

# Moderní pohled na potrat plodu v 1. trimestru těhotenství

A. Borrell\* and I. Stergiotou

*Prenatal Diagnosis Unit, Maternal Fetal Department, Hospital Clinic Barcelona, Maternitat Campus, Sabino Arana 1, 08028, Barcelona, Catalonia, Spain*

Pro CPD zeditovala MUDr A. Michenková, klinický genetik

**Potrat** je nejčastější komplikací těhotenství. Vyskytuje se u 10-20 % všech klinicky potvrzených gravidit. Celkový počet těhotenských ztrát je obtížné odhadnout, bereme-li však v úvahu případy periimplantačních selhání, které je možné diagnostikovat pouze stanovením hladiny lidského choriového gonadotropinu (HCG) v moči (vyšší než 0,025 ng / ml), může jejich počet dosahovat až 60 % všech gravidit. Za potrat (spontánní abort) by tedy měly být považovány pouze klinicky prokázané ztráty po 5. týdnu gravidity.

## Predispozice k potratu:

Údaje získané z národních registrů prokázaly, že riziko potratu jednoznačně vzrůstá s věkem ženy. Jejich frekvence se pohybuje od 9 % u 22letých do 84 % u 48letých žen. Stejně jako je riziko potratu závislé na věku, závisí také na předchozí reprodukční historii v předchozích 10 letech. Co se týká věku otce, není riziko zcela evidentní. Zdá se však, že otcovský věk nad 50 let představuje 2x vyšší riziko pozdní fetální ztráty.

Mezi další rizikové faktory patří vyšší hmotnost, africká rasa, předchozí potraty nebo mrtvě narozené dítě, preexistující diabetes mellitus, koncepce s indukcí ovulace, abnormální hodnoty screeningu 1. trimestru (nízká hladina PAPP - A, zvýšená nuchální translucence, reverzní tok v ductus venosus).

## Problémy s diagnostikou potratu:

Ultrazvuk je považován za metodu volby pro diagnostiku časné embryonální ztráty (abortu)

Dle doporučení NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) je diagnóza stanovena za pomoci transvaginálního ultrazvuku, jestliže je prázdný gestační váček velikosti  $\geq 25$  mm, nebo plod bez srdeční akce vel.  $\geq 7$  mm. Kromě toho je doporučeno potvrdit diagnosu i názorem jiného certifikovaného lékaře, nebo opakovat UZ vyšetření za týden. V každém případě je doporučen postup, který zabrání omylu při diagnóze (např. vyloučení pozdější koncepce).

## Podceňování psychologické morbidity:

Emocionální dopad potratu je obecně klinickými lékaři podceňován, přestože častým důsledkem této zkušenosti jsou depresivní a úzkostné symptomy a poruchy. Nedávné studie našly důkazy o vzniku deprese u žen, které zažily potrat a ukázaly, že i když se výskyt psychických potíží u žen snižuje v průběhu času, u značné části z nich může přetrvávat i po roce.

Z psychologických důvodů je podporována i nová terminologie pro události vztahující se k potratu, která zmírňuje negativní dopady na pacientku. Například při poradenství používání pojmů jako "abort" a "selhání, neúspěšné, nepodařené, vadné těhotenství", je vhodné nahrazovat výrazem "zmlklá gravidita".

## Vysoký přínos karyotypizace:

Těhotenské ztráty v prvním trimestru mohou být způsobeny celou řadou příčin, např. chromozomální abnormality, hormonální nerovnováha, poruchy imunitního systému, děložní malformace, vliv životního prostředí. ... Ultrazvuk přispěl především k diagnostice a snaží se doplňovat informace při zjišťování etiologie potratů, a to jak u sporadických, tak i u recidivujících potratů.

Angiolucci a kol. se pokusil identifikovat ultrazukové ukazatele, které by svědčily pro aneuploidii - potrat způsobený trizomií 22 chromosomu se nejčastěji projevoval rozšířeným žlutkovým váčkem, menší embrya zase korelovala s monosomií X chromosomu, zatímco normální ultrazukový nálezy korelovaly s trizomií 21 chromosomu. Histopatologické vyšetření plodu má pro odhalení příčin potratu význam spíše historický. Je ovšem důležité k vyloučení moly a mimoděložního těhotenství.

V naší studii žen, které potratily od r 2007 bylo zachyceno 65% chromozomálních anomálií.

Zjištěné cytogenetické studie mají velký význam pro následné genetické poradenství, protože různé typy chromozomálních anomálií mají různé vzorce opakování. Například, nevyvážené strukturální anomálie mají nejvyšší riziko recidivy. Chromozomální analýza může rovněž poskytnout odpovědi na nejčastější otázky, jako např. "Proč se to

stalo právě mně ?" a "Může se to opakovat?". Tyto odpovědi pomohou snížit úzkost pacientů a umožní jim lépe se vyrovnat s úmrtím a smutkem po ztrátě plodu.

### **Testování klků před evakuací spíše než tkání plodu:**

Jak již bylo řečeno, chromozomální anomálie jsou zodpovědné za drtivou většinu ztrát v časném těhotenství . Při cytogenetickém vyšetření je dosahováno vyšší úspěšnosti při vyšetření choriových klků (CVS) jak při vyšetření tkání plodu. Neúspěch cytogenetické analýzy může být způsoben neúspěšným růstem kultury, mikrobiální kontaminací, nebo kontaminováním vzorku matkou.

