

P R A C E O R Y G I N A L N E
położnictwo

Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków

Intrauterine therapy for nonimmune hydrops fetalis (NIHF)
– analysis of 38 cases

Kamila Sobczuk¹, Justyna Wojtera¹, Ewa Draga¹, Ewa Gulczyńska²,
Katarzyna Janiak¹, Krzysztof Szaflik¹

¹ Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodów Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

² Klinika Neonatologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Analiza wyników terapii płodów z nieimmunologicznym obrzękiem, izolowanym hydrothorax oraz izolowanym wodobrzuszem.

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono na 38 przypadkach ciąży (od 17 do 35 hbd). U 6 pacjentek z cechami NIHF u płodów nie podjęto terapii wewnątrzmacicznej ze względu na nieprawidłowy karyotyp płodu. NIHF zdiagnozowano w 24 przypadkach, hydrothorax w 4 przypadkach oraz wodobrzusze w 4 przypadkach podjętych obserwacji ciąży. W 26 przypadkach (81%) przeprowadzono implantację shuntu. W 7 przypadkach (19%) przeprowadzono terapeutyczną kordocentezę.

Wyniki: Po terapii wymiar podstawno-szczytowy płuca prawego zwiększył się średnio o 9,6 mm (27%), płuca lewego o 12,4 mm (35%). Powikłania wczesne wystąpiły w 5 przypadkach (16%): w 2 przypadkach PROM, w 1 przypadku - wewnątrzmaciczna śmierć płodu, 1- infekcja, 1- poród przedwczesny. 65% z 27 pacjentek bez wczesnych powikłań urodziło drogą cięcia cesarskiego, 35% siłami natury. 58% pacjentek urodziło o czasie, 42% przed terminem porodu.

Wnioski: Terapia wewnątrzmaciczna znacznie zwiększa szansę przeżycia płodów ze zdiagnozowanym wewnątrzmacicznie NIHF, izolowanym hydrothoraxem bądź izolowanym wodobrzuszem.

Słowa kluczowe: **nieimmunologiczny obrzęk płodu / izolowany hydrothorax /
/ izolowane wodobrzusze / shunt / terapia wewnątrzmaciczna /**

Adres do korespondencji:

Kamila Sobczuk
Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodów Instytutu Centrum Zdrowia
Matki Polki w Łodzi,
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Polska
tel. 42 271 11 81, fax: 42 271 11 80
e-mail: sobczuk.kamila@gmail.com

Otrzymano: 20.08.2013
Zaakceptowano do druku: 15.11.2013

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.***Abstract****Objective:** The aim of the study was to perform an audit the results of fetal therapy in cases of nonimmune hydrops fetalis (NIHF), isolated hydrothorax and isolated ascites.**Methods:** A total of 38 fetuses (17-35 weeks of pregnancy) were included in the study, whereas 6 patients were excluded due to abnormal karyotype. NIHF was diagnosed in 24 cases, hydrothorax in 4 cases, and ascites in 4 cases. Shunts were implanted in 26 (81%) cases and 7 (19%) participants underwent therapeutic cordocentesis.**Results:** After therapy anterior-posterior diameter of the right and the left lung increased to 9.6 mm (27%) and 12.4 mm (35%), respectively. Early complications were observed in 5 (16%) cases: PROM 2 (40%), fetal death 1 (20%), infection 1 (20%), and preterm delivery 1 (20%). Out of the 27 patients, 65% had a caesarian section without early complications and 35% had a vaginal delivery, with 58% at term and 42% pre-term.**Conclusions:** Preceding results show that intrauterine therapy significantly improves prognosis of fetuses with NIHF.Key words: **non-immune hydrops fetalis / isolated hydrothorax / isolated ascites / shunt / intrauterine therapy /****Wstęp**

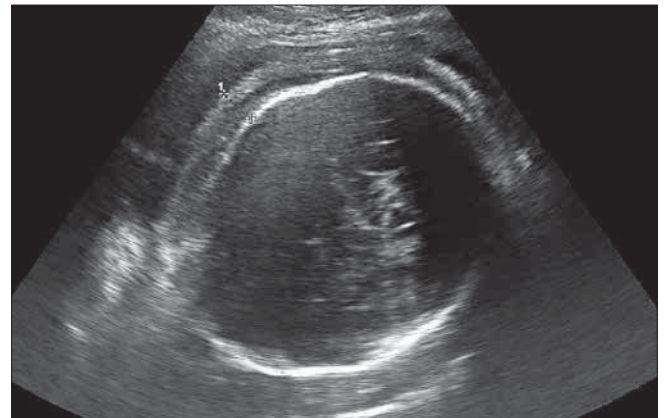
Nieimmunologiczny obrzęk płodu jest rezultatem szerokiej gamy wzajemnie interferujących czynników i patologii. Jest to niekorzystnie rokujące schorzenie polegające na nieprawidłowej kumulacji płynu w co najmniej dwóch przestrzeniach pozanaczyniowych – jamie opłucnowej, jamie otrzewnowej bądź jamie osierdziowej oraz obrzęku tkanek miękkich. W większości przypadków łączy się to również z wielowodziem, może występować również obrzęk łożyska. Izolowane wodobrzusze oraz izolowany hydrothorax uważa się zwykle za część obrazu klinicznego obrzęku płodu, w którym nasilenie obrzęków jest minimalne, w związku z czym wodobrzusze lub hydrothorax jest dominującym objawem klinicznym [1].

Obrzęk płodu był często występującą patologią przed wprowadzeniem profilaktyki konfliktu serologicznego w latach 70. XX wieku. Wówczas obrzęk spowodowany był głównie erytroblastozą będącą wynikiem alloimmunizacji Rh. Obecnie ponad 90% przypadków obrzęku płodu to obrzęk nieimmunologiczny. NIHF występuje z częstością 1:2000-3000 ciąży jednak dokładna częstość występowania obrzęku jest trudna do określenia, ponieważ wiele przypadków nie jest wykrywane przed wewnątrzmaciczną śmiercią płodu, a w przebiegu niektórych ciąży obrzęk może ustąpić samoistnie w okresie życia płodowego.

