



**CAROLINA ARAUJO MORENO**

**ESTUDO DA ETIOPATOGENIA DA HIDROPISIA FETAL  
NÃO-IMUNE A PARTIR DE UMA SÉRIE DE CASOS  
UTILIZANDO UM PROTOCOLO DE  
INVESTIGAÇÃO AMPLIADO**

**CAMPINAS**

**2013**

*i*





**Universidade Estadual de Campinas**  
**Faculdade de Ciências Médicas**

**CAROLINA ARAUJO MORENO**

**ESTUDO DA ETIOPATOGENIA DA HIDROPISIA FETAL  
NÃO-IMUNE A PARTIR DE UMA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO  
UM PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO AMPLIADO**

**Orientadora: Profa. Dra. Denise Pontes Cavalcanti**

Dissertação de Mestrado apresentada à Comissão de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna **CAROLINA ARAUJO MORENO** e orientada pela **PROFA. DRA. DENISE PONTES CAVALCANTI**

---

Assinatura da Orientadora

**CAMPINAS**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

M815e Moreno, Carolina Araujo, 1981-  
Estudo da etiopatogenia da hidropisia fetal não-  
imune a partir de uma série de casos utilizando um  
protocolo de investigação ampliado / Carolina Araujo  
Moreno. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Denise Pontes Cavalcanti.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hidropisia fetal não-imune - Etiologia. 2.  
Diagnóstico. 3. Erros inatos do metabolismo. I.  
Cavalcanti, Denise Pontes, 1957-. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Study of etiopathogenesis of non-immune hydrops fetalis from a series of cases using an expanded investigation protocol.

**Palavras-chave em inglês:**

Non-immune hydrops fetalis - Etiology

Diagnosis

Metabolism, Inborn errors

**Área de concentração:** Genética Médica

**Titulação:** Mestra em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Denise Pontes Cavalcanti [Orientador]

Juan Clinton Llerena Junior

Carlos Eduardo Steiner

**Data da defesa:** 29-01-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

---

## BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CAROLINA ARAUJO MORENO

---

Orientador (a) PROF(A). DR(A). DENISE PONTES CAVALCANTI

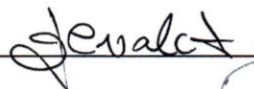
---

---

### MEMBROS:

---

1. PROF(A). DR(A). DENISE PONTES CAVALCANTI



2. PROF(A). DR(A). JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR



3. PROF(A). DR(A). CARLOS EDUARDO STEINER



---

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas

---

Data: 29/01/2013

---



Dedico este projeto de Mestrado a todos os pacientes e famílias atendidos pelo Programa de Genética Perinatal durante os 20 anos de existência do mesmo no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM).





## AGRADECIMENTOS

---

À minha família, representada especialmente pela figura de minha mãe, amigos e pessoas significativas que fazem parte da minha trajetória de vida, pelo apoio, compreensão e estímulo, e com as quais tenho grande satisfação de compartilhar a realização deste projeto.

À Profa. Denise Pontes Cavalcanti, pela participação como orientadora e pela importante contribuição na minha formação de médica geneticista.

Aos membros da banca (titulares e suplentes) pelos comentários e sugestões apresentadas na elaboração e defesa da tese.

Às famílias/pacientes que participaram do projeto.

Aos Profissionais que estiveram envolvidos no trabalho (Serviço de Medicina Fetal, Ultrassonografia, Neonatologia, Enfermagem, Anatomia-Patológica e laboratórios da instituição de origem, e Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente Maira G. Burin e Roberto Giugliani, pelo suporte na investigação dos Erros Inatos do Metabolismo).

Às pessoas do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pelo convívio e aprendizado iniciados já nos tempos da graduação. Agradecimento especial à Thatiane Yoshie Kanazawa e Rosana Lugli pela colaboração prestada na realização desta tese.

Às pessoas que contribuíram para a complementação da investigação de alguns casos por meio de estudo molecular: Profa. Ida Vanessa D. Schwartz (Serviço de Genética Médica do Departamento de Genética da UFRGS), Prof. Carlos Eduardo Steiner, Marcella Bergamini Baptista (Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp) e Dr. Pablo Lapunzina (Instituto de Genética Médica e Molecular de Madri - INGEMM).

Às agências de fomento à pesquisa que contribuíram para a execução do projeto: CAPES, CNPq e FAEPEX.



*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

**(Odes de Ricardo Reis - Fernando Pessoa)**





# RESUMO



A hidropisia fetal não-imune (HFNI) é causada por um grupo heterogêneo de condições e atualmente corresponde à maior parte dos casos de hidropisia fetal. Em função da ampla diversidade etiopatogênica, a investigação dos casos de HFNI constitui um desafio diagnóstico. Esse estudo teve como objetivo a avaliação prospectiva e sistemática de uma série de casos de HFNI a partir de um protocolo de investigação ampliado, que incluiu a pesquisa de doenças metabólicas. O presente estudo também incluiu a revisão dos casos de HFNI registrados previamente pelo Programa de Genética Perinatal na maternidade da Unicamp. Durante aproximadamente dois anos (2010-2012), foram identificados 53 casos de HFNI. Nesse período, ocorreram 6.129 nascimentos na maternidade local, com registro de HFNI em 37 recém-nascidos, conferindo uma prevalência de 60 por 10.000 nascimentos, valor maior do que o observado no período anterior ao estudo (1987 a 2009). Para o restante da análise, quatro casos foram excluídos devido à impossibilidade de estudá-los adequadamente. A maioria dos hidróticos nasceu pré-termo (43 - 73,5%). Houve registro de 23 nativivos (47%), 10 óbitos no período neonatal e 26 óbitos durante a gestação (53%), resultado em uma mortalidade geral (pré-natal e neonatal) de 73,4%. A hidropisia foi identificada no pré-natal na maioria dos casos (44 - 89,8%) e, apesar da condição ser comumente associada a mau prognóstico, em três pacientes (6,1%) houve resolução completa e espontânea da hidropisia durante a gestação. Os principais grupos diagnósticos encontrados foram: anomalias cromossômicas (17 casos - 34,7%), quadros sindrômicos (16,4% - oito casos), cardiopatias e infecções congênitas (8,2% - quatro casos cada). Os erros inatos do metabolismo (EIM) corresponderam a 6,1% da amostra (três casos de doenças de depósito lisossômico). Três casos (6,1%) foram classificados como idiopáticos. Comparando os diagnósticos da casuística prospectiva com aqueles observados no período 1987-2009, observou-se que os grupos diagnósticos mais frequentes, ou seja, anomalias cromossômicas, quadros sindrômicos e cardiopatias, foram os mesmos. No entanto, algumas diferenças foram observadas na casuística prospectiva, como a frequência maior de anomalias cromossômicas e de EIM, que podem ser explicadas respectivamente pela inclusão de abortos e pesquisa sistemática de

doenças metabólicas. Por outro lado, a menor frequência do grupo de idiopáticos foi decorrente da ampliação do protocolo de investigação e da eliminação de casos inadequadamente estudados. Ressalta-se também que a frequência de EIM registrada no trabalho prospectivo (6%) foi superior à usualmente descrita na literatura e provavelmente aproxima-se da frequência real das doenças metabólicas em HFNI, justificando desse modo a pesquisa das mesmas na investigação de hidrópicos de causa não-imune após exclusão das condições mais comuns, como as anomalias cromossômicas, cardiopatias isoladas, infecções congênitas e síndromes conhecidas. Sendo assim, observou-se que o protocolo de investigação proposto permitiu o diagnóstico clínico-etiológico ou patogênico de mais de 90% dos casos, evidenciando que uma avaliação ampla e sistemática é capaz de identificar a maior parte dos fatores etiopatogênicos envolvidos na HFNI.





# **ABSTRACT**



Non-immune hydrops fetalis (NIHF) is caused by a heterogeneous group of conditions, currently accounting for the most cases of hydrops fetalis. Because of the wide etiopathogenic diversity, the investigation of NIHF cases constitutes a real diagnostic challenge. This study aimed to evaluate prospectively and systematically a series of NIHF cases from an expanded research protocol including the investigation of metabolic diseases. The present study also aimed to revise the NIHF cases previously recorded by Perinatal Genetics Program (PGP) in the maternity hospital of Unicamp. During approximately two years (2010-2012), 53 cases were identified. In this period, among 6,129 births that occurred in our hospital, NIHF was identified in 37 newborns, given a birth prevalence of 60 per 10,000, higher than that was observed in the previous period - 23:10,000 (1987-2009). For purpose of all other analysis, four of the 53 cases evaluated had to be excluded due to inability to assess them correctly. Most hydropic individuals were born preterm (43 - 73.5%). Twenty-three patients (47%) were live births, 10 of them died before hospital discharge; and 26 (53%) died in the prenatal period, given an overall mortality of 73.4%. The hydrops were identified in prenatal period in most cases (44 - 89.8%), and despite being commonly associated with poor prognosis, three cases (6.1%) had complete and spontaneous resolution of hydrops during pregnancy. The main diagnostic groups were chromosomal abnormalities (17 - 34.7%), syndromic (8 - 16.4%), isolated heart defects (4 - 8.2%), and congenital infections (4 - 8.2%). Inborn errors of metabolism (IEM) occurred in three cases (6.1%), all represented by lysosomal storage diseases. Three cases (6.1%) were classified as idiopathic. The comparison of these diagnostic groups with those found during the retrospective period (1987-2009) showed that the most frequent groups, i.e. chromosomal abnormalities, syndromic and isolated cardiopathy, were the same. However, some differences were observed in the prospective series. For instance, the higher frequency of chromosomal abnormalities and IEM can be respectively explained because of the inclusion of abortions and due to systematic investigation of metabolic diseases. The lower frequency of idiopathic group, by the other hand, can be regarded as close related, first, to the expanded investigation and, second, to the exclusion of

cases poorly studied. It is noteworthy that the recorded IEM frequency in the present prospective series (6%) was higher than the usually reported in the literature and seems to be more realistic, thus, justifying the inclusion of a systematic approach of these conditions in NIHF. This investigation, however, should be initiated after the exclusion of the more common causes, i.e., chromosomal abnormalities, isolated cardiopathy, congenital infections and known syndromes. In conclusion, the proposed investigation protocol allowed the clinical-etiological or pathogenic diagnosis in more than 90% of the cases, suggesting that the most etiopathogenic factors related to NIHF can be identified if a wide and systematic evaluation is performed.

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

<b>AIG</b>	adequado para a idade gestacional
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>CMV</b>	citomegalovírus
<b>DDL</b>	doença de depósito lisossômico
<b>ECLAMC</b>	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
<b>EF</b>	eritroblastose fetal
<b>EIM</b>	erros inatos do metabolismo
<b>FISH</b>	hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
<b>GIG</b>	grande para a idade gestacional
<b>HF</b>	hidropisia fetal
<b>HFI</b>	hidropisia fetal imune
<b>HFNI</b>	hidropisia fetal não-imune
<b>i(18q)</b>	isocromossomo 18q
<b>IC</b>	intervalo de confiança
<b>IEM</b>	inborn errors of metabolism
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MPS</b>	mucopolissacaridose



<b>NIHF</b>	non-immune hydrops fetalis
<b>NM</b>	natimorto
<b>NV</b>	nativivo
<b>p</b>	percentil
<b>PCR</b>	reação em cadeia da polimerase
<b>PIG</b>	pequeno para a idade gestacional
<b>ProGePe</b>	Programa de Genética Perinatal
<b>PubMed</b>	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
<b>PVS-ACM</b>	pico da velocidade sistólica em artéria cerebral média
<b>RN</b>	recém-nascido(s)
<b>STORCH</b>	sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e herpes simples
<b>TRAP</b>	perfusão arterial reversa em gemelar





## LISTA DE TABELAS

---

	<b>Pág.</b>
<b>Tabela 1</b> Classificação etiopatogênica dos casos de HFNI revisados por Bellini et al <sup>(21)</sup> .....	51
<b>Tabela 2</b> Distribuição dos casos de HFNI no período de 2010 - 2012 segundo classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al <sup>(21)</sup> .....	78
<b>Tabela 3</b> Distribuição dos casos nos grupos diagnósticos de acordo com a idade gestacional de identificação da HFNI.....	90
<b>Tabela 4</b> Exames complementares realizados na investigação dos casos de HFNI.....	101
<b>Tabela 5</b> Anomalias cardíacas detectadas por ecocardiograma no contexto de diferentes grupos diagnósticos além das cardiopatias isoladas.....	103
<b>Tabela 6</b> Distribuição dos casos de HFNI segundo classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al <sup>(21)</sup> .....	111
<b>Tabela 7</b> Artigos com descrição de diagnóstico de EIM em casos de HFNI.....	114



	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Principais mecanismos fisiopatogênicos relacionados às diferentes causas de HFNI.....	53
<b>Figura 2</b> Fluxograma com o resumo do protocolo de investigação etiológica proposto no trabalho, considerando os diferentes períodos de avaliação e a vitalidade do hidrópico.....	65
<b>Figura 3</b> Características evidenciadas pelo exame físico e documentação fotográfica.....	99
<b>Figura 4</b> Casos em que as alterações radiológicas foram decisivas para a definição diagnóstica.....	106
<b>Figura 5</b> Placenta de casos de EIM.....	107
<b>Figura 6</b> Resumo do fluxograma sugerido para investigação de HFNI.....	155



	<b>Pág.</b>
<b>Quadro 1</b> Descrição dos casos: dados do recém-nascido ou concepto hidrópico, achados de hidropisia e diagnóstico.....	81
<b>Quadro 2</b> Casos com resolução completa e espontânea da hidropisia no pré-natal detectada pela ultrassonografia: idade gestacional, achados, evolução e resolução.....	92
<b>Quadro 3</b> Avaliação ultrassonográfica fetal: época de identificação e achados da hidropisia, anomalias associadas, volume de líquido amniótico e diagnóstico.....	94
<b>Quadro 4</b> Descrição dos principais achados evidenciados por outros exames realizados ao nascimento e no seguimento dos casos.....	108



	<b>Pág.</b>
<b>RESUMO.....</b>	xiii
<b>ABSTRACT.....</b>	xvii
<b>1- INTRODUÇÃO.....</b>	37
<b>2- OBJETIVOS.....</b>	41
<b>3- REVISÃO DA LITERATURA/ANTECEDENTES LOCAIS.....</b>	45
<b>3.1- Definição.....</b>	47
<b>3.2- Histórico.....</b>	47
<b>3.3- Etiologia.....</b>	49
<b>3.4- Patogênese.....</b>	52
<b>3.5- Epidemiologia.....</b>	54
<b>3.6- Diagnóstico.....</b>	54
<b>3.7- Terapia intraútero.....</b>	55
<b>3.8- Complicações maternas.....</b>	56
<b>3.9- História natural na gestação.....</b>	56
<b>3.10- Fatores prognósticos.....</b>	57
<b>3.11- Antecedentes locais.....</b>	58
<b>4- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	61





<b>5- RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
<b>5.1- Prevalência e variáveis.....</b>	<b>77</b>
<b>5.2- Classificação dos casos.....</b>	<b>83</b>
<b>5.3- Protocolo de investigação.....</b>	<b>89</b>
<b>5.4- Tratamento pré-natal.....</b>	<b>109</b>
<b>5.5- Casuística 1987-2009.....</b>	<b>109</b>
<b>5.6- Análise comparativa: Casuística 2010-2012 x séries da         literatura.....</b>	<b>111</b>
<b>6- DISCUSSÃO.....</b>	<b>117</b>
<b>6.1- Definição.....</b>	<b>119</b>
<b>6.2- Classificação.....</b>	<b>120</b>
<b>6.3- Grupos diagnósticos.....</b>	<b>122</b>
<b>6.4- Variáveis gerais.....</b>	<b>132</b>
<b>6.5- Protocolo de investigação.....</b>	<b>137</b>
<b>6.6- Tratamento pré-natal.....</b>	<b>149</b>
<b>6.7- Prevalência.....</b>	<b>150</b>
<b>6.8- Considerações finais.....</b>	<b>151</b>
<b>7- CONCLUSÕES.....</b>	<b>157</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>161</b>
<b>9- ANEXOS.....</b>	<b>187</b>
<b>9.1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Pareceres do         Comitê de Ética.....</b>	<b>189</b>
<b>9.2- Ficha clínica utilizada em projetos de pesquisa do         ProGepe.....</b>	<b>197</b>



<b>10- APÊNDICES.....</b>	<b>201</b>
<b>10.1- Distribuição dos casos de HFNI no período de 1987-2009 segundo classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al<sup>(21)</sup> .....</b>	<b>203</b>
<b>10.2- Relação dos trabalhos revisados e característica das casuísticas de HFNI.....</b>	<b>205</b>
<b>10.3- Comparação da distribuição dos casos nas diferentes categorias diagnósticas entre os artigos da literatura e o presente estudo (2010-2012) de acordo com o tipo de casuística (óbitos e nativos).....</b>	<b>207</b>
<b>10.4- Trabalhos referentes às casuísticas de nativos utilizados para comparação com a casuística 2010-2012: distribuição dos casos nos 14 grupos diagnósticos.....</b>	<b>209</b>
<b>10.5- Trabalhos referentes às casuísticas de óbitos utilizados para comparação com a casuística 2010-2012: distribuição dos casos nos 14 grupos diagnósticos.....</b>	<b>211</b>
<b>10.6- Vitalidade dos hidróticos ao nascimento em casuísticas com e sem interrupção da gestação.....</b>	<b>213</b>
<b>10.7- Casos com resolução completa e espontânea da hidropisia durante a gestação: presente casuística e casos referidos na literatura.....</b>	<b>215</b>
<b>10.8- Prevalência de HFNI em diferentes estudos e na presente casuística.....</b>	<b>217</b>





# 1- INTRODUÇÃO



Hidropisia fetal (HF) é uma condição sistêmica, que se caracteriza pelo acúmulo de fluídos em compartimentos extravasculares e cavidades fetais - pleural, pericárdica e peritoneal. Comumente, associa-se a polidrâmnio e edema placentário e, na maioria das vezes, corresponde ao estágio final de várias doenças. Em algumas ocasiões, é possível observar um excesso de fluído restrito a uma determinada cavidade fetal e não difusamente distribuído, o que poderia significar um estágio inicial de uma condição que se instala de forma progressiva. Porém, de modo geral, a presença de um único derrame cavitário não é aceita como definição de HF, pois fatores locais poderiam ser responsáveis pelo aparecimento dessa alteração e a mesma não necessariamente evoluir para um comprometimento sistêmico, de modo que o diagnóstico de HF nessas situações apenas seria possível mediante seguimento do caso.

Do ponto de vista etiopatogênico, a HF é classicamente dividida em imune (HFI) e não-imune (HFNI). A HFNI é causada por um grupo amplo e heterogêneo de condições e, desde a instituição de terapia profilática para isoimunização Rh em mulheres com tipagem sanguínea Rh-, corresponde à maior parte dos casos de HF. A investigação da HFNI constitui um desafio diagnóstico, pois apesar de avaliação extensa, alguns casos, numa frequência não desprezível, permanecem como idiopáticos.

Considerando essa diversidade etiopatogênica e a rotina assistencial dos casos de HFNI no Hospital da Mulher Prof Dr José Aristodemo Pinotti até recentemente, o presente projeto foi desenvolvido visando a ampliação da avaliação desses casos por meio da implantação de um novo protocolo de investigação. Portanto, esse trabalho mostra a análise de uma casuística de HFNI avaliada prospectivamente a partir da ampliação do protocolo de investigação e propõe a redefinição do mesmo de acordo com a realidade local.







## **2- OBJETIVOS**



O presente projeto teve como objetivo geral o estudo sistemático de uma série de casos de HFNI avaliados a partir de um novo protocolo de investigação adotado no período de 2010 a 2012, a fim de ampliar as possibilidades diagnósticas locais.

Os objetivos específicos foram:

- 1-** Revisar a casuística de HFNI registrada no Programa de Genética Perinatal (ProGePe) durante os anos de 1987 a 2009 para identificar a prevalência local e os tipos diagnósticos.
- 2-** Caracterizar os casos identificados de HFNI no período de 2010 a 2012 do ponto de vista clínico e etiopatogênico.
- 3-** Avaliar a capacidade diagnóstica do novo protocolo de investigação dos casos de HFNI.
- 4-** Fazer uma avaliação crítica da frequência dos erros inatos do metabolismo (EIM) em HFNI identificada na amostra e a referida na literatura.
- 5-** Propor a redefinição do protocolo de investigação local a ser utilizado de rotina na assistência dos casos de HFNI.





### **3- REVISÃO DA LITERATURA/ ANTECEDENTES LOCAIS**



### 3.1- Definição

Não existe uma única definição para HF na literatura, podendo-se identificar critérios mais e menos restritos. Definições comumente utilizadas são:

- 1) edema generalizado do subcutâneo com ou sem efusão cavitária<sup>(1-3)</sup>;
- 2) edema generalizado do subcutâneo e pelo menos uma efusão cavitária<sup>(4-6)</sup>;
- 3) duas efusões cavitárias ou uma efusão cavitária e edema generalizado do subcutâneo<sup>(7-10)</sup>. Alguns autores incluíram nos critérios de definição a presença de polidrâmnio e de edema placentário<sup>(11,12)</sup>, quantificando tanto a espessura da placenta (>6cm)<sup>(13)</sup>, quanto o edema de subcutâneo (>5mm)<sup>(12,13)</sup>.

### 3.2- Histórico

Segundo Ballantyne<sup>(14)</sup>, os primeiros relatos de HF remontam ao século XVII e registros de hidróticos seguiram-se nos séculos XVIII e XIX, havendo a suposição de que o 1º relato de HF poderia ter sido feito por Hippócrates ao descrever um caso de “*foetus carnosus*”<sup>1</sup>. No ano de 1892, Ballantyne publicou a revisão de 65 casos de HF descritos na literatura até aquele momento, relatando em detalhes dois fetos hidróticos, falecidos, produtos da 9ª e 12ª gestações de uma mulher, que teve recorrência de hidropisia em todos os conceptos a partir da 3ª gravidez. Nesses fetos, foi identificada uma “*general anaemic appearance*”<sup>2</sup> em diversos órgãos examinados. Ballantyne sugeriu pela 1ª vez a ideia de que HF não era uma entidade única, mas sim uma apresentação comum de diferentes condições e propôs uma divisão etiológica, com a definição de dois grupos: hidróticos resultantes de gestação única e provenientes de gestações múltiplas. Para as gestações únicas, subdividiu a causa da hidropisia em fatores paternos, fetais, maternos e materno-fetais, apontando naquela época condições como anemia, cardiopatia, hérnia diafragmática, doença cística renal e infecção congênita, que atualmente são reconhecidamente associadas à HF,

---

<sup>1</sup>feto carnosos

<sup>2</sup>aspecto anêmico geral

como possíveis fatores causais. Em alguns dos casos, foram identificadas células sanguíneas nucleadas em baço e em fígado, que nos anos seguintes foram denominadas eritroblastos. Posteriormente, a combinação de edema generalizado e eritroblastos em excesso em feto ou recém-nascido (RN) ficou conhecida como eritroblastose fetal (EF), englobando também quadros de anemia associada à icterícia<sup>(15)</sup>.

O esclarecimento da patogênese da EF teve início em 1940, quando Landsteiner e Wiener<sup>(16)</sup> registraram, em um experimento, que coelhos que receberam injeção com hemácias do macaco *Rhesus* apresentaram anticorpos no soro capazes de aglutinar hemácias humanas. O antígeno presente na hemácia humana responsável por esse fenômeno passou a ser denominado fator Rh e os indivíduos com esse antígeno foram definidos como sendo fator Rh+ e na ausência dele, fator Rh-. No mesmo ano, Wiener e Peters<sup>(17)</sup> associaram reações transfusionais à presença do fator Rh e em 1941, Levine et al<sup>(18)</sup> publicaram artigo que relacionou definitivamente a presença do fator Rh à ocorrência de EF, a partir da evidência de que mães Rh- encontravam-se imunizadas por fetos Rh+. Assim, caracterizou-se a eritroblastose como uma doença causada pela passagem de anticorpos maternos para a circulação fetal, presentes em mães Rh- previamente sensibilizadas contra o antígeno Rh, resultando em hemólise secundária e anemia em fetos Rh+.

Em 1943, Potter<sup>(15)</sup> retomou a ideia já apresentada por Ballantyne<sup>(14)</sup>, de que a hidropisia não era uma entidade única e chamou atenção para o fato de que muitos hidróticos descritos sob a denominação de EF não preenchiam critérios suficientes para esse diagnóstico, que eram: anemia, aumento de eritroblastos em sangue periférico, eritropoiese em locais não usuais e esplenomegalia. A autora revisou mais de 100 necropsias de RN com o suposto diagnóstico de eritroblastose e confirmou o mesmo em cerca de 50 deles. Do restante da amostra, 17 eram hidróticos e algumas características particulares desse grupo de pacientes, diferindo do grupo anterior, foram identificadas: derrames cavitários maiores surgidos precocemente na vida intrauterina,



hipoplasia de vários órgãos, especialmente dos pulmões, ausência de hepatoesplenomegalia, aumento de eritroblastos circulantes e eritropoiese extramedular; bem como a ocorrência de malformação em alguns, que estava ausente nos casos com EF. Além de aspectos do indivíduo hidrópico, havia diferenças significativas na história materna entre os dois grupos: registro de primigestas, curso favorável nas gestações subsequentes e tipagem materna Rh+ nos casos não-eritroblastose, em contraposição com o registro de múltiparas, recorrência da doença em outras gestações e tipagem materna Rh- nos casos de eritroblastose. Foi definida, portanto, uma divisão para a HF que se tornou clássica: a apresentação decorrente de EF, com um padrão clínico e patológico bastante específico e de origem imunológica - HFI e os demais casos, não associados à eritroblastose - HFNI, embora a denominação imune e não-imune não apareça explicitamente no artigo.

Até então, a maior parte dos casos de HF ocorria por aloimunização relacionada ao fator Rh. Posteriormente, formas de imunização decorrentes de sensibilização a outros antígenos sanguíneos foram descritas<sup>(19)</sup>. A possibilidade de prevenção da aloimunização Rh surgiu em 1950, a partir da ideia de eliminar as hemácias fetais Rh+ da circulação materna antes da sensibilização e geração de anticorpos anti-Rh em mães Rh-. Tal proposta foi concretizada e os resultados foram publicados em 1961, mostrando que células fetais poderiam ser destruídas na circulação materna após administração de imunoglobulina anti-Rh após o parto<sup>(20)</sup>. A partir disso, o uso de imunoglobulina anti-D por gestantes Rh- passou a ser instituída de rotina, com queda progressiva dos casos de HFI e aumento da proporção de HFNI ao longo dos anos, com estimativa de que as causas não-imunes correspondam de 76 a 87% dos casos reconhecidos de HF<sup>(21)</sup>.

### **3.3- Etiologia**

O grupo das HFNI é etiológicamente muito heterogêneo, podendo ser de origem materna, fetal ou placentária<sup>(21)</sup>. Em revisão recente, Bellini et al<sup>(21)</sup> incluíram mais de 5.000 pacientes com HFNI descritos em séries da literatura,

classificaram os casos em 14 grupos etiopatogênicos e estabeleceram a frequência de cada um deles (Tabela 1). Os grupos definidos foram: cardiovascular (malformação, arritmia e miocardiopatia), hematológico (doenças que cursam com perda ou destruição excessiva de hemácias como hemoglobinopatia e distúrbios enzimáticos ou de membrana do eritrócito, aplasia e diseritropoiese), cromossômico, sindrômico (excluídos EIM e anomalias cromossômicas e incluídos quadros dismórficos ou de anomalias congênitas múltiplas), displasia linfática, EIM, infecção congênita (toxoplasmose, rubéola, sífilis, infecção por citomegalovírus (CMV) e parvovírus B19, entre outras), anomalia torácica (doenças que prejudicam o retorno venoso ou o fluxo linfático como malformação adenomatóide cística pulmonar, sequestro extrapulmonar, tumor mediastinal, hérnia diafragmática e condições associadas a tórax muito pequeno, como displasias esqueléticas), malformação de trato urinário (renal e em via excretora), tumor extratorácico (massas abdominais, exceto as de origem renal), transfusão feto-fetal e anomalia em cordão ou placenta (trombose venosa, angiomixoma e corangiomatose), alteração gastrointestinal (atresia intestinal, vôlvulo, ânus imperfurado, peritonite meconial), miscelânea (condições raras e eventualmente descritas associadas à hidropisia) e idiopático.

**Tabela 1-** Classificação etiopatogênica dos casos de HFNI revisados por Bellini et al<sup>(21)</sup>

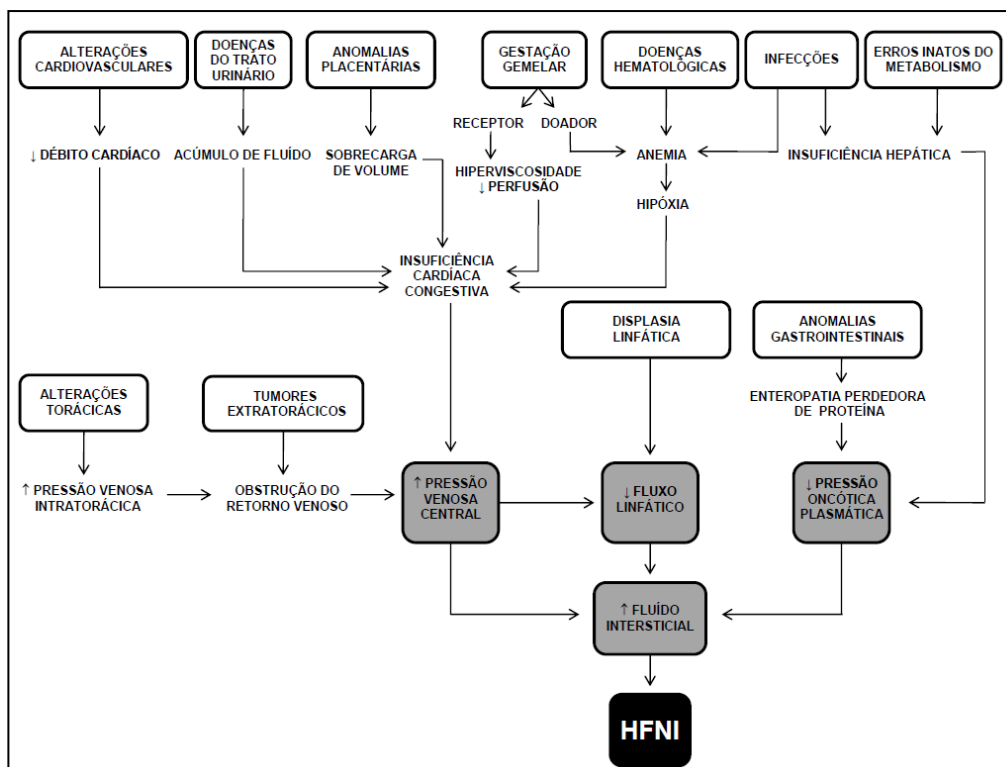
<b>Grupos</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Cardiovascular	1.181	21,7
Hematológico	564	10,4
Cromossômico	727	13,4
Sindrômico	237	4,4
Displasia linfática	310	5,7
Erro inato do metabolismo	60	1,1
Infecção	366	6,7
Anomalia torácica	327	6,0
Malformação de trato urinário	127	2,3
Tumor extratorácico	39	0,7
Transfusão feto-fetal/placenta	304	5,6
Alteração gastrointestinal	29	0,5
Miscelânea	200	3,7
Idiopático	966	17,8
<b>Total</b>	<b>5.437</b>	<b>100,0</b>

Conforme mostrado na tabela 1, as condições mais comuns foram anomalias cardiovasculares (21,7%), seguidas das alterações cromossômicas (13,4%) e hematológicas (10,4%), sendo que em 17,8% dos casos nenhuma etiologia foi identificada, permanecendo como idiopática. Essa revisão é constituída por uma amostra extremamente heterogênea, pois incluiu trabalhos que empregaram diferentes critérios de hidropisia e protocolos de investigação, além de terem sido realizados em períodos, populações e áreas geográficas muito distintas. Exemplo típico de diferenças regionais relacionadas à etiologia da HFNI são as doenças hematológicas, especialmente a alfa-talassemia, que se apresenta predominantemente na Ásia e se configura como uma das principais causas de HFNI nessa região, diferentemente do que é encontrado em populações de outros locais<sup>(22)</sup>.

Para alguns grupos, como os distúrbios metabólicos e linfáticos, há evidências na literatura de que possam estar envolvidos na etiopatogenia da HFNI em uma frequência maior do que a que tem sido atribuída<sup>(1,23,24)</sup>. Os EIM frequentemente associados à HFNI são as doenças de depósito lisossômico (DDL)<sup>(24)</sup> e dentre o grupo das não-lisossômicas, os defeitos congênitos de N-glicosilação têm aparecido como uma causa que deve ser considerada na investigação<sup>(25)</sup>. Burin et al<sup>(23)</sup>, em uma casuística brasileira submetida a um protocolo de estudo direcionado para investigação de DDL em HFNI, identificaram doença metabólica em 15% dos casos. Quanto aos linfáticos, Bellini et al<sup>(1)</sup> registraram aumento de 20% na proporção de anomalias linfáticas detectadas nos hidrópicos de causa não-imune após aplicação de protocolo específico para detecção de alteração linfática através de imuno-histoquímica.

### **3.4- Patogênese**

A base fisiopatogênica da HFNI é o desequilíbrio na regulação do movimento de fluido entre os espaços vascular e o intersticial, resultando em aumento do fluido intersticial, que pode ocorrer por redução da pressão oncótica plasmática, aumento da pressão venosa central ou redução do fluxo linfático<sup>(26)</sup>. O feto é especialmente susceptível ao acúmulo de líquido no espaço extravascular por possuir permeabilidade capilar aumentada, interstício altamente complacente e um sistema de retorno linfático altamente sensível a variações da pressão venosa central<sup>(27)</sup>. Um resumo das principais condições associadas à HFNI e os respectivos mecanismos supostamente envolvidos na patogênese da hidropisia encontram-se esquematizados na figura 1 - adaptado de Bellini e Hennekam<sup>(26)</sup>.



**Figura 1-** Principais mecanismos fisiopatogênicos relacionados às diferentes causas de HFNI - adaptado de Bellini e Hennekam<sup>(26)</sup>

Conforme ilustrado na figura 1, algumas condições têm correlação com determinados mecanismos fisiopatogênicos e uma mesma doença pode causar hidropisia por mais de um mecanismo. No caso das anomalias cromossômicas e dos quadros sindrômicos, não representados na figura por serem grupos extremamente heterogêneos, a HF pode ser decorrente de malformação cardíaca, anomalia em trato urinário, gastrointestinal, alterações hematológicas, displasia linfática e alterações torácicas, a depender da condição de base.

### 3.5- Epidemiologia

A prevalência de HFNI descrita na literatura é extremamente variável, oscilando entre 1,4:10.000<sup>(28)</sup> e 27,7:10.000<sup>(22)</sup> nascimentos. Tal diferença se mantém quando se estuda somente os nativos (NV) - 0,8:10.000<sup>(29)</sup> a 28:10.000 nascidos vivos<sup>(30)</sup>, havendo poucos dados sobre natimortos (NM) - 60,6:10.000<sup>(31)</sup>.

### 3.6- Diagnóstico

A detecção da HF, bem como da condição de base pode ser feita no período pré-natal ou após o nascimento<sup>(32)</sup>. Durante a gestação, o diagnóstico de HF é obtido por meio da ultrassonografia, que pode identificar tanto o edema de subcutâneo, quanto as efusões cavitárias. O registro da HFNI pela ultrassonografia pode ocorrer em diferentes períodos da gestação, às vezes sendo observada já no 1º trimestre, época em que se associa frequentemente ao aumento da translucência nucal (93,3% dos casos) e às aneuploidias (47,4%)<sup>(33)</sup>. Quando a identificação da HFNI é feita na 2ª metade da gravidez, outras etiologias como alterações cardiovasculares, causas infecciosas, hematológicas ou torácicas aparecem em maior frequência em detrimento da etiologia cromossômica, cuja proporção diminui, chegando a 19% dos casos<sup>(5)</sup>.

