

Patologie układu moczowego płodu

Uropatie zaporowe

JUSTYNA WOJTERA, ANNA PIASECZNA-PIOTROWSKA, MAREK PIETRYGA, KRZYSZTOF SZAFLIK

WPROWADZENIE

Wady wrodzone nerek i dróg moczowych są zróżnicowaną grupą patologii o różnorodnym obrazie klinicznym i bardzo różnym rokowaniu. Stanowią one około 20% nieprawidłowości anatomicznych diagnozowanych prenatalnie¹ i występują u 1 na 500 żywo urodzonych dzieci.

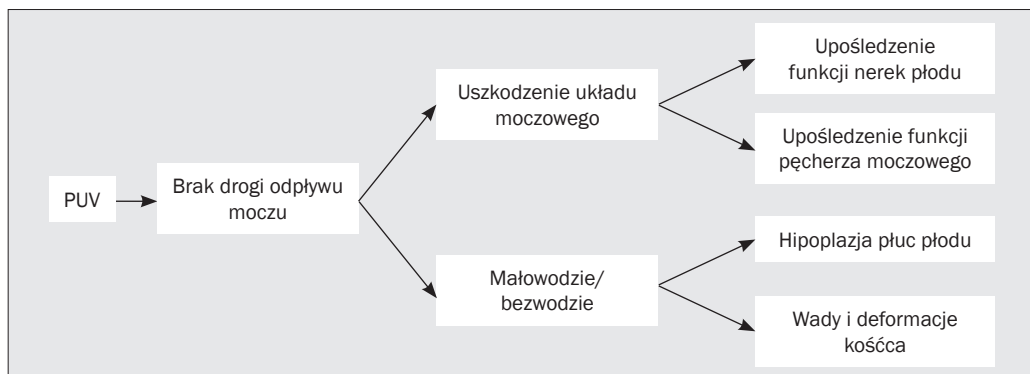
Większość z tych wad to uropatie zaporowe, obejmujące anomalie układu moczowego, w których przeszkoda anatomiczna bądź czynnościowa utrudnia odpływ moczu i powoduje jego zastój w drogach moczowych. Uropatie zaporowe występują z częstością 2,2/10 000 urodzeń. W skrajnych przypadkach gromadzący się mocz powoduje uszkodzenie dróg moczowych, upośledzenie czynności nerek i ich niewydolność².

Ogromny postęp, jaki dokonał się w ostatnim dziesięcioleciu w ultrasonografii (wysoka jakość sprzętu, dostępność, nowe techniki), wzrost poziomu wiedzy i doświadczenia osób wykonujących badania oraz wprowadzenie wytycznych dotyczących częstotliwości i standardu badania USG ciężarnych przyczyniły się do zwiększenia wykrywalności wad wrodzonych u płodów^{3,4}. Już w 1990 r. w dużych badaniach europejskich i amerykańskich zaobserwowano, że podczas ciąży wysokiego ryzyka u kobiety wykonuje się USG średnio 4,2 razy, jednocześnie w badaniu USG udaje się wykryć 88,5% anomalii układu moczowego⁵⁻⁷.

PATOFIZJOLOGIA

W uropatii zaporowej pierwotnie niewielka wada może mieć wiele następstw zagrażających zdrowiu i życiu płodu i noworodka (ryc. 1). W okresie płodowym zastój moczu w drogach moczowych prowadzi do:

- upośledzenia funkcji pęcherza moczowego (zaburzenie opróżniania, nietrzymanie moczu, konieczność cewnikowania, nawracające infekcje dróg moczowych)
- uszkodzenia nerek aż do ich schyłkowej niewydolności (u 50% dzieci, które przeżyją okres noworodkowy, rozwinię się niewydolność nerek⁸)
- małowodzia, które może spowodować obumarcie wewnątrzmaciczne płodu lub zgon noworodka na skutek hipoplazji płuc⁹
- deformacji kośćca – długotrwała wymuszona pozycja i towarzyszący ucisk związany z małowodziem często skutkują powstaniem stopy końsko-szpotawej, przykurczów, wad postawy oraz deformacji twarzy płodu i noworodka.



Rycina 1. Kaskada patologii w uropatii zaporowej

PRZYCZYNY UROPATII ZAPOROWEJ

Wady układu moczowego z towarzyszącym zastojem to niejednorodna grupa anomalii o zróżnicowanych przyczynach i rokowaniu¹⁰. Ze względu na lokalizację przeszkody w odpływie moczu można je podzielić na wady:

- nadpęcherzowe (torbielowatość nerek, wodonercze wrodzone, moczowód olbrzymi przeszkodowy, zdwojenie górnych dróg moczowych itp.)
- podpęcherzowe (zastawki cewki tylnej, ureterocele, atrezja bądź zwężenie cewki moczowej itp.).

Objawy zastój moczu w drogach moczowych mogą współistnieć z innymi ciężkimi wielonarządowymi zaburzeniami, takimi jak:

- zespół suszonej śliwki – rzadki zespół wad wrodzonych, na który składają się: częściowe lub całkowite niewykształcenie mięśni brzucha, wnetrostwo i wady układu moczowego
- zespół Berdona (MMIHS – megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome) – rzadki, genetycznie uwarunkowany zespół, dziedziczony autosomalnie recesywnie, cechujący się zaburzeniami perystaltyki przewodu pokarmowego (poszerzenie pętli jelit, microcolon) oraz zaburzeniami opróżniania pęcherza moczowego (pęcherz olbrzymi)
- wrodzona cewka moczowa olbrzymia (congenital megalourethra) – bardzo rzadka przyczyna czynnościowego zastój moczu w drogach moczowych. Wada polega na częściowym lub całkowitym niewykształceniu ciała gąbczastego i ciał jamistych prącia. W obrazie ultrasonograficznym oprócz istotnego powiększenia pęcherza moczowego występuje znaczne poszerzenie cewki moczowej w części gąbczastej oraz brak innych tkanek prącia. Nieprawidłowość często współistnieje z innymi wadami wrodzonymi, co skutkuje wysoką umieralnością płodów i noworodków oraz jest czynnikiem ryzyka zaburzeń oddawania moczu, erekcji i ejakulacji¹¹
- zespół regresji kaudalnej – bardzo rzadka nieprawidłowość związana z częściowym wykształceniem lub brakiem odcinka krzyżowego kręgosłupa, olbrzymim pęcherzem moczowym oraz deformacją kończyn
- wycinowanie pęcherza moczowego, zespół celosomii dolnej
- kloaka (przetrwalił stek), należąca do najpoważniejszych malformacji odbytniczo-odbytowych u dziewczynek.

Zastój moczu (ze wszystkimi konsekwencjami) może być jednostronny bądź obustronny, z czego wynika kolejny podział uropatii – na jedno- lub obustronne.

Uropatia zaporowa obustronna najczęściej wiąże się z istnieniem anatomicznej bądź czynnościowej

przeszkody podpęcherzowej. W 80% przypadków jest to wada izolowana¹². Częściej dotyczy ona płodów płci męskiej i najczęściej jej przyczyną są zastawki cewki tylnej (64%). Rzadziej bywa wynikiem atrezji bądź zwężenia cewki moczowej (17%), czy też zespołu suszonej śliwki. U płodów płci żeńskiej uropatia zaporowa podpęcherzowa występuje znacznie rzadziej i może być następstwem atrezji cewki moczowej lub współistnieć ze złożonymi wadami układu moczowo-płciowego, malformacjami odbytu i odbytnicy, a także z nieprawidłowościami genetycznymi¹²⁻¹⁵.

W przypadku jednostronnego zastoju w drogach moczowych rzadziej dochodzi do groźnych dla życia powikłań. Obecność drugiej, prawidłowo działającej nerki zapewnia zwykle w życiu płodowym produkcję moczu wystarczającą do utrzymania prawidłowej ilości płynu owodniowego. Należy jednak pamiętać, że długotrwały zastój może upośledzać funkcję nerki po stronie występującej wady.

W badaniu na owczych zarodkach obserwowano zmiany w nerkach na skutek jatrogenie wytworzonego wodonercza (nerki większe, ale mniej mięjsze, torbiele, włóknienie, mniej kłębuszków nerkowych). W grupie, w której zastój usunięto, zmiany były mniej nasilone¹⁶.

W piśmiennictwie nie ma jednoznacznych wytycznych co do stosowania terapii prenatalnej u płodów z jednostronnym wodonerczem. Niektóre badania wskazują, że bywa ona zbyt agresywna i nie przynosi efektów. Dotyczy to także postępowania postnatalnego: w przypadku noworodków z wodonerczem w pierwszych tygodniach życia przyjmuje się pozycję wyczekującą/obserwacyjną, a operację przeprowadza się tylko przy narastaniu cech uszkodzenia mięjszu nerkowego.

Spółród przyczyn uropatii zaporowych – ze względu na częstość występowania, poważne konsekwencje mogące prowadzić do dysplazji nerek, zastoju moczu w górnych drogach moczowych, odpływów pęcherzowo-moczowodowych i dysfunkcji pęcherza moczowego – szerzej omówiona zostanie wada, jaką są zastawki cewki tylnej. Zastawki te są nieprawidłowym fałdem lub fałdami błony śluzowej na pograniczu części sterczowej cewki moczowej i zwieracza zewnętrznego cewki. Obecność zastawek cewki tylnej wpływa na cały układ moczowy powyżej ich lokalizacji. Dochodzi do:

- hipertrofii i hiperplazji mięjsnia wypieracza pęcherza moczowego z rozrostem tkanki łącznej
- poszerzenia szyi pęcherza i cewki powyżej przeszkody
- poszerzenia światła i pogrubienia ściany moczowodów z zaburzeniem ich propulsji
- uszkodzenia nerek jako efektu zastoju moczu oraz efektu pierwotnego zaburzenia ich rozwoju
- małowodzia jako następstwa upośledzenia diurezy, co prowadzi do niedorozwoju płuc i patologii kończyn.

W celu dekompresji układu moczowego, ograniczenia hipoplazji układu oddechowego i uniknięcia deformacji kończyn podejmuje się terapię w okresie prenatalnym, polegającą na wytworzeniu przetoki pęcherzowo-owodniowej w trakcie zabiegu fetoskopowego.

PRAWIDŁOWY OBRAZ ULTRASONOGRAFICZNY DRÓG MOCZOWYCH

Pęcherz moczowy jest otoczony dwiema tętnicami, opróżnia się podczas badania, a grubość jego ściany nie przekracza 3 mm.

Wymiar przednio-tylny miedniczki nerkowej w przekroju poprzecznym nie powinien przekraczać 4 mm przed 32 t.c. i 7 mm po 33 t.c. Stosunek obwodu nerki do obwodu brzucha zdrowego płodu wynosi 0,27-0,3, a moczowody w warunkach prawidłowych nie są widoczne w badaniu ultrasonograficznym¹⁷.

Dodatkowym markerem funkcji układu moczowego jest prawidłowa ilość płynu owodniowego oceniana jako indeks płynu owodniowego (AFI – amniotic fluid index) lub maksymalna kieszonka płynu owodniowego (MVP – maximal vertical pocket)¹⁸⁻²¹.

Badanie USG w 11–13,6 t.c.

Wstępnej oceny układu moczowego dokonuje się już podczas badania w I trymestrze ciąży. Podczas oceny anatomii płodu zgodnie z rekomendacjami Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego należy uwidocznić pęcherz moczowy (ryc. 2). W przypadku braku jego obrazu można podejrzewać agenezję nerek. Pęcherz moczowy w swoim największym wymiarze na tym etapie ciąży nie powinien przekraczać 7 mm.

Duże powiększenie pęcherza moczowego (>15 mm) rzadziej ustępuje samoistnie, ale też rzadziej wiąże się z aberracjami chromosomowymi (10%)²². U płodów płci żeńskiej z nieprawidłowościami układu moczowego aberracje chromosomowe występują ponaddwukrotnie częściej niż u płodów płci męskiej¹⁴. W tej grupie również częściej obserwuje się współistnienie innych wad o podłożu niegenetycznym, w tym złożonych wad układu moczowo-płciowego¹⁵.

Badanie w 18–22 t.c.

W tym okresie ciąży, podobnie jak w kolejnych, w obrazie USG należy ocenić:

- objętość płynu owodniowego
- pęcherz moczowy i jego wielkość
- wielkość, zarysy, położenie i echogeniczność nerek. Przy poszerzeniu miedniczki nerkowej lub moczowodu trzeba określić jego stopień – wymiary i umiejscowienie. W ocenie budowy nerek należy zwrócić uwagę na ich echogeniczność oraz wykluczyć występowanie torbieli.

Wady nerek i dróg moczowych wiążą się ze zwiększonym ryzykiem aberracji chromosomowych. Po stwierdzeniu wad układu moczowego należy wykonać dalsze badania pod kątem współistnienia innych wad czy też zespołu wad.

ROZPOZNANIE PODPĘCHERZOWEJ UROPATII ZAPOROWEJ

Do oceny stopnia zastoju (tab. 1) można się posłużyć skalą wodonercza opracowaną przez Towarzystwo Urologii Płodu (tab. 2), czy też starszą klasyfikacją na podstawie wymiaru przednio-tylnego miedniczki nerkowej według Grignona i wsp. (tab. 3).



Rycina 2. Megabladder i małowodzie w I trymestrze ciąży

Tabela 1. Stopień zastoju na podstawie wymiaru przednio-tylnego (AP – anterior-posterior) miedniczki nerkowej²³

Stopień zastoju	Wymiar AP	
	II trymestr [mm]	III trymestr [mm]
Łagodny	4–7	4–9
Umiarkowany	7–10	9–15
Duży	>10	>15

Tabela 2. Stopień wodonercza według Towarzystwa Urologii Płodu²⁴

Stopień wodonercza	Szerokość układu kielichowo-miedniczkowego (UKM)	Grubość mięszu nerki
0	Niezmieniona	Prawidłowa
I	Łagodne poszerzenie	Prawidłowa
II	Umiarkowane poszerzenie, nieprzekraczające granicy nerki	Prawidłowa
III	Poszerzenie miedniczki przekraczające obrys nerki, brak poszerzenia kielichów	Prawidłowa
IV	Duże poszerzenie miedniczki i kielichów	Cienka

Tabela 3. Stopień wodonercza według Grignona i wsp.²⁵

Stopień wodonercza	Wymiar AP miedniczki nerkowej	
I	<10 mm	Norma
II	10–15 mm	Wodonercze niewielkiego stopnia
III	>15 mm	Umiarkowane wodonercze
IV	>15 mm + poszerzenie kielichów	Wodonercze
V	>15 mm + poszerzenie kielichów + zanik kory	Dużego stopnia wodonercze

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym w latach 2009–2015 na dużej grupie pacjentów z wodonerczem wrodzonym (n = 401) porównano naturalny przebieg choroby w zależności od stopnia wodonercza (ryc. 3,4) ocenionego według skali Towarzystwa Urologii Płodu oraz według Grignona. Zaobserwowano zależność naturalnego przebiegu choroby od stopnia wady. Jak wynika z badań, bez względu na rodzaj zastosowanej skali mniej nasilone wodonercze wykazywało w większym odsetku przypadków tendencję do samoistnego ustępowania w pierwszych trzech latach życia dziecka²⁶.

Ultrasonografia pozwala na zdiagnozowanie podpęcherzowej uropatii zaporowej (LUTO – lower urinary tract obstruction) z czułością 95% i specyficznością 80%. Jednoznaczne ustalenie przyczyny utrudnienia odpływu moczu wyłącznie z użyciem ultrasonografii jest jednak bardzo trudne, jeśli nie niemożliwe²⁷.

Objaw tzw. dziurki od klucza, powstający na skutek poszerzenia cewki tylnej proksymalnie do przeszkody, ma dużą czułość, ale niską specyficzność w rozpoznawaniu zastawki cewki tylnej²⁸.



Rycina 3. Stopień II wodonercza



Rycina 4. Stopień III wodonercza

W uropatii zaporowej będącej następstwem obecności zastawek cewki tylnej w USG stwierdza się charakterystyczne objawy:

- powiększenie pęcherza moczowego
- zastój w moczowodach
- wodonercze różnego stopnia
- zaburzenia ilości płynu owodniowego.

Odnosnie do innych markerów zastawki cewki tylnej, takich jak powiększenie pęcherza i pogrubienie jego ściany, wyniki badań są sprzeczne. Według badań Abbot²⁹ i Maizelsa³⁰ występowały one w wielu patologiach układu moczowego. Montemarano opisuje je jako cechy specyficzne dla zastawki cewki tylnej³¹. W innych publikacjach pojawiają się opinie, że ultrasonograficzne markery zastawki cewki tylnej i atrezji cewki moczowej są takie same³².

Niektóre konfiguracje objawów stwierdzanych prenatalnie mogą sugerować określone patologie:

- współistnienie małowodzia, pogrubienia ściany pęcherza moczowego, poszerzenia proksymalnej części cewki moczowej – zastawka cewki tylnej
- obecność przetrwalego moczownika – zespół suszonej śliwki
- izolowane powiększenie pęcherza moczowego z zastojem w miedniczkach nerkowych – refluks pęcherzowo-moczowodowy, utrudnienie na drodze odpływu z moczowodu do pęcherza, MMIHS.

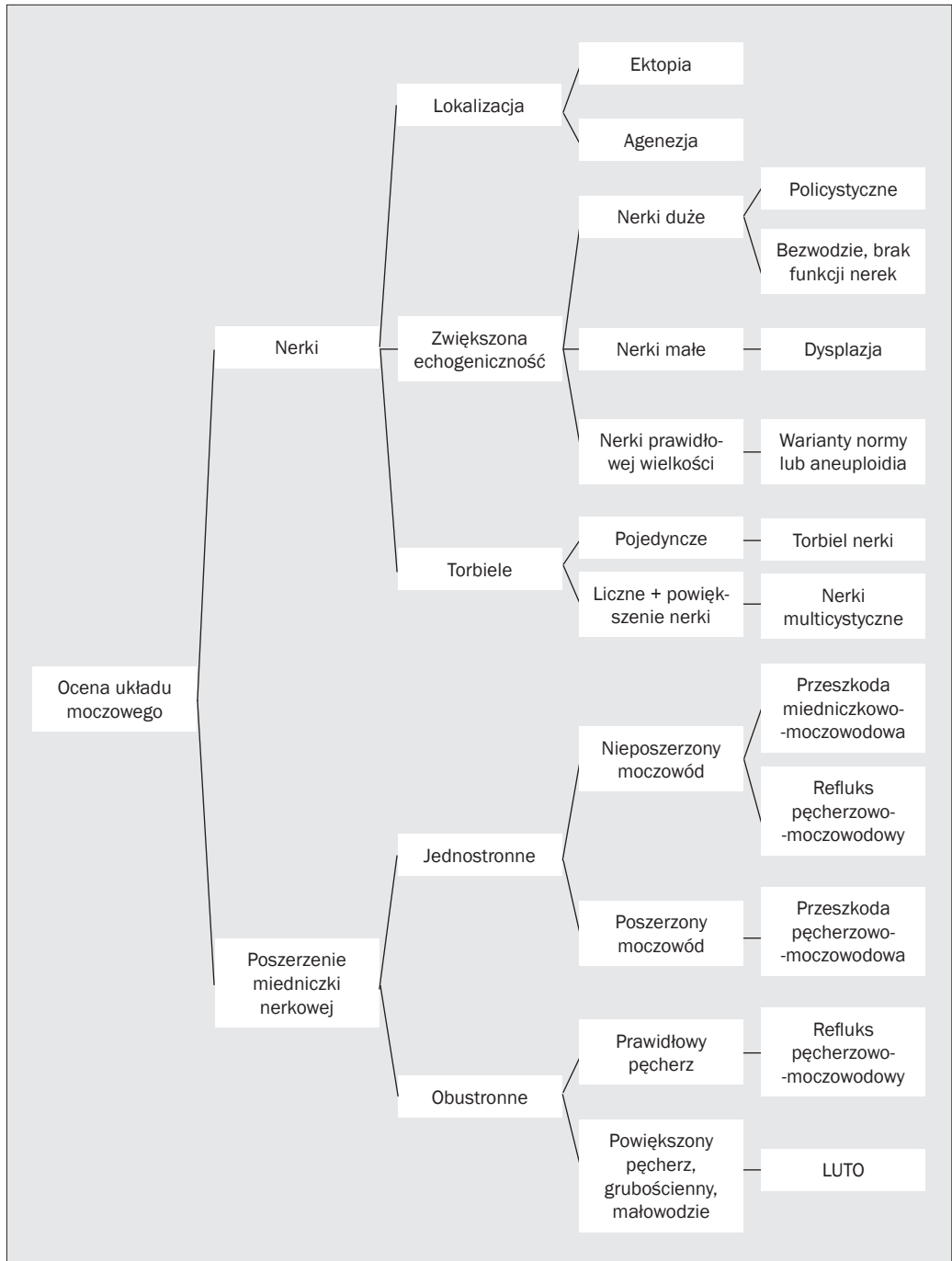
Rzadkim objawem uropatii zaporowej u płodu jest wodobrzusze. Powstaje ono na skutek samoistnego pęknięcia pęcherza moczowego³³ lub ma pochodzenie jatrogenne³⁴.

DIAGNOSTYKA UROPATII

Diagnostyka ultrasonograficzna

Przed rozpoczęciem procedur inwazyjnych należy przeprowadzić wstępną ocenę ultrasonograficzną dotyczącą potencjalnej funkcji nerek (ryc. 5):

- według metaanalizy, w której opisano 215 ciąż, występuje korelacja między małowodziem i echoskładem kory nerek a prognozą dotyczącą przyszłej funkcji nerek płodu^{35,36}
- w dużym prospektywnym badaniu wykazano korelację między wczesnym wystąpieniem małowodzia (poniżej <26 tygodnia ciąży) oraz wielkością pęcherza w badaniu w 20 tygodniu ciąży (powyżej >5,4 cm³) a złym rokowaniem dotyczącym przeżycia płodów bez terapii³⁷
- istnieją także doniesienia o możliwości oceny nerek na podstawie ich ukrwienia obserwowanego w trójwymiarowym badaniu USG z użyciem power dopplera. W grupie 23 płodów z zastojem



Rycina 5. Różnicowanie wad układu moczowego na podstawie obrazu ultrasonograficznego. Opracowano na podstawie: Ultrasound of congenital fetal anomalies. Differential diagnosis and prognostic indicators

Tabela 4. Grupy ryzyka w badaniu prenatalnym – do kwalifikacji do grupy wysokiego ryzyka wystarczy stwierdzenie jednej z wymienionych nieprawidłowości³⁹

Grupa niskiego ryzyka		Grupa wysokiego ryzyka	
AP 4–6 mm <27 t.c.	AP 7–9 mm >27 t.c.	AP 7–9 mm <27 t.c.	AP ≥10 mm >27 t.c.
Brak poszerzenia lub poszerzenie kielichów centralnych		Poszerzenie obwodowych kielichów	
Prawidłowa echogeniczność miąższu nerki		Prawidłowa echogeniczność miąższu nerki	
Prawidłowa grubość miąższu nerki		Nieprawidłowa grubość miąższu nerki	
Prawidłowe moczowody		Nieprawidłowe moczowody	
Prawidłowy pęcherz		Nieprawidłowy pęcherz	
Brak niewyjaśnionego małowodzia		Niewyjaśnione małowodzie	

w drogach moczowych (badanie z grupą kontrolną liczącą 73 pacjentki) stwierdzono korelację między stopniem ukrwienia nerek a ich przyszłą wydolnością³⁸.

W wielu przypadkach stwierdzone prenatalnie poszerzenie dróg moczowych ma charakter przemijający. Istotnym czynnikiem jest wytypowanie grupy płodów, które ze względu na duże ryzyko rozwoju groźnych dla zdrowia i życia powikłań tej patologii powinny być postnatalnie monitorowane/leczone oraz mogą odnieść korzyść z terapii prenatalnej.

Próbie opracowania rekomendacji dotyczących postępowania z płodem z prenatalnym rozpoznaniem poszerzenia dróg moczowych podjęto na spotkaniu, które odbyło się w 2014 r. w Maryland w USA. Na podstawie badań oraz opinii ekspertów ustalono system klasyfikacji stopnia zastoju oparty na wymiarach zastoju (wymiar AP i zastój w kielichach), ocenie kory nerkowej, budowy pęcherza oraz moczowodów (tab. 4).

Diagnostyka biochemiczna

Mocz płodu powstaje dzięki filtracji osocza w kłębuszkach nerkowych, a następnie – resorpcji zwrotnej jonów w kanalikach proksymalnych. Fizjologicznie jest on więc hipotoniczny. Na skutek uszkodzenia funkcji nerek mocz staje się bardziej zagęszczony. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o znaczeniu poszczególnych składników moczu jako markerów rokowniczych (tab. 5). Według Glicka i wsp.⁴⁰ do określenia rokowania przydatne są parametry biochemiczne moczu pozyskanego z nakłucia.

Przydatnym markerem jest również β_2 -mikroglobulina. Szczególne ważne wydają się seryjne oznaczenia tego markera⁴¹, zwłaszcza w surowicy płodu. Ze względu na dużą inwazyjność badanie to nie ma szerszego zastosowania⁴².

W retrospektywnym badaniu obejmującym grupę 14 pacjentek z obustronną uropatią zaporową z towarzyszącym wodobrzuszem (potwierdzone wodobrzusze pochodzące z wady układu moczowego – całkowite stężenie białka <10 g/l) zbadano stężenie β_2 -mikroglobuliny we krwi płodu oraz w płynie z jego jamy otrzewnowej. Ustalono istotną statystycznie korelację między stężeniem markera we krwi a jego stężeniem w płynie jamy otrzewnowej. Jednocześnie we wszystkich przypadkach ($n = 4$), w których stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy było małe (<5 mg/l), stwierdzono po porodzie zachowaną funkcję nerek. Przy niekorzystnym dużym stężeniu markera w surowicy w 80% uzyskano niekorzystny efekt, jeśli chodzi o funkcję nerek⁴³.

Z kolei w badaniu na 27 płodach wykazano odwrotną korelację między stężeniem β_2 -mikroglobuliny w surowicy płodu a uszkodzeniem struktury nerek na podstawie oceny histopatologicznej⁴².

Oznaczanie kreatyniny w moczu płodu nie ma dużego znaczenia prognostycznego⁴⁴.

Tabela 5. Wskaźniki prognostyczne w płodowej uropatii zaporowej⁴⁰

Złe rokowanie	Dobre rokowanie
Obniżone wydzielanie moczu <2 ml/h	Wydzielanie moczu ≥2 ml/h
Mocz izotoniczny	Mocz hipotoniczny
Osmolarność >210 mOsm	Osmolarność <210 mOsm
Sód >90 mEq/ml	Sód <100 mEq/ml
Chlorki >90 mEq/ml	Chlorki <90 mEq/ml
Dysplazja torbielowata	

Istnieją wstępne doniesienia na temat nowych markerów, które mogą odegrać rolę w diagnostyce uropatii zaporowej. Badanie przeprowadzone na owczych zarodkach wykazało istotną statystycznie różnicę w profilu metaloproteinaz między grupą z uropatią zaporową i bez niej⁴⁵. Trwają również badania nad profilem peptydów w moczu płodu korelującym z dobrym bądź złym rokowaniem⁴⁶.

Możliwe jest również badanie biopsjatu nerki płodu, jednak nie są to badania szeroko wykonywane ze względu na inwazyjny charakter^{47,48}.