Mechanizmem powstawania NIHF jest zaburzenie równowagi między śródmiąższową produkcją płynów a powrotem limfatycznym. Nagromadzenie płynu u płodu może wynikać z utrudnionego przepływu limfy, zastoinowej niewydolności serca lub zmniejszenia stężenia ciśnienia osmotycznego krwi. Naczynia włosowate płodu wykazują większą przepuszczalność oraz wrażliwość na ciśnienie żyłne, w związku z czym jest on w znacznym stopniu narażony na akumulację płynu śródmiąższowego [2].

Etiologia NIHF jest niejednorodna i wiele czynników może wpływać na końcowy efekt jakim jest obrzęk płodu. Mnogość czynników powoduje, że diagnostyka jest złożona i trudna, nie można jednak od niej odstąpić, bowiem jedynie leczenie przyczynowe może zapewnić trwale efekty terapeutyczne. Mimo wielu starań aż w 40% przypadków nie udaje się ustalić przyczyny NIHF.

Na terapię wewnątrzmaciczną w przypadku NIHF składają się: kordocenteza, transfuzja krwi, podanie albumin, odbar-



Rycina 1. Obrzęk na główce płodu w przypadku NIHF.



Rycina 2. Płyn w jamie opłucnowej płodu.

czanie jam ciała, implantacja shuntów, amnioredukcje. Terapia wewnątrzmaciczna w NIHF może być wdrożona w przypadku wykluczenia ciężkich patologii u płodu. Diagnostyka różnicowa powinna koncentrować się przede wszystkim na detalicznej ocenie ultrasonograficznej z oceną układu krążenia, skriningu infekcyjnym i ocenie kariotypu płodu.

Tabela I. Zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją a wchłanianiem płynów śródmiąższowych [3].

Fizjologiczny przepływ płynu tkankowego przez naczynia chłonne (od wyższego do niższego ciśnienia)						
Naczynia włosowate	→	Płyn śródmiąższowy	→	Naczynia limfatyczne	→	Naczynia żyłne
Mechanizmy powodujące wzrost objętości płynu tkankowego						
Zwiększona przepuszczalność naczyń lub zmniejszone ciśnienie onkotyczne	→	↑	→	Naczynia limfatyczne	→	Naczynia żyłne
Naczynia włosowate	→	↑	←	Zahamowanie przepływu limfatycznego	→	Naczynia żyłne

Ze względu na fakt, iż najczęstszą przyczyną NIHF są przyczyny sercowo-naczyniowe, w diagnostyce konieczne jest ECHO serca płodu z oceną wydolności układu krążenia oraz oceną przepływów w naczyniach obwodowych w badaniu dopplerowskim [4]. Jednym z elementów terapii wewnątrzmacicznej płodu z NIHF jest kordocenteza. Kordocentezę wykonuje się w celu oznaczenia morfologii krwi płodu, poziomu albumin jak również kariotypu, gazometrii, skriningu wirusologicznego, biochemii oraz ewentualnie ciśnienia w żyłę pępowinowej. Transfuzję krwi przeprowadza się w przypadku anemii u płodu. Anemię można ustalić na podstawie morfologii krwi, jak również na podstawie przepływów w tętnicy środkowej mózgu- ryzyko anemii jest wyższe u płodów, u których MCA PSV (cm/s) jest 1,5 razy wyższe od mediany. Krew można podać do żyły pępowinowej lub żyły wątrobowej. Albuminy podaje się w celu zwiększenia ciśnienia onkotycznego, co prowadzi do zmniejszenia obrzęku płodu. Obecnie podaje się 10% roztwór albuminy ludzkiej w ilości dostosowanej do wieku ciążowego.

Zabiegiem umożliwiającym stałe odprowadzenie płynu z jam opłucnowych płodu, a co za tym idzie rozprężenie płuc, jest implantacja shuntu opłucnowo-owodniowego – cewnika mającego na celu odprowadzanie płynu z jam opłucnowych. W tych przypadkach istotne znaczenie ma profilaktyka porodu przedwczesnego (tokoliza dożylna) oraz infekcji (antybiotykoterapia, monitorowanie markerów infekcji). Zabieg implantacji shuntu przeprowadza się w krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym ciężarnej. Po ultrasonograficznym uwidocznieniu jamy opłucnowej z nagromadzonym płynem, pod kontrolą USG wprowadza się igłę punkcyjną z prowadnicą i wyprostowanym na niej shuntem. Następnie zsuwa się koniec shuntu do jamy opłucnowej, zaś po wysunięciu igły do worka owodniowego umieszcza się w nim drugi koniec shuntu.

Cel pracy

Celem pracy jest analiza przebiegu ciąży z NIHF oraz wyników diagnostyki i terapii w 38 przypadkach ze zdiagnozowanym NIHF, izolowanym wodobrzuszem oraz izolowanym *hydrothorax*.

Materiał i metody

Analiza dotyczy pacjentek skierowanych do Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w latach 2007-2012 z powodu nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym.



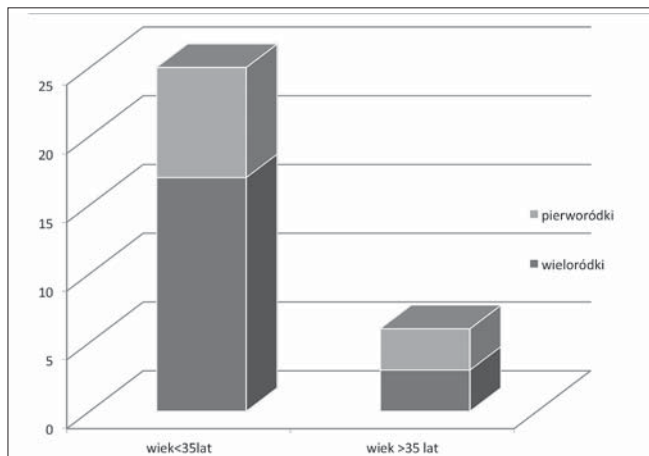
Rycina 3. Kordocenteza.

