

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa – część II.

Przepuklina oponowo-rdzeniowa, uropatia zaporowa, wysięk opłucnowy

Are in-utero interventions justified? – perspective of neonatologists.
– Part II. Spina Bifida, Obstructive Uropathy, Pleural Effusion

Dąbrowska Katarzyna¹, Gadzinowski Janusz^{1,2}

¹ Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Neonatologii, Łódź, Polska

² Katedra i Klinika Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Wstęp: Przepukliny oponowo-rdzeniowe, wady układu moczowego i wysięk opłucnowy płodu należą do grupy schorzeń, w których podejmowane są mniej lub bardziej skuteczne próby leczenia w okresie prenatalnym. Przepuklina oponowo-rdzeniowa jest jedną z nielicznych wad wrodzonych, których korekcja jest technicznie możliwa w okresie życia płodowego.

Cel: Celem naszej pracy była ocena czy istnieją w literaturze dowody naukowe uzasadniające oferowanie i wykonywanie tych zabiegów.

Metoda: W oparciu przede wszystkim o bibliotekę Pubmed dokonaliśmy przeglądu dostępnej literatury na temat zabiegów wewnątrzmacicznych wykonywanych u płodów z wrodzoną przepukliną oponowo-rdzeniową, uropatią zaporową i wysiękiem opłucnowym. Zwracaliśmy szczególną uwagę na badania randomizowane z grupą kontrolną i dostępne meta - analizy.

Wyniki: Dla żadnego z analizowanych zabiegów wewnątrzmacicznych nie opublikowano dotąd wyników badań randomizowanych z grupą kontrolną. Realizowane są protokoły takich badań. W badaniach europejskich rekrutowani są pacjenci z uropatią zaporową, a w Stanach Zjednoczonych z przepukliną oponowo-rdzeniową. Dla zabiegów implantacji zastawki pęcherzowo-owodniowej stosowanych w uropatii zaporowej opracowano meta-analizę, której wyniki sugerują, że zabieg ten może być rekomendowany dla pewnej ściśle określonej grupy pacjentów. W przypadku odbarczenia wysięku opłucnowego u płodu dostępne w literaturze są tylko opisy serii przypadków. Zabieg ten wydaje się poprawiać rokowanie w grupie pacjentów z obrzękiem uogólnionym.

Adres do korespondencji:

Janusz Gadzinowski
Katedra i Klinika Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33, Polska
tel./fax: (61) 659 9270
e-mail: jgadin@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 16.06.2010
Zaakceptowano do druku: 29.04.2011

Dąbrowska K, et al.

Wnioski: Wydaje się, że dzisiaj z powodu braku mocnych dowodów naukowych, nieuzasadnione jest oferowanie interwencji wewnątrzmacicznych w przypadku ciąży powikłanej obecnością przepukliny oponowo-rdzeniowej, uropatii zaporowej czy wysięku opłucnowego poza protokołem dobrze kontrolowanych badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Słowa kluczowe: **przepuklina oponowo-rdzeniowa / uropatia zaporowa /
/ wrodzony wysięk opłucnej / chirurgia płodu /
/ interwencje wewnątrzmaciczne / zastawki pęcherzowo-owodniowe /**

Abstract

Introduction: Spina bifida, obstructive uropathy, and congenital pleural effusion (PE) belong to the group of congenital defects in which attempts of in-utero treatment were undertaken.

Objective: Main objective of our study was to search for scientific evidence that would justify offering, and performing, in utero interventions in fetuses with spina bifida, obstructive uropathy and PE.

Methods: Using Pubmed as the main source, all publications relevant to the subject of in-utero interventions in fetuses with spina bifida, obstructive uropathy, and PE were sought and carefully reviewed. An extra effort was made to identify all randomized controlled trials and meta-analyses.

Results: Up to date, none of the aforementioned in-utero interventions was evaluated in the randomized controlled trial. Two ongoing studies, one for patients with spina bifida, and one for patients with obstructive uropathy, are still actively recruiting the subjects. As suggested by the results of meta-analysis, vesico-amniotic shunt might be recommended for selected group of fetuses with obstructive uropathy. For fetuses with unilateral or bilateral PE, in-utero drainage seems to improve the outcome only in cases complicated by hydrops fetalis. However, only case series are available.

Conclusions: Because of insufficient scientific evidence, offering in utero intervention to women with pregnancy complicated by spina bifida, obstructive uropathy, and fetal PE on the routine basis is not justified. Until more data, preferably from randomized controlled trials are available, these procedures should only be performed in specialized centers as a part of carefully designed clinical trial.

Key words: **spina bifida / obstructive uropathy / congenital pleural effusion /
/ fetal surgery / in-utero interventions / vesico-amniotic shunts /**

Przepuklina oponowo-rdzeniowa

Przepuklina oponowo-rdzeniowa jest najczęstszą, ciężką wadą wrodzoną ośrodkowego układu nerwowego. W Polsce przeciętnie 9 na 10000 tysięcy żywo urodzonych noworodków jest obarczonych tą wadą rozwojową [1]. Dane z innych obszarów geograficznych podają nieco niższe liczby (5 na 10000 żywo urodzonych), ale może to być związane z wyższym odsetkiem elektrywnych terminacji ciąży w tych krajach [2-4].

W około 20% przypadków przepuklina oponowo-rdzeniowa towarzyszy innym wadom rozwojowym czy aberracjom chromosomalnym [5, 6]. Jest to wada o etiologii wieloczynnikowej [7, 8]. Niektóre schorzenia u matki jak cukrzyca czy otyłość, a także hipertermia zwiększają ryzyko urodzenia dziecka z przepukliną oponowo-rdzeniową. Spośród innych czynników ryzyka niedobór kwasu foliowego jest jednym z najlepiej udokumentowanych. Wprowadzenie suplementacji kwasu foliowego zmniejszyło liczbę przypadków przepukliny oponowo-rdzeniowej nawet o 70% [9]. Z kolei za teorią poli/oligogenową przemawiają wyniki doświadczeń na modelach zwierzęcych i fakt, że prawdopodobieństwo wystąpienia tej wady u płodu w kolejnej ciąży zwiększa się wielokrotnie, jeśli matka posiada już potomstwo z przepukliną oponowo-rdzeniową [1, 10].

Charakterystycznemu dla przepukliny oponowo-rdzeniowej wypukleniu opon mózgowo-rdzeniowych i elementów rdzenia kręgowego przez defekt kostny kręgosłupa towarzyszą też deformacje struktur znajdujących się w tylnym dole czaszko-

wym. Malformacja typu Arnold Chiari II (wgłobienie mózdzku i tyłomózgowia do otworu owalnego) i wodogłowie występuje u prawie wszystkich pacjentów [11]. Wada ta skutkuje bardzo poważnymi konsekwencjami po urodzeniu się dziecka. Najpoważniejsze to: porażenie kończyn dolnych, wodogłowie często wymagające implantacji zastawki komorowo-otrzewnowej, zaburzenia funkcji zwieraczy odbytu i pęcherza moczowego [12]. U około 20% dzieci występują objawy ucisku na tyłomózgowie (dysfunkcja rdzenia przedłużonego wtórnie do deformacji typu Chiari II), nerwy czaszkowe i rdzeń kręgowy przed ukończeniem 3 miesiąca życia i jest to główna przyczyna zgonu w tej grupie pacjentów [13, 14]. Korekcja i leczenie dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową po urodzeniu to w najlepszym razie zabiegi paliatywne [15].

