

RECÉM-NASCIDO COM HIDRÓPSIA FETAL NÃO IMUNE

Experiência de um Centro de Referência

Ana TEIXEIRA, Gustavo ROCHA, M^a Beatriz GUEDES, Hercília GUIMARÃES

RESUMO

Introdução: A hidrósia fetal não imune é uma situação rara que pode resultar de múltiplas patologias. Apesar dos avanços no seu diagnóstico e tratamento associa-se ainda a morbidade e mortalidade elevadas. O objectivo deste estudo foi a caracterização dos recém-nascidos com hidrósia fetal não imune admitidos nos últimos dez anos.

Material e métodos: Análise descritiva, de série de casos, de recém-nascidos com hidrósia fetal não imune admitidos no Serviço de Neonatologia do Hospital de São João, entre 1997 e 2006. Foram avaliados dados relativos à gestação, parto, abordagem perinatal, estudo etiológico e evolução dos recém-nascidos.

Resultados: Foram estudados 19 recém-nascidos (9M/10F) com idade gestacional mediana de 32 semanas (26-39) e peso ao nascimento mediano de 2695g (884-4270). Dezasseis (84%) recém-nascidos eram de pré-termo. Foi efectuado diagnóstico pré-natal em catorze (74%) casos e tratamento *in utero* em dois. Catorze (74%) recém-nascidos nasceram por cesariana. Dezasseis (84%) necessitaram de medidas de reanimação na sala de partos. Foi efectuado diagnóstico etiológico em 89% (n = 17) dos casos: alteração cardiovascular (n = 5), hematológica (n = 5), metabólica (n = 2), infecciosa (n = 2), cromossomopatia (n = 1), malformação linfática (n = 1) e peritonite meconial (n = 1). A duração mediana de internamento foi de 17 dias. Treze (68%) recém-nascidos faleceram.

Conclusões: A admissão de recém-nascidos com hidrósia fetal não imune foi, de facto, rara no nosso serviço. O diagnóstico etiológico foi efectuado em 89% dos casos e a taxa de mortalidade de 68%. O pior prognóstico associou-se a prematuridade, anemia, malformação cardíaca, doença metabólica, infecção congénita e cromossomopatia. O diagnóstico etiológico atempado e o seu correcto tratamento pré e/ou pós-natal constituem medidas importantes na redução da morbidade e mortalidade.

SUMMARY

NEWBORN WITH NONIMMUNE HYDROPS FETALIS

The Experience of a Tertiary Center

Background and aims: Nonimmune hydrops fetalis is a rare affection that can result from several disorders. Notwithstanding with the advances in the diagnosis and treatment, its morbidity and mortality are still very high. The purpose of this study was to characterize the newborn population with nonimmune hydrops fetalis admitted to our unit during the last ten years.

Methods: A descriptive review of the newborns with nonimmune fetal hydrops admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital de São João, between 1997 and 2006. Data on pregnancy, delivery, perinatal approach, etiological evaluation and outcome were collected.

Results: Nineteen neonates (9M/10F) with a median gestational age of 32 weeks (26-39) and a median birth weight of 2695g (884-4270) were studied. Sixteen (84%) were preterm.

A.T., G.R., M.B.G., H.G.: Serviço de Neonatologia – Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Hospital de São João. Porto
G.R., M.B.G., H.G.: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

© 2008 CELOM

Antenatal diagnosis was made in fourteen (74%) cases, and two received in uterus treatment. C-section was performed in fourteen (74%) cases. Sixteen (84%) neonates needed resuscitation in the delivery room. Aetiological diagnosis was made in 89% (n = 17): cardiovascular (n = 5), haematological (n = 5), metabolic (n = 2), infectious (n = 2), chromosomal (n = 1), lymphatic malformation (n = 1) and meconium peritonitis (n = 1). The median length of hospital stay was 17 days. Thirteen (68%) neonates were deceased. Conclusions: The occurrence and admission of newborns with nonimmune hydrops fetalis to our unit was rare. The aetiological diagnosis was made in 89% and mortality rate was 68%. The worse prognosis was related to preterm birth, anaemia, cardiac malformation, metabolic disorder, congenital infection and chromosomopathy. The prompt aetiological diagnosis and its proper ante and postnatal management are the most important steps to reduce the morbidity and mortality of this condition.

