

Obrzęk płodu

Nieimmunologiczny obrzęk płodu

PIOTR KACZMAREK, KAMILA SOBCZUK, KRZYSZTOF SZAFLIK

WPROWADZENIE

Powszechnie używany łaciński termin „hydrops fetalis” odnoszący się do obrzęku uogólnionego płodu jest stanem, w którym występuje gromadzenie płynów ustrojowych w jamach ciała i/lub obrzęk tkanek miękkich płodu. Jako pierwszy pełne objawy obrzęku uogólnionego noworodka, tj. obrzęk tkanek miękkich, wodobrzusze, płyn w osierdziu, jamie opłucnowej, obrzęk łożyska i wielowodzie opisał niemal 100 lat temu Ballantyne. W 1939 r. Levine i wsp. odkryli zjawisko immunizacji ciężarnej przez krew płodu i stwierdzili jego wiodącą rolę w wywoływaniu obrzęku uogólnionego płodu.

W 1943 r. Potter wyodrębnił podgrupę płodów z obrzękiem uogólnionym niezwiązanym z immunizacją czynnikiem Rh¹⁻³. Od tej chwili wyodrębnia się obrzęk uogólniony spowodowany odpowiedzią immunologiczną oraz nieimmunologiczny obrzęk uogólniony płodu (NIHF – nonimmune hydrops fetalis).

Na 100 przypadków obrzęku uogólnionego pod koniec lat 40 naszego stulecia 80% wywołanych było czynnikami immunologicznymi. Obecnie, wskutek szerokiego rozpowszechnienia profilaktyki konfliktu serologicznego, blisko 90–98% przypadków obrzęku uogólnionego płodu to NIHF^{1,3-6,8-10}.

Niniejszy rozdział odnosi się do danych z piśmiennictwa oraz do analizy płodów z obrzękiem nieimmunologicznym diagnozowanych i leczonych w jednym ośrodku³.

DEFINICJA NIHF

Nieimmunologiczny obrzęk płodu polega na patologicznym gromadzeniu się płynów ustrojowych w surowiczych jamach ciała i/lub tkankach miękkich płodu i w popłodzie, po wykluczeniu niedokrwistości spowodowanej konfliktem serologicznym^{3,7}.

Większość autorów rezerwuje termin „obrzęk uogólniony” dla sytuacji, w której istnieje kilka cech obrzęku, np. wodobrzusze, płyn w osierdziu i obrzęk tkanek miękkich. Jednak niektórzy autorzy do grupy tej zaliczają także przypadki, w których akumulacja płynów ustrojowych ograniczona jest do jednej przestrzeni, np. wodobrzusze lub płyn w jamie opłucnej^{3-6,8,10-13}.

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Nieimmunologiczny obrzęk płodu diagnozuje się po wykluczeniu immunologicznego obrzęku płodu oraz wówczas, gdy spełnione były co najmniej 3 z poniższych 6 kryteriów:

- obrzęk tkanki podskórnej >5 mm (ryc. 1-3)
- obecność płynu przesiękowego w jamie opłucnej płodu (ryc. 4,5)

- obecność płynu przesiękowego w jamie otrzewnowej płodu (ryc. 6-8)
- obecność płynu przesiękowego w osierdziu >2 mm (ryc. 9,10)
- obrzęk łożyska >5 cm (ryc. 11,12).



Rycina 1. Obrzęk tkanki podskórnej na karku płodu



Rycina 2. Obrzęk tkanki podskórnej na głowie płodu



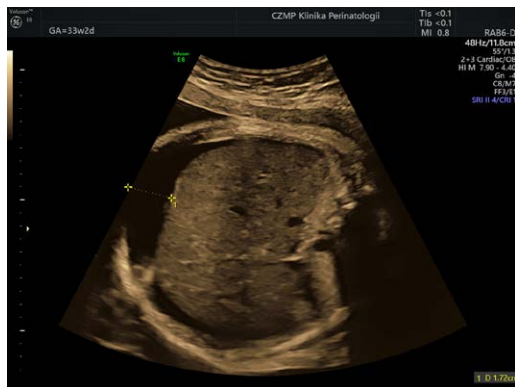
Rycina 3. Obrzęk twarzoczaszki płodu



Rycina 4. Płyn w jamie opłucnowej płodu



Rycina 5. Płyn w jamie opłucnowej płodu



Rycina 6. Płyn w jamie otrzewnowej płodu



Rycina 7. Płyn w jamie otrzewnowej płodu



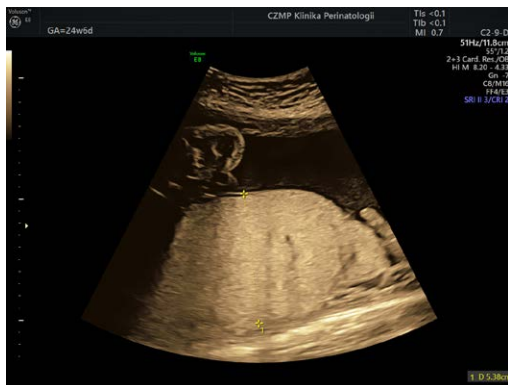
Rycina 8. Płyn w jamie otrzewnowej i opłucnowej płodu



Rycina 9. Wysiłek w jamie osierdziejowej płodu



Rycina 10. Wysiłek w jamie osierdziejowej płodu



Rycina 11. Obrzęk łożyska



Rycina 12. Obrzęk łożyska

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Częstość obrzęku uogólnionego w stosunku do populacji ogólnej waha się w przedziale 1:2500–3500 noworodków i 1:1600–7000 płodów^{3,5,6,8,10,11}. Obserwuje się znacznie częstsze występowanie NIHF w populacji płodów w ośrodkach referencyjnych, gdzie wskaźnik wynosi 1:50–130^{3,4,8,11}.

PATOFIZJOLOGIA

W literaturze opisano około 120 przyczyn NIHF^{3,8,11}. Z punktu widzenia patofizjologii wyróżnić można cztery zasadnicze przyczyny:

- wzrost centralnego, hydrostatycznego ciśnienia żylnego (z powodu zaburzeń hemodynamicznych)
- zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza
- wzrost przepuszczalności włosniczek
- zaburzenia spływu chłonki^{3,4,8,10,11}.

Powyższe zaburzenia precyzuje tabela 1 oraz schemat 1.

ETIOLOGIA

W piśmiennictwie istnieje wiele podziałów NIHF ze względu na przyczyny. Jeden z najogólniejszych można stworzyć na podstawie miejsca pochodzenia patologii wywołujących obrzęk uogólniony. Wyróżnia się w nim:

- przyczyny płodowe
- przyczyny matczyne
- przyczyny łożyskowo-pegowinowe
- przyczyny nieznane/nieokreślone.

Przyczyny płodowe NIHF

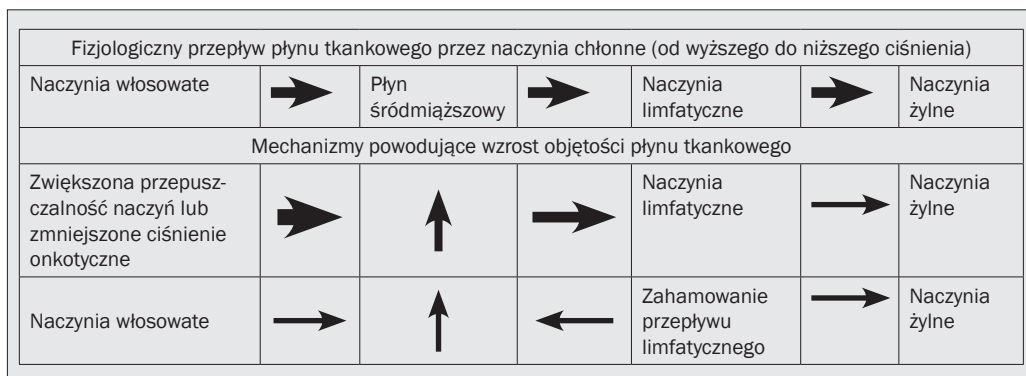
Jest to najważniejsza, najliczniejsza i najdokładniej zbadana grupa anomalii strukturalnych i czynnościowych towarzyszących NIHF. Ich różnorodność odzwierciedla tabela 2.

Przyczyny kardiologiczne

Anomalie kardiologiczne stanowią większość przyczyn nieimmunologicznego obrzęku płodu. Według różnych autorów ich odsetek waha się w granicach 20–70%, najczęściej około 40%^{3,4,8,9,12–26}. Największą grupą wśród anomalii kardiologicznych są wady serca (tab. 3,4).

Tabela 1. Patomechanizmy nieimmunologicznego obrzęku uogólnionego płodu³

Przyczyna	Patologia
Wzrost hydrostatycznego ciśnienia żylnego	- Pierwotna niewydolność serca – wrodzone wady serca, arytmie (częstoskurcz nadkomorowy, blok całkowity serca), anemizacja (infekcja parwowirusem B19, α-talasemie), TTTS, myocarditis (np. PTORCH) - Niewydolność serca z wysoką pojemnością minutową – malformacje tętniczo-żylne (np. malformacja żyły Galena, potworniaki), przecieki płodowo-matczyne lub płodowo-płodowe (TTTS, TRAP) - Zaburzenia powrotu żylnego – schorzenia płuc (CCAM), zaburzenia stosunków anatomicznych w klatce piersiowej (przepuklina przeponowa, guzy śródpiersia), zakrzepica lub zatorowość żył
Zmniejszenie ciśnienia onkotycznego osocza	- Zmniejszona produkcja albumin – uszkodzenie mięszu wątroby przez miejsca hematopoezy pozaszpikowej (infekcja parwowirusem B19), pierwotna marskość wątroby - Zwiększone wydzielanie albumin – pierwotny zespół nerczycowy
Zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych	Głębokie niedotlenienie płodu – anemie (np. infekcje wrodzone, α -talasemie), anomalie łożyska (np. obrzęk, chorionangioma, neowaskularyzacja – cukrzyca u matki), głębokie zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego
Zaburzenia spływu chłonki	- Wady uwarunkowane genetycznie (np. zespół Turnera) - Prześciowe anomalie spływu chłonki



Schemat 1. Patofizjologiczne mechanizmy powstawania obrzęku

Zastoinowa niewydolność krążenia (CHF – congestive heart failure) to stan szczególnie często opisywany przy wadach serca płodu. Z punktu widzenia patofizjologii CHF to główna przyczyna powstania obrzęku uogólnionego u płodu z wadą serca^{3,4,12–14,18,19,21,27}.

Większość wad strukturalnych serca przebiega bez obrzęku. W części przypadków dochodzi jednak do zmniejszenia rzutu minutowego serca, co prowadzi do zastoju krwi żylniej, zwiększenia obciążenia prawego serca, zwiększenia ciśnienia w prawej komorze, zwiększenia ciśnienia w prawym przedsionku, zwiększenia ciśnienia w kolejnych doprowadzających do serca naczyniach żylnych, zwiększenia ciśnienia hydrostatycznego całego układu żylnego, mikrokrążenia i w efekcie do tworzenia się przesieków (ascites, hydrothorax, hydropericardium) oraz obrzęków powłok i tkanek miękkich (obrzęk tkanki podskórnej, hepatosplenomegalia).

