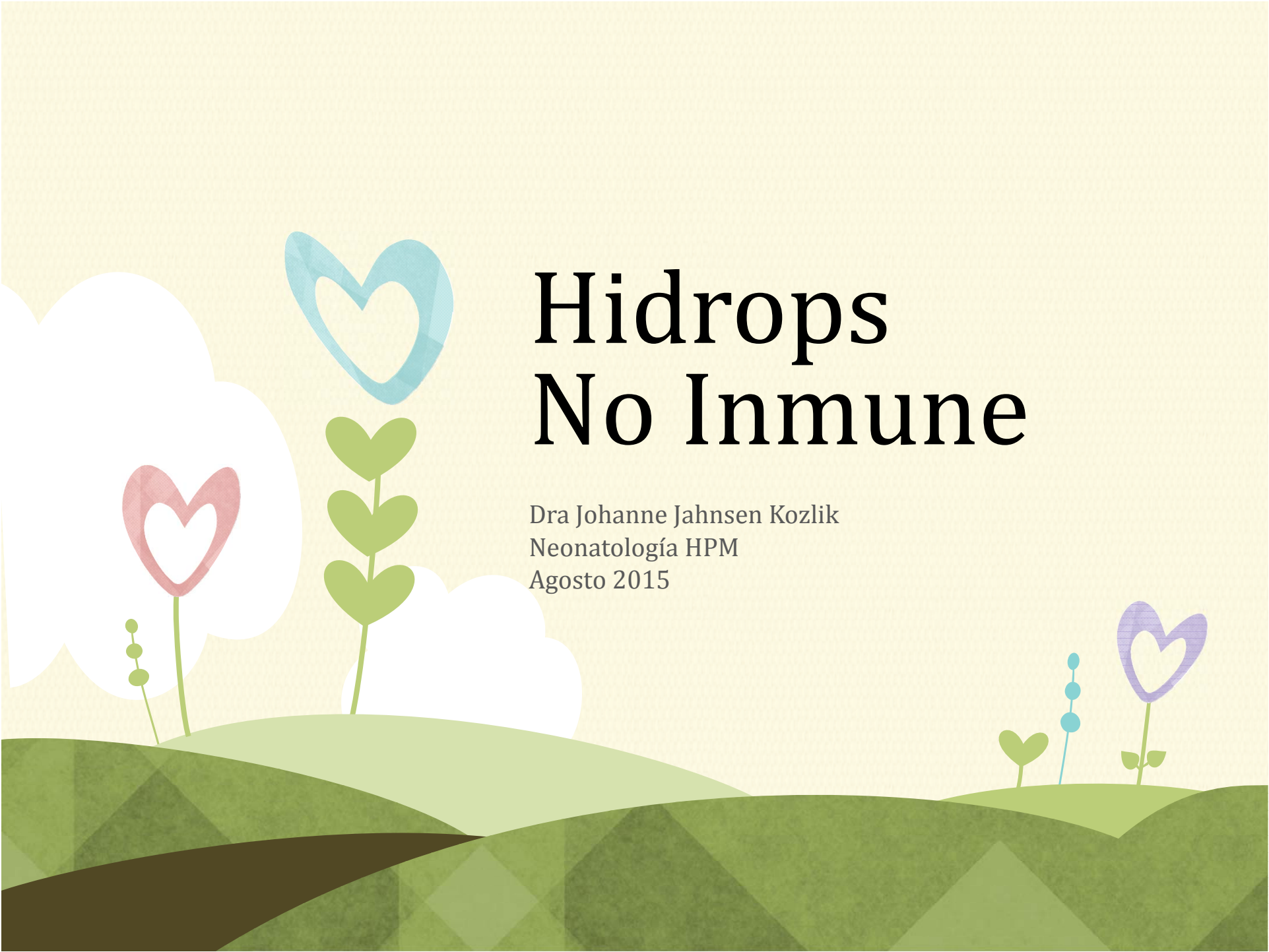


The background of the slide is a stylized landscape. It features rolling green hills at the bottom, some with a diamond-patterned texture. White, fluffy clouds are scattered across the light yellow background. Several heart-shaped flowers are depicted: a large pink one on the left, a blue one above it, a green one on a stem in the center, and a purple one on the right. Small green and blue stems with dots are also visible.

Hidrops No Inmune

Dra Johanne Jahnsen Kozlik
Neonatología HPM
Agosto 2015

Introducción

- Hidrops fetal: edema subcutáneo, acompañado por derrame en 2 o más cavidades serosas, incluyendo derrame pleural, pericárdico y ascitis.
- Hidrops fetal no inmune (HNI): se refiere a la presencia de hidrops en ausencia de Ac maternos circulantes anti GR.
 - Constituye más del 90% de todos los casos de hidrops, desde el advenimiento en los años 70 de la inmunoprofilaxis anti aloinmunización de GR.



Introducción

- Incidencia de HNI alrededor de 3 por 10000 nacidos vivos
- Incidencia mucho mayor en ecografías prenatales de 1er y 2do trimestre (alto porcentaje de muertes fetales, 1/500 a 1/3,800 muy variable)



Fisiopatología HFNI

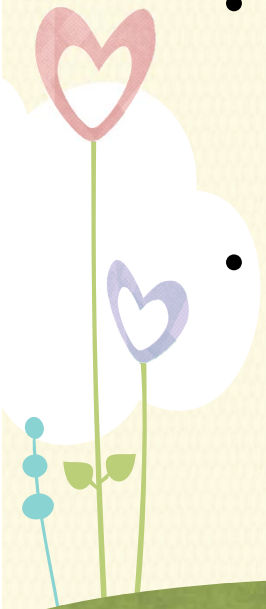
Resultado final de una o mas de las siguientes condiciones:

- a) Presión venosa aumentada debido a falla miocárdica (Cardiopatías o anemia) u obstrucción del retorno venoso al corazón
- b) Permeabilidad capilar aumentada (ej infección), drenaje linfático obstruido en la cavidad torácica o abdominal (anomalía congénita, neoplasma)
- c) Reducción de la presión osmótica-hipoproteinemia (hepatopatía, nefropatía, anemia no inmunomediada)



Características del feto que lo hacen más susceptible a presentar edema:

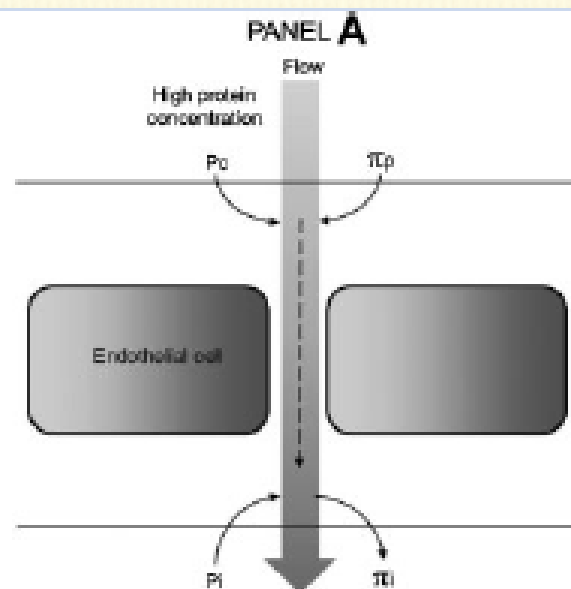
- Mayor permeabilidad capilar:
 - coeficiente de filtración capilar 5 veces mayor que adulto
 - capilares fetales más permeables a proteínas
- Intersticio mas complaciente
 - Mayor cantidad de líquidos con un menor incremento en la presión hidrostática
- Pvc tiene mayor influencia sobre el retorno linfático:
 - Flujo Conducto Torácico 4 a 5 veces mayor que en adulto
 - Disminuye cuando comienza a aumentar la presión venosa central



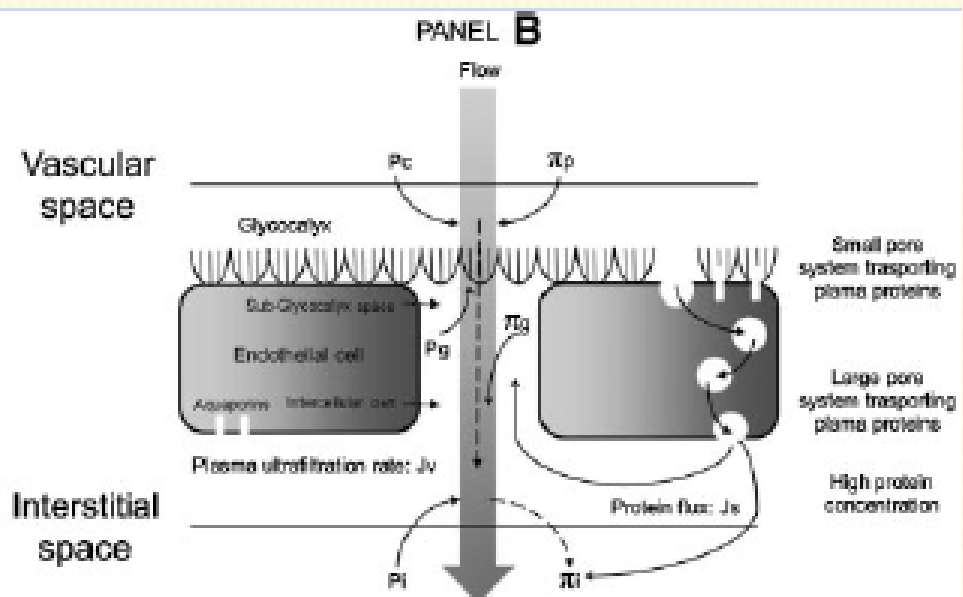
Fisiopatología

- Menor importancia a la presión coloidosmótica:
 - Reducción de albúmina en un 40% no se acompaña de hidrops
 - Muchos hidrops no cursan con hipoalbuminemia

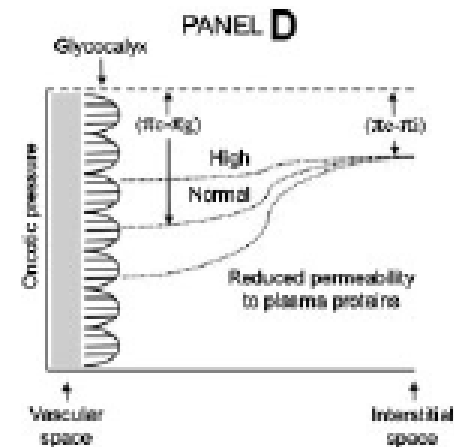
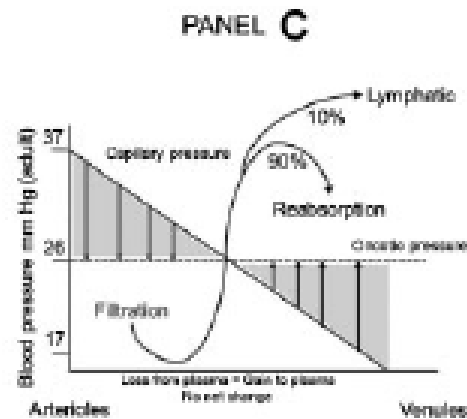


