

# Imuni i neimuni fetalni hidrops

---

Jurić, Romana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:349683>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Romana Jurić**

# **Imuni i neimuni fetalni hidrops**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju, na Zavodu za perinatalnu medicinu, Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom doc. prim. dr. sc. Ivanke Bekavac Vlatković, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

### **Popis kratica korištenih u ovome radu:**

**anti-A** - protutijela na A antigen eritrocita

**anti-B** - protutijela na B antigen eritrocita

**anti-C** - protutijela na C antigen eritrocita

**anti-D** - protutijela na D antigen eritrocita

**anti-E** - protutijela na E antigen eritrocita

**anti-Fy** - protutijela na antigene sustava Duffy

**anti-K** - protutijela na K antigen eritrocita

**anti-M** - protutijela na M antigen eritrocita

**anti-Mur** - protutijela na Mur antigen eritrocita

**anti-N** - protutijela na N antigen eritrocita

**anti-P1** - protutijela na P1 antigen eritrocita

**anti-P1PP(k)** - protutijela na P1,P i P(k) antigene eritrocita

**anti-Rh** - protutijela na Rh antigene eritrocita

**anti-S** - protutijela na S antigen eritrocita

**anti-s** - protutijela na s antigen eritrocita

**anti-U** - protutijela na U antigen eritrocita

**cffDNA** - slobodna fetalna deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Cell-Free Fetal Deoxyribonucleic Acid*)

**CMA** - engl. *Chromosomal Microarray Analysis*

**cm** - centimetar

**CPAM** - kongenitalna plućna malformacija dišnih putova (engl. *Congenital Pulmonary Airway Malformation*)

**CTG** - kardiokardigrafija (engl. *Cardiotocography*)

**DNA** - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic Acid*)

**dL** - decilitar

**GMA** - engl. *Gel Microcolumn Assay*

**hCG** - humani korionski gonadotropin (engl. *Human Chorionic Gonadotropin*)

**IgA** - imunoglobulin A

**IgG** - imunoglobulin G

**IgM** - imunoglobulin M

**LMP** - letalni multipli pterigijum sindrom (engl. *Lethal Multiple Pterygium Syndrome*)

**MCA-PSV** - vršna sistolička brzina u srednjoj cerebralnoj arteriji (engl. *Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity*)

**M-mode** - engl. *Motion-mode*

**mm** - milimetar

**MoM** - višestruki iznos medijana (engl. *Multiples of the Median*)

**PCR** - lančana reakcija polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction*)

**Rh** - lat. *Rhesus*

**SNP** - pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*)

**sFlt1** - engl. *Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1*

**SRY** - engl. *Sex-determining Region Y gene*

**TAPS** - sindrom anemije i policitemije blizanaca (engl. *Twin-Anemia-Polycythemia Sequence*)

**TRAP** - povratna arterijska perfuzija blizanaca (engl. *Twin Reversed Arterial Perfusion*)

**TSH** - tiroidni stimulirajući hormon (engl. *Thyroid Stimulating Hormone*)

**TTTS** - transfuzijski sindrom između blizanaca (engl. *Twin-Twin Transfusion Syndrome*)

## SADRŽAJ:

SAŽETAK.....	7
SUMMARY .....	8
1. UVOD.....	1
2. FETALNI HIDROPS .....	2
2.1. Etiologija i patogeneza fetalnog hidropsa .....	2
2.2. Fetalni znakovi.....	2
2.2.1. Ascites .....	2
2.2.2. Pleuralni izljev .....	3
2.2.3. Perikardijalni izljev .....	3
2.2.4. Edem kože.....	4
2.2.5. Polihidramnij i zadebljanje posteljice .....	4
2.3. Maternalni simptomi i znakovi.....	4
2.3.1. Mirror sindrom.....	4
2.3.2. Theca luteinske ciste.....	5
3. IMUNI FETALNI HIDROPS .....	6
3.1. Sustav Rh antigena .....	6
3.2. Non- Rh antigeni .....	8
3.2.1. KELL antigeni .....	8
3.2.2. Duffy antigeni.....	10
3.2.3. MNS antigeni.....	10
3.2.4. P antigeni .....	10
3.2.5. ABO antigeni.....	11
3.3. Patogeneza aloimunizacije.....	11
3.4. Probir .....	13
3.5. Vođenje trudnoće i poroda.....	14
4. NEIMUNI FETALNI HIDROPS.....	19
4.1. Etiologija .....	19
4.1.1. Kardiovaskularne abnormalnosti.....	19
4.1.2. Aneuploidija i sindromi .....	20
4.1.3. Anemija .....	22
4.1.4. Infekcije .....	23
4.1.5. Torakalne i limfne abnormalnosti.....	24
4.1.6. Blizanačka trudnoća .....	25

4.1.7. Malformacije .....	26
4.1.8. Lezije posteljice i pupčane vrpce .....	26
4.1.9. Fetalni tumori .....	27
4.1.10. Kongenitalni poremećaji metabolizma.....	27
4.2. Prognoza.....	28
4.3.Vođenje trudnoće i poroda.....	29
5. ZAHVALE .....	33
6. LITERATURA.....	34
7. ŽIVOTOPIS.....	50

# SAŽETAK

## Imuni i neimuni fetalni hidrops

**Autor: Romana Jurić**

Fetalni hidrops označava nakupljanje tekućine u najmanje dva različita fetalna prostora, kao što su trbušna šupljina, pluća, srce ili koža. Ovo stanje može biti uzrokovano različitim etiološkim čimbenicima, imunološke ili neimunološke prirode.

Imuni fetalni hidrops nastaje kao posljedica hemolitičke bolesti fetusa, koju uzrokuju majčina protutijela koja napadaju fetalne eritrocite. Najčešći uzrok ovog oblika hidropsa je RhD aloimunizacija, pri kojoj majčino tijelo proizvodi protutijela protiv RhD pozitivnih fetalnih eritrocita. Iako je primjena anti-D imunoglobulina znatno smanjila učestalost ovog poremećaja, i dalje postoji mogućnost imunizacije zbog prisutnosti drugih Rh antigena ili antigena iz drugih krvnih grupa. U slučaju teške anemije uzrokovane hemolitičkom bolešću, intrauterine transfuzije mogu biti potrebne za stabiliziranje stanja.

Neimuni fetalni hidrops čini više od 90% svih slučajeva fetalnog hidropsa. Ovaj oblik hidropsa može biti uzrokovan različitim čimbenicima, uključujući poremećaje strukture i funkcije srca, kromosomske poremećaje, malformacije ili infektivne bolesti. Dijagnoza se postavlja ultrazvukom, prepoznavanjem znakova kao što su ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev ili edem kože. Rano prepoznavanje i praćenje ovog stanja ključni su za pravilan tretman i smanjenje mogućih komplikacija. Važno je učiniti sveobuhvatnu obradu, uključujući pretrage za otkrivanje uzroka i planiranje odgovarajućeg liječenja.

Ključne riječi: imuni fetalni hidrops, aloimunizacija, neimuni fetalni hidrops, intrauterina transfuzija krvi, porod



## **SUMMARY**

### **Immune and non-immune fetal hydrops**

**Author: Romana Jurić**

Fetal hydrops is characterized by the accumulation of fluid in at least two different fetal compartments, such as the abdominal cavity, lungs, heart, or skin. This condition can be caused by various factors, either immunological or non-immunological.

Immune fetal hydrops results from hemolytic disease of the fetus, caused by maternal antibodies attacking fetal red blood cells. The most common cause of this type of hydrops is RhD alloimmunization, where the mother's body produces antibodies against RhD-positive fetal red blood cells. Although the use of anti-D immunoglobulin has significantly reduced the frequency of this disorder, there is still a risk of sensitization due to the presence of other Rh antigens or antigens from other blood group systems. In cases of severe anemia caused by hemolytic disease, intrauterine transfusions may be necessary to stabilize the condition.

Non-immune fetal hydrops accounts for more than 90% of all cases of fetal hydrops. This form of hydrops can be caused by a range of factors, including cardiac structural and functional abnormalities, chromosomal disorders, malformations, or infections. Diagnosis is made through ultrasound by identifying signs such as ascites, pleural effusion, pericardial effusion, or skin edema. Early detection and monitoring of this condition are crucial for effective treatment and reducing potential complications. A comprehensive approach is essential, including tests to identify the underlying cause and plan appropriate management.

**Key words:** immune fetal hydrops, alloimmunization, non-immune fetal hydrops, intrauterine blood transfusion, delivery

## 1. UVOD

Fetalni hidrops označava prisutnost barem dvije patološke nakupine tekućine u tijelu fetusa, uključujući tekućinu u seroznim šupljinama poput ascitesa, pleuralnog izljeva i perikardijalnog izljeva te generaliziranog edema kože (1). Ova patološka akumulacija tekućine može uzrokovati značajne komplikacije i predstavlja dijagnostički i terapijski izazov zbog svoje složene i često višeužročne etiologije. S obzirom na to da fetalni hidrops može biti posljedica različitih poremećaja, od srčanih malformacija do kromosomskih abnormalnosti, razumijevanje mehanizama koji dovode do ovog stanja ključno je za dijagnostiku i liječenje.

Fetalni hidrops se klasificira u dvije glavne kategorije, imuni i neimuni (2). Imuni hidrops, iako rjeđi, dobro je poznat medicinskoj zajednici zbog svoje povezanosti s hemolitičkom bolešću fetusa. Ovaj oblik hidropsa nastaje kada majčina protutijela napadaju fetalne eritrocite, što dovodi do hemolize, anemije i sekundarne akumulacije tekućine. Primjena anti-D imunoglobulina značajno je smanjila incidenciju imunog hidropsa, no ovo stanje i dalje predstavlja rizik u određenim slučajevima, osobito kada je prisutna aloimunizacija na druge antigene.

S druge strane, neimuni hidrops čini većinu slučajeva i uzrokovan je brojnim neimunološkim čimbenicima, uključujući srčane bolesti, kromosomske poremećaje i infekcije. Dijagnosticiranje i vođenje trudnoće komplicirane neimunim hidropsom zahtijeva temeljitost kako bi se odredio osnovni uzrok i omogućilo pravovremeno liječenje. Unatoč napretku u prenatalnoj dijagnostici, neimuni fetalni hidrops i dalje predstavlja značajan terapijski izazov zbog svoje heterogene etiologije i potencijalno lošeg perinatalnog ishoda.

## **2. FETALNI HIDROPS**

### **2.1. Etiologija i patogeneza fetalnog hidropsa**

Fetalni hidrops može biti imunog ili neimunog podrijetla (2). Imuni hidrops nastaje uslijed aloimunizacije trudnice na antigene crvenih krvnih stanica fetusa. Zahvaljujući širokoj uporabi anti-D imunoglobulina, učestalost RhD aloimunizacije i posljedičnog hidropsa je značajno smanjena. Kao rezultat toga, neimuni fetalni hidrops sada čini više od 90% svih slučajeva (3). Neimuni fetalni hidrops nastaje kao rezultat raznolikih anatomsko-fizioloških patologija. U otprilike 40% slučajeva uzrok neimunog fetalnog hidropsa ostaje nerazjašnjen (4).

U podlozi nastanka fetalnog hidropsa je poremećeno kretanje tekućine između vaskularnog i intersticijskog prostora. Do takve disfunkcije može doći zbog niza čimbenika, uključujući opstruiranu limfnu drenažu u prsnoj i trbušnoj šupljini, povećanu propusnost kapilara, povišen centralni venski tlak te smanjen osmotski pritisak (5). Ovi čimbenici su posljedica različitih patoloških stanja, čija etiologija može biti imunološke ili neimunološke prirode.

### **2.2. Fetalni znakovi**

Fetalni hidrops se dijagnosticira kada su prisutna najmanje dva od sljedećih znakova: ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev ili edem kože.

Također, fetalni hidrops može biti udružen s polihidramnijem i zadebljanjem posteljice. Međutim, ovi klinički znakovi nisu uključeni u kriterije nakupljanja tekućine koji su potrebni za dijagnozu hidropsa.

#### **2.2.1. Ascites**

U ranim fazama, fetalni ascites se očituje kao zona hipoehogene tekućine uz abdominalni zid ili oko mokraćnog mjehura ili jetre. Ako je prisutna značajna količina ascitesa, crijevo može izgledati stisnuto u središnjem dijelu trbušne šupljine. Isto tako, obrisi crijeva mogu biti pojačani zbog povećane ultrazvučne propusnosti zbog viška intraabdominalne tekućine (4).

Izolirani fetalni ascites može biti rezultat različitih poremećaja i ne klasificira se kao hidrops jer zahvaća samo jedan odjeljak, tj. trbušnu šupljinu. Početna dijagnoza ascitesa može s vremenom prijeći u dijagnozu hidropsa, no ascites može također ostati prisutan samo kao ascites ili se spontano povući.

Važno je napomenuti da se pseudoascites, koji se očituje kao hipoehogena zona sastavljena od mišića abdominalnog zida, ne smije zamijeniti s ascitesom.

### **2.2.2. Pleuralni izljev**

Pleuralni izljev se može prikazati kao obruč hipoehogene tekućine, tik uz prsnu stijenku, koji okružuje pluća. Izljev može biti prisutan jednostrano ili obostrano te može vršiti pritisak na plućno tkivo. Perzistentni izljevi koji se pojavljuju prije 20. tjedna gestacije mogu ograničiti rast i razvoj pluća i, posljedično, dovesti do plućne hipoplazije koja može biti fatalna u novorođenačkom razdoblju.

Glavna metoda otkrivanja plućne hipoplazije je ultrazvuk. Rizik od plućne hipoplazije se najčešće procjenjuje određivanjem omjera površine pluća i opsega glave, koji se uspoređuje sa očekivanim vrijednostima za gestacijsku dob. Druge slikovne metode koje se koriste za procjenu rizika od plućne hipoplazije uključuju magnetsku rezonancu i procjenu vaskularizacije zahvaćenih pluća (6). Niti jedan način dijagnosticiranja teške pulmonalne hipoplazije nije apsolutno pouzdan (7).

### **2.2.3. Perikardijalni izljev**

Perikardijalni izljev može se vizualizirati kao prsten hipoehogene tekućine koji okružuje srce. Bitno je razlikovati fiziološku perikardijalnu tekućinu ili hipoehogeni miokard od patološkog izljeva. Upotreba M-mod (engl. *motion mode*) ultrazvuka olakšava mjerenje perikardijalnog izljeva i razlikovanje fiziološke i patološke perikardijalne tekućine kada je dijagnoza neizvjesna. Tijekom fetalnog ultrazvučnog pregleda u drugom tromjesečju, prisutnost perikardijalne tekućine do 2 mm je uobičajena i ne smatra se patološkom (8). Tekućina do 7 mm, također, može biti benigna (9).

#### **2.2.4. Edem kože**

Generalizirani kožni edem je kasni znak fetalnog hidropsa. Patološki edem kože se definira kao debljina subkutanog tkiva veća od 5 mm (1). Međutim, mast ispod oglavka ili u stražnjoj nuhalnoj regiji se ne smije zamijeniti za edem kože. Zbog toga se preporučuje procijeniti debljinu fetalne kože na profilnoj snimci.