Rokowanie dla płodów z NIHF i wadą serca jest zwykle niekorzystne – śmiertelność w tej grupie sięga 85–95%. Z punktu widzenia diagnostyki prenatalnej w piśmiennictwie zaznacza się silny trend

Tabela 2. Anomalie płodowe towarzyszące obrzękowi nieimmunologicznemu³

Kardiologiczne	Wady serca: defekt przegrody międzykomorowej, defekt przegrody międzyprzedsionkowej, wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, serce dwujamowe, pojedyncza komora, stenoza zastawki płucnej, niedomykalność zastawki płucnej, stenoza zastawki aortalnej, stenoza podoortalna, atrezja lub dysplazja zastawki trójdzielnej, atrezja lub dysplazja zastawki mitralnej, tetralogia Fallota, zespół Ebsteina, przedwczesne zamknięcie otworu owalnego, przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego Zaburzenia rytmu: częstoskurcz nadkomorowy, blok całkowity serca, rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe Zapalenie mięśnia sercowego Inne: koarktaacja aorty, kardiomiopatia, fibroelastoza podwsięrdziowa, guzy serca (rhabdomyoma, teratoma), zawał serca
Układ oddechowy	Zwyrodnienie gruczołowo-torbielowate, przepuklina przeponowa, sekwestracja, limfangiektazja płucna (chylothorax), guzy płuc i/lub śródpiersia (teratoma, hamartoma, hemangioma)
Układ pokarmowy	Smótkowe zapalenie otrzewnej, omphalocele, atrezja lub niedrożność jelit, malrotacja jelit, zdwojenie przewodu pokarmowego Choroby wątroby: zwłóknienie, zwapnienia, cholestaza, zwyrodnienie torbielowate, choroba Gauchera, rodzinna marskość wątroby, atrezja dróg żółciowych, zaburzenia naczyń wątrobowych (np. hemangioma)
Układ moczowo-płciowy	Uropatie zaporowe (spontaniczna perforacja pęcherza moczowego): zastawka cewki tylnej, stenoza lub atrezja cewki, niedrożność szyi pęcherza moczowego, zwyrodnienie torbielowate nerek, guzy nerek, ureterocele, wrodzony zespół nerczycowy, pęcherz moczowy neurogenny
Układ kostny	Artrogrypoza, fkomelia, letalna postać karłowatości, achondrogeneza, dystrofia klatki piersiowej, zaburzenia osteogenezy, osteopetroza, acrania
Ciąża bliźniacza	Zespół przetoczenia u bliźniąt, acardiac twin
Chromosomowe	Zespół Turnera (45,X), zespół Downa (trisomia 21), pozostałe trisomie: głównie 18, 13, triploidie, mozaika XX/XY
Infekcje in utero	PTORCH – głównie parwowirus B19, toksoplazmoza, cytomegalowirus, kiła wrodzona, leptospiroza, wrodzone wirusowe zapalenie wątroby
Czaszkowe	Wodomózgowie, encephalocele (duże)
Hematologiczne	Malformacja żylna Galena, α -talasemia, hemofilia A, enzymopatia erytrocytów (niedobór G6PD), białaczki wrodzone, niedrożność żył: np. żyły głównej dolnej, udowych, nerkowych (np. zatorowość)
Zespoły chorobowe	Choroby spichrzeniowe, zaburzenia metaboliczne, hipofosfatazja
Inne	Hygroma colli, guzy: teratoma (np. okolicy krzyżowo-guzicznej), neuroblastoma, Wilmsa, wrodzony hydrothorax lub chylothorax, gruźlica, torbiel jajnika (skręt), uraz płodu

Tabela 3. Częstość anomalii płodowych towarzyszących NIHF (metaanaliza wieloośrodkowa)⁵

Przyczyny NIHF na podstawie przeglądu piśmiennictwa (1585 przypadków)	
Układ krążenia	370 (23,3%)
Genetyczne	209 (13,2%)
Klatka piersiowa	152 (9,6%)
Anemia	114 (7,2%)
Hygroma	97 (6,1%)
„Bliźniaki”	93 (5,9%)
Infekcje płodu	67 (4,2%)
Układ moczowy	44 (2,8%)
Peritonitis	41 (2,6%)
Upośledzenie ruchomości	23 (1,5%)
Choroby wątroby	13 (0,8%)
Zaburzenia metaboliczne	10 (0,6%)
Inne	34 (2,1%)
Nieznane	318 (20,1%)

Tabela 4. Rodzaje anomalii towarzyszących NIHF na podstawie materiału ICZMP z lat 1996–2006 (270 przypadków)³

Rodzaj anomalii	Odsetek
Anomalie kardiologiczne, w tym:	83 (30,7%)
• CHD	48 (17,7%)
• TTTS	14 (5,2%)
• SVT	13 (4,8%)
• zapalenie wsierdza	5 (1,9%)
• blok AV serca	3 (1,1%)
Infekcje (bez zapalenia wsierdza)	32 (11,9%)
Inne wady strukturalne (m.in. wodniaki szyi, guzy)	28 (10,5%)
Wady układu oddechowego (w tym przepuklina przeponowa)	23 (8,5%)
Wady mnogie	20 (7,4%)
Wady układu moczowego	13 (4,8%)
Wady układu pokarmowego	13 (4,8%)
Zaburzenia chromosomowe	13 (4,8%)
Zespół lustrzany	3 (1,1%)
Przyczyny idiopatyczne	42 (15,5%)

CHB (congenital heart block) – blok całkowity serca; SVT (supraventricular tachycardia) – częstoskurcz nadkomorowy; TTTS (twin-to-twin transfusion syndrome) – zespół przetoczenia krwi między płodami

kładający nacisk na ocenę strukturalną i czynnościową serca, szczególnie u płodów z obrzękiem uogólnionym^{3,4,8,13,17-26}.

Kolejną grupę wśród przyczyn kardiologicznych NIHF stanowią zaburzenia rytmu serca, takie jak: częstoskurcz nadkomorowy (SVT – supraventricular tachycardia), blok całkowity serca (CHB – congenital heart block) oraz rzadziej występujące rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe.

Patogeneza NIHF w SVT wiąże się z tym, że bardzo szybki rytm komór powoduje ich gorsze napełnianie, gorszą efektywność skurczów, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i w efekcie CHF. Istnieje bardzo dużo doniesień opisujących skuteczną terapię SVT płodu. Rokowanie w przypadkach NIHF wywołanych SVT w porównaniu z innymi przyczynami jest stosunkowo korzystne, przede wszystkim ze względu na możliwość efektywnej terapii in utero^{4,13,20-24}.

Kolejnym zaburzeniem rytmu wywołującym NIHF jest całkowity blok serca (CHB) manifestujący się stałym, wolnym rytmem serca poniżej 100 ud./min. Rytm komór (zwykle o 30-50 niższy niż rytm przedsionków) poniżej 50 ud./min znacznie pogarsza rokowanie.

Inną kardiologiczną przyczyną NIHF jest zapalenie mięśnia sercowego. Następstwem procesu zapalnego serca może być uszkodzenie włókien mięśniowych, prowadzące do zaburzenia struktury (trabekulacji) i czynności komór serca oraz uszkodzenie komórek układu bódźco-przewodzącego. Klinicznym wykładnikiem zapalenia mięśnia sercowego obserwowanym podczas badania echokardiograficznego mogą być: hipokineza/akineza komory/komór, tętniak komory, pogrubienie wsierdzia (fibroelastoza), zaburzenia rytmu (wskutek uszkodzenia aparatu przewodzącego) włącznie z blokiem całkowitym serca czy częstoskurczem^{3,13,27-34}.

Istnieje silny tropizm parwowirusa B19 do mięśnia sercowego oraz do szpiku kostnego. W tym przypadku NIHF może się pojawić mimo braku cech anemizacji płodu. Rokowanie w przypadku płodów z NIHF i uszkodzeniem mięśnia sercowego jest bardzo poważne, ze śmiertelnością rzędu 85-95%^{3,8,13,27-34}.

Rzadko spotykanymi przyczynami kardiologicznymi NIHF są kardiomiopatie mogące powodować tętniaka mięśnia sercowego oraz fibroelastozy.

Zaburzenia anatomiczne, np. brak przewodu żylnego i w konsekwencji zaburzenia hemodynamiczne, także zaliczane są do przyczyn kardiologicznych obrzęku płodu^{3,5,8,29}.

Ostatnią grupą wśród przyczyn kardiologicznych wywołujących NIHF są guzy serca, najczęściej typu rhabdomyoma i teratoma^{3,4,13,35,36}.

Przyczyny NIHF związane z patologiami układu oddechowego

Hydrothorax – wysięk w opłucnej płodu, jednostronny czy obustronny, może być zjawiskiem izolowanym bądź składową obrzęku uogólnionego. Jest idiopatyczny lub towarzyszy innym anomalom (zaburzeniom genetycznym, wadom wrodzonym, guzom w obrębie klatki piersiowej czy zaburzeniom naczyń limfatycznych)^{3-7,13,37-43}.

Najczęstszą przyczyną NIHF spośród patologii układu oddechowego jest wrodzone zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc (CCAM – congenital cystic adenomatoid malformation). Typ III CCAM jest najczęściej powikłany obrzękiem uogólnionym. Zdecydowanie rzadziej NIHF współistnieje z typem II i I CCAM. Obrzęk wywołany jest przesunięciem śródpiersia i/lub wzrostem ciśnienia w klatce piersiowej, co powoduje utrudnienie spływu żylnego^{3-7,21,41-42}.

Inne anomalie w obrębie układu oddechowego mogące wywołać obrzęk uogólniony to: przepuklina przeponowa, guzy, sekwestracja płuca. W przypadku limfangiektazji dochodzi do zaburzeń spływu chłonki w obrębie klatki piersiowej i powstania chylothorax^{3,13,43}. Istnieją doniesienia o możliwym wystąpieniu NIHF z powodu niedrożności górnych dróg oddechowych^{3,8,13}.

Rokowanie jest znacząco lepsze w przypadkach izolowanego hydrothorax oraz chylothorax w porównaniu z przypadkami powikłanymi obrzękiem uogólnionym i/lub opisanymi wyżej anomaliami. Związane jest to z możliwościami terapii in utero. Jednorazowe lub coraz częściej stosowane seryjne

odbarczenia hydrothorax, chylothorax czy torbieli płuc płodu (CCAM I, II) oraz shuntów wewnątrzmacicznych są często stosowanymi w różnych ośrodkach technikami przynoszącymi dobre efekty i znacząco zwiększającymi odsetek przeżyć noworodków z tymi anomaliami^{3-7,13,42}. W przypadku chylothorax przeprowadza się również pleurodezę za pomocą OK-432; wyniki takiej terapii są porównywalne z TAS (shuntami opłucnowo-owodniowymi)⁴⁴. Odnotowano także pozytywny wpływ podaży glikokortykosteroidów na regresję CCAM⁴⁰.

W większości opracowań dotyczących przyczyn NIHF przepuklina przeponowa zaliczana jest do wad układu oddechowego, a niewątpliwie może być przyczyną uogólnionego obrzęku płodu. Patomechanizmem jest tu najczęściej przesunięcie śródpiersia i utrudnienie spływu żylnego z następowymi zaburzeniami krążenia krwi i chłonki^{37,38,43}.

Przyczyny NIHF związane z patologiami układu pokarmowego

Niektóre wady układu pokarmowego mogą być powikłane obrzękiem uogólnionym płodu. Przyczynami akumulacji płynu, głównie w jamie otrzewnowej, są: mechanizm przesiekania z niedrożnych odcinków przewodu pokarmowego, wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych i ścian jelit w przypadku zmian poinfekcyjnych (np. NEC), utrudnienia spływu żylnego w przypadku zaburzenia relacji anatomicznych (np. omphalocele). Odsetek przeżyć w tej grupie oscyluje w granicach 50%.

Do grupy anomalii układu pokarmowego mogących prowadzić do obrzęku płodu zaliczyć też należy schorzenia wątroby: zwłóknienie, zapalenia, cholestazę, zwyrodnienie torbielowate, chorobę Gauchera, rodzinną marskość wątroby, atreję dróg żółciowych, zaburzenia rozwojowe naczyń wątrobowych (np. hemangioma)^{3-8,10-13,45}. Głównym mechanizmem wywołującym obrzęk uogólniony jest w tych przypadkach hipalbuminemia związana z upośledzeniem funkcji wątroby oraz czasami utrudnienie spływu żylnego czy przecieki tętniczko-żylne (np. hemangioma). Może także występować izolowane wodobrzusze³.

Leczenie in utero w opisywanej grupie anomalii przewodu pokarmowego powikłanej NIHF polega głównie na odbarczaniu zbiorników płynowych (np. z jamy otrzewnej, torbieli wątroby)^{3,13,41}.

