

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210789

Hydrops foetalis

Agnete Runge Jepsen¹, Kristine Hamran², Per Albertsen¹, Hanne Brix Westergaard², Vibike Gjørup³, Morten Breindahl⁴ & Bo Møhlholm Hansen¹

1) Børne- og Ungeafdelingen, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 2) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 3) Føtal Medicin, Aarhus Universitetshospital, 4) Afdeling for Intensiv behandling af nyfødte og mindre børn, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V10210789

HOVEDBUDSKABER

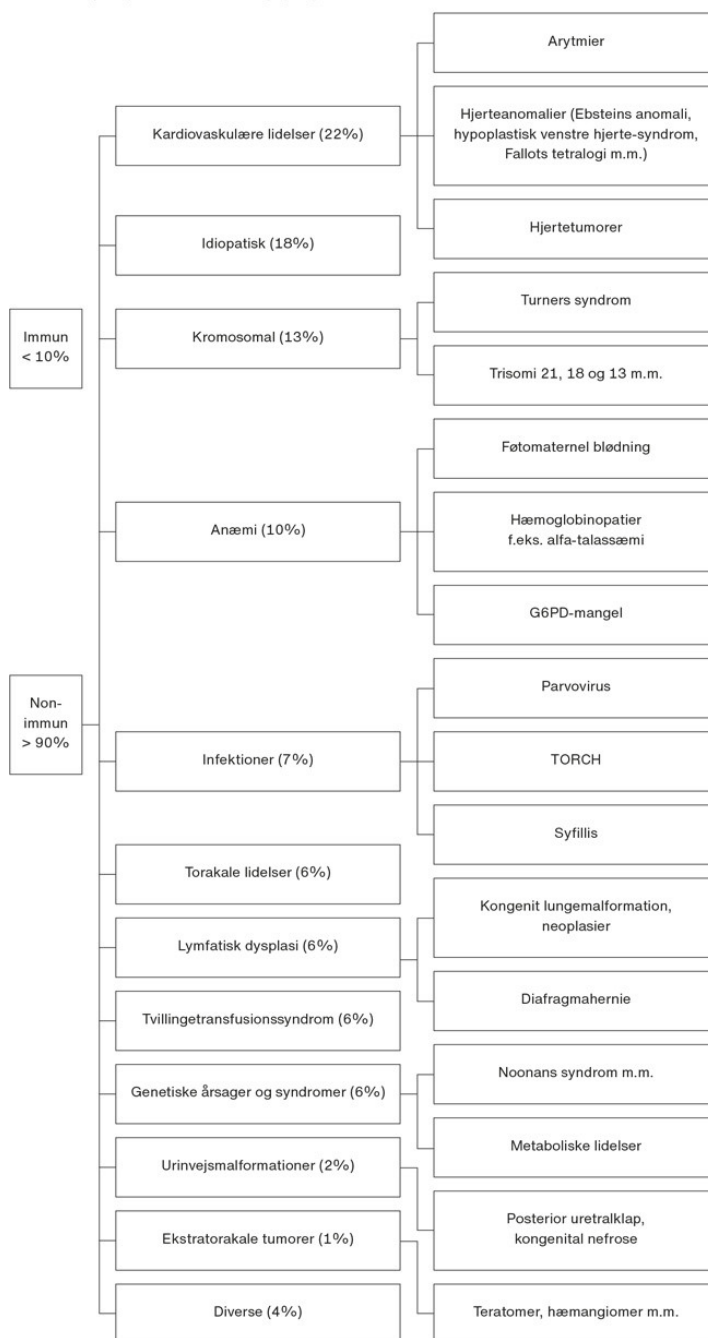
- Hydrops foetalis er en potentielt livstruende tilstand.
- Genetisk exomsekventering giver i dag langt større mulighed for at afdække bagvedliggende årsager.
- Behandlingen afhænger af ætiologien, men er umiddelbart efter fødslen primært symptomatisk og ofte med behov for intensiv terapi.

Hydrops foetalis (HF) er kendetegnet ved væskeophobning i mindst to kaviteter. Patofysiologisk opstår der en ubalance i væsketransporten mellem karbanen, interstitialrummet samt lymfesystemet, der resulterer i væskeophobning. HF er således et symptom på en underliggende tilstand, hvor der synes at være tre centrale mekanismer: øget centralt venetryk, reduceret lymfedrænage og lavt plasmaosmotisk tryk [1].

