

Пренатална дијагноза меконијалног илеуса и меконијалног перитонитиса – индикација за испитивање на цистичну фиброзу

Амира Егић^{1,2}, Жељко Миковић¹, Весна Мандић¹, Наташа Караџов¹

¹Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Регије повећане ехогености абдомена фетуса, као што су ехогена црева, меконијални илеус и меконијални перитонитис, имају повећану преваленцију различитих неповољних исхода, који укључују хромозомпатије, инфекције цитомегаловирусом, интестиналне опструкције, аноректалне малформације и цистичну фиброзу. Раније је пренатално испитивање постојања цистичне фиброзе, као тешког аутозомног рецесивног обољења, предлагано само породицама у којима се јавља цистична фиброза. У последње време уведено је откривање кроз системске ултразвучне прегледе с налазом цревног хиперехогенитета, где је фетус индексни случај за генетско обољење. Ризик за цистичну фиброзу у овим случајевима је 0-33%.

Прикази болесника Приказане су две жене старе 29 и 24 године код којих је у првој трудноћи ултразвучно откривена слика меконијалног перитонитиса у 37. недељи гестације, односно меконијалног илеуса у 29. недељи. У оба случаја постављена је индикација за пренатално испитивање на цистичну фиброзу, кариотипа плода и интраутерусне инфекције. Због несарадње родитеља, испитивања код прве труднице нису завршена. Код друге труднице утврђени су нормалан кариотип и негативна антитела на инфекцију цитомегаловирусом, док је анализа ДНК показала да родитељи нису носиоци ниједне од 29 најчешћих мутација за цистичну фиброзу. Оба детета су одмах по рођењу оперисана, а непосредни постоперациони ток је протекао нормално. Хистопатолошки налаз је код прве труднице указао на могућност цистичне фиброзе, а код друге на конгениталну цревну стенозу.

Закључак Ултразвучни налаз хиперехогених црева фетуса, меконијалног илеуса или меконијалног перитонитиса оправдава инвазивне поступке ради откривања хромозомских аберација и конгениталних инфекција, као и тестирање родитеља на цистичну фиброзу. Само ако се докаже хетерозиготност родитеља индикувано је испитивање фетуса. Као изоловани поремећаји, меконијални илеус и меконијални перитонитис имају добру хируршку прогнозу.

Кључне речи: ултрасонографија; меконијални илеус; меконијални перитонитис; цистична фиброза

УВОД

Повећана ехогеност абдомена фетуса, дефинисана као црева с ултразвучном густином једнакој коштаном, јесте поремећај који се јавља код 0,2-1,8% фетуса при рутинском ултразвучном прегледу током другог триместра [1]. Раније се сматрало да је овај поремећај нормална појава која обично нестаје после 20. недеље гестације. Касније је установљено да овај налаз може бити удружен с хромозомпатијама, конгениталним инфекцијама цитомегаловирусом, интестиналним опструкцијама, аноректалним малформацијама, али и тешким мултисистемским генским поремећајем, као што је цистична фиброза (ЦФ) [2].

Код меконијалног илеуса повећана ехогеност црева настаје као резултат дехидратације мукуса, који постаје вискозан и опструира цревни лумен, што се дешава код ЦФ, а ако дође до интраутерусне руптуре црева, развија се меконијални перитонитис [2].

Због наведене различите могуће етиологије, протокол испитивања трудница с овим ултразвучним налазима захтева одређива-

ње кариотипа и инфекције цитомегаловирусом из крви фетуса добијене кордоцентезом, али и испитивање родитеља на ЦФ. У почетку је пренатално испитивање на ЦФ предлагано само трудницама с позитивном породичном анамнезом на ово тешко обољење. У последње време, међутим, уведено је и откривање кроз систематске ултразвучне прегледе с налазом цревног хиперехогенитета, где је фетус индексни случај за обољење. Врши се ДНК анализа крви родитеља, а само ако се докаже хетерозиготност родитеља, испитује се плод. Ризик за ЦФ у овим случајевима је 0-33% [1]. Овако широк распон може бити резултат разлика у преваленцији ЦФ, стопи откривања мутације и сигурној дијагнози. Потврда или искључење ЦФ као могућег узрока меконијалног илеуса и меконијалног перитонитиса значајно утиче на прогнозу и успешност лечења.

ПРИКАЗ ПРВЕ БОЛЕСНИЦЕ

Прворотка старе 29 година примљена је на клинику у 37. недељи гестације с ултразвуч-

Correspondence to:

Amira EGIĆ
Župana Vlastimira 6A
11000 Beograd
Srbija
egicam@eunet.rs



Слика 1. Меконијални перитонитис
Figure 1. Meconium peritonitis

ним налазом могућег меконијалног перитонитиса с видљивим ехогеним зидовима црева, без патолошких дилатација и без слободне течности (Слика 1). Анализа крви фетуса је показала нормалан кариотип и непостојање инфекције цитомегаловирусом. Родитељи су упућени на тестирање за ЦФ, али се нису јавили.

