

Anomalie sercowe i pozasercowe u płodów po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu

Heart defects and other anomalies in fetuses conceived by assisted reproduction techniques

Budziszewska Patrycja^{1,2}, Włoch Agata¹, Rozmus-Warcholińska Wioletta¹, Czuba Bartosz¹, Kuka-Panasiuk Dorota¹, Iłski Aleksander¹, Sodowski Marcin¹, Cnota Wojciech¹, Ziomek Maciej¹, Grettka Krzysztof³, Kiecka Mariusz³, Sodowski Krzysztof¹

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa w Rudzie Śląskiej, Katedry Zdrowia Kobiety Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

² Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala im. L. Rydygiera w Katowicach

³ ProVita – Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Klinika Leczenia Niepłodności w Katowicach

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena częstości występowania wad strukturalnych, chromosomalnych i zaburzeń rozwoju w grupie płodów poczętych przy użyciu różnych technik wspomaganego rozrodu.

Materiał i metody: Badaną grupę stanowiło 30 pacjentek w przedziale wiekowym 25-37 lat, poddanych różnym technikom wspomaganego rozrodu w latach 2003-2006 i kierowanych na badanie echokardiograficzne płodu do ośrodka referencyjnego. Procedurę IVF wykonano u 13 (43%) pacjentek, procedurę ICSI – u 12 (40%), u 5 pacjentek zastosowano inseminację domaciczną. Badanie echokardiograficzne płodu przeprowadzono średnio w 22 tygodniu trwania ciąży.

Wyniki: Cięższe mnogie stanowiły 14 (47%) przebadanych ciężych. Ogółem wady rozpoznano u 3 płodów (6%). Wady układu sercowo-naczyniowego występowały u 2 płodów (wspólny kanał przedsionkowo-komorowy – AVSD i ubytek w przegrodzie międzykomorowej – VSD), u obydwu z rozpoznaną trisomią 21 lub 18 pary chromosomów. W jednym przypadku rozpoznano wadę układu moczowego.

Wnioski: Prawie połowę badanej grupy stanowiły cięższe mnogie. Wady strukturalne rozpoznano u 3 (6%) płodów, co nieznacznie przewyższa ryzyko populacyjne. Ryzyko wystąpienia wad u płodów po zastosowaniu ART jest wyższe w grupie ICSI niż IVF oraz w grupie ciąży bliźniaczych.

Wyższy odsetek wad występował u płodów z ciąży bliźniaczych oraz w grupie ciąży po ICSI. Ryzyko to odzwierciedla grupę wyselekcjonowaną, kierowaną na badanie echokardiograficzne. W celu dokładnego oszacowania ryzyka występowania wad u płodów należałoby przeprowadzić wielośrodkowe badania u wszystkich ciężarnych po ART, co planujemy w przyszłości.

Słowa kluczowe: **techniki wspomaganego rozrodu / wady płodu / ciąża /**

Adres do korespondencji:

Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa
41-703 Ruda Śląska,
ul. W. Lipa 2

Otrzymano: 20.07.2007
Zaakceptowano do druku: 20.09.2007

Abstract

Aim: The aim of the work was to evaluate the frequency of occurrence of structural, chromosome defects and developmental disorders in fetuses conceived with the help of different assisted reproduction techniques.

Material and methods: The research group consisted of 30 patients, aged from 25 to 37, subjected to various techniques of assisted reproduction from 2003 to 2006, who reported for consultation in the referral centre. 13 (43%) of the patients underwent the IVF procedure, 12 (40%) the ICSI procedure, 5 patients underwent interuterine insemination.

Ultrasonographic examination with the evaluation of the fetal heart was conducted on average in the 22nd week of gestation.

Results: Multiple pregnancies constituted 14 (47%) of the examined pregnancies. In total, fetal anomalies were diagnosed in 3 fetuses (6%). Cardiovascular anomalies occurred in 2 fetuses (atrioventricular septal defect – AVSD and ventricular septal defect – VSD), each with diagnosed trisomy of chromosome pairs 21 and 18 respectively. In one case an anomaly within the urinary system was diagnosed.

Conclusions: Multiple pregnancies constituted nearly half of the researched group. Structural defects were diagnosed in 3 (6%) fetuses, which slightly exceeds population risk. A higher anomaly percentage occurred in fetuses from twin pregnancies and in the group after ICSI.