V těchto případech je možné využít tyto molekulárně biologické testy.

Fluorescenční in situ hybridizace (FISH) - rychlý test nekultivovaného materiálu, který umožňuje stanovení aneuploidie a zjištění chromozomálních přestaveb. Získané informace jsou omezené volbou použité sondy .

Kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR - rychlý test, který odhalí mozaiky, kontaminaci mateřskými buňkami, parciální nebo úplnou molu (je potřeba vyšetřit i periferní krve matky). Počet analyzovaných chromozomů je omezen na 5 až 10 chromosomů.

Novou molekulárně diagnostickou metodou chromozomální analýzy, která umožňuje vyšetřit celý genom je array komparativní genomová hybridizace (array - CGH ) s, nebo bez single polymorfismů (SNP). Array – CGH detekuje odlišný počet všech chromosomů, nebo jejich strukturální přestavby, které nejsou zjistitelné klasickou karyotypizací. SNP microarray se liší od array-CGH schopnosti identifikovat mateřskou kontaminaci a uniparentální dizomie ( poruchy získané od otce dítěte).

Při použití array – CGH při vyšetření tkání plodu bylo detekováno dalších 13% de novo vzniklých aberací i v případech, kdy cytogenetické vyšetření (tj. karyotyp) byl normální. I když jsou náklady vyšší ve srovnání s konvenčním karyotypizací, je evidentní, že v dnešní době je array - CGH s SNP metodou volby.

Další pokroky v genetice vývojem technologií s vysokou rozlišovací schopností v budoucnosti patrně odhalí další jemné genetické změny jako příčiny nevysvětlitelně se opakujících potratů .

### **Jednou anomálie , invazivní postup v každé graviditě?**

Data obsahující údaje ze tří australských registrů informují o zvýšeném riziku opakování potratů u předchozích těhotenství postižených trizomií 13, 18 nebo 21 chromosomu. U předchozí trisomie 13 a 18 chromosomu se riziko opakování zvyšuje 3,8 x, u trisomie 21 2,2 x oproti základnímu riziku.

Tyto výsledky jsou v souladu se zprávami z oblasti preimplantační genetické diagnostiky (PGD). Předchozí trinomická těhotenství, bez ohledu na životaschopnost, jsou spojena se zvýšeným rizikem aneuploidie v následujících graviditách.

### **Jednodušší pracovní postup u opakujících se potratů:**

Recidivující potrat postihuje cca 1% párů reprodukčního věku a historicky byl přičítán genetickým, anatomickým, imunologickým a endokrinním faktorům. Více než polovina z nich je považována za idiopatické poté, co byl pár podrobně vyšetřen, včetně UZ vyšetření pánve partnerky, hysterosalpingografií, trombofilního screeningu (vyšetření hlavně antifosfolipidových protilátek), posouzení hormonů štítné žlázy a karyotypizací páru.

V našem centru nabízíme všem ženám s recidivujícím potratem transcervikální odběr choriových klků (CVS) ještě před evakuací. Robberecht a kol. zdůraznil také přínos provedení SNP array právě v případech euploidních opakujících se potratů. Tímto přístupem zachytili de-novo patologie u poloviny případů nevysvětlitelných recidivujících potratů.

### **Stále hledáme optimální management:**

Nejčastějším řešením potratu v prvním trimestru těhotenství je dilatace děložního hrdla a následná kyretáž dutiny děložní .Poslední data srovnávající chirurgickou a vyčkávací léčbu potvrzují, že vyčkávací léčba je spojena s vyšší krevní ztrátou a větší bolestivostí. NICE doporučuje vyhnout se vyčkávací strategii v případech se zvýšeným rizikem krvácení, rizikem infekce nebo předchozí traumatické porodnické zkušenosti.

Jako alternativa jak chirurgické, tak vyčkávací léčby je navržena možnost lékařská terapie Misoprostolem. Misoprostol (prostaglandin E1) lze podávat ústně nebo vaginálně. Režimy s 600 nebo 800 ug intravaginálního misoprostolu jsou účinné v dosažení úplné děložní evakuace až u 85 % pacientů bez vážných vedlejších efektů. Je pozoruhodné, že zmíněná vysoká úspěšnost se vyskytuje i u žen, které nerodily, nebo u pacientů s bolestí v podbřišku a krvácením. Dilatace a kyretáž se doporučuje jen v případě selhání předchozích opatření.

**Závěr:**

Potrat v 1. trimestru je nutné považovat za velmi emociální událost v životě ženy.

Nedávno vydané směrnice RCOG a Nice ( 2012) upřesnily diagnostická kritéria pro potrat na prázdný gestační váček  $\geq 25$  mm, nebo plod velikosti  $\geq 7$  mm bez srdeční akce. Diagnosu je vhodné potvrdit prostřednictvím druhého specialisty, nebo opakovanou kontrolou s časovým odstupem.

Chromozomální studie poskytují cenné informace o příčině potratu, stejně jako umožňují odhad rizika opakování .

Závěrem lze říci, že potrat je událost, která může způsobit duševní utrpení s potenciálně dlouhodobými důsledky .