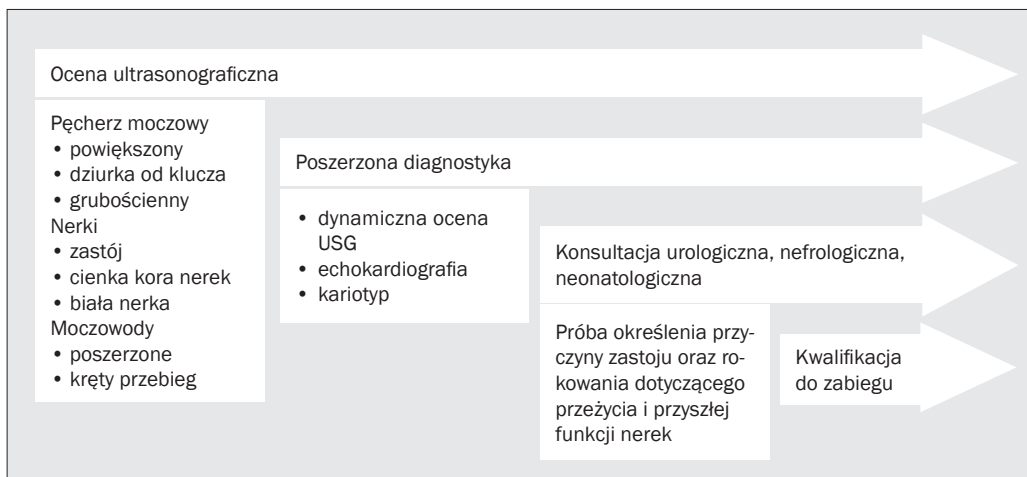
POSTĘPOWANIE INWAZYJNE W UROPATII ZAPOROWEJ

Kwalifikacja do zabiegu

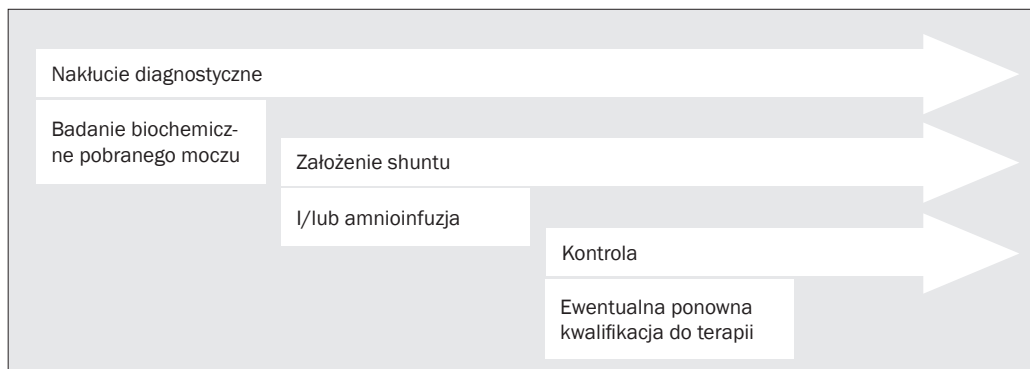
Ze względu na zróżnicowane nasilenie zastoju, różny czas jego trwania, a w konsekwencji odmienny wyjściowy stopień uszkodzenia ważnych dla życia narządów i układów (ze szczególnym uwzględnieniem nerek), kluczową rolę w terapii in utero odgrywa właściwa kwalifikacja do zabiegu. Do leczenia powinny być kwalifikowane płody, kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko terapii.

Na tym etapie kluczowa jest ocena ultrasonograficzna, w której należy położyć szczególny nacisk zarówno na nasilenie wady, jak i wykluczenie innych nieprawidłowości. Ważna jest również współpraca specjalisty z zakresu terapii płodu z neonatologiem oraz urologiem i nefrologiem dziecięcym (ryc. 6).

Badania sugerują, że pewne cechy ultrasonograficzne, takie jak małowodzie, współistnienie torbieli czy zwiększona echogeniczność nerek, wiążą się z gorszym rokowaniem co do funkcji nerek, zwłaszcza w przypadku wczesnego ujawnienia się wady⁴⁹.



Rycina 6. Etapy kwalifikacji do terapii wewnątrzmacicznej



Rycina 7. Etapy terapii wewnątrzmacicznej

Po wstępnej kwalifikacji pacjenta do leczenia jest kilka możliwości terapeutycznych: otwarta chirurgia, seryjne nakłucia pęcherza moczowego, implantacja shuntu pęcherzowo-owodniowego, cystoskopia. Najczęściej wybierane jest przezskórne założenie shuntu pod kontrolą ultrasonograficzną⁶.

Terapia wewnątrzmaciczna uropatii zaporowej to proces wieloetapowy (ryc. 7). Najpierw wykonuje się nakłucie diagnostyczne pęcherza moczowego. Otrzymany mocz jest oceniany biochemicznie, a o dalszym postępowaniu decyduje wynik badania. Na kolejnych etapach w zależności od potrzeb zakłada się shunt odbarczający i/lub przeprowadza amniotomię.

Nakłucie diagnostyczne

Punkcję diagnostyczną dróg moczowych przeprowadza się pod kontrolą ultrasonograficzną za pomocą cienkiej igły punkcyjnej (ryc. 8). Preferowanym miejscem nakłucia jest pęcherz moczowy, ale kiedy nie ma warunków, można pobrać próbkę moczu z miedniczki nerkowej lub moczowodu płodu. W czasie zabiegu istotne jest całkowite opróżnienie nakłuwanej przestrzeni płynowej. Pobrany mocz poddaje się badaniu biochemicznemu. Jego wynik pozwala ocenić przyszłą funkcję nerek płodu zgodnie z kryteriami według Glicka i wsp.⁴⁰.



Rycina 8. Nakłucie prognostyczne pęcherza moczowego

Pierwsza próbka moczu długo znajdującego się w pęcherzu moczowym może nie dawać wyniku adekwatnego do rzeczywistego uszkodzenia nerek. W przypadku niekorzystnego wyniku należy przeprowadzić kontrolę. W badaniu z lat 1987–1993 wykazano poprawę czułości i specyficzności badania moczu dzięki zwiększeniu liczby pomiarów⁵⁰.

Ponowne narastanie zastoju w drogach moczowych po odbarczeniu może pośrednio świadczyć o zachowanej funkcji wydzielniczej nerek.

Amnioinfuzja diagnostyczna i terapeutyczna

W przypadku małowodzia lub bezwodzia wykonuje się także amnioinfuzję. Zabieg ten może mieć charakter diagnostyczny (podanie płynu owodniowego w celu poprawy warunków badania ultrasonograficznego przy podejrzeniu innych nieprawidłowości budowy płodu, potwierdzenie bądź wykluczenie odpływania płynu owodniowego jako przyczyny bezwodzia) lub terapeutyczny (profilaktyka hipoplazji płuc płodu i zespołu ucisku pępowiny).

Shunt pęcherzowo-owodniowy

Jednorazowe odbarczenie pęcherza moczowego przy zachowanej funkcji nerek powoduje już po kilku dniach ponowne narastanie zastoju. Zapewnieniu długotrwałego odpływu z dróg moczowych do chwili porodu służy założenie shuntu pęcherzowo-owodniowego. Ma to zapobiec uszkodzeniu funkcji nerek płodu, jak również, poprzez utrzymanie prawidłowej ilości płynu owodniowego, stworzyć prawidłowe warunki do rozwoju płuc płodu (ryc. 9).

Według badań przeprowadzonych przez Nassr i wsp. implantacja shuntów poprawia przeżywalność noworodków⁵¹. Brak jednak dużych randomizowanych badań dających jednoznaczną odpowiedź na pytanie o wpływ terapii prenatalnej na zachowanie funkcji nerek. Randomizowane badanie PLUTO, które miało ostatecznie wyjaśnić, w jakim stopniu implantacja shuntów oddziałuje na przeżycie noworodków oraz funkcję nerek po urodzeniu, nie spełniło pokładanych w nim nadziei^{52,53}. Do badania tego zakwalifikowano jedynie 31 kobiet. U 16 z nich założono shunt pęcherzowo-owodniowy, natomiast pozostałe trafiły do grupy kontrolnej. U dwojga dzieci z grupy poddanej leczeniu przez 2 lata obserwowano dobrą wydzielniczą funkcję nerek, jednak ze względu na małą grupę badawczą nie można jednoznacznie potwierdzić skuteczności terapii in utero^{52,53}.



Rycina 9. Stan po implantacji shuntu pęcherzowo-owodniowego

Spośród kobiet, które nie zgodziły się na udział w randomizowanym badaniu PLUTO, 68 zdecydowało się terminować ciążę. Z grona pozostałych 45 ciężarnych 10 zdecydowało się na implantację VAS, a 35 na postępowanie zachowawcze. W grupie poddanej VAS obserwowano dwuletnie przeżycie w 2 przypadkach (jedno dziecko miało zachowaną prawidłową funkcję nerek). W grupie bez terapii 2 lata przeżyło 23 dzieci, z czego 13 z zachowaną funkcją nerek. Wyniki te mogą wynikać z faktu, że VAS wybierały pacjentki z wyjściowo gorszym rokowaniem⁵⁴.

W innym badaniu na 20 męskich płodach z LUTO z towarzyszącym małowodniem lub bezwodziem, u których zaimplantowano wewnątrzmacicznie shunt pęcherzowo-owodniowy, przeżycie wynosiło 91%. Zaobserwowano prawidłowy rozwój neurologiczny wszystkich dzieci (średni okres follow up to 5,83 roku). 1/3 z nich wymagała w tym czasie dializoterapii lub przeszczepienia nerek⁵⁵.

