

REVISIÓN DE TEMA

Hidrops fetal no inmune

[Non-immune fetal hydrops]

Saskya Linares¹, Alcibíades Solís-Delgado^{2,3}

1) Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Santo Tomás, Panamá; 2) Departamento de Medicina Materno-Fetal, Caja de Seguro Social, Panamá; 3) Departamento de Obstetricia. Universidad de Panamá.

Resumen

El hidrops fetal no inmune es una complicación que ocurre durante el embarazo en la que se acumula líquido en los tejidos del feto, lo que puede provocar insuficiencia cardíaca y otros problemas de salud graves. La incidencia es baja (1:5,000 embarazos). Las causas pueden incluir infecciones virales, trastornos genéticos, alteraciones del sistema cardiovascular fetal. El diagnóstico se realiza mediante ecografía prenatal y si se sospecha hidrops no inmune se pueden realizar pruebas adicionales para determinar la causa subyacente, como análisis de sangre (pruebas serológicas para infecciones), pruebas genéticas y análisis de líquido amniótico. El pronóstico va a depender de la gravedad de la afección, la causa subyacente y la respuesta al tratamiento. Pese a que el hidrops fetal no inmune no suele ser una afección recurrente, es importante que las mujeres embarazadas se sometan a controles prenatales regulares y se comuniquen con su médico si tienen el antecedente. Esto ayudará a detectar cualquier problema fetal lo antes posible y planificar el tratamiento adecuado.

ABSTRACT

Nonimmune fetal hydrops fetalis is a complication that occurs during pregnancy in which fluid accumulates in the fetal tissues, which can lead to heart failure and other serious health problems. The incidence is low (1:5,000 pregnancies). Causes

may include viral infections, genetic disorders, alterations of the fetal cardiovascular system. Diagnosis is made by prenatal ultrasound and if non-immune hydrops is suspected, additional tests may be performed to determine the underlying cause, such as blood tests (serological tests for infections), genetic testing and amniotic fluid analysis. The prognosis will depend on the severity of the condition, the underlying cause, and the response to treatment. Although nonimmune fetal hydrops fetalis is not usually a recurrent condition, it is important for pregnant women to have regular prenatal checkups and to contact their physician if they have the condition. This will help detect any fetal problems as early as possible and plan appropriate treatment.

Autor corresponsal

Saskya Linares
saskyalinares@gmail.com

Palabras claves

hidrops fetal no inmune, pacentomegalia, polihidramnios, amniocentesis.

Key words

non-immune fetal hydrops, placentomegaly, polyhydramnios, amniocentesis.

Fecha de Recibido

22 de abril de 2023

Fecha de Aceptación

1 de mayo de 2023

Fecha de Publicado

30 de abril de 2023

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Uso de datos

Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor corresponsal.

Reproducción

Artículo de acceso gratuito para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

INTRODUCCION

El hidrops fetal no inmune, también conocido como hidropesía fetal no inmune, es una complicación que puede ocurrir durante el embarazo en la que se acumula líquido en los tejidos del feto, lo que puede provocar insuficiencia cardíaca y otros problemas de salud graves que repercuten no solo en el feto sino también en la madre.

El hidrops se define como la presencia de líquido seroso en dos o más compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo). También se asocian frecuentemente el polihidramnios y aumento de grosor placentario (>4cm) [1].

A diferencia del hidrops inmune, que es causado por incompatibilidad sanguínea entre la madre y el feto, la hidropesía no inmune es causada por una variedad de factores diferentes, como virales, trastornos genéticos y cardiopatías o del sistema vascular fetal.

El hidrops no inmune se caracteriza por la ausencia de anticuerpos maternos circulantes contra eritrocitos fetales. Su incidencia es baja y se estima que afecta a alrededor de 1 a cada 5,000 embarazos [2].

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPTOGENIA

La fisiopatología del hidrops, aún no está del todo establecida [3]. y puede ser multifactorial, sin embargo, lo que conocemos, es que se desencadena debido al desbalance en el manejo de los líquidos del feto, y una pérdida de la homeostasis entre el intra y extravascular [3].