Pierwotną przyczyną powstania przepukliny oponowo-rdzeniowej jest najprawdopodobniej zaburzenie procesu neurulacji, do którego dochodzi około 4. tygodnia ciąży [16]. Jednakże nie można wykluczyć, że na wrodzone zmiany dysplastyczne rdzenia kręgowego powstałe na skutek defektu w okresie embriogenezy nakłada się wtórny uraz spowodowany ekspozycją elementów nerwowych na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych w okresie prenatalnym. Heffez i wsp. sformułowali hipotezę tzw. podwójnego urazu (*dual hit*). Porównali oni dwie grupy szczurów z chirurgicznie wytworzonym rozszczepem rdzenia kręgowego. Tylko w grupie szczurów, u których rdzeń kręgowy był bezpośrednio ekspozowany na działanie płynu owodniowego

stwierdzono zaburzenia neurologiczne, deformacje i zmiany histologiczne przypominające te opisywane u noworodków z wrodzoną przepukliną oponowo-rdzeniową [17]. U mutantów myszy obciążonych tą wadą dopiero w zaawansowanych stadiach rozwoju wewnątrzmacicznego obserwuje się zmiany degeneracyjne w rdzeniu kręgowym i zaburzenia neurologiczne [18]. Badając efekt działania płynu owodniowego na kultury komórek rdzenia kręgowego szczurów, Drewek i wsp. zauważyli, że płyn owodniowy wytwarzany w zaawansowanych stadiach ciąży jest bardziej toksyczny dla komórek nerwowych [19]. Ten toksyczny efekt pojawia się około 34. tygodnia ciąży. Być może jest to związane z nagromadzeniem potencjalnie toksycznych substancji takich jak mocznik, kreatynina, elementy smółki.

Wyniki badań histopatologicznych fragmentów płytki nerwowej pacjentów z wrodzoną przepukliną oponowo-rdzeniową również wydają się potwierdzać hipotezę *dual hit*. W badaniu histologicznym dysplastycznych odcinków rdzenia kręgowego w początkowych stadiach rozwoju płodu obserwuje się tylko niewielkie zmiany [20]. Stosując odpowiednie znaczniki, George i wsp. wykazali obecność zmian świadczących o pierwotnym uszkodzeniu płytki nerwowej, ale także nacieki zapalne, rozrost komórek gębowych, ogniska zwłóknienia i mechaniczne uszkodzenia, które sugerują wtórny uraz [21]. Dowodów na słuszność tej hipotezy dostarczają też obserwacje pacjentów z innymi lżejszymi formami rozszczepu cewy nerwowej. Na przykład pacjenci z rozszczepem cewy nerwowej w okolicy szyjnej (*cervical dysraphism*) gdzie defekt pokryty jest skórą nie mają żadnych lub tylko niewielkiego stopnia zaburzenia neurologiczne [22]. Z kolei u pacjentów z *hemimyelocelą* obserwuje się znaczną asymetrię w zakresie stopnia uszkodzenia funkcji zwieraczy i mięśni kończyn dolnych między stroną pokrytą oponą twardą, a tą gdzie elementy rdzenia kręgowego są eksponowane [23]. Korenromp i wsp., a potem także Sival i wsp. zauważyli, że zakres ruchów kończyn u płodów z przepukliną oponowo-rdzeniową pogarsza się w miarę zaawansowania ciąży [22, 24]. Wodogłowie, które często towarzyszy przepuklinie oponowo-rdzeniowej wydaje się również narastać w czasie trwania ciąży. W badaniach Babcook i wsp. częstość występowania wodogłowie u płodów z przepukliną oponowo-rdzeniową wzrosła z 44% do 94% u tych samych pacjentów, u których badanie wykonano odpowiednio przed i po 24 tygodniu ciąży [25].

Wyniki badań na zwierzętach i obserwacje kliniczne sugerujące, że ekspozycja elementów nerwowych rdzenia kręgowego na działanie płynu owodniowego (i innych czynników zewnętrznych) podczas życia płodowego może mieć istotny wpływ na stopień nasilenia zaburzeń neurologicznych obserwowanych u tych pacjentów po porodzie stały się bodźcem do podjęcia w latach 90. prób wewnątrzmacicznej korekcji defektu. Był to swego rodzaju krok milowy w dziedzinie chirurgii płodu. Dotychczas z zasady oferowano interwencje wewnątrzmaciczne tylko w przypadkach, w których przy postępowaniu zachowawczym istniało bardzo wysokie prawdopodobieństwo zgonu pacjenta w okresie życia płodowego lub we wczesnym okresie noworodkowym.

Tak jak w przypadku przepukliny przeponowej opracowano najpierw chirurgiczny model zwierzęcy [26]. Wyniki badań na modelu zwierzęcym były bardzo zachęcające i wydawały się potwierdzać hipotezę, że prenatalne zamknięcie defektu zapobiega progresji zarówno zaburzeń neurologicznych, jak i wglębieniu tyłomózgowia [27-29].

Bardzo ciekawe i istotne były obserwacje Brunelli i wsp., którzy wykazali, iż proces gojenia chirurgicznie wytworzonego *myelomeningocele* u płodów królików przebiega bez tworzenia blizny i odczynu zapalnego [30]. W warunkach klinicznych mogłoby to oznaczać zmniejszenie ryzyka wystąpienia jednego z powikłań obserwowanych po zabiegach zamknięcia przepukliny, a mianowicie zakotwiczenia sieci końcowej rdzenia kręgowego (*tethered cord*).

Pierwszy zabieg wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej u płodu ludzkiego został przeprowadzony przez zespół z Vanderbilt University Medical Center [31]. Początkowo zastosowano metodę endoskopową, ale ze względu dużą liczbę powikłań (2 z 4 pacjentów zmarło w okresie życia płodowego) została ona zarzucona i kolejne zabiegi przeprowadzono już na otwartej jamie macicy [32].

Szacuje się, że łącznie w różnych ośrodkach na świecie przeprowadzono około 400 tych zabiegów, najwięcej w Stanach Zjednoczonych [33]. Kilkanaście takich zabiegów wykonano również w Polsce, w ośrodku w Bytomiu [34]. Zaznaczyć należy, że wszystkie dotąd opublikowane wyniki to opisy serii przypadków, w których nie stosowano randomizacji pacjentów, a kryteria kwalifikacji różniły się między ośrodkami. Efekty tych zabiegów są mniej spektakularne niż te obserwowane w warunkach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych. Wydaje się, że zamknięcie przepukliny w okresie prenatalnym zmniejsza ryzyko progresji wodogłowie, a w konsekwencji także procent pacjentów wymagających wszczepienia zastawki komorowo-otrzewnowej w okresie noworodkowym.

