

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZA DE DOCTORAT

REZUMAT

**EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA ECOGRAFICĂ A
RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ**

COORDONATOR DE DOCTORAT

Profesor CERNEA NICOLAE

DOCTORAND,

CĂTĂNESCU (NOVAC) MARIA VIOLETA

CRAIOVA – 2018

CONȚINUT

INTRODUCERE	3
I. STADIUL CUNOAȘTERII	
CAPITOLUL I. Date epidemiologice ale restricției de creștere intrauterină	3
CAPITOLUL II. Etiologia și fiziopatologia restricției de creștere intrauterine	4
CAPITOLUL III. Criterii de diagnostic ale restricției de creștere intrauterină	6
CAPITOLUL IV. Managementul restricției de creștere intrauterină	7
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	
CAPITOLUL V. Analiza biostatistică a loturilor de studiu	8
CAPITOLUL VI. Parametrii ecografici ai restricției de creștere intrauterină	10
CAPITOLUL VII. Studiul histologic și imunohistochimic al placentei din restricția de creștere intrauterină	12
Concluzii generale	13
Referințe selective	15

Cuvinte cheie: restricția de creștere fetală, ecografie, Doppler, placenta

INTRODUCERE

Restricția creșterii fetale intrauterine (RCIU) este una dintre cele mai importante și complexe probleme ale obstetricii actuale. Este bine cunoscut faptul că RCIU poate duce la complicații semnificative la făt sau neonatale, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Monitorizarea creșterii fetale și a bunăstării fătului este un obiectiv major al îngrijirii prenatale. Restricția de creștere intrauterină este un factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă a sarcinii, incluzând decesul perinatal, encefalopatia neonatală, deficiențele neurologice de dezvoltare din copilărie și o serie de boli în viața adultă (20).

Prin definirea restricției de creștere intrauterină bazată pe un anumit prag, de exemplu, mai mic decât cea de-a 10-a percentilă a greutateii gestaționale estimate (SGA - mic pentru vârsta gestațională), acest lucru nu poate duce numai la detectarea fătului cu o creștere limitată, ci este importantă pentru a clasifica un grup de feți cu risc care sunt constituțional mici și sănătoși.

În mod obișnuit, RCIU este un diagnostic care se stabilește antenatal. Cu toate acestea, mai ales la sarcinile care nu sunt monitorizate, diagnosticul este pus în perioada neonatală. Este foarte important ca obstetricienii să recunoască feții restricționați, deoarece această patologie fetală este asociată cu o creștere a morbidității și mortalității perinatale.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I

DATE EPIDEMIOLOGICE ALE RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Nou-născutul “normal” este cel a cărui greutate la naștere se situează între percentila 10 și 90 ca vârstă gestațională, sex și rasă, fără caractere de malnutriție și întârzierea creșterii.

În practică, când se identifică un făt cu greutatea estimată < 10 percentile pentru vârsta gestațională, se va monitoriza creșterea fetală și fiziologia fetală în timp. O curbă normală de creștere, velocimetria normală Doppler a arterei ombilicale și volumul normal al lichidului amniotic sugerează un făt constituțional mic sau un impact minim asupra fătului datorat insuficienței uteroplacentare.

Termenul mic pentru vârsta gestațională (small for gestational age-SGA), este o entitate diferită de RCIU, dar este de asemenea asociată cu un prognostic nefavorabil perinatal. Fătul mic pentru vârsta gestațională este definit ca o greutate la naștere sub un anumită percentilă, de obicei

percentila 10 pentru vârsta gestațională. Termenul RCIU ar trebui să fie utilizat numai în ceea ce privește fătul, în timp ce termenul mic pentru vârsta gestațională trebuie utilizat în principal la nou-născuți, dar poate fi estimat și din măsurătorile ecografice ale fătului (17).

Incidența crescută a restricției creșterii intrauterine în populația generală obstetricală (10%-15%) și recunoașterea sa scăzută din timpul sarcinii (<40%), conduc la creșterea morbidității și mortalității perinatale.

Feți restrictionați, nedectați în timpul sarcinii, sunt supuși unui risc crescut, cu o dublare suplimentară a riscului de făt mort. 14 până la 20 de milioane de nou-născuți sunt afectați anual de RCIU în țările în curs de dezvoltare. Ratele ridicate de feți RCIU ar trebui să fie un motiv de alarmă, pentru că nu numai că indică un risc de malnutriție și de morbiditate la femeile de vârstă fertilă, dar, de asemenea, acesta reprezintă un semnal al unui risc ridicat de malnutriție, morbiditate și mortalitate pentru nou-născuți, în țările în curs de dezvoltare (5).

