

Hidropisia fetal não imune

Non-immune fetal Hydrops

Carlos Antonio Barbosa Montenegro¹
Cristos Pritsivelis²
Jorge de Rezende Filho³

Palavras-chave

Diagnóstico
Hidropisia Fetal
Aneuploidia

Keywords

Diagnosis
Hydrops Fetalis
Aneuploidy

Resumo

A hidropisia fetal não imune é a presença de duas ou mais (≥ 2) coleções de líquido no feto na ausência de aloimunização Rh. As mais comuns etiologias incluem anormalidades cardiovasculares, cromossômicas e hematológicas, seguidas por anomalias estruturais fetais, complicações da gemelaridade, infecção, e patologia placentária. A avaliação da hidropisia começa com o teste de Coombs indireto para verificar se é verdadeiramente não imune, avaliação do feto e da placenta, incluindo a ecocardiografia (arritmia), exame da artéria cerebral média para identificar a anemia, assim como o cariótipo/microarranjo cromossômico, mesmo que não seja constatada anomalia estrutural fetal. O tratamento recomendado depende da etiologia subjacente e da idade da gravidez; o parto pré-termo será proposto apenas por indicações obstétricas, incluindo a síndrome do “espelho”. São candidatos à avaliação anteparto e ao corticoide, casos idiopáticos ou com etiologia passível de tratamento pré-natal ou pós-natal. Essas gestações devem ser interrompidas em um centro terciário com UTI neonatal capaz de tratar recém-nascidos criticamente comprometidos. A aneuploidia confere um mau prognóstico e, mesmo na sua ausência, a sobrevida neonatal é frequentemente $< 50\%$. A síndrome do “espelho” é uma forma grave de pré-eclâmpsia que pode se desenvolver com a hidropisia fetal e na maioria dos casos necessita da interrupção da gravidez.

Abstract

The nonimmune hydrops is the presence of two or more (≥ 2) fluid collections in the fetus in the absence of Rh alloimmunization. The most common causes include cardiovascular, chromosomal and hematological abnormalities, followed by fetal structural abnormalities, complications of twin pregnancy, infection, and placental pathology. The evaluation of hydrops begins with the indirect Coombs test to see if it is really not immune, evaluation of the fetus and placenta, including echocardiography (arrhythmia), examination of the middle cerebral artery to identify anemia, and karyotyping/chromosomal microarray even if it is not detected fetal structural anomalies. The recommended treatment depends on the underlying etiology and gestational age; preterm birth should be proposed only for obstetric indications, including the “mirror” syndrome. The antepartum evaluation and corticosteroids are indicated in idiopathic cases or etiology capable of prenatal or postnatal treatment. These pregnancies should be discontinued in a tertiary center with neonatal intensive care units capable of treating critically compromised newborns. The aneuploidy confers a poor prognosis and even in the absence of aneuploidy neonatal survival is often $< 50\%$. The “mirror” syndrome is a severe form of preeclampsia that can be developed with fetal hydrops and in most cases requires the interruption of pregnancy.

¹Membro Emérito da Academia Nacional de Medicina. Diretor Científico do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Médico da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe das Enfermarias 27ª e 33ª (Maternidade) da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Cristos Pritsivelis – Rua Carvalho Alvim, 475/401 – CEP: 20510-100 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cristos.pritsivelis@me.ufrj.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A hidropisia fetal é um termo que descreve o acúmulo patológico de líquido nos tecidos moles e cavidades serosas do feto¹. Essas alterações são diagnosticadas pelo ultrassom e são definidas pela presença de duas ou mais (≥ 2) coleções de líquidos anormais. Isto inclui ascite, derrame pleural, pericárdico (> 2 mm) e anasarca, edema generalizado na pele e no tecido subcutâneo (definido como espessura > 5 mm), particularmente no couro cabeludo e no tórax. Outros achados sonográficos frequentes são o espessamento da placenta ≥ 4 cm no 2º trimestre ou ≥ 6 cm no 3º trimestre, e o polidrâmnio. A hidropisia fetal não imune (HFNI) refere-se, especificamente, aos casos não relacionados à aloimunização Rh. Com o uso generalizado da imune globulina Rh(D), a prevalência da doença hemolítica perinatal (DHPN) e a hidropisia associada caíram drasticamente. Em consequência, a HFNI é, atualmente, responsável por mais de 90% dos casos de hidropisia, com a prevalência de 1:1.700–3.000 gestações.