Além dos sinais de hidropisia, a ecografia pré-natal pode detectar polidrâmnio e placentomegalia, além de contribuir para a definição etiopatogênica da HFNI, uma vez que é possível identificar alteração estrutural fetal, placentária e de cordão umbilical por meio desse exame<sup>(10)</sup>. A complementação da avaliação com técnica de doppler possibilita estimar parâmetros que se correlacionam com determinadas etiologias ou mecanismos de HFNI. Por exemplo, a medida do pico da velocidade sistólica em artéria cerebral média fetal (PVS-ACM), quando alterada, é um achado indireto de anemia fetal e pode estar presente na aloimunização e nas HFNI que cursam com anemia intraútero, como infecção por parvovírus B19, alfa-talassemia e hemorragia fetal<sup>(34,35)</sup>. Por outro lado, alteração

da velocidade das ondas no ducto venoso do tipo ausência ou fluxo reverso durante a contração atrial é um indício de cardiopatia fetal<sup>(35,36)</sup>, cuja presença pode ser avaliada mais detalhadamente por meio de exame específico como o ecocardiograma.

Ainda na gestação, a avaliação da HF inclui história clínica detalhada e realização de exames complementares como cariótipo, pesquisa de infecções congênitas, investigação hematológica e metabólica. O exame de coombs indireto materno serve de triagem para detecção de quadro secundário à aloimunização e quando negativo, exclui HFI<sup>(32)</sup>. Após o parto, a investigação prossegue por meio da avaliação morfológica do RN com documentação fotográfica, realização de radiografia e dos exames complementares necessários<sup>(32)</sup>. O exame anátomo-patológico da placenta e do feto constitui um instrumento importante na identificação etiológica e serve para corroborar os dados do pré-natal e da avaliação clínica, bem como para reconhecer causas não identificadas previamente<sup>(37)</sup>. Em caso de óbito, também é recomendada a coleta de materiais para armazenamento e estudo futuro<sup>(32)</sup>.

### **3.7- Terapia intraútero**

Quanto ao tratamento intraútero da HF, a identificação dos fatores etiopatogênicos envolvidos é fundamental para determinar a possibilidade de instituição de terapia. Os tratamentos disponíveis incluem drogas de ação cardíaca tanto para alterações de ritmo<sup>(38,39)</sup>, quanto para anomalias estruturais<sup>(40,41)</sup>, transfusão de hemácias para tratamento de anemia fetal de causa genética, como ocorre na alfa-talassemia<sup>(42)</sup> e doença de membrana do eritrócito<sup>(43)</sup>, ou secundária à infecção por parvovírus B19<sup>(44)</sup> e à hemorragia feto-materna<sup>(45)</sup>; derivação tóraco-amniótica das efusões pleural<sup>(46,47)</sup> e pericárdica<sup>(48)</sup>; drenagem e/ou pleurodese na vigência de quilotórax<sup>(47)</sup>, terapia específica para determinada infecção congênita<sup>(49)</sup>, cirurgia fetal para ressecção de malformação adenomatóide cística pulmonar<sup>(50)</sup>,

teratoma sacrococcígeo<sup>(51)</sup> e pericárdico<sup>(52)</sup>, colocação de cateter intravesical para drenagem de líquido para a cavidade amniótica em caso de obstrução uretral<sup>(53)</sup> e ablação de vasos placentários, quando existe transfusão feto-fetal<sup>(54)</sup>.

### **3.8- Complicações maternas**

Além do comprometimento fetal, a hidropisia pode afetar o curso da gestação, predispondo a trabalho de parto prematuro e contribuindo para o aparecimento de complicações maternas<sup>(19)</sup>. A condição materna classicamente associada à HF foi descrita por Ballantyne<sup>(14)</sup> em 1892 e recebe diferentes nomes - síndrome de Ballantyne ou em espelho ou toxemia gravídica, entre outros. Esse autor identificou a coexistência de feto hidrópico e edema em gestante, de modo que o edema materno espelhava o edema fetal. Além do edema, a grávida pode apresentar hipertensão arterial, anemia, hemodiluição, proteinúria, elevação de ácido úrico, creatinina e enzimas hepáticas, oligúria, cefaleia e distúrbios visuais, dentre outros sinais e sintomas<sup>(55)</sup>. A síndrome de Ballantyne não é específica de nenhuma etiologia de hidropisia e pode ser identificada em casos imunes, alterações estruturais, infecções, arritmias cardíacas e de transfusão feto-fetal. A patogênese do quadro não é completamente conhecida e a resolução costuma ocorrer em poucos dias após regressão da HF ou interrupção da gestação<sup>(55)</sup>. Além da síndrome em espelho, outras complicações maternas, como trauma no parto, cisto teca-luteínico, retenção placentária e hemorragia pós-parto são associadas à HF<sup>(19)</sup>.

### **3.9- História natural na gestação**

A determinação da história natural da HF durante a gestação é dificultada em função da interrupção da gestação em muitos casos, prejudicando a estimativa da real mortalidade. Estudo recente com mais de 200 casos, que incluiu NV e NM e excluiu interrupções de gravidez, identificou respectivamente 57% e



63% de mortalidade perinatal e no 1º ano de vida<sup>(4)</sup>. Quando são considerados somente os NV, há considerável variabilidade entre os estudos quanto à mortalidade, com valores entre 43% e 81%<sup>(5)</sup>. Esse tipo de diferença também pode ser observada em artigos que incluíram casos de interrupção da gestação. Nesse contexto, a mortalidade relatada foi de 81% no total, variando de 55% a 98% de acordo com os diferentes artigos considerados<sup>(8)</sup>. Alguns grupos etiológicos, em especial as cromossomopatias, contribuem para a alta mortalidade já no período intrauterino, principalmente no 2º trimestre da gravidez<sup>(8)</sup>.

Enquanto a alta mortalidade relacionada à HF é frequentemente ressaltada, a possibilidade de resolução espontânea da condição durante a gestação é mencionada esporadicamente em séries de hidróticos<sup>(22,56,57)</sup> ou em relatos de casos isolados<sup>(58-60)</sup> e aparece associada a diferentes grupos diagnósticos, incluindo cromossomopatia e cardiopatia<sup>(56)</sup>, infecção por parvovírus B19<sup>(60)</sup>, malformação adenomatóide cística pulmonar<sup>(59)</sup>, síndrome de Noonan<sup>(58)</sup> e casos idiopáticos<sup>(22,56,57)</sup>.

### **3.10- Fatores prognósticos**

Para HFNI, há relatos de diferentes fatores associados a prognóstico. Abrams et al<sup>(61)</sup>, em trabalho que incluiu apenas NV, notaram que o prognóstico dependeu da causa da hidropisia e que a mortalidade foi maior em RN com anomalias congênitas múltiplas (57,7%) e menor em quadro secundário a quilotórax congênito (5,9%). O óbito também foi associado a outras variáveis, como menor idade gestacional, Apgar no 5º minuto mais baixo e maior necessidade de medidas de suporte no 1º dia de vida. Resultados similares foram descritos por Huang et al<sup>(12)</sup>, com registro de melhor prognóstico em crianças com alteração linfática, idade gestacional superior a 34 semanas, além de redução da concentração de albumina, e por Simpson et al<sup>(62)</sup>, que demonstraram forte correlação entre prognóstico e Apgar baixo no 1º e 5º minuto de vida. A presença de derrames cavitários foi associada à menor sobrevida por Nakayama et al<sup>(63)</sup>

e por Wafelman et al<sup>(64)</sup>, que encontraram maior mortalidade na presença de derrame pleural e de dois ou mais derrames cavitários, respectivamente.

### **3.11- Antecedentes locais**

No ano de 1987, o Hospital da Mulher Prof Dr José Aristodemo Pinotti - CAISM, maternidade de referência na região, passou a integrar a rede ECLAMC. A coordenação dessa colaboração CAISM-ECLAMC sempre esteve a cargo do ProGePe, que além de colaborar com o ECLAMC, estruturou a assistência e pesquisa dos defeitos congênitos no CAISM e organizou um banco de dados local referente aos mesmos. Seguindo a nomenclatura do ECLAMC e para efeitos de avaliação epidemiológica, todos os NV de qualquer peso e NM acima de 500g com anomalia congênita são registrados nesse banco de dados, cujo denominador é o total de nascimentos local (NV e NM). De acordo também com as normas do ECLAMC, para cada malformado e o respectivo controle, aplicável somente para os NV (1º NV do mesmo sexo e não malformado que nasceu após o caso), há o preenchimento de uma ficha com os dados clínicos e familiares de interesse - ficha ECLAMC. Por decisão local, todo RN com HFNI foi incluído no banco de dados dos malformados ao longo dos anos e a definição de HF foi presença de edema generalizado do subcutâneo.

A partir de 1993, além de avaliar NV e NM malformados no CAISM, o ProGePe iniciou atividade ambulatorial dentro do hospital para atendimento dos pacientes e orientação das famílias e desde setembro de 1999, passou a avaliar sistematicamente todos os óbitos no Laboratório de Dismorfologia Perinatal, incluindo abortos e óbitos neonatais precoces.

Em virtude da organização do Serviço de Medicina Fetal no CAISM na década de 90, o início da investigação dos casos de HF passou a ocorrer frequentemente durante o pré-natal, prosseguindo após o parto por meio da atuação do ProGePe em conjunto com o Serviço de Neonatologia e de Anatomia

Patológica. No entanto, essa investigação pré-natal, que incluía exames maternos, pesquisa de algumas infecções congênitas, avaliação morfológica do feto através de ultrassonografia e ecocardiograma, além de cariótipo, não abrangia determinadas causas de HFNI, como os EIM.





## **4- CASUÍSTICA E MÉTODOS**



Este é um estudo prospectivo e descritivo de uma série de casos de HFNI realizado no período de 2010 a 2012. Para este estudo, todos os casos de HFNI encaminhados para avaliação no ProGePe durante o referido período foram incluídos independentemente da época do diagnóstico da hidropisia (pré-natal ou após o nascimento), peso, idade gestacional, vitalidade e local de nascimento do hidrópico.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição (nº 874/10) e todos os indivíduos responsáveis foram orientados quanto à investigação proposta, tendo assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Para efeito de inclusão, visto que não existe uma única definição de HF, foram adotados os seguintes critérios:

- 1-** Presença de edema generalizado de subcutâneo com ou sem derrame cavitário ou;
- 2-** Presença de dois ou mais derrames cavitários (efusão pleural, pericárdica e ascite) na ausência de edema generalizado de subcutâneo.

A identificação dos achados de HF foi obtida a partir de ultrassonografia e ecocardiograma pré e pós-natal, exame físico e necropsia.

Mesmo preenchendo os critérios acima, alguns casos foram excluídos. Abaixo, estão listadas as situações utilizadas como critérios de exclusão:

- 1-** HFI, definida a partir de coombs indireto materno positivo e coombs direto do hidrópico positivo. Excluídos também casos em que a etiologia imune não pôde ser adequadamente avaliada - coombs indireto materno positivo e coombs direto do hidrópico não realizado.
- 2-** Registro de derrame cavitário único pelos exames complementares realizados em casos em que havia um ou mais derrames cavitários evidenciados somente por necropsia ou por ultrassonografia do pré-natal feita com o feto já morto,

sem evidência de hidropisia em exame realizado com feto vivo. Essa restrição levou em conta o fato de que efusões cavitárias podem estar presentes após o óbito, secundariamente ao processo de maceração, simulando um quadro de HF<sup>(65)</sup>.

- 3- HF detectada por ultrassonografia pré-natal em serviço externo, porém não confirmada no serviço local.
- 4- HFNI que evoluiu precocemente para óbito intraútero com investigação incompleta e ausência de alteração que justificasse a hidropisia nos exames que puderam ser feitos na gestação e após o parto. Esses casos foram eliminados da casuística final.

A identificação e a avaliação inicial dos casos ocorreram nos seguintes momentos e locais:

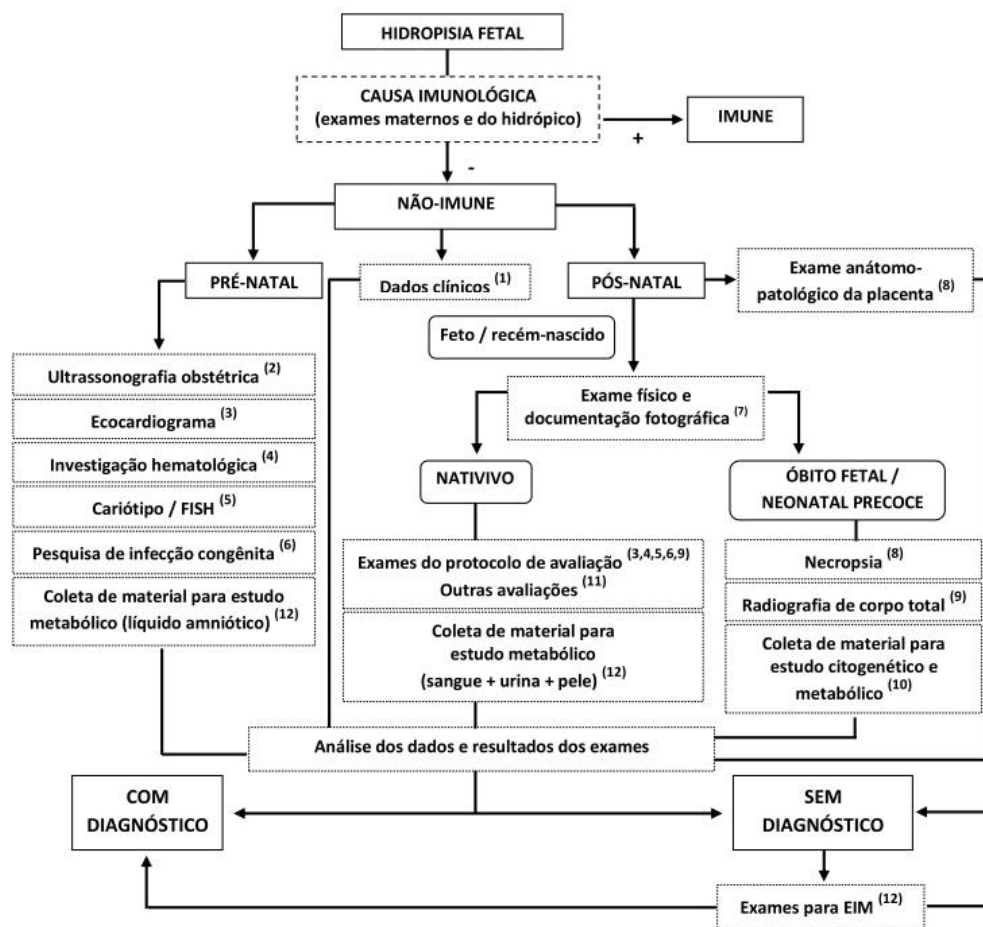
**Pré-natal:** casos de HFNI que foram encaminhados inicialmente ao Ambulatório de Medicina Fetal e direcionados posteriormente ao Ambulatório de Genética Perinatal;

**Pós-natal:** casos de HFNI identificados pelos pediatras em NV e que foram avaliados nas enfermarias de Neonatologia do CAISM e NM ou óbitos neonatais muito precoces examinados no Laboratório de Dismorfologia Perinatal do CAISM.

A avaliação inicial dos casos foi realizada pelos médicos do ProGePe, incluindo a pesquisadora responsável, que posteriormente realizou a coleta dos dados por meio de revisão de prontuário médico e de ficha clínica que é usada rotineiramente em projetos de pesquisa do ProGePe (Anexo 2) e analisou cada caso individualmente. Os dados de interesse foram extraídos e inseridos em uma planilha. Para os NV que sobreviveram, foi proposto seguimento no Ambulatório de Genética Perinatal, independentemente do diagnóstico da HFNI. A orientação dos familiares foi realizada em consulta de aconselhamento genético no ambulatório referido acima.



O protocolo de investigação proposto considerou os grandes grupos etiológicos de HFNI já descritos, combinando os dados da literatura e a realidade do serviço local. Tal protocolo englobou a obtenção de dados de antecedentes materno, paterno, familiar, gestacional e do RN, além da realização de exames no pré-natal e após o nascimento. Os pontos diferenciais em relação à investigação realizada anteriormente foram pesquisa de EIM por meio de exames bioquímicos específicos e complementação do estudo citogenético com a técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), quando o cariótipo convencional não foi possível. O protocolo proposto encontra-se representado na figura 2.



**Figura 2-** Fluxograma com o resumo do protocolo de investigação etiológica proposto no trabalho, considerando os diferentes períodos de avaliação e a vitalidade do hidrópico

A investigação, tanto no pré-natal quanto no pós-natal, foi iniciada pela pesquisa das causas mais comuns de HFNI: anomalias cromossômicas, malformações, especialmente as cardiopatias e infecções congênitas. Na medida em que os exames foram negativos, ampliou-se a investigação diagnóstica de acordo com as evidências de cada caso e com a disponibilidade de material. Nesse contexto, a investigação metabólica passou a ser realizada de modo sistemático na situação em que a avaliação inicial não evidenciou a causa da HF. Diante de uma hipótese diagnóstica que orientou exame específico, o mesmo foi realizado prioritariamente.

A investigação proposta levou em consideração as seguintes avaliações:

### **1- Dados clínicos**

- Antecedentes familiares: idade paterna e materna, consanguinidade parental e recorrência de HF ou de doença possivelmente relacionada a ela.
- Dado materno, parto: número absoluto de gestações da mãe independentemente do produto final e do tipo de parto.
- Dados do paciente hidrópico (concepto abortado ou RN): sexo, idade gestacional, peso, relação do peso com a idade gestacional, vitalidade ao nascimento, Apgar do 1º e 5º minutos de vida, vitalidade na alta, seguimento, óbito pré-natal e pós-natal.

Para a determinação do sexo foram consideradas as informações resultantes da inspeção da genitália externa, resultado de cariótipo e exame anátomo-patológico.

A idade gestacional foi definida pelo Capurro ou Ballard nos NV ou estimada pela ecografia pré-natal, data da última menstruação e dados da necropsia em caso de NV e aborto. Nos casos de óbito, quando as idades obtidas diferiram em mais de uma semana de acordo com o método utilizado,

foi considerada preferencialmente a idade gestacional definida a partir de ultrassonografia pré-natal precoce. As idades foram divididas em três categorias: inferior a 20 semanas, de 20 a 36 semanas e superior a 36 semanas.

Os valores de referência para a determinação da relação entre peso e idade gestacional foram extraídos de Guihard-Costa et al<sup>(66)</sup> para os casos de óbito e de Alexander et al<sup>(67)</sup> para os NV, de acordo com os critérios adotados pelo Serviço de Anatomia Patológica e de Neonatologia, respectivamente. Foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) os casos com peso inferior ao percentil 10, adequados (AIG) com peso entre o percentil 10-90, e grandes (GIG) quando o peso foi acima do percentil 90.

Quanto à vitalidade ao nascimento, o critério adotado para aborto foi feto com menos de 20 semanas de idade gestacional e, embora o parâmetro de peso também possa ser empregado para a definição de aborto (feto com peso inferior a 500g), o mesmo não foi escolhido em virtude da possível superestimativa de peso em função do acúmulo de líquido que ocorre nos hidróticos ou da subestimativa decorrente de maceração, que ocasiona redução de conteúdo líquido e tecidual intraútero após óbito prolongado. Dentre os óbitos fetais, estiveram os casos considerados sem prognóstico de acordo com os critérios adotados pelo Serviço de Medicina Fetal do CAISM e que foram encaminhados para a interrupção legal da gestação por opção dos pais.

## **2- Ultrassonografia obstétrica**

Foram considerados os exames realizados no setor de ultrassonografia do CAISM e executados por profissionais ligados ao Serviço de Medicina Fetal e/ou Obstetrícia do Serviço. A avaliação ultrassonográfica incluiu a detecção de alterações morfológicas do feto, anomalias de cordão e de placenta, além da observação do volume de líquido amniótico e dos sinais de hidropisia. Em relação à HF, foram avaliadas identificação, resolução espontânea e descrição de derrame cavitário isolado antes da instalação da hidropisia, com registro da idade gestacional em que cada um desses eventos ocorreu. A triagem de anemia fetal foi realizada pela técnica de doppler com a medida do PVS-ACM.

### **3- Ecocardiograma**

Realizado no CAISM por especialista em exame fetal e cardiopediátrico. Foram avaliadas função cardíaca, alterações morfológicas e de ritmo.

### **4- Pesquisa hematológica**

Durante o pré-natal, a triagem de anemia fetal foi feita por ultrassonografia com doppler para avaliação do PVS-ACM. Em caso de suspeita de anemia, a mesma foi avaliada objetivamente por hemograma a partir de sangue fetal obtido por cordocentese. A detecção de alteração em PVS-ACM foi feita de acordo com Mari et al<sup>(68)</sup>, enquanto a determinação de anemia fetal foi obtida a partir dos valores de referência de hemoglobina fetal em diferentes idades gestacionais conforme estabelecido por Nicolaidis et al<sup>(69)</sup>. Para os NV, a pesquisa de hemoglobina Bart para investigação de alfa-talassemia ( $\alpha^0/\alpha^0$ ) foi realizada através da eletroforese de hemoglobina, feita usualmente no teste de triagem neonatal. Na presença de anemia significativa sem causa identificada, a investigação foi conduzida pela equipe de médicos do Serviço de Neonatologia.

### **5- Estudo citogenético**

Durante o pré-natal, foi realizado cariótipo a partir de material obtido por biópsia de vilo, amniocentese ou cordocentese de acordo com a idade gestacional e com os critérios utilizados pelo Serviço de Medicina Fetal. Após o nascimento, o exame foi feito em sangue periférico nos NV. Em caso de óbito fetal, quando não houve sangue disponível, foi realizada coleta de material para tentativa de exame a partir de leucócitos obtidos por punção de derrames cavitários ou biópsia de pele para cariótipo a partir de fibroblasto. Quando o cariótipo não foi possível por falta de crescimento celular e havia material apropriado, diferentemente do que se fazia antes do projeto, ampliou-se a investigação por exame de FISH para pesquisa de anomalias numéricas envolvendo os cromossomos X, Y, 13 e 21 em núcleos interfásicos. A pesquisa de alteração numérica do cromossomo 18, ainda que indicada na avaliação de casos de HFNI, não pôde ser realizada por limitação

técnica. O exame de FISH foi realizado utilizando sondas centroméricas (Cytocell aquarius – LPA 001<sup>®</sup>) e cada cromossomo estudado foi marcado com fluorescência específica, de modo a ser identificado separadamente.

## **6- Pesquisa de infecção congênita**

Feita no pré-natal através de sorologia materna para pesquisa de sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovirose. A investigação de parvovírus B19 foi realizada por meio da detecção do vírus através da reação em cadeia da polimerase (PCR) em sangue fetal, sendo pesquisada somente em caso de anemia fetal. Em caso de sorologia materna sugestiva de infecção recente, foi realizada confirmação da mesma por exames em líquido amniótico ou sangue de cordão no pré-natal. Após o parto, quando não havia determinada sorologia materna, ou a mesma era inconclusiva ou sugestiva de possível infecção congênita, as sorologias necessárias foram realizadas em sangue periférico do RN e as pesquisas de CMV e parvovírus B19 foram feitas pela técnica de PCR em urina e sangue, respectivamente.

## **7- Exame físico e documentação fotográfica**

Incluíram medidas antropométricas, exame físico geral e dismorfológico e registro fotográfico com imagens de corpo inteiro e detalhe de qualquer anomalia identificada.

## **8- Necropsia e anátomo-patológico da placenta**

Exames feitos segundo protocolo do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp. A realização incluiu fixação do material em formol, estudo de macroscopia, microscopia óptica com material corado com hematoxilina-eosina e microscopia eletrônica, quando necessário. O peso da placenta foi obtido após a retirada de cordão e de membranas e fixação do material em formol. A determinação de placentomegalia, definida como peso da placenta acima do percentil 90, baseou-se nos valores de referência descritos em Krauset al<sup>(70)</sup>.

## **9- Radiografia**

Foram realizadas radiografias do corpo todo em incidência ântero-posterior, incluindo detalhe de mãos e pés, bem como de coluna em perfil.

## **10- Coleta de material nos NM e abortos**

Quando não havia diagnóstico estabelecido e/ou não existia material disponível colhido previamente para avaliar etiologia cromossômica e metabólica, foi obtido material por punção intracardiaca ou biópsia de pele para realização de cariótipo, ensaios enzimáticos e extração de DNA. Para alguns casos de óbito fetal intraútero, a coleta de material foi prejudicada em função da maceração avançada.

## **11- Outras avaliações**

Incluíram exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, neuroimagem (ultrassonografia e eventualmente tomografia computadorizada), estudo de vias urinárias e análise dos derrames cavitários, além de exames gerais e avaliação do RN por outras especialidades de acordo com a necessidade de cada caso. Foi proposto estudo molecular para alguns casos no contexto da investigação diagnóstica ou nas situações em que o diagnóstico já estava estabelecido, com o objetivo de refinar a avaliação do caso.

## **12- Exames para EIM**

Quando a amniocentese foi realizada na gravidez, a investigação metabólica foi feita por meio de ensaios enzimáticos em sobrenadante e em células cultivadas de líquido amniótico. Foi avaliada a atividade das enzimas alfa-manosidase, hexosaminidase total, beta-glicuronidase e quitotriosidase em sobrenadante do líquido e das enzimas alfa-iduronidase, galactose-6-sulfato sulfatase, beta-glicuronidase, beta-galactosidase, neuraminidase, beta-glicosidase e esfingomielinase em amniócitos. Com isso, foram pesquisadas as seguintes doenças: mucopolissacaríoses (MPS) tipo I, IVA e VII; mucopolidose tipo II,

deficiência múltipla de sulfatases, gangliosidose GM1, sialidose, galactosialidose, doença de Gaucher e Niemann-Pick tipo A. Com amostras colhidas no pós-natal, foram pesquisadas doenças adicionais, como defeitos congênitos de N-glicosilação e doença do ácido siálico. As amostras utilizadas para os exames após o nascimento foram leucócitos, plasma e eventualmente fibroblastos para os ensaios enzimáticos, soro para focalização isoelétrica de transferrina e urina para cromatografia de glicosaminoglicanos, oligo/sialiloligosacarídeos e dosagem de glicosaminoglicanos e do ácido siálico. A escolha das doenças acima descritas levou em consideração as condições metabólicas frequentemente associadas à HFNI<sup>(23,24)</sup>.

Dos exames descritos acima, a maioria deles foi realizada no CAISM ou no Hospital de Clínicas da Unicamp. Os testes específicos para pesquisa dos EIM foram feitos no Laboratório de Erros Inatos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a partir de um trabalho colaborativo entre o ProGePe e a equipe do programa de EIM do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Os testes moleculares foram realizados por meio de colaboração com laboratórios de outros serviços.

Para a análise dos dados, as variáveis selecionadas de cada caso foram:

- diagnóstico clínico-etiológico ou patogênico segundo classificação proposta por Bellini et al<sup>(21)</sup>;
- consanguinidade parental: ausente ou presente e grau de parentesco;
- recorrência de HF ou de doença possivelmente relacionada a ela: não ou sim, especificação da doença;
- peso da placenta em gramas, ajustado para a idade gestacional: presença ou não de placentomegalia;
- sexo: masculino, feminino ou ambíguo;
- idade gestacional: em semanas;

- relação do peso com a idade gestacional: PIG, AIG ou GIG;
- Apgar: nota conferida no 1º e 5º minuto de vida;
- vitalidade: NV, NM e aborto, com especificação do óbito - espontâneo ou induzido;
- mortalidade: pré-natal e pós-natal.

As informações referentes às variáveis selecionadas foram digitadas em planilha usando o software Excell<sup>TM</sup> 2010. As variáveis selecionadas foram quantificadas de modo a obter a frequência, mediana e média, quando aplicável.

A partir do número de casos identificados, foi realizado o cálculo da prevalência de HFNI entre os RN no CAISM. Para isso, foram desconsiderados os casos que nasceram fora do CAISM e os que resultaram em aborto, pois uma parte dos abortos ocorre precocemente na gestação e não se conhece o total de abortos na população de referência. O denominador foi composto pelo total de NV e NM nascidos no CAISM no período de estudo e o cálculo do intervalo de confiança (IC) foi realizado de acordo com a distribuição de Poisson<sup>(71)</sup>.

Para identificar a capacidade diagnóstica do novo protocolo de investigação de HFNI, a presente casuística foi comparada com outras séries de casos de HFNI, sendo elas:

- Casuística retrospectiva do ProGePe no período de 1987 a 2009. A mesma foi obtida a partir do levantamento dos casos de HFNI nascidos no CAISM e registrados no banco de dados do ECLAMC. Foi realizada revisão da ficha ECLAMC, ficha ProGePe e prontuário médico de cada um dos casos identificados. As variáveis selecionadas da casuística retrospectiva foram: número de casos de HFNI e diagnósticos clínico-etiológicos ou patogênicos seguindo a mesma classificação utilizada no trabalho prospectivo;



- Séries de casos de HFNI publicadas na literatura. Foram revisados os trabalhos que fizeram parte da última e mais extensa revisão de casuísticas de HFNI<sup>(21)</sup> e realizada atualização de séries publicadas após o período incluído nessa revisão (1º de janeiro de 2008 a 31 de julho de 2012). Os critérios adotados para a seleção dos trabalhos foram semelhantes aos definidos por Bellini et al<sup>(21)</sup>:
  - número de casos de HFNI descritos (10 ou mais);
  - identificação da etiologia de HFNI como um dos objetivos do estudo;
  - descrição detalhada dos resultados de modo a possibilitar a classificação dos casos nos diferentes grupos diagnósticos.

Diferentemente de Bellini et al<sup>(21)</sup>, foram considerados somente os artigos publicados em inglês, português e espanhol e a busca também incluiu pesquisa no banco de dados LILACS, além do PubMed. Foram eliminados os artigos cujo acesso não foi possível por meio eletrônico, rede de bibliotecas da Unicamp ou Programa de Comutação Bibliográfica - COMUT.

Para a comparação entre a casuística do presente estudo e os artigos selecionados para revisão, foram analisadas as seguintes características dos trabalhos:

- população estudada: casuística de pré-natal, NV e óbitos pré ou pós-natal;
- presença de viés de seleção causado pela exclusão de determinado diagnóstico ou condição fetal;
- estudo realizado a partir do pré-natal com exclusão de fetos de determinadas idades gestacionais;
- protocolo de investigação utilizado e evidência de avaliação de EIM por exames bioquímicos ou por outro método.

Para a análise da frequência dos EIM em HFNI relatada na literatura e a registrada nesse estudo, foram identificados todos os casos de doença metabólica descritos nos trabalhos selecionados para a revisão e realizada pesquisa adicional de estudos direcionados especificamente para o diagnóstico de EIM em amostras de hidróticos de causa não-imune.

Para comparação de frequências, foram usados o teste de chi-quadrado e o teste exato de Fischer, de acordo com o tamanho da amostra e as frequências esperadas. A comparação de variável categórica (Apgar dos NV que sobreviveram e dos que faleceram no período neonatal) foi obtida pelo teste de Mann-Whitney. Os testes foram realizados no programa EpiInfo™ 7 e o resultado foi considerado estatisticamente significativo quando o valor de p foi inferior a 0,05.



## **5- RESULTADOS**



## 5.1- Prevalência e variáveis

No período de 2010-2012, foram registrados 53 casos de HFNI no ProGePe. Seis deles nasceram em outro serviço e, dos que nasceram no CAISM, dez foram classificados como abortos e 37 como RN, sendo 20 NV e 17 NM. Durante o estudo, foram registrados 6.129 nascimentos no hospital, resultando numa prevalência hospitalar de HFNI de 60:10.000 nascimentos (IC: 45-89:10.000). Considerando que no período nasceram 5.949 NV e 180 NM, a frequência de HFNI entre NV e NM foi respectivamente de 0,3% e 9,4% ( $p < 0,05$ ).

Dos 53 casos, quatro foram excluídos porque faleceram precocemente na gestação e tiveram investigação muito incompleta. Dos 49 casos devidamente avaliados, foi possível identificar diagnóstico clínico-etiológico ou patogênico em 46, enquanto três permaneceram como idiopáticos (6,1%).

Os casos foram distribuídos nos 14 grupos diagnósticos de acordo com a classificação sugerida por Bellini et al<sup>(21)</sup>, com predomínio das anomalias cromossômicas (34,7%), seguidas pelos grupos de quadros sindrômicos (16,4%), anomalias cardiovasculares e infecções (8,2% cada um). Os EIM totalizaram 6,1% dos casos, proporção idêntica a das anomalias linfáticas e torácicas. Os demais grupos foram responsáveis por menos de 5% dos casos cada um. Não houve registro de alterações hematológicas, gastrointestinais e de tumores extratorácicos (Tabela 2).

**Tabela 2-** Distribuição dos casos de HFNI no período de 2010 - 2012 segundo classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al<sup>(21)</sup>

<b>Grupos</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>	<b>Condições [N]</b>
Cardiovascular	4	8,2	Anomalia de Ebstein + arritmia [1] Síndrome do coração esquerdo hipoplásico [1] Tronco arterial comum [1] Tumor de origem vascular [1]
Hematológico	0	0	-
Cromossômico	17	34,7	Monossomia X [11]* Trissomia 21 [3] Trissomia 18 [1] Trissomia 13 [1] Isocromossomo 18q [1]
Sindrômico	8	16,4	Beckwith-Wiedemann [1] Ivemark [1] Meckel-Gruber [1] Pterígio Múltiplo Letal [1] Anomalias congênitas - causa indefinida [4]
Displasia linfática	3	6,1	Higroma cístico [2] Linfedema congênito [1]
Erro inato do metabolismo	3	6,1	Gangliosidose GM1 [2] Doença de depósito lisossômico - não especificada [1]
Infecção	4	8,2	CMV [1] Parvovírus B19 [1] Sífilis [1] Toxoplasmose [1]
Anomalia torácica	3	6,1	Acondrogênese tipo II [1] Condrodisplasia punctata - Conradi-Hünemann [1] Teratoma [1]
Malformação de trato urinário	1	2,0	Displasia renal policística
Tumor extratorácico	0	0	-
Transfusão feto-fetal/placenta	2	4,1	Acárdico [1] Receptor [1]
Alteração gastrointestinal	0	0	-
Miscelânea	1	2,0	Hemossiderose hepática de causa não especificada
Idiopático	3	6,1	
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	

\*11 casos: nove confirmados por estudo citogenético (oito por cariótipo e um por FISH); dois com diagnóstico anátomo-clínico, sem estudo citogenético. [N]: número de casos

Considerando os critérios adotados para HF, foram identificados cinco casos (10,2%) com duas ou mais efusões cavitárias, sem edema - monossomia X (caso 12), higroma cístico (caso 14), síndrome de Beckwith-Wiedemann (caso 23), teratoma torácico (caso 26) e idiopático (caso 32); seis casos (12,3%) com edema de subcutâneo generalizado, sem derrames - condrodysplasia punctata do tipo Conradi-Hünnerman (caso 4), trissomia 21 (caso 9), acondrogênese tipo II (caso 13), transfusão feto-fetal (caso 21), higroma cístico (caso 34) e síndrome de Pterígio Múltiplo Letal (caso 44) e 38 casos (77,5%) com edema generalizado e pelo menos uma efusão cavitária - demais diagnósticos.

Quanto à vitalidade ao nascimento, 23 foram NV (47%), 16 NM (32,6%), seis abortos espontâneos (12,2%). Em quatro casos, o óbito foi decorrente da interrupção legal da gestação (8,2%).

Em relação ao sexo, foram identificados 28 hidróticos do sexo feminino (57%) e 21 do masculino (43%). A média da idade gestacional ao nascimento foi de 28,5 semanas (mediana: 30 semanas), havendo sete fetos com idade inferior a 20 semanas (14,3%); 36 entre 20 e 36 semanas (73,5%) e seis acima de 37 semanas (12,2%). Entre os NV, a frequência de prematuridade foi de 76% (6/23).

