83.
11. Štucin Gantar I. Prirojene nepravilnosti pri novorojenčkih. In: Tul-Mandič N, edr. Šola ultrazvočne diagnostike z mednarodno udeležbo. Zbornik predavanj Ultrazvočni pregled v 2. trimesečju nosečnosti; 2008 okt 16–19; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2008. p. 40–3. :
12. Ramalho C, Matias A, Brandao O, Montenegro N. Critical evaluation of elective termination of pregnancy in a tertiary center during 43 months: correlation of prenatal diagnosis findings and postmortem examinations. *Prenatal Diagn* 2006; 26: 1084–8.
13. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. *Prenatal Diagn* 1988; 8: 109–17.
14. Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, DalCompo S, Simpson JL, Depp R, et al. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for bith defects. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 822–7.
15. Kaiser L, Vizer M, Arany A, Veszpremi B. Correlation of prenatal clinical findings with those observed in fetal autopsies: pathological approach. *Prenatal Diagn* 2000; 20: 970–5.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01