

Neimuni fetalni hidrops

Vuković, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:215464>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Vuković

NEIMUNI FETALNI HIDROPS

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju pod vodstvom dr. sc. Dorotee Ninković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

anti-D	antitijela na D antigen eritrocita
anti-E	antitijela na E antigen eritrocita
anti-Fy	antitijela na antigen sustava Duffy
anti-Jk	antitijela na antigen sustava Kidd
anti-K	antitijela na antigen sustava Kell
AVM	arteriovenska malformacija
CCAM	eng. <i>Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the lung</i> , hrv. kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća
CMA	eng. <i>Chromosomal microarray</i> , hrv. kromosomski mikročip
CMV	citomegalovirus
CVP	eng. <i>Central Venous Pressure</i> , hrv. centralni venski tlak
IHF	eng. <i>Immune Hydrops Fetalis</i> , hrv. imuni fetalni hidrops
MCA	eng. <i>Middle Cerebral Artery</i> , hrv. srednja cerebralna arterija
NIHF	eng. <i>Nonimmune Hydrops Fetalis</i> , hrv. neimuni fetalni hidrops
PCR	eng. <i>Polymerase Chain Reaction</i> , hrv. lančana reakcija polimeraze
RAAS	renin - angiotenzin - aldosteron sustav
Rh	Rhesus
SVT	supraventrikularna tahikardija
TTTS	eng. <i>Twin to Twin Transfusion Syndrome</i> , hrv. sindrom blizanačke transfuzije

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. NEIMUNI FETALNI HIDROPS	2
2.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
2.2. PATOGENEZA	2
2.3. ETIOLOGIJA.....	4
2.3.1. Kardiovaskularne abnormalnosti	4
2.3.1.1. Strukturne anomalije srca	5
2.3.1.2. Tumori srca	5
2.3.1.3. Aritmije	5
2.3.1.4. Vaskularni poremećaji.....	6
2.3.2. Limfatične abnormalnosti.....	6
2.3.3. Hematološke anomalije	7
2.3.3.1. Anemije uzrokovane prekomjernim gubitkom eritrocita	7
2.3.3.2. Anemije uzrokovane nedovoljnom proizvodnjom eritrocita	7
2.3.4. Kromosomske anomalije	8
2.3.4.1. Downov sindrom	8
2.3.4.2. Turnerov sindrom.....	8
2.3.5. Kongenitalne infekcije	8
2.3.5.1. Parvovirus B19.....	9
2.3.6. Anomalije vezane uz sindrome.....	9
2.3.7. Sindrom blizanačke transfuzije.....	10
2.3.8. Fetalne malformacije toraksa	10
2.3.8.1. Kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća.....	10
2.3.9. Metaboličke bolesti.....	11
2.3.10. Malformacije gastrointestinalnog trakta	11
2.3.10.1. Kongenitalna dijafragmalna hernija.....	12
2.3.11. Malformacije urinarnog trakta	12
2.3.12. Ekstratorakalni tumori.....	13
2.3.12.1. Tumori placente i pupkovine	13

2.3.13. Ostalo	13
2.3.14. Idiopatski neimuni fetalni hidrops	14
2.4. DIJAGNOZA	14
2.4.1. Prenatalna procjena	14
2.4.1.1. Obiteljska i opstetrička anamneza.....	14
2.4.1.2. Uzorkovanje majčine krvi	15
2.4.1.3. Ultrazvučni pregled	15
2.4.1.4. Fetalni ehokardiogram	17
2.4.1.5. MCA doppler	17
2.4.1.6. Amniocenteza	18
2.4.1.7. Uzorkovanje fetalne krvi.....	18
2.4.2. Postnatalna procjena.....	18
2.5. LIJEČENJE.....	19
2.5.1. Antiaritmici.....	19
2.5.2. Intrauterine transfuzije	20
2.5.3. Dreniranje izljeva.....	20
2.5.4. Laserska ablacija placentarnih anastomoza.....	20
2.6. KOMPLIKACIJE U MAJKE	21
2.7. PROGNOZA	21
2.8. PREPORUKE	22
3. ZAKLJUČAK	23
4. ZAHVALE.....	24
5. LITERATURA.....	25
6. ŽIVOTOPIS.....	31

SAŽETAK

Kristina Vuković

Neimuni fetalni hidrops

Neimuni fetalni hidrops predstavlja ozbiljno životno ugrožavajuće stanje fetusa koje nastaje zbog neadekvatne izmjene tekućina između vaskularnog i intersticijskog prostora. Shodno tome dolazi do izljeva u tjelesne šupljine poput pleuralne, perikardijalne i peritonealne te do nakupljanja tekućine u mekom tkivu fetusa koje dovodi do generaliziranog edema. Edem posteljice i polihidramniji može biti prateći nalaz.

Etiologija neimunog fetalnog hidropsa je vrlo raznovrsna. Najčešće je uzrokovan kardiovaskularnim abnormalnostima, kromosomopatijama, kongenitalnim infekcijama, hematološkim bolestima, fetalnim malformacijama toraksa, gastrointestinalnog i urinarnog trakta, metaboličkim bolestima i sindromom blizanačke transfuzije. Unatoč brojnim poznatim uzrocima, nerijetko neimuni fetalni hidrops ostaje idiopatski. Također, valja naglasiti kako postoji i imuni oblik fetalnog hidropsa koji najčešće nastaje kao posljedica nekompatibilnosti Rhesus faktora između majke i fetusa, a koja rezultira aloimunizacijom i fetalnom hemolitičkom anemijom. Ovaj oblik je u prošlosti bio puno češći, no danas neimuni čini oko 90% svih slučajeva hidropsa.

Dijagnoza hidropsa se uglavnom postavlja tijekom ultrazvučnog pregleda, pri kojem se jasno vide nakupine tekućine u fetusa. Od velike koristi su i dodatne popratne dijagnostičke metode poput dopplera srednje cerebralne arterije ili amniocenteze. Tijekom dijagnostičke obrade je od iznimne važnosti pokušati identificirati uzrok hidropsa kako bi na vrijeme bili prepoznati entiteti koji imaju potencijalno uspješni terapijski pristup.

Liječenje neimunog fetalnog hidropsa je moguće kod pojedinih etiologija, a obuhvaća antiaritmike u slučaju fetalnih aritmija, intrauterine transfuzije kod liječenja anemija, dreniranje izljeva, prvenstveno pleuralnih te lasersku ablaciju placentalnih anastomoza kod blizanačkog transfuzijskog sindroma.

Ključne riječi: neimuni fetalni hidrops, izljevi, edemi

SUMMARY

Kristina Vuković

Nonimmune hydrops fetalis

Nonimmune hydrops fetalis is a serious life-threatening condition of the fetus that occurs due to inadequate fluid exchange between the vascular and interstitial space. Consequently, there are effusions into body cavities such as pleural, pericardial and peritoneal, and an accumulation of fluid in the soft tissue of the fetus leading to generalized edema. Placental edema and polyhydramnios may be an accompanying finding.

The etiology of nonimmune hydrops fetalis is diverse. It can be caused by cardiovascular abnormalities, chromosomopathies, congenital infections, hematological diseases, fetal malformations of the thorax, gastrointestinal and urinary tract, metabolic diseases and twin to twin transfusion syndrome. Despite the number of known causes, often nonimmune hydrops fetalis remains idiopathic. It should also be noted that there is an immune form of fetal hydrops that most often results from Rhesus incompatibility between mother and fetus, resulting in alloimmunization and fetal hemolytic anemia. This form was much more common in the past, but today nonimmune accounts for about 90% of all hydrops cases.

The diagnosis of hydrops is usually made during an ultrasound examination, in which fluid accumulations in the fetus are clearly seen. Concomitant diagnostic methods such as middle cerebral artery Doppler or amniocentesis also can be performed. During diagnostic processing, it is extremely important to try to identify the cause of hydrops in order to recognize entities that have a potential therapeutic approach in time.

Treatment of nonimmune hydrops fetalis is possible in some cases. It includes antiarrhythmics in the case of fetal arrhythmias, intrauterine transfusions in the treatment of anemia, drainage of effusions, primarily pleural and laser ablation of placental anastomoses in twin to twin transfusion syndrome.

Key words: nonimmune hydrops fetalis, effusions, edema

1. UVOD

Fetalni hidrops (grč. *ὑδῶρ hydōr* - voda) je klinički entitet uzrokovan prekomjernim nakupljanjem tekućine u virtualnim ekstravaskularnim prostorima tijela fetusa koje je praćeno edemom mekog tkiva (1,2). Nakupljanje tekućine je prisutno barem u dva virtualna prostora ili jednom virtualnom prostoru i fetalnom mekom tkivu. Virtualni prostori uključuju peritonealnu, perikardijalnu i pleuralnu šupljinu, a nakupljanje tekućine u fetalnom mekom tkivu je, preciznije rečeno, generalizirani edem kože pri kojemu je zadebljanje kože veće od 5 milimetara (2,3). Uz navedeno, ponekad je pridružen i edem posteljice, odnosno zadebljanje od 4 centimetra ili više u drugom trimestru trudnoće, to jest 6 centimetra ili više u trećem trimestru, a nerijedak popratni nalaz je i polihidramnij (2). Sve navedene značajke i nalazi koji prate fetalni hidrops se detektiraju ultrazvučnom pretragom tijekom trudnoće (1–3).

Uobičajena podjela fetalnog hidropsa je na imuni (IHF) i neimuni fetalni hidrops (NIHF). IHF se veže uz aloimunizaciju crvenih krvnih stanica uzrokovanu protutijelima usmjerenim na D (anti-D) ili E antigen eritrocita (anti-E) i ostalim protutijelima usmjerenim protiv drugih Rhesus (Rh) antigena, zatim anti-Fy (Duffy) anti-K (Kell) i anti-Jk (Kidd) protutijela (3,4). Majčina protutijela prolaze kroz posteljicu i oblažu fetalne eritrocite koji se potom hemoliziraju u slezeni fetusa posljedično dovodeći do teške hemolitičke anemije (4). S druge strane, NIHF čini veliku većinu slučajeva fetalnog hidropsa u odnosu na IHF. Uzrokovan je brojnim etiološkim entitetima poput raznih kardioloških uzroka, kromosomskih anomalija, abnormalnosti placente, infekcija, metaboličkih bolesti, tumora, hematoloških i intestinalnih bolesti te bolesti majke. Također, ponekad se uzrok NIHF ne uspije otkriti te se tada naziva idiopatskim (1–3).

NIHF je povezan sa značajnim perinatalnim komplikacijama u širokom rasponu od prijevremenog porođaja, kongestivnog srčanog zatajenja u fetusa, preko zrcalnog sindroma u majke, pa sve do mrtvorodenosti i smrti u novorođenačkoj dobi (2,5). Stopa mortaliteta je visoka, a najviše ovisi o etiologiji i gestacijskoj dobi u trenutku postavljanja dijagnoze hidropsa (1,2,5). Osim prognoze, etiologija NIHF-a i gestacijska dob fetusa imaju najveći utjecaj i na liječenje, kako fetusa tako i majke. Terapijske opcije uključuju intrauterine transfuzije, antiaritmike, kortikosteroide, specijalizirane procedure poput laserske koagulacije placentalnih anastomoza te pomno planirano vrijeme poroda kako bi se poboljšala prognoza za dijete, ali i za majku (1–3,5).

2. NEIMUNI FETALNI HIDROPS

2.1. EPIDEMIOLOGIJA

NIHF čini veliku većinu slučajeva fetalnih hidropsa, gotovo 90% posto, dok manji postotak otpada na IHF. Razlog tako velikog udjela NIHF-a u odnosu na IHF leži u široko rasprostranjenosti imunizaciji Rh-negativnih žena nakon rođenja Rh-pozitivnog djeteta korištenjem anti-D imunoglobulina. Time je uvelike smanjena vjerojatnost razvoja Rh aloimunizacije, a time i IHF-a, smanjujući njegovu pojavnost. Dramatični pad prevalencije IHF-a se bilježi od 1968. godine kada je anti-D imunoglobulin postao dostupan (2,3), dok je prije početka njegove široke upotrebe čak 80% slučajeva fetalnog hidropsa bilo posljedica Rh nepodudarnosti, a samo malen udio je otpadao na NIHF (6).

Pojavnost NIHF-a varira između 1 na 1700 i 1 na 3000 trudnoća (2,5). Ovako širok raspon i variranje u zabilježenoj prevalenciji je posljedica razlika u definicijama, populacijama, temeljitosti procjene te uključivanju ili isključivanju kasnih prekida trudnoće (3). NIHF se u današnje vrijeme suvremene medicine 21. stoljeća sve češće dijagnosticira zahvaljujući vrlo lakom identificiranju nakupljanja tekućine u fetusa uz pomoć ultrazvučne dijagnostike. Shodno tome, u zemljama s preventivnim, to jest screening programima, uz pomoć ultrazvuka bilježe se veliki brojevi slučajeva u prenatalnim referentnim centrima, iako procijenjena incidencija nije toliko velika (6). Međutim, budući da mnogi izvještaji o učestalosti NIHF-a prethode rutinskoj ultrazvučnoj dijagnostici, dostupne su ograničene informacije o stvarnoj učestalosti NIHF-a u prenatalnoj populaciji (2).

2.2. PATOGENEZA

Unatoč brojnim uzrocima koji mogu dovesti do NIHF-a, osnovni patofiziološki proces koji je u podlozi je bar djelomično isti za sve. Naime, hidrops se može razviti u bilo kojem stanju koje dovodi do neravnoteže u izmjeni tekućina između vaskularnog i intersticijskog prostora. Neadekvatna izmjena tekućine među odjeljcima može nastati kao posljedica povećanog stvaranja tekućine u intersticijskom prostoru zbog povećane brzine transudacije tekućine iz vaskularnog odjeljka ili smanjene apsorpcije tekućine putem limfe (2,3). Razvojni nedostaci u mikrocirkulaciji i limfnom sustavu fetusa čine ga podložnijim za nakupljanje intersticijske tekućine u usporedbi sa odraslim osobama.

Razlike između mikrocirkulacije fetusa i odraslog čovjeka uključuju veću kapilarnu propusnost, popustljiviji intersticijski odjeljak pri čemu je on sposoban primiti veću količinu tekućine s manjim porastom intersticijskog hidrostatskog tlaka te veći utjecaj centralnog venskog tlaka (CVP) na povrat tekućine putem limfe u fetusa. Sve spomenuto može dovesti do olakšanog transkapilarnog kretanja tekućine u odnosu na odrasle (7,8).

Međutim, iako prethodno navedeni čimbenici mogu pridonijeti nakupljanju intersticijske tekućine u hidropičnog fetusa, vjerojatno je da je poremećaj cirkulacije s posljedičnim povećanjem venskih tlakova češći mehanizam koji uzrokuje NIHF (7,9). Naime, mnoga klinička stanja povezana s NIHF-om mogu smanjiti srčani minutni volumen ili povećati potražnju za krvnim protokom zbog hipoksije. Valja istaknuti kako je hipoksija bitan čimbenik u patofiziologiji neimunog fetalnog hidropsa (3). Razvoj hipoksije ovisi o samom uzroku, no neovisno o etiologiji, hipoksija rezultira povećanjem razine kateholamina, smanjenjem protoka krvi kroz jetru i bubrege zbog preraspodjele krvi u mozak, srce, nadbubrežne žlijezde i duktus venosus. Zbog smanjene prokrvljenosti bubrega se aktivira renin-angiotenzinski sustav (RAAS) te dolazi do porasta razine antidiuretskog hormona, a posljedično smanjene prokrvljenosti jetre i smanjene sinteze albumina. Kao posljedica tih homeostatskih mehanizama koji čuvaju perfuziju organa, a služe za očuvanje odgovarajuće systemske isporuke metaboličkog supstrata, prvenstveno kisika, dolazi do narušavanja ravnoteže između proizvodnje i uklanjanja intersticijske tekućine. Naime, navedeni mehanizmi podižu CVP i dovode do smanjenog povratka limfe u systemsku cirkulaciju. Time se dodatno komplicira gubitak intravaskularnog volumena, što u fetusa rezultira razvitkom ozbiljnog edema koji progredira (3,7).

Kao što je već navedeno, neadekvatna izmjena tekućine među odjeljcima može proizaći iz različitih mehanizama, ovisno o osnovnom uzroku. Najčešći mehanizam nastanka NIHF-a u tahiaritmijama jest smanjenje punjenja klijetki tijekom razdoblja dijasole. S druge strane, kod kardijalnih tumora i subendokardijalne fibroelastoze, odnosno prirođenih strukturnih srčanih anomalija, povišen je CVP kao posljedica povišenog tlaka u desnoj klijetki i pretklijetki. Ometena limfna drenaža u torakalnoj i trbušnoj šupljini rezultat je pritiskajućih masa poput cističnog higroma, povećane propusnosti kapilara kod kongenitalnih infekcija i smanjenog osmotskog tlaka kod kongenitalne nefroze. Pored ostalog, plućne tvorbe mogu dovesti do

opstrukcije arterijskog ili venskog protoka, dok anemija može dovesti do srčanog zatajenja zbog velikog priljeva krvi, te do ekstramedularne hematopoeze u jetri i slezeni, često sa posljedičnom disfunkcijom jetre. Za svaki individualni slučaj je od neizmjerne važnosti otkrivanje temeljnog uzroka nastanka NIHF-a, kako bi patofiziološki procesi u podlozi bili što jasniji, a provedena terapija što uspješnija (1–3).

2.3. ETIOLOGIJA

Već više puta je istaknuta brojnost entiteta koje dovode do NIHF-a što nameće potrebu za sistematizacijom istih. Raznovrsne uzroke možemo grupirati u skupine poremećaja, te brojni autori (2,3,10–14) razvrstavaju etiologije u potpuno ili skoro iste podskupine, sa vrlo sličnom raspodjelom prema učestalosti. Prema sustavnom pregledu literature Bellinija i suradnika (15) uzroke NIHF-a dijelimo na čak četrnaest skupina: kardiovaskularne abnormalnosti (20,1%), limfatične abnormalnosti (15,0%), hematološke anomalije (9,3%), kromosomske anomalije (9,0%), kongenitalne infekcije (7,0%), anomalije vezane uz sindrome (5,5%), sindrom blizanačke transfuzije (TTTS) (4,1%), fetalne malformacije toraksa (2,3%), metaboličke bolesti (1,3%), malformacije gastrointestinalnog trakta (1,3%), malformacije urinarnog trakta (0,9%), ekstratorakalne tumore (0,7%) te ostale drugdje nesvrstane poremećaje (3,6%), dok je idiopatski NIHF zastupljen u 19,8%.

2.3.1. Kardiovaskularne abnormalnosti

Abnormalnosti kardiovaskularnog sustava su najčešći uzrok NIHF-a te čine otprilike petinu svih slučajeva. U ovu skupinu poremećaja ubrajamo prirodene srčane greške, tumore srca (rabdomiosarkomi, teratomi), fetalni miokarditis, kardiomiopatije, aritmije te vaskularne poremećaje. Neovisno je li kongenitalna srčana bolest strukturni poremećaj, funkcionalni poremećaj ili poremećaj povezan s ritmom, dovodi do kongestivnog zatajenja srca što kao posljedicu ima razvoj hidropsa u fetusa (2,14).