#### **2.2.5. Polihidramnij i zadebljanje posteljice**

Polihidramnij označava povećanu količinu amnijske tekućine. Ultrazvučno se uočava najdublji okomiti stupac plodove vode  $\geq 8$  cm ili indeks amnijske tekućine  $\geq 24$  cm (10). Prisutan je u većini trudnoća kompliciranih fetalnim hidropsom.

Debljina posteljice  $\geq 4$  cm u drugom i  $\geq 6$  cm u trećem tromjesečju se, tipično, smatra patološkom i zahtijeva daljnju obradu (11,12). Također, potrebno je detaljno pregledati i morfološki opisati posteljicu.

### **2.3. Maternalni simptomi i znakovi**

Fetalni hidrops može biti otkriven tijekom standardnih prenatalnih pregleda u asimptomatskih trudnica. Neki od maternalnih simptoma i znakova koji mogu ukazivati na fetalni hidrops uključuju ranu preeklampsiju i povećanu veličinu maternice u odnosu na očekivanu za određenu gestacijsku dob. Kada je prisutna rana preeklampsija, fetalni hidrops može biti povezan s "Mirror sindromom", dok povećana veličina maternice može ukazivati na polihidramnij. Fetalni hidrops može biti udružen i s postojanjem theca luteinskih cisti (13–15).

#### **2.3.1. Mirror sindrom**

Mirror ili Ballantyne sindrom je stanje generaliziranog edema majke, često sa simptomima na plućima, koji "zrcali" edem hidropičnog fetusa i posteljice. Ovo stanje može nastati u neimunom, a rijetko i u imunološki posredovanom fetalnom hidropsu .

Mehanizam nastanka još uvijek nije potpuno razjašnjen. U nekim slučajevima, dolazi do promjena na endotelu i krvnim žilama majke zbog povećane proizvodnje sFlt1 (engl. *soluble fms-like tyrosine kinase-1*), koju izlučuje hidropična posteljica (16). Mirror sindrom se može pojaviti bilo kad u trudnoći i može se nastaviti i nakon porođaja (17).

Klinički se može prezentirati brzim dobivanjem na težini, perifernim edemom koji se progresivno povećava, postupnim pogoršanjem zaduhe ili simptomima nalik onima kod teške preeklampsije. Za razliku od preeklampsije, obično se primjećuje nizak hematokrit umjesto visokog, češće je prisutan polihidramnij nego oligohidramnij, a fetus uvijek pokazuje znakove hidropsa (18,19).

U sustavnom pregledu 12 izvješća o Mirror sindrom-u u 82 pacijentice uobičajeni maternalni zakovi su bili edem, hipoalbuminemija, anemija i novonastala hipertenzija (20). Šest studija, koje su obuhvatile 47 pacijentica, izvijestilo je o maternalnim komplikacijama. Te su komplikacije uglavnom uključivale postpartalno krvarenje, krvarenje koje zahtijeva transfuziju, zbrinjavanje u jedinici intenzivne njege, srčano zatajenje, plućni edem i poremećaj bubrežne funkcije. U 39 slučajeva, perinatalni ishodi su obuhvaćali mrtvorođenost te novorođenačku ili dojenačku smrt.

Kako bi se postiglo povlačenje simptoma, obično je potreban porođaj. U prethodno spomenutom pregledu, simptomi majki su nestali unutar 4,8 do 13,5 dana nakon poroda (21).

Intervencije koje dovode do povlačenja fetalnog hidropsa, poput selektivnog prekida trudnoće zbog hidropičnog blizanca, mogu također poboljšati stanje majke i omogućiti produljenje trudnoće. (19,22–25). Opisano je i spontano povlačenje Mirror sindroma nakon spontanog povlačenja fetalnog hidropsa (26).

### **2.3.2. Theca luteinske ciste**

Theca luteinske ciste su luteinizirane folikularne ciste koje se formiraju uslijed prekomjerne stimulacije humanim korionskim gonadotropinom (*hCG*) ili zbog izrazite osjetljivosti na *hCG*.

Theca luteinske ciste mogu ukazivati na dijagnozu fetalnog hidropsa ili drugih patologija, poput novotvorina trofoblasta. Međutim, ove ciste mogu se pojaviti i u trudnoćama bez ikakvih patoloških promjena (27). Ako se jave u kontekstu hidropsa, to je rezultat povećane proizvodnje *hCG*-a od strane hidropične posteljice (15).

### 3. IMUNI FETALNI HIDROPS

Imuni fetalni hidrops je krajnji stadij hemolitičke bolesti fetusa. Dakle, razvija se kao posljedica djelovanja majčinih protutijela na antigene fetalnih eritrocita.

Antigen krvne grupe je šećer ili protein prisutan na površini eritrocita. Definiran je serološki pomoću reagensa, antiseruma, koji reagiraju s antigenima i uzrokuju aglutinaciju crvenih krvnih stanica. Svaki eritrocitni antigen pripada nekom sustavu krvnih grupa. Sustav krvnih grupa je skup jednog ili više antigena koji su pod kontrolom jednog gena ili skupine blisko povezanih, homolognih gena (28).

#### 3.1. Sustav Rh antigena

Rh sustav krvnih grupa sastoji se od preko 50 antigena (29). Najčešći antigeni koji induciraju protutijela su D, C, c, E, i e. Ne postoji d antigen. Kombinacija DCE nasljeđuje se kao haplotip od svakog roditelja.

Unatoč ovim saznanjima, izrazi "Rh pozitivan" ili "Rh negativan" se i dalje, najčešće, koriste za opisivanje prisutnosti ili odsutnosti D antigena na eritrocitima. To je potencijalno zbunjujuće jer ako RhD-negativna majka primi profilaktički anti-D imunoglobulin, to neće spriječiti moguću aloimunizaciju na druge Rh antigene.

Prevalencija D antigena varira među populacijama, a prevalencija fenotipski RhD-negativnih pojedinaca u Europljana iznosi oko 15% (30). Otprilike 40% RhD-pozitivnih pojedinaca su homozigoti za D antigen (DD), dok su ostali heterozigoti (Dd).

Osnovni molekularni uzrok RhD-negativnog fenotipa u bjelaca je nedostatak D gena. U drugim etničkim i rasnim skupinama s RhD-negativnim fenotipom, D gen može biti prisutan, ali se ne translatira ili nije izražen (31). Kod Afrikanaca se opisuje RHD pseudogen varijanta što podrazumijeva RhD-negativni fenotip koji nastaje kao rezultat gena koji sadrže sekvence koje kodiraju za D, ali ne proizvode potpuni D antigen (32). Također, približno 12% Japanske populacije ima cijeli RHD gen na svojim kromosomima, međutim, ne pokazuju RhD pozitivnost u serološkim ispitivanjima, a na njihove eritrocite ne utječu anti-D protutijela in vivo (33).

Kada se eritrociti određenih pojedinaca testiraju s anti-D reagensom, oni pokazuju slabu ili nikakvu reakciju, a kada se doda antihumani globulin, dolazi do umjerene do jake reakcije. Dakle, takve osobe imaju "serološki slabi D fenotip". Dva glavna tumačenja ovog nalaza su ili smanjen broj intaktnih D antigena na površini eritrocita ili D antigeni kojima nedostaju dijelovi, zvani epitopi. Procjenjuje se da 0,2-1% bijelaca nasljeđuje RHD gene povezane sa serološki slabim D fenotipom (34). Postoji više od 200 genskih varijanti koje su povezane s promjenama u ekspresiji D antigena. Međutim, većina slabih D fenotipova je tip 1, 2 ili 3. Pojedinci s ova tri tipa koji prime RhD-pozitivne eritrocite neće postati aloimunizirani na D. Ostali tipovi D varijanti mogu formirati anti-D kada su izloženi intaktnom D antigenu.

Ponekad, rezultati testiranja mogu varirati među različitim laboratorijima ovisno o osjetljivosti reagensa koji koriste. Naime, osjetljiviji reagens može otkriti slabi D fenotip i pokazati RhD-pozitivan rezultat, dok onaj manje osjetljivi pokazuje RhD-negativan rezultat. Dakle, ako se ne izvodi prenatalni test na slabi D, trudnice koje imaju takav fenotip mogu biti svrstane u skupinu RhD-negativnih i primiti anti-D imunoglobulin. S druge strane, ako se izvrši ciljana obrada koja otkrije slabi D tip, potrebno je učiniti RHD genotipizaciju kako bi se utvrdilo radi li se o slabom D fenotipu tip 1, 2 ili 3. Ako se pokaže da je to slučaj, onda takve pacijentice treba tretirati kao RhD-pozitivne i anti D-imunoglobulin nije indiciran. Ukoliko genotipizacijom nisu pronađeni slabi D tipovi 1, 2 ili 3 pacijentica se dalje tretira kao RhD- negativna.

Klinički najznačajniji antigeni Rh sustava, pored D antigena, su c i E. Važno je znati da primjena anti-D imunoglobulina ne štiti majku od razvoja protutijela usmjerenih protiv drugih Rh antigena. Učestalost hemolitičke bolesti fetusa uzrokovane drugim Rh antigenima ilustrirana je u velikoj seriji slučajeva koja je obuhvatila 118 trudnoća s senzibilizacijom na c antigen. Od tih trudnoća, teška hemolitička bolest fetusa zabilježena je kod njih 12 (10%)(35).

Hemolitički učinak "c" sličan je RhD antigenima (36).

Protutijela protiv Rh antigena C, E i e obično se nalaze u niskim titrima u kombinaciji s protutijelom protiv RhD. Njihova prisutnost može dodatno pojačati hemolitički učinak anti-D protutijela na fetus (37). Ako su ova protutijela jedini nalaz, onda se intrauterine transfuzije rijetko izvode (38,39).



Promjena jedne aminokiseline u ekstramembranskom dijelu proteina D i C rezultira ekspresijom G fenotipa (40). Većina osoba koje su pozitivne na antigene D i/ili C također pokazuju prisutnost G antigena. U slučaju da su antigeni D i C odsutni, G antigen također nedostaje. Protutijela usmjerena protiv G antigena obično su prisutna u kombinaciji s protutijelima protiv antigena D, C ili oboje.

### **3.2. Non- Rh antigeni**

Osim anti-Rh protutijela, postoje i druga aloprotutijela koja mogu izazvati hemolitičku bolest fetusa. Ta su protutijela usmjerena na antigene iz različitih sustava krvnih grupa.

Protutijela usmjerena na antigene određenih sustava krvnih grupa češće uzrokuju teški oblik hemolitičke bolesti fetusa nego neka druga protutijela. Najčešće prisutna protutijela s potencijalom izazivanja teške hemolitičke bolesti fetusa, osim anti-Rh, uključuju anti-K, anti-A i anti-B.

Anti-A i anti-B prisutni su kod gotovo svih pojedinaca koji nemaju odgovarajući antigen, zbog izloženosti crijevnim bakterijama. Međutim, ova protutijela su IgM i/ili IgA te stoga ne prelaze posteljicu. Osobe krvne grupe O jedinstvene su po tome što, osim protutijela klase IgM i IgA, stvaraju male količine IgG protutijela protiv antigena A i B. IgG protutijela mogu prijeći posteljicu, što može doprinijeti nastanku hemolitičke bolesti fetusa (41).

#### **3.2.1. KELL antigeni**

Najantigeničniji antigen KELL grupe je antigen K. Trudnoće senzibilizirane na K odgovorne su za približno 10% teških slučajeva hemolitičke bolesti fetusa. U velikoj studiji koja je uključivala 19 trudnoća senzibiliziranih na K antigen, teški oblik hemolitičke bolesti je viđen u pet (26%) slučajeva (35).

Transfuzija krvi je najčešći mehanizam senzibilizacije na K antigen kod žena reproduktivne dobi. Testiranje na K antigene se ne provodi rutinski kod darivatelja krvi u Sjedinjenim Američkim Državama, ali se provodi u nekim zemljama poput Australije i Nizozemske (36). U jednoj studiji, 8 od 12 žena senzibiliziranih na K koje su imale K-pozitivnu novorođenčad prethodno je primilo transfuziju krvi (42). Neke zemlje uvele su politiku transfuzije K

antigen odgovarajuće krvi za žene u reproduktivnoj dobi kako bi se spriječila K-imunizacija u trudnoći (43). Aloimunizacija tijekom prethodne trudnoće može objasniti prisutnost anti-K protutijela kod trudnica koje nisu primile transfuziju.

Hemolitička bolest fetusa uzrokovana anti-K protutijelima može biti vrlo ozbiljna. Jedan od razloga za to je sposobnost anti-K protutijela da uzrokuju razaranje prekursora crvenih krvnih stanica i zrelih eritrocita u koštanoj srži, kao i cirkulirajućih zrelih fetalnih eritrocita. Anti-K može biti posebno problematičan jer titar aloprotutijela slabo korelira s vjerojatnošću fetalne anemije, a ozbiljnost anemije može se dramatično mijenjati tijekom perioda od samo tjedan dana (42,44–48). Fetalni hidrops se može razviti prije trećeg tromjesečja.

Ozbiljnost hemolitičke bolesti fetusa uzrokovane K aloimunizacijom prikazana je u velikoj kohortnoj studiji u Nizozemskoj koja je obuhvatila 1026 trudnoća senzibiliziranih na K antigen (49). Od toga je u 124 slučaja majka s anti-K protutijelima bila trudna s K-pozitivnim djetetom (u jednom slučaju, blizanci). Nakon isključenja trudnoća s višestrukim aloprotutijelima, praćene su 92 trudnoće (93 ploda) s K senzibilizacijom i znakovima hemolitičke bolesti fetusa. Nalazi iz ovih trudnoća pokazali su da je intrauterina transfuzija bila potrebna za 48 fetusa (52%), dok je dodatno jedno novorođenče primilo transfuziju nakon rođenja. Zabilježene su tri perinatalne smrti povezane s anti-K. Od 16 trudnoća s titrom manjim od 4, nijedna nije imala teški oblik hemolitičke bolesti fetusa. Korištenje granične vrijednosti majčinog titra protutijela od 4 pružilo je najbolju osjetljivost (100%), specifičnost (36%), pozitivnu prediktivnu vrijednost (64%) i negativnu prediktivnu vrijednost (100%). Prvi dobiveni titar protutijela (medijan gestacijske dobi, 14 tjedana) imao je najveću snagu u predviđanju potrebe za transfuzijama, dok se kasniji titri nisu značajno mijenjali tijekom trudnoće.

Druge studije su izvijestile o sličnim nalazima (45). Jedan slučaj fetalnog hidropsa prijavljen je u drugom tromjesečju kada je majčin titar bio 2 (50). Dakle, kod vođenja trudnoće u kojoj je trudnica senzibilizirana na K antigen, kritični titar protutijela je niži u odnosu na kritični titar anti-RhD.

### 3.2.2. Duffy antigeni

Duffy antigeni, Fy(a) i Fy(b), kodirani su kodominantnim alelima, što rezultira fenotipovima Fy(a+b+), Fy(a-b-), Fy(a+b-) ili Fy(a-b+). Samo je anti-Fy(a) protutijelo povezano s hemolitičkom bolešću fetusa, čiji intenzitet može varirati od blagih do teških oblika (51).