In the study the risk is related to the selected group of patient undergoing fetal echocardiography exam.

To estimate the risk in the ART group precisely, all pregnancies conceived with implementation of ART should be examined. Multi-centre studies are our future goal.

Key words: **assisted reproduction techniques / fetal defects / fetus /**

Wstęp

Niepłodność według WHO jest obecnie jedną z chorób społecznych. Przeciętnie dotyczy 1 na 10 kobiet we wszystkich grupach wiekowych. Wzrasta z wiekiem kobiety. Połowa kobiet poddających się procedurze zapłodnienia pozaustrojowego (*in vitro fertilization* – IVF) ma ponad 35 lat.

Pierwsze dziecko Luisa Brown poczęte przy użyciu procedury zapłodnienia pozaustrojowego urodziło się w Wielkiej Brytanii w 1978r. Od tamtej pory ponad milion dzieci zostało poczętych przy użyciu technik wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technology* – ART). Odsetek dzieci urodzonych z cykli IVF wynosi w krajach Europy Zachodniej 2-3%, w Stanach Zjednoczonych 1%. Procedurę mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (*intracytoplasmic sperm injection* – ICSI) zastosowano po raz pierwszy w 1992 roku.

Obecnie liczba przeprowadzonych procedur ICSI przewyższa liczbę procedur IVF. Przyczyną tego zjawiska jest tendencja do obniżania się parametrów nasienia.

Ciąże po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu są ciążami wysokiego ryzyka. Wśród najczęstszych powikłań tych ciąż możemy wymienić poronienia samoistne [1], ciążę ektopową i heterotopową [2], nadciśnienie, cukrzycę. W ciążach po ART odnotowano ponadto wyższy odsetek ciąż mnogich. Odsetek ciąż bliźniaczych wynosi 30%, trójcznych 3% [3]. Zastosowanie procedury IVF powoduje 3-5-krotny wzrost częstości występowania ciąż monozygotycznych [7].

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania wad strukturalnych, aberracji chromosomalnych i nieprawidłowości rozwoju w grupie płodów poczętych przy użyciu różnych technik wspomaganego rozrodu i kierowanych na badanie echokardiograficzne.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 30 pacjentek w przedziale wiekowym 25-37 lat, poddanych różnym technikom wspomaganego rozrodu w latach 2003-2006 i kierowanych na badanie echokardiograficzne płodu do ośrodka referencyjnego. Procedurę IVF wykonano u 13 (43%) pacjentek, procedurę ICSI u 12 (40%), u 5 pacjentek zastosowano inseminację domaciczną. U wszystkich pacjentek wykonano badanie ultrasonograficzne między 11 a 13,6 tygodniem ciąży z oceną przezierności karkowej (NT – *nuchal translucency*). Wskazaniem do przeprowadzenia badania echokardiograficznego płodu było w dwóch przypadkach poszerzenie NT oraz nieprawidłowy kariotyp płodu, w jednym przypadku wada pozasercowa, w 16 przypadkach ciąża mnoga oraz w pozostałych ciąża wysokiego ryzyka. Badanie echokardiograficzne płodu przeprowadzono średnio w 22 tygodniu trwania ciąży.

Wyniki

Ciąże pojedyncze stanowiły 53% uzyskanych ciąż, bliźniacze 37%, trójczne 10%. Z wyjątkiem jednej (ciąża bliźniacza jednokosmówkowa dwuowodniowa) wszystkie ciążę bliźniacze były ciążami dwuowodniowymi dwukosmówkowymi.

Ogółem wady rozpoznano u 3 płodów. Wady układu sercowo-naczyniowego występowały u 2 płodów. Obydwa przypadki zostały skierowane na badanie echokardiograficzne z powodu poszerzonego NT. W trakcie dalszej diagnostyki rozpoznano trisomię 21 i 18 pary chromosomów. U płodu z zespołem Downa rozpoznano wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (AVSD), u płodu z trisomią 18 zespół wad pod postacią ubytku w przegrodzie międzykomorowej (VSD) i niedomykalności zastawki trójdzielnej oraz *omphalocele* i przepuklinę przeponową. W jednym przypadku rozpoznano wadę układu moczowego. W dwóch przypadkach rozpoznano zmiany czynnościowe w układzie krążenia bez wady serca.

