

Catalunya, pionera en cirurgia fetal

Josep Lluís Peiró, Josep Lloret, Eduard Gratacós, Elena Carreras, Núria Torán, Salvador Salcedo, Vicenç Martínez-Ibáñez

Programa de Cirurgia Fetal. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Des que l'ecografia prenatal va permetre detectar malformacions fetals, algunes letals o que comporten greus seqüeles, es va aprofundir en el coneixement de la seva història natural i de la seva fisiopatologia. Això va fer pensar en la possibilitat d'actuar en el període prenatal. Després d'una etapa d'experimentació animal en algunes malformacions, es va passar a la seva aplicació en clínica humana. A San Francisco (UCSF), liderats pels doctors Harrison i Adzick, es van desenvolupar diferents tècniques de correcció prenatal. Hi ha tècniques derivatives, amb la col·locació de *shunts* ecoguiats, per drenar la cavitat toràctica a l'hidrotòrax, els ventricles cerebrals a la hidrocefàlia o la bufeta urinària a les obstruccions urinàries distals. També es realitzen tècniques quirúrgiques mitjançant el denominat "Fetendo" (*Fetal-endoscopy*) amb l'ajut d'un fetoscopi, i per últim, amb cirurgia fetal oberta realitzant histerotomia i exposició d'una part del fetus. Ara hi ha tres centres als Estats Units que realitzen aquesta cirurgia fetal oberta. Es poden tractar malformacions fetals com la malformació adenomatoide quística (MAQ), el teratoma sacrococcigi, l'obstrucció urinària, el mielomeningocele, la síndrome de transfusió fetofetal (STFF) a bessons, i, com a exemple paradigmàtic pel que fa a la cirurgia fetal, l'hèrnia diafragmàtica congènita (HDC) greu.

A Catalunya, l'Hospital Vall d'Hebron ha desenvolupat un programa de cirurgia fetal pioner a nivell europeu, després d'una fase de cirurgia fetal en el model oví, de períodes formatius dels components de l'equip i de l'experiència que han ofert les més de 100 fetoscòpies realitzades els últims tres anys per al tractament làser dels vasos placentaris en la STFF de les gestacions gemel·lars monocorials. Per tal d'assolir-ho s'ha requerit un important esforç organitzatiu i la integració d'un equip multidisciplinari preparat. En una primera etapa, s'ha iniciat el tractament prenatal d'una patologia emblemàtica com és l'HDC. El programa està integrat en un estudi col·laboratiu, en l'àmbit europeu, juntament amb d'altres dos centres, per aconseguir una sèrie suficient per extreure conclusions fiables.

L'hèrnia diafragmàtica congènita és una malformació fetal que s'ha cobrat moltes vides, tant en el període neonatal com en l'etapa fetal. L'errada embriològica en la fusió del diafragma motiva un orifici que permet el pas de les vísceres abdominals a la cavitat toràctica. Aquesta situació pot esdevenir-se des d'etapes molt precoces de la gestació, quan encara no s'ha completat el desenvolupament pulmonar. D'aquesta manera, la compressió de les vísceres herniades impedirà un correcte creixement pulmonar i condicionaran un cert grau d'hipoplàsia pulmonar. Si l'hèrnia apareix en una etapa tardana de la gestació, el pulmó s'haurà desenvolupat suficientment com per mantenir una bona funció respiratòria en el període neonatal. L'hipoplàsia pulmonar, unida a la hipertensió pulmonar secundària, condicionaran el grau d'insuficiència respiratòria del nou-nat i el seu pronòstic vital.

La mortalitat de l'HDC és molt variable en diferents sèries, però en els casos de diagnòstic prenatal abans de les 25 setmanes de gestació s'ha descrit una taxa de mortalitat del 60%, si considerem l'etapa neonatal i l'anomenada mortalitat oculta o "hidden mortality" durant el període prenatal¹. El 65% dels casos que han necessitat han precisat atencions neonatals avançades i ECMO (oxigenació per membrana extracorpòria)².

