

Patologie klatki piersiowej płodu

Przepuklina przeponowa – procedura FETO

PRZEMYSŁAW KOSIŃSKI, MIROSŁAW WIELGOŚ

DEFINICJA, OPIS I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Nieprawidłowości w budowie anatomicznej przepony obejmują przepuklinę, ewentrację oraz całkowitą agenezję przepony. Wrodzona przepuklina przeponowa należy do strukturalnych wad anatomicznych polegających na nieprawidłowym wykształceniu się mięśnia przepony oraz wynikającym z tego przemieszczeniu narządów, fizjologicznie znajdujących się w jamie brzusznej, do klatki piersiowej. Częstość występowania tej wady opisywana jest najczęściej jako 1 na 4000 żywych urodzeń. Znakomita większość przypadków przepukliny przeponowej dotyczy tylno-bocznego ubytku w przeponie po stronie lewej. Właśnie taką przepuklinę przeponową opisał po raz pierwszy czeski anatom i patolog Vincent Bochdalek w 1848 roku. Nieco wcześniej – w 1761 roku – inny wybitny włoski anatom Giovanni Morgagni opisał przepuklinę przeponową, w której ubytek znajduje się nieco za mostkiem bliżej linii pośrodkowej ciała – zwaną także przednią (przymostkową) przepukliną przeponową¹. Najczęściej przepuklina przeponowa występuje po stronie lewej (80%), rzadziej po stronie prawej (13%), ale zdarza się także obustronnie (2%). Wrodzona przepuklina przeponowa to niejednorodna wada anatomiczna obejmująca bardzo dużego stopnia ubytki w przeponie, gdzie śmiertelność sięga 90-100%, do niewielkich ubytków o małym znaczeniu klinicznym, gdzie okres noworodkowy przeżywa 90-100% przypadków.

Istnieje kilka teorii próbujących wyjaśnić przyczynę tak bardzo poważnego rokowania przy tak prostej anatomicznie nieprawidłowości, jaką jest ubytek w przeponie. Pierwotnie uważano, że nieprawidłowość pojawia się na etapie rozwoju embrionalnego (między 8 a 10 tygodniem ciąży) i wynika z braku fuzji kanału opłucnowo-otrzewnowego, czego efektem jest przemieszczenie narządów z jamy brzusznej do klatki piersiowej i mechaniczny ucisk na płuca. Uważa się jednak, że nie sam ubytek decyduje o rokowaniu, ale stopień hipoplazji płuc. Stąd druga teoria tzw. podwójnego urazu („dual-hit”), według której pierwszym elementem jest brak zachowanej ciągłości mięśnia przepony na skutek nieprawidłowości w okresie embrionalnym, a drugim elementem jest nieprawidłowy rozwój płuc i naczyń płucnych (co prowadzi do hipoplazji płuc) jako konsekwencja mechanicznego ucisku przemieszczonych z jamy brzusznej narządów². Zarówno u płodów z przepukliną przeponową, jak u płodów prawidłowych jeszcze w II trymestrze ciąży średnica tętnic płucnych jest podobna. Wydaje się zatem, że hipoplazja płuc to proces, który postępuje wraz z zaawansowaniem ciąży³. Należy zatem podkreślić, że nie sam ubytek w przeponie, ale jego konsekwencje decydują o przeżyciu lub śmierci zaraz po porodzie. U płodów i noworodków z przepukliną przeponową naczynia płucne mają nieprawidłową budowę – ich warstwa mięśniowa jest grubsza, a samych naczyń jest mniej. Mniej jest także rozgałę-

zień drzewa oskrzelowego, a bariera pęcherzykowo-włośniczkowa jest pogrubiała. Te nieprawidłowości w budowie anatomicznej płuc uniemożliwiają w wielu przypadkach ciężkiej przepukliny przeponowej skuteczną i prawidłową wymianę gazową bezpośrednio po odcięciu pępowiny i nieuchronnie prowadzą do śmierci noworodka.

Pierwsze próby terapii wewnątrzmacicznej podjął Harrison i jego zespół w celu przywrócenia ciągłości przepony u płodu. Były to zabiegi polegające na otwarciu mięśnia macicy i chirurgicznym zaopatrzeniu przepony u płodu – w sposób analogiczny do operacji przeprowadzanych po porodzie. Zabiegi te były obarczone jednak ogromną śmiertelnością oraz dużą liczbą powikłań^{4,5}. W oparciu o obserwacje kliniczne innej wady układu oddechowego – całkowitej niedrożności górnych dróg oddechowych (CHAOS – Congenital High Airway Obstruction Syndrome), w której dochodzi do retencji płynu naturalnie produkowanego w drogach oddechowych oraz znacznego stopnia zwiększenia objętości płuc, zespół badaczy zaplanował czasową okluzję tchawicy u płodów z przepukliną przeponową⁶. Początkowo stosowano metalowe klipsy zewnętrzne, które wiązały się z wysokim ryzykiem uszkodzenia nerwu krtaniowego, porażenia strun głosowych oraz uszkodzenia krtani i tchawicy⁷. Metodę unowocześniono dzięki postępowi technologicznemu w endoskopii oraz miniaturyzacji sprzętu medycznego, co pozwoliło na zastosowanie okluzji tchawicy z wykorzystaniem balonu zakładanego do wnętrza tchawicy płodu⁸. Procedurę wykonywano z pojedynczego dostępu do owodni i polegała na umieszczeniu w tchawicy płodu balonu szczelnie blokującego płyn w drogach oddechowych (FETO – Fetoscopic Endotracheal Occlusion). Początkowe wyniki Harrisona były podobne do wyników w grupie kontrolnej (przeżywalność 73% w grupie leczonej oraz 77% w grupie kontrolnej) i nie zachęcały do kontynuowania terapii wewnątrzmacicznej. Uznano, że optymalizacja opieki neonatologicznej, zwłaszcza w warunkach badania kontrolowanego, mogły znacząco poprawić rokowanie także w grupie niepoddanej zabiegowi wewnątrzmacicznemu⁹. Wyniki innych badań sugerowały także możliwość częściowego zwiększenia objętości płuc płodu w wyniku rozedmy i retencji płynu – bez wpływu na rzeczywistą powierzchnię oddechową^{10,11}. Inna grupa badaczy uznała jednak, że Harrison zastosował niewłaściwy algorytm kwalifikacji pacjentów do zabiegu. Wydaje się bowiem mało prawdopodobne, aby przeżywalność w tak poważnej wadzie anatomicznej w grupie kontrolnej wynosiła ponad 70%. Uznany wówczas sposobem ultrasonograficznej oceny przepukliny przeponowej była metoda zaproponowana w 1996 roku przez Metkus i wsp. polegająca na określeniu stosunku wymiaru płuca przeciwległego do ubytku w przeponie do obwodu głowy płodu (LHR – lung area-to-head circumference ratio). Analiza 55 przypadków pozwoliła retrospektywnie na stwierdzenie korelacji między wskaźnikiem LHR a przeżywalnością: LHR <0,6 – przeżywalność 0%, LHR 0,6–1,35 – przeżywalność 61%, LHR >1,35 – przeżywalność 100%¹². W badaniach Harrisona do zabiegów kwalifikowane były płody z LHR <1,4. Dziś wiadomo, że LHR zależy od wieku ciąży – Peralta i wsp. opublikowali normy LHR dla płodów w zależności od tygodnia ciąży. A norma LHR dla płodu bez przepukliny przeponowej w 22 tygodniu ciąży wg Peralty i wsp. to 1,45–2,79¹³. Oznacza to, że zakwalifikowane przez Harrisona do FETO płody to także takie, które cechowały się bardzo niewielkiego stopnia ubytkiem w przeponie. Uznano zatem, że w grupie Harrisona znalazły się także płody o dobrym rokowaniu (co bez wątpienia miało wpływ na wyniki ostateczne), a do wyników raportowanych zanim Peralta i wsp. opublikowali normy LHR dla płodów w różnym wieku ciążowym – należy podchodzić z ostrożnością.

Wprowadzenie nowych metod operacyjnych oraz zmodyfikowany algorytm kwalifikacji pacjentów do zabiegu okluzji tchawicy umożliwiły ponowną ocenę skuteczności tego rodzaju leczenia. Wyniki pochodzące z kilku europejskich ośrodków były obiecujące i w grupie ciężkich lewostronnych przepuklin przeponowych uzyskano przeżywalność 45–55% w porównaniu z około 33% w grupie leczonej zachowawczo^{14–17}. Porównywalne wyniki uzyskano także w Polsce w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, raportując przeżywalność wynoszącą 46,4%¹⁸.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE PRZED ROZPOCZĘCIEM TERAPII WEWNĄTRZMACICZNEJ

Najczęściej wrodzona przepuklina przeponowa jest wadą o charakterze izolowanym, ale nawet w 30–50% możliwe jest współwystępowanie wad genetycznych. Bezpośrednio po rozpoznaniu przepukliny przeponowej u płodu, a zwłaszcza jeśli planowane jest wykonanie zabiegu wewnątrzmacicznego, niezbędne jest wykluczenie wady genetycznej będącej pierwotną przyczyną ubytku w przeponie. Najczęściej należy brać pod uwagę trisomię 18 chromosomu lub tetrasomię 12p (zespół Pallistera-Killiana). Znane są jednak także inne znacznie rzadsze zespoły genetyczne, których jednym z objawów może być wrodzona przepuklina przeponowa (tabela 1).

Zawsze, kiedy u płodu stwierdza się jedną nieprawidłowość anatomiczną, należy w dalszej kolejności aktywnie poszukiwać innych. Występowanie jednej wady anatomicznej (lub jednego ultrasonograficznego markera wad genetycznych) predysponuje do występowania kolejnych. Zadaniem badającego jest zatem bardzo dokładna ocena całej anatomii płodu, wykonanie (lub zlecenie) badania echo serca płodu oraz skierowanie na ocenę genów płodu (aCGH lub kariotyp). W razie izolowanej wrodzonej przepukliny przeponowej oraz prawidłowego kariotypu u płodu zaleca się ponowną ocenę anatomii oraz zaawansowania wady w 22-24 tygodniu ciąży.

WARUNKI I KRYTERIA KWALIFIKACJI DO ZABIEGU

Obecnie uznana za najbardziej wiarygodną, powtarzalną i niezależną od wieku ciąży metodą oceny przepukliny przeponowej jest określenie parametru o/e LHR. Wyznaczenie o/e LHR jest możliwe dzięki znanym oczekiwany wartościom LHR w prawidłowych ciążach (Peralta i wsp.), a praktycznie jest możliwe dzięki dostępnym online kalkulatorom. Wykazano, że zarówno parametr o/e LHR oraz przemieszczenie wątroby do klatki piersiowej to czynniki, które pozwalają na ocenę rokowania u płodów z wrodzoną przepukliną przeponową (rycina 1)¹⁹. Uznaje się, że o/e LHR <25% odpowiada ciężkiej przepuklinie przeponowej i kwalifikuje pacjentkę do zabiegu wewnątrzmacicznego²⁰. Warunkiem zakwalifikowania pacjentki z rozpoznaną u płodu przepukliną przeponową jest zatem: potwier-

Tabela 1. Rzadkie wady genetyczne, w których przepuklina przeponowa może stanowić jeden z elementów obrazu klinicznego

Zespół genetyczny	Cechy fenotypowe
Zespół Pallistera-Killiana	Przepuklina przeponowa, niepełnosprawność intelektualna, padaczka, hipotonia, dysmorfia twarzy, wady serca
Zespół Frynsa	Przepuklina przeponowa, hipoplazja płuc, nieprawidłowa budowa małżowin usznych, mikrognacja, rozszczep wargi i podniebienia
Zespół Simpsona-Golabi-Behmel	Przepuklina przeponowa, makrosomia, polidaktylia, niepełnosprawność intelektualna
Zespół Beckwitha-Wiedemanna	Przepuklina przeponowa, makrosomia, omphalocele, macroglossia
Zespół PAGOD	Przepuklina przeponowa niedorozwój prawego lub lewego płuca, omphalocele, wady serca
Zespół Denysa-Drasha	Przepuklina przeponowa, nefropatia z towarzyszącym guzem Wilmsa, nieprawidłowa budowa gonad

dzenie izolowanego charakteru wady, prawidłowy kariotyp płodu, o/e LHR <25%, odpowiedni wiek ciąży (25–27 tygodni ciąży) oraz zgoda pacjentki na zabieg.