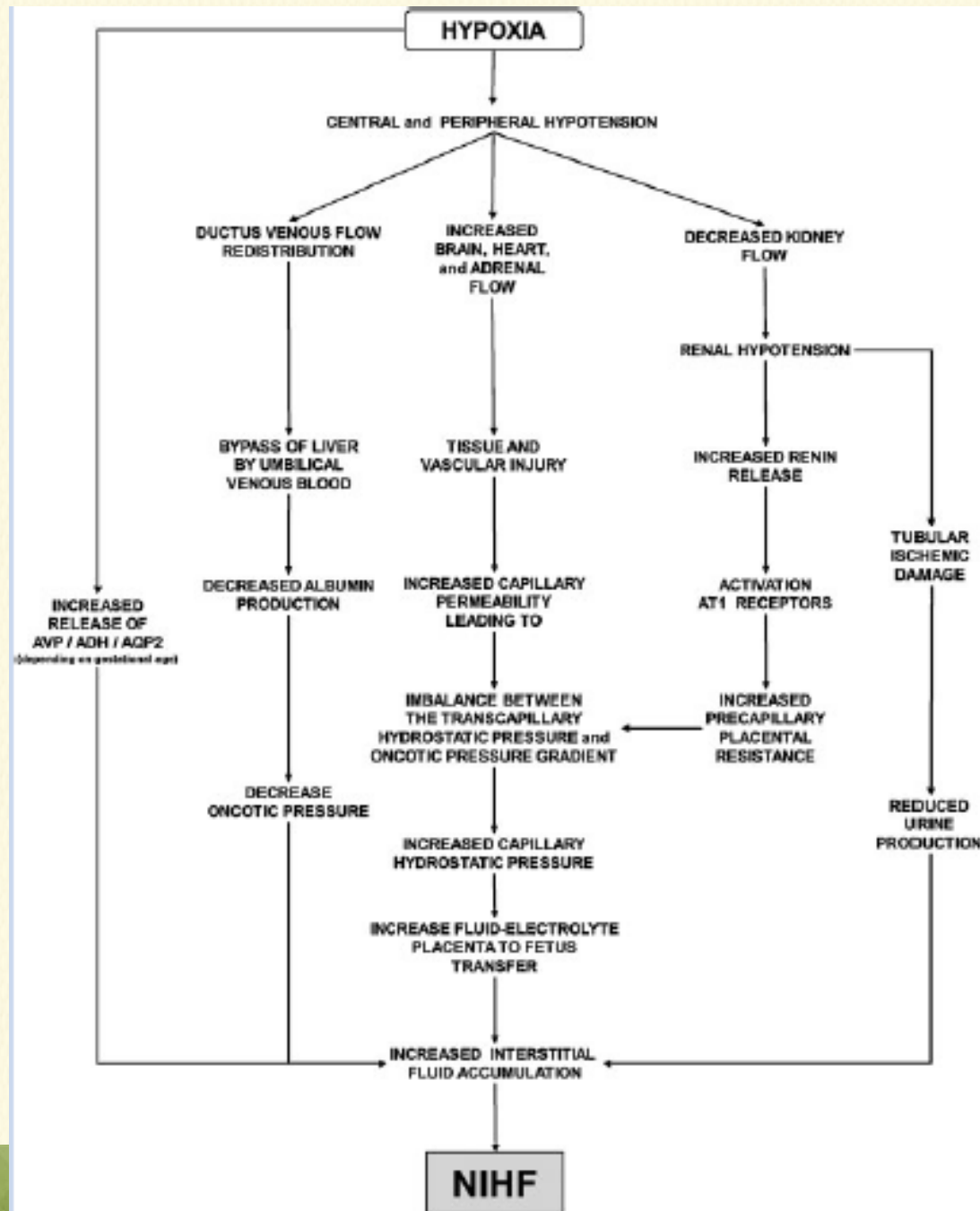


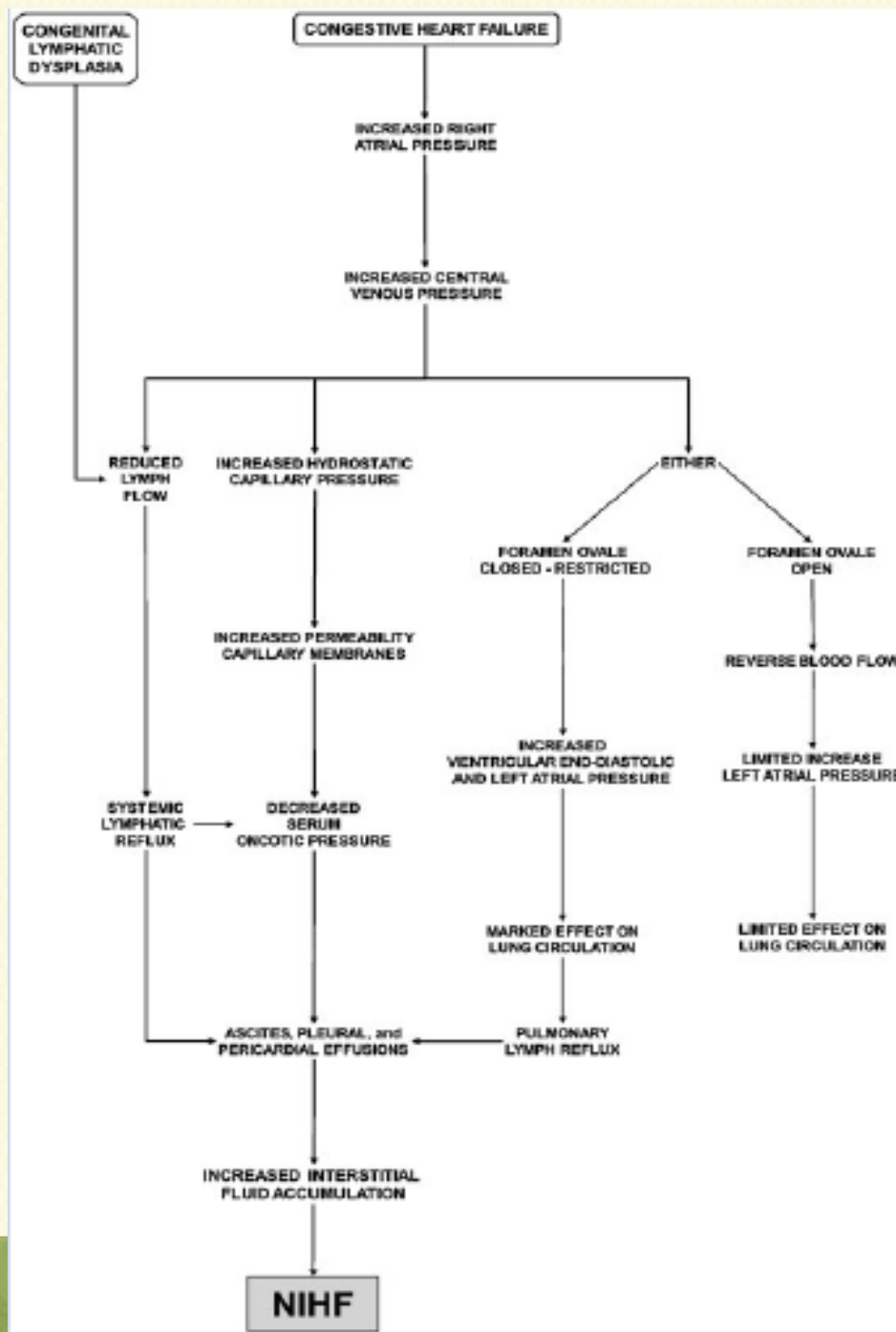
Starling equation: classic Starling forces

