

İmmün Olmayan Hidrops Fetalis Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Cases with Nonimmune Hydrops Fetalis

Avidan KIZILELMA YİĞİT¹, Şerife Suna OĞUZ¹, Uğur DİLMEN^{1,2}

¹ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada dört yıl içerisinde hastanemizde doğan bebekler içinde immün olmayan hidrops fetalis tanısı alan olguların özelliklerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif olarak planlanan ve etik kurul onayı alınan çalışmaya Ocak 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde doğan, immün olmayan hidrops fetalis tanısı alan olgular dahil edildi.

Bulgular: Çalışma süresince 39 olgu immün olmayan hidrops fetalis tanısı aldı. Olgulardan 22'si (%56.4) antenatal dönemde tanı almıştı ve bunların 8'inin (%20.5) nedeni prenatal dönemde saptandı. En sık saptanan bulgu tüm hastalarda görülen yaygın cilt ödemi (%100) iken, neonatal asit (%84.6) ikinci sıklıkta saptandı. Neden olarak iki olguda konjenital kalp hastalığı, iki olguda supraventriküler taşikardi, iki olguda konjenital kistik adenomatoid malformasyon, iki olguda şilotoraks, yedi olguda ikizden ikize transfüzyon sendromu, üç olguda anemi saptanırken, beş olgunun dismorfik olduğu, bir olguda kistik higromaya ve bir olguda ise intrauterin perfore mekonyum ileusuna bağlı immün olmayan hidrops fetalis geliştiği düşünüldü. Geri kalan 14 (%35.9) olguda ise neden bulunamadı. Mortalite oranı %76.9 (30/39) olup, 16'sı (%41) ilk 24 saat içinde kaybedildi.

Sonuç: İmmün olmayan hidrops fetalis olgularında mortalite oranı halen çok yüksektir. Çalışmamızda antenatal dönemde en sık rastlanılan bulgular cilt ödemi ve neonatal asitti. Nedenler arasında farklı organ ve sistemlerin hastalıkları yer almaktadır. Bu yüzden tanı için çok sayıda test ve incelemenin kısa sürede yapılması gerekebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: İmmün olmayan hidrops fetalis, Yenidoğan

ABSTRACT

Objective: We evaluated the characteristics of babies with nonimmune hydrops fetalis born at our hospital during a four-year period.

Material and Methods: All newborns with a prenatal or early neonatal diagnosis of nonimmune hydrops fetalis based on clinical history, physical and laboratory examination during the period between January 2008 and December 2011 were evaluated retrospectively.

Results: A total of 39 newborns with hydrops fetalis were included in this study. Twenty two infants (56.4%) were diagnosed in the antenatal period, and the etiological factor was evident in the prenatal period in 8 infants (20.5%). The most common finding was skin edema in all patients (100%), while neonatal ascites (84.6%) was the second most common sign. Findings related with nonimmune hydrops fetalis were as follows: congenital heart disease (2/39), arrhythmia (2/39), congenital cystic adenomatoid malformation (2/39), chylothorax (2/39), cystic hygroma (1/39), twin-to-twin transfusion syndrome (7/39), anemia (3/39), genetic/chromosomal abnormalities (5/39), and perforated intrauterine meconium ileus (1/39). No obvious cause was identified in 35.8% (14/39) of cases and these were classified as idiopathic. The mortality rate was 76.9%, and 16 of them (41%) died within the first 24 hours of life.

Conclusion: The mortality rate is still very high in nonimmune hydrops fetalis. The most common signs were skin edema and neonatal ascites in the antenatal period. Diseases of organs and systems were frequent among the causes of nonimmune hydrops fetalis. Comprehensive diagnostic testing and examinations should therefore be performed as soon as possible.