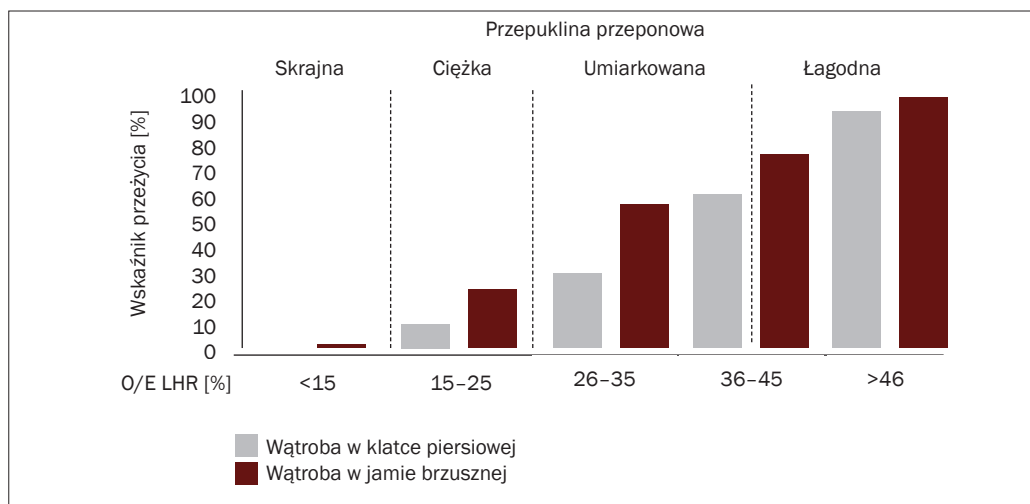
Każda pacjentka powinna otrzymać komplet informacji na temat procedury FETO oraz mieć możliwość zadawania pytań. Także pacjentki, które nie kwalifikują się do założenia balonu wymagają dalszego monitorowania. Płody, u których rozpoznano przepuklinę przeponową, mają większe ryzyko wystąpienia wielowodzia, co wiąże się z większym ryzykiem porodu przedwczesnego. Dlatego też zaleca się regularne (co około 2 tygodnie) badania ultrasonograficzne z oceną wzrastania płodu oraz objętości płynu owodniowego. W razie wystąpienia wielowodzia należy rozważyć zabieg amnioredukcji, zwłaszcza gdy dochodzi do skracania się kanału szyjki macicy.

Schemat postępowania oraz kwalifikacji pacjentek do zabiegu przedstawiono na rycinie 2.

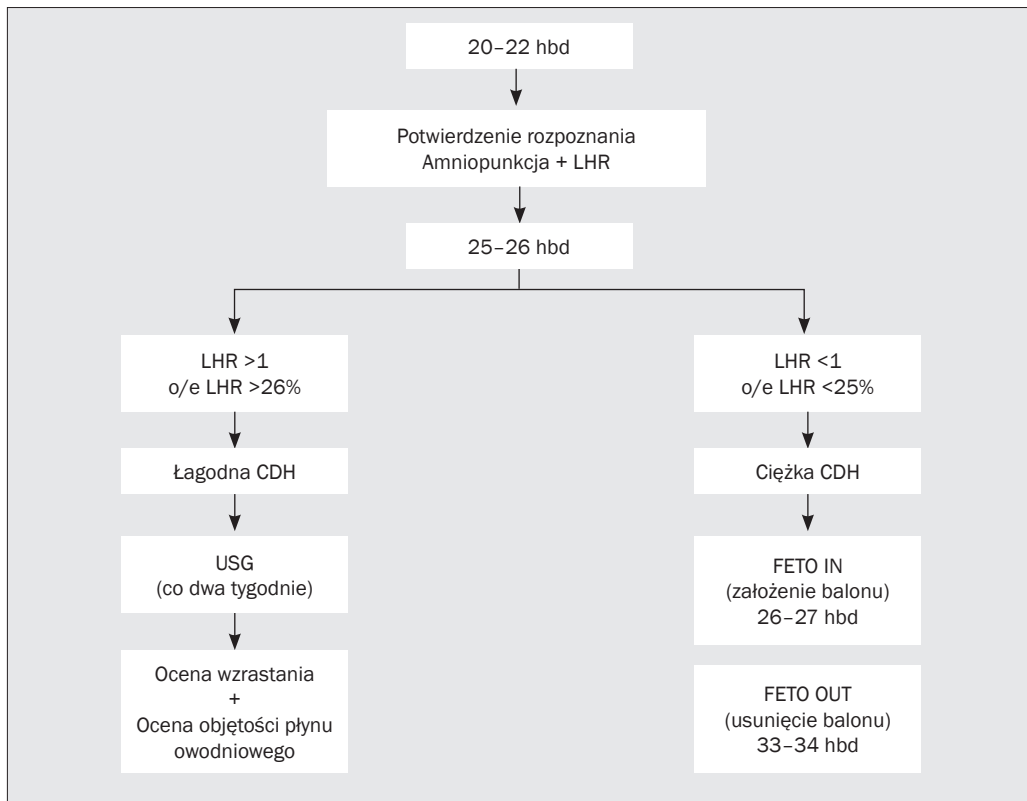
PRZYGOTOWANIE PACJENTKI DO ZABIEGU

Każdy zabieg, nawet o minimalnej inwazyjności, wiąże się z ryzykiem wystąpienia potencjalnych powikłań. W celu ich zminimalizowania konieczne jest właściwe przygotowanie pacjentki do zabiegu. Schemat przedoperacyjny w I Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego obejmuje:

- badanie USG (masa płodu, lokalizacja łożyska, pomiar długości kanału szyjki macicy, ocena objętości płynu owodniowego)
- w przeddzień zabiegu odbywa się konsultacja anestezjologiczna oraz pobierana jest krew na podstawowe badania (co najmniej: grupa krwi, morfologia, fibrynogen)
- konieczna jest świadoma zgoda pacjentki na znieczulenie oraz na zabieg
- w dniu zabiegu pacjentka pozostaje na czczo
- bezpośrednio przed zabiegiem pacjentka otrzymuje antybiotyk dożylnie
- w niektórych ośrodkach stosuje się także okołozabiegową tokolizę dożylną (atosiban) lub doustną (indometacyna).



Rycina 1. Wskaźnik przeżywalności płodów z wrodzoną przepukliną przeponową w zależności od parametru o/e LHR (zmodyfikowano ze źródła: Deprest et al., Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med, 2009;14(1):8-13)



Rycina 2. Schemat kwalifikacji pacjentek do zabiegu FETO

TECHNIKA ZABIEGU

Zabieg fetoskopowej okluzji tchawicy płodu wykonywany jest zwykle w znieczuleniu przewodowym. Po uprzednim przygotowaniu pola operacyjnego pod kontrolą USG ponownie ocenia się pozycję płodu (położenie, ustawienie, lokalizacja ust płodu) oraz lokalizację łożyska. Do zabiegu niezbędne jest zwiótczenie i znieczulenie płodu, które wykonuje się poprzez podanie domięśniowe (kończyna dolna płodu) lub dożylnie (przyczep łożyskowy żyły pępowinowej). Do tego celu stosuje się następujące leki:

- pancuronium w dawce 0,2 mg/kg
- fentanyl w dawce 15 µg/kg
- atropina w dawce 15 µg/kg.

Po znieczuleniu płodu niezbędne jest zaplanowanie założenia dojścia do owodni. Zabieg odbywa się z pojedynczego nacięcia skóry, więc odpowiednie zaplanowanie miejsca oraz kąta, pod którym umieszczony zostanie fetoskop, ma ogromne znaczenie dla powodzenia zabiegu.

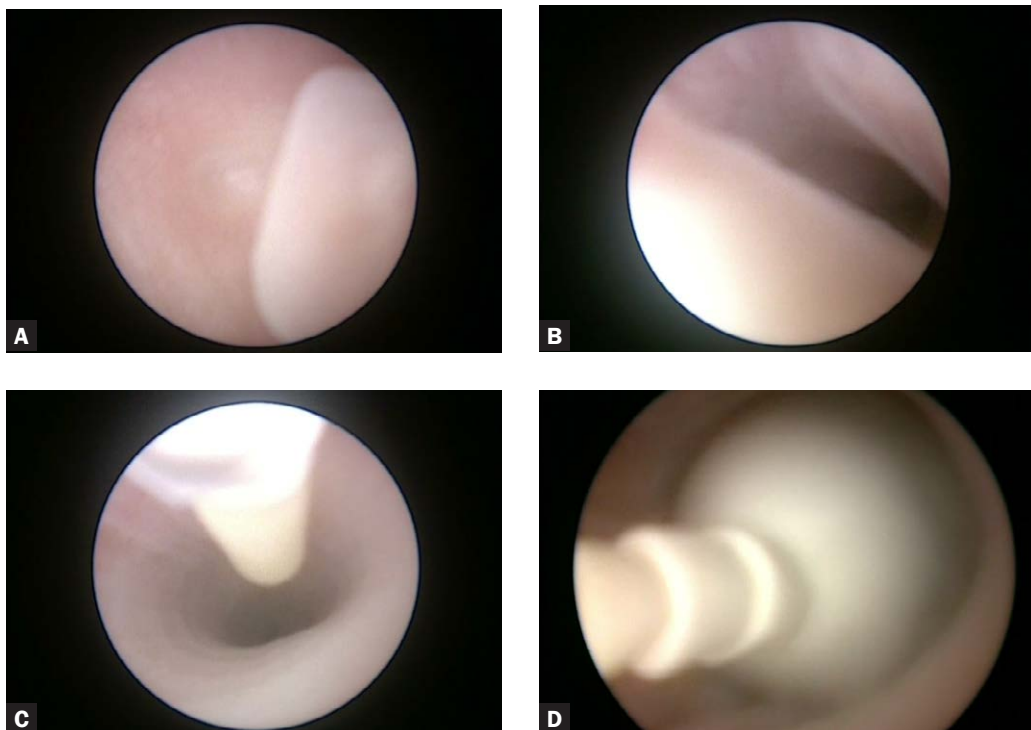
Trokar do jamy owodni, przez który następnie wprowadza się fetoskop, zakłada się z zastosowaniem zmodyfikowanej metody Seldingera. Fetoskop może mieć różną budowę (oddzielny układ optyczny lub zintegrowany) oraz różną krzywiznę. Najczęściej stosowany przez zespół I Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego fetoskop posiada średnicę 3,3 mm, jest prosty, półsztywny i ma 30 cm długości (11506 AAK, Storz).

Koniec fetoskoku kieruje się do ust płodu, a następnie podążając za kolejnymi elementami anatomii jamy ustnej, nosogardła i krtani, fetoskop umieszcza się poniżej strun głosowych płodu. Poszczególne etapy procedury założenia balonu do tchawicy płodu uwidoczniono na rycinie 3.

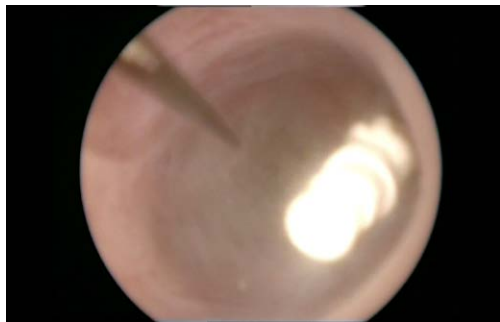
Kolejny etap zabiegu polega na wysunięciu balonu, który następnie wypełnia się 0,5–0,7 ml soli fizjologicznej. Po potwierdzeniu szczelności balonu, pozostawia się go w tchawicy na okres 4–6 tygodni. Po zabiegu FETO u pacjentek posiadających grupę Rh ujemną (gdy poza tym nie stwierdza się obecności przeciwciał) należy zastosować profilaktykę konfliktu serologicznego, podając immunoglobulinę w czasie do 72 godzin od zabiegu. Optymalnie zabieg usunięcia balonu (technicznie pierwsza część zabiegu przebiega analogicznie) planuje się po skończonym 34 tygodniu ciąży. Po uwidocznieniu balonu, przekłuwa się go igłą, a następnie wydobywa kleszczykami lub wypłukuje strumieniem płynu poza drogi oddechowe płodu (rycina 4).

Niemal analogiczna metoda zarówno założenia, jak i usunięcia balonu stosowana jest w kilku innych ośrodkach w Europie, między innymi w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Francji oraz w Belgii^{21,22}. Niestety zdarza się, że pacjentka rozwinie regularną czynność skurczową lub dojdzie do przedwczesnego odpływania płynu owodniowego jeszcze przed zaplanowaną drugą fetoskopią i usunięciem balonu z dróg oddechowych. W takiej sytuacji istnieje ryzyko, że balon w drogach oddechowych płodu uniemożliwi skuteczną wentylację. Dlatego istnieje kilka procedur w razie wystąpienia porodu przedwczesnego u pacjentki po procedurze FETO:

- próba wykonania fetoskopii po odpłynięciu płynu owodniowego – po ocenie warunków technicznych oraz przy braku regularnej czynności skurczowej, istnieje zwykle możliwość wykonania amnioinfuzji oraz próby fetoskopowego usunięcia balonu
- przekłucie balonu przez powłoki ciała noworodka bezpośrednio po porodzie, jeszcze przed odcięciem pępowiny – igłę wbija się 1–2 cm powyżej górnego brzegu mostka w linii pośrodkowej ciała



Rycina 3. A – nagłośnia; B – struny głosowe; C – balon przed wypełnieniem; D – balon po wypełnieniu



Rycina 4. Stan bezpośrednio po przekłuciu balonu (w lewym górnym rogu widoczna igła)

(procedura może, ale nie musi, być wykonana z wykorzystaniem aparatu USG)

- przekłucie balonu przez powłoki ciała kobiety ciężarnej – przy korzystnej pozycji płodu możliwe jest przekłucie balonu igłą wbity w brzuch ciężarnej. Procedura przypomina nieco amniopunkcję, a jej powodzenie jest uzależnione od pozycji płodu oraz lokalizacji łożyska
- procedura EXIT – po urodzeniu główki noworodka, po intubacji oraz preferencyjnie z wykorzystaniem bronchoskopu przebija się balon, a następnie usuwa się go kleszczykami.