Mortalitatea perinatală corectată în întreaga populație de feți restrictionați < 10 percentile este de 17,8 la 1.000 de nașteri cu feți vii (2).

Actual, nu există terapii specifice pentru tratamentul RCIU, iar managementul antenatal se referă la determinarea timpului ideal și a modului de naștere. Prevenirea complicațiilor asociate cu RCIU, se referă la stabilirea mai întâi a diagnosticului și apoi la instituirea unei supravegheri adecvate pentru evaluarea bunăstării fetale urmată de o intervenție adecvată în caz de suferință fetală.

CAPITOLUL II

ETIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINE

RCIU se datorează unei încetiniri patologice a ritmului de creștere al fătului, astfel că fătul nu este în măsură să-și atingă potențialul de creștere.

Cauzele RCIU sunt în general descrise ca făcând parte din trei categorii principale: materno, fetale și placentare. Este important ca factorii etiologici în RCIU să fie identificați, deoarece acest lucru determină și un diagnostic precoce.

Factori genetici în RCIU. Trombofilia ereditară, cum ar fi mutațiile factorului V Leiden, protrombinei și metiltetrahidrofolat reductazei (MTHFR); polimorfisme genetice ale enzimei de

detoxifiere (CYP1A1); factori de creștere (insulin-like growth factor-I) și hormoni cum ar fi angiotensinogenul sunt implicați în patogenia restricției de creștere fetală.

Factori placentari în RCIU. Insuficiența placentară reprezintă cele mai multe cazuri de RCIU și poate afecta până la 3% sau mai mult din toate sarcinile. O singură arteră ombilicală și inserția velamentoasă a cordonului ombilical pot duce, de asemenea, la o restricție de creștere.

Factori fetali în RCIU. Cauzele genetice pot contribui la 5-20% din RCIU, în special în cazul feților cu restricție de creștere precoce (4). Malformațiile congenitale, incluzând patologia cardiacă congenitală, hernia diafragmatică, defectele peretelui abdominal (omfalocele, gastroschisis), agenezia sau displazia renală, anencefalia și artera ombilicală unică sunt asociate cu RCIU (16). Infecțiile mai frecvente care le includ pe cele virale (rubeolă, CMV, herpes, varicelă, herpes zoster, HIV) și parazitare (toxoplasmoză, sifilis, malarie), reprezintă mai puțin de 5% din feții RCIU (12).

Factori materni în RCIU. Sunt cunoscuți mai mulți factori de risc, de mediu și comportament care determină RCIU. Aceste cauze materne sunt în mod obișnuit legate de reducerea fluxului sanghin utero-placentar, reducerea capacității de transport a oxigenului sau scăderea nutriției către făt (12).

Determinism placentar. Corelații placentare histopatologice și imunohistochimice cu sarcinile complicate de RCIU. Deși placentele IUGR ar putea să reprezinte cheia etiologiei retardului de creștere, modificările placentare care apar în IUGR rămân controversate (6). Nu sunt încă documentate caracteristici fiabile și patognomonice pentru RCIU, dar mai multe leziuni sunt mai frecvente comparativ cu cele din majoritatea studiilor și, prin urmare, apar asociate cu fenotipul clinic al RCIU (19). Mai multe anomalii microscopice au fost raportate mai frecvent în placenta RCIU: anomalii morfologice vilozitare sugerând un flux utero-placentar și/sau fetoplacentar redus (leziune "hipoxică"), cum ar fi muguri sincițiali, fibroza vilozitară, vilozități terminale hipovasculare și leziuni inflamatorii nespecifice (19).

Patologia vasculară fetală poate apărea sub diverse forme. Cele mai frecvente forme sunt trombohematomul intervilos și vasculopatia obstructivă fetală. Dintre cele două, fenomenul de vasculopatie obstructivă este mai grav.

Din punct de vedere morfologic, placentele din aceste sarcini demonstrează, de asemenea, o angiogeneză defectuoasă, prin care vasele din vilozitățile terminale sunt slab ramificate, anormal de subțiri și alungite. Această deviere structurală de la angiogeneza

placentară normală, limitează fluxul sanguin și contribuie în continuare la rezistența vasculară fetoplacentară crescută.