### 3.2.3. MNS antigeni

Sustav MNS sadrži antigene M, N, S, s i U, kao i 32 druga rijetka antigena. Prirodno prisutna protutijela na M i N pojavljuju se kod malog postotka opće populacije bez izloženosti alogenskoj krvi.

Anti-S, anti-s i anti-U mogu uzrokovati blagi do teški oblik hemolitičke bolesti fetusa, dok anti-N može izazvati blagu hemolizu. Anti-Mur, koji je posebno čest među stanovnicima jugoistočne Azije, može uzrokovati blagu ili tešku bolest (52,53). Anti-M rijetko uzrokuje fetalnu anemiju jer se obično radi o IgM klasi protutijela. Međutim, teška hemolitička anemija uzrokovana anti-M može nastati ako je o visok titar IgG protutijela (ili mješavina IgM i IgG) koje je aktivno na 37°C, a ne na sobnoj temperaturi (54–59). Fetusi s teškim oblikom bolesti bili su hidropsični i/ili su primili intrauterinu transfuziju ili transfuziju nakon rođenja (60).

Oboljeli fetusi i novorođenčad pokazali su hipoproliferativnu anemiju koja nije u skladu s očekivanjima temeljenima na titru protutijela, slično kao kod anti-K. Veća uloga supresije eritropoeze, a ne hemolize, može doprinijeti propuštanju dijagnoze (61).

Teška hemolitička bolest fetusa povezana s anti-M najčešće se pojavljuje kod pacijenata azijskog podrijetla (60).

### 3.2.4. P antigeni

Sustav krvnih grupa P sastoji se od antigena P1 i P2. Pacijentice s vrlo rijetkim fenotipom "p" mogu stvoriti protutijelo anti-P1+P+P(k), koje je povezano s teškom kliničkom slikom hemolitičke bolesti fetusa i ponavljajućim ranim gubicima trudnoće (62). Trudnice s antigenom P2 često proizvode anti-P1 protutijela, koja su klase IgM i ne prelaze posteljicu.

### **3.2.5. ABO antigeni**

Prirodno prisutna IgM protutijela na A i B antigene razvijaju se rano u životu kod osoba koje nemaju odgovarajući antigen, nakon izloženosti bakterijskim antigenima u crijevima. Budući da IgM protutijela ne prelaze posteljicu, ona ne uzrokuju hemolizu. IgG protutijela usmjerena protiv A i B antigena mogu prijeći posteljicu i uzrokovati hemolitičku bolest fetusa, osobito kod majki krvne grupe O koje su bile izložene fetusu s ne-O krvnom grupom (63).

Za razliku od drugih IgG aloprotutijela, teška hemoliza zbog ABO nekompatibilnosti obično predstavlja problem za novorođenče i rijetko utječe na fetus.

### **3.3. Patogeneza aloimunizacije**

Hemolitička bolest fetusa i potencijalni, imunosno posredovani, hidrops razvijaju se onda kada majčino protutijelo prijeđe posteljicu i veže se za odgovarajući antigen na crvenim krvnim stanicama fetusa. Dakle, ako fetus nije naslijedio određeni antigen ili ako se radi o antigenu koji se razvija na crvenim krvnim stanicama nakon rođenja, do hemolize ne može doći. Eritrocitni antigeni se pojavljuju na staničnoj membrani u različitim fazama trudnoće. Određeni antigeni, kao što su Lu(b) antigen iz Luteranskog sustava i Yta antigen iz Cartwright sustava, nisu adekvatno razvijeni na crvenim krvnim stanicama fetusa ili novorođenčeta te stoga ne uzrokuju hemolizu u fetalnom ili kasnijem novorođenačkom razdoblju.

U većini oblika hemolitičke bolesti fetusa, eritropoeza je povećana kako bi se kompenzirala hemoliza (64). Važan izuzetak javlja se u hemolitičkoj bolesti fetusa zbog K aloimunizacije jer protutijela protiv K antigena uzrokuju hemolizu i potiskuju eritropoezu. Anti-K tako dovodi do ranije i teže anemije nego mnoga druga aloprotutijela.

Hiperbilirubinemija nije važan problem za fetus, jer se bilirubin koji nastaje zbog hemolize transportira natrag u majčinu cirkulaciju, gdje se konjugira i eliminira. Međutim, nakon porođaja, konjugacija bilirubina ovisi o jetri novorođenčeta, koja ne može učinkovito konjugirati bilirubin. Dakle, hiperbilirubinemija predstavlja problem nakon porođaja.

Hemolitička bolest fetusa može biti povezana i s trombocitopenijom i neutropenijom (65). Rizik od ovih komplikacija raste s težinom anemije, a najčešće se javlja kod fetusa u kojih se

razvio hidrops (66). Mehanizam trombocitopenije može uključivati smanjenu proizvodnju uslijed povećane proizvodnje crvenih krvnih stanica, no također se pretpostavlja da je uzrok moguća povećana potrošnja ili razaranje trombocita.

Patogeneza aloimunizacije može se detaljnije objasniti na primjeru stvaranja anti-D protutijela. Naime, D antigen se pojavljuje kao dio membrane eritrocita do 38. dana gestacije (67). Majčina D aloimunizacija razvija se kao rezultat izloženosti majčinog imunološkog sustava RhD-pozitivnim eritrocitima (68). Kada su anti-D imunoglobulinska G protutijela prisutna u cirkulaciji trudnice, ona mogu prijeći posteljicu i vezati se na fetalne eritrocite. Posljedično, fetalne crvene krvne stanice mogu biti fagocitirane od strane retikuloendotelnih makrofaga u slezini ili jetri, što uzrokuje fetalnu anemiju. Ovaj oblik uništenja eritrocita naziva se ekstravaskularna hemoliza. U težim oblicima hemolitičke bolesti fetusa također se javlja intravaskularna hemoliza, odnosno izravno uništavanje crvenih krvnih stanica unutar cirkulacije (64).

Događaji koji mogu uzrokovati majčinu aloimunizaciju uključuju:

- 1) Transplacentarno fetomaternalno krvarenje tijekom bilo koje trudnoće
- 2) Ubod iglama kontaminiranim RhD-pozitivnom krvi (69–71)
- 3) Nenamjernu transfuziju RhD-pozitivne krvi
- 4) RhD-nepodudarno alogeno presađivanje hematopoetskih matičnih stanica (72).

Transplacentarno fetomaternalno krvarenje uzrokuje gotovo sve slučajeve majčine D aloimunizacije. Prema studijama koje su koristile protočnu citometriju, male količine fetalnih eritrocita (0,1 mL) spontano ulaze u majčinu cirkulaciju gotovo u svim trudnoćama (73). Učestalost i volumen spontanog fetomaternalnog krvarenja povećavaju se s napredovanjem gestacijske dobi i najveći su pri porodu (74). Fetomaternalno krvarenje može biti povezano s događajima kao što su spontani pobačaj, prekid trudnoće, ektopična trudnoća, invazivni intrauterini postupci, fetalna smrt, majčina abdominalna trauma te antepartalno krvarenje majke. Rani pokazatelji fetomaternalnog krvarenja uglavnom su nepoznati, a u više od 80% slučajeva se ne može utvrditi uzrok (75).

Jakost imunološkog odgovora na D antigen varira znatno među pojedincima. Studije provedene na RhD-negativnim zatvorenima pokazale su da je intravenozna injekcija već 0,1

mL RhD-pozitivnih eritrocita bila dovoljna da imunizira neke pojedince. Međutim, 30% RhD-negativnih zatvorenika nije postalo senzibilizirano unatoč primanju dvije injekcije RhD-pozitivne krvi tijekom šestomjesečnog razdoblja - prvo 10 mL, a zatim 5 mL (76,77). Postotak RhD-negativnih pojedinaca koji razvijaju imunološki odgovor na infuziju RhD-pozitivnih eritrocita djelomično ovisi o volumenu infundirane krvi (78). Razvoj primarnog imunološkog odgovora ovisi i o nekoliko drugih čimbenika, osim volumena fetalne krvi kojoj je majka bila izložena. Ti promjenjivi čimbenici uključuju učestalost fetomaternalnog krvarenja i ABO podudarnost između majke i fetusa (68). Imunogenost fetalnih crvenih krvnih stanica te sposobnost imunološkog odgovora majke također igraju važnu ulogu u patogenezi. Na primjer, osobe s sindromom stečene imunodeficijencije, pacijenti nakon transplantacije na imunosupresivnoj terapiji, žrtve traume te onkološki pacijenti koji primaju intenzivnu kemoterapiju možda neće formirati aprotutijela na D antigen (79). Ako se razvije imunološki odgovor, protutijela se stvaraju polako i obično postaju uočljiva serološkim ispitivanjima 5 do 15 tjedana nakon izloženosti.

### **3.4. Probir**

U svrhu probira, potrebno je odrediti RhD tip i pregled protutijela na prvom prenatalnom pregledu. Za RhD-negativne trudnice s početno negativnim pregledom protutijela i nekomplikiranom trudnoćom, pregled protutijela se ponavlja otprilike u 28. tjednu trudnoće i pri prijemu na porođaj (80,81). Ako je pregled protutijela pozitivan, određuje se titar protutijela.

Indirektni Coombs test je najčešće korištena metoda za određivanje titra. Najprije se vrši inkubacija poznatih RhD-pozitivnih crvenih krvnih stanica s majčinom plazmom. Svako prisutno anti-D protutijelo se veže za eritrocite, koji se zatim ispiru i suspendiraju u antihumanom globulinu „Coombsovom serumu. Eritrociti prekriveni majčinim anti-D će se aglutinirati s antihumanim globulinom, što se naziva pozitivnim indirektnim Coombsovim testom. Titar je najveće razrjeđenje pri kojem dolazi do aglutinacije. Dakle, titar 1:16 znači da je plazma pacijenta pozitivna pri bilo kojem razrjeđenju sve do omjera 1 dio plazme na 15 dijelova razrjeđivača. Epruvetna razrjeđenja su postavljena za određivanje titra u omjerima od 1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512, 1:1024, 1:2048 i 1:4096. Dakle, za pacijenticu s titrom 1:4, titar 1:8 bi predstavljao jedno povećanje titra, a titar 1:16 bi predstavljao dvostruko povećanje titra.

GMA (engl. *gel microcolumn assay*) kartica koristi se u sve većem broju banaka krvi umjesto tradicionalnih epruветnih aglutinacijskih testova za identifikaciju anti-D protutijela i određivanje titra. Prednosti GMA u odnosu na epruветne testove uključuju veću osjetljivost, manju sklonost varijacijama između i unutar laboratorija, jasne i stabilne rezultate, kraće vrijeme obrade, te mogućnost integracije u automatizirane laboratorijske sustave (82). Glavni nedostatak je što nije definiran kritični prag titra za gel metodu. Potrebne su velike prospektivne studije kako bi se prikupili validacijski podaci koji povezuju rezultate GMA i epruветnih titracija korištenjem dosljedne metode, te kako bi se istražila povezanost između GMA rezultata i neonatalnih ishoda.

Iako nije primarni probirni test, indirektni Coombsov titar, odnosno standardni epruветni titar, trebao bi se koristiti u vođenju aloimuniziranih trudnoća. GMA obično pokazuje više vrijednosti titra od epruветnih testova (83). U jednom pregledu 384 uparenih uzoraka iz osam studija, GMA rezultati su bili 1,4 do 2 razrjeđenja iznad rezultata epruвета (83). Ako je titar od 16 u epruветnom testu označen kao kritičan, a obično se opaža povećanje razrjeđenja za dva puta, autori su predložili da bi kritični titar za GMA trebao biti 64. Međutim, primijećeno je da su neke studije izvijestile o GMA rezultatima koji su bili čak 5 razina razrjeđenja iznad rezultata epruветnih testova, dok je jedna studija pokazala da su GMA rezultati bili slični rezultatima epruвета. Stoga bi kliničari trebali konzultirati svoj laboratorij kako bi utvrdili koju metodologiju koriste za titraciju protutijela.

### **3.5. Vođenje trudnoće i poroda**

Svim trudnicama se na prvom prenatalnom pregledu u svakoj trudnoći određuje krvna grupa, RhD-tip i provjeravaju se protutijela. Ako je majka RhD-negativna potrebno je odrediti RhD status fetusa zbog rizika od razvoja hemolitičke bolesti i potencijalnog hidropsa. RhD-negativan fetus nije izložen riziku od hemolitičke bolesti, pa daljnje evaluacije, praćenje i intervencije nisu nužni, osim ako je došlo do majčine aloimunizacije na antigene eritrocita koji nisu RhD.

Ako je i biološki otac fetusa RhD-negativan, fetus je također RhD-negativan. Ako je biološki otac fetusa RhD-pozitivan, potrebno je utvrditi paternalnu zigotnost. Paternalna zigotnost određuje se kvantitativnom polimeraza lančanom reakcijom (engl. *PCR - polymerase chain*

*reaction*) za identifikaciju broja RHD gena (84). Svi potomci RhD-pozitivnih homozigota bit će RhD-pozitivni. S druge strane, potomci heterozigota imaju 50% šanse da budu RhD-negativni, zbog čega se u tim slučajevima pristupa određivanju fetalnog RhD statusa analizom slobodne fetalne DNA (engl. *cffDNA - cell-free fetal DNA*) u majčinoj plazmi.

Slobodna fetalna DNA može se otkriti u majčinoj cirkulaciji već nakon 38 dana trudnoće. U kasnom prvom i ranom drugom tromjesečju čini 10-15% ukupne slobodne DNA u majčinoj krvi, a njezina količina raste kako trudnoća napreduje i nestaje ubrzo nakon poroda. Fetalni RhD status se određuje evaluacijom sekvenci slobodne fetalne DNA u majčinoj plazmi korištenjem PCR-a sa reverznom transkriptazom. Preporučeni su testovi za RHD egzone 4, egzone 5 i 7, egzone 4, 5 i 7 ili egzone 4, 5, 7 i 10 i trebali bi se izvoditi nakon približno 10 tjedana trudnoće kako bi se osiguralo dovoljno slobodne fetalne DNA (32,84–88). Otkrivanje ovih RHD egzona u majčinoj plazmi ukazuje na prisutnost slobodne fetalne DNA i na to da je fetus RhD-pozitivan. Ako RHD egzoni nisu prisutni, fetus se smatra RhD-negativnim. Međutim, to vrijedi samo ako se može potvrditi da je analizirana slobodna fetalna DNA, a ne slobodna majčina DNA. Otkrivanje Y kromosomskih genskih sekvenci (engl. *SRY - sex-determining region Y gene*) u uzorku plazme potvrđuje prisutnost slobodne fetalne DNA i validira rezultate testa. Ako je fetus ženskog spola, analiziraju se majčine bijele krvne stanice na pojedinačne nukleotidne polimorfizme (engl. *SNP - single nucleotide polymorphism*). Ti rezultati se uspoređuju s SNP-ovima u uzorku slobodne DNA. Ako se primijeti nesklad u pojedinačnim nukleotidnim polimorfizmima, za one SNP-ove koji se razlikuju od majčinih smatra se da su paternalnog podrijetla, čime se potvrđuje prisutnost fetalne DNA (89). Hipermetilirani RASSF1A promotor je univerzalni fetalni marker za potvrdu prisutnosti fetalne DNA (90–92).