Przyczyny związane z anomaliami układu moczowo-płciowego

Najczęściej opisuje się tu uropatie zaporowe: zastawkę cewki tylnej, stenozę lub atreję cewki, niedrożność szyi pęcherza moczowego, megaureter oraz zwyrodnienie torbielowate nerek (nerki policystyczne, multicystyczne), guzy nerek, ureterocele, wrodzony zespół nerczycowy, pęcherz moczowy neurogeny^{3,5,7,10,13,46}.

W uropatiach zaporowych i niektórych typach zmian torbielowatych nerek stosuje się liczne techniki leczenia in utero. Najczęściej związane są one z okresowym bądź stałym drenażem torbieli czy patologicznie powiększonych elementów układu moczowego. Często efektem ubocznym tych działań jest obecność moczu w jamie otrzewnowej („urinary ascites”)^{3,5,7,46}.

Przyczyny związane z zaburzeniami chromosomowymi

W zależności od dostępności analizy kariotypu płodu w poszczególnych ośrodkach odsetek współistnienia NIHF oraz anomalii chromosomowych wynosi 13–16%^{3-13,47-53}.

Najczęstszą tego typu anomalią towarzyszącą NIHF jest monosomia X (45,X), czyli zespół Turnera. W chorobie tej dochodzi w 50–80% przypadków do wad układu limfatycznego objawiających się przede wszystkim wodniakami szyi (hygroma colli), kiedy zaburzona jest komunikacja między układem limfatycznym i żylnym. Mogą także występować chylothorax i limfangiektazje w obrębie klatki piersiowej oraz obrzęki limfatyczne rąk i stóp^{3-7,47,48}.

Pozostałe zaburzenia chromosomowe, które mogą współistnieć z NIHF, to trisomia 21 (zespół Downa), trisomia 18 (zespół Edwardsa) oraz rzadziej trisomia 13, triploidie oraz mozaika XX/XY. W tych anomaliach najczęstszą przyczyną obrzęku uogólnionego są wady układu krążenia, a w szczególności wady serca oraz zaburzenia krążenia chłonki^{3,49-53}.

Przyczyny związane z infekcjami wewnątrzmacicznymi

Przyczyny infekcyjne stanowią od 1,5 do 5,5% przypadków NIHF. Do głównych czynników infekcyjnych zalicza się grupę umownie nazwaną PTORCH (parvovirus, toxoplazmoza, rubeolla, cytomegalovirus, herpes simplex I) oraz kiłę wrodzoną, leptospirozę, zakażenia wirusem Coxsackie i wrodzone wirusowe zapalenie wątroby^{3-10,13,27-34}.

Patogeneza NIHF w przypadkach wymienionych infekcji jest różnorodna, począwszy od zaburzeń przepływu krwi w organach wewnętrznych, zaburzenia stężenia białka w osoczu, anemizację (uszkodzenie układu czerwokrwińkowego), poprzez uszkodzenie ścian naczyń włosowatych (zwiększenie ich przepuszczalności) po upośledzenie wymiany tlenu wskutek uszkodzenia łożyska^{3,27-34}.

W ostatnich latach znacznie zwiększyły się częstość wykrywania i znaczenie zakażeń jednostki maczyno-łożyskowej ludzkim parwowirusem B19. Wirus ten u dorosłych wywołuje z reguły infekcję grypopodobną. U płodu infekcja B19 jest realnym zagrożeniem życia, szczególnie w I i II trymestrze ciąży. Odsetek obumarłych płodów z powodu infekcji B19 ciężarnej oceniany jest na 2,5%. Zwraca uwagę szeroki aspekt zaburzeń, jakie może wywołać ten wirus u płodu. Podstawowe znaczenie ma tu tropizm B19 do prekursorów czerwonych krwinek w szpiku. Ich uszkodzenie powoduje ciężką anemizację i uruchamia mechanizmy obronne. Przede wszystkim tworzą się ogniska erytropoezy pozaszpikowej, głównie w wątrobie i śledzionie. Ten niekorzystny mechanizm powoduje hepatosplenomegalię oraz upośledzenie funkcji wątroby, przede wszystkim w zakresie produkcji białek, co wywołuje hipoproteinemię. Udowodniony jest także tropizm wirusa B19 do mięśnia sercowego, co może wywołać zapalenie mięśnia serca płodu, zaburzenia rytmu i upośledzenie kurczliwości komórek, a przez to ograniczyć frakcję wyrzutową serca. Kolejnym punktem uchwytu wirusa B19 jest łożysko. Jego zakażenie może spowodować obrzęk, upośledzenie wymiany tlenu i hipoksję płodu oraz zwiększoną produkcję HCG, co może wywołać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej u ciężarnej i płodu^{3,5,7,10,13,46}.

Wszystkie wymienione przyczyny (i każda osobno) mogą powodować NIHF. Dużo rzadziej NIHF towarzyszą infekcje płodu cytomegalowirusem oraz toksoplazmozą i kiłą.

Bardzo istotna w tej grupie jest diagnostyka czynnika patogenetycznego wywołującego infekcję i obrzęk uogólniony. Obecnie stosuje się metody serologiczne (badania krwi, moczu ciężarnej, a także krwi płodu uzyskanej drogą kordocentezy), ocenę cytogenetyczną (płynu owodniowego, punktów – ascites, hydrothorax), ocenę histopatologiczną (tkanek płodu, łożyska) oraz ocenę DNA (PCR)^{3,27-34}. Do metod leczniczych stosowanych u płodu z NIHF z powodu infekcji zaliczyć można antybiotykoterapię (kiła, listerioza, toksoplazmoza), a przy infekcji B19 transfuzje dopłodowe oraz odbarczanie patologicznych zbiorników płynowych (ascites, hydrothorax, masywny wysięk w osierdziu), a także podaż dopłodową albumin³⁻¹⁰.

Ciąża bliźniacza a NIHF

Zespół przetoczenia krwi między płodami to anomalia spotykana w ciążach jednokosmówkowych, gdzie wskutek anastomoz naczyńniowych w łożysku może dojść do transfuzji krwi od jednego bliźniaka do drugiego. Częstość TTTS w ciążach bliźniaczych kształtuje się na poziomie 5-18%.

NIHF może wystąpić zarówno u bliźniaka będącego biorcą (częściej), jak i u dawcy (rzadziej). Przyczyną obrzęku uogólnionego u biorcy jest zwiększona objętość krwi krążącej i w efekcie rozwijająca się zastoinowa niewydolność krążenia, którą ocenia się jakościowo i ilościowo na podstawie badania echokardiograficznego płodu.

U dawcy obrzęk może wystąpić wskutek rozwijającej się anemii, hematopoezy pozaszpikowej prowadzącej w końcu do hipoproteinemii. W świetle aktualnie zalecanej metody leczenia, jaką jest laserowa ablacja anastomoz, może dojść do obrzęku dawcy z powodu przeciążenia jego układu krążenia po przecięciu patologicznych połączeń^{3,4,13,54-61}.

Podobna przyczyna przekrwienia jako źródła obrzęku uogólnionego ma miejsce w przypadkach acardiac twin, czy też bardziej precyzyjnie, zespołu odwróconej perfuzji tętniczej (TRAP – twin rever-

sed arterial perfusion), w którym obok prawidłowo zbudowanego bliźniaka rozwija się drugi, wskutek błędów wczesnego podziału pozbawiony funkcjonalnego układu krążenia i bytujący na „pasożytniczym” połączeniu pępowinowym ze zdrowym bliźniakiem.

Aktualne metody leczenia polegają na laserowej ablacji patologicznych połączeń naczyniowych między bliźniętami bądź, rzadziej, na seryjnych amnioredukcjach⁵⁴⁻⁶¹.

Przyczyny związane z anomaliasi układu kostnego

Na czele tej grupy stawia się wszelkiego rodzaju dysplazje: achondrogenezę, letalną postać karłowatości, dysplazję tanatoforyczną, zaburzenia osteogenezy, dystrofię klatki piersiowej, osteopetrozę, artrogrypozę oraz wady zamykania cewy nerwowej (np. acrania).

Mechanizm powstawania obrzęku w tych wadach jest niejasny. Z powodu częstego stwierdzania w wadach układu kostnego i NIHF hepatomegalii zakłada się występowanie w wątrobie ognisk pozaszpikowej hematopoezy kompensującej małą objętość szpiku w wyżej wymienionych schorzeniach, co prowadzi do upośledzenia funkcji wątroby, hipoproteinemii i obrzęku uogólnionego. Innym wytłumaczeniem jest ucisk dużych naczyń związany z deformacją kośćca i następowa CHF (wrodzona dystrofia klatki piersiowej) oraz uszkodzenie ośrodków mózgowych układu wegetatywnego (np. acrania)^{3-6,10-11}.

Przyczyny związane z zaburzeniami hematologicznymi

Liczne zaburzenia hematologiczne mogą powodować obrzęk uogólniony płodu: dziedziczne hemoglobinopatie, krwawienia maczyno-płodowe, pierwotne lub wtórne anemie płodu (np. hipoplazja szpiku – wady kostne, infekcja B19). Ta grupa jest stosunkowo różnorodna i pośrednio może być zaliczona do innych przyczyn (infekcje in utero, wady kostne, guzy łożyska).

Przykładem najczęstszej hemoglobinopatii jest α -talasemia – choroba autosomalna recesywna rzadko spotykana w Europie (poza Grecją, gdzie stanowi 10% NIHF), ale np. w Azji Południowej stanowiąca 60–80% przyczyn NIHF^{62,63}. Większość enzymopatii krwinek czerwonych oraz hemoglobinopatii to choroby autosomalne recesywne, co powoduje, że pełny obraz schorzenia prezentują tylko homozygoty recesywne.

Anemia i obrzęk płodu mogą się także rozwinąć w wyniku długotrwałej anemizacji matki (przyczyny maczynne) oraz w wyjątkowo rzadko opisywanych wrodzonych białaczkach płodu^{3,5,8}.

Kolejną przyczyną NIHF w grupie schorzeń hematologicznych są krwawienia płodowo-macyczne oraz płodowo-płodowe (transfuzje między bliźniakami opisano w osobnym podrozdziale). Skrwawianie się płodu do krążenia matki może być spowodowane nieprawidłowymi anastomozami w obrębie łożyska (np. z powodu guzów łożyska). W diagnostyce NIHF konieczne jest określenie (m.in. przy pomocy testu Kleihauera-Betkego) obecności krwinek płodowych w krążeniu matki^{13,5,8}.

Zatorowość żylna płodu jest rzadkim, ale opisanym zjawiskiem towarzyszącym NIHF²⁹.

Zespoły metaboliczne, inne genetycznie uwarunkowane choroby oraz wady czaszki jako przyczyny NIHF

Grupa ta stanowi 1–2% przyczyn NIHF, choć ostatnio zespoły metaboliczne brane są pod uwagę jako niezdiagnozowana część tzw. idiopatycznej grupy NIHF. Niektórzy autorzy sądzą, że realnie, przy udoskonalonej diagnostyce (np. mikromacierze), mogą one stanowić nawet 10–23% przyczyn NIHF. Zaliczyć tu można dziedziczne choroby wywołane błędami metabolicznymi i/lub choroby spichrzeniowe, np. chorobę Gauchera, chorobę Niemann-Picka, zespół Hurler, ganglizydozę, sialidozę, mukopolisacharydozę. W przypadku chorób spichrzeniowych za główną przyczynę NIHF uznaje się powiększenie narządów wewnętrznych powodujące utrudnienie spływu żylnego. W innych przypadkach czynnikiem sprawczym obrzęku płodu upatruje się w uszkodzeniu układu retikuloendotelialnego, powodującemu upośledzenie erytropoezy i hipoproteinemię^{3,5,8}.

Opisywano przypadki NIHF u płodu ze znacznie ograniczoną ruchliwością. Przyczyną tego stanu może być dystrofia mięśniowa (autosomalna dominująca choroba mięśni) lub artrogrypoza^{3,5}.