Procedurą preferowaną jest bez wątpienia elektywne usunięcie balonu, jeszcze zanim dojdzie do porodu przedwczesnego lub odpłynięcia płynu owodniowego. Decyzja o sposobie usunięcia balonu z dróg oddechowych płodu powinna być podjęta na podstawie warunków technicznych, sytuacji klinicznej oraz doświadczenia zespołu w danym ośrodku.

Bez wątpienia zabiegi FETO wymagają nie tylko zręczności i precyzji, ale także intensywnego szkolenia, co biorąc pod uwagę relatywnie rzadką częstość występowania wady, nie jest proste do osiągnięcia. Zalecana jest zatem centralizacja oraz mała liczba ośrodków wykonujących takie wysokospecjalistyczne procedury. Być może rozwiązania takie, jak specjalnie w tym celu skonstruowane modele i fantomy, a także połączenie metod trójwymiarowej ultrasonografii i MRI (wirtualna bronchoskopia), będą w przyszłości przydatne w celach szkoleniowych^{23,24}.

MONITOROWANIE PO ZABIEGU

W czasie kilku godzin bezpośrednio po zabiegu pacjentka wymaga wzmoczonego nadzoru ze względu na przebyte znieczulenie przewodowe. Ważne jest także, aby poinformować pacjentkę, że przez kilka godzin nie będzie odczuwała ruchów płodu. Zwykle znieczulenie płodu trwa 1–2 godziny po zabiegu. Dalsze monitorowanie to regularne badania ultrasonograficzne (co najmniej co dwa tygodnie) z oceną wzrastania płodu, objętości płynu owodniowego oraz w miarę możliwości lokalizacji balonu. W okresie pomiędzy założeniem i usunięciem balonu pacjentki powinny mieszkać w bliskim sąsiedztwie szpitala. Istnieje bowiem ryzyko pojawienia się objawów porodu przedwczesnego oraz ryzyko konieczności wykonania natychmiastowej fetoskopii i usunięcia balonu z dróg oddechowych płodu. Jeśli pacjentka znajduje się wówczas w znacznej odległości od ośrodka oferującego zabiegi FETO – szanse na przeżycie dla noworodka dramatycznie się obniżają. Poza regularnymi kontrolami ultrasonograficznymi konieczne jest także odbywanie wizyt kontrolnych oraz zlecanie badań zgodnie ze standardami opieki nad pacjentką ciężarną.

BADANIE TOTAL TRIAL

Zabieg fetoskopowej okluzji tchawicy płodu został zaakceptowany przez wielu specjalistów zajmujących się terapią płodu. Opublikowano także wiele prac, które raportują poprawę rokowania oraz zmniejszenie śmiertelności noworodków z przepukliną przeponową poddanych w okresie prenatalnym zabiegom FETO^{15,25–28}. Pomimo to dane dostępne w publikacjach naukowych nie potwierdzają jednoznacznie, czy sam zabieg FETO zwiększa przeżywalność noworodków z przepukliną przeponową, zwłaszcza w obliczu ogromnego postępu w opiece neonatologicznej (w tym ECMO). Zabiegi wewnątrzmaciczne bez wątpienia wiążą się z ryzykiem przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego, przedwczesnego oddzielenia łożyska oraz porodu przedwczesnego ze wszelkimi konsekwencjami wcześniactwa dla noworodków. Nie da się zatem wykluczyć, że to być może wysoki standard opieki

neonatologicznej, nowe możliwości techniczne oraz lepsza opieka w oddziałach intensywnej opieki neonatologicznej wpływa znacznie na poprawę rokowania dla noworodków z prenatalnie rozpoznaną przepukliną przeponową. Właśnie dlatego od 2008 roku trwa randomizowane badanie TOTAL TRIAL (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth). Obecnie kolejne ośrodki wykonujące zabiegi FETO na świecie dołączają do badania TOTAL TRIAL (www.totaltrial.eu) celem standaryzacji i ujednolicenia opieki prenatalnej i postnatalnej oraz jednoznacznej oceny wpływu okluzji tchawicy płodu na przebieg wrodzonej przepukliny przeponowej^{21,29,30}. Dzięki zdobytym doświadczeniom w zabiegach fetoskopowych Warszawski Uniwersytet Medyczny uzyskał zgodę Komisji TOTAL TRIAL do włączenia I Kliniki Położnictwa i Ginekologii WUM do prestiżowego grona ośrodków realizujących wieloośrodkowe badanie dotyczące zabiegów fetoskopowych u płodów z przepukliną przeponową. Obecnie w gronie krajów, które uczestniczą w TOTAL TRIAL, znajdują się: Belgia, Wielka Brytania, Hiszpania, Francja, Niemcy, Kanada, Włochy, Australia, USA, Japonia i Polska.

Piśmiennictwo

1. Puri P and T Wester. Historical aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*, 1997. 12(2/3):95–100.
2. Keijzer R, et al. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*, 2000. 156(4):1299–306.
3. Sokol J, et al. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(5):1085–90.
4. Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*, 1997. 32(11):1637–42.
5. Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg*, 1993. 28(10):1411–7; discussion 1417–8.
6. Hedrick MH, et al. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg*, 1994. 29(2):271–4.
7. Harrison MR, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*, 1998. 33(7):1017–22; discussion 1022–3.
8. Harrison MR, et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 185(3):730–3.
9. Harrison MR, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*, 2003. 349(20):1916–24.
10. Keller RL, et al. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res*, 2004. 56(5):818–25.
11. Heerema AE, et al. Lung pathology in patients with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal surgical intervention, including tracheal occlusion. *Pediatr Dev Pathol*, 2003. 6(6):536–46.
12. Metkus AP, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 1996. 31(1):148–51; discussion 151–2.
13. Peralta CF, et al. Assessment of lung area in normal fetuses at 12–32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 26(7):718–24.
14. Jani JC, et al. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(6):1646–50.
15. Jani JC, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 34(3):304–10.
16. Peralta CF, et al. Fetal lung volume after endoscopic tracheal occlusion in the prediction of postnatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 198(1):60 e1–5.
17. Jani J, et al. Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol*, 2005. 48(4):910–22.
18. Kosiński P and Wielgoś M. Fetoscopic endotracheal occlusion (FETO) for severe isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: single center Polish experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018. 31(19):2521–2526.
19. Deprest JA, et al. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009. 14(1):8–13.
20. Peralta CF, et al. Fetoscopic endotracheal occlusion for severe isolated diaphragmatic hernia: initial experience from a single clinic in Brazil. *Fetal Diagn Ther*, 2011. 29(1):71–7.

21. Deprest J, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014. 19(6):338–48.
22. Deprest JA, et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*, 2010. 30(7):653–67.
23. Elangovan H, W Yao and K Nicolaides. A Multimodality Navigation System for Endoscopic Fetal Surgery: A Phantom Case Study for Congenital Diaphragmatic Hernia. *Surg Innov*, 2019. 26(1):27–36.
24. Tonni G, et al. 3D Virtual Bronchoscopy before FETO Procedure in a Fetus with Severe, Isolated Left Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Pediatr Pathol*, 2018. 37(2):134–139.
25. Deprest J, et al. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 24(2):121–6.
26. Ruano R, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. 39(1):20–7.
27. Cundy TP, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion (FETO) for congenital diaphragmatic hernia in Australia and New Zealand: are we willing, able, both or neither? *J Paediatr Child Health*, 2014. 50(3):226–33.
28. Done E, et al. Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 42(1):77–83.
29. Dekoninck P, et al. Results of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum Dev*, 2011. 87(9):619–24.
30. Rodrigues HC, J Deprest, and PP v d Berg. When referring physicians and researchers disagree on equipoise: the TOTAL trial experience. *Prenat Diagn*, 2011. 31(6):589–94.

Wrodzone zwyrodnienie dróg oddechowych

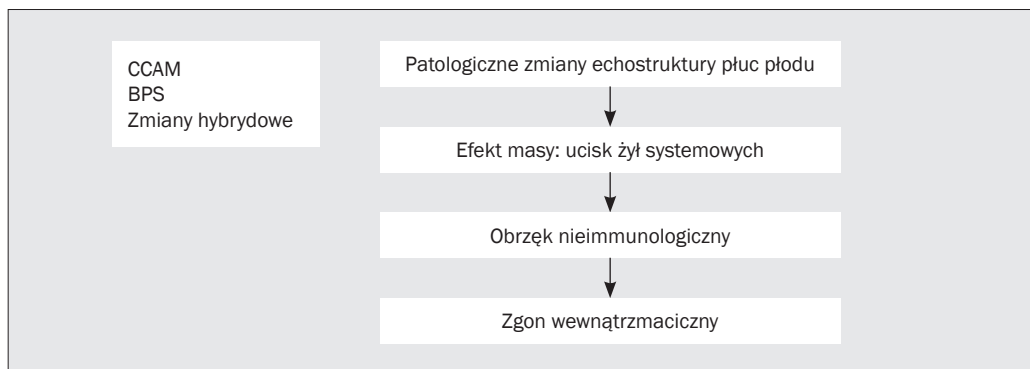
MAGDALENA LITWIŃSKA, KATARZYNA JANIAK, ANNA PIASECZNA-PIOTROWSKA, KRZYSZTOF SZAFLIK

WPROWADZENIE

Nieprawidłowości echostruktury płuc płodu, określane łącznie jako wrodzone zwyrodnienie dróg oddechowych (CPAM – congenital pulmonary airway malformation), są rzadkimi patologiami – ich częstość szacowana jest na 1:35 000 ciąż^{1,2}. Rokowanie w większości zmian jest korzystne; nie wymagają one podejmowania interwencji wewnątrzmacicznych pomimo obserwowania niejednokrotnie znacznych wymiarów zmian torbielowatych lub litych w II trymestrze ciąży. Część z nich ulega spontanicznej regresji podczas ciąży. Postępowanie zachowawcze z uważnym monitorowaniem nieprawidłowości w wielu przypadkach stanowi najodpowiedniejsze działanie. Jednakże w niektórych przypadkach na skutek zmian hemodynamicznych wywołanych efektem masy zachodzą wtórne procesy patofizjologiczne skutkujące progresywną niewydolnością krążenia objawiającą się obrzękiem, a w końcowym stadium prowadzącą do zgonu wewnątrzmacicznego (ryc. 1). W takich przypadkach interwencje wewnątrzmaciczne są niezbędne, żeby poprawić rokowanie².

Najczęściej nieprawidłowości w płucach płodu wykrywa się w rutynowym badaniu ultrasonograficznym między 18 a 22 tygodniem ciąży. W większości przypadków mają one charakter guzów litych lub zawierających hipoechogenne torbiele otoczone echogeniczną tkanką miękką. Niekiedy dodatkowo stwierdza się towarzyszący wysięk opłucnowy³⁻⁶.

Najwięcej nieprawidłowości rozpoznawanych prenatalnie w obrębie klatki piersiowej stanowią: zwyrodnienia gruczolakowato-torbielowate płuc (CCAM – congenital cystic adenomatoid malformation),



Rycina 1. Patogeneza rozwoju obrzęku nieimmunologicznego na podłożu patologicznych zmian w obrębie płuc płodu

sekwestry oskrzelowo-płucne (BPS – bronchopulmonary sequestration), zmiany hybrydowe zawierające cechy obu wymienionych patologii oraz atrezie oskrzela¹.

ZWYRODNIENIE GRUCZOLAKOWATO-TORBIELOWATE PŁUC

CCAM to łagodna, wielotorbielowata zmiana o typie hamartoma, zbudowana z niefunkcjonalnej tkanki płucnej, ograniczona do jednego płata. CCAM jest zatem wewnątrzpłucnym guzem, który zawiera liczne torbiele, o średnicy od 1 mm do ponad 10 cm. W znaczącej większości przypadków unaczynienie zmian typu CCAM wywodzi się z krążenia płucnego (ryc. 2). Z histologicznego punktu widzenia CCAM charakteryzuje się przerostem oskrzelików końcowych tworzących torbiele i brakiem prawidłowych pęcherzyków płucnych.

