

# Ocena przepływów w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce prenatalnej. Przegląd literatury

Fetal hepatic artery flow assessment in prenatal diagnostics  
– a review of the literature

Michał Lipa, Robert B.B. Samaha, Dariusz Borowski, Mirosław Wielgoś, Piotr Węgrzyn

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

## Streszczenie

Standardy badań przesiewowych stosowane w nowoczesnej nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej zapewniają czułość wykrywania najczęstszych wad chromosomowych u płodów sięgającą 93-96% z odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych 2,5%.

W trakcie rutynowego badania ultrasonograficznego pierwszego trymestru wykonywanego pomiędzy 11 i 13+6 tygodniem ciąży, kalkulacja ryzyka wystąpienia zaburzeń chromosomowych opiera się na wieku matki (MA – Maternal Age), przezierności karku (NT – Nuchal Translucency), poziomie wolnej podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (free-hCG) i ciążowego białka osocznego A (PAPP-A) oraz parametrach wchodzących w zakres badania rozszerzonego takich jak: ocena kości nosowej (NB – Nasal Bone), ocena przepływu w przewodzie żylnym (DV – Ductus Venosus), wizualizacja zastawki trójdzielnej i jej ewentualna niedomykalność (TR – Tricuspid Regurgitation) czy pomiar kąta twarzowo-szczękowego (FMFA – Frontomaxillary Facial Angle). Mimo tego, że rekomendacje dla specjalistów są nieustannie udoskonalane, a jakość obrazowania przy pomocy aparatów ultrasonograficznych ciągle rośnie, w praktyce nie udaje się uzyskać 100% detekcji. Z tego względu podejmuje się badania mające na celu znalezienie tzw. „markerów dodatkowych” aberracji chromosomowych, które w połączeniu z markerami wchodzącymi w skład rutynowych badań przesiewowych mogłyby podnieść czułość i zbliżyć ją do poziomu 100%.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że kolejnym markerem dodatkowym może stać się ocena przepływu w tętnicy wątrobowej wykonywana w czasie badania ultrasonograficznego pierwszego trymestru ciąży.

Słowa kluczowe: **tętnica wątrobowa / aberracje chromosomowe / trisomia 21 /  
diagnostyka prenatalna /**

## Adres do korespondencji:

Piotr Węgrzyn  
Plac Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa, Polska  
Tel. kontaktowy: 22 502 14 60  
Fax: 22 502 21 57  
Email: piotr.wegrzyn1@wp.pl

Otrzymano: 05.11.2013  
Zaakceptowano do druku: 20.01.2014

**Abstract**

Standards of screening tests for the most frequent fetal chromosomal defects in modern non-invasive prenatal diagnostics provide sensitivity of about 93-96%, with the false positive rate of 2.5%.

During the first trimester scan, routinely performed between 11 and 13+6 week of pregnancy, the calculation of the risk for chromosomal aberrations is based on maternal age (MA), nuchal translucency (NT), levels of free  $\beta$  human chorionic gonadotropin (free  $\beta$ -hCG), pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in maternal blood, as well as the parameters from extended ultrasound examination like evaluation of the nasal bone (NB), blood flow in ductus venosus (DV), visualization of the tricuspid valve with potential regurgitation (TR) or measurement of the frontomaxillary facial angle (FMFA). The 100% detection rate remains unachievable at present, despite constantly improving guidelines for specialists, quality of imaging, and advancement in ultrasound technology. Therefore, several studies have been undertaken to establish the group of 'additional markers' of chromosomal defects which, when combined with basic markers of routine screening tests, might increase the detection rate and approach it to 100%.

Results of recent studies imply that evaluation of blood flow in fetal hepatic artery performed during the first trimester scan may become a new additional marker for chromosomal defects.

Key words: **hepatic artery / chromosomal aberrations / trisomy 21 / prenatal diagnostics /**

**Wprowadzenie**

Rozwój nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej sprawia, iż poszukiwane są kolejne markery umożliwiające zwiększenie czułości badań przesiewowych w kierunku aberracji chromosomowych u płodów. Ocena przepływów w tętnicy wątrobowej (*Hepatic Artery*, HA) między 11-14 tygodniem ciąży może stać się jednym z nowych markerów aberracji i zostać włączona do kalkulacji ryzyka ich wystąpienia.

