

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Perinatální mortalita a morbidita u infekce SARS-CoV-2 v průběhu těhotenství

## *Perinatal outcome of SARS-CoV-2 infection in pregnancy*

Peter Korček<sup>1,2</sup>, Hana Urbancová<sup>3</sup>, Šárka Hadravská<sup>4,5</sup>, Zbyněk Straňák<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav pro péči o matku a dítě – neonatologie, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

<sup>3</sup>Ústav pro péči o matku a dítě – klinická patologie, Praha

<sup>4</sup>Biopoptická laboratoř s.r.o., Plzeň

<sup>5</sup>Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň

### SOUHRN

**Korček P, Urbancová H, Hadravská Š, Straňák Z. Perinatální mortalita a morbidita u infekce SARS-CoV-2 v průběhu těhotenství**

SARS-CoV-2 placentitis je vzácnou, ale významnou komplikací onemocnění covid-19 v těhotenství (zejména v případě symptomatologického průběhu). Koronavirová infekce placenty může vést k materské a fetální vaskulární malperfuzi (která je navíc potencovaná protrombotickým stavem v graviditě), úmrtí plodu, intrauterinní hypoxii, fetální růstové restrikci nebo předčasnému porodu s následnou odpovídající neonatální morbiditou. Další riziko představuje adnatní virová pneumonie při transplacentární transmissi SARS-CoV-2. S ohledem na výše uvedené komplikace je nutná implementace zvýšených epidemiologických opatření v průběhu gravidity (pravidelné testování, trasování kontaktů, vakcinace). U covid-pozitivních těhotných žen stojí za zvážení antikoagulační profylaxe (nizkomolekulární heparin) a důslednější monitorace plodu, zvláště v případech již existující placentární insuficience.

**Klíčová slova:** SARS-CoV-2, covid-19, placenta, perinatologie, perinatální morbidita

### SUMMARY

**Korček P, Urbancová H, Hadravská Š, Straňák Z. Perinatal outcome of SARS-CoV-2 infection in pregnancy**

SARS-CoV-2 placentitis is a rare and serious complication of COVID-19 disease in pregnancy. The coronavirus placental infection may lead to maternal and fetal vascular malperfusion (pregnancy itself is a prothrombotic state), fetal demise, intrauterine hypoxia, fetal growth restriction, or preterm birth with the accompanying neonatal morbidity. In case of transplacental transmission of SARS-CoV-2, newborns can also suffer from early-onset viral pneumonia. Consequently, comprehensive epidemiology control should be implemented during pregnancy (frequent testing, contact tracing, vaccination). Furthermore, anticoagulation prophylaxis (low-molecular-weight heparin) and thorough fetal surveillance may be employed in COVID-positive pregnancies, especially in high-risk cases with preexisting placental insufficiency.

**Key words:** SARS-CoV-2, covid-19, placenta, perinatology, perinatal morbidity

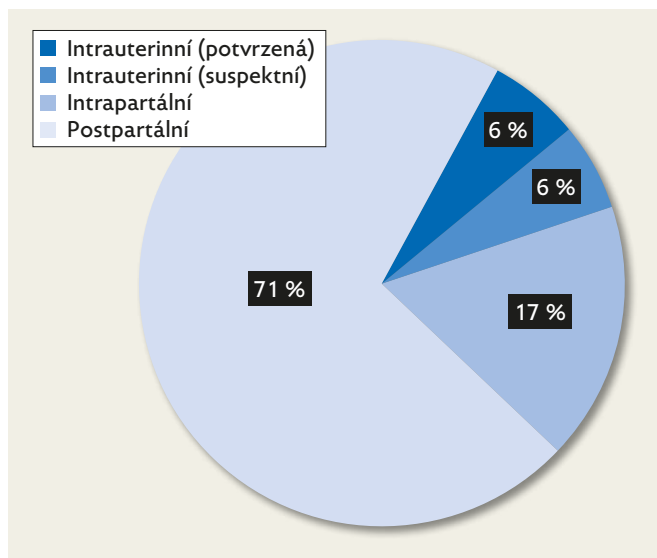
#### Korespondenční adresa:

MUDr. Peter Korček, Ph.D.  
Ústav pro péči o matku a dítě – Neonatologie  
Podolské nábřeží 157  
Praha 147 00, Česká republika  
peter.korcek@upmd.eu

## ÚVOD

Covid-19 představuje infekční pandemické onemocnění způsobené beta koronavirem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Globální virová infekce již postihla necelých 220 milionů lidí a v souvislosti s onemocněním zemřelo zhruba 4,6 milionu lidí (data k září 2021).<sup>(1)</sup> Ačkoli je podle některých literárních zdrojů incidence covidu-19 v graviditě přibližně dvojnásobná oproti běžné populaci, většina těhotných má asymptomatický nebo velmi mírný průběh infekce.<sup>(1)</sup> Pravděpodobnost, že SARS-CoV-2 pozitivní těhotná žena bude mít novorozence s pozitivním průkazem viru, se pohybuje od < 1% do 5%. Odhaduje se, že 71% pozitivních novorozenců získává virus postnatální expozicí (členové rodiny, zdravotnický personál, prostředí) a pouze 5,7% intrauterinním přenosem (obr. 1).<sup>(2)</sup> Současná literární data předpokládají minimální fetální a neonatální morbiditu v důsledku infekce SARS-CoV-2 u těhotných žen, nejspíše na podkladě nízkého rizika intrauterinní transmise.<sup>(3)</sup>

Existují však také zprávy o maternálních komplikacích (úmrť, nutnost umělé plicní ventilace), nitroděložním úmrtí plodu, fetální růstové restrikci a předčasném porodu v graviditě komplikované onemocněním covid-19.<sup>(4)</sup> Mezi rizikové faktory patří obezita, hypertenze, diabetes mellitus, pokročilejší těhotenství (> 20. gestační týden) a omezený přístup ke zdravotní nebo intenzivní péči.<sup>(4)</sup> Výsledná perinatální mortalita a morbidita je asociovaná s tíží průběhu



Obr. 1: Zastoupení jednotlivých typů transmise koronaviru SARS-CoV-2 v případech covid-pozitivní matky a novorozence

infekce u matky a histopatologickými změnami placenty, zvláště v případech, kde je preexistující placen-tární insuficience (preeklampsie, vícečetná gravidita, monochoriální gravidita, vyšší věk matky).<sup>(5,6)</sup>

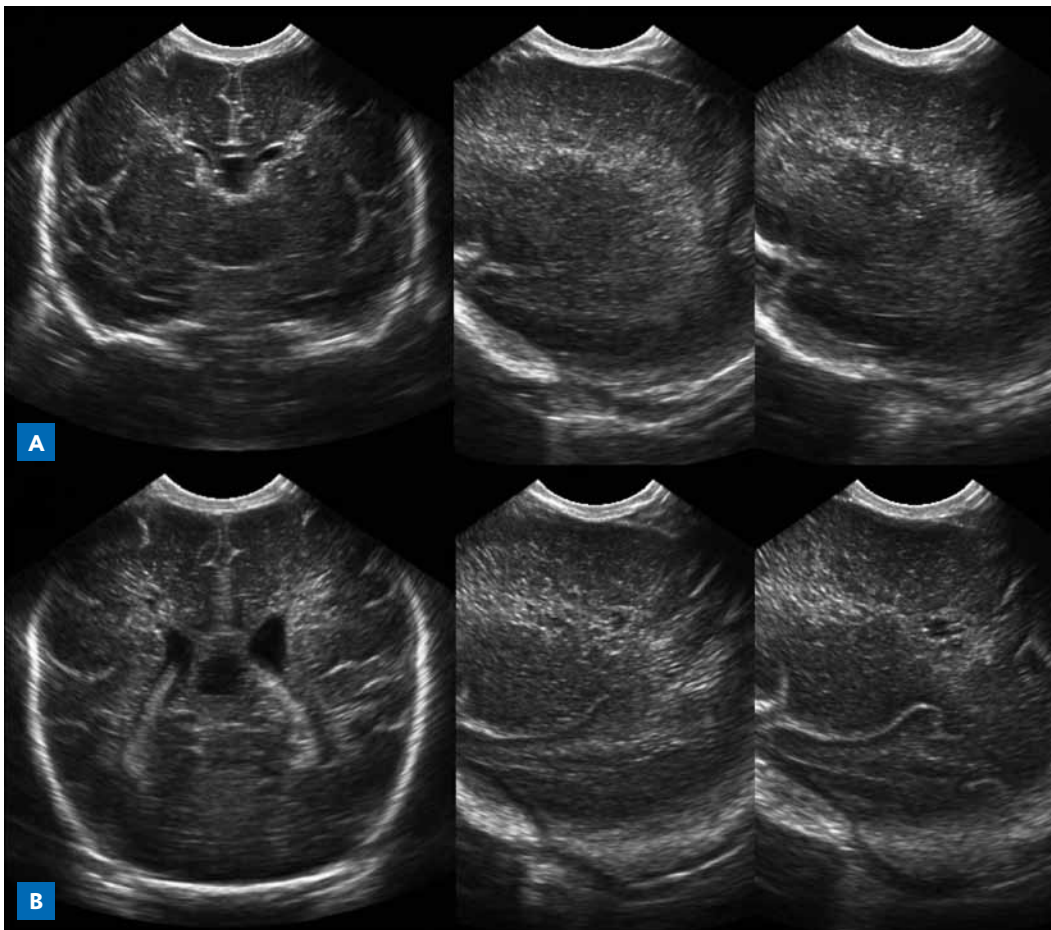
Podkladem pro následnou detailnější analýzu je prezentace kazuistiky středně nezralého novorozence velmi nízké porodní hmotnosti, který se narodil těhotné ženě s těžkou peripartální infekcí covid-19.