A relação do peso em função da idade gestacional nos 48 casos informativos distribuiu-se da seguinte forma: PIG (nove casos - 18,7%), AIG (31 casos - 64,6%) e GIG (oito casos - 16,7%).

A mortalidade registrada até o período neonatal foi de 73,4% (pré-natal - 26 casos e neonatal - 10 casos). O óbito dos 10 RN que faleceram no período neonatal ocorreu entre o 1º e o 14º dia de vida, com média de 3,4 dias (mediana: um dia e meio), conferindo uma mortalidade neonatal de 43,5%. Dos 13 NV que receberam alta vivos, seis tiveram seguimento após a alta e desses, três evoluíram para óbito posteriormente - caso 4 (um ano de seis meses), caso 5 (um ano e três meses) e caso 7 (33º dia de vida). Os demais NV não foram reavaliados após a alta por perda de seguimento ambulatorial.

A análise da vitalidade entre os diferentes grupos clínico-etiológicos ficou prejudicada pela ausência ou número reduzido de casos em determinados grupos. Considerando especificamente a monossomia X, que foi a condição mais frequente na amostra (22,4% dos casos) e para a qual o óbito durante a gestação aconteceu sempre de modo espontâneo, encontrou-se uma mortalidade de 91%, com o óbito ocorrendo entre a 19<sup>a</sup> e 26<sup>a</sup> semanas, com idade gestacional média de 22,5 semanas (mediana equivalente), sendo registrado apenas um NV.

Para o Apgar, a mediana foi de três no 1<sup>o</sup> minuto e sete no 5<sup>o</sup>. A proporção de casos com Apgar inferior a quatro no 1<sup>o</sup> minuto e a sete no 5<sup>o</sup> minuto foram de 39% e 52,1%, respectivamente. Separando os casos que faleceram daqueles que sobreviveram no período neonatal, a mediana do Apgar dos casos que faleceram foi de um (1<sup>o</sup> minuto) e três (5<sup>o</sup> minuto), enquanto a dos casos que foram de alta vivos foi de seis (1<sup>o</sup> minuto) e nove (5<sup>o</sup> minuto) -  $p < 0,001$ .

Nos antecedentes familiares, observou-se consanguinidade parental em seis casos (12,2%) - três de primos em 1<sup>o</sup> grau (casos 7, 14 e 15), uma de primos em 3<sup>o</sup> grau duplo (caso 38) e duas de grau de parentesco incerto, possivelmente primos em 3<sup>o</sup> grau ou mais distante (casos 6 e 48). Recorrência de HFNI foi relatada apenas no caso 5 (gangliosidose GM1), no qual uma irmã, já falecida, havia apresentado HF sem causa definida pelos exames realizados.

Quanto ao peso da placenta, o mesmo esteve disponível para análise em 37 casos e a frequência observada de placentomegalia foi de 40,5% (15/37). Dos 15 casos com placentomegalia, em nove deles o valor esteve pouco acima do percentil 90 e em seis o peso esteve indiscutivelmente acima do valor máximo (casos 2, 5, 11, 18, 21 e 23), chegando a mais de 1.000g em uma ocasião - caso 23 (síndrome de Beckwith-Wiedemann).

As informações sobre sexo, idade gestacional e vitalidade ao nascimento, peso, relação entre peso e idade gestacional, vitalidade na alta, Apgar, achados de hidropisia e diagnóstico de cada caso encontram-se discriminadas no quadro 1.



**Quadro 1-** Descrição dos casos: dados do recém-nascido ou concepto hidrópico, achados de hidropisia e diagnóstico

Caso nº	Sexo	Idade gestacional (semanas)	Peso (g)	Relação peso-IG	Vitalidade	Apgar	Vitalidade na alta	Achados de HF	Diagnóstico
1	M	36	3165	AIG	NV	8/10	vivo	E, DPer, A	Infecção por CMV
2	M	35	3630	GIG	NV	1/7	óbito	E, DPer, A	DDL não especificada
3	F	33	1535	PIG	NV	2/7	óbito	E, DP, DPer, A	Tronco arterial comum
4	F	39	2145	PIG	NV	6/10	vivo	E	Condrodisplasia Punctata- Conradi-Hünemann
5	F	33	2970	AIG	NV	10/10	vivo	E, DPer, A	Gangliosidose GM1
6	F	26	580	AIG	NM	X	X	E, DP, DPer, A	Anomalias congênicas – causa indefinida
7	F	37	2955	AIG	NV	4/8	vivo	E, DP, A	Anomalias congênicas – causa indefinida
8	F	19	480	GIG	AE	X	X	E, DP, DPer, A	Monossomia X
9	M	17	140	AIG	AE	X	X	E	Trissomia 21
10	F	25	360	PIG	NM	X	X	E, DP, DPer, A	Síndrome de Ivemark
11	M	32	3255	GIG	NV	3/3	óbito	E, A	Tumor de origem vascular
12	F	35	3015	AIG	NV	8/10	vivo	DP, DPer, A	Monossomia X
13	M	32	1715	AIG	NM (I)	X	X	E	Acondrogênese tipo II
14	F	40	3195	AIG	NV	7/9	vivo	DP, A	Higroma cístico
15	F	19	120	PIG	AE	X	X	E, Dcav	Monossomia X
16	M	33	2475	AIG	NV	1/1	óbito	E, DP, A	Trissomia 21
17	F	25	810	AIG	NM	X	X	E, DCav	Monossomia X
18	F	30	1180	AIG	NV	0/0/0/2	vivo	E, DP	Transfusão feto-fetal (receptor)
19	M	32	2470	AIG	NV	0/4	óbito	E, DP, A	Idiopático
20	F	26	920	AIG	NM	X	X	E, DP, A	Monossomia X

Caso nº	Sexo	Idade gestacional (semanas)	Peso (g)	Relação peso-IG	Vitalidade	Apgar	Vitalidade na alta	Achados de HF	Diagnóstico
21	M	21	565	GIG	NM	X	X	E	Transfusão feto-fetal (acárdico)
22	M	32	3480	GIG	NV	1/1	óbito	E, DP, A	Displasia renal policística
23	M	32	2915	AIG	NV	4/8	vivo	DPer, A	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
24	M	39	3320	AIG	NV	8/10	vivo	E, DP, A	Linfedema congênito
25	F	24	920	GIG	NM	X	X	E, DP, DPer, A	Monossomia X
26	M	35	2690	AIG	NV	3/10	vivo	DPer, A	Teratoma intratorácico
27	F	34	1740	PIG	NV	2/5	óbito	E, Per, A	Toxoplasmose
28	F	29	1540	AIG	NM	X	X	E, A	Anomalia de Ebstein + arritmia
29	M	19	105	PIG	AE	X	X	E, DCav	Anomalias congênitas – causa indefinida
30	F	20	305	AIG	NM	X	X	E, DP	Monossomia X
31	F	37	2560	AIG	NV	5/9	vivo	E, DP	Trissomia 21
32	F	32	2990	AIG	NV	2/2/	óbito	DP, A	Idiopático
33	F	23	850	GIG	NM	X	X	E,DP, A	Monossomia X
34	M	16	45	PIG	AE	X	X	E	Higroma cístico
35	F	22	NE	X	NM	X	X	E, A	Monossomia X
36	F	33	1600	AIG	NV	5/7	vivo	E, DP, A	Sífilis
37	M	18	200	AIG	A (I)	X	X	E, DP, DPer, A	Síndrome de Meckel-Gruber
38	M	23	730	AIG	NM	X	X	E, DP, DCav, A	Infecção por parvovírus B19
39	F	26	770	AIG	NM	X	X	E, DP, DPer, A	Monossomia X
40	F	22	510	AIG	NM (I)	X	X	E, DP	Isocromossomo 18q
41	F	21	480	PIG	NM	X	X	E, DP, A	Monossomia X
42	M	22	210	AIG	NM	X	X	E, DP, A	Anomalias congênitas – causa indefinida
43	M	19	175	AIG	AE	X	X	E, DP, DPer	Trissomia 18
44	M	26	890	GIG	NM (I)	X	X	E	Síndrome de Pterígio Múltiplo Letal
45	F	35	3750	AIG	NV	1/2	óbito	E, DP, DPer, A	Coração Esquerdo Hipoplásico

Caso n <sup>o</sup>	Sexo	Idade gestacional (semanas)	Peso (g)	Relação peso-IG	Vitalidade	Apgar	Vitalidade na alta	Achados de HF	Diagnóstico
46	F	36	3200	AIG	NV	1/5	óbito	E, DP	Hemossiderose hepática
47	F	39	3730	AIG	NV	7/8	V	E, DP, A	Gangliosidose GM1
48	F	31	1720	AIG	NM	X	X	E, DP, DPer, A	Idiopático
49	M	30	1245	AIG	NM	X	X	E, DP, A	Trissomia 13

**A:** ascite; **AE:** aborto espontâneo; **A (I):** aborto resultante de interrupção legal da gestação; **AIG:** adequado para a idade gestacional; **DCav:** derrames cavitários não especificados; **DP:** derrame pleural; **DPer:** derrame pericárdico; **E:** edema; **F:** feminino; **GIG:** grande para a idade gestacional; **IG:** idade gestacional; **M:** masculino; **NE:** não especificado; **NM:** natimorto; **NM (I):** natimorto resultante de interrupção legal da gestação; **NV:** nativo; **PIG:** pequeno para a idade gestacional; **X:** não corresponde

## 5.2- Classificação dos casos

Em relação à distribuição dos casos nos grupos diagnósticos descritos na tabela 2, destacam-se as considerações abaixo:

- **Cardiovascular:** inicialmente detectadas intraútero, as alterações cardiovasculares de todos os casos desse grupo foram confirmadas no período pós-natal por ecocardiograma e/ou necropsia, exceto no caso de anomalia de Ebstein acompanhada de arritmia, pois o feto faleceu durante a gestação e a necropsia não foi autorizada pelos pais. Foram excluídas desse grupo as alterações cardíacas presentes nas anomalias cromossômicas e nos quadros sindrômicos.
- **Hematológico:** não foi registrado nenhum caso de alteração hematológica primária. Anemia fetal grave foi detectada no caso de infecção por parvovírus B19 e o mesmo foi classificado no grupo das infecções congênicas.
- **Cromossômico:** o estudo citogenético identificou anomalia cromossômica em 15 casos (14 por cariótipo e um por FISH). Em dois casos com quadro clínico sugestivo de monossomia X, não foi possível realização de estudo citogenético e o diagnóstico baseou-se na identificação de achados considerados

característicos dessa condição - feto do sexo feminino com higroma cístico cervical volumoso, linfedema generalizado e hipoplasia de câmaras cardíacas esquerdas. O resultado do estudo citogenético foi 45,X em todos os casos de monossomia X, todas as trissomias foram de ocorrência esporádica (trissomia livre), havendo um exemplo de trissomia 21 em mosaico - caso 31. No caso de isocromossomo 18q [46,XY,i(18)(q10)], o cariótipo dos pais foi normal.

- **Sindrômico:** os diagnósticos de síndrome de Ivemark, Beckwith-Wiedemann, Meckel-Gruber e Pterígio Múltiplo Letal foram elaborados a partir do conjunto das alterações detectadas.

Segue abaixo descrição dos achados positivos dos casos:

- **Caso 10 (síndrome de Ivemark):** hipossegmentação pulmonar, cardiopatia complexa (ventrículo cardíaco único, comunicação interatrial e valva atrioventricular comum), poliesplenia e rotação intestinal incompleta.
- **Caso 23 (síndrome de Beckwith-Wiedemann):** macrossomia, macroglossia, nevo avermelhado em face, diástase de músculo reto abdominal, avanço de idade óssea, nefromegalia, citomegalia adrenal e placenta com corangiomas. O estudo molecular para avaliar o padrão de metilação nos centros de *imprinting* localizados no braço curto do cromossomo 11 (IC1 e IC2) foi normal, excluindo anomalias no *imprinting* de genes localizados nessa região e dissomia uniparental como causa da síndrome.
- **Caso 37 (síndrome de Meckel-Gruber):** encefalocele occipital, displasia renal cística e polidactilia pós-axial.
- **Caso 44 (síndrome de Pterígio Múltiplo Letal):** hipomotilidade fetal, fenda palatina, limitação articular em membros superiores, pterígio em cotovelos e quadril, paucidade de pregas palmares e pés tortos.

Nos casos classificados como anomalias congênitas de causa indefinida, foram evidenciadas as seguintes alterações:

- **Caso 6:** dilatação pielocalicial bilateral, ventriculomegalia cerebral, vértebra torácica de conformação anômala, pregas palmares pouco marcadas, camptodactilia em 3º, 4º e 5º dedos das mãos, sindactilia entre 2º e 3º dedos dos pés, pés tortos equinovaros e calcâneos proeminentes. A pesquisa de infecção foi negativa, a investigação metabólica não foi feita por falta de material e o estudo citogenético descartou aneuploidias dos cromossomos X, Y, 13 e 21.
- **Caso 7:** catarata, dismorfismos faciais, higroma cervical, tórax alargado, hipertelorismo mamilar, cardiopatia (comunicação interatrial e interventricular) e pés tortos. A investigação complementar foi normal (cariótipo, radiografia, pesquisa de doenças metabólicas e de infecções congênitas e exame da placenta). O paciente faleceu no 2º mês de vida e a necropsia não foi realizada.
- **Caso 29:** braquidactilia, platispondilia, sem evidência de encurtamento de ossos longos nem de estreitamento torácico e osteocranioestenose interrogada. Os exames complementares não evidenciaram alteração (cariótipo, pesquisa de infecções congênitas e de doenças metabólicas, necropsia e exame da placenta). A pesquisa de doença metabólica a partir de exames em líquido amniótico foi feita parcialmente por falta material (não excluídas MPS IVA e MPS VII).
- **Caso 42:** cardiopatia (comunicação interventricular), hipoplasia renal bilateral e irregularidade metafisária de ossos longos evidente principalmente em úmero e fêmur. A investigação complementar foi feita parcialmente, pois ocorreu óbito intraútero e não houve material disponível para avaliar anomalias cromossômicas e doenças metabólicas.
- **Displasia linfática:** foram considerados sinais de comprometimento linfático a presença de higroma cístico no pré-natal com ou sem regressão intraútero ou de linfedema ao nascimento na ausência de anomalia cromossômica

identificável pelos estudos realizados ou de achados sugestivos de outro grupo diagnóstico.

- **Caso 14 (higroma cístico):** higroma cervical e hidropisia evidenciados por ultrassonografia pré-natal no início do 2º trimestre com regressão espontânea de ambos na gestação. Ao nascimento, identificado excesso de pele em região nugal. A investigação complementar foi normal, incluindo cariótipo com contagem para avaliar mosaicismo e os demais exames realizados não evidenciaram alteração específica.
- **Caso 24 (linfedema):** hidropisia registrada no início do 2º trimestre da gestação com regressão espontânea na evolução. Ao nascimento, observados resquícios do edema intraútero, como excesso de pele em nuca e edema em mãos e pés com aspecto característico de linfedema congênito. Os exames complementares não identificaram malformações, incluindo cardiopatia ou alteração cromossômica e a avaliação clínica não evidenciou outras alterações.
- **Caso 34 (higroma cístico):** higroma cervical detectado pela ecografia pré-natal e após o parto. Estudo citogenético por FISH permitiu excluir aneuploidias dos cromossomos X, Y, 13 e 21. O óbito intraútero, a ausência de necropsia e de estudos metabólicos prejudicaram a investigação.
- **EIM:** foram identificados três casos de DDL.
- **Caso 2 (DDL não especificada):** diagnóstico baseado em anátomo-patológico da placenta (presença de células do sinciciotrofoblasto e do estroma com aspecto vacuolizado na microscopia de luz e inúmeros vacúolos na microscopia eletrônica) e nas alterações radiológicas (alteração do trabeculado ósseo, osteopenia, irregularidade metafisária e reabsorção periosteal). A investigação metabólica inicial sugeriu mucopolidose II pelo aumento da atividade das enzimas beta-hexosaminidase e beta-glicuronidase no sobrenadante do líquido amniótico (10 vezes o valor de referência), porém a atividade normal em fibroblasto das enzimas avaliadas (neuraminidase, beta-galactosidase, alfa-iduronidase,

beta-glicuronidase, esfingomielinase) e o sequenciamento do gene *GNPTAB* não permitiu a confirmação diagnóstica. A continuação da investigação metabólica foi prejudicada por falta de material (urina) para dosagem do ácido siálico.

- **Caso 5 (gangliosidose GM1):** confirmada pela deficiência de beta-galactosidase e atividade normal da neuraminidase em fibroblasto. O estudo do caso foi complementado com o sequenciamento do gene *GLB1*, associado à gangliosidose GM1, que evidenciou mutação em homozigose no éxon 15 (c.1721insG - mutação nova).
  
- **Caso 47 (gangliosidose GM1):** deficiência de beta-galactosidase e cromatografia de oligossacarídeos sugestiva de gangliosidose GM1. A dosagem de ácido siálico na urina foi normal e o ensaio enzimático de neuraminidase em fibroblasto revelou atividade deficiente da mesma. Diante da inconclusão diagnóstica e da possibilidade de galactosialidose como diagnóstico diferencial, foi realizado o sequenciamento do gene *GLB1* (gangliosidose GM1), que evidenciou as mutações c.1515G>T (p.R457L - mutação nova) e c.1643A>G (p.T500A - mutação já descrita) nos éxons 14 e 15 respectivamente, confirmando o diagnóstico de gangliosidose GM1.
  
- **Infecção congênita:** os casos foram confirmados por sorologia e/ou PCR positivos.
  
- **Caso 1 (CMV):** IgM+ e IgG+ em sangue de RN com PCR+ na urina.
  
- **Caso 27 (toxoplasmose):** sorologia materna IgM- e IgG- no 2º trimestre da gestação e IgM+ e IgG+ no 3º trimestre. Sangue fetal: IgM+ e IgG+.
  
- **Caso 36 (sífilis):** VDRL+ e TPHA+ em sangue de mãe e de RN e VDRL+ em líquido de RN.
  
- **Caso 38 (parvovírus B19):** PCR+ para parvovírus B19 em sangue fetal. O teste foi feito após doppler sugestivo de anemia fetal, confirmada por dosagem de hemoglobina.

- **Anomalia torácica:** os dois casos de displasia esquelética tiveram suspeita de comprometimento ósseo durante o pré-natal por ecografia e a definição diagnóstica ocorreu após o nascimento por meio de radiografia.
- **Caso 4 (condrodisplasia punctata do tipo Conradi-Hünemann):** calcificação puntiforme difusa comprometendo coluna, epífises de ossos longos, carpo e tarso, encurtamento significativo de ossos longos principalmente rizomérico com padrão assimétrico em ossos de antebraço e redução progressiva da calcificação na evolução. Clinicamente, evidenciadas catarata, surdez neurosensorial, alopecia e alteração cutânea ictiosiforme acompanhando as linhas de Blaschko.
- **Caso 13 (acondrogênese tipo II):** atraso grave de ossificação dos corpos vertebrais e dos ossos da pelve, íliaco pequeno, costelas curtas e ossos longos muito encurtados com alargamento metafisário.
- **Caso 26 (teratoma):** lesão tumoral em tórax identificada por ultrassonografia pré-natal, definida como teratoma após o nascimento a partir de exame anátomo-patológico.
- **Malformação de trato urinário:** identificados displasia renal grave e aâmnio por ultrassonografia pré-natal e diagnóstico de displasia renal policística pelo exame anátomo-patológico.
- **Transfusão feto-fetal e anomalia em cordão ou placenta:** duas gestações gemelares com sinais de transfusão feto-fetal foram diagnosticadas por ecografia pré-natal. Ambos os casos tiveram apresentação clínica pós-natal compatível com os dados do pré-natal.
- **Caso 18 (receptor):** dois fetos potencialmente viáveis com hidropisia no feto receptor.
- **Caso 21 (acárdico):** achados ecográficos compatíveis com sequência TRAP (perfusão arterial reversa em gemelar) com hidropisia no feto acárdico.



- **Miscelânea:** caso investigado extensamente durante o pré-natal, sem evidência de malformações e com cariótipo, sorologias e exames para EIM normais. Ao nascimento, detectados distúrbio da coagulação e leucopenia, sem anemia e ausências de sinais sugestivos de quadro sindrômico. A necropsia não revelou malformações e identificou hemossiderose hepática significativa, sem evidência de depósito de ferro nos demais órgãos.
- **Idiopático:** três casos em que a maioria dos exames propostos no protocolo foi realizada e nenhum deles evidenciou alteração relevante. Algumas limitações identificadas na investigação de dois desses casos foram:
  - **Caso 19:** os testes para doenças metabólicas foram feitos a partir de líquido amniótico, limitando a pesquisa de condições que dependem de material colhido após o nascimento (doença de depósito do ácido siálico e defeitos congênitos de N-glicosilação), embora do ponto de vista clínico, radiológico e placentário, não tenha sido detectada nenhuma alteração sugestiva de EIM.
  - **Caso 48:** a investigação metabólica não foi feita por problemas com o material colhido no pré-natal, o que prejudicou também a realização do cariótipo. O estudo de FISH afastou aneuploidias dos cromossomos X, Y, 13 e 21.

### 5.3- Protocolo de investigação

- **Ultrassonografia pré-natal**

O exame de ultrassonografia fetal foi realizado em todos os casos e a identificação da hidropisia por meio desse exame foi realizada em 44 casos (89,8%). Nos cinco casos restantes, em três (6,1% - casos 3, 18 e 28) havia descrição de apenas um derrame cavitário pela ultrassonografia e o edema de subcutâneo e/ou outro derrame cavitário foram identificados após o nascimento. Em dois casos (4,1% - casos 4 e 37) nenhum achado relacionado à hidropisia foi descrito na ecografia e a detecção da mesma foi feita ao nascimento.

A idade gestacional em que os achados de hidropisia foram identificados variou de 11 a 38 semanas, com média de 21,7 semanas (mediana: 21). Separando os casos de acordo com a idade gestacional de identificação da HFNI (inferior e superior a 20 semanas), em 21 deles (47,7%) a hidropisia foi evidenciada em idade igual ou inferior a 20 semanas e em 23 casos (52,3%) em idade gestacional superior. A distribuição dos casos nos diferentes grupos diagnósticos de acordo com a época de detecção da HF no pré-natal está detalhada na tabela 3.

**Tabela 3-** Distribuição dos casos nos grupos diagnósticos de acordo com a idade gestacional de identificação da HFNI

IG	Grupos diagnósticos [N] - %	Óbito pré-natal	Óbito neonatal
<ou=20 semanas (21 casos)	Cromossômica [14] - 66,6%	13 <sup>*a</sup>	0
	Linfático [3] - 14,3%	1	0
	Anomalias congênitas - causa indefinida [2] - 9,5%	2	0
	Miscelânea [1] - 4,8%	0	1
	Idiopático [1] - 4,8%	1	0
>20 semanas (23 casos)	Infecção [4] - 17,4%	1	1
	Sindrômico [4] - 17,4%	3 <sup>*b</sup>	0
	Cardiovascular [3] - 13%	0	3
	Cromossômico [3] - 13%	1	1
	Erro inato do metabolismo [3] - 13%	0	1
	Idiopático [2] - 8,7%	0	2
	Torácico [2] - 8,7%	1 <sup>*c</sup>	0
	Transfusão feto-fetal [1] - 4,4%	1	0
Urinário [1] - 4,4%	0	1	

<sup>\*a,b e c</sup>: interrupções da gestação; <sup>\*a</sup>(2), <sup>\*b</sup>(1), <sup>\*c</sup>(1); **IG**: idade gestacional; **[N]**: número de casos

Quando a hidropisia foi evidenciada em idade gestacional inferior a 20 semanas, houve um predomínio de anomalias cromossômicas (66,6%), enquanto que esse grupo representou apenas 13% dos diagnósticos em idade gestacional superior. Em relação aos linfáticos, os três casos registrados também tiveram a hidropisia manifestando-se precocemente.

No grupo em que a hidropisia foi evidenciada acima de 20 semanas, existe uma diversidade maior de condições. Dos 23 casos relacionados, apenas dois tiveram diagnóstico de hidropisia na 1ª ultrassonografia realizada, significando realmente que nesses casos a HF desenvolveu-se mais tardiamente na gestação.

Dos 44 casos com diagnóstico de hidropisia no pré-natal, em oito deles (casos 1, 2, 10, 12, 19, 23, 26 e 45) o 1º exame alterado identificou apenas um derrame cavitário e a presença de edema generalizado de subcutâneo e/ou outro derrame cavitário foi detectada nos exames subsequentes. Nessas ocasiões, o intervalo entre a detecção do derrame cavitário isolado e dos demais achados relacionados à hidropisia foi de uma a onze semanas, com média de 5,1 semanas (mediana: 4,5 semanas).

Também relacionada à evolução da hidropisia intraútero, foi possível observar resolução completa e espontânea em três casos (6,1%): caso 14 (higroma cístico), caso 24 (linfedema congênito) e caso 31 (trissomia 21). Em todos eles, a hidropisia foi detectada pela primeira vez antes da 20ª semana de gestação e a média do intervalo entre a identificação e a resolução da hidropisia foi de sete semanas (mediana: 6,3 semanas). A descrição das ecografias realizadas nos três casos desde o diagnóstico até a resolução da hidropisia e as respectivas idades gestacionais encontra-se no quadro 2.

**Quadro 2-** Casos com resolução completa e espontânea da hidropisia no pré-natal detectada pela ultrassonografia: idade gestacional, achados, evolução e resolução

Diagnóstico de hidropisia			Evolução até a resolução		Resolução da hidropisia	
	IG	Achados de HF	IG	Achados de HF	IG	Achados de HF
<b>Caso 14</b>	15	DP, A	18	DP, A	22 35 40	Ausência de derrames cavitários Idem Idem
<b>Caso 24</b>	13	E, DP, A	16 19	E, DP, A Edema leve, ausência de derrames cavitários	23 34	Regressão do edema, permanecendo restrito aos pés Ausência de derrames cavitários, edema em dorso de pés
<b>Caso 31</b>	17	E, DP	-	-	19 33	Ausência de edema e derrame pleural Idem

**A:** ascite; **DP:** derrame pleural; **E:** edema de subcutâneo generalizado; **IG:** idade gestacional em semanas

Além da identificação da hidropisia, a ecografia detectou anomalias em feto, cordão umbilical e placenta em 42 casos (85,7%), com achados variáveis quanto à especificidade em relação ao diagnóstico final. Vale ressaltar que mesmo nos casos em que o exame evidenciou um padrão de anomalias altamente sugestivo de determinado grupo etiológico, a confirmação do mesmo necessitou do restante da avaliação proposta no protocolo. Em sete casos, além dos achados de hidropisia, nenhuma anomalia fetal foi identificada - caso 5 (gangliosidose GM1), caso 8 (monossomia X), caso 18 (transfusão feto-fetal), caso 32 (idiopático), caso 36 (sífilis), caso 38 (parvovírus B19) e caso 46 (hemossiderose hepática).

A presença de higroma cístico cervical foi identificada em 15 casos, sendo 11 (73,3%) decorrentes de anomalia cromossômica - monossomia X (nove), trissomia 18 (um) e 21 (um); dois (13,3%) por alteração linfática, um em quadro de anomalias congênitas de causa indefinida e outro na síndrome de Pterígio Múltiplo

Letal (6,7% cada). A idade gestacional de identificação do higroma variou de 13 a 22 semanas, com média de 16,3 semanas (mediana: 16 semanas). Dos 15 casos com higroma, 11 morreram intraútero, com óbito espontâneo em nove (monossomia X, trissomia 21 e higroma cístico) e dois por interrupção legal da gestação (síndrome de Pterígio Múltiplo Letal e trissomia 18). Nos quatro NV (caso 7: anomalias congênitas de causa indefinida, caso 12: monossomia X, caso 14: higroma e caso 31: trissomia 21), o higroma não estava presente ao nascimento, observando-se apenas excesso de pele em região nugal. Em dois deles, houve também resolução completa e espontânea da hidropisia evidenciada pela ultrassonografia, conforme citado anteriormente (casos 14 e 31). O tempo de permanência do higroma pela ecografia nesses casos foi inferior a quatro semanas.

Alteração do volume de líquido amniótico foi observada em 25 casos: polidrâmnio em 17 casos (34,7%), aâmnio ou oligoâmnio em oito casos (16,3%) e 24 casos com volume de líquido normal (49%). Na vigência de aâmnio ou oligoâmnio, em três casos a redução do volume de líquido amniótico foi compatível com o comprometimento renal apresentado pelo feto (hipoplasia renal bilateral em um paciente com anomalias congênitas de causa indefinida e rins displásicos nos casos de síndrome de Meckel-Gruber e de displasia renal policística). Nos demais casos, não foram identificadas evidências que justificassem a redução do líquido.

A avaliação do PVS-ACM esteve alterada em três casos (caso 2 - doença de depósito lisossômico não especificada, caso 36 - sífilis e caso 38 - infecção por parvovírus B19). A dosagem de hemoglobina fetal foi realizada nos casos 2 e 38, com evidência de anemia somente no caso 38. No caso 36, após detecção de alteração no doppler, foi realizada cesárea por sofrimento fetal e a anemia foi confirmada no RN.

Os achados ultrassonográficos de hidropisia e idade gestacional em que os mesmos foram identificados, a descrição de outras anomalias detectadas, o volume de líquido amniótico e o diagnóstico dos casos encontram-se detalhados no quadro 3.

<b>Quadro 3 – Avaliação ultrassonográfica fetal: época de identificação e achados da hidropisia, anomalias associadas, volume de líquido amniótico e diagnóstico</b>						
<b>Caso (n°)</b>	<b>Evidências ultrassonográficas de HFNI</b>			<b>Outras anomalias detectadas - feto, placenta, cordão umbilical</b>	<b>Líquido amniótico</b>	<b>Diagnóstico</b>
	<b>Idade gestacional (semanas)</b>	<b>Primeiro(s) achado(s) detectado(s)</b>	<b>Diagnóstico de HFNI (semanas)</b>			
<b>1</b>	19	Ascite	27	Ventriculomegalia cerebral leve	polidrâmnio	Infecção por CMV
<b>2</b>	28	Ascite	32	Miocardiopatia dilatada e hidrocele	aâmnio	DDL não especificada
<b>3</b>	30	Edema, derrame pleural, ascite	30	Cardiopatia – alteração de via de saída e CIV	polidrâmnio	Tronco arterial comum
<b>4</b>	X	X	X	Encurtamento de ossos longos, tórax estreito, ulna esquerda não visualizada	normal	Conradi-Hünemann
<b>5</b>	31	Edema, derrame pericárdico, ascite	31	X	polidrâmnio	Gangliosidose GM1
<b>6</b>	21	Edema, derrame pericárdico, ascite	21	Ventriculomegalia cerebral, cardiopatia hipertrófica, dilatação pielocalicial, contratura em mão esquerda, pés tortos	normal	Anomalias congênitas - causa indefinida
<b>7</b>	18	Derrame pleural	X	TN aumentada, higroma cístico, clinodactilia, pés tortos	polidrâmnio	Anomalias congênitas - causa indefinida
<b>8</b>	18	Edema, derrame pleural, ascite	18	X	polidrâmnio	Monossomia X
<b>9</b>	13	Edema	13	TN aumentada, alças intestinais hiperecogênicas, falange média de 5º dedo hipoplásica	normal	Trissomia 21
<b>10</b>	19	Ascite	22	Isomerismo atrial esquerdo, VD hipoplásico e com dupla via de saída, atresia tricúspide, BAVT	normal	Síndrome de Ivemark
<b>11</b>	34	Edema, ascite	34	Tumor sólido em dorso fetal com vascularização calibrosa e padrão fistuloso, cardiomegalia	polidrâmnio	Tumor de origem vascular
<b>12</b>	22	Derrame pericárdico	28	Higroma cístico, formação cística intra-abdominal, valva aórtica bicúspide, edema em membros inferiores	normal	Monossomia X
<b>13</b>	32	Edema	32	Tórax extremamente estreito, membros muito curtos	polidrâmnio	Acondrogênese Tipo II
<b>14</b>	15	Derrame pleural, ascite	15	Higroma cístico, edema nucal, falange média de 5º dedo hipoplásica	normal	Higroma cervical
<b>15</b>	22	Edema	12	TN aumentada	normal	Monossomia X

Caso (n°)	Evidências ultrassonográficas de HFNI			Outras anomalias detectadas - feto, placenta, cordão umbilical	Líquido amniótico	Diagnóstico
	Idade gestacional (semanas)	Primeiro(s) achado(s) detectado(s)	Diagnóstico de HFNI (semanas)			
16	22	Edema	22	Osso nasal hipoplásico, defeito de septo AV total	polidrâmnio	Trissomia 21
17	16	Edema	16	Higroma cístico, artéria umbilical única	normal	Monossomia X
18	30	Derrame pleural	X	X	polidrâmnio	Transfusão feto-fetal (receptor)
19	13	Derrame pleural	24	TN aumentada, espessamento nucal	polidrâmnio	Idiopático
20	16	Edema	16	Higroma cístico, hipoplasia do coração esquerdo	normal	Monossomia X
21	26	Edema	26	Gestação gemelar – feto acárdico e cardiomegalia no feto bomba	polidrâmnio	Transfusão feto-fetal (acárdico)
22	25	Derrame pleural, ascite	25	Cisto aracnóide, prega nucal aumentada, tórax muito estreito, rins displásicos	aâmnio	Displasia renal policística
23	27	Derrame pericárdico	28	Imagem cística em pólo superior do rim esquerdo, nefromegalia, placenta com áreas císticas	polidrâmnio	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
24	13	Edema, derrame pleural, ascite	13	Prega nucal aumentada, edema em dorso de pés	normal	Linfedema congênito
25	16	Edema, derrame pleural, ascite	16	Higroma cístico	oligoâmnio	Monossomia X
26	35	Derrame pericárdico	38	Tumor pericárdico	normal	Teratoma intratorácico
27	34	Derrame pericárdico, ascite	34	Humor vítreo primário hiperplásico, microftalmia, ventriculomegalia cerebral grave, esplenomegalia	polidrâmnio	Toxoplasmose
28	28	Ascite	X	Anomalia de Ebstein, arritmia fetal, rins aumentados de volume	normal	Anomalia de Ebstein + arritmia
29	19	Edema	19	Tórax estreito, artéria umbilical única	oligoâmnio	Anomalias congênitas - causa indefinida

Caso (n°)	Evidências ultrassonográficas de HFNI			Outras anomalias detectadas - feto, placenta, cordão umbilical	Líquido amniótico	Diagnóstico
	Idade gestacional (semanas)	Primeiro(s) achado(s) detectado(s)	Diagnóstico de HFNI (semanas)			
30	13	Edema	13	TN aumentada, higroma cístico, hipoplasia de coração esquerdo	normal	Monossomia X
31	17	Edema, derrame pleural	17	TN aumentada, higroma cístico, prega nugal espessada, hipoplasia de osso nasal, tetralogia de Fallot, falange média de 5º dedo hipoplásica	normal	Trissomia 21
32	22	Derrame pleural, ascite	22	X	polidrâmio	Idiopático
33	11	Edema	11	TN aumentada, higroma cístico, provável hipoplasia de coração esquerdo	normal	Monossomia X
34	13	Edema	13	Higroma cístico	normal	Higroma cístico
35	15	Edema, ascite	15	Higroma cístico, CIV	aâmnio	Monossomia X
36	30	Edema, derrame pleural, ascite	30	X	aâmnio	Sífilis
37	X	X	X	Encefalocele occipital, tórax estreito, rins ecogênicos e aumentados de tamanho, polidactilia em mãos e pés, pés tortos	oligoâmnio	Síndrome de Meckel-Gruber
38	22	Derrame pleural e pericárdico, ascite	22	X	normal	Infecção por parvovírus B19
39	19	Edema, derrame pleural e pericárdico, ascite	19	Higroma cístico, hipoplasia de coração esquerdo	normal	Monossomia X
40	11	Edema, derrame pleural	11	TN aumentada, holoprosencefalia alobar, dupla via de saída de VD, CIV, pés tortos	normal	Isocromossomo 18q
41	13	Edema	13	Higroma cístico, hipoplasia de coração esquerdo	normal	Monossomia X
42	20	Edema, derrame pleural	20	Osso nasal hipoplásico, CIV, bexiga não visualizada, períodos de bradicardia	oligoâmnio	Anomalias congênicas - causa indefinida



Caso (n°)	Evidências ultrassonográficas de hidropisia fetal não-imune			Outras anomalias detectadas - feto, placenta, cordão umbilical	Líquido amniótico	Diagnóstico
	Idade gestacional (semanas)	Primeiro(s) achado(s) detectado(s)	Diagnóstico de HFNI (semanas)			
43	14	Edema	14	TN aumentada, higroma cístico, osso nasal hipoplásico, CIV, espinha bífida lombossacral, artrogripose em mãos e pés	normal	Trissomia 18
44	22	Edema	22	Higroma cístico, disgenesia de corpo caloso, possível defeito de migração neuronal, artrogripose em membros, hipomotilidade	polidrâmnio	Síndrome de Pterígio Múltiplo Letal
45	28	Derrame pleural	33	Hipoplasia de coração esquerdo	polidrâmnio	Coração Esquerdo Hipoplásico
46	19	Edema, derrame pleural	19	X	polidrâmnio	Hemossiderose Hepática
47	27	Edema, derrame pleural, ascite	27	Espessamento nucal	normal	Gangliosidose GM1
48	14	Edema	14	Prega nucal aumentada, ossos abaixo do percentil 5	normal	Idiopático
49	X	X	X	Prega nucal aumentada, microftalmia, fenda lábio-palatina bilateral, cardiopatia complexa	normal	Trissomia 13

**X:** dado ausente; **BAVT:** bloqueio átrio-ventricular total; **CIV:** comunicação interventricular; **septo:** septo; **AV:** septo atrioventricular; **TN:** translucência nucal; **VD:** ventrículo direito

### • Exame físico

A avaliação clínica e dismorfológica foi realizada por exame físico direto em 43 casos e exclusivamente a partir da análise de fotos em quatro casos (casos 34, 35, 40 e 49). Em dois casos (casos 33 e 45), nenhuma forma de avaliação do exame físico foi possível.