Początki badań prenatalnych datuje się na lata 70. XX wieku, kiedy ryzyko aberracji chromosomowych było szacowane jedynie na podstawie wieku matki. Z biegiem czasu testy przesiewowe zostały rozszerzone o badania biochemiczne i ultrasonograficzne w drugim trymestrze. Dynamiczny rozwój badań prenatalnych przypada na lata 90., kiedy odkryto, że zdecydowana większość aberracji chromosomowych może zostać wykryta już w pierwszym trymestrze ciąży w oparciu o wiek matki (MA – *Maternal Age*), pomiar przezierności karku (NT – *Nuchal Translucency*) u płodu, poziom wolnej podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -hCG) oraz ciążowego białka osoczonego (PAPP-A) w surowicy krwi ciężarnej. Wyniki dalszych badań pozwoliły rozbudować schemat diagnostyczny o kolejne markery takie jak: ocena kości nosowej (NB – *nasal bone*), pomiar kąta czołowo-szczękowego (FMFA – *Frontomaxillary Facial Angle*), ocena charakterystyki przepływu w przewodzie żylnym (DV – *Ductus Venosus*) oraz zastawki trójdzielnej i jej ewentualna niedomykalność (TR – *Tricuspid Regurgitation*) [1, 2].

W pierwszym trymestrze, kalkulacja ryzyka wystąpienia trisomii 21 na podstawie wieku matki cechuje się czułością 30% z 5% odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (FPR – *false positive rate*). Dodanie pomiaru przezierności karku podnosi czułość do 75-80% z 5% FPR. Połączenie wieku matki, pomiaru przezierności karku oraz badania poziomów wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG i PAPP-A powoduje wzrost czułości do 85-95% z 5% FPR. Dodanie oceny kości nosowej lub przepływu w przewodzie żylnym, czy zastawce trójdzielnej zapewnia czułość na poziomie 93-96% z 2,5% FPR [1].

Dalsze dążenie do zwiększenia czułości oraz zmniejszenia odsetka wyników fałszywie dodatnich doprowadziło do podjęcia prób analizy przepływów w tętnicy wątrobowej.

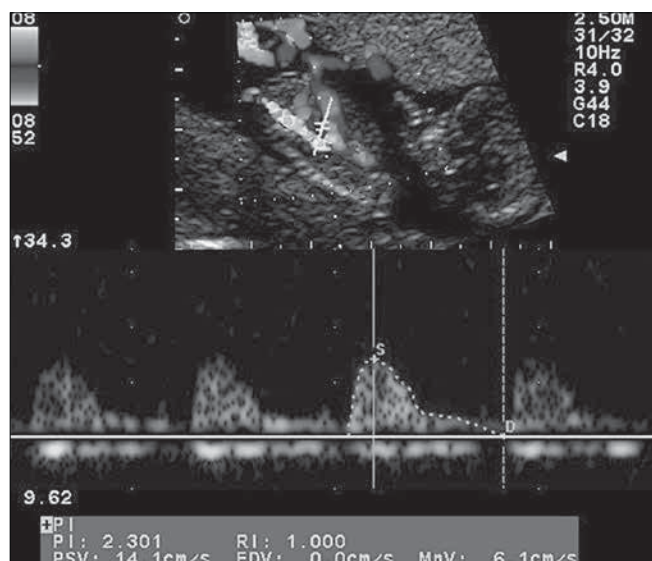
**Charakterystyka perfuzji wątrobowej u płodu**

W związku ze specyfiką krążenia płodowego i zasadniczą rolą jednostki maciczno-łożyskowej w usuwaniu szkodliwych produktów przemiany materii i dostarczaniu substancji odżywczych, funkcjonowanie wątroby u płodów jest odmienne i bardziej skomplikowane niż u dorosłych [3, 4]. Funkcja wątroby zmienia się w miarę rozwoju ciąży – w pierwszym trymestrze wątroba pełni rolę głównego narządu hematopoetycznego, podczas gdy w drugim trymestrze jej funkcje zbliżają się do tych pełnionych u dorosłych [5]. Aktywność hematopoetyczna jest regulowana przez ilość krwi dopływającej do tego narządu, co udowodniły badania na zwierzętach [6]. Około 90% zaopatrzenia wątroby w krew pochodzi z żyły pępowinowej i krążenia wrotnego, a jedynie 10% pochodzi z tętnicy wątrobowej [7, 8]. Lewy i prawy płąt wątroby u płodów różnią się między sobą morfologią, aktywnością hematopoetyczną, udziałem w syntezie enzymów oraz ekspresją genów [9, 10]. W prawym płacie dochodzi do mieszania się krwi pochodzącej z krążenia wrotnego i żyły pępowinowej [11].