W badaniu z 2016 r. stwierdzono 6-miesięczne przeżycie po implantacji shuntu na poziomie 75%; 66% dzieci miało prawidłową funkcję nerek⁵⁶.

Na podstawie przeglądu systematycznego piśmiennictwa (badania prospektywne oraz retrospektywne, bez randomizacji) również zaobserwowano poprawę w zakresie przeżycia noworodków z LUTO, zwłaszcza w grupie o złym rokowaniu. Nie odnotowano za to poprawy w zakresie funkcji nerek płodu, jednak wynik nie był statystycznie istotny⁵⁷. Z kolei wcześniejsza metaanaliza tych samych autorów wykazała poprawę parametrów okołoporodowych po terapii wewnątrzmacicznej zarówno w grupie o dobrym, jak i złym rokowaniu⁵⁸.

Wyniki są obiecujące, jednak nadal brak dużego randomizowanego badania, które jednoznacznie określiłoby optymalną grupę docelową terapii.

Nowe techniki w terapii uropatii zaporowej

Wstępne doniesienia na temat zastosowania fetoskopii w uropatii zaporowej pojawiają się od wielu lat. Początkowo wykonywano fetoskopię w celu diagnostycznym (ryc. 10)⁵⁹. Z czasem zaczęto zakładać shanty pod kontrolą fetoskopową. Obecnie możliwa jest fetoskopowa koagulacja przeszkody podpęcherzowej²⁷. Na małej grupie ($n = 10$) wykazano skuteczność takiego postępowania w ureterocele – w 80% przypadków udało się uzyskać prawidłową ilość płynu owodniowego do końca ciąży, a noworodki nie wymagały leczenia⁶⁰.

W badaniu na 30 męskich płodach ze zdiagnozowaną prenatalnie zastawką cewki tylnej udowodniono roczne przeżycie na poziomie 57% (u 76% badanych zachowana funkcja nerek), a dwuletnie



Rycina 10. Obraz fetoskopowy pęcherza moczowego

– 54% (u 73% zachowana funkcja nerek). Jednocześnie cystoskopia okazała się bardzo skutecznym narzędziem diagnostycznym – 91% rozpoznań potwierdzono postnatalnie⁶¹.

PODSUMOWANIE

Wczesna diagnostyka ultrasonograficzna ma kluczowe znaczenie w przypadku uropatii zaporowej, zarówno ze względu na dużą częstość występowania wady, jak i stosunkowo proste do wykazania w rutynowym badaniu ultrasonograficznym objawy, ale przede wszystkim – z uwagi na poważne rokowanie dotyczące przeżycia płodu i noworodka oraz przyszłej funkcji nerek.

Wszystkie ciężarne, u których podejrzewano nieprawidłowości w obrębie układu moczowego płodu, powinny być konsultowane w ośrodkach referencyjnych mających doświadczenie w diagnostyce tego typu wad. Bardzo istotna jest ocena stopnia tych patologii, wykluczenie współistnienia towarzyszących im wad genetycznych i strukturalnych (dokładna ocena ultrasonograficzna, echokardiograficzna, oznaczenie kariotypu płodu) oraz próba ustalenia przyczyny nieprawidłowości.

Kluczowa jest tu współpraca wielospecjalistyczna: ginekologów, neonatologów, urologów i nefrologów mających doświadczenie z tego typu patologiami.

Przeciwwskazaniem do leczenia in utero są objawy wskazujące na trwałe uszkodzenie funkcji nerek (ultrasonograficzne i biochemiczne), hipoplazję płuc płodu, współistnienie innych wad oraz brak chęci rodziców do podjęcia terapii. Przy braku przeciwwskazań postępowanie powinno być uzależnione od nasilenia objawów.

W przypadku dużego powiększenia pęcherza moczowego, z towarzyszącym małowodziem lub bezwodziem, postępowaniem z wyboru jest skierowanie do ośrodka zajmującego się terapią prenatalną. W pozostałych sytuacjach zaleca się dynamiczne monitorowanie ultrasonograficzne (co około 2 tygodnie) i skierowanie do kliniki terapii płodu przy nasileniu objawów. Ponadto każdy noworodek z ustalonym prenatalnie rozpoznaniem bądź podejrzeniem wady układu moczowego, niezależnie od stopnia jej nasilenia oraz rodzaju postępowania prenatalnego (terapia lub obserwacja), powinien być po urodzeniu diagnozowany w ośrodku specjalistycznym.

W Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi u wyselekcjonowanych pacjentek (ciężarnych, których płody mają duży zastój w układzie kielichowo-miedniczkowym nerki bez towarzyszących dodatkowych nieprawidłowości, i które chcą podjąć próbę terapii wewnątrzmacicznej) od lat 80. XX w. wykonuje się zabiegi odbarczenia wodonercza, jak również implantacji shuntów do nieprawidłowych przestrzeni płynowych.

Wielkość zastojów ma kluczowe znaczenie, ponieważ wykazano korelację między tym parametrem a rokowaniem. W dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym w latach 2010–2013 pacjentów podzielono na dwie grupy na podstawie klasyfikacji Towarzystwa Urologii Płodu. Dzieci z 1–2 stopniem wodonercza nie wymagały interwencji chirurgicznej przez 12–60-miesięczny czas obserwacji pourodzeniowej⁶². W grupie z 3–4 stopniem wodonercza odpowiednio u 16% i 30% chorych obserwowano progresję zastojów wymagającą interwencji chirurgicznej⁶³. W innym badaniu, przeprowadzonym na grupie 45 pacjentów z wodonerczem obustronnym (27%) i jednostronnym (73%), 35,5% z nich wymagało interwencji chirurgicznej, u 15,5% zmiany ustąpiły samoistnie po urodzeniu, natomiast u pozostałych utrzymywały się, ale nie wymagały interwencji⁶⁴.

Oprócz potencjalnego działania terapeutycznego odbarczenia zastojów istotne znaczenie ma również możliwość oceny parametrów moczu płodu.

W badaniu na grupie 15 płodów, z których 10 miało wodonercze jednostronne, poddanych prenatalnie odbarczeniu wodonercza, wykazano statystycznie istotną korelację między występowaniem małowodzia, stężeniem sodu i β_2 -mikroglobuliny, tygodniem ukończenia ciąży i masą urodzeniową a funkcją pourodzeniową nerek⁴⁴.

Zmiany w nerkach widoczne w ultrasonografii (przestrzenie płynowe, zmiany/zaniki w korze nerek) wtórne do zastoju, obserwowane na późniejszym etapie ciąży, są zależne od czasu powstania, rodzaju wady i dynamiki przebiegu uropatii zaporowej. Badanie moczu płodu daje możliwość oceny prognozy funkcji nerki. Implantacja shuntu do miedniczki nerkowej ma zapewnić lepszy odpływ moczu i uchronić nerkę przed uszkodzeniem w kolejnych tygodniach ciąży.

WYNIKI WŁASNE

W Klinice Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodu oraz Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi przeprowadzono analizy wyników terapii wewnątrzmacicznej.

Pierwszym badaniem objęto 98 ciężarnych hospitalizowanych w latach 2006–2012:

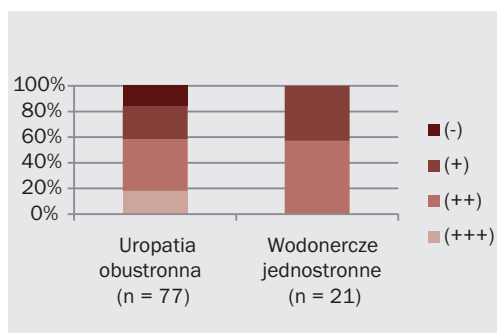
- 77 przypadków uropatii zaporowej obustronnej (79%)
- 21 przypadków wodonercza jednostronnego (21%).

Grupy były niejednorodne pod względem rokowania (ryc. 11).

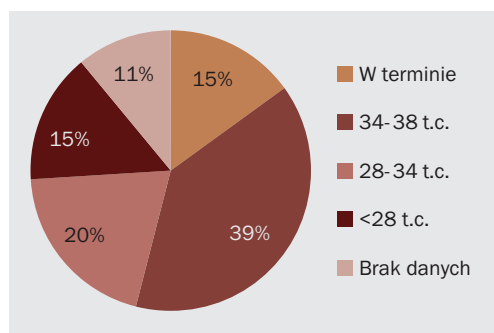
W badanej grupie 54% pacjentek urodziło w terminie lub >34 tygodnia ciąży (ryc. 12).

Follow-up wykazał, że 57% noworodków wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, z zachowaną diurezą (ryc. 13).

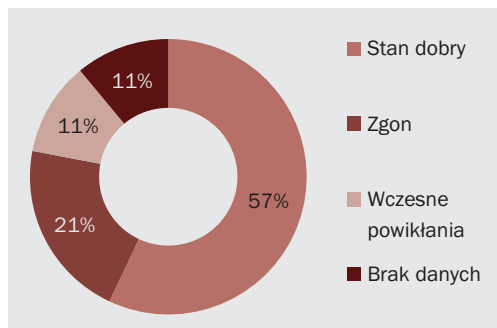
Od stycznia 2010 r. do sierpnia 2016 r. badaniem objęto 72 ciężarne z rozpoznąną uropatią zaporową płodu, u których wdrożono terapię wewnątrzmaciczną (ryc. 14). Średni czas ustalenia rozpoznania to 23 t.c.