S'han descrit diferents factors pronòstics de supervivència neonatal basats en els valors gasomètrics del nou-nat³⁻⁵. Des que l'HDC es pot diagnosticar prenatalment, s'han observat altres paràmetres ecogràfics que poden resultar predictius quant al pronòstic vital. Troballes ecogràfiques tals com malformacions associades, cambra gàstrica dilatada en tòrax, polihidramnis i diagnòstic abans de les 25 setmanes d'edat de gestació (EG), són indicadors de mal pronòstic; però l'herniament del fetge a la cavitat toràctica i un índex cefalicopulmonar o Lung-Head-Ratio (LHR) menor a 1 han mostrat un important valor predictiu. Quan aquests dos factors s'associen, la mortalitat s'apropa al 100%. El LHR es calcula mitjançant el quocient entre l'àrea del pulmó contralateral, mesurada en el tall ecogràfic transversal de les quatre cambres cardíques, i el perímetre cefàlic,

com a valor biomètric de correcció. Aquests casos d'HDC amb greu hipoplàsia pulmonar i baixa probabilitat de supervivència són susceptibles de tractament prenatal.

Després de la fase experimental desenvolupada durant els anys 80, el grup de Harrison a San Francisco (UCSF) va iniciar el tractament quirúrgic prenatal de l'HDC en el fetus humà⁶. Mitjançant cirurgia fetal oberta, a través d'una histerotomia, reproduïen la intervenció neonatal reparant el defecte diafragmàtic i reduint les vísceres abdominals per deslliurar de compressió el pulmó. Els resultats obtinguts no foren bons⁷, puix que a més de la prematuritat presentada pel treball de part prematur secundari a la dinàmica uterina reactiva a l'agressió quirúrgica, la reducció hepàtica comprometia el seu flux vascular i el pulmó ja tenia un grau d'hipoplàsia establert. Aquesta estratègia es va abandonar⁸. Fruit de l'observació clínica en fetus amb atresia laringia o traqueal, on s'evidencià el desenvolupament d'hiperplàsia pulmonar, es pensà que cloent la tràquea fetal es podria induir un creixement del pulmó hipoplàsic en l'HDC. Així va provar-se en models experimentals d'HDC l'anomenat PLUG (*Plug the Lung Until it Grows*) traqueal que ocasiona un creixement i una millora funcional dels pulmons (9, 10). Posteriorment es va aplicar al fetus humà mitjançant el clipatge obert o fetoscòpic de la tràquea fetal¹¹⁻¹². No obstant això, l'oclusió traqueal en el fetus humà amb HDC greu mitjançant cirurgia fetal oberta, col·locant un clip rere dissecció cervical de la tràquea¹³, ha obtingut resultats clínics limitats, condicionats per la prematuritat secundària al treball de part precoç generat per l'agressió quirúrgica sobre l'úter.

A Europa, el grup de Deprest desenvolupà experimentalment un sistema d'oclusió traqueal (OT) mitjançant un globus inflat en la llum traqueal del fetus oví col·locat per fetoscòpia¹⁴⁻¹⁵. A Barcelona, l'Hospital Vall d'Hebrón, juntament amb el de la Universitat Catòlica de Lovaina i el King's College de Londres, ha elaborat un protocol de col·laboració per al tractament de l'HDC greu en el fetus humà mitjançant una tècnica mínimament invasiva, cloent la llum traqueal del fetus amb un globus inflat, a través de la introducció percutània d'un fetoscopi de 3 mm per un únic punt d'entrada. Es pretén així minimitzar l'agressió uterina i prevenir la prematuritat.

Fins ara s'han tractat disset pacients amb HDC greu, cinc d'ells al nostre centre. Tots els casos són sotmesos a una exhaustiva avaluació amb ecografia prenatal d'alta resolució, ressonància magnètica (RM) ultraràpida (seqüència HASTE) i amniocentesi. Per poder ésser inclosos han d'acomplir uns criteris generals de selecció: diagnòstic d'HDC abans de la 26a setmana d'EG, absència de malformacions associades, cariotip normal, gestació única, absència de malaltia de base materna i acceptació de realitzar totes les fases del tractament en el mateix centre. També és imprescindible complir criteris de severitat de l'HDC com herniament hepàtic i important hipoplàsia pulmonar ($LHR < 1$). Tal i com s'ha comentat, aquests dos factors han mostrat un alt poder predictiu del pronòstic vital de l'HDC¹⁶⁻¹⁷. Per determinar ambdós factors es fa imprescindible avaluar els casos amb ecografia d'alta resolució i RM ultraràpida¹⁸⁻¹⁹.