W serii 50 przypadków opisanych przez Johnson i wsp. tylko 42,6% pacjentów, których poddano zabiegowi wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej wymagało wszczepienia zastawki komorowo-otrzewnowej w okresie noworodkowym/niemowlęcym [35]. Historycznie ponad 90% pacjentów z tą wadą operowanych w okresie noworodkowym wymagało wszczepienia zastawki [36, 37]. Wyniki Brunner i wsp. wydają się również potwierdzać zmniejszone ryzyko progresji wodogłowie u pacjentów operowanych w okresie prenatalnym w porównaniu z grupą kontrolną, u której stosowano leczenie zachowawcze i zabieg operacyjny po urodzeniu (59% vs 91%) [38]. Sugerują też oni istnienie zależności między poziomem uszkodzenia, wiekiem płodowym i wielkością komór w momencie wykonywania zabiegu wewnątrzmacicznego, a ryzykiem rozwoju wodogłowie [39].

Największą szansę na poprawę rokowania wydają się mieć pacjenci z poziomem uszkodzenia $\leq L_4$, operowani przed/w 25 tygodniu ciąży, u których wielkość komór bocznych mózgu w momencie zabiegu nie przekracza 14mm. Ponieważ obecność zastawki zwiększa ryzyko zaburzeń rozwoju psychoruchowego, pacjenci operowani w okresie prenatalnym mają potencjalnie szansę na poprawę rokowania [40]. Jednakże, jak podkreślają eksperci i sami autorzy, istnieje kilka powodów, dla których do tych wyników należy podchodzić z odrobiną rezerwy [41]. Po pierwsze pacjenci nie byli randomizowani. Po drugie brak było jasnych kryteriów, według których kwalifikowano pacjentów do zabiegu wszczepienia zastawki, a rodzice dzieci operowanych w okresie prenatalnym mogli być mniej skłonni do wyrażenia zgody na zabieg wszczepienia zastawki. Należy też zauważyć, że w doświadczeniach przynajmniej jednego z ośrodków wewnątrzmaciczne zamknięcie przepukliny nie miało istotnego wpływu

ani na progresję wodogłowia w okresie życia płodowego, ani na częstość zabiegów implantacji zastawki w okresie noworodkowym/niemowlęcym [42]. Wstępne wyniki wydają się również sugerować, że zamknięcie przepukliny w okresie prenatalnym zmniejsza ryzyko wystąpienia jednego z najistotniejszych powikłań spotykanych w tej wadzie, a mianowicie wklonowania tyłomózgowia i wystąpienia objawów związanych z uciskiem na rdzeń przedłużony [35, 43-45]. Wpływ tych zabiegów na poprawę czynności motorycznych kończyn dolnych nie jest oczywisty. Johnson i wsp. obserwowali lepszą niż przewidywana na podstawie poziomu uszkodzenia funkcję motoryczną kończyn dolnych u 57% pacjentów, a gorszą u 16,6%. W badaniach pochodzących z innego ośrodka nie stwierdzano istotnej różnicy między pacjentami poddanymi zabiegom wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny, a tymi, u których zabieg wykonano w okresie noworodkowym [46]. Nie można wykluczyć, że różniące się dość istotnie kryteria kwalifikacji pacjentów miały wpływ na rozbieżność wyników. W badaniach Johnson i wsp. jednym z kryteriów był sonograficznie potwierdzony brak oczywistych zaburzeń neurologicznych dotyczących kończyn dolnych (obecność stopy końsko-szpotawej eliminowała pacjenta) [35]. Zespół Tubbs i wsp. nie stosował takiego kryterium, a w konsekwencji zabiegom mogli być poddawani pacjenci, u których uszkodzenie elementów nerwowych było już nieodwracalne [46]. Także długofalowa obserwacja pacjentów wydaje się potwierdzać związek między stopniem uszkodzenia elementów nerwowych (obecność stopy końsko-szpotawej), a funkcją motoryczną kończyn dolnych [47]. Podkreślić też należy, że nawet w tej wyselekcjonowanej grupie pacjentów o stosunkowo dobrym rokowaniu zabieg prenatalny nie eliminuje zaburzeń koordynacji ruchowej charakterystycznych dla przepukliny oponowo-rdzeniowej [47].

Wbrew oczekiwaniom zamknięcie przepukliny oponowo-rdzeniowej w okresie prenatalnym nie zmniejsza ryzyka rozwoju zespołu zakotwiczenia nici końcowej rdzenia kręgowego i, co niepokojące, objawy mogą się nawet pojawić wcześniej niż u pacjentów operowanych w okresie noworodkowym [48]. Interwencja wewnątrzmaciczna nie poprawia też funkcji pęcherza moczowego; obserwowano małą podatność, zmniejszoną kurczliwość, osłabienie siły mięśni wypieraczy, brak koordynacji funkcji wypieraczy i zwieraczy [49, 50]. Nieprawidłowa czynność zwieraczy i zaburzona funkcja motoryczna kończyn dolnych są prawdopodobnie przynajmniej częściowo związane z nieprawidłowym unerwieniem (przyczyna pierwotna), a nie szkodliwym działaniem czynników zewnętrznych podczas życia płodowego. Talabami i wsp., którzy badali stężenie enzymów trawiennych w płynie owodniowym wykazali, że funkcja zwieraczy u płodu z przepukliną oponowo-rdzeniową jest zaburzona już w 20-24 tygodniu ciąży [51]. Ci sami autorzy zauważyli, że zaburzenie funkcji zwieraczy nie towarzyszy *anencephalii*, co by z kolei sugerowało, że główną rolę w kontroli nad ich funkcją pełni obwodowy układ nerwowy.

Podsumowując, wydaje się, że zabiegi wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej mogą potencjalnie oferować poprawę rokowania u bardzo wyselekcjonowanej grupy pacjentów, ale kryteria tej selekcji pozostają nadal niejasne. Wysoki jest też wciąż współczynnik powikłań, z których jednym z najistotniejszych jest zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu [34, 35]. Na chwilę obecną, jak zalecają eksperci z dziedziny chirurgii płodu, zabiegi wewnątrzmaciczne powinny być

nadal traktowane jako metoda eksperymentalna i przeprowadzane tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach [33]. W roku 2003 rozpoczęto rekrutację pacjentów do sponsorowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych randomizowanego wieloośrodkowego badania mającego na celu ocenę efektów zabiegu wewnątrzmacicznego zamknięcia przepukliny oponowo-rdzeniowej w porównaniu z grupą kontrolną leczoną zachowawczo. W tych badaniach ujednoczono między innymi kryteria kwalifikacji pacjentów do zabiegu implantacji zastawki komorowo-otrzewnowej. Zakończenie rekrutacji pacjentów przewiduje się na rok 2010. Wyniki tych badań z pewnością dadzą odpowiedź na wiele stawianych dziś pytań i pozwolą na rzetelną ocenę skuteczności tych zabiegów.

Niesłuchanie istotne wydaje się właściwe informowanie rodziców, bo przynajmniej niektóre opracowania zarówno polskie, jak i te pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wydają się sugerować, że oczekiwania rodziców znacznie przekraczają obecne możliwości medycyny [52, 53]. Należy się zastanowić, czy rzeczywiście posiadają oni wystarczającą wiedzę na temat zarówno efektów leczenia, jak i możliwych skutków ubocznych.