W tym okresie było to 38 pacjentek. Średni wiek pacjentki wynosił 29 lat, najmłodsza pacjentka ze zdiagnozowanym NIHF u płodu miała 19 lat, najstarsza 44, jednak 80% pacjentek stanowiły ciężarne poniżej 35 roku życia, co wskazuje na fakt iż częstość NIHF nie wzrasta wraz z wiekiem ciężarnych. 64% pacjentek stanowiły wieloródki, zaś 36% pierworódki.

NIHF diagnozowaliśmy w przypadku obecności obrzęku tkanki podskórnej płodu, wysięku w jednej lub więcej przestrzeni pozanaczyniowych w tym do jamy otrzewnowej, jamy opłucnej lub osierdzia oraz w przypadkach braku nietypowych przeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym.

Analizie poddano parametry ultrasonograficzne, takie jak:

- obrzęk płodu (mierzony na głowie, klatce piersiowej, brzuszku, oraz kończynach),
- maksymalna szerokość płynu w jamach opłucnowych bądź w jamie otrzewnowej płodu,
- wielkość płuc (wymiar podstawno–szczytowy BV),
- ilość płynu owodniowego – (MVP i AFI),
- grubość łożyska,
- wysięk w osierdziu,
- przepływy w:
 - tętnicy pępowinowej,
 - tętnicy środkowej mózgu,
 - przewodzie żylnym,

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*

Wykres 1. Wiek ciężarnych z rozpoznaniem NIHF u płodu.

- MoM, którego wartość ustalana była na podstawie maksymalnej prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu.

Przeanalizowano również przebieg terapii wewnątrzmacicznej biorąc pod uwagę następujące parametry:

- ilość zabiegów,
- ilość oraz lokalizacja implantowanych shuntów,
- liczba zabiegów kordocentezy,
- transfuzje krwi bądź roztworu albumin,
- amnioredukcje.

W analizie efektów terapii wzięto pod uwagę:

- wielkość obrzęku (na główce, klatce piersiowej, brzuszku oraz kończynach płodu),
- ilość płynu owodniowego,
- ilość płynu w jamach opłucnowych (maksymalna szerokość płynu) bądź w jamie otrzewnowej płodu,
- wielkość płuc (wymiar podstawno-szczytowy płuca),
- przepływy w tętnicy pępowinowej, przewodzie żylnym oraz tętnicy środkowej mózgu,
- MoM,
- parametry krwi uzyskane z kordocentezy (poziom hemoglobiny u płodu, hematokryt, poziom białka całkowitego oraz albumin).

Wszystkie parametry ultrasonograficzne były kontrolowane po każdej ingerencji wewnątrzmacicznej. Wszystkie płody poddano badaniu ECHO serca. Przeprowadzono badania serologiczne pacjentek w celu wykrycia infekcji cytomegalowirusem, parwowirusem B19 oraz pierwotniakiem *toxoplasma gondii*.

Przeanalizowano również dane o dalszym przebiegu ciąży, obecności wczesnych bądź późnych powikłań jak również stan pourodzeniowy noworodka.

Wyniki

Najwcześniej terapię wewnątrzmaciczną przeprowadzono w 17 tyg. ciąży, najpóźniej zaś w 35 t.c. Średni czas przeprowadzenia terapii wewnątrzmacicznej wyniósł 25 tyg., co jest związane głównie z faktem iż obrzęk płodu w większości przypadków powstaje po 20 tygodniu ciąży, kiedy mechanizmy kompensacyjne u płodu przestają być wydolne.

Średni czas pobytu ciężarnej w Klinice wyniósł 12 dni ze względu na wielokierunkową diagnostykę i terapię prowadzoną w analizowanych przypadkach. W 6 przypadkach amniopunkcja wykazała obecność nieprawidłowego kariotypu płodu (4 przypadki trisomii 21, 2 przypadki zespołu Turnera), w związku z czym zrezygnowano z przeprowadzenia terapii wewnątrzmacicznej. W pozostałych 32 przypadkach zdiagnozowano 24 przypadki nieimmunologicznego obrzęku płodu, 4 przypadki izolowanego wodobrzusza oraz 4 przypadki izolowanego *hydrothorax*.

Wielowodzie jest patologią często towarzyszącą obrzękowi płodu. Z analizy przypadków skierowanych do Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki wynika, że wielowodzie występowało w 68,75 % przypadków, w 12,75% występowało małowodzie, zaś w 18,75% poziom płynu owodniowego był prawidłowy. 37,5% przypadków wielowodzia wymagało przeprowadzenia zabiegu amnioredukcji więcej niż 1 raz.



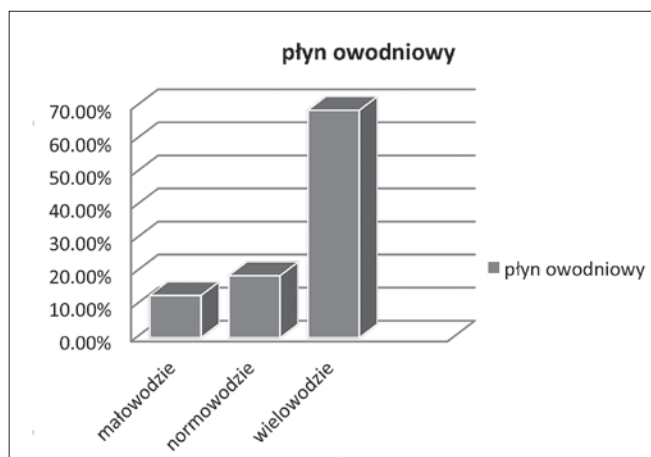
Rycina 4. Wielowodzie w NIHF.

Po przeprowadzonych amnioredukcjach ilość płynu owodniowego zmniejszyła się średnio o 62%, jednak 37,5% pacjentek wymagało powtórnego zabiegu redukcji ilości płynu jako profilaktyki porodu przedwczesnego.