Es realitza l'OT a les 26 setmanes d'EG, durant la fase canalicular del desenvolupament pulmonar en què es produeix líquid intrapulmonar. La seva pressió augmentada i l'acció dels factors de creixement pulmonar estimulen l'anomenat *branching* i el desenvolupament d'un pulmonar. La intervenció es practica mitjançant anestèsia epidural, i consisteix a accedir a la cavitat uterina mitjançant un fetoscopi de 3 mm –prototipus especialment dissenyat per a aquest projecte europeu– que conté una òptica d'1.2 mm, mantenint un sistema d'amniotransfusió-aspiració amb solució Ringer-Lactat escalfada a 38°C. Després de la introducció del fetoscopi a la tràquea fetal, es passa pel canal de treball un catèter que porta un globus desinflat en el seu extrem (Fig. 1A). Després d'identificar la tràquea i sota control ecogràfic i endoscòpic s'abandona el globus inflat cloent la llum traqueal (Fig. 1B). Posteriorment, es fa un seguiment maternofetal estricte amb estudi ecogràfic i RM postoperatoria, al cap d'un mes. Per evitar la depleció de pneumòcits tipus II (productors del surfactant pulmonar) que s'ha descrit a la fase final de la gestació després d'una OT prolongada²⁰⁻²¹, quan els controls ecogràfics i la RM han mostrat creixement pulmonar, sobre les 34 setmanes d'EG s'extreu el globus, alliberant la via aèria i possibilitant posteriorment la intubació del nadó. Això es fa amb una nova fetoscòpia prèvia al part, o bé mitjançant una traqueoscòpia intra-part amb un procediment EXIT (*EX-utero Intrapartum Treatment*).

Un enemic de la fetoscòpia continua essent la ruptura prematura de les membranes, que motiva el part prematur pocs dies després de la seva realització, com ha passat en tres casos de la sèrie. D'aquesta manera no s'ha permès actuar el tap traqueal per aconseguir un creixement pulmonar i els pulmons són hipoplàsics, a més d'immadurs, motivant la mort del pacient nou-nat.

El part ha de realitzar-se de forma controlada mitjançant una estratègia EXIT, que manté la relaxació uterina i la circulació placentària que proporciona l'oxigenació fetal, sense clampar el cordó umbilical, durant uns 60 minuts. Aquest procediment necessita una excel·lent coordinació de tot l'equip quirúrgic, anestèsic i neonatològic, per assegurar la via aèria i estabilitzar el nou-nat en els seus primers minuts de vida²².

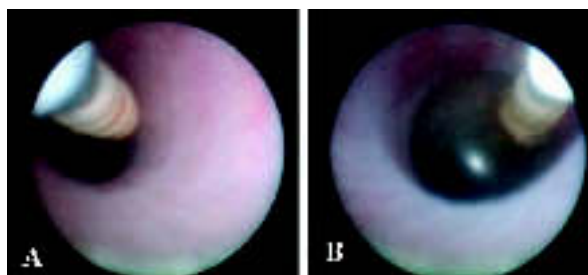


Fig. 1. A) Entrada del catèter a la llum traqueal fetal. B) Oclusió traqueal fetal amb el globus inflat.

Quan el globus ha aconseguit romandre més de quatre setmanes, s'ha objectivat un clar creixement pulmonar en la RM i un increment del LHR en l'ecografia. De moment, dels tretze casos que han mantingut l'OT, n'han sobreviscut vuit (65%) que, després d'un període d'estabilització neonatal, es troben amb bona funció respiratòria. La tècnica està en període de refinament i encara són molt pocs casos per establir conclusions definitives, però els resultats semblen ésser esperançadors, sobretot si tenim en compte que es tracta d'un tractament de rescat, puix que aquest grup de pacients presenta una mortalitat pròxima al 100% (com ha estat en els 5 pacients que no acceptaren el tractament prenatal).

