



CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
THE MEDICAL CENTRE OF
POSTGRADUATE EDUCATION

Martwicze zapalenie jelit. Płodowy zespół alkoholowy.

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
ODDZIAŁ KLINICZNY NEONATOLOGII
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231
Kierownik Kliniki dr n. med. Maria Wilińska

Dr n. med. Ewa Głuszczak-Idziakowska CMKP

FASD – Fetal Alcohol Spectrum Disorder

Spektrum poalkoholowych zaburzeń płodowych

zespół cech somatycznych i zaburzeń neurobehawioralnych będących wynikiem działania alkoholu na płód.

Zaburzenia stwierdza się w trzech kategoriach:

- **spowolnienie rozwoju fizycznego** – *w zakresie masy i długości ciała oraz obwodu głowy i klatki piersiowej w okresie przed- i pourodzeniowym,*
- **zaburzenia w obszarach funkcjonowania OUN** *obejmujące objawy neurologiczne, zmiany w strukturze mózgu, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz upośledzenie funkcjonowania intelektualnego i społecznego,*
- **zespół określonych charakterystycznych anomalii twarzy** *oraz zmiennie wyrażonych wrodzonych wad rozwojowych kończyn i narządów wewnętrznych, zwłaszcza serca i nerek.*

FASD –około 1% wszystkich urodzeń (Europa)

POLSKA

- FAS.....0.4 %
 - pFAS.....0.8 %
 - ARND.....0.8 %
 - RAZEM.....2,0 %
-
- *ALICJA – PARPA, WHO, IPiN Warszawa
K.Okulicz-Kozaryn 2015*

teratogen neurobehawioralny

Dębski R, Paszkowski T, Wielgoś M. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów na temat wpływu alkoholu na ciążę: stan wiedzy na 2014 rok Gin Pol Med Project 2 (32) 2014

J.Warzycha.M.Baryła,M.Halkiewicz Wpływ alkoholu na rozwój dziecka-współczesne poglądy Postępy Neonatologii 2013, 2(19)

- Alkohol przenika do płodu już od początków jego życia wewnątrzmacicznego, a najsilniejsze działanie teratogenne **1t.c.-8t.c.** powodując więcej uszkodzeń w rozwijającym się organizmie niż **marihuana, kokaina lub heroina.**

Alkohol jest typowym teratogenem, czyli substancją zdolną wywołać wady rozwojowe u płodu (gr. *teraton* - potwór).

Uszkodzenie tworzącego się organu zależy od:

- okresu ciąży - *w którym czynnik szkodliwy zadziałał,*
- od jego dawki
- czynników genetycznych.

- O'Leary C, Nassar N, Kurinczuk JJ i wsp. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics* 2010; 126: e843
- Bell J.C., Camille Raynes-Greenow K., Turner R.M., Bower C., Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2014, 28, 322–332

Alkohol zaburza

- czynność łożyska -osłabia dowóz substancji odżywczych i tlenu.
- przemiany biochemiczne: procesy syntezy białek i metabolizm komórek
- rozwój OUN: nasila apoptozę, zaburza proliferację i migrację komórek, przekazywanie sygnałów, i wytwarzanie neuroprzekaźników.

- Salihu HM, Kornosky JL, Lynch O i wsp. Impact of prenatal alcohol consumption on placenta –associated syndromes. Alcohol 2011; 45:73-79.

zaburzony łożyskowy transport:

- aminokwasów i glukozy
- niektórych witamin i mikroelementów.
- Deficyt Vit. B6 pogłębia istniejące zaburzenia syntezy białek;
- niedobór kwasu foliowego dezorganizuje syntezę DNA.
- Zaburzenia metabolizmu witaminy A wyrażające się niedoborem kwasu retinowego zaburzają transkrypcję białek, w konsekwencji przyczyniając się do tworzenia wad narządów u dziecka z FAS.
- Dębski R, Paszkowski T, Wielgoś M. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów na temat wpływu alkoholu na ciążę: stan wiedzy na 2014 rok *Gin Pol Med Project 2* (32) 2014
- Memo L, Gnoato E, Caminiti S et al. Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnosis tools. *Early Human Development* 2013;89S1:S40-S43.