Key Words: Hydrops fetalis nonimmune, Newborn

GİRİŞ

İmmün olmayan hidrops ve eritroblastozis fetalise sekonder hidrops arasındaki ayırım ilk defa 1943 yılında Potter tarafından, yaygın vücut ödemi olup, hepatosplenomegalisi ve anormal eritropoezisi olmayan bir grup bebekte tanımlanmıştır (1). Mahony ve arkadaşları (2) ise 1944'de immün olmayan hidrops fetalisi (HF) farklı nedenlere bağlı olarak, fetal ekstrasvasküler kompartmanda ve vücut boşluklarında aşırı sıvı birikimi ile karakterize bir durum olarak bildirmişlerdir. Rh-negatif annelere rutin anti D immünglobülin immünizasyonu yapılmadan önceki dönemde HF olguların çoğunluğunda neden Rh alloimmünizasyonuna bağlı eritroblastozis fetalisi iken, günümüzde bu olguların yaklaşık %90'ı immün olmayan nedenlere bağlıdır (3,4). İnsidans 1500 ile 3750 doğumda bir olgu olarak bildirilmiştir (5,6). İmmün olmayan HF fetusta yüksek mortalite ve morbidite ile seyredir. Perinatal mortalite oranı %98'e kadar ulaşabilmektedir (7).

Bu çalışmada dört yıl içerisinde hastanemizde doğan bebekler içinde immün olmayan HF tanısı alan olguların özelliklerini değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya hastanemizde Ocak 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında doğan, immün olmayan HF tanısı alan (yaygın cilt ödemi (cilt kalınlığı >5 mm) ve en az bir boşlukta (periton, plevra, perikard) sıvı toplanması veya cilt ödemi olmadan en az 2 boşlukta sıvı toplanması tablosu olan) olgular dahil edildi. Etiyolojiyi aydınlatmak için maternal öykü ve akrabalık sorgulandı. Fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Ön tanıya göre olgulara ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile kardiyolojik; periferik yayma, retikülosit sayımı, hemoglobin elektroforezi ile hematolojik; direkt grafi ve ultrasonografik değerlendirmeler ile yapısal anomaliler; kromozom analizi ile genetik; TORCH ve parvovirus serolojisi ile enfeksiyöz; idrar, kan aminoasitleri ve Tandem mass ile metabolik hastalık taramaları yapıldı. Kaybedilen hastalara aile onamı alınarak otopsi uygulandı.

BULGULAR

Çalışma süresince, hastanemizde 73.323 canlı doğum gerçekleşti ve 15.120 bebek çeşitli nedenler ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatırılarak izlendi. Bunlar arasında 39 olgu immün olmayan HF tanısı aldı. Bu olgulardan 22'si (%56.4) antenatal dönemde tanı aldı ve bunların 8'inin (%20.5) nedeni prenatal dönemde saptandı. Antenatal izlemde 10 hastada polihidroamniyos, iki hastada oligohidroamniyos öyküsü mevcuttu. Olguların 9'u (%23) vajinal yol, 30'u (%77) sezaryen ile doğmuş olup, kız/erkek dağılımı 20/19, ortalama gebelik haftası 32.77±3.63 hafta, ortalama vücut ağırlıkları

2337.5±779 g olarak bulundu. Tüm hastalarda yaygın cilt ödemi tespit edildi. Hastaların 21'inde (%53.8) asit, 6'sında (%15.4) plevral effüzyon, 9'unda (%23) asit ve plevral effüzyon, üçünde (%7.7) ise asit, plevral ve perikardiyal effüzyon saptandı. Mortalite oranı %76.9 (30/39) olup, 16'sı (%41) ilk 24 saat içinde kaybedildi. Etiyolojilerine yönelik değerlendirmede, iki olguda konjenital kalp hastalığı, iki olguda fetal aritmi (supraventriküler taşikardi), iki olguda konjenital kistik adenomatoid malformasyon, iki olguda şilotoraks, yedi olguda ikizden ikize transfüzyon sendromu, üç olguda anemi saptanırken, beş olgunun dismorfik olduğu, bir olguda kistik higroma, bir olguda ise intrauterin perfore mekonyum ileusuna bağlı immün olmayan HF geliştiği düşünüldü. Geri kalan 14 (%35.9) olguda ise neden bulunamadı. Yedi olgu otopsi ile değerlendirildi. İmmün olmayan HF tanısı alan hastaların demografik özellikleri Tablo I'de, klinik ve etiyolojik özellikleri Tablo II'de özetlenmiştir. İmmün olmayan HF etiyojisi belirlenmiş olguların mortalite oranı %76, etiyojisi saptanamamış olgularda mortalite oranı %78.6 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

İmmün olmayan HF yaygın cilt ödemi (cilt kalınlığı >5 mm) ve en az bir boşlukta (periton, plevra, perikard) sıvı toplanması veya cilt ödemi olmadan en az 2 boşlukta sıvı toplanması olarak tanımlanır (4).

HF tanısı alan olgularda etiyojinin yaklaşık %77'sinin antenatal çalışmalarla tespit edilebildiği, ancak bu sonuçların tartışmalı olduğu bildirilmektedir (8). Olgularımızdan 22'sinin (%56.4) antenatal HF tanısı mevcuttur, ancak sadece 8'inin (8/39; %20.5) etiyojisi antenatal dönemde saptanmıştır. Olguların hastanemize sevk edilme zamanı ile doğumları arasındaki sürenin kısa olması antenatal dönemde tanı oranının düşürmektedir.

Karıda asit, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, yaygın vücut ödemi, plasental ödem ve polihidramniyos en sık görülen ultrasonografi bulgularıdır (9,10). Bir çalışmada sıklık sırasına göre karında asit (%85), skalp ödemi (%60), plasenta kalınlaşması (%55), genel vücut ödemi (%50), polihidramniyos (%48), plevral effüzyon (%33), perikardiyal effüzyon (%22) oranında bildirilmiştir (2). Olgu serimizde en sık saptanan bulgu tüm hastalarda görülen yaygın cilt ödemi (%100) iken, neonatal asit (%84.6) ikinci sıklıkta saptandı. Bu oranlar, literatürde bildirilen oranlar ile uyumludur.

HF patofizyolojisi çeşitli koşullarla ilişkilendirilmekle birlikte, halen tam olarak bilinmemektedir (11). HF oluşumundan sorumlu altta yatan mekanizmaları anlamak için Starling yasalarını bilmek gereklidir. İntravasküler ve interstisyel sıvı kompartmanları arasındaki denge, kapiller hidrostatik basınç, serum kolloid onkotik basıncı, interstisyel hidrostatik basınç veya doku turgor basıncı ve lenfatik akımla ilişkili interstisyel ozmotik basınç ile sağlanır. Farklı durumlar ödemle sonuçlanan venöz dönüş hızının kardiyak debiden daha az olduğu, artmış santral venöz

Tablo I: İmmün olmayan hidrops fetalis tanısı alan hastaların demografik özellikleri.

Hasta no	Cinsiyet	Gebelik haftası (hf)	Doğum şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Maternal öyküde özellik	Prenatal tanı
1	Kız	40	cs	3350	-	yok
2	Erkek	35	cs	3550	-	var
3	Erkek	34	cs	2610	-	var
4	Kız	40	ny	2800	Oligohidroamniyos	yok
5	Erkek	30	cs	1060	-	var
6	Kız	34	ny	2700	Polihidroamniyos	var
7	Kız	32	cs	2100	Polihidroamniyos	var
8	Kız	32	cs	2120	Polihidroamniyos	yok
9	Kız	35	cs	2590	Polihidroamniyos	yok
10	Kız	31	cs	2460	-	yok
11	Kız	33	ny	1760	-	yok
12	Erkek	38	cs	2170	-	yok
13	Erkek	31	cs	1910	-	var
14	Erkek	26	cs	1730	-	var
15	Kız	34	ny	2620	-	yok
16	Erkek	29	cs	1100	Polihidroamniyos	var
17	Kız	36	cs	2380	-	var
18	Erkek	35	cs	3059	Polihidroamniyos	yok
19	Erkek	36	cs	3060	-	var
20	Kız	37	ny	2630	-	var
21	Kız	27	ny	900	Polihidroamniyos	yok
22	Erkek	30	cs	1320	-	yok
23	Erkek	32	cs	2375	Polihidroamniyos	yok
24	Erkek	32	ny	1920	-	var
25	Erkek	34	cs	3580	Polihidroamniyos	var
26	Erkek	30	cs	2450	-	var
27	Erkek	33	cs	2500	Anhidroamniyos	var
28	Erkek	27	cs	1610	-	yok
29	Erkek	24	ny	930	-	var
30	Erkek	38	cs	4030	-	var
31	Kız	33	cs	2660	-	var
32	Kız	37	cs	3860	-	yok
33	Kız	31	cs	1530	Hipotiroidi	var
34	Kız	32	cs	2100	-	yok
35	Erkek	30	cs	1800	-	yok
36	Kız	29	ny	1850	-	var
37	Kız	33	cs	3180	-	var
38	Kız	34	cs	2260	Polihidroamniyos	var
39	Kız	34	cs	2550	-	yok