W przypadku przyczyn czaszkowych NIHF wymienić należy ciężkie wady cewy nerwowej (bezczaszkowie, przepukliny mózgowe) mogące w znaczny sposób upośledzić funkcje mózgu i układu autonomicznego (np. pęcherz neurogeny, zaburzenia krążenia włóscinkowego)^{3,5}.

Inne przyczyny NIHF

Do tej grupy NIHF zalicza się guzy płodu (inne niż omawiane już guzy serca). Dominują tu pod względem częstości występowania potworniaki i nerwiaki (neuroblastoma)^{3-5,8,64,65}.

Klasyczny potworniak w okolicy krzyżowej może osiągnąć duże rozmiary, co przy stosunkowo bogatym unaczynieniu guza powoduje stopniowe narastanie niewydolności krążenia, hipoksję, anemię i w końcu NIHF. Badanie echokardiograficzne pozwala nie tylko ocenić wydolność krążenia, lecz także zaplanować odpowiedni czas i rodzaj porodu, zanim dojdzie do nieodwracalnych zmian w układzie krążenia płodu^{3,13,64}.

Nerwiak niedojrzały (neuroblastoma) może także wywołać obrzęk płodu wskutek uszkodzenia szpiku i anemii, a także upośledzenia spływu żylnego przy wciągnięciu w proces nowotworowy wątroby. Może też być przyczyną arytmii serca płodu w wyniku produkcji katecholamin^{3,5}.

Inną obserwowaną anomalią w NIHF jest malformacja Galena. Charakteryzuje się ona patologicznymi anastomozami tętniczo-żylnymi zlokalizowanymi przy podstawie mózgu, powodującymi przeciek, zwiększenie powrotu żylnego, nadmierne przeciążenie układu krążenia – serca i w efekcie CHF^{3,14,66}.

Istnieją doniesienia o roli przedsionkowego czynnika natriuretycznego w patogenezie obrzęku u płodu. Jego stężenie w osoczu płodu uzyskanym na drodze kordocentezy było istotnie wyższe u płodów z NIHF, IHF i IUGR niż w grupie kontrolnej zdrowych płodów^{3,5}.

Inną potencjalną przyczyną NIHF jest znacznie zmniejszona ruchliwość płodu, co może być związane z uszkodzeniem OUN^{3,5,6}. Opisano przypadki NIHF współistniejącego z krwawieniami dokomorowymi oraz innymi anomaliami tkanki mózgowej płodu. NIHF może także powstać z powodu zaburzenia funkcji tarczycy u płodu^{3,67}.

Przyczyny matczyne NIHF

Matczyne przyczyny nieimmunologicznego obrzęku uogólnionego płodu są stosunkowo rzadkie. W piśmiennictwie wymienia się potencjalnie dużo przyczyn, tj.:

- infekcje u ciężarnej
- zespół lustrzany
- podaż leków
- stan przedrzucawkowy
- anemia
- cukrzyca
- choroby dziedziczne.

Infekcja ciężarnej może spowodować wtórną infekcję płodu, dlatego też na określenie przyczyny NIHF bez podziału na tło płodowe czy matczyne zwykle stosuje się termin „infekcja wewnątrzmaciczna”. Przykładowo w infekcjach B19 za czynnik sprawczy obrzęku płodu przyjmuje się przeciwciała IgG ciężarnej przechodzące przez łożysko do płodu, które mogą powodować rozkład jego erytrocytów^{27,31}.

W tzw. zespole lustrzanym (mirror syndrome) dochodzi do zwiększenia objętości (obrzęku) łożyska, zwiększonej produkcji β -hcg, zaburzeń poziomu aldosteronu, zaburzeń białkowych oraz wodno-elektrolitowych, co prowadzi do obrzęku, nadciśnienia i anemizacji ciężarnej oraz obrzęku uogólnio-

nego płodu. Istnieją doniesienia, że pierwotną przyczyną tego zjawiska może być infekcja parwowirusem B19^{32,34}.

Istnieją dość liczne doniesienia o występowaniu NIHF po podaży niektórych leków ciężarnej. Wymienia się tu przede wszystkim indometacynę, która jest lekiem stosowanym do leczenia wielowodzia o udowodnionym wpływie na przewod tętniczy płodu, powodującym jego przymykanie in utero. Inne leki, których podaż może wywołać NIHF, to fenoterol (poprzez spowodowanie zmian niedotlenieniowych w myocardium płodu) oraz propylotioracyl stosowany w leczeniu nadczynności tarczycy⁶⁷.

Stan przedrzucawkowy lub rzucawka to stany chorobowe, w których także może dochodzić do hipalbuminemii oraz upośledzenia funkcji łożyska, mających niekorzystny wpływ na płód aż do powstania NIHF włącznie^{5,8}.

Cukrzyca ciężarnej jako przyczyna NIHF obecnie spotykana jest incydentalnie²⁹ i zjawisko to może być związane raczej z występowaniem niezdiagnozowanej infekcji.

Anemia i obrzęk płodu mogą się także rozwinąć w wyniku długotrwałej anemizacji ciężarnej (np. wskutek aplazji szpiku i zaburzeń erytropoezy, hemofilii A)^{3,5}.

Przyczyny łożyskowo-pępowinowe

Najczęstszą anomalią w tej grupie jest naczyniak łożyska (chorioangioma). Guz ten może powodować przeciek płodowo-łożyskowy oraz zaburzoną wymianę tlenu, dające w efekcie niedotlenienie i anemizację płodu^{3,5}.

Anomalie pępowiny mogące wywołać niedotlenienie płodu i NIHF to skręt pępowiny, węzeł prawdziwy, zespół błon owodniowych „zaciskający” pępowinę, śluzak galarety Whartona, tętniak tętnicy pępowinowej oraz zakrzepica żyły pępowinowej płodu^{5,9}.

Przyczyny nieznanie/nieokreślone

W każdej publikacji dotyczącej przyczyn obrzęku nieimmunologicznego uwzględnia się istotną grupę płodów, sięgającą zwykle 15–35%^{3,5,8,13}, w której mimo dostępności większości metod badawczych nie ustalono przyczyny NIHF (przyczyny nieznanie) bądź nie zrobiono tego z powodu braku niektórych metod badawczych (przyczyny nieokreślone). Jak wspomniano wyżej, coraz większą grupę tzw. idiopatycznych NIHF stanowią zaburzenia metaboliczne.

DIAGNOSTYKA PŁODÓW Z NIHF

Z powodu dużej liczby możliwych przyczyn obrzęku nieimmunologicznego istnieje szeroki wachlarz metod diagnostycznych. Najczęściej wykonywane badania podano w tabeli 5, zaś algorytm diagnostyczny w NIHF przedstawia schemat 2.

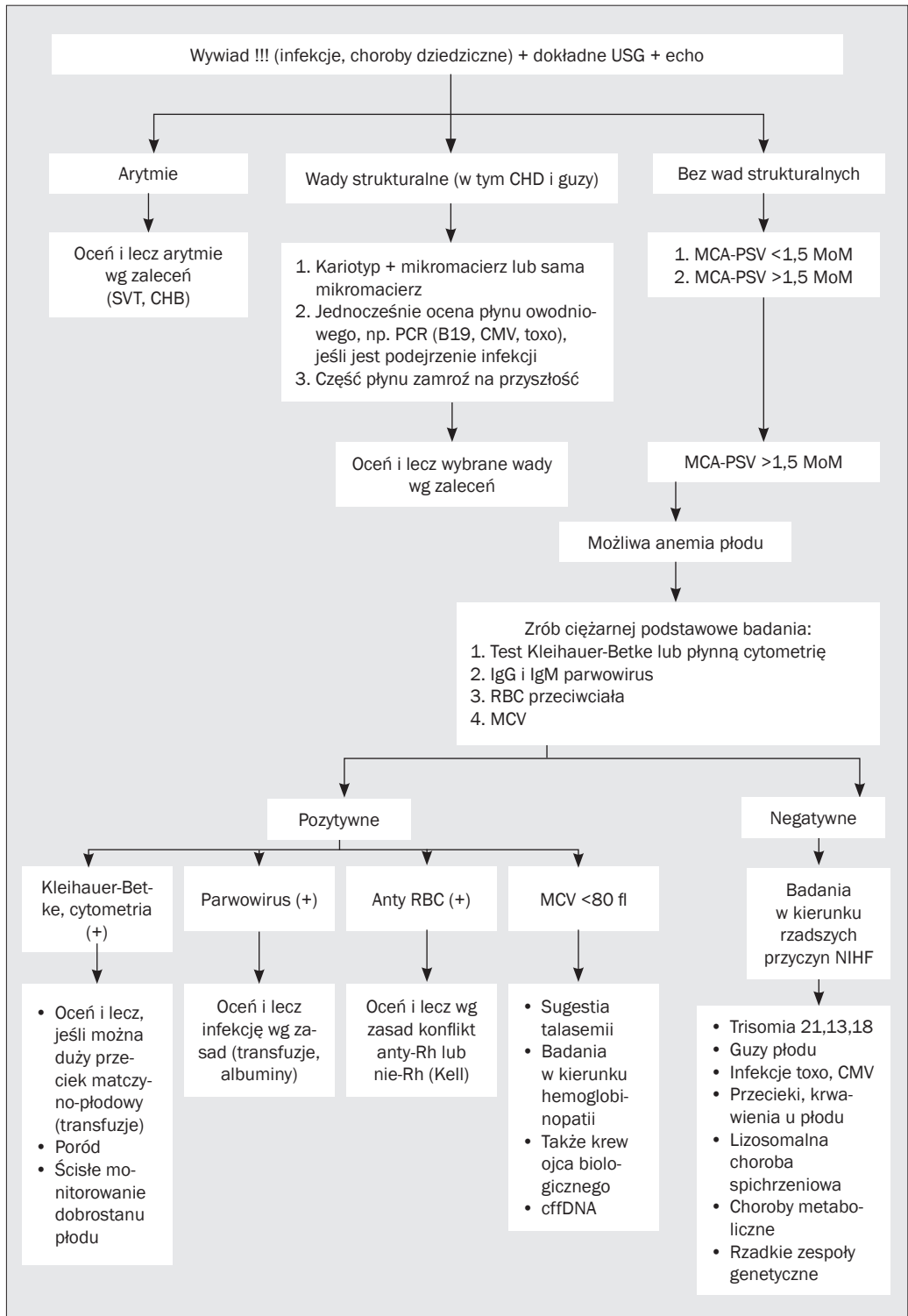
Na szczególną uwagę wśród wymienionych metod diagnostycznych zasługuje ocena echokardiograficzna. Przyczyny kardiologiczne najczęściej wywołują NIHF zarówno w piśmiennictwie, jak i w materiale własnym. Wynika stąd, że obrzęk uogólniony jest pilnym wskazaniem do oceny strukturalnej i czynnościowej układu krążenia płodu w badaniu echokardiograficznym. Od wyniku tego badania (ewentualnego stwierdzenia wad strukturalnych czy niewydolności krążenia) w dużej mierze zależą dalsze postępowanie i rokowanie^{3–6,8–13}.

Chociaż zastoinową niewydolność krążenia płodu utożsamia się z powstaniem obrzęku, to nie każdy obrzęk u płodu związany jest z CHF.

Znaczenie badania echokardiograficznego polega na tym, że pozwala ono na rozpoznanie niewydolności krążenia u płodu jeszcze przed wystąpieniem obrzęku uogólnionego, co jest bardzo istotne z punktu widzenia rokowania, ewentualnej terapii in utero oraz wyboru czasu porodu^{3–6,8–13}.

W badaniu echokardiograficznym na podstawie zmian wewnątrzsercowych i w naczyniach obwodowych można stwierdzić cechy niewydolności krążenia przed pojawieniem się obrzęku.