INTRODUÇÃO

A designação hidrósia fetal refere-se à acumulação de líquido extracelular no feto¹. Têm sido propostas várias definições, algumas incluindo critérios gerais como *aumento patológico de líquido nas cavidades serosas e/ou edema dos tecidos moles*², outras incluindo critérios restritos como *espessamento generalizado da pele > 5 mm e/ou dois ou mais dos seguintes critérios: aumento do volume da placenta, derrame pericárdico, derrame pleural ou ascite*³.

Existem duas grandes categorias de hidrósia fetal, a hidrósia imune e a hidrósia não imune, de acordo com a presença ou ausência de anemia fetal secundária a aloimunização, respectivamente¹. No passado, cerca de 80% dos casos de hidrósia fetal eram devidos a eritroblastose grave por isoimunização Rh. Desde a introdução, em 1960, da profilaxia com gamaglobulina anti-D, a maioria dos casos actualmente observados tem origem não imunológica^{4,5}.

A hidrósia fetal não imune é uma afecção rara, ocorrendo em uma em cada 2500 a 3700 gestações, em populações não seleccionadas⁶⁻⁸. Resulta de um grupo muito diversificado de situações patológicas, podendo encontrar-se associada a várias doenças⁴. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a mortalidade varia entre os 82% e os 93% e não difere significativamente da mortalidade verificada na década de oitenta⁹⁻¹¹.

Perante um recém-nascido com suspeita de hidrósia fetal não imune, e apesar do conhecimento da investigação e tratamento pré-natais, várias questões se colocam. Trata-se mesmo de uma hidrósia fetal, ou de outra situação clínica? Qual a causa? Qual o prognóstico? Para melhor responder a estas questões, os autores propuseram-se avaliar a experiência do Serviço de Neonatologia do Hospital de São João (HSJ) no que se refere aos recém-

nascidos com diagnóstico de hidrósia fetal não imune, nos últimos dez anos. Neste artigo, os autores apresentam e discutem os resultados de um estudo descritivo, de série de casos, no qual foram avaliados a investigação etiológica, a abordagem perinatal e a evolução de recém-nascidos com hidrósia fetal não imune.

MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada a análise dos processos clínicos de recém-nascidos com o diagnóstico de hidrósia fetal não imune, e respectivas mães, admitidos no Serviço de Neonatologia do HSJ, entre 1997 e 2006.

Foram colhidos dados relativos à gestação, diagnóstico pré-natal e/ou pós-natal de hidrósia fetal, existência de anomalias congénitas e/ou cromossómicas associadas, tipo de parto e abordagem perinatal, causa da hidrósia fetal, tratamento e evolução dos recém-nascidos no período neonatal.

Para definir hidrósia fetal foram utilizados os seguintes critérios, habitualmente utilizados pelo serviço: excesso de líquido extracelular em dois ou mais locais diferentes, incluindo edema da pele (> 5 mm), espessamento da placenta (> 6 cm) ou polihidrâmnios¹.

A investigação etiológica na grávida com feto com hidrósia fetal incluiu uma avaliação hematológica, uma avaliação bioquímica sérica incluindo ácido úrico, funções renal e hepática, testes serológicos para sífilis, parvovírus B19, toxoplasma, citomegalovírus, herpes simplex e enterovírus, a pesquisa de anticoagulante lúpico e anticorpo anti-Ro na presença de bradicardia fetal, avaliação ecográfica incluindo ecocardiograma fetal e cariótipo fetal. Após o nascimento foi efectuado o estudo anatomopatológico da placenta.