Lažno pozitivni rezultati mogu nastati zbog slobodne DNA koja potječe od nestajućeg blizanca ili transplantiranog organa (93,94). Lažno negativni rezultati predstavljaju veći problem jer mogu dovesti do izostanka odgovarajućeg praćenja majke i fetusa te neizvođenja potrebnih intervencija. Treba ispitati više od jednog D područja kako bi se osiguralo da negativni rezultati odražavaju stvarnu RhD negativnost, a ne prisutnost D varijante. Lažno negativni rezultati mogu biti uzrokovani niskim razinama slobodne fetalne DNA u majčinom uzorku jer je uzorak uzet prerano u trudnoći, prije 8. tjedna gestacije, ili primjenom nedovoljno osjetljivih laboratorijskih tehnika (95).



Ako testiranje slobodne DNA nije dostupno, fetalni RhD status se može odrediti PCR-om na nekultiviranim amniocitima dobivenim amniocentezom nakon 15 tjedana trudnoće (96). Budući da je ovo invazivna procedura, rezervira se za trudnoće u kojima je postignut ili premašen kritični titar protutijela i otac je heterozigotan za RhD, paternalna zigotnost je nepoznata, paternalni RhD tip je nepoznat ili je neinvazivno testiranje bilo nejasno zbog RHD pseudogena ili niske količine fetalne DNA. Međutim, ako je u pacijentice s titrima ispod kritične razine indicirana amniocenteza iz drugih razloga, razumno je odrediti i fetalni RhD status ovom metodom.

Dakle, ako je RhD-negativna majka RhD-pozitivnog fetusa razvila anti-RhD protutijela, trudnoću treba pažljivo pratiti zbog rizika od razvoja hemolitičke bolesti fetusa. Isto tako, ako majka ima druga protutijela, poput anti-C ili anti-E, bez obzira na fetalni RhD status, potrebno je detaljno pratiti trudnoću.

Nakon određivanja fetalnog RhD statusa, trudnice koje su aloimunizirane treba nastaviti pratiti mjerenjem indirektnog Coombs titra. Ako je titar stabilan, prati se svakih mjesec dana, a ako je u porastu, kontrola se provodi svaka dva tjedna. Ako titar dosegne kritičnu razinu, Doppler velocimetrijom se procijenjuje je li došlo do razvoja teške anemije. Dopplerom se mjeri vršna sistolička brzina krvi u srednjoj cerebralnoj arteriji, MCA-PSV (engl. *MCA-PSV - middle cerebral artery peak systolic velocity*). Mjerenje se temelji na principu da razina fetalnog hemoglobina određuje protok krvi u navedenoj arteriji. Dakle, MCA-PSV raste kako fetalni hemoglobin opada (97). Idealan trenutak za mjerenje je kada je fetus miran jer rezultati mogu biti netočni kada je fetus aktivan (98,99). Također, MCA-PSV raste s napredovanjem trudnoće, pa rezultati trebaju biti prilagođeni odgovarajućoj gestacijskoj dobi. Rezultat mjerenja se izražava kao višestruki iznos medijana, MoM (engl. *MoM - multiples of the median*). Dakle, dobivena vrijednost se uspoređuje s očekivanim medijanom za gestacijsku dob. Optimalni razmak između mjerenja nije jasno definiran. Stručnjaci, na temelju kliničkog iskustva i poznate progresije fetalne anemije u ovakvim slučajevima, preporučuju razmake od jednog do dva tjedna (100). Učestalost mjerenja se povećava ako se vrijednost višestrukog iznosa medijana približava 1,5.

Na temelju rezultata Dopplerske velocimetrije odlučuje se o nastavku nadziranja trudnoće i o potencijalnim intervencijama.

Dakle, ako je vršna sistolička brzina u srednjoj cerebralnoj arteriji do 1,5 puta veća od očekivanog medijana za gestacijsku dob, to ukazuje na odsutnost umjerene do teške anemije. Ako MCA-PSV ostane na toj razini, porođaj se planira između 37+0 i 38+6 tjedana trudnoće, u skladu s smjernicama Društva za materno-fetalnu medicinu i Američkog koledža opstetričara i ginekologa (101,102). S obzirom da osjetljivost MCA-PSV za otkrivanje teške fetalne anemije opada nakon 35. tjedna gestacije, prednosti ranog poroda, procjene stanja novorođenčeta i mogućeg liječenja vjerojatno nadmašuju mali rizik od blage neonatalne nezrelosti.

U slučaju da je vršna sistolička brzina krvi u srednjoj cerebralnoj arteriji više od 1,5 puta veća od očekivanog medijana za gestacijsku dob, potrebno je učiniti kordocentezu i uzeti uzorak fetalne krvi radi određivanja razine hemoglobina. Ako je razina fetalnog hemoglobina više od dva standardna odstupanja ispod prosjeka za gestacijsku dob, indicirana je intrauterina transfuzija. S druge strane, ako je vrijednost hemoglobina iznad tog praga, uzima se drugi uzorak fetalne krvi u roku od jednog do dva tjedna. Hematokrit manji od 30% također može poslužiti kao prag za fetalnu transfuziju (103).

Intravaskularna intrauterina transfuzija obično se provodi samo u periodu između 18. i 35. tjedna gestacije. Naime, prije 18. tjedna su relevantne anatomske strukture premale i to predstavlja tehničke izazove, dok se nakon 35. tjedna intrauterina transfuzija smatra rizičnijom u usporedbi s porodom, nakon kojeg slijedi postnatalna transfuzijska terapija (104). Dakle, ako je izmjerena vršna sistolička brzina krvi u srednjoj cerebralnoj arteriji više od 1,5 puta veća od očekivanog medijana za gestacijsku dob, a radi se o trudnoći od 35 tjedana ili više, ne uzima se uzorak krvi za provjeru razine fetalnog hemoglobina, već je indiciran porod.

Prije transfuzije treba provjeriti razinu fetalnog hemoglobina jer MCA-PSV nije konačan dokaz klinički značajne fetalne anemije, budući da se mogu javiti lažno pozitivni rezultati (100,105). Transfuzija pri umjereno smanjenoj razini hemoglobina rezultira boljim fetalnim ishodom nego čekanje razvoja teške anemije, kada je nedostatak hemoglobina veći od 7 g/dL ispod normalnog prosjeka za gestacijsku dob, ili hidropsa, kada je hemoglobin obično manji od 5 g/dL (100,106).

U trudnoćama kompliciranim aloimunizacijom, gdje je izvršena intrauterina transfuzija, porod je obično indiciran tri tjedna nakon posljednje transfuzije, što najčešće odgovara razdoblju između 37+0 i 38+0 tjedna trudnoće.

Vođenje prve trudnoće kod trudnice koja je aloimunizirana na RhD razlikuje se od vođenja drugih trudnoća. Na početku prve zahvaćene trudnoće anti-D titar obično je nizak. Teška fetalna anemija možda se neće razviti ili se može pojaviti kasnije, u drugom ili trećem tromjesečju. U naknadnim trudnoćama, fetalna anemija obično je ozbiljnija i javlja se ranije.

## **4. NEIMUNI FETALNI HIDROPS**

### **4.1. Etiologija**

Etiološki faktori koji dovode do nastanka neimunog fetalnog hidropsa su brojni i raznoliki. Među najčešćim uzrocima su kardiovaskularne abnormalnosti, uključujući prirođene srčane greške i aritmije. Kromosomske aberacije predstavljaju značajan čimbenik u patogenezi neimunog fetalnog hidropsa. Torakalne abnormalnosti, kao što su pleuralni izljevi, mogu uzrokovati ozbiljne smetnje u fetalnom razvoju. U blizanačkim trudnoćama, specifični poremećaji poput transfuzijskog sindroma među blizancima igraju ključnu ulogu u razvoju hidropsa. Pored toga, infekcije, malformacije genitourinarnog trakta, lezije posteljice i pupčane vrpce, fetalni tumori te kongenitalni poremećaji metabolizma doprinose nastanku neimunog fetalnog hidropsa. Svaka od ovih kategorija uzroka ima svoje specifične patofiziološke mehanizme te zahtijeva različite pristupe u dijagnostici i terapiji.

#### **4.1.1. Kardiovaskularne abnormalnosti**

Abnormalnosti kardiovaskularnog sustava odgovorne su za čak 40% slučajeva neimunog fetalnog hidropsa (107). Najčešći uzroci su strukturne anomalije, aritmije i vaskularne abnormalnosti. U tim slučajevima, hidrops proizlazi iz smanjenja dijastoličkog punjenja ventrikula i povećanog centralnog venskog tlaka (5). Neimuni fetalni hidrops povezan s kardiovaskularnim abnormalnostima se, obično, javlja u trećem tromjesečju (108).

Prirođene srčane greške koje se često opažaju u kombinaciji s hidropsom uključuju atrioventrikularni septalni defekt, hipoplastično lijevo i desno srce, te izolirane defekte ventrikularnog ili atrijskog septuma. Anomalije desnog srca najviše doprinose nastanku neimunog fetalnog hidropsa. Druge, manje uobičajene, srčane greške uključuju Fallotovu tetralogiju i prijevremeno zatvaranje ductus arteriosusa. Mnoge od ovih srčanih grešaka također su povezane s aneuploidijom. Fetalni srčani tumori, poput rabdomioma i teratoma, su rijetki, ali često povezani s hidropsom, opstrukcijom ventrikula i aritmijom (109).

Kirurška resekcija medijastinalnih i perikardijalnih teratoma in utero je moguća, s dobrim rezultatima (110). U određenim slučajevima se može pristupiti fetalnoj kardijalnoj intervenciji, no većina strukturnih lezija nije podložna terapiji in utero. U slučaju ranog početka hidropsa, prognoza za te trudnoće je loša, s gotovo 100% stopom smrtnosti (111).

Pacijentima treba ponuditi genetsko savjetovanje s obzirom na to da je rizik od recidiva prirođenih srčanih grešaka visok, između 2% i 5% (112).

Aritmije mogu dovesti do hidropsa. Naime, tahiaritmije dovode do srčanog zatajenja s velikim minutnim volumenom i progresivnom venskom kongestijom, dok bradiaritmije uzrokuju srčano zatajenje s malim minutnim volumenom.

Tahiaritmije povezane s neimunim fetalim hidropsom uključuju supraventrikularnu tahikardiju, atrijsku undulaciju, kružne tahikardije, dugi QT i ventrikularnu tahikardiju. Fetalne tahiaritmije često se mogu liječiti primjenom lijekova koji kontroliraju frekvenciju majke. Međutim, u slučajevima hidropsa, poremećaji u posteljичnom prijenosu mogu uzrokovati da terapija koju prima majka bude nedovoljna za liječenje fetusa (111,113). U takvim slučajevima, lijekovi se mogu primijeniti izravno fetusu. Kod trudnica oboljelih od Gravesove bolesti može doći do prijenosa protutijela na TSH receptor preko posteljice, što može uzrokovati fetalnu hipertireozu. Znakovi fetalne hipertireoze uključuju fetalnu tahikardiju, fetalnu gušavost, ubrzan razvoj kostiju, te slab rast ili kraniosinostoze. U težim slučajevima bolesti mogu se javiti srčano zatajenje i hidrops. Fetus reagira na terapiju koju majka prima, bilo da se radi o propiltiouracilu ili metimazolu.

Polovica perzistentnih bradiaritmija uzrokovana je strukturnim abnormalnostima (113). Složene prirođene greške koje zahvaćaju atrioventrikularni čvor rezultiraju anatomskim prekidima u provodnom sustavu koji dovode do atrioventrikularne disocijacije i bradikardije. Druga polovica perzistentnih bradiaritmija povezana je s majčnim autoimunim poremećajima u kojima majčina IgG protutijela prelaze posteljicu i uzrokuju izravnu štetu na fetalnom snopu Hisovih i Purkinjeovih vlakana.

#### **4.1.2. Aneuploidija i sindromi**

Aneuploidija je odgovorna za 7-16% slučajeva neimunog fetalnog hidropsa (114). U takvim slučajevima se hidrops obično javlja u prvom i drugom tromjesečju (108). Najčešća aneuploidija povezana s nastankom fetalnog hidropsa je monosomija X, Turnerov sindrom, koja čini 42-67% slučajeva aneuploidije (115). Ostale aneuploidije povezane s hidropsom uključuju trisomiju 21, koja se pojavljuje u 20-30% slučajeva, zatim trisomije 13, 18 i 12 u 10% slučajeva, kao i tetraploidiju, triploidiju te rijetko delecije i duplikacije (107,115).

Mehanizam nakupljanja tekućine u fetusima s takvim poremećajima može uključivati opstrukciju ili nepotpun razvoj limfnog sustava u vratu ili trbuhu, što uzrokuje limfatičnu displaziju. Ovo stanje može se ultrazvučno prepoznati kao prozirnost ispod kože, umjesto uobičajenog difuznog zadebljanja kože. Drugi mehanizmi uključuju srčano zatajivanje povezano s kongenitalnom srčanom bolešću, koje je prisutno u 15-25% aneuploidnih fetusa, kao i privremenu abnormalnu mijelopoezu, kongenitalnu leukemiju povezanu s trisomijom 21 (82,86).

Prognoza fetusa koji imaju aneuploidiju je općenito loša, s stopom smrtnosti koja se približava 100% (112). Postupanje u slučaju trudnoće s fetusom s aneuploidijom ovisi o prognozi za specifičnu kromosomsku anomaliju i ozbiljnosti koegzistentnih anomalija. U neletalnim aneuploidijama treba pratiti fetalne i maternalne znakove dekompenzacije, te ako je potrebno planirati raniji porod.

Sindromi čine 5-10% slučajeva neimunog fetalnog hidropsa (116). Etiologiju hidropsa možemo smatrati sindromskom na temelju molekularnih nalaza, sekvenciranja gena ili kliničkih nalaza koji se vide na ultrazvuku, prilikom fizikalnog pregleda ili na obdukciji.

Mnogi genetski sindromi povezani su s neimunim fetalnim hidropsom, uključujući Opitz-Frias hipertelorizam-hipospadija sindrom, Noonanov sindrom, akrocefalopolidaktilnu displaziju odnosno Elejaldeov sindrom, torakoabdominalni sindrom, limfedem distihijaza sindrom, letalni multipli pterigijum sindrom, artrogripozu multiplex congenita, kongenitalnu miotoničnu distrofiju, Pena Shokeir sindrom, Neu-Laxova sindrom, Miller-Dieker sindrom i sindrom žutih noktiju (117–120).

Neke od monogenetskih mutacija povezanih s neimunim fetalnim hidropsom uključuju PSAT1, PTPN11, PIEZO1, CCBE1, EPHB4, FOXC2, FOXP3, SOX18 i ITGA9 (91). Sustavni pregled pokazao je da su PIEZO1 varijante zabilježene u 10% slučajeva neimunih fetalnih hidropsa dijagnosticiranih prenatalnom egzomskom analizom, čineći ih najčešćim monogenim uzrokom neimunog fetalnog hidropsa (121).