После вагиналног порођаја, дете (3600/53/36, Апгар скор 8/9) је одмах пребачено на одељење дечје хирургије, где је оперисано (*resectio intestini illei, illeostoma*). Непосредни постоперациони ток је протекао нормално. Хистопатолошки налаз је показао да промене потпуно одговарају меконијалном перитонитису развијеном након интраутерусне руптуре црева. Налаз повећаног броја муцинозних епителних ћелија у слузокожи црева и фокално дилатираних цревних крипти побудили су сумњу на ЦФ. Нажалост, због несарадње родитеља, ова сумња није потврђена.

ПРИКАЗ ДРУГЕ БОЛЕСНИЦЕ

Рутинским ултразвучним прегледом прворотки старој 24 године откривен је у 29. недељи гестације фетални асцитес. Детаљним прегледом установљено је да поред слободне течности у доњим партијама абдомена фетуса постоји и изражена ехогеност цревних вијуга које су дилатирани (Слика 2). Због сумње на меконијални илеус, а по савету генетског саветовалишта, урађена је анализа ДНК оба родитеља, која је показала да нису носиоци ниједне од 29 најчешћих мутација у гену *CFTR* (регулатор трансмембранског преноса ЦФ). Ризик фетуса за ЦФ био је 0,53%. Кариотип плода био је нормалан, а инфекције цитомегаловирусом није било.

Дете, рођено у 31. недељи (1900/44, Апгар скор 5/7), пребачено је на одељење дечје хирургије и оперисано (*resectio intestini illei et T-T anastomosis*). Непосредни постоперациони ток протекао нормално. Хистопатолошки налаз је показао да оба фрагмента ресецираног илеума садрже лумен испуњен меконијалним садржајем уобичајене хистолошке грађе са некрозом свих слојева зида црева. Налаз стенозираног црева у задебљаном серозном слоју указао је на могућу конгени-



Слика 2. Меконијални илеус и полихидрамнион
Figure 2. Meconium ileus and polyhydramnions

талну стенозу или атрезију црева. У добијеним узорцима уочене су ганглијске ћелије, али знакова који би указивали на ЦФ није било.

ДИСКУСИЈА

ЦФ, као мултисистемски генетски поремећај, одликује се неправилним транспортом хлорида кроз мембране, који изазива дехидрирану секрецију са стварањем густог, лепљивог, вискозног секрета у плућима и гастроинтестиналном тракту [3]. Обољење се наслеђује аутозомно рецесивно, а његова инциденција је 1/2500-5000. Ген се налази на хромозому 7, а узрок је мутација која садржи протеин *CFTR*. Једна од најчешћих мутација (код 75% носилаца) јесте делта Ф-508, која доводи до губитка фенилаланина из аминокиселине на позицији 508 [3]. Клонирање *CFTR* гена 1989. године с идентификацијом више од 1.000 мутација с географским и етничким варијацијама онемогућава пренатално испитивање ЦФ директном детекцијом мутација, већ се оно састоји од анализе ограниченог броја познатих мутација, а стопа откривања варира у зависности од примењених молекуларних техника, пропорције скенирања гена и етничког порекла популације подвргнуте тестирању [4, 5].

Меконијални илеус је специфичан тип опструкције танког црева јединствен за фетусе са ЦФ. Поремећај настаје због опструкције црева врло густим, вискозним меконијумом. Ултразвучни налаз указује на подручја повећане ехогености абдомена, дилатацију танког црева, смањен обим дебелог црева, малу или скоро невидљиву жучну кесу, а понекад и полихидроамнион [7, 8]. Могућ је и налаз дилатираниг дебелог црева меконијалним чепом (енгл. *meconium plug syndrome*) и меконијалног перитонитиса. То је хемијски перитонитис који настаје као последица интраутерусне перфорације црева, а с обзиром на то да је меконијум стерилан, нема контаминације бактеријама [9]. Ултразвучно се уочавају калцификације у перитонеуму, које су последица запаљењске реакције која стимулише стварање фиброзног ткива које калцификује. Оваква сли-

ка виђа се и код инфекција цитомегаловирусом, ретко токсоплазмом, код калцификоване неоплазме (тератом или неуробластом) и код аналне атрезии [10]. Изаолована хиперехогена црева, посебно у другом триместру, удружена су с повећаним ризиком за ЦФ, хромозомопатије, инфекције, интестиналне опструкције, аноректалне малформације и тежак застој раста плода, али се јављају и као пролазна појава код многих нормалних фетуса као последица гутања интраамнионске крви или плодове воде код хориоамнионитиса [5, 11].

Ризик за ЦФ код фетуса с хиперехогеним цревима је 0-33%. У литератури се наводи да су ехогена црева установљена код 73% афицираних и 21% здравих фетуса, док жучну кесицу није имало 75% афицираних фетуса (сви здрави фетуси су је имали) [7]. На великом узорку од 346.554 труднице ехогена црева су утврђена код 142 труднице (0,04%), док је код 14 (9,9%) откривена ЦФ [6].

