

## ***Hidrops fetal no inmune. Diagnóstico etiológico y asesoramiento genético***

Drs. Alisandra Morales de Machín,<sup>1</sup> Ana Bracho,<sup>1</sup> Enrique Machín Cáceres,<sup>1</sup> Alexandra Morales Castillo.<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la etiología de hidrops fetal no inmune y su asesoramiento genético.

**Métodos:** La investigación se llevó a cabo en el Instituto de Investigaciones Genéticas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Se estudiaron gestantes con diagnóstico ultrasonográfico de hidrops fetal en el periodo marzo de 1994 y marzo de 2005. La investigación etiológica fue realizada en los fetos con ecografía, ecocardiografía, estudio doppler, cariotipo, análisis molecular, examen radiológico y necropsia.

**Resultados:** Fueron incluidas 13 gestantes con el diagnóstico de hidrops fetal. La etiología del hidrops se identificó en once fetos (84,62 %), mientras que dos fueron clasificados como idiopáticos (15,38 %). La mayoría de los casos fueron de etiología cromosómica, para un total de ocho fetos (61,55 %), etiología cardiovascular un feto (7,69 %), etiología génica un feto (7,69 %) y etiología gastrointestinal un feto (7,69 %).

**Conclusión:** Se debe determinar la etiología de hidrops fetal no inmune, pues este se asocia a un amplio espectro de enfermedades, algunas potencialmente tratables y otras con riesgo de recurrencia en futuros embarazos, lo que permitirá realizar adecuado asesoramiento.

**Palabras clave:** Hidrops fetal no inmune, Asesoramiento genético.

### SUMMARY

**Objective:** To identify the etiology of nonimmune hydrops fetalis and genetic counseling.

**Methods:** The research was conducted at the Genetic Research Institute of the Faculty of Medicine. University of Zulia. Maracaibo. We studied patients with nonimmune hydrops fetalis using obstetric ultrasound that were monitored between March 1994 and March 2005 and fetal etiological investigation was conducted with: sonography, echocardiography, Doppler studies, karyotype, molecular analysis, radiological examination and necropsy.

**Results:** We included 13 patients with nonimmune hydrops fetalis; the etiology was elucidated in 11 cases (84.62 %), while 2 cases (15.38 %) were classified as idiopathic. Most cases had a chromosomal etiology, for a total of 8 cases (61.55 %), followed by cardiovascular etiology with 1 case (7.69 %), gene etiology with 1 case (7.69 %), and gastrointestinal with 1 case (7.69 %).

**Conclusion:** An attempt should be made to clarify the etiology of hydrops diagnosed during pregnancy since the condition is associated with a wide spectrum of diseases. It is especially important to determine whether a potentially treatable condition is present and to identify disease at risk for recurrence in future pregnancies for adequate genetic counseling.

**Key words:** Nonimmune hydrops fetalis, Genetic counseling.

## INTRODUCCIÓN

El *hidrops fetal* o hidropesía fetal (HF), se refiere al incremento patológico de líquido intersticial (LI) en tejidos blandos y cavidades serosas fetales. Clásicamente, HF se define como la acumulación de líquido al menos en dos sitios del feto (1).

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Genéticas. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

El HF se clasifica como no inmune (HFNI), cuando no hay alteración en las pruebas de compatibilidad de grupo sanguíneo, por ausencia materna de anticuerpos circulantes contra las células rojas sanguíneas (1,2).

El compartimiento de líquido extracelular se divide en intravascular e intersticial. El intersticial consiste en los componentes transcelular y líquido linfático. Hay intercambio constante de líquidos entre estos dos compartimientos. El HFNI se origina por desequilibrio entre el índice de formación de LI por ultrafiltración capilar que excede al índice de su regreso a través del lado venoso del lecho capilar y el sistema linfático a la circulación, produciendo un desbalance a favor de la cantidad de LI frente al líquido del espacio intravascular. Los mecanismos postulados para la aparición de HFNI se explican por: insuficiencia miocárdica primaria, insuficiencia cardíaca de gasto alto, disminución de la presión oncótica coloide del plasma, incremento de la permeabilidad capilar, en especial secundaria a hipoxia o sepsis tisular, obstrucción del flujo venoso y obstrucción del flujo linfático (1).