Tabela 5. Diagnostyka prenatalna nieimmunologicznego obrzęku płodu wykrytego w skринingowym położniczym USG ³		
Stopień inwazyjności	Test diagnostyczny	Możliwa etiologia NIHF
Nieinwazyjne		
Badania obrazowe	• USG przesiewowe • USG „genetyczne” • echokardiografia płodowa	• wykrywanie obrzęku płodu, ocena NIHF (progresji), wad wrodzonych, ciąży mnogiej • wady wrodzone serca, zaburzenia rytmu, ocena stopnia wydolności krążenia płodu
Badania laboratoryjne	• morfologia, elektroforeza hemoglobiny • ocena immunizacji ciężarnej • bad. biochemiczne krwi (G-6-PD) • test Kleihauer-Betke • VDRL, PTORCH (IgM, IgG) • tolerancja glukozy • test potrójny, PAPP-A, FISH	• α-talasemia, zaburzenia hematologiczne ciężarnej • wykluczenie IHF • zaburzenia enzymatyczne erytrocytów, przecieki matczy-no-płodowe • infekcje wewnątrzmaciczne • cukrzyca ciężarnej • anomalie chromosomowe, metaboliczne
Wywiad – uzupełnienie		• choroby współistniejące, leki, obciążenia dziedziczne
Inwazyjne		
Amniocenteza	• ocena kariotypu płodu • hodowla płynu owodniowego • α-fetoproteina • specyficzne testy metaboliczne	• anomalie chromosomowe • infekcja CMV • zaburzenia cewy nerwowej, potworniaki okolicy guzicznej, wrodzony zespół nerczycowy • wrodzone bloki metaboliczne, choroby spichrzeniowe
Kordocenteza	• PCR, FISH, hodowla • ocena budowy hemoglobiny • ocena stężenia białka • ocena stężenia hemoglobiny i hematokrytu • ocena IgM	• anomalie chromosomowe, metaboliczne • talasemie • hipoalbuminemia • anemia różnego pochodzenia • infekcje wewnątrzmaciczne
Odbarczenie zbiorników płynowych	• ocena płynów (biochemiczna, serologiczna): ascites, hydrothorax, hydropericardium, inne patologiczne zbiorniki płynowe • badanie moczu płodu	• infekcje wewnątrzmaciczne • uropatie zaporowe, dysfunkcje nerek



Schemat 2. Algorytm diagnostyczny w NIHF

LECZENIE

Procedury terapeutyczne najczęściej stosowane w grupie płodów z NIHF zawarto w tabeli 6.

Aktualnie najczęściej podejmuje się próby leczenia częstoskurczu nadkomorowego, co potwierdzają liczne doniesienia z piśmiennictwa.

Dobre efekty leczenia obserwowano zarówno w leczeniu zachowawczym, jak i inwazyjnym (podaż leków dopłodowa na drodze kordocentezy)^{3,4,13,20,22,24}.

Istnieją wskazania do leczenia bloku całkowitego serca, szczególnie w przypadkach niepowikłanych wadami serca^{25,26}.

Tabela 6. Metody terapii prenatalnej nieimmunologicznego obrzęku płodu ³		
Stopień inwazyjności	Etiologia NIHF	Procedura lecznicza
Nieinwazyjne		
Podaż leków ciężarnej	Niewydolność krążenia płodu o różnej etiologii, zaburzenia rytmu (SVT), upośledzenie kurczliwości komór (myocarditis), blok serca	Naparstnica
Inne procedury	SVT	Amiodaron
	Choroby kolagenowe (blok serca płodu)	Glikokortykosteroidoterapia
	Infekcje wewnątrzmaciczne	Antybiotykoterapia
	Blok całkowity serca płodu (próby)	Glikokortykosteroidoterapia
	Eliminacja przeciwciał w chorobach układowych (blok serca płodu)	β-mimetyki Plazmafereza
Inwazyjne		
Podaż leków do płodu – kordocenteza	Niewydolność krążenia płodu o różnej etiologii, zaburzenia rytmu (SVT), upośledzenie kurczliwości komór (myocarditis), blok serca	Naparstnica
Inne rodzaje intensywnej terapii płodu	SVT	Adenozyna, amiodaron, flekainid
	Hipoalbumiemia (infekcje wewnątrzmaciczne, wrodzone zespoły nerczycowe, mirror syndrome)	Albuminy
	Anemie płodu (infekcje in utero, przecieki płodowo-matczyne, guzy łożyska, anemie matki)	Transfuzje
	TTTS, wady układu pokarmowego, Inne przyczyny wielowodzia	Amnioredukcja
	Uropatie zaporowe, CALM, zwyrodnienie torbielowate nerek, chylothorax, ascites, hydrothorax, hydropericardium, wodogłowie	Odbarczanie patologicznych zbiorników płodu (jednorazowe, cykliczne, stałe – shunt)
	Krytyczne zwężenie zastawki aortalnej TTTS, acardiac twin, teratoma	Walwuloplastyka u płodu Fetoredukcja (embolizacja pępowiny, laseroterapia, koagulacja naczyń pępowinowych lub anastomoz, odcięcie guza)

Największy postęp obserwuje się w procedurach fetoskopowych wykorzystywanych w leczeniu stenozы zastawki aortalnej, rzadziej płucnej⁶⁷⁻⁶⁹, guzów płodu^{63,64}, przepukliny przeponowej^{45,54}, zastawki cewki tylnej^{3,54} oraz przede wszystkim – zespołu przetoczenia między bliźniętami^{54-61,70} i nieprawidłowych połączeń w zespole TRAP^{70,71}.

Najczęściej stosowanymi zabiegami poprawiającymi dobrostan płodu są nakłucia jamy owodni i pępowiny oraz patologicznych przestrzeni płynowych. Procedury te aktualnie uzupełniane są o zakładanie shuntów, czyli cewników odbarczających te przestrzenie płynowe^{3,4,37,42,54,61}. Wyniki badań potwierdzają skuteczność terapii TAS (thoraco-amniotic shunts) oraz jej korzystny wpływ na rokowanie dla płodów⁷²⁻⁷⁵.

Wskazaniem do przeprowadzenia zabiegów implantacji shuntów jest obecność wysięków do jam opłucnowych czy jamy otrzewnowej płodu, jednak po wykluczeniu podłoża genetycznego NIHF. Przeciwwskazaniem do terapii wewnątrzmacicznej nieuimmunologicznego obrzęku płodu stanowi obecność wad genetycznych oraz strukturalnych u płodu.

Kordocentezę u płodów wykonuje się w celu oznaczenia morfologii krwi, jak również kariotypu, gazometrii, skriningu wirusologicznego, biochemii oraz ewentualnie ciśnienia w żyłę pępowinową⁷⁶.

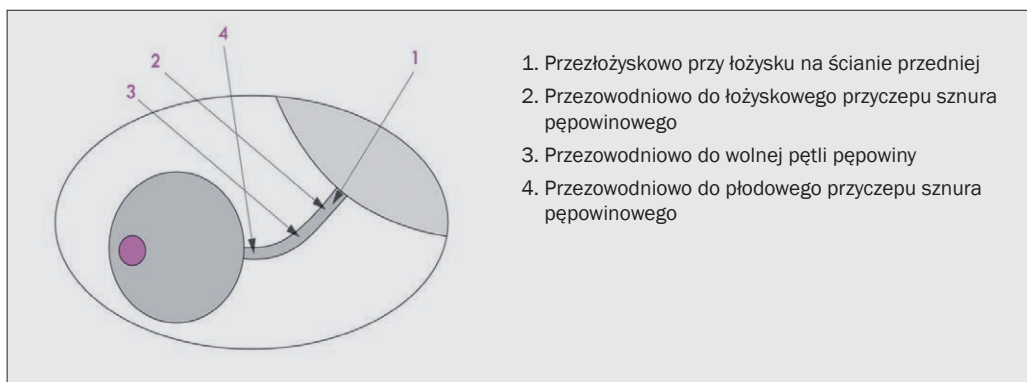
Transfuzję krwi przeprowadza się w przypadku anemii u płodu. Anemię można ustalić na podstawie morfologii krwi, jak również maksymalnej skurczowej prędkości przepływu (PSV – peak systolic velocity) w tętnicy środkowej mózgu (MCA – middle cerebral artery). Obecnie anemię stwierdza się u płodów, u których wartość MCA-PSV przekracza 1,5 wielokrotności mediany dla danego wieku ciążowego (MCA-PSV >1,5 MoM)²⁹. Krew można podać dootrzewnowo, 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.

U płodów z NIHF w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności kordocentezę wykonano w 32 przypadkach. U 24 ciężarnych wykonano transfuzję roztworu albumin, zaś w 8 przypadkach – transfuzję masy erytrocytarnej. Transfuzje albumin doprowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia obrzęku tkanki podskórnej płodów (wykres 1).

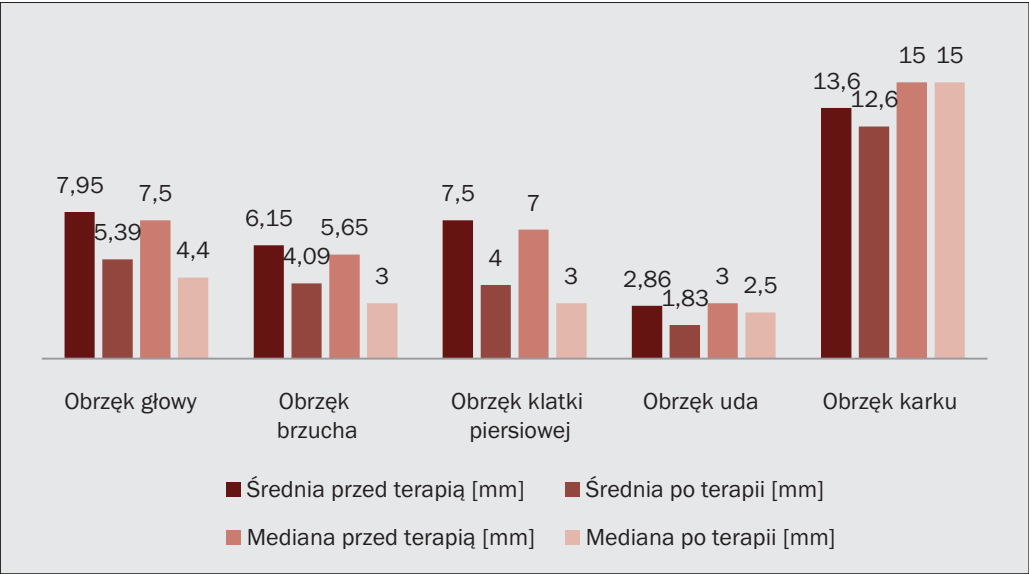
Wskazaniem do wykonania dopłodowej transfuzji masy erytrocytarnej były:

- stężenie hemoglobiny niższe o 3 g% od średniej wartości należnej dla danego wieku ciążowego
- stężenie hematokrytu poniżej 25%, niezależnie od wieku ciążowego.

Transfuzje masy erytrocytarnej zwiększyły stężenie hemoglobiny u płodów średnio o 26% wartości początkowej. Wartości te przedstawia tabela 8.



Rycina 15. Kordocenteza – drogi dojścia do sznura pępowinowego wg Merza



Wykres 1. Obrzęk tkanki podskórnej płodu przed terapią wewnątrzmaciczną i po niej

Tabela 7. Średnie należne wartości hemoglobiny i hematokrytu u płodu ⁷⁷		
Tydzień ciąży [hbd]	Hgb [g/l]	Hct [%]
21	11,50	33,38
22	12,44	36,86
23	12,44	37,57
21-23	12,10	35,82
24	13,11	38,71
25	13,14	39,18
26	13,06	39,90
24-26	13,10	39,23
27	13,21	39,82
28	13,26	40,50
29	13,61	42,56
27-29	13,34	40,82
30	13,60	43,70
31	13,45	43,73
32	14,08	44,91
30-32	13,71	44,13

Tabela 8. Zmiany wartości hemoglobiny w wyniku transfuzji masy erytrocytarnej

Wartość	Liczebność	Średnia	Odch. std.	Minimum	Mediana	Maksimum
HGB przed transfuzją [mg/dl]	8	9,675	2,15	6,1	10,1	12
HGB po transfuzji [mg/dl]	8	13,01	1,35	11	12,85	14,9

W przypadku nieimmunologicznego obrzęku u płodu wysięki do jam mogą mieć charakter nawrotowy, w związku z czym często istnieją wskazania do implantacji shuntów, zaś jednorazowe odbarczenie płynu z jam ciała traktuje się jako leczenie wspomagające. Łączy się to z mniejszym ryzykiem dla ciężarnej i płodu związanym z zabiegami wewnątrzmacicznymi, które w przypadku jednorazowych odbarczeń są częstsze i mniej efektywne^{73,64,75}.