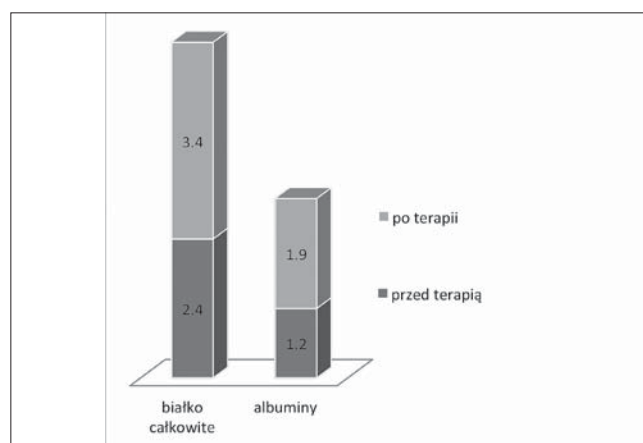
W 67% analizowanych przypadków przeprowadzono kordocentezę. U tych płodów 44% wymagało transfuzji KKCZ napromieniowanego. Transfuzję taką wykonuje się podając ubogoleukocytarny KKCz – powstaje z przefiltrowania krwi nie starszej niż 5 dni. Odfiltrowaniu podlegają leukocyty i płytki krwi. Po transfuzji stężenie HgB zwiększyło się średnio z 11,6 do 13 mg/dl (12,5%), zaś Hct średnio z 45 do 53,6 mg/dl (19%).

U 68% podano roztwór albumin z powodu nasilonego obrzęku. W 19% przypadków podanie roztworu albumin było jedynym elementem terapii wewnątrzmacicznej. W 68% przypadków, u których przeprowadzono kordocentezę podany został roztwór albumin z powodu nasilonego obrzęku płodu. Średnia ilość białka całkowitego w krwi płodu zwiększyła się o 30% (z 2,4 do 3,4 g/dl), zaś poziom albumin średnio z 1,2 g/dl do 1,9 g/dl (wzrost o 37%). Podanie roztworu albumin ma na celu zwiększenie ciśnienia onkotycznego krwi, co prowadzi ostatecznie do zmniejszenia obrzęku płodu przez proces wyrównywania ciśnienia między przestrzenią zewnątrz a wewnątrzmaczyniową.

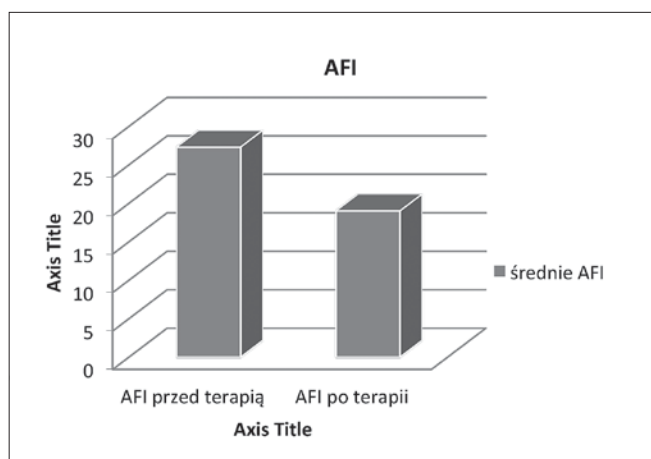
Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*



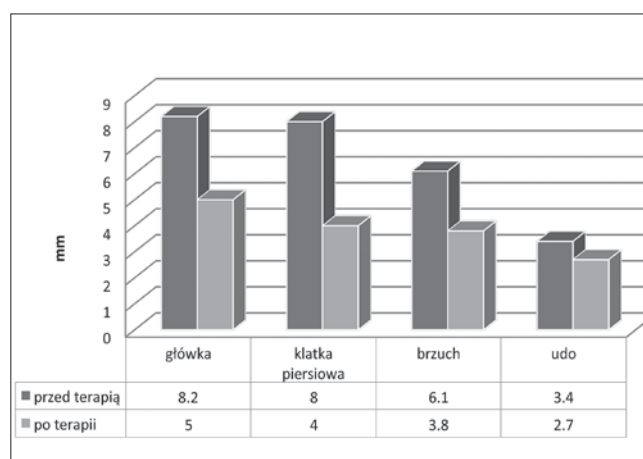
Wykres 2. Poziom płynu owodniowego w analizowanych przypadkach.



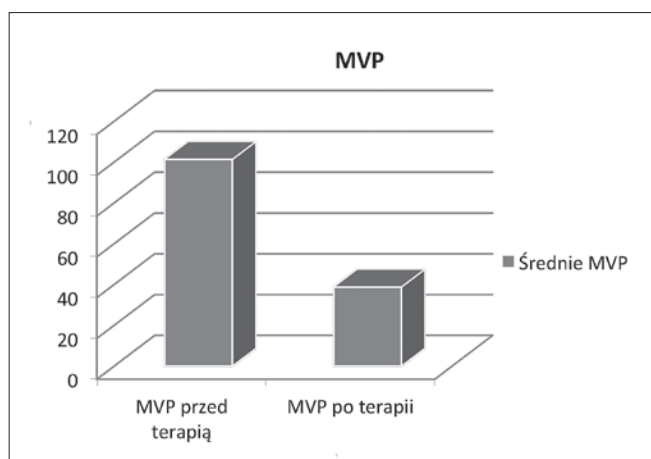
Wykres 5. Średni poziom białka i albumin w krwi płodu przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



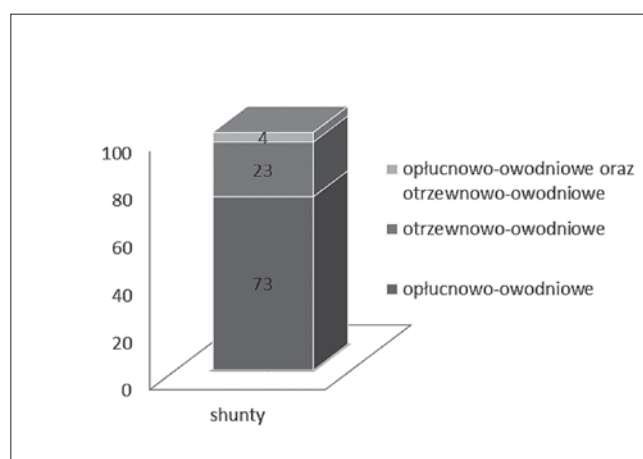
Wykres 3. AFI przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



Wykres 6. Obrzęk płodu przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



Wykres 4. MVP przed i po terapii wewnątrzmacicznej.