Així doncs, a l'espera de concloure aquest estudi multicèntric amb una sèrie àmplia i suficient, l'oclusió traqueal mitjançant abordatge fetoscòpic manté una llum oberta per al tractament d'aquests pacients amb HDC greu.

Els avenços científics en noves pautes de tocolisi i el desenvolupament tecnològic en tècniques mínimament invasives, faran que la cirurgia fetal, en un futur immediat, sigui una via de tractament de malformacions potencialment letals per al fetus, i d'altres no letals que es podrien beneficiar d'una reparació prenatal. L'inici de programes clínics com l'ara descrit, juntament amb el desenvolupament de diferents línies experimentals en models animals, suposa, ara per ara, poder tractar distintes malformacions fetals intraúter dintre del nostre àmbit, i mantenir Catalunya a l'avantguarda en aquest apassionant i jove camp de la cirurgia fetal.

Bibliografia

- 1 Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O. Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 227-230.
- 2 Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994; 271: 382-384.
- 3 Boix-Ochoa J, Natal A, Canals J, Seijo G, Peguero G. The important influence of arterial blood gases on the prognosis of congenital diaphragmatic hernia. *World J Surg* 1977; 1: 783-787.
- 4 Lloret J, Boix-Ochoa J, Marhuenda C, Vera J. Prognostic factors in congenital diaphragmatic hernia. Can they modify our therapeutic approach? *Cir Pediatr* 1993; 6: 108-110.
- 5 Kaiser JR, Rosenfeld CR. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia: impact of associated anomalies and preoperative blood gases on survival. *J Pediatr Surg*. 1999; 34: 1196-1202.
- 6 Harrison MR, Langer JC, Adzick NS: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 47-55.
- 7 Harrison MR, Adzick NS, Flake AW. Congenital diaphragmatic hernia: an unsolved problem. *Semin Pediatr Surg* 1993; 2: 109-112.
- 8 Harrison MR, Adzick NS, Flake AW. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1411-1417.
- 9 Lipsett J, Cool JC, Runciman SI, Ford WD. Effect of antenatal tracheal occlusion on lung development in the sheep model of congenital diaphragmatic hernia: a morphometric analysis of pulmonary structure and maturity. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 257-69.
- 10 Bealer JF, Skarsgard ED, Hedrick MH, Meuli M, VanderWall KJ, Flake AW et al. The 'PLUG' odyssey: adventures in experimental fetal tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 361-364.
- 11 Harrison MR, Adzick NS, Flake AW. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1339-1348.

- 12** Skarsgard ED, Meuli M, VanderWall KJ, Bealer JF, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1335-1338.
- 13** Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1059-1066.
- 14** Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EK, Perales AJ, Delaere PR, Lerut TE et al. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 119-126.
- 15** Deprest J. Towards an endoscopic intra-uterine treatment for congenital diaphragmatic hernia. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2002; 64: 55-70.
- 16** Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1138-1142.
- 17** Lipshutz GS, Albanese CT, Harrison MR. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1634-1636.
- 18** Hubbard AM, Crombleholme TM, Adzick NS, Coleman BG, Howell LJ, Meyer JS et al. Prenatal MRI evaluation of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 1999; 16: 407-413.
- 19** Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW et al. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1067-1069.
- 20** Wu J, Ge X, Verbeken EK, Gratacos E, Yesildaglar N, Deprest JA. Pulmonary effects of in utero tracheal occlusion are dependent on gestational age in a rabbit model of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 11-17.
- 21** Piedboeuf B, Laberge JM, Ghitulescu G, Gamache M, Petrov P, Belanger S et al. Deleterious effect of tracheal obstruction on type II pneumocytes in fetal sheep. *Pediatr Res* 1997; 41: 473-479.
- 22** Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, Howell LJ, Myers LB, Adzick NS et al. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 418-426.