

## Ελένη Τσολαρίδου

### "Παθολογοανατομικά εμβρυϊκά ευρήματα ως παράγοντας πρόκλησης αποβολών και θνησιγενών εμβρύων."

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εμβρυϊκός θάνατος διακρίνεται σε πρώιμο, που χαρακτηρίζεται ως αποβολή και όψιμο, που χαρακτηρίζεται ως τοκετός θνησιγενούς νεογνού.

Η αιτιολογία των εμβρυϊκών θανάτων είναι άγνωστη σε ποσοστό 25-60% όλων των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις όπου έχουμε σαφή αιτιολογία, οι εμβρυϊκοί θάνατοι αποδίδονται σε εμβρυϊκούς, μητρικούς, γενετικούς και πλακουντιακούς παράγοντες όπως για παράδειγμα εκλαμψία, λοιμώξεις, διαβήτη κύησης, γενετικές ανωμαλίες, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, αποκόλληση πλακούντα, πλακουντιακή ανεπάρκεια κ.α. (Korteweg FJ, 2009/ Goldengerg, 2009). Η κατανοήση και ταξινόμηση των εμβρυϊκών θανάτων και κυρίως των αιτιών τους, έχει ερευνηθεί με κοινό συμπέρασμα τη σαφή δυσκολία καταχώρησης και συλλογής των διαφόρων στοιχείων (M.A Sims, 2001). (Stillbirth: Prediction, Prevention and Management 2011)

#### ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ:

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ιστολογικές εκθέσεις 3.385 περιστατικών εμβρυϊκών θανάτων από το 'Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Ε.Κ.Π.Α. Πιο συγκεκριμένα κατεγράφησαν και μελετήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι, βασιζόμενοι στο σύστημα ταξινόμησης ReCoDe (Vergani P. 2008), η ηλικία της μητέρας σε έτη, η ηλικία κύησης των εμβρύων σε εβδομάδες, το βάρος των θνησιγενών εμβρύων σε γραμμάρια, ομφαλοπλακουντιακά, εμβρυϊκά και μητρικά αίτια θανάτων των εμβρύων και τα παθολογοανατομικά ευρήματα ανά οργανικό σύστημα (Αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, νευρικό, πεπτικό, ουροποιητικό και γεννητικό).

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των δεδομένων και την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το StataSE v13 ενώ το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από την μελέτη 3.385 παθολογοανατομικών εκθέσεων προκύπτουν ποικίλες συσχετίσεις ανάμεσα στις κατηγορίες ομάδων αιτιών θανάτου με σημαντικές παραμέτρους όπως η ηλικία μητέρας, το βάρος του εμβρύου και η ηλικία κύησης. Τα περιστατικά αφορούν καταγραφές από τη δεκαετία του 1970 σε ποσοστό περίπου 2%, τη δεκαετία του 1980 σε ποσοστό 19%, τη δεκαετία του 1990 στο 26%, τη δεκαετία του 2000 στο 33% ενώ τα περιστατικά από το 2010 έως 2016 αποτελούν το 20% του δείγματος.

Οι γυναίκες είχαν το πολύ άλλον ένα τοκετό σε ποσοστό 68,6%, άλλους δύο τοκετούς σε ποσοστό 23,1% ενώ τρεις τοκετούς και πάνω είχε το 8,3% του δείγματος. Η μέση ηλικία για τις 1805 γυναίκες για τις οποίες υπήρχε η συγκεκριμένη πληροφορία ήταν τα 31 έτη με το 71% αυτών να είναι κάτω από 35 ενώ περίπου το 29% των μητέρων ήταν πάνω από τα 35 ετών.

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συσχετίσεις παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα και ομφάλιου λώρου με τις ίδιες αυτές παραμέτρους (η ηλικία μητέρας, το βάρος του εμβρύου, η ηλικία κύησης). Χαρακτηριστικό είναι ότι η μέση ηλικία κύησης των εμβρύων ήταν οι 25,5 εβδομάδες με το 62% του δείγματος να έχει ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 22 εβδομάδων. Το βάρος του εμβρύου ήταν κατά μέσο όρο 1023 γραμμάρια με το 49% του δείγματος να έχει βάρος έως 500 γραμμάρια.