Zbog kongestivnog srčanog zatajenja otežan je povratak venske krvi iz posteljice do srca što dovodi do povećanja CVP-a, ali i do edema posteljice. Rezultat višeg CVP-a je povišenje hidrostatskog tlaka na razini kapilara, dok edem posteljice ometa razmjenu plinova između majke i fetusa i uzrokuje hipoksično oštećenje fetalne kapilarne membrane s posljedičnim gubitkom plazmatskih proteina iz intravaskularnog

prostora i smanjenjem kapilarnog osmotskog tlaka. Združenim djelovanjem povećanog hidrostatskog tlaka i smanjenog osmotskog tlaka unutar kapilara tekućina se nakuplja u intersticijskom prostoru. Pored ostalog, povišeni CVP negativno utječe i na protok limfe rezultirajući progresivnim nakupljanjem tekućine u intersticiju i razvojem NIFH (14).

2.3.1.1. Strukturne anomalije srca

Kada je riječ o strukturnim srčanim anomalijama kao najčešći uzročnici NIFH-a prvenstveno se navode poremećaji desnog srca, ponajprije defekti poput Fallotove tetralogije, Ebsteinove anomalije, pulmonalne stenoze ili atrezije, abnormalnosti trikuspidalnog zaliska te intrauterinog zatvaranja fetalnih srčanih shuntova (14,16,17). Defekti desnog srca lako rezultiraju fetalnim hidropsom jer CVP raste u korelaciji s porastom tlaka u desnoj pretkljetki pokrećući patofiziološki niz koji dovodi do hidropsa (14,18). Međutim, kao uzrok NIFH-a opisani su i poremećaji lijevog srca kao što su sindrom hipoplastičnog lijevog srca (često udružen s restriktivnim foramenom ovale), zatim veliki atrioventrikulski defekti i kritična aortna stenoza i aortna atrezija (1,19). Također, strukturne srčane anomalije nerijetko mogu biti udružene sa poremećajima srčanog ritma dodatno komplicirajući rad fetalnog srca (18).

2.3.1.2. Tumori srca

Kardijalni tumori su, za razliku od strukturnih anomalija srca, rijedak uzrok fetalnog hidropsa. Najčešći među tumorima srca jest rabdomiom, koji je često povezan s tuberoznom sklerozom. Intrakardijalni rabdomiomi opstruiraju krvni protok kroz srce, bilo kroz lijevi ili desni ventrikul, a ponekad i kroz oba, te na taj način pokreću patofiziološki proces koji dovodi do hidropsa. Nadalje, srčani rabdomiomi mogu biti povezani s atrijalnim i ventrikularnim tahiaritmijama pogoršavajući stanje fetusa. Osim rabdomioma, opisani su i drugi kardijalni tumori poput hemangioma, teratoma i hamartoma (17,18).

2.3.1.3. Aritmije

Poremećaji srčanog ritma su vrlo čest uzrok NIFH-a, a dijele se na fetalne tahiaritmije i bradiaritmije. Kao što je već navedeno, aritmije se mogu javiti zajedno sa nekom od strukturnih abnormalnosti ili tumorom srca, ali i kod strukturno zdravog srca. Fetalne tahiaritmije su drugi najčešći kardiovaskularni entitet povezan s hidropsom,

odmah nakon strukturnih anomalija srca. Glavni primjer fetalne tahiaritmije je supraventrikularna tahikardija (SVT) koja rezultira povišenjem tlaka u atrijima, smanjenjem srčanog minutnog volumena i posljedičnim razvojem kongestivnog zatajenja srca. Osim SVT, druge česte fetalne tahiaritmije su atrijska undulacija, atrijska fibrilacija i ventrikularna tahikardija. S druge strane, bradiaritmije u fetusa su najčešće potpuni atrioventrikularni blok provođenja ili sinus bradikardija te su rjeđe povezane s razvojem fetalnog hidropsa u odnosu na tahiaritmije (14,17,18). Uglavnom su vezane uz autoimune bolesti prisutne u majke.

2.3.1.4. Vaskularni poremećaji

Primjer vaskularne malformacije koja može dovesti do NIHF-a je tromboza šuplje vene, bilo gornje ili donje, koja otežava punjenje desne pretklijetke, a time i klijetke, te dolazi do venske kongestije s povišenjem CVP-a i nakupljanja tekućine u intersticijskom prostoru. Tromboze pupčane vene također mogu dovesti do smanjenog protoka krvi kroz šuplje vene do srca. Stupanj opstrukcije koja priječi povratak krvi iz posteljice u fetalno srce direktno utječe na srčani minutni volumen o kojem ovisi razina tkivne perfuzije. Arteriovenske malformacije (AVM) također mogu uzrokovati NIFH, ali drugačijim mehanizmom. Naime, AVM predstavlja izravnu vezu između arterija i vena koja zaobilazi kapilare, a time i veliki kapilarni otpor, tvoreći shunt kroz koji je protok visok, a otpor nizak. Zbog tako velikog protoka dolazi do progresivnog rasta venske drenaže koja mora biti nadoknađena adekvatnim porastom minutnog volumena kako bi perfuzija tkiva bila održana na adekvatnoj razini. S rastom fetusa dodatni cirkulatorni teret kojeg uzrokuje AVM dovodi do zatajenja srca u sklopu velikog udarnog volumena te time i do hidropsa. Do zatajenja srca s velikim udarnim volumenom mogu dovesti i vaskularni hematomi i hemangiomi (14).

2.3.2. Limfatične abnormalnosti

Anomalije limfnog sustava često uzrokuju brzo akumulirajuće izljeve kao rezultat kombinacije povećane kapilarne filtracije i smanjenog klirensa limfe nastalog zbog limfne opstrukcije. Detaljnije rečeno, kod kongenitalnog hilotoraksa se razvija patofiziološki začarani krug pri kojem nakupljanje tekućine u pleuralnoj šupljini dovodi do pritiska na šuplje vene i otežanog punjenja srca, do porasta CVP-a i kapilarnog hidrostatskog tlaka, a istovremeno dovodi do smanjenja kapilarnog osmotskog tlaka uzrokovanog gubitkom albumina zajedno s limfom u pleuralni prostor. Na taj način

pozitivna povratna sprega dovodi do sve većeg akumuliranja tekućine u pleuralnom prostoru. Limfangiektazije, sindrom limfne displazije, limfangiomi i cervikalni ili cistični higromi se također, kao rezultat neadekvatnog protoka limfe, mogu prezentirati hilotoraksom, odnosno pleuralnim izljevima, a time i fetalnim hidropsom (2,14).

2.3.3. Hematološke anomalije

Slučajevi NIHF-a koji su uzrokovani hematološkim poremećajima imaju zajedničko ishodište, a to je anemija. Ona može nastati postupno, pri čemu s pratećim razvojem srčanog zatajenja dolazi do edema, ascitesa i anasarke. No, ako se anemija razvije naglo, odnosno ako se hematokrit brzo smanji, primjerice kod akutnih krvarenja, vjerojatniji je ishod fetalna smrt bez razvoja hidropsa. Anemije prema etiologiji možemo podijeliti u dvije velike skupine: anemije uzrokovane nedovoljnom proizvodnjom eritrocita i anemije uzrokovane prekomjernim gubitkom eritrocita hemolizom ili krvarenjem (20).

2.3.3.1. Anemije uzrokovane prekomjernim gubitkom eritrocita

Hemoliza eritrocita može biti posljedica poremećaja eritrocita, ali i izvaneritrocitnih činitelja. Poremećaji fetalnih eritrocita koji mogu dovesti do hemolize uključuju poremećaje strukture hemoglobina poput α -talasemije, poremećaje strukture membrane eritrocita koje su posljedica mutacije u genu za spektrin te enzimopatije poput nedostatka enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ili piruvat-kinaze. Izvaneritrocitni uzrok hemolitičke anemije mogu biti fetalni hemangiomi koji su izrazito vaskularni i u osnovi funkcioniraju kao arteriovenski shuntovi. Osim hemolize, mogu biti izvor krvarenja, posebice ako su u kombinaciji sa sindromom Kasabach-Merritt koji je uz anemiju karakteriziran trombocitopenijom i koagulopatijom. Nadalje, kronično, masivno fetomaternalno krvarenje može dovesti do fetalnog hidropsa zbog teške, progresivne anemije koja dovodi do zatajenja srca, ali ponekad i do smrti fetusa. U slučaju da se krvarenje razvije brzo, do hidropsa najčešće ne dolazi već nastupa smrt, kako je ranije već navedeno. Masivno fetomaternalno krvarenje je ponekad rezultat abnormalnosti posteljice, poput korangioma (2,14,20).

2.3.3.2. Anemije uzrokovane nedovoljnom proizvodnjom eritrocita

Anemije iz ove skupine nastaju pri kliničkim sindromima u kojima se u koštanoj srži nakuplja abnormalan materijal (npr. glukocerebrozid ili sfingomijelin uslijed bolesti

nakupljanja), zatim kao posljedica kongenitalne leukemije ili prolaznog mijeloproliferativnog poremećaja pri čemu je smanjena eritropoeza. Nadalje, depresija koštane srži uzrokovana kongenitalnom infekcijom parvovirusom također može dovesti do anemije koja rezultira NIHF-om (14,21).

2.3.4. Kromosomske anomalije

Među česte uzroke NIHF-a se ubrajaju i kromosomske abnormalnosti, posebice Turnerov i Downov sindrom, ali i ostale trisomije (trisomija 13 - sindrom Patau, trisomija 15, trisomija 16, trisomija 18 - sindrom Edwards). Karakteristika kromosomskih anomalija jest povezanost NIHF-a s jednom ili više urođenih malformacija koje fetus predisponiraju za razvoj hidropsa. U većini ovih sindroma je riječ o urođenoj srčanoj malformaciji poput onih prethodno opisanih (14,21).