## KAZUISTIKA

45letá multigravida byla přijata v gestačním týdnu 29<sup>+5</sup> pro snížené vnímání pohybů plodu, bez odtoku plodové vody nebo děložních kontrakcí. Symptomatologie onemocnění covid-19 zahrnovala teplotu 38,3 °C a suchý kašel, infekce byla potvrzena PCR vyšetřením (LightCycler® 480 Instrument II, Real-Time PCR System, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Švýcarsko). Kromě gestačního diabetu bylo těhotenství jinak bezproblémové. Vzhledem ke zhoršení stavu plodu (patologická dopplerovská flowmetrie, kardiokografie) bylo indikováno operativní ukončení těhotenství v gestačním týdnu 30<sup>+1</sup>.

Císařský řez byl proveden na speciálně upraveném sále s příslušnými ochrannými prostředky. Byl porozen středně nezralý novorozenec ženského pohlaví (porodní hmotnost 1200 gramů), který vyžadoval kardiopulmonální resuscitaci (intubace a umělá plicní ventilace, 100% kyslík, nepřímá srdeční masáž). Dítě bylo přijato na izolační místnost na novorozenecké jednotce intenzivní péče.

V klinickém a laboratorním obraze dominovala perinatální asfyxie se syndromem akutní dechové tísně vyžadující 2 dávky surfaktantu (kumulativní dávka 300 mg/kg) a nekonvenční vysokofrekvenční oscilační ventilaci po dobu 2 dnů. Vzhledem k myokardiální dysfunkci, systémové hypotenzi a perzistující plicní hypertenzi pacient vyžadoval kardiovaskulární podporu (volumoterapie, mražená plazma, noradrenalin s max. dávkou 1,2 µg/kg/min, dobutamin s max. dávkou 30 µg/kg/min, hydrokortizon) a oxid dusnatý (20 ppm) po dobu 27 hodin. Vnitřní prostředí bylo vstupně s laktátovou metabolickou acidózou s pH 6,98 a laktátem 17 mmol/l. Byla zahájena parenterální nutrice, která byla podávána celkově 2 týdny. Po stabilizaci a normalizaci vnitřního prostředí byla provedena 3. den života elektivní extubace na nazální distenzi CPAP (continuous positive airway pressure) a od 19. dne života byl pacient bez ventilační podpory nebo oxygenoterapie. Vstupní ultrazvuk mozku prokázal hyperechogenitu v periventrikulární bílé hmotě. Ultrazvukový nález se postupně zhoršoval



Obr. 2: Postižení bílé hmoty mozkové detekované ultrazvukem (koronární a sagitální projekce přes anteriorní fontanelu). Hyper-echogenity v periventrikulární bílé hmotě (1. den života) (A) s postupnou progresí do cystické periventrikulární leukomalacie (17. den života) (B).

a 17. den života byla diagnostikována bilaterální cystická periventrikulární leukomalacie (obr. 2).