Patogênese

A hidropisia fetal é um desequilíbrio entre a regulação que movimenta líquido entre os espaços intersticiais e o vascular, com aumento na produção do líquido intersticial, ou uma redução no retorno linfático.

Os três mecanismos primários associados à hidropisia fetal são o aumento da pressão venosa central (insuficiência cardíaca), baixa da pressão oncótica no plasma (hipoproteinemia) e redução do fluxo linfático².

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento da hidropisia estão descritos no Quadro 1, de acordo com a etiologia.

Causas

A HFNI pode resultar de um grande número de patologias subjacentes (Quadro 1). Embora trabalhos antigos considerassem muitos casos como idiopáticos, séries mais recentes apontam que uma causa pode ser encontrada em aproximadamente 65% dos casos no pré-natal e em 85% quando o diagnóstico pós-natal for incluído. As etiologias mais comuns referem causas cardiovasculares, anomalias cromossômicas e desordens hematológicas. Outras condições associadas com a HFNI incluem as malformações fetais, particularmente anormalidades torácicas, síndrome de transfusão gêmeo-gemelar (STGG), infecção

congenita, patologia placentária, tumores fetais e desordens genéticas ou metabólicas (Quadro 1).

No global, as anormalidades cardiovasculares constituem as causas mais comuns de HFNI, responsáveis por cerca de 20% dos casos. O prognóstico da HFNI devido a anormalidades cardíacas estruturais é pobre, com mortalidade combinada fetal e neonatal de 92%, especialmente em decorrência de defeitos graves que levam à insuficiência cardíaca congestiva *in utero*.

Tanto as taquiarritmias como as bradiarritmias podem determinar HFNI. As taquiarritmias mais comuns são as taquicardia supraventricular e o flutter atrial; e ambas são tratadas com sucesso através de drogas anti-arrítmicas administradas à mãe e que atravessam a barreira placentária.

A bradicardia fetal é mais comumente causada pelo bloqueio cardíaco congênito secundário à etiologia imune, como é comum ocorrer em doenças autoimunes maternas, com passagem transplacentária de anticorpos SS-A (Ro) e SS-B (La)². O tratamento com corticoide não tem sido compensador.

Anormalidades cromossômicas, particularmente a síndrome de Turner (45,X) e a síndrome de Down, são também causas comuns de HFNI, responsáveis por 13% dos casos. A síndrome

Quadro 1 - Etiologia da hidropisia fetal não imune

Causas	%	Mecanismo
Cardiovascular	17–35	Aumento da pressão venosa central
Cromossomial	7–16	Anomalias cardíacas, displasia linfática, mielopoiese anormal
Hematológica	4–12	Anemia, insuficiência cardíaca de débito alto, hipoxia (alfatalassemia)
Infecçiosa	5–7	Anemia, anoxia, lesão da célula endotelial, aumento da permeabilidade capilar
Torácica	6	Obstrução da veia cava ou aumento da pressão intratorácica com retorno venoso prejudicado
STGG	3–10	Hipervolemia com aumento da pressão venosa central
Urinária	2–3	Ascite urinária, síndrome nefrótica com hipoproteinemia
Gastrointestinal	0,5–4	Obstrução do retorno venoso, obstrução e infarto gastrointestinal com perda de proteína e diminuição da pressão coloidosmótica
Displasia linfática	5–6	Retorno venoso prejudicado
Tumores (incluindo corioangioma)	2–3	Anemia, insuficiência cardíaca por débito alto, hipoproteinemia
Displasias esqueléticas	3–4	Hepatomegalia, hipoproteinemia, retorno venoso prejudicado
Sindrômica	3–4	Vários
Erros inatos do metabolismo	1–2	Visceromegalia e obstrução do retorno venoso, diminuição da eritropoiese e anemia e/ou hipoproteinemia
Miscelânea	3–15	
Idiopática	15–25	

STGG: síndrome de transfusão gêmeo-gemelar.
Fonte: SMFM, 2015¹.

de Turner está associada em 80% dos casos com o higroma cístico. A HFNI também tem sido encontrada com outras aneuploidias, incluindo as trissomias 13 e 18 e a triploidia.