Kryteria mikroskopowe rozpoznania CCAM są następujące:

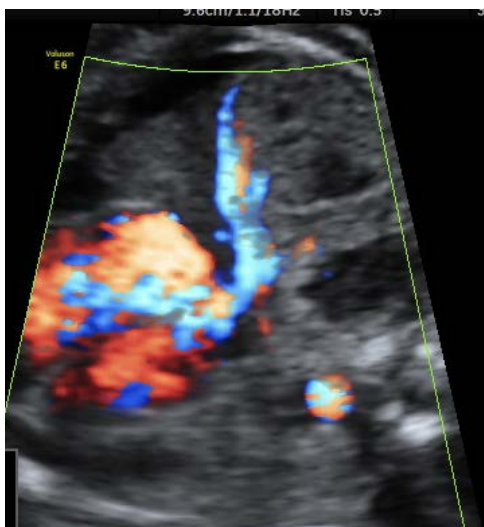
- proliferacja polipowatego nabłonka gruczołowego
- proliferacja mięśni gładkich i tkanki elastycznej w obrębie ścian torbieli
- brak tkanki chrzęstnej
- brak reakcji zapalnej
- prawidłowe połączenia tętnicze i żyłne.

Mimo że tkanka w obrębie tych zmian nie uczestniczy w prawidłowej wymianie gazowej, to istnieją połączenia w obrębie drzewa tchawiczo-oskrzelowego, o czym świadczy stwierdzenie obecności pułapki powietrznej w trakcie próby postnatalnej resuscytacji³.

Częstość CCAM określa się na 1:10 000–1:35 000. W związku z doskonaleniem ultrasonografii prenatalnej wykrywalność tej patologii rośnie⁵.

Pierwotną klasyfikację CCAM zaproponował w 1977 r. Stocker⁷. Na podstawie obrazu histopatologicznego wyróżnił trzy typy (tab. 1).

Typ I: zmiana zbudowana z pojedynczych lub licznych torbieli, o średnicy powyżej 2 cm, często powodująca przesunięcie śródpiersia. Torbiele wyściełane są nabłonkiem rzęskowym, natomiast ściany torbieli zawierają mięśnie gładkie i tkankę elastyczną. Komórki produkujące śluz występują w 1/3 przypadków, tkanka chrzęstna zwykle pozostaje nieobecna. Jest to zmiana o dobrym rokowaniu. Przedoperacyjna analiza radiograficzna w wielu przypadkach umożliwia rozpoznanie.



Rycina 2. Unaczynienie zmiany typu CCAM z krążenia płucnego

Tabela 1. Pierwotna klasyfikacja CCAM wg Stockera

Typ	Charakterystyka
I	Pojedyncza dominująca torbiel lub kilka dużych torbieli o średnicy >2 cm, z elastyczną mięśniową ścianą, wyścielanych rzęskowym nabłonkiem walcowatym
II	Liczne drobne torbiele o średnicy poniżej 2 cm z cienką mięśniową ścianą pokrytą od wewnątrz rzęskowym nabłonkiem walcowatym lub sześciennym
III	Lita masa zbudowana z kanalików oskrzelowych wyścielonych nabłonkiem sześciennym, drobne torbiele o średnicy 0,3–0,5 cm

Typ II: zmiana zbudowana z licznych drobnych torbieli, o średnicy poniżej 1 cm, wyścielana sześciennym nabłonkiem rzęskowym. Struktury odpowiadające oskrzelikom oddechowym i pęcherzykom płucnym występują między torbielami wyścielonymi nabłonkiem. Brak w niej komórek śluzotwórczych i chrzęstnych. Włókna mięśniowe są obecne w nielicznych przypadkach. Typ II CCAM wiąże się z częstym występowaniem towarzyszących wrodzonych nieprawidłowości. Rokowanie w tym typie CCAM jest niepomyślne.

Typ III: zmiana lita o znacznych wymiarach, powodująca przesunięcie śródpiersia. Struktury przypominające oskrzela wyścielane są sześciennym nabłonkiem rzęskowym i rozdzielone przez zmiany przypominające pęcherzyki płucne wyścielane nabłonkiem sześciennym pozbawionym rzęsek. Zmiana tego typu została po raz pierwszy opisana w piśmiennictwie przez Ch'ina i Tanga w 1949 roku⁸. Rokowanie w tym typie CCAM jest poważne.

Analiza większej liczby zmian cystycznych doprowadziła do aktualizacji pierwotnej nomenklatury: „zwyrodnienie gruczołakowato-torbielowate płuc” (CCAM) zostało zastąpione terminem „wrodzone zwyrodnienie dróg oddechowych” (CPAM), oryginalną klasyfikację Stockera rozszerzono zaś o dwa typy⁹:

Typ 0: zmiana zbudowana wyłącznie ze struktur przypominających tchawicę i oskrzela z tłem w postaci unaczynionej tkanki łącznej. Ma charakter zmiany litej. Po raz pierwszy została opisana przez Rutledge'a i Jensena, określa się ją mianem „dysplazji oskrzelowej”¹⁰.

Typ IV: zmiana zbudowana z komórek oskrzelikowych złożonych z torbieli o różnych wymiarach. Torbiele te wyścielane są nabłonkiem pęcherzykowym 1 lub 2 typu¹¹. Typ IV stanowi ok. 10% wszystkich przypadków CCAM i początkowo był opisywany jako typ I z uwagi na występowanie torbieli o znacznych wymiarach. Typ IV CCAM może powodować niewydolność oddechową u noworodków, ale bywa rozpoznawany dopiero u starszych dzieci, przez co prowadzi do rozwoju odmy płucnej.

Na podstawie obrazu ultrasonograficznego, anatomii i rokowania w 1985 r. Adzick i wsp. opracowali podział, w którym wyróżnili dwa typy CCAM¹²:

1. **Typ makrocystyczny:** charakteryzuje się obecnością pojedynczych lub licznych torbieli o średnicy co najmniej 5 mm. Różnicowanie ultrasonograficzne jest możliwe, ponieważ zmiany makrocystyczne mają postać torbieli wypełnionych płynem. Typ ten występuje częściej i zwykle nie wiąże się z obrzękiem, przez co ma pomyślne rokowanie (ryc. 3).
2. **Typ mikrocystyczny:** zmiana o charakterze litym zawierająca torbiele o średnicy poniżej 5 mm. W badaniu ultrasonograficznym ma postać zmiany litej. Rokowanie w typie mikrocystycznym zależy od obecności obrzęku, stopnia niedorozwoju prawidłowej tkanki płucnej spowodowanego przedłużonym uciskiem, momentu rozpoznania nieprawidłowości i natychmiastowego postępowania pourodzeniowego (ryc. 4).

Istnieją liczne teorie na temat patogenety CCAM, wśród nich główne miejsca zajmują: hipertrofia, hiperplazja i hamartoma. Autorzy są zgodni, że do nieprawidłowości dochodzi na etapie formowania



Rycina 3. Typ makrocystyczny CCAM

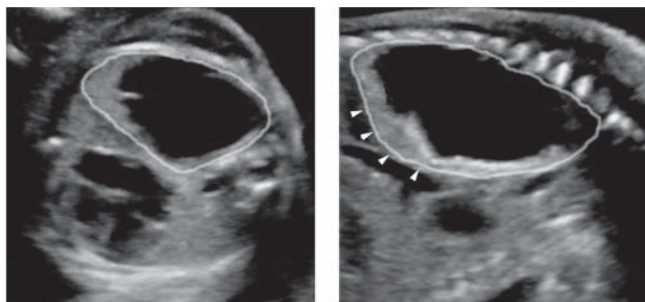


Rycina 4. Typ mikrocystyczny CCAM

się oskrzeli. Stocker opracował klasyfikację CCAM na podstawie embriogenezy⁷. Według niego brak tkanki chrzęstnej odróżnia CCAM od prawdziwych torbieli bronchogennych i wskazuje na nieprawidłowość, do której dochodzi przed 10 tygodniem ciąży. Jeśli do zakłócenia embriogenezy dochodzi około 49 dnia po zapłodnieniu, wówczas rozwija się CCAM typu I. Zakłócenie przed 31 dniem prowadzi do powstania CCAM typu II, jako że ten typ jest częściej związany z innymi wrodzonymi nieprawidłowościami. Typ III charakteryzuje się obecnością form pseudogruzołowych, co wskazuje na zakłócenie na wczesnym etapie embriogenezy.

Inną teorię embriogenezy przedstawili Ostor i Fortune. Stwierdzili oni, że obecność prawidłowych pęcherzyków płucnych na obwodzie zmiany z nieprawidłowym wzrostem w części centralnej wskazuje na niewłaściwe formowanie się oskrzelików końcowych i następujący brak możliwości tworzenia prawidłowych oskrzelików końcowych oraz połączenia elementów oddechowych. Według tych autorów do zakłócenia dochodzi w późniejszym okresie ciąży, między 16 a 20 tygodniem. Badania bronchograficzne i seryjne mikroskopowe wskazały, że atrezja oskrzela jest pierwotną nieprawidłowością wywołującą CCAM. Morfologia zmiany zależy od obecności dysplastycznego płuca poza niedrożnym segmentem. Nowoczesne badania patomorfologiczne wskazują, że obecność CCAM może wynikać z nieprawidłowej interakcji między mezenchymą a nabłonkiem na wczesnym etapie rozwoju płuca i nieodpowiedniego dojrzewania tych struktur. Te spostrzeżenia zostały potwierdzone wynikami badań immunohistochemicznych, które dowiodły braku równowagi między wysokim wskaźnikiem proliferacji nabłonka występującym w dojrzałym płucu a niskim stopniem unaczynienia charakterystycznym dla płodów w późnym I trymestrze. Brak tej równowagi w CCAM może wynikać z zahamowania waskularyzacji i utraty synchronizacji między mezenchymą a nabłonkiem. Interakcja komórek nabłonkowych z komórkami śródściennymi to warunek konieczny prawidłowego rozwoju płuca. W CCAM wykazano brak równowagi między proliferacją komórek a apoptozą. Analiza czynników zaangażowanych w proliferację komórek i apoptozę może pozwolić na wyjaśnienie patogenezy CCAM. Czynniki wzrostu keratynocytów nie bierze udziału w mediowaniu proliferacji, chociaż neurotroficzny czynnik glijny (GDNF – glial cell line-derived neurotrophic factor) wydaje się uczestniczyć w proliferacji komórek nabłonkowych^{13,14}.

Prenatalny przebieg CCAM jest wysoce nieprzewidywalny. Główny potencjał wzrostowy przypada między 18 a 26 tygodniem ciąży. W przypadku rozwoju obrzęku nieimmunologicznego wtórnie do CCAM istnieje wysokie ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego, zależne od wieku ciążowego w chwili wystąpienia obrzęku. Badania ultrasonograficzne wykonywane w ramach rutynowej praktyki w położnictwie pozwalają zidentyfikować płody ze zmianami echogenicznymi w płucach i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę różnicową obejmującą sekwestr oskrzelowo-płucny, torbiele bronchogenne



Rycina 5. Wskaźnik CVR

i przepuklinę przeponową^{5,15-17}. Zmiany te mają różne przebiegi i rokowania, dlatego prawidłowa diagnoza odgrywa kluczową rolę. Badanie ultrasonograficzne, a także techniki rezonansu magnetycznego pozwalają na określenie położenia zmiany płucnej, opisanie jej na podstawie wyglądu (rozdzielenie typów makro- i mikrocystycznego), jak również określenie położenia innych struktur w obrębie klatki piersiowej, takich jak pozostałe płuco, serce i śródpiersie¹⁸. Zmiany o typie CCAM mają unaczynienie zarówno żyłne, jak i tętnicze pochodzące z krążenia płucnego.

Ultrasonograficzny wskaźnik wolumetryczny, będący czynnikiem prognostycznym w zmianach typu CCAM (CVR – CCAM Volume Ratio), pozwala lepiej przewidywać ewolucję zmian i podejmować odpowiednie działania diagnostyczno-terapeutyczne. Jego wyznaczenie opiera się na określeniu objętości zmiany cystycznej w stosunku do obwodu głowy płodu, w celu korekcji uzyskanej wartości w stosunku do wieku ciążowego. Objętość uzyskuje się przez użycie formuły dla elipsy (długość × wysokość × szerokość × 0,52). Wartość wskaźnika CVR wylicza się, dzieląc objętość zmiany przez obwód głowy płodu (cm). CVR powyżej 1,6 lub zmiany CCAM ze znaczącym komponentem cystycznym są obciążone wysokim ryzykiem rozwoju obrzęku nieimmunologicznego (ryc. 5)¹⁹.

SEKWESTR OSKRZELOWO-PŁUCNY

BPS jest rzadką nieprawidłowością dolnego odcinka układu oddechowego polegającą na obecności nieaktywnej tkanki płucnej pozbawionej łączności z drzewem oskrzelowym^{20,21}. Obraz ultrasonograficzny może sugerować typ mikrocystyczny wrodzonej gruczolakowatości torbielowatej płuc. Diagnostyka różnicowa opiera się na uwidocznieniu naczynia odżywiającego sekwestr, pochodzącego z krążenia systemowego (ryc. 6).