Existen 4 mecanismos principales que son responsables de su aparición: obstrucción del drenaje linfático en tórax y abdomen, aumento de la permeabilidad capilar, aumento de la presión venosa central y disminución de la presión oncótica [4].

El feto hidrópico se encuentra en fase de descompensación y requiere una actuación urgente y coordinada que tiene por objetivo identificar la causa, la posibilidad de tratamiento, la viabilidad y el momento óptimo del parto [3].

Dentro de las principales causas del hidrops no inmune destacan las anomalías cromosómicas, como el síndrome de Turner o monosomía X, el cual causa hasta un 70% de los hidrops en el primer trimestre [3].

Las infecciones congénitas también ocupan un porcentaje importante, siendo el Parvovirus B19, el más frecuente, hasta un 15% causa de hidrops en el segundo y tercer trimestre [5], seguido de infecciones por citomegalovirus, sífilis y toxoplasmosis.

Las causas cardiovasculares representan aproximadamente el 30% de los casos, siendo las más comunes las arritmias fetales, las anomalías cardíacas estructurales y el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo (TTTS). Las causas hematológicas representan aproximadamente el 20% de los casos e incluyen anemia fetal, trombocitopenia y trastornos de la coagulación [6].

Las causas metabólicas representan aproximadamente el 10% de los casos e incluyen trastornos de almacenamiento lisosomal, trastornos de almacenamiento de glucógeno y trastornos mitocondriales [7]. Finalmente, las causas genéticas representan aproximadamente el 40% de los casos e incluyen anomalías cromosómicas, trastornos de un solo gen y síndromes [8].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico puede llevarse a cabo de manera incidental durante el abordaje rutinario del tamizaje de primer trimestre, por lo que se debe prestar particular atención al aumento de la translucencia nuchal [9]. ya que, de resultar alterado, representa un marcador ominoso que predice mayor riesgo de alteraciones cromosómicas, esqueléticas o linfáticas.

Si se presentan hallazgos de hidrops durante el segundo trimestre, es imperativo que se realice doppler para medir la velocidad sistólica de la arteria cerebral media para evaluar la presencia de anemia fetal [10].

Al examen físico de la madre, difícilmente se encontrarán hallazgos evidentes. Sin embargo, de presentarse polihidramnios, se podría observar un aumento de la altura uterina con respecto a la edad gestacional. O si el hidrops se encuentra muy avanzado, la paciente puede referir disminución de los movimientos fetales.

Dentro de las complicaciones maternas asociadas, cabe destacar el síndrome de Ballantyne. La condición se llama síndrome del "espejo" porque los síntomas de la madre reflejan los del feto. La madre puede desarrollar síntomas como edema, hipertensión arterial y proteinuria, como un imitador de preeclampsia [11].

La causa exacta del síndrome del espejo no se comprende por completo, pero se cree que está relacionado con un desequilibrio en el intercambio de fluidos entre la madre y el feto.

En algunos casos, la afección puede resolverse por sí sola una vez que se aborda la afección fetal subyacente o finaliza con la interrupción del embarazo. En otros casos, la afección puede estar asociada con una morbilidad y mortalidad materna y fetal significativas.

Otra posible complicación es la aparición de quistes teca-luteínicos que se pueden producir en los ovarios por la hiperestimulación de la gonadotropina coriónica producida por la placenta hidrópica.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Evaluación Ultrasonográfica

La evaluación del hidrops no inmune involucra una evaluación ultrasonográfica especializada de alta complejidad para detallar malformaciones estructurales, alteraciones cardiovasculares y torácicas, buscar marcadores ecográficos de infecciones (microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones), evaluación por restricción de crecimiento y uso de flujo Doppler.

Esta evaluación ecográfica obstétrica del feto con hidrops no inmune debe ser detallada y sistemática, abordando cada sistema de órganos, para detectar cualquier anomalía estructural concurrente, como se mencionó anteriormente.

Debido a la frecuencia con la que se observan anomalías cardíacas junto con el hidrops no inmune, también se recomienda el ecocardiograma fetal. Además de identificar anomalías estructurales del corazón, el ecocardiograma fetal es útil para detectar miocardiopatía, falla de alto gasto, arritmias y otras anomalías que puede conducir a la hidropesía. La evaluación Doppler de la arteria cerebral media (ACM) es un componente crítico de la evaluación por ultrasonido.