$$J_v = K_f * (P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)$$


Starling equation: revised Starling forces

$$J_v = K_f * (P_c - P_g) - \sigma(\pi_c - \pi_g)$$








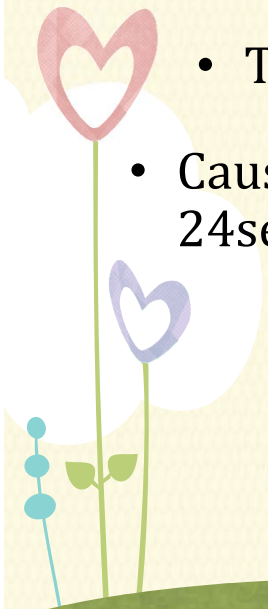
Trastornos asociados a HFNI

- Debiese considerarse como un síntoma o fenotipo clínico, no específico, un estado terminal de una variedad de trastornos.
- A pesar de extensas investigaciones, la etiología del HNI se desconoce en un 15-25% de los casos.
- 85% dg prenatal, 15%postnatal y 5-8% se clasifica como idiopático post autopsia.



Anomalías Cromosómicas

- Son la causa de un 25-70% de los casos (aneuploidía, delección, duplicación, mutaciones genéticas)
- Aneuploidía: causa genética mas común (10% de HFNI).
 - monosomía X
 - Trisomía 21
 - Trisomía 18-13-12
- Causa más común de hidrops de aparición temprana (antes de las 24sem EG)



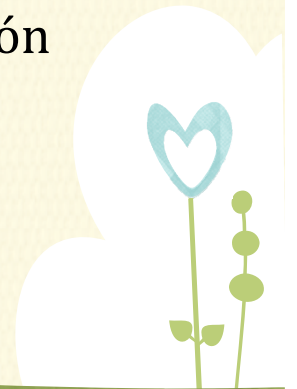
Anomalías Cromosómicas

- Mecanismo de acumulación de fluidos en estos niños puede deberse a obstrucción o formación incompleta del sistema linfático en el cuello o abdomen derivando en una displasia linfática.
- Otros mecanismos son por falla cardíaca relacionada a cardiopatía congénita (15 a 25% de fetos aneuploides) y la leucemia congénita asociada al Sd. De Down.
- El estudio de Microarray ha demostrado anomalías cromosómicas adicionales (mas pequeñas a las que se ven en estudios citogenéticos estándares) en 7% de los fetos con anomalías congénitas y cariotipo normal



Síndromes Genéticos

- Defectos de un solo gen, que pueden afectar vías metabólicas, displasias esqueléticas, condiciones hematológicas, nefrosis congénitas .
- Higroma quístico prominente y displasia linfática asociados a HNI incluye:
 - Sd de Noonan, displasia acrocefalopolidactilia, síndrome linfedema distichiasis, entre otros
- Algunos genes se expresan específicamente durante el desarrollo fetal, mientras que otros representan una expresión precoz de un desorden pediátrico conocido



Síndromes Genéticos

- Sd genéticos que causan akinesia fetal pueden cursar con hidrops:
 - pterigion múltiple, artrogriposis múltiple congénita, distrofia miotónica congénita.
 - Patogénesis involucra bajo flujo linfático y aumento de la presión intratorácica secundaria a parálisis diafragmática
- Displasias esqueléticas que comprometen tórax:
 - displasia campomelica, condrodisplasia letal, acondroplasia homocigota, displasia tanatofórica
 - Alteración del retorno venoso y taponamiento cardíaco



Enfermedades Metabólicas

- Errores innatos del metabolismo (antes catalogados como HNI ideopáticos):
 - Enfermedad de deposito Lisosomal: mucopolisacaridosis tipo VII, Galactosialidosis infantil, Enf. De Gaucher tipo 2
 - Al menos 15 otros EIM pueden causar HNI: Niemann-Pick A y C, Enf. De Farber, sialidosis, mucolipidosis 2, etc.
 - Ensayos de enzimas específicas en amniocitos o medición de metabolitos específicos de sobrenadante de fluido amniótico
 - 25% Riesgo de recurrencia en desórdenes de un solo gen, valor pronóstico.



Anomalías Cardiovasculares

- Responsables de aprox 40% de los casos de HNI
- Se pueden subdividir en 3 grupos:
 - 1. Anomalías estructurales:** Generalmente causan hidrops de aparición precoz, con mal pronóstico, mortalidad cercana al 100%
 - Defectos del septum auriculoventricular
 - Hipoplasia de corazón der e izq
 - Defectos aislados de tabique interauricular o ventricular
 - Otros: tetralogía de fallot, cierre precoz ductus arterioso
 - Tumores fetales (raro)



Anomalías Cardiovasculares

2. Arritmias:

- taqui o bradiarritmias. El mecanismo se postula que en su inicio es por alto gasto cardiaco asociado a congestión venosa progresiva y luego bajo gasto cardiaco en etapa mas tardía

3. Anomalías vasculares:

- malformaciones venosas o arteriovenosas, corioangiomas de la placenta, hemangiomas gigantes, aneurismas de cordón umbilical, obstrucción de la vena cava, vena porta o venas femorales.



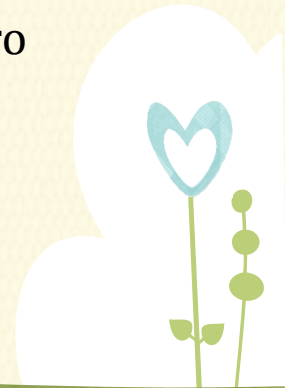
Anomalías Torácicas

- Causantes del 10% de los HNI
- Lesiones que aumentan la presión intratorácica y pueden obstruir el retorno venoso al corazón, produciendo congestión venosa periférica, o pueden comprimir el conducto torácico y producir linfedema
- Pronóstico general depende de la edad gestacional al momento de instalación de la lesión y el grado de hipoplasia pulmonar asociado.