Hvilke mekanismer, der dominerer i udviklingen af HF, afhænger af ætiologien til tilstanden.

Ætiologisk inddeles HF traditionelt i immun (IHF) og nonimmun HF (NIHF), hvilket er grundlaget for struktureringen af denne artikel (**Figur 1**). IHF skyldes maternal erythrocytalloimmunisering, som medfører hæmolytisk anæmi hos fosteret pga. transplacentært overførte maternelle antistoffer rettet mod føtale erythrocytantigener (oftest rhesus (Rh)-immunisering). Fosteret bliver anæmisk og kan udvikle kardiell inkompensation og derved ledsagende IHF. Forekomsten af IHF er faldet betragteligt i Danmark som følge af, at man i 1969 indførte Rh-profylakse samt systematisk screening af Rh-negative gravide. NIHF udgør nu over 90% af tilfældene med HF [5], og en alternativ inddeling i anæmisk og nonanæmisk HF er foreslået, da den synes mere anvendelig i den ætiologiske udredning [6].

FIGUR 1 Hydrops foetalis, ætiologi [1-4].



G6PD = glukose-6-fosfat-dehydrogenase; TORCH = toksoplasmose, rubella, cytomegalovirus, herpes.

NIHF blev beskrevet for første gang i 1943 [7]. Det ætiologiske spektrum til NIHF afhænger af diagnostidspunktet, eftersom de kromosomale, syndromale og malformationsbetingede forandringer, som medfører HF og erkendes tidligt i graviditeten, ofte har en dårlig prognose med intrauterin død eller terminering til følge, mens f.eks. inkompenstation som følge af hjertearytmi hyppigst ses senere i graviditeten. Figur 1 er baseret på et systematisk review [1], som omfatter både fostre og nyfødte. I de senere år har udviklingen inden for de udvidede genetiske analyser medført, at der identificeres et hastigt stigende antal monogenetiske forandringer, der er stærkt associeret til HF (disse er ikke medtaget i figuren).

Prævalensen af NIHF er i intervallet 1/3.000-1/4.000 fødsler på verdensplan [2, 8, 9] svarende til 15-20 fødsler om

året i Danmark. Den rapporterede incidens af NIHF er imidlertid i ultralydcentre i USA og Storbritannien fundet at være 1/161-1/190 graviditeter [5, 10]. Diskrepansen mellem incidenser ved graviditeter vs. fødsler kan formentlig forklares af intrauterin fosterdød eller afbrydelse af graviditeten, samt at kvinderne kan være henvist til en ultralydundersøgelse pga. HF-betingede graviditetskomplikationer.

Prognosen for HF afhænger af ætiologi, behandlingsrespons, gestationsalder ved diagnosetidspunktet samt gestationsalder ved fødslen. Jo tidligere et barn udvikler HF, desto dårligere er prognosen [3, 11]. På verdensplan er NIHF associeret med en mortalitetsrate på 35-73% [2, 12, 13].

KLINISK PRÆSENTATION

Maternelt

I Danmark tilbydes føtal ultralydscreening i første og andet trimester, så i tilfælde af tidlig HF eller ved senere ledsagende graviditetskomplikationer, erkendes det prænatalt. Da tilstanden også kan opstå sent i graviditeten, fødes der også i Danmark børn med uerkendt HF. Håndteringen af HF intrauterint afhænger af, hvornår i graviditeten diagnosen stilles, ætiologi samt behandlingsmuligheder. Når diagnosen er stillet, er den efterfølgende håndtering oftest subakut med henblik på at belyse prognose samt eventuelle terapeutiske muligheder inklusive eventuelt valg af terminering eller forløsning.