CAPITOLUL III

CRITERII DE DIAGNOSTIC ALE RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Diagnosticul restricției de creștere fetală se realizează în prezent pe baza unei greutate estimate a fătului sub un anumit prag, cel mai frecvent sub 10 percentile. Este probabil ca această definiție să nu prezinte un mare grad de sensibilitate, astfel încât să rateze cazurile de restricție de creștere care nu se situează sub cea de-a zecea percentilă, dar identifică un subgrup de sarcini cu risc crescut.

Screening și diagnostic ecografic. Există un consens general că, odată ce a apărut suspiciunea de RCIU din cauza factorilor de risc sau a examenului fizic, ar trebui folosite tehnici ecografice pentru a încerca să se confirme sau să se excludă diagnosticul. Investigația necesară pentru mamele care prezintă risc crescut de făt RCIU, include evaluarea factorului de risc din antecedentele materne și familiale, antropometria maternă cu greutatea și înălțimea maternă pre-sarcină, starea nutrițională maternă, datarea exactă a vârstei de gestație, înălțimea fundului uterin cu palparea fetală, ecografia cu Doppler și măsurarea exactă a greutății fetale, estimată prin măsurători biometrice: circumferința abdominală [CA], circumferința capului fetal [CC], diametrul biparietal [DBP] și lungimea femurului [LF] (8).

Velocimetria Doppler. Velocimetria Doppler este o tehnică non-invazivă pentru evaluarea fluxului sanguin prin caracterizarea impedanței în aval. Evaluarea fluxului sanghin Doppler placentar și fetal a modificat în mod semnificativ managementul RCIU. Doppler-ul este utilizat pentru a determina rezistența vasculară și funcția organelor.

Doppler artera uterină. S-a arătat că indicii Doppler ai arterei uterine în trimestrul al treilea ar putea avea o valoare clinică. Constatările mai recente sugerează că Doppler-ul de arteră uterină în al treilea trimestru a fost semnificativ asociat cu riscul de deces și mortalitate perinatală (15).

Doppler fetal. Evaluarea Doppler a impedanței fluxului în artera ombilicală (AO), artera cerebrală medie (ACM) fetală și raportul dintre indicele pulsatilității în aceste vase sau raportul cerebroplacentar (CPR) sunt utilizate pentru evaluarea oxigenării fetale. Doppler-ul arterei ombilicale este singura metodă care oferă atât informații de diagnostic cât și de prognostic pentru

gestionarea RCIU (25). Fluxul arterei ombilicale identifică diferite grade de funcție placentară afectată. Fluxul diastolic absent sau inversat indică o reducere importantă a fluxului sanguin și deteriorarea gravă a fătului. Hipoxia cronică determină o redistribuire a fluxului sanghin fetal care se manifestă ca vasodilatație în circulația creierului. Vasodilatația cerebrală, ușor de detectat ca o reducere a IP a arterei cerebrale medii, reprezintă un mecanism adaptativ ca răspuns la hipoxie. Această redistribuire a fluxului sanguin, cunoscută sub denumirea de reflex brain-sparing, este caracterizată de o viteză crescută a fluxului diastolic final (reflectată de un IP scăzut) în artera cerebrală medie (10).

CAPITOLUL IV

MANAGEMENTUL RESTRICȚIEI DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Rata detectării antenatale a RCIU este deosebit de îngrijorătoare, având în vedere că în prezent doar o treime din astfel de sarcini sunt recunoscute prenatal (7).

Datarea precisă a vârstei sarcinii este cel mai important pas în managementul prenatal al fătului RCIU, astfel că în primul trimestru, este utilizată o măsurătoare foarte precisă, lungimea cranio-caudală, pentru a estima vârsta gestațională. Determinarea ecografică a circumferinței craniene, a diametrului biparietal, a lungimii femurului și a circumferinței abdominale, poate fi utilizată pentru a obține o greutate estimativă, folosind oricare din formulele disponibile.

Growth Restriction Intervention Trial a constatat că printre feții cu RCIU precoce, morbiditatea neurologică pe termen lung a fost îmbunătățită în cazul sarcinilor în care nașterea a fost întâziată cât mai mult timp posibil, chiar dacă mortalitatea perinatală nu a fost modificată (26).