A anemia fetal inclui etiologias, tais como hemoglobinopatias, mas também causas adquiridas, hemorragia fetomaterna e infecção pelo parvovírus B19.

Entre as hemoglobinopatias, a mais comum é a alfatallassemia, que pode ser rastreada nos pais pelo volume corpuscular médio <80 fL nos progenitores com traço alfatalassêmico.

Quando ambos os pais têm o traço alfatalassêmico, cada gravidez tem 25% de chance de desenvolver a doença de Bart (alfatallassemia com hidropisia fetal)² (Figura 1). Aqui, não há transferência das cadeias α para a hemoglobina fetal (HbF), normalmente $\alpha_2\gamma_2$, e as cadeias γ combinam-se formando a hemoglobina de Bart (γ_4).

A anemia fetal também pode ocorrer em consequência da hemorragia fetomaterna, avaliada na mãe pelo teste de Kleihauer-Berke ou pela citometria de fluxo, infelizmente nenhum deles realizados entre nós.

A HFNI tem sido relatada em associação com doenças infecciosas, incluindo parvovírus, citomegalovírus (CMV), sífilis e toxoplasmose. As doenças infecciosas podem ser responsáveis por 5 a 10% das HFNI.

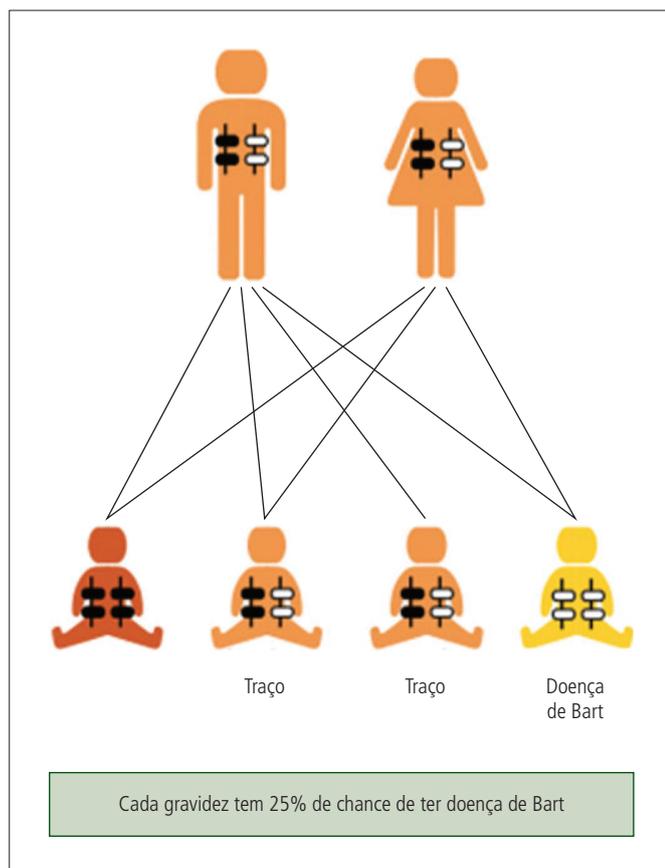


Figura 1 - Doença de Bart (responsável pela alfatalassemia com hidropisia fetal)

A parvovirose é a causa infecciosa mais frequentemente relatada de HFNI. No feto, o vírus tem predileção pelas células progenitoras dos eritroides, levando à inibição da eritropoiese e subsequente anemia. O risco de prognóstico adverso fetal é maior quando a infecção congênita ocorre com <20 semanas de gestação.

O risco de morte fetal tem sido relatado como de 13% em infecções ocorridas antes de 20 semanas da gestação e de 0,5% após 20 semanas³. Na maioria dos casos, a hemorragia é transitória e a TIV suporta a crise aplástica.

As anomalias torácicas fetais estão representadas, principalmente, pela malformação adenomatóidea cística (MAC). A hidropisia ocorre em apenas 5% dos fetos com MAC, mas confere um mau prognóstico se não corrigida. A lesão macrocística é tratada com a drenagem ou a colocação de um *shunt* toracoamniótico. O tipo microcístico tem hoje no corticoide o tratamento de 1ª linha.

A etiologia mais comum de um derrame isolado levando à HFNI é o quilotórax, causado por obstrução linfática.