A análise das fotos evidenciou alterações fenotípicas nos quatro casos em que o exame físico não foi realizado. Em três desses, a ausência do exame físico não prejudicou a conclusão diagnóstica, uma vez que se tratava de anomalia cromossômica. O caso 34 foi classificado como alteração linfática diante da evidência de higroma cervical em feto com cromossomos sexuais XY, sem outras alterações evidentes.

Quanto aos casos em que o exame físico direto e a documentação fotográfica não foram possíveis, em um deles o diagnóstico foi confirmado pelo estudo citogenético compatível com monossomia X e no outro, os achados de síndrome do coração esquerdo hipoplásico evidenciados pela ultrassonografia pré-natal foram confirmados pela necropsia, que descartou outras anomalias morfológicas internas e externas.

Considerando os casos que foram examinados diretamente, foram observadas diferentes apresentações ao exame físico, que variaram desde achados compatíveis com a hidropisia sem outras alterações relevantes, até quadros de anomalias congênitas múltiplas e/ou sinais sugestivos e relacionados à condição de base. Tal variabilidade pode ser evidenciada na figura 3, que ilustra alguns dos casos avaliados.



**Figura 3-** Características evidenciadas pelo exame físico e documentação fotográfica. **A (caso 3):** cardiopatia estrutural; **B (caso 4):** condrodisplasia punctata do tipo Conradi-Hünermann; **C (caso 5):** gangliosidose GM1; **D (caso 9):** trissomia 21; **E (caso 11):** tumor de origem vascular; **F (caso 12):** monossomia X; **G (caso 13):** acondrogênese tipo II; **H (caso 22):** displasia renal policística; **I (caso 23):** síndrome de Beckwith-Wiedemann; **J (caso 24):** linfedema congênito; **K (caso 25):** monossomia X; **L (caso 38):** infecção por parvovírus B19; **M (caso 6), N (caso 7), O (caso 29) e P (caso 42):** anomalias congênitas - causa indefinida

Nos casos 3, 5 e 38 (A, C e L), evidenciou-se ao exame clínico uma apresentação inespecífica; enquanto nos casos 12, 22, 23 e 24 (F, H, I e J) observaram-se sinais relacionados à etiologia, como os achados de pescoço curto, excesso de pele em região nugal e linfedema em pés em RN com monossomia X (F), abdome volumoso com massa palpável na displasia renal policística (H), macroglossia e diástase de reto abdominal na síndrome de Beckwith-Wiedemann (I) e edema com alteração ungueal em pés sem outras anomalias no linfedema congênito (J).

Já nos casos 4, 11, 13 e 25 (B, E, G e K), o fenótipo encontrou-se mais alterado e também correlacionado à etiologia - membros encurtados, tórax pequeno, dismorfismos faciais, alopecia e lesões ictiosiformes na condrodysplasia punctata do tipo Conradi-Hünermann (B); tumor em dorso no caso de tumor de origem vascular (E); membros muito encurtados, tórax estreito, abdome proeminente, alterações faciais e fenda palatina - não ilustrada na foto - na acondrogênese do tipo II (G) e higroma cervical volumoso, edema generalizado com aspecto de linfedema em hidrópico do sexo feminino compatível com monossomia X.

O caso 9, referente à trissomia 21 (D), ilustra a situação em que o óbito fetal precoce e a maceração prejudicam o reconhecimento das características típicas de uma condição facilmente identificável nos RN, tornando o diagnóstico completamente dependente da realização dos exames complementares.

Nos quatro casos classificados como anomalias congênitas de causa indefinida - casos 6, 7, 29 e 42 (M-P), a identificação de alterações ao exame físico contribuiu para a caracterização dos casos, mas não foi suficiente para a definição diagnóstica - caso 6: pregas palmares pouco marcadas, camptodactilia em 3º, 4º e 5º dedos das mãos, sindactilia entre 2º e 3º dedos dos pés, pés tortos equinovaros e calcâneos proeminentes; caso 7: catarata, dismorfismos faciais, higroma cervical, tórax alargado, hipertelorismo mamilar e pés tortos; caso 29: braquidactilia; caso 42: edema com aspecto sugestivo de alteração linfática e prega de flexão única em 5º dedo das mãos.

Em relação aos demais exames complementares descritos no protocolo de investigação proposto (estudo citogenético, ecocardiograma, exame anátomo-patológico, investigação de EIM, necropsia, radiografia e pesquisa de infecção congênita), o número de exames realizados e o número de vezes em que os mesmos estiveram alterados e contribuíram decisivamente na elaboração do diagnóstico final encontram-se descritas na tabela 4.

**Tabela 4-** Exames complementares realizados na investigação dos casos de HFNI

<b>Exames</b>	<b>Número de exames realizados</b>	<b>Alteração relevante para o diagnóstico final</b>	<b>%</b>
Estudo citogenético	37	15	40,5
Ecocardiograma	32	3	9,4
Exame anátomo-patológico da placenta	39	2	5,1
Investigação de EIM	10	2	20,0
Necropsia	27	3	11,1
Radiografia	40	3	7,5
Pesquisa de infecção congênita	47	4	8,5

Para os testes específicos empregados na investigação de determinados grupos etiológicos, como as anomalias cromossômicas, cardiopatias, doenças metabólicas e infecções congênitas, o número de alterações detectadas refletiu quase na totalidade o número de diagnósticos do respectivo grupo, conforme representado na tabela 2, que descreve a distribuição completa dos casos da amostra nos 14 grupos definidos.

## • Ecocardiograma

Além da identificação de anomalia nos três casos de cardiopatia isolada, para os quais o ecocardiograma contribuiu na definição diagnóstica, o exame esteve alterado em 18 dos 32 casos avaliados (56,2%), com descrição das seguintes alterações: cardiopatia complexa (seis casos) incluindo síndrome do coração esquerdo hipoplásico (quatro), isomerismo atrial esquerdo com hipoplasia, dupla via de saída de ventrículo direito, atresia tricúspide e bloqueio atrioventricular total (um), tetralogia de Fallot (um); defeitos septais (sete casos) - septo interatrial (um), interatrial e interventricular (um), interventricular (três), atrioventricular (dois); coarctação de aorta (dois casos) e dilatação de câmaras cardíacas com insuficiência valvar sem outras alterações (três casos). Dos 18 casos com anomalia cardíaca detectada, 12 (67%) foram diagnosticados com cromossomopatia. Os diagnósticos dos 18 casos com as respectivas alterações encontram-se discriminados na tabela 5.

**Tabela 5-** Anomalias cardíacas detectadas por ecocardiograma no contexto de diferentes grupos diagnósticos além das cardiopatias isoladas

<b>Alteração cardíaca</b>	<b>[N]</b>	<b>Diagnósticos</b>
Cardiopatía complexa	6	
- hipoplasia de coração esquerdo	4	Monossomia X [4]
- isomerismo atrial esquerdo + outras*	1	Ivemark [1]
Defeitos septais	7	
- CIA	1	Gangliosidose GM1 [1]
- CIA e CIV	1	Anomalias congênitas - causa indefinida [1]
- CIV	3	Monossomia X [2] e trissomia 18 [1]
- septo atrioventricular total	2	Trissomia 13 [1] e 21 [1]
Coarctação de aorta	2	Monossomia X [2]
Dilatação ventricular / disfunção valvar	3	DDL não especificada [1] Teratoma intratorácico [1] Tumor de origem vascular [1]

\*isomerismo atrial esquerdo com hipoplasia e dupla via de saída de ventrículo direito, atresia tricúspide e bloqueio atrioventricular total. **CIA:** defeito de septo interatrial; **CIV:** defeito de septo interventricular; **[N]:** número de casos

Para aos exames que não se destinaram à identificação de um único grupo clínico-etiológico, no caso a necropsia, o anátomo-patológico da placenta e a radiografia, os mesmos contribuíram decisivamente para o diagnóstico de algumas condições:

- **Necropsia:** na síndrome de Ivemark (caso 10), pela ecografia pré-natal havia apenas a informação de cardiopatía complexa e a necropsia identificou, além da cardiopatía (ventrículo cardíaco único, defeito de septo atrial e valva atrioventricular comum), hiposegmentação pulmonar, poliesplenia e rotação intestinal incompleta.

Na displasia renal policística (caso 22), a ultrassonografia evidenciou o âmnio e displasia renal, porém o tipo específico de displasia foi definido somente pela necropsia.

No caso 46, classificado no grupo de miscelânea, em que não se registrou nenhuma alteração no pré-natal que sugerisse alguma etiologia, o exame físico e testes complementares foram inespecíficos ao nascimento e a necropsia identificou o único achado positivo do caso - hemossiderose hepática sem evidência de depósito de ferro em outros órgãos.

As demais necropsias, quando identificaram alguma anomalia, corroboraram a maioria das alterações já observadas na ecografia e no exame físico, não sendo informativas nos casos 19, 32 e 48, definidos como idiopáticos.

- **Placenta:** a presença de vacúolos em células do trofoblasto e do estroma foi compatível com DDL nos casos 2 (DDL não especificada) e 5 (gangliosidose GM1). Para o 3º caso de doença metabólica (gangliosidose GM1), não foi possível ter acesso à placenta, pois o parto ocorreu em serviço externo.

Para os demais casos, o resultado do exame foi variável: evidência de sinais relacionados à hidropisia como edema vilositário, padrões inespecíficos e ausência de alterações. Na síndrome de Beckwith-Wiedemann, foram identificados cinco corangiomas.

- **Radiografia:** foram observadas alterações ósseas no caso de DDL não especificada (caso 2) e nas duas displasias esqueléticas (casos 4 e 9).

No caso 2, foram evidenciadas alteração do trabeculado ósseo, osteopenia, irregularidade metafisária e reabsorção periosteal. Tais achados sugeriram inicialmente o diagnóstico de Mucopolidose II, porém a investigação bioquímica e molecular não foi compatível com o mesmo.

No caso 4 (Conradi-Hünemann), foram identificados calcificação puntiforme difusa em coluna, epífises de ossos longos, carpo e tarso, encurtamento significativo de ossos longos principalmente rizomérico,

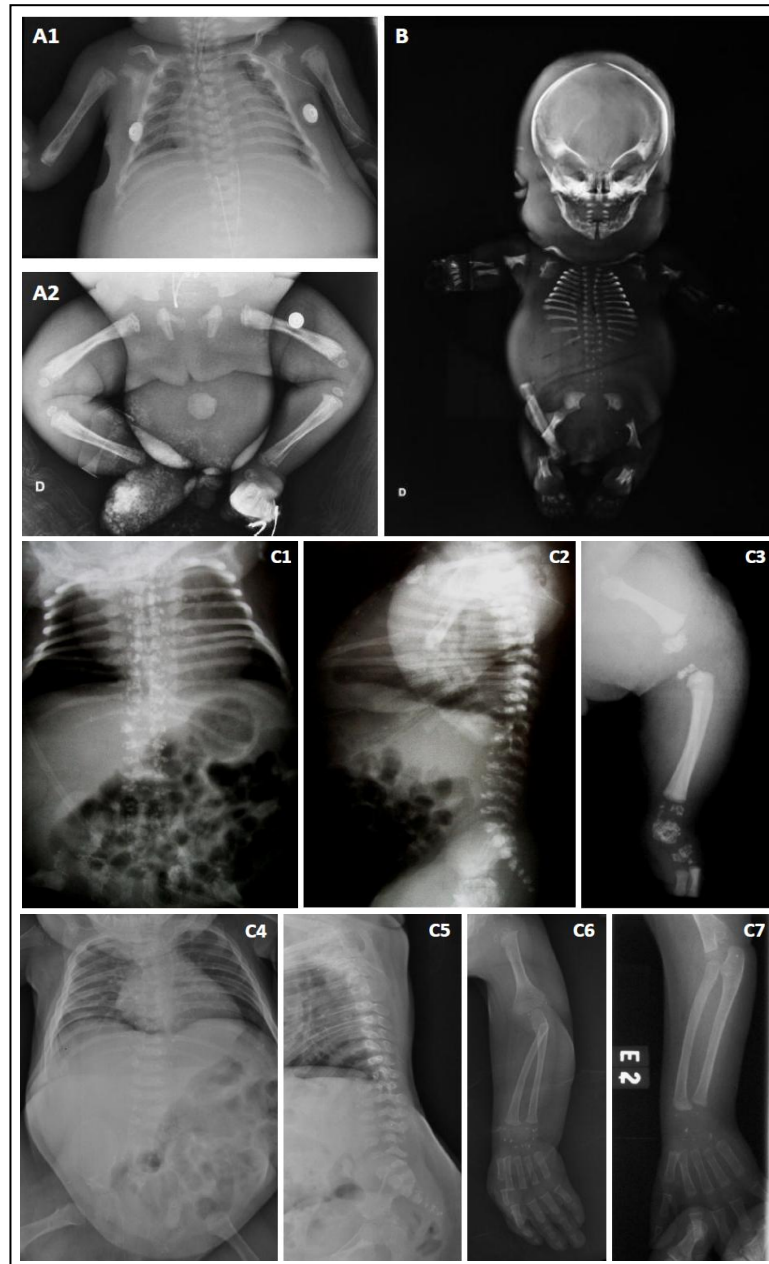


padrão assimétrico em ossos de antebraço e redução progressiva da calcificação puntiforme em coluna e em membros na evolução.

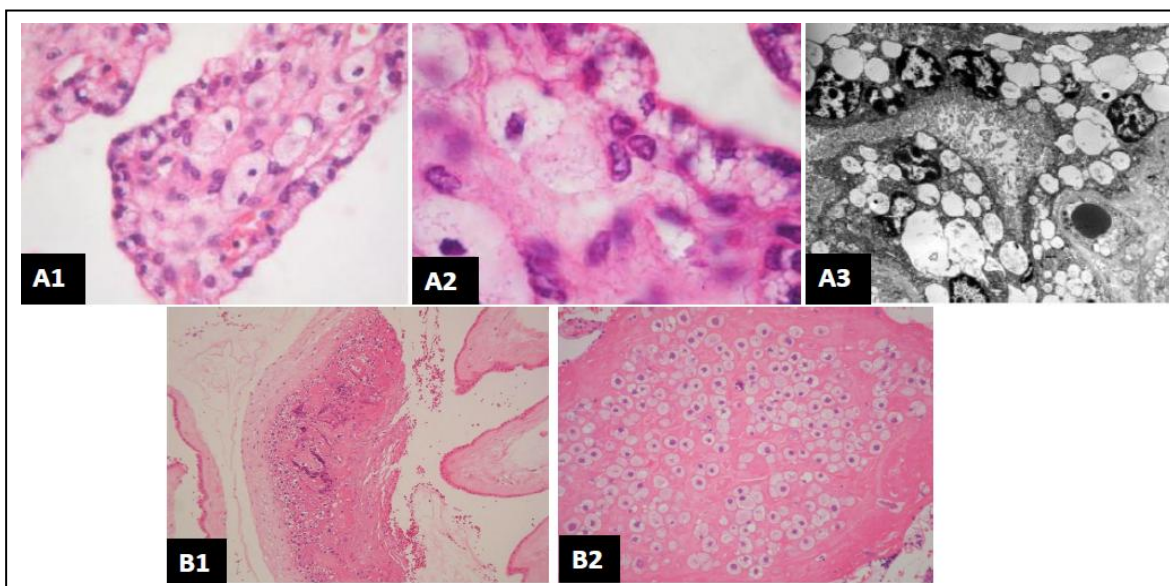
No caso 9 (acondrogênese do tipo II) foram detectadas alterações esqueléticas típicas dessa condição, como grave atraso de ossificação dos corpos vertebrais e dos ossos da pelve, íliaco pequeno, costelas curtas e ossos longos muito encurtados com alargamento metafisário.

O estudo radiológico identificou anormalidades em outros casos, que foram consideradas menos específicas para o diagnóstico, ou confirmou alterações já evidenciadas pelo exame físico. Em algumas situações, a alteração radiológica figurou como uma evidência adicional, porém não determinante para a conclusão do caso, que se baseou no conjunto dos achados positivos obtidos a partir do protocolo de avaliação. Exemplos dessa situação foram presença ao nascimento de núcleos de ossificação em carpo compatível com avanço de idade óssea na síndrome de Beckwith-Wiedemann (caso 23) e faixa radioluscente em região metafisária de fêmur e tíbia na infecção por sífilis (caso 36).

As alterações morfológicas mais relevantes observadas na radiografia e no anátomo-patológico da placenta estão representadas nas figuras 4 e 5.



**Figura 4-** Casos em que as alterações radiológicas foram decisivas para a definição diagnóstica. **A:** caso 2 (35 semanas) - DDL não especificada; **B:** caso 13 (32 semanas): acondrogênese tipo II; **C:** caso 4 (39 semanas): condrodissplasia punctata do tipo Conradi-Hünermann. **A1 e A2:** alteração do trabeculado ósseo, osteopenia, irregularidade metafisária e reabsorção periosteal. **B:** atraso grave de ossificação dos corpos vertebrais, íliaco pequeno, púbis e ísquio não ossificados, costelas curtas, ossos longos muito encurtados com alargamento metafisário. **C:** **C1-C3** - período neonatal: calcificação puntiforme difusa em coluna (C1-C2) e região epifisária, encurtamento de ossos longos (C3). **C4-C6:** seis meses e **C7:** um ano - redução da calcificação puntiforme evidenciada em coluna e em região de carpo



**Figura 5-** Placenta de casos de EIM. **A:** caso 2 - DDL; **B:** caso 5 - gangliosidose GM1. **A1** (x400) e **A2** (x1.000) - hematoxilina-eosina, microscopia óptica: notam-se células de volume aumentado com citoplasma vacuolizado em trofoblasto e em estroma; **A3:** microscopia eletrônica: detalhes dos vacúolos, alguns com conteúdo lamelar. **B1** (x10) e **B2** (x20): hematoxilina-eosina, microscopia óptica: células do estroma com citoplasma aumentado e vacuolizado

#### • Outros exames

No período pós-natal, a avaliação adicional foi realizada de acordo com cada caso e incluiu ultrassonografia, neuroimagem, exames em sangue (hemograma, provas de coagulação, função hepática, dosagem de imunoglobulina e avaliação oftalmológica. As principais alterações detectadas estão descritas no quadro 4.

**Quadro 4-** Descrição dos principais achados evidenciados por outros exames realizados ao nascimento e no seguimento dos casos

<b>Caso</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Alterações detectadas</b>
<b>1</b>	Infecção por CMV	Esplenomegalia e colestase
<b>2</b>	DDL não especificada	Distúrbio de coagulação e plaquetopenia
<b>4</b>	Condrodisplasia Punctata - Conradi-Hünemann	Catarata bilateral, hipoacusia neurossensorial, atrofia cortical, cisto próximo à fissura interhemisférica
<b>5</b>	Gangliosidose GM1	Vacúolos citoplasmáticos em leucócitos, mácula com mancha vermelho-cereja, esplenomegalia, disfunção hepática leve, hipogamaglobulinemia com redução de IgG, alteração em gânglios da base
<b>7</b>	Anomalias congênitas - causa indefinida	Catarata densa bilateral, fígado com pontos hiperecogêncios
<b>23</b>	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Nefromegalia, tumoração cística próxima ao pólo superior do rim esquerdo
<b>27</b>	Toxoplasmose	Hidrocefalia com múltiplas áreas hiperecogênicas em parênquima cerebral, plaquetopenia, elevação de enzimas hepáticas
<b>36</b>	Sífilis	Anemia e plaquetopenia
<b>38</b>	Infecção por parvovírus B19	Anemia e plaquetopenia
<b>46</b>	Idiopático	Leucopenia e distúrbio da coagulação
<b>47</b>	Gangliosidose GM1	Hepatoesplenomegalia, vacúolos citoplasmáticos em leucócitos, disfunção hepática leve, hipogamaglobulinemia com redução de IgG

Em relação aos dois casos de DDL em que se identificou hipogamaglobulinemia, a investigação imunológica não foi possível em decorrência do óbito.

#### **5.4- Tratamento pré-natal**

De acordo com os diagnósticos realizados, haveria possibilidade de terapia intraútero em alguns casos. Em parte deles, o tratamento não foi realizado por falta de reconhecimento ou diagnóstico tardio da doença de base, como nos casos de infecção por CMV, toxoplasmose e sífilis.

No caso da parvovirose, a identificação de anemia fetal levou à indicação de transfusão intraútero, mas o procedimento proposto não teve sucesso e foi suspenso por dificuldades técnicas e risco de complicações. Na evolução, o quadro se agravou e o óbito ocorreu espontaneamente na gestação.

As arritmias estiveram sempre associadas à cardiopatia estrutural grave (anomalia de Ebstein e síndrome de Ivemark), os fetos faleceram espontaneamente sem receber terapia específica.

Para o caso de transfusão feto-fetal com os dois fetos viáveis, não foi realizada ablação de vasos placentários e o procedimento de escolha foi o término da gestação por meio de cesárea na 30ª semana.

#### **5.5- Casuística 1987-2009**

No período de 1987-2009, o ProGePe identificou 160 casos de HFNI dentre 68.104 RN no CAISM, sendo 80 NV e 80 NM, conferindo prevalência de 23:10.000 nascimentos (IC: 20-27 por 10.000), que variou de 6 a 43:10.000 no período, com aumento gradual ao longo dos anos.

Considerando que nasceram 66.561 NV e 1.543 NM, a frequência de HFNI entre os NV e NM foi de respectivamente de 0,1% e 5,2% ( $p < 0,01$ ). A distribuição de acordo com o sexo registrou predomínio masculino - 91 casos (57%), havendo 62 casos do sexo feminino (39%) e sete de sexo indeterminado (4%).

A causa da HF foi identificada em 140 casos, com predomínio de cromossomopatia (17%), seguido por sindrômico (15,6%), cardiovascular (14%), torácico (11,2%) e infecção (10,6%), enquanto 20 casos (12,5%) permaneceram como idiopáticos. O restante dos grupos foi responsável por menos de 5% da amostra cada um, com frequência de EIM de 1,2%, correspondente a dois casos cujos diagnósticos foram gangliosidose GM1 e doença de Niemann-Pick tipo A.

A suspeita diagnóstica de anomalia cromossômica ocorreu em 27 casos e foi confirmada pelo cariótipo em 15 deles, permanecendo o restante como diagnóstico presumido com base nas evidências ultrassonográfica, clínica e anátomo-patológica, uma vez que o cariótipo não foi possível em alguns casos em função do óbito precoce intraútero. No período em questão, o estudo citogenético por FISH para os casos em que houve falha na cultura celular não estava disponível. Em cinco casos classificados como de etiologia infecciosa, o agente não foi identificado, mas os achados da necropsia foram sugestivos de infecção. A distribuição dos casos nos 14 grupos diagnósticos encontra-se descrita na tabela 6 e a relação completa dos diagnósticos pode ser visualizada na tabela 7.

**Tabela 6-** Distribuição dos casos de HFNI segundo classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al<sup>(21)</sup>

<b>Grupos</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
Cardiovascular	22	14,0
Hematológico	1	0,6
Cromossômico	27	17,0
Sindrômico	25	15,6
Displasia linfática	4	2,5
Erro inato do metabolismo	2	1,2
Infecção	17	10,6
Anomalia torácica	18	11,2
Malformação de trato urinário	6	3,7
Tumor extratorácico	1	0,6
Transfusão feto-fetal/placenta	8	5,0
Alteração gastrointestinal	2	1,2
Miscelânea	7	4,3
Idiopático	20	12,5
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100,0</b>

### 5.6- Análise comparativa: Casuística 2010-2012 x séries da literatura

Para a comparação dos resultados quanto à distribuição dos casos nas diferentes categorias diagnósticas, foram listados os 51 artigos que fizeram parte da revisão publicada por Bellini et al<sup>(21)</sup>. Do total, seis foram eliminados: dois artigos de revisão por serem muito heterogêneos quanto ao tipo de trabalho e à população estudada<sup>(72,73)</sup>; dois artigos que não preencheram critério de inclusão definido<sup>(74,75)</sup> e dois trabalhos não puderam ser acessados<sup>(76,77)</sup>. A busca de séries de casos de HFNI publicadas a partir de 2008 até julho de 2012 resultou na identificação de sete novos estudos<sup>(1,4,5,7,11,78,79)</sup>. Sendo assim, foram selecionados 52 trabalhos para revisão detalhada.

A partir da revisão, foi possível observar que os artigos apresentam uma heterogeneidade muito grande no que diz respeito à investigação realizada e principalmente ao tipo de população estudada. Em relação ao protocolo de investigação adotado, em 23 estudos não houve nenhum registro relativo a essa informação. Quanto às casuísticas, 13 foram exclusivamente de NV, 10 somente de hidrópicos que morreram e foram submetidos a necropsia, 26 de casos identificados no pré-natal ou ao nascimento, com ou sem inclusão de abortos e três restritos a diagnóstico pré-natal de hidropisia em idade gestacional precoce (inferior a 20 semanas). Dos estudos baseados no diagnóstico pré-natal, três avaliaram somente fetos com idade gestacional superior a 20 semanas e quatro excluíram gestações gemelares. Foi identificado diagnóstico de EIM em 13 artigos com graus variáveis de evidência e de especificidade. A relação completa dos trabalhos revisados e as características das amostras estudadas encontram-se descritas no apêndice 2.

Diante de tamanha diversidade entre os estudos, a utilização deles como um todo para fins comparativos tornou-se inviável, pois introduziria vieses de seleção variados. Desse modo, a fim de minimizar tal discrepância e partir de amostras menos heterogêneas, optou-se por analisar separadamente os NV dos óbitos (pré-natal e neonatal) do presente estudo, comparando-os respectivamente com os resultados de trabalhos cuja amostra era de NV (13 artigos) e de óbitos (10 artigos). O resultado dessa análise pode ser observada no apêndice 3, que detalha a distribuição dos casos nos diferentes grupos diagnósticos nos artigos revisados e na presente casuística. Os trabalhos utilizados para essa comparação e a distribuição dos casos nas 14 categorias diagnósticas em cada um deles estão detalhados respectivamente nos apêndices 4 e 5.

Para os óbitos, as anomalias cromossômicas e cardiovasculares foram frequentes nas duas casuísticas e a proporção dos sindrômicos foi significativamente maior no presente estudo, o mesmo valendo para as cromossomopatias. Nos NV, foi identificada uma diferença significativa para os



grupos das anomalias torácicas, de trato urinário e especialmente dos EIM, sendo maior entre os casos do presente estudo, que também apresentou uma frequência significativamente menor de idiopáticos.

Quando se considera especificamente a pesquisa de EIM no contexto de HFNI, independentemente da população estudada, foi possível identificar dois tipos de trabalhos: os que tiveram como objetivo específico avaliar esse grupo de doenças e que, portanto, fizeram-no de uma maneira sistemática e precisa<sup>(23,24,103,104)</sup> e aqueles que registraram doenças metabólicas dentro uma investigação geral<sup>(5,13,28,30,61,79,81,91,92,97,98,101)</sup>.

A relação dos artigos específicos e gerais que incluíram diagnóstico de EIM encontra-se na tabela 7, com descrição do número e tipo de EIM diagnosticado e do total de casos avaliados.

**Tabela 7-** Artigos com descrição de diagnóstico de EIM em casos de HFNI

<b>Investigação específica de EIM em HFNI</b>			
<b>Referência</b>	<b>[N] EIM/ [N] total</b>	<b>%</b>	<b>Diagnósticos</b>
Piraud et al [1996] <sup>(103)</sup>	8/54	14,8	Doença de depósito do ácido siálico, Doença de Gaucher, galactosialidose (2), sialidose (2), mucopolissacaridose VII (2)
Groner et al [1999] <sup>(104)</sup>	1/17	5,8	Mucopolissacaridose VII
Burin et al [2004] <sup>(23)</sup>	5/33	15,0	Galactosialidose, mucopolissacaridose IVA, mucopolipidose II, Niemann-Pick tipo A, sialidose
Kooper et al [2006] <sup>(24)</sup>	6/75 <sup>a</sup>	8,0	Gangliosidose GM1, galactosialidose, mucopolissacaridose VII (2), suspeita de mucopolissacaridose (2)
<b>Total</b>	<b>20/179</b>	<b>11,2</b>	
<b>Investigação geral de HFNI</b>			
	<b>[N] EIM/ [N] total</b>	<b>%</b>	<b>Diagnósticos</b>
Etches e Lemons [1979] <sup>(28)</sup>	1/22	4,5	Doença de depósito não especificada
Larroche et al [1992] <sup>(97)</sup>	3/38	7,9	Doença de depósito não especificada
Laneri et al [1994] <sup>(98)</sup>	1/45	2,2	Tirosinemia
McCoy et al [1995] <sup>(13)</sup>	2/82	2,4	Doença de Gaucher, Niemann-Pick tipo C
Rejjal et al [1996] <sup>(81)</sup>	2/17	11,7	Gangliosidose GM1 e mucopolissacaridose não especificada
Lallemant et al [1999] <sup>(91)</sup>	1/94	1,0	Cardiomiopatia secundária à patologia mitocondrial
Mascaretti et al [2003] <sup>(30)</sup>	1/21	4,7	Gangliosidose GM1
Favre et al [2004] <sup>(101)</sup>	4/21 <sup>b</sup>	19,0	Mucopolissacaridose VII, Niemann-Pick tipo C, sialidose
Rodríguez et al [2005] <sup>(92)</sup>	2/32	6,2	Glicogenose tipo IX (deficiência de fosforilasequinase) e deficiência de carnitina
Abrams et al [2007] <sup>(61)</sup>	5/573	0,9	Não especificados
Santo et al [2011] <sup>(5)</sup>	4/71	5,6	Mucopolissacaridose não especificada (2), Niemann-Pick tipo C, doença de depósito não especificada
Fritsch et al [2012] <sup>(79)</sup>	2/116	1,7	Mucopolipidose II, sialidose
<b>Total</b>	<b>28/1.132</b>	<b>2,5</b>	

<sup>a</sup>: quatro casos confirmados e dois prováveis; <sup>b</sup>: impossível individualizar o número de casos de cada doença; **[N]**: número de casos

Nos artigos que descreveram investigação de EIM de modo objetivo e específico, a frequência das doenças metabólicas alcançou valores mais elevados (20/179), correspondendo a 11,2% das causas (5,8%-15%). Os trabalhos referidos focaram na investigação de DDL feita a partir de líquido amniótico (LA)<sup>(24,103)</sup>, sangue fetal<sup>(104)</sup> e LA , sangue e urina de RN<sup>(23)</sup>.

Nos artigos com investigação geral e não dirigida especificamente para doenças metabólicas, a proporção de EIM foi bastante variável (0,9 a 19%), com frequência geral de 2,5% (28/1.132), valor muito inferior em relação ao grupo com investigação dirigida ( $p < 0,01$ ).





## **6- DISCUSSÃO**



## 6.1- Definição

Diante da falta de uma única definição para HF na literatura<sup>(1,4,7)</sup> e considerando que a hidropisia pode se instalar de forma progressiva durante a gestação<sup>(105)</sup>, optou-se por escolher uma definição de hidropisia menos restritiva.

Na maioria dos casos da presente amostra (77,5%), a HF se manifestou na forma de edema generalizado de subcutâneo e pelo menos uma efusão cavitária. Nos casos que se apresentaram somente com edema de subcutâneo sem derrames cavitários (casos 4, 9, 13, 21, 34 e 44 - quadro 1) ou com derrames e sem edema (casos 12, 14, 23, 26 e 32 - quadro 1), todos os diagnósticos encontrados já foram descritos como causa de HFNI (síndrome de Beckwith-Wiedemann, displasia esquelética, anomalias cromossômicas, transfusão feto-fetal, síndrome de Pterígio Múltiplo Letal, higroma cístico e teratoma torácico<sup>(78,105)</sup>).

A ideia de considerar a presença de derrames cavitários na ausência de edema como critério diagnóstico de HF é corroborada pela evidência de que uma única efusão cavitária pode evoluir para quadro generalizado, como documentado por ultrassonografia pré-natal em oito casos da amostra (casos 1, 2, 10, 12, 19, 23, 26 e 45 - quadro 3), reforçando o conceito de que o desenvolvimento da hidropisia é um processo dinâmico e evolutivo durante a gestação.

Outra possibilidade evidenciada é a de que uma mesma condição pode se apresentar com achados variáveis relacionados à hidropisia, como ocorreu na monossomia X e na trissomia 21, que tiveram a manifestação completa de edema generalizado e efusão cavitária em alguns casos (casos 8,15-17, 20, 25, 30, 31, 33, 35, 39 e 41), enquanto em outros não (casos 12 e 19). É possível que em alguns casos, o óbito fetal intraútero em idade precoce tenha impedido a apresentação completa da hidropisia.

## 6.2- Classificação

Quanto à forma de classificação da HFNI nos diversos trabalhos publicados, do mesmo modo como ocorre com a definição, não existe uma uniformidade e uma mesma condição aparece em diferentes grupos diagnósticos, dependendo da classificação utilizada<sup>(21)</sup>.

Tomando por referência os dois maiores trabalhos de revisão publicados - Machin: 1.414 casos<sup>(72)</sup> e Bellini et al: 5.437 casos<sup>(21)</sup>, observa-se que a classificação dos casos foi feita a partir da combinação dos conceitos de apresentação clínica, etiologia e patogênese e a distribuição deles nas diferentes categorias diagnósticas não foi fundamentada por um princípio preferencial. Exemplo típico foi a classificação dos casos secundários à infecção por parvovírus no grupo das alterações hematológicas/anemia e não no grupo das infecções congênitas<sup>(72)</sup>, realizada a partir do princípio de que na parvovirose a hidropisia é secundária ao comprometimento da eritropoiese fetal<sup>(106)</sup>, enquanto os casos decorrentes dos demais agentes infecciosos foram classificados no grupo das infecções. O mesmo ocorreu quando as displasias esqueléticas foram registradas no grupo das anomalias torácicas e não dos sindrômicos<sup>(21,72)</sup>, em função de que o principal mecanismo patogênico responsável pela hidropisia nessas condições é o comprometimento da caixa torácica<sup>(26)</sup>.