El polihidramnios se considera un hallazgo asociado al desarrollo de hidrops. Es la primera anomalía ecográfica antes del comienzo del hidrops, ocurre en 50-70% de los casos de hidrops no inmune. La medición de líquido amniótico es patológica, si la bolsa vertical es mayor de 8 cm, o el índice de líquido amniótico es mayor de 24 cm [12].

El aumento del grosor placentario se considera como un marcador asociado a hidrops, considerándose alterado si mide mayor de 4 cm en el segundo trimestre, o mayor de 6 cm en el tercer trimestre. Dicho engrosamiento puede ser secundario al edema intervelloso [12].

La presencia de ascitis en el feto, es uno de los primeros signos ecográficos de hidrops franco. Se puede evaluar en regiones ecolúcidas triangulares que delinean asas intestinales adyacentes o regiones ecolúcidas que delinean la vena umbilical intraabdominal. En algunos casos, se puede encontrar ascitis fetal aislada, sin otros hallazgos de hidrops, lo cual se asocia a mejor pronóstico fetal [13]. En todo caso, este hallazgo requiere un seguimiento estricto.

El derrame pleural se debe valorar con la presencia de ecolucencia que delinea los contornos del tórax. Se puede ver en algunas ocasiones, la herniación de ascitis a través de un hiato diafragmático, que simule un derrame pleural.

También se debe realizar un ecocardiograma fetal, ya que puede detectar anomalías cardíacas no reconocidas previamente, que pueden ser la etiología o una consecuencia de la hidropesía. Se deben descartar anomalías estructurales, sobre todo, si se presenta afectación valvular. De igual manera la presencia de arritmias, tumoraciones o datos que sugieran falla cardíaca. Luego de la semana 20, se considera anormal, la presencia de anillo ecolúcido

de líquido pericárdico que supere los 2 mm y 4 mm en tercer trimestre [6]. Esta acumulación de líquido puede provocar dificultad para respirar, insuficiencia cardíaca y otros problemas fetales graves-

El edema cutáneo, se considera patológico si el grosor es mayor de 5 mm. Se considera un signo tardío.

El uso de la tecnología Doppler es de gran utilidad para valorar velocidad sistólica pico de la ACM. Un valor mayor a 1.5 MoM tiene alto valor predictivo de anemia severa. Se debe realizar a la semana 16 [10]. Ofrecer transfusión intraútero si disponible. En pacientes con cardiopatías congénitas, la presencia de pulsaciones de la vena umbilical es factor de mal pronóstico. Como indicador de Insuficiencia cardíaca congestiva [10].

Análisis Bioquímico

Es importante que se realicen los estudios competentes en la madre indagando acerca de los antecedentes étnicos, grado de consanguinidad de los padres, antecedentes patológicos de los padres.

Las pruebas de laboratorio incluyen una biometría hemática completa, tipaje y RH de ambos padres y evaluar la presencia de anticuerpos irregulares en sangre. La prueba de Kleihauer-Betke para valorar la posibilidad de hemorragia feto-materna. Dentro de las pruebas serológicas, se realizarán pruebas infecciosas como parvovirus o citomegalovirus, toxoplasma, rubeola (en ausencia de inmunidad previa), lúes (test reagínico y treponémico), Zika, Déficit G6PD y Anticuerpos anti-Ro/La

Estudios Del Líquido Amniótico

Se debe ofertar a la madre estudios del líquido amniótico antes de la semana 22 dentro de los cuales se pueda ofrecer el análisis de cariotipo, FISH, Cromosoma microarray y QF PCR. Se solicitará: QF-PCR y array-CGH, test de Coombs directo, hemograma completo, proteínas, albúmina y perfil hepático [1].

Pruebas de cariotipo y microarray (MCA)

Se realiza el cariotipo con la intención de identificar alteraciones cromosómicas evidentes como deleciones, translocaciones, trisomías o monosomías. Las pruebas de MCA

no son superiores al cariotipo estándar, si hay ausencia de anomalía estructural o si las alteraciones cromosómicas son mínimas [14].