U płodów poddanych działaniu alkoholu

Obniżony jest poziom

- hormonów sterydowych (tolerancja stresu),
- hormonów płciowych (wytwarzanie się narządów płciowych i poczucie płci).
- Hormonów tarczycy -stymulują i ukierunkowują procesy wzrastania tkanek, dojrzewania, migracji i mielinizacji neuronów, zwłaszcza mózdzku
- Hormony tarczycy i kwas retinowy wpływają na syntezę hormonu wzrostu; ich niedobór może być przyczyną niedoboru wzrostu u dzieci z FAS.
- M.K.Borszewska-Kornacka Alkoholowy zespół płodowy. Standardy Medyczne/ Pediatria 2015T12

Działanie wzrostowych czynników troficznych jest wyraźnie słabsze

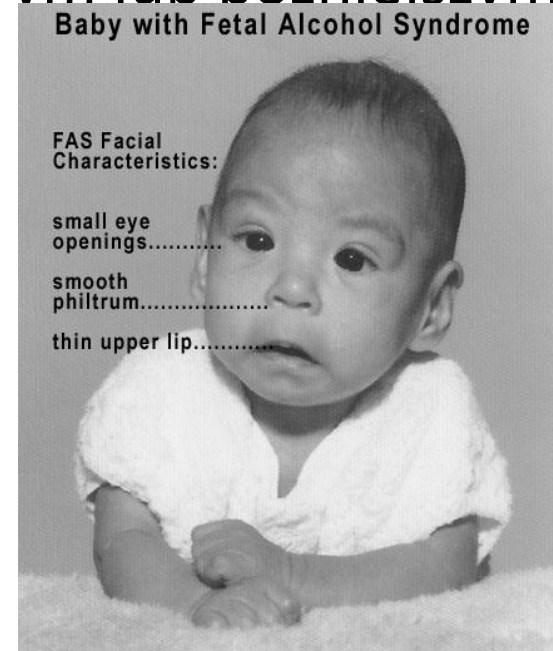
- epidermalnego czynnika wzrostu,
- insulinopodobnych czynników wzrostu typu I i II,
- neuronalnych czynników wzrostu,

Alkohol wywiera dalszy niekorzystny wpływ na rozwijający się wewnątrzmacicznie płód

- Zwęża naczynia pępowinowe i łożyska
- indukuje aktywność śródbłonna naczyniowego
- stymuluje wydzielanie licznych endotelin, w konsekwencji pogarszając ukrwienie płodu i powodując niedotlenienie płodu ze wszystkimi jego skutkami.
- Skurcz naczyń krwionośnych wywołany nadprodukcją prostaglandyn pogarsza istniejące zaburzenia ukrwienia płodu.