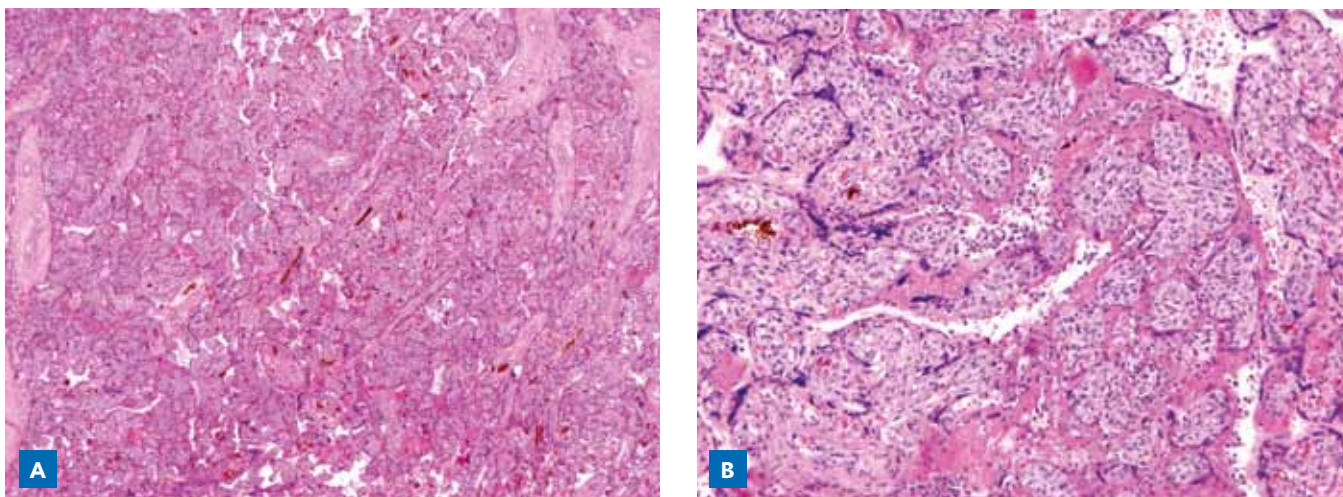
Časná novorozenecká infekce nebyla prokázána, hemokultura a parametry zánětu zůstaly negativní. SARS-CoV-2 nebyl detekován v nasopharyngu (metoda PCR, 1., 3. a 7. den života) ani v krvi (PCR, sérologie IgM, IgG). Koronavirus byl detekován ve stěru z rektu 1. den života (PCR), opakované kontroly však byly negativní (metoda PCR, 3. a 7. den života).

Makroskopická patologie placenty reflektovala parenchymatózní alterace způsobené depozity fibrinu, postižena byla většina placentární tkáně (obr. 3). Histopatologický nález zahrnoval chronickou histiocytární intervillozitis s masivními depozity perivilózního fibrinoidu se současnou signifikantní redukcí intervilózních prostorů (obr. 4). Zánětlivý infiltrát se skládal převážně z CD68 pozitivních histiocytů (mateřské makrofágy) v perivilózním prostoru, kde byla pozorována nekróza syncytiotrofoblastu (obr. 5A). Molekulárně genetické vyšetření (RT-PCR, detekce 3 cílových míst na genomu viru) na přítomnost SARS-CoV-2 v placentě bylo pozitivní, stejně jako



Obr. 3: Makroskopická patologie placenty s patrnou signifikantní abundancí fibrinoidu, postižená je většina placentární tkáně – placenta výrazně tuhé konzistence





Obr. 4: Histopatologické vyšetření placenty (hematoxylin/eosin barvení). Intervilózní prostory jsou obliterovány masivními depozity fibrinoidu (A). Histiocytární intervillozitis (histiocyty místy formují větší skupiny), perivilózní fibrinová depozita, nekróza syncytiotrofoblastu, stroma klků nepostížená (B).

imunohistochemický průkaz koronaviru (nukleokapsidový protein SARS-CoV-2) v syncytiotrofoblastu (obr. 5B). Předpokládáme, že závažná neonatální morbidita byla způsobena placentární insuficíí na podkladě difúzní histiocytární intervillozitis v kombinaci s nasedající infekcí SARS-CoV-2.