Anomalías Torácicas

- Hidrotórax fetal:
 - Incidencia estimada de hidrotórax fetal es de 1/10.000-15.000 embarazos.
 - Si es aislado (primario) la causa más frecuente es el quilotórax congénito. Por malformación congénita del conducto torácico, o del sistema linfático pulmonar: linfangiectasia pulmonar primaria
 - Anomalías asociadas y las aneuploidías están presentes en un 25 y 7% respectivamente y empeoran el pronóstico. El hidrotórax fetal primario puede desaparecer, estabilizarse o empeorar.
 - El hidrotórax secundario normalmente forma parte de un cuadro de hidrops no inmune y el pronóstico dependerá de la causa subyacente



Anomalías Torácicas

- Linfangectasia pulmonar primaria:
 - Anomalia caracterizada por la dilatación de los canales linfáticos del tejido broncopulmonar y de la pleura de etiología desconocida.
 - Se han descrito casos asociados a herencia autosómica recesiva, mutaciones genéticas y al síndrome linfedema-linfangiectasia-retardo mental (Hennekam)
 - Generalmente se acompaña de hidrops, linfedema y a veces linfangiectasia en otras vísceras.
 - El pronóstico es reservado; la mayoría de los recién nacidos fallecen por dificultad respiratoria severa; su diagnóstico solo puede realizarse postnatalmente.



Anemia

- Anemia fetal presente en 10-27% de los HNI
- Alfa talasemia mayor: es la mayor causa de hidrops no inmune en población del sudeste asiático. Fetos severamente anémicos, frotis periférico con GR nucleados y target cells. Acidosis profunda, hipoxia e hidrops durante el 2do trimestre de gestación con posterior muerte fetal.
- Casos reportados de anemia fetal e HNI nivel de Hb menor a 5g/dL