W przypadkach NIHF shuntury znajdują zastosowanie przy wysiękach do jam opłucnowych i jamy otrzewnowej. Dzięki ogromnemu postępowi w diagnostyce ultrasonograficznej patologiczne przestrzenie płynowe można precyzyjnie zlokalizować, zmierzyć czy dokonać rekonstrukcji trójwymiarowej, co znacznie ułatwia przeprowadzenie zabiegu implantacji shuntu. Prawidłowo funkcjonujący shunt w sposób ciągły odbarcza płyn z jam ciała do worka owodniowego.

Przebieg zabiegu implantacji shuntu:

- znieczulenie ciężarnej – miejscowe, krótkotrwałe, dożylnie lub podpajęczynówkowe
- przygotowanie pola zabiegowego, odkażenie powłok brzusznych
- uwidocznienie wysięku w jamach ciała płodu, przemieszczonych przez płyn narządów w klatce piersiowej czy jamie brzusznej, w kolorowym dopplerze wizualizacja głównych naczyń i żył płucnych oraz ustalenie miejsca wprowadzenia igły punkcyjnej z prowadnicą
- w niektórych zabiegach zwiótczenie płodu
- wprowadzenie do jamy ciała pod kontrolą USG igły punkcyjnej wraz z prowadnicą i wyprostowanym w niej shuntem. Po upewnieniu się, poprzez aspirację płynu, że koniec igły jest w jamie opłucnowej bądź otrzewnowej, dolną część shuntu zsuwamy z igły do jamy ciała. Po około 2 minutach zsuwamy drugi koniec cewnika, w kieszonce płynowej na granicy klatki piersiowej bądź brzuszka i worka owodniowego
- kontrola hemostazy w badaniu USG oraz kontrola tonów serca płodu.

Spośród 53 pacjentek hospitalizowanych w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności 43 zostały zakwalifikowane do zabiegu implantacji shuntu (81%). Długość podstawno-szczytowa płuca lewego (FLL) zwiększyła się po zabiegu średnio o 17%, zaś płuca prawego – o 15%. Do całkowitego rozprężenia płuc po interwencjach wewnątrzmacicznych doszło w 92% (23 przypadki). W 7 przypadkach (16%) doszło do dyslokacji shuntu⁷⁵.

Amnioredukcje są często wykonywane w leczeniu NIHF. Jest to profilaktyka porodu przedwczesnego spowodowanego nadmiernym rozciągnięciem tkanek macicy przez zwiększoną ilość płynu owodniowego. Ze względu na nawracające wielowodzie niejednokrotnie zabieg powtarza się kilka razy. Według badań prowadzonych w naszym ośrodku wielowodzie występowało w 70% przypadków. Z tej grupy 77% pacjentek wymagało powtórzenia zabiegu amnioredukcji co najmniej raz⁷⁸.

Ze względu na intensywność działań w przypadku nieimmunologicznego obrzęku płodu ciężarne w większym stopniu są narażone na powikłania terapii wewnątrzmacicznej, takie jak PROM, przedwczesne oddzielenie łożyska, krwawienie, zakażenie, obrzęk płuc.

Powikłania terapii wewnątrzmacicznej, które odnotowano do 48 godzin od interwencji wewnątrzmacicznych, wystąpiły w badanej grupie u 11 ciężarnych, co stanowi 23,4% ciężarnych poddanych



Rycina 16. Shunt w jamie opłucnowej płodu

terapii. Najczęstszymi powikłaniami były wewnątrzmaciczne obumarcie płodu (3 przypadki – 27%) oraz zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu (3 przypadki – 27%). Innymi powikłaniami były PROM (2 przypadki), poród przedwczesny (2 przypadki) oraz infekcja (1 przypadek).

STAN NOWORODKÓW PO TERAPII WEWNĄTRZMACICZNEJ

W grupie 53 płodów poddanych terapii wewnątrzmacicznej w materiale Kliniki Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności od momentu rozpoczęcia interwencji wewnątrzmacicznych do porodu minęły maksymalnie 22 tygodnie, zaś minimalnie – poród nastąpił bezpośrednio po zabiegu wewnątrzmacicznym⁷⁹.

Średni czas trwania ciąży w tej grupie badanej od rozpoczęcia terapii wewnątrzmacicznej wyniósł 6 tygodni, 40% ciężarnych urodziło między 32 a 36 tygodniem ciąży, zaś 34% między 37 a 40 tygodniem ciąży. Średni czas porodu u ciężarnych poddanych terapii wynosił 33 hbd, zaś mediana 36 tygodni ciąży⁷⁹.

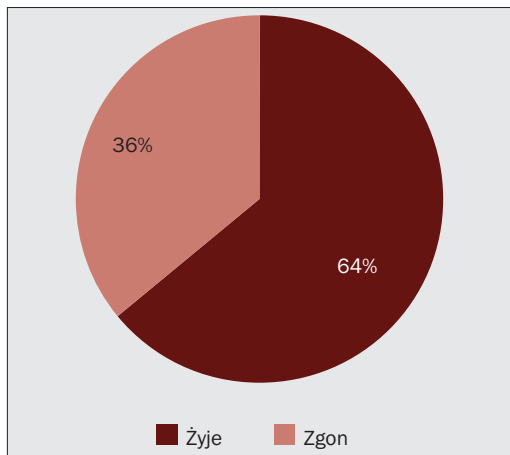
Średnia masa urodzeniowa noworodków w badanej grupie wyniosła 2443 g. Mediana Apgar wyniosła 5/7/8 pkt. Przeżywalność noworodków w grupie badanej wyniosła 64% (rycina 17). Według piśmiennictwa przeżywalność noworodków z NIHF bez terapii wewnątrzmacicznej wynosi średnio 20–25% (rycina 18)^{3–6,8–13}.

Przeżywalność płodów przeanalizowano pod kątem rodzaju przeprowadzonej terapii wewnątrzmacicznej. Największą przeżywalność odnotowano w przypadku połączenia odbarczania jam ciała z implantacją shuntów drenujących jamy ciała, przy połączeniu tych dwóch rodzajów interwencji przeżywalność wyniosła 76% w porównaniu z przeżywalnością 33% w przypadkach odbarczania jam ciała oraz 55% przy implantacji shuntu odbarczającego.

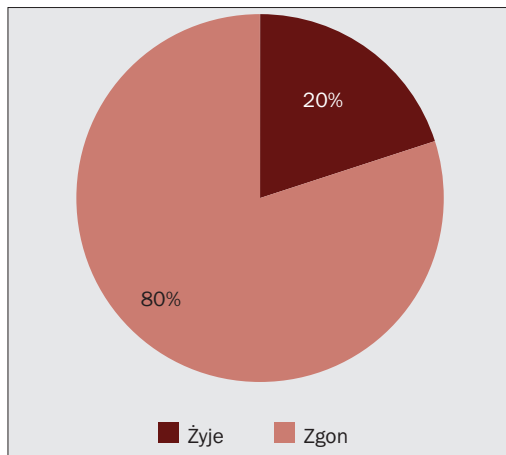
ROKOWANIE DLA PŁODÓW Z NIHF

Rokowanie zależy od wielu zmiennych. Czynniki pogarszające rokowanie są: występowanie wad strukturalnych towarzyszących NIHF oraz współistnienie cech niewydolności krążenia^{3,4,12,13}. Terapia wewnątrzmaciczna w przypadkach NIHF przebiegających bez wad strukturalnych oraz genetycznych poprawia rokowanie płodów^{72–75,78}.

Lepsze rokowanie, szczególnie w ostatnich latach, obserwuje się w takich patologich towarzyszących NIHF, jak zaburzenia rytmu, patologie ciąży bliźniaczych, niektóre wady wrodzone (przepuklina



Rycina 17. Przeżywalność noworodków po terapii wewnątrzmacicznej



Rycina 18. Przeżywalność noworodków bez terapii wewnątrzmacicznej

przeponowa), co jest bezpośrednio związane z rozwojem technik terapii wewnątrzmacicznej^{3,4,8,20-24,77}. Istotne w rokowaniu są wcześniejsze ustalenia rodzaju, czasu i miejsca porodu^{3,4,13}.

W grupie badanej w Zakładzie Ultrasonografii wskaźnik śmiertelności wyniósł 70,4% (tj. 162/230), przeżyło 29,6% płodów/novorodków (tj. 68/230), zaś w grupie 53 płodów zakwalifikowanych do terapii wewnątrzmacicznej w Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności przeżywalność płodów/novorodków wyniosła 64% (tj. 34/53).

Najwyższą śmiertelność odnotowano w grupach, gdzie NIHF skojarzony był z zapaleniem wsierdza (100%), wadami serca (90%), wadami chromosomalnymi (90%), wadami mnogimi (86%).

Relatywnie najlepsze rokowanie stwierdzono w grupach, gdzie NIHF skojarzony był z SVT, blokiem serca, infekcjami oraz w przypadkach o nieznanym etiologii.

PODSUMOWANIE

Płody z obrzękiem nieimmunologicznym stanowią niezmiernie szeroką grupę w zakresie przyczyn, co może stanowić trudności diagnostyczne.

Badanie echokardiograficzne, skrining infekcyjny, ocena kariotypu to minimalna i optymalna kompilacja metod diagnostycznych.

Terapia wewnątrzmaciczna zwiększa szansę na przeżycie płodów z NIHF w wybranych przypadkach.

Nieimmunologiczny obrzęk płodu stanowi wyzwanie dla położników ze względu na szczególnie zróżnicowaną etiologię oraz wielokierunkowe działanie podczas terapii wewnątrzmacicznej. Najważniejszym czynnikiem mającym wpływ na rokowanie jest przyczyna obrzęku. Brak wad strukturalnych, szczególnie u obrzękniętych płodów niewydolnych krążeniowo z powodu anomalii krążenia (często skurcz, blok całkowity serca, zespół przetoczenia między bliźniakami), u płodów z niewielkim nasileniem obrzęku (izolowane wodobrzusze) oraz w przypadkach obrzęku związanego z infekcjami to stany dające lepsze rokowanie i należy je uznać za potencjalne kryterium kwalifikujące do terapii in utero. Terapia wewnątrzmaciczna przeprowadzana w wyżej wymienionych przypadkach zwiększa przeżywalność płodów i istotnie poprawia rokowanie.