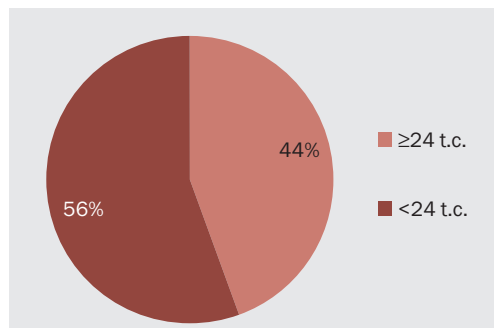
Rycina 11. Udział procentowy pacjentek o dobrym (+++/++) i złym rokowaniu (+/-) po uwzględnieniu typu patologii w układzie moczowym



Rycina 12. Czas porodu



Rycina 13. Sumaryczny odsetek przeżyć w obu grupach



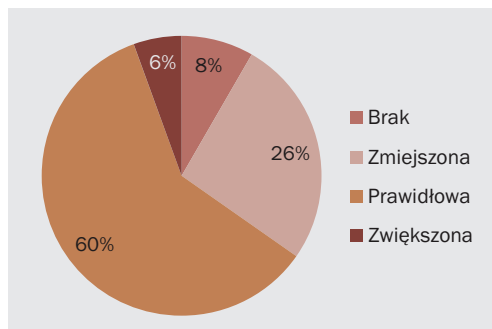
Rycina 14. Czas ustalenia rozpoznania

U 66% pacjentek stwierdzono prawidłową bądź zwiększoną ilość płynu owodniowego (ryc. 15).

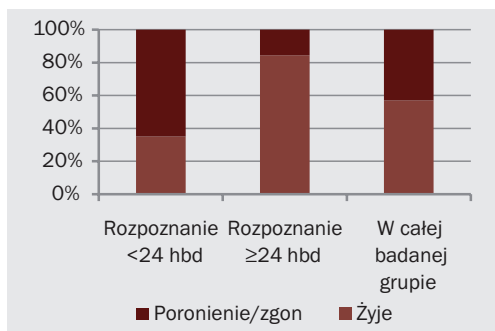
Przeprowadzono analizę zależności między wiekiem ciążowym w momencie rozpoznania a przeżywalnością noworodków, obserwując znaczną różnicę na korzyść grupy z późnym rozpoznaniem wady (ryc. 16).

Analizie poddano również efekty terapii oceniane w okresie prenatalnym i postnatalnym, zarówno dla całej badanej grupy, jak i z podziałem na pacjentki z wczesnym i późnym rozpoznaniem (ryc. 17-19).

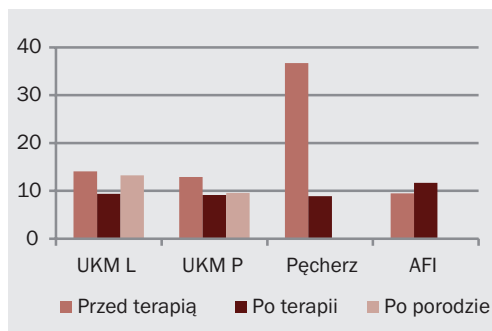
Porównano również czas ukończenia ciąży, czas jej trwania od zastosowania terapii, masę urodzeniową dzieci i punktację w skali Apgar w zależności od momentu rozpoznania. Uzyskano znaczną rozbieżność na rzecz grupy z późnym ujawnieniem/rozpoznanie wady (tab. 6).



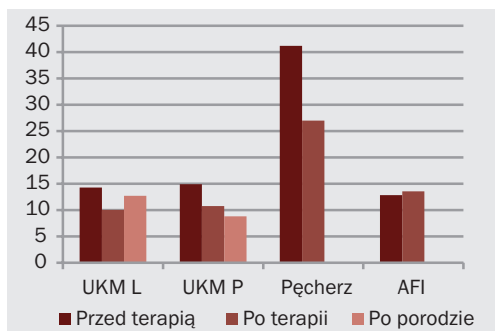
Rycina 15. Ilość płynu owodniowego



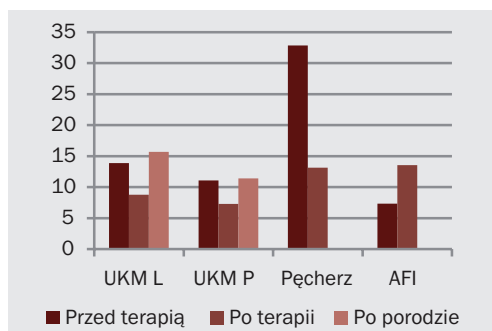
Rycina 16. Wiek ciążowy w momencie rozpoznania a przeżywalność



Rycina 17. Wielkość zastoju przed terapią, po niej i po porodzie w całej badanej grupie



Rycina 18. Wielkość zastoju przed terapią, po niej i po porodzie u pacjentek z rozpoznaniem po 24 t.c.



Rycina 19. Wielkość zastoju przed terapią, po niej i po porodzie u pacjentek z rozpoznaniem przed 24 t.c.

Tabela 6. Czas ukończenia ciąży, czas trwania ciąży od terapii, masa urodzeniowa dzieci i punktacja w skali Apgar w zależności od czasu rozpoznania

	Średnia	Rozpoznanie <24 hbd	Rozpoznanie ≥24 hbd
Czas ukończenia ciąży (tyg.)	30,8	26	36
Czas trwania ciąży od rozpoczęcia terapii (tyg.)	5,23	4,85	5,7
Masa urodzeniowa (g)	2635	2221	2926
Apgar	7	6	8

Wstępne wyniki potwierdzają większą skuteczność terapii in utero w grupie, w której wadę ujawniono później. Porównując uzyskane dane z danymi z piśmiennictwa, można stwierdzić, że leczenie wewnątrzmaciczne poprawia stan pourodzeniowy noworodków, co daje większe możliwości dalszego leczenia postnatalnego. Tak dobre rezultaty uzyskano dzięki wypracowanemu standardowi opieki postnatalnej oraz doświadczeniu i współpracy wielospecjalistycznej zespołów perinatologów, neonatologów, chirurgów i nefrologów.

Ze względu na brak badań randomizowanych w terapii prenatalnej uropatii zaporowej kluczowe mogą się okazać decyzje rodziców i ich zgoda na leczenie w łonie matki.

Piśmiennictwo

1. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin N Am* 1997;44(5):1299-1321.
2. Zwolińska D, Polak-Jonkisz D, Makulska I. Podłoże genetyczne wrodzonych wad nerek i układu moczowego. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2011;65:829-37.
3. Rekomendacje Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie przesiewowej diagnostyki ultrasonograficznej w ciąży o przebiegu prawidłowym – 2015 r. *Gin. Pol.* 2015;86:551-9.
4. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. *Gin Pol* 2009;80:390-3.
5. Hsieh MH, Saigal CS. Trends in prenatal sonography use and subsequent urologic diagnoses and abortions in the United States. *J Pediatr Urol* 2009;5(6):490-4.
6. Clayton DB, Brock JW. Current State of Fetal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Curr Urol Rep* 2018;19(1):12.
7. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. *Ann N Y Acad Sci* 1998;874:118-24.
8. Morris RK, Ruano R, Kilby MD. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* 2011;37(6):629-37.
9. Vanderheyden T, Kumar S, Fisk NM. Fetal renal impairment. *Semin Neonatol* 2003;8(4):279-89.
10. Nef S, Neuhaus TJ, Sparta G, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr* 2016;177(5):667-76.
11. Yamamoto R, Ishii K, Ukita S, et al. Fetoscopic diagnosis of congenital megalourethra at early second trimester. *Fetal Diagn Ther* 2013;34:63-5.
12. Malin GL, Tonks AM, Morris RK, et al. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG* 2012;119:1455-64.
13. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;16(6):464-70.
14. Nicolaides KH, Cheng HH, Abbas A, et al. Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7:1-11.
15. Brumfield CG, Davis RO, Joseph DB et al. Fetal obstructive uropathies. Importance of chromosomal abnormalities and associated anomalies to perinatal outcome. *J Reprod Med* 1991;36(9):662-6.
16. Sun J, Wang F, Deng G, et al. Does intervention in utero preserve the obstructed kidneys of fetal lambs? A radiological and pathological study. *Fetal Diagn Ther* 2010;28(4):196-200.
17. Paladini DI, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies. Differential diagnosis and prognostic indicators. London: Informa Healthcare, 2007, 246-7.
18. Rutheford SE, Phelan JP, Smith CV, et al. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 1987;70:353-6.

19. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, et al. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36–42 weeks' gestation. *J Reprod Med*. 1987;32(7):540–2.
20. Chamberlain PF. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Oct;150(3):250–4.
21. Hill LM. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987;69(1):21–5.
22. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, et al. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(4):338–41.
23. Yanaral F, Tandoğdu Z. Antenatal hydronephrosis. *Journal of academic research in medicine*. 2013;3:60–5.
24. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU International* 2002;89:149–56.
25. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986;160:645–7.
26. Braga LH, McGrath M, Farrokhvar F, et al. Society for Fetal Urology Classification vs Urinary Tract Dilation Grading System for Prognostication in Prenatal Hydronephrosis: A Time to Resolution Analysis. *J Urol*. 2018;199(6):1615–21.
27. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2011;31:667–74.
28. Bernandes LS, Aksnes G, Saada J. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:419–23.
29. Abbot JF, Levine D, Wapner R. Posterior urethral valves: inaccuracy of prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 1998;13: 179–83.
30. Maizels M, Alpert SA, Houston JT et al. Fetal bladder sagittal length: a simple monitor to assess normal and enlarged fetal bladder size, and forecast clinical outcome. *J Urol* 1997;172:1995–9.
31. Montemarano H, Bulas DI, Rushton HG, et al. Bladder distention and pyelectasis in the male fetus: causes, comparisons, and contrasts. *J Ultrasound Med*. 1998;17:743–9.
32. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, et al. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:478–82.
33. Blessed WB, Sepulveda W, Romero R, et al. Prenatal diagnosis of spontaneous rupture of the fetal bladder with color Doppler ultrasonography. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1993;169(6):1629–31.
34. Bettelheim D, Pumberger W, Deutinger J, et al. Prenatal diagnosis of fetal urinary ascites. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:473–5.
35. Morris RK, Malin GL, Khan KS, et al. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;116(10):1290–9.
36. Zaccara A, Giorlandino C, Mobili L, et al. Amniotic fluid index and fetal bladder outlet obstruction. Do we really need more? *J Urol* 2005;174:1657–60.
37. Fontanella F, Adama van Scheltema PN, Duin L, et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;doi:10.1002/uog19172.
38. Bernandes LS, Francisco RP, Saada Jiw. Quantitative analysis of renal vascularization in fetuses with urinary tract obstruction by three-dimensional power-Doppler. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2011;205(6):572.e1–572.e7.
39. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014;10(6):982–98.
40. Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg* 1985;20(4):376–87.
41. Spaggiari E, Faure G, Dreux S, et al. Sequential fetal serum β 2-microglobulin to predict postnatal renal function in bilateral or low urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(5):617–22.
42. Luton D, Delezoide AL, Leguy MC, et al. Foetal serum but not urinary β 2-microglobulin correlates with histological injury to the kidney. *Clin Biochem* 2013;46(15):1607–10.
43. Spaggiari E, Dreux S, Czerkiewicz I, et al. Fetal obstructive uropathy complicated by urinary ascites: outcome and prognostic value of fetal serum β 2-microglobulin. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(2):185–9.
44. Beksac MS, Beksac AT, Tanacan A, et al. Antenatal hydronephrosis and fetal urine sampling. *Congenit Anom* 2019;doi: 10.1111/cga.12324.
45. Nicksaa GA, Yua DC, Curatolob AS, et al. Prenatal urinary matrix metalloproteinase profiling as a potential diagnostic tool in fetal obstructive uropathy. *Journal of Pediatric Surgery* 2010;45:70–3.
46. Klein J, Lacroix C, Caubet C, et al. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV). *Sci Transl Med* 2013;14(5):198.
47. Bunduki V, Saldanha LB, Sadek L, et al. Fetal renal biopsies in obstructive uropathy: feasibility and clinical correlations preliminary results. *Prenat Diagn*;18:101–9.
48. Nicolini U, Spelzini F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 2001;21:964–9.
49. Matsell DG, Yu S, Morrison SJ. Antenatal Determinants of Long-Term Kidney Outcome in Boys with Posterior Urethral Valves. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(3):214–21.

50. Johnson MP, Corsi P, Bradfield W, et al. Sequential urinalysis improves evaluation of fetal renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):59–65.
51. Nassr AA, Shazly SA, Abdelmagied AM, et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):696–703.
52. Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *The Lancet* 2013;382(9903):1496–1506.
53. Van Mieghem T, Ryan G. The PLUTO trial: a missed opportunity. *Lancet* 2013;382(9903):1471–3.
54. Morris RK, Middleton LJ, Malin GL, et al. Outcome in fetal lower urinary tract obstruction: a prospective registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4):424–31.
55. Biard JM, Johnson MP, Carr MC. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):503–8.
56. Ruano R, Sananes N, Wilson C, et al. Fetal lower urinary tract obstruction: proposal for standardized multidisciplinary prenatal management based on disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(4):476–82.
57. Morris RK, Malin GL, Khan KS, et al. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG* 2010;117(4):382–90.
58. Clark TJ, Martin WL, Divakaran TG, et al. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):367–82.
59. Quintero RA, Johnson MP, Romero R. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet* 1995;346(8974):537–40.
60. Chalouhi GE, Morency AM, De Vlieger R, et al. Prenatal incision of ureterocele causing bladder outlet obstruction: a multicenter case series. *Prenat Diagn.* 2017;37(10):968–74.
61. Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R, et al. Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2016;36(4):297–303.
62. Sarhan OM, Helaly AE, Al Otay A, et al. Isolated low grade prenatally detected unilateral hydronephrosis: do we need long term follow-up? *Int Braz J Urol* 2018;44(4):812–8.
63. Sarhan OM, El Helaly A, Al Otay AH, et al. Prenatally detected, unilateral, high-grade hydronephrosis: Can we predict the natural history? *Can Urol Assoc J.* 2018;12(3):137–41.
64. Asl AS, Maleknejad S. Clinical outcome and follow-up of prenatal hydronephrosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(3):526–31.

Plastyka balonowa cewki moczowej u płodu

MARZENA DĘBSKA, ADAM KOLEŚNIK

WPROWADZENIE

Podpęcherzowa przeszkoda w odpływie moczu (LUTO – lower urinary tract obstruction) to grupa wad wrodzonych rozpoznawana u 2–3 na 10 000 noworodków. Do najczęstszych przyczyn LUTO należą zastawki cewki moczowej (PUVs – posteriori urethral valves, ok. 60% przypadków) i atrezja cewki moczowej (UA – urethral atresia). LUTO może stanowić element różnych zespołów chorobowych, takich jak megacystis-megaureter syndrome, zespół suszonej śliwki (prune-belly syndrome) oraz trisomie 18, 13 i 21. Śmiertelność płodów z LUTO jest bardzo wysoka i zależy od stopnia nasilenia blokady wypływu moczu. W przypadkach całkowitej niedrożności cewki moczowej dochodzi do nieodwracalnego, postępującego uszkodzenia nerek, które skutkuje ich całkowitą niewydolnością. Z drugiej strony, bezwładzie rozwijające się od ok. 16 tygodnia ciąży i trwające do porodu powoduje kompresję ciała płodu oraz hipoplazję płuc. Płody z najcięższymi postaciami LUTO umierają wkrótce po narodzinach z powodu niewydolności oddechowej. U płodów, u których zastawki częściowo przepuszczają mocz, objętość płynu owodniowego może być początkowo prawidłowa lub tylko nieco zmniejszona, jednak podwyższone ciśnienie w drogach moczowych może stopniowo uszkadzać nerki, powodując spadek objętości płynu owodniowego w III trymestrze ciąży i niewydolność nerek po urodzeniu.

TERAPIA UROPATII ZAPOROWYCH

Leczenie uropatii zaporowych, a wśród nich najcięższej postaci – podpęcherzowej przeszkody w odpływie moczu – jest problemem bardzo złożonym i ciągle trwają dyskusje nad optymalnym schematem kwalifikacji do leczenia i samą metodą terapeutyczną. Interwencje prenatalne w LUTO podejmowane są już od lat 80., kiedy to opisano pierwszy przypadek leczenia obustronnego wodonercza u płodu za pomocą ureterostomii. Od tamtego czasu rozwinęły się różne techniki postępowania, a wyniki leczenia uropatii uległy poprawie, jednak ciągle są one niezadowalające.

Zakładanie cewników pęcherzowo-owodniowych

Obecnie najbardziej powszechną metodą terapeutyczną w LUTO jest zakładanie cewników (shuntów) pęcherzowo-owodniowych, które umożliwiają odpływ moczu z pęcherza z ominięciem cewki moczowej. Metoda ta jest daleka od ideału ze względu na trudności techniczne związane z prawidłowym wprowadzeniem i przemieszczaniem się shuntów, koniecznością powtarzania zabiegu czy powstawaniem jatrogennego moczobrzusza. Jednak podstawową wadą tej techniki jest brak wglądu w cewkę

moczową, niemożność uzyskania prawidłowej mikcji u płodu, a w konsekwencji fizjologicznego wypełniania i obkurczania się pęcherza moczowego. Pęcherz moczowy obkurcza się na umieszczonym w nim shuncie, co doprowadza do jego uszkodzenia i późniejszej spastyczności.

Fetoskopowa ablacja zastawek cewki moczowej

Duże nadzieje pokłada się obecnie w terapii przyczynowej, mającej na celu umożliwienie samoistnego oddawania moczu w okresie prenatalnym. Do takich metod należą fetoskopowa laserowa ablacja zastawek cewki moczowej oraz plastyka balonowa cewki moczowej pod kontrolą ultrasonograficzną. Są to zabiegi znacznie trudniejsze technicznie niż założenie shuntu do pęcherza moczowego, ale mają ogromną zaletę: są jednocześnie metodami diagnostycznymi i terapeutycznymi.

Laserowa ablacja zastawek cewki moczowej, wykonywana na świecie od 1995 r., wydaje się zabiegiem bardzo skutecznym, ale i obciążonym istotnym ryzykiem powikłań. Głównym problemem jest uwidocznienie miejsca, w którym znajdują się zastawki cewki moczowej i wprowadzenie tam włókna laserowego, ponieważ cewka zagina się pod ostrym kątem ku górze. Stwarza to ryzyko uszkodzenia termicznego sąsiadujących tkanek i wytworzenia przetoki skórnej lub jelitowej podczas użycia lasera.