Prueba FISH

La hibridación fluorescente in situ (FISH por sus siglas en inglés) es una prueba que se puede obtener en 48-72 horas, a diferencia del cariotipo que puede tardar al menos siete días. Permite identificar alteraciones cromosómicas mayores como aneuploidías, trisomías 13, 18, 21 y alteraciones en cromosomas sexuales. De encontrarse hallazgos alterados, se debe complementar posteriormente con el cariotipo [15].

QF-PCR

Técnica Reacción en Cadena de Polimerasa Cuantitativa Fluorescente, permite analizar los fragmentos de ADN al amplificarlos de manera exponencial y luego marcarlos con fluorocromo y detectar si se presentan monosomías o trisomías. Es una prueba de alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, de mayor precio [1].

Para complementar el diagnóstico, una vez interrumpido el embarazo, se debe ofrecer evaluación patológica de la placenta en busca de corangioma, vaculización o linfedema de las vellosidades.

MANEJO PRENATAL

Para desarrollar un plan de manejo para embarazos con hidrops no inmune es fundamental determinar la causa subyacente. Para algunos trastornos genéticos, las intervenciones para mejorar los resultados no están disponibles ni antes ni después del nacimiento. Sin embargo, para otros, las intervenciones prenatales o posnatales están disponibles, a veces con mayores efectos sobre los resultados cuanto antes se inicie una intervención.

Una discusión de las opciones para la intervención en el útero para la gama de anomalías fetales asociadas con hidrops no inmune está más allá del alcance de este documento. Sin embargo, los ejemplos de situaciones en las que se pueden aplicar intervenciones en el útero incluyen medicamentos antiarrítmicos maternos para arritmias fetales, transfusiones intrauterinas para trastornos genéticos que causan anemia fetal y drenaje o colocación de deriva-

ciones para derrame pleural fetal o quilotórax. Además, la terapia de reemplazo de enzimas en el útero, así como el trasplante de células madre y la terapia génica en el útero, son áreas activas de investigación que tienen el potencial de mejorar el curso in utero y neonatal en casos de hidrops no inmune. La cirugía fetal está indicada en casos de alteraciones estructurales o masas [3]. Las pacientes deben ser referidas a un centro de mayor complejidad al momento de ser detectada la patología para realizar estudios complementarios y valorar la posibilidad de establecer un manejo oportuno. Si se trata de causas infecciosas, se debe ofrecer tratamiento, según sea la causa.

El manejo dependerá de la edad gestacional al momento del diagnóstico, del grado de compromiso fetal y la disponibilidad del manejo [16].

Al determinar un plan de manejo general para embarazos con NIHF, es esencial tener en cuenta la causa subyacente y el pronóstico anticipado, de modo que las opciones presentadas y las decisiones tomadas sean consistentes con una evaluación realista del resultado. A los casos con un diagnóstico de un síndrome genético grave o potencialmente letal se les debe ofrecer la terminación, o una discusión sobre cuidados paliativos si no se persigue la terminación.

Para los embarazos que continúan, los casos en los que la intervención en el útero está disponible y se desea deben derivarse a una institución con la experiencia adecuada.

En las pautas publicadas por la Society for Maternal-Fetal Medicine, se describen recomendaciones más generales para el momento y el modo de parto con hidropesía fetal no inmune, así como las pruebas prenatales y otras consideraciones. trabajo de parto, lugar del parto, modo de parto, especialistas necesarios en el parto y reanimación neonatal

Algunos autores recomiendan la interrupción a las 34 semanas para reducir los riesgos de complicación maternos y fetales, sin embargo, no existe suficiente evidencia que justifique este abordaje. La interrupción a la semana 37 es recomendable [3].

La vía de interrupción del parto se reserva según indicaciones obstétricas y según las condiciones fetales [12]. Es posible que el feto pueda requerir drenaje de líquido ascítico, si se presentara, para disminuir el riesgo de distocias durante la labor de parto [3].