Piśmiennictwo

1. Landsteiner K, Weiner AS. Agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Med* 1940;43: 223-9.
2. Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol* 1943;46:130-4.
3. Kaczmarek P. Obrzęk nieimmunologiczny płodu – analiza skuteczności leczenia w materiale Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w latach 1996–2006. *Clin Exp Med Lett* 2006;47:Supl.D:1–50.
4. Kaczmarek P. Nieimmunologiczny obrzęk płodu w ciąży pojedynczej. W: *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych*. Red. M. Respondek-Liberska. Wyd. Czelej 2006:219–229.
5. Rodeck M, Whittle MJ (eds.). *Fetal medicine: basic science and clinical practice*. Churchill Livingstone Ltd 2002: 225–247.
6. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001;10(3):175–81.
7. Stanowisko grupy ekspertów PTG. Aktualny stan wiedzy na temat terapii prenatalnej. W: *Ginekologia po Dyplomie*, wydanie specjalne, 09,2006, Medical Tribune Polska 111–44.
8. Moise KJ. Ultrasound evaluation of hydrops fetalis. W: *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Callen P. Saunders Ltd 2008:676–97.
9. Kaczmarek P, Jaczewski B, Oszukowski P, et al. Non-immune hydrops fetalis – prognostic factors based on fetal echo (analysis in 230 cases). *Ginekol Pol* 2003;74(10):1112–7.
10. Favre R, Dreux S, Dommergues M, et al. Nonimmune fetal ascites: a series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):407–12.
11. Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A* 2015;167A(5):1082–8.
12. Respondek-Liberska M, Kaczmarek P. Is fetal echocardiography helpful to make a favorable prognosis in case of NIHF? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1999;14,2:21–26.
13. Respondek-Liberska M. *Echokardiografia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych*. Lublin: Wydawnictwo Czelej, 2006.
14. Respondek M, Wilczyński J, Oszukowski P, et al. Prenatal echocardiography of aortic stenosis. *Pediatr Pol* 1996;6:505–10.
15. Tongsong T, Chanprapaph P, Khunamornpong S, et al. Sonographic features of Ebstein anomaly associated with hydrops fetalis: a report of two cases. *J Clin Ultrasound* 2005;33(3):149–53.
16. Eronen M, Heikkilä P. Absent aortic and dysplastic pulmonary valves associated with ventricular septal defect in fetal hydrops. *Pediatr Cardiol* 2003;24(4):400–2.
17. Kaczmarek P, Borowski D, Węgrzyn P, et al. Znaczenie kliniczne oceny przepływów w przewodzie żylnym, żyłach wątrobowych i żyłach płucnych. *Gin Pol* 2005;6:498–504.
18. Huhta JC. Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. *Pediatr Cardiol* 2004;25(3):274–86.
19. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, et al. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(7):407–13.
20. Dangel JH, Roszkowski T, Bieganska K et al. Adenosine triphosphate for cardioversion of supraventricular tachycardia in two hydropic fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2000;15(6):326–30.
21. Api O, Carvalho JS. Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):31–48.
22. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003;89(8):913–7.
23. Respondek-Liberska M, Jarosik K, Janiak K, et al. Losy płodów z tachyarytmiami >200/min. *Łódzkie badania dwuosiłkowe*. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2006;8,1:35–9.
24. Szymkiewicz-Dangel J, Hamela-Olkowska A, Bieganska K, et al. Zaburzenia rytmu serca zagrażające życiu płodu – diagnostyka i leczenie. *Gin Pol* 2004, suplement, tom LXXV:385–390.
25. Berg C, Geipel A, Kohl T, et al. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(1):4–15.
26. Donofrio MT, Gullquist SD, Mehta ID, et al. Congenital complete heart block: fetal management protocol, review of the literature, and report of the smallest successful pacemaker implantation. *J Perinatol* 2004;24(2):112–7.
27. Tolftvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Feb 19 [Epub ahead of print].
28. Menashe M, Arbel R, Raveh D, et al. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(1):51–5.
29. Weissmann-Brenner A, Ferber A, O'Reilly-Green C, et al. Inferior vena cava thrombosis presenting as non-immune hydrops in the fetus of a woman with diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):194–7.
30. Schmider A, Henrich W, Dahner I, et al. Prenatal therapy of non-immunologic hydrops fetalis caused by severe aortic stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(3):275–8.
31. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy: *Reprod Toxicol* 2006;21(4):421–35.
32. Bascietto F, Liberati M, Murgano O, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(5):569–76.

33. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24(7):513–8.
34. Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27 (4):191–203.
35. Isaacs H Jr. Fetal hydrops associated with tumors. *Am J Perinatol* 2008;25(1):43–68.
36. Wesolowski A, Piazza A. A case of mediastinal teratoma as a cause of nonimmune hydrops fetalis, and literature review. *Am J Perinatol* 2008;25(8):507–12.
37. Knox EM, Kilby MD, Martin WL, et al. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(5):726–34.
38. Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):549–56.
39. Illanes S, Hunter A, Evans M, et al. Prenatal diagnosis of echogenic lung: evolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(2):145–9.
40. Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):77–96.
41. Ierullo AM, Ganapathy R, Crowley S, et al. Neonatal outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(2):150–3.
42. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, et al. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26(1):63–6.
43. Jorgensen C, Brocks V, Bang J, et al. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):66–9.
44. Nørgaard LN, Nygaard U, Damm JA, et al. OK-432 Treatment of Early Fetal Chylothorax: Pregnancy Outcome and Long-Term Follow-Up of 14 Cases. *Fetal Diagn Ther* 2018;3:1–7.
45. Deprest J, Jani J, Gratacos E, et al; FETO Task Group. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol* 2005;29(2):94–103.
46. Kontomanolis EN, Fasoulakis Z. Hydrops Fetalis and THE Parvovirus B-19. *Curr Pediatr Rev* 2018;14(4):239–52.
47. Ogita K, Suita S, Taguchi T, et al. Outcome of fetal cystic hygroma and experience of intrauterine treatment. *Fetal Diagn Ther* 2001;16(2):105–10.
48. Beke A, Joó JG, Csaba A, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in the presence of fetal subcutaneous oedema, such as nuchal oedema, cystic hygroma and non-immune hydrops. *Fetal Diagn Ther* 2009;25(1):83–92.
49. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, et al. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med* 2018 Nov 9.
50. Sifakis S, Koukoura O, Mantas N, et al. Hydrops fetalis, thickened placenta and other sonographic findings in a low-level trisomy 21 mosaicism: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(3):310–2.
51. Janiak K, Kaczmarek P, Krasoń A, et al. Przydatność badania echokardiograficznego płodu w diagnostyce zespołu Patau (analiza 11 przypadków). *Ginekologia Polska* 2002;7:73:606–12.
52. Kaczmarek P, Krasoń A, Janiak K, et al. Przydatność badania echokardiograficznego i poszerzonej sonografii w diagnostyce prenatalnej zespołu Edwardsa w materiale Zakładu Diagnostyki Wad Wrodzonych ICZMP (analiza 30 przypadków). *Ginekologia Polska* 2002;7:73:600–4.
53. Kaczmarek P, Pięta-Dolińska A, Stefanowicz J, et al. Zaburzenia genetyczne w aspekcie prenatalnej diagnostyki ultrasonograficznej: zmiany ekspresji anomalii i czasu ich diagnozy (opis 5 przypadków). *Klin. Perinat. Gin.* 2005; t.41:53–7.
54. Coleman BG, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. Fetal therapy: state of the art. *J Ultrasound Med* 2002;21(11):1257–88.
55. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH. Staging of twin – twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550–5.
56. Gratacos E, Van Schoubroeck D, Deprest J, et al. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(5):449–53.
57. Hayashi S, Sago H, Hayashi R, et al. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(1):51–4.
58. Borowski D, Czuba B, Kaczmarek P, et al. Dopplerowska ocena krążenia w przypadku zespołu podkradania (TTTS) leczonego laserową selektywną ablacją anastomoz naczyń: opis przypadku. *Ultrason Gin Poł* 2005;T.1:63–5.
59. Gratacos E, Van Schoubroeck D, Carreras E, et al. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(2):125–30.
60. Huber A, Diehl W, Bregenzer T, et al. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):333–7.
61. Kino E, Maki Y, Ohhashi M, et al. A case of mirror syndrome caused by hydrops fetalis after fetoscopic laser photocoagulation. *Clin Case Rep* 2018;6(6):1010–3.
62. King AJ, Higgs DR. Potential new approaches to the management of the Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: the most severe form of α -thalassaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):353–60.
63. Leung WC, Leung KY, Lau ET, et al. Alpha-thalassaemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13(4):215–22.

64. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):430–8.
65. Hecher K, Hackeloer BJ. Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet* 1996;347(8999):470.
66. Janiak K, Krasoń A, Kaczmarek P, et al. Znaczenie badania echokardiograficznego u płodów z malformacją tętniczo-żylną Galena w serii 5 przypadków. *Postępy Neonatologii* 2000;1:405–9.
67. Yanai N, Shveiky D. Fetal hydrops, associated with maternal propylthiouracil exposure, reversed by intrauterine therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):198–201.
68. Huhta J, Quintero RA, Suh E, et al. Advances in fetal cardiac intervention. *Curr Opin Paediatr* 2004;16:487–93.
69. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al. Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; (15):2125–31.
70. Rychik J, Tian Z, Cohen MS, et al. Acute cardiovascular effects of fetal surgery in the human. *Circulation* 2004;110:1549–56.
71. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, et al. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28,5:688–91.
72. Chon AH, Chmait HR, Korst LM, et al. Long-Term Outcomes After Thoracoamniotic Shunt for Pleural Effusions With Secondary Hydrops. *J Surg Res* 2019;233:304–9.
73. Wei X, Meng M, Zou G, et al. Perinatal outcomes of thoraco-amniotic shunting for severe primary fetal hydrothorax. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2018;53(9):590–4.
74. Carr BD, Sampang L, Church JT, et al. Fetal intervention for congenital chylothorax is associated with improved outcomes in early life. *J Surg Res* 2018;231:361–5.
75. Suyama F, Ozawa K, Ogawa K, et al. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(7):1216–20.
76. Szaflik K, Wojtera J, Krzeszowski W, et al. Inwazyjna diagnostyka prenatalna. W: Pietryga M, Brązert J. (red.). *Praktyczna ultrasonografia w położnictwie i ginekologii*. Poznań: Exemplum, 2012.
77. Dębski R. Punkcja naczyń pępowinowych w diagnostyce i leczeniu konfliktu serologicznego. *Warszawska Akademia Medyczna* 1990.
78. Berger VK, Sparks TN, Jelin AC, et al. Non-Immune Hydrops Fetalis: Do Placentomegaly and Polyhydramnios Matter? *J Ultrasound Med* 2018;37(5):1185–91.
79. Sobczuk K, Janiak K, Szaflik K. Diagnostyka i terapia wewnątrzmaciczna w nieimmunologicznym obrzęku płodu. *Gin Po Dypl* 2018;118(6):21–32.

Transfuzje wewnątrzmaciczne

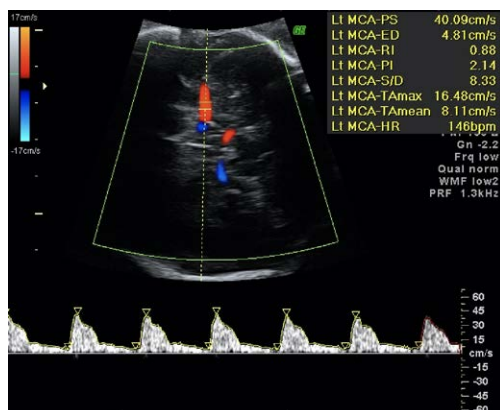
MIROSŁAW WIELGOŚ, PRZEMYSŁAW KOSIŃSKI

DEFINICJA, OPIS I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Od czasu wykonania w 1963 r. pierwszej transfuzji wewnątrzmacicznej przez sir Williama Lileya minęło prawie 60 lat. Wówczas zabiegi tego typu odbywały się pod kontrolą rentgenowską, a krew przetaczano do jamy otrzewnowej płodu. Od czasu wprowadzenia ultrasonografii do praktyki klinicznej, czyli od początku lat 80. XX w., możliwe stało się wykonywanie transfuzji donaczyniowych, polegających na przetaczaniu krwi bezpośrednio do naczyń krążenia płodowo-łożyskowego. Prawie całkowicie wyparły one zabiegi dootrzewnowe, współcześnie wykonywane bardzo rzadko – praktycznie tylko wtedy, kiedy przeprowadzenie transfuzji donaczyniowej jest niemożliwe (np. z powodu zbyt wczesnej ciąży).

Ze względu na duże ryzyko powikłań obecnie nie wykonuje się także transfuzji dosercowych, które w większości przypadków kończą się groźną dla życia płodu tamponadą serca.

Do zabiegu transfuzji wewnątrzmacicznej kwalifikowane są pacjentki, których płód ma ciężką niedokrwistość (spowodowaną najczęściej immunizacją obcymi antygenami krwinek czerwonych) i, będącą jej następstwem, chorobą hemolityczną. Wskazaniem może być także niedokrwistość innego pochodzenia, np. w przebiegu infekcji parwowirusem B19.