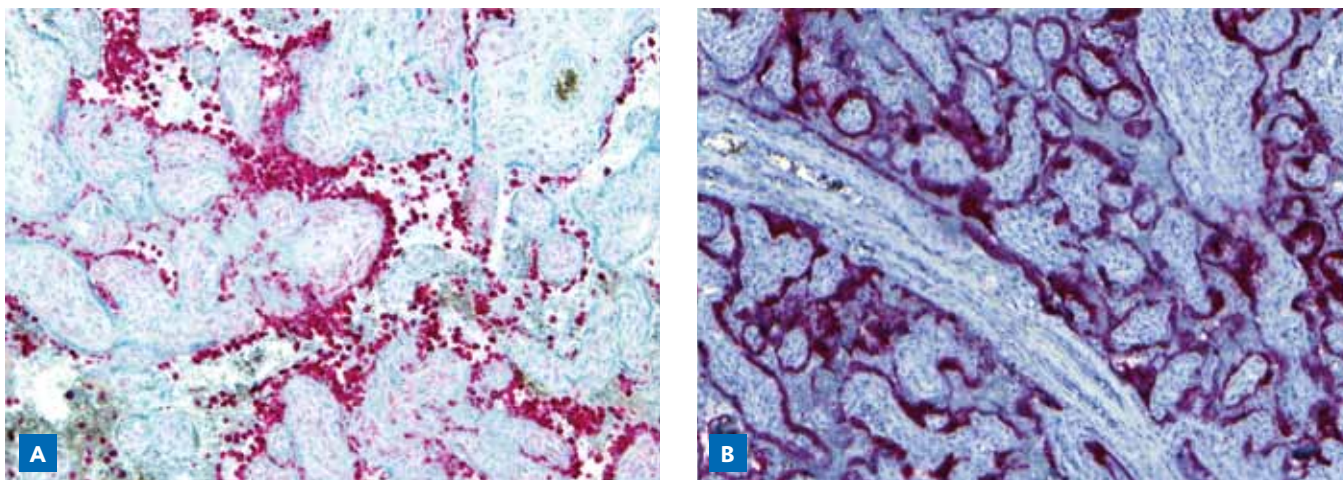
### SARS-COV-2 V GRAVIDITĚ

Kategorizace případů podle průkazu SARS-CoV-2 (u matky, v placentě, u plodu nebo novorozence)

Tab. 1: Kategorizace případů podle průkazu SARS-CoV-2

Kategorie	Matka	Placenta	Dítě
A	pozitivní	negativní	negativní
B	pozitivní	pozitivní	negativní
C	pozitivní	pozitivní	pozitivní

a následná analýza placentární tkáně nám může objasnit riziko zvýšené fetální a neonatální mortality a morbidity v graviditě komplikované infekcí covid-19 (tab. 1).



Obr. 5: Imunohistochemické vyšetření placenty. Histiocytární (CD68-positivní, červené barvení) intervillozitis, klky se barví modře (A). Silně pozitivní přítomnost SARS-CoV-2 (monoklonální protilátka proti SARS2-Bio-SB, červené barvení), koronavirus primárně lokalizován v oblasti syncytiotrofoblastu (B).

## Kategorie A

Nejčastěji uváděná placentární patologie zahrnuje maternální vaskulární malperfuzi (centrální a periferní placentární infarkty, deciduální arteriopatie, vaskulopatie, intervilózní tromby) a fetální vaskulární malperfuzi (snížený průtok fetální krve placentou, snížená hmotnost placenty, fetální růstová restrikce, tromby ve fetálních cévách).<sup>(7)</sup> Oba typy malperfuze mohou významně přispívat ke zvýšené fetální morbiditě a mortalitě i přes negativní průkaz koronaviru v placentě. Navíc byla v těchto případech i vyšší pravděpodobnost porodu císařským řezem a poporodních komplikací u matky.<sup>(8)</sup> Histopatologie placenty může dále odhalit různé stupně nekonstantních zánětlivých změn (intervillositis, villitis, chorioamnionitis, funisitis).