Obecność przewodu żylnego w krążeniu płodowym sprawia, że w warunkach hipoksemii zaopatrzenie wątroby w krew znacząco spada na rzecz zwiększonego przepływu przez przewód żylny. Wzrost ciśnienia w przewodzie żylnym bezpośrednio zwiększa objętość krwi przepływającą przez żyłę główną dolną uchodzącą do prawego przedsionka serca [3, 5, 7, 12].

Taki mechanizm redystrybucji krążenia stanowi proces kompensacyjny umożliwiający przeciwdziałanie niekorzystnemu wpływowi niedotlenienia na płód. W celu zapewnienia prawidłowego zaopatrzenia wątroby w krew, w odpowiedzi na zwiększenie przepływu przez przewód żylny i spadek przepływu w układzie wrotnym, dochodzi do akumulacji adenozyliny, która wywiera efekt rozszerzający naczyń [5, 13, 14].

Michał Lipa et al. Ocena przepływów w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce prenatalnej. Przegląd literatury.



Rycina 1. Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej u płodu.

Warto podkreślić, że lokalne stężenie adenozyiny jest determinowane przez przepływ krwi żyłnej w układzie wrotnym, a nie metabolizm hepatocytów. W przypadku spadku przepływu w krążeniu wrotnym adenozyina nie jest wypłukiwana z wątroby co prowadzi do rozkurczu naczyń. Opisany mechanizm kompensacyjny nazywany jest odpowiedzią buforującą tętnicy wątrobowej (HABR – *hepatic artery buffer response*) i wskazuje na znaczenie tego narządu dla prawidłowego funkcjonowania organizmu płodu. W okresie postnatalnym mechanizm HABR uruchamiany jest w przypadku zmniejszonego przepływu wrotnego w anemii czy hipowolemii [5, 13, 14].

Anatomia tętnicy wątrobowej wykazuje dużą zmienność, w badaniu De Cecco i wsp., przeprowadzonego na 250-osobowej grupie dorosłych, wyróżniono aż 10 wariantów anatomicznych tego naczynia [15]. U zdecydowanej większości płodów (80%) tętnica wątrobowa jest odgałęzieniem pnia trzewnego odchodzącego od aorty brzusznej. W badaniu ultrasonograficznym widoczna jest jako przedłużenie pnia trzewnego biegnąca w kierunku przednio-górnym w stronę przewodu żylnego [5, 16].

### Rola tętnicy wątrobowej w diagnostyce prenatalnej

Najnowsze badania wskazują, że spektrum prenatalnych markerów najczęstszych wad chromosomowych może zostać poszerzone o analizę przepływów w tętnicy wątrobowej (HA – *hepatic artery*). Zjawisko niskooporowego przepływu w tętnicy wątrobowej zostało opisane w 1999 roku w pracy Kilavuzi i Vettera, w której autorzy zwracają uwagę na występowanie niskiego oporu przepływu w tętnicy wątrobowej u płodów z zahamowaniem wzrostu wewnątrzmacicznego w drugim trymestrze. Według autorów, wątroba może być czwartym, po sercu, mózgu i nadnerczach, organem preferencyjnym, w którym dochodzi do wzrostu przepływu w celu utrzymania prawidłowej perfuzji i funkcji w przypadku zmniejszenia podaży tlenu [12]. Zaobserwowano również zwiększenie objętości wątroby u płodów z rozpoznaną trisomią 21 [17]. W kolejnych badaniach udowodniono korelację wartości przepływów w tętnicy wątrobowej z grubo-

ścią przezierności karku, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu oraz z niekorzystnym rokowaniem dla ciąży [5, 7, 18]. Upośledzenie perfuzji i czynności hematopoetycznej wątroby w życiu płodowym, może odpowiadać za występowanie u noworodków z trisomią 21 zdecydowanie wyższego ryzyka wystąpienia zaburzeń hematologicznych niż w pozostałej części populacji [19]. U około 10% noworodków z tej grupy rozwijają się przejściowe zaburzenia mieloproliferacyjne, które ustępują w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia. Jednakże, nawet u 20% z nich rozwija się ostra białaczka megakarioblastyczna w ciągu 4 kolejnych lat [17, 20, 21, 22]. Wyniki badań autopsyjnych na płodach z trisomią 21 między 15-18 tygodniem ciąży wykazały we wszystkich przypadkach, że to właśnie w wątrobie, a nie w szpiku kostnym, ma miejsce wyraźna proliferacja komórek erytroidalno-megakariocytowych. Sugeruje to, że u podstaw zaburzeń mieloproliferacyjnych u płodów z trisomią 21 leżą patologiczne zmiany w wątrobie [19, 23].

Ustalenie wartości referencyjnych indeksu pulsacji (PI – *pulsatility index*) i maksymalnej prędkości skurczowej (PSV – *peak systolic velocity*) w płodowej tętnicy wątrobowej umożliwia opracowanie punktu odniesienia do dalszych badań. Porównanie wartości u zdrowych płodów z prawidłowym kariotypem z tymi, uzyskanymi u płodów z aneuploidią bądź innymi patologiami wklajającymi przebieg ciąży i skorelowanie wyników z pozostałymi parametrami ciążowymi może zaowocować wprowadzeniem oceny przepływów w tętnicy wątrobowej do rutynowej diagnostyki prenatalnej [7].

### Znaczenie kliniczne

W badaniu prospektywnym Bilardo i wsp. uzyskano zapisy z badań ultrasonograficznych 59 płodów, z których 38 miało istotnie zwiększony wymiar przezierności karku (powyżej 95-ego centyla) a 16 płodów (47%) miało nieprawidłowy kariotyp (trisomia 21 = 12, trisomia 18 = 3, 47 XXY = 1). Dodatkowo w grupie objętej badaniem po porodzie rozpoznano: jeden przypadek zespołu Noonan, jeden niesprecyzowany defekt genetyczny z agenezją ciała modzelowatego oraz jeden przypadek ubytku przegrody międzykomorowej z atrezią zastawki płucnej. W grupie 25 płodów z wymiarem NT w granicach normy (1,0-2,5 mm) i prawidłowym rozwojem, średnie wartości HA-PI wynosiły 2,03 +/- 0,46. W grupie ze zwiększonym wymiarem NT (2,6-5,3 mm) i prawidłowym kariotypem, wartości HA-PI były zbliżone i wynosiły 1,99 +/- 0,44. Spośród płodów z rozpoznanymi wadami o wymiarach NT (2,8-12,0mm) wyróżniono trzy podgrupy – z trisomią 21, gdzie średnie wartości HA-PI wynosiły 1,57 +/- 0,26, z innymi wadami chromosomalnymi – HA-PI = 1,69 +/- 0,36 oraz grupę z prawidłowym kariotypem i nieprawidłowym przebiegiem ciąży ze średnimi wartościami HA-PI = 1,66 +/- 0,27. Uśredniona wartość HA-PI dla wszystkich przypadków objętych badaniem wynosiła 1,87 +/- 0,43 [5].

W obszerniejszym badaniu grupy Nicolaidesa z 2011 roku, poddano analizie prospektywnej dwie grupy pomiędzy 11 a 13+6 tygodniem ciąży. Pierwszą, obejmującą 350 prawidłowych płodów z NT <3,0 mm i drugą z 330 płodami, u których stwierdzono podwyższone ryzyko trisomii. U 70,3% płodów z trisomią 21 stwierdzono niskie wartości HA-PI (<2) i HA-PSV powyżej 95.centyla (>14,3 cm/s). W grupie niskiego ryzyka wystąpienia trisomii 21, wartości HA-PI >2,0 stwierdzono w 90% przypadków, a mediana HA-PSV wynosiła 10 cm/s.

Badanie wykazało korelację pomiędzy wysoką wartością HA-PSV, a występowaniem niedomykalności zastawki trójdzielnej i fali zwrotnej w przewodzie żylnym [7].

Stwierdzenie niskich wartości HA-PI i wysokich HA-PSV u płodów ze zwiększonym wymiarem przezierności karku jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla dalszego rozwoju ciąży [4]. Warto zwrócić uwagę na relację pomiędzy przepływami w przewodzie żylnym i tętnicy wątrobowej – w przypadku niskooporowego przepływu przez HA rośnie opór przepływu w DV i odwrotnie. Zależność pomiędzy nimi pozwala twierdzić, że dynamika przepływów w tych dwóch naczyniach jest ze sobą powiązana i może zmieniać się w czasie wystąpienia takich zjawisk jak aberracje chromosomowe, hipoksemia, zaburzenia krążenia czy wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu [5, 7].

Wykonanie pomiarów parametrów przepływu w tętnicy wątrobowej nie powinno stanowić problemu dla lekarzy mających doświadczenie w wykonywaniu badań między 11-13+6 tygodniem ciąży, a szczególnie ocenie przepływu metodą Dopplera w przewodzie żylnym. Metodyka pomiarów została dokładnie opisana przez grupę Nicolaidesa. Szczegółowe uwidocznienie wszystkich gałęzi pnia trzewnego jest niemożliwe ze względu na małe rozmiary. Pierwotne ustawienie bramki dopplerowskiej na 2,0 mm i jednocześnie uzyskanie przepływów przewodu żylnego oraz przylegającej tętnicy pozwala z wysokim prawdopodobieństwem stwierdzić, że spektrum przepływu tętniczego pochodzi z tętnicy wątrobowej. Następnie ustawienie bramki na 1,0 mm umożliwi uzyskanie przepływów jedynie z tętnicy wątrobowej (bez przewodu żylnego) [7]. (Rycina 1).