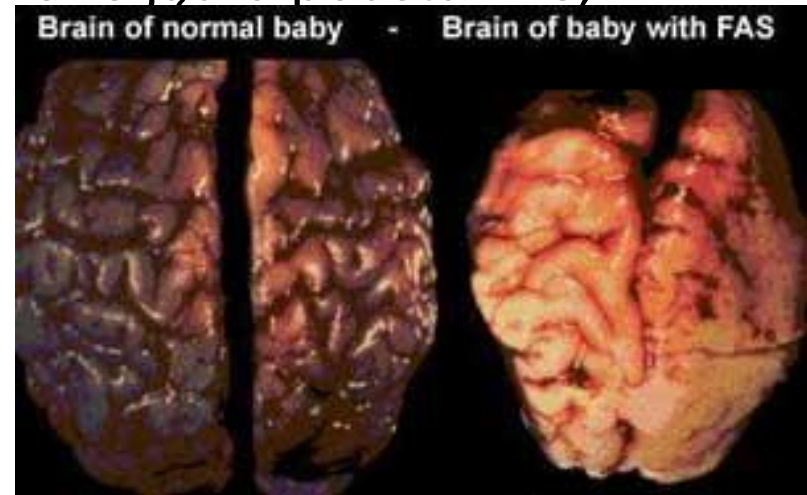
Kryteria diagnostyczne FAS Q86.0

- Zahamowanie wzrostu w okresie płodowym lub późniejszym
- 3 zmiany dysmorficzne twarzy
- Nieprawidłowy rozwój OUN
- *Przy spełnieniu powyższych kryteriów nie jest konieczne potwierdzenie picie alkoholu przez matkę w czasie ciąży*



Nieprawidłowy rozwój OUN w 3 obszarach:

- **Struktura mózgu** (małogłowie, niedorozwój spoidła wielkiego mózgu, hipoplazja mózdzku, uszkodzone jądra podstawne, hipokamp, płaty czołowe)
- **Objawy neurologiczne**
- **Funkcje poznawcze:** komunikacja, osiągnięcia szkolne, pamięć, funkcje wykonawcze, myślenie abstrakcyjne, zaburzenia uwagi/hiperaktywność, zachowania adaptacyjne, umiejętności społeczne.



ARBD (alcohol related birth defects)

- **Układ krążenia:** ASD,VSD, nieprawidłowości w obrębie dużych naczyń krwionośnych, wady okolic stożka i pnia serca (TOF, TGA, CAT)
- **Układ kostny:** kośćczrost kości promieniowej i łokciowej, wady segmentacji kręgosłupa, przykurcze dużych stawów, skolioza, syndrom Klippel-Feila(zrośnięciem dwóch lub więcej kręgów szyjnych lub zmniejszona ich liczba), rozszczep kręgosłupa, rozszczep podniebienia

ARBD (alcohol related birth defects)

- **Układ moczowy:** nerki
aplastyczne/dysplastyczne,/hipoplastyczne,
nerka podkowiasta, duplikacja moczowodów,
- **Oczy:** zez, opadnięcie powieki, zwyrodnienie naczyń siatkówki, hipoplazja nerwu wzrokowego,
- **Uszy:** niedosłuch przewodzeniowy, niedosłuch odbiorczy,

Nawet umiarkowane spożywanie alkoholu podczas ciąży zwiększa ryzyko :

- Poronienia (aberracje chromosomalne w przebiegu cytokinezy)
 - Zahamowania wewnątrzmacicznego rozwoju płodu
 - Niewydolności/uszkodzenia łożyska- toksyczny efekt alkoholu etylowego na trofoblast- aktywacja genów/szlaków molekularnych stymulujących zjawisko apoptozy
- Clave S, Joya X, Salat-Batlle J et al. Ethanol cytotoxic effect on trophoblasts cells. *Toxicology Letters* 2014; 225:216-221.

Ryzyko dysfunkcji łożyska:

- Oddzielenie łożyska
- łożysko przodujące
- Preeklampsja
- IUGR
- Poród przedwczesny
- Zgon wewnątrzmaciczny

Zwiększa się ponad dwukrotnie u matek spożywających powyżej 5 drinków alkoholowych w okresie tygodnia

- Ekspozycja na etanol *in utero* zmniejsza zawartość surfaktantu w pęcherzykach płucnych płodu.
- Udokumentowano toksyczny efekt etanolu na pneumocyty I i II typu, czego konsekwencją jest hipoplazja płuc płodu/novorodka.
- Dębski R, Paszkowski T, Wielgoś M. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów na temat wpływu alkoholu na ciążę: stan wiedzy na 2014 rok *Gin Pol Med Project 2* (32) 2014