El HF se puede considerar el estadio final de los mecanismos de compensación fetal que se producen debido a múltiples causas (2), tales como: fetales, placentarias y maternas. Las causas fetales más frecuentes son: cardiovasculares, cromosómicas, hematológicas, infecciosas, metabólicas, displasias esqueléticas, anomalías torácicas, gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, tumorales, gemelaridad, placentarias y cordón umbilical (3).

La incidencia, a nivel mundial, varía entre 1 en 1500 y 1 en 4000 partos (1). En Venezuela, la incidencia reportada es de 1 en 150 embarazos (4). La incidencia y distribución de anomalías causales en las series publicadas se influye por factores como la presencia de un programa de detección de ultrasonido, las ventanas de edad gestacional de los exámenes diagnósticos y las características de referencia específicas en cualquier región (1).

El diagnóstico intrauterino de HFNI se establece mediante ultrasonido, que muestra edema en la piel y acumulación de líquido en las cavidades serosas del feto, así como hidropesía de la placenta (1); sin embargo, llegar al diagnóstico etiológico del proceso puede ser difícil (2).

La Sociedad de Medicina Materno Fetal de Washington, recomienda la evaluación del HF realizando grupo sanguíneo y prueba de Coombs indirecto a la madre, para determinar si es no inmune, también conteo de células sanguíneas completo y con índice diferencial de glóbulos rojos fetales por tinción Kleihauer Betke, serología para sífilis y títulos en fase aguda para citomegalovirus, toxoplasma y parvovirus B19; ecografía detallada del feto y placenta, incluyendo ecocardiografía y *doppler* arterial y venoso, cariotipo fetal, estudios de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y/o tecnología de micromatrices en los cromosomas (5,6).

El estudio *doppler* valora el estado fetal y la velocidad máxima de la arteria cerebral media, que presenta alto valor predictivo de anemia fetal (2). El ductus venoso (DV) comunica la vena umbilical intra-abdominal con la vena cava inferior (VCI), y desde allí, la sangre oxigenada pasa rápidamente a la aurícula izquierda (AI) y preferencialmente al cerebro y coronarias. Los valores del DV se expresan como índices de pulsatilidad venoso (IPV). Las alteraciones del DV se pueden clasificar en: elevación del IPV sobre el percentil 95, onda A o sístole auricular ausente y onda A reversa (7).

El objetivo de este trabajo fue identificar la etiología de HFNI para brindar asesoramiento genético.

## MÉTODOS

Fue realizado un estudio retrospectivo, no experimental y descriptivo desde marzo de 1994 a marzo de 2005, se estudiaron gestantes y sus fetos con el diagnóstico ecográfico de HF, quienes fueron referidas al Instituto de Investigaciones Genéticas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia (IIG-LUZ).

Se realizó asesoría genética prediagnóstico prenatal. Para las gestantes y sus parejas, fue aplicado un consentimiento informado y el trabajo fue aprobado por el comité de bioética del IIG-LUZ.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Diagnóstico ecográfico de HF. El criterio utilizado para definir HF fue la presencia de acumulación de líquido al menos en

dos sitios del feto. 2) Descarte del factor inmunológico, por ausencia de incompatibilidad de grupos o por prueba de Coombs indirecta negativa.

Se realizó historia clínica genética y genealogía de al menos tres generaciones. Las variables estudiadas fueron: edad materna, edad gestacional en la que fueron referidas, antecedentes gineco-obstétricos, antecedente de exposición a enfermedad viral, uso de medicamentos durante el embarazo, enfermedad crónica materna, consanguinidad en las parejas y evolución del embarazo. Los exámenes solicitados a las gestantes fueron: grupo sanguíneo y factor Rhesus (Rh), laboratorio de investigación de enfermedad venérea (VDRL), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) para toxoplasma, citomegalovirus y herpes, se realizó amniocentesis para obtención de células fetales. Se solicitó cariotipo a los progenitores de fetos en quienes dicho examen no se realizó o reportó anormalidad cromosómica (AC) con posibilidad de ser heredada. En los casos que se desarrolló preeclampsia, se solicitó hematología y pruebas de funcionalismo hepático y renal.

A los fetos se les solicitó: ecografía, ecocardiografía con estudio *doppler* arterial y venoso, cariotipo y, según sea el caso, análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y examen radiológico óseo. En los casos de mortinato

o de muerte neonatal, fue sugerida la realización de necropsia. Los datos fueron expresados en porcentajes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 13 gestantes, la edad materna estuvo entre 22 y 34 años, con una media de 27,77 años. La edad gestacional en la que fueron referidas al IIG-LUZ, estuvo entre las 12 y 33 semanas (S) (Tabla 1), con una media de 19,69 S.

