

## Hidrops fetal no inmune. Importancia del diagnóstico diferencial en Medicina Prenatal

**Vanesa Souto Muras\*, María Jesús Ruiz Navarro\*, Paula Hernández Vecino\*, Blanca Grande Rubio\*.**

\* MIR. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora. (España).

Correspondencia: Vanesa Souto Muras. [vsauto@saludcastillayleon.es](mailto:vsauto@saludcastillayleon.es)

### RESUMEN

**Introducción.** El hidrops fetal se define como el acúmulo de líquido en al menos dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo). Se trata de un proceso grave que etiológicamente se divide en dos grandes categorías: inmune (en el que se producen anticuerpos maternos contra eritrocitos fetales) y no inmune.

**Exposición del caso.** Presentaremos el caso de una gestación de 17+5 semanas diagnosticada de hidrops fetal a expensas de un importante edema subcutáneo y derrame pleural bilateral. En el estudio del proceso, el hidrops se filió como no inmune por lo que se realizó un algoritmo etiológico para determinar la posible causa subyacente.

**Diagnóstico y discusión.** El diagnóstico del hidrops fetal es ecográfico y siempre se trata de un hallazgo con significación patológica. Los casos de hidrops inmune han disminuido debido a la administración protocolizada de la profilaxis con gammaglobulina antiD en gestantes con Rh negativo. En los casos no inmunes, debe realizarse un estudio etiológico cuidadoso porque, aunque la mortalidad fetal es superior al 50%, algunos casos pueden ser subsidiarios de tratamiento intrauterino. El pronóstico del hidrops no inmune va ligado a la etiología de este y a la edad gestacional al diagnóstico. Por otro lado, el riesgo de recurrencia en casos no genéticos es raro.

### CASO CLÍNICO

#### INTRODUCCIÓN

El hidrops fetal se define como acúmulo de líquido intersticial en dos o más cavidades corporales fetales o bien en una única cavidad y en tejido subcutáneo. El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante examen ecográfico y siempre es un hallazgo patológico [1].

Puede ser de carácter inmune por la producción de anticuerpos maternos dirigidos hacia antígenos de membrana del eritrocito fetal o de origen no inmune. El 90% de casos diagnosticados en la actualidad son de origen no inmune debido al uso generalizado de profilaxis con gammaglobulina anti-D, que ha hecho disminuir drásticamente los casos de hidrops fetal de etiología inmune [2]. Es por ello por lo que nos centraremos en el tipo de hidrops más prevalente, es decir, el Hidrops Fetal No Inmune (HFNI).

La incidencia actual de HFNI es de 1/1500 - 1/3800 nacimientos, con una mortalidad cercana al 90% [3]. Se produce por un desequilibrio de volumen entre el espacio intersticial y el vascular debido a una descompensación de los procesos de adaptación del feto.

El HFNI es un hallazgo ecográfico consecuencia de una serie de desórdenes cuyo origen radica en múltiples etiologías y su fisiopatología es distinta según la causa subyacente.

La etiología más frecuente es el origen cardiovascular (35%), principalmente por un fallo estructural del corazón fetal. Otras patologías que pueden ocasionar HFNI son: anomalías de origen cromosómico (7-15%); malformaciones estructurales (torácicas, musculoesqueléticas, nefrourinarias, gastrointestinales) (14%); infecciones congénitas (7-10%); alteraciones hematológicas (10-17%); displasias linfáticas (5%); síndromes genéticos (5-10%); tumores

### PALABRAS CLAVE

Hidrops fetal, ascitis fetal, hidropesía, diagnóstico prenatal.

fetales, placentarios o malformaciones arterio-venosas (2%) o metabolopatías como enfermedades de depósito (2%). Sin embargo, un 15-20% son de etiología desconocida [3].

Hay que tener en cuenta que algunos casos son susceptibles de terapia fetal, a partir de las 16-18 semanas, por lo que en caso de un hallazgo de hidrops fetal es necesario iniciar sin demora las pruebas necesarias para establecer un diagnóstico diferencial de cada caso.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

**Antecedentes:** paciente de 36 años, sin antecedentes familiares o personales de interés. No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos. No antecedentes quirúrgicos.