2.3.4.1. Downov sindrom

Nastavno na spomen urođenih srčanih malformacija, u trisomiji 21 se vrlo često javlja defekt atrioventrikularne pregrade. Međutim, nerijetko se javljaju i poremećaji limfne drenaže koji uzrokuje hilotraks, zatim hipotonija i smanjena pokretljivost koja također može pridonijeti edemu, kao i policitemija i prolazni mijeloproliferativni poremećaj. Navedeni čimbenici mogu i u odsutstvu srčane greške dovesti do razvoja fetalnog hidropsa (21).

2.3.4.2. Turnerov sindrom

Monosomija X, kao i Downov sindrom, može biti povezana sa srčanom malformacijom, no češće je uzrok hidropsa cistični higrom. Štoviše, čak 50-80% slučajeva cističnih higroma je povezano upravo s Turnerovim sindromom. Oni nastaju kao posljedica nedostatka komunikacije između limfnog sustava i venske drenaže u vrat te poremećaj odvodnje limfe može pokrenuti patofiziološki niz prema nastanku hidropsa (2,21).

2.3.5. Kongenitalne infekcije

Više infektivnih uzročnika je prepoznato kao uzrok NIHF-a, uključujući viruse, bakterije, parazite i spirohete. Parvovirus B19 je odgovoran za čak jednu trećinu slučajeva NIHF-a povezanih sa infekcijama, dok ostali infektivni uzroci uključuju

citomegalovirus (CMV), *Treponemu pallidum*, *Toxoplasma gondii*, herpes simplex virus, virus hepatitisa B, adenovirus, coxsackie virus tip B, virus rubeole, virus humane imunodeficijencije i *Listeriu monocytogenes* (2,14,21).

Infektivni uzročnici mogu na različite načine dovesti do razvoja hidropsa. On može biti povezan sa virusnom supresijom koštane srži, koja može rezultirati anemijom i posljedičnim zatajenjem srca. Prekomjerno nakupljanje tekućine može biti rezultat i teškog poremećaja jetrene funkcije uslijed oštećenja organa uzrokovanog infekcijom, prvenstveno sifilisom. Posljedično dolazi do hipoproteinemije i portalne hipertenzije, ali i do utjecaja na hematopoezu, što može pridonijeti anemiji. Nadalje, izravno oštećenje endotela infektivnim uzročnikom može pojačati kapilarnu propusnost i omogućiti albuminu i plazmi da nesmetano izlaze u intersticijski prostor. Pored ostalog, uzročnik može izravno oštetiti stanice miokarda te uzrokovati miokarditis koji rezultira kroničnim zatajenjem srca (14,22).

2.3.5.1. Parvovirus B19

Infekcija fetusa parvovirusom prvenstveno uzrokuje anemiju koja može dovesti do razvoja hidropsa, ali i do pobačaja ili mrtvorođenosti, no infekcija može rezultirati i asimptomatskom samoograničavajućom bolesti. Parvovirus predilekcijski inficira eritroidne progenitorske stanice, vodeći do inhibicije eritropoeze i posljedične anemije. Infekcija drugih organa je također moguća, uključujući srce i jetru, pri čemu je zahvaćenost miokarda infekcijom najopasnija. Budući da miokarditis komplicira stanje već iscrpljenog srca uzrokovanog anemijom, on omogućava još brže akumuliranje tekućine u intersticijskom prostoru i dodatno pogoduje razvoju fetalnog hidropsa (2,22–24).

2.3.6. Anomalije vezane uz sindrome

U ovu skupinu poremećaja koji mogu dovesti do NIHF-a su uvršteni brojni sindromi s pratećim višestrukim malformacijama. Mnogi od njih su povezani s disfunkcijom protoka limfe, poput Noonanova sindroma i sindroma višestrukog pterigija, oba često prisutna s cističnim higromom. Vrijedan spomena je i kongenitalni sindrom žutih noktiju, kod kojeg se javljaju brojni limfedemi, a nasljeđuje se autosomno dominantno (2,25).

2.3.7. Sindrom blizanačke transfuzije

Unutar posteljica blizanaca su česte vaskularne komunikacije te ne predstavljaju ozbiljan problem ako njima cirkulira uravnotežen volumen krvi između dva fetusa. TTTS je komplikacija koja se uočava u monokorionskih blizanaca, a nastaje zbog placentarnih vaskularnih anastomoza i nesrazmjera u protoku krvi. Jedan blizanac predstavlja darivatelja krvi, a drugi primatelja. Najčešće blizanac primatelj razvija polihidramniju, preveliki dobitak na težini, policitemiju, kardiomegaliju i fetalni hidrops, odnosno prekomjerno istjecanje tekućine u tjelesne šupljine. Suprotno tome, blizanac darivatelj razvija oligohidramniju i gubitak na težini, odnosno restrikciju rasta. Budući da darivatelj zbog smanjenog volumena cirkulirajuće krvi ima i smanjen bubrežni protok krvi, u bubrezima se povećava lučenje hormona sustava RAAS. Anastomoziranim žilama RAAS hormoni iz davatelja prelaze do primatelja rezultirajući prekomjernim opterećenjem srca zbog sustavne vazokonstrukcije, pored već postojećeg preopterećenja srca povećanim protokom. Premda je razvoj fetalnog hidropsa kod TTTS-a češći u blizanca primatelja, on se može razviti i kod darivatelja kao rezultat teške anemije i zatajenja srca (21,26).

2.3.8. Fetalne malformacije toraksa

Intratorakalne urođene anomalije prvenstveno svojom masom i volumenom u prostoru djeluju na porast intratorakalnog tlaka, pomak medijastinuma na suprotnu stranu ili na kompresiju srca. Slijedom navedenog, realna je mogućnost ometanog protoka krvi i ometane limfne drenaže, te povišenja CVP-a. Također, navedene anomalije mogu dovesti i do kompresije fetalnih pluća koja može naštetiti razvoju i sazrijevanju plućnog tkiva. Opstrukcija gornjih dišnih putova, odnosno grkljana ili dušnika, dovodi do prekomjerne distenzije pluća koja komprimira šuplju venu i sprečava povrat venske krvi u srce, povećavajući CVP i dovodeći do zatajenja srca s malim srčanim izbačajem koje pogoduje razvoju fetalnog hidropsa (14).

2.3.8.1. Kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća

Najčešći entitet koji se povezuje s NIHF-om, a pripada fetalnim malformacijama toraksa, jest kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija pluća (CCAM). Kod velikih CCAM-ova tri faktora su značajno povezana s razvojem hidropsa: omjer mase i toraksa, odnosno veličina CCAM u odnosu na toraks fetusa (pri čemu je

velika CCAM ona koja zauzima bar dvije trećine hemitoraksa i uzrokuje pomak medijastinuma), cistična predominacija i everzija ošita. Posebice je velika mogućnost nastanka NIHF-a ako su sva tri faktora prisutna u kombinaciji (21,27).

2.3.9. Metaboličke bolesti

Nasljedni metabolički poremećaji koji mogu biti uzrok hidropsa su najčešće lizosomske bolesti skladištenja poput različitih mukopolisaharidoza, Niemann-Pickove bolesti i Gaucherove bolesti. Štoviše, do sada je najmanje 17 lizosomskih bolesti skladištenja povezano s NIHF-om, ali nalazimo i druge urođene greške metabolizma poput glikogenoze tipa IV, poremećaja peroksisoma, nedostatka transaldolaze, urođenih pogrešaka metabolizma kolesterola, defekta ciklusa limunske kiseline i kongenitalnih poremećaja glikozilacije (2,28).

Patofiziološki mehanizmi nastanka uključuju ometanje protoka venske krvi visceromegalijom koja nastaje sekundarno zbog nakupljanja abnormalnog materijala, kardiomiopatiju, hipoproteinemiju i smanjenu eritropoezu s anemijom. Iako ovi poremećaji nisu među čestim uzrocima fetalnog hidropsa, od iznimne je važnosti imati ih na umu zbog rizika od ponavljanja u sljedećoj trudnoći budući da su uglavnom autosomno recesivni te vrlo često nedijagnosticirani (2,14,28).

2.3.10. Malformacije gastrointestinalnog trakta

Nekoliko primarnih abnormalnosti gastrointestinalnog trakta povezano je s NIHF-om. U njih se ubrajaju dijafragmalna hernija, volvulus tankog crijeva, jejunalna atrezija, gastrointestinalna opstrukcija, malrotacija crijeva i mekonijski peritonitis. Mase unutar abdomena mogu dovesti do opstrukcije povratka venske krvi, a kao i kod intratorakalnih malformacija, veličina te mase određuje stupanj zapreke venskom povratku u srce, povišenja CVP-a i ozbiljnosti hidropsa. S druge strane, gastrointestinalna opstrukcija, koja može biti uzrokovana stenozom, atrezijom, volvulusom srednjeg crijeva, peritonealnim priraslicama, neperforiranim anusom, intususcepcijom ili mekonijskim ileusom, može dovesti do infarkta crijeva. Infarkt obično nastane u blizini područja opstrukcije crijeva, a vodi u smanjenje koloidno osmotskog tlaka unutar krvnih žila zbog gubitka plazmatskih proteina te na taj način pridonosi razvoju hidropsa (2,14).

Povezanost s NIHF-om je zabilježena i kod bolesti jetre poput nekroze, ciroze, kolestaze, policistične bolesti jetre i bilijarne atrezije. Najvjerojatniji mehanizam nastanka hidropsa kod bolesti jetre je vezan uz hipoproteinemiju. Također, NIHF može biti rezultat hemangioma jetre, koji djeluje kao arteriovenski shunt, povećavajući srčani minutni volumen što može dovesti do volumnog opterećenja i posljedičnog zatajenja srca (2).