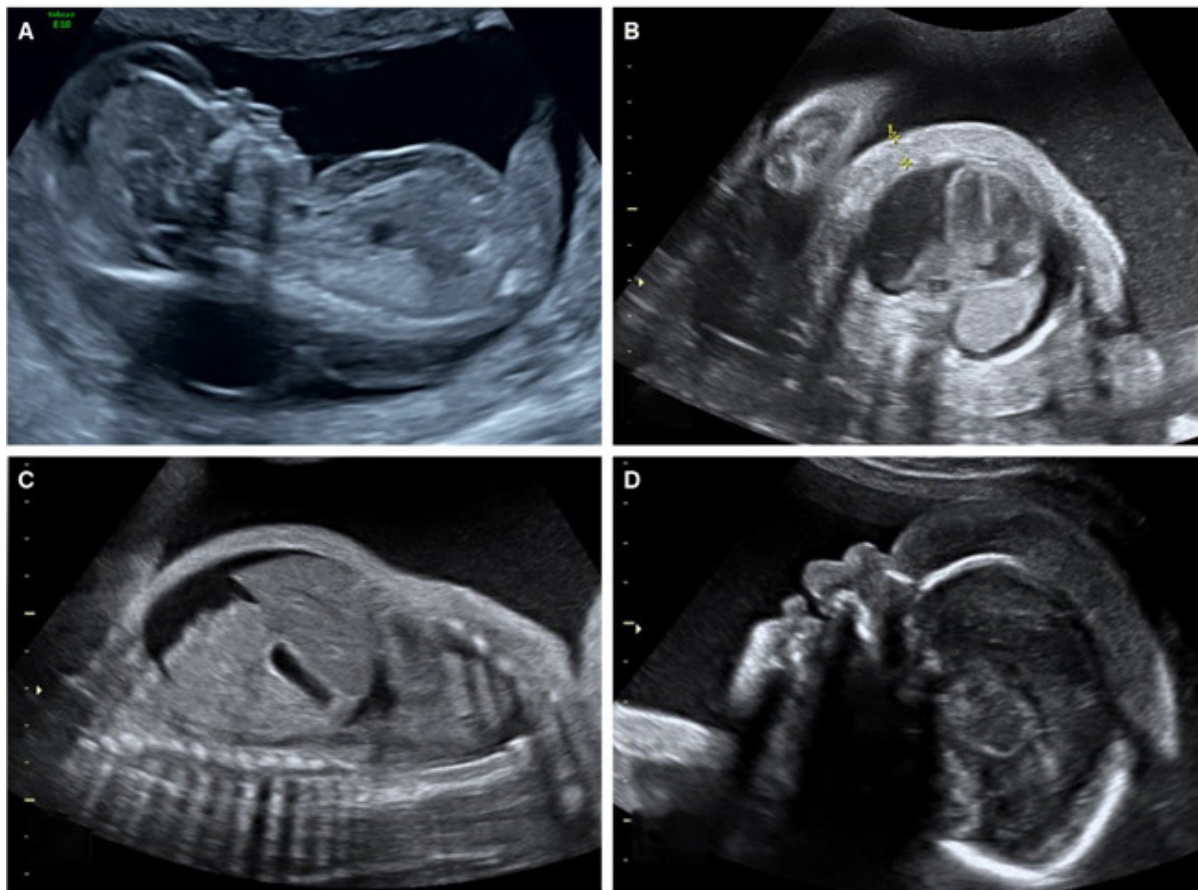
HF kan være asymptomatisk for den gravide, men typiske symptomer på HF kan være mindre liv, øget symfysefundusmål som følge af polyhydramnios eller en præeklampsilignende tilstand (mirror syndrome) [3].

Mirror syndrome defineres som udvikling af maternelt ødem hos en gravid med et hydropt foster. Fostrets og placentas tilstand bliver »spejlet« i moderen, som udvikler hurtig vægtøgning og perifere ødemer [14]. Derudover kan der forekomme hovedpine, højt blodtryk, proteinuri, oligouri, mild anæmi, hæmodilution, lungeødem samt forhøjede koncentrationer af urat, kreatinin og leverenzymmer [15]. Forløbet og symptomerne kan minde om præeklampsi, men i modsætning til præeklampsi er hæmatokriten lav, og der ses polyhydramnios [16].