- Alkohol pogarsza odpowiedź immunologiczną płodu (zaburzenie funkcji limfocytów T, B oraz makrofagów) zwiększając ryzyko zgonu z powodu zapalenia płuc lub sepsy.
- Ryzyko infekcji u dzieci z małą masą urodzeniową urodzonych przez matki okazjnie spożywające alkohol etylowy zwiększa się 2,5. krotnie.
- Nadmierne spożycie alkoholu w ciąży zwiększa to zagrożenie 3-4. krotnie.
- W przypadku wcześniaków intoksykowanych wewnątrzmacicznie etanolem ryzyko zgonu okołoporodowego zwiększa się istotnie. W tej grupie dzieci sepsa rozwija się ponad 15. krotnie częściej.
- Dębski R, Paszkowski T, Wielgoś M. i wsp. Stanowisko Grupy Ekspertów na temat wpływu alkoholu na ciążę: stan wiedzy na 2014 rok Gin Pol Med Project 2 (32) 2014

Diagnostyka

- Badania diagnostyczne wymagają dużego doświadczenia z uwagi na podobieństwa występując pomiędzy FAS a innymi jednostkami chorobowymi.
- Przed zdiagnozowaniem FAS należy wykluczyć zaburzenia o podłożu genetycznym



- zespół Cornellii de Lange,
- zespół Williamsa,
- mózgowe porażenie dziecięce,
- autyzm.
- Zespół Aarskoga,
- Zespół Noonan,
- Blepharophimosis syndrome (BPES),
- Fenyloketonuria matczyna,
- zespół Dubowitza,
- *Fetal anti-convulsant syndrome*,
- Embriopatia toluenowa.

Meconium Screening for Fetal Alcohol Spectrum Disorder in Pregnancy *Sterling K. Clarren, MD, FAAP, Jocelynn L. Cook., PhD., MBA Canada Fetal Alcohol Spectrum Disorder Research Network March 2013*

<http://www.canfasd.ca/wp-content/uploads/2014/01/Meconium-screening-for-FASD-in-pregnancy-FINAL.pdf>.

- Estry etylowe kwasu tłuszczowego w smółce mogą być używane jako "Biomarker,, spożycia alkoholu przez matkę w ciąży

- Syn - C IV, P IV (matka 40l)
- CC (zagrożająca zamartwica) w 41 t.c.
- Zielony płyn owodniowy odpłynął w trakcie cięcia cesarskiego.
- m.ur.c.- 2500g (<5 centyla),
- obwód głowy 30 cm (< 5 centyla),
- stan ogólnym średnim-5-6-8-8 pt Apgar
- Po urodzeniu wymagał zabiegów resuscytacyjnych (rozprężanie płuc NeoPuff).

- **W wywiadzie położniczym:**
- CIV.PIV
- brak opieki położniczej w czasie ciąży
- kolka nerkowa w 6 m.c.
- u matki dziecka godzinę przed porodem stwierdzono stężenie alkoholu etylowego 3 ‰.

- Po przyjęciu na oddział stan dziecka dobry
- wydolny krążeniowo i oddechowo.
- W 5 godzinie życia stwierdzono stężenie alkoholu we krwi dziecka **1,29 ‰**.

- **I d.ż.**
- nietolerancja żywienia enteralnego (ulewania, wymioty)
- Zlecono TPN
- brzuch miękki, perystaltyka obecna
- Rozpoczęto diagnostykę EOS
- **II d.ż.**
- nie toleruje żywienia enteralnego –TPN
- Niepokój, pobudzenie- 2xLuminal, Paracetamol
- Rtg klatki piersiowej i j. brzusznej –
- Wzrost CRP do 16.7mg/dl włączono do leczenia Ampicylinę i Gentamycynę
- Podano czopek glicerynowy- oddał stolec
- wieczorem rozpoczęto karmienie 8 x 10 ml. Humana O
- **III d.ż.** Stan dobry Karmiony smok 8 x 20-25ml Humana O
- **IV d.ż.** Stan dobry Karmiony smok 8 x 30 ml Humana O-
ostatnie karmienie o 6:00

