

Pierwszy przypadek w Polsce zastosowania hipotermii leczniczej całego ciała w leczeniu encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodka

The use of therapeutic whole body cooling in treating hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn – the first case in Poland

Gadzinowski Janusz¹, Gulczyńska Ewa³, Michniewicz Barbara¹,
Opala Tomasz², Buks Joanna²

¹ Katedra i Klinika Neonatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³ Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

Streszczenie

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienno (ENN) dotyczy noworodków urodzonych po ukończeniu 35 tygodnia ciąży. Problem występuje z częstością 1-6/1000 porodów i może prowadzić do istotnych trwałych uszkodzeń neurologicznych, do mózgowego porażenia dziecięcego a nawet do śmierci. Do momentu zaakceptowania metody leczenia ENN hipotermią całego ciała oraz metodą selektywnego chłodzenia mózgu, dzieci z ENN leczone były jedynie w sposób objawowy.

W artykule opisano pierwszy przypadek zastosowania w Polsce u noworodka leczenia ENN za pomocą hipotermii całego ciała, który miał miejsce w październiku 2009 na Oddziale Intensywnej Terapii Noworodka UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Aktualnie obie metody – hipotermia całego ciała oraz selektywnego chłodzenia mózgu dają szansę na prawidłowy rozwój neurologiczny i lepszy start w życie dzieci urodzonych z ENN.

Słowa kluczowe: **encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa (ENN) / hipotermia /
/ mózgowie porażenie dziecięce /**

Summary

Hypoxic-ischemic encephalopathy (ENN) concerns neonates born after 35 completed weeks of gestation. The incidence rate has been shown to be 1-6/1000 births and can lead to significant permanent neurological damage, cerebral palsy and even death. Until the whole body cooling and selective brain cooling methods have been accepted, the treatment of children with ENN was only symptomatic.

Adres do korespondencji:

Janusz Gadzinowski
Katedra i Klinika Neonatologii UM w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. +48 61 65 99 270; fax.: +48 61 65 99 411
e-mail: jgadin@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 30.01.2012
Zaakceptowano do druku: 15.07.2012

Gadzinowski J, et al. Pierwszy przypadek w Polsce zastosowania hipotermii leczniczej całego ciała w leczeniu encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodka.

The article describes the first case of ENN neonatal treatment with the whole body hypothermia in Poland, which took place at the Department of Neonatology, Poznań University of Medical Sciences.

Currently, both methods – whole body hypothermia and selective brain cooling – offer a chance for a normal neurological development and a better life for children born with ENN. Both methods are accessible in a few centers in Poland.

Keywords: hypoxic ischemic encephalopathy (ENN) / cool cap / brain cooling / whole body cooling / cerebral palsy /

Wstęp

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienne (ENN) dotyczy noworodków urodzonych po ukończeniu 35 tyg. ciąży. Dotychczas dzieci z ENN leczone były w sposób objawowy – wspomagano oddychanie, zapewniano prawidłową perfuzję tkanek, leczono drgawki [1]. Nie było żadnej innej zaakceptowanej metody o udowodnionej skuteczności w leczeniu ENN. Hipotermia była wcześniej sporadycznie stosowana u noworodków w Szwecji, USA i Rosji głównie w celu reanimacji, lecz została wyparta i zapomniana po publikacji Silvermana o szkodliwości długotrwałego wyziębiania noworodków [2]. Została przywrócona do użycia po badaniach w zakresie nauk podstawowych i na zwierzętach [3, 4, 5]. Doprowadziły one do powstania protokołu badań klinicznych [6]. Następstwem hipotermii jest zapobieganie zapaści energetycznej, zmniejszenie utraty neuronów, hamowanie reakcji zapalnej, zmniejszenie nieprawidłowej aktywności receptorów, zredukowanie drgawek [7, 8]. Obecnie istnieją 2 metody leczniczego chłodzenia – hipotermia głowy i częściowo całego ciała oraz hipotermia całego ciała [1, 9, 10]. Metoda chłodzenia ciała noworodka wraz z metodą selektywnego chłodzenia mózgu (za pomocą *Olympic Cool-Cap System*) zostały zaakceptowane jako metody skutecznego leczenia encefalopatii niedokrwienno- niedotlenieniowej u noworodków przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA) i europejską komisję (EMA) i dopuszczone do użytku w Polsce.