Føtalt

HF diagnosticeres med ultralydskanning ved fund af to eller flere væskefyldte kaviteter (ascites, pleuraekssudat, perikardieekssudat og/eller hudødem) (Figur 2). Ascites ses i tidligt stadie som en væskebræmme i den abdominale kavitet, og ved tiltagende hydropt vil tarmene fremstå som et lille, samlet konglomerat i et stort væskefyldt abdomen [17]. Pleuraekssudat ses som en væskebræmme i thorax omkring lungerne. Ved tiltagende pleuraekssudat komprimeres lungerne, og persisterende pleuraekssudat kan derfor medføre kompromitteret lungeudvikling og pulmonal hypoplasi [18]. Perikardievæske ses normalt som en fysiologisk lille væskebræmme omkring hjertet, men ved en væskebræmme på mere end 2 mm tyder det ofte på perikardieekssudat med en patofysiologisk ætiologi [17, 19]. Hudødem er et sent tegn på HF og ses som en subkutan vævstykkelse på 5-6 mm især på thorax eller på skalpen og bør ikke forveksles med subkutan fedt [17].

FIGUR 2 Hydrops foetalis – billeder fra klinikken. A. Generaliseret hudødem. B. Pleuraekssudat. C. Ascites. D. Caput med hudødem.



HF er ofte associeret med polyhydramnios og fortykket placenta. Polyhydramnios defineres som fostervandsmængde (amniotic fluid index (AFI)) ≥ 25 cm [20] eller en enkelt lomme (deepest vertical pocket (DVP)) > 8 cm. Fund af placentafor tykkelse på ≥ 4 cm i andet trimester og ≥ 6 cm i tredje trimester bør føre til yderligere udredning [17].

PRÆNATAL UDREDNING AF DET HYDROPE FOSTER

Ultralydskanning

Der foretages systematisk ultralydskanning ved en føtalmediciner med beskrivelse af graden af hydrops samt væskens mængde og placering (Figur 3). Der laves en grundig gennemskanning for strukturelle anomalier inklusive hjerteanomalier og/eller placental misdannelser. Hjerterefrekvensen vurderes for at udelukke eksempelvis supraventrikulær takykardi. Fosterets kredsløbsbelastning som følge af HF og eventuel anæmi grad undersøges ved Dopplerundersøgelser i a. umbilicalis og a. cerebri media (MCA) inklusive MCA-PSV (peak systolic velocity) samt det venøse flow i ductus venosus og v. umbilicalis. Fostervandsmængden måles ved AFI eller DVP med henblik på eventuel tilstedeværelse af polyhydramnios [20].

FIGUR 3 Udredning ved hydrops foetalis.



AFI = amniotic fluid index; Hb(F) = fosterhæmoglobin; IHF = immun hydrops foetalis; MCA = a. cerebri media; NIHF = nonimmun hydrops foetalis; PSV = peak systolic velocity; TORCH = toksoplasmose, rubella, cytomegalovirus, herpes.

Ved tegn på anæmi (påvirket PSV) udredes den gravide for blodtypeantistoffer (RhD, RhCE, Kell og ABO) for at belyse, om der er tale om IHF eller NIHF, og der tages prøver for TORCH-serologiantistoffer (toksoplasmose, rubella, cytomegalovirus, herpes), parvovirus B19 og eventuelt syfilis [21]. Desuden kan man undersøge for føtomaternel blødning ved med flowcytometri at undersøge mængden af fosterhæmoglobin i moderens blod [22]. I relevante tilfælde kan hæmoglobintype undersøges for at udelukke uerkendte hæmoglobinopatier. I fald der laves prænatal diagnostik med amniocentese, kan fostervandet undersøges for infektiøs årsag til anæmi ved PCR-undersøgelse for TORCH og parvovirus B19-DNA.

Invasiv diagnostik/genetik

Den gravide med et foster med HF tilbydes genetisk udredning ved invasiv diagnostik. Standardkromosomundersøgelsen er i dag chromosomal microarray (CMA) [23]. Ved normal CMA tilbydes yderligere genetisk udredning med whole exome sequencing og/eller whole genome sequencing. Med de nye muligheder for genetisk sekventering kan man afdække adskillige syndromale årsager til NIHF i langt højere grad end tidligere [24, 25]. I et nyt studie fandt man 131 gener, som er stærkt associeret med NIHF [26]. Studiet demonstrerer den hurtige udvikling inden for den genetiske udredning af NIHF og understreger betydningen af et tæt samarbejde med føtalmedicinsk afdeling og klinisk genetisk afdeling. Den forbedrede genetiske diagnostik har stor betydning for informationen til de kommende forældre og håndteringen af den aktuelle graviditet, men også for rådgivning og udredning ved eventuelle fremtidige graviditeter. Kendskab til en genetisk ætiologi og derved barnets prognose kan skabe grundlag for en bedre beslutning om behandlingsniveau, når barnet fødes, eller i særlige tilfælde en eventuel beslutning om at afbryde graviditeten.