U bazi podataka o gubitku trudnoće ili mrtvorodenju, letalni multipli pterigijum sindrom (engl, *LMP - lethal multiple pterygium syndrome*) doveo je do 6% svih hidropičnih slučajeva (122). LMP je genetski poremećaj koji se očituje kroz manje deformacije lica, usporen rast u prenatalnom razdoblju, deformacije kralježnice, kontrakture zapešća te stvaranje kožnih nabora na vratu, laktovima, stražnjem dijelu koljena, ispod pazuha i na prstima (123). Tijekom prvog tromjesečja, povećana nihalna prozirnost i generalizirani edem koji se širi po cijelom fetalnom tijelu mogu ukazivati na LMP (124,125). Međutim, mnogi drugi kromosomski sindromi mogu imati slične ultrazvučne znakove (126). Zbog toga se osnovana sumnja na LMP može izraziti tek u kasnijim fazama trudnoće, kada kontrakture zapešća postaju očitije i kada izostaju normalni fetalni pokreti (127–129). U drugom tromjesečju se, ultrazvučnim pregledom, najčešće uočavaju cistični higrom uz fetalni hidrops, artrogripoza uz fetalnu akineziju, hipoplazija pluća, rascjep nepca, prirodene srčane greške i poremećaji rotacije crijeva (127,128,130). Dijagnosticiranje LMP-a pomaže u boljem planiranju budućih trudnoća jer se roditeljima preporučuje genetsko savjetovanje (131).

#### **4.1.3. Anemija**

Teška fetalna anemija dovodi do 10-27% slučajeva hidropsa (107). Može biti uzrokovana krvarenjem, hemolizom, neispravnim stvaranjem eritrocita i stvaranjem abnormalnog hemoglobina. Ako je prisutna teška anemija, mehanizam nastanka hidropsa je srčano zatajenje s velikim minutnim volumenom.

Hidrops se opaža kada je fetalni hemoglobin manji od polovine srednje vrijednosti za gestacijsku dob (100). Općenito, fetalna anemija najvjerojatnije će rezultirati hidropsom kada je koncentracija hemoglobina  $\leq 5$  g/dL, što približno odgovara hematokritu  $< 30\%$ . Radna dijagnoza umjerene do teške fetalne anemije postavlja se Dopplerskom procjenom vršne sistoličke brzine u srednjoj cerebralnoj arteriji fetusa. Tada je MCA-PSV 1,5 ili više puta veća od očekivanog medijana za gestacijsku dob. Anemija se može se potvrditi dobivanjem fetalnog uzorka krvi putem kordocenteze. Ovisno o gestacijskoj dobi i uzroku anemije donosi se odluka o potencijalnom izvođenju kordocenteze, serijskom praćenju MCA-PSV, transfuziji u maternici ili porodu fetusa.

Glavni uzroci anemije su aloimunizacija, talasemija, masivna fetomaternalna transfuzija te parvovirus B19 infekcija.

#### 4.1.4. Infekcije

Infekcije su odgovorne za 5-10% slučajeva neimunog fetalnog hidropsa (114,132). Parvovirus B19 je najčešća infekcija povezana s hidropsom, a slijede ju citomegalovirusna infekcija, toksoplazmoza i sifilis. Ne razviju svi fetusi s navedenim infekcijama hidrops i uzročna povezanost nije dokazana za sve infekcije. U nekim slučajevima, ne može se otkriti uzročnik.

Ultrazvučni znakovi koji sugeriraju infekciju in utero uključuju kalcifikacije mozga, jetre ili perikarda, mikrocefaliju, cerebralnu ventrikulomegaliju, hepatosplenomegaliju i zastoj u rastu.

Humani parvovirus B19 je mali, jednolančani DNA virus (133). Infekcija parvovirusom B19 prenosi se kapljičnim putem, preko krvi te vertikalno s majke na fetus (134). Oko 50% zaraženih trudnica razvija simptome poput bolova u zglobovima, osipa, groznice i glavobolje 10 do 14 dana nakon infekcije parvovirusom B19 (135). Viremija doseže svoj vrhunac otprilike tjedan dana nakon zaraze, kada se počinju stvarati IgM protutijela, a rizik od prijenosa infekcije na fetus tada je najveći (135). Iako infekcija parvovirusom B19 tijekom trudnoće ne mora uzrokovati patološke promjene, može dovesti do ozbiljnih fetalnih komplikacija, uključujući fetalnu anemiju, neurološke poremećaje, fetalni hidrops i intrauterinu smrt (133). Patogeneza neimunog fetalnog hidropsa uzrokovanog parvovirusom B19 objašnjena je time što ovaj virus djeluje na prekursore crvenih krvnih stanica, hepatocite i miokardne stanice, uzrokujući privremenu aplastičnu krizu, hepatitis i miokarditis. (132,136–138). Infekcija majke može se potvrditi testiranjem seruma na IgM protutijela protiv parvovirusa B19 i pozitivnim PCR testom. Ako se potvrdi infekcija, pristupa se daljnjem praćenju fetusa ultrazvukom i mjerenjem vršne sistoličke brzine protoka krvi u srednjoj moždanoj arteriji (133). U slučaju da se razvije hidrops, potrebno donijeti odluku o izvođenju intrauterine transfuzije ili o induciranju poroda, ako je trudnoća blizu termina (139). Koncentrati trombocita također trebaju biti dostupni za transfuziju jer neki fetusi mogu biti i teško trombocitopenični. Prognoza je općenito dobra ako se fetus adekvatno zbrine.



Suprotno tomu, razvoj hidropsa kod fetusa s većinom drugih infekcija prezentira se multisistemskom insuficijencijom i loš je prognostički znak. Terapija je, ako je dostupna, usmjerena prema infektivnim agensima.

#### **4.1.5. Torakalne i limfne abnormalnosti**

Torakalne abnormalnosti uzrokuju do 10% slučajeva hidropsa. Ove promjene mogu uzrokovati pomak medijastinuma i povećanje intratorakalnog tlaka, što može otežati povratak venske krvi u srce i dovesti do periferne venske kongestije. Također, mogu blokirati limfni vod, što rezultira limfedemom. Ometanje izmjene tekućine između pluća i amnijske šupljine može pridonijeti razvoju polihidramnija.

Fetalni pleuralni izljev može biti izoliran ili povezan s hidropsom, što je povezano s lošijom prognozom (140–143). Izljev može biti povezan s aneuploidijama, strukturnim malformacijama ili tumorima, kongenitalnim infekcijama i genetskim sindromima (142).

Najčešće torakalne mase povezane s neimunim fetalnim hidropsom su kongenitalna plućna malformacija dišnih putova (engl. *CPAM - congenital pulmonary airway malformation*), ranije poznata kao kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija, i bronhopulmonalna sekvestracija. Za fetuse s kongenitalnom plućnom malformacijom dišnih putova, terapija majke betametazonom je prva linija liječenja u hidropičnih fetusa ispod 32 tjedna gestacije ili fetusa za koje se procijeni da su u riziku od razvoja hidropsa. Mehanizam spontanog povlačenja hidropsa nije poznat, ali može biti povezan s ubrzanim sazrijevanjem pluća ili opadanjem mase, uzrokovanih steroidima. Tijek terapije betametazonom također može poboljšati ishode u slučaju prijevremenog poroda.

Primarna kongenitalna plućna limfangiektazija nastaje kao posljedica opstrukcije torakalnog limfnog voda, dok je sekundarna kongenitalna plućna limfangiektazija posljedica torakalnih masa ili prirođenih srčanih grešaka ili je dio kliničke slike određenog sindroma (144–146). Primarna kongenitalna plućna limfangiektazija dovodi do hidropsa smanjujući venski povrat krvi ili uzrokujući srčanu tamponadu. Može se liječiti pleuroamnionskim shuntom kako bi se spriječila plućna hipoplazija. Generalizirani sindrom limfangiektazije nastaje zbog proširenja limfnih žila u cijelom tijelu (147). U ovom stanju, potkožni i visceralni limfedem pojavljuju

se istovremeno s hilotoraksom. Hidrops je rezultat gastrointestinalnog gubitka proteina, hilotoraksa i difuznog limfnog curenja.

Ukupna prognoza hidropičnih fetusa s kongenitalnim plućnim malformacijama dijelom ovisi o gestacijskoj dobi u kojoj su malformacije nastale. Perzistentni pleuralni izljevi prije 20. tjedna gestacije mogu ugroziti rast i funkciju pluća te stoga predstavljaju loš prognostički znak. Stupanj plućne hipoplazije ne može se pouzdano odrediti ultrazvučno (7).

Aspiracija pleuralnog izljeva iglom se ne preporučuje, osim kao preduvjet za postavljanje shunta, jer se tekućina obično ponovno nakuplja unutar 48 sati (148,149). Ako se dobije pleuralna tekućina, dijagnoza hilotoraksa potvrđuje se brojem stanica u fetalnom pleuralnom izljevu s >80% limfocita u odsutnosti infekcije (114).

U fetusa s velikim pleuralnim izljevim, poput hidrotoraksa ili hilotoraksa, postavljanje pleuroamnionskog shunta može ublažiti povećani intratorakalni tlak, čime se smanjuje rizik od plućne hipoplazije (140,150–152). Shunt, također, može smanjiti vensku i limfnu opstrukciju i omogućiti povlačenje hidropsa. Ovakav pristup podržavaju sustavni pregledi koji su pokazali da je stopa preživljavanja fetusa s pleuralnim izljevom i hidropsom, kod kojih je ugrađen shunt, značajno veća nego kod onih bez ugrađenog shunta, s više od 60% u usporedbi s manje od 25% preživljavanja (149,153). Međutim, dostupni su samo podaci iz nekontroliranih ispitivanja jer kontrolirana ispitivanja nisu provedena.

Otvorena fetalna kirurgija provedena je za liječenje torakalnih lezija koje potencijalno uzrokuju plućnu hipoplaziju ili hidrops. Međutim, ova vrsta intervencije je istraživačka i dostupna je samo u specijaliziranim centrima (107). Jedna mala studija pleurodeze u 45 hidropičnih fetusa izvijestila je da je bila manje učinkovita od postavljanja shunta (154).

#### **4.1.6. Blizanačka trudnoća**

U monokorionskih i dikorionskih blizanaca, hidrops se može razviti kod jednog ili oba blizanca kao posljedica bilo kojeg od uzroka koji utječu na jednopodne trudnoće.

Osim toga, monokorionske blizanačke trudnoće su u riziku od hidropsa zbog tri poremećaja specifična za ove trudnoće, a to su transfuzijski sindrom između blizanaca (engl. *TTTS* -

*twin-twin transfusion syndrome*), sindrom anemije i policitemije blizanaca ( engl. *TAPS - twin-anemia-polycythemia sequence*) i povratna arterijska perfuzija blizanaca (engl. *TRAP - twin reversed arterial perfusion*).

Polihidramnij i oligohidramnij su karakteristični za sindrom transfuzije između blizanaca . Jedan ili oba blizanca mogu razviti neimuni fetalni hidrops, ali obično je zahvaćen blizanc primatelj zbog hipervolemije i povećanog centralnog venskog tlaka. Hidrops donorskog blizanca znak je uznapredovalog stadija sindroma anemije i policitemije blizanaca. U slučaju povratne arterijske perfuzije blizanaca, hidropični blizanc nema normalne srčane strukture.

Liječenje TTTS-a, TAPS-a i TRAP-a uključuje in utero postupke poput ablacije, podvezivanja pupčane vrpce, redukcijske amniocenteze.

#### **4.1.7. Malformacije**

Malformacije genitourinarnog trakta su uzrok vrlo malog broja slučajeva neimunog fetalnog hidropsa. Rijetki poremećaj bubrežne funkcije, finski tip nefrotskog sindroma, vodi do hipoproteinemije i fetalnog hidropsa zbog smanjenog koloidnog onkotskog tlaka. Kombinacija povišene razine majčinog serumskog alfa-fetoproteina i povećanih hiperehogenih fetalnih bubrega upućuje na dijagnozu.

Urinarni ascites je, također, povezan s hidropsom nepoznatim mehanizmom.

Ascites i polihidramnij su karakteristični kod gastrointestinalnih poremećaja. Prošireniji edemi mogu biti prisutni kada je fetus aneuploidan. Prognoza ovisi o fetalnom kariotipu i težini bilo kakvih pridruženih poremećaja, poput cistične fibroze.

#### **4.1.8. Lezije posteljice i pupčane vrpce**

Fetalni i placentalni vaskularni tumori mogu uzrokovati fetalni hidrops zbog srčanog zatajenja s velikim minutnim volumenom, što je posljedica arteriovenskog shunta.

Veliki korioangiomi posteljice mogu dovesti do fetalnog hidropsa ovim mehanizmom i može ih biti teško liječiti. Rizik raste s povećanjem veličine korioangioma. U sustavnom pregledu, izvedenom iz prikaza slučajeva s određenom pristranošću u odabiru, učestalost fetalnog hidropsa za korioangiome veličine  $\geq 2$ ,  $\geq 4$ ,  $\geq 6$ ,  $\geq 8$ , i  $\geq 10$  cm iznosila je približno 15%, 16%,

20%, 28% i 52% (155). U pilot studijama, intrauterina embolizacija, endoskopska laserska koagulacija hranidbenih krvnih žila te umetanje zavojnica ili čepova radi smanjenja ili eliminacije protoka u korioangiomu pokazali su se uspješnima, no također su zabilježene komplikacije poput fetalnog krvarenja, iskrvarenja i smrti (156–161). U sustavnom pregledu, povlačenje hidropsa ili pojava hiperdinamičke cirkulacije zabilježeni su u 57% slučajeva nakon liječenja, ali perinatalna smrtnost iznosila je 31% (155).

Lezije pupkovine povezane s fetalnim hidropsom uključuju angiomiksome, aneurizme, vensku trombozu, torziju pupčane vene, prave čvorove i amnijske tračke (84).

#### **4.1.9. Fetalni tumori**

Fetalni tumori i lezije povezane s neimunim fetalnim hidropsom uključuju sakrokocigealne, medijastinalne ili faringealne teratome, neuroblastome, i velike hemangiome. Fetalni hidrops također je povezan s fetalnom tuberoznom sklerozom te fetalnim tumorima koji blokiraju venu cavu, portalnu venu ili femoralne žile. Fetusi s ovim tumorima i lezijama mogu razviti zatajenje srca ili zatajenje jetre, što rezultira hidropsom. Intervencija, ako je moguća, ovisi o vrsti tumora.

#### **4.1.10. Kongenitalni poremećaji metabolizma**

Kongenitalni poremećaji metabolizma predstavljaju heterogenu skupinu autosomno recesivnih poremećaja koji se mogu manifestirati u fetalnom razdoblju kao neimuni fetalni hidrops, a oni čine 1-2% slučajeva (114).

U jednoj studiji, incidencija lizozomskih bolesti iznosila je 5,2% svih slučajeva neimunog fetalnog hidropsa testiranih na bilo koju lizozomsku bolest. U idiopatskim slučajevima fetalnog hidropsa, taj je postotak bio 17,4%, dok je u idiopatskim slučajevima gdje je provedena sveobuhvatna obrada za lizozomske bolesti, incidencija iznosila 24,6% (162). U studiji je bilo 35 slučajeva lizozomskih bolesti, a tri najčešće bile su mukopolisaharidoza tipa VII, Gaucherova bolest i GM1-gangliozidoza. U drugoj seriji od 28 slučajeva lizozomskih bolesti, najčešći poremećaji bili su galaktozidoza, bolest skladištenja sijalične kiseline, mukopolisaharidoza tipa VII i Gaucherova bolest (163).