Antecedentes ginecológicos: Menarquia: 14 años. Tipo Menstrual (TM): Irregular. Fecha de Última Regla (FUR) 12/08/2022.

Antecedentes obstétricos: Segunda gestación con un parto anterior con antecedente de diabetes gestacional, controlada con dieta y ejercicio. Se programó en anterior gestación, una inducción en semana 39 por feto pequeño para la edad gestacional (PEG), naciendo mediante parto eutóxico, un varón de 2960 gramos.

**Exposición del caso:** paciente gestante que estaba controlada en las consultas de alto riesgo obstétrico desde el inicio de la gestación por presentar diabetes gestacional con necesidad de insulinoterapia.

Como antecedentes destacaban, una analítica rutinaria de primer trimestre con un Coombs indirecto negativo. Las serologías que se solicitan en el screening primer trimestre eran normales, presentando inmunidad vacunal frente a la Rubéola.

Por otra parte, la ecografía de primer trimestre no encontró alteraciones morfológicas ni marcadores ecográficos significativos, con un pliegue nucal dentro de la normalidad (Figura 1). El screening prenatal resultó con riesgo positivo intermedio para trisomía 21. Por este motivo, se solicitó un Test Prenatal No Invasivo (TPNI) en sangre materna, con un resultado de bajo riesgo para trisomías 13, 18 y 21.

Se citó a control en consulta en la semana 16 de gestación, observándose en una ecografía rutinaria, la presencia de hidrops fetal, por lo que se inició un estudio dirigido hacia las posibles etiologías más probables.

**Ecografía abdominal:** se observó un feto único en presentación podálica con una frecuencia cardíaca fetal positiva y con movimientos fetales activos. La biometría correspondía con una edad gestacional de 17 + 5 semanas. El Peso Fetal Estimado (PFE) era de 212 gramos (percentil 60 de crecimiento). La placenta se situaba en posición anterior con una ecogenicidad normal y unos 34mm de espesor. El líquido amniótico estaba en cantidad normal.

Se constató un hidrops fetal a expensas de un importante edema subcutáneo y con moderado derrame pleural bilateral (Figura 2 y 3).

No se sospechó mediante estimación ecográfica la presencia de anemia fetal, ya que la velocidad del Pico Sistólico (PSV) de Arteria Cerebral Media (ACM) era de 23,56 cm/s; 1,04 MOM) (Figura 4).

Por otra parte, se solicitó una analítica materna con serologías de parvovirus B19, Citomegalovirus (CMV), Enterovirus, Virus Herpes Simple, Treponema Pallidum y Toxoplasma.

**Analítica:** se representa de manera visual en la Tabla 1 (ver Tabla 1). Los resultados descartaron hidrops de origen inmune (Coombs indirecto negativo) o posible origen infeccioso (serologías sin infección activa o reciente).

**Evolución:** se ofreció la realización de una amniocentesis diagnóstica, realizándose sin incidencias, y se obtuvieron 20 cc de líquido amniótico que se enviaron al laboratorio para iniciar un estudio citogenético. Se añadió a la solicitud la determinación de un panel genético para RASopatías y síndrome de Noonan.

Además, se remitieron 2 cc para estudio de infecciones en LA, concretamente el ARN de Enterovirus, Virus Herpes Simple, Herpesvirus Humano 6, Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus y Parvovirus B19.

Los resultados de la amniocentesis informaron de un feto con cariotipo 46 XY, con Array HCG de dosis diploide sin alteraciones en los cromosomas autosómicos y sexuales, así como un estudio de RASopatías (Síndrome de Noonan) dentro de la normalidad. El estudio de infecciones en el líquido amniótico resultó negativo.

Sin poder obtener un diagnóstico causal después de las pruebas realizadas, se filió el caso como un hidrops fetal de etiología desconocida (hasta un 15-20% de casos de hidrops son de origen incierto a pesar de la realización de estudios). Se informaron de estos hallazgos y de las opciones terapéuticas a la gestante y su pareja (continuar controles gestacionales en

Hospital de tercer nivel para confirmar normalidad anatómica y valorar terapia fetal con tubo de derivación pleuro-amniótico). Finalmente, la pareja decidió finalizar la gestación mediante Interrupción Legal de Embarazo (ILE).

## DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

Aunque la patogenia del HFNI no es del todo conocida, se produce un intercambio del líquido desde el espacio vascular hacia el espacio intersticial, donde se produce una acumulación progresiva del mismo [4].

- **Asociaciones:** existen seis asociaciones fisiopatológicas principales que pueden conducir a un acúmulo de líquido que conlleve al desarrollo de un HFNI. Se detallan en la Tabla 2 (ver Tabla 2).

En cuanto a su etiología, podemos distinguir principalmente dos categorías, en relación con anomalías genéticas (más frecuentes antes de las 24 semanas de gestación) o de origen no genético (cardiacas, pulmonares, infecciosas), más frecuentes a partir de las 24 semanas de gestación.

Por tanto, etiológicamente, la causa más frecuente son las de origen cardiovascular (incidencia del 35%) [2].

Si nos encontramos, como en este caso, ante un HFNI durante el primer trimestre, sospecharemos una alteración cromosómica, ya que tienen una implicación de hasta un 70% en casos de diagnósticos precoces. La monosomía X o el Síndrome de Turner son las más frecuentes. Mientras tanto, las RASopatías, como el síndrome de Noonan tienen una incidencia del 5-10% [5].

Las malformaciones estructurales son causa de un 14% de HFNI mientras que los tumores fetales, placentarios o malformaciones arteriovenosas están presentes en un 2% casos.

Las infecciones congénitas aparecen en un 7-10% de ocasiones. La infección congénita con más asociación es la causada por el Parvovirus B19 (25% de hidrops de segundo o tercer trimestre de gestación con anatomía fetal normal), seguida del CMV, Sífilis y Toxoplasma [6].

Otras infecciones menos frecuentes a tener en cuenta son: Rubeola, Virus Herpes Simple I y II, Virus Herpes Zoster y Enterovirus (Coxsackie B) o por Virus Zika.

Otras causas a tener en cuenta serían las alteraciones hematológicas fetales (10-17%) con repercusión en forma de anemia fetal grave y desarrollo de hidrops fetal; las displasias linfáticas (5%) como es el caso del

higroma quístico o casos de metabolopatías y enfermedades de depósito (2%) como son las enfermedades de Gaucher, Hurler o Farber.

Por último, destacamos que en hasta un 15-20% de ocasiones no se logra identificar una causa conocida [2].

- **Diagnóstico:** el diagnóstico de HFNI se realiza principalmente mediante ecografía obstétrica. Puede asociar edema placentario o polihidramnios [3].

El estudio debe de iniciarse de inmediato descartando previamente la etiología de Hidrops Fetal Inmune (HFI) mediante la determinación analítica del Grupo, Rh y Coombs indirecto y anticuerpos antirregulares maternos.

Una vez descartada la HFI, se realiza una historia clínica detallada, antecedentes familiares, antecedentes personales, viajes, posible exposición a agentes infecciosos o enfermedades de transmisión sexual.

Las posibles anomalías morfológicas en el feto se evalúan principalmente mediante ecografía del sistema cardiovascular y del tórax, así como mediante estudios Doppler fetales para evaluar la velocidad máxima de la arteria cerebral media (PSVACM > 1,5 MoM tiene un alto valor predictivo positivo (PPV) para anemia fetal grave) [7].

El análisis materno incluye hemograma completo, grupo sanguíneo, Rh, anticuerpos antirregulares, serología IgG e IgM para parvovirus B19, CMV, Toxoplasma, Rubéola (en ausencia de inmunidad previa). Si la paciente presenta criterios de riesgo, se ampliará estudio con serologías para sífilis y virus Zika.

Al mismo tiempo, se realiza el estudio de infección del líquido amniótico para los mismos patógenos analizados en la sangre materna.

Se requieren anticuerpos antiRo/La en presencia de bradiarritmia fetal. Éstos están presentes en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES).