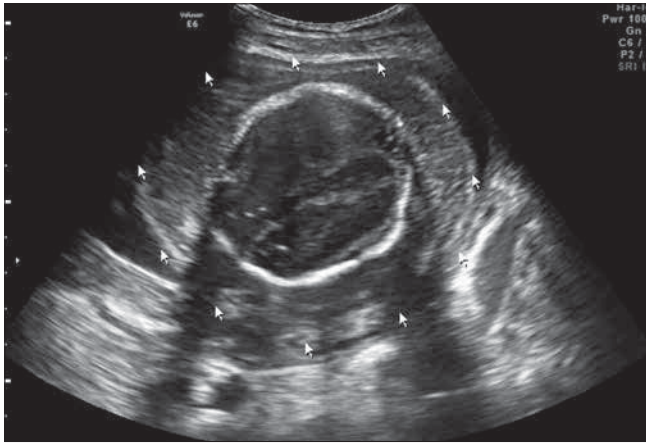


Wykres 7. Shuntury w analizowanych przypadkach.

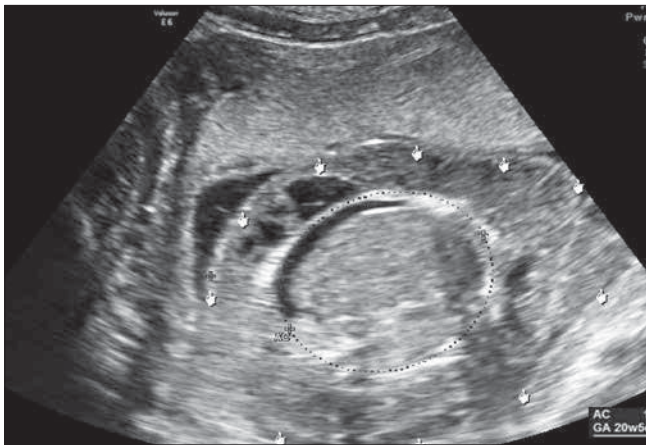
Analiza ultrasonograficzna po zabiegach podania 10% roztworu albumin wykazała zmniejszenie się obrzęku płodów na główce średnio o 38%, na brzuszku o 37%, na klatce piersiowej o 50%, zaś na udzie o 20%. U ciężarnych, u których konieczny był zabieg podania roztworu albumin średnia ilość tych zabiegów wynosiła 2, a objętość albumin wahała się od 15 do

30 ml, w zależności od wieku ciążowego. Zmniejszenie obrzęku płodu jest korzystnym czynnikiem rokowniczym dla płodu i jest wykładnikiem funkcjonowania mechanizmów kompensacyjnych u płodu dotkniętego patologią.

Jednym z najistotniejszych elementów terapii wewnątrzmacicznej w NIHF jest zabieg implantacji shuntu opłucnowo-

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*

Rycina 5. Obrzęk tkanki podskórnej na główce płodu.



Rycina 6. Obrzęk tkanki podskórnej na brzuszku płodu.

owodniowego, umożliwiającą rozprężenie się płuc płodu i stałe odprowadzanie nadmiaru płynu z jamy opłucnowej.

Implantacja shuntu została przeprowadzona w 81% analizowanych w naszej Klinice przypadków. Średnia ilość zabiegów implantacji shuntu przypadająca na jedną pacjentkę wynosiła 2,1. Wpływ na to miał fakt iż niejednokrotnie shunt zakładany był najpierw do jednej z jam opłucnowych, zaś podczas kolejnego zabiegu do drugiej lub też do jamy otrzewnowej. Stąd też średnia ilość shuntów na pacjentkę wynosi 1,4. 73% stanowiły shunty opłucnowo-owodniowe, 23% – shunty otrzewnowo-owodniowe, 4% zarówno shuntów opłucnowo-owodniowych jak i otrzewnowo-owodniowych. Do dyslokacji shuntów doszło w 16% przypadków.

Przed implantacją shuntu opłucnowo-owodniowego maksymalny poziom płynu w jamie opłucnowej prawej wynosił średnio 33,8 mm, zaś w jamie opłucnowej lewej 27,8 mm. Jest to duża ilość płynu powodująca ucisk płuca w stopniu na tyle znacznym, że bez ingerencji wewnątrzmacicznej prawidłowy rozwój płuc w ogóle nie byłby możliwy. We wcześniejszych latach przeprowadzało się seryjne odbarczanie jam opłucnowych, jednak założenie shuntu wydaje się być najbardziej optymalnym postępowaniem, umożliwiającym zarówno rozwój płuc, jak i zmniejszającym ryzyko powikłań związanych z wielokrotną ingerencją wewnątrzmaciczną.

Tabela II. Poziom Hgb oraz Hct w krwi płodów przed i po terapii wewnątrzmacicznej.

	Przed terapią [mg/dl]	Po terapii [mg/dl]	Średnio [%]
HGB	11,6	13,0	12,5
Hct	45,0	53,6	19,1

Tabela III. Zmniejszenie obrzęku płodu w [%].

	Zmniejszenie obrzęku w [%]
Na główce	38
Na brzuszku	37
Na klatce piersiowej	50
Na udzie	20

Tabela IV. Płuca płodu przed i po terapii wewnątrzmacicznej.

	Zmiana [mm]	Zmiana [%]
Płuco lewe	12,4	35
Płuco prawe	9,6	27

Tabela V. Stan pourodzeniowy noworodków.

Średni Apgar	5,4 pkt
Średnia masa urodzeniowa	2704 g
Przeżywalność	56%
Śmiertelność	44%

Tabela VI. Przyczyny NIHF.

Przyczyna	[%]
Przyczyny sercowo-naczyniowe	21,7
Idiopatyczne	17,8
Zaburzenia genetyczne	13,4
Zaburzenia hematologiczne	10,4
Infekcje	6,7
Zaburzenia metaboliczne	1,1
Guzy klatki piersiowej	6,7
Wady układu moczowo-płciowego	2,3
TTTS, TRAP	5,6
Wady układu pokarmowego	0,5

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*

Po implantacji shuntu opłucnowo-owodniowego ilość płynu w prawej jamie opłucnowej zmniejszyła się średnio do 7,5 mm (zmniejszenie o 78%), zaś w lewej jamie opłucnowej do 7,57 mm (zmniejszenie o 73%).