Ovi rijetki genetski poremećaji nastaju zbog nedostatka specifičnih enzima potrebnih za obradu različitih metabolita unutar lizozoma u organima kao što su mozak, srce, jetra i bubrezi. Patogeneza hidropsa vjerojatno je povezana s kongestijom abdominalnih organa zbog nakupljanja ovih metabolita, što dovodi do hepatitisa i drugih oštećenja organa (164). Ultrazvučnim pregledom često se uočava hepatomegalija, splenomegalija ili hepatosplenomegalija (163). Ovaj proces dovodi do povećanog hidrostatskog tlaka, smanjenog onkotskog tlaka i moguće kardiomiopatije i srčane disfunkcije (165). Smanjena eritropoeza koja rezultira anemijom također može igrati ulogu.

Paneli za testiranje nekih poremećaja skladištenja dostupni su u nekim laboratorijima. Pokušaj prenatalne dijagnoze je opcija u slučajevima recidiva unutar rodoslovlja ili kada se fetalni hidrops javlja u strukturalno normalnom fetusu i nijedan uzrok nije otkriven nakon standardne obrade (114,162,166).

Ne postoji specifična terapija u antenatalnom razdoblju. Najčešće dolazi do smrti in utero. Važno je postaviti točnu dijagnozu postnatalno i ponuditi genetsko savjetovanje, jer je rizik od ponavljanja u budućoj trudnoći visok, iznosi 25%.

## **4.2. Prognoza**

Neimuni fetalni hidrops je povezan s ukupnom stopom perinatalne smrtnosti od 50-98% (4,167-172). Među živorođenima, smrtnost je, u jednoj velikoj seriji slučajeva, bila 43% do prve godine života (173). Unatoč napretku u fetalnoj dijagnostici i terapiji, stopa smrtnosti se nije bitno promijenila u posljednjih nekoliko godina.

Prognoza se temelji na etiologiji, gestacijskoj dobi pri pojavi simptoma, gestacijskoj dobi pri porodu i prisutnosti pleuralnih izljeva. Općenito, što se hidrops pojavi ranije, to je prognoza lošija. Pleuralni izljevi i polihidramnija prije 20. tjedna trudnoće su loši prognostički znakovi zbog povećanog rizika od plućne hipoplazije, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i prijevremenog poroda.

U jednom istraživanju, dijagnoza neimunog fetalnog hidropsa prije 24. tjedna bila je povezana s 50%-tnim rizikom od postojanja aneuploidije i lošeg ishoda preživljenja (4). Čak i u slučajevima euploidije, preživljenje je bilo oko 50%, od čega je 25% preživjelo bez

značajnih morbiditeta. Odsutnost aneuploidije i odsutnost velikih strukturnih abnormalnosti uvjetuju bolju prognozu (174,175).

### **4.3. Vođenje trudnoće i poroda**

Različiti uzroci koji mogu doprinijeti nastanku neimunog fetalnog hidropsa mogu se uočiti tijekom standardnih prenatalnih pregleda. Stoga, svaka trudnoća treba se pratiti kao normalna sve dok se na nekoj od pretraga ne otkrije patologija koja zahtijeva promjenu pristupa u praćenju majke i fetusa. Izuzetak čine trudnoće za koje je unaprijed poznat rizik od razvoja patologije. U takvim slučajevima, trudnoća se od početka prati prema specifičnim smjernicama za tu potencijalnu patologiju.

Ultrazvučni pregled u prvom tromjesečju preporučeno je učiniti između 10. i 14. tjedna gestacije. Tada se provjerava je li trudnoća maternična ili ektopična, procjenjuje se gestacijska dob i potvrđuje se srčana akcija (176,177). Mjerenje udaljenosti tjeme - trtica je najbolja metoda procjene gestacijske dobi (178). Ultrazvučno se procjenjuje embrionalna, odnosno fetalna anatomija (179). Procjena nuhalne prozirnosti može pomoći u ranom otkrivanju aneuploidija i drugih fetalnih poremećaja (180). Ultrazvučni pregled u drugom tromjesečju obično se izvodi između 18. i 22. tjedna trudnoće, a prvenstveno je usmjeren na procjenu fetalne anatomije i otkrivanje mogućih fetalnih malformacija (181). U trećem tromjesečju se ultrazvučnim pregledom prati položaj, namještaj i stav fetusa, procjenjuje se fetalni rast, posteljica i amnijska tekućina (182).

Svakoj trudnici potrebno je objasniti važnost izvođenja probirnih i dijagnostičkih testova, no konačna odluka o prihvaćanju ili odbijanju testiranja pripada pacijentici.

Probirom se procjenjuje postoji li povećan rizik da trudnica nosi plod s kromosomskim anomalijama.

Testiranje slobodne DNA u krvi je najosjetljiviji i najprecizniji probirni test za fetalne aneuploidije. Također, ovaj test je jedini laboratorijski probirni test koji može otkriti aneuploidije spolnih kromosoma (183). Važno je napomenuti da se radi o probirnom testu koji nije zamjena za dijagnostičko testiranje i da uvijek postoji mogućnost lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata.

Ako je probirni test pozitivan, treba uputiti pacijentice na genetsko savjetovanje i učiniti detaljan ultrazvučni pregled. Ovi rezultati se mogu potvrditi ili opovrgnuti izvođenjem invazivnih testova, poput amniocenteze. Pacijenticama čiji su rezultati probirnog testa negativni treba objasniti da taj rezultat ukazuje na smanjeni rizik od postojanja kromosomskih anomalija, ali rizik i dalje postoji (183).

Za razliku od probira, prenatalna dijagnostika ima za cilj, s najvećom mogućom sigurnošću, utvrditi je li određena genetska bolest ili stanje prisutno kod fetusa. U sklopu prenatalnog dijagnostičkog testiranja, analiziraju se fetalni kromosomi kako bi se otkrile anomalije u broju kromosoma, delecije i duplikacije, ili se testira fetalna DNA za dijagnostiku specifičnih genetskih bolesti (184).

Amniocenteza je najčešće izvođena invazivna fetalna dijagnostička pretraga (185). Ova pretraga se može izvoditi od 15. tjedna gestacije. Amniocenteza podrazumijeva aspiraciju amnijske tekućine iz amnijske šupljine pomoću tanke igle uz kontrolu ultrazvuka. Dobivena tekućina sastoji se od fetalnih oljuštenih stanica, transudata, fetalnog urina i plućnih izlučevina (185). Uzorak amnijske tekućine šalje se u laboratorij na daljnje ispitivanje. Brzim testom se traže anomalije pojedinih kromosoma, a njegova točnost je gotovo 100%. Ovom metodom se mogu otkriti sindromi poput Downovog, Edwardsovog i Patauovog. Uzorak amnijske tekućine može poslužiti za određivanje fetalnog kariotipa. Stanice iz tog uzorka uzgajaju se u laboratoriju do 10 dana, nakon čega se pregledavaju pod mikroskopom kako bi se provjerio broj kromosoma i njihov izgled (185). Kromosomski microarray (engl. *CMA - chromosomal microarray analysis*) može otkriti kromosomske anomalije kod otprilike 6% fetusa koji imaju normalan kariotip, ali pokazuju strukturne abnormalnosti na ultrazvuku (186). Amnijska tekućina se može, također, analizirati biokemijski i mikrobiološki (187).

Amniocenteza može dovesti do razvoja određenih komplikacija. Procijenjeni rizik od fetomaternalnog krvarenja iznosi 2,6% (185). U slučajevima kada je majka RhD-negativna, može doći do aloimunizacije. Također, postoji minimalna šansa da se bakterije sa kože unesu u amnijsku šupljinu, a rizik od nastanka korioamnionitisa i uterinih infekcija je manji od 0,1% (185). Nakon amniocenteze, često dolazi do prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i oligohidramnija. Također, postoji rizik od vaginalnog krvarenja. Prosječna stopa fetalne smrti povezana s amniocentezom iznosi 0,11% (188).

Navedenim pretragama trebali bi se otkriti etiološki čimbenici za razvoj hidropsa, poput fetalnih malformacija ili tumora, kao i aneuploidije ili sindromi. Rano otkrivanje nekih stanja poput fetalne anemije ili transfuzijskog sindroma blizanaca može omogućiti pravovremeno izvođenje terapijskih intervencija na fetusu ili novorođenčetu. Ako se ti uzroci ne otkriju pravovremeno ili ako ne postoji odgovarajuća terapija koja se može primijeniti, fetus može početi pokazivati znakove fetalnog hidropsa. Vođenje trudnoća visokog rizika, osobito u slučajevima fetalnog hidropsa, zahtijeva pažljivo praćenje i pravovremene intervencije kako bi se osigurao optimalan ishod za majku i dijete.

Majčin krvni tlak i limfedem potrebno je pratiti najmanje jednom tjedno kako bi se pravovremeno uočio razvoj Mirror sindroma, jer je u slučaju njegove pojave obično indiciran hitan porod.

Prenatalno praćenje fetusa CTG-om bez opterećenja ili biofizičkim profilom provodi se u situacijama kada etiologija fetalnog hidropsa nije smrtonosna. To je važno zbog visokog rizika od fetalne smrti i potencijalne koristi od ranog poroda.

Provodi se Doppler procjena pupčane vene jer se pojava pulsacija u pupčanoj veni kod hidropičnih fetusa smatra vrlo ozbiljnim znakom, povezanom sa smrću u više od 70% slučajeva (189). Ponavljano Dopplersko mjerenje brzine protoka krvi u srednjoj cerebralnoj arteriji nije korisno ako nema sumnje na fetalnu anemiju. S druge strane, Dopplersko mjerenje brzine protoka krvi u pupčanoj arteriji nije od pomoći ako ne postoji usporavanje fetalnog rasta ili ako je opseg abdomena, odnosno procijenjena fetalna težina, iznad desetog percentila.

Ako se osnovna etiologija hidropsa ne smatra smrtonosnom i planira se prijevremena intervencija zbog pogoršanja stanja fetusa, preporučuje se prenatalna terapija kortikosteroidima u odgovarajućoj gestacijskoj dobi (114,190).

Ako nije dijagnosticirana smrtonosna malformacija, ako nema pogoršanja stanja majke ili fetusa te drugih indikacija za raniju intervenciju, predlaže se porod između 37+0 i 38+0 tjedana.



Spontani ili inducirani prijevremeni porod je čest i javlja se u 66 % trudnoća (191). Ako se fetalni hidrops pojavi ili pogorša u trudnoći koja je dostigla 34+0 tjedana, to je indikacija za porod. (114). Također, porod se preporučuje u većini slučajeva Mirror sindroma. Prijevremeni porod prije 34+0 tjedana je loš prognostički čimbenik (192).

Porod hidropičnog fetusa često je potrebno obaviti carskim rezom zbog pogoršanja stanja fetusa ili zbog postojanja abnormalnih srčanih ritmova tijekom poroda.

Bez obzira na način poroda, treba razmišljati o mogućoj distociji zbog povećanog rizika od traume. Ultrazvučno vođeno perkutano intrauterino punkcijsko izvlačenje velike kolekcije ascitesa prije poroda može smanjiti rizik od distocije i olakšati reanimaciju novorođenčeta.

Nakon poroda, majka je u povećanom riziku od retencije posteljice i postporođajnog krvarenja te je važno adekvatno je zbrinuti.

Ovisno o uzroku fetalnog hidropsa, specifične intervencije za podršku novorođenčetu mogu biti indicirane pri porodu. Na primjer, fetus s velikom promjenom na plućima, medijastinalnim pomakom i hidropsom može imati koristi od ex utero intrapartalne terapije koja se izvodi pri carskom rezu (193). U tom slučaju, fetus se djelomično izvlači i intubira prije podvezivanja pupkovine. Protok krvi i razmjena plinova između maternice i posteljice održavaju se inhalacijskim agensima za opuštanje maternice i amnioinfuzijom koja održava volumen maternice. Na taj način, multidisciplinarni tim ima dovoljno vremena započeti s ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom kako bi se stabiliziralo novorođenče. Međutim, korist od ovog pristupa je kontroverzna i povezana je s povećanim krvarenjem majke i potrebom za transfuzijom (194,195).

Ako se kao uzrok hidropsa otkrije genetski poremećaj, roditeljima se preporučuje savjetovanje s medicinskim genetičarom pri planiranju budućih trudnoća (196).

## **5. ZAHVALE**

Najprije, zahvaljujem svojoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Ivanki Bekavac Vlatković, na strpljenju, izdvojenom vremenu i pomoći koju mi je pružila tijekom izrade ovog rada.

Posebno sam zahvalna svojim roditeljima, majci Tatjani i ocu Romanu, na neizmjerne ljubavi i podršci koju mi pružaju u svim aspektima mog života, uključujući akademske izazove. Također, zahvaljujem bratu Marjanu, koji me uvijek ohrabruje i vjeruje u mene.

Želim zahvaliti prijateljima i kolegama koji su svaki izazov učinili lakšim, a svaki uspjeh ljepšim.

## 6. LITERATURA

1. Vanaparthi R, Vadakekut ES, Mahdy H. Nonimmune Hydrops Fetalis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 27.08.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
2. Yang YH, Teng RJ, Tang JR, Yau KI, Huang LH, Hsieh FJ. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 1998 Jan;97(1):16–20.
3. Sohan K, Carroll SG, De La 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 Aug;80(8):726–30. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.080008726.x
4. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorgiou A, Calvert S, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn*. 2011 Feb;31(2):186–95. doi: 10.1002/pd.2677 . Epub 2011 Jan 4.
5. Bellini C, Hennekam RCM. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):597–605. doi: 10.1002/ajmg.a.34438. Epub 2012 Feb 2.
6. Kuchnowska D, Luterek K, Węgrzyn P, Kosiński P. Review of the Evaluation of Pulmonary Hypoplasia as an Important Determinant of Clinical Outcomes in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Med Sci Monit*. 2024 Feb 29;30:e943259. doi: 10.12659/MSM.943259.
7. Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;24(2):89–94. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505a86
8. Dizon-Townson DS, Dildy GA, Clark SL. A prospective evaluation of fetal pericardial fluid in 506 second-trimester low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):958–61. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00474-2
9. Di Salvo DN, Brown DL, Doubilet PM, Benson CB, Frates MC. Clinical significance of isolated fetal pericardial effusion. *J Ultrasound Med*. 1994 Apr;13(4):291–3. doi: 10.7863/jum.1994.13.4.291
10. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):B2–8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.016. Epub 2018 Jul 23.
11. Arcasoy MO, Gallagher PG. Hematologic disorders and nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol*. 1995 Dec;19(6):502–15. doi: 10.1016/s0146-0005(05)80057-6
12. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1988 Mar;71(3 Pt 1):393–8.