Rycina 1. Pomiar maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu (MCA PSV – middle cerebral artery peak systolic velocity)

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII WEWNĄTRZMACICZNEJ

Diagnostyka polega na wykonywaniu u zimmunizowanych pacjentek dopplerowskiej oceny maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu płodu (MCA PSV – middle cerebral artery peak systolic velocity), począwszy od 18 tygodnia ciąży. Aby pomiar był diagnostyczny, niezbędne jest przestrzeganie następujących wymogów technicznych: kąt insonacji możliwie najbliższy zeru, bramka dopplerowska 1–2 mm umieszczona blisko koła tętniczego Willisa oraz jak najmniejszy ucisk głowicą na główkę płodu (ryc. 1). Nieprawidłowe wartości,

tj. $\geq 1,5$ MoM (wielokrotność mediany), są wskazaniem do wdrożenia leczenia in utero w przypadku płodów niedojrzałych do życia pozamacicznego. Wyjątkiem, w którym można pominąć proces diagnostyczny, jest immunologiczny obrzęk płodu. W takim przypadku należy niezwłocznie przystąpić do leczenia.

TECHNIKA ZABIEGU

Złotym standardem leczenia ciężkiej niedokrwistości płodu (najczęściej w przebiegu konfliktu serologicznego) i choroby hemolitycznej płodu jest obecnie przetaczanie krwi do naczyń pępowinowych lub – w określonych przypadkach – do naczyń wewnątrzpłodowych.

Najdogodniejszym miejscem nakłucia naczynia pępowinowego jest przyczep łożyskowy pępowiny, ponieważ to ustabilizowana struktura, niezmieniająca położenia w wyniku ruchów płodu ani pod naporem igły punkcyjnej. W zależności od lokalizacji łożyska wybiera się jeden z dwóch wariantów technicznych tego zabiegu: w przypadku umiejscowienia łożyska na przedniej ścianie macicy – transfuzję przezłożyskową lub przy umiejscowieniu łożyska w dnie albo na tylnej ścianie macicy – transfuzję przezowodniową.

Na początku zabiegu, bezpośrednio po wprowadzeniu do światła naczynia igły punkcyjnej, konieczne jest pobranie próbki krwi płodu w celu oznaczenia stężenia hemoglobiny. Należy to zrobić na miejscu, przy użyciu podręcznego analizatora. Badanie to umożliwia potwierdzenie rozpoznania ciężkiej niedokrwistości (stężenie Hb niższe od średniej należnej dla danego wieku ciążowego o co najmniej 3,0 g/dl), a następnie pozwala precyzyjnie określić objętość krwi, która powinna zostać przetoczona w trakcie zabiegu.

Do transfuzji stosuje się koncentrat krwinek czerwonych grupy 0 Rh(–) Kell(–) w przypadku immunizacji antygenem RhD. W razie immunizacji innego typu krwinki muszą być pozbawione antygeny docelowego dla zidentyfikowanych wcześniej przeciwciał odpornościowych. Przed zabiegiem krew do transfuzji trzeba poddać napromienianiu, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD – graft-versus-host disease), a także filtracji, co z kolei zmniejsza ryzyko przeniesienia do płodu różnego rodzaju zanieczyszczeń – w tym biologicznych.

Transfuzja przezłożyskowa

To najprostsza technicznie forma zabiegu, a w konsekwencji obarczona najmniejszym ryzykiem powikłań. W transfuzji przezłożyskowej igłę punkcyjną wprowadza się do naczynia pępowinowego od strony łożyska, nie wnikając do jamy owodni. Jest to więc zabieg całkowicie pozaowodniowy i dzięki



Rycina 2. Transfuzja przezłożyskowa w przypadku lokalizacji łożyska na przedniej ścianie macicy. Strzałka wskazuje na igłę znajdującą się w łożysku, tuż przed nakłuciem przyczepu łożyskowego pępowiny



Rycina 3. Transfuzja przezłożyskowa w przypadku lokalizacji łożyska na przedniej ścianie macicy. Strzałka wskazuje hiperechogeny koniec igły znajdujący się w żyłę pępkowej przyczepu łożyskowego pępowiny

temu pozbawiony ryzyka krwawienia z nakłutego naczynia. Jego niekorzystnym efektem może być jednak większy przeciek płodowo-matczyny i związane z nim ryzyko immunizacji lub hiperimmunizacji (ryc. 2,3).

Transfuzja przewodniowa

W przypadku mniej korzystnej lokalizacji łożyska (ściana tylna lub dno macicy) najdogodniejszym miejscem nakłucia naczynia pępowinowego jest również przyczep łożyskowy pępowiny, jednak igła punkcyjna wnika do jego światła od strony jamy owodni. Z tego powodu po jej usunięciu praktycznie nieuniknione jest różnego stopnia krwawienie doowodniowe (ryc. 4).

Nakłucie naczynia pępowinowego w wolnej pętli

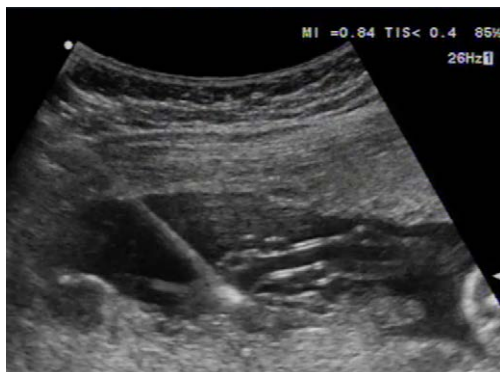
Jeżeli przyczep łożyskowy pępowiny jest niedostępny (np. zasłonięty przez którąś ze struktur anatomicznych płodu), rozwiązaniem stanowi nakłucie naczynia pępowinowego w wolnej pętli. Zabieg tego typu jest znacznie trudniejszy technicznie, albowiem pętla przemieszcza się swobodnie w płynie owodniowym, zmienia położenie w następstwie ruchów płodu, a także przesuwają się pod naporem igły punkcyjnej. Skuteczne nakłucie wolnej pętli jest możliwe przy wykonaniu zdecydowanego ruchu igłą w kierunku naczynia lub też przy delikatnym przesunięciu pętli pępowiny w stronę którejś z ustabilizowanych struktur (ściana macicy, łożysko, tułów płodu), a na kolejnym etapie – powolnym wprowadzeniu igły do światła naczynia.

Transfuzja do wewnątrzwątrobowego odcinka żyły pępowinowej

W wybranych przypadkach możliwe jest także nakłuwanie naczyń wewnątrzpłodowych. Najczęściej w tym celu wykorzystuje się przebiegające w wątrobie naczynie będące przedłużeniem żyły pępowinowej – anatomicznie jest to część pępowinowa lewej gałęzi żyły wrotnej. Ponieważ naczynie to jest otoczone spoistą tkanką wątroby, praktycznie nie obserwuje się krwawienia z miejsca nakłucia. Tego typu zabieg wymaga wcześniejszego zwiotczenia płodu (ryc. 5).

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI W TRAKCIE ZABIEGU

W przypadku transfuzji dopępowinowych preferowanym do nakłucia naczyniem jest żyła, która po pierwsze ma większą średnicę niż tętnica, a po drugie jej ściana, w przeciwieństwie do tętnicy, jest właściwie pozbawiona włókien przywspółczulnych, których podrażnienie może prowa-



Rycina 4. Transfuzja przewodniowa w przypadku lokalizacji łożyska na tylnej ścianie macicy. Widoczny hiperechogeny koniec igły znajdujący się w żyłe pępowinowej przyczepu łożyskowego pępowiny



Rycina 5. Transfuzja do wewnątrzwątrobowego odcinka żyły pępowinowej (anatomicznie część pępowinowa lewej gałęzi żyły wrotnej). Strzałka wskazuje koniec igły w świetle naczynia w czasie transfuzji dopłodowej

dzić do odruchowej bradykardii, a nawet do zatrzymania czynności serca płodu w mechanizmie odruchowym.

Objętość krwi przetaczanej w czasie transfuzji zależy przede wszystkim od wieku ciążowego, bezpośrednio rzutującego na pojemność łożyska naczyniowego. Kolejnymi czynnikami są stopień niedokrwistości płodu oraz parametry hematologiczne przetaczanej krwi.

Do najpoważniejszych powikłań kordocentezy terapeutycznej (transfuzja wewnątrzmaciczna) należą:

- przeciążenie objętościowe układu krążenia w następstwie przetoczenia zbyt dużej objętości krwi
- okluzja naczyń pępowinowego w następstwie podania krwi pozanaczyniowo – do galarety Wharтона.

W trakcie zabiegu konieczne jest okresowe monitorowanie czynności serca płodu, co w najprostszy sposób można osiągnąć za pomocą dopplera.

Wymogi techniczne dotyczące transfuzji wewnątrzmacicznych odnoszą się również do zabiegów diagnostycznych (kordocenteza diagnostyczna) – rzadko jednak w tym celu wykonuje się nakłucie naczyń wewnątrzpłodowych.

Monitorowanie po zabiegu

Bezpośrednio po zabiegu, jak również przez kilka godzin od jego ukończenia, wskazane jest okresowe osłuchiwanie czynności serca płodu. Nie rekomenduje się zbyt wczesnego (do 4–6 godzin po zabiegu) wykonywania zapisów kardiokardiograficznych, gdyż z założenia będą one nieprawidłowe. Wiąże się to z działaniem leków zwiotczających i znieczulających podawanych do krążenia płodowego przed zabiegiem i w jego trakcie. Powodują one nie tylko całkowite zniesienie ruchów płodu, ale też kilkugodzinne utrzymywanie się milczącej oscylacji w zapisie KTG. Nie może to jednak wpływać na podejmowanie w takiej sytuacji decyzji terapeutycznych. Monitorowanie kardiokardiograficzne wskazane jest jedynie w przypadku wysłuchania bradykardii, ciężkiej tachykardii lub wystąpienia czynności skurczowej macicy.

Zalecane piśmiennictwo

1. Bernaschek G, Yildiz A, Kolankaya A, et al. Complications of cordocentesis in high-risk pregnancies: effects on fetal loss or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1995;15(11):995–1000.
2. Bousquet F, Segondy M, Faure JM, et al. B19 parvovirus-induced fetal hydrops: good outcome after intrauterine blood transfusion at 18 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2000;15(3):132–3.
3. Deka D, Dadhwal V, Sharma AK, et al. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(5):967–73.
4. Green GH. William Liley and fetal transfusion: a perspective in fetal medicine. *Fetal Ther* 1986;1(1):18–22.
5. Hellmund A, Geipel A, Berg C, et al. Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(2):129–37.
6. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):24–8.
7. Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, et al. Performance of middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of fetal anemia in untransfused and transfused fetuses: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; doi:10.1002/uog.20273 [Epub ahead of print].
8. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355(2):156–64.
9. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N et al. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001 [Epub ahead of print].
10. Rodeck CH, Nicolini U. Fetal blood sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;28(2):85–9.
11. Sarno AP, Jr, Wilson RD. Fetal cardiocentesis: a review of indications, risks, applications and technique. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(3):237–44.
12. Soothill P. Intrauterine blood transfusion for non-immune hydrops fetalis due to parvovirus B19 infection. *Lancet* 1990;336(8707):121–2.

13. Vanspranghels R, Houfflin-Debargeet V, Vaast's P, et al. Does an intrauterine exchange transfusion improve the fetal prognosis in parvovirus infection cases? *Transfusion* 2019;59(1):185–190.
14. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. *Fetal Diagn Ther* 1996;11(3):169–75.
15. Wielgos M, Rokicki T, Wiczyńska-Zajac A et al. [Feto-maternal immunization and fetal hemolytic disease: invasive diagnostics and therapy in the Warsaw center of serological collision in years 1992–1999]. *Ginekol Pol* 2000;71(6):524–31.