Pro úplnost zmiňujeme i případy, kde vyšetření na covid-19 v placentě provedeno nebylo, ale u novorozenců nebyl prokázán SARS-CoV-2 (metoda RT-PCR). Z hlediska histopatologie placenty se uvádí širokospektrá patologie bez konkrétních patognomických znaků, ale existují i případy se signifikantně vyšším výskytem maternální (75 %) a fetální (48 %) vaskulární malperfuze.<sup>(9,10)</sup>

## Kategorie B

Větší uniformita histopatologických změn se pozoruje v případech, kdy byly placenty pozitivně testovány na SARS-CoV-2 (novorozenci byli negativní na covid-19 metodou RT-PCR).<sup>(11,12)</sup> Optimální je detekce virových antigenů pomocí imunohistochemie (obr. 5B) nebo provedení *in situ* hybridizace (RNAskopie). Metoda RT-PCR nemusí nutně znamenat definitivní placentární infekci (placentalitis), protože vzorek může být kontaminován mateřskými buňkami.

Uniformita placentární patologie spočívá v přítomnosti histiocytární intervillositis (inflamatorní infiltrát tvořený převážně histiocyty) s ukládáním perivilózního fibrinu a nekrózou syncytiotrofoblastu. Velmi častým nálezem jsou oba výše zmíněné typy malperfuze, SARS-CoV-2 se identifikuje převážně v syncytiotrofoblastu (v některých případech lze použít průkaz virionů pomocí elektronové mikroskopie).<sup>(12,13)</sup> Fetální a neonatální morbidita a mortalita jsou následně determinovány stavem matky (možný těžký průběh onemocnění covid-19 s nutností umělé plicní ventilace), mírou intrauterinní hypoxie (placentární patologie s redukcí volných intervilózních prostorů a možnosti výměny krevních plynů) a rizikem předčasného porodu.<sup>(11–13)</sup> Srovnatelné nálezy (placentární patologie, detekce koronaviru

v placentě) byly pozorovány také v případech úmrtí plodu, kde byly fetální tkáně (myokard, plíce) negativní na SARS-CoV-2.<sup>(14)</sup>

## Kategorie C

Histopatologické změny jsou obdobné jako u kategorie B (histiocytární intervillositis – CD68-pozitivní mateřské makrofágy, depozita perivilózního fibrinoidu, nekróza syncytiotrofoblastu a vaskulární malperfuze).<sup>(15)</sup> SARS-CoV-2 se opět identifikuje převážně v syncytiotrofoblastu, je zde ale i častější nález virionů v endotelu fetálních kapilár a fibroblastů. Novorozenci v této skupině mají pozitivní průkaz SARS-CoV-2 (metoda RT-PCR), nejčastěji se přítomnost viru potvrdí ze vzorků z horních nebo dolních dýchacích cest a v krvi.<sup>(15,16)</sup>