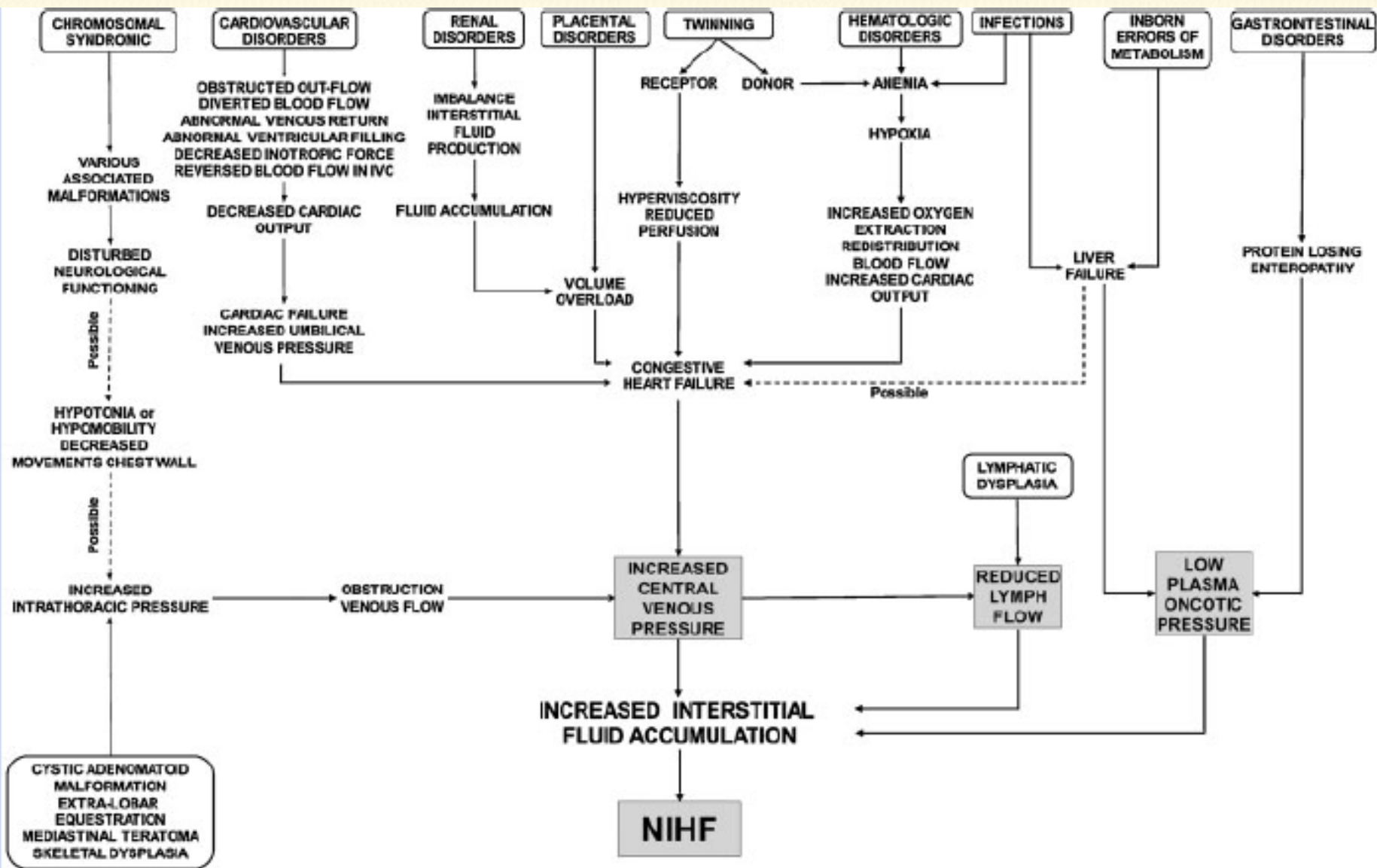
Enfermedades Infecciosas

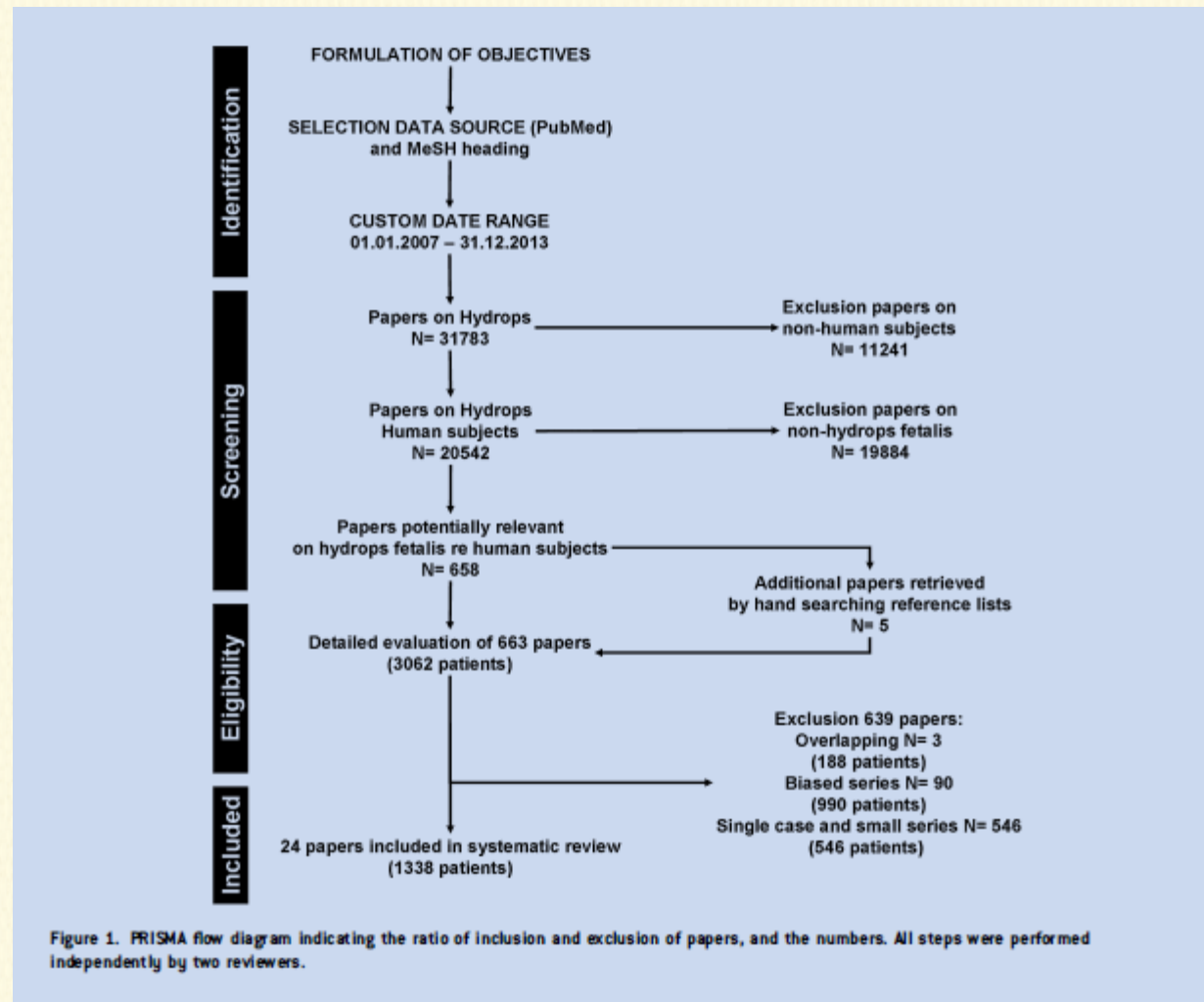
- Responsables del 8% de HNI
 - Parvovirus B19: principal agente causal (15%). Ataca los GR, hepatocitos y cel. Miocárdicas. Hidrops se resuelve de manera espontánea, incluso en casos de anemia severa persistente. Transfusiones fetales intrauterinas. Buen pronóstico.
 - TORCH:
 - Hidrops asociado es de mal pronóstico, refleja falla multisistémica.
 - Asociado a microcefalia, calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, hepatoesplenomegalia, RCIU
 - Varicela, Adenovirus, Coxsackie



TABLE III. Most Frequently Reported Disorders Leading to NIHF Within Etiological Categories

Etiological classification	Most frequently reported entities	Main References (and refs cited therein)
Cardiovascular	Structural malformations (especially hypoplastic left heart, endocardial cushion defect) Arrhythmias	Machin, 1989; Anandakumar et al., 1996
Chromosomal	45,X0; trisomy 21, trisomy 18	Machin, 1989; Jauniaux et al., 1990; Iskaros et al., 1997
Hematologic	Alpha-thalassemia (pm geography!), fetomaternal-transfusion	Mari et al., 2003; Borna et al., 2009; Désilets et al., 2013
Lymphatic dysplasia	Congenital lymphatic dysplasia	Bellini et al., 2009
Infections	Parvo-B19, CMV, Adeno-/ Enterovirus	Barron and Pass, 1995; Essary et al., 1998; von Kaisenberg and Jonat, 2001; Xu et al., 2003; de Jong et al., 2006
TTTF-placental	Both donor and recipient fetus	Quintero, 2003; van Gemert et al., 2001
Thoracic	CCAM, diaphragmatic hernia, extrapulmonary sequestration, hydro-/ chylo-thorax	Crombleholme et al., 2002
Syndromic	Noonan syndrome	Désilets et al., 2013
Urinary Tract Malformations	Urethral obstruction, prune belly syndrome,	Mandakini et al., 2006
Inborn Storage Diseases	Lysosomal storage disease	Whybra et al., 2012; Désilets et al., 2013
Extra Thoracic Tumors	Vascular tumors, teratoma, leukemia, hepatic tumors, neuroblastoma	Isaacs, 2007; Funk et al., 2014
Gastrointestinal	Meconium peritonitis, gastrointestinal obstructions	Machin, 1989; Bischoff et al., 2010





Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet Part A* 167A:1082–1088

[Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses] [<http://www.prisma-statement.org>]

TABLE II. Comparison of Results of the Earlier Systematic Review (1979–2007) and Present Review (2008–2013)

