

# Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu w przebiegu Zespołu Silver-Russella — opis przypadku

## Intrauterine growth restriction in the course of Silver-Russell syndrome — a case report

Iwona Jagielska<sup>1</sup>, Martyna Stankiewicz<sup>1</sup>, Jolanta Kaźmierczak<sup>2</sup>, Karolina Borowska-Maćkowiak<sup>1</sup>, Marek Grabiec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu; Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, PL,

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Noworodków, Wcześnieaków z Intensywną Terapią Noworodka wraz z Wyjazdowym Zespołem "N"; Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75 85-168 Bydgoszcz, PL

### Streszczenie

**Wstęp:** Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction* — IUGR) stanowi jedno z poważniejszych powikłań ciąży. Wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów wewnątrzmacicznych i okołoporodowych.

Cel: W pracy przedstawiono przypadek ciąży powikłanej IUGR w przebiegu zespołu genetycznego Silvera-Russella.

**Opis przypadku:** Ciężarna przyjęta do Kliniki w 26. tygodniu ciąży z rozpoznaną hypotrofią płodu (w usg masa płodu: 380 g — 21 tydzień ciąży, < 10. percentyla). Wykluczono łożyskowe i infekcyjne przyczyny hypotrofii. Potwierdzono hypotrofię asymetryczną płodu oraz patologię układu kostno-szkieletowego. Kariotyp płodu prawidłowy. W 36. tygodniu ciąży z powodu nieprawidłowych przepływów naczyniowych wykonano cięcie cesarskie, urodzono noworodka, 1500 g, w stanie średnim. Potwierdzono cechy dysmorfii i nieprawidłowości układu kostno-stawowego, wiotkość osiową. Noworodka wypisano w 41. dobie życia z masą ciała 2045 g. W badaniu genetycznym rozpoznano zespół Silver-Russella.

**Wnioski:** 1. Niewielkie możliwości terapeutyczne w IUGR zobowiązują do monitorowania dobrostanu płodu.  
2. Identyfikując przyczyny IUGR należy brać pod uwagę czynniki genetyczne.

**Słowa kluczowe:** zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (IUGR), ciąża, zespół Silvera-Russella

### Abstract

**Background:** Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of serious complications of pregnancy. It is associated with an increased ratio of intrauterine and perinatal mortality.

Purpose: The paper presents a case of IUGR-complicated pregnancy in course of the Silver-Russell genetic syndrome.

**Case Report:** A pregnant woman was admitted to the Department in the 26th week of pregnancy, with diagnosed foetal hypotrophy (in ultrasound examination body weight: 380 g — 21st week of pregnancy, < 10 centile). Investigations excluded placental or infective causes of hypotrophy. Ultrasound confirmed asymmetrical hypotrophy and pathology of skeletal system. Foetal karyotype was normal. On the 36<sup>th</sup> week of pregnancy, considering abnormal vascular flows, a Caesarean section was performed, delivering a neonate with body weight of 1500 g, in medium condition. The neonatologists confirmed signs of dysmorphia and abnormalities of the osseoarticular system, and axial amyotonia. The neonate was discharged at 41st day of life, with body weight of 2045 g. Silver-Russell syndrome was diagnosed based on genetic testing results.

**Conclusions:** 1. In majority of IUGR cases, absence of therapeutic options forces obstetricians to carry a monitoring of foetal condition.  
2. Genetic factors have to be considered in identification of causes of IUGR.

**Key words:** hypotrophy, Silver-Russell syndrome, IUGR, infant

Otrzymano: 16-12-2016 → Zaakceptowano: 8-05-2017 → Opublikowano: 13-08-2017

✉ Martyna Stankiewicz, ul. Konopnickiej 4a/7, 87-100 Toruń, telefon: 603 809 408, e-mail: marti-s@windowslive.com

## Wstęp

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) stanowi jedno z poważniejszych powikłań ciąży. Dotyczy średnio 8% żywo urodzonych noworodków w krajach rozwiniętych, a w krajach rozwijających się nawet 15–20% [1–3].

Wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów wewnątrzmacicznych oraz powikłań ciąży, m.in. porodów przedwczesnych i zgonów okołoporodowych. U dzieci obserwuje się nieprawidłowości w rozwoju psychofizycznym oraz częstsze występowanie, także w wieku dorosłym, takich schorzeń jak otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny [1, 2, 4–6]. IUGR oznacza niezdolność płodu do osiągnięcia pełnego potencjału wzrostowego w trakcie życia wewnątrzmacicznego [7–9]. Wielokrotnie zamiennie używane jest określenie hypotrofia. Według większości autorów IUGR rozpoznajemy, gdy dwukrotnie wykonane w badaniu ultrasonograficznym pomiary płodu wykazują zbyt wolne tempo wzrastania i/lub, gdy masa /długość ciała urodzeniowa jest mniejsza niż 2 SD (odchylenia standardowe), lub <10. centyla w stosunku do wieku ciążowego. W ciężkich postaciach masa urodzeniowa lub AC (obwód brzucha) odpowiadają wartościom poniżej 3. centyla [5, 9]. Etiologia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania jest wieloczynnikowa i pomimo postępu w medycynie często, nawet w 40%, nie udaje się jej zidentyfikować. Wyróżniamy przyczyny matczyne (m.in.: nadciśnienie tętnicze, choroby nerek, układu krążenia, cukrzyca, trombofilie, zespół antyfosfolipidowy, czynniki genetyczne, leki), płodowe (głównie nieprawidłowości genetyczne, wady wrodzone, infekcje wewnątrzmaciczne, bloki metaboliczne), łożyskowe (nieprawidłowości w budowie i wydolności łożyska, stan przedzruciawkowy), środowiskowe (niski status socjoekonomiczny matki, używki, niedobory żywieniowe) [1, 6, 10–12].

Postępowanie w przypadku podejrzenia IUGR powinno obejmować dokładny wywiad ogólnolekarski i położniczy, ocenę czynników ryzyka w celu wyłonienia ciężarnych wymagających wzmożonego nadzoru oraz wykonanie szczegółowych badań obrazowych i laboratoryjnych. Ultrasonografia płodu (ocena anatomii, wielkości, proporcji, dynamiki wzrastania) jest podstawowym badaniem diagnostycznym. Konieczne jest także monitorowanie dobrostanu płodu za pomocą kardiokografii (ktg), oceny przepływów krwi w wybranych naczyniach (usg doppler), objętości płynu owodniowego i profilu biofizycznego. Wykonanie odpowiednich badań laboratoryjnych ma na celu potwierdzenie lub wykluczenie chorób przewlekłych matki, infekcji wewnątrzmacicznych, stanu przedzruciawkowego, zespołu HELLP i innych patologii ciąży mogących mieć wpływ na zaburzenia wzrastania [12, 13]. W przypadku braku uchwytnych przyczyn prowadzących do wystąpienia IUGR, istotne znaczenie mają badania genetyczne. Uważa się, że zasadniczy wpływ na masę urodzeniową dziecka mają geny matki. Jednak także wiele aberracji chromosomowych u płodu kojarzy się z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania [9, 12]. Przykład stanowi zespół Silver-Russella (SRS), który jest bardzo zróżnicowany pod względem rodzaju występujących zmian genetycznych oraz sposobu ich dziedziczenia. Mutacje dotyczą między innymi chromosomu 11, 7 i wiążą się z charakterystycznymi cechami

fenotypowymi, do których należą przede wszystkim zmiany w obrębie kości pod postacią: skoliozy, dysproporcji w długości kończyn, zrosnięcia palców, zmian w stawie łokciowym. Według danych z piśmiennictwa od 1:50 000 do 1:100 000 dzieci rodzi się z tym zespołem [14–16].

Głównym celem opieki nad matką i dzieckiem w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu jest zapewnienie i ścisła ocena dobrostanu płodu oraz wybór optymalnego terminu porodu [9, 12].

## Opis przypadku

Pacjentka lat 32 w 26. tygodniu drugiej ciąży przyjęta do Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej w Bydgoszczy celem diagnostyki i obserwacji w kierunku skrajnej hypotrofii płodu. W wywiadzie jedno poronienie w 9 tygodniu ciąży. Brak chorób dodatkowych. Ciężarna negowała nikotynizm, alkohol, narkotyki. Poza suplementacją kwasem foliowym, nie stosowała żadnych leków, nie była narażona na ekspozycję na szkodliwe czynniki środowiskowe. Dotychczasowy przebieg ciąży prawidłowy, pod stałą opieką Poradni K, wyniki obowiązujących w ciąży badań laboratoryjnych prawidłowe.

W dniu przyjęcia do kliniki w badaniu położniczym stwierdzono: napięcie macicy prawidłowe. Dno macicy 2 cm poniżej pępka. Część pochwowa uformowana, ujście zewnętrzne szyjki macicy zamknięte, pęcherz płodowy zachowany, część przodująca nad wchodem miednicy. ASP: 150/°. RR: 120/70mmHg. USG: EFW: 380 g (20 tygodni+5 dni, < 3. percentyla). BPD: 58.7 mm (24+0Hbd), HC: 224.0 mm (24+3Hbd), AC: 155.08mm (20+5Hbd), FL: 31.80mm (19+6Hbd). Oceniono budowę anatomiczną płodu. Kształt główki oraz układ twarzoczaszki prawidłowy, kości czaszki ciągłe. Ciągłość wargi górnej zachowana. Podział mózgowia symetryczny. Echo środkowe i jamę przegrody przezroczystej uwidoczniono. Szerokość rogów tylnych komór bocznych: 5 mm. Wymiar poprzeczny mózdzku odpowiadał wiekowi ciążowemu (26 mm). Wykonano echo serca płodu, które oprócz względnej kardiomegalii, nie wykazało zmian patologicznych. Żołądek jednokomorowy, wypełniony, po stronie lewej. Pęcherz moczowy wypełniony. Nerki uwidoczniono. Serce położone prawidłowo, czterojamowe, koniuszkiem skierowane w lewo. Wydaje się być powiększone w całości (mała klatka piersiowa). Przepływ krwi przez zastawkę trójdzielną prawidłowy. Ciągłość kręgosłupa zachowana na całej długości. Uwidoczniono dwie kończyny dolne i górne. Pępowina trójnaczyńowa. Łożysko na ścianie przedniej, bez cech patologii. Przepływy naczyniowe: indeks pulsacji w tętnicy pępowinowej podwyższony PI:1.6, przepływy w tętnicy środkowej mózgu i w tętnicach macicznych prawidłowe. W drugiej dobie hospitalizacji wykonano badanie usg w Poradni Diagnostyki i Terapii Wad Płodu kliniki. Uwidoczniono krótką kość nosową: 5,2mm. Stwierdzono powiększony stosunek obwodu serca do zmniejszonej klatki piersiowej, zwężenie pnia płucnego oraz dłonie zaciśnięte w pięści z nakładaniem się palców. Wywiad zebrany od pacjentki nie wykazywał obecności wad rozwojowych w rodzinie. Kolejne wykonywane co 10 dni badania usg potwierdzały IUGR. Masa ciała

płodu utrzymywała się poniżej 3. percentyla (kolejne wagi płodu: po 14-stu, 24-ech i 31 dniach to: 478 g, 658 g, 695 g; średni przyrost masy ciała: 50–180 g/2 tygodnie). U ciężarnej dwukrotnie zastosowano kurs sterydoterapii prenatalnej, w 26. oraz w 29. tygodniu. Podczas hospitalizacji ściśle monitorowano stan płodu, akcję serca płodu osłuchiowano co 3 godziny, codziennie wykonywano zapisy NST (test niestresowy). Co 3–4 dni kontrolowano przepływy naczyniowe w tętnicy pępowinowej, w tętnicy środkowej mózgu, w przewodzie żylnym oraz w tętnicach macicznych. Od pierwszego badania obserwowano podwyższony indeks pulsacji (PI) w tętnicy pępowinowej, pozostałe przepływy krwi pozostawały prawidłowe. Monitorowano objętość płynu owodniowego, która przez cały okres hospitalizacji pozostawała w normie (AFI= 12 cm). W codziennie wykonywanych zapisach NST nie stwierdzono patologii. Wyniki badań laboratoryjnych: morfologia krwi obwodowej, jonogram, koagulogram, badania ogólnego moczu były prawidłowe.

W celu ustalenia przyczyny hypotrofii płodu wykonano badania w kierunku chorób zakaźnych (toksoplazmoza, cytomegalia, parwowiroza, wirusowe zapalenie wątroby typu C). Wszystkie otrzymane wyniki badań były prawidłowe. Wyniki badań laboratoryjnych na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych nie potwierdziły zespołu antyfosfolipidowego. W 27. tygodniu ciąży wykonano amniopunkcję diagnostyczną i kordocentezę. U płodu stwierdzono prawidłowy kariotyp męski (46,XY). W badaniu biochemicznym płynu owodniowego nie wykazano obecności acetylocholinesterazy (AChE), co pozwoliło wykluczyć otwartą wadę ośrodkowego układu nerwowego.

W 33. tygodniu ciąży pacjentka została skonsultowana w Poradni USG Agatowa w Warszawie. Wykonano badanie echokardiograficzne płodu. Nie stwierdzono patologii w anatomii i fizjologii serca płodu. Potwierdzono obecność asymetrycznej hypotrofii płodu (obwód klatki piersiowej poniżej 1. percentyla). Zaproponowano obecność patologii układu kostno-szkieletowego.

W 36. tygodniu ciąży z uwagi na nieprawidłowy przyrost masy ciała płodu w ciągu ostatnich 14 dni- 205 g oraz utrzymywanie się podwyższonego PI w tętnicy pępowinowej zdecydowano o ukończeniu ciąży drogą cięcia cesarskiego. Urodzono żywego noworodka płci męskiej, wagi 1500 g, 5 punktów według skali Apgar, pH krwi pępowinowej: 7,4. Noworodka przekazano zespołowi neonatologicznemu.

Na sali porodowej wcześniaka resuscytowano neopufem, w 3 min. stan noworodka oceniono na 6 pkt wg skali Apgar. Z powodu niewydolności oddechowej noworodka przekazano do Oddziału Intensywnej Terapii Noworodkowej, gdzie kontynuowano leczenie wspomagające oddech metodą NCPAP (przez nosowe stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) przez 3 dni. Od urodzenia u dziecka stwierdzano cechy dysmorfii: duża głowa, nisko osadzone małżowiny uszne, bardzo wąska górna warga, brak rynienki podnosowej, wyraźne rzęsy, dysproporcje w budowie kończyn. Parametry rozwoju somatycznego po porodzie: masa ciała — 1500 g, obwód głowy — 33 cm, obwód klatki piersiowej — 24 cm, różnica obwód głowy/obwód klatki piersiowej — 11 cm, długość całkowita — 42 cm. Przeprowadzono szereg badań i konsultacji.

W trakcie hospitalizacji wystąpiła hiperbilirubinemia, leczona fototerapią. W ECHO serca uwidoczniło przetrwały otwór owalny o śr. 1,7 mm i niedomykalność zastawki trójdzielnej I/II stopień. USG przeziemiączkowe nie wykazało nieprawidłowości. Podobnie badanie okulistyczne.

W badaniu neurologicznym w 6. dobie życia stwierdzono: obniżenie napięcia mięśniowego, osłabienie odruchów głębokich asymetrię kończyn — prawa kończyna górna i dolna — krótsze, chudsze niż lewa, stopa prawa mniejsza niż lewa, niedorozwój III palca obu stóp, zrośnięcie II i III palca u obu stóp, prawa dłoń mniejsza niż lewa, dysproporcja obwodu głowy i klatki piersiowej, różnica 11 cm. Duża mózgowcześnie, mała twarzocześnie, dachówkowate zachodzenie kości czaszki, głowa trójkątna w płaszczyźnie czołowej, siodełkowaty nos, brak rynienki nosowo-wargowej, wąska czerwień wargowa górna i dolna, grube dżiąsta żuchwy,

podniebienie gotyckie, małżowiny uszne nisko osadzone, prawa małżowina nieprawidłowo ukształtowana, wiotka, odruch podparcia zaznaczony, reakcja kroczenia wyraźnie zaznaczona, pełzania brak, dyskretna asymetria szpar powiekowych, P<L. Po 2 tygodniach życia w badaniu neurologicznym stwierdzano utrzymywanie się wiotkości osiowej. Rozpoczęto rehabilitację rozwoju psychomotorycznego. W badaniach dodatkowych metodą PCR wykluczono zakażenie CMV. W badaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej stwierdzono niedobór fosforanów i włączono suplementację fosforanami. Kolejne badania okulistyczne, słuchu, USG mózgowia nie wykazały nieprawidłowości. Wsunięto podejrzenie dysgenезji kostnej. Noworodek hospitalizowany 41 dni, do osiągnięcia masy ciała 2045 g. Nauczył się pić z piersi, był karmiony na życzenie, przybierał na ciężarze ciała. Został wypisany do domu z zaleceniem dalszej rehabilitacji i kontroli w poradniach specjalistycznych, przede wszystkim poradni genetycznej.

W wieku niemowlęcym rozpoznawano opóźnienie rozwoju psychomotorycznego pod postacią wiotkości osiowej, utrzymywała się dysproporcja w wymiarach głowy i klatki piersiowej oraz znaczny niedobór masy ciała <3. centyla. Normy do oceny przyjęto wg siatek centylowych opracowanych dla dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 32 a 37 tygodniem ciąży. Nie ma niestety dla tej grupy dzieci siatek centylowych do oceny obwodu klatki piersiowej.

W siatkach centylowych dla populacji dzieci urodzonych o czasie wymiary dziecka znajdowały się poza skalą [17]. Kontynuowano rehabilitację psychomotoryczną.

Tabela 1: Wymiary dziecka w siatce centylowej

wiek	masa ciała [g]	obwód głowy [cm]	obwód klatki piersiowej [cm]	różnica wymiarów [cm]
2 miesiące	2430 < 3 centyla	35 - 10 centyl	28	-7
6 miesięcy	3658 << 3 centyla*	40 - < 3 centyl	32,5	-7.5
Legenda: * (3 centyl = -5,5 kg !!!!)				

W badaniu genetycznym wykonanym w pierwszym roku życia rozpoznano zespół Silver-Russella. Metodą MLPA (Multi-

plex Ligation — dependent Probe Amplification) wykryto nieprawidłowy, obniżony poziom metylacji w domenie H19DMR genu H19, co potwierdziło rozpoznanie zespołu Silver-Russella. Na obraz kliniczny składa się szereg objawów. Do najbardziej charakterystycznych należą: opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrastania z niską urodzeniową masą ciała, cechy dysmorficzne: trójkątny kształt twarzy, mała żuchwa, wydętne guzy czołowe, wąska czerwień wargowa, asymetria budowy ciała dotycząca twarzy, długości lub obwodu kończyn górnych i dolnych, nieprawidłowości w budowie kośćca: klinodaktylia V palców dłoni, brachydaktylia, kamptodaktylia oraz syndaktylia, dysplazja stawów biodrowych. Z asymetrii kończyn dolnych wynikać może skolioza. Obecnie dziecko ma 22 miesiące, waży 7 kg, wzrost 75 cm. samodzielnie chodzi i wstaje. Rozwój neurologiczny prawidłowy. Kontynuowana jest rehabilitacja psychoruchowa.

## Dyskusja

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu występuje w 3 do 20% ciąży [3, 18]. Są to cięższe wysokiego ryzyka z uwagi na niebezpieczeństwo niedotlenienia, a nawet obumarcia wewnątrzmacicznego płodu [3, 18]. Wyróżnia się trzy główne grupy czynników ryzyka rozwoju hypotrofii: matczyne, płodowe oraz łożyskowe. Do czynników matczyńskich zalicza się: IUGR w poprzedniej ciąży, konstytucyjny niedobór wzrostu oraz niską masę ciała matki, choroby naczyń: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zespół antyfosfolipidowy, choroby tkanki łącznej, niedożywienie, niski status socjo-ekonomiczny, palenie, alkohol, narkotyki, wiek matki poniżej 16. roku życia lub powyżej 35., stosowanie technik wspomaganego rozrodu, czynniki teratogenne: warfaryna, metotrexat, leki przeciwdrgawkowe, hipoksja, niedokrwistość (także hemoglobinopatie). Płodowe czynniki ryzyka obejmują: wrodzone infekcje (między innymi: cytomegalia, kiła, różyczka, ospa wietrzna, toksoplazmoza, gruźlica, HIV, malaria), aneuploidie (trisomia 13, 18, 21), mikrodelecje (4p-), imprinting genomowy (zespół Russell-Silver), inne patologie kariotypu płodu, wady płodu, nierówny wzrost w ciążyach wielopłodowych. Spośród łożyskowych czynników ryzyka wymienia się: niewydolność naczyń maciczo-łożyskowych, naruszenie ciągłości kosmówki, zawały wewnątrzkosmówkowe, marginalny lub błoniasty przyczep łożyska [6]. Właściwa identyfikacja przyczyn jest bardzo istotna i może mieć wpływ na przyszłe ciążę.

Istotne jest, aby w trakcie początkowej oceny zwrócić uwagę, czy zahamowanie wzrastania jest symetryczne, asymetryczne lub mieszane. Wewnątrzpochodne czynniki uszkadzające na wczesnym etapie ciąży powodują często symetryczne zahamowanie wzrastania. Czynniki zewnątrzpochodne w późniejszym okresie częściej skutkują asymetrycznym zahamowaniem wzrostu [8, 18].

Według teorii Winicka rozwój komórkowy płodu podzielony jest na trzy podstawowe fazy: I: do 16. tygodnia ciąży wzrastanie płodu odbywa się głównie poprzez hiperplazję komórek, II: od 17. do 31. tygodnia przez hipertrofię oraz hiper-

plazję komórek płodu, III: po 31. tygodniu dominuje hipertrofia [18, 19]. W omawianym przypadku do zahamowania wzrastania doszło pomiędzy 21. a 25. tygodniem ciąży, czyli w okresie najintensywniejszego rozwoju. Na podstawie wywiadu oraz wykonanych badań laboratoryjnych nie ustalono przyczyny hypotrofii. W przypadku naszej pacjentki wykluczaliśmy przyczyny matczyne i łożyskowe. Z wywiadu ciężarna nie używała alkoholu, narkotyków, papierosów, nie przyjmowała leków innych niż kwas foliowy, czynniki środowiskowe były bez znaczenia. Wyniki badań wirusologicznych nie potwierdziły chorób zakaźnych.

IUGR potwierdzono badaniem usg, które stanowi podstawową metodę diagnostyczną w rozpoznawaniu hypotrofii. W badaniu usg stwierdzono także nieprawidłowości układu kostnego i wysunięto przypuszczenie nieprawidłowości genetycznych. Otrzymany, prawidłowy wynik kariotypu płodu nie wykluczył podłoża genetycznego stwierdzanych zmian. Wobec braku możliwości terapii stałe monitorowanie dobrostanu płodu było jedyną, właściwą metodą postępowania, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów [12, 13]. Codzienne zapisy NST (niestresowy test), ocena przepływów naczyniowych metodą Dopplera, a także analiza przyrostu masy ciała pozwoliły rozpoznać stan zagrożenia życia płodu i podjąć decyzję o ukończeniu ciąży.

We wszystkich przypadkach wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu niezmiernie istotna jest właściwa współpraca zespołu położniczego z pacjentką. Odpowiednie odżywianie, stosowanie się do zaleceń lekarskich i obserwacja ruchów płodu okazują się być niewątpliwym minimum postępowania. Nasza pacjentka rzetelnie była informowana o sytuacji położniczej, przeprowadzono u niej konsultację psychologiczną.

Według danych z piśmiennictwa aż 52% martwych urodzeń jest związanych z hypotrofią, a 10% umieralności okołoporodowej jest konsekwencją wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu. Uważa się, że czynniki genetyczne odpowiadają za około 40% całkowitej masy urodzeniowej. Na wzrastanie płodu wpływ mają geny matki oraz aberracje chromosomalne u płodu [9].

U dziecka naszej pacjentki rozpoznano po porodzie zespół Silvera-Russella (SRS). Zespół ten jest bardzo zróżnicowany pod względem rodzaju występujących zmian genetycznych oraz sposobu ich dziedziczenia. Ok. 10% pacjentów posiada zmiany w chromosomie 7. (jednorodzielska uniparentalna disomia lub delecje/ duplikacje w obrębie chromosomu), w 30–50% przypadków rozpoznaje się zmiany w regionie 11p15.5, zmiany epigenetyczne w domenie H19DMR odpowiadają za około 60% przypadków choroby [14, 20–22]. U opisywanego noworodka w badaniu genetycznym wykonanym metodą MLPA (Multiplex Ligation — dependent Probe Amplification) wykryto nieprawidłowy, obniżony poziom metylacji w domenie H19DMR genu H19, co potwierdziło rozpoznanie zespołu Silver-Russella. Diagnoza zespołu opiera się na potwierdzeniu występowania cech pogrupowanych w kryteria. Kryteria duże to: niska masa urodzeniowa, opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny, pseudowodogłowie, asymetria w budowie ciała, kryteria małe: trójkątna twarz, wydętne czoło, klinodaktylia V palca, małą rozpiętość

rąk. Rozpoznanie stanowi stwierdzenie 3 kryteriów dużych lub dwóch dużych i dwóch małych [14]. W diagnostyce prenatalnej opisywanego przypadku stwierdzono: hypotrofię, asymetrię kończyn, małą klatkę piersiową (po raz pierwszy rozpoznane w 26. tygodniu ciąży). Po porodzie potwierdzono niską masę urodzeniową (<3-go percentyla) i asymetrię w budowie ciała.

Dzieci z rozpoznaniem zespołem Silver-Russella wymagają systematycznej oceny rozwoju psychoruchowego i fizycznego. Obserwuje się u nich istotny statystycznie obniżony całkowity poziom ilorazu inteligencji, który średnio wynosi 88.14 w porównaniu ze średnią dzieci zdrowych 100 [21, 23]. Syn naszej pacjentki przebywa pod stałą kontrolą pediatry, ma także kontynuowaną rehabilitację psychoruchową. Nie występują zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego, które często towarzyszą SRS i związane są z predyspozycją do refluksu żołądkowo-przełykowego i częstym niedorozwojem żuchwy [14].

Obecnie dziecko ma 46 miesięcy. Samodzielnie chodzi oraz wstaje. Utrzymuje się niska masa ciała, niski wzrost, krótkie kończyny. Rozwój neurologiczny jest prawidłowy.

## Wnioski

Niezwykle rzadko stwierdza się rodzinne występowanie SRS. U żadnego z rodziców nie stwierdzono błędu genetycznego rozpoznanego u opisywanego dziecka. Pacjentka zaszła w kolejną ciążę, przebiegającą prawidłowo. Urodziła w 37. tygodniu ciąży donoszonego noworodka płci męskiej, u którego nie stwierdzono nieprawidłowości genetycznych skorelowanych z SRS.

## Bibliografia

- Froen J.F., Gardosi J.O. i Thurmann A. et al. *Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. 83:801–7.
- Richardus J.H., Graafmans W.C. i Verloove-Vanhorick S.P. et al. *Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: result of international audit*. Br J Obstet Gynaecol, 2003. 110:97–105.
- Barut F., Barut A. i Gun B.D. et al. *Intrauterine growth restriction an placental angiogenesis*. Diagn. Pathol, 2010. 22:24.
- Mandrizzato G., Antsaklis A. i Botet F. et al. *Intrauterine restriction (IUGR)*. J. Perinat. Med, 2008. 36:277–81.
- Chatelain P. *Children born with intra-uterine growth retardation (iugr) or small for gestational age (sga): long term growth and metabolic consequences*. Endoc. Regul, 2000. 34:33–6.
- Lorenc A., Seremak-Mrozikiewicz A. i Drews K. *Udział pleomorfiny 27561>G genu syntazy metioniny w rozwoju hipotrofii płodu*. Perinatologia i Ginekologia, 2013. 6(1):14–8.
- Intrauterine growth restriction. N 12 January 2000*. Int J Gynecol Obstet, 2001. 72:85–96. ACOG practice bulletin.
- Kamiński K., Fiegler-Rudol P. i Węgrzyn P. *Nieprawidłowe wzrastanie płodu (hipotrofia i hipertrofia)*. [w:] Bręborowicz G., red., *Położnictwo i Ginekologia*. Wyd. PZWL, Warszawa, 2005.
- Tate D.L. i Mari G. *Wykrywanie i monitorowanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu*. Ginekologia po dyplomie, 2013. 15(6):54–63.
- Kubicki J. *Zespół wewnątrzmacicznej hipotrofii płodowej. Część I — Etiopatogeneza*. Nowa Medycyna, 1999. 6:17–8.
- Bokinić R. *Noworodek z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrostu*. Klinika Pediatryczna, 2007. 15:13–7.
- Wytyczne Royal College of Obstetricians and Gynaecologists nr 31, luty 2013. Płód za mały w stosunku do wieku ciążowego: diagnostyka i postępowanie*. Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo, 2013. 04.
- Ropacka-Lesiak M. *Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu*. [w:] Bręborowicz G.H., red., *Medycyna matczyzna — płodowa*. PZWL, Warszawa, 2012.
- Wspólnie-Stowarzyszenie Na Rzecz Dzieci z Rzadkimi Chorobami Genetycznym*. [online], 2017. [dostęp: 20.06.2017], dostępny w Internecie: <http://wspolnie.org/zespol-silvera-russella>.
- Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counselling*. NJ: Humana Press, Totowa, 2006.
- Midro A.T. i Zajączek S. *Zespół Silvera i Russella. Przyczyny powstawania, diagnoza i elementy poradnictwa genetycznego*. Przegl Pediat, 2007. 37(4):393–401.
- Palczewska I. i Szilagyi-Pągowska I. *Ocena rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży*. Medycyna Praktyczna, Pediatria, 2002. 3. Przedruk.
- Jasińska E.A. i Wasiluk A. *Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny*. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, 2010. 3(4):187–91.
- Kornacka M.K. i Bakinić R. *Noworodek z małą masą urodzeniową ciała*. [w:] Szczapa J., red., *Podstawy neonatologii*. PZWL, Warszawa, 2008.
- Kozarzewska M., Matosek A. i Olczak-Kowalczyk D. et al. *Objawy kliniczne w jamie ustnej w zespole Silvera i Russella. Opis przypadku*. Borgis — Nowa Stomatologia, 2009. (1-2):40–4.
- Sieńko M. et al. *Ocena zdolności intelektualnych u dzieci z zespołem Silver-Russella*. Endokrynologia Pediatryczna, 2010. 9(2):31.
- Hitchins M.P., Stanier P., Preece M.A. et al. *Silver-Russell syndrome: dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions*. J. Med. Genet, 2001. 38:810–19.
- Lai KYC., Skuse D., Stanhope R. et al. *Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome*. Arch. Dis. Child, 1994. 71(490–6).

**Wkład autorów/authors' contribution:** Iwona Jagielska — korekta artykułu, wnioski, zebranie bibliografii, opis przypadku; Martyna Stankiewicz — zebranie materiału, opis przypadku, redakcja dyskusji, wstęp, wnioski, zebranie bibliografii; Jolanta Kaźmierczak — opis przypadku, zebranie bibliografii; Karolina Borowska-Maćkowiak — wstęp, zebranie bibliografii; Marek Grabiec — korekta artykułu

## Komentarz:

Pomimo znacznego postępu w medycynie perinatalnej ciąża powikłana wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu (IUGR) stanowi jeden z głównych problemów stojących przed współczesnym położnictwem. Opisywane są odległe konsekwencje zdrowotne dla dzieci z IUGR: otyłość, zespół metaboliczny, nadciśnienie, nietolerancja węglowodanów — cukrzyca t. 2, osteoporoza. Już na etapie definicji istnieją różnice przy rozpoznawaniu IUGR. Najczęściej przyjmuje się, że IUGR rozpoznajemy kiedy szacowana płodu znajduje się poniżej granicznego percentyla — to zwykle 10, ale używany również jest 5 i 3, a także gdy masa/długość płodu są  $< 2$  SD od średniej wartości uwzględniającej zaawansowanie ciąży i płeć płodu. Wśród kryteriów ultrasonograficznych bierze się pod uwagę: obwód brzuszka (AC)  $< 5$  percentyla, stosunek HC/AC  $< 10$  percentyla, stosunek FL/AC  $> 23,5$ , przyrost AC  $< 11$  mm w ciągu 14 dni. Przyjmuje się, że najbardziej przydatnym pojedynczym parametrem ultrasonograficznym jest ocena AC (czułość 98% w rozpoznaniu IUGR) i jest to często pierwsza kliniczna manifestacja dysfunkcji łożyska. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu w zależności od czasu wystąpienia można podzielić na bardzo wczesne  $< 25$  tyg., wczesne — 25–30 tyg. i późne  $> 30$  tyg. Natomiast w zależności od stosunku obwodu główki do obwodu brzuszka IUGR możemy podzielić na: symetryczny: dotyczy wszystkich organów i narządów płodu; występuje stosunkowo wcześniej w przebiegu ciąży; najczęstsze przyczyny płodowe: wady chromosomalne i morfologiczne, infekcje wrodzone, paleniem papierosów; częstszy, lepsze rokowanie — w tej grupie także konstytucjonalnie małe płody i niesymetryczny: dotyczy w różnym stopniu poszczególnych organów — obwód główki pozostaje najdłużej w granicach normy; pojawia się w ciąży zaawansowanej; najczęstsze przyczyny: nieprawidłowa perfuzja łożyska (choroby naczyń matki) i niewydolność łożyska. Częstość występowania tego powikłania ocenia się na ok. 6% w Europie (8–15%) i do 30% w południowo-środkowej Azji. Umieralność okołoporodowa przypadku wystąpienia IUGR jest szacowana na 10% (6–10 x wyższa od populacyjnej), a zgony wewnątrzmaciczne obserwuje się w ok. 50% przypadków. Prawidłowy proces wzrastania płodu jest efektem współdziałania czynników genetycznych, środowiskowych, matczynych, płodowych i łożyskowych. Często etiologia może być złożona. W patogenezie wystąpienia IUGR bierze się pod uwagę mechanizmy genetyczne, mechanizmy somatotropowe z uwzględnieniem funkcji czynników wzrostu, udział substancji wazoaktywnych w wielu zależnych od siebie, nie w pełni wyjaśnionych mechanizmach, zaburzone mechanizmy transportu przezłożyskowego (zmniejszona aktywność i ekspresja transporterów dla aminokwasów). Istnieje wiele różnych problemów związanych z rozpoznaniem IUGR. Konieczne jest dobre datowanie ciąży (rzeczywisty wiek ciążowy). Należy brać pod uwagę wpływ różnych czynników na wielkość dziecka: płeć płodu, rasę, rodność matki, konstytucjonalną budowę rodziców (wzrost, masa ciała), wysokość nad poziom morza. Wszystkie te czynniki mogą wpływać na indywidualny potencjał rozwoju dziecka. Należy pamiętać, że nie wszystkie małe płody są małe z powodu IUGR. Czynniki wpływające na występowanie IUGR najczęściej dzieli się na matczyne, płodowe i łożyskowe. Wśród czynników płodowych dużą grupę stanowią aneuploidie (7% wszystkich IUGR), a także wady wrodzone. Trzeba pamiętać, że 22% dzieci z pojedynczymi wadami ma cechy IUGR, a w przypadku wad mnogich — do 60%. Opisano wiele rzadkich aberracji chromosomowych u płodu z współistniejącym wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania, m.in. opisywany przez autorów zespół Silver-Russella. Głównym celem opieki nad matką i dzieckiem w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu jak najwcześniejsze rozpoznanie, rozpoczęcie intensywnego, zintegrowanego monitorowania płodu, właściwe rozpoznanie rzeczywistego zagrożenia wewnątrzmacicznego (aby zapobiec zbędnym interwencjom) i wybranie optymalnego czasu i sposobu zakończenia ciąży. Nie istnieje żadne przyczynowe leczenie IUGR. W przypadku IUGR bardzo istotny jest czas i sposób zakończenia ciąży. Jest on zależny od wyniku badań dopplerowskich i profilu biofizycznego, zaawansowania ciąży, schorzeń matki. Masa płodu nie jest czynnikiem decydującym. Zbyt wczesne, nieuzasadnione zakończenie ciąży powoduje wzrost śmiertelności noworodków i ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego. W przypadku IUGR z niewydolnością łożyska cięcie cesarskie jest metodą z wyboru, gdyż poród pochwy niesie za sobą zbyt duże obciążenie dla płodu. W większej ciąży, przy braku dodatkowych obciążeń i prawidłowych wykładników ultrasonograficznych możliwy jest poród drogami natury przy ciągłym monitorowaniu KTG. W postępowaniu u pacjentek z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu musimy pamiętać o tym, że może być on związany z występowaniem aberracji chromosomalnych, w tym tak rzadkich jak zespół Silver-Russella. Ponieważ częstość występowania tego zespołu ocenia się na 1:50000–1:100000 żywych urodzeń, w codziennej praktyce klinicznej rzadko możemy zetknąć się z takim powikłaniem. Ale szczególnie w przypadku IUGR pojawiającego się we wczesnej ciąży musimy pamiętać o możliwych przyczynach genetycznych, co może mieć znaczenie i dla postępowania w przebiegu ciąży i szczególnie w postępowaniu z noworodkiem i dzieckiem w późniejszym życiu. W tym kontekście opis przypadku przedstawiony przez autorów tematu pracy jest celowy. Obserwacje autorów mają duże walory dydaktyczne. Autorzy w sposób bardzo przystępny omawiają analizowany przypadek, opisują metody stosowane w diagnostyce IUGR i sposób prowadzenia ciąży u pacjentek z tym powikłaniem. Zwraca również uwagę bardzo dokładna ocena stanu noworodka. Praca niesie duże wartości poznawcze, mogące mieć znaczenie dla praktyki klinicznej.

dr n. med. Radziszaw Mierzyński