II doba życia



Vd.ż

- **8:00** 1 x ułał - wstrzymano karmienie
- **12:00** brzusek wzdęty, bolesny, perystaltyka (+)
oddał stolec z domieszką krwi
sonda- zielone zalegania
- **15:00** brzusek wzdęty, bolesny,
oddał drugi stolec z domieszką krwi
- **17:00 Dziecko wydolne oddechowo i krążeniowo przekazano do CZD**
- pH 7.44, pCO₂ 31.3, BE -2.2 (bez tlenoterapii biernej)

- **Orientacyjne USG jamy brzusznej** wątroba w miejscu typowym niepowiększona, wzmożonej echogeniczności, przebieg żył wątrobowych oraz żyły wrotnej w normie. ***Uwidoczniono duży pęcherzyk żółciowy o pogrubiałej ścianie.*** Śledziona niepowiększona prawidłowej echogeniczności. Nadnercza: oba bez zmian patologicznych. Obie nerki w miejscu typowym prawidłowej wielkości, echogeniczność miąższu w normie, zróżnicowanie korowordzeniowe zachowane. Nie stwierdza się poszerzenia ukm-ów pęcherz moczowy dobrze wypełniony bez zmian. Nie stwierdza się płynu między pętlami jelit. Jelita nie do oceny- przesłonięte przez gazy
- **USG OUN** Torbielka w lewym splocie naczyniastym, poza tym struktury mózgowia w obrazie USG nie wykazują odchyień od stanu prawidłowego.

V d.ż.



- Podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego. P76.8
- Infekcja wrodzona
- Hipotrofia wewnątrzmaciczna <5 centyla
- Stan noworodka spowodowany spożyciem alkoholu przez matkę
- Podejrzenie płodowego zespołu alkoholowego

2d.ż.

- Morfologia - WBC: **15,42 K/μL** RBC: **3,99 M/μL** HGB: **15,0 g/dL** HCT: **42,8** PLT: **275,0 K/μL**
- Metamielocyty: **1 %**, Nutrofile pałeczkowate: **8 %** , Neutrofile podzielone: **66**
Granulocyty kwasochłonne: **1 %** , Limfocyty: **18 %** , Monocyty: **6 %**
- **12 erytroblastów/100**
- **anizocytoza z obecnością makro i mikrocytów.**
Na: **140 mmol/l**
- K: **4,5 mmol/l**
- Aminotransferaza alaninowa **37 U/l** [**< 90**]
Aminotransferaza asparaginianowa **120 U/l** [**< 100**]
Ca: **9,12 mg/dl** [**7,70 — 11,30**]
Białko C-reaktywne (CRP) **16,73 mg/l** [**0,00 — 10,00**]

5d.ż.

- Morfologia - WBC: **5,82 K/ μ L** ,RBC: **4,31 M/ μ L** , HGB: **15,4 g/dL** HCT: **44,6 %** MCV: **103,4 fL** PLT: **244,0 K/ μ L**
- Mikroskopowa ocena rozmazu krwi (C32) - Mielocyty: **1 %** Metamielocyty: **5 %** Neutrofile pałeczkowate: **15 %**,Neutrofile podzielone: **47 %**, Limfocyty: **19 %**, Monocyty: **13 %**
Na: **137 mmol/l** [132 — 147]
K: **7,0 mmol/l** (wynik zawyżony z powodu śladowej hemolizy)
Aminotransferaza alaninowa **30 U/l** [< 90]
Aminotransferaza asparaginianowa **83 U/l** [< 100]
Mg :**2,0 mg/dl**
Ca: **9,28 mg/dl** [7,70 — 11,30]
Białko C-reaktywne (CRP) : **18,95 mg/l** [0,00 — 10,00]

- RTG widoczne powietrze w ścianach jelit – cechy NEC bez cech niedrożności i perforacji
- USG widoczny gaz w układzie żyły wrotnej. Bez wolnego płynu w otrzewnej.
- DGN: Obumierające zapalenie jelit. Płodowy zespół alkoholowy.

Laparotomia: wyłonienie ileostomii dwulufowej 30 cm przed kątnicą.

- Oddessano niewielką ilość mętnego płynu.
- Stwierdzono zmiany martwiczo – niedokrwienne rozpoczynające się 25cm przed kątnicą, sięgające do okrężnicy esowatej .
- Nie stwierdzono perforacji ani obrazu martwicy pełnościennej

- **Stan po laparotomii i wyłonieniu dwulufowej ileostomii**
120 cm za wiezadłem Treitza z powodu niedokrwienia dystalnie położonego jelita (30cm it i grubego)
- 120cm jelita cienkiego pomiędzy wiezadłem Treitza a stomią prawidłowe.
- 30 cm jelita cienkiego pomiędzy stomią i kątnicą oraz jelito grube od kątnicy do połowy esicy ze zmianami niedokrwienno martwiczymi.
- Resekowano: jelita od stomii do połowy esicy. Resekowano połowę esicy, zstępnicę poprzeczną, wstępnicę aż do kątnicy.
- Wyłonono ileostomię w prawym dole biodrowym.

Badanie histopatologiczne:

fragment jelita o około 36cm

(13cm- jelito cienkie oraz 26cm jelito grube)

- **Mikroskopowo: stwierdzono**
- rozległą martwicę krwotoczną jelita cienkiego i okrężnicy obejmującą całą grubość ściany.
Widoczne rozległe wylewy krwawe.

USG OUN :

- Układ komorowy symetryczny, nieposzerzony. Splot naczyniasty lewej komory bocznej pogrubiały.
- Struktury OUN bez zmian ogniskowych. Ciało modzelowate prawidłowo wykształcone. Mózdzek prawidłowy. Przestrzeń podwardkowa nieposzerzona.
- W badaniu neurologicznym zwraca uwagę wzmożone napięcie mięśni oraz drżenia głównie w zakresie kończyn górnych.

Konsultacja okulistyczna

- OPL: Odcinek przedni prawidłowy.
- Dno oka – delikatne poszerzenie zagłębienie tarczy n. II (w granicach normy) struktury siatkówki prawidłowe. Siatkówka dojrzała. W OP przed tarczą bardzo delikatny, krótki powróżek łącznotkankowy.

Badanie ECHO

- Situs solitus, serce czterojamowe. Zgodne powiązania żylnopredsiionkowe, predsiionkowo-komorowe i komorowo-tętnicze. Wielkość jam serca, grubość ścian w normie. Prawidłowa kurczliwość mięśnia serca.
- Niewielka niedomykalność zastawki trójdzielnej. RVSP w granicach normy. Prawidłowa morfologia i funkcja pozostałych zastawek. Niewielki przeciek na poziomie otworu owalnego. Prawidłowy pień płucny i jego podział. Bez cech przecieku na poziomie przewodu tętniczego. Łuk aorty lewostronny bez cech koarktacji. Prawidłowe odejście naczyń łuku aorty. Osierdzie bez zmian. Lekarz badający

ROZPOZNANIE

- ***Martwicze zapalenie jelit płodu i noworodka***
- Niewydolność oddechowa.
- Posocznica bakteryjna
- Niedokrwistość
- Niska masa ciała noworodka w stosunku do wieku płodowego
- Umiarkowana zamartwica urodzeniowa.
- 31.d.ż. 3030g (530g) < 10 centyla
- obwód głowy 34cm < 10 centyla