13. Fleming P, McLeary RD. Nonimmunologic fetal hydrops with theca lutein cysts. *Radiology*. 1981 Oct;141(1):169–70. doi: 10.1148/radiology.141.1.7291522
14. Miller PD, Smith BC, Marinoff DN. Theca-lutein ovarian cysts associated with homozygous alpha-thalassemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 1):912–4. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80088-1
15. Hatjis CG. Nonimmunologic fetal hydrops associated with hyperreactio luteinalis. *Obstet Gynecol*. 1985 Mar;65(3 Suppl):11S-13S.
16. Stepan H, Faber R. Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1857–8. doi: 10.1056/NEJMc052721
17. Nakamura K, Itoh H, Sagawa N, Kakui K, Nakayama T, Yamada S, et al. A case of peripartum cardiomyopathy with a transient increase of plasma interleukin-6 concentration occurred following mirror syndrome. *J Perinat Med*. 2002;30(5):426–8. doi: 10.1515/JPM.2002.067
18. Vidaeff AC, Pschirrer ER, Mastrobattista JM, Gilstrap LC, Ramin SM. Mirror syndrome. A case report. *J Reprod Med*. 2002 Sep;47(9):770–4.
19. van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1991 Dec;46(12):785–8. doi: 10.1097/00006254-199112000-00001
20. Biswas S, Gomez J, Horgan R, Sibai BM, Saad A, Powel JE, et al. Mirror syndrome: a systematic literature review. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 Sep;5(9):101067. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101067. Epub 2023 Jun 28.
21. 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. doi: 10.1159/000305096. Epub 2010 Mar 27.
22. Heyborne KD, Chism DM. Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. *J Reprod Med*. 2000 Apr;45(4):360–2.
23. Pirhonen JP, Hartgill TW. Spontaneous reversal of mirror syndrome in a twin pregnancy after a single fetal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Sep 10;116(1):106–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.12.011
24. Livingston JC, Malik KM, Crombleholme TM, Lim FY, Sibai BM. Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 2):540–3. doi: 10.1097/01.AOG.0000275259.03301.b2
25. Okby R, Mazor M, Erez O, Beer-Weizel R, HersHKovitz R. Reversal of mirror syndrome after selective feticide of a hydropic fetus in a dichorionic diamniotic twin pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2015 Feb;34(2):351–3. doi: 10.7863/ultra.34.2.351
26. Goa S, Mimura K, Kakigano A, Tomimatsu T, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, et al. Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome

caused by parvovirus B19. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(3):176–9. doi: 10.1159/000348778. Epub 2013 May 24.

27. Schnorr JA, Miller H, Davis JR, Hatch K, Seeds J. Hyperreactio luteinalis associated with pregnancy: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 1996 Feb;13(2):95–7. doi: 10.1055/s-2007-994300.

28. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion (Paris).* 2010 Feb;50(2):281–9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x. Epub 2009 Nov 9.

29. ISBT. 004 RHD Alleles [Internet]. Amsterdam: ISBT; c2024 [pristupljeno 8.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.isbtweb.org/resource/004rhd.html>

30. Zipursky A, Paul VK. The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Mar;96(2):F84–85. doi: 10.1136/adc.2009.181172. Epub 2010 Oct 30.

31. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA. Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood.* 1999 Jan 1;93(1):385–93.

32. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood.* 2000 Jan 1;95(1):12–8.

33. van der Schoot CE, Tax GHM, Rijnders RJP, de Haas M, Christiaens GCML. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev.* 2003 Jan;17(1):31–44. doi: 10.1053/tmrv.2003.50001

34. Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? *Transfusion.* 2005 Oct;45(10):1547–51. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00625.x

35. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion .* 2008 May;48(5):941–52. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01625.x. Epub 2008 Feb 1

36. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):207–14. doi: 10.1016/j.siny.2008.02.007. Epub 2008 Apr 8.

37. Spong CY, Porter AE, Queenan JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Aug;185(2):481–4. doi: 10.1067/mob.2001.115999

38. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O’Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):24–8. doi: 10.1097/01.AOG.0000149153.93417.66

39. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr;166(4):1239–43. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90614-0

40. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood*. 2000 Jan 15;95(2):375–87.
41. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4. ed., 1. reprint. Durham, NC: Montgomery Scientific Publ; 1999. 1208 p.
42. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154(1):85–90. doi: 10.1016/0002-9378(86)90398-4.
43. Luken JS, Folman CC, Lukens MV, Meekers JH, Ligthart PC, Schonewille H, et al. Reduction of anti-K-mediated hemolytic disease of newborns after the introduction of a matched transfusion policy: A nation-wide policy change evaluation study in the Netherlands. *Transfusion*. 2021 Mar;61(3):713–21. doi: 10.1111/trf.16276. Epub 2021 Feb 2.
44. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):247–52. doi: 10.1016/0002-9378(94)90477-4.
45. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Menticoglou S. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 1992 Feb;79(2):239–44.
46. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb;174(2):547–51. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70425-8.
47. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338(12):798–803. doi: 10.1056/NEJM199803193381204.
48. Daniels G, Hadley A, Green CA. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*. 2003 Jan;43(1):115–6. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00327.x.
49. Slootweg YM, Lindenburg IT, Koelewijn JM, Van Kamp IL, Oepkes D, De Haas M. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):393.e1-393.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.020. Epub 2018 Jul 29.
50. van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, Meerman RH, van Kamp IL, Oepkes D. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007 May;109(5):1093–8. doi: 10.1097/01.AOG.0000260957.77090.4e.
51. Hughes LH, Rossi KQ, Krugh DW, O’Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-Fy(a) alloimmunization. *Transfusion*. 2007 Oct;47(10):1858–61. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01408.x.
52. Bakhtary S, Gikas A, Glader B, Andrews J. Anti-Mur as the most likely cause of mild hemolytic disease of the newborn. *Transfusion*. 2016 May;56(5):1182–4. doi: 10.1111/trf.13552. Epub 2016 Mar 20.

53. Wu KH, Chang JG, Lin M, Shih MC, Lin HC, Lee CC, et al. Hydrops foetalis caused by anti-Mur in first pregnancy--a case report. *Transfus Med*. 2002 Oct;12(5):325–7. doi: 10.1046/j.1365-3148.2002.00394.x.
54. De Young-Owens A, Kennedy M, Rose RL, Boyle J, O’Shaughnessy R. Anti-M isoimmunization: management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90(6):962–6. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00476-6.
55. Matsumoto H, Tamaki Y, Sato S, Shibata K. A case of hemolytic disease of the newborn caused by anti-M: serological study of maternal blood. *Acta Obstet Gynaecol Jpn*. 1981 Apr;33(4):525–8.
56. Furukawa K, Nakajima T, Kogure T, Yazaki K, Yoshida M, Fukaishi T, et al. Example of a woman with multiple intrauterine deaths due to anti-M who delivered a live child after plasmapheresis. *Exp Clin Immunogenet*. 1993;10(3):161–7.
57. Duguid JK, Bromilow IM, Entwistle GD, Wilkinson R. Haemolytic disease of the newborn due to anti-M. *Vox Sang*. 1995;68(3):195–6. doi: 10.1111/j.1423-0410.1995.tb03927.x.
58. Kanra T, Yüce K, Ozcebe IU. Hydrops fetalis and intrauterine deaths due to anti-M. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Apr;75(4):415–7. doi: 10.3109/00016349609033344.
59. Wikman A, Edner A, Gryfelt G, Jonsson B, Henter JI. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization. *Transfusion*. 2007 May;47(5):911–7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01209.x.
60. Li S, Mo C, Huang L, Shi X, Luo G, Ji Y, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature. *Transfusion*. 2019 Jan;59(1):385–95. doi: 10.1111/trf.15054. Epub 2018 Dec 6.
61. He Y, Gao W, Li Y, Xu C, Wang Q. A single-center, retrospective analysis of 17 cases of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-M antibodies. *Transfusion*. 2023 Mar;63(3):494–506. doi: 10.1111/trf.17249. Epub 2023 Feb 2.
62. Levine P. Comments on hemolytic disease of newborn due to anti-PP1 P k (anti-Tj a). *Transfusion*. 1977;17(6):573–8. doi: 10.1046/j.1537-2995.1977.17678075653.x.
63. Desjardins L, Blajchman MA, Chintu C, Gent M, Zipursky A. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr*. 1979 Sep;95(3):447–9. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80533-8.
64. Gurevich P, Erina S, Gershon S, Zusman I. The role of the fetal immune system in the pathogenesis of RhD-hemolytic disease of newborns. *Hum Antibodies*. 1997;8(2):76–89.
65. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. 1989 Apr;114(4 Pt 1):625–31. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80709-7.

66. van den Akker ESA, de Haan TR, Lopriore E, Brand A, Kanhai HHH, Oepkes D. Severe fetal thrombocytopenia in Rhesus D alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):387.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.001.
67. Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1967 Sep 1;99(1):130–3. doi: 10.1016/s0002-9378(16)34502-1.
68. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion.* 2006 Sep;46(9):1652–6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00924\_1.x.
69. Bowman J, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Pollock J. Intravenous drug abuse causes Rh immunization. *Vox Sang.* 1991;61(2):96–8. doi: 10.1111/j.1423-0410.1991.tb00253.x.
70. Lappen JR, Stark S, Gibson KS, Prasad M, Bailit JL. Intravenous drug use is associated with alloimmunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):344.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.019. Epub 2016 Mar 17.
71. Markham KB, Scrape SR, Prasad M, Rossi KQ, O’Shaughnessy RW. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Intravenous Drug Use. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e129-132. doi: 10.1055/s-0036-1579646.
72. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés F, Carreras E, Pereira A, Mazzara R, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion.* 2006 Feb;46(2):169–73. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00698.x.
73. Medearis AL, Hensleigh PA, Parks DR, Herzenberg LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Feb 1;148(3):290–5. doi: 10.1016/s0002-9378(84)80070-8.
74. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang.* 1986;51(2):117–21. doi: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb00226.x.
75. Stroustrup A, Plafkin C, Savitz DA. Impact of physician awareness on diagnosis of fetomaternal hemorrhage. *Neonatology.* 2014;105(4):250–5. doi: 10.1159/000357797. Epub 2014 Feb 8.
76. Zipursky A, Israels LG. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J.* 1967 Nov 18;97(21):1245–57.
77. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, O’Connor RR, Ho TY, Tripodi D. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion.* 1971 Nov-Dec;11(6):333–9. doi: 10.1111/j.1537-2995.1971.tb04424.x.
78. Kumpel BM. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immunol Lett.* 2002 Jun 3;82(1–2):67–73. doi: 10.1016/s0165-2478(02)00020-2.



79. Boctor FN, Ali NM, Mohandas K, Uehlinger J. Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion*. 2003 Feb;43(2):173–6. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00289.x.
80. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):148–54. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.009.
81. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):e82–90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528.
82. Finck R, Lui-Deguzman C, Teng SM, Davis R, Yuan S. Comparison of a gel microcolumn assay with the conventional tube test for red blood cell alloantibody titration. *Transfusion*. 2013 Apr;53(4):811–5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03793.x. Epub 2012 Jul 13
83. Lieberman L, Andrews J, Evans MD, Cohn CS. Comparison of prenatal anti-D titration testing by gel and tube methods: A review of the literature. *Transfusion*. 2021 Jun;61(6):1749–56. doi: 10.1111/trf.16388. Epub 2021 Apr 2.
84. Pirelli KJ, Pietz BC, Johnson ST, Pinder HL, Bellissimo DB. Molecular determination of RHD zygosity: predicting risk of hemolytic disease of the fetus and newborn related to anti-D. *Prenat Diagn*. 2010 Dec;30(12–13):1207–12. doi: 10.1002/pd.2652.
85. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug;120(2 Pt 1):227–34. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825d33d9.
86. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, Paladino T, van den Boom D, Oeth P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):251.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.028. Epub 2010 Nov 18.
87. Daniels G, van der Schoot CE, Olsson ML. Report of the First International Workshop on molecular blood group genotyping. *Vox Sang*. 2005 Feb;88(2):136–42. doi: 10.1111/j.1423-0410.2005.00603.x.
88. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, VanAgtsmael AL, Aquino F, Oeth P, et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn*. 2011 Aug;31(8):802–8. doi: 10.1002/pd.2770. Epub 2011 May 31.
89. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion*. 2002 Aug;42(8):1079–85. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00165.x.

90. White HE, Dent CL, Hall VJ, Crolla JA, Chitty LS. Evaluation of a novel assay for detection of the fetal marker RASSF1A: facilitating improved diagnostic reliability of noninvasive prenatal diagnosis. *PloS One*. 2012;7(9):e45073. doi: 10.1371/journal.pone.0045073. Epub 2012 Sep 14.
91. van den Oever JME, Balkassmi S, Segboer T, Verweij EJ, van der Velden PA, Oepkes D, et al. Mrassf1a-pap, a novel methylation-based assay for the detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *PloS One*. 2013;8(12):e84051. doi: 10.1371/journal.pone.0084051.
92. Chan KCA, Ding C, Gerovassili A, Yeung SW, Chiu RWK, Leung TN, et al. Hypermethylated RASSF1A in maternal plasma: A universal fetal DNA marker that improves the reliability of noninvasive prenatal diagnosis. *Clin Chem*. 2006 Dec;52(12):2211–8. doi: 10.1373/clinchem.2006.074997. Epub 2006 Oct 26.
93. Schütz E, Fischer A, Beck J, Harden M, Koch M, Wuensch T, et al. Graft-derived cell-free DNA, a noninvasive early rejection and graft damage marker in liver transplantation: A prospective, observational, multicenter cohort study. *PLoS Med*. 2017 Apr;14(4):e1002286. doi: 10.1371/journal.pmed.1002286.
94. Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, Woortmeijer H, Veldhuisen B, Page-Christiaens GCML, et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenat Diagn*. 2015 Aug;35(8):754–60. doi: 10.1002/pd.4600. Epub 2015 May 19.
95. Bianchi DW, Avent ND, Costa JM, van der Schoot CE. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal Rhesus D: ready for Prime(r) Time. *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):841–4. doi: 10.1097/01.AOG.0000179477.59385.93
96. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, Stuhmann M, Scharf A. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Feb;277(2):155–60. doi: 10.1007/s00404-007-0437-y. Epub 2007 Aug 15.
97. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ, Kush ML, Weiner CP, Harman CR, et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):526.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.002
98. Sallout BI, Fung KFK, Wen SW, Medd LM, Walker MC. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1283–7. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.018.
99. Shono M, Shono H, Ito Y, Muro M, Uchiyama A, Sugimori H. The effect of behavioral states on fetal heart rate and middle cerebral artery flow-velocity waveforms in normal full-term fetuses. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 Sep;58(3):275–80. doi: 10.1016/s0020-7292(97)00102-1
100. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, 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 Jan 6;342(1):9–14. doi: 10.1056/NEJM200001063420102

101. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org), Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):697–710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059. Epub 2015 Mar 27.

102. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021 Jul 1;138(1):e35–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000004447

103. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Jul;112(1):164–76. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d453c

104. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep;92(1):91–6. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00430-9

105. Zimmerman R, Carpenter RJ, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG.* 2002 Jul;109(7):746–52. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01314.x

106. Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet Lond Engl.* 1988 May 14;1(8594):1073–5. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91896-x

107. Forouzan I. Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet Gynecol Surv.* 1997 Feb;52(2):130–8. doi: 10.1097/00006254-199702000-00022

108. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, et al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Sep;56(3):416–21. doi: 10.1002/uog.22019. Epub 2020 Aug 7.

109. Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, Seed M, Amsalem H, Yoo SJ, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn.* 2010 Oct;30(10):941–9. doi: 10.1002/pd.2590

110. Rychik J, Khalek N, Gaynor JW, Johnson MP, Adzick NS, Flake AW, et al. Fetal intrapericardial teratoma: natural history and management including successful in utero surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):780.e1-780.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.010. Epub 2016 Aug 13.

111. Crawford DC, Chita SK, Allan LD. Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Aug;159(2):352–6. doi: 10.1016/s0002-9378(88)80083-8

112. Hess DB, Hess LW, Hess DB, editors. Fetal echocardiography. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1999. 408 p.
113. Copel JA, Friedman AH, Kleinman CS. Management of fetal cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Mar;24(1):201–11. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70297-7
114. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Feb;212(2):127–39. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.018. Epub 2014 Dec 31.
115. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet.* 1989 Nov;34(3):366–90. doi: 10.1002/ajmg.1320340313
116. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajder Y. Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn.* 2018 Apr;38(5):337–43. doi: 10.1002/pd.5243. Epub 2018 Mar 23.
117. Bieber FR, Petres RE, Bieber JM, Nance WE. Prenatal detection of a familial nuchal bleb simulating encephalocele. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979;15(5A):51–61.
118. Thornton CM, Stewart F. Elejalde syndrome: a case report. *Am J Med Genet.* 1997 Apr 14;69(4):406–8. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970414)69:4<406::aid-ajmg13>3.0.co;2-r
119. Grethel EJ, Hornberger LK, Farmer DL. Prenatal and postnatal management of a patient with pentalogy of Cantrell and left ventricular aneurysm. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):269–73. doi: 10.1159/000100788. Epub 2007 Mar 16.
120. Büchner M, Dostert S, Falkert A, Huber G, Seelbach-Göbel B. Perinatal diagnosis of a lymphedema-distichiasis syndrome (LD). *Prenat Diagn.* 2007 Nov;27(11):1069–71. doi: 10.1002/pd.1832
121. Brewer CJ, Makhamreh MM, Shivashankar K, McLaren R, Toro M, Berger SI, et al. PIEZO1 is the most common monogenic etiology of non-immune hydrops fetalis detected by prenatal exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2023 Nov;43(12):1556–66. doi: 10.1002/pd.6451. Epub 2023 Oct 30.
122. McPherson E. Hydrops fetalis in a cohort of 3,137 stillbirths and second trimester miscarriages. *Am J Med Genet A.* 2019 Dec;179(12):2338–42. doi: 10.1002/ajmg.a.61340. Epub 2019 Sep 11.
123. Mohtisham FS, Sallam A, Shawli A. Lethal multiple pterygium syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019 May 8;12(5):e229045. doi: 10.1136/bcr-2018-229045.
124. Chen M, Chan GSW, Lee CP, Tang MHY. Sonographic features of lethal multiple pterygium syndrome at 14 weeks. *Prenat Diagn.* 2005 Jun;25(6):475–8. doi: 10.1002/pd.1166.

125. Gundogan M, Fong K, Keating S, Pierre-Louis J, Chitayat D. First trimester ultrasound diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(5):466–70. doi: 10.1159/000093890.
126. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):45–67. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.090.
127. Chen CP. Prenatal diagnosis and genetic analysis of fetal akinesia deformation sequence and multiple pterygium syndrome associated with neuromuscular junction disorders: a review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012 Mar;51(1):12–7. doi: 10.1016/j.tjog.2012.01.004.
128. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, ten Cate LN, et al. Mutation analysis of *CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRND*, and *RAPSN* genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet.* 2008 Jan;82(1):222–7. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.016.
129. Fredfeldt KE, Holm HH, Pedersen JF. Three-dimensional ultrasonic scanning. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984;25(3):237–41. doi: 10.1177/028418518402500313.
130. Anthony J, Mascarenhas L, O'Brien J, Battachargee AK, Gould S. Lethal multiple pterygium syndrome. The importance of fetal posture in mid-trimester diagnosis by ultrasound: discussion and case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 May 1;3(3):212–6. doi: 10.1046/j.1469-0705.1993.03030212.x.
131. Barros FS, Araujo Júnior E, Rolo LC, Nardoza LMM. Prenatal Diagnosis of Lethal Multiple Pterygium Syndrome Using Two-and Three-Dimensional Ultrasonography. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:65. doi: 10.4103/2156-7514.103055. Epub 2012 Oct 31.
132. Xu J, Raff TC, Muallem NS, Neubert AG. Hydrops fetalis secondary to parvovirus B19 infections. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(1):63–8. doi: 10.3122/jabfm.16.1.63
133. de Jong EP, de Haan TR, Kroes ACM, Beersma MFC, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol.* 2006 May;36(1):1–7. doi: 10.1016/j.jcv.2006.01.004. Epub 2006 Feb 20.
134. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):513–8. doi: 10.1002/pd.940.
135. Nunoue T, Kusuhara K, Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Dec;21(12):1133–6. doi: 10.1097/00006454-200212000-00009.
136. Callen PW, editor. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology.* 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. 1078 p.

137. Barron SD, Pass RF. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol.* 1995 Dec;19(6):493–501. doi: 10.1016/s0146-0005(05)80056-4
138. von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Sep;18(3):280–8.
139. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998 Aug;22(4):309–17. doi: 10.1016/s0146-0005(98)80019-0.
140. Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, Windrim R, Seaward PGR, Kelly EN, et al. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jul;36(1):58–64. doi: 10.1002/uog.7507
141. Wada S, Jwa SC, Yumoto Y, Takahashi Y, Ishii K, Usui N, et al. The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrothorax with the effects of fetal intervention. *Prenat Diagn.* 2017 Feb;37(2):184–92. doi: 10.1002/pd.4989. Epub 2017 Jan 19.
142. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn.* 2007 Sep;27(9):793–9.
143. Wellesley D, Howe DT. Diagnosis and outcome in nonhydropic fetal pleural effusions. *Prenat Diagn.* 2018 Oct;38(11):866–9. doi: 10.1002/pd.1768
144. Stevenson DA, Pysher TJ, Ward RM, Carey JC. Familial congenital non-immune hydrops, chylothorax, and pulmonary lymphangiectasia. *Am J Med Genet A.* 2006 Feb 15;140(4):368–72. doi: 10.1002/ajmg.a.31093
145. Reiterer F, Grossauer K, Morris N, Uhrig S, Resch B. Congenital pulmonary lymphangiectasis. *Paediatr Respir Rev.* 2014 Sep;15(3):275–80. doi: 10.1016/j.prrv.2014.05.002. Epub 2014 May 29.
146. Toru HS, Sanhal CY, Yilmaz GT, Ozbudak IH, Mendilcioglu I, Ozbilim G. Rare congenital pulmonary malformation with diagnostic challenging: congenital pulmonary lymphangiectasia, report of four autopsy cases and review of literature. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2015 Aug;28(12):1457–60. doi: 10.3109/14767058.2014.956719. Epub 2015 Jan 8.
147. Wieacker P, Muschke P, Pollak KH, Müller R. Autosomal recessive non-immune hydrops fetalis caused by systemic lymphangiectasia. *Am J Med Genet A.* 2005 Jan 30;132A(3):318–9. doi: 10.1002/ajmg.a.30392
148. 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 Sep;8(3):196–200. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08030196.x.
149. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn.* 2007 Oct;27(10):893–9. doi: 10.1002/pd.1808

150. Jones DC. Nonimmune fetal hydrops: diagnosis and obstetrical management. *Semin Perinatol.* 1995 Dec;19(6):447–61. doi: 10.1016/s0146-0005(05)80052-7
151. 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 Dec;191(6):2047–50. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.016
152. Pellegrinelli JM, Kohler A, Kohler M, Weingertner AS, Favre R. Prenatal management and thoracoamniotic shunting in primary fetal pleural effusions: a single centre experience. *Prenat Diagn.* 2012 May;32(5):467–71. doi: 10.1002/pd.3840. Epub 2012 Apr 13.
153. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13(6):325–33. doi: 10.1159/000020863
154. 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 Jan;39(1):56–62. doi: 10.1002/uog.9048. Epub 2011 Dec 5.
155. Buca D, Iacovella C, Khalil A, Rizzo G, Sirotkina M, Makatsariya A, et al. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placental chorioangioma: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr;55(4):441–9. doi: 10.1002/uog.20304
156. Sepulveda W, Wong AE, Herrera L, Dezerega V, Devoto JC. Endoscopic laser coagulation of feeding vessels in large placental chorioangiomas: report of three cases and review of invasive treatment options. *Prenat Diagn.* 2009 Mar;29(3):201–6. doi: 10.1002/pd.2197
157. Hamouda S, Soussan J, Haumonté JB, Bretelle F. In utero embolization for placental chorioangioma and neonatal multifocal hemangiomas. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Oct;48(8):689–94. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.011. Epub 2019 May 18.
157. Mathis J, Raio L, Baud D. Fetal laser therapy: applications in the management of fetal pathologies. *Prenat Diagn.* 2015 Jul;35(7):623–36. doi: 10.1002/pd.4587. Epub 2015 Apr 5.
158. Jhun KM, Nassar P, Chen TS, Sardesai S, Chmait RH. Giant chorioangioma treated in utero via laser of feeding vessels with subsequent development of multifocal infantile hemangiomas. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015 Feb;34(1):1–8. doi: 10.3109/15513815.2014.925018. Epub 2014 Jun 18.
159. Cheng YKY, Yu SCH, So PL, Leung TY. Ultrasound-Guided Percutaneous Embolisation of Placental Chorioangioma Using Cyanoacrylate. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):76–9. doi: 10.1159/000442586. Epub 2016 Jan 5.
160. Sanz Cortes M, Bechtold H, Qureshi AM, Justino H, Espinoza J, Nassr AA, et al. Innovation in fetal surgery: Use of vascular plugs in placental chorioangioma with fetal hydrops. *Prenat Diagn.* 2022 Oct;42(11):1471–4. doi: 10.1002/pd.6226. Epub 2022 Oct 6.

161. Gimovsky AC, Luzi P, Berghella V. Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):281–90. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.007. Epub 2014 Oct 8.
162. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V, et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn.* 2020 May;40(6):738–45. doi: 10.1002/pd.5678. Epub 2020 Mar 20.
163. Molyneux AJ, Blair E, Coleman N, Daish P. Mucopolysaccharidosis type VII associated with hydrops fetalis: histopathological and ultrastructural features with genetic implications. *J Clin Pathol.* 1997 Mar;50(3):252–4. doi: 10.1136/jcp.50.3.252
164. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.* 2002 Feb;7(1):75–83. doi: 10.1053/siny.2001.0088
165. Gort L, Granell MR, Fernández G, Carreto P, Sanchez A, Coll MJ. Fast protocol for the diagnosis of lysosomal diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(12):1139–42. doi: 10.1002/pd.3972. Epub 2012 Sep 18.
166. Carlson DE, Platt LD, Medearis AL, Horenstein J. Prognostic indicators of the resolution of nonimmune hydrops fetalis and survival of the fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):1785–7. doi: 10.1016/0002-9378(90)90749-w
168. 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 Oct;155(4):812–6. doi: 10.1016/s0002-9378(86)80026-6.
169. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med.* 2001 Jun;10(3):175–81. doi: 10.1080/714904328.
170. Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 1;148(5):563–5. doi: 10.1016/0002-9378(84)90748-8.
171. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Jan;79(1):15–8.
172. 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. doi: 10.1055/s-1999-7281
173. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME, et al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:182-188.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025. Epub 2017 May 19.
174. 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 Apr;85(4):578–82. doi: 10.1016/0029-7844(94)00444-i.



175. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997 Sep;90(3):321–5. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00290-1.
176. Lee WA, Nelson G, Grogan SP. Sonography 1st Trimester Assessment, Protocols, and Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 4.9.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573070/>
177. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41(1):102–13. doi: 10.1002/uog.12342.
178. Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. *Ultrasonography.* 2020 Apr;39(2):178–89. doi: 10.14366/usg.19043. Epub 2019 Oct 16.
179. Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-Trimester Ultrasound. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Dec;46(4):829–52. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.011. Epub 2019 Oct 3.
180. Shakoor S, Dileep D, Tirmizi S, Rashid S, Amin Y, Munim S. Increased nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2017 Jul;30(14):1760–3. doi: 10.1080/14767058.2016.1224836. Epub 2016 Sep 5.
181. Jabaz D, Jenkins SM. Sonography 2nd Trimester Assessment, Protocols, and Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 4.9.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570574/>
181. Gomez Acevedo H, Rahman MH, Moreno MA. Sonography 3rd Trimester and Placenta Assessment, Protocols, and Interpretation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 4.9.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572062/>
182. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020 Oct;136(4):e48–69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084.
183. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):e123–37. doi: 10.1097/AOG.0000000000001406.
184. Jindal A, Sharma M, Karena ZV, Chaudhary C. Amniocentesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 5.9.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/>
185. Practice Bulletin No. 162 Summary: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):976–8. doi: 10.1097/AOG.0000000000001438.
186. Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2019 Aug;39(9):732–50. doi: 10.1002/pd.5479. Epub 2019 Jun 26.

187. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):256–68. doi: 10.1002/uog.15945.
188. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Jul 1;4(4):279–83. doi: 10.1046/j.1469-0705.1994.04040279.x.
189. 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. doi: 10.1159/000092469.
190. Mascaretti RS, Falcão MC, Silva AM, Vaz FAC, Leone CR. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003;58(3):125–32. doi: 10.1590/s0041-87812003000300001
192. 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 Jan;24(1):33–8. doi: 10.1055/s-2006-958158. Epub 2006 Dec 27.
193. Moldenhauer JS. Ex Utero Intrapartum Therapy. *Semin Pediatr Surg.* 2013 Feb;22(1):44–9. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.008.
194. Shamshirsaz AA, Aalipour S, Erfani H, Nassr AA, Stewart KA, Kravitz ES, et al. Obstetric outcomes of ex-utero intrapartum treatment (EXIT). *Prenat Diagn.* 2019 Jul;39(8):643–6. doi: 10.1002/pd.5477. Epub 2019 May 29.
195. Novoa RH, Quintana W, Castillo-Urquiaga W, Ventura W. EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2020 Jul;55(7):1188–95. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.011. Epub 2020 Feb 19.
196. Désilets V, Audibert F, Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. RETIRED: Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Oct;35(10):923–38. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30816-1.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 16. rujna 1999. godine u Bihaću. Osnovno obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi "Harmani II" u Bihaću, a srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u Gimnaziji "Bihać". Nakon završetka gimnazije, 2018. godine sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studiranja aktivno sam sudjelovala u radu nekoliko sekcija, posebno se posvetivši Sekciji za gastroenterologiju i hepatologiju te Sekciji za ginekologiju i porodništvo. Moj angažman je bio prepoznat kroz dodjelu posebne Dekanove nagrade za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta.

Također, volontiram u Dječjem domu u Nazorovoj. Vjerujem u važnost stvaranja sigurnog, podržavajućeg i poticajnog okruženja za djecu koja su smještena u dječje domove.