Wielkość płuca lewego zwiększyła się średnio o 12,4 mm (35%), zaś płuca prawego o 9,6 mm (27%). U wszystkich pacjentek powyżej 26 tygodnia ciąży po przeprowadzeniu zabiegu wewnątrzmacicznego stosowano sterydoterapię (Deksametazon w dwóch dawkach po 12 mg co 12 godz.). Do dyslokacji shuntu doszło w 16% przypadków.

W 61% przypadków NIHF jednym z objawów było również wodobrzusze u płodu. 12% wszystkich przypadków stanowiło izolowane wodobrzusze u płodu. Obecnie uważa się, że izolowany wysięk do jam ciała płodu jest odmianą NIHF, gdzie obrzęk nie pojawia się bądź jest minimalny.

Średni poziom płynu w jamie otrzewnowej w analizowanej przez nas grupie wynosił 24,5 mm (największy poziom płynu wynosił 70 mm, najmniejszy 1 mm). Poziom płynu mierzony był na wysokości pępownicy. Shunty otrzewnowo-owodniowe zaimplantowano w 9 przypadkach (27%). Po zabiegach poziom płynu zmniejszył się do średniej wartości 5,3 mm. Stanowi to 22% wartości wyjściowej.

W leczonej w naszym ośrodku grupie ciężarnych obserwowane były również przepływy w badaniu dopplerowskim. Przepływy te jedynie w pojedynczych przypadkach odbiegały od normy:

- W 1 przypadku zaobserwowano brak fali D w tętnicy środkowej mózgu, przy czym przepływy w tętnicy pępowinowej, żyły pępowinowej oraz przewodzie żylnym były prawidłowe. Po terapii wewnątrzmacicznej przepływ w tętnicy środkowej mózgu był prawidłowy.
- W 2 przypadku zaobserwowano pulsację w żyły pępowinowej oraz falę wsteczną w przewodzie żylnym. Ciężarna po terapii wewnątrzmacicznej została wypisana do domu z prawidłowymi przepływami w badaniu dopplerowskim. Po 4 tygodniach wykonano cięcie cesarskie z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu. Dziecko oceniono na 0-1-0 pkt w skali Apgar.
- W 3 przypadku zaobserwowano pulsację w żyły pępowinowej przy prawidłowych przepływach w tętnicy pępowinowej, przewodzie żylnym oraz tętnicy środkowej mózgu. W tym przypadku obrzęk utrzymywał się pomimo prowadzonej terapii. W 33 t.c. zaproponowano ciężarnej cesarskie cięcie. Masa urodzeniowa dziecka wynosiła 2560 g, Apgar 7 punktów.

W pozostałych przypadkach przepływy dopplerowskie w omawianych naczyniach były prawidłowe zarówno przed jak i po terapii.

Na podstawie maksymalnej prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu u każdego płodu były ustalane 3 wartości MoM przed terapią a następnie po każdej ingerencji wewnątrzmacicznej. Przepływ w tętnicy środkowej mózgu był mierzony z korekcją kąta do 0 stopni. Jeśli wartość MCA PSV (cm/s) jest 1,5 razy większa od mediany wówczas ryzyko anemii u płodu jest zwiększone. W analizowanych przez nas przypadkach wszystkie wartości MoM były prawidłowe, nie przekraczające 1,5 wartości mediany dla danego wieku ciążowego.

Poszukując wirusologicznej etiologii obrzęku w analizowanej przez nas grupie u 1 ciężarnej zdiagnozowano dodatkowo



Rycina 7. Shunt w jamie opłucnowej płodu.

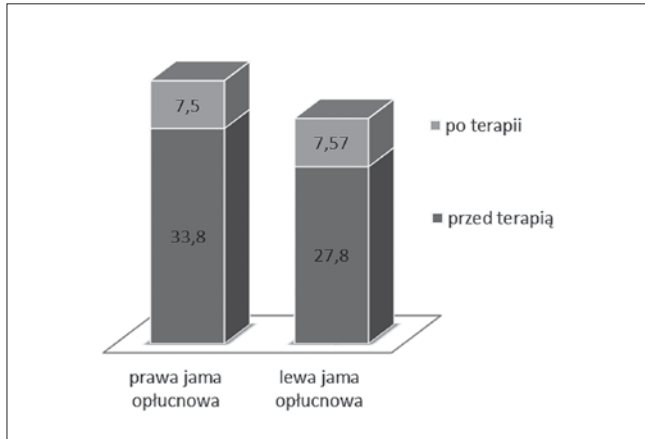


Rycina 8. Shunt w jamie opłucnowej.

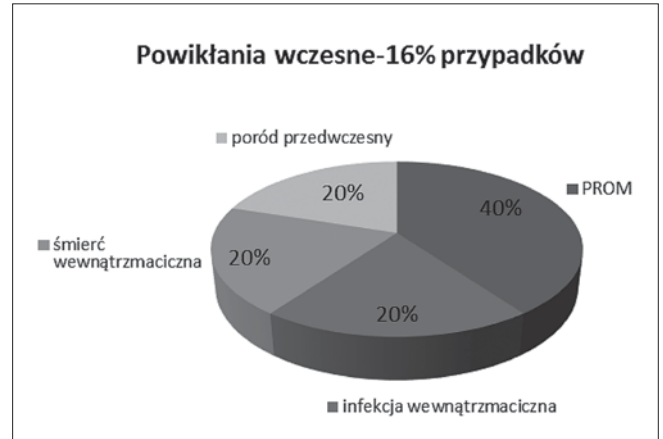


Rycina 9. Shunt w jamie otrzewnowej płodu.