Opublikowane badania m.in. Eicher [11], Cool Cap [12, 13], NICHD [14], TOBY [15, 16, 17], Ice Trial [18], Neo. NEuro Network RTC [19] wykazały, że leczenie hipotermią ma działanie neuroprotektyjne u noworodków z ENN. Wykazano, że obniżenie temperatury głębokiej ciała noworodka z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienią do temp. 33,5-34 stopni w ciągu pierwszych 6 godz. życia, najlepiej w ciągu pierwszych 2 godzin po urodzeniu i utrzymanie tego stanu przez kolejne 72 godziny może zapobiec kaskadzie następujących po sobie procesów uszkodzeń mózgu lub śmierci dziecka [6].

Opis przypadku klinicznego

Do Szpitala Ginekologiczno-Położniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu została przyjęta 33-letnia pacjentka z rozpoznaniem: Ciąża II, 40 tydzień, Stan po cięciu cesarskim. Powodem przyjęcia pacjentki były nasilające się skurcze mięśnia macicy.

Wywiad położniczy pacjentki: w 6 tygodniu ciąży wystąpiło płamienie oraz ból w podbrzuszu, zlecono: Duphaston oraz Luteinę. Pierwsze ruchy płodu pacjentka odczuwała w 20 tygodniu ciąży, cała ciąża przebiegała bez powikłań. Po przyjęciu do

szpitala stwierdzono: wiek ciążowy według ostatniej miesiączki 40 tydzień, w badaniu ultrasonograficznym – pojedynczy płód w położeniu podłużnym główkowym, szacowana masa płodu ± 3500g, rozpoznanie: Ciąża II 40 tydzień, stan po cięciu cesarskim. Wyniki badań laboratoryjnych w normie (Hb=7,9 mmol/l, Hct=0,359 l/l, RBC=4,03 T/l, WBC=11,8 G/l, PLT=211 G/l, ciśnienie tętnicze krwi 100/60). W wyniku przeprowadzonych badań: kardiologicznych, laboratoryjnych oraz badań ginekologicznych – nie stwierdzono odchyień od normy.

W dniu, w którym wystąpiła regularna czynność skurczowa macicy stwierdzono: w badaniu kardiologicznym FHR ±130-140 uderzeń/minutę, akceleracje (+), deceleracje (-), skurcze co 2-3 minut. Prowadzono poród drogami i siłami natury. W kolejnych godzinach porodu, w przeprowadzonych badaniach ginekologicznych, obserwowano prawidłowy postęp porodu. W ostatnim przeprowadzonym badaniu ginekologicznym: cześć pochwowa szyjki macicy zanikła, ujście zewnętrzne kanału szyjki macicy rozwarła na ok. 9-9,5cm, położenie płodu podłużne główkowe, wysokość punktu prowadzącego na +1, ciemię małe po lewej stronie od spojenia łonowego, szew strzałkowy w wymiarze skośnym, bolesność dolnego odcinka. W badaniu kardiologicznym pojawiły się liczne, następujące po sobie, głębokie deceleracje do 80 uderzeń/min. Z uwagi na ostre objawy zagrożenia życia płodu, bolesności dolnego odcinka oraz objawów zagrażającego pęknięcia mięśnia macicy, zdecydowano o ukończeniu ciąży na drodze cięcia cesarskiego, na co rodząca wyraziła zgodę. Podczas wykonywania cięcia cesarskiego stwierdzono: całkowite pęknięcie mięśnia macicy w starej bliźnie, kończyła górna prawa oraz bark prawy dziecka poza mięśniami macicy, główka nisko w kanale rodym. Urodzono za główkę płód płci żeńskiej o masie ciała 3310g, Apgar: 0, 2, 4, 4 pkt., odpowiednio w 1, 3, 5 i 10 minucie życia, stwierdzono całkowite oddzielenie łożyska, znajdującego się w całości poza jamą macicy. Gazometria naczyń pępowinowych – pH=6,74, pO₂=7,3mmHg, pCO₂=129,9mmHg, BE=-20,9mmol/l, HCO₃=17,4mmol/l. Wyłyczekowano ściany jamy macicy. Stan pacjentki po porodzie dobry.