Considerando os 14 grupos propostos por Bellini et al<sup>(21)</sup>, é possível identificar que alguns deles baseiam-se preferencialmente na identificação da etiologia da hidropisia, independentemente do modo pelo qual ela se desenvolveu. Tais grupos seriam as anomalias cromossômicas, as infecções congênitas, os EIM e parte dos sindrômicos. Já as condições descritas nos grupos das anomalias cardiovasculares, hematológicas, torácicas, de trato urinário, gastrointestinal, displasias linfáticas e tumores extratorácicos estão reunidas principalmente por compartilharem determinado mecanismo patogênico. Para algumas dessas apresentações é possível estabelecer a definição etiológica, como na alfa-talassemia<sup>(42)</sup>, em outros distúrbios hematológicos<sup>(107)</sup> ou displasias



linfáticas<sup>(108)</sup>. Porém, isso não ocorre para a maioria delas, pois muitas das condições, especialmente as anomalias congênitas isoladas, possuem etiologia multifatorial ou poligênica<sup>(109)</sup>, para as quais a investigação etiológica é muito complexa ou praticamente impossível.

Sendo assim, a elaboração de uma classificação que seja baseada exclusivamente na etiologia ou na patogênese não parece viável. Porém, a classificação dos casos poderia ser feita a partir da escolha de um critério preferencial, seja etiológico ou patogênico, sendo que para a escolha do mesmo, seria importante identificar as principais repercussões associadas a cada um.

A definição da etiologia repercute nos aspectos de prognóstico durante a gestação e após o nascimento, na adoção de medidas específicas para o seguimento, que levam em conta o conhecimento da história natural de cada doença, e no aconselhamento genético. Já a patogênese influencia fundamentalmente o tratamento, pois o reconhecimento da mesma pode definir a terapia apropriada independentemente da causa, como ocorre tipicamente em caso de anemia fetal, em que o feto é tratado com transfusão de hemácias durante a gestação<sup>(42-45)</sup>.

Desse modo, em função das várias repercussões associadas à etiologia, parece mais apropriado classificar os casos preferencialmente de acordo com o fator etiológico. Partindo desse princípio, se for considerada a classificação proposta por Bellini et al<sup>(21)</sup>, as principais considerações seriam relativas aos seguintes grupos:

- **cardiovascular:** inclusão somente de anomalias cardíacas isoladas. Exclusão de cardiopatias associadas a anomalias cromossômicas, quadros sindrômicos e de anomalias congênitas múltiplas;
- **hematológico:** inclusão de doenças primariamente hematológicas. Exclusão de anemia secundária a outras situações, como hemorragia feto-materna, transfusão feto-fetal e infecção por parvovírus;

- **sindrômico:** inclusão das displasias esqueléticas;
- **EIM:** exclusão de hemocromatose neonatal, condição já referida como causa de HFNI<sup>(110)</sup> e classificada no grupo de EIM<sup>(11)</sup>, pois se trata de uma doença de base aloimune<sup>(111)</sup> e não propriamente um EIM;
- **infecção:** inclusão de todas as infecções independentemente do mecanismo patogênico responsável pela hidropisia;
- **torácico:** exclusão de displasias esqueléticas;
- **idiopático:** inclusão de casos com investigação ampla. Exclusão de casos com avaliação muito incompleta.

### 6.3- Grupos diagnósticos

#### • Casuística 2010-2012

No presente trabalho, que utilizou a distribuição dos casos nas 14 categorias diagnósticas propostas por Bellini et al<sup>(21)</sup> para fins comparativos, houve um predomínio das anomalias cromossômicas (34,7% dos casos), que são reconhecidamente umas das principais causas de HFNI, especialmente em amostras de hidrôpicos identificados na transição do 1º para o 2º trimestre da gestação - 30%<sup>(33)</sup>, 45%<sup>(57)</sup> e 75%<sup>(56)</sup>. Isso é reforçado pelos resultados mostrados na tabela 3, na qual a maioria dos casos detectados antes da 20ª semana da gestação (66,6%) teve diagnóstico de cromossomopatia. O mesmo ocorre quando se consideram estudos de óbitos, como evidenciado nos artigos revisados com esse tipo de amostra, em que a proporção das anomalias cromossômicas é maior (20,4%), se comparada com estudos que incluíram somente NV (6,6%) (Apêndice 3).

Da mesma forma que descrito por Machin<sup>(72)</sup>, as cromossomopatias mais comuns foram monossomia X e trissomia 21, enquanto as anomalias estruturais aparecem em menor proporção. No presente trabalho, foi identificada

uma anomalia estrutural rara - i(18q), que não havia sido associada à hidropisia até então<sup>(112)</sup>. O fenótipo de i(18q) é variável, os achados apresentados podem estar relacionados tanto à trissomia 18q quanto à monossomia 18p, incluindo a holoprosencefalia, identificada no caso 40 e já associada a essa anomalia cromossômica<sup>(113-115)</sup>.

Entre os casos síndrômicos identificados no presente estudo, que corresponderam ao 2º grupo mais frequente (16,4%), a síndrome de Pterígio Múltiplo Letal é o quadro mais comumente associado à HFNI na literatura<sup>(13,53,56,72,73,79,116,117)</sup>. As demais síndromes diagnosticadas também foram descritas previamente, embora em menor proporção: síndrome de Beckwith-Wiedemann<sup>(78,99)</sup>, síndrome de Ivemark ou Poliesplenia<sup>(64,86,118)</sup> e síndrome de Meckel-Gruber<sup>(13,57,91)</sup>. Ao se analisar separadamente as casuísticas de óbitos e de NV, a frequência observada do grupo dos síndrômicos da presente amostra foi significativamente maior entre os casos de óbito (16,7%) se comparada com os artigos correspondentes (4,1%) (Apêndice 3).

Explicações possíveis para a frequência aumentada dos síndrômicos no presente estudo seria a inclusão de casos com alterações relevantes, porém sem especificação diagnóstica e uma chance aumentada de ocorrência de síndromes com herança autossômica recessiva em virtude da alta taxa de consanguinidade na população estudada<sup>(119)</sup>, uma vez que dos quatro casos sem diagnóstico específico, dois apresentaram consanguinidade parental (casos 6 e 7).

As causas cardiovasculares foram o 3º grupo mais frequente, junto das infecções. Foram considerados nesse grupo apenas os casos de anomalia cardiovascular isolada, não associada a anomalia cromossômica ou a quadro síndrômico. Resultado semelhante foi descrito por Lallemand et al<sup>(91)</sup>, que usaram esse mesmo critério para definir o grupo de anomalia cardiovascular. Quando realizada comparação com os artigos da literatura, não houve diferença significativa na proporção das anomalias cardiovasculares tanto nas casuísticas de NV, quanto na de óbitos (Apêndice 3).

Entre os casos classificados como displasia linfática, dois apresentaram hidropisia que se resolveu espontaneamente intraútero, restando ao nascimento apenas sinais localizados do edema prévio, como linfedema em mãos e pés e excesso de pele na região nugal (casos 14 e 24). O relato esporádico de HFNI associada a mutações em genes relacionados a quadros de linfedema como *VEGFR3*<sup>(109,120)</sup>, *FOX2*<sup>(121)</sup> e *SOX18*<sup>(122)</sup>, sugere que uma parcela dos casos de HFNI possa ser causada comprometimento linfático secundário a alterações em tais genes. Ghalamkarpour et al<sup>(108)</sup> pesquisaram mutação nos três genes descritos acima em 12 pacientes com HFNI e encontraram alteração em três deles. Em um desses casos, associado à mutação no gene *VEGFR3*, houve resolução espontânea da hidropisia durante a gestação, sugerindo que uma alteração linfática inicial poderia ser responsável pelo quadro e se apresentar com prognóstico favorável.

Nos dois casos classificados como higroma cístico na presente amostra, em um deles a investigação foi realizada de forma ampla e não se evidenciou nenhuma alteração além do higroma cervical intraútero (caso 14). No outro caso (caso 34), a análise do fenótipo por foto não mostrou nenhuma alteração que permitisse a definição de um quadro clínico específico, o estudo citogenético por FISH não evidenciou aneuploidia dos cromossomos X, Y, 13 e 21 e a continuação da avaliação ficou prejudicada pelo óbito precoce e por ausência da necropsia.

Embora o higroma seja uma manifestação inespecífica e apresente diferentes etiologias, a base patogênica é a anomalia no desenvolvimento dos vasos linfáticos ao nível da junção veno-linfática, caracterizada por ausência ou atraso na conexão entre o saco linfático jugular e a veia jugular interna, acarretando acúmulo de fluido na região nugal<sup>(123)</sup>. Sabe-se que essa coleção líquida possui alta concentração protéica, ocasionando hipoproteinemia secundária, que contribuiria para o desenvolvimento da hidropisia<sup>(123)</sup>. Portanto, classificar os casos 14 e 34 no grupo dos linfáticos pareceu ser o mais correto do ponto de vista patogênico.

Além da monossomia X, que é a principal etiologia de higroma cístico cervical, outras anomalias cromossômicas podem se apresentar com higroma<sup>(105)</sup>. Ainda que a maioria dos casos seja decorrente de cromossomopatia, uma parcela considerável dos fetos tem estudo citogenético normal e a lista de diagnósticos diferenciais inclui síndrome de Pterígio Múltiplo Letal, síndrome de Noonan, síndrome de Roberts, displasias esqueléticas e quadros sindrômicos de linfedema, dentre outros<sup>(105)</sup>. Dentre essas condições, destaca-se a variabilidade da apresentação da síndrome de Noonan, que embora tenha um fenótipo característico no período pós-natal, pode se manifestar precocemente na gestação com HF, higroma cístico, malformações cardíacas e renais<sup>(124)</sup>. Uma possível correlação entre genótipo-fenótipo foi sugerida por Lee et al<sup>(124)</sup>. Esses autores identificaram três mutações diferentes no gene *PTPN11* (F71L, T507K e D61N) associadas a quadro de HFNI, sendo que duas (F71L e T507K) haviam sido descritas quase que exclusivamente na forma somática em casos de câncer, sugerindo que a presença de determinadas mutações nesse gene em linhagem germinativa poderiam produzir um fenótipo grave e possivelmente letal intraútero<sup>(124)</sup>. Posteriormente, Ghai et al<sup>(125)</sup> descreveram novamente a mutação T507K em feto hidrópico com higroma cístico, reforçando a hipótese de Lee et al<sup>(124)</sup>.

Quanto ao grupo dos EIM, cuja investigação foi alvo de interesse particular dentro do estudo, foi possível identificar três casos (6,1% da amostra estudada), sendo todos secundários à DDL, que é o principal grupo de doenças metabólicas associadas à HFNI<sup>(24)</sup>. Frequências maiores foram registradas em estudos que visaram especificamente ou exclusivamente ao diagnóstico de EIM (11,2%)<sup>(23,24,103,104)</sup>. No entanto, 6,1% é uma proporção mais alta do que a relatada nos trabalhos que diagnosticaram EIM dentro de uma investigação geral de HFNI - valor acumulado de 2,5% (Tabela 7).

Nos trabalhos que estudaram especificamente as doenças metabólicas, em duas séries de fetos com HFNI<sup>(24,103)</sup> os autores pesquisaram exclusivamente DDL e não informaram sobre os outros diagnósticos e em uma delas os casos de

anomalia cromossômica foram excluídos previamente<sup>(24)</sup>. A frequência de EIM encontrada nesses trabalhos foi de 14,8%<sup>(103)</sup> e 8%<sup>(24)</sup>. Embora a pesquisa de EIM nesses dois trabalhos tenha sido feita a partir de líquido amniótico, a menor frequência de DDL verificada por Kooper et al<sup>(24)</sup> poderia ser decorrente de testes falso-negativos em amostra de líquido amniótico colhida no 1º trimestre da gestação. Em alguns desses casos, a avaliação consistiu apenas em dosagem de metabólitos sem avaliação enzimática, que pode ter interferido na concentração dos metabólitos analisados, os quais não teriam sido detectados por estarem muito reduzidos devido à imaturidade renal do feto nessa idade gestacional<sup>(24)</sup>.

Nas casuísticas de Groener et al<sup>(104)</sup> e Burin et al<sup>(23)</sup>, cuja frequência de EIM foi respectivamente de 5,8% e 15%, os pacientes com HFNI foram melhor caracterizados, com descrição dos diagnósticos de todos os casos estudados. No estudo de Burin et al<sup>(23)</sup>, a possibilidade de viés de seleção da amostra foi sugerida pelos próprios autores em razão do trabalho ter sido feito em um centro de referência para a investigação de doenças metabólicas, que poderia ter resultado em superestimativa da frequência de EIM na amostra. Além disso, havia dois casos com recorrência de HFNI na irmandade, que pode ter elevado o nível de suspeição diagnóstica de erros inatos. Uma explicação possível para a menor frequência de EIM verificada no estudo de Groener et al<sup>(104)</sup>, poderia ser que dentre todos os trabalhos direcionados para diagnóstico de doença metabólica, foi usado apenas sangue fetal (1ml) e foram investigadas apenas seis doenças, ao invés de oito ou mais condições pesquisadas nos outros trabalhos<sup>(23,103,104)</sup>.

Nos artigos com investigação geral e não dirigida especificamente para doenças metabólicas, as condições em que a avaliação foi feita e a qualidade das informações foram bastante variáveis. Houve situação de apenas menção de ocorrência de doenças metabólicas, sem nenhuma especificação<sup>(61)</sup>, trabalhos em que não é possível estabelecer o modo pelo qual o diagnóstico foi realizado<sup>(5,30,61,81,98)</sup>, outros em que o diagnóstico foi feito por achados sugestivos de doença de depósito em necropsia e que portanto não permitiram definição de doença específica<sup>(28,97)</sup> ou até mesmo a descrição de condição normalmente não

associada à hidropisia fetal, como é o caso de tirosinemia<sup>(98)</sup>, tornando questionável o diagnóstico ou levantando a suspeita de que o quadro de hidropisia possa ter sido provocado por outra condição.

Dentre os artigos mais detalhados e que procuraram ampliar a investigação diagnóstica, destaca-se o trabalho de Fritsch et al<sup>(79)</sup>, realizado numa população do sul do Brasil e que incluiu pesquisa de EIM por meio de ensaios enzimáticos em sobrenadante e células do líquido amniótico. Uma das ressalvas é que a investigação metabólica foi feita parcialmente, pois do total de 20 anos do estudo, a avaliação específica para EIM foi realizada apenas nos últimos 13 anos. Além disso, a investigação metabólica foi realizada apenas no pré-natal, que pode ter limitado a pesquisa de algumas condições como a doença de depósito do ácido siálico e os defeitos congênitos de N-glicosilação, cuja investigação no laboratório de referência requer exames em urina ou em sangue.

Outro estudo, que registrou uma maior proporção de EIM (19%)<sup>(101)</sup>, foi realizado em uma amostra tendenciosa de fetos hidrópicos, na qual a ascite era um achado obrigatório. Isso provavelmente levou a uma superestimativa da frequência de EIM na população estudada, uma vez que as doenças de DDL podem se manifestar com ascite sem outros achados de hidropisia<sup>(101,126)</sup>. Um dos mecanismos sugeridos para a formação da ascite nesses casos seria a obstrução do retorno venoso secundária a visceromegalia e consequente acúmulo de fluido em cavidade peritoneal, o que justificaria a ascite como uma manifestação preferencial no contexto da hidropisia nessas doenças<sup>(126)</sup>. No presente trabalho, a observação que a ascite não só esteve presente em grande quantidade ao nascimento e se associou à visceromegalia nos três casos diagnosticados como DDL (casos 2, 5 e 47), como se manteve durante o 1º ano de vida nos dois casos em que o seguimento foi realizado (casos 5 e 47) corroboram essa hipótese.

Outras doenças metabólicas foram descritas por Lallemand et al<sup>(91)</sup> e Rodríguez et al<sup>(92)</sup>, numa série de óbitos submetidos a necropsia. Em ambos os estudos, foram descritas condições que não são usualmente associadas à

hidropisia. Nos três casos diagnosticados (doença mitocondrial<sup>(91)</sup>, glicogenose secundária à deficiência de fosforilasequinase e deficiência de carnitina<sup>(92)</sup>), a alteração metabólica cursou com cardiomiopatia, responsável pelo desenvolvimento do quadro de HFNI. O diagnóstico de glicogenose já foi descrito em HFNI, particularmente o tipo IV, que tem uma forma de manifestação letal, na qual se observa disfunção cardíaca e hidropisia<sup>(127)</sup>. Além de Rodríguez et al<sup>(92)</sup>, Steenhout et al relataram deficiência de carnitina também associada à cardiopatia em paciente hidrópico<sup>(128)</sup>. Mais recentemente, disfunção mitocondrial foi novamente descrita como possível causa de hidropisia<sup>(129)</sup>.

Quanto às infecções congênitas diagnosticadas (casos 1, 27, 36 e 38), elas estão entre as causas infecciosas comumente associadas à HFNI, que seriam as STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus) e a parvovirose, sendo essa última, a infecção mais comum<sup>(72,130)</sup>.

No grupo das alterações torácicas, representado pelas displasias esqueléticas (casos 4 e 13) e pelo teratoma (caso 26), não houve registro de causas classicamente associadas à HFNI, como hérnia diafragmática e malformação adenomatóide cística pulmonar<sup>(72)</sup>, decorrente provavelmente do tempo reduzido do estudo, se comparado com trabalhos retrospectivos que descreveram casuísticas de vários anos<sup>(72)</sup>. Outra possibilidade seria a instituição de terapia intraútero indicada para alguns casos de hérnia diafragmática antes do agravamento do quadro torácico e pulmonar, impedindo a evolução para hidropisia. Tal procedimento passou a ser realizado nos últimos anos pelo Serviço de Medicina Fetal.

Nas displasias esqueléticas, a hidropisia desenvolve-se quando há comprometimento grave da caixa torácica, que ocasiona aumento da pressão local e comprometimento secundário do retorno venoso<sup>(26)</sup>. A acondrogênese tipo II (caso 13), que é uma condição letal e classicamente associada à HF<sup>(131)</sup>, já foi descrita em séries de casos de HFNI<sup>(1,7,53,57)</sup>, enquanto a condrodissplasia punctata tipo Conradi-Hünemann (caso 4) usualmente não se apresenta com hidropisia<sup>(132)</sup>. O caso 4 teve uma apresentação clínica grave, que eventualmente



pode ocorrer em Conradi-Hünemann, uma vez que tem herança ligada ao cromossomo X e se manifesta dentro de um espectro variável de gravidade de acordo com o padrão de inativação do X<sup>(133)</sup>. Sendo assim, uma vez que o quadro se apresentou com comprometimento significativo de ossos longos e de caixa torácica, a hidropisia está justificada do ponto de vista patogênico.

Malformação urinária e transfusão feto-fetal/anomalia placentária são comumente associadas à HFNI e de modo geral representam uma parcela pequena dos casos<sup>(72,105)</sup>. O mesmo ocorre com as anomalias extratorácicas e gastrointestinais, que no presente estudo não foram identificadas. Para esses grupos menos representativos, deve-se ter em conta que a duração relativamente pequena do estudo pode ter contribuído para a ausência de condições associadas aos mesmos.

Nenhuma causa hematológica foi identificada na presente casuística, porém a proporção dessas alterações, diferentemente das situações citadas anteriormente, apresenta frequência variável e pode representar uma parte significativa dos casos, como ocorre nas populações asiáticas, em que a alfa-talassemia é uma das principais causas de HFNI e onde a frequência de alterações hematológicas varia de 23 a 55,7% (23%<sup>(38)</sup>, 29,5%<sup>(22)</sup>, 31,6%<sup>(145)</sup>, 32%<sup>(78)</sup>, 39,5%<sup>(7)</sup>, 55,7%<sup>(6)</sup>).

A ausência de doença hematológica na presente amostra poderia ser decorrente da baixa frequência de Hemoglobina Bart na população local. Outra possibilidade seria uma falha na identificação de fetos hidrópicos com doença hematológica de base, visto que a triagem de anemia fetal realizada por avaliação do PVS-ACM é feita usualmente a partir da 18ª semana de gestação. Isso levaria a um possível subdiagnóstico de anemia em fetos com idade gestacional anterior e evolução desfavorável no 2º trimestre. Recentemente, foi publicada uma curva de referência para hemoglobina em fetos em idade gestacional anterior à 18ª semana, útil na identificação de anemia nessa fase<sup>(134)</sup>. A pesquisa de anemia em idade gestação precoce está justificada, uma vez que

há evidências de que doenças hematológicas, como a alfa-talassemia, podem se apresentar com hidropisia já no início do 2º trimestre<sup>(135)</sup>.

Em relação ao caso no qual foi identificada hemossiderose hepática significativa na necropsia (caso 46), optou-se por classificá-lo no grupo miscelânea, uma vez que não foi possível definir a condição de base responsável pelo achado. A presença de hemossiderose hepática é inespecífica e pode ocorrer na hemocromatose neonatal, condição já associada à HFNI<sup>(110)</sup>, em que o depósito de ferro se estende a outros órgãos, ou ser secundária a um distúrbio na homeostase do ferro decorrente de diferentes condições, como hemólise, transfusões, infecção congênita e colestase<sup>(136)</sup>. No caso em questão, foi realizada técnica específica para detecção de depósito de ferro em outros órgãos (Perls) e na ausência de hemossiderose extrahepática, o diagnóstico de hemocromatose neonatal foi afastado. Nesse caso, não havia evidência de anemia ao nascimento, a pesquisa de infecção congênita foi negativa e a investigação metabólica realizada não identificou qualquer alteração, de modo que o comprometimento hepático, ainda que inexplicado, foi o único dado positivo do caso e considerado achado relevante.

Nos três casos classificados como idiopáticos (casos 19, 32 e 48), não foi detectada nenhuma alteração que justificasse o quadro de HF mesmo após a realização de praticamente todos os exames propostos no protocolo de investigação. Eles representaram aproximadamente 6% dos casos, uma porcentagem inferior à referida na literatura, especialmente nas casuísticas de NV, em que a proporção de idiopáticos foi em torno de 30% (Apêndice 3). A frequência elevada de idiopáticos nesses trabalhos sugere que a impossibilidade de identificar fatores associados à HFNI não ocorreu por limitação do protocolo, mas sim pela inclusão no grupo dos idiopáticos de casos com avaliação muito incompleta, prejudicando a determinação da eficácia do protocolo de investigação utilizado.

## • Casuística 1987-2009

As casuísticas dos períodos 2010-2012 e 1987-2009 diferem em vários aspectos, dentre eles: tipo de estudo (prospectivo *versus* retrospectivo), população de hidrópicos avaliada (abortos, natimortos e nativos *versus* natimortos e nativos com exclusão de abortos), protocolo de investigação utilizado (pesquisa sistemática de EIM *versus* estudo metabólico eventual), critérios diagnósticos de HF (presença não obrigatória de edema *versus* edema obrigatório) e inclusão ou não de casos com avaliação incompleta (exclusão *versus* inclusão). Sendo assim, uma comparação mais precisa quanto aos grupos diagnósticos nas duas amostras ficou prejudicada, mas é possível ressaltar os seguintes pontos:

- as anomalias cromossômicas mantiveram-se como a 1ª causa de HFNI, sendo que a inclusão de abortos no período 2010-2012 aumentou a frequência desse grupo, uma vez que essas alterações são as principais causas de HFNI do 1º e início do 2º trimestres da gestação<sup>(57)</sup>;
- as alterações hematológicas alcançaram uma proporção muito pequena em ambos os estudos, que pode ser por uma prevalência baixa dessas doenças na população local ou porque esse grupo de doenças realmente não está sendo adequadamente avaliado;
- os sindrômicos mantiveram proporção alta nas duas amostras, reforçando a complexidade dos casos avaliados e o possível efeito da alta consanguinidade parental na população estudada<sup>(119)</sup>;
- a proporção dos EIM tornou-se cinco vezes maior (6,1% *versus* 1,2%) depois da instituição de investigação metabólica sistemática. O valor de 1,2% aproxima-se do referido em casuísticas da literatura que avaliaram os EIM de modo menos sistemático, reforçando a ideia de que nesses trabalhos há um provável subdiagnóstico dessas doenças;

- dentre as anomalias torácicas registradas na casuística retrospectiva, aparecem não só as displasias esqueléticas, mas também as condições comumente identificadas nesse grupo, como hérnia diafragmática e malformação adenomatóide cística pulmonar. Esse achado é compatível com as hipóteses aventadas para explicar a ausência dessas alterações no trabalho prospectivo, ou seja, em estudo com maior duração, malformações como hérnia diafragmática e malformação adenomatóide cística pulmonar tendem a ser diagnosticadas, além do possível efeito relacionado ao avanço no tratamento pré-natal dos casos de hérnia diafragmática que ocorreu nos últimos anos;
- os grupos diagnósticos de malformação do trato urinário, tumores extratorácicos e alteração gastrointestinal foram menos frequentes nas duas amostras;
- a proporção dos idiopáticos aumenta, quando não se excluem os casos com avaliação incompleta. Isso cria uma superestimativa desse grupo, que não representa a real fração de idiopáticos, mas sim a dificuldade de estudar hidropisia em função principalmente da ampla possibilidade diagnóstica e do óbito precoce intraútero. A exclusão dos casos com investigação muito incompleta permite uma melhor avaliação do protocolo proposto em termos de eficácia diagnóstica.

#### **6.4- Variáveis gerais**

##### **• Antecedentes familiares**

A presença de consanguinidade parental foi registrada em 12% dos casos (casos 6, 7, 14, 15, 38 e 48). Esse dado não é comumente referido em artigos sobre HFNI. A frequência detectada foi mais alta do que o valor de 1,87% descrito por Liascovich et al<sup>(137)</sup> para a população brasileira, que poderia estar relacionado à maior taxa de consanguinidade da população local, estimada em torno de 3%<sup>(119)</sup> e ao fato da consanguinidade ser um fator de risco para condições de herança autossômica recessiva<sup>(138)</sup>, compatíveis com alguns dos diagnósticos realizados.

A recorrência de HFNI nas famílias avaliadas foi identificada apenas em um caso (caso 5 - gangliosidose GM1). Na literatura, a recorrência familiar tem sido relatada de forma bastante variável, com valores entre 4%-29% (4%<sup>(63)</sup>, 7%<sup>(22)</sup>, 11%<sup>(6)</sup>, 16,6%<sup>(28)</sup>, 29%<sup>(81)</sup>), sendo especialmente alta nas populações asiáticas, onde a alfa-talassemia, condição de herança autossômica recessiva, é uma das principais causas de HFNI<sup>(6,22)</sup>. No presente estudo, houve recorrência de HF na irmã da paciente com gangliosidose GM1, e ainda que a pesquisa de doença metabólica não tenha sido feita na investigação da mesma, já falecida, considerando o risco de recorrência de 25% dessa doença na irmandade<sup>(126)</sup>, a hidropisia apresentada provavelmente foi secundária à gangliosidose GM1.

#### • **Peso da placenta**

O registro do peso da placenta apresenta imprecisões decorrentes de fatores como quantidade de sangue na placenta quando o cordão é clampeado e momento da aferição do peso. Durante o armazenamento, a placenta tem o peso reduzido predominantemente por perda de fluídos e essa perda é ainda maior nas placentas hidrópicas; enquanto a fixação em formol acarreta ganho de peso em torno de 5%<sup>(139)</sup>. Ainda que essa avaliação esteja cercada de limitações, o peso da placenta foi incluído entre as variáveis analisadas em função da associação frequente entre HFNI e placentomegalia, sendo até considerada nos critérios diagnósticos por alguns autores<sup>(11,12)</sup>. Placentomegalia foi identificada em 41,4% dos casos, atingindo valores acima de 1.000g no caso de síndrome de Beckwith-Wiedemann (caso 23). Uma média maior do peso da placenta de hidrópicos, quando comparada com peso da placenta de controles, já foi relatada na literatura<sup>(13,140,141)</sup>, com frequência de 43% em Rodríguez et al<sup>(37)</sup>. Nesses artigos, não é possível relacionar o peso da placenta ao diagnóstico do caso correspondente.

### • Dados dos hidr6picos

A distribui73o dos casos segundo o sexo mostrou um predom4nio feminino (57%), que pode ser explicado pela alta frequ4ncia de monossomia X (22,4%). De modo geral, essa informa73o n3o 4 destacada nas casu4sticas, havendo trabalhos que identificaram um predom4nio do sexo masculino (58%<sup>(88)</sup>, 62,5%<sup>(92)</sup>) e outros do feminino (56%<sup>(94)</sup>, 57,6%<sup>(98)</sup>, 71,4%<sup>(30)</sup>).

A respeito da idade gestacional, a alta frequ4ncia de prematuridade entre os NV (76%) e de idade inferior a 37 semanas em termos gerais (87,8%) 4 achado constante em s4ries de HFNI, tanto para casu4sticas de NV, com valores entre 66%-88% (66%<sup>(30)</sup>, 84%<sup>(11)</sup>, 88%<sup>(84)</sup>), quanto de NV e NM, oscilando entre 70%-96% (70%<sup>(143)</sup>, 91%<sup>(98)</sup>, 92%<sup>(141)</sup>, 95%<sup>(142)</sup>).

A avalia73o da rela73o entre peso e idade gestacional permitiu evidenciar que embora a maioria (31 casos - 64,6%) encontrava-se adequada para a idade gestacional, a propor73o de casos com peso acima do p90 e abaixo do p10 foi muito semelhante (16,7% e 18,7% respectivamente), demonstrando que a hidropisia n3o ocasiona somente o ac4mulo de l4quido corporal que justifica o excesso de peso observado em alguns casos, como pode associar-se 3 restri73o de crescimento intra4tero. Os casos considerados pequenos para a idade gestacional n3o se limitaram a um 4nico grupo diagn6stico ou 3 determinada vitalidade ao nascimento (Quadro 1).

Para a compara73o dos valores de Apgar no 1º e 5º minuto, disp6e-se de poucos artigos na literatura. Etches e Lemons<sup>(28)</sup> em 1979 e Liu et al<sup>(84)</sup> descreveram valor inferior a quatro no 1º minuto em 81% e 45% dos casos respectivamente. J3 no 5º minuto, foi inferior a sete em 86%<sup>(28)</sup> e 55%<sup>(84)</sup> dos casos. Na presente casu4stica, os valores de Apgar relatados foram inferiores a quatro no 1º minuto em 39% dos casos e inferiores a sete no 5º minuto em 47% dos casos, assemelhando-se aos resultados de Liu et al<sup>(84)</sup>, que embora sejam melhores do que o referido por Etches e Lemons<sup>(28)</sup>, representam que aproximadamente metade dos NV tem Apgar baixo no 5º minuto de vida.

Resultados semelhantes foram descritos por Mascaretti et al<sup>(30)</sup> e Silva et al<sup>(144)</sup> com Apgar inferior a sete no 5º minuto em 47,6% e 56,2% dos casos respectivamente, sugestivo de anóxia perinatal em parcela relevante dos hidróticos. Os casos com sobrevida neonatal tiveram Apgar significativamente maior no 1º e 5º minuto. A associação entre maior sobrevida e Apgar mais elevado já foi sugerida por alguns autores<sup>(12,61,62)</sup>.

A análise da vitalidade ao nascimento relevou que os NV corresponderam a aproximadamente metade dos casos (47%). Entre os óbitos fetais (26), quatro casos (8,2%) foram por interrupção legal da gestação - acondrogênese tipo II, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Pterígio Múltiplo Letal e i(18q). No caso do i(18q), a interrupção foi considerada pela presença de anomalias congênitas graves, que conferiam um prognóstico reservado no período pós-natal - holoprosencefalia alobar e cardiopatia complexa.

Na literatura, a proporção de NV varia de acordo com a característica das casuísticas analisadas, pois nas séries de casos em que parte dos óbitos fetais ocorreu interrupção da gestação, a proporção de nativos é significativamente menor e a mortalidade intraútero eleva-se artificialmente (Apêndice 6). Em alguns desses estudos, o número de óbitos induzidos alcançou proporções muito elevadas (37,3%<sup>(8)</sup>, 44%<sup>(143)</sup>, 38,2%<sup>(100)</sup>, 68,1%<sup>(22)</sup>) e a frequência de óbitos fetais chegou a ultrapassar 60% (65,5%<sup>(102)</sup>, 70%<sup>(99)</sup>, 88,4%<sup>(22)</sup>). Em relação ao presente estudo, não houve diferença significativa na proporção de NV e de óbitos em relação aos estudos sem interrupção da gestação, sugerindo que a indução do término da gravidez, realizada em poucos casos da presente amostra com prognóstico reconhecidamente desfavorável, provavelmente não contribuiu para uma superestimativa de óbitos fetais.

No presente trabalho, a mortalidade foi de 43,5% entre os NV e de 73,4% considerando os óbitos fetais e neonatais. Para comparação da mortalidade identificada com a referida na literatura, foi preciso discriminar os trabalhos em função da vitalidade dos hidróticos ao nascimento.

Nos estudos que avaliaram somente NV, a mortalidade oscilou entre 40 e 68,4% (40%<sup>(12)</sup>, 45,4%<sup>(61)</sup>, 50%<sup>(85)</sup>, 52,4%<sup>(30)</sup>, 54%<sup>(2,12)</sup>, 59%<sup>(63,84)</sup>, 67%<sup>(62)</sup>, 68%<sup>(11)</sup>). Dentre esses, os estudos de Haverkamp et al<sup>(83)</sup> e Abrams et al<sup>(61)</sup> são particularmente relevantes, porque relataram mais de 100 pacientes e a mortalidade ficou entre 40-45% aproximadamente. A limitação desses estudos é que a população de referência foram NV atendidos em serviços de neonatologia e não é possível saber se em caso de identificação pré-natal de HFNI, a interrupção da gestação foi uma possibilidade considerada ou não nos respectivos serviços. Para fins comparativos, o estudo de Mascaretti et al<sup>(30)</sup>, realizado em um hospital universitário brasileiro, partiu de uma realidade mais semelhante a do presente estudo. Nesse artigo, foi referida uma mortalidade de 55%, maior do que a encontrada na presente amostra.

Em relação aos 10 NV que faleceram, a maioria dos óbitos ocorreu no período neonatal precoce, com mediana de um dia e meio de vida. Isso pode ser explicado pelo fato de que a interrupção da gestação no Brasil é realizada somente em casos excepcionais e os hidróticos graves que não morrem espontaneamente durante a gravidez, nascem vivos e falecem precocemente.

Quando são considerados os trabalhos que abrangeram NV e NM, a mortalidade foi bastante variável tanto nos estudos que incluíram casos de interrupção da gestação, quanto naqueles em que o óbito ocorreu espontaneamente no pré-natal. Nos artigos que referiram casos de interrupção da gestação, a mortalidade variou de 51,6%<sup>(64)</sup> a 95,6%<sup>(22)</sup>, atingindo valores superiores a 80%<sup>(22,99,102)</sup>. Nos estudos em que os óbitos fetais foram espontâneos, a mortalidade ficou entre 73%-100% (73%<sup>(141)</sup>, 78%<sup>(98)</sup>, 86%<sup>(145)</sup>, 88%<sup>(94)</sup>, 98%<sup>(140)</sup>, 100%<sup>(7)</sup>).

Um estudo recente, que avaliou 214 NV e NM com HFNI e excluiu casos de interrupção da gestação, registrou mortalidade perinatal de 57,5%<sup>(4)</sup>, porém não é possível saber se o diagnóstico dos casos excluídos estava relacionado à condição letal. A eliminação das interrupções pode ter favorecido



um índice de sobrevida maior, na medida em que retirou casos potencialmente mais graves da amostra.

Em relação à HF secundária à monossomia X, a elevada mortalidade identificada na presente amostra (91%) é um dado representativo em termos de evolução natural dos hidróticos diagnosticados com essa condição durante a gestação, pois a determinação da mesma encontra-se prejudicada em função de que a maioria dos casos de monossomia X, independentemente da presença ou não de HF têm a gravidez interrompida<sup>(147,148)</sup>. Embora incomum, fetos hidróticos com monossomia X podem ter evolução favorável, com sobrevida neonatal (caso 12), além da possibilidade de resolução espontânea da hidropisia intraútero<sup>(148)</sup>.