Siempre se ofrecerá a la gestante una amniocentesis diagnóstica, solicitando estudios mediante la técnica Reacción en Cadena de Polimerasa Cuantitativa Fluorescente (QF-PCR) y arrays de hibridación genómica comparada (array-CGH).

Si no se encuentra una causa estructural o anemia fetal que explique la afección, se requieren pruebas para detectar los numerosos genes implicados en rasopatías y Síndrome de Noonan.

Si no se evidencia una causa estructural o anemia fetal que explique la afección, se requieren pruebas para detectar los genes implicados en RASopatías o el Síndrome de Noonan.

Si se sospecha anemia o alteraciones sanguíneas en el feto, se realiza una cordocentesis a partir de la semana 20 de embarazo. En algunos casos, a pesar de la presencia de anemia fetal, la PSV de la ACM puede no estar alterada, ya que se puede normalizar en casos avanzados de hidrops [7].

El examen postmortem en casos de muerte fetal o aborto legal es de gran importancia ya que identifica la etiología hasta en un 80-90% de los casos. Es muy importante considerar el examen de la anatomía fetal, así como de la placenta. La resonancia magnética puede considerarse como una prueba de imagen complementaria en determinadas circunstancias. Por tanto, la necropsia es una prueba básica que siempre se debe realizar.

- **Pronóstico y posibles terapias:** si el hidrops se diagnostica en una edad gestacional viable y el tratamiento es posible, se puede realizar un tratamiento fetal, dependiendo de la etiología del caso individual. Es posible realizar transfusiones de sangre intrauterina para anemia fetal, aspiración de cavidades o shunt, tratamientos intravasculares de arritmias fetales o el tratamiento dirigido en caso de infección materna.

La cirugía fetal también se puede considerar en casos más complejos, como malformación quística adenomatoidea congénita de los pulmones, (MAQ/secuestros) o en casos de estenosis aórtica o pulmonar con repercusiones fetales graves [4].

Por tanto, y como conclusión, ante una situación de hidrops fetal es importante establecer el origen de este para distinguir aquellos casos susceptibles de tratamiento o, en caso contrario, poder valorar con los padres las opciones disponibles ante el mal pronóstico fetal (ILE o tratamiento paliativo) así como aportar consejo genético de cara a posibles gestaciones futuras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Novoa RH, Araujo K, Mercado J, Castillo W, Ingar J, Ventura Laveriano WR, et al. Fetal ascites: Apropos of a case and literature review. Revisión bibliográfica. Rev Ginecol Obstet. 2019; 65(1):99-104.
2. Borobio V, Sabriá J, Gonçalves A, responsables. Guía clínica: hidrops fetal no inmune [internet]. Barcelona: Institut Clinic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología. Hospital Clínic de Barcelona; 2021. Disponible en:  
<https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/hidrops.html>
3. Galindo A, Gómez E, Herraiz I, Gomez P, Hidrops fetal. En: Galindo Izquierdo A (eds): Ecografía Obstétrica. Madrid: Marban; 2019. p. 565-82.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de asistencia práctica hidrops fetal. Prog Obstet Ginecol. 2020; 63:322-346
5. Xu J, Raff TC, Muallem NS, Neubert AG. Hydrops fetalis secondary to parvovirus B19 infections. J Am Board Fam Pract. 2003;16(1):63-8
6. 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
7. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23(5):432-6

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Resultados de las pruebas de laboratorio (analítica sangre materna).** Elaboración propia.

Analítica	Resultados
Hemoglobina	12.3 g/dL
Leucocitos	5.90 x10e3
Plaquetas	236 x10e3/mm3
Grupo y Rh	AB positivo
Coombs indirecto	Negativo
LUES Ac.	Negativo
Rubéola IgG	178 UI/mL (inmune)
Citomegalovirus IgG	500 UI/mL
Citomegalovirus IgM	Negativo
Parvovirus B19 IgG; IgM	Negativo