PLASTYKA BALONOWA CEWKI MOCZOWEJ

Dalsza część rozdziału zostanie poświęcona wyłącznie omówieniu plastyki balonowej cewki moczowej. Choć jest to nowa procedura, wymagająca z pewnością dalszych badań i udoskonalenia pod względem technicznym, wydaje się, że może ona stanowić wartościową opcję terapeutyczną u płodów z LUTO. Procedura ta została przedstawiona przez nasz zespół po raz pierwszy w 2017 r. Polega ona na poszerzeniu cewki moczowej cewnikiem balonowym, takim jak stosowany w kardiologii podczas koronarografii, a w naszym ośrodku wykorzystywany do prenatalnych interwencji na sercach płodów. Zabieg przeprowadza się pod kontrolą ultrasonograficzną, co umożliwia bardzo dobrą wizualizację cewki moczowej i cewnika balonowego przy minimalnej inwazyjności.

Objawy ultrasonograficzne LUTO:

- powiększenie pęcherza moczowego (między 11 a 14 tygodniem ciąży wysokość pęcherza moczowego >15 mm)
- objaw dziurki od klucza (typowy dla obecności PUVs), odpowiadający poszerzonej cewce tylnej (ryc. 1)
- pogrubienie ścian pęcherza moczowego
- poszerzenie moczowodów
- poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego nerek (wodonercze to wymiar przednio-tylny miedniczki nerkowej >15 mm wg Grignona)
- małowodzie (DVP <2 cm, AFI <5 cm)
- dysplazja zaporowa nerek.

KWALIFIKACJA DO ZABIEGU

Interwencje prenatalne wykonuje się w dość wąskiej, wyselekcjonowanej grupie płodów z LUTO. Do leczenia kwalifikujemy płody płci męskiej, u których na podstawie badań stwierdzamy, że wada jest najprawdopodobniej izolowana, obraz ultrasonograficzny sugeruje obecność zastawek cewki tylnej, a funkcja nerek jest przynajmniej częściowo zachowana. Zgodnie z piśmiennictwem nie proponuje się terapii u płodów obciążonych dodatkowymi wadami, z nieprawidłowo-



Rycina 1. Powiększony pęcherz moczowy u płodu w 16 tygodniu ciąży z widocznym objawem dziurki od klucza

wym karyotypem czy nieodwracalnym uszkodzeniem nerek, gdyż nie osiągną one wymiernych korzyści z interwencji prenatalnej. U płodów płci żeńskiej uropatia zwykle ma charakter złożony, co również wyklucza je z interwencji prenatalnych. Niestety, brak metody, która określałaby w sposób jednoznaczny i pewny, które płody osiągną największy zysk z terapii prenatalnej. Podejmuje się próby stworzenia systemu kwalifikacji do terapii prenatalnej. Należy do nich zaproponowana przez Ruano czterostopniowa skala, w której do interwencji nie kwalifikują się płody z grupy zmian łagodnych i bardzo ciężkich. Płody z cechami nieodwracalnego uszkodzenia nerek (dysplazja zaporowa oraz nieprawidłowe wyniki badania moczu) nie powinny być kwalifikowane do leczenia.

Nie ulega natomiast wątpliwości, że zabieg powinno się wykonać jak najwcześniej po rozpoznaniu, w możliwie wczesnym okresie ciąży, aby skrócić czas zastoju moczu i tym samym zminimalizować uszkodzenie nerek. Funkcja nerek jest oceniana pośrednio na podstawie ich obrazu ultrasonograficznego, objętości płynu owodniowego, czasu trwania obstrukcji oraz badania moczu płodu pobranego metodą punkcji.

POSTĘPOWANIE PRZEDZABIEGOWE

Badania zalecane przed zabiegiem:

- badanie genetyczne
- szczegółowa ocena anatomii w badaniu ultrasonograficznym z oceną wielkości pęcherza moczowego, szerokości moczowodów, miedniczek nerkowych i długości nerek oraz objętości płynu owodniowego
- badanie echokardiograficzne
- po 18 tygodniu ciąży ocena funkcji nerek za pomocą badania świeżej próbki moczu płodu pobranej z pęcherza moczowego (pierwsza, zalegająca porcja moczu nie nadaje się do badań).

Przygotowanie ciężarnej do zabiegu:

- rzetelne przedstawienie rokowania oraz zakresu i spodziewanych efektów terapii prenatalnej w trakcie ciąży, jak również losów dziecka po porodzie
- opcjonalnie konsultacja urologa dziecięcego i/lub nefrologa
- uzyskanie świadomej zgody na zabieg
- przygotowanie pacjentki jak do krótkiego zabiegu (morfologia, grupa krwi, CRP, profilaktyczna antybiotykoterapia)
- znieczulenie miejscowe i płytka analgesedacja (fentanyl i midazolam).

TECHNIKA ZABIEGU

Poniżej przedstawiamy technikę zabiegu, stosowaną w naszym ośrodku:

- znieczulenie płodu (fentanyl domięśniowo do mięśnia pośladkowego lub mięśni uda w dawce 30 µg/kg szacowanej masy płodu, po 18 tyg. ciąży atrakurium w dawce 0,2 mg/kg)
- znieczulenie miejsca wkłucia igły punkcyjnej lignokainą
- wkłucie przez powłoki brzuszne ciężarnej igły 18 G do pęcherza moczowego płodu w okolicę dziurki od klucza
- usunięcie z igły mandrynu, wprowadzenie przez igłę cewnika balonowego i umiejscowienie go w cewce moczowej (ryc. 2)
- przeprowadzenie cewnika z balonem przez całą długość cewki moczowej, aż do jamy owodni, delikatne manualne napompowanie cewnika w miejscu zastawek cewki moczowej (ryc. 3)
- do zabiegu wykorzystujemy cewniki Maverick 2 (średnica przewodnika wynosi 0,014", a balonu 2 mm).



Rycina 2. Igła punkcyjna widoczna w pęcherzu moczowym, cewnik balonowy w ujściu cewki moczowej



Rycina 3. Cewnik balonowy wyprowadzony przez cewkę moczową do jamy owodni

POSTĘPOWANIE PO ZABIEGU

Zalecane postępowanie po zabiegu obejmuje:

- kontynuację antybiotykoterapii do 7 dni po zabiegu
- hospitalizację do 48 godzin po zabiegu
- w pierwszej dobie po zabiegu kontrolę USG w celu oceny kształtu i wielkości pęcherza moczowego płodu i objętości płynu owodniowego
- badania kontrolne USG co 2 tygodnie
- po 24 tygodniu ciąży podanie kursu steroidów
- poród siłami natury w ośrodku referencyjnym
- konsultację urologa dziecięcego i nefrologa po porodzie.

Zalecane piśmiennictwo

1. Agarwal SK, Fisk NM. In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2001;21(11):970-976.
2. Biard JM, Johnson MP, Carr MC, et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):503-8.
3. Clayton DB, Brock JW. Lower urinary tract obstruction in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41(3):643-59.
4. Dangel J, Dębska M, Koleśnik A, et al. Successful aortic valvuloplasties in fetuses – the new era and new challenge for polish perinatal cardiology. *Echo Płodu* 2012;2:16-20.
5. Dangel J, Dębska M, Koleśnik A, et al. The first successful fetal aortic balloon valvuloplasty in poland. *Ginekol Pol* 2011;82(8):632-6.
6. Dębska M, Koleśnik A, Kretowicz P, et al. Ultrasound guided balloon catheterisation: a new method of fetal lower urinary tract obstruction management. *Ginekologia Polska* 2017;88(5):255-9.
7. Dębska M, Kretowicz P, Olędzka A, et al. Early vesico-amniotic shunting – does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? *Ginekologia Polska* 2017;88(9):486-91.
8. Dębska M, Szymkiewicz-Dangel J, Koleśnik A, et al. Fetal cardiac interventions. Are we ready for them? *Ginekol Pol* 2015;86(4):280-6.
9. Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, et al. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999;354(9176):374-7.
10. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Fetal Surgery For Congenital Hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306(10):591-3.
11. Hofmann R, Becker T, Meyer-Wittkopf M, et al. Fetoscopic placement of a transurethral stent for intrauterine obstructive uropathy. *J Urol* 2004;171(1):384-386.
12. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS. Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *Pediatrics* 2001;108(1): E7.
13. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(6):464-70.
14. McIorrie G, Farhat W, Khoury A, et al. outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol* 2001;166(3):1036-40.

15. Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in lower urinary tract obstruction (PLUTO) collaborative group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9903):1496–1506.
16. Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby Md, et al. systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2007;27(10):900–11.
17. Ruano R, Safdar A, Au J, et al. defining and predicting intrauterine fetal renal failure in congenital lower urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol* 2016;31(4):605–12.
18. Ruano R, Sananes N, Wilson C, et al. Fetal lower urinary tract obstruction: proposal for standardized multidisciplinary prenatal management based on disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:476–82.
19. Ruano R, Yoshizaki Ct, Giron Am, et al. Cystoscopic placement of transurethral stent in a fetus with urethral stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(2):238–240, Doi: 10.1002/Uog.13293.
20. Ruano R, Yoshisaki Ct, Salustiano Ema, et al. Early fetal cystoscopy for first-trimester severe megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(6):696–701.
21. Sananes N, Favre R, Koh CJ, et al. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(2):183–9.
22. Tonni G, Vito I, Ventura A, et al. Fetal lower urinary tract obstruction and its management. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(2):187–94.