A avaliação do recém-nascido com hidrósia fetal não imune de etiologia desconhecida incluiu a avaliação radiológica de tórax, abdómen, ossos do crânio e ossos lon-

gos, avaliação ecocardiográfica transfontanelar, cardíaca, abdominal e renopélvica, avaliação citológica, bioquímica e microbiológica dos líquidos ascítico e pleural, avaliação hematológica incluindo esfregaço de sangue periférico e electroforese da hemoglobina, avaliação das funções hepática, renal e equilíbrio ácido-base e electrolítico, serologias para toxoplasma, citomegalovírus, herpes, parvovírus B19, enterovírus, sífilis, estudo microbiológico de sangue, urina, cariótipo e electrocardiograma. Foi efectuado exame necrópsico aos recém-nascidos falecidos, excepto nos casos de não consentimento por parte dos pais ou responsável legal.

RESULTADOS

Foram estudados 19 recém-nascidos (9M/10F), o que correspondeu a 0,4% das admissões no Serviço de Neonatologia do HSJ durante o mesmo período. Apresentavam idade gestacional mediana de 32 semanas (26-39) e peso ao nascimento mediano de 2695g (884-4270). Dezasseis recém-nascidos (84%) eram de pré-termo. As causas de hidrôpsia fetal não imune mais frequentemente identificadas foram cardiovasculares e hematológicas (Quadro 1).

Foi efectuado diagnóstico pré-natal de hidrôpsia fetal em 74% (n = 14) dos casos, o que permitiu o tratamento *in utero* com digoxina e flecainida em duas situações de taquicardia fetal secundárias a alteração da condução aurículo-ventricular (Síndrome de Wolff-Parkinson-White) e *flutter* auricular. Foi efectuada cesariana em 74% (n = 14) dos casos. Após o nascimento, 16 (84%) recém-nascidos necessitaram de medidas de reanimação na sala de partos e foram transferidos para o Serviço de Neonatologia em ventilação mecânica. Após a admissão, sete recém-nascidos (37%) foram submetidos a exsanguíneo-transfusão. Dezoito (95%) necessitaram de ventilação mecânica, sendo administrado surfactante exógeno em nove casos. Foram efectuadas manobras de descompressão com paracentese em sete e toracocentese em cinco recém-nascidos. Onze (58%) necessitaram de administração de expansores de volume intravascular, dez (52%) de suporte inotrópico e um (5%) de terapêutica com diurético. Foi efectuado o diagnóstico etiológico em 89% dos casos (n = 17). A duração mediana de internamento foi de 17 dias (1-78). Treze (68%) recém-nascidos faleceram (duração mediana de internamento de 15 (1-42) dias). Estes recém-nascidos apresentavam idade gestacional e peso ao nascimento inferiores aos sobreviventes. As principais causas de hidrôpsia fetal não imune associadas a má evolução foram cardiopatia estrutural, anemia, infecção, doença metabólica e cromossomopatia com síndrome polimalformativo (fácies

Causas	n (%)	
Cardiovascular		
Arritmia	3 (16)	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	1 (5)	
<i>Flutter</i> auricular	1 (5)	
Síndrome de QT longo	1 (5)	
Cardiopatia estrutural	2 (11)	
Hematológica		
Anemia	5 (26)	
Transfusão feto-materna	2 (11)	
Transfusão feto-fetal	2 (11)	
Hemorragia fetal	1 (5)	
Metabólica		
Hemocromatose	2 (11)	
Infecçiosa		
Toxoplasmose	1 (5)	
Sífilis	1 (5)	
Cromossomopatia		
47 XX, der (9)	1 (5)	Quadro 1 – Causas de hidrôpsia fetal não imune nos doentes do estudo (n = 19)
Malformação		
Quilótórax congénito	1 (5)	
Peritonite meconial	1 (5)	
Idiopática	2 (11)	

peculiar com dismorfia e baixa implantação dos pavilhões auriculares, anteversão das narinas, hérnia diafragmática esquerda, atresia das vias biliares, duplicação píelica e ureteral à esquerda) (Quadro 2).