Las gestantes no estuvieron expuestas a enfermedad viral, no presentaron enfermedad crónica materna, durante el embarazo solo utilizaron ácido fólico y no hubo consanguinidad en las parejas. En cuanto a la evolución de la gestación, en un caso se produjo aborto espontáneo a las 19 S, en los casos siete y ocho se realizó evacuación uterina en las semanas 13 y 14 respectivamente, en nueve casos el feto murió en útero antes de las 29 S y en un caso se realizó cesárea a las 34 S por trabajo de parto prematuro y cesárea anterior.

La tabla 2, resume los resultados de los estudios realizados a las gestantes y en la tabla 3, se presentan los hallazgos en las ecografías y ecocardiografías fetales realizadas.

Tabla 1  
Características de las gestantes con *hidrops* fetal

Caso	Edad (años)	Menarquia (años)	Ciclo (Días)	Gestaciones	Semana de gestación
1	27	14	5/28	IG	17
2	24	12	5/28	IG	18
3	24	11	5/28	IG	16
4	27	12	5/28	IG	18
5	22	13	5/30	IG	14
6	28	9	6/28	IIIG IIP	14
7	34	13	6/30	IG	14
8	27	12	4/28	IIIG IIA	12
9	34	13	5/27	II IP	25
10	26	16	3/30	VG IIIP IA	33
11	32	12	4/30	IV G IP IIC	22
12	26	12	5/28	II G IP	24
13	30	14	5/30	IIG IA	29

Tabla 2  
Estudios realizados a las gestantes.

Prueba	Pacientes
Grupo sanguíneo y Rh	
O Positivo	8
A Positivo	4
B Negativo	1
Coombs indirecto negativo	13
VDRL negativo	13
HIV no reactivo	13
IgM toxoplasma negativo	13
IgG toxoplasma	
Negativo	11
Positivo	2
IgM e IgG citomegalovirus neg	13
IgM e IgG herpes negativo	13

En 12 casos se realizó el cariotipo del feto (Tabla 4): ocho en líquido amniótico, tres en material de aborto y uno en sangre periférica del recién nacido (RN). En el feto 13, no se realizó cariotipo, este examen se realizó a los padres, quienes resultaron cromosómicamente normales a la resolución alcanzada. Cariotipo 46, XX ella y su pareja 46, XY.

En ocho fetos, se encontró AC. En seis casos, se diagnosticó monosomía X (síndrome de Turner), uno con trisomía 21 libre (síndrome de Down) y uno con trisomía 13 (síndrome de Patau) por translocación robertsoniana 13;14. Los cuatro fetos con cariotipo normal, resultaron 46, XY (Tabla 4). El cariotipo realizado a los padres del feto con trisomía 13 por translocación robertsoniana desequilibrada, en la madre resultó 45, XX,-13,-14,+t(13;14) (portadora de la translocación equilibrada) y en el padre 46, XY.

Tabla 3  
Estudios de imágenes realizados al feto.

Caso	Ecografía	Ecocardiografía
1	HQ. LG. Hidrotórax. Polihidramnios	AD dilatada y AI pequeña. Válvula tricúspide redundante displásica. VD dilatado y VI pequeño. Pulmonar dilatada. Aorta pequeña. Hidrotórax.
2	HQ. Hidrotórax. Ascitis.	Buena función cardíaca
3	HQ. LG. Hidrotórax	
4	HQ. Hidrotórax. Ascitis	Buena función cardíaca
5	HQ. LG. Derrame pericárdico. Ascitis	Síndrome de hipoplasia de VI.
6	HQ. LG. Hidrotórax	
7	HQ. LG	
8	HQ. LG	
9	LG. Hidrotórax. Ascitis. Hidrocele bilateral. Polihidramnios	
10	LG. Ascitis. Onfalocele. Displasia esquelética (micromelia). Dilatación del sistema ventricular.	Canal aurículo-ventricular completo
11	LG. Ascitis. Hidrocele. Polihidramnios.	
12	HQ. LG. Ascitis.	
13	HQ. LG. Hidrotórax. Ascitis. Hiperplacentosis.	Insuficiencia cardíaca severa. Flujos fetales alterados. Índices de resistencias anormales

HQ: higroma quístico. LG: linfedema generalizado. AD: aurícula derecha VD: ventrículo derecho AI: aurícula izquierