

## ΚΟΡΩΝΟΪΟΣ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

### ΤΕΣΣΕΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19 ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

#### Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Μια σοβαρή βλάβη του πλακούντα που μπορεί σπάνια να προκαλέσει ο κορωνοϊός, η «πλακουντίτιδα COVID-19», συσχετίσθηκε πρόσφατα με περιστατικά ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου στην Ιρλανδία. Η Καθηγήτρια και Υπεύθυνη της Μονάδας Περιγεννητικής Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Αναστασία Κωνσταντινίδου** συνοψίζει σχετικά δεδομένα.

Τέσσερα παρόμοια περιστατικά από 4 διαφορετικές πόλεις της Ελλάδας, διερευνώνται στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η Υπεύθυνη της Ειδικής Μονάδας Περιγεννητικής Παθολογικής Ανατομικής, Καθηγήτρια Αναστασία Κωνσταντινίδου, διέγνωσε την σπάνια και σοβαρή αυτή βλάβη του πλακούντα σε 3 περιπτώσεις εγκυμοσύνης, στις οποίες το έμβρυο διαγνώσθηκε νεκρό μέσα στη μήτρα 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη διαπίστωση λοίμωξης της εγκύου με COVID-19. Τα τρία αυτά περιστατικά ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου παρουσιάστηκαν μέσα στους τελευταίους 3 μήνες, ενώ μια παρόμοια περίπτωση εμβρυϊκού θανάτου με αντίστοιχη βλάβη του πλακούντα είχε καταγραφεί τον Δεκέμβριο 2020 στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης από την Παθολογοανατόμο Διευθύντρια ΕΣΥ κ. Σταματία Αγγελίδου.

Στη Μονάδα Περιγεννητικής Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης έχουν εξετασθεί τον τελευταίο χρόνο 150 πλακούντες από κυήσεις με COVID-19 λοίμωξη της μητέρας. Μόνο σε 4 από αυτές τις κυήσεις παρατηρήθηκε ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου, σε συνδυασμό με τη σοβαρή «πλακουντίτιδα COVID-19» που συσχετίζεται αιτιολογικά μόνο με τον κορωνοϊό.

Έρευνα με μοριακό τεστ PCR στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με την επιμέλεια του Καθηγητή κ. Αθανάσιου Τσακρή, κατέδειξε την παρουσία του ιού SARS-COV-2 μέσα στους πλακούντες που είχαν επιπλακεί με ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, ενώ αντίστοιχος εκτεταμένος μοριακός έλεγχος για παρουσία άλλων ιών που δυνητικά προσβάλλουν τον πλακούντα και το έμβρυο ήταν αρνητικός. Αναλυτικός έλεγχος PCR στα όργανα των νεκρών εμβρύων, πνεύμονες, ήπαρ και σπλήνα, ήταν αρνητικός για την παρουσία γονιδιώματος SARS-COV-2. Η παρουσία του ιού μέσα στον πλακούντα επιβεβαιώθηκε και με έλεγχο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που πραγματοποιήθηκε από την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Σοφία Χαβάκη στο Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

### **Τι συμβαίνει στον πλακούντα μετά από λοίμωξη COVID-19 της εγκύου;**

Στις περισσότερες περιπτώσεις λοίμωξης COVID-19 στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, η εξέταση του πλακούντα στο μικροσκόπιο δείχνει ήπια ή μέτρια βαθμού ιστολογικές αλλοιώσεις, που αφορούν περισσότερο τη μητρική αγγειακή κυκλοφορία του πλακούντα. Εκδηλώνονται κυρίως σαν ήπια ή μέτρια διαταραχή της μητρικής αιμάτωσης, τάση για θρόμβωση στους χώρους του πλακούντα όπου κυκλοφορεί το μητρικό αίμα, και αλλοιώσεις στο τοίχωμα των μητρικών αγγείων, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην προεκλαμψία και στην κεντρική αποκόλληση του πλακούντα. Οι βλάβες αυτές δεν είναι ειδικές μόνο για τον κορωνοϊό, παρατηρούνται και σε πολλές άλλες περιπτώσεις παθολογίας της κύησης. Επίσης, συχνό ιστολογικό εύρημα στον πλακούντα είναι η ήπια ή μέτρια μητρική φλεγμονή μέσα στους χώρους κυκλοφορίας του μητρικού αίματος, που επιβεβαιώνει ότι η COVID-19 της εγκύου είναι μια συστηματική λοίμωξη, που μπορεί να προσβάλει όχι μόνο τους πνεύμονες αλλά και πολλά άλλα όργανα. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του πλακούντα έχουν και αυτές ποικίλη αιτιολογία και δεν είναι ειδικές για τον κορωνοϊό. Είναι σημαντικό ότι σε όλες τις παραπάνω συνήθεις περιπτώσεις, ανεξάρτητα από το είδος της ιστολογικής βλάβης του πλακούντα, τα νεογνά είχαν πολύ καλή εξέλιξη.

### **Σε τι διαφέρει η σοβαρή βλάβη του πλακούντα που έχει ονομασθεί «πλακουντίτιδα COVID-19»;**

Μία από τις βασικές λειτουργίες του πλακούντα είναι η εμβρυομητρική ανταλλαγή δηλ. η ανταλλαγή οξυγόνου και ουσιών ανάμεσα στο μητρικό και το εμβρυϊκό αίμα, μέσω της αγγειακής κυκλοφορίας του πλακούντα. Στην «πλακουντίτιδα COVID-19» ο μεσολάχνιος χώρος του πλακούντα, δηλαδή ο χώρος όπου πρέπει να κυκλοφορεί ανεμπόδιστα το μητρικό αίμα, αποφράσσεται από τη μαζική εναπόθεση ινδοειδούς υλικού. Το ινδοειδές υλικό είναι συμπαγές, και προκύπτει από καταστροφή και ινδοειδή νέκρωση της τροφοβλάστης (κύτταρο που περιβάλλει τις χοριακές λάχνες του πλακούντα) και από στοιχεία θρόμβωσης του μητρικού αίματος που κυκλοφορεί ανάμεσα στις χοριακές λάχνες, στον μεσολάχνιο χώρο. Ανάμεσα σ' αυτό το υλικό μέσα στον μεσολάχνιο χώρο συρρέουν επίσης άφθονα μητρικά φλεγμονώδη κύτταρα. Έτσι η «πλακουντίτιδα COVID-19» είναι ένας χαρακτηριστικός συνδυασμός μαζικής μεσολάχνιας εναπόθεσης ινδοειδούς και μαζικής μεσολαχνίτιδας. Μπορούμε να φανταστούμε την εικόνα παραστατικά, είναι σαν να υπάρχουν «μπάζα» πεταμένα μέσα στους δρόμους όπου κυκλοφορεί το μητρικό αίμα. Η βλάβη αυτή επεκτείνεται και καταλαμβάνει σχεδόν ολόκληρο τον πλακούντα. Το αποτέλεσμα είναι ότι το μητρικό αίμα δεν μπορεί να κυκλοφορήσει ελεύθερο, παρεμποδίζεται η εμβρυομητρική ανταλλαγή, και το έμβρυο ασφυκτιά και πεθαίνει μέσα στη μήτρα.

### **Τι συμβαίνει με την ενδομήτρια μετάδοση του κορωνοϊού στο έμβρυο;**

Η ενδομήτρια μετάδοση του κορωνοϊού από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα είναι εφικτή αλλά φαίνεται να είναι ασυνήθης, υπολογίζεται από μετα-αναλύσεις γύρω στο 2%, αν και η πραγματική συχνότητα του φαινομένου παραμένει άγνωστη, διότι έχουν περιγραφεί πολύ λίγα περιστατικά με πειστικές ενδείξεις.

Είναι σημαντικό ότι δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου στην περίοδο της πανδημίας COVID-19, σε αντίθεση με άλλες περιπτώσεις ιών,

όπως η επιδημία του ιού Zika στη Βραζιλία, που από πολύ νωρίς είχε φανεί ότι προκαλεί σοβαρές ανωμαλίες στο έμβρυο, μικροκεφαλία και υδροκεφαλία.

Σχετικά με τις περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου με «πλακουντίτιδα COVID-19» που αναφέρω παραπάνω, διενεργήθηκε νεκροτομή στην Μονάδα Περιγεννητικής Παθολογικής Ανατομικής σε 2 από τα 4 έμβρυα για τα οποία υπήρχε γονική συγκατάθεση. Η περιγεννητική νεκροτομή και η λεπτομερής ιστολογική εξέταση όλων των οργάνων έδειξε ότι τα έμβρυα δεν είχαν συγγενείς ανωμαλίες, ούτε στοιχεία λοίμωξης, μόνο ενδείξεις ασφυξίας. Το γεγονός ότι η παρουσία του ιού μέσα στον πλακούντα επιβεβαιώθηκε με ειδική ανοσοϊστοχημική χρώση, με έλεγχο PCR και με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ενώ τα όργανα των νεκρών εμβρύων ήταν αρνητικά για την παρουσία του ιού, χωρίς ιστολογικά ευρήματα λοίμωξης, υποδηλώνει ότι ο κορωνοϊός πέρασε από το αίμα της μητέρας στον πλακούντα αλλά δεν κατόρθωσε να περάσει τον πλακουντιακό φραγμό και να μεταδοθεί στο έμβρυο. Δυστυχώς όμως η ζημιά έγινε μέσα στον πλακούντα, και ο εμβρυϊκός θάνατος επήλθε με ασφυκτικό μηχανισμό λόγω της σοβαρής «πλακουντίτιδας COVID-19».

### **Ποιες έγκυες γυναίκες κινδυνεύουν περισσότερο από την επιπλοκή με «πλακουντίτιδα COVID-19»;**

Από τη μελέτη των 4 περιστατικών ενδομήτριου θανάτου με «πλακουντίτιδα COVID-19» που βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ, προέκυψαν ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις:

Η ηλικία της κύησης κατά τον τοκετό ήταν 27, 35, 37 και 39,5 εβδομάδες αντίστοιχα, δηλαδή πρώιμο και όψιμο τρίτο τρίμηνο.

Οι 2 μητέρες είχαν συμπτωματική λοίμωξη με πυρετική κίνηση και μυαλγίες, ενώ οι άλλες 2 ήταν ασυμπτωματικές.

Το διάστημα που μεσολάβησε ανάμεσα στη διαπίστωση της λοίμωξης της μητέρας και τη διαπίστωση του εμβρυϊκού θανάτου ήταν από 7 έως 15 ημέρες.

Οι 2 μητέρες με κύηση 35 και 37 εβδομάδων είχαν υποκείμενο νόσημα, αυτοάνοσο και διαβήτη, ενώ οι άλλες δύο, 27 και 39,5 εβδομάδων, δεν αναφέρουν γνωστό νόσημα και βρίσκονται υπό διερεύνηση.

Από τα στοιχεία αυτά δεν φαίνεται να υπάρχει προφανής σχέση του κινδύνου της σοβαρής αυτής επιπλοκής με τη βαρύτητα νόσησης της εγκύου. Αντίθετα, είναι πιθανόν να υπεισέρχονται παράγοντες συν-νοσηρότητας, δηλαδή υποκείμενα νοσήματα της εγκύου που να αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της σπάνιας σοβαρής «πλακουντίτιδας COVID-19» και τον κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου.

Με τη ραγδαία αύξηση των κρουσμάτων COVID-19 παγκοσμίως, η επιστημονική κοινότητα είναι σε διαρκή εγρήγορση.

Επιδημιολογικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό COVID-19(+) κυήσεων θα συμβάλουν στη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της σπάνιας «πλακουντίτιδας COVID-19» σε σχέση με επιπλοκές της κύησης.