2.3.10.1. Kongenitalna dijafragmalna hernija

Kongenitalna dijafragmalna hernija je poremećaj u razvoju dijafragme koji rezultira hernijacijom abdominalnih organa u toraks kroz nastali otvor u ošitu te posljedičnim razvojem istih u toraksu. Abdominalni organi uzrokuju intratorakalni efekt mase s pomakom medijastinuma u suprotnom smjeru, doprinoseći hipoplaziji pluća, narušenom radu srca zbog kompresije te smanjenom povratu venske krvi. U slučaju kad se jetra također nalazi u toraksu, moguća je kompresija portalnih i hepatičnih vena s onemogućenom jetrenom venskom drenažom putem donje šuplje vene (21,29).

2.3.11. Malformacije urinarnog trakta

Brojne kongenitalne anomalije mokraćnog sustava su povezane s mogućim razvojem NIHF-a, uključujući policističnu bolest bubrega, kongenitalnu nefrozu, trombozu bubrežnih vena, hipoplastični bubreg i zdjelični bubreg. Između ostalog, NIHF se može razviti zajedno s displazijom bubrega uslijed opstrukcije mokraćovoda na razini ureteropelvičnog spoja, vrata mjehura ili niže u urinarnom traktu. Naime, opstruktivna uropatija dovodi do zadržavanja mokraće i povećanog tlaka unutar mokraćnog mjehura što rezultira transudacijom urinarne tekućine kroz stijenku mjehura ili do rupture mjehura fetusa uslijed koje dolazi do urinarnog ascitesa. Patogeneza hidropsa u sklopu kongenitalnog nefrotskog sindroma je pak povezana s hipoalbuminemijom i sa smanjenjem koloidnog osmotskog tlaka kojii nastaje kao posljedica pretjeranog gubitka mokraće. Patogeneza hidropsa kod ostalih anomalija urinarnog trakta ili bubrega nije posve jasna. Postoje određeni mehanizmi za koje se pretpostavlja da bi mogli biti u podlozi, poput distenzije mokraćnog mjehura koja rezultira smanjenim srčanim izbačajem sa povećanim CVP-om, oligohidramnija koji ograničava pokretljivost fetusa, preopterećenja limfnih žila te transudacije urina koja dovodi do osmotskih poremećaja unutar trbušne šupljine (2,14,30).

2.3.12. Ekstratorakalni tumori

Relativno česti fetalni tumori koji uzrokuju NIFH su već spomenuti limfangiomi i hemangiomi, zatim teratomi, posebice sakrokocigealni i neuroblastomi. Mnogi od njih su vrlo vaskularizirani, s krvnim žilama koje pružaju nizak otpor protoku krvi i povećavaju cirkulatorno opterećenje fetusa. Do NIHF-a dolazi zbog srčanog zatajenja posljedično visokom minutnom volumenu koje preopterećuje srce fetusa (2,14). Također, nerijetko je i krvarenje u tumor, primjerice kod sakrokocigealnog teratoma, budući da tijekom prolaska krvi kroz leziju može nastati hemoliza što dovodi do fetalne anemije (21,31).

2.3.12.1. Tumori placente i pupkovine

Placentarni tumori koji se povezuju s fetalnim hidropsom su benigni koriangiomi i maligni koriokarcinom. Koriangiomi su tumori koji funkcioniraju poput arteriovenskih shuntova s izrazito velikim protokom krvi koje opterećuje fetalno srce. Osim što uzrokuju srčano zatajenje, tumori mogu biti i uzročnici anemije zbog zarobljavanja eritrocita u svojoj vijugavoj krvožilnoj mreži, dovodeći do hemolize i trombocitopenije. S druge strane, koriokarcinomi su visoko zloćudni tumori koji nastaju iz trofoblastnog tkiva, a maligne stanice mogu metastazirati u druge organe u fetusu ili majci. Pretpostavljeni mehanizam kojim koriokarcinomi dovode do hidropsa je mehanički prekid fetomaternalne barijere posteljice što može rezultirati znatnim krvarenjem s anemijom. Prekid barijere uzrokuje i pretjerani gubitak fetalnih proteina u cirkulaciju majke dovodeći do smanjenja kapilarnog osmotskog tlaka potičući nakupljanje tekućine u intersticijskom prostoru, odnosno nastanak NIFH-a (14,32,33).

Tumori pupkovine, poput angiomiksoma, su puno rjeđi uzroci NIHF-a. Takve abnormalnosti pupkovine dovode do ishemije posteljice i edema placente čime je oštećen adekvatan prijenos kisika i hranjivih tvari iz posteljice do fetusa. Nadalje, povećanje umbilikalnog venskog tlaka sprječava povratak venske krvi od placente do fetusa, uzrokujući disfunkciju miokarda i posljedično zatajenje srca u fetusa koje može biti podloga za razvoj hidropsa (14,34).

2.3.13. Ostalo

U ovu kategoriju su uvrštene etiologije koje su rjeđi uzročnici hidropsa od prethodno navedenih (15). Neke od njih su koštane displazije poput ahondroplazije, ahondrogenoze, osteogenesis imperfecte i osteopetroze. Kod koštanih displazija je

mehanizam nastanka NIHF-a još uvijek nejasan, ali prisutna je izrazita intrahepatična proliferacija prekursora krvnih stanica s pratećim povećanjem jetre koje ponekad dovede do kompresije velikih krvnih žila (2,35). Također, zabilježeno je nekoliko prikaza slučajeva hidropsa povezanih s pleuralnim izljevima u fetusa sa smanjenom razinom tiroidnog hormona, odnosno s hipotireozom (1,36).

2.3.14. Idiopatski neimuni fetalni hidrops

Čak i nakon temeljite dijagnostičke obrade, etiologija nekih slučajeva NIHF-a ostaje nejasna te unatoč napretku medicine, postotak fetalnog hidropsa s neotkrivenim primarnim uzrokom ostaje poprilično visok, skoro 20 posto (15,37). Jedan od razloga tako visokog udjela idiopatskog hidropsa leži u heterogenosti entiteta koji mogu biti u podlozi NIHF-a (5).

2.4. DIJAGNOZA

Evidentna je velika raznolikost i brojnost entiteta koje mogu dovesti do razvoja NIHF-a. Zbog takve heterogenosti u entitetima uvelike varira morbiditet, mortalitet i rizik od recidiva NIHF-a (2,38). Od iznimne je važnosti utvrditi uzrok u podlozi jednom kada je fetalni hidrops identificiran te procijeniti postoji li potencijalni terapijski pristup. Detaljna prenatalna i postnatalna procjena može utvrditi uzrok u 60 do 85% slučajeva (11,39,40).

2.4.1. Prenatalna procjena

Prenatalno se često dijagnosticira neki od brojnih prethodno opisanih kliničkih entiteta koji mogu dovesti do NIHF-a, pa se pri svakom novom pregledu trudnice i fetusa procjenjuje prisutnost hidropsa. Suprotno tome, u nekim slučajevima je NIHF početna prezentacija entiteta za kojim onda treba tragati (39).

2.4.1.1. Obiteljska i opstetrička anamneza

Na početku svakog, pa tako i ovog, dijagnostičkog algoritma jest temeljito uzeta anamneza. Detaljna obiteljska anamneza može sadržavati vrijedne informacije za sužavanje diferencijalne dijagnoze i bitna je komponenta u procjeni hidropsa (38). Medicinska i reproduktivna anamneza majke mora prvenstveno uključivati prethodne gubitke trudnoće, fetalne, neonatalne ili dojenačke smrti. Jasno određena gestacijska dob i anamneza izloženosti ili zaraze virusnim bolestima, prethodna putovanja, uporaba lijekova tijekom trudnoće i bilo kakvo krvarenje moraju biti zabilježeni.

Također, treba dokumentirati obiteljsku anamnezu roditelja, etničko porijeklo i mogućnost srodstva (13,38).

Pažnju treba posvetiti pitanjima o prijašnjim trudnoćama, mogućim urođenim malformacijama, zastoju u rastu i razvoju, bolestima poput koštane displazije, neurodegenerativnim poremećajima, kardiomiopatijama, genetskim sindromima i kromosomopatijama. Pozornost treba obratiti na prijašnje bolesti majke koje mogu biti povezane s fetalnim hidropsom poput lupusa, dijabetesa, Gravesove bolesti i preeklampsije, odnosno zrcalnog sindroma (13).

Nakon temeljito uzete opstetričke i obiteljske anamneze treba pristupiti određenim pretragama poput uzimanja uzoraka krvi majke, pregleda ultrazvukom, fetalne ehokardiografije i doppler pretrage srednje cerebralne arterije (MCA), a ponekad i invazivnijim pretragama poput amniocenteze i kordocenteze (2,13).

2.4.1.2. Uzorkovanje majčine krvi

Krvna grupa majke i status Rh (D) antigena procjenjuju se kao dio rutinske prenatalne skrbi, a za procjenu cirkulirajućih antitijela na antigene crvenih krvnih stanica izvodi se indirektni Coombsov test kako bi se isključila aloimunizacija kao uzrok. Valja učiniti kompletnu krvnu sliku, Kleihauer-Betkeovo bojanje za fetalni hemoglobin u krvi majke i serologiju na parvovirus B19. Potrebno je napraviti i serološko testiranje na sifilis i ustanoviti titar protutijela za CMV i toksoplazmu (2).

2.4.1.3. Ultrazvučni pregled

Formalno gledano, hidrops se dijagnosticira ako su prisutne najmanje dvije abnormalne kolekcije fetalne tekućine (pritom se misli na perikardijalni izljev, pleuralni izljev, ascites ili kožni edem). Zadnje navedena stavka je definirana kao debljina kože veća od 5 milimetara (2). Iako nisu strogo dio dijagnostičkih kriterija, često se zajedno s prekomjernim nakupljanjem tekućine mogu vidjeti polihidramniji i placentomegalija koja u drugom tromjesečju označava debljinu posteljice veću ili jednaku 4 cm, odnosno u trećem tromjesečju veću ili jednaku 6 cm (2,38).