Modalitățile de supraveghere antenatală includ cardiotocografia, scorul biofizic al profilului (tonusul, mișcarea, respirația și indicele lichidului amniotic) și studiile Doppler fetale arteriale și venoase. Aceste modalități utilizate în combinație, cunoscute ca teste integrate fetale, permit evaluarea cea mai precisă a bunăstării fătului.

În absența în mod clar a oricărei terapii eficiente, rolul principal al managementului RCIU este supravegherea adecvată și nașterea în timp util.

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL V

ANALIZA BIOSTATISTICĂ A LOTURILOR DE STUDIU

Am realizat un studiu prospectiv care a cuprins un lot de 157 paciente gravide cu sarcini cu făt unic, studiate în perioada octombrie 2015 – decembrie 2017. Studiul s-a desfășurat în Clinica de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Clinic Municipal Filantropia Craiova și în Centrul pentru Studii de Morfologie Microscopică și Imunologie a UMF Craiova.

Pe durata acestei perioade, pacientele au fost introduse în studiu prin completarea unui formular de evaluare inițială și a unui consimțământ, urmând un protocol de investigație ce impune setul de parametri specifici, cuantificabili pentru studiul propus. Datele colectate în 126 sarcini RCIU au fost comparate cu cele colectate în 31 sarcini unice, selectate în mod similar care au avut o creștere intrauterină fetală corespunzătoare vârstei gestaționale.

În ceea ce privește factorii de risc cunoscuți care ar putea fi implicați în apariția RCIU, am constatat că vârsta maternă, paritatea, fumatul, antecedentele de RCIU, trombofilia nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$) în studiul nostru. Doar indicele de masă corporală (IMC) a prezentat o corelare semnificativă statistic, $p < 0.05$, ceea ce arată că greutatea maternă poate influența apariția RCIU, acest lucru fiind în concordanță cu literatura de specialitate.

Referitor la patologia asociată sarcinii actuale, am constatat că diabetul zaharat, diabetul zaharat gestațional și hipertensiunea arterială gestațională nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$) în studiul nostru, deci nu au influențat apariția restricției de creștere severă (greutatea la naștere < 10 percentile). În schimb, prezența preeclampsiei a prezentat o corelare semnificativă statistic ($p < 0.05$).

Pe parcursul sarcinii am luat în considerare 2 examinări ecografice, prima examinare în cel de al doilea trimestru, la 19.6-23.6 săptămâni de sarcină și în trimestrul III la 30.6-32.6 săptămâni de de sarcină.

În trimestrul II am calculat, în urma biometriei efectuate și greutatea fetală estimată, pentru a vedea evoluția dezvoltării fătului. În grupul de studiu am întâlnit 3 cazuri (2.38%) care au prezentat o GFE < 10 percentile, cazuri care au evoluat cu o restricție severă până la naștere. Am mai întâlnit și 8 cazuri (6.35%) care au prezentat o GFE cuprinsă între 50-90 percentile, dar care au evoluat cu o restricție de creștere tardivă și la naștere au prezentat o greutate fetală < 10

percentile. În trimestrul III, la 30.6-32.6 săptămâni de sarcină, cu ocazia efectuării morfologiei fetale la grupul de studiu, am avut o GFE de 1000-1500 gr la majoritatea cazurilor, 84 cazuri (66.67%), față de doar 2 cazuri (6.45%) la grupul control. Am remarcat că GFE în trimestrul III este semnificativă statistic ($p < 0.05$), putând spune că GFE în trimestrul II și începutul trimestrului III se corelează cu prezența restricției severe de creștere la naștere.

În general, vârsta gestațională la naștere la cazurile cu RCIU, este < 37 săptămâni din cauza complicațiilor care pot apărea și care pot pune în pericol viabilitatea fetală, ceea ce induce necesitatea unei nașteri premature, cu toate riscurile care decurg din această stare.

Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între vârsta gestațională medie la naștere pentru feții din lotul de studiu, respectiv pentru cei din lotul de control, cei din lotul de studiu având media mult mai mică decât ceilalți ($p < 0.001$).

Corelarea statistică dintre greutatea nou-născutului și sexul acestuia, ne-a arătat că în cadrul fiecărui lot nu există diferențe între nou-născuții de sex masculin și feminin, $p > 0.005$, însă între loturi există diferențe înalt semnificative între nou-născuții de același sex ($p < 0.001$).

Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între greutatea placentară medie a lotului de studiu și a celor din lotul de control, cazurile din lotul de studiu având media mult mai mică decât ceilalți ($p < 0.001$).

De asemenea, greutatea placentară este strâns legată de evoluția fătului, încercând în studiul nostru să corelăm acest parametru cu raportul cerebro-placentar (RCP).

Efectuând testul ANOVA, am constatat că există diferențe semnificative între greutatea placentară medii calculate pentru cele două loturi, după împărțirea în funcție de RCP, p ANOVA < 0.001 . Aceasta arată că la o medie a greutateii placentare de 364.01 g poate apărea o scădere a RCP < 1 .

Evoluția nefavorabilă a nou-născutului (NN), a fost considerată ca fiind reprezentată de un scor Apgar < 7 la 1 și 5 minute și admiterea în Departamentul de Terapie Intensivă Neonatologie.

Am observat că în ceea ce privește scorul Apgar, acesta este semnificativ statistic, $p < 0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă în ceea ce privește scorul Apgar la cele două loturi de studiu și RCIU. De asemenea, am remarcat o diferență înalt semnificativă ($p < 0.05$) între scorul Apgar la 1 minut și Doppler anormal pe artera uterină, artera ombilicală și artera cerebrală medie, în cel de al treilea trimestru.

În ceea ce privește admiterea în Departamentul de Terapie Intensivă Neonatologie, am constatat că, acest parametru este înalt semnificativ statistic, $p < 0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă în ceea ce privește admiterea în Departamentul de Terapie Intensivă Neonatologie la cele două loturi de studiu și RCIU.

CAPITOLUL VI

PARAMETRII ECOGRAFICI AI RESTRICȚIEI DE CREȘTERE

INTRAUTERINE

Datarea precisă a vârstei gestationale este extrem de importantă, deoarece cunoașterea exactă a vârstei gestaționale este critică pentru diagnosticarea RCIU. În studiul nostru, datarea ecografică a vârstei gestaționale, a fost făcută în 80.95% din cazuri încă din primul trimestru și doar în 19.04% din cazuri în cel de al doilea trimestru.

Măsurarea circumferinței abdominale (CA) pare a fi mult mai predictivă pentru RCIU decât măsurarea fie a circumferinței capului, fie a diametrului biparietal sau a combinației CA cu oricare dintre aceste două variabile. Am constatat că acest parametru, percentila CA, a fost semnificativă statistic, $p < 0.005$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între percentila CA și percentila la naștere a nou-născuților din cele 2 loturi de studiu.

În plus față de evaluarea biometrică, au fost descrise modele de deteriorare Doppler la feții RCIU.

Am constatat că prezența velocimetriei Doppler anormale pe artera uterină în trimestrul II nu este semnificativă statistic, $p > 0.05$, astfel că nu am obiectivat o diferență semnificativă între acest parametru și evoluția nefavorabilă a NN. De asemenea, acuratețea (Ac), sensibilitatea (Sn), specificitatea (Sp), valoarea predictiv pozitivă (VPP) și valoarea predictiv negativă (VPN), nu au avut o valoare predictivă semnificativă.

În cel de al treilea trimestru, modificările Doppler la nivelul arterei uterine au crescut ca număr, fiind mai evidentă creșterea $IR > 0,65$ cu/fără notch și $S/D > 3$. Am constatat că acest parametru este înalt semnificativ statistic, $p < 0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența velocimetriei Doppler anormale pe artera uterină în trimestrul III și evoluția nefavorabilă a NN.

Acuratețea, sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN, au avut o valoare predictivă semnificativă. Ca utilitate practică, putem spune că modificările Doppler la nivelul arterei uterine în trimestrul III pot reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.

În al doilea trimestru de sarcină, în perioada 19.6-23.6 săptămâni, nu am întâlnit modificări ale velocimetriei Doppler la nivelul arterei ombilicale.

Atunci când 30% din vascularizația vilozitară încetează să funcționeze, o creștere a rezistenței în artera ombilicală conduce la o reducere a fluxului diastolic, cu indicii de pulsilitate >95 percentile. Prezența AO IP>95 percentile, este înalt semnificativă statistic, $p<0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența velocimetriei Doppler pe AO care a prezentat IP>95 percentile în trimestrul III și evoluția nefavorabilă a NN.

Acuratețea, sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN, au avut o valoare predictivă semnificativă. Ca utilitate practică, putem spune că prezența AO-IP> 95 percentile în trimestrul III poate reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale, lucru de care trebuie ținut cont atunci când un asemenea caz necesită o monitorizare corespunzătoare.

Eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a absenței/inversării fluxului diastolic terminal pe AO din trimestrul III asupra evoluției NN, a fost moderat semnificativă, deci nu poate reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.

Prezența unui Doppler anormal pe AO în cel de al treilea trimestru de sarcină, este semnificativă statistic, $p<0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența fluxului anormal pe AO și evoluția nefavorabilă a NN.

Eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a unui Doppler anormal pe AO în cel de al treilea trimestru de sarcină, are o valoare predictivă înalt semnificativă pentru predicția compromiterii fetale.

Am remarcat în cel de al doilea trimestru o velocimetrie Doppler relativ normală la nivelul arterei cerebrale medii, cu valori ale IR, IP și S/D în limitele aproximativ normale, având valori medii ale IR de 0.78 ± 0.033 DS, IP de 1.83 ± 0.088 DS și S/D 5.91 ± 0.342 DS.

În trimestrul al treilea de sarcină valorile medii ale velocimetriei Doppler nu s-au înscris în valorile cut-off menționate, dar valorile absolute ne-au arătat că modificările Doppler de la nivelul ACM, s-au degradat progresiv la feții cu RCIU. Am întâlnit la 25.39% din cazuri valori ale ACM-IP<5 percentile, ceea ce arată că la aceste cazuri s-ar fi putut produce modificări de tip brain sparing.

Prezența unui Doppler anormal pe ACM în cel de al treilea trimestru, este înalt semnificativă statistic, $p<0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența fluxului anormal pe ACM și evoluția nefavorabilă a NN.

Eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a ACM-Doppler anormal din trimestrul III asupra evoluției NN, a avut o valoare predictivă semnificativă.

Raportul cerebroplacentar (RCP) cuantifică redistribuirea randamentului cardiac prin împărțirea indicilor Doppler de la cele două vase reprezentative, artera cerebrală medie și artera ombilicală. Acest parametru, prezența RCP<1 în cel de al treilea trimestru, este semnificativă statistic, $p<0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența RCP<1 și evoluția nefavorabilă a NN.

Eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a RCP<1 din trimestrul III asupra evoluției NN, a avut o valoare predictivă semnificativă, astfel că poate reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.

CAPITOLUL VII

STUDIUL HISTOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHEMIC AL PLACENTEI DIN RESTRICȚIA DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Relația dintre modelele Doppler ale arterei ombilicale și cerebrale medii în RCIU și patologia placentară este mai simplă când sunt prezente cele mai severe modele, fluxul diastolic absent sau fluxul diastolic inversat.

Studiul histopatologic al placentei RCIU. Constatările histopatologice pe care le-am găsit în proporție semnificativă la placentele RCIU comparativ cu placentele normale, am considerat că ar putea contribui la dezvoltarea RCIU: necroză fibroinoidă peri și interviloasă, muguri sincițiali inter/intra/perivilos, stază vasculară, microcalcificări intraviloase cu zone de necrobioză vilooasă, infarct placentar peste 5%, vilozități stem cu vase dilatate, unele cu stază, altele cu tromboze, vilozități placentare cu vase dilatate cu aspect pseudo-angiomatos, sau corangioză. Asocierea dintre prezența mugurilor sincițiali, care arată o injurie repetată și de lungă durată a sincițiotrofoblastului și prezența aspectului pseudoangiomatos (chorangiosis), care indică o adaptare vasculară dintr-o hipoxie cronică, este asociată cu prezența RCIU. Am considerat că această asociere fiind specifică unei hipoxii vasculare, ar putea fi caracteristică pentru feții cu restricție severă de creștere intrauterină. Necroza fibrinoidă, fibroza stromală și vasculopatia obstructivă au fost observate numai în placenta IUGR. În studiul prezent, am constatat o creștere a mugurilor sincițiali, care au fost mai frecvenți în placenta RCIU comparativ cu placentele normale (26,69% față de 9%).

Analiza histologică ne-a arătat că debutul leziunilor a fost declanșat la nivelul vilozităților stem, cu o asociere caracteristică a mugurilor sincițiali cu aspectul pseudo-angiomatos, mai multe modificări cantitative decât calitative ale structurii placentare ducând la modificări funcționale care sunt implicate în această patologie a sarcinii.