INTRAUTERINE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Immun hydrops foetalis

Ved føtal anæmi pga. immunisering kan der gives intrauterine blodtransfusioner (IUT). Behandlingen foregår udelukkende på Rigshospitalet og er mulig fra graviditetsuge 17. Man giver sjældent IUT efter graviditetsuge 34, da man her ofte vil vælge at forløse pga. risiko for komplikationer ved IUT. I graviditeten monitoreres graden af anæmi hos fosteret med serielle MCA-PSV-målinger. IUT skal oftest gentages med ca. 14 dages interval indtil forløsning. Generelt er der god prognose ved IUT med en overlevelse på over 90% [27].

Nonimmun hydrops foetalis

Behandlingsmulighederne afhænger af ætiologien og skal foregå på en højtspecialiseret afdeling.

Kardielt

Kardiel inkompensation, som man f.eks kan se ved takyarytmier, kan være årsag til NIHF. Hvis takyarytmien diagnosticeres, kan den oftest behandles i graviditeten. Behandling og monitorering foregår på højtspecialiseret afdeling og oftest ved maternel transplacentær medicinsk behandling, hvor den indgivne medicin går via placenta til fosteret.

Ved supraventrikulær takykardi eller atrieflagren behandles som regel med flecainid, digoxin eller amiodaron. Man monitorerer den gravide under indlæggelse pga. risiko for bivirkninger og justerer dosis for at opnå føtal konvertering til sinusrytme [28]. Flecainid og digoxin er kasuistisk beskrevet at kunne injiceres transperitonealt i fosteret i særlig behandlingsresistente tilfælde [29].

Anæmi

Infektion med parvovirus B19 medfører føtal anæmi, fordi virus påvirker erythropoiesen i fosterets knoglemarv. Nogle fostre udvikler trombocytopeni [30] og i sjældne tilfælde myokarditis. Kvinderne kontrolleres over tre måneder fra serologisk konvertering med MCA-PSV-målinger hver 14. dag, og ved tegn på anæmi kan de behandles med IUT. Da infektionen er selvlimiterende, er det oftest kun nødvendigt at give IUT en enkelt gang.

Ved anæmi pga. føtomaternel blødning vil en individuel vurdering af fosterets tilstand, blødningsårsagen, blødningshastigheden af anæmiudviklingen og gestationsalderen være afgørende for, om man vil tilbyde IUT eller forløsning. Disse cases konfereres altid med det føtalmedicinske center på Rigshospitalet, hvor IUT udføres.

HF kan også ses ved twin-to-twin-transfusionssyndrom eller twin anaemia polycythaemia sequence. Her kan det blive nødvendigt at lave laserablation af karanastomoser i placenta eller foretage fosterreduktion, idet syndromet ellers ofte progredierer og medfører stor risiko for intrauterin fosterdød eller skade af et eller begge fostre.

EFTER FØDSLEN

HF erkendes oftest inden fødslen, og den prænatale udredning er væsentlig for at tilrettelægge behandlingen af det nyfødte barn. Der kan være behov for neonatologisk intensiv behandling, og man tilstræber overflytning af den gravide til fødsel på en højtspecialiseret obstetrisk afdeling med tilhørende højtspecialiseret neonatalafdeling. Den initiale behandling er ofte symptomatisk og afhænger af den tilgrundsiggende årsag til HF. Hvis HF ikke er erkendt før fødsel, bør barnet behandles på fødestuen efter sædvanlige retningslinjer. Sideløbende med den symptomatiske behandling skal ætiologien afdækkes, og fænotypiske træk på dysmorfologi eller dyskromosomali kan være vejledende. Ved genetisk udredning er tæt kontakt til klinisk genetisk afdeling afgørende, da barnets fænotype og den hastige udvikling på dette område er enorm, jf. mulighed for forskellige diagnostiske genpaneler, genom-/exomsekventering m.m.