DISCUSSÃO

Foram estudados 19 recém-nascidos com hidrôpsia fetal não imune num período de 10 anos, representando 0,4% das admissões no Serviço de Neonatologia do HSJ, o que

Quadro 2 – Dados demográficos dos recém-nascidos do estudo (n = 19)

	Sobreviventes	Falecidos
n (M/F)	6 (3/3)	13 (7/6)
Idade gestacional (semanas)		
Mediana (mínimo-máximo)	35 (31-39)	31 (26-37)
< 37 semanas n	4	12
Peso ao nascimento (g)		
Mediana (mínimo-máximo)	3156 (1670-3875)	2228 (884-4270)
<1000 g n	0	1
Diagnóstico pré-natal n	5	9
Tratamento <i>in utero</i> n	2	0
Cesariana n	4	10
Reanimação na sala de partos n	4	12
Duração internamento (dias)		
Mediana (mínimo-máximo)	41 (4-78)	15 (1-42)

demonstra a raridade desta situação clínica. De facto, embora existam mais de 100 condições clínicas associadas a hidrôpsia fetal não imune, algumas delas são extremamente raras e nem todas conduzem, obrigatoriamente, a um quadro de hidrôpsia fetal^{12,13}.

A atitude clínica perante uma gravidez em que o feto está afectado de hidrôpsia fetal deve ser individualizada e as decisões tomadas em colaboração com o casal. Antes da viabilidade fetal, dado o mau prognóstico da hidrôpsia fetal não imune, poderá considerar-se a interrupção da gravidez. Perante fetos viáveis, as atitudes clínicas dependerão da etiologia e do prognóstico com ela associado. Compreende-se, assim, a importância de uma investigação etiológica exaustiva que permita distinguir as formas de mau prognóstico, evitando-se tratamentos inúteis, das que necessitam de terapêutica após o nascimento e, eventualmente, de parto antes do termo⁵. Os fetos sem anomalias anatómicas ou cromossómicas graves e com situações clínicas susceptíveis de tratamento, como as arritmias ou anemia, deverão ser activamente tratados⁴. Nos casos idiopáticos, com prognóstico incerto, está indicado prolongar a gravidez até às 32-34 semanas, excepto se surgirem sinais de descompensação fetal ou materna. Não se considera adequado prolongar a gestação para além das 34 semanas, excepto quando há evidência de resolução espontânea da hidrôpsia ou eficácia do tratamento^{4,14}.

Neste estudo, foi efectuado diagnóstico pré-natal de hidrôpsia fetal em 74% dos casos. Em duas situações foi possível identificar taquicardia fetal associado a Síndrome de Wolff-Parkinson-White e *flutter* auricular. A terapêutica *in utero* com digoxina e flecainida permitiu o restabelecimento do ritmo sinusal fetal e resolução quase completa do restante quadro clínico.

O parto de um feto com hidrôpsia deve realizar-se, obrigatoriamente, num hospital com cuidados perinatais diferenciados. O parto por via vaginal pode ser difícil e traumático pelo que o recurso a cesariana é geralmente recomendado¹⁴, embora não existam dados objectivos que validem esta atitude⁴. Neste estudo, verificou-se parto por cesariana em 74% dos casos.

Geralmente, após o nascimento estes recém-nascidos têm necessidade de manobras de reanimação difíceis, seguidas de longos períodos de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos com múltiplos procedimentos invasivos^{1,5,13}. Os seus problemas imediatos centram-se no suporte respiratório, hemodinâmico e no controlo do equilíbrio hidroelectrolítico⁴. Neste estudo, 84% dos recém-nascidos necessitaram de medidas de reanimação na sala de partos e foram transferidos para o Serviço de Neonatologia em ventilação mecânica. Após a admissão, 58%

necessitaram de administração de expansores de volume e 53% de terapêutica com inotrópicos. Foi necessário o recurso a manobras de descompressão (toracocentese e/ou paracentese) em cerca de metade dos casos.