Kao što je već istaknuto, NIHF se može pojaviti u bilo kojem trenutku trudnoće. Gestacijska dob pri postavljanju dijagnoze varira od 11 do 37 tjedana, sa medijanom od 22 tjedna (38). U prvom trimestru trudnoće razvoj NIHF-a povezan je uglavnom s

kromosomskim ili drugim genetskim anomalijama te je bitna brza i konačna dijagnoza uzroka kako bi se donijela odluka o nastavku trudnoće (21).

Prva karakteristika fetalnog hidropsa otkrivena ultrazvukom u ranoj trudnoći je često generalizirani edem kože. On je najjasnije uočljiv na razini fetusove glave, prvenstveno u nuhalnoj regiji, gdje debljina kože izuzetno može doseći čak 15 do 20 milimetara. Osim edema u području stražnjeg dijela vrata, u težim slučajevima je vidljiv edem kože oko prsnog koša i trbuha fetusa, gdje debljina kože može doseći 2 do 6 milimetara (41,42). Već od devetog tjedna gestacije se mogu dijagnosticirati abnormalnosti debljine kože u području vrata fetusa, a budući da velik broj aneuploidnih fetusa ima sonografski primjetna nuhalna zadebljanja od najmanje 3 milimetra, ovaj pregled je iznimno bitan kao metoda probira za kromosomske abnormalnosti u razdoblju od 11. do 14. tjedna gestacije (41,43).

Zadebljanje nuhalnog nabora veće od 4 milimetra imaju svi fetusi koji se prezentiraju fetalnim hidropsom između 11. i 15. tjedna trudnoće, što ukazuje na važan udio generaliziranog edema kože u slučajevima hidropsa u ranoj trudnoći. S druge strane, ako fetus nema značajne malformacije, edem kože može nestati u tijeku trudnoće ostavljajući na stražnjoj strani vrata samo malo edematozno područje (41).

Često je dvosmisljena ultrazvučna diferencijalna dijagnoza između zadebljanog nuhalnog nabora i cističnog higroma. U kontekstu ranog fetalnog hidropsa, cistični higrom se često povezuje s generaliziranim edemom kože, te je stoga vrlo često indikacija za upućivanje na detaljniji pregled (44). Međutim, fetusi s cističnim higromom i s normalnim kariotipom imaju normalan ishod u oko 80 posto slučajeva, naročito ukoliko je higrom bio mali. S druge strane, ukoliko je prisutno vrlo veliko zadebljanje u nuhalnom području, očekuje se loš ishod fetusa, čak i kad imaju uredan broj kromosoma (42,43).

Uz generalizirani edem kože, prije 20. tjedna gestacije najčešće je prisutan i edem posteljice. U nekim zemljama je sonografsko mjerenje debljine posteljice uvedeno u ranom prepoznavanju trudnoća pogođenih homozigotnim α -talasemijama (45). U pogođenim trudnoćama je prisutno istodobno povećanje kardiorakalnog omjera, što sugerira da su u slučajevima izraženog fetalnog hidropsa prva pogođena područja mezenhimsko tkivo fetusa i posteljica (46). U ranim hidropsima se obično nalazi i ascites, dok su pleuralni izljevi rijetki prije 15. tjedna gestacije, osim u nekim slučajevima fetusa s Turnerovim sindromom (41).

U razdoblju od 11. do 15. tjedna trudnoće uz generalizirani edem se mogu dijagnosticirati još neke strukturne anomalije fetusa ili posteljice, kao što su holoprozencefalija, omfalokela i atrioventrikularni defekti srca (41,47). Ultrazvučna procjena fetusa s hidropsom trebala bi biti sustavana i detaljna, s obraćanjem pažnje na svaki organski sustav kako bi se otkrile sve moguće strukturne anomalije, s naglaskom na mozak, srce, pluća, jetru, crijeva, bubrege i kostur fetusa. Nadalje, zbog učestalosti pojave hidropsa u fetusa sa srčanim greškama, dodatno se preporučuje fetalni ehokardiogram (21,38).

2.4.1.4. Fetalni ehokardiogram

Ova pretraga se koristi za procjenu srčane anatomije i funkcije. Budući da su kardiovaskularne anomalije na vrhu mogućih etiologija NIHF-a, fetalni ehokardiogram je neizbježan u procjeni fetusa s hidropsom. Urođene srčane malformacije su česte kod kromosomopatija i nekih genetskih bolesti te ovisno o tipu srčane greške dijagnosticirane ovom pretragom treba usmjeriti diferencijalnu dijagnozu (13).

Tijekom fetalne ehokardiografije se određuju brojni parametri, poput veličine srca, odnosno kardiorakalnog omjera koji normalno iznosi 0,25 do 0,35, veličine svake komore srca, srčanog ritma i frekvencije, pregledavaju se velike krvne žile uključujući donju šuplju venu i jetrene vene te protok kroz umbilikalne vene. Velika pozornost je usmjerena na traženje bilo kakvih anomalija. Ukoliko postoje abnormalnosti u nekom od ovih mjerenja, može se razmišljati o srčanom uzroku ili povezanom fiziološkom problemu (21,48). Dakle, pored identifikacije strukturnih anomalija srca, fetalni ehokardiogram je koristan za otkrivanje kardiomiopatija, aritmija, volumnog preopterećenja, srčanog zatajenja i drugih abnormalnosti koje mogu dovesti do NIHF-a (38).

2.4.1.5. MCA doppler

Za procjenu prisutnosti fetalne anemije u fetusa s NIHF-om je naročito važno učiniti doppler pretragu MCA jer će se brzina protoka krvi kroz arteriju povećati u prisutnosti teške anemije (2). Prilikom ove pretrage je ključno mjerenje vršne sistoličke brzine protoka krvi u MCA, budući da nakon 16. tjedna trudnoće postoji značajna povezanost između koncentracije hemoglobina i vršnog protoka kroz MCA, posebice kada je koncentracija fetalnog hemoglobina izrazito niska (13).

2.4.1.6. Amniocenteza

Ova metoda je invazivnija od prije nabrojanih, ali nudi vrijedne informacije. Amniocentezom dobiven uzorak amnijske tekućine s fetalnim stanicama može poslužiti za uvid u fetalni kariogram, ali i kromosomski microarray (CMA) (2). CMA ima brojne prednosti nad kariotipizacijom i preporuča se kao primarni genetski test. Prvenstveno se ističe njegoa veća razlučivost u odnosu na kariotip te je sposoban otkriti varijante broja kopija, submikroskopska brisanja i umnožavanja (manja od 50 do 100 kb), koja su mnogo manja nego što se vidi kod kariotipa (38).

Uzorak amnijske tekućine može poslužiti i za virusne i bakterijske kulture te lančanu reakciju polimeraze (PCR) za toksoplazmozu i CMV (2,13). Pored ostalog, dostupni su određeni testovi za ispitivanje lizosomskih poremećaja skladištenja na uzgojenim amniocitima ili specifična mjerenja metabolita u supernatantu plodne vode. Budući da te analize zahtjevaju specijalizirani laboratorij za biokemijsku genetiku, njihova klinička dostupnost je ograničena. Međutim, važnost identifikacije poremećaja metabolizma leži u mogućnosti prenatalne dijagnoze u ranijim fazama u budućim trudnoćama (13,38).

2.4.1.7. Uzorkovanje fetalne krvi

U nekim okolnostima je indicirano uzorkovati krv fetusa kordocentezom, odnosno perkutanom aspiracijom krvi pupkovine. Slučajevi kada je to potrebno su primjerice pri rezultatima MCA dopplera koji sugeriraju fetalnu anemiju, pri dokumentiranom fetalnom krvarenju, parvovirus B19 serokonverziji i mikrocitnoj anemiji roditelja rizične etničke pripadnosti (2,13). Osnovne pretrage krvi koje treba razmotriti uključuju kompletnu krvnu sliku s retikulocitima, broj trombocita, direktni Coombsov test, krvnu grupu, albumin, kariotip i protutijela na parvovirus B19 (13).

2.4.2. Postnatalna procjena

Nakon rođenja djeteta treba provesti daljnju dijagnostičku obradu kao proširenje prenatalne evaluacije. Prvi korak bi uvijek trebao biti sveobuhvatan fizički pregled i osnovna laboratorijska obrada koja uključuje nalaze poput kompletne krvne slike, plinova u krvi, konjugiranog i nekonjugiranog bilirubina, serumskog albumina i laktata. Također, početna radiološka procjena treba uključivati rendgen prsnog koša (39). Daljnju laboratorijsku obradu usmjerava etiologija koja čini radnu dijagnozu. Primjerice, ako dijete ima pleuralni izljev, moguće je izvršiti procjenu iz pleuralne

tekućine kako bi se utvrdilo je li izljev transudat ili eksudat te je li riječ o hilotoraksu s predominacijom limfocita (39,49). Mogu se poduzeti i opsežnija genetska ispitivanja, premda je CMA obično prvi na listi (38). Nadalje, ako uzrok ostane nepoznat, a sumnja je velika, može se provesti analiza za lizosomske bolesti nakupljanja. Valja imati na umu kako obrada može biti vrlo opsežna te je uvijek treba provoditi postupno na temelju vjerojatnog uzroka (39).