Categories	1979–2007 (A)		2008–2013 (B)		$[CI^- ; CI^+]$; <i>P</i> -value (A vs. B)	1979–2013	
	Number of cases	Percentage	Number of cases	Percentage		Number of cases	Percentage
Cardiovascular	1181	21.7	269	20.1	[15.3–24.9]; <i>P</i> = 0.20	1450	21.4
Hematologic	564	10.4	124	9.3	[4.2–14.4]; <i>P</i> = 0.25	688	10.1
Chromosomal	727	13.4	120	9.0	[3.9–14.1]; <i>P</i> = 0.0001	847	12.5
Syndromic	237	4.4	74	5.5	[0.3–10.7]; <i>P</i> = 0.07	311	4.6
Lymphatic dysplasia	310	5.7	201	15.0	[10.1–19.9]; <i>P</i> = 0.0001	511	7.5
Inborn Errors of Metabolism	60	1.1	18	1.3	[0–6.5]; <i>P</i> = 0.55	78	1.1
Infections	366	6.7	93	7.0	[1.8–12.2]; <i>P</i> = 0.82	459	6.8
Thoracic	327	6.0	31	2.3	[0–7.6]; <i>P</i> = 0.0001	358	5.3
Urinary tract malformations	127	2.3	12	0.9	[0–6.2]; <i>P</i> = 0.001	139	2.0
Extra thoracic tumors	39	0.7	10	0.7	[0–5.9]; <i>P</i> = 0.95	49	0.7
TTTF-placental	304	5.6	55	4.1	[0–9.3]; <i>P</i> = 0.04	359	5.3
Gastrointestinal	29	0.5	18	1.3	[0–6.5]; <i>P</i> = 0.002	47	0.7
Miscellaneous	200	3.7	48	3.6	[0–8.9]; <i>P</i> = 0.94	248	3.7
Idiopathic	966	17.8	265	19.8	[15–24.6]; <i>P</i> = 0.09	1231	18.2
Total	5437		1338			6775	

Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. Am J Med Genet Part A 167A:1082–1088

Estudio: SOGC Clinical Practice Guideline

STEP 1: Urgent

Fetal imaging

- Detailed morphology obstetrical ultrasound in a tertiary care centre and the assessment of the fetal venous and arterial circulation
- Doppler (MCA, venous, arterial)
- Fetal echocardiogram

Maternal blood

- CBC
- Kleihauer-Betke
- ABO blood type and antigen status
- Indirect Coombs (antibody screen)
- Venereal disease research laboratory test for syphilis
- Acute phase titers (parvovirus, toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubella)
- Liver function tests, uric acid, coagulation tests (suspected mirror syndrome)
- SS-A, SS-B antibodies (fetal bradyarrhythmia)
- Depending on ethnic origin: hemoglobin electrophoresis, G6PD deficiency screen

Estudio: SOGC Clinical Practice Guideline

STEP 2: Invasive / referral / treatment

Amniotic fluid

- FISH or QF-PCR on uncultured amniocytes, followed by karyotype or microarray analysis
- PCR for CMV
- PCR for parvovirus-B19/toxoplasmosis (selected cases)
- CMV and bacterial cultures in selected cases
- Inform the laboratory to keep the amniotic cells and supernatant for future studies
- DNA extraction if alpha-thalassemia suspected
- Fetal lung maturity testing (depending on gestational age)

Fetal blood sampling (maternal fetal medicine specialist)

- CBC, white blood cell count differential, platelets
- Direct Coombs' test
- Blood group and type
- Karyotype (standard) with genetic microarray consideration
- TORCH/viral serologies
- Protein/albumin/liver function tests (not on all cases)
- Hemoglobin electrophoresis (depending on ethnicity)

Cavity aspiration (may be done at the time of amniocentesis)

- Lymphocyte count
- Protein/albumin
- Creatinin/ionogram (ascites)
- PCR for CMV and viral and bacterial cultures

Consider consultation with neonatology (depending on gestational age)

J Obstet Gynaecol Can 2013;35(10)

SOGC Clinical Practice Guideline

STEP 3: Post-delivery

Examination of the placenta

Neonatal survival

- Detailed physical examination
- Cardiac monitoring
- Cranial ultrasound
- Abdominal ultrasound
- Cardiac monitoring
- Echocardiography
- CBC, liver function tests, creatinine kinase, albumin, protein
- TORCH, viral culture
- Specialized testing guided by results of prenatal work-up

Neonatal / fetal demise

- Clinical pictures
- Fetal cells culture (skin, others)
- Freeze fetal tissues and AF supernatant
- Bank fetal DNA
- Skeletal survey
- Placental pathology
- Autopsy¹⁰

J Obstet Gynaecol Can 2013;35(10)