Noworodek reanimowany na sali porodowej przez 10 minut. Przyjęty do Oddziału Intensywnej Terapii Noworodka. W 1 dobie zastosowano sztuczną wentylację metodą IMV a następnie przez kilkanaście godzin wspomaganie oddechu metodą nCPAP. Po przyjęciu do Oddziału noworodek chłodzony biernie (wyłączono promiennik ciepła). Wykonano zapis funkcji mózgu noworodka – aEEG (nieprawidłowy – dolna amplituda ok. 1-2µV – dużego stopnia encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa). W 5 godzinie życia rozpoczęto u noworodka leczenie hipotermią całego ciała za pomocą materaca sterowanego przez

Gadzinowski J, et al. Pierwszy przypadek w Polsce zastosowania hipotermii leczniczej całego ciała w leczeniu encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodka.

urządzenie zewnętrzne, wypełnione schłodzoną cieczą (urządzenie Tecotherm TS Med 200), którą kontynuowano przez 72 godziny. Podczas chłodzenia utrzymywano temperaturę głęboką w odbytnicy między 33-34 stopnie. W 1 dobie występowały epizody spadku temp. głębokiej poniżej 33 stopnie (najniższa 32,6 stopnia w 4 i 10 godzinie), która po szybkim zwiększeniu temperatury materaca wzrastała dożądanego przedziału. Podczas chłodzenia czynność serca utrzymywała się w granicach 100/min. (najniższa 79/min., najwyższa 109/min.). W ciągu 72 godzin leczenia stosowano morfinę we wlewie ciągłym (10 mikrogram/kg/godz), fenobarbital oraz w 1 dobie siarczan magnezu (250mg/kg/godz). Po przyjęciu zastosowano wlew ciągły dwuwęglanów. W badaniach dodatkowych w 3 pierwszych dobach wyniki morfologii i rozmazów krwi były prawidłowe, CRP, PCT – ujemne, nie odnotowano zaburzeń krzepnięcia. Poziom magnezu (1,4; 1,43; 0,94; 0,83mmol/L, norma od 0,65-1,06), badania funkcji wątroby – Aspat – podwyższony (71,63 norma <31U/L), Alat – w normie, badania funkcji nerek – prawidłowe.

Z powodu opisanych w RTG klatki piersiowej zmian zapalnych zastosowano leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania. Badanie echokardiograficzne – prawidłowe, bez objawów niewydolności krążenia, USG jamy brzusznej – prawidłowe. W 1 dobie chłodzenia w USG przeciemiennym stwierdzono zatartą strukturę mięszu mózgu, układ komorowy symetryczny, wąski, spłoty naczyniaste bez cech krwawienia, przepływy w tętnicy przedniej i środkowej mózgu przez cały czas pobytu noworodka na oddziale były prawidłowe.

Po 72 godzinach rozpoczęto procedurę ogrzewania noworodka, która trwała 5 godz. 30min. Temperatura głęboka, przy której odłączono aparaturę wynosiła 36, 4 stopni. Podczas ogrzewania odnotowano wzrost czynności serca do 146 uderzeń/min. W kolejnych dobach życia obserwowano u noworodka zaburzenia napięcia mięśniowego, wygórowane odruchy ścięgnięte, drżenia kończyn, zuchwy, mielenie językiem, wysokotonowy płacz.

W 11 dobie życia w badaniu neurologicznym stwierdzono wzmożone napięcie mięśniowe w kończynach dolnych oraz wygórowane odruchu ścięgnięte. W trakcie późniejszego pobytu na oddziale noworodek był rehabilitowany metodą NDT/Vojty. W 12 dobie życia doszło do pogorszenia stanu ogólnego noworodka (apatia, gorączka, epizody drgawek). W badaniach dodatkowych wykładniki zakażenia uogólnionego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, małopłytkowość, niedokrwistość. Włączono antybiotykoterapię celowaną, odstawiono żywienie enteralne, 2x przetoczono masę płytkową oraz erytrocytarną. W kolejnych dobach życia nastąpiła poprawa stanu ogólnego.