Uropatia zaporowa

Anomalia układu moczowego z towarzyszącym różnego stopnia wodonerczem dotyczą około 1% ciąż i według niektórych szacunków stanowią około 50% wszystkich wad wrodzonych diagnozowanych za pomocą USG w okresie prenatalnym [54, 55]. Na szczęście tylko w około 1 na 500 przypadków są to problemy o istotnym znaczeniu klinicznym po urodzeniu się dziecka [56]. Z niedrożnością układu moczowego u płodu mamy do czynienia w przypadku częściowej albo całkowitej blokady przepływu moczu na jakimkolwiek poziomie od miedniczek nerkowych do cewki moczowej. Samo poszerzenie układu moczowego nie zawsze jest związane z niedrożnością.

Przyczyną powstania *megacystis* i poszerzenia układu moczowego może być np. neurogeny pęcherz moczowy, refluks pęcherzowo-moczowodowy czy zespół suszonej śliwki, w których to sytuacjach blokada odpływu moczu jest raczej funkcjonalna niż anatomiczna. W zależności od poziomu i czasu trwania skutkiem blokady odpływu moczu może być rozwój dysplazji nerek, hipoplazja płuc, a także powstanie deformacji twarzoczaszki i kończyn (sekwencja Pottera).

Szacuje się, że u 24-45% pacjentów z uropatią zaporową wtórnie do zastawek cewki tylnej rozwinię się niewydolność nerek wymagająca terapii nerkozastępczej [57]. W skrajnych przypadkach dochodzi nawet do obumarcia płodu albo zgonu we wczesnym okresie noworodkowym. Główną przyczyną zgonów w okresie noworodkowym u tych pacjentów jest hipoplazja płuc. Ilustrują to m.in. badania Crombleholme i wsp., gdzie w grupie pacjentów z wczesnie stwierdzonym małowodziem (II trymestr) śmiertelność w okresie noworodkowym wynosiła około 90% [58]. Od około 16. tygodnia ciąży produkcja moczu przez rozwijający się płód ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu prawidłowej ilości płynu owodniowego. To ostatnie warunkuje między innymi prawidłowy rozwój płuc. Chociaż jak sugeruje Peters i wsp. małowodzie to tylko jeden z mechanizmów powstania hipoplazji płuc u pacjentów z wrodzoną uropatią zaporową. Nie można wykluczyć, że istnieje jakiś jeszcze dokładniej nieokreślony związek między rozwojem płuc i nerek w okresie życia płodowego [59].

Mechanizm uszkodzenia nerek w uropatii zaporowej nie jest do końca jasny. Glick i wsp. wskazali na istnienie zależności między stopniem hipoplazji płuc i dysplazji nerek a czasem trwania blokady odpływu moczu u płodu [60]. Związek między wartością ciśnienia w pęcherzu moczowym i stopniem uszkodzenia nerek nie jest już tak oczywisty [61]. Nerki wydają się być najbardziej wrażliwe na działanie szkodliwych czynników między 18. a 32. tygodniem ciąży [62]. Jest to też być może okienko terapeutyczne, kiedy to interwencja wewnątrzmaciczna i usunięcie przeszkody w przepływie moczu poprawiłoby rokowanie pacjentów. Doświadczenia na modelu zwierzęcym wydają się to potwierdzać. Harrison i wsp., a po nich także inni badacze, w eksperymentalnych badaniach na modelu zwierzęcym wykazali, że małowodzie skutkuje nieprawidłowym rozwojem płuc (ostatecznie prowadząc do hipoplazji płuc i zgonu w okresie noworodkowym z powodu niewydolności oddechowej), a odbarczenie układu moczowego i przywrócenie prawidłowej objętości płynu owodniowego pozwala na prawidłowy rozwój płuc i zapobiega progresji zmian dysplastycznych w nerkach [63-66]. W oparciu o te bardzo zachęcające wyniki badań na modelu zwierzęcym podjęto próby wewnątrzmacicznych interwencji u płodów ludzkich. Pierwszy taki zabieg wykonano w San Francisco w 1981 roku. Była to ureterostomia, a zabieg wykonano na otwartej macicy [67]. W kolejnych latach zaniechano wykonywania zabiegów na otwartej macicy, a swego rodzaju standardem w leczeniu prenatalnym uropatii zaporowej stał się zabieg implantacji zastawki pęcherzowo-owodniowej. Jest on z pewnością znacznie mniej inwazyjny niż zabiegi na otwartej macicy, ale ocena jego skuteczności i zasadności pozostaje jak się wydaje sprawą otwartą.

Pierwszym co zwraca uwagę przy analizie publikacji jest brak precyzyjnych, jasno zdefiniowanych kryteriów identyfikacji pacjentów. Na podstawie prenatalnej oceny ultrasonograficznej nerek, ilości wód płodowych i poziomu elektrolitów (i innych substancji obecnych w moczu) pacjenci są zwykle dzieleni na dwie grupy, a mianowicie tych o przewidywanym dobrym rokowaniu i tych o złym rokowaniu. Jak się jednak okazuje, dość trudne jest określenie stopnia zmian dysplastycznych w nerkach i ocena, czy w takim samym stopniu dotyczą obu nerek. Pewne cechy w badaniu USG prenatalnym (obecność torbieli w korowej części nerek albo hiperechogeniczność korowej części nerek – jeśli badanie jest wykonywane w I połowie ciąży) sugerują obecność zaawansowanych zmian i nieodwracalne uszkodzenie nerek, ale brak tych cech również nie wyklucza poważnego uszkodzenia nerek [68]. Podobnie poziom elektrolitów i innych substancji wydzielanych w moczu (zawartość białka, β_2 – mikroglobulina) pochodzące z nakłucia pęcherza moczowego płodu (wykonywane 2- lub 3- krotnie jeśli zachodzi taka potrzeba) dość dobrze koreluje ze stopniem uszkodzenia nerki, chociaż prawidłowe wartości nie wykluczają złego rokowania [61, 69, 70]. Fakt, że poziom elektrolitów w moczu zmienia się wraz z zaawansowaniem ciąży utrudnia czasem interpretację wyników. Mało pomocny jeśli chodzi o prognozowanie jest też poziom β_2 – mikroglobuliny we krwi płodu [71, 72]. Lepsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie zmian dysplastycznych w nerkach w przebiegu uropatii zaporowej pozwoli z pewnością na znalezienie doskonalszych markerów uszkodzenia nerek.

Nie zawsze możliwym, a istotnym przy kwalifikacji pacjentów, jest też dokładne określenie poziomu i przyczyny niedrożności. W USG prenatalnym, szczególnie wtedy, gdy ciąża powikłana

jest obecnością małowodzia/bezwodzia, trudno czasem odróżnić poszerzenie układu moczowego spowodowane obecnością zastawki cewki tylnej od przypadku zespołu suszonej śliwki czy atrezji cewki moczowej. Właściwe rozpoznanie jest niezmiernie istotne, bo na przykład w atrezji cewki moczowej rokowanie jest bardzo złe bez względu na sposób postępowania [73]. Wydaje się, że pacjenci z zastawkami cewki tylnej mogą być najlepszymi kandydatami, a w serii przypadków płodów z uropatią zaporową opisaną przez Jouannic i tylko u 30% pacjentów całkowita blokada odpływu moczu i poszerzenie układu moczowego spowodowane były obecnością zastawki cewki tylnej [74]. Coraz powszechniej stosowane prenatalne badanie NMR z pewnością poprawi precyzję diagnostyki [75, 76].