## 6.5- Protocolo de investigação

### • Ultrassonografia pré-natal

A hidropisia foi identificada pela ultrassonografia pré-natal em aproximadamente 89% dos casos, frequência similar foi observada em outros estudos<sup>(2,8,30,62,87,102,142,144)</sup>. Neles, esse valor variou de 82 a 92% dos casos - 82%<sup>(8)</sup>, 83%<sup>(62,102)</sup>, 85%<sup>(142)</sup>, 88%<sup>(2)</sup>, 90,5%<sup>(30)</sup>, 91%<sup>(144)</sup> 92%<sup>(87)</sup>. Nas décadas de 70-80, a detecção de hidropisia por ultrassonografia pré-natal era menor (36%<sup>(28)</sup>, 27%<sup>(88)</sup>), ilustrando o avanço técnico na detecção desse achado por meio da ecografia e a maior disponibilidade do exame ao longo dos anos.

Em relação à idade de detecção da hidropisia, a diferença entre a idade mínima e máxima foi de 17 semanas (11-38) com média em torno de 21 semanas, semelhante ao referido por Ismail et al<sup>(100)</sup>, porém menor do que a descrita na maioria das casuísticas estudadas (média de 25 a 28,3 semanas - 25<sup>(3,13,99,143)</sup>, 25,8<sup>(4)</sup>, 27<sup>(5,6)</sup>, 28,3<sup>(141)</sup>, 30,5<sup>(84)</sup>, 32<sup>(81)</sup>). Dessa forma, pode-se dizer que no presente estudo a hidropisia não só foi identificada na maioria dos casos, como ocorreu principalmente no 2º trimestre da gestação.

A distribuição dos diagnósticos apresentou variação de acordo com o período em que a hidropisia foi evidenciada, com predomínio das anomalias cromossômicas no 1º e início do 2º trimestre, sendo a monossomia X a mais frequente delas, dado semelhante ao referido por Heinonen et al<sup>(57)</sup>, que registraram aproximadamente 45% de anomalias cromossômicas entre os casos de hidropisia avaliados antes da 20ª semana de gestação, dos quais a maioria era secundária à monossomia X.

O acompanhamento ultrassonográfico fetal permitiu o registro de duas situações evolutivas da hidropisia no pré-natal. Uma delas é representada pela evidência de apenas uma efusão cavitária no 1º exame e progressão do quadro nas ecografias subseqüentes, com surgimento de outros derrames cavitários e edema generalizado (18,1%). A outra situação é exatamente oposta, ou seja, num 1º exame foram detectados achados compatíveis com HF e a evolução mostrou melhora progressiva até resolução completa e espontânea da hidropisia. Na presente amostra, essa última situação ocorreu em três casos (6,1%), sendo de modo geral pouco mencionada em casuísticas de HFNI<sup>(22,95,99,149,153,154)</sup> e aparecendo com maior frequência em relatos de casos - 33 artigos<sup>(6,56-60,100,148,150-152,155-174)</sup>. Nas séries de HFNI, a proporção de resolução espontânea da hidropisia variou de 2,5% a 16,6% (2,5%<sup>(99)</sup>, 2,8%<sup>(22)</sup>, 3,7%<sup>(149)</sup>, 5%<sup>153,154)</sup> e 16,6%<sup>(95)</sup>).

No total, foram identificados na literatura 53 casos de HFNI com resolução espontânea da hidropisia intraútero. Ainda que o diagnóstico não tenha sido feito em 26,4% deles, diferentes condições já foram associadas a essa evolução e dentre elas, o principal grupo são as infecções congênitas, notadamente a parvovirose, responsável por 28,3% dos casos descritos. A relação dos casos identificados no presente estudo e na literatura (casuísticas e relatos de casos), assim como o diagnóstico, a idade gestacional em que se registrou o início e o fim da hidropisia e o desfecho (sobrevida) dos mesmos encontram-se resumidos no apêndice 7.

Considerando os 53 casos referidos na literatura, observa-se que a época de detecção da hidropisia foi bastante variável, com exemplos no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação e que a evolução, mesmo em caso de resolução, não implicou invariavelmente em bom prognóstico. No presente estudo, o intervalo entre a identificação e a resolução da HF variou de duas a 10 semanas. A avaliação desse intervalo nos casos da literatura ficou prejudicada, pois vários artigos não referem exatamente quando o evento ocorreu<sup>(22,59,149,158,159)</sup>.

A justificativa para esse tipo de evolução é variável e dependente da doença de base. Os mecanismos já sugeridos foram disfunção transitória de determinados órgãos, como nos distúrbios de condição cardíaca<sup>(56)</sup>, redução da eritropoiese causada pela infecção por parvovírus<sup>(167)</sup> ou disfunção hepática na citomegalovirose<sup>(165)</sup>, e regressão da lesão de base como acontece em alguns casos de malformação adenomatóide cística pulmonar<sup>(58)</sup>.

Comprometimento inicial do desenvolvimento dos vasos linfáticos também já foi relacionado à resolução espontânea da HF. Ghalamkarpour et al<sup>(108)</sup> relataram um caso de linfedema congênito primário confirmado com mutação no gene *VEGFR3*, no qual a HFNI foi diagnosticada na 14ª semana de gestação com resolução espontânea durante o pré-natal, restando ao nascimento apenas linfedema restrito aos membros inferiores, de modo semelhante ao caso 24. As hipóteses propostas pelos autores para explicar esse tipo de evolução seriam a regressão de uma obstrução linfática inicial, juntamente com uma maturação atrasada dos vasos linfáticos<sup>(108)</sup>.

No presente estudo, a frequência de anomalias cromossômicas na vigência de higroma cístico foi de 73%, demonstrando que a identificação de higroma durante avaliação ecográfica de feto hidrópico é um elemento importante a ser considerado, uma vez que possui forte associação com aneuploidias, sendo a monossomia X a principal delas. Beke et al<sup>(175)</sup>, ao pesquisar cromossomopatias em fetos com as diferentes características - higroma cístico sem hidropisia, hidropisia sem higroma e hidropisia associada a higroma;

identificou 48,1%, 20% e 53,8% de anomalias cromossômicas respectivamente, sugerindo que a presença do higroma, mesmo na ausência de hidropisia, já é um forte marcador de aneuploidia.

A despeito da indiscutível associação entre higroma e anomalias cromossômicas, vale ressaltar que diagnósticos diferenciais devem ser considerados, especialmente as alterações linfáticas e que embora o higroma esteja relacionado a um pior prognóstico, a regressão do mesmo durante a gestação já foi descrita tanto em casos com cariótipo normal, quanto em fetos aneuplóides, melhorando a perspectiva de sobrevida nessa situação<sup>(176)</sup>, fato corroborado pela observação, na presente amostra, de quatro NV com higroma regredido intraútero (dois com aneuploidias - monossomia X e trissomia 21 e dois casos cariótipo normal - anomalias congênitas de causa indeterminada e linfático). Dos quatro, um faleceu logo após o período neonatal (anomalias congênitas - causa indeterminada), dois apresentaram evolução favorável (os dois casos de aneuploidia) e um deles recebeu alta vivo, mas não foi reavaliado por falta de seguimento (linfático).

Em relação a outras evidências ultrassonográficas, pode-se dizer que a frequência de polidrâmnio observada (34,7%) atingiu um valor intermediário, pois não foi tão alta como a referida por alguns autores, que encontraram excesso de líquido amniótico em mais de 70% dos casos<sup>(81,94)</sup> e esteve acima do valor encontrado por Boyd e Kelling<sup>(87)</sup> e por Yang et al<sup>(145)</sup>, que registraram polidrâmnio em menos de 20% dos casos. Embora menos comum, oligoâmnio pode estar presente, não necessariamente relacionado à alteração renal evidente. Na literatura, uma condição que aparece associada a oligoâmnio de forma expressiva no contexto de HFNI é a alfa-talassemia<sup>(177)</sup>.

A triagem de anemia fetal por doppler registrou alteração em três casos e a anemia foi confirmada em dois deles (infecção por parvovírus e sífilis). A presença de doppler alterado na ausência de anemia comprovada no caso de DDL não especificada sugere tratar-se de um falso-positivo e reforça a ideia de

que a avaliação ultrassonográfica serve como exame de triagem, tornando a confirmação da anemia dependente da dosagem da hemoglobina fetal.

#### • Exame físico

A variabilidade dos achados ao exame físico ressalta a diversidade fenotípica da HFNI. A contribuição dessa avaliação no processo diagnóstico varia de acordo com a condição de base e com as circunstâncias em que o exame é feito. Nas situações em que se identificou um conjunto de sinais dismórficos ou padrão malformativo (figura 3: casos 4, 11-13, 22-25), foi possível obter maior aproximação diagnóstica, cuja confirmação dependeu do restante da avaliação. Na ocorrência de óbito fetal precoce e maceração intraútero, no entanto, até mesmo o reconhecimento de características típicas de determinada condição pode encontrar-se prejudicado, tornando o diagnóstico completamente dependente da realização dos exames complementares, conforme ilustrado pelo caso 9 (trisomia 21, Figura 3-D).

#### • Estudo citogenético

Uma vez que as anomalias cromossômicas são uma das principais etiologias de HFNI, o estudo citogenético, feito preferencialmente por cariótipo convencional, foi o exame que mais contribuiu para o diagnóstico. Na investigação dos casos, quando o cariótipo não foi possível por falha na cultura celular, a realização do FISH para pesquisa das aneuploidias envolvendo os cromossomos X, Y, 13 e 21 contribuiu para a elucidação dos casos, seja para confirmar (caso 15 - monossomia X), quanto para excluir tais alterações (caso 34).

### • Ecocardiograma

Além dos três casos com cardiopatia congênita isolada, detectou-se alteração cardíaca em mais da metade dos demais casos avaliados (56,2%), evidenciando a alta prevalência de comprometimento cardíaco em fetos com HFNI. Nesses casos, os principais diagnósticos foram as anomalias cromossômicas (67%).

### • Pesquisa de infecção congênita

A investigação de infecções congênitas na gestação representa de modo geral um desafio pela presença de diversos fatores, como os variados métodos disponíveis com sensibilidade e especificidade diferentes, possibilidade de exame falso-positivo e falso-negativo e teste positivo por infecção prévia<sup>(178)</sup>.

Sobre a investigação da parvovirose, que das causas infecciosas de HFNI é a mais frequente<sup>(105)</sup>, duas questões devem ser consideradas: seria válido pesquisar parvovírus B19 exclusivamente na vigência de anemia fetal, como ocorreu no presente estudo ou essa investigação deveria ser estendida a todos os casos de HFNI? E ainda: haveria outro sinal, na ausência de anemia, sugestivo dessa infecção?

Para tentar responder essas perguntas, deve-se considerar que embora um dos principais mecanismos patogênicos do parvovírus seja a destruição de células precursoras da linhagem eritróide fetal com anemia secundária, também existe um tropismo por cardiomiócitos, que pode causar miocardite, descompensação cardíaca e conseqüentemente hidropisia<sup>(179,180)</sup>. Além disso, as alterações causadas pelo vírus podem ser transitórias, resultando em involução espontânea da hidropisia durante a gestação<sup>(181)</sup>. Sendo assim, a pesquisa dessa infecção deve ser realizada tanto na vigência de anemia, quanto na presença de disfunção cardíaca fetal.

Em relação às estratégias para a investigação de infecção na gestação, os dois métodos principais são a sorologia e a identificação direta do agente infeccioso<sup>(181,182)</sup>. Para a pesquisa da parvovirose, há evidência de que o método mais sensível é o que visa à detecção do vírus, obtida pela técnica de PCR, por exemplo, e que pode ser feita em líquido amniótico ou em sangue fetal<sup>(181)</sup>. A investigação das principais infecções congênitas (STORCH) é feita primeiramente por meio de sorologia materna e diante de alteração sugestiva de infecção recente, está indicada pesquisa de infecção fetal, que poderá ser feita por sorologia fetal ou PCR para pesquisa do agente infeccioso em líquido amniótico ou sangue fetal<sup>(181,182)</sup>. No presente estudo, não foi realizada pesquisa de herpes simples, pois a mesma só é feita no CAISM quando há sintomas sugestivos, como úlceras orais ou genitais em gestante. No contexto de HFNI, herpes simples foi descrita esporadicamente<sup>(79,183)</sup>, inclusive em mães assintomáticas e poderá ser considerada na investigação de HFNI sem causa aparente<sup>(183)</sup>.

Em virtude da possibilidade de falso-negativo no pré-natal, outros métodos para continuação da investigação deverão ser considerados diante da suspeita de infecção congênita<sup>(184)</sup>. Caso a pesquisa de infecção fetal não tenha sido feita durante a gestação, a mesma está indicada após o nascimento, feita por meio de sorologia materna e do RN e pesquisa do agente infeccioso, conforme necessário.

#### • **Investigação de EIM**

A pesquisa de doenças metabólicas foi feita a partir de material obtido tanto no pré-natal, quanto após o nascimento. A investigação do caso 2 (DDL não especificada) ficou limitada por material insuficiente para a realização de todos os testes necessários, ilustrando a importância de se obter o máximo de material possível (sangue, pele e urina) dos casos que falecem antes da elucidação diagnóstica.

No presente trabalho, foram avaliadas as principais DDL associadas à HFNI e doenças não-lisossômicas (defeitos congênitos de N-glicosilação). Os três casos identificados de EIM foram do grupo das DDL, que são de fato responsáveis pela maior parte das doenças metabólicas relacionadas à HFNI<sup>(24)</sup>. Embora nenhum caso de CDG tenha sido diagnosticado, a investigação desse grupo de doenças em HFNI tem-se mostrado cada vez mais relevante, especialmente após exclusão das causas mais comuns de hidropisia<sup>(25)</sup>.

É válido ressaltar que a lista de doenças metabólicas associadas à HFNI aumenta gradativamente e atualmente inclui condições raras ou cuja associação com hidropisia foi identificada há pouco tempo - doença de Zellweger<sup>(185)</sup>, síndrome de Smith-Lemli-Optiz<sup>(186,187)</sup>, doença de Wolman<sup>(188)</sup>, doença de Farber<sup>(189)</sup>, deficiência da transaldolase<sup>(190)</sup>, defeito no metabolismo da cobalamina<sup>(191)</sup>, dentre outras.

#### • Radiografia

A radiografia foi determinante no diagnóstico dos dois casos de displasia esquelética, uma vez que é o exame principal a ser realizado nesse grupo de doenças. Embora a ultrassonografia pré-natal seja um método eficaz para identificar alterações ósseas que sugiram uma condrodisplasia<sup>(192)</sup>, a confirmação da mesma e a determinação do tipo específico depende de avaliação complementar, em especial da radiografia<sup>(192)</sup>.

Nas doenças metabólicas de depósito lisossômico, as anomalias classicamente descritas são do tipo disostose múltipla, caracterizada por envolvimento típico dos ossos do crânio, coluna vertebral, pelve e metacarpos, que usualmente não são evidentes ao nascimento e se apresentam progressivamente na evolução<sup>(126)</sup>. Exceção quanto à idade de início e ao padrão de manifestação é a mucopolidose II, na qual alterações como trabeculado ósseo grosseiro, calcificações puntiformes, osteopenia e reabsorção periosteal relacionadas a hiperparatireoidismo estão presentes ao nascimento<sup>(193)</sup>.



Froissart et al<sup>(194)</sup> relataram alterações esqueléticas surpreendentemente precoces na doença de depósito do ácido siálico - forma infantil, semelhantes às descritas em mucopolidose II.

No caso 2, classificado como DDL não especificada, a radiografia evidenciou padrão compatível com mucopolidose II, porém, uma vez que a investigação bioquímica e molecular foi incompatível com essa condição e considerando o relato de Froissart et al<sup>(194)</sup>, a hipótese de doença de depósito do ácido siálico passou a ser considerada, ainda que não tenha sido possível confirmá-la por falta de urina para dosagem do ácido siálico.

#### • Placenta

Nos dois casos avaliados na amostra com alterações placentárias sugestivas de DDL, ainda que não tenha sido possível definir a doença específica por falta de material para análise, os achados placentários, junto das alterações radiológicas permitiram o diagnóstico de DDL. No 2º caso, a suspeita de doença metabólica evidenciada pelo exame da placenta foi confirmada pelos ensaios enzimáticos, compatíveis com Gangliosidose GM1.

A importância do exame da placenta na investigação de HFNI causada por DDL é conhecida desde 1973, quando Lowden et al<sup>(195)</sup> descreveram vacuolização em sinciotrofoblasto na placenta de um caso de gangliosidose GM1. Posteriormente, esse tipo de alteração foi descrita em outras DDL: Niemann-Pick tipo A, doença de Gaucher, doença de Wolman, algumas mucopolissacaridoses, mucopolidose II, sialidose, galactosialidose, aspartilglicosaminúria, doença de depósito do ácido siálico e glicogenose tipo II<sup>(196,197)</sup>.

Há casos, por exemplo, em que a suspeita diagnóstica desse grupo de doenças é feita a partir dos achados placentários, caracterizados pela presença de células espumosas e vacuolização trofoblástica e de outras células<sup>(197)</sup>. Uma vez que essas inclusões citoplasmáticas são hidrossolúveis, os vacúolos

podem aparecer vazios em material preparado na rotina, pois o conteúdo dos mesmos é destruído durante o preparo. Por isso, em caso de suspeita de DDL, a avaliação anátomo-patológica deve incluir fixação apropriada para microscopia eletrônica<sup>(197)</sup>. A avaliação da placenta pode ocorrer durante o pré-natal, com material obtido por biópsia de vilosidade coriônica<sup>(196,198)</sup>, havendo relato de alteração estrutural já na 10ª semana de gestação<sup>(198)</sup>.

Ainda que as DDL possam apresentar um padrão que seja sugestivo de alguma condição<sup>(196-198)</sup>, a definição diagnóstica requer a realização de exames específicos<sup>(197)</sup>. Deve-se ter conta também que embora a presença de vacuolização em células da placenta seja altamente sugestiva de doença metabólica, o preparo inadequado do material pode, eventualmente, criar artefatos que mimetizam os achados de DDL<sup>(198)</sup>.

Além das DDL, outra condição que pode associar-se a anomalias placentárias é a síndrome de Beckwith-Wiedemann, que pode cursar com placentomegalia, displasia mesenquimatosa, edema vilositário e corangiomas focais<sup>(197)</sup>. Uma explicação possível para o aumento placentário seria o crescimento descontrolado da placenta de modo semelhante ao que se observa nessa síndrome<sup>(197)</sup>. Tal hipótese foi corroborada por Aoki et al<sup>(199)</sup>, que relataram placentomegalia e corangioma em paciente com síndrome de Beckwith-Wiedemann confirmada por diagnóstico molecular - hipermetilação da região H19-DMR e hiperexpressão secundária de *IGFR2*, alterações que favorece a proliferação celular e que foram evidenciadas tanto em exame do paciente, quanto da placenta. A relação entre corangiomas e a síndrome de Beckwith-Wiedemann também foi descrita em outros trabalhos<sup>(200-202)</sup>.

Considerando os mecanismos patogênicos envolvidos na HFNI, ainda que não exista relato de HFNI no caso descrito por Aoki et al<sup>(199)</sup>, é possível que a hidropisia observada no paciente com síndrome de Beckwith-Wiedemann (caso 23) esteja relacionada à presença dos corangiomas placentários, que são uma causa reconhecida de HF<sup>(203)</sup>.

Embora as cromossomopatias possam cursar com alterações placentárias, a especificidade dos achados é menor, exceto para a triploidia, que pode se apresentar com degeneração hidrópica, configurando quadro de mola parcial<sup>(204)</sup>.

Quanto às infecções congênitas, considerando os casos diagnosticados no presente estudo (sífilis, toxoplasmose, infecção por CMV e parvovírus B19), não houve registro de alteração sugestiva de infecção em nenhum dos exames realizados. Mesmo que as infecções possam causar diferentes achados placentários, a ausência dos mesmos não exclui o diagnóstico<sup>(205)</sup>.

Ainda que não tenha sido identificada nenhuma anomalia primariamente hematológica na amostra estudada, a análise da placenta em casos de anemia não-imune pode ser útil. As alterações são semelhantes às identificadas na eritroblastose fetal - placentas pálidas, friáveis, edematosas e com eritroblastos em excesso. Nessas situações, a confirmação da condição de base dependerá de testes adicionais<sup>(203)</sup>.

#### • **Necropsia**

Na investigação da HFNI, a necropsia possibilita tanto a confirmação das alterações detectadas no pré-natal, corroborando um diagnóstico já realizado, quanto a identificação de anomalias novas, proporcionando uma melhor caracterização do quadro. Os achados obtidos podem alterar a impressão diagnóstica inicial, quando evidenciam malformações não detectadas pela ultrassonografia pré-natal, como ocorreu no caso 10, que aparentava ser uma cardiopatia isolada e se transformou em quadro sindrômico após verificação de sinais compatíveis com heterotaxia. O mesmo ocorre nos casos que cursam com alterações cuja identificação depende de estudos de microscopia, exemplificado pelo caso 46, no qual o único achado positivo foi a hemossiderose hepática, que não poderia ter sido identificada pelos outros exames realizados.

Condições que também são dependentes da avaliação microscópica são as displasias linfáticas, investigadas por meio de estudo imuno-histoquímico específico<sup>(1)</sup>.

A necropsia também pode contribuir para a suspeição de doenças que são diagnosticadas por outros testes, como os EIM e as infecções congênitas<sup>(91,92,206)</sup> e pode ser útil no diagnóstico diferencial dos casos que se apresentam com higroma cístico, pois se sabe que o higroma cístico cervical que se apresenta na monossomia X possui um padrão histológico altamente sugestivo e que diferente de outras condições, caracterizado por hipoplasia linfática, contrapondo-se à dilatação dos vasos linfáticos observada nos casos que não são decorrentes de monossomia X<sup>(207)</sup>.

Por fim, deve-se ter em conta a importância da instituição de um protocolo de necropsia a ser utilizado na rotina na avaliação de fetos com HFNI. Rodríguez et al<sup>(92)</sup> propuseram um roteiro que inclui revisão dos dados clínicos antes do exame, avaliação da placenta, exame de macroscopia (externa e interna) com documentação fotográfica, coleta de material para completar estudos que não puderam ser feitos no pré-natal, como obtenção de pele para estudo citogenético, realização de cultura para pesquisa de infecção congênita, congelamento de miocárdio e fígado para possíveis estudos metabólicos e fixação de material (coração e fígado) para estudo de microscopia eletrônica, além da microscopia óptica de rotina. Knisely<sup>(208)</sup> ainda propôs radiografia de corpo inteiro, mesmo sem evidência prévia de anomalia esquelética.

Comparando essas recomendações com a avaliação dos óbitos fetais que é realizada no serviço local, tem-se que algumas delas já fazem parte do protocolo de avaliação realizado pelo ProGePe e são feitas de modo independente pelo mesmo, como exame físico para determinação das características macroscópicas externas, documentação fotográfica, obtenção de amostra de pele para cariótipo e estudo metabólico, quando possível e análise da radiografia. A coleta de tecidos para pesquisa de infecções, congelamento de amostra para

investigação de EIM e fixação apropriada de material para microscopia eletrônica não fazem parte do protocolo de necropsia atualmente adotado pelo serviço de Anatomia-Patológica.

#### • Outros exames

Os principais exames adicionais realizados após o nascimento (ultrassonografia, neuroimagem, exames em sangue e avaliação oftalmológica) contribuíram para a melhor caracterização dos casos e foram compatíveis com o diagnóstico da condição de base, quando existente, exceto em dois casos de DDL (gangliosidose GM1), em que se evidenciou hipogamaglobulinemia com redução da IgG.

Não há descrição na literatura de alteração similar para nenhuma das duas doenças e o esclarecimento desse achado não foi possível, pois nos dois casos o óbito ocorreu antes da avaliação imunológica. Uma hipótese para a hipogamaglobulinemia identificada seria uma associação casual e não relacionada à doença metabólica, porém, a recorrência da mesma alteração em duas pacientes não relacionadas aponta para uma possível relação entre elas, que eventualmente ainda não foi reconhecida como manifestação de gangliosidose GM1. Caso essa associação não seja casual, além de ampliar o fenótipo da doença em questão, o reconhecimento da mesma terá uma implicação direta no manejo clínico da condição de base, que deverá incluir avaliação imunológica basal e instituição de terapia apropriada se necessário.

### 6.6- Tratamento pré-natal

Apesar do diagnóstico de causas tratáveis na presente casuística, como as doenças infecciosas, a terapia durante a gestação não foi realizada com sucesso em nenhum caso. Na infecção por parvovírus, a anemia foi identificada

quando o feto já apresentava quadro grave, foi proposta transfusão de hemácias intraútero, mas o procedimento não foi concluído por limitação técnica. Nas outras infecções, o reconhecimento da sífilis e da citomegalovirose só foi realizado após o parto e o da toxoplasmose ocorreu no final da gestação, próximo da época do parto. Para outras condições potencialmente tratáveis como transfusão feto-fetal, optou-se por outro tipo de manejo e as arritmias fetais foram diagnosticadas no contexto de malformações cardíacas graves, contraindicando terapia intraútero.

### **6.7- Prevalência**

A respeito da prevalência de HFNI referida na literatura, para efeito comparativo, se forem considerados apenas os artigos, cuja casuística foi composta por NV e NM com amostra mínima de 10 casos, observam-se valores bastante variáveis, que oscilaram entre 1,4-27,7:10.000 nascimentos (Apêndice 8).

Tais prevalências, entretanto, são bem inferiores à registrada na casuística prospectiva do presente estudo (60:10.000 nascimentos). A maioria dos trabalhos referiu uma prevalência entre 6,7-10,8:10.000 nascimentos<sup>(7,22,94,98,141,210)</sup>. Os trabalhos que descreveram uma prevalência menor (inferior a 3:10.000 nascimentos)<sup>(28,140,209)</sup> foram os mais antigos, que incluíram principalmente casos estudados no início da 2ª metade do século XX, época em que havia mais limitações para a identificação da hidropisia, especialmente no pré-natal<sup>(28)</sup>, fator que provavelmente contribuiu para o menor número de casos registrados.

A análise dos estudos selecionados evidencia que todos foram de base hospitalar, realizados em serviços de referência, o que prejudica a estimativa da prevalência de HFNI na população geral. Entretanto, é importante destacar que em hospitais de maior complexidade, a prevalência de HFNI pode ser bastante elevada, principalmente entre os NM, apontando para a necessidade de concentração de recursos e de infraestrutura adequada para investigação dos casos de HFNI nesses locais.

Vale ressaltar que durante revisão da literatura, observou-se que alguns trabalhos, que são citados frequentemente como referência para prevalência, apresentam características que não permitem a determinação da mesma ou definiram critérios de seleção que levaram à exclusão de grupos diagnósticos<sup>(10,38,57,88,144)</sup>. Aspillaga et al<sup>(88)</sup> e Silva et al<sup>(144)</sup> incluíram no numerador o total de hidrópicos (abortos, NM e NV) submetidos à necropsia e usaram como denominador apenas o número de NV. Outros estudos basearam-se em casos avaliados por ultrassonografia pré-natal e citaram o total de mulheres grávidas examinadas como referência, não relatando o total de hidrópicos nascidos e de nascimentos no período, tornando impossível a determinação da prevalência<sup>(10,38)</sup>, enquanto Heinonen et al<sup>(57)</sup> referiram o total de RN, mas excluíram gestações gemelares e casos em que a hidropisia foi detectada antes da 20<sup>a</sup> semana de gestação.

Em relação aos casos do CAISM, a alta prevalência observada tanto na casuística retrospectiva (23:10.000), quanto na prospectiva (60:10.000), refletem as características do serviço, uma maternidade de alta complexidade, referência não só para a população local, mas que também atende a população de municípios de outras regiões do estado de São Paulo e de outros estados. O aumento da prevalência observada no estudo prospectivo pode estar associado a diferentes fatores, como o uso de critérios diagnósticos menos restritivos, levando ao registro de um número maior de casos, ao crescimento do serviço de Medicina Fetal nos últimos anos e ao projeto em si, que proporcionou uma busca ativa de casos durante a fase de coleta de dados, favorecendo a identificação de hidrópicos que eventualmente não teriam sido reconhecido como tal.

## **6.8- Considerações finais**

Os resultados obtidos pelo presente projeto e a revisão do conhecimento atual sobre HFNI não só corroboraram a ideia de que o estudo dessa condição representa um desafio em termos diagnósticos, como também lançaram algumas questões para discussão.

Ainda que existam pontos convergentes sobre HFNI na literatura, é possível identificar discrepância e até mesmo indefinição de alguns aspectos do tema. O 1º deles e o mais elementar é a definição de HF, para a qual não existe um consenso. Embora a definição mais aceita seja a presença concomitante de edema generalizado de subcutâneo e de efusões cavitárias, quando se entende o desenvolvimento da hidropisia durante a gestação como um processo dinâmico e evolutivo, diante da evidência de edema generalizado isolado ou de dois ou mais derrames cavitários na ausência de edema, o diagnóstico de HF deve ser considerado e a avaliação não deve diferir em relação ao que é feito usualmente nos casos com manifestação mais extensa.

Outro ponto a ser explorado é a classificação em grupos diagnósticos e as condições associadas a cada um deles. Conforme exposto previamente, a elaboração de uma classificação que seja baseada exclusivamente na etiologia ou na patogênese parece pouco viável, porém, entendendo que a definição etiológica repercute em aspectos importantes da avaliação do caso, parece mais apropriado elaborar uma classificação preferencialmente a partir da etiologia.

No que diz respeito aos grupos diagnósticos e à frequência de cada um deles, ainda que existam variações nos trabalhos relacionadas ao tipo de população estudada (NV, óbitos e fetos em diferentes idades gestacionais), as condições mais comumente referidas são as anomalias cromossômicas, as cardiopatias, as infecções congênitas e as alterações hematológicas, especialmente frequentes em população asiática.

Para alguns grupos, porém, a real proporção não está bem estabelecida na literatura, como ocorre com os EIM, que em vários estudos não correspondem a 1% dos casos, enquanto em outros chega a valores entre 10%-20%. Tal discrepância deve-se ao possível subdiagnóstico de doenças metabólicas na maioria dos estudos, que não investigaram de modo sistemático esse grupo de doenças, contrapondo-se à provável superestimativa de EIM em trabalhos que objetivaram especificamente a avaliação metabólica, para os quais



não é possível excluir viés de seleção. Sendo assim, propõe-se que a frequência de 6% de EIM identificada no presente trabalho aproxima-se da frequência real de EIM entre os hidróticos de causa não-imune, uma vez que a avaliação não excluiu nenhuma categoria diagnóstica, incluiu hidróticos independentemente de idade gestacional e vitalidade e considerou a investigação metabólica dentro de um protocolo amplo de avaliação.

Além de contribuir com a informação sobre a frequência de EIM em HFNI, o resultado obtido indica a importância de incluir a pesquisa das doenças metabólicas no protocolo de investigação de HFNI. Porém, é importante considerar que mesmo os EIM não sendo tão infrequentes, uma vez que a investigação dessas condições representa uma demanda de tempo e um custo significativos, não se recomenda que ela seja realizada inicialmente em todos os casos, permanecendo como indicação após exclusão das causas mais frequentes ou quando houver um achado sugestivo, como alterações anátomo-patológicas e radiológicas específicas, recorrência de hidropisia ou doença metabólica na irmandade. Em caso de óbito, mesmo sem os resultados dos demais exames complementares, a coleta de material para estudos futuros sempre deverá ser considerada.

Em relação à investigação dos demais grupos diagnósticos no CAISM, diante da ausência de causas hematológicas e do fato da anemia fetal ser referida em poucos casos, é válido reavaliar a propedêutica realizada para a pesquisa dessas alterações. Sugere-se o aprimoramento da triagem de anemia fetal, que poderá ser feita por ultrassonografia fetal com doppler em artéria cerebral média em idade gestacional precoce. Diante da evidência de anemia ou quando não for possível excluí-la, recomenda-se a inclusão do teste de Kleinhauer para pesquisa de hemorragia feto-materna, a eletroforese de hemoglobina fetal e se necessário, estudo molecular para diagnóstico de alfa-talassemia.

Para pesquisa das anomalias cromossômicas, quando o cariótipo não for viável por falta de crescimento celular, que não é uma situação rara em se tratando de HFNI em virtude do óbito intraútero e da maceração fetal,

propõe-se que o estudo citogenético por FISH para as principais aneuploidias seja incorporado na rotina e esteja disponível sempre que necessário, pois a determinação precisa do diagnóstico tem implicações importantes dentro do processo de aconselhamento genético.

A investigação das alterações linfáticas permanece como um campo aberto para estudos futuros, que à semelhança dos EIM, necessita de uma investigação que usualmente não é feita na rotina e que poderá ser alcançada a partir de exame molecular com pesquisa de mutação em genes como *VEGFR3*, *FOX2* e *SOX18*, relacionados ao desenvolvimento do sistema linfático ou de estudo imuno-histoquímico específico em fetos submetidos à necropsia para avaliação de displasia linfática.

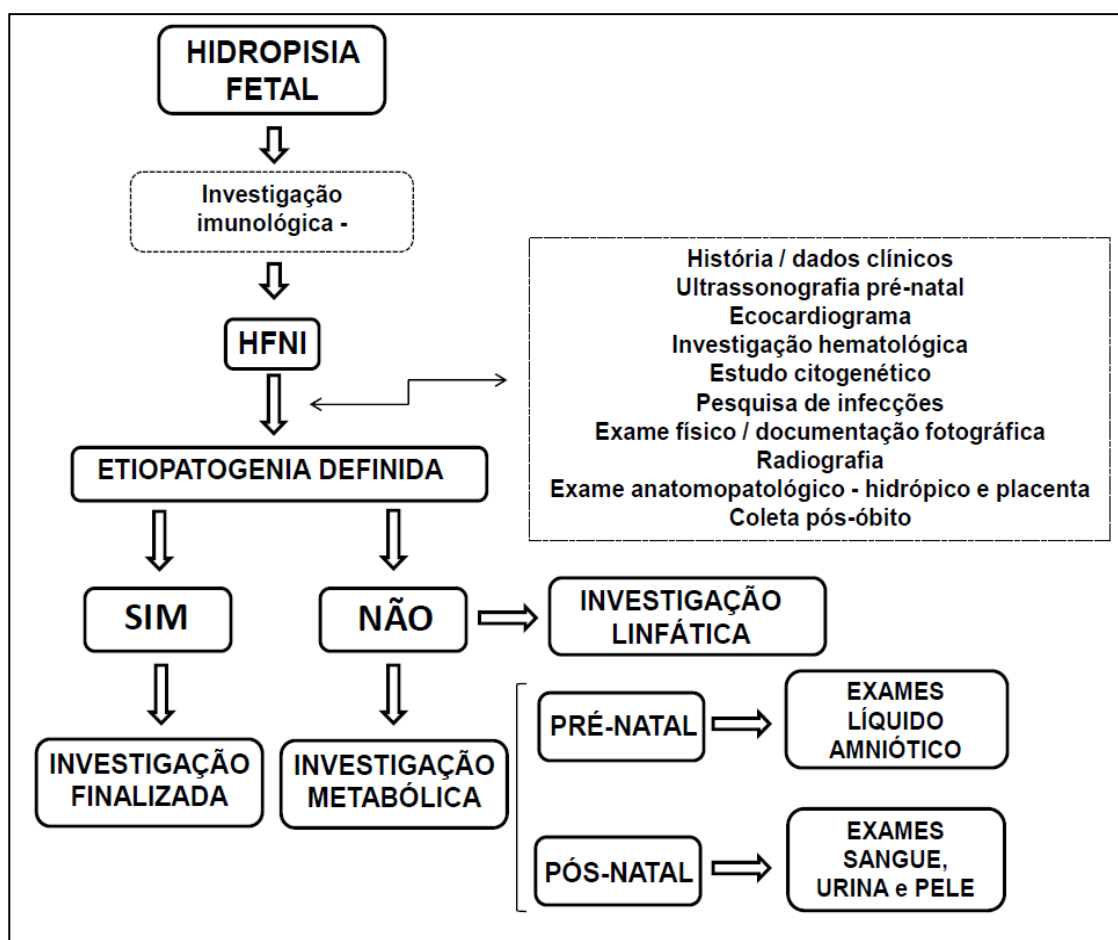
Quanto às infecções congênitas, sugere-se ampliar a indicação da investigação da parvovirose, que passaria a ser feita na presença de sinais de descompensação cardíaca, além de anemia fetal.

Outra informação relevante que pode ser extraída dos resultados é a respeito da história natural da HFNI. Uma vez que a interrupção da gestação é uma prática recorrente em serviços de diversos países, diante do achado de HF, opta-se por terminar a gravidez independentemente do diagnóstico em muitas ocasiões. Com isso, a observação da evolução da hidropisia durante a gestação e especialmente a possibilidade de resolução espontânea do quadro é eliminada. Ainda que a mortalidade entre os hidróticos seja indiscutivelmente elevada, a perspectiva de resolução espontânea e de curso favorável existe, embora não seja comumente destacada em casuísticas publicadas. A identificação de casos na amostra com essa evolução reforça que tal fato deve ser reconhecido, pois tem implicações diretas no aconselhamento genético pré-natal. Diante do diagnóstico de HF durante a gestação, recomenda-se acompanhamento ultrassonográfico para identificação de sinais sugestivos de resolução do quadro.

Em relação ao protocolo de investigação proposto, ainda que ele possa ter apresentado limitações, a realização do mesmo permitiu diagnóstico clínico-etiológico ou patogênico de mais de 90% dos casos da amostra,

evidenciando que uma avaliação prospectiva que inclua uma investigação ampla e sistemática é capaz de caracterizar a maioria dos casos, reduzindo a proporção de idiopáticos. Ao revisar casuísticas de HFNI, o número de idiopáticos aparece elevado muitas vezes, principalmente por uma investigação incompleta e não representa a proporção real de casos idiopáticos. Tal fato deve ser considerado na avaliação dos resultados e a inclusão de casos com investigação limitada no grupo dos idiopáticos deve ser revista.

O protocolo de investigação de HFNI proposto no presente projeto e que fica como sugestão para ser seguido e aprimorado no futuro encontra-se resumido na figura 6.



**Figura 6-** Resumo do fluxograma sugerido para investigação de HFNI

Quanto à prevalência de HFNI, evidencia-se uma variação muito ampla nos diferentes estudos revisados e um uso indevido de algumas referências que não representam a prevalência, pois são trabalhos que partiram de numeradores e denominadores que não permitem tal cálculo. Além disso, esses estudos foram feitos em centros de referência, são de base hospitalar e não populacional e não representam a prevalência real da HFNI entre os RN da população geral.

Por fim, ao término do presente trabalho, realizado após 120 anos da 1ª revisão de HF publicada por Ballantyne<sup>(14)</sup>, embora essa condição ainda permaneça como um desafio à medicina, é possível evidenciar o acúmulo significativo de conhecimento sobre o tema ao longo dos anos. A ampliação do conhecimento sobre etiologia e patogênese da HFNI dependerá de estudos futuros, que deverão levar em conta não só as evidências obtidas a partir de casuísticas e relatos de casos clínicos, como também as novas perspectivas trazidas por modelos animais<sup>(212-214)</sup>, abrindo um campo de investigação novo e potencialmente próspero.



## **7- CONCLUSÕES**



A análise dos resultados do presente projeto permitiu as seguintes conclusões:

- 1- Na casuística do período 1987-2009, a prevalência local de HFNI foi de 23:10.000 nascimentos e os principais grupos diagnósticos observados foram as anomalias cromossômicas (17%), os quadros sindrômicos (15,6%) e as cardiopatias isoladas (14%). A frequência de EIM foi em torno de 1% e a frequência de casos idiopáticos foi de 12,5%.
- 2- Na casuística do período 2010-2012, a prevalência local de HFNI foi de 60:10.000 nascimentos e os principais grupos diagnósticos observados foram as anomalias cromossômicas (34,7%), os quadros sindrômicos (16,4%), as cardiopatias isoladas (8,2%) e as infecções congênitas (8,2%). A frequência de EIM foi de 6,1%, mesma frequência registrada para os idiopáticos.
- 3- Em comparação com a primeira, a partir do protocolo de investigação proposto no estudo prospectivo, foi possível caracterizar mais de 90% dos casos de HFNI da casuística 2010-2012, com aumento da frequência das anomalias cromossômicas devido à inclusão de abortos nesse último grupo; aumento da frequência de EIM dada a inclusão da pesquisa sistemática dessas doenças no protocolo proposto e diminuição da proporção dos idiopáticos, em função da ampliação da investigação e da exclusão dos casos com avaliação muito incompleta.
- 4- A maior prevalência de HFNI encontrada no estudo prospectivo deveu-se a pelo menos três fatores: a) utilização de critérios para HF mais amplos; b) aumento do diagnóstico pré-natal de HF ao longo dos anos; c) busca ativa de casos durante a fase de coleta de dados do presente projeto, que favoreceu a identificação de hidróticos que eventualmente poderiam ter sido subdiagnosticados tanto no pré-natal, quanto após o nascimento.

- 5- Três casos (6,1%) de HFNI do presente projeto apresentaram resolução espontânea da hidropisia durante a gestação, reforçando a ideia de que a partir da detecção da HF no pré-natal, o seguimento ultrassonográfico é importante para a identificação desse tipo de evolução, bem como para fins de aconselhamento genético.
- 6- A frequência de EIM próxima de 6%, identificada no presente estudo, deve aproximar-se da frequência real de EIM em HFNI, uma vez que o estudo incluiu todos os hidrópicos de causa não-imune identificados e que a investigação metabólica ocorreu dentro de um protocolo amplo de avaliação.
- 7- As recomendações para o novo protocolo de investigação de HFNI proposto para ser utilizado localmente são:
- inclusão da pesquisa sistemática dos EIM após exclusão das causas mais frequentes;
  - estudo citogenético por FISH para complementação da investigação das anomalias cromossômicas;
  - ampliação da indicação da pesquisa de parvovirose;
  - aprimoramento da propedêutica realizada para detecção de alterações hematológicas;
  - consideração de testes específicos para investigação das alterações linfáticas.





## **8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- 1- Bellini C, Fulcheri E, Rutigliani M, Calevo MG, Boccardo F, Campisi C et al. Immunohistochemistry in non-immune hydrops fetalis: A single center experience in 79 fetuses. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A:1189-96.
- 2- Wy CA, Sajous CH, Loberiza F, Weiss MG. Outcome of infants with a diagnosis of hydrops fetalis in the 1990s. *Am J Perinatol*. 1999;16(10):561-7.
- 3- Negishi H, Yamada H, Okuyama K, Sagawa T, Makinoda S, Fujimoto S. Outcome of non-immune hydrops fetalis and a fetus with hydrothorax and/or ascites: with some trials of intrauterine treatment. *J Perinat Med*. 1997;25(1):71-7.
- 4- Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M et al. Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early Hum Dev*. 2011;87(8):571-5.
- 5- Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorghiou A, Calvert S et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn*. 2011;31(2):186-95.
- 6- Liao C, Wei J, Li Q, Li J, Li L, Li D. Non immune hydrops fetalis diagnosed during the second half of pregnancy in Southern China. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(4):302-5.
- 7- Ratanasiri T, Komwilaisak R, Sittivech A, Kleebkeaw P, Seejorn K. Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: a 10-year review. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(5):594-9.
- 8- Sohan K, Carrol SG, Fuente S, Soothill P, Kyle P. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:726-30.
- 9- Weiner CP. Umbilical pressure measurement in the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(3 Pt 1):817-23.

- 10- Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 1992;79(2):256-9.
- 11- Teixeira A, Rocha G, Guedes MB, Guimarães H. Newborn with nonimmune hydrops fetalis - the experience of a tertiary center. *Acta Med Port.* 2008; 21(4):345-50.
- 12- 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.
- 13- McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):578-82.
- 14- Ballantyne JW. General dropsy of the fetus. In: Balantyne JW. *The diseases and deformities of the foetus: an attempt towards a system of ante-natal pathology.* Edinburgh, Oliver and Boyd. 1892, p102-81, v. 1.
- 15- Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;46:130-4.
- 16- Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940;43:223-4.
- 17- Wiener AS, Peters HR. Hemolytic transfusion reactions following transfusion of the blood of the homologous group, with three cases in which the same agglutininogen was responsible. *Ann Int Med.* 1940;13:2306-22.
- 18- Levine P, Burnham L, Katzin EM, Vogel P. The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42:925-37.
- 19- Forouzan I. Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(2):130-8.

- 20- Gairdner D. The rhesus story. *Br Med J*. 1979;2:709-11.
- 21- Bellini C, Hennekam RCM, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: A systematic review. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149(5):844-51.
- 22- Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, Leetanaporn R. Etiology and outcome of non-immune hydropsfetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstetr Invest*. 2005;59(3):134-137.
- 23- Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MTV, Fritsh A, Magalhães JA et al. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2004;24:653–657.
- 24- Kooper AJ, Janssens PM, de Groot AN, Liebrand-van Sambeek ML, van den Berg CJ, Tan-Sindhunata GB et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371:76-182.
- 25- Léticée N, Bessières-Grattagliano B, Dupré T, Vuillaumier-Barrot S, de Lonlay P, Razavi F et al. PMM2-deficiency (CDG Ia) be searched in every case of unexplained hydrops fetalis? *Mol Genet Metab*. 2010;101(2-3):253-7.
- 26- Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):597-605.
- 27- Brace RA. Fluid distribution in the fetus and neonate. In: Polin RA, Fox WW, Abam SH. *Fetal and neonatal physiology*. 3ª edição, Philadelphia, Saunders. 2004, p1341-1364.
- 28- Etches PC, Lemons JA. Nonimmune hydrops fetalis: report of 22 cases including three siblings. *Pediatrics*. 1979;64(3):326-32.
- 29- Wilson DC, Halliday HL, McClure G, Reid MM. The changing pattern of fetal hydrops. *Ulster Medical Journal*. 1990;59(2):119-121.

- 30- Mascaretti RS, Falcão MC, Silva AM, Vaz FA, Leone CR. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Revista do Hospital Clínicas da Faculdade Medicina de São Paulo*. 2003;58(3):125-32.
- 31- Andersen HM, Drew JH, Beischer NA, Hutchison AA, Fortune DW. Non-immune hydrops fetalis: changing contribution to perinatal mortality. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1983;90(7):636-639.
- 32- Bellini C, Hennekam RCM, Bonioli E. A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149(5):852-3.
- 33- Has R. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2001;28(3):187-90.
- 34- Hernandez-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides KH. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:442-5.
- 35- Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, Khazardoost S, Rahimi-Sharbat F. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity and Ductus Venosus Velocity in the Investigation of Nonimmune Hydrops. *J Clin Ultrasound*. 2009;37(7):385-8.
- 36- Cosmi E, Dessole S, Uras L, Capobianco G, D'Antona D, Andrisani A et al. Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. *J Ultrasound Med*. 2005;24:209-13.
- 37- Rodríguez MM, Chaves F, Romaguera L, Ferrer PL, Guardia C, Bruce JC. Value of Autopsy in Nonimmune Hydrops Fetalis: Series of 51 Stillborn Fetuses. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2002;5:365-74.
- 38- Anandakumar C, Biswas A, Wong YC, Chia D, Annapoorna V, Arulkumaran S et al. Management of non-immune hydrops: 8 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(3):196-200.

- 39- Merriman JB, Gonzalez JM, Rychik J, Ural SH. Can digoxin and sotalol therapy for fetal supraventricular tachycardia and hydrops be successful? A case report. *J Reprod Med.* 2008;53(5):357-9.
- 40- Bitar FF, Byrum CJ, Kveselis DA, Lawrence DA, Smith FC. In utero management of hydrops fetalis caused by critical aortic stenosis. *Am J Perinatol.* 1997;14(7):389-91.
- 41- Nakata M, Fujiwara M, Ishikawa Y, Sumie M, Hasegawa K, Miwa I et al. Prenatal diagnosis and management for a large fetal cardiac tumor complicated with hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(5):476-9.
- 42- Vichinsky EP. Alpha thalassemia major--new mutations, intrauterine management, and outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:35-41.
- 43- Ogburn PL Jr, Ramin KD, Danilenko-Dixon D, Fairbanks VF, Ramsey PS. In utero erythrocyte transfusion for fetal xerocytosis associated with severe anemia and non-immune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):238-9.
- 44- Kempe A, Rösing B, Berg C, Kamil D, Heep A, Gembruch U et al. First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):226-8.
- 45- Rubod C, Houfflin V, Belot F, Ardiet E, Dufour P, Subtil D et al. Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(5):410-3.
- 46- Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2047-50.
- 47- Yang YS, Ma GC, Shih JC, Chen CP, Chou CH, Yeh KT et al. Experimental treatment of bilateral fetal chylothorax using in-utero pleurodesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):56-62.

- 48- Grebille AG, Mitanchez D, Benachi A, Aubry MC, Houfflin-Debargue V, Vouhé P et al. Pericardial teratoma complicated by hydrops: successful fetal therapy by thoracoamniotic shunting. *Prenat Diagn.* 2003;23(9):735-9.
- 49- Moxley K, Knudtson EJ. *Obstet Gynecol.* Resolution of hydrops secondary to cytomegalovirus after maternal and fetal treatment with human cytomegalovirus hyperimmune globulin. 2008;111(2):524-6.
- 50- Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Papanna R et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *Bascon BJ Pediatr Surg.* 2011;46(2):292-8.
- 51- Graf JL, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Successful fetal sacrococcygeal teratoma resection in a hydropic fetus. *J Pediatr Surg.* 2000;35(10):1489-91.
- 52- Fagiana AM, Barnett S, Reddy VS, Milhoan KA. Management of a fetal intrapericardial teratoma: a case report and review of the literature. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(1):51-5.
- 53- Holzgreve W, Curry CJ, Golbus MS, Callen PW, Filly RA, Smith JC. Investigation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(7):805-12.
- 54- Hirose M, Murata A, Kita N, Aotani H, Takebayashi K, Noda Y. Successful intrauterine treatment with radiofrequency ablation in a case of acardiac twin pregnancy complicated with a hydropic pump twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):509-12.
- 55- Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):191-203.
- 56- Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90(3):321-5.



- 57- Heinonen S, Ryyänänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(1):15-18.
- 58- Higby K, Melendez BA, Heiman HS. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops in a fetus with a cystic adenomatoid malformation. *J Perinatol.* 1998;18(4):308-10.
- 59- Izquierdo L, Kushnir O, Sanchez D, Curet L, Olney P, Sarto GE et al. Prenatal diagnosis of Noonan's syndrome in a female infant with spontaneous resolution of cystic hygroma and hydrops. *West J Med.* 1990;152(4):418-21.
- 60- Kelly T, Mathers A. Early presentation and spontaneous resolution of hydrops fetalis, secondary to parvovirus B19 infection. *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18(2):190-1.
- 61- 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;120:84-9.
- 62- Simpson JH, McDevitt H, Young D, Cameron AD. Severity of non-immune hydrops fetalis at birth continues to predict survival despite advances in perinatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(4):380-2.
- 63- Nakayama H, Kukita J, Hikino S, Nakano H, Hara T. Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis. *Acta Paediatr.* 1999;88(1):24-8.
- 64- Wafelman LS, Pollock BH, Kreutzer J, Richards DS, Hutchison AA. Nonimmune hydrops fetalis: fetal and neonatal outcome during 1983-1992. *Biology of the Neonate.* 1999;75(2):73-81.
- 65- Genets DR. Fetal death: maceration, autolysis and retention. In: Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F. *Disease of the fetus and newborn.* 2<sup>a</sup> edição, Londres, Chapman e Hall. 1995, p269-74, v. 1.

- 66- Guihard-Costa AM, Ménez F, Delezoide AL. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(6):559-78.
- 67- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
- 68- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
- 69- Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet.* 1988;1(8594):1073-5.
- 70- Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. Appendix: placental weights and measures. In: Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM. *Placental Pathology (Atlas of Nontumor Pathology)*. 1ª edição, The American Registry Pathology. 2004, p311-17, v. 3.
- 71- Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry: the principles and practice of statistics in biological research*. 3ª edição. San Francisco. W.H. Freeman and Company. 1995. Statistical Tables
- 72- Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet.* 1989;34:366-90.
- 73- Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, Moscoso G, Gillerot Y. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1990;75(3 Pt 2):568-72.
- 74- Schmid G, Fahnenstich H, Redel D, Gembruch U, Niesen M, Kowalewski S. Nonimmunologic hydrops fetalis - a review of 31 cases. *Klin Padiatr.* 1988;200(4):287-93.

- 75- Kaiser L, Arany A, Veszprémi B, Vizer M. Hydrops fetalis - a retrospective study. *Orv Hetil.* 2007;148(10):457-63.
- 76- McFadden DE, Taylor GP. Cardiac abnormalities and nonimmune hydrops fetalis: a coincidental, not causal, relationship. *Pediatr Pathol.* 1989;9(1):11-7.
- 77- Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(7):407-13.
- 78- Taweevisit M, Thorner PS. Hydrops fetalis in the stillborn: a series from the central region of Thailand. *Pediatr Dev Pathol.* 2010;13(5):369-74.
- 79- Fritsch A, Müller AL, Sanseverino MT, Kessler RG, Barrios PM, Patusco LM et al. Nonimmune hydrops fetalis: two decades of experience in a university hospital. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(7):310-5.
- 80- Thompson PJ, Greenough A, Brooker R, Nicolaidis KH, Gamsu HR. Antenatal diagnosis and outcome in hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 1993;21(1):63-7.
- 81- Rejjal AR, Rahbeeni Z, al-Zahrani AF. Prognostic factors and prenatal management in non immune hydrops fetalis are still a dilemma. *J Perinat Med.* 1996;24(5):461-6.
- 82- Bealer JF, Mantor PC, Wehling L, Tunell WP, Tuggle DW. Extracorporeal life support for nonimmunehydropsfetalis. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1645-7.
- 83- Haverkamp F, Noeker M, Gerresheim G, Fahnenstich H. Good prognosis for psychomotor development in survivors with nonimmune hydrops fetalis. *BJOG.* 2000;107(2):282-4.
- 84- Liu CA, Huang HC, Chou YY. Retrospective analysis of 17 liveborn neonates with hydrops fetalis. *Chang Gung Med J.* 2002;25(12):826-31.
- 85- Trainor B, Tubman R. The emerging pattern of hydrops fetalis - incidence, aetiology and management. *Ulster Medical Journal.* 2006;75(3):185-6.

- 86- Ruiz Villaespesa A, Suarez Mier MP, Lopez Ferrer P, Alvarez Baleriola I, Rodriguez Gonzalez JI. Nonimmunologic hydrops fetalis: an etiopathogenetic approach through the postmortem study of 59 patients. *Am J Med Genet.* 1990;35(2):274-9.
- 87- Boyd PA, Keeling JW. Fetal hydrops. *J Med Genet.* 1992;29(2):91-7.
- 88- Aspillaga C, Las Heras J, Kakarieka E. Nonimmunological hydrops fetalis. Experience with 33 cases. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1994;59(6):448-55.
- 89- Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 Pt 1):37-42.
- 90- Essary LR, Vnencak-Jones CL, Manning SS, Olson SJ, Johnson JE. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum Pathol.* 1998;29(7):696-701.
- 91- Lallemand AV, Doco-Fenzy M, Gaillard DA. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: multidisciplinary studies are necessary for diagnosis--review of 94 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2(5):432-9.
- 92- Rodríguez MM, Bruce JH, Jiménez XF, Romaguera RL, Bancalari E, García OL et al. Nonimmune hydrops fetalis in the liveborn: series of 32 autopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(3):369-78.
- 93- Hansmann M, Gembruch U, Bald R. New therapeutic aspects in nonimmune hydrops fetalis based on four hundred and two prenatally diagnosed cases. *Fetal Ther.* 1989;4(1):29-36.
- 94- Poeschmann RP, Verheijen RH, Van Dongen PW. Differential diagnosis and causes of nonimmunologicalhydropsfetalis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(4):223-31.
- 95- Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 Pt 1):33-7.

- 96- Johnson P, Sharland G, Allan LD, Tynan MJ, Maxwell DJ. Umbilical venous pressure in nonimmune hydrops fetalis: correlation with cardiac size. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1309-13.
- 97- Larroche JC, Aubry MC, Narcy F. Intrauterine brain damage in nonimmune hydrops fetalis. *Biol Neonate.* 1992;61(5):273-80.
- 98- Laneri GG, Claassen DL, Scher MS. Brain lesions of fetal onset in encephalopathic infants with nonimmune hydrops fetalis. *Pediatr Neurol.* 1994;11(1):18-22.
- 99- Swain S, Cameron AD, McNay MB, Howatson AG. Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999;39(3):285-90.
- 100- Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(3):175-81.
- 101- Favre R, Dreux S, Dommergues M, Dumez Y, Luton D, Oury JF et al. Nonimmune fetal ascites: a series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):407-12.
- 102- Rose CH, Bofill JA, Le M, Martin RW. Non-immune hydrops fetalis: prenatal diagnosis and perinatal outcomes. *J Miss State Med Assoc.* 2005;46(4):99-102.
- 103- Piraud M, Froissart R, Mandon G, Bernard A, Maire I. Amniotic fluid for screening of lysosomal storage diseases presenting in utero (mainly as non-immune hydrops fetalis). *Clin Chim Acta.* 1996;248(2):143-55.
- 104- Groener JE, de Graaf FL, Poorthuis BJ, Kanhai HH. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood. *Prenat Diagn.* 1999; 19(10):930-3.
- 105- Machin GA. Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In: Gilbert-Barness E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child.* 2ª edição, Elsevier. 2007 p333-54, v. 2.

106- de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn.* 2011;31(5):419-25.

107- Yetgin S, Aytac S, Gurakan F, Yurdakok M. Nonimmune hydrops fetalis in two cases of consanguineous parents and associated with hereditary spherocytosis and hemophagocytic hystiocytosis. *J Perinatol.* 2007; 27(4):252-4.

108- Ghalamkarpour A, Debauche C, Haan E, Van Regemorter N, Sznajer Y, Thomas D et al. Sporadic in utero generalized edema caused by mutations in the lymphangiogenic genes VEGFR3 and FOXC2. *J Pediatr.* 2009;155(1):90-3.

109- Stevenson RE. Human malformations and related anomalies. In: Stevenson RE e Hall JG. *Human malformations and related anomalies.* 2ª edição, Nova Iorque, Oxford. 2006, p3-82.

110- Kassem E, Dolfen T, Litmanowitz I, Regev R, Arnon S, Kidron D. Familial perinatal hemochromatosis: a disease that causes recurrent non-immune hydrops. *J Perinat Med.* 1999;27(2):122-7.

111- Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, Yu S, Melin-Aldana H et al. Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol.* 2012;56(6):1351-5.

112- Pal S, Siti MI, Ankathil R, Zilfalil BA. Two cases of isochromosome 18q syndrome. *Singapore Med J.* 2007;48(5):e146-50.

113- Wurster-Hill DH, Marin-Padilla JM, Moeschler JB, Park JP, McDermet M. Trisomy 18 and 18p- features in a case of isochromosome 18q [46,XY,i(18q)]: prenatal diagnosis and autopsy report. *Clin Genet.* 1991;39(2):142-8.

114- van Essen AJ, Schoots CJ, van Lingen RA, Mourits MJ, Tuerlings JH, Leegte B. Isochromosome 18q in a girl with holoprosencephaly, DiGeorge anomaly, and streak ovaries. *Am J Med Genet.* 1993;47(1):85-8.

- 115- Leonard NJ, Tomkins DJ, Demianczuk N. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE) in a fetus with a recombinant (18)dup(18q)inv(18)(p11.31q11.2)mat. *Prenat Diagn.* 2000;20(12):947-9.
- 116- Gómez EL, Rodríguez NT, del Río LV. Hidrops fetal no inmunológico: una aproximación a su manejo/ Non-immunological fetal hydrops: an approach to its management *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1988;53(3):146-52.
- 117- Smoleniec J, James D. Predictive value of pleural effusions in fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(2):95-100.
- 118- Maidman JE, Yeager C, Anderson V, Makabali G, O'Grady JP, Arce J et al. Prenatal diagnosis and management of nonimmunologic hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 1980;56(5):571-6.
- 119- Moreno CA, Cavalcanti, DP. Consanguinidade Parental em uma Amostra de Recém-Nascidos no CAISM In: XI Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2003, Campinas (SP). *Anais do XI Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp.* 2003, p14.
- 120- Daniel-Spiegel E, Ghalamkarpour A, Spiegel R, Weiner E, Vikkula M, Shalev E et al. Hydrops fetalis: an unusual prenatal presentation of hereditary congenital lymphedema. *Prenat Diagn.* 2005;25(11):1015-8.
- 121- Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1382-8.
- 122- Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1470-8.
- 123- Kalousek D, Oligny LL. Pathology of abortion: the embryo and the previable fetus. In: Gilbert-Barness E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child.* 2ª edição. Elsevier. 2007, p277-306, v. 1.

- 124- Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K et al. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet*. 2009;75(2):190-4.
- 125- Jain Ghai S, Keating S, Chitayat D. PTPN11 gene mutation associated with abnormal gonadal determination. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1136-9.
- 126- Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics*. 2009;123(4):1191-207.
- 127- Lee YC, Chang CJ, Bali D, Chen YT, Yan YT. Glycogen-branching enzyme deficiency leads to abnormal cardiac development: novel insights into glycogen storage disease IV. *Hum Mol Genet*. 2011;20(3):455-65.
- 128- Steenhout P, Elmer C, Clercx A, Blum D, Gnat D, van Erum S et al. Carnitine deficiency with cardiomyopathy presenting as neonatal hydrops: successful response to carnitine therapy. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(1):69-75.
- 129- Meulemans A, Seneca S, Smet J, De Paepe B, Lissens W, Van Coster R et al. A new family with the mitochondrial tRNAGLU gene mutation m.14709T>C presenting with hydrops fetalis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(1):17-20.
- 130- Forouzan I. Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet Gynecol Surv*. 1997;52(2):130-8.
- 131- Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Lethal osteochondrodysplasias. In: Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. *Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*, 2<sup>a</sup> edição, Oxford, Inglaterra. 2002, p11-12.
- 132- Dempsey MA, Tan C, Herman GE. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2011 May 31.



- 133- Offiah AC, Mansour S, Jeffrey I, Nash R, Whittock N, Pyper R et al. Greenberg dysplasia (HEM) and lethal X linked dominant Conradi-Hünemann chondrodysplasia punctata (CDPX2): presentation of two cases with overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2003;40(12):e129.
- 134- Kachewar SG, Gandage SG, Pawar HJ. A prospective cross-sectional study of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in a normal obstetric population attending an Indian Medical College. *Jpn J Radiol.* 2012;30(7):575-81.
- 135- Lam YH, Ghosh A, Tang MH, Lee CP, Sin SY. Second-trimester hydrops fetalis in pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Prenat Diagn.* 1997;17(3):267-9.
- 136- Cassart M, Avni FE, Guibaud L, Molho M, D'Haene N, Paupe A. Fetal liver iron overload: the role of MR imaging. *Eur Radiol.* 2011;21(2):295-300.
- 137- Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;51(1-2):27-34.
- 138- Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. In: Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genética médica*, 7ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier. 2008, p117-54.
- 139- Baergen RN. Macroscopic evaluation of the second and third trimester placenta. In: Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. 1ª edição. Nova Iorque, Springer. 2005, p25-44.
- 140- Hutchison AA, Drew JH, Yu VY, Williams ML, Fortune DW, Beischer NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. *Obstet Gynecol.* 1982;59(3):347-52.
- 141- Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(5):563-5.

- 142- Im SS, Rizos N, Joutsu P, Shime J, Benzie RJ. Nonimmunologic hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(5):566-569.
- 143- Mahony BS, Filly RA, Callen PW, Chinn DH, Golbus MS. Severe nonimmune hydrops fetalis: sonographic evaluation. *Radiology.* 1984;151(3):757-61.
- 144- Silva ARA, Alzequir JCL, Costa MCFL, Tristão MAP, Nogueira AS, Nascimento JP. Hidropisia fetal: Análise de 80 casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(3):143-148.
- 145- Yang YH, Teng RJ, Tang JR, Yau KI, Huang LH, Hsieh FJ. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Formos Med Assoc.* 1998;97(1):16-20.
- 146- Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(1):16-20.
- 147- Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):68-73.
- 148- Mostello DJ, Bofinger MK, Siddiqi TA. Spontaneous resolution of fetal cystic hygroma and hydrops in Turner syndrome. *Obstet Gynecol.* 1989;73(5 Pt 2):862-5.
- 149- Iliff PJ, Nicholls JM, Keeling JW, Gough JD. Non-immunologic hydrops fetalis: a review of 27 cases. *Arch Dis Child.* 1983;58(12):979-82.
- 150- Ramzin MS, Näpflin S. Transient intrauterine supraventricular tachycardia associated with transient hydrops fetalis. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89(11):965-6.
- 151- Lubinsky M, Rapoport P. Transient fetal hydrops and "prune belly" in one identical female twin. *N Engl J Med.* 1983;308(5):256-7.

- 152- Shapiro I, Sharf M. Spontaneous intrauterine remission of hydrops fetalis in one identical twin: sonographic diagnosis. *J Clin Ultrasound*. 1985;13(6):427-30.
- 153- Castillo RA, Devoe LD, Hadi HA, Martin S, Geist D. Nonimmune hydrops fetalis: clinical experience and factors related to a poor outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(4):812-6.
- 154- Watson J, Campbell S. Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):589-93.
- 155- Fadel HE, Ruedrich DA. Intrauterine resolution of nonimmune hydrops associated with cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. 1988;71(6 Pt 2):1003-5.
- 156- Kirshon B, Moise KJ Jr, Mari G, Rothchild S, Wasserstrum N. In: utero resolution of hydrops fetalis following the death of one twin in twin-twin transfusion. *Am J Perinatol*. 1990;7(2):107-9.
- 157- Morey AL, Nicolini U, Welch CR, Economides D, Chamberlain PF, Cohen BJ. Parvovirus B19 infection and transient fetal hydrops. *Lancet*. 1991;337(8739):496.
- 158- Humphrey W, Magoon M, O'Shaughnessy R. Severe nonimmune hydrops secondary to parvovirus B-19 infection: Spontaneous reversal in utero and survival of a term infant. *Obstet Gynecol*. 1991;78(5 Pt 2):900-2.
- 159- Pryde PG, Nugent CE, Pridjian G, Barr M Jr, Faix RG. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5( Pt 2)):859-61.
- 160- Sheikh AU, Ernest JM, O'Shea M. Long-term outcome in fetal hydrops from parvovirus B19 infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(2):337-41.

- 161- Török TJ, Wang QY, Gary GW Jr, Yang CF, Finch TM, Anderson LJ. Prenatal diagnosis of intrauterine infection with parvovirus B19 by the polymerase chain reaction technique. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):149-55.
- 162- Flynn M, Goh J, Stone M. A case of spontaneous resolution of nonimmune hydrops fetalis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1993;33(1):87-8.
- 163- Heydanus R, Stewart PA, Wladimiroff JW, Los FJ. Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid lung malformation: a report of seven cases. *Prenat Diagn*. 1993;13(1):65-71.
- 164- Etches PC, Tierney AJ, Demianczuk NN. Successful outcome in a case of cystic adenomatoid malformation of the lung complicated by fetal hydrops, using extracorporeal membrane oxygenation. *Fetal Diagn Ther*. 1994;9(2):88-91.
- 165- Mazon MC, Cordovi-Voulgaropoulos L, Pérol Y. Transient hydrops fetalis associated with intrauterine cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol*. 1994;84(4 Pt 2):692-4.
- 166- Bhal PS, Davies NJ, Westmoreland D, Jones A. Spontaneous resolution of non-immune hydrops fetalis secondary to transplacental parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(1):55-7.
- 167- Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn*. 1996;16(4):342-4.
- 168- Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, Aubry MC, Révillon Y, Jarreau PH et al. Congenital adenomatoid malformation of the lung: when is active fetal therapy indicated? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(4):953-8.
- 169- Jauniaux E, Hertzkovitz R, Hall JM. First-trimester prenatal diagnosis of a thoracic cystic lesion associated with fetal skin edema. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(1):74-7.

- 170- Henrich W, Heeger J, Schmider A, Dudenhausen JW. Complete spontaneous resolution of severe nonimmunological hydrops fetalis with unknown etiology in the second trimester--a case report. *J Perinat Med.* 2002;30(6):522-7.
- 171- Yegüez MG, Cortéz A, Marín FAY, Sánchez DP, Orta MM, Valderrama CC. Hydrops Fetalis: reporte de 8 casos. *Salus.* 2004;8(3):25-35.
- 172- Goeden AM, Worthington D. Spontaneous resolution of mirror syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 2):1183-6.
- 173- Kiyota A, Tsukimori K, Yumoto Y, Hojo S, Morokuma S, Fukushima K et al. Spontaneous resolution of cystic hygroma and hydrops in a fetus with Noonan's syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):499-502.
- 174- Aytac PC, Tarim E, Sahin FI. Transient hydrops fetalis in a prenatally diagnosed pentasomy X? *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(11):1335-8.
- 175- Beke A, Joó JG, Csaba A, Lázár L, Bán Z, Papp C et al. Incidence of chromosomal abnormalities in the presence of fetal subcutaneous oedema, such as nuchal oedema, cystic hygroma and non-immune hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):83-92.
- 176- Ganapathy R, Guven M, Sethna F, Vivekananda U, Thilaganathan B. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn.* 2004;24(12):965-8.
- 177- Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Antenatal sonographic features of 100 alpha-thalassemia hydrops fetalis fetuses. *J Clin Ultrasound.* 1996;24(2):73-7.
- 178- Andrews JI. Diagnosis of fetal infections. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(2):163-6.
- 179- O'Malley A, Barry-Kinsella C, Hughes C, Kelehan P, Devaney D, Mooney E et al. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(5):414-20.

- 180- Savarese I, De Carolis MP, Costa S, De Rosa G, De Carolis S, Lacerenza S et al. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection. *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1463-6.
- 181- von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):280-8.
- 182- De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G et al. Syphilis Infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:430585,doi: 10.1155/2012/430585.
- 183- Dubois-Lebbe C, Houfflin-Debarge V, Dewilde A, Devisme L, Subtil D. Nonimmune hydrops fetalis due to herpes simplex virus type 1. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):188-9.
- 184- Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):350-82.
- 185- Dursun A, Gucer S, Ebberink MS, Yigit S, Wanders RJ, Waterham HR. Zellweger syndrome with unusual findings: non-immune hydrops fetalis, dermal erythropoiesis and hypoplastic toe nails. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32(suppl 1):S345-48.
- 186- Chitty L, Gardener G, Overton T. Edematous polydactyly in Smith-Lemli-Opitz syndrome Type II. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):629-30.
- 187- Maymon R, Ogle RF, Chitty LS. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting with persisting nuchal oedema and non-immune hydrops. *Prenat Diagn.* 1999;19(2):105-7.
- 188- Ben-Haroush A, Yogev Y, Levit O, Hod M, Kaplan B. Isolated fetal ascites caused by Wolman disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):297-8.

- 189- Kattner E, Schäfer A, Harzer K. Hydrops fetalis: manifestation in lysosomal storage diseases including Farber disease. *Eur J Pediatr.* 1997;156(4):292-5.
- 190- Valayannopoulos V, Verhoeven NM, Mention K, Salomons GS, Sommelet D, Gonzales M et al. Transaldolase deficiency: a new cause of hydrops fetalis and neonatal multi-organ disease. *J Pediatr.* 2006;149(5):713-7.
- 191- Grubbs R, Vugrek O, Deisch J, Wagner C, Stabler S, Allen R et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency: two siblings with fetal hydrops and fatal outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):705-13.
- 192- Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet.* 2000;43(3-4):163-9.
- 193- Unger S, Paul DA, Nino MC, McKay CP, Miller S, Sochett E et al. Mucopolidosis II presenting as severe neonatal hyperparathyroidism. *Eur J Pediatr.* 2005;164(4):236-43.
- 194- Froissart R, Cheillan D, Bouvier R, Turret S, Bonnet V, Piraud M et al. Clinical, morphological, and molecular aspects of sialic acid storage disease manifesting in utero. *J Med Genet.* 2005;42(11):829-36.
- 195- Lowden JA, Cutz E, Conen PE, Rudd N, Doran TA. Prenatal diagnosis of Gm 1 gangliosidosis. *New Engl. J. Med.* 1973;288:225-228.
- 196- Fowler DJ, Anderson G, Vellodi A, Malone M, Sebire NJ. Electron microscopy of chorionic villus samples for prenatal diagnosis of lysosomal storage disorders. *Ultrastruct Pathol.* 2007;31(1):15-21.
- 197- Baergen RN. Miscellaneous Placental Lesions. In: Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta.* 1<sup>a</sup> edição. Nova Iorque, Springer. 2005, p351-370.

- 198- Jones CJ, Lendon M, Chawner LE, Jauniaux E. Ultrastructure of the human placenta in metabolic storage disease. *Placenta*. 1990;11(5):395-411.
- 199- Aoki A, Shiozaki A, Sameshima A, Higashimoto K, Soejima H, Saito S. Beckwith-Wiedemann syndrome with placental chorangioma due to H19-differentially methylated region hypermethylation: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(12):1872-6.
- 200- Drut R, Drut RM, Toulouse JC. Hepatic hemangioendotheliomas, placental chorioangiomas, and dysmorphic kidneys in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Pathol*. 1992;12(2):197-203.
- 201- Lage JM. Placentomegaly with massive hydrops of placental stem villi, diploid DNA content, and fetal omphaloceles: possible association with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Pathol*. 1991;22(6):591-7.
- 202- Takayama M, Soma H, Yaguchi S, Funayama H, Fujiwara K, Irie H et al. Abnormally large placenta associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1986;22(3):165-8.
- 203- Baergen RN. Placental Abnormalities in Fetal Conditions. In: Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. 1ª edição, Nova Iorque, Springer. 2005, p371-391.
- 204- Baergen RN. Abortion and the Placenta in Chromosomal Anomalies. In: Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. 1ª edição, Nova Iorque, Springer. 2005, p173-189.
- 205- Baergen RN. Infections disease. In: Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. 1ª edição, Nova Iorque, Springer. 2005, p279-318.
- 206- Anderson VM. Infection of the fetus and neonates. In: Gilbert-Barnes E. *Potter's pathology of the fetus, infant and child*. 2ª edição, Elsevier. 2007, p401-38, v. 1.



- 207- von Kaisenberg CS, Wilting J, Dörk T, Nicolaidis KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P et al. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. *Mol Hum Reprod.* 2010;16(10):778-89.
- 208- Knisely AS. The pathologist and the hydropic placenta, fetus, or infant. *Semin Perinatol.* 1995;19(6):525-31.
- 209- Macafee CA, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1970;77(3):226-37.
- 210- Brown BS. The ultrasonographic features of nonimmunehydropsfetalis: a study of 30 successive patients. *Journal of Canadian Association of Radiologists.* 1986;37(3):164-168.
- 211- Harahan D, Murphy JF, O'Brien N, Gorman W, Kelehan P, Cullinane C et al. Clinico-pathological findings in non-immune hydrops fetalis. *Irish Medical Journal.* 1991;84(2):62-63.
- 212- Caron KM, Smithies O. Extreme hydrops fetalis and cardiovascular abnormalities in mice lacking a functional Adrenomedullin gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(2):615-9.
- 213- Dackor RT, Fritz-Six K, Dunworth WP, Gibbons CL, Smithies O, Caron KM. Hydrops fetalis, cardiovascular defects, and embryonic lethality in mice lacking the calcitonin receptor-like receptor gene. *Mol Cell Biol.* 2006;26(7):2511-8.
- 214- Fritz-Six KL, Dunworth WP, Li M, Caron KM. Adrenomedullin signaling is necessary for murine lymphatic vascular development. *J Clin Invest.* 2008;118(1):40-50.





## **9- ANEXOS**



## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA**

**Título da pesquisa: Estudo da etiopatogenia da hidropisia fetal não-imune a partir de uma série de casos utilizando um protocolo de investigação sistemático e ampliado**

**Pesquisadores:**

Carolina Araujo Moreno (aluna)

Denise Pontes Cavalcanti (orientadora)

**Objetivo:** estudar uma série de casos de hidropisia fetal não imune (HFNI) encaminhados ao Programa de Genética Perinatal com um protocolo de investigação ampliado e avaliar a eficácia do mesmo.

**Procedimentos:** Os pesquisadores farão perguntas a respeito dos antecedentes pessoais e familiares relativos aos pais do indivíduo hidrópico de acordo com protocolo de rotina de atendimento e explicarão a necessidade ou não de incluir determinados exames complementares na investigação de fetos e/ou recém-nascidos hidróticos. A maior parte dos exames propostos já faz parte da assistência pré-natal materno-fetal e de recém-nascidos com HFNI e a proposta é a inclusão de pesquisa de doenças metabólicas, hematológicas e linfáticas. Para isto, no pré-natal, será aproveitado o procedimento (amniocentese ou cordocentese) utilizado na obtenção de material para cariótipo, exame que já faz parte da investigação de HFNI. Em caso de líquido amniótico, não será necessário aumentar a quantidade de material coletado e em caso de sangue fetal, serão necessários 4ml adicionais.

No período pós-natal, a indicação dos exames será feita a partir da avaliação clínica do indivíduo afetado. Para os exames adicionais, deverá ser colhido preferencialmente sangue de cordão (8ml) no momento do parto. Na ausência de sangue de cordão disponível, serão realizadas coletas de sangue do recém-nascido de modo seriado, em dias espaçados, de acordo com a condição clínica do mesmo e a avaliação dos médicos da Neonatologia. Para a investigação de doença metabólica, também será necessário coleta de urina (30ml).

Para esclarecimento diagnóstico, em alguns casos, poderá ser necessária biópsia de pele e amostra de DNA do indivíduo afetado, bem como dos pais, a fim de realizar testes moleculares específicos. Também serão realizadas fotografias da criança.

**Desconforto e riscos possíveis:** Os procedimentos que já são feitos de rotina no pré-natal podem desencadear trabalho de parto prematuro, sangramento e até perda fetal. Quando for necessária biópsia de pele do nativo hidrótico, a mesma será feita sob anestesia local e com

as técnicas apropriadas para minimizar o risco de sangramento e infecção no local da biópsia. A coleta de sangue do recém-nascido vivo será feita por profissional especializado do Serviço de Neonatologia e a quantidade segura de sangue a ser retirada do paciente será estabelecida junto dos médicos neonatologistas, a fim de evitar a retirada de sangue em excesso. Quando a coleta de sangue se realizar ambulatorialmente, a mesma será realizada por Enfermeira treinada que faz parte da equipe do ambulatório de Genética Perinatal.

**Benefícios esperados:** a partir da definição precisa do diagnóstico, pretende-se aprimorar o aconselhamento genético das famílias de fetos ou recém-nascidos com HFNI, que inclui a determinação do risco de recorrência na prole do casal. A estimativa desse risco depende da causa da hidropisia. Também será possível, quando a causa da hidropisia for identificada, melhorar a orientação da equipe médica quanto à doença.

**Métodos alternativos:** a investigação adicional da causa de HFNI proposta neste projeto acontecerá em paralelo com a assistência médica empregada na rotina de atendimento destes casos, de modo em caso de não participação no projeto ou desistência, será mantida a avaliação do caso pela Genética, porém com as limitações da falta dos novos exames propostos pelo protocolo.

**Forma de acompanhamento e assistência:** será realizado o seguimento do caso durante todo o processo diagnóstico. A orientação da família será realizada em consulta de aconselhamento genético no Ambulatório de Genética Perinatal no CAISM, com orientação e entrega de relatório médico, no qual constará a conclusão do caso investigado.

**Garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa:** a qualquer momento informações adicionais relativas à presente pesquisa poderão ser solicitadas. Os pesquisadores estarão disponíveis para responder às questões e/ou preocupações no telefone (019) 3521-9395. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, será possível contactar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP no telefone (019) 3521-8936.

**Liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento:** o(a) paciente ou seu(sua) responsável assume que a participação dele(dela) é voluntária. Sendo assim, a qualquer momento, é possível recusar a continuidade da participação e/ou retirar o consentimento, interrompendo a participação na presente pesquisa sem comprometimento dos cuidados médicos que o paciente e sua família recebem ou receberão no CAISM-UNICAMP.

**Sigilo:** todas as informações médicas, assim como os resultados de testes genéticos realizados nessa pesquisa serão submetidos aos regulamentos do HC/CAISM-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos que possam advir dessa pesquisa por meio da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

**Formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa:** a participação na pesquisa não envolverá despesas extras para o participante, uma vez que o projeto aproveitará as consultas de rotina na Genética e o período de internação da gestante ou puérpera e do recém-nascido para a coleta de dados. A realização dos exames adicionais propostos na investigação também não trará custos ao paciente e aos familiares.

**Formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa:** em função da proposta do projeto, que inclui fundamentalmente a ampliação da investigação dos casos por meio da inclusão de alguns exames, não está prevista indenização por danos decorrentes da pesquisa uma vez que o desenho deste estudo não prevê tais danos.

De acordo com o exposto, solicita-se ao responsável pelo paciente que assine integral ou parcialmente, conforme indicado, a autorização abaixo.

**Autorização:**

Confirmando que a Dra. Carolina Araújo Moreno ou a Dra. Denise Pontes Cavalcanti me explicaram o objetivo da investigação e os procedimentos propostos para a investigação etiológica da HFNI de meu(minha) filho(a), esclarecendo dúvidas do texto acima referido. Também foram explicadas possíveis vantagens advindas dessa investigação. Eu li e compreendi o conteúdo desse texto de consentimento e estou de pleno acordo com os termos a que se refere o projeto aqui mencionado.

1. Concordo com o fornecimento de informações a respeito de antecedentes pessoais e familiares (história clínica):

Não             Sim

2. Concordo com a realização de exames adicionais indicados para a investigação da HFNI:

Não             Sim

3. Concordo com a extração do DNA do meu(minha) filho(a) para investigação etiológica da HFNI:

Não             Sim

4. Concordo com a extração e o armazenamento do meu DNA para investigação etiológica de HFNI identificada em meu(minha) filho(a):

Não             Sim

5. Concordo com a realização de fotografia de meu(minha) filho(a) e disponibilização da mesma com a finalidade de estudo do caso e, eventualmente para utilização em publicação científica:

Não             Sim

As autorizações para os procedimentos no pré-natal (cordo ou amniocentese), biópsia de pele e necropsia já existem e são utilizados na rotina por cada Serviço responsável pelos mesmos e serão mantidas desta forma.

---

Nome do indivíduo afetado

---

Nome do pai ou da mãe ou do responsável

---

Assinatura do pai ou da mãe ou do responsável

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**RESPONSABILIDADE DO(A) PESQUISADOR(A):**

Eu expliquei a/ao Sr(a). \_\_\_\_\_  
o objetivo da investigação, os procedimentos requeridos e as possíveis vantagens que poderão advir dessa investigação usando o melhor do meu conhecimento. Eu forneci uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do(a) pesquisador(a)

---

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_





CEP, 28/09/10  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** N° 874/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).  
**CAAE:** 0677.0.146.000-10

## I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “ESTUDO DA ETIOPATOGENIA DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE A PARTIR DE UMA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO UM PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICO E AMPLIADO”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Carolina Araújo Moreno

**INSTITUIÇÃO:** CAISM/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 13/09/2010

**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/09/11** (O formulário encontra-se no *site* acima).

## II - OBJETIVOS

Caracterização clínico-etiológica dos casos de hidropisia fetal não imune encaminhados para avaliação no Serviço de Genética Perinatal, a partir da ampliação do protocolo de investigação existente.

## III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo de descrição destes casos encaminhados para avaliação na Genética Perinatal durante o período de 2010 a 2012 e para os quais o protocolo de investigação diagnóstica corrente será ampliado incluindo a pesquisa de doenças metabólicas, hematológicas e linfáticas. Os indivíduos a serem estudados serão fetos ou recém-nascidos vivos ou mortos que apresentem hidropisia identificada seja no período pré-natal ou natal. O tamanho amostral previsto é de aproximadamente 21 casos. Para a obtenção das variáveis de interesse será utilizada a ficha de coleta de informações clínicas utilizada pelo Programa de Genética Perinatal. As variáveis analisadas serão armazenadas e analisadas pelo software Excell™ 2007. Para a avaliação da eficácia do protocolo ampliado, os diagnósticos da casuística estudada serão comparados com uma série retrospectiva de casos de hidropisia avaliados no período 1987-2009.

## IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto tem redação adequada. Apresenta critérios de inclusão e exclusão. Trata-se de um estudo descritivo que ampliará a investigação diagnóstica já oferecida de rotina a estes casos atendidos no CAISM. Serão descritos todos os casos que ocorrerem no período. Os aspectos éticos estão discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está de acordo com a Resolução CNS/MS da 196/96. Apresenta orçamento detalhado. Aparentemente, os benefícios de participação na pesquisa ultrapassam os riscos.



## V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.

  
**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM/UNICAMP



CEP, 25/10/11  
(PARECER CEP: N° 874/2010)

## **PARECER**

### **I - IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “ESTUDO DA ETIOPATOGENIA DA HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE A PARTIR DE UMA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO UM PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICO E AMPLIADO”.**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Carolina Araújo Moreno

### **II – PARECER DO CEP.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou o Relatório Parcial, apresentado em outubro de 2011, do protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

### **III – DATA DA REUNIÃO.**

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de outubro de 2011.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP





**GENEALOGIA:**

Genealogia descritiva:

Mãe concebe facilmente  sim  não      Fez tratamento p/ engravidar  sim  não  
Planejamento Familiar  sim  não      Gravidez desejada/aceita  sim  não

**ANTECEDENTES PRÉ-NATAIS**

DUM: \_\_\_\_\_ DPP \_\_\_\_\_ Duração \_\_\_\_\_ Pré-Natal(Início): \_\_\_\_\_

Local: \_\_\_\_\_ Seguimento: \_\_\_\_\_ No. de Consultas: \_\_\_\_\_

Movimentos fetais \_\_\_\_\_ Ítems \_\_\_\_\_ Dif.out.gest. \_\_\_\_\_

Veio para o CAISM com \_\_\_\_\_ semanas/mês por \_\_\_\_\_

Exames:

Grupo Sangüíneo: \_\_\_\_\_ Rotina \_\_\_\_\_ Glicose \_\_\_\_\_ Peso: Hab \_\_\_\_\_ Final \_\_\_\_\_

Sorologias:

	I g G	I g M	Outros	USG:
S-VDRL				
S-TPHA				
Toxo				
Rubéola				
CMV				
Herpes				
HBSG				
HIV				
Outros				

Outros Exames:



DPN invasivo [ ] Não [ ] Sim \_\_\_\_\_ Cariótipo [ ] Sangue Cordão [ ] LA [ ] Outros Exames \_\_\_\_\_

Resultado de cariótipo: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ células analisadas; \_\_\_\_\_ bandas)

**COMPLICAÇÕES DURANTE A GESTAÇÃO** Trimestre

	S/N	Detalhes	1º	2º	3º
Doenças agudas					
Doenças crônicas					
Metrorragia					
Naúses/Vômitos					
Imunizações					
Fatores Físicos					
Medicamentos					
Anticoncepcional					
Fumo					
Álcool					
Drogas Sociais					

**ANTECEDENTES PATERNOS** Morbidade \_\_\_\_\_ GS \_\_\_\_\_ Vícios \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERI E NEONATAIS** Local de Nascimento: \_\_\_\_\_

Parto	Apresentação	Ruptura de Bolsa	LA	Cordão	Sexo	PC	Capurro
Normal	Cefálica	Prematura	Claro	Vasos		PT	Apgar
Forceps	Pélvica	I. parto	Mec.	Circular	Peso		
Cesáreo	Córnica		Out.	Placenta	Est.	Outra	

Indicação: \_\_\_\_\_

Conclusão: \_\_\_\_\_ Outros Diagnósticos: \_\_\_\_\_

Intercorrências: \_\_\_\_\_ Per.Mat. \_\_\_\_\_

**EXAMES JÁ REALIZADOS**

Grupo Sangüíneo \_\_\_\_\_ T4N \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_ PKU \_\_\_\_\_ Outro \_\_\_\_\_

**Outros (incluir avaliações clínicas):**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_







## **10- APÊNDICES**



**Distribuição dos casos de HFNI no período de 1987-2009 segundo  
classificação etiopatogênica sugerida por Bellini et al<sup>(21)</sup>**

<b>Grupos</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>	<b>Condições [N]</b>
Cardiovascular	22	14,0	Defeitos estruturais [20] Arritmia [2]
Hematológico	1	0,6	Anemia (causa indeterminada) [1]
Cromossômico	27	17,0	Monossomia X [13] <sup>*1</sup> Trissomia 21 [12] <sup>*2</sup> Trissomia 13 [1] Deleção 11q [1]
Sindrômico	25	15,6	Pterígio Múltiplo Letal [6] Sequência de acinesia fetal [2] Ivemark [1] Mckusick-Kaufman [1] Síndrome de Noonan [1] Anomalias congênitas - causa indefinida [14]
Displasia linfática	4	2,5	Higroma cístico [3] Fístula linfática congênita [1]
Erro inato do metabolismo	2	1,2	Gangliosidose GM1 [1] Niemann-Pick tipo A [1]
Infecção	17	10,6	CMV [4] Toxoplasmose [4] Sífilis [2] Listeriose [1] Parvovírus B19 [1] Rubéola [1] Não especificada [5]
Anomalia torácica	18	11,2	Displasias esqueléticas [8] - Acondrogênese tipo II [3] - Osteogenesis imperfeita tipo II [3] - Costela curta-polidactilia [1] - Tanatofórica [1] Hérnia diafragmática [4] Malformação adenomatóide cística pulmonar [4] Atresia de laringe [1] Neuroblastoma [1]
Malformação de trato urinário	6	3,7	Uropatia obstrutiva [4] Displasia renal multicística [2]
Tumor extra-torácico	1	0,6	Rabdomiossarcoma embrionário [1]
Transfusão feto-fetal/placenta	8	5,0	Doador-Receptor [6] Acárdico [2]
Alteração gastrointestinal	2	1,2	Atresia duodenal [1] Vôlvulo [1]
Miscelânea	7	4,3	Doença materna [4] - diabetes [3] - doença da hemoglobina SC [1] - Feto/recém-nascido [3] - calcificação em sistema nervoso central [1] - microcalcificação adrenal e fibrose subendocárdica leve [1] - deformidades sugestivas de doença neurológica [1]
Idiopático	20	12,5	
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100,0</b>	

(<sup>\*1</sup>) **13 casos:** quatro confirmados por estudo citogenético, nove com diagnóstico anátomo-clínico sem cariótipo ou FISH; (<sup>\*2</sup>): **12 casos:** nove confirmados citogeneticamente, três com diagnóstico anátomo-clínico.

[N]: número de casos



## Relação dos trabalhos revisados e característica das casuísticas de HFNI

<b>Casuísticas exclusivas de nativos</b>
Thompson et al [1993] <sup>(80)</sup>
Rejjal et al [1996] <sup>(81)*</sup>
Bealer et al [1997] <sup>(82)</sup>
Wy et al [1999] <sup>(2)</sup>
Nakayama et al [1999] <sup>(63)</sup>
Haverkamp et al [2000] <sup>(83)</sup>
Liu et al [2002] <sup>(84)</sup>
Mascaretti et al [2003] <sup>(30)*</sup>
Simpson et al [2006] <sup>(62)</sup>
Trainor e Tubman [2006] <sup>(85)</sup>
Abrams et al [2007] <sup>(61)*</sup>
Huang et al [2007] <sup>(12)</sup>
Teixeira et al [2008] <sup>(11)</sup>
<b>Casuísticas exclusivas de óbitos fetais e neonatais</b>
Ruiz Villaespesa et al [1990] <sup>(86)</sup>
Boyd e Keeling [1992] <sup>(87)</sup>
Aspillaga et al [1994] <sup>(88)</sup>
Jordan [1996] <sup>(89)</sup>
Essary et al [1998] <sup>(90)</sup>
Lallemand et al [1999] <sup>(91)*</sup>
Rodríguez et al [2002] <sup>(37)</sup>
Rodríguez et al [2005] <sup>(92)*</sup>
Bellini et al [2010] <sup>(1)</sup>
Taweevisit et al [2010] <sup>(78)</sup>
<b>Fetos avaliados em idade gestacional inferior a 20 semanas</b>
Iskaros et al [1997] <sup>(56)</sup>
Heinonen et al [2000] <sup>(57)</sup>
Has [2001] <sup>(33)</sup>
McCoy et al [1995] <sup>(13)</sup>
Liao et al [2007] <sup>(6)</sup>
Santo et al [2011] <sup>(5)</sup>

<b>Casos identificados no pré-natal ou ao nascimento</b>
Etches et al [1979] <sup>(28)*</sup>
Hansmann et al [1989] <sup>(93)</sup>
Poeschmann et al [1991] <sup>(94)</sup>
Gudmundsson et al [1991] <sup>(95)</sup>
Johnson et al [1992] <sup>(96)</sup>
Larroche et al [1992] <sup>(97)*</sup>
Santolaya et al [1992] <sup>(10)</sup>
Weiner et al [1993] <sup>(9)</sup>
Laneri et al [1994] <sup>(98)*</sup>
McCoy et al [1995] <sup>(13)*</sup>
Anandakumar et al [1996] <sup>(38)</sup>
Negishi et al [1997] <sup>(3)</sup>
Yang et [1998] <sup>(47)</sup>
Swain et al [1999] <sup>(99)</sup>
Wafelman et al [1999] <sup>(64)</sup>
Ismail et al [2001] <sup>(100)</sup>
Sohan et al [2001] <sup>(8)</sup>
Burin et al [2004] <sup>(23)*</sup>
Favre et al [2004] <sup>(101)*</sup>
Rose et al [2005] <sup>(102)</sup>
Suwanrath-Kengpol et al [2005] <sup>(22)</sup>
Liao et al [2007] <sup>(6)</sup>
Ratanasari et al [2009] <sup>(7)</sup>
Fukushima et al [2011] <sup>(4)</sup>
Santo et al [2011] <sup>(5)*</sup>
Fritsch et al [2012] <sup>(79)*</sup>
<b>Exclusão de gestações gemelares</b>
Heinonen et al [2000] <sup>(57)</sup>
Liao et al [2007] <sup>(6)</sup>
Santo et al [2011] <sup>(11)</sup>
Fritsch et al [2012] <sup>(79)</sup>

\*evidência de pesquisa de erro inato do metabolismo

**Comparação da distribuição dos casos nas diferentes categorias  
diagnósticas entre os artigos da literatura e o presente estudo (2010-2012)  
de acordo com o tipo de casuística (óbitos e nativos)**

Casuísticas	Óbitos (pré-natal + neonatal)					Nativos				
	Literatura		Casuística 2010-2012		p	Literatura		Casuística 2010-2012		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Cardiovascular	83	14,2	4	11,0	0,800	222	23,3	3	13,0	0,300
Hematológico	34	5,8	0	0	0,250	68	7,1	0	0	0,400
Cromossômico	119	20,4	15	41,7	<b>0,005</b>	63	6,6	3	13,0	0,200
Sindrômico	24	4,1	6	16,7	<b>0,005</b>	57	6,0	2	8,7	0,600
Displasia linfática	40	6,8	1	2,8	0,500	67	7,0	2	8,7	0,700
Erro inato do metabolismo	3	0,5	1	2,8	0,200	8	0,8	3	13,0	<b>0,001</b>
Infecção	75	12,8	2	5,6	0,300	57	6,0	3	13,0	0,160
Anomalia torácica	35	6,0	1	2,8	0,700	10	1,0	2	8,7	<b>0,030</b>
Malformação de trato urinário	19	3,3	1	2,8	1,000	0	0	1	4,4	<b>0,020</b>
Tumor extratorácico	3	0,5	0	0	1,000	5	0,5	0	0	1,000
Transfusão feto-fetal/placenta	45	7,7	1	2,8	0,500	67	7,0	1	4,4	1,000
Alteração gastrointestinal	0	0	0	0	x	8	0,8	0	0	1,000
Miscelânea	22	3,8	1	2,8	1,000	34	3,6	1	4,4	0,600
Idiopático	82	14,1	3	8,3	0,450	289	30,3	2	8,7	<b>0,030</b>
<b>Total</b>	<b>584</b>	<b>100,0</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>		<b>955</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	

**N:** número de casos; x: valor não pode ser calculado





**Trabalhos referentes às casuísticas de nativos utilizados para comparação  
com a casuística 2010-2012: distribuição dos casos nos  
14 grupos diagnósticos**

Referências	Grupos diagnósticos														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Thompson et al [1993] <sup>(80)</sup>	2	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3	10
Rejjal et al [1996] <sup>(81)</sup>	2	1	0	0	0	2	0	2	0	0	0	1	1	8	17
Bealer et al [1997] <sup>(82)</sup>	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	24	27
Wy et al [1999] <sup>(2)</sup>	6	0	1	1	2	0	3	0	0	0	2	0	1	21	37
Nakayama et al [1999] <sup>(2)</sup>	10	4	6	0	6	0	0	0	0	4	0	5	0	16	51
Haverkamp et al [2000] <sup>(83)</sup>	25	20	0	11	19	0	6	0	0	0	0	0	5	15	101
Liu et al [2002] <sup>(84)</sup>	7	2	1	1	0	0	2	0	0	1	1	0	0	2	17
Mascaretti et al [2003] <sup>(30)</sup>	4	1	2	0	0	1	2	2	0	0	1	0	0	8	21
Simpson et al [2006] <sup>(82)</sup>	6	2	1	1	2	0	1	0	0	0	6	1	0	10	30
Trainor e Tubman et al [2006] <sup>(85)</sup>	4	0	4	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	17	28
Abrams et al [2007] <sup>(61)</sup>	144	30	45	42	29	5	40	0	0	0	54	0	25	157	571
Huang et al [2007] <sup>(12)</sup>	7	3	2	0	6	0	0	1	0	0	1	0	0	6	26
Teixeira et al [2008] <sup>(11)</sup>	5	3	1	0	1	0	2	0	0	0	2	1	2	2	19
Total	222	68	63	57	67	8	57	10	0	5	67	8	34	289	955
%	23,5	7,1	6,7	6,1	6,5	1,3	6,1	0,9	0	0,5	7,1	0,7	3,5	30	100,0

Grupos diagnósticos - **1:** cardiovascular; **2:** hematológico; **3:** cromossômico; **4:** sindrômico; **5:** displasia linfática; **6:** erro inato do metabolismo; **7:** infecção; **8:** anomalia torácica; **9:** malformação de trato urinário; **10:** tumor extratorácico; **11:** transfusão feto-fetal/placenta; **12:** alteração gastrointestinal; **13:** miscelânea; **14:** idiopático



**Trabalhos referentes às casuísticas de óbitos utilizados para comparação  
com a casuística 2010-2012: distribuição dos casos nos  
14 grupos diagnósticos**

Referências	Grupos diagnósticos														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Ruiz Villaespesa et al [1990] <sup>(86)</sup>	10	0	3	10	3	0	0	10	3	1	7	0	4	8	59
Boyd e Keeling [1992] <sup>(87)</sup>	3	0	42	2	0	0	11	1	0	1	6	0	0	6	72
Aspillaga et al [1994] <sup>(88)</sup>	4	1	4	3	1	0	7	3	2	1	1	0	2	4	33
Jordan [1996] <sup>(89)</sup>	2	0	18	0	6	0	0	0	0	0	3	0	0	28	57
Essary et al [1998] <sup>(90)</sup>	6	0	4	0	6	0	3	3	0	0	2	0	0	5	29
Lallemand et al [1999] <sup>(91)</sup>	12	0	31	4	1	1	15	3	3	0	8	0	7	9	94
Rodríguez et al [2002] <sup>(37)</sup>	7	2	6	0	0	0	17	2	2	0	8	0	4	3	51
Rodríguez et al [2005] <sup>(92)</sup>	11	0	0	2	0	2	6	3	2	0	1	0	3	2	32
Bellini et al [2010] <sup>(1)</sup>	10	6	9	2	18	0	11	7	7	0	0	0	1	8	79
Taweevisit et al [2010] <sup>(78)</sup>	18	25	2	1	5	0	5	3	0	0	9	0	1	9	78
Total	83	34	119	24	40	3	75	35	19	3	45	0	22	82	584
%	14,2	5,8	20,3	4,1	7	0,5	13	6	3,2	0,5	7,7	0	3,7	14	100

Grupos diagnósticos - **1:** cardiovascular; **2:** hematológico; **3:** cromossômico; **4:** sindrômico; **5:** displasia linfática; **6:** erro inato do metabolismo; **7:** infecção; **8:** anomalia torácica; **9:** malformação de trato urinário; **10:** tumor extratorácico; **11:** transfusão feto-fetal/placenta; **12:** alteração gastrointestinal; **13:** miscelânea; **14:** idiopático



## Vitalidade dos hidr3picos ao nascimento em casuísticas com e sem interrupção da gesta33o

<b>I- Casuísticas com interrupção da gesta33o</b>				
<b>Artigos</b>	<b>N</b>	<b>Nativos N (%)</b>	<b>Óbitos fetais induzidos N (%)</b>	<b>Total de óbitos fetais N (%)</b>
Mahony et al [1984] <sup>(143)</sup>	27	13 (48,0)	12 (44,0)	14 (52,0)
Swain et al [1999] <sup>(99)</sup>	40	12 (30,0)	4 (10,0)	28 (70,0)
Wafelman et al [1999] <sup>(64)</sup>	62	45 (72,5)	11 (17,7)	17 (27,5)
Ismail et al [2001] <sup>(100)</sup>	55	24 (43,6)	21 (38,2)	31 (56,4)
Sohan et al [2001] <sup>(8)</sup>	83	36 (43,4)	31 (37,3)	47 (56,6)
Rose et al [2005] <sup>(102)</sup>	<sup>a</sup> 29	10 (34,5)	6 (20,7)	19 (65,5)
Suwanrath-Kenpol et al [2005] <sup>(22)</sup>	<sup>b</sup> 69	8 (11,6)	47 (68,1)	61 (88,4)
<b>Total</b>	<b>365</b>	<b>148 (40,5)</b>	<b>132 (36,2)</b>	<b>217 (59,5)</b>
<b>II- Casuísticas sem interrupção da gesta33o</b>				
Hutchison et al [1982] <sup>(140)</sup>	61	30 (48,2)	X	31 (50,8)
Graves et al [1984] <sup>(141)</sup>	26	20 (77,0)	X	6 (23,0)
Poeschmann et al [1991] <sup>(94)</sup>	25	16 (64,0)	X	9 (36,0)
Laneri et al [1994] <sup>(98)</sup>	45	37 (82,2)	X	8 (18,8)
Yang et al [1998] <sup>(145)</sup>	<sup>c</sup> 49	17 (34,6)	X	32 (64,0)
Ratanasiri et al [2009] <sup>(7)</sup>	81	36 (44,5)	X	45 (55,5)
<b>Total</b>	<b>287</b>	<b>156 (54,3)</b>	<b>X</b>	<b>131 (45,7)</b>
<b>III- Presente trabalho</b>				
Casuística 2010-2012	49	23 (47,0)	4 (8,2)	26 (53,0)

**N:** número de casos; **x:** não corresponde. <sup>a</sup>: total de casos (31), excluídos dois por não serem informativos; <sup>b</sup>: total de casos (71), excluídos dois por não serem informativos; <sup>c</sup>: total de casos (78), excluídos 29 por não serem informativos.

Proporção de NV - casuísticas I e II: **p<0,001**; casuísticas I e III; II e III: p>0,05



**Casos com resolução completa e espontânea da hidropisia durante a gestação: presente casuística e casos referidos na literatura**

Origem dos casos	HF por ecografia pré-natal – IG (semanas)		Desfecho
	Identificação	Resolução	
<b>Casuística</b>			
Linfático	15	22	favorável
Linfático	13	23	favorável
Trissomia 21	17	19	favorável
<b>Literatura (53 casos)*</b>			
<b>Angioma placentário (1)</b>	30	<37	favorável
<b>Cardiopatia (3)</b>			
- Defeito do septo atrioventricular (1)	<20	<26	óbito intraútero
- Arritmia transitória (1)	26	32	favorável
- Taquicardia supraventricular (1)	30	30	x
<b>Cromossomopatia (5)</b>			
- Trissomia 18 (1)	<20	x	óbito intraútero
- Trissomia 21 (2)	29	<38	favorável (1), x (1)
- Monossomia X (1)	21	32	favorável
- Pentassomia X (1)	17	19	interrupção
<b>Lesão cística torácica (1)</b>	12	30	favorável
<b>MAC pulmonar (4)</b>	20-25	<31-34	favorável (4)
<b>Síndrome de Noonan (2)</b>	17-29	20-<36	favorável (2)
<b>Transfusão feto-fetal (3)</b>	21-22	29-32	favorável (2), óbito intraútero (1)
<b>Infecção (20)</b>			
- CMV (4)	23-26	24-38	interrupção (1), sequelas (1), x (2)
- parvovírus B19 (15)	12-30	18-<33	favorável (15)
- não especificada (1)	x	x	x
<b>Idiopático (14)</b>	19-31	24-38	favorável (11), óbito intraútero (2), x (1)

IG: idade gestacional; MAC: malformação adenomatóide cística; x: dado não especificado

\*referências: 6, 22, 56-60, 95, 99, 100, 148-174





## Prevalência de HFNI em diferentes estudos e na presente casuística

Referências	País	Período	N	População	Total de nascimentos	Prevalência por 10.000 nascimentos	IC
Macafee et al [1970] <sup>(209)</sup>	Austrália	1951-1970	33	NV, NM	116.754 <sup>a</sup>	2,8	1,8 - 3,9
Etches e Lemons et al [1979] <sup>(28)</sup>	Estados Unidos	1975-1978	22	NV, NM	157.142 <sup>b</sup>	1,4	0,7 – 2,1
Hutchison et al [1982] <sup>(140)</sup>	Austrália	1970-1979	61	NV, NM	228.628	2,7	2,0 - 3,4
Graves et al [1984] <sup>(141)</sup>	Canadá	1975-1982	26	NV, NM	38.194 <sup>c</sup>	6,8	4,2 - 9,7
Brown et al [1986] <sup>(210)</sup>	Canadá	1975-1984	40 (33)	NV, NM, A	48.824	6,7	4,3 - 9,4
Poeschmann et al [1991] <sup>(94)</sup>	Holanda	1967-1987	25	NV, NM	36.875	6,8	4,1 - 9,8
Harahan et al [1991] <sup>(211)</sup>	República da Irlanda	1982-1988	33	NV, NM	98.320	3,3	2,1 - 4,7
Laneri et al [1994] <sup>(98)</sup>	Estados Unidos	1983-1988	45	NV, NM	59.985 <sup>d</sup>	7,5	5,2 - 10,0
Swain et al [1999] <sup>(99)</sup>	Escócia	1987-1996	40 (35)	NV, NM, A	32.387	10,8	7,1 - 14,8
Suwanrath-Kengpol et al [2005] <sup>(22)</sup>	Tailândia	1993-2002	71	NV, NM	25.586	27,7	21,1 - 34,8
Ratanasiri et al [2009] <sup>(7)</sup>	Tailândia	1996-2005	81 (41)	NV, NM, A	45.499	9,0	6,1 - 12,0
Presente estudo (casuística retrospectiva)	Brasil	1987-2009	160	NV, NM	68.104	23,0	20,0 - 27,0
Presente estudo (casuística prospectiva)	Brasil	2010-2012	53 (37)	NV, NM, A	6.129	60,0	45,5 - 89,3

**A:** aborto; **N:** número de casos de HFNI; **NM:** natimorto; **NV:** nativo; ( ): número de casos utilizados no cálculo de prevalência, excluídos abortos e hidrópicos nascidos fora do hospital de referência; \*total de nascimentos calculado a partir da incidência referida no artigo - 1:3.538<sup>(a)</sup>; 1,4:10.000<sup>(b)</sup>; 1:1.469<sup>(c)</sup>; 1:1.333<sup>(d)</sup>.