Studiul imunohistochimic al placentei RCIU. Angiogeneza joacă un rol important în dezvoltarea unei noi microvascularizații de la vasele de sânge preexistente și finalizarea de vilozități terminale în placentă. În studiul nostru, am utilizat următorii markeri IHC: CD31 (Platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1) cunoscută de asemenea ca cluster de diferențiere 31), CD34 (o proteină fosfoglicoproteică transmembranară codificată de gena CD34 cunoscută de asemenea ca cluster de diferențiere 34), VEGF (Vascular endothelial growth factor-este o proteină semnal produsă de celulele care stimulează formarea vaselor de sânge), eNOS (Endothelial nitric oxide synthase- este o enzimă care la om este codificată de gena NOS3, este una dintre cele trei izoforme care sintetizează oxidul nitric (NO) care joacă un rol esențial în reglarea tonusului vascular, proliferarea celulară, aderența leucocitelor și agregarea plachetară).

Expresia *VEGF* a fost identificată la nivelul sincițiotrofoblastului și trofoblastului extravilos în placenta matură. Imunoreacția sa a fost intens pozitivă la nivelul sincițiotrofoblastului din vilozitățile stem, vilozitățile intermediare mature și chiar la nivelul mugurilor sincițiali.

Am remarcat o imunoreacție *eNOS* intens pozitivă la nivelul mediei arteriolare a vilozităților stem, cu o scădere progresivă a intensității la nivelul vilozităților intermediare mature și a vilozităților terminale.

Imunoreacția *CD31* a fost intens pozitivă pe endoteliul vascular de la nivelul vilozităților stem, vilozităților intermediare mature, vilozităților terminale.

Expresia imunoreactivității *CD34* a fost mai scăzută în celulele endoteliale capilare ale vilozităților, precum și în celulele tropofoblastice din placentă din sarcinile IUGR decât în cazul sarcinilor normale.

CONCLUZII GENERALE

- Dintre factorii de risc, am constatat că vârsta maternă, paritatea, fumatul, antecedentele de RCIU, trombofilia nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$) în

studiul nostru. Doar indicele de masă corporală (IMC) a prezentat o corelare semnificativă statistic, $p < 0.05$.

- Referitor la patologia asociată sarcinii actuale, am constatat că diabetul zaharat, diabetul zaharat gestațional și hipertensiunea arterială gestațională nu au fost semnificative statistic ($p > 0.05$) în studiul nostru, deci nu au influențat apariția restricției de creștere severă (greutatea la naștere < 10 percentile). În schimb, prezența preeclampsiei a prezentat o corelare semnificativă statistic ($p < 0.05$).
- Am remarcat că GFE în trimestrul II și III este semnificativă statistic ($p < 0.05$), putând spune că GFE în trimestrul II și începutul trimestrului III se corelează cu prezența restricției severe de creștere la naștere.
- Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între greutatea placentară medie a lotului de studiu și a celor din lotul de control, cazurile din lotul de studiu având media mult mai mică decât ceilalte ($p < 0.001$).
- Efectuând testul ANOVA, pentru a corela greutatea placentară cu evoluția nou-născutului, am constatat că există diferențe semnificative între greutatea placentare medii calculate pentru cele două loturi, după împărțirea în funcție de RCP, p ANOVA < 0.001 . Aceasta arată că la o medie a greutatei placentare de 364.01 g poate apare o scădere a RCP < 1 .
- Modificările Doppler la nivelul arterei uterine în trimestrul III prezintă diferențe înalt semnificative statistic, $p < 0.05$, între prezența velocimetriei Doppler anormale pe artera uterină în trimestrul III și evoluția nefavorabilă a NN.
- Acuratețea, sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN, au avut o valoare predictivă semnificativă, astfel că modificările Doppler la nivelul arterei uterine în trimestrul III pot reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.
- Prezența AO-IP > 95 percentile, este înalt semnificativă statistic, $p < 0.05$, astfel că am obiectivat o diferență semnificativă între prezența velocimetriei Doppler pe AO care a prezentat IP > 95 percentile în trimestrul III și evoluția nefavorabilă a NN.
- Acuratețea, sensibilitatea, specificitatea, VPP și VPN, au avut o valoare predictivă semnificativă, astfel că prezența AO-IP > 95 percentile în trimestrul III poate reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.