Nos casos graves de STGG, um ou ambos gêmeos podem desenvolver HFNI, embora mais comumente o receptor seja o afetado. O tratamento é a lasercoagulação ou a redução seletiva pela coagulação bipolar do cordão umbilical do feto hidrópico². Na sequência, para a perfusão arterial reversa do gemelar (TRAP), o tratamento é a ablação por radiofrequência (RAF).

Tumores fetais, como por exemplo o teratoma sacrococcígeo, também podem causar HFNI.

O corioangioma placentário é relativamente comum, ocorrendo em 1% das gestações. Enquanto pequenas lesões são, via de regra, não significantes clinicamente, aquelas medindo >5 cm podem agir como um *shunt* arteriovenoso de alto volume, levando à hidropisia devido à insuficiência cardíaca de débito alto.

As displasias esqueléticas, incluindo a acondroplasia, acondrogênese, osteogênese imperfeita e displasia tanotofórica, podem estar associadas à HFNI.

Os erros inatos do metabolismo estão historicamente associados a 1–2% dos casos de HFNI. Os erros inatos do metabolismo mais tipicamente relacionados à HFNI são as doenças de armazenamento dos lisossomas.

Diversas síndromes, entre as quais a de Noonan e a do pterígio múltiplo, também podem determinar HFNI.

Diagnóstico

A discrepância entre o tamanho uterino e a idade gestacional costuma ser a principal indicação para o exame pelo ultrassom².

A identificação sonográfica da hidropisia fetal não é difícil. O desafio diagnóstico é estabelecer a etiologia, o tratamento apropriado (se disponível) e a época do parto.

O diagnóstico da hidropisia fetal é confirmado pela identificação de duas ou mais cavidades com coleção líquida ou um derrame associado a anasarca (Figuras 2 a 4)².

Tem sido relatado que a causa da hidropisia pode ser determinada em cerca de 60 a 85% dos casos, embora isso inclua a avaliação pós-natal.

A Figura 5¹ esquematiza as várias etapas na avaliação diagnóstica do feto hidrópico. É indispensável afastar a DHPN pelo teste de Coombs indireto. É especialmente importante identificar as causas tratáveis, mas também as genéticas pela sua possível recorrência.

A investigação da infecção pelo parvovírus faz parte da rotina diagnóstica dos casos com hidropisia fetal ou morte intrauterina³. A infecção virótica materna determina hidropisia em 2,9% dos casos.

Desordens genéticas transmitidas são responsáveis por cerca de 1/3 dos casos da HFNI e incluem anormalidades cromossômicas, hemoglobinopatias, displasias esqueléticas, desordens metabólicas do armazenamento e enzimopatias dos eritrócitos (G6PD, piruvato cinase).

Riscos maternos

Mulheres com HFNI podem desenvolver a síndrome do “espelho”, uma complicação incomum na qual a mãe apresenta edema que mimetiza a hidropisia fetal. A síndrome do “espelho” pode representar uma forma de pré-eclâmpsia, e é caracterizada por edema em 90% dos casos, hipertensão em 60% e proteinúria em 40%. A maior morbidade materna é o edema de pulmão, que ocorre em cerca de 40% dos casos. A resolução da síndrome se dá pelo tratamento da hidropisia ou pela interrupção da gravidez.