2.5. LIJEČENJE

Terapijske opcije ovise o uzroku fetalnog hidropsa, gestacijskoj dobi prilikom dijagnoze te dostupnosti antenatalnog i postnatalnog liječenja (2,39). Shodno tome, slučajeve obično možemo podijeliti u nekoliko skupina: na one s jasnim uzrokom u podlozi koji zahtijevaju hitno liječenje ili upućivanje u specijalizirani centar, zatim one sa smrtonosnom prognozom u kojima je jedina realna opcija terminacija trudnoće te one u kojima je etiologija idiopatska i prognoza je nesigurna, ali vjerojatno loša (2). Fetalne terapije uključuju lijekove za srčane aritmije, drenažu prekomjerno nakupljenje tekućine, intrauterine transfuzije za fetalnu anemiju, u nekim indikacijama primjenu kortikosteroida te fetoskopsku lasersku ablaciju u slučaju TTTS-a (13,39). Cilj prenatalnog liječenja hidropsa je izbjeći štetne fetalne događaje i produžiti vrijeme gestacije kako bi omogućili rast fetusa, prvenstveno sazrijevanje pluća (18). Važno je pri svakom koraku savjetovanja majke i liječenja fetusa predvidjeti moguće komplikacije u majke i serijski procjenjivati i njeno stanje, a ne samo stanje fetusa (2,39).

2.5.1. Antiaritmici

Aritmije ulaze u skupinu etiologija NIHF-a koja je lječiva, a pritom se koristi primjena antiaritmika u majke. Prva linija liječenja je digoksin, dok se flekainid često koristi kao alternativna terapija za fetalnu SVT koja uzrokuje hidrops (1,21,50,51). Međutim, loša funkcija posteljice kao i edem posteljice mogu oštetiti transplacentarnu isporuku lijekova. U takvim slučajevima je dobra alternativa izravna intraperitonealna ili intravaskularna fetalna terapija (21,52). Osim navedenih lijekova, kombinacija digoksina i amiodarona se također pokazala uspješnom, makar može doći do zaostajanja intrauterinog rasta fetusa i hipotireoze kao posljedica liječenja amiodaronom (1,52). Još jedna učinkovita terapijska opcija za liječenje fetalne tahikardije jest sotalol (53).

Nakon prelaska aritmije u normalan sinus ritam, potrebno je 4 do 6 tjedana kako bi došlo do potpunog povlačenja hidropsa, koje se zbiva postupno (54). U slučaju kad je pretvorba u normalan srčani ritam odgođena na duže od tjedan dana, veća je vjerojatnost za pogoršanje srčane funkcije i shodno tome i hidropsa (52).

2.5.2. Intrauterine transfuzije

Fetalni hidrops se učinkovito liječi izravnom transfuzijom eritrocita u umbilikalnu venu kada je u podlozi NIFH-a anemija. Obično se s transfuzijom eritrocita nula negativne krvne grupe uparuje i uzorkovanje krvi fetusa (21). Za razliku od prethodno opisane terapije antiaritmicima, povlačenje hidropsa može potrajati i do 12 tjedana nakon uspješne intrauterine transfuzije (55).

Anemija uzrokovana infekcijom humanog parvovirusa B19 može biti uspješno liječena intrauterinom transfuzijom (2). Ne razviju svi zaraženi fetusi anemiju, ali kod onih kod kojih se ona razvije obično je to unutar 8 tjedana od infekcije. Unatoč tome, mnoge preporuke savjetuju promatranje fetusa čak 12 tjedana nakon majčine infekcije parvovirusom koja je dokumentirana tijekom trudnoće (21). Kako koštana srž fetusa dugotrajno oporavlja svoju eritropoetsku funkciju, tijekom liječenja može biti potrebna primjena jedna do tri transfuzije eritrocita. Samo jedna transfuzija obično je dovoljna za liječenje hidropsa fetusa kod slučajeva koji se prezentiraju u trećem trimestru (21).

2.5.3. Dreniranje izljeva

Perzistentni pleuralni izljevi u fetusa koji se jave prije 26. tjedna gestacije su povezani s ograničenjem rasta fetalnih pluća i rezultiraju plućnom hipoplazijom. Iako se intrauterina centeza pleuralnih izljeva fetusa zna izvoditi, vrlo često se unutar dvadeset i četiri sata od zahvata pleuralna tekućina ponovno akumulira što zahtijeva ponavljane centeze (13,21). Doduše, određeni terapijski uspjeh u smanjenju izljeva je postignut pri postavljanju pleuroamniotskih drenova (21). Ponovljene centeze ili umetanje drena su korištene terapijske opcije pri pleuralnom izljevu, ali i ascitesu i leziji duktusa toracikusa (13).

2.5.4. Laserska ablacija placentarnih anastomoza

Terapijske intervencije s varijabilnim uspjehom kod hidropsa uzrokovanog TTTF-om uključuju amnioredukciju polihidramnija i fetalnu transfuziju kod anemičnog blizanca. S druge strane, kao uspješnije liječenje TTTF-a se pokazala indentifikacija

vaskularnih komunikacija unutar posteljice i ablacija abnormalnih shuntova laserom (21,56,57). Za razliku od serijskih amnioredukcija, ciljano zaustavljanje transfuzije između fetusa laserskom ablacijom predstavlja liječenje uzroka, a ne simptoma. Ablacija laserom je minimalno invazivna procedura, obično se čini s lokalnom ili regionalnom anestezijom i perkutanom fetoskopijom učinjenom pod kontinuiranom kontrolom ultrazvuka, kako bi se rizik komplikacija u majke sveo na najmanju moguću razinu (58).

2.6. KOMPLIKACIJE U MAJKE

Neuobičajena komplikacija koju mogu razviti trudnice koje nose fetus s hidropsom je zrcalni sindrom. Ovaj je sindrom dobio taj naziv jer majka razvija edem koji „zrcali“ edem njezinog hidropičnog fetusa, a može predstavljati oblik preeklampsije. Obilježja ovog sindroma su edem u približno 90% slučajeva, hipertenzija u 60% i proteinurija u 40% (59). Incidencija je nejasna budući da predstavlja rijetku i vjerojatno nedovoljno dijagnosticiranu komplikaciju. Glavobolja, poremećaji vida, hemodilucija, anemija, niska razina trombocita, oligurija te povišena razina mokraćne kiseline ili kreatinina predstavljaju dodatne simptome. Simptomi nestaju liječenjem hidropsa ili porodom, pri čemu se u slučaju pogoršanja majčinog stanja porođaj ne odgađa (2,59,60).

Česte opstetričke komplikacije koje se mogu javiti uz NIHF su polihidramniji i prijevremeni porod. Učestalost polihidramnija iznosi 29% te nekad može biti povezan s respiratornim simptomima majke (61). U takvim slučajevima je moguće kratkotrajno uzimanje inhibitora prostaglandina ili amnioredukcija. No, poželjan je oprez jer ti modaliteti liječenja imaju moguće komplikacije poput preuranjenog zatvaranja duktusa arteriosusa, nekrotizirajućeg enterokolitisa i prerane ruptуре plodovih ovoja (2,62). Preuranjen porod se javlja s učestalosti od 66% i iako je ponekad neophodan, u većini slučajeva prognoza je lošija nego u djeteta rođenog u terminu (2,63).

2.7. PROGNOZA

Prognoza NIHF-a ovisi o brojnim čimbenicima. Prvenstveno ovisi o etiologiji koja je u podlozi, ali i o gestacijskoj dobi u trenutku otkrivanja hidropsa i u trenutku poroda, o rezultatu Apgara, opsegu reanimacije nakon porođaja te potrebi za transport novorođenčeta u ustanovu više razine (64).

Isključujući kromosomske abnormalnosti, stopa preživljenja NIHF-a je između 31 i 48%. Naime, većina uzroka slabo reagira na liječenje, a velik udio njih su nespojivim sa životom. Pokazatelji loše prognoze su fetalne anomalije kromosoma, gestacijska dob manja od 24 tjedna prilikom postavljanja dijagnoze i strukturne anomalije, izuzev hiloraksa (13). Kod fetusa s hidropsom uzrokovanim hiloraksom, smrtnost može biti niskih 6%, dok kod udruženih anomalija gotovo dvije trećine fetusa neće preživjeti (2). Suprotno tome, u odabranim slučajevima je liječenje fetusa značajno poboljšalo preživljenje (13). Primjerice, uzroci poput fetalne aritmije ili infekcije parvovirusom koji su liječeni imaju bolju prognozu (2).

Iako liječenje u određenim slučajevima poboljšava preživljenje, moguće su brojne komplikacije istog u pacijenata koji su intrauterino liječeni. Na primjer, postoji mogućnost zaostatka u psihomotornom razvoju nakon intrauterine transfuzije zbog parvovirusne infekcije. Osim toga, fetusi sa SVT-om mogu kasnije u životu razviti Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom (2).

2.8. PREPORUKE

Mnogi hidropični fetusi ne prežive do rođenja no nema dokaza da elektivni prijevremeni porod poboljšava ishod. Porod prije 34. tjedna gestacije predstavlja loš prognostički faktor, te je preporučljiv porod sa 37 ili 38 gestacijskih tjedana (naravno, u nedostatku kliničkog pogoršanja ili druge indikacije za raniju intervenciju poput razvoja zrcalnog sindroma) (2,21,64).

Carski rez može biti indiciran ako se odluka o načinu poroda temelji na nalazima prenatalnog nadzora ili zabrinutosti zbog pogoršanja stanja fetusa, a fetus je potencijalno izlječiv. Prije samog porođaja fetusa treba razmotriti mogućnost torakalne drenaže velikog izljeva, s obzirom na moguću poboljšanu djelotvornost novorođenačke reanimacije. Suprotno tome, ukoliko nije planirano liječenje novorođenčeta nakon rođenja, indiciran je vaginalni porod (2,64).

Porod bi trebao biti u neonatalnoj ustanovi III. razine s odjelom intenzivne njege novorođenčadi gdje je moguće stabilizirati i liječiti kritično bolesnu novorođenčad (2).