ny: normal vajinal yol ile doğum, **cs:** sezaryen ile doğum

basınca, yüksek debili kalp yetmezliğine neden olan anemiye, lenfatik akımda azalmaya ve kapiller kaçığa sebep olarak bu dengeyi bozarlar (1,12). İmmün olmayan HF etiyojisine yönelik yapılan bir metaanalizde, 51 çalışma değerlendirilmeye alınmış

ve 6361 hasta sınıflandırılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar (%21.7) en sık neden iken, kromozomal hastalıklar (%13.4), hematolojik hastalıklar (%10.4), enfeksiyonlar (%6), lenfatik displazi (%5.7), sendromlar (%4.4), metabolik hastalıklar

(%1.1), idiyopatik nedenler (%17.8) oranında sorumlu olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda en sık saptadığımız neden ikizden ikize transfüzyon sendromu olup, tüm olguların %17.9'unu (7/39) oluşturmaktadır. Burada donör ve alıcı ikiz eşi arasında

kan akımındaki dengesizlik suçlanmaktadır. Çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen patofizyolojisi net olarak açıklanamamıştır (13,14). Diğer nedenler anemi, konjenital kalp hastalığı, fetal aritmi, konjenital kistik adenomatoid malformasyon, şilotoraks,

Tablo II: İmmün olmayan hidrops fetalis tanısı alan hastaların klinik ve etiyolojik özellikleri.

Hasta no	Ödem tipi	Etiyoloji	Sonuç
1	Cilt, asit, plevra, perikard	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
2	Cilt, asit	Anemi	Sağ
3	Cilt, asit	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
4	Cilt, asit	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
5	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
6	Cilt, asit, plevra	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
7	Cilt, plevra	Dismorfik	Eksitus
8	Cilt, asit	Dismorfik	Eksitus
9	Cilt, asit, plevra, perikard	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
10	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
11	Cilt, asit, plevra	Bulunamadı	Eksitus
12	Cilt, asit	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
13	Cilt, asit, plevra	Dismorfik	Eksitus (≤ 24 saat)
14	Cilt, asit	Kistik adenomatoid malformasyon	Eksitus (≤ 24 saat)
15	Cilt, plevra	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
16	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
17	Cilt, asit, plevra	Bulunamadı	Sağ
18	Cilt, asit, plevra	Bulunamadı	Eksitus (≤ 24 saat)
19	Cilt, plevra	Bulunamadı	Eksitus
20	Cilt, plevra	Konjenital kalp hastalığı	Eksitus (≤ 24 saat)
21	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
22	Cilt, asit, plevra	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
23	Cilt, asit	İntrauterin perfore mekonyum ileusu	Eksitus
24	Cilt, asit	Konjenital kalp hastalığı	Sağ
25	Cilt, asit, plevra	Kistik adenomatoid malformasyon	Eksitus (≤ 24 saat)
26	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
27	Cilt, asit	Bulunamadı	Sağ
28	Cilt, asit	İkizden ikize transfüzyon sendromu	Eksitus
29	Cilt, asit	Kistik higroma	Eksitus
30	Cilt, asit	Supraventriküler taşikardi	Sağ
31	Cilt, asit, plevra, perikard	Bulunamadı	Sağ
32	Cilt, asit	Supraventriküler taşikardi	Sağ
33	Cilt, asit	Dismorfik	Eksitus (≤ 24 saat)
34	Cilt, asit, plevra	Dismorfik	Eksitus (≤ 24 saat)
35	Cilt, asit	Anemi	Eksitus (≤ 24 saat)
36	Cilt, asit	Anemi	Eksitus (≤ 24 saat)
37	Cilt, asit, plevra	Bulunamadı	Eksitus
38	Cilt, plevra	Şilotoraks	Sağ
39	Cilt, plevra	Şilotoraks	Sağ

kistik higroma, intrauterin perforate mekonyum ileusu olarak sıralanmaktadır. Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız hastalardan 14'ünde (%35.9) neden bulunamamıştır.