Analizując wyniki opublikowanych badań, należy na wstępie zwrócić uwagę, że są to tylko serie przypadków z różnych ośrodków na świecie. W żadnym z badań nie stosowano randomizacji pacjentów, a w niektórych przypadkach nie było nawet historycznej grupy kontrolnej. W 1986 Manning i wsp. opublikowali raport dotyczący efektów prenatalnej interwencji u płodów z uropatią zaporową, których dane zgromadzono w Międzynarodowym Rejestrze Zabiegów Chirurgicznych Płodu (*International Fetal Surgery Registry*) [77]. Śmiertelność w okresie perinatalnym w grupie 73 pacjentów poddanych zabiegowi implantacji zastawki pęcherzowo-owodniowej była wciąż wysoka, bo wynosiła 41%. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, że ponieważ kwalifikacja pacjentów nie odbywała się losowo niemożliwa jest właściwa ocena skuteczności tego zabiegu i konieczne są dalsze próby, w których zastosuje się randomizację pacjentów.

Biard i wsp. porównali wyniki 31 pacjentów poddanych zabiegowi wewnątrzmacicznej implantacji zastawki z historyczną grupą kontrolną i stwierdzili, że poprawia on rokowanie (przede wszystkim przeżywalność – 91%) u pacjentów z ciężkim małowodziem/bezwodziem prawdopodobnie w dużym stopniu poprzez wpływ na rozwój płuc [78]. Podobnie doskonale wyniki w odniesieniu do przeżywalności i rozwoju płuc opublikował Szaffik i wsp., którzy przeprowadzili zabieg u 5 pacjentów (1 noworodek zmarł z powodu niewydolności oddechowej) [79]. Znacznie gorsze są opublikowane przez Holmes i wsp. doświadczenia z ośrodka w San Francisco [80]. Przeprowadzili oni w sumie 36 zabiegów odbarczenia pęcherza moczowego u płodów z uropatią zaporową. W tej grupie było 14 pacjentów z zastawkami cewki tylnej zakwalifikowanych do grupy o dobrym rokowaniu. Wewnątrzmaciczne odbarczenie pęcherza moczowego nie wpłynęło na poprawę funkcji nerek (u 63% pacjentów rozwinęła się różnego stopnia niewydolność nerek, a 37% wymagało transplantacji). Ponadto zabieg obarczony był dużą liczbą powikłań i wysoką śmiertelnością (43%). Potencjalnie zabieg ten może zmniejszyć ryzyko przedwczesnego porodu. Podobne wyniki opublikował Salem i wsp., którzy również zanotowali dużą liczbę powikłań, relatywnie wysoką śmiertelność (około 33%) i niewielki wpływ na poprawę funkcji nerek (16% z różnego stopnia niewydolnością nerek, 37% wymagało terapii nerkozastępczej) [81].

Próby systematycznej analizy wyników leczenia płodów z uropatią zaporową podjął Clark i wsp. Do analizy włączono 7 badań z grupą kontrolną i 9 bez, łącznie 342 pacjentów. Z tej grupy 4 badania spełniły kryteria włączenia do metaanalizy [82]. Wyniki metaanalizy sugerują, że zabieg zmniejsza ryzyko zgonu zarówno w okresie perinatalnym (OR 4,24), jak i w okresie noworodkowym (OR 9,4, $p = 0,02$), ale tylko w grupie pacjentów

o złym rokowaniu. Zabieg nie miał natomiast wpływu na funkcję nerek w żadnej z grup.

Analizując zabiegi wewnątrzmacicznej implantacji zastawki pęcherzowo-owodniowej, nie można nie wspomnieć o potencjalnie negatywnych skutkach. Jednym z istotnych jest wpływ na rozwój pęcherza moczowego. Jak to dokładnie zilustrował Kitagawa i wsp. na modelu owcy, brak cyklicznego wypełniania i opróżniania się pęcherza prowadzi do nadmiernego przerostu mięśniówki i tkanki łącznej nawet jeśli nie ma blokady odpływu moczu [83]. Nietrzymanie moczu to duży problem i część pacjentów wymaga jakiejś formy augmentacji pęcherza moczowego w dzieciństwie. Zastosowanie zastawki z możliwością regulacji ciśnienia otwarcia może potencjalnie wyeliminować ten problem [84]. Również trudny do zaakceptowania jest wysoki procent poważnych komplikacji związanych z założeniem zastawki (defekt ciągłości powłok brzusznych, wypadnięcie zastawki, jej niedrożność) [77, 78]. Zastosowanie tzw. cewników *double-basket*, czyli z końcówkami w kształcie koszyków może potencjalnie zmniejszać ryzyko wypadnięcia zastawki [85].

Bardzo obiecujące są próby wewnątrzmacicznej ablacji (laserowej, hydroablacji) zastawek cewki tylnej. Usunięcie przeszkody w odpływie moczu w okresie prenatalnym potencjalnie daje szansę m.in. na prawidłowy rozwój funkcji pęcherza moczowego (prerost mięśniówki i zwłóknienie ścian pęcherza moczowego jest jednym z problemów przy długotrwałej dekompresji za pomocą zastawki pęcherzowo-owodniowej) [86-88].

Bez względu na własne doświadczenia większość autorów jest zgodna co do tego, że istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia wielośrodkowych badań randomizowanych, a jednym z głównych problemów pozostaje określenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do tych zabiegów [89]. Protokół takich badań został opracowany przez grupę autorów z Wielkiej Brytanii (The Pluto Collaborative Study Group) [90]. Do współpracy zostały zaproszone inne ośrodki zajmujące się terapią płodu. Zakończenie badań zaplanowano na rok 2010. Wyniki tych badań powinny dać odpowiedź na podstawowe pytanie dotyczące zabiegów wewnątrzmacicznych u pacjentów z uropatią zaporową, a mianowicie, czy zmieniają naturalny przebieg choroby i czy poprawiają rokowanie.

Płyn w opłucnej

Wysięk w jamie opłucnej płodu dzieli się na tzw. wtórny i pierwotny. Wysięk wtórny albo towarzyszy obrzękowi uogólnionemu, albo jest związany z obecnością innych patologii takich jak infekcje wrodzone (TORCH), ciężka niedokrwistość płodu, zaburzenia chromosomalne, wady układu krążenia, anomalia dotyczące rozwoju płuc (przepuklina przeponowa, sekwestracja płuc, gruczolako-torbielowatość płuc i inne). Pierwotny wysięk w jamie opłucnej jest najczęściej związany z akumulacją chłonki, może być jedno- lub obustronny. Częstość występowania ocenia się od 1:10000 do 1:15000 ciąży [91]. Przebieg kliniczny w wysięku opłucnej u płodu jest trudny do przewidzenia. Duży wysięk jedno- lub obustronny może w skrajnych przypadkach powodować ucisk na narządy śródpiersia (serce, płuca, przewód pokarmowy), prowadząc do hipoplazji płuc, wielowodzia, obrzęku uogólnionego, a nawet obumarcia płodu. Śmiertelność jest wysoka sięgająca nawet 100% w zaawansowanych przypadkach [91-93]. Z drugiej strony notuje się przypadki regresji nawet u pacjentów z obrzękiem uogólnionym [92, 94, 95].

Jak dotąd nie ma ustalonych standardów postępowania w okresie prenatalnym, ale dostępne są algorytmy postępowania zaproponowane przez ośrodki posiadające dość duże doświadczenie w prowadzeniu tych przypadków [92, 96]. Obecnie stosowane i akceptowane interwencje wewnątrzmaciczne to jedno- albo wielorazowe nakłucia jamy opłucnej i zastawka opłucnowo-owodniowa. Alternatywą jest oczywiście postępowanie zachowawcze. Żadna z tych metod nie została jak dotąd poddana ocenie w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną. Dostępne publikacje to przede wszystkim opisy serii przypadków. Nakłucie opłucnej płodu jako metody leczenia wysięku w jamie opłucnej płodu jako pierwszy zaproponował Petres [97]. Stosuje się ją jako zabieg diagnostyczny albo terapeutyczny. Odbarczenie jamy opłucnej pozwala m.in. na dokładniejszą ocenę struktur klatki piersiowej. Obecność przynajmniej 80% limfocytów sugeruje pierwotny wysięk opłucnej [98]. Terapeutyczne nakłuwanie jamy opłucnej zaleca się, gdy duży wysięk powoduje zaburzenia hemodynamiczne w układzie krążenia płodu albo tuż przed porodem, aby poprawić warunki resuscytacji noworodka [92, 99-101].

Ponieważ w przeważającej części przypadków po jednorazowym nakłuciu jamy opłucnej dochodzi do szybkiej reakumulacji płynu, większość ekspertów jest zgodna co do tego, że w takiej sytuacji należy rozważyć założenie zastawki opłucnowo-owodniowej. Wyniki badań Aubard i wsp. wydają się wskazywać na pacjentów z obrzękiem uogólnionym tę grupę, w której odbarczenie jamy opłucnej w okresie życia płodowego w sposób istotny może poprawić rokowanie. Dokonali oni przeglądu wyników leczenia u 80 pacjentów z pierwotnym wysiękiem w opłucnej. W grupie pacjentów z obrzękiem uogólnionym przeżyło 67% pacjentów w porównaniu z 25% w grupie pacjentów, u których zastosowano postępowanie zachowawcze [92]. Podobne wyniki przedstawił Picone i wsp., którzy opisali 54 pacjentów z wysiękiem opłucnej, u których zastosowano zastawkę opłucnowo-owodniową. Żywo urodzonych było 38 (70%) pacjentów, okres noworodkowy przeżyło 31 (57%). Podobnie z grupy 16 pacjentów z obrzękiem ogólnionym, których wyniki leczenia przedstawił Smith i wsp., 44% (po wykluczeniu pacjentów z prenatalnie nie zdiagnozowanymi wadami rozwojowymi – 54%) przeżyło okres noworodkowy [95].

Mniej entuzjastycznie efekty wewnątrzmacicznego odbarczenia wysięku opłucnej ocenił Klam i wsp., którzy sugerują, że nakłucie opłucnej nie wpłynęło w istotny sposób ani na stopień niewydolności oddechowej po urodzeniu, ani na przeżywalność. Stawiają oni tezę, że w większości przypadków leczenie zachowawcze jest preferowanym sposobem postępowania w wysięku opłucnej płodu [93]. Nadal wysoka jest liczba powikłań związanych z tymi zabiegami. W serii przypadków opisanych przez Smith i wsp. aż 10% zgonów było wynikiem powikłań związanych z zakładaniem zastawki [95]. Przedwczesne odpływanie wód płodowych i przedwczesny poród pozostają bardzo dużym problemem [91, 102]. Opisywane są też przypadki okaleczenia płodu [91, 103]. Niepokojące są doniesienia, wg których wielokrotne odbarczenia jamy opłucnej mogą prowadzić do hipoproteinemii i rozwoju obrzęku uogólnionego [104]. Ze względu na tę jednak znaczącą liczbę powikłań do zabiegów powinni być kwalifikowani pacjenci, którzy potencjalnie mogą odnieść największe korzyści. Ponieważ w przypadku wtórnego wysięku interwencje wewnątrzmaciczne mające na celu dekompresję jam

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa...

opłucnowych są z reguły nieskuteczne, a o rokowaniu decyduje problem podstawowy, niesłuchanie istotne jest wykluczenie towarzyszących wad [105]. Ocenia się, że zaburzenia chromosomalne występują w około 10-12% przypadków izolowanego wysięku w jamie płucnej płodu. Procent ten jest znacznie wyższy w przypadku obecności innych wad [106]. Z innych form terapii w okresie prenatalnym wspomnieć należy pojedyncze opisy przypadków stosowania diety u matki oraz obliterację jamy opłucnowej z zastosowaniem OK-432 [107, 108].

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, wydaje się, że przy dzisiejszym stanie wiedzy interwencje wewnątrzmaciczne u płodów z przepukliną oponowo-rdzeniową, uropatią zaporową, czy pierwotnym wysiękiem opłucnowym powinny być oferowane tylko jako metoda eksperymentalna w warunkach dobrze kontrolowanych badań klinicznych.

W przypadku przepukliny oponowo-rdzeniowej dostępne wyniki wydają się wskazywać, że w wyselekcjonowanej grupie pacjentów interwencja w okresie prenatalnym zmniejsza ryzyko powstania wodogłowia wymagającego interwencji po urodzeniu. Na ostateczną ocenę trzeba jednak poczekać do zakończenia prowadzonych obecnie w USA randomizowanych badań wieloośrodkowych. Próbę oceny skuteczności terapii prenatalnej poprzez randomizowane badania wieloośrodkowe podjęto także w przypadku implantacji zastawki pęcherzowo-owodniowej stosowanej u pacjentów z uropatią zaporową.

Opracowany został protokół i rozpoczęto rekrutację pacjentów (PLUTO). Istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia takich badań w przypadku interwencji wewnątrzmacicznych u pacjentów z wysiękiem opłucnowym. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie tego problemu konieczna będzie szeroka współpraca wieloośrodkowa.

Istotnym problemem, wspólnym dla wszystkich zabiegów prenatalnych, jest brak jasnych kryteriów kwalifikacji pacjentów i wciąż znacząca liczba powikłań zarówno u matki, jak i u płodu. Dzisiaj zabiegi takie powinny być wykonywane tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach i w ramach protokołu badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Pietrzyk J. Empiric recurrence risk for neural tube defects (NTD) in Krakow region. *Acta Anthropogenet.* 1983, 7, 367-372.
- Moore C, Li S, Li Z, [et al.]. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet.* 1997, 73, 113-118.
- Velie E, Shaw G. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on prevalence and risk estimates of neural tube defects in California, 1989-1991. *Am J Epidemiol.* 1996, 144, 473-479.
- Lary J, Edmonds L. Prevalence of spina bifida at birth—United States, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1996, 45, 15-26.
- Coerdts W, Miller K, Holzgreve W, [et al.]. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997, 10, 410-415.
- Lynch S. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005, 135C, 69-76.
- Shaer C, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv.* 2007, 62, 471-479.
- Witczak M, Ferenc T, Wilczynski J. Pathogenesis and genetics of neural tube defects. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 981-985.
- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991, 338, 131-137.
- Harris M. Why are the genes that cause risk of human neural tube defects so hard to find? *Teratology.* 2001, 63, 165-166.
- McLone D, Naidich T. Developmental morphology of the subarachnoid space, brain vasculature, and contiguous structures, and the cause of the Chiari II malformation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992, 13, 463-482.
- Copp A. Neural tube defects. *Trends Neurosci.* 1993, 16, 381-383.
- Bell W, Charney E, Bruce D, [et al.]. Symptomatic Arnold-Chiari malformation: review of experience with 22 cases. *J Neurosurg.* 1987, 66, 812-816.
- Hoffman H, Neill J, Crone K, [et al.]. Hydrosyringomyelia and its management in childhood. *Neurosurgery.* 1987, 21, 347-351.
- McLone D. Care of the neonate with a myelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am.* 1998, 9, 111-120.
- Copp A, Brook F, Estibeiro J, [et al.]. The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prog Neurobiol.* 1990, 35, 363-403.
- Hefez D, Aryanpur J, Hutchins G, Freeman J. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1990, 26, 987-992.
- Stiefel D, Copp A, Meuli M. Fetal spina bifida in a mouse model: loss of neural function in utero. *J Neurosurg.* 2007, 106, 213-221.
- Drewek M, Bruner J, Whetsell W, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg.* 1997, 27, 190-193.
- Osaka K, Tanimura T, Hirayama A, Matsumoto S. Myelomeningocele before birth. *J Neurosurg.* 1978, 49, 711-724.
- George T, Cummings T. The immunohistochemical profile of the myelomeningocele placode: is the placode normal? *Pediatr Neurosurg.* 2003, 39, 234-239.
- Sival D, Begeer J, Staal-Schreinemachers A, [et al.]. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev.* 1997, 50, 27-37.
- Duckworth T, Sharrard W, Lister J, Seymour N. Hemimyelomeningocele. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 1968, 16, 69+.
- Korenromp M, van Gool J, Bruinse H, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet.* 1986, 1, 917-918.
- Babcock C, Goldstein R, Barth R, [et al.]. Prevalence of ventriculomegaly in association with myelomeningocele: correlation with gestational age and severity of posterior fossa deformity. *Radiology.* 1994, 190, 703-707.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling C, [et al.]. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995, 30, 1028-1032.
- Yoshizawa J, Sbragia L, Paek B, [et al.]. Fetal surgery for repair of myelomeningocele allows normal development of anal sphincter muscles in sheep. *Pediatr Surg Int.* 2004, 20, 14-18.
- Paek B, Farmer D, Wilkinson C, [et al.]. Hindbrain herniation develops in surgically created myelomeningocele but is absent after repair in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 1119-1123.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins G, [et al.]. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995, 1, 342-347.
- Brunelli G, Brunelli F. Experimental foetal microsurgery as related to myelomeningocele. *Microsurgery.* 1984, 5, 24-29.
- Bruner J, Richards W, Tulipan N, Arney T. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 153-158.
- Bruner J, Tulipan N, Richards W, [et al.]. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther.* 2000, 15, 83-88.
- Adzick N. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010, 15, 9-14.
- Zamlyniski J, Olejek A, Bohosiewicz J, [et al.]. Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele—the clinical report of ten cases. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 647-651.
- Johnson M, Sutton L, Rintoul N, [et al.]. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 482-487.
- Cochrane D, Wilson R, Steinbok P, [et al.]. Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction. *Fetal Diagn Ther.* 1996, 11, 159-168.
- Steinbok P, Irvine B, Cochrane D, Irwin B. Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst.* 1992, 8, 92-96.
- Bruner J, Tulipan N, Paschall R, [et al.]. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999, 282, 1819-1825.
- Bruner J, Tulipan N, Reed G, [et al.]. Intrauterine repair of spina bifida: preoperative predictors of shunt-dependent hydrocephalus. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 1305-1312.
- Johnson M, Gerdes M, Rintoul N, [et al.]. Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 1145-1150.
- Bannister C. The case for and against intrauterine surgery for myelomeningoceles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 92, 109-113.
- Adelberg A, Blotzer A, Koch G, [et al.]. Impact of maternal-fetal surgery for myelomeningocele on the progression of ventriculomegaly in utero. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193, 727-731.
- Danzer E, Finkel R, Rintoul N, [et al.]. Reversal of hindbrain herniation after maternal-fetal surgery for myelomeningocele subsequently impacts on brain stem function. *Neuropediatrics.* 2008, 39, 359-362.

44. Sutton L, Adzick N, Bilaniuk L, [et al.]. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA*. 1999, 282, 1826-1831.
45. Danzer E, Johnson M, Bebbington M, [et al.]. Fetal head biometry assessed by fetal magnetic resonance imaging following in utero myelomeningocele repair. *Fetal Diagn Ther*. 2007, 22, 1-6.
46. Tubbs R, Chambers M, Smyth M, [et al.]. Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function. *Pediatr Neurosurg*. 2003, 38, 128-132.
47. Danzer E, Gerdes M, Bebbington M, [et al.]. Lower extremity neuromotor function and short-term ambulatory potential following in utero myelomeningocele surgery. *Fetal Diagn Ther*. 2009, 25, 47-53.
48. Mazzola C, Albright A, Sutton L, [et al.]. Dermoid inclusion cysts and early spinal cord tethering after fetal surgery for myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2002, 347, 256-259.
49. Holzbeierlein J, Pope J, Adams M, [et al.]. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol*. 2000, 164, 1336-1339.
50. Holmes N, Nguyen H, Harrison M, [et al.]. Fetal intervention for myelomeningocele: effect on postnatal bladder function. *J Urol*. 2001, 166, 2383-2386.
51. Talabani H, Dreux S, Luton D, [et al.]. Fetal anal incontinence evaluated by amniotic fluid digestive enzyme assay in myelomeningocele spina bifida. *Pediatr Res*. 2005, 58, 766-770.
52. Koszowski T, Kawalski H, Kudela G, [et al.]. Babies with myelomeningocele in Poland: parents' attitudes on fetal surgery versus termination of pregnancy. *Childs Nerv Syst*. 2009, 25, 207-210.
53. Cochrane D, Irwin B, Chambers K. Clinical outcomes that fetal surgery for myelomeningocele needs to achieve. *Eur J Pediatr Surg*. 2001, 11, Suppl 1, S18-20.
54. Helin I, Persson P. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. *Pediatrics*. 1986, 78, 879-883.
55. Rosendahl H. Ultrasound screening for fetal urinary tract malformations: a prospective study in general population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990, 36, 27-33.
56. Reddy P, Mandell J. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am*. 1998, 25, 171-180.
57. Bryant J, Joseph D, Kohaut E, Diethelm A. Renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J Urol*. 1991, 146, 1585-1587.
58. Crombleholme T, Harrison M, Golbus M, [et al.]. Fetal intervention in obstructive uropathy: prognostic indicators and efficacy of intervention. *Am J Obstet Gynecol*. 1990, 162, 1239-1244.
59. Peters C, Reid L, Docimo S, [et al.]. The role of the kidney in lung growth and maturation in the setting of obstructive uropathy and oligohydramnios. *J Urol*. 1991, 146, 597-600.
60. Glick P, Harrison M, Adzick N, [et al.]. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: in utero decompression prevents renal dysplasia. *J Pediatr Surg*. 1984, 19, 649-657.
61. Nicolini U, Tannirandom Y, Vaughan J, [et al.]. Further predictors of renal dysplasia in fetal obstructive uropathy: bladder pressure and biochemistry of 'fresh' urine. *Prenat Diagn*. 1991, 11, 159-166.
62. Moore K, Persaud T. The urogenital system. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: Saunders, 1993, 265-287.
63. Harrison M, Ross N, Noall R, Lorimer A. Correction of congenital hydronephrosis in utero. I. The model: fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. *J Pediatr Surg*. 1983, 18, 247-256.
64. Harrison M, Nakayama D, Noall R, Lorimer A. Correction of congenital hydronephrosis in utero II. Decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. *J Pediatr Surg*. 1982, 17, 965-974.
65. Peters C, Docimo S, Luetic T, [et al.]. Effect of in utero vesicostomy on pulmonary hypoplasia in the fetal lamb with bladder outlet obstruction and oligohydramnios: a morphometric analysis. *J Urol*. 1991, 146, 1178-1183.
66. Peters C, Carr M, Lais A, [et al.]. The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol*. 1992, 148, 503-509.
67. Harrison M, Golbus M, Filly R, [et al.]. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med*. 1982, 306, 591-593.
68. Mahony B, Filly R, Callen P, [et al.]. Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. *Radiology*. 1984, 152, 143-146.
69. Johnson M, Corsi P, Bradford W, [et al.]. Sequential urinalysis improves evaluation of fetal renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 173, 59-65.
70. Nicolini U, Fisk N, Rodeck C, [Beacham J.]. Fetal urine biochemistry: an index of renal maturation and dysfunction. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992, 99, 46-50.
71. Ciardelli V, Rizzo N, Farina A, [et al.]. Prenatal evaluation of fetal renal function based on serum beta(2)-microglobulin assessment. *Prenat Diagn*. 2001, 21, 586-588.
72. Craparo F, Rustico M, Tassis B, [et al.]. Fetal serum beta2-microglobulin before and after bladder shunting: a 2-step approach to evaluate fetuses with lower urinary tract obstruction. *J Urol*. 2007, 178, 2576-2579.
73. Freedman A, Bukowski T, Smith C, [et al.]. Fetal therapy for obstructive uropathy: diagnosis specific outcomes [corrected]. *J Urol*. 1996, 156, 720-723.
74. Jouannic J, Hyett J, Pandya P, [et al.]. Perinatal outcome in fetuses with megacystis in the first half of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2003, 23, 340-344.
75. Cassart M, Massez A, Metens T, [et al.]. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol*. 2004, 182, 689-695.
76. Miller O, Lashley D, McAleer I, Kaplan G. Diagnosis of urethral obstruction with prenatal magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2002, 168, 1158-1159.
77. Manning F, Harrison M, Rodeck C. Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. Report of the International Fetal Surgery Registry. *N Engl J Med*. 1986, 315, 336-340.
78. Biard J, Johnson M, Carr M, [et al.]. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet Gynecol*. 2005, 106, 503-508.
79. Szafflik K, Kozarzewski M, Adamczewski D. Fetal bladder catheterization in severe obstructive uropathy before the 24th week of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 1998, 13, 133-135.
80. Holmes N, Harrison M, Baskin L. Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *Pediatrics*. 2001, 108, E7.
81. Salam M. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. *Int J Urol*. 2006, 13, 1317-1322.
82. Clark T, Martin W, Divakaran T, [et al.]. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2003, 102, 367-382.
83. Kitagawa H, Pringle KC, Koike J, [et al.]. Is a vesicoamniotic shunt intrinsically bad? Shunting a normal fetal bladder. *J Pediatr Surg*. 2007, 42, 2002-2006.
84. Nagae H, Kitagawa H, Pringle K, [et al.]. Pressure-limited vesico-amniotic shunt tube for fetal obstructive uropathy. *J Pediatr Surg*. 2006, 41, 2086-2089.
85. Won H, Kim S, Shim J, [et al.]. Vesicoamniotic shunting using a double-basket catheter appears effective in treating fetal bladder outlet obstruction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006, 85, 879-884.
86. Welsh A, Agarwal S, Kumar S, [et al.]. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat Diagn*. 2003, 23, 1033-1041.
87. Quintero R, Shukla A, Homsy Y, Bukkapatnam R. Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. *Urology*. 2000, 55, 774.
88. Quintero R, Johnson M, Romero R, [et al.]. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet*. 1995, 346, 537-540.
89. Kilby M, Somerset D, Khan K. Potential for correction of fetal obstructive uropathy: time for a randomized, controlled trial? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004, 23, 527-530.
90. Kilby M, Khan K, Morris K, [et al.]. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomised controlled trial. *BJOG*. 2007, 114, 904-905, e901-904.
91. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, [et al.]. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191, 2047-2050.
92. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, [et al.]. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther*. 1998, 13, 325-333.
93. Klam S, Bigras J, Hudon L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. *Fetal Diagn Ther*. 2005, 20, 366-370.
94. Longaker, Labege J, Dansereau J, [et al.]. Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J Pediatr Surg*. 1989, 24, 573-576.
95. Smith R, Illanes S, Denbow M, Soothill P. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005, 26, 63-66.
96. Rustico M, Lanna M, Coviello D, [et al.]. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn*. 2007, 27, 793-799.
97. Petres R, Redwine F, Cruikshank D. Congenital bilateral chylothorax. Antepartum diagnosis and successful intrauterine surgical management. *JAMA*. 1982, 248, 1360-1361.
98. Benacerraf B, Frigoletto F, Wilson M. Successful midtrimester thoracentesis with analysis of the lymphocyte population in the pleural effusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1986, 155, 398-399.
99. Gonen R, Degani S, Kugelmann A, [et al.]. Intrapartum drainage of fetal pleural effusion. *Prenat Diagn*. 1999, 19, 1124-1126.
100. Takeuchi K, Moriyama T, Oomori S, [et al.]. Management of acute chylothorax with hydrops fetalis diagnosed in the third trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 1999, 14, 264-265.
101. Yonemoto H, Itoh S, Nakamura Y, [et al.]. Hemodynamic evaluation of a prenatal thoracoamniotic shunt for fetal pleural effusion. *Early Hum Dev*. 2006, 82, 411-414.
102. Wilson R, Baxter J, Johnson M, [et al.]. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther*. 2004, 19, 413-420.
103. Brown R, Nicolaidis K. Constriction band of the arm following insertion of a pleuro-amniotic shunt. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000, 15, 439-440.
104. Koike T, Minakami H, Kosuge S, [et al.]. Severe hypoproteinemia in a fetus after pleuro-amniotic shunts with double-basket catheters for treatment of chylothorax. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000, 26, 373-376.
105. Mussat P, Dommergues M, Parat S, Donnenfeld A. Congenital chylothorax with hydrops: postnatal care and outcome following antenatal diagnosis. *Acta Paediatr*. 1995, 84, 749-755.
106. Waller K, Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, [et al.]. Chromosomal abnormalities among 246 fetuses with pleural effusions detected on prenatal ultrasound examination: factors associated with an increased risk of aneuploidy. *Genet Med*. 2005, 7, 417-421.
107. Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, [et al.]. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001, 18, 371-375.
108. Bartha J, Comino-Delgado R. Fetal chylothorax response to maternal dietary treatment. *Obstet Gynecol*. 2001, 97, 820-823.