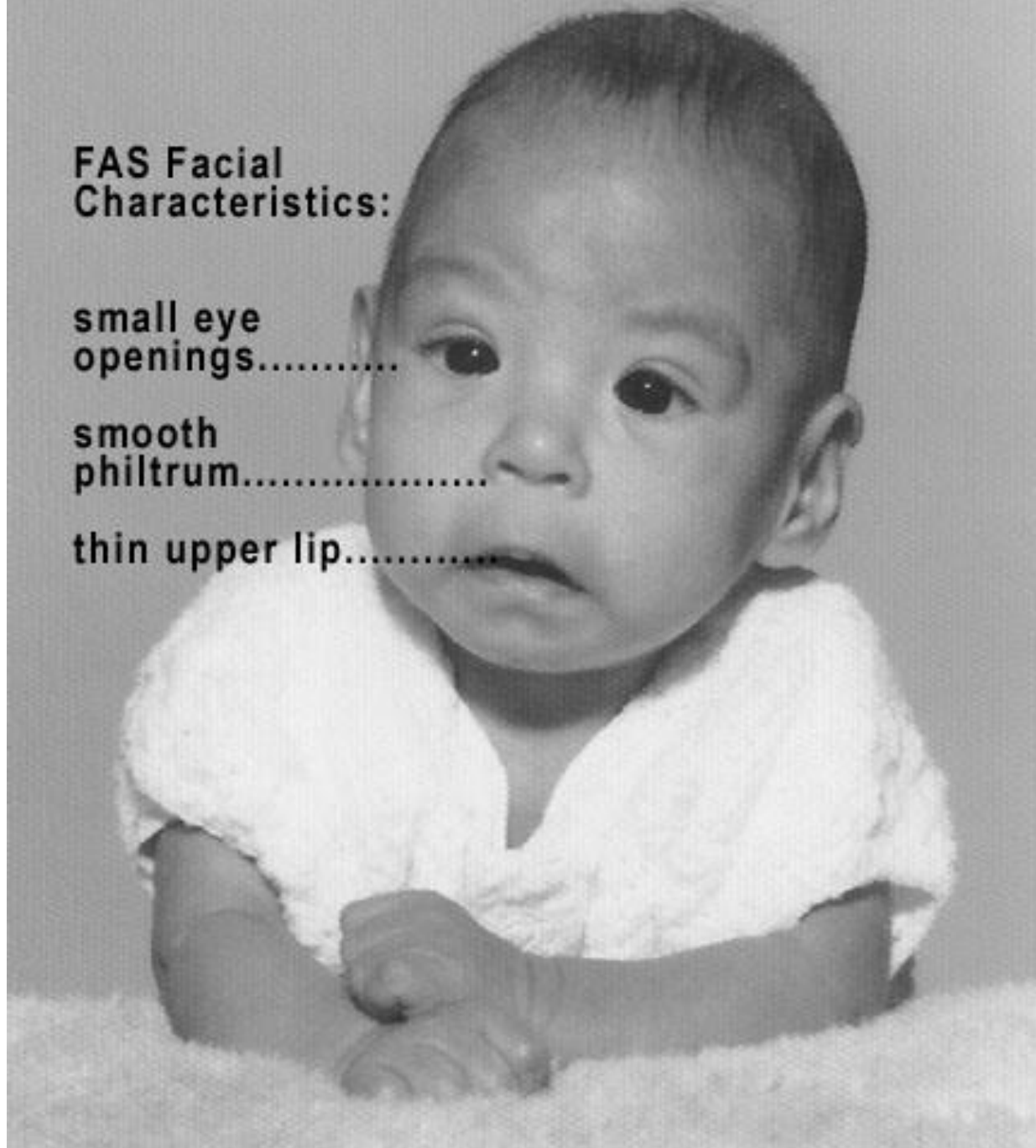
Baby with Fetal Alcohol Syndrome

FAS Facial Characteristics:

small eye openings.....

smooth philtrum.....

thin upper lip.....



Matka 31 dni po porodzie

- Wstrząs septyczny
- Niewydolność wielonarządowa
- Stan po NZK
- Alkoholowy zespół abstynencyjny
- Nikotynizm padaczka zaburzenia rytmu serca
- Niewydolność wątroby
- NZK w mechanizmie asystolii