- Prezența unui Doppler anormal pe ACM în cel de al treilea trimestru, este înalt semnificativă statistic, $p < 0.05$, astfel că eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a ACM-Doppler anormal din trimestrul III asupra evoluției NN, poate avea o valoare predictivă semnificativă.
- Prezența RCP < 1 în trimestrul III, este semnificativă statistic, $p < 0.05$, astfel că eficacitatea predictivă (Ac, Sn, Sp, VPP, VPN) a avut o valoare predictivă semnificativă, astfel că poate reprezenta un predictor independent al compromiterii fetale.
- Analiza histologică ne-a arătat că debutul leziunilor a fost declanșat la nivelul vilozităților stem, cu o asociere caracteristică a mugurilor sincițiali cu aspectul pseudo-angiomatos, mai multe modificări cantitative decât calitative ale structurii placentare ducând la modificări funcționale care sunt implicate în această patologie a sarcinii.
- Imunoreacția eNOS a fost intens pozitivă la nivelul mediei arteriole a vilozităților stem, cu o scădere progresivă a intensității la nivelul vilozităților intermediare mature și a vilozităților terminale.
- Imunoreacția VEGF a fost intens pozitivă la nivelul sincițiotrofoblastului din vilozitățile stem, vilozitățile intermediare mature și chiar la nivelul mugurilor sincițiali.
- Imunoreacția *CD31* a fost intens pozitivă pe endoteliul vascular de la nivelul vilozităților stem, vilozităților intermediare mature, vilozităților terminale.
- Expresia imunoreactivității *CD34* a fost mai scăzută în celulele endoteliale ale capilarelor vilozitare, precum și în celulele trofoblastice din placenta din sarcinile RCIU decât în cazul sarcinilor normale.

REFERINȚE SELCTIVE

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 13;6:CD007529
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin no. 12, 2000, Washington DC. <http://www.acog.org>. Accessed 15 Dec 2016.

3. Bansal S, Deka D, Dhadwal V, Mahendru R. Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(1-2):69-73
4. Baschat AA, Galan HL, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies.* Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 706–741
5. Bhutta ZA. Why has so little changed in maternal and child health in South Asia? *BMJ.* 2000;321:80912
6. Biswas S. Placental changes in idiopathic intrauterine growth restriction. *OA Anatomy* 2013;1(2):11.
7. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, Magann EF, Anderson KR, Abuhamad AZ, Ananth CV. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol.* 2014;31(3):187-94
8. Chia C-C, Huang S-C. Overview of fetal growth retardation/restriction. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2014;53(3):435-440
9. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017; 3: 2
10. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98
11. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM5, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339.
12. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):161–165
13. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S700-S711.e1.
14. Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Are fetal cerebroplacental ratio and impaired placental perfusion

- recorded in the third trimester predictors of stillbirth and perinatal loss? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:74-80.
15. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:38-47
 16. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):1044–1055
 17. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M. WAPM. Intrauterine restriction (IUGR) *J Perinat Med.* 2008;36(4):277–281
 18. McCowan LME, Thompson JMD, Taylor RS, Baker PhN, North RA, Poston L, Roberts CT, Simpson NAB, Walker JJ, Myers J, Kenny LC, ed. Gebhardt S. Prediction of Small for Gestational Age Infants in Healthy Nulliparous Women Using Clinical and Ultrasound Risk Factors Combined with Early Pregnancy Biomarkers. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169311.
 19. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-128.
 20. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG.* 2015;122:1062–1072
 21. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marcal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Junior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (05) 1061-1077
 22. Parra-Saavedra M, Simeone S, Triunfo S, Crovetto F, Botet F, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):149-55
 23. Souza MA, de Lourdes Brizot M, Biancolin SE, Schultz R, de Carvalho MHB, Francisco RPV, Zugaib M. Placental weight and birth weight to placental weight ratio in mono chorionic and dichorionic growth-restricted and non-growth-restricted twins. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(5):265-271

24. Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):S123-130.
25. Talmor A, Daemen A, Murdoch E, Missfelder-Lobos H, Timmerman D, Bourne T, Giussani DA, Lees C. Defining the relationship between fetal Doppler indices, abdominal circumference and growth rate in severe fetal growth restriction using functional linear discriminant analysis. *J R Soc Interface.* 2013;10(88):20130376.
26. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group: Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520
27. Zhang S, Regnault TR, Barker PL, Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, Roberts CT, Morrison JL. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients.* 2015;7(1):360-89.