Korrespondance *Agnete Runge Jepsen*. E-mail: agnete.runge.jepsen@regionh.dk

Antaget 23. august 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 24. oktober 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210789

SUMMARY

Hydrops fetalis

Agnete Runge Jepsen, Kristine Hamran, Per Albertsen, Hanne Brix Westergaard, Vibike Gjørup, Morten Breindahl & Bo Mølholm Hansen

Ugeskr Læger 2022;184:V10210789

Congenital hydrops fetalis describes an abnormal accumulation of fluid in two or more compartments in a fetus. The disease is categorized based on the aetiology: immune- and non-immune hydrops fetalis. Today, the non-immune form is the most common. Once born, the child is initially handled symptomatically and will often need intensive care and treatment. Even though approximately one in five cases is still idiopathic, genetic diagnostic tools have become increasingly important in the diagnostic process. The prognosis depends on the aetiology and the gestational age when diagnosed and at birth, as argued in this review.

REFERENCER

1. Bellini C, Hennekam RCM, Fulcheri E et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):844-51.
2. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ et al. Epidemiology of live born infants with nonimmune hydrops fetalis - insights from a population-based dataset. *J Pediatr*. 2017;187:182-188.e3.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline : nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):127-39.
4. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM et al. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021;23(1):3-12.
5. Sohan K, Carroll SG, de La Fuente S et al. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(8):726-30.
6. de Haan T, Oepkes D, Beersma M, Walther F. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Cur Pediatr Rev*. 2005;1(1):63-72.
7. Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1943;46(1):130-4.
8. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
9. Hutchison AA, Drew JH, Yu VY et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. *Obstet Gynecol*. 1982;59(3):347-52.
10. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(2):256-9.
11. Chainarong N, Muangpaisarn W, Suwanrath C. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis and intrauterine treatment. *J Perinatol*. 2021;41(10):2544-2548.
12. Ismail KMK, Martin WL, Ghosh S et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(3):175-81.
13. Trainor B, Tubman R. The emerging pattern of hydrops fetalis - incidence, aetiology and management. *Ulster Med J*. 2006;75(3):185-6.
14. Eiland S, Cvetanovska E, Bjerre AH et al. Mirror syndrome er en sjælden graviditetskomplikation karakteriseret ved ødemer og føtal hydrops. *Ugeskr Læger*. 2017;179(15):V12160871.
15. Braun T, Brauer M, Fuchs I et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):191-203.
16. van Selm M, Kanhai HH, Gravenhotst JB. Maternal hydrops syndrome. *Obstet Gynecol Sur*. 1991;46(12):785-8.
17. Copel JA. *Obstetric imaging*. Elsevier Saunders, 2012.

18. Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(2):89-94.
19. Dizon-Townson D. A prospective evaluation of fetal pericardial fluid in 506 second-trimester low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):958-61.
20. Polyhydramnios i singleton graviditeter. Sandbjerg, 2016.
<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/56cb48cab09f952a5ba49324/1456163020310/160221+Polyhydramnios+med+bilag.pdf>.
21. Nørgaard L, Helmig RB, Ostenfeld EB et al. Føtal anaemi og håndtering af gravide med alloimmunisering. DFMS' guideline. 2019. <https://dski.dk/wp-content/uploads/2019/12/foetal-anaemi-og-hndtering-af-gravide-med-alloimmunisering.pdf>.
22. Dziegiel M, Sharif H, Mohapeloa H et al. Føto-maternel blødning. DSOG's guideline. 2009.
<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/FMH%20Final%20version%202009Sandbjerg.pdf>.
23. Vogel I, Fagerberg C, Bache I et al. Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA). DFMS' guideline. 2018.
https://research.regionh.dk/files/57106355/2018_DFDMS_kromosom_mikro_array.pdf.
24. Sparks TN, Lianoglou BR, Adami RR et al. Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1746-1756.
25. Mone F, Eberhardt RY, Hurler ME et al. Fetal hydrops and the Incremental yield of Next generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(4):509-518.
26. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM et al. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med.* 2021;23(1):3-12.
27. Zwiers C, Kamp I van, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn – review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):337-344.
28. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease. *Circulation.* 2014;129(21):2183-242.
29. Vedel C, Vejlsstrup N, Jensen LN et al. Refractory fetal supraventricular tachycardia with hydrops successfully converted by intraperitoneal flecainide in the fetus: a case report. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(9):717-720.
30. Bascietto F, Liberati M, Murgano D et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):569-576.