**Tabla 2. Etiología del hidrops fetal.** Elaboración propia a partir de [3].

CARDIOVASCULAR (30-40%)	Cardiopatía estructural	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipoplasia corazón izquierdo</li><li>- Canal atrioventricular</li><li>- Hipoplasia corazón derecho</li><li>- Tetralogía de Fallot con ausencia de válvula pulmonar</li><li>- Anomalía de Ebstein</li><li>- Cierre del ductus arterioso</li><li>- Cierre del foramen oval</li><li>- Insuficiencia valvular grave</li><li>- Fibroelastosis endocárdica</li></ul>
	Arritmias	<ul style="list-style-type: none"><li>- Taquiarritmias (Taquicardia supraventricular paroxística, QT largo, Taquicardia ventricular)</li><li>- Bradiarritmias (Bloqueo cardiaco completo)</li></ul>
	Malformaciones arteriovenosas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Corioangioma</li><li>- Teratoma sacrocoxígeo</li><li>- Aneurisma de la vena de Galeno</li><li>- Síndrome de transfusión feto-fetal (feto receptor)</li><li>- Feto acardio o secuencia TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion)</li></ul>

<b>MALFORMACIONES DE ORIGEN NO CARDIACO (20-25%)</b>	Pulmonares / Torácicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformación adenomatoidea quística</li> <li>- Secuestro pulmonar</li> <li>- Hernia diafragmática congénita</li> <li>- Tumores mediastínicos (teratomas)</li> <li>- Quilotórax</li> <li>- Linfangiectasia pulmonar</li> <li>- Atresia laríngea</li> </ul>
	Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atresia duodenal</li> <li>- Vólvulo, malrotación intestinal</li> <li>- Peritonitis meconial</li> <li>- Fibrosis hepática</li> <li>- Colestasis</li> <li>- Atresia biliar</li> <li>- Malformación vascular hepática</li> <li>- Tumores hepáticos o quistes</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- Necrosis hepática</li> </ul>
	Urinarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción tracto inferior</li> <li>- Síndrome Prune-Belly</li> <li>- Malformación cloacal</li> <li>- Síndrome nefrótico congénito (hipoalbuminemia)</li> </ul>
	Alteraciones de la motilidad fetal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artrogriposis</li> <li>- Distrofia mioclónica</li> <li>- Síndrome de pterigium múltiple</li> </ul>
	Displasias esqueléticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipofosfatemia</li> <li>- Síndrome de costillas cortas-polidactilia</li> <li>- Osteogénesis imperfecta</li> <li>- Acondrogénesis</li> <li>- Displasia campomélica</li> <li>- Acondroplasia homocigótica</li> </ul>
<b>CROMOSOMOPATÍAS (10-15%)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Turner (45 X0)</li> <li>- Trisomía 21 (Síndrome de Down)</li> <li>- Trisomía 13 (Síndrome de Patau)</li> <li>- Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)</li> <li>- Trisomía 16</li> <li>- Trisomía 28</li> <li>- Triploidías</li> <li>- Translocaciones</li> <li>- Delecciones</li> </ul>
<b>INFECCIONES (5%)</b>	TORCH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxoplasma</li> <li>- Rubéola</li> <li>- Citomegalovirus</li> <li>- Virus Herpes</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parvovirus B19</li> <li>- Enterovirus / Adenovirus</li> <li>- Virus influenza tipo B</li> <li>- Listeria</li> <li>- Sífilis</li> </ul>
<b>ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (&lt;5%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- α-talasemia (homocigotos)</li> <li>- Transfusión feto-materna</li> <li>- Deficit G6PD</li> <li>- Infección por Parvovirus B19</li> <li>- Hemorragia fetal</li> </ul>
<b>METABOLOPATÍAS (1-2%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Gaucher</li> <li>- Gangliosidosis GM1</li> <li>- Sialidosis</li> <li>- Mucopolisacaridosis</li> <li>- Mucolipidoses</li> </ul>



**Figura 1.** Pliegue nucal primer trimestre normal y presencia de hueso nasal. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Asistencial de Zamora.



**Figura 2.** Edema subcutáneo (flecha negra) en feto hidrópico. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Asistencial de Zamora.



**Figura 3.** Derrame pleural bilateral. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Asistencial de Zamora.



**Figura 4.** Arteria Cerebral Media fetal obtenida mediante Doppler pulsado. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Asistencial de Zamora.