3. ZAKLJUČAK

NIHF predstavlja tešku komplikaciju mnogih stanja i bolesti koje se javljaju u novorođenačko doba. Unatoč relativno jednostavnom ultrazvučnom prepoznavanju hidropsa i napretku u dijagnostici kroz godine, postotak fetalnih hidropsa s neotkrivenim uzrokom je i dalje visok. Nadalje, neki od uzroka su podložni prenatalnom liječenju, dok je drugima potrebno intenzivno liječenje po porodu, kao i dugotrajno liječenje zbog kronične bolesti koja je i uzrokovala NIFH. No, usprkos tome morbiditet i mortalitet ostaju visoki. Novije dijagnostičke i terapijske metode su potrebne kako za smanjenje visokog broja idiopatskih slučajeva fetalnog hidropsa, tako i za liječenje za sada neizlječivih pacijenata koji boluju od NIFH-a.

4. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici, dr. sc. Dorotei Ninković, dr. med., na strpljenju, izdvojenom vremenu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Htjela bih od srca zahvaliti svojoj majci Zvezdani na ljubavi, potpori i razumijevanju u svakoj prigodi. Posebno hvala i mojim sekama, Nikolini i Željki, i bratu Goranu na ohrabrivanju, ali i na kritikama.

Veliko hvala Borni na sreći i smijehu.

5. LITERATURA

1. de Haan TR, Oepkes D, Beersma MFC, Walther FJ. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Curr Pediatr Rev.* 2005;1(1):63–72.
2. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):127–39.
3. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops fetalis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 14. lipanj 2021]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
4. Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis fetalis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 14. lipanj 2021]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>
5. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, i sur. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med.* 2019;21(6):1339–44.
6. Holzgreve W. Non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(5):307–8.
7. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Semin Perinatol.* 1995;19(6):437–46.
8. Moïse AA, Gest AL, Weickmann PH, McMicken HW. Reduction in plasma protein does not affect body water content in fetal sheep. *Pediatr Res.* 1991;29(6):623–6.
9. Weiner CP. Umbilical pressure measurement in the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3):817–23.
10. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(3):597–605.
11. Bellini C, Hennekam RCM, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, i sur. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):844–51.

12. Czernik C, Proquitté H, Metze B, Bühner C. Hydrops fetalis – has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):258–63.
13. Désilets V, Audibert F, Wilson R, Audibert F, Brock J-A, Carroll J, i sur. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(10):923–36.
14. Randenberg A. Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. *Neonatal Netw.* 2010;29(5):281–95.
15. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, i sur. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet A.* 2015;167(5):1082–8.
16. Boldt T. Echocardiography as a diagnostic tool in the fetal and neonatal period: impact on short- and long-term outcome [disertacija]. Helsinki: Sveučilište u Helsinkiju, Medicinski fakultet; 2004
17. Knilans TK. Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Semin Perinatol.* 1995;19(6):483–92.
18. Yuan S-M. Cardiac etiologies of hydrops fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2017;221(02):67–72.
19. Schmider A, Henrich W, Dähnert I, Dudenhausen JW. Prenatal therapy of non-immunologic hydrops fetalis caused by severe aortic stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):275–8.
20. Arcasoy MO, Gallagher PG. Hematologic disorders and nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol.* 1995;19(6):502–15.
21. Murphy JH. Nonimmune hydrops fetalis. *Neoreviews.* 2004:13.
22. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(3):485–505.
23. Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res.* 2017;109(5):311–23.

24. O'Malley A, Barry-Kinsella C, Hughes C, Kelehan P, Devaney D, Mooney E, i sur. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(5):414–20.
25. Bawle EV, Black V. Nonimmune hydrops fetalis in Noonan's syndrome. *Am J Dis Child.* 1986;140(8):758-60.
26. Yoda H. Fetal and neonatal circulatory disorders in twin to twin transfusion syndrome (The Secondary Publication). *J Nippon Med Sch.* 2019;86(4):192–200.
27. Vu L, Tsao K, Lee H, Nobuhara K, Farmer D, Harrison M, i sur. Characteristics of congenital cystic adenomatoid malformations associated with nonimmune hydrops and outcome. *J Pediatr Surg.* 2007;42(8):1351–6.
28. Sudrié-Arnaud B, Marguet F, Patrier S, Martinovic J, Louillet F, Broux F, i sur. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: a next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta.* 2018;481:1–8.
29. Sydorak RM, Goldstein R, Hirose S, Tsao K, Farmer DL, Lee H, i sur. Congenital diaphragmatic hernia and hydrops: a lethal association? *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1678–80.
30. Kim CK, Kim SK, Yang YH, Lee MS, Yoon JH, Park CI. A case of recurrent infantile polycystic kidney associated with hydrops fetalis. *Yonsei Med J.* 1989;30(1):95.
31. Shannon SA, Henningsen C. Sacrococcygeal teratoma. *J Diagn Med Sonogr.* 2004;20(5):351–4.
32. Henningsen A-KA, Maroun LL, Havsteen H, Svare J. Massive fetomaternal hemorrhage caused by an intraplacental choriocarcinoma: a case report. *Case Rep Med.* 2010;2010:1–3.
33. Takahashi H, Matsuda H, Mizumoto Y, Furuya K. Intraplacental choriocarcinoma with fetomaternal hemorrhage: a case study and literature review. *J Perinat Med [Internet].* 2008 [citirano 29. lipanj 2021];36(2). Dostupno na: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPM.2008.021/html>

34. Halder A. Nonimmunologic hydrops fetalis associated with true knot of umbilical cord: a necropsy study. *J Turk Ger Gynecol Assoc Artemis*. 2007;8:420–3.
35. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics*. 2007;120(1):84–9.
36. Kessel I, Makhoul IR, Sujov P. Congenital hypothyroidism and nonimmune hydrops fetalis: associated? *Pediatrics*. 1999;103(1):e9–e9.
37. Ergur AR, Tutuncu L, Muhcu M, Yergok YZ. Recurrent idiopathic nonimmune hydrops fetalis: a case report. *Mil Med*. 2006;171(10):995–7.
38. Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2019;39(9):732–50.
39. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune hydrops fetalis. *Clin Perinatol*. 2020;47(1):105–21.
40. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorghiou A, Calvert S, i sur. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn*. 2011;31(2):186–95.
41. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 1997;17(13):1261-8.
42. Shulman LP, Emerson DS, Grevengood C, Felker RE, Gross SJ, Phillips OP, i sur. Clinical course and outcome of fetuses with isolated cystic nuchal lesions and normal karyotypes detected in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(5):1278–81.
43. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(3):216–26.
44. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):321–5.

45. Ghosh A, Tang MH, Lam YH, Fung E, Chan V. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Lancet*. 1994;344(8928):988-9.
46. Lam YH, Ghosh A, Tang MHY, Lee CP, Sin SY. Early ultrasound prediction of pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Prenat Diagn*. 1997;17(4):327-32.
47. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):11-8.
48. Huhta JC. Diagnosis and treatment of foetal heart failure: foetal echocardiography and foetal hydrops. *Cardiol Young*. 2015;25(S2):100-6.
49. White MK, Bhat R, Greenough A. Neonatal chylothoraces: a 10-year experience in a tertiary neonatal referral centre. *Case Rep Pediatr*. 2019;2019:1-4.
50. Smoleniec JS, Martin R, James DK. Intermittent fetal tachycardia and fetal hydrops. *Arch Dis Child*. 1991;66(10 Spec No):1160-1.
51. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(2):158-64.
52. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol*. 2000;96(4):7.
53. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FFT, Ambachtsheer EB, Stoutenbeek P, Visser GHA, *i sur*. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):765-70.
54. Petrikovsky B, Schneider E, Ovadia M. Natural history of hydrops resolution in fetuses with tachyarrhythmias diagnosed and treated in utero. *Fetal Diagn Ther*. 1996;11(4):292-5.

55. Odibo AO, Campbell WA, Feldman D, Ling PY, Leo MV, Borgida AF, i sur. Resolution of human parvovirus B19-induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion. *J Ultrasound Med.* 1998;17(9):547–50.
56. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:55–65.
57. Prefumo F, Jauniaux E. Twin-to-twin-transfusion syndrome: from amniodrainage to laser. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(9):1163–1163.
58. Spruijt MS, Lopriore E, J. Steggerda S, Slaghekke F, Van Klink JMM. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(3):259–67.
59. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, i sur. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):191–203.
60. Gedikbasi A, Oztarhan K, Gunenc Z, Yildirim G, Arslan O, Yildirim D, i sur. Preeclampsia due to fetal non-immune hydrops: mirror syndrome and review of literature. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(3):322–30.
61. McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):578–82.
62. Sandlin AT, Chauhan SP, Magann EF. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume:polyhydramnios. *J Ultrasound Med.* 2013
63. 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.
64. Huang H-R, Tsay P-K, Chiang M-C, Lien R, Chou Y-H. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol.* 2007;24(1):033–8.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28.01.1997. godine u Beogradu, no od malih nogu sam odrastala u gradu Zagrebu gdje sam pohađala i završila osnovnu i srednju školu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2015./2016.. Za vrijeme svog studentskog obrazovanja sam bila demonstrator na katedri za anatomiju. 2019. godine sam postala članica vodstva, a sljedeće godine predsjednica Studentske sekcije za infektologiju, čije aktivnosti služe približavanju infektoloških tema studentima i mladim liječnicima. Sudjelovala sam u organizaciji i provođenju projekta „Volontiraj na Zaraznoj“ tijekom pandemije SARS-CoV-2, u sklopu kojeg sam više mjeseci volontirala na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Tijekom svog obrazovanja sam radila razne studentske poslove, od kojih se najviše ponosim radom u Teatru EXIT gdje sam tri kazališne sezone bila biljeterka i garderobijerka.