Anomalie sercowe i pozasercowe u płodów po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu.

Asymetryczny rozwój dotyczył 2 par bliźniąt. W jednym przypadku rozpoznano zgon wewnątrzmaciczny jednego z bliźniąt. W jednym przypadku rozpoznano wielowodzie. Ogółem z 47 płodów poczętych przy użyciu technik wspomaganego rozrodu, wady rozpoznano u 3 płodów co stanowi 6%, z czego dwa płody pochodziły z ciąży bliźniaczych dwuowodniowych dwukosmówkowych, jeden z ciąży pojedynczej. Dwa spośród płodów zostały poczęte przy użyciu procedury ICSI, jeden przy użyciu procedury IVF.

Dyskusja

O ile zdania dotyczące przebiegu ciąży po technikach wspomaganego rozrodu są prawie zgodne, o tyle opinie różnych autorów dotyczące wzrostu częstości występowania wad strukturalnych, aberracji chromosomalnych i nieprawidłowości rozwoju u tych płodów i noworodków są rozbieżne. Spowodowane jest to zbyt małą liczebnością grup badanych.

Merlob na podstawie przeanalizowanych danych dzieci poczętych przy użyciu różnych technik wspomaganego rozrodu w dwóch okresach: 1986-1994 i 1995-2002 w Izraelu oraz Hansen, który porównał dane 3 rejestrów urodzeń w zachodniej Australii w latach 1993 do 1997 wykazali, że zastosowanie technik wspomaganego rozrodu wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka wad strukturalnych, chromosomalnych i zaburzeń rozwoju u płodów. W naszym materiale ryzyko to jest półtora razy wyższe. Odsetek wykrytych wad w grupie ART wyniósł między 9 a 9,35% w stosunku do 4,05- 5,18% w populacji ogólnej w zależności od badanego okresu [4]. Według Hansena ryzyko to jest takie samo zarówno dla IVF jak i ICSI, natomiast w naszej grupie badanej ryzyko było wyższe w grupie ICSI niż IVF. Podobnie w opinii Hansena odsetek wad układu sercowo-naczyniowego oraz moczowo-płciowego jest wyższy u dzieci poczętych przy użyciu procedury IVF w porównaniu do poczętych przy użyciu procedury ICSI, odwrotnie do wyników uzyskanych w materiale własnym. Ryzyko mnogich dużych wad płodu jest 4,1 razy większe dla dzieci poczętych przy użyciu ICSI i 3,1 razy większe dla dzieci poczętych przy użyciu IVF w porównaniu do poczętych naturalnie. W naszym materiale został opisany przypadek płodu z zespołem Edwardsa z ciąży bliźniaczej dwuowodniowej dwukosmówkowej po ICSI [5].

Mniej jednoznaczne dane uzyskali Ericson i Kallen. Wykazali 1,47-krotny wzrost ryzyka wystąpienia wad, podobnie do wyników uzyskanych w naszej grupie badanej oraz 3-krotny wzrost ryzyka wad układu nerwowego, niedrożności przewodu pokarmowego, omphalocele i spodziectwa wśród dzieci poczętych przy użyciu procedury IVF w Szwecji w latach 1982-1997. Ta ostatnia wada dotyczy ciąży po ICSI i ma związek z genetyczną przyczyną niepłodności ojca. Nie zaobserwowali zwiększenia częstości występowania tej wady po zastosowaniu procedury IVF. Niedrożność przewodu pokarmowego ma związek z użyciem procedury IVF [6].

Odmienne stanowisko zajmują Boerrigter oraz Olivennes. Nie zaobserwowali znamiennego wzrostu ryzyka wad u płodów i noworodków poczętych przy użyciu procedury IVF i ICSI [7, 8].

Podobne stanowisko zajmują Friedler i współpracownicy. Nie wykazali wyższego odsetka występowania wad u dzieci poczętych przy użyciu procedury IVF w latach 1982-1989

w Izraelu porównaniu do populacji ogólnej. Duże wady wykryto u 2,2% dzieci [9].

Również we Francji w badaniach przeprowadzonych w latach 1986-1990 nie stwierdzono większej częstości występowania wad wrodzonych w grupie IVF. Odsetek ten wyniósł 2,8% w grupie badanej w porównaniu do 2,1% w populacji ogólnej [3].