Com investigação apropriada, o diagnóstico etiológico é possível em cerca de 85% dos casos de hidrôpsia fetal não imune^{5,13,15}. A nossa investigação etiológica permitiu o estabelecimento de diagnóstico causal em 89% das situações.

As alterações do sistema cardiovascular são as causas mais frequentes de hidrôpsia fetal não imune na maioria das séries publicadas, constituindo cerca de 15% a 26% das situações. Tanto as malformações cardíacas estruturais como as arritmias conduzem ao quadro clínico de hidrôpsia fetal através de insuficiência cardíaca^{1,4}. Neste estudo, as alterações cardiovasculares foram, também, uma das causas mais frequentes de hidrôpsia fetal, responsáveis por 27% das situações.

As anomalias cromossómicas constituem também uma causa frequente de hidrôpsia fetal não imune¹. As situações patológicas subjacentes, responsáveis pelo desenvolvimento de hidrôpsia nestes fetos, são geralmente as anomalias cardiovasculares, a hipoalbuminemia e as malformações linfáticas⁴. Neste estudo, foi diagnosticada uma cromossomopatia associada a síndrome polimalformativa com hérnia diafragmática e atresia das vias biliares, entre outras malformações.

Outra causa de hidrôpsia fetal não imune é a anemia fetal severa com conseqüente insuficiência cardíaca congestiva. Geralmente, desenvolve-se eritropoiese hepática extrema, hipertensão portal secundária e hipoalbuminemia¹⁴. Neste estudo, 26% dos casos ocorreram secundariamente a anemia fetal (transfusão feto-materna, transfusão feto-fetal e hemorragia fetal).

Algumas doenças metabólicas podem também causar hidrôpsia fetal. Pode ocorrer envolvimento do miocárdio conduzindo a insuficiência cardíaca, ascite secundária a infiltração dos sinusóides hepáticos e alteração da circulação intra hepática e hipomotilidade fetal por envolvimento muscular¹⁴. Neste estudo, verificaram-se dois casos secundários a hemocromatose fetal.

Existem alguns vírus, bactérias e parasitas causadores de infecções congénitas que se acompanham de anemia, miocardite e hepatite responsáveis pelo desenvolvimento de hidrôpsia fetal⁴. Na maioria das séries, os agentes mais frequentemente implicados foram o parvovírus B19, enterovírus e os responsáveis pelas infecções do grupo TORCH (toxoplasmose, outras – sífilis, sarampo, herpes zoster, hepatite B, vírus da imunodeficiência humana – rubéola, citomegalovírus, herpes simplex)^{1,4}. Neste estu-

do, as infecções congénitas (toxoplasmose e sífilis) foram responsáveis por 10% dos casos de hidrôpsia fetal.

Algumas alterações torácicas podem também estar subjacentes a hidrôpsia fetal. As mais comuns são a malformação adenomatóide cística do pulmão, sequestro pulmonar, hérnia diafragmática e quilotórax congénito^{1,16}. O quadro clínico desenvolve-se devido a alteração da drenagem linfática ou obstrução do retorno venoso por aumento da pressão intravascular secundária a lesão ocupante de espaço intra torácica¹⁴. Neste estudo observou-se um caso de quilotórax congénito e um caso de hérnia diafragmática (associado a tetrassomia do cromossoma nove).

O prognóstico para os fetos com hidrôpsia fetal não imune é, de maneira geral, desfavorável, dependendo no entanto da causa subjacente. A taxa de mortalidade perinatal varia entre os 60% e os 100%^{5,17}. O pior prognóstico relaciona-se com a prematuridade, existência de malformações anatómicas letais e hipoplasia pulmonar secundária a derrame pleural^{15,18,19}. Neste estudo, observou-se uma taxa de mortalidade de 68% e o pior prognóstico verificou-se nos recém-nascidos com maior imaturidade e portadores de cardiopatia estrutural, anemia severa, infecção congénita, doença metabólica e anomalia cromossómica associada a síndrome polimalformativo com massa intra torácica.

CONCLUSÃO

A admissão de recém-nascidos com hidrôpsia fetal não imune foi, de facto, rara durante o período em que decorreu este estudo. O nosso protocolo de estudo permitiu o diagnóstico etiológico em 89% das situações e uma taxa de mortalidade de 68%. O pior prognóstico associou-se prematuridade, malformação cardíaca, anemia, doença metabólica, infecção congénita e cromossomopatia. Perante uma situação de hidrôpsia fetal, devem ser realizados todos os esforços para efectuar um diagnóstico etiológico, de forma a planear atempadamente a abordagem pré e/ou pós-natal mais adequada a cada situação clínica. Estas constituem as medidas mais eficazes na redução da morbidade e mortalidade desta patologia.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. BUKOWSKI R, SAADE GR: Hydrops Fetalis. In: Malone FD, D'Alton ME, eds. *Clinics in Perinatology*. Philadelphia. WB Saunders Company 2000;27(4):1007-31
2. FISH W, GOLICHOWSKI A, LEMONS JA: Hydrops fetalis. *Indiana Med* 1987;80:1150-7
3. MAHONY BS, FILLY RA, CALLEN PW, CHINN DH, GOLBUS MS: Severe nonimmune hydrops fetalis: sonographic evaluation. *Radiol* 1984;151:757-761
4. CARDOSO MC: Hidrôpsia fetal de causa não imunológica. In: Graça LM, ed. *Medicina Materno Fetal 2*. Lisboa. Lidel 2000;579-585
5. ISMAIL KM, MARTIN WL, GHOSH S, WHITTLE MJ, KILBY MD: Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med* 2001;10(3):175-181
6. HUTCHISON AA, DREW JH, YU VY, WILLIAMS ML, FORTUNE DW, BEISCHER NA: Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982;59:347-352
7. MACAFEE CA, FORTUNE DW, BEISCHER NA: Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol* 1970;77:226-237
8. MAIDMAN JE, YEAGER C, ANDERSON V et al: Prenatal diagnosis and management of nonimmunologic hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1980;56:571-6
9. ANANDAKUMAR C, BISWAS A, CHUA TM et al: Direct intrauterine fetal therapy in a case of bronchopulmonary sequestration associated with non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:263-6
10. HEINONEN S, RYNANEN M, KIRKINEN P: Aetiology and outcome of second trimester nonimmunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:15-8
11. SWAIN S, CAMERON AD, MCNAY MB, HOWATSON AG: Prenatal diagnosis and management of non-immune hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol* 1999;39:285-290
12. JONES DC: Nonimmune fetal hydrops: diagnosis and obstetrical management. *Semin Perinatol* 1995;19:447-461
13. MASCARETTI RS, FALCÃO MC, SILVA AM, VAZ FA, LEONE CR: Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58(3):125-132
14. ETCHES PC, DEMIANCZUK NN, OKUN NB, CHARI R: Non-immune hydrops fetalis. In: Rennie JM, Robertson NR: *Textbook of Neonatology*. Edinburgh. Churchill Livingstone 2000;845-857
15. MACHIN GA: Hydrops revisited: literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989;34:366-390
16. VU L, TSAO K, LEE H et al: Characteristics of congenital cystic adenomatoid malformations associated with nonimmune hydrops and outcome. *J Pediatr Surg* 2007;42(8):1351-6
17. ANDERSEN HM, DREW JH, BEISCHER NA, HUTCHINSON AA, FORTUNE DW: Non-immune hydrops fetalis: changing contribution to perinatal mortality. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:636-9
18. ABRAMS ME, MEREDITH KS, KINNARD P, CLARK RH: Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 2007;120(1):84-9
19. HUANG HR, TSAY PK, CHIANG MC, LIEN R, CHOU YH: Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol* 2007;24(1):33-8



Hospital São João, Porto