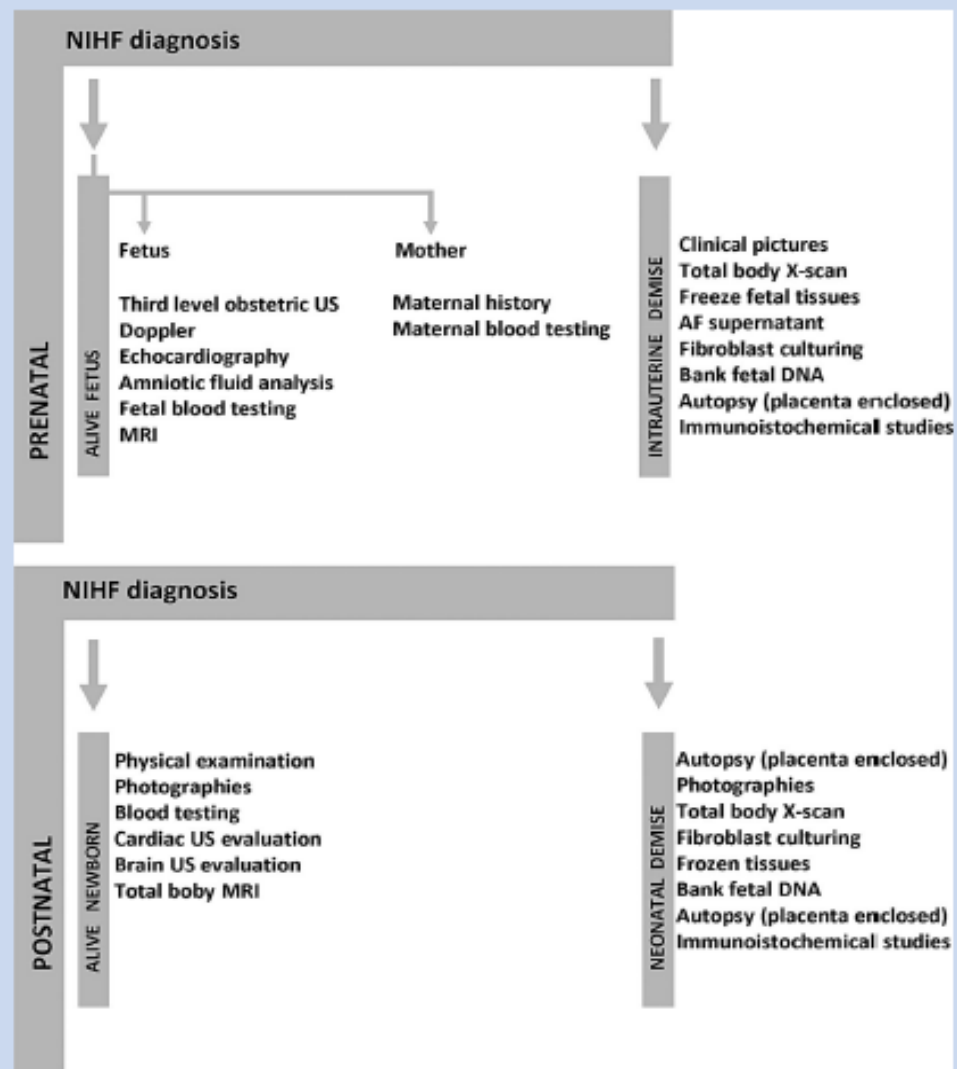
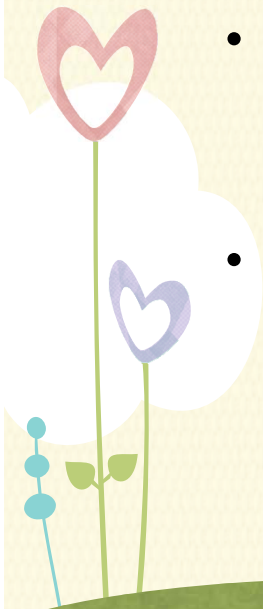


Figure 2. Suggested flow-chart for prenatal and postnatal diagnosis of NIHF [slightly modified from Bellin et al., 2009b and Désilets and Audibert, 2013].

Pronóstico y Manejo

- Todos los pacientes con Hidrops fetal deben ser referidos en forma oportuna a un centro terciario para evaluación.
- Pronostico depende de la etiología, EG de aparición presencia de derrame pleural.
- Particularmente derrame pleural y Polihidroamnios antes de las 20 semanas es signo de mal pronóstico por hipoplasia pulmonar y riesgo de parto prematuro.
- Ausencia de Aneuploidía y ausencia de malformaciones estructurales mayores confieren mejor pronóstico.



Tratamiento Fetal Antenatal

- Las opciones de tratamiento fetal para el HNI dependen de la etiología y la EG al momento del diagnostico:
 - 1- Transfusión intrauterina para anemia
 - 2- Centesis repetida o inserción de Shunt para derrames pleurales, ascitis o lesiones quísticas torácicas
 - 3- Tratamiento materno con drogas antiarrítmicas para tratar taquiarritmia fetal
 - 4- Cirugía laser para transfusión feto-fetal severa con Hidrops
 - 5- Cirugía fetal abierta o laser o ablación con radiofrecuencia para anomalías estructurales mayores asociadas a Hidrops (MAQ, secuestro pulmonar, teratoma sacrocoxígeo)
 - 6- Exit (ex utero intrapartum therapie)

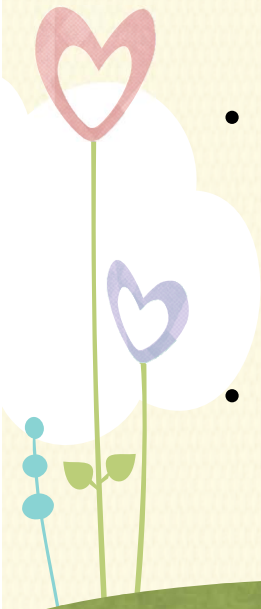


Manejo Antenatal



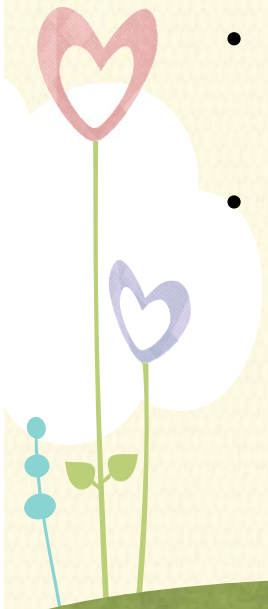
Manejo

- El parto debe programarse posterior a la consejería de los especialistas apropiados:
 - Genetista, Neonatólogo, Cardiólogo, Cirujano infantil.
- Manejo por equipo multidisciplinario, preparación equipo de reanimación
- Reanimación: la mayoría de estos RN requieren intubación traqueal y ventilación asistida. Si no hay buena respuesta a lo anterior se deberá plantear la toracocentesis, paracentesis o ambas
- Posterior a la estabilización y traslado a la UCIN se debe evaluar la causa de Hidrops extensamente.



Manejo

- HNI esta asociado a una mortalidad perinatal de 50 a 98% y altas tasas de morbilidad neonatal.
- A pesar de los avances de diagnostico fetal y terapia, la tasa de mortalidad no ha variado en los últimos 15 años.
- Mandatorio continuar el estudio postmortem (fotos clínicas, Rx, muestras de tejidos ADN fluido amniótico, congelar a -70°C)
- Adecuada cosejería genética según la causa.



Bibliografía

- Gutierrez J, Vasquez P. Hidrops Fetal: Diagnóstico etiológico y manejo[REV. MED. CLIN. CONDES - 2008; 19(3) 185 - 195]
- Bellini C, Hennekam RCM. 2012. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology Am J Med Genet Part A 158A:597–605.
- Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC. 2015. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. Am J Med Genet Part A 167A:1082–1088.
- Murat Yurdakök . Non-immune hydrops fetalis. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2014;3(2):e030214
- Investigation and management of non-immune fetal hydrops. J Obstet Gynaecol Can 2013 Oct;35(10):923-38.