Według Honga i współpracowników metody ART same w sobie nie powodują zwiększonego ryzyka występowania anomalii chromosomowych. Przykładowo, zespół Downa u kobiet po 35 roku życia występuje z taką samą częstością po metodach IVF i ICSI jak i w populacji ogólnej (1,7 i 1,6%). Wzrost odsetka anomalii chromosomowych jest spowodowany zaawansowaniem wieku matki [10].

W naszym materiale rozpoznano dwa przypadki anomalii chromosomowych. Obydwa dotyczyły kobiet po 30 roku życia. Zespół Edwardsa rozpoznano u płodu z ciąży bliźniaczej poczętego przy użyciu procedury ICSI, zespół Downa u płodu z ciąży pojedynczej po IVF.

Wzrost ryzyka anomalii chromosomowych występuje natomiast w przypadku zastosowania procedury ICSI u mężczyzn z nieprawidłową spermatogenezą i liczbą plemników w ejakulacie. Interesującą pracę na ten temat przedstawili Dohle i współpracownicy. Wykazali oni, że u 16% mężczyzn z niepłodnością, której przyczyną była oligospermia bądź azospermia występowały zaburzenia genetyczne. Poddanie par z męskim czynnikiem niepłodności procedurze ICSI wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u potomków tych mężczyzn niepłodności z powodu mikrodelecji chromosomu Y oraz mukowiscydozy związanej z mutacją genu CFTR.

Nieprawidłowy kariotyp wykryto u 10,5% mężczyzn poddanych procedurze ICSI. U 5,3% wykryto mikrodelecję chromosomu Y, u 9,3% mutację genu CFTR. Mikrodelecje chromosomu Y mają związek z niewydolnością jąder i azospermia, natomiast mutacje genu CFTR z niedrożnością nasieniodowodu, choć w 16% przypadków występowały u mężczyzn z azospermia [11].

Wnioski

1. Ponad połowę badanej grupy stanowiły ciąży mnogie.
2. Wady strukturalne występowały u 3 (6%) płodów co nieznacznie przewyższa ryzyko populacyjne.
3. Ryzyko wystąpienia wad u płodów po zastosowaniu ART jest wyższe w grupie ICSI niż IVF oraz w grupie ciąży bliźniaczych.

Ryzyko to odzwierciedla grupę wyselekcjonowaną, kierowaną na badanie echokardiograficzne płodu.

W celu dokładnego oszacowania ryzyka występowania wad u płodów należałoby przeprowadzić wieloośrodkowe badania u wszystkich ciężarnych po ART, co planujemy w przyszłości.

Praca zgłoszona na Kongres „Nowoczesne postępowanie w perinatologii i ginekologii” – 14-16.09.2007 r. – Wisła

Budziszewska P, et al.

Piśmiennictwo

1. Wennerholm U, Bergh C, Hamberger L, [et al.]. Obstetric outcome for pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod.* 2000, 15, 1189-1194.
2. French National Registry. Analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from IVF. *Fertil Steril.* 1995, 64, 746-756.
3. Gleicher N, Oleske D M, Tur- Kaspia I. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med.* 2000, 343, 2-7.
4. Merlob P, Sapir O, Sulkes J, [et al.]. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *Eur J Med Genet.* 2005, 48, 5-11.
5. Hansen M, Kurinczuk J, Bower C, [et al.]. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002, 346, 725-730.
6. Ericson A, Kallen B. Congenital malformation in infant born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001, 16, 504-509.
7. Boerrigter P, de Bie J, Mannaerts B, [et al.]. Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRH antagonist ganirelix. *Hum Reprod.* 2002, 17, 2027-2034.
8. Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, [et al.]. Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. *Hum Reprod.* 2001, 16, 1588-1591.
9. Friedler S, Mashiach S, Laufer N. Births in Israel resulting from in-vitro fertilization / embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. *Hum Reprod.* 1992, 7, 1159-1163.
10. Hong S, Choi B, Song J, [et al.]. Frequency of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions from in-vitro fertilization pregnancy: does assisted reproduction treatment affect incidence of chromosomal abnormalities. *Hum Reprod.* 1999, 14, 60.
11. Dohle G, Halley D, Van Hemel J, [et al.]. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod.* 2002, 17, 13-16.