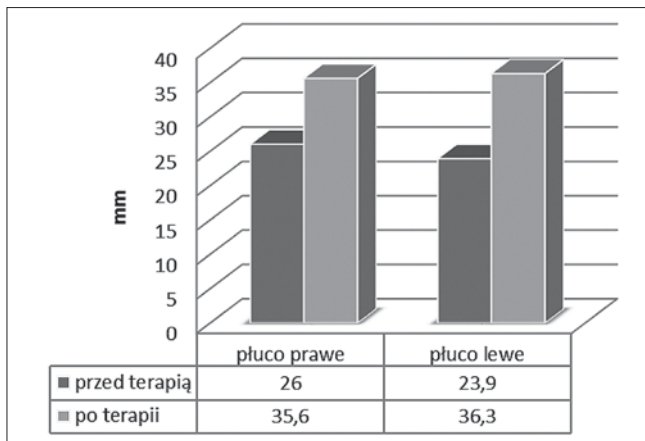
przeciwciał przeciw *Toxoplasma gondii* w klasie IgM oraz u 1 ciężarnej dodatkowo miano w klasie IgM przeciw parwowirusowi B19. W 1 przypadku oprócz terapii wdrożono antybiotykoterapię rovamycyną. Wczesne powikłania (występujące podczas tej samej hospitalizacji) zaobserwowano w 16% przypadków: 40% PROM, 20% infekcja wewnątrzmaciczna, 20% – śmierć wewnątrzmaciczna płodu, 20% – poród przedwczesny.

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*

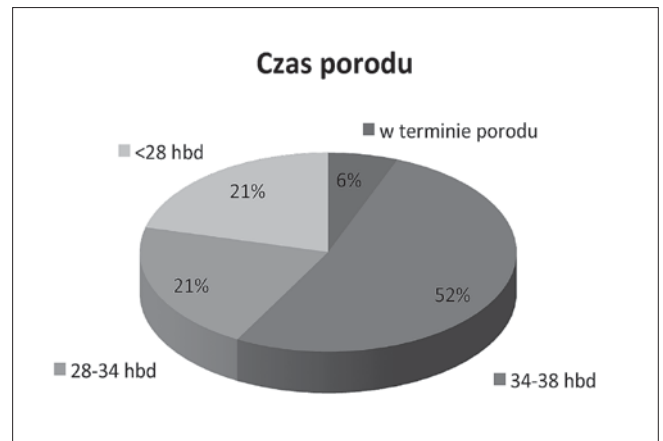
Wykres 8. Poziom płynu w jamach opłucnowych płodów przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



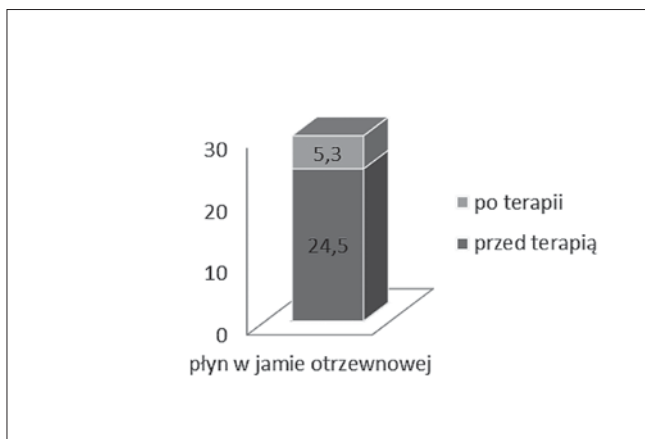
Wykres 11. Powikłania wczesne terapii wewnątrzmacicznej.



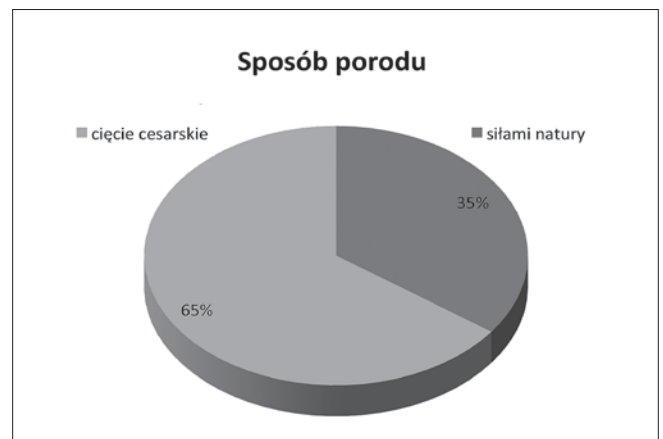
Wykres 9. Wymiary AP płuc płodów przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



Wykres 12. Czas porodu.



Wykres 10. Poziom płynu w jamie otrzewnowej płodu przed i po terapii wewnątrzmacicznej.



Wykres 13. Sposób porodu.

Pozostałe 84% pacjentek urodziło w późniejszym terminie, z czego 6% w terminie porodu, 52% między 34 a 38 tygodniem ciąży, 21% między 28 a 34 tygodniem ciąży oraz 21% poniżej 28 tygodnia ciąży. 65% pacjentek urodziło drogą cięcia cesarskiego zaś 35% siłami natury.

Do rozwiązania doszło w naszej grupie pacjentek średnio w 34 tygodniu, wynosi to średnio 4,6 tygodnia od rozpoczęcia terapii wewnątrzmacicznej. Średnia masa ciała noworodków wynosiła 2704g, zaś średnia punktacja Apgar wynosiła 5,4 pkt w pierwszej minucie życia.

Kamila Sobczuk et al. *Terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu (NIHF) – analiza 38 przypadków.*

56% noworodków przeżyło pierwszy miesiąc życia. Śmiertelność wynosiła 46% w porównaniu z danymi z literatury mówiącymi o śmiertelności na poziomie 80-90% u płodów z NIHF nieleczonych wewnątrzmacicznie.

Dyskusja

Jeszcze kilkanaście lat temu, większość przypadków obrzęku płodów można było przypisać immunizacji Rh. Teraz niemal wszystkie przypadki nie mają immunologicznego podłoża. Obecnie etiologia NIHF jest w dużym stopniu zróżnicowana, również terapia wewnątrzmaciczna jest wielokierunkowa i wieloetapowa [5].

Bellini i wsp. po przeanalizowaniu 6,361 przypadków wyróżnili liczne kategorie będące podłożem zaistniałej patologii [2, 5].

Terapia wewnątrzmaciczna w NIHF może być wdrożona w przypadku wykluczenia ciężkich patologii u płodu [6]. Diagnostyka różnicowa powinna koncentrować się przede wszystkim na detalicznej ocenie ultrasonograficznej z oceną układu krążenia, skrinningu infekcyjnym i ocenie kariotypu płodu.

Ze względu na fakt iż najczęstszą przyczyną NIHF są przyczyny sercowo-naczyniowe, w diagnostyce konieczne jest ECHO serca płodu z oceną wydolności układu krążenia oraz oceną przepływów w naczyniach obwodowych w badaniu dopplerowskim. Skrinning infekcyjny jest obowiązkowym elementem diagnostyki, mającym na celu jak najszybsze wdrożenie ewentualnej farmakoterapii z równocześnie prowadzoną terapią wewnątrzmaciczną. Obecnie zaleca się rozszerzenie badań PTORCH wykrywających najczęstsze infekcje wewnątrzmaciczne i wykonanie TORCHES-CLAP (*Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex virus*, *Enterovirus*, *Syphilis*, *Chickenpox virus*, *Lyme disease*, *AIDS*, *Parvovirus B19*). W analizowanych przypadkach w 1 zdiagnozowano świeżą infekcję parwowirusem B19 [7].

Równie ważna jest amniopunkcja mająca na celu oznaczenie kariotypu płodu. Daje ona również możliwość ustalenia poziomu glikoaminoglikanów w płynie owodniowym. Obecnie ustalono tzw. „szybki protokół”, który na podstawie poziomu alfa-*i*-duronidazy, beta-glukuronidazy, N-acetyloglukozoaminy, PPCA, beta-glukocerebrozydazy oraz sulfatazy pozwala ustalić etiologię NIHF spowodowaną 7 zaburzeniami spichrzania lizosomów z 14, które mogą powodować obrzęk płodu [8]. Na podstawie prowadzonych badań ustalono, że udział zaburzeń metabolicznych określany wcześniej na ok. 1% jest wyższy i może wynosić nawet 18% [9]. W 6 z 38 przypadków analizowanych w badaniu, kariotypy płodów były nieprawidłowe. Oprócz cech klinicznych obrzęku występowały w tych przypadkach również inne nieprawidłowości (wady serca, *cystic hygroma*). Terapia wewnątrzmaciczna nie została podjęta w tych przypadkach.

Podobnie jak we wcześniejszych doniesieniach, możemy zauważyć, że prognoza NIHF zależy od przyczyny. Rokowanie zależy również od wieku ciążowego w momencie wystąpienia obrzęku, im wcześniejsze pojawienie się obrzęku tym gorsze rokowanie [10]. Zależność ta wydaje się być związana z podłożem patologii.

Postępy w terapii wewnątrzmacicznej umożliwiające płodowi transfuzje krwi w przypadku niedokrwistości oraz odbarczenie jam opłucnowych w przypadku wysięku poprawiło rokowanie w NIHF.

Wnioski

Nieimmunologiczny obrzęk płodu jest patologią będącą wyzwaniem dla położników ze względu na szczególnie zróżnicowaną etiologię oraz wielokierunkowe działanie podczas terapii wewnątrzmacicznej. Najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na rokowanie jest przyczyna obrzęku.

Wyniki przeprowadzonej analizy pokazują konieczność rozwoju procedur, które mogą przyczynić się do sukcesów położniczych, zarówno jeśli chodzi o diagnostykę jak i terapię wewnątrzmaciczną płodów. Ważna jest w tych przypadkach świadomość jak wielokierunkowa jest diagnostyka i terapia w przypadku tej złożonej patologii, a co za tym idzie jak najszybsze kierowanie ciężarnych do ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu wewnątrzmacicznym płodów może przyczynić się do poprawienia wyników okołoporodowych.

Oświadczenie autorów

1. Kamila Sobczuk – autor założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, zebranie piśmiennictwa i materiału – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Krzysztof Szaflik – autor koncepcji i założeń pracy, współautor tekstu pracy i protokołu, korekta i aktualizacja literatury, zebranie materiału.
3. Justyna Wojtera – analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
4. Katarzyna Janiak – analiza i interpretacja wyników, przygotowanie, korekta ostatecznego kształtu manuskryptu
5. Ewa Gulczyńska – analiza i interpretacja wyników, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
6. Ewa Draga – zebranie materiału i jego opracowanie

Źródło finansowania: Praca powstała w ramach realizacji Programu Departamentu Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia „Programu kompleksowej diagnostyki i terapii wewnątrzmacicznej w profilaktyce następstw i powikłań wad rozwojowych i chorób płodu – jako element poprawy stanu zdrowia płodów i noworodków w latach 2009-2013”.

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

Piśmiennictwo

1. Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, [et al.]. Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early Hum Dev.* 2011, 87 (8): 571-575.
2. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A.* 2012, 158A (3): 597-605.
3. Wilkins, I. Nonimmune hydrops. In: Creasy and Resnick's Maternal Fetal - Medicine Principles and Practice sixth. Ed. Creasy R., Saunders. 2009.
4. Sobczuk K, Wojtera J, Celewicz Z, Szaflik K. Terapia wewnątrzmaciczna płodu z obrzękiem nieimmunologicznym oraz masywnym wysiękiem opłucnowym – analiza przypadku klinicznego. *Ginekol Pol.* 2013, 84 (05): 390-394.
5. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, [et al.]. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A.* 2009, 149A (5): 844-851.
6. Ruano R, Ramalho AS, Cardoso AK, [et al.]. Prenatal diagnosis and natural history of fetuses presenting with pleural effusion. *Prenat Diagn.* 2011, 31 (5): 496-499.
7. Bellini C, Hennekam RC, Bonioli E. A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Genet A.* 2009, 149A (5): 852-853.
8. Gort L, Granell MR, Fernández G, [et al.]. Fast protocol for the diagnosis of lysosomal diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2012, 32 (12): 1139-1142.
9. Whybra C, Mengel E, Russo A, [et al.]. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2012, 7, 86.
10. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, [et al.]. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001, 80 (8): 726-730. 726-730