Τα αίτια θανάτου των εμβρύων ήταν σε ποσοστό 11% μητρικά, στο 20% ομφαλοπλακουντιακά, στο 27,5% εμβρυϊκά, στο 9,5% ενδομήτριος ανοξία ενώ ένα πολύ

μικρό ποσοστό (0,24%) αφορούσε ιατρογενή αίτια. Για ένα μεγάλο μέρος του δείγματος (31%) δεν υπήρχε πληροφορία για τα αίτια θανάτου του εμβρύου.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Παρά τη δεδομένη δυσκολία καταγραφής και σωστής αποκρυπτογράφησης των πληροφοριών μιας παθολογοανατομικής έκθεσης, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη διενέργειας αυτοψιών σε αποβολές και θνησιγενή έμβρυα για την περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών θανάτου και την κατάλληλη κατηγοριοποίηση τους. Επιπλέον σε πολλές περιπτώσεις μιας έκθεσης περιγεννητικής νεκροτομής ,κυρίως από το 2010 και μετά, συνιστάται κλινική γενετική διερεύνηση , στοχευμένος γονιδιακός έλεγχος καθώς επίσης και κλινικοεργαστηριακή συσχέτιση προς επιβεβαίωση της διαγνώσεως. Επίσης, συνιστάται έλεγχος θρομβοφιλίας της μητέρας.

Αξίζει ιδιαίτερης μνείας η απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ των κατηγοριών Ομάδας Ατιών Θανάτου και των κατηγοριών Ηλικίας της μητέρας, Ηλικίας κύησης, παθολογοανατομικών ευρημάτων πλακούντα, ομφαλίου λώρου καθώς επίσης και των κατηγοριών παθολογικών ευρημάτων πνευμόνων και καρδιάς του εμβρύου.

Συμπερασματικά ,πρέπει να αναφερθεί πως τα εμβρυϊκά αίτια ήταν τα συχνότερα αίτια από τα ομφαλοπλακουντιακά και τα μητρικά αίτια θανάτου που παρατηρήθηκε. Όσο αφορά τα μητρικά αίτια θανάτου στη συγκεκριμένη μελέτη,πρώτη θέση κατέχει η διαπλακουντιακή ενδομήτρια λοίμωξη (χοριοαμνιονίτιδα). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται στα εμβρυϊκά αίτια όπου πρώτη θέσει κατέχει η εισρόφηση μηκωνίου εκ του αμνιακού υγρού,ακολουθεί η συγγενής ανωμαλία Κ.Ν.Σ, στη συνέχεια η συγγενής ανωμαλία πολλαπλών οργάνων και τέλος ακολουθεί το Σύνδρομο Down, η Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) και το Σύνδρομο Patau (Τρισωμία 13).

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα από τον πλακούντα σχετίζονται με μικρότερη ηλικία κύησης (< 22 εβδομάδες).Τα προβλήματα από τον πλακούντα διακόπτουν την κύηση πολύ νωρίς σε αντίθεση με τα προβλήματα που σχετίζονται με τον ομφάλιο λώρο.

Η αυξημένη ηλικία της μητέρας ( $\geq 35$  ετών) όπως επίσης και η μικρή ηλικία κύησης (<22 εβδομάδες) και το μικρό βάρος του εμβρύου (< 500 γραμμάρια) σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένη συχνότητα στα μητρικά και τα εμβρυϊκά αίτια θανάτου. Τα εμβρυϊκά και τα μητρικά αίτια θανάτου εμφανίζονται ως επί το πλείστον σε κυήσεις μικρότερες από 22 εβδομάδων καθώς επίσης συσχετίζονται με χαμηλό εμβρυϊκό βάρος.

Είναι σαφές από τα δεδομένα της έρευνας, ότι μία ακριβής παθολογοανατομική ανάλυση του πλακούντα και γενικότερα των συστημάτων του εμβρύου είναι ικανή να ανιχνεύσει τα παθολογικά αίτια του εμβρυϊκού θανάτου. Αυτό ενισχύεται και από τη βιβλιογραφία που περιγράφει πως υπάρχει μείωση του ποσοστού των ανεξήγητων εμβρυϊκών θανάτων μετά από ιστολογική εξέταση του πλακούντα.