Dostępne dane literaturowe sugerują, że tętnica wątrobową może stać się kolejnym istotnym, naczyniowym markerem dla niekorzystnego rokowania w rozwoju płodu. W tym celu powinny zostać wykonane kolejne, prospektywne badania u większej grupy pacjentek.

#### Oświadczenie autorów

1. Michał Lipa – autor koncepcji pracy, zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Robert B. B. Samaha – współautor tekstu pracy.
3. Dariusz Borowski – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu..
4. Mirosław Wielgoś – ostateczna weryfikacja.
5. Piotr Węgrzyn – autor koncepcji i założeń pracy, weryfikacja i akceptacja tekstu pracy.

#### Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

#### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagn.* 2011, 31, 7-15.
2. Cnota W, Borowski D, Włoch A, [et al.]. Pomiar kąta twarzowo-szczękowego u płodów pomiędzy 11 a 13+6 tygodniem ciąży. Zastosowanie w diagnostyce prenatalnej trisomii 21. *Ginekol Pol.* 2013, 84 (07), 624-629.
3. Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey KM, [et al.]. Hepatic artery hemodynamics suggest operation of a buffer response in the human fetus. *Reprod Sci.* 2008, 15, 166-178.
4. Collardeau-Frachon S, Scoazec J-Y. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis. *Anat Rec.* 2008, 291, 614-627.
5. Bilardo CM, Timmerman E, De Medina PG, Clur SA. Low- resistance hepatic artery flow in first-trimester fetuses: an ominous sign. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011, 37, 438-444.
6. Kunisaki SM, Azpurua H, Fuchs JR, [et al.]. Fetal hepatic haematopoiesis is modulated by arterial blood flow to the liver. *Br J Haematol.* 2006, 134, 130-132.
7. Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F [et al.]. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11- 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011, 31, 22-27.
8. Murlewska J, Pietryga M. Ultrasonograficzna ocena wielkości wątroby i serca płodu jako markerów wzrastania w ciąży powiklanej cukrzycą. Praca doktorska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. 2012, 19.
9. Emery JL. Functional asymmetry of liver. *Ann N Y Acad Sci.* 1963, 111, 37-44.
10. Ring JA, Ghabrial H, Ching MS, [et al.]. Propranolol elimination by right and left fetal liver: Studies in the intact isolated perfused fetal sheep liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998, 284, 535-541.
11. Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey KM, [et al.]. Fetal celiac and splenic artery flow velocity and pulsatility index: longitudinal references ranges and evidence for vasodilation at a low portocaval pressure gradient. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 663-672.
12. Kilavuz O, Vetter K. Is the liver of the fetus the fourth preferential organ for arterial blood supply besides brain, heart, and adrenal glands? *J Perinat Med.* 1999, 27, 103-106.
13. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* 1985, 249, G549-G556.
14. Lautt WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatal Res.* 2007, 37, 891-903.
15. De Cecco CN, Ferrari R, Rengo M, [et al.]. Anatomic variations of the hepatic arteries in 250 patients studied with 64-row CT angiography. *Eur Radiol.* 2009, 19, 2765-2770.
16. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966, 112, 337-347.
17. Gielchinsky Y, Zvanca M, Minekawa R, [et al.]. Liver volume in trisomy 21 and euploid fetuses at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011, 31, 28-32.
18. Samson J, De Leon-Luis J, Meyer N, [et al.]. Hepatic artery Doppler in IUGR fetuses. AJOG Poster Session: *Diabetes, Doppler, Labor, Ultrasound- imaging 2009.*
19. Tunstall-Pedoe O, Roy A, Karadimitris A, [et al.]. Abnormalities in the myeloid progenitor compartment in Down syndrome fetal liver precede acquisition of GATA1 mutations. *Blood.* 2008, 112, 4507-4511.
20. Zipursky A. Transient leukaemia-a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol.* 2003, 120, 930-938.
21. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, [et al.]. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood.* 2006, 107, 4606-4613.
22. Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *Br J Haematol.* 2009, 147, 3-12.
23. Chou ST, Opalinska JB, Yao Y, [et al.]. Trisomy 21 enhances human fetal erythro-megakaryocytic development. *Blood.* 2008, 112, 4503-4506.