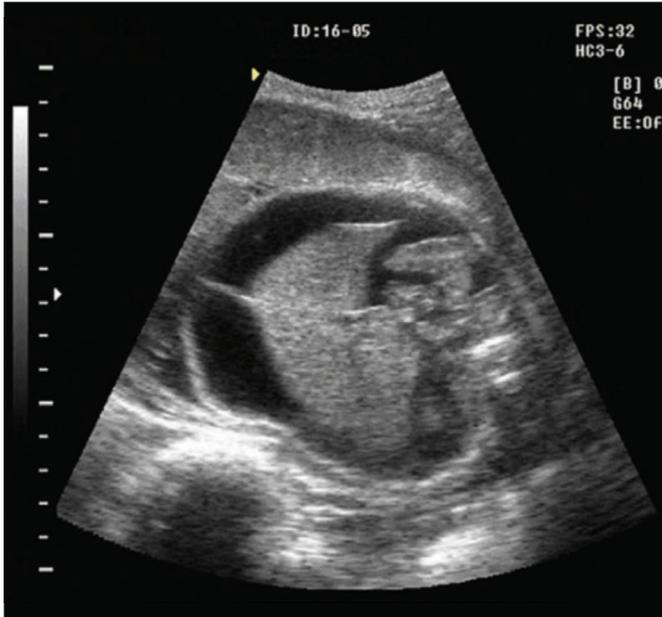


Figura 2 - Ascite fetal



Figura 3 - Derrame pleural fetal



Figura 4 - Anasarca fetal

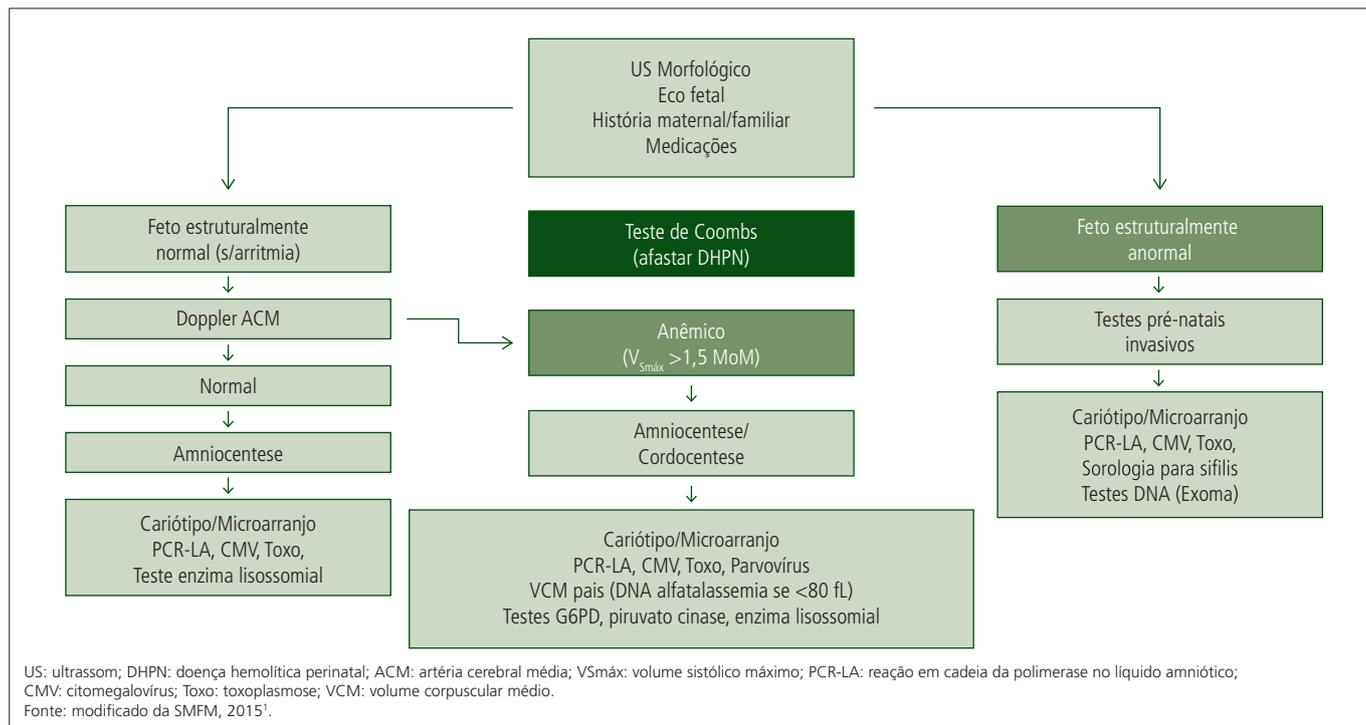


Figura 5 - Testes diagnósticos na hidropisia fetal não imune

Complicações obstétricas

O polidrâmnio e o parto pré-termo ocorrem frequentemente com a HFNI, com incidência, respectiva, de 29 e 66%.

Prognóstico

Quase metade das HFNI diagnosticadas com <24 semanas tem aneuploidia, com péssimo prognóstico de sobrevivência. Nas gestações que vão além de 20 semanas, portanto excluindo muitas com aneuploidia, a sobrevivência fetal é de 50%, mas apenas 25% vingam sem maior morbidade. Entre os recém-nascidos vivos, a mortalidade neonatal é tão elevada quanto 60%.

Conduta obstétrica

A conduta obstétrica depende da etiologia, em particular se a causa é tratável, e da idade da gravidez na qual a HFNI é diagnosticada.

Dado o mau prognóstico, a interrupção da gravidez pode ser oferecida se a HFNI for identificada antes da viabilidade.

Não há evidências de que o parto pré-termo melhore o prognóstico fetal. A idade da gravidez de 34 semanas pode ser uma boa opção para o parto.

Se o feto for potencialmente tratável, considerado viável e houver deterioração na sua vitalidade, a cesárea pode estar indicada.

Dependendo das condições dos derrames e do anasarca, a drenagem é uma opção terapêutica, dado o potencial de distócia no parto.

Tratamento fetal

Etiologias selecionadas nas quais o tratamento pode ser considerado estão listadas no Quadro 2.

Acompanhamento fetal anteparto

Fetos com HFNI podem ser candidatos ao acompanhamento anteparto se:

1. a causa da hidropisia não for considerada letal,
2. a gravidez puder alcançar a viabilidade fetal¹.

Gestações com HFNI são candidatas à terapia com corticoide se a idade gestacional estiver entre 24 e 34 semanas, e desde que a causa da hidropisia não seja considerada letal.

Local da interrupção

A gravidez deve ser interrompida em um centro terciário com UTI neonatal capaz de tratar neonatos criticamente comprometidos^{1,4}.

Quadro 2 - Tratamento de algumas etiologias da hidropisia fetal não imune

Etiologia	Tratamento
Taquiarritmia cardíaca, taquicardia supraventricular, flutter ou fibrilação atrial	Administração materna de anti-arrítmicos
Anemia secundária à parvovirose ou à hemorragia fetomaterna	Cordocentese/ Transfusão intravascular (TIV)
Hidrotórax, quilotórax ou grande derrame pleural associado ao sequestro broncopulmonar	Drenagem ou shunt toracoamniótico
Malformação adenomatóidea cística (MAC)	Macrocística: drenagem ou shunt toracoamniótico; microcística: corticoide - betametasona 12,5mg IM a cada 24h x 2 doses ou dexametasona 6,25 mg IM a cada 12h x 4 doses
STGG ou TAPS	Lasercoagulação ou redução seletiva (coagulação bipolar)
Seqüência TRAP	Ablação por radiofrequência (RAF)

STGG: síndrome de transfusão gêmeo-gemelar; TAPS: seqüência anemia-policitemia do gemelar; TRAP: perfusão arterial reversa do gemelar.
Fonte: SMFM, 2015¹.

Recomendações

As recomendações relativas à HFNI estão apresentadas no Quadro 3.

A autópsia deve ser recomendada em todos os casos de morte fetal ou neonatal ou de interrupção da gravidez⁴.

Quadro 3 - Recomendações da *Society for Maternal-Fetal Medicine* - 2015 para a hidropisia fetal não imune¹

Recomendações
Nós recomendamos que a avaliação inicial da hidropisia inclua um teste de Coombs indireto para afastar a DHPN, sonografia morfológica com ecocardiografia para avaliar anomalias fetais e placentárias, exame da ACM para diagnóstico de anemia e cariótipo/microarranjo fetal, independente da presença ou não de defeito estrutural;
Nós recomendamos o tratamento fetal, decisão baseada na etiologia, particularmente sea causa é tratável, e na idade gestacional na qual foi identificada a HFNI;
Como a prematuridade piora o prognóstico, nós recomendamos que o parto pré-termo seja indicado apenas por razões obstétricas;
Nós recomendamos que as gestações com HFNI decorrentes de etiologias não letais e potencialmente tratáveis, sejam candidatas à corticoideterapia e à avaliação anteparto e interrompidas em centros terciários capazes de tratar recém-nascidos criticamente comprometidos;
Nós recomendamos que na maioria dos casos, o desenvolvimento da síndrome do "espelho" seja uma indicação para o parto.

HFNI: hidropisia fetal não imune; DHPN: doença hemolítica perinatal; ACM: artéria cerebral média.

Leituras suplementares

1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(2):127-39.
2. Montenegro CAB, Rezende Filho J. *Rezende Obstetrícia Fundamental*, 13ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2014.
3. Crane J, Mundle W, Boucoiran I; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R, Bujold E, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(12):1107-16.
4. Désilets V, Audibert F; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(10):923-38.