W 46 dobie życia u noworodka wykonano badanie NMR głowy, w którym z odchylen w jądrach podkorowych uwidoczono pasmowate obszary hiperintensywne odpowiadające ogniskom krwotocznym. Poza tym obraz prawidłowy. W 18 dobie odbyła się ponowna konsultacja – napięcie mięśniowe nieznacznie wzmożone w kończynach górnych, poza tym bez odchylen. Konsultacja okulistyczna – dno oka prawidłowe. Żywienie enteralne wprowadzono w 8 dobie życia z prawidłową tolerancją pokarmu. Dziecko zostało wypisane do domu w stanie ogólnym dobrym. W ciągu pierwszych miesięcy życia intensywnie rehabilitowane oraz kilkakrotnie konsultowane i oceniane w Poradni Wczesnej Diagnostyki i Rehabilitacji Dzieci oraz w Poradni Neurologicznej. Początkowo stwierdzano u noworodka wzmo-

żone napięcie mięśniowe w kończynach górnych i dolnych, asymetrię ułożeniową ciała. Po 4 miesiącach – napięcie mięśniowe w granicach normy, rozwój psychoruchowy w normie. Uzyskane wyniki dają nadzieję na prawidłowy rozwój dziecka.

Wnioski

Hipotermia jest metodą zmniejszającą śmiertelność, dającą możliwość uratowania grupy noworodków z encefalopatią niedokrwienno-niedotlenieniową przed ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi, mózgowym porażeniem dziecięcym. U mniej neurologicznie uszkodzonych dzieci daje możliwości znacznie mniejszych wydatków państwa na ich rehabilitację i późniejsze leczenie. Umożliwia lepszy start w życie, ich prawidłowy późniejszy rozwój neurologiczny i lepsze funkcjonowanie w społeczeństwie.

Pomimo istniejących dalej otwartych pytań dotyczących hipotermii – czy chłodzić tylko głowę, czy całe ciało, jaka powinna być głębokość chłodzenia, czy rozpocząć proces wcześniej czy można później niż 6 godzin po narodzinach dziecka, czy chłodzić już w transporcie, czy i jakie podawać leki neuroprotektyjne, metoda ta daje ogromne możliwości w niesieniu pomocy tej szczególnej grupie noworodków [6].

Piśmiennictwo

1. Gulczyńska E, Kęsiak M, Kryszczyńska J, [i wsp.]. Pierwsze zastosowanie hipotermii leczniczej w Polsce- selektywne chłodzenie głowy (Cool-Cap) z umiarkowaną hipotermią ciała u noworodka z cechami encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 384-387.
2. Silverman W, Fertig J, Berger A. The influence of the thermal environment upon the survival of me newly born premature infants. *Pediatrics.* 1958, 22, 876-886.
3. lwata O, lwata S, Thomoton J, [et al.]. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.* 2007, 18, 173-180.
4. Shankaran S, Luptook A, Wright L, [et al.]. Whole- body hypothermia for neonatal encephalopathy; animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002, 110, 377-385.
5. Steen P, Soule E, Michenfelder J. Deterimental effect of prolonged hypothermia in cats and monkeys with and without regional cerebral ischemia. *Stroke.* 1979, 10, 522-529.
6. Gulczyńska E, Gadzinowski J. Hipotermia lecznicza w encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej u noworodka. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 214-218.
7. Gunn A, Gluckman P, Gunn T. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics.* 1998, 102, 885-892.
8. Gunn A, Gluckman P. Head cooling for neonatal encephalopathy: the state of the art. *Ci Obs Gynec.* 2007, 50, 636-651.
9. Jacobs S, Hunt R, Tarowa-Mordi W, [et al.]. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 4, CD 003311.
10. Jacobs S, Hunt R, Tarowa-Mordi W, [et al.]. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, 17, CD 003311.
11. Eicher D, Wagner C, Katikaneni L, [et al.]. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr. Neurol.* 2005, 32, 18-24.
12. Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D, [et al.]. Selective head cooling with mild systematic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet.* 2005, 365, 663-670.
13. Rutherford M, Azzopardi D, Whitelaw A, [et al.]. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2005, 116, 1001-1006.
14. Shankaran S, Luptook A, Ehrenkranz R, [et al.]. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole- Body Hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005, 353, 1574-1584.
15. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, [et al.]. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008, 30, 8-17.
16. Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, [et al.]. Steering Group and TOBY Cooling Register participants. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice; how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009, 94, 260-264.
17. Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, [et al.]. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009, 361, 1349-1358.
18. Schulzke S, Rao S, Patole S. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatr.* 2007, 5, 7, 30.
19. Simbruner G, Mittal R, Rohlmann F, Muehe R. neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics.* 2010, 126, 771-778.