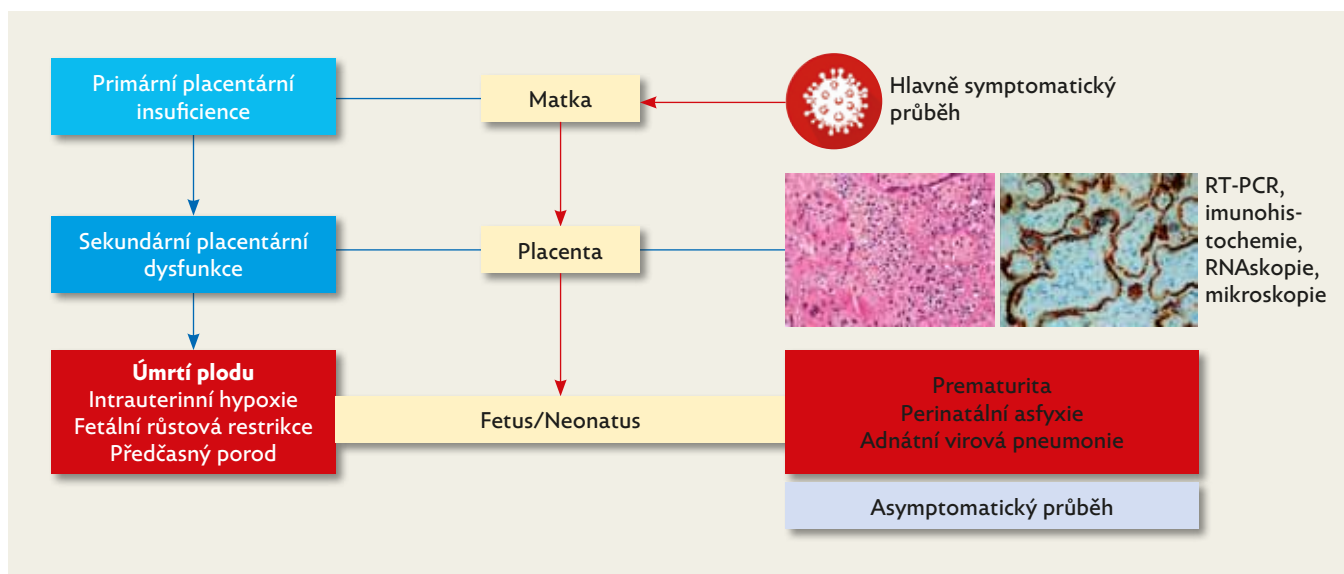
Perinatální morbidita a mortalita jsou determinovány stavem matky (prakticky vždy symptomatická rodička), intrauterinní hypoxií (výraznější placentární patologie) a rizikem předčasného porodu. Z hlediska neonatální nemoci je zde také podíl syndromu dechové tísně (respiratory distress syndrome) na podkladě transplacentárního přenosu SARS-CoV-2 a rozvoje adnatní virové pneumonie. Pacienti můžou vyžadovat oxygenoterapii nebo ventilační podporu včetně intubace a umělé plicní ventilace.<sup>(16,17)</sup>

## TRANSPLENTÁRNÍ INFEKCE SARS-COV-2

Vzhledem k poměrně specifickým placentárním změnám a přítomnosti koronaviru v syncytiotrofoblastu a endotelu fetálních kapilár se placenty z kategorie B a C označují jako „transmitting“ placenty (riziko transplacentárního přenosu viru).<sup>(6)</sup> SARS-CoV-2 může prostřednictvím nekrózy syncytiotrofoblastu (narušení protektivní vrstvy fetomaternální jednotky) a sekundární zánětlivé reakce proniknout do jader buněk stromatu choriových klků (Hofbauerovy buňky, fibroblasty, fetální endotel) a potenciálně způsobit infekci plodu.<sup>(1,18)</sup> Riziko vertikálního přenosu (přímá placentární infekce nebo aspirace infikované plodové vody) se nicméně jeví jako nízké, přičemž se nabízí několik vysvětlení.<sup>(18)</sup>

SARS-CoV-2 infikuje tkáně prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu 2 (ACE2) a vstup do buněk vyžaduje štěpení spike proteinu serinovou proteázou TMPRSS2.<sup>(5)</sup> ACE2 je v syncytiotrofoblastu nejsilněji exprimován na stromální straně trofoblastu, odvrácené od intervilózních prostorů s mateřskou krví. Zároveň žádné stromální buňky





Obr. 6: Možné následky infekce covid-19 v graviditě s ohledem na perinatální morbiditu a mortalitu

choriových klků neexprimují ACE2. Transplacentární transmissi viru dále limituje minimální exprese TMPRSS2 v endotelu fetálních cév a syncytiotrofoblastu.<sup>(18)</sup> V neposlední řadě je nutné zmínit poměrně zanedbatelnou koexpresi ACE2 a TMPRSS2 v choriových klcích.<sup>(19)</sup>

Rozsáhlá placentární dysfunkce způsobená koronavirovou infekcí může sama o sobě přispívat k hypoxicko-ischemickému poškození plodu, přičemž dojde dříve k fetální růstové restrikci, úmrtí plodu nebo předčasnému porodu než k fetální virové infekci (obr. 6). V případech již existující placentární insuficience se může akcelarovat placentární patologie a rapidně se zvyšuje riziko perinatální morbidity a mortality.<sup>(6)</sup> Otázkou zůstává, do jaké míry je histopatologie placent z výše uvedených případů výsledkem koronavirové infekce nasedající na primární placentární lézi.