Rycina 6. Unaczynienie zmiany typu BPS z krążenia systemowego

BPS to patologia rzadka i trudna diagnostycznie. Częstość jej występowania określa się na 1:10 000 do 1:35 000. Podobnie jak w CCAM postępy w ultrasonografii prenatalnej zwiększyły wykrywalność tej nieprawidłowości²².

Klasyfikacja BPS jest niejednoznaczna. Pierwotnie wyróżniano 2 typy sekwestrów:

1. Typ wewnątrzpłucny – tkanka płucna sekwestru znajduje się w obrębie prawidłowej tkanki płucnej i może (choć nie musi) mieć łączność z drzewem oskrzelowym.

2. Typ zewnątrzpłucny – tkanka płucna sekwestru ograniczona jest własną opłucną i nie ma łączności z drzewem oskrzelowym. Patologiczna tkanka może występować zarówno powyżej, jak i poniżej mięśnia przepony. Typ zewnątrzpłucny może występować w obrębie klatki piersiowej, łącznie z jamą osierdzia, lub w obrębie jamy brzusznej²³.

Wprowadzenie pojęcia „spektrum sekwestrów oskrzelowo-płucnych” miało na celu zaznaczenie różnorodności tej patologii. Na jednym jego końcu znajduje się nieprawidłowe unaczynienie prawidłowej tkanki płucnej, na drugim końcu zaś nieprawidłowa tkanka płucna pozbawiona patologicznego unaczynienia. Pomiedzy występuje zaś liczna grupa wariantów BPS, od sekwestrów wewnątrzpłucnych do zewnątrzpłucnych mających połączenia z przewodem pokarmowym lub też ich pozbawionych²⁴⁻²⁶. Z punktu widzenia histologii typ zewnątrzpłucny BPS jest cystyczną bądź litą zmianą zbudowaną z tkanki płucnej z wysokim odsetkiem mezenchymy w stosunku do przestrzeni upowietrzonych. Stwierdzono obecność poszerzonych oskrzeli wyścielonych nabłonkiem oskrzelowym i tkanką chrzęstną, bez połączenia z drzewem oskrzelowym^{21,27}. Typowa dla BPS jest obecność naczyń systemowych z zaznaczoną elastyczną ścianą, nie towarzyszą one jednak oskrzelom jak w przypadku prawidłowych tętnic płucnych. Typ wewnątrzpłucny BPS cechuje obecność torbieli wyścielonych urzęsionym nabłonkiem walcowatym produkującym śluz. Unaczynienie tętnicze zmian typu BPS pochodzi niemal zawsze z aorty zstępującej i reprezentuje obecność przetrwałych tętnic trzewnych odżywiających przewód pokarmowy we wczesnych stadiach rozwoju. Spływ naczyń żylnych odbywa się typowo przez żyłę nieparzystą do żyły głównej dolnej, a tylko w ok. 25% przypadków poprzez żyły płucne. U blisko 60% płodów, u których rozpoznano zewnątrzpłucny typ BPS, odnotowuje się dodatkowe nieprawidłowości, takie jak: nieprawidłowości przepony (28%), inne nieprawidłowości płucne (10%), wady sercowo-naczyniowe (8%). U płodów z wewnątrzpłucnym BPS występują one zaledwie w 14% przypadków²⁸⁻³⁰.

W literaturze można znaleźć wiele teorii na temat patogenyzy BPS. Według jednej z nich tętnice płucne nie rozwijają się wystarczająco szybko, żeby odżywić powiększające się płuca, w efekcie nie dochodzi do całkowitej inwolucji embrionalnego unaczynienia systemowego³¹. Fragment płuca odżywiany przez takie naczynia ulega cystycznej lub włóknistej degeneracji. Zdaniem innych autorów niewystarczające zabezpieczenie w krew tętniczą może być związane z obecnością systemowych, płucnych kolaterali^{32,33}. Niektórzy autorzy podejmowali próby rozdzielenia patogenyzy BPS i patogenyzy CCAM, jednak wydaje się, że patologie te mają podobne przyczyny. Mechanizm ich powstania jest opisywany jako kontinuum nieprawidłowych interakcji między czynnikami uwalnianymi przez komórki w obrębie tkanki płucnej. Histologiczne podobieństwo BPS i CCAM wynika z obecności niedojrzałej lub dysplastycznej tkanki płucnej i braku tkanki chrzęstnej lub znaczącej jej redukcji. Stwierdzenie dużej różnorodności wariantów BPS potwierdza zasadność używania pojęcia „spektrum sekwestrów oskrzelowo-płucnych”. Związek występowania sekwestrów oskrzelowo-płucnych z przepukliną przeponową, zdwojeniem przewodu pokarmowego i przetoką przełykową potwierdza spostrzeżenie, że do powstania nieprawidłowości dochodzi na wczesnym etapie organogenezy³⁵.

Diagnostyka prenatalna opiera się na uwidocznieniu jednorodnej echogenicznie, ograniczonej, litej masy położonej zwykle u podstawy klatki piersiowej po stronie lewej³⁶. Kolejnym etapem jest uwidocznienie naczynia odżywiającego pochodzącego z krążenia systemowego, zwykle z aorty brzusznej. Sekwestr oskrzelowo-płucny o typie zewnątrzpłucnym położony w obrębie jamy brzusznej zwykle lokalizuje się w jej lewym górnym kwadrancie, najczęściej powyżej żołądka. Diagnostyka różnicowa w tym przypadku obejmuje guzy nadnercza, jakkolwiek uwidocznienie tętnicy pochodzącej z krążenia systemowego potwierdza diagnozę sekwestru oskrzelowo-płucnego^{37,38}.

ZMIANY HYBRYDOWE

Zmiany hybrydowe mają cechy kliniczne i patomorfologiczne zarówno CCAM, jak i BPS. Są opisywane jako zmiany cystyczne posiadające unaczynienie systemowe. Stanowi to potwierdzenie wspólne-

go pochodzenia embriologicznego tych zmian¹. Do zaburzeń w procesie embriogenezy prowadzących do powstania CCAM oraz BPS dochodzi na wczesnym etapie: w przypadku CCAM stwierdza się zaburzenie różnicowania struktur oskrzelowo-pęcherzykowych, natomiast w BPS dochodzi do zaburzenia różnicowania początkowego odcinka przewodu pokarmowego. W teorii obecność odszczepionego fragmentu płuca łącznie z nieprawidłowym formowaniem mezenchymy prowadzi do wytworzenia zmiany łączącej cechy zarówno CCAM, jak i BPS. Zgodnie z alternatywną teorią poszerzone przestrzenie oskrzelowe w BPS mogą wynikać z obstrukcji drenażu płynu w obrębie sekwestru. W związku z tym zmiany hybrydowe mogą być kategoryzowane zarówno jako nietypowe, systemowe unaczynienie płuca zmienionego gruczolakowato, jak i jako sekwestracja płuca z komponentem gruczolakowatości^{39,40}.

ATREZJA OSKRZELA

Atrezja oskrzela polega na całkowitej wewnątrzplucnej obstrukcji górnych dróg oddechowych płodu na wysokości oskrzela głównego, co prowadzi do zmian w pozostałej tkance płucnej^{41,42}. W rezultacie zajęte płuco jest w całości powiększone z powodu retencji oskrzelikowej i pęcherzykowej wydzieliny. W następstwie dochodzi do zwiększenia ciśnienia śródoskrzelowego i znaczącego wzrostu objętości płynu w obrębie płuca, a w konsekwencji do powstania hiperechogenicznego i powiększonego płuca z poszerzeniem dróg oddechowych poniżej poziomu obstrukcji⁴³.

Atrezja oskrzela to patologia związana z wysokim ryzykiem ciężkiej hipoplazji płuc, ale rzadka – jej częstość szacuje się na 1:100 000⁴⁴. Zwykle jest nieprawidłowością jednostronną i charakteryzuje się ślepo zakończonym oskrzelem wyścielonym nabłonkiem śluzotwórczym i hiperinflacją pozostałego fragmentu oskrzela⁴⁵. W przeciwieństwie do obstrukcji krtani czy tchawicy jest zwykle patologią izolowaną⁴⁶.

Na podstawie obserwacji rozwoju embriologicznego sformułowano dwie teorie jej powstania. Zgodnie z pierwszą w 5–6 tygodniu grupa proliferujących komórek oddziela się od drzewa oskrzelowego i zaczyna rozwijać oddzielnie. W konsekwencji dochodzi do podziału komórek dystalnie wobec atrezji, bez połączenia z centralnymi drogami oddechowymi. Brak cech ultrasonograficznych w I trymestrze (powiększonego hiperechogenicznego płuca, przemieszczenia śródpiersia i poszerzonej przezierności karku) pomimo zaburzenia embriogenezy na początkowym etapie wynika z ograniczonego wydzielania płynu we wczesnej fazie pseudopęcherzykowej⁴⁷.

Zgodnie z drugą teorią zaburzenie unaczynienia z niedokrwieniem powoduje wtórną atrezię oskrzela ok. 16 tygodnia ciąży, w okresie, gdy gałęzie drzewa oskrzelowego są w pełni rozwinięte, jakkolwiek zgodnie z większością doniesień z piśmiennictwa zmiany płucne reprezentują kontinuum zmian z nierozpoznaną obstrukcją drzewa oskrzelowego^{48,49}.

Atrezja oskrzela, jak wspomniano, polega na całkowitej obstrukcji górnych dróg oddechowych płodu na poziomie oskrzela głównego, co prowadzi do stopniowej destrukcji tkanki płucnej. W konsekwencji powstałej blokady mechanicznej zajęte płuco w całości ulega powiększeniu w wyniku retencji wydzieliny oskrzelowej i oskrzelikowej, co skutkuje znacznym wzrostem ciśnienia wewnątrzoskrzelowego i objętości płynu wewnątrz płuca (ryc. 7 i 8)⁴⁶.

NARZĘDZIA DIAGNOSTYKI WAD WRODZONYCH PŁUC PŁODU

Diagnostyka prenatalna nieprawidłowości płuc u płodu opiera się na ultrasonograficznej ocenie klatki piersiowej, ujawniającej obecność echogenicznej zmiany. W przeciwieństwie do sekwestracji oskrzelowo-płucnej zwyrodnienie gruczolakowato-torbielowate i atrezja oskrzela nie mają unaczynienia systemowego. Jednakże diagnostyka różnicowa między tymi patologiami bywa dużym wyzwaniem i w niektórych przypadkach zmiany mogą okazać się niemożliwe do rozróżnienia z uwagi na obecność wysoce hiperechogenicznego płuca z unaczynieniem pochodzącym z tętnic płucnych. Obecnie kluczem do diagnostyki różnicowej jest ocena dróg oddechowych płodu. W typie mikrocystycznym CCAM

nie stwierdza się poszerzenia dróg oddechowych. W atrezji głównego oskrzela w badaniu ultrasonograficznym widoczny jest obraz cystyczno-tubularnych zmian w okolicy wnęki płuca, będących wewnątrzplucną kontynuacją przerwanego głównego oskrzela⁵⁰.

W sytuacjach, gdy wynik badania ultrasonograficznego jest wątpliwy, należy poszerzyć diagnostykę o techniki rezonansu magnetycznego.

W wynikach badań obrazowych należy uwzględnić:

- wielkość patologicznej zmiany (największy wymiar)
- wskaźnik CVR
- obecność lub brak przesunięcia śródpiersia lub przemieszczenia przepony
- objętość płynu owodniowego
- obecność komponentu litego lub cystycznego w zmianie
- obrzęk płodu: jest on definiowany jako obecność płynu w więcej niż jednej jamie ciała płodu (otrzewnej, opłucnej, worku osierdziowym, tkance podskórnej); obrzęk łożyska można zdiagnozować, gdy jego grubość przekracza 4 cm
- izolowany charakter nieprawidłowości
- ocenę lokalizacji łożyska.

W badaniu echokardiograficznym należy uwzględnić:

- ocenę wielkości serca
- obecność lub brak niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych
- ocenę kurczliwości mięśnia sercowego
- analizę przepływu w przewodzie żylnym.

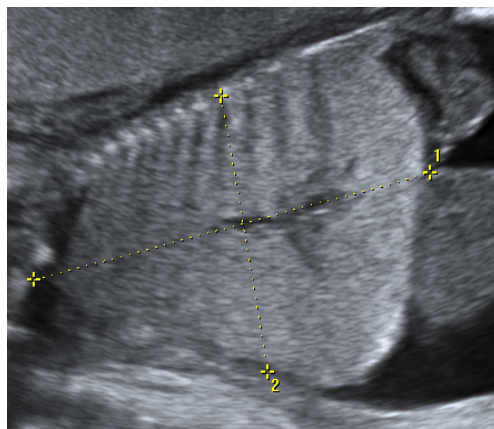
Ocena wydolności układu krążenia wyrażana jest w skali CVPS (Cardiovascular Profile Score), którą opracował James Huhta.