CONCLUSIONES

A pesar que la presentación de la hidropesía fetal es baja y que incluye una variedad de agentes etiológicos, es importante que la mujer embarazada se sometan a controles prenatales regulares con el fin de detectar cualquier anomalía en el desarrollo de la misma. El pronóstico del hidrops fetal no inmune va a depender de la gravedad de la afección, la causa subyacente y la respuesta al tratamiento. En general, el pronóstico es mejor si se diagnostica y trata lo antes posible. Sin embargo, la gravedad de la afección puede variar ampliamente y algunos casos pueden ser muy graves, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones o incluso la pérdida del embarazo.

Esta patología no suele ser una afección recurrente en embarazos subsiguientes. En los casos cuya etiología se determina ser infecciosa o un trastorno del sistema cardiovascular fetal, la probabilidad de recurrencia en embarazos futuros es baja. Sin embargo, en los casos que está relacionado a una afección genética o cromosómica fetal, puede aumentar el riesgo de recurrencia en siguientes embarazos. Si se sospecha o confirma una causa genética, un asesoramiento genético y pruebas adicionales para determinar el riesgo de recurrencia está recomendado. Esto ayudará a detectar cualquier problema en el embarazo lo antes posible y planificar el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hidrops fetal no inmune. (2021, 4 oct). Clinic Barcelona. Recuperado 6 de enero de 2023, de <https://portal.mediconafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/hidrops.pdf>
- [2] Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME, Jelliffe-Pawlowski LL, Moon-Grady AJ. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:182-188.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025. Epub 2017 May 19. PMID: 28533037.

- [3] Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020 Mar;47(1):105-121. doi: 10.1016/j.clp.2019.10.001. Epub 2019 Oct 7. PMID: 32000919.
- [4] Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):597-605. doi: 10.1002/ajmg.a.34438. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22302731.
- [5] Gigi CE, Anumba DOC. Parvovirus b19 infection in pregnancy - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Sep;264:358-362. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.046. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34391051.
- [6] Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, Thilaganathan B, Bhide A, Khalil A. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep;56(3):416-421. doi: 10.1002/uog.22019. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32196790
- [7] Kilby MD. Nonimmune Hydrops Fetalis - More Than Meets the Eye? *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1785-1786. doi: 10.1056/NEJMe2029914. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33027567.
- [8] Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2019 Aug;39(9):732-750. doi: 10.1002/pd.5479. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31087399; PMCID: PMC6699893.
- [9] Huamán G, Moisés, Sosa O, Alberto, & Campanero, Mercedes. (2012). Higroma quístico y translucencia nuchal aumentada como marcadores de anomalías cromosómicas. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 58(4), 267-271. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S2304-51322012000400005&lng=es&tng=es.
- [10] Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, Khazardoost S, Rahimi-Sharbat F. Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. *J Clin Ultrasound*. 2009 Sep;37(7):385-8. doi: 10.1002/jcu.20613. PMID: 19582828.
- [11] Hobson SR, Wallace EM, Chan YF, Edwards AG, Teoh MWT, Khaw AP. Mirroring preeclampsia: the molecular basis of Ballantyne syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Mar;33(5):768-773. doi: 10.1080/14767058.2018.1500550. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30614331.
- [12] Norton, M. E., Chauhan, S. P., Dashe, J. S., & Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2015). Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline# 7: non-immune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(2), 127-139.
- [13] Horgan R, Youssef JA, Levy AT, Berger SI, Dreux S, Brizot ML, Boutall A, Abuhamad AZ, Angarita AM, Al-Kouatly HB. Etiology and Outcome of Isolated Fetal Ascites: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;138(6):897-904. doi: 10.1097/AOG.0000000000004605. PMID: 34735407.
- [14] Mardy AH, Rangwala N, Hernandez-Cruz Y, Gosnell KA, Gonzalez JM, Norton ME, Sparks TN. Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2020 Mar;40(4):492-496. doi: 10.1002/pd.5617. Epub 2020 Feb 11. PMID: 31981373; PMCID: PMC7153803.
- [15] Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y. Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*. 2018 Apr;38(5):337-343. doi: 10.1002/pd.5243. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29500832.
- [16] Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, Bonioli E. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):844-51. doi: 10.1002/ajmg.a.32655. PMID: 19334091.