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

**Chronická histiocytární intervillozitis** je vzácná placentární léze (< 1%) charakterizovaná difúzní infiltrací intervillozního prostoru zánětlivým infiltrátem (dominují histiocyty). Patofyziologie léze spočívá v abnormální maternální imunitní reakci na fetální antigeny paternálního původu v placentě. Intervillozitis může být doprovázena masivním ukládáním perivillozního fibrinu.<sup>(1)</sup>

Nejvýznamnější diferenciální diagnózou pro chronickou histiocytární intervillozitis je **chronické**

**stadium placentární malárie.** V placentě postižené malárií ale také typicky najdeme Plasmodiem parazitované červené krvinky, chybí zde nekróza syncytiotrofoblastu, nejsou patrná fibrinová depozita a intervillozitis není konstantní.<sup>(6)</sup> **TORCH infekce** mohou také způsobit podobnou histopatologii placenty, ale typicky se vyskytuje chronická villitis (často chybí u SARS-CoV-2 placentitis) a opět je nutný průkaz příslušného agens.<sup>(20)</sup>

## ZÁVĚR

SARS-CoV-2 placentitis je vzácnou, ale významnou komplikací onemocnění covid-19 v těhotenství (zejména v případě symptomatologického průběhu). Koronavirová infekce placenty může vést k maternální a fetální vaskulární malperfuzi (která je navíc potencovaná protrombotickým stavem v graviditě), úmrtí plodu, intrauterinní hypoxii, fetální růstové restrikci nebo předčasnému porodu s následnou odpovídající neonatální morbiditou. Další riziko představuje adnátní virová pneumonie při transplacentární transmissi SARS-CoV-2. S ohledem na výše uvedené komplikace je nutná implementace zvýšených epidemiologických opatření v průběhu gravidity (pravidelné testování, trasování kontaktů, vakcinace). U covid-positivních těhotných žen stojí za zvážení antikoagulační profylaxe (nízkomolekulární heparin) a důslednější monitorace plodu, zvláště v případech již existující placentární insuficience. |

## LITERATURA

1. **Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, et al.** SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal covid-19. *Placenta* 2021; 104: 261–266.
2. **Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, et al.** Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5164.
3. **Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, et al.** Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106(3): 330–335.
4. **Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al.** Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320.
5. **Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al.** A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* 2020; 101: 13–29.
6. **Schwartz DA, Morotti D.** Placental Pathology of covid-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses* 2020; 12(11): 1308.
7. **Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, et al.** Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* 2020; 77(6): 994–999.
8. **Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, et al.** Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG* 2020; 127(12): 1548–1556.
9. **Gulersen M, Prasannan L, Tam Tam H, et al.** Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(4): 100211.
10. **Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al.** Placental Pathology in Covid-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154(1): 23–32.
11. **Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, et al.** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10(5): 556–561.
12. **Mongula JE, Frenken MWE, van Lijnschoten G, et al.** Covid-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(5): 773–776.
13. **Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, et al.** Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(2): 275–278.
14. **Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, et al.** SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020; 130(9): 4947–4953.
15. **Patanè L, Morotti D, Giunta MR, et al.** Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(3): 100145.
16. **Facchetti F, Bugatti M, Drera E, et al.** SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. *EBioMedicine* 2020; 59: 102951.
17. **Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al.** Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3572.
18. **Hecht JL, Quade B, Deshpande V, et al.** SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from Covid-19-positive mothers. *Mod Pathol* 2020; 33(11): 2092–2103.
19. **Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al.** Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife* 2020; 9: e58716.
20. **Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, et al.** Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review. *Placenta* 2018; 61: 80–88.