TERAPIA WEWNĄTRZMACICZNA

W literaturze opisywane są różne opcje terapeutyczne w przypadku rozpoznania zmian echogenicznych w obrębie płuc płodu. Należą do nich: postępowanie zachowawcze polegające na monitorowaniu zmiany z ewentualną podażą kursu glikokortykosteroidoterapii oraz postępowanie inwazyjne polegające na pojedynczych lub seryjnych torakocentezach, założeniu shuntu płucno-owodniowego, laserowej koagulacji naczynia, iniekcji substancji sklerotyzującej oraz otwartej chirurgii płodowej⁵¹⁻⁵⁷.



Rycina 7. Masywny wysięk opłucnowy na podłożu zmiany typu BPS



Rycina 8. Powiększone, hiperechogenne płuco na podłożu atrezji oskrzela

Niezwykle istotny jest właściwy dobór pacjentów do leczenia wewnątrzmacicznego. Otwarta chirurgia płodowa z wewnątrzmaciczną resekcją powiększonego płata płuca (lobektomia) charakteryzuje się 50% przeżywalnością, jednak z uwagi na wysoce inwazyjny charakter i związane z tym ryzyko dla matki i płodu została niemal całkowicie zaniechana. Istnieją doniesienia na temat skutecznych prób przezskórnej skleroterapii patologicznej tkanki płucnej za pomocą iniekcji etanolaminy lub polidokanolu w obszar patologicznej zmiany płucnej u płodów z rozwiniętym obrzękiem na podłożu zmiany litej o typie CCAM. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego płodu, autorzy stwierdzili stopniową redukcję wielkości zmiany i zanik obrzęku, co umożliwiało poród o czasie, a ogólny odsetek przeżywalności kształtował się na poziomie 83%. Jednakże pourodzeniowo stwierdzono znaczącą zachorowalność na podłożu sepsy noworodkowej, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz dysfunkcję oddechową. Dodatkowo, z uwagi na obecność bezpośredniej komunikacji między zmianą typu CCAM a drzewem oskrzelowym, płodowa skleroterapia może uszkodzić prawidłową tkankę płucną płodu. Dlatego też potrzebne są dalsze badania oceniające ewentualne ryzyko i zalety tej metody⁵⁸.

Kryteria kwalifikacji do terapii wewnątrzmacicznej obejmują:

- wiek ciążowy między 18 a 34 tygodniem
- obecność dużych zmian torbielowatych/litych w płucach (CVR >1,6)
- szybką progresję zmian
- wielowodzie
- obecność obrzęku u płodu lub wystąpienie oznak jego rozwoju
- izolowany charakter wady
- prawidłowy kariotyp płodu.

Wskaźnik CVR należy oznaczyć przed planowanym zabiegiem na podstawie danych uzyskanych w badaniu ultrasonograficznym. Objętość CCAM oblicza się z formuły dla elipsy, przez pomiar trzech wymiarów zmiany torbielowatej/litej. Wskaźnik CVR szacuje się, dzieląc objętość CCAM przez obwód głowy płodu w celu skorygowania uzyskanej wartości do wielkości płodu i wieku ciążowego [$(\text{długość} \times \text{szerokość} \times \text{wysokość zmiany} \times 0,52) / \text{obwód głowy płodu}$]. Dodatkowo przed planowanym zabiegiem należy oznaczyć kariotyp płodu. Korzystne jest rozszerzenie diagnostyki genetycznej o badanie z zastosowaniem mikromacierzy.

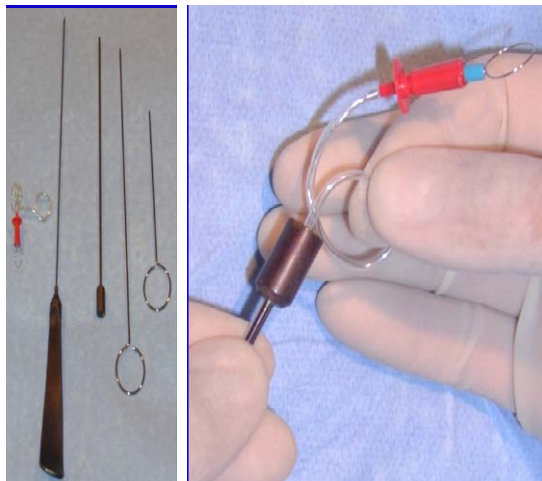
Pacjentka przed planowanym zabiegiem powinna otrzymać pełną informację na temat charakteru nieprawidłowości, jej historii naturalnej, rokowania i możliwych powikłań zabiegu. Każdy przypadek musi być konsultowany przez specjalistę medycyny płodowej, chirurga dziecięcego oraz neonatologa. Świadoma zgoda pacjentki jest konieczna do kwalifikacji do odpowiedniego sposobu postępowania.

Terapia zmian torbielowatych – shunt płucno-owodniowy

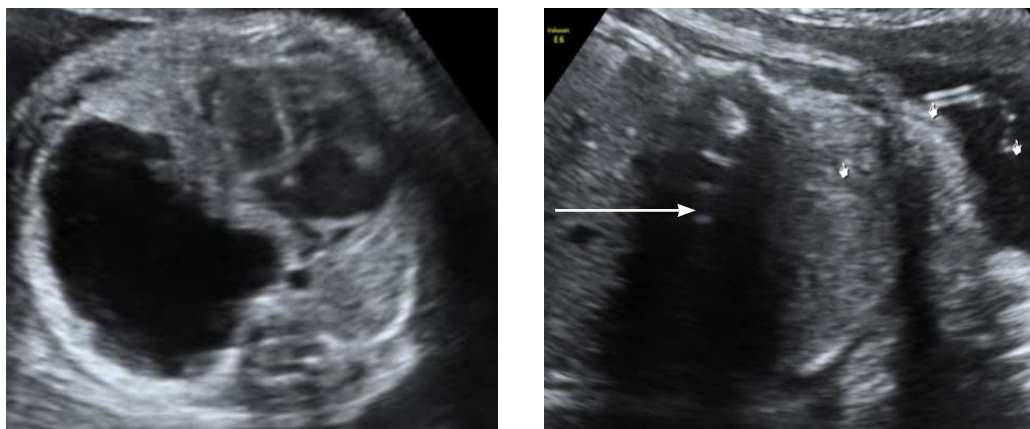
W przypadku zmian makrocystycznych najlepszym sposobem postępowania jest założenie shuntu płucno-owodniowego, co pozwala na skuteczną dekompresję zmiany.

Technika zabiegu

Do zabiegu wykorzystuje się zestaw typu Rocket Medical złożony z prowadnicy (wymiar zewnętrzny 3 mm, długość 15 cm; Rocket KCH Reusable Introducer Set Washington, United Kingdom) oraz shuntu (średnica 2 mm, długość 12 cm; Rocket KCH Fetal Bladder Catheter, Washington, United Kingdom) (ryc. 9). Procedura założenia shuntu płucno-owodniowego odbywa się pod ciągłym monitorowaniem ultrasonograficznym przy użyciu prowadnicy i kaniuli. Zestaw zostaje wprowadzony do najbardziej dostępnego miejsca w obrębie torbieli/jamy opłucnej. Dalszy koniec shuntu typu double pigtail poprzez kaniulę umieszcza się we wnętrzu torbieli, a bliższy w worku owodniowym (ryc. 10). W przypadku zwiększonej objętości płynu owodniowego dodatkowo wykonuje się amnioredukcję.



Rycina 9. Zestaw prowadnica + shunt typu Rocket Medical



Rycina 10. Stan płuca przed założeniem shuntu płucno-owodniowego i po założeniu

Cel terapii

Dostępne piśmiennictwo potwierdza skuteczność interwencji wewnątrzmacicznej polegającej na założeniu shuntu płucno-owodniowego w przypadku dużych zmian cystycznych związanych ze znacznym przesunięciem śródpiersia w obecności oznak obrzęku nieimmunologicznego lub przy ich braku⁵⁹⁻⁶⁹. Najważniejszym kryterium kwalifikacji do terapii wewnątrzmacicznej jest obecność obrzęku nieimmunologicznego lub stwierdzenie znacznego przesunięcia śródpiersia. Skuteczną interwencję wewnątrzmaciczną w przypadku zmian makrocystycznych o typie CCAM za pomocą shuntu płucno-owodniowego po raz pierwszy opisali Nicolaidis i wsp. Wykonali oni zabieg w 24 tygodniu ciąży u płodu ze znacznych rozmiarów torbielą płucną i towarzyszącym przesunięciem śródpiersia⁷⁰. Nieprawidłowości tego typu są rzadkie, a ocena skuteczności terapii opiera się głównie na opisach przypadków lub ograniczonych liczebnie seriach. Cavoretto i wsp. przeanalizowali losy 68 płodów ze zmianami makrocystycznymi w płucach, poddanych terapii w różnych ośrodkach medycyny płodowej, i stwierdzili 68% przeżywalność płodów z obrzękiem i 88% przeżywalność w grupie płodów bez oznak obrzęku nieimmunologicznego⁶⁶.

Tabela 2. Serie przypadków przedstawiające losy prenatalne i perinatalne płodów ze stwierdzonymi zmianami o typie CCAM

Autor	n	GA shunt	Obrzęk	Zgon płodowy	Zgon <I m.ż.	Przeżycie	Termin porodu
Bernaschek et al., 1994	4	24	2 (50%)		1	3 (75%)	38
Thorpe-Beeston et al., 1994	5	27	-			5 (100%)	38
Dommergues et al., 1997	8	26	5 (63%)		4	4 (50%)	36
Adzick et al., 1998	6	27	3 (50%)	1		5 (33%)	34
Crombleholme et al., 2002	6	-	6 (100%)			6 (100%)	36
Morikawa et al., 2003	2	29	1 (50%)			2 (100%)	37
Ierulio et al., 2005	2	27	1 (50%)			2 (100%)	40
Illanes et al., 2005	2	27	2 (100%)		1	1 (50%)	28
Cavoretto et al., 2008	9	24	6 (66%)			9 (100%)	38
Schrey et al., 2012	11	25	6 (54%)	1		10 (91%)	38
Min et al., 2014	6	24	1 (16%)			6 (100%)	30
Peranteau et al., 2016	37	24	28 (76%)	2	8	27 (73%)	35
Obecna seria	12	24	8 (67%)	2	-	10 (83%)	38
Łącznie z obrzękiem	69			6	10	53 (77%)	
Łącznie bez obrzęku	41				4	37 (90%)	

Po uwzględnieniu dostępnych w piśmiennictwie doniesień na temat zmian makrocytycznych o typie CCAM przeżywalność płodów obciążonych obrzękiem nieimmunologicznym szacuje się na 77%, natomiast w przypadku płodów bez oznak obrzęku na 90% (tab. 2). Potwierdzona została zasadność kwalifikacji do terapii wewnątrznaczyniowej przy użyciu shuntów płucno-owodniowych w przypadku zmian makrocytycznych o typie CCAM. Samoistne ustąpienie obrzęku pozostaje wówczas mało prawdopodobne, co potwierdzają dane zawarte w dwóch seriach przypadków opisujących 39 płodów ze stwierdzonym obrzękiem nieimmunologicznym. Bez podjęcia interwencji prenatalnej do zgonu wewnątrznaczyniowego lub noworodkowego doszło u 97% dzieci.

Terapia zmian litych – glikokortykosteroidoterapia a techniki inwazyjne

W przypadku zmian mikrocytycznych istnieją dwa główne sposoby postępowania:

- zachowawcze – polegające na monitorowaniu zmiany z ewentualną podażą kursu glikokortykosteroidoterapii
- inwazyjne – polegające na założeniu shuntu płucno-owodniowego, laserowej destrukcji patologicznej tkanki płucnej oraz otwartej chirurgii płodowej.

Doniesienia z piśmiennictwa wskazują na korzystny wpływ prenatalnej glikokortykosteroidoterapii na zmniejszenie wielkości zmiany litych⁷¹⁻⁷³. W największej opublikowanej dotychczas serii przypadków Peranteau i wsp. poddali analizie 43 płody ze zmianami z dominującym komponentem litym w obrębie pól płucnych, u których zastosowano pojedyncze lub wielokrotne dawki betametazonu. Autorzy stwierdzili poprawę wydolności układu krążenia u 82% płodów poddanych terapii, wskazali jednocześnie, że zmiany nieulegające regresji po pojedynczej dawce glikokortykosteroidoterapii mogą pozytywnie zareagować na dawki wielokrotne⁷⁴. Wiedza na temat przypuszczalnych mechanizmów działania poprawiających wydolność układu krążenia i przeżywalność płodów przez tę grupę leków jest empiryczna. Zgodnie z danymi na temat patomechanizmów powstawania CCAM zmiany tego typu repre-

zentują tkankę płucną na wczesnym etapie rozwoju. Analiza patomorfologiczna i molekularna fragmentów CCAM usuniętych w okresie noworodkowym wskazuje, że obraz histologiczny tych fragmentów jest zgodny z wczesnymi etapami rozwoju płuca. Ekspresję takich czynników regulatorowych jak Hoxb-5 opisywano na etapie faz pseudogruczołowej oraz kanalikowej. Wpływ kortyzolu na dojrzewanie płuc płodu jest powszechnie znany. Jedną z hipotez wskazuje, że podaż glikokortykosteroidów poprawia wydolność układu krążenia płodów oraz ich przeżywalność w mechanizmie pobudzenia dojrzewania tkanki płucnej w obrębie zmiany o typie CCAM. Według Peranteau wpływ podaży tych leków zależy od poziomu dojrzałości tkanki płucnej⁷⁵.

Sekwestracja – shunt opłucnowo-owodniowy a laser śródtkankowy

Technika zabiegu

Do koagulacji naczynia odżywiającego sekwestr używa się lasera diodowego (30–60 W) (Dornier Med-Tech Laser GmbH, Germany) z włóknami 400–600 µm. Laserową koagulację żylną przeprowadza się sposobem opisanym przez Oepkesa i wsp. Po uwidocznieniu naczynia odżywiającego sekwestr, pod kontrolą ultrasonograficzną, do klatki piersiowej płodu należy wprowadzić igłę typu 18 G. Jej koniec umieszcza się ok. 4 mm od ściany naczynia. Następnie wprowadza się włókno laserowe o średnicy 0,6 mm, którego koniec powinien pozostawać w kontakcie ze ścianą naczynia. Naczynie koaguluje się ok. 10 s mocą 30 W (ryc. 11). Po zakończonym zabiegu należy skontrolować przepływ w naczyniu. Po stwierdzeniu rezydualnego przepływu trzeba zmienić położenie igły i powtórzyć procedurę. Liczba powtórzeń nie powinna przekroczyć czterech⁷⁷.

Cel terapii

Pierwotnym sposobem postępowania u płodu z obrzękiem nieimmunologicznym na podłożu sekwestru oskrzelowo-płucnego była implantacja shuntu opłucnowo-owodniowego opisana przez Weiner i wsp.⁷⁶. Inne podejście do terapii wewnątrzmaciczej w przypadku sekwestru oskrzelowo-płucnego polegające na laserowej koagulacji naczynia odżywiającego sekwestr przedstawili Oepkes i wsp.⁷⁷. Od tego czasu pojawiły się w piśmiennictwie serie przypadków przedstawiające wyniki terapii wewnątrzmaciczej w tym typie patologii. Mallman i wsp. opublikowali największą do tej pory serię przypadków, w której ogólna przeżywalność wyniosła 91,1%²². W grupie płodów zakwalifikowanych do terapii za pomocą shuntu opłucnowo-owodniowego regresję wielkości zmiany stwierdzono w 28,6% przypadków, natomiast u płodów poddanych laserowej koagulacji naczynia regresję odnotowano u wszystkich. Dodatkowo u płodów poddanych laseroterapii częstość konieczności wykonania pourodzenio-



Rycina 11. Laserowa koagulacja naczynia odżywiającego sekwestr oskrzelowo-płucny

wej sekwestrektomii była znacząco mniejsza (32% vs 81%). Uwzględnwszy opisywaną w rozprawie serię przypadków, łącznie z danymi dostępnymi w piśmiennictwie, ogólną przeżywalność płodów z obrzękiem nieimmunologicznym poddanych terapii wewnątrzmacicznej określono na 93,2%.

Rola terapii wewnątrzmacicznej u płodów z obrzękiem nieimmunologicznym na podłożu sekwestru oskrzelowo-płucnego jest powszechnie uznana. Dostępne w piśmiennictwie serie przypadków potwierdzają, że niepodjęcie terapii u płodów z obrzękiem na podłożu sekwestru oskrzelowo-płucnego istotnie pogarsza rokowanie ze względu na rozwój hipoplazji drugiego płuca. Pomyślna terapia za pomocą shuntu płucno-owodniowego poprawia dobrostan płodu i zmniejsza ryzyko zgonu wewnątrzmacicznego, a także noworodkowego wynikającego z hipoplazji płucnej. Ten typ postępowania ma jednak charakter typowo objawowy. Laserowa koagulacja naczynia odżywiającego sekwestr prowadzi nie tylko do ustąpienia objawów obrzęku, lecz również ma charakter terapii przyczynowej, ponieważ zamyka ukrwienie patologicznej masy płucnej. Dlatego laserową koagulację naczynia odżywiającego sekwestr należy uznać za optymalną małoinwazyjną metodę terapii wewnątrzmacicznej płodów z obrzękiem nieimmunologicznym na podłożu sekwestru oskrzelowo-płucnego.

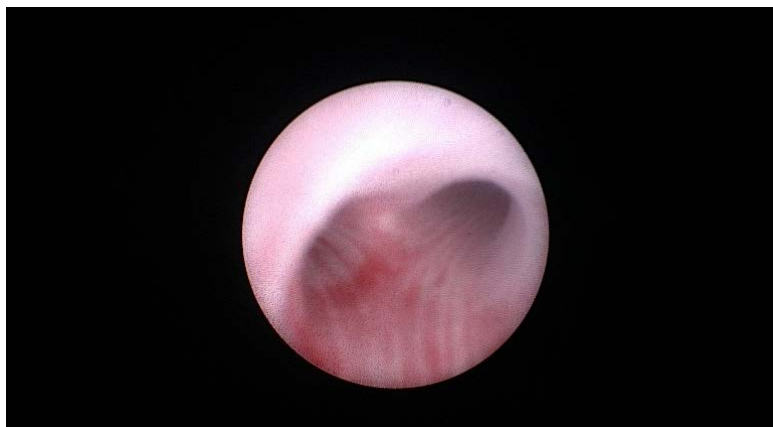
Bronchoskopia

Technika zabiegu

Płodowa bronchoskopia przeprowadzana jest po uprzednim znieczuleniu płodu iniekcją roztworu fentanylu (15 mg/kg mc.), wekuronium (0,2 µg/kg mc.) oraz atropiny (0,2 µg/kg mc.) w udo igłą typu 22 G. Trokar o wymiarze 3 mm wprowadza się przezskórnie bezpośrednio do jamy owodni przez ścianę macicy. Następnie trokar usuwa się i wprowadza endoskop 1,2 mm (Karl Storz, Tuttlingen, Niemcy) bezpośrednio do jamy owodni, kierując do jamy ustnej płodu, a następnie do tchawicy i jej ostrogi (ryc. 12). Fetoskop wprowadza się na wysokość kilku milimetrów poniżej rozdzielenia tchawicy i lokalizuje obszar niedrożności. Następnie za pomocą odpowiednich narzędzi należy podjąć próbę udrożnienia niedrożnego odcinka dróg oddechowych.

Cel terapii

Atrezja oskrzela polega na całkowitej obstrukcji górnych dróg oddechowych płodu na poziomie głównego oskrzela, co prowadzi do stopniowej destrukcji tkanki płucnej. W konsekwencji powstałej mechanicznej blokady zajęte płuco jest w całości powiększone w wyniku retencji wydzieliny oskrzelowej i oskrzelikowej, co skutkuje znacznym wzrostem ciśnienia wewnątrzoskrzelowego i wzrostem objętości



Rycina 12. Obraz ostrogi tchawicy w trakcie płodowej bronchoskopii

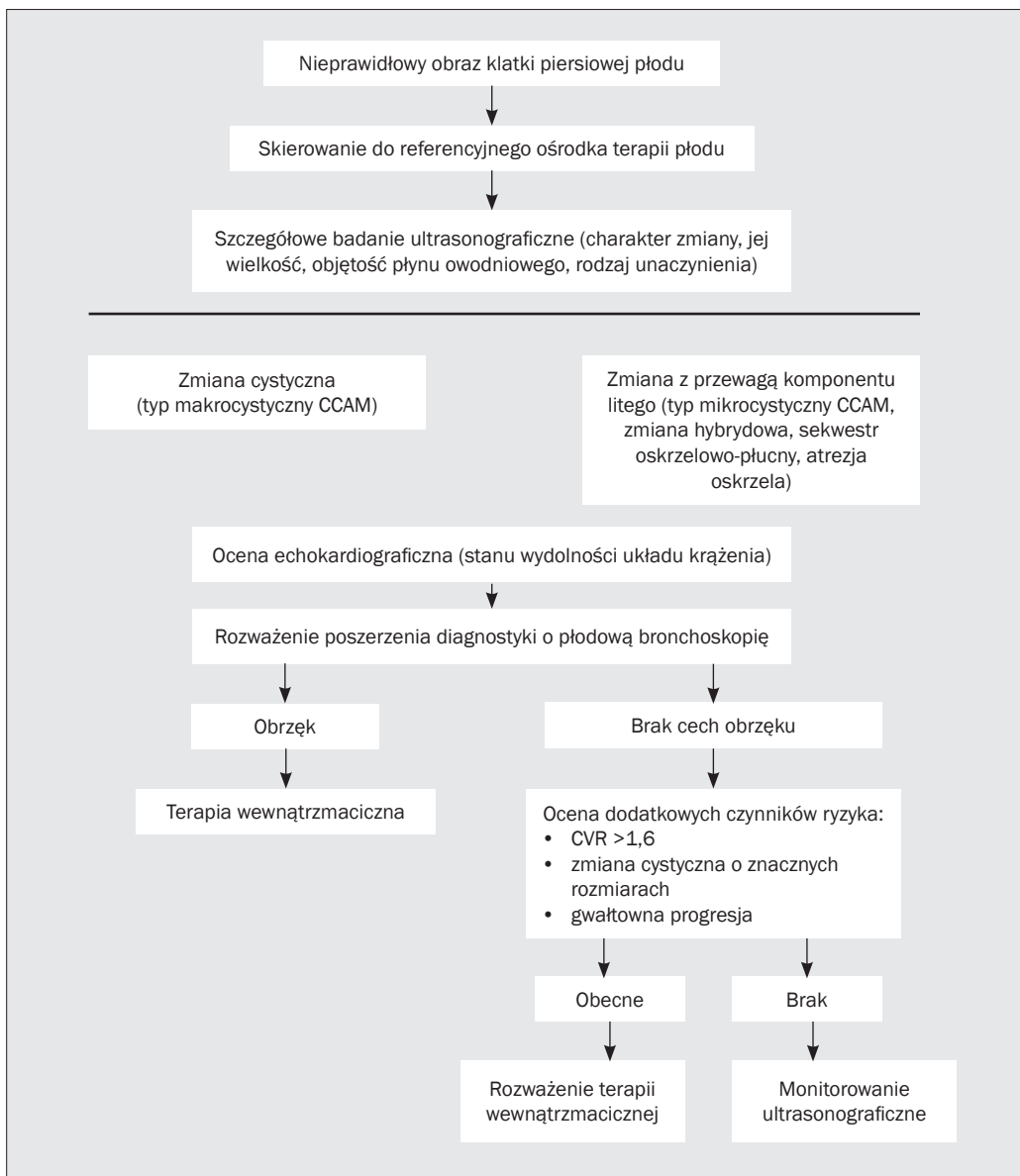
płynu wewnątrz płuca. Wcześniejsze hipotezy na temat roli obstrukcji drzewa oskrzelowego jako możliwej przyczyny CCAM pozwalają stwierdzić, że obstrukcja dystalnego odcinka głównego drzewa oskrzelowego może upodabniać się do typu mikrocystycznego CCAM, w związku z tym należy rozważyć płodową bronchoskopię jako metodę terapeutyczną⁴⁴. Ma ona nadal charakter eksperymentalny, jednak kilka ośrodków wykonało ją w przypadkach litych zmian echostruktury płuc płodu. Quintero i wsp. przeprowadzili ją w celu różnicowania między typem mikrocystycznym CCAM a atrezią oskrzela⁷⁸. Autorzy skutecznie uwidocznili tchawicę i ostrogę tchawicy, jednak próba wprowadzenia fetoskopy do głównego oskrzela się nie powiodła. W konsekwencji zmiana płucna uległa dalszej progresji, co doprowadziło do zgonu noworodkowego na tle ciężkiej hipoplazji płucnej. W 2012 r. wymienieni autorzy przeprowadzili skuteczną płodową bronchoskopię w sekwestracji płucno-oskrzelowej, wykluczając możliwość atrezji oskrzelowej⁷⁹. W ostatnich latach Martinez i wsp. jako pierwsi przedstawili użyteczność bronchoskopii w funkcji narzędzia diagnostyczno-terapeutycznego u płodu z prenatalnym podejrzeniem atrezji oskrzela⁸⁰. Po wykonaniu procedury stwierdzili stopniowe zmniejszenie zmienionego płuca i wzrost objętości drugiego płuca. Poród nastąpił w 38 tygodniu ciąży, u noworodka stwierdzono łagodną niewydolność oddechową i poddano lobektomii obejmującej środkowy i dolny płat płuca. Dziecko wymagało wspomagania oddychania przez 56 dni. Rozwój neurologiczny był prawidłowy. Podobne doświadczenia przedstawili Cruz-Martinez i wsp. po przeprowadzeniu bronchoskopii przy pierwotnej diagnozie typu mikrocystycznego CCAM. Uzyskane przez autorów usunięcie znacznej objętości wydzieliny po rozerwaniu błony w obrębie oskrzela z natychmiastowym zmniejszeniem objętości płuca po fetoskopii wydaje się dowodzić korzystnego efektu chirurgii płodowej w takim przypadku.

Okres okołoperacyjny

W okresie okołoperacyjnym pacjentka otrzymuje osłonę antybiotykową i tokolityczną. Jeśli przeprowadzenie procedury inwazyjnej przypada między 24 a 34 tygodniem ciąży, to dodatkowo należy zastosować glikokortykosteroidoterapię. Zabiegi wykonuje się w znieczuleniu miejscowym, krótkotrwałym dożylnym lub zewnątrzoponowym, w zależności od praktyki danego ośrodka. Po zabiegu płód należy monitorować codziennie przez pięć dni, a następnie seryjnymi badaniami ultrasonograficznymi w odstępach 1–2-tygodniowych.

SCHEMAT DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNY WRODZONEGO ZWYRODNIECIA DRÓG ODDECHOWYCH

Wady płuc płodu to nieprawidłowości rzadko spotykane w rutynowej praktyce położniczej. Znajomość ich historii naturalnej, możliwości diagnostyczno-terapeutycznych oraz rokowania jest niezwykle istotna z punktu widzenia pacjenta. Wprowadzenie odpowiedniego schematu diagnostyczno-terapeutycznego pozwala na standaryzację działań prenatalnych (ryc. 13).



Rycina 13. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny wrodzonego zwyrodnienia dróg oddechowych

Piśmiennictwo

1. Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al. Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1997;7:986-90.
2. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001;3:178-86.
3. Duncombe GJ, Dickinson JE, Kikiros CS. Prenatal diagnosis and management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Am J Obstet Gynecol* 2002;4: 950-54.
4. Goldstein RB. A practical approach to fetal chest masses. *Ultrasound Q* 2006;3:177-94.
5. Bush A, Hogg J, Chitty LS. Cystic lung lesions - prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn* 2008;7:604-11.
6. Sepulveda W. Perinatal imaging in bronchopulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 2009;1:89-94.

7. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977;2:155-71.
8. Ch'in, KY, Tang MY. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Arch Pathol* 1949;3:221-25.
9. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation - a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;suppl. 2: 424-30.
10. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol* 1986;12:1290-3.
11. Stocker JT. Congenital and developmental diseases. W: *Pulmonary Pathology*, Dail D.H., Hammer S.P. (red.). New York: Springer-Verlag, 1994:155-90.
12. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: Prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1985;5:483-488.
13. Groenman F, Unger S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Biol Neonate*. 2005;3:163-177.
14. Volpe MV, Pham L, Lessin M, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformation. *Birth Defect Res*. 2003;8:550-556.
15. Sanders RC. Cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM). W: *Structural fetal abnormalities the total picture*. Sanders RC (red.). Mosby: St.Louis, 2002:181-2.
16. Sanders RC. Pulmonary Sequestration. W: *Structural fetal abnormalities the total picture*. Sanders RC (red.). Mosby: St.Louis, 2002:193-5.
17. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg* 2011;2:292-8.
18. Miller JA, Corteville JE, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictors of outcome. *J Pediatr Surg* 1996;6:805-8.
19. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 2002;3:331-8.
20. Stocker JT. Sequestrations of the lung. *Semin Diagn Pathol* 1986;3:106-21.
21. Mallmann M, Geipel A, Bludau M, et al. Bronchopulmonary sequestration with massive pleural effusion: pleuroamniotic shunting vs intrafetal vascular laser ablation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;4:441-6.
22. Achiron R, Hegesh J, Yagel S. Fetal lung lesions: A spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;2:107-114.
23. Pryce DM. Lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung; a report of seven cases. *J Pathol* 1946;3:457-67.
24. Sade RM, Clouse M, Ellis FH. The spectrum of pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 1974;3:644-55.
25. Gerle RD, Jaretzki A, Ashley CA, et al. Congenital bronchopulmonary foregut malformations. *N Engl J Med* 1968;26:1413-9.
26. Hutchin P. Congenital cystic disease of the lung. *Rev Surg* 1971;2:79-87.
27. Skandalakis JE, Gray SW, Symbas P. Pulmonary circulation. W: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies* (2nd ed.). Skandalakis JE, Gray SW, Symbas P (red.). Baltimore MB: Williams & Wilkins, 1994:463-70.
28. Savic B, Birtel FJ, Tholen W. Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax* 1979;1:96-101.
29. Lager DJ, Kuper KA, Haake GK. Subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *Arch Pathol Lab Med* 1991;5:336-8.
30. Curtis MR, Mooney DP, Vaccaro TJ, et al. Prenatal ultrasound characterization of the suprarenal mass: distinction between neuroblastoma and subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 1997;2:75-83.
31. Fraser RG, Pare JAP. Pulmonary abnormalities of developmental origin. W: *Diagnosis of Diseases of the Chest* (2nd ed.). Philadelphia, PA, WB Saunders, 1977:602-28.
32. Wigglesworth JS. Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation. *Histopathology* 1987;7:671-89.
33. Hutchin P, Friedman PJ, Saltzstein SL. Congenital cystic adenomatoid malformation with anomalous blood supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;2:220-5.
34. Stovin PGI. Early lung development. *Thorax* 1985;6: 401-4.
35. Haddon MJ, Bowen AD. Bronchopulmonary and neurenteric forms of foregut anomalies. *Radiol Clin North Am* 1991;2:241-54.
36. Dhingra R, Coakley FV, Albanese CT, et al. Prenatal sonography and MR imaging of pulmonary sequestration. *AJR Am J Roentgenol* 2003;2:433-7.
37. Sauerbrei E. Lung sequestration. Duplex Doppler diagnosis at 19 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 1991;2:101-5.
38. Lopoo JB, Goldstein RB, Lipshutz GS, et al. Fetal pulmonary sequestration: a favorable congenital lung lesion. *Obstet Gynecol* 1999;4:567-71.

39. Cruz-Martinez R, Martínez-Rodríguez M, Bermúdez-Rojas M, et al. Fetal surgery by full laser ablation of the feeding artery for cystic lung lesions with systemic arterial blood supply (hybrid lung lesions). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;7:1.
40. Morin L, Crombleholme TM, Louis F, et al. Bronchopulmonary sequestration: Prenatal diagnosis with clinicopathologic correlation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6 :479–81.
41. Bonnefoy C, Blanc P, Coste K, et al. Prenatal diagnosis of lobar bronchial atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;1:110–2.
42. Keswani SG, Crombleholme TM, Pawel BR, et al. Prenatal diagnosis and management of mainstem bronchial atresia. *Fetal Diagn Ther* 2005;1:70–4.
43. Vidaeff AC, Szmuk P, Mastrobattista JM, et al. More or less CHAOS: case report and literature review suggesting the existence of a distinct subtype of congenital high airway obstruction syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;1:114–7.
44. Ramsey B. Mucocoele of the lung due to congenital obstruction of segmental bronchus. *Dis Chest* 1953;1:96–103.
45. Morikawa N, Kuroda T, Honna T, et al. Congenital bronchial atresia in infants and children. *J Pediatr Surg* 2005;12: 1822–6.
46. Kunisaki S, Fauza D, Nemes L, et al. Bronchial atresia: the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006;1:61–5.
47. Duin L, Marcus-Soekarman D, Baldewijns M, et al. Prenatal diagnosis of bronchial atresia, early in pregnancy. *Prenat Diagn* 2006;4:373–94.
48. Demos N, Teresi A. Congenital lung malformations: a unified concept and a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;2:260–4.
49. Zylak C, Eyler W, Spizarny D, et al. Developmental lung anomalies in adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22 spec no:S25–43.
50. Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estreoff JA, et al. Large fetal congenital cystic adenomatoid malformations: growth trends and patient survival. *J Pediatr Surg* 2007;2:404–10.
51. Achiron R, Strauss S, Seidman DS, et al. Fetal lung hyperechogenicity: prenatal ultrasonographic diagnosis, natural history and neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:40–2.
52. Bermudez C, Perez-Wulff J, Bufalino G, et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy for complicated fetal intra-lobar bronchopulmonary sequestration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;5:586–9.
53. Meizner I, Rosenak D. The vanishing fetal intrathoracic mass: consider an obstructing mucous plug. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;4: 275–7.
54. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, et al. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2003;4:548–52.
55. Sapin E, Lejeune VV, Barbet JP, et al. Congenital adenomatoid disease of the lung: prenatal diagnosis and perinatal management. *Pediatr Surg Int* 1997;2-3:126–9.
56. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2003;1:17–37.
57. van Leeuwen K, Teitelbaum DH, Hirschl RB, et al. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation and its postnatal presentation, surgical indications, and natural history. *J Pediatr Surg* 1999;5:794–98.
58. Bromley B, Parad R, Estroff JA, et al. Fetal lung masses: prenatal course and outcome. *J Ultrasound Med* 1995;12:927–36.
59. Bernaschek G, Deutinger J, Hansmann M, et al. Feto-amniotic shunting – report of the experience of four european centres. *Prenat Diagn* 1994;9:821–33.
60. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Cystic adenomatoid malformation of the lung: prenatal diagnosis and outcome. *Prenat Diagn* 1994;8:677–88.
61. Dommegues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. Congenital adenomatoid malformation of the lung: when is active fetal therapy indicated? *Am J Obstet Gynecol* 1997;4:953–8.
62. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;4:884–9.
63. Morikawa M, Yamada H, Okuyama K, et al. Prenatal diagnosis and fetal therapy of congenital cystic adenomatoid malformation type I of the lung: a report of five cases. *Congenit Anom (Kyoto)* 2003;1:72–8.
64. Ierullo AM, Ganapathy R, Crowley S, et al. Neonatal outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;2:150–3.
65. Ilanes S, Hunter A, Evans M, et al. Prenatal diagnosis of echogenic lung: evolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;2:145–9.
66. Cavaletto P, Molina F, Poggi S, et al. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;6:769–83.
67. Schrey S, Kelly EN, Langer JC, et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;5:515–20.
68. Min J-Y, Won H-S, Lee M-Y, et al. Intrauterine therapy for macrocystic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Obstet Gynecol Sci* 2014;2:102–8.

69. Peranteau W, Adzik S, Boelig MM, et al. Thoracoamniotic shunts for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: a single-institution review and predictors of survival in 75 cases. *J Pediatr Surg* 1996;2:301-5.
70. Nicolaides KH, Blott M, Greenough A. Chronic drainage of fetal pulmonary cyst. *Lancet* 1987;1:618.
71. Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010;1:145-50.
72. Derderian SC, Coleman AM, Jeanty C, et al. Favorable outcomes in high-risk congenital pulmonary airway malformations treated with multiple courses of maternal betamethasone. *J Pediatr Surg* 2015;4:515-8.
73. Peranteau WH, Merchant AM, Hendrick HL, et al. Prenatal course and postnatal management of peripheral bronchial atresia: association with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn Ther* 2008;3:190-6.
74. Peranteau WH, Wilson RD, Lichety KW, et al. Effect of maternal betamethasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn Ther* 2007;5:365-71.
75. Peranteau WH, Boelig M, Khalek N, et al. Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth nad fetal survival. *J Pediatr Surg* 2016;1:28-32.
76. Weiner C, Varner M, Pringle K, et al. Antenatal diagnosis and palliative treatment of nonimmune hydrops fetalis secondary to pulmonary extralobar sequestration. *Obstet Gynecol* 1986;2:275-80.
77. Oepkes D, Devlieger R, Lopriore E, et al. Successful ultrasound-guided laser treatment of fetal hydrops caused by pulmonary sequestration. *Ultrasound Gynecol* 2007;4:457-9.
78. Quintero R, Hale-Burnett E, Bornick PW, et al. Fetal laryngoscopy and lung biopsy in a case of bilateral lethal congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Pediatr Pathol* 2007;5-6:229-34.
79. Quintero RA, Kontopoulos E, Reiter J, et al. Fetal bronchoscopy: its successful use in a case of extralobar pulmonary sequestration. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;11:2354-8.
80. Martínez JM, Prat J, Gómez O, et al. Decompression through tracheobronchial endoscopy of bronchial atresia presenting as massive pulmonary tumor: a new indication for fetoscopic surgery. *Fetal Diagn Ther* 2013;1:69-74.