Ülkemizde akraba evliliği oranı %24.1 olarak rapor edilmiştir (15). Dolayısıyla otozomal resesif genetik hastalıkların ortaya çıkma riski yüksektir. Bu olgu serisinin kısıtlılıkları otozomal resesif olarak geçen kalıtsal nörometabolik hastalıklar ve depo hastalıkları açısından olgularımızı teknik yetersizlik nedeni ile değerlendiremememizdi. Otopsi sayımızın azlığı ve spesifik plasenta patolojisinin çalışılmaması diğer karşılaştığımız önemli tanısal sorunlardır.

İmmün olmayan HF fetusta yüksek mortalite ve morbidite ile seyreder. Perinatal mortalite %50-90 arasında seyretmektedir (1). Bu olgu serisinde de mortalite %76.9 olarak tespit edildi. Sağ kalımın en güçlü belirleyicisi olarak hidrops nedeni ve hastanın doğumdaki gestasyonel haftasının olduğu bildirilmektedir (7). Parvovirus enfeksiyonu, supraventriküler taşikardi (SVT) ve şilotoraks tanısı alan olguların sağ kalım oranının yüksek olduğu rapor edilmektedir (16). Olgu serimizdeki SVT tanısı alan (2/39) ve şilotoraks tanısı alan (2/39) hastalar şifa ile taburcu oldular.

SONUÇ

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, immün olmayan HF'e bağlı perinatal mortalite halen çok yüksektir. Çalışmamızda antenatal dönemde en sık rastlanılan bulgular cilt ödemi ve neonatal asitti. Olguların antenatal dönemde erken tanımlanması ve perinatoloji merkezlerine sevk edilmesi gerekmektedir. Nedenler arasında farklı organ ve sistemlerin hastalıkları yer almaktadır. Bu yüzden tanı için çok sayıda test ve incelemenin kısa sürede yapılması gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lorch SA, Mollen TJ. Nonimmune hydrops. In: Christine A. Gleason, Sherin U. Devaskar Eds. Avery's Disease of the Newborn. 9th ed. 2012;81-7.
2. Mahony BS, Filly RA, Callen PW, Chinn DH, Golbus MS. Severe nonimmune hydrops fetalis: Sonographic evaluation. Radiology 1984;151:757-61.
3. Branch DW. Immunologic disease and fetal death. Clin Obstet Gynecol 1987;30:295-311.
4. Bellini C, Fulcheri E, Rutigliani M, Calevo MG, Boccardo F, Campisi, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: A systematic review. Am J Med Genet A 2009;149A:844-51.
5. Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: Antenatal diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 1984;148:563-65.
6. Hutchison AA, Drew JH, Yu VY, Williams ML, Fortune DW, Beischer NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: A review of 61 cases. Obstet Gynecol 1982;59:347-52.
7. 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;80:726-30.
8. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Hornfray T, Papageorgiou A, Calvert S, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: What do we tell the parents? Prenat Diagn 2011;31:186-95.
9. Jones D. Nonimmune fetal hydrops: Diagnosis and management. Semin Perinatol 1995;19:447-61.
10. Bullard K, Harrison M. Before the horse is out of the barn: Fetal surgery for hydrops. Semin Perinatol 1995;19:462-73.
11. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. Clin Perinatol 2000;27:1007-31.
12. Bellini C, Boccardo F, Bonioli E, Campisi C. Lymphodynamics in the fetus and newborn. Lymphology 2006;39:110-17.
13. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. Prenat Diagn 2005;25:777-85.
14. Van Den Wijngaard JP, Ross MG, Van Gement MJ. Twin-twin transfusion syndrome modeling. Ann N Y Acad Sci 2007;1101:215-34.
15. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Raporu, Ankara, 2010
16. Heinonen S, Rynnänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:15-8.