## **ABSTRACT**

### **"Pathoanatomical fetus findings as a miscarriage and mortality prone embryos causing factors."**

**INTRODUCTION:** Fetal demise is classified according to gestational age in early fetal loss known as spontaneous abortion and in late fetal loss known as stillbirth. Nowadays, any infant with birth weight of at least 500g is born as dead, while some countries have a limit of 400g or 350g. The etiology of fetal deaths is unknown in 25-60% of all cases. In cases where there is a clear etiology, fetal deaths are attributed to fetal, maternal, genetic factors and placental factors such as eclampsia, infections, gestational diabetes, genetic abnormalities, residual endometrial development, placental abruption, placental deficiency, etc. (Korteweg FJ, 2009 / Goldengerg, 2009). The understanding and classification of fetal deaths, and especially their causes, has been investigated with the common conclusion that there is a clear difficulty in recording and collecting the various elements (M.A. Sims, 2001). Stillbirth: Prediction, Prevention and Management 2011).

**MATERIALS AND METHODS:** Material of the study consisted of histological reports of 3,385 cases of fetal deaths sponsored by the 'A Laboratory of Pathological Anatomy of the ECPA. In particular, the following parameters were recorded and studied, based on the ReCoDe classification system (Vergani P. 2008), the age of the mother in years, the age of the embryo in weeks, the weight of the fetal embryos in grams, the placental, embryonic and maternal causes (Breathing, cardiovascular, nervous, digestive, urinary and genital).

The statistical program which was used to process the data and analyze the results was StataSE v13 while the level of statistical significance was 5%.

**RESULTS:** From the study of 3,385 pathological reports, there are various associations between the groups of causes of death with important parameters such as maternal age, fetal weight and gestational age. The incidents relate to records from the 1970s to about 2%, 19% in the 1980s, 26% in the 1990s, 33% in the 2000s, and the incidents from 2010 to 2016 are 20% of the sample.

The women had at most one more birth at 68.6% of the sample, another two births at 23.1% while 8.3% of the specimens had three births and more. The average age for the 1805 women for whom this information was available was 31 years, with 71% of them being 35 years of age and less while about 29% of mothers were more than 35 years old. In addition, interesting correlations between placenta and umbilical cord abnormalities with the same parameters (maternal age, fetal weight, gestational age) can be observed. Typically, the mean age of pregnancies was 25.5 weeks, with 62% of the sample having a gestational age greater than 22 weeks. The weight of the fetus was on average 1023 grams with 49% of the sample weighing up to 500 grams. The causes of death of the embryos were 11% maternal, 20% umbilical, 27.5% fetal, 9.5% endometrial anoxia, while a very small percentage (0.24%) related to iatrogenic causes. For much of the sample (31%) there was no information on the cause of the fetal death.

**CONCLUSIONS:** Despite the difficulty of recording and correctly decrypting the information of a pathological report, it becomes imperative to carry out autopsy on miscarriages and mortal embryos to further investigate the causes of death and their appropriate categorization. Additionally, in many cases of perinatal necrosis, especially from 2010 onwards, clinical genetic investigation and targeted gene control as well as clonal correlation to confirm diagnosis and maternal thrombophilia are recommended. It is worth mentioning the evidence of association between categories of Death Awareness Groups and the categories Motherhood Age, age of pregnancy, placenta and Umbilical Cord

pathologoanatomy findings, as well as the categories of pathological findings of the lung and heart of the fetus. In conclusion, it should be noted that fetal causes were the most common causes of umbilical cord and maternal causes of death observed. As for the maternal causes of death in this study, translocutaneous endometrial infection (choriomnionitis) comes first. Particularly interesting are the fetal causes, where the amniotic fluid intake of meconium is placed at the top, followed by congenital CNS abnormality, the congenital abnormality of multiple organs, Down's syndrome, Trisomy 18 (Edwards syndrome) and the Patau Syndrome (Trisomy 13). Pathological findings from the placenta are associated with lower gestational age (<22 weeks). Placental problems disrupt pregnancy very early in contrast to umbilical cord associated problems. Increased maternal age ( $\geq 35$  years) as well as early gestation (<22 weeks) and low fetal weight (<500 grams) are statistically significant with increased incidence of maternal and fetal causes of death. Fetal and maternal causes of death mostly occur in pregnancies of less than 22 weeks and are associated with low fetal weight.

It is clear from the survey data, that an accurate pathological analysis of placenta and generally of the embryo system is capable of detecting pathological cause of fetal death. This is also supported by the bibliography describing how there is a reduction in the rate of unexplained fetal deaths after histological examination of the placenta.