Скрининг за ЦФ би требало предложити трудницама код којих се на рутинском ултразвучном пре-

гледу уоче хиперехогена црева фетуса и код којих у породичној анамнези нема овог обољења, где је фетус индексни случај за генетско обољење. На основу препорука Европског удружења за цистичну фиброзу (*European Cystic Fibrosis Society*), уколико је ултразвучно уочена хиперехогеност црева, а породица не носи најчешће *CFTR* мутације (сензитивност теста 80%), нема породичну оптерећеност за ово обољење (учесталост носиоца у општој популацији 0,04), ризик да је фетус оболео од ЦФ је 0,53% или 1:189. Испитивање фетуса је индикувано само ако је доказана хетерозиготност родитеља [12].

Уколико се докажу, изоловани меконијални илеус и меконијални перитонитис имају добру хируршку прогнозу, те би такву трудницу требало упутити у установу терцијарног нивоа здравствене заштите ради порођаја и одговарајућег лечења. Такав ултразвучни налаз оправдава примену инвазивних поступака ради испитивања кариотипа фетуса, конгениталних инфекција и тестирања родитеља на ЦФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*. 1993; 188:527-31.
2. Jenkins TM, Wapner RJ. Prenatal diagnosis of congenital disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.235-280.
3. Welsh MJ, Tsui LC, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw Hill; 1995. p.3799-876.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245:1059-65.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available from: <http://genet.sickkids.on.ca/app>.
6. Scotet V, DeBraekeleer M, Audrezet MP, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, et al. Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346000 pregnancies. *J Med Genet*. 2002; 39:443-8.
7. Duchatel F, Muller F, Oury JF, Mennesson B, Boue J, Boue A. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: ultrasonography of the gallbladder at 17-19 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 1993; 8(1):28-36.
8. Estroff JA, Parad RB, Benacerraf BR. Prevalence of cystic fibrosis in fetuses with dilated bowel. *Radiology*. 1992; 183:677-80.
9. Estroff JA, Bromley B, Benacerraf BR. Fetal meconium peritonitis without sequelae. *Pediatr Radiol*. 1992; 22:277-8.
10. Jaffa AJ, Many A, Hartoov J, Kupfermanc J, Peyser MJ. Prenatal sonographic diagnosis of metastatic neuroblastoma: report of a case and review of the literature. *Prenat Diagn*. 1993; 13:73-7.
11. Font GE, Solari M. Prenatal diagnosis of bowel obstruction initially manifested as isolated hyperechoic bowel. *J Ultrasound Med*. 1998; 17:721-3.
12. Ogino S, Wilson RB, Grody WW. Bayesian risk assessment for autosomal recessive diseases: fetal echogenic bowel with one or no detectable *CFTR* mutation. *J Med Genet*. 2004; 41(5):e70.

Prenatal Diagnosis of Meconium Ileus and Meconium Peritonitis: Indications for Cystic Fibrosis Testing

Amira Egić^{1,2}, Željko Miković¹, Vesna Mandić¹, Nataša Karadžov¹

¹Clinic of Gynaecology and Obstetrics "Narodni front", Belgrade, Serbia;

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction More recently, the regions of increased abdominal echogenicity such as echogenic bowel, meconium ileus and meconium peritonitis have been associated with an increased prevalence of a variety of unfavourable outcomes including chromosomal abnormalities, cytomegalovirus infection, intestinal obstruction, anorectal malformations and cystic fibrosis. Earlier prenatal examinations of these severe autosomal recessive diseases had been suggested only to families with history of cystic fibrosis. Recently, systemic examination has been introduced by ultrasound with bowel hyperechogenicity where the fetus is the index case for genetic disease. Risk for cystic fibrosis with this ultrasonography findings ranges from 0-33%.

Outline of Cases Two patients are presented, aged 24 and 29 years, both primigravide. The first one had ultrasonography finding of meconium peritonitis revealed at the 37th week of gestation and the other meconium ileus revealed on

ultrasonography at the 29th week of gestation. Both patients had prenatal testing of foetal blood obtained by cordocentesis, both had normal karyotype and were negative for cytomegalovirus infection. Parental DNA testing for the 2nd patient showed that parents were not carriers for the 29 most frequent mutations. Both neonates had intestinal obstruction, underwent surgery and early postoperative course was normal. Hystopathological finding suggested a possibility of cystic fibrosis for the 1st patient, but parents did not want to be tested and for the 2nd one congenital bowel stenosis as a cause of intestinal obstruction. **Conclusion** Ultrasonographic echogenic bowel is an indication for invasive procedures for foetal blood testing for chromosomal abnormalities, congenital infections and parental testing for cystic fibrosis. Only if parental heterozygosity is proven foetus should be tested.

Keywords: ultrasonography; meconium ileus; meconium peritonitis; cystic fibrosis

Примљен • Received: 25/12/2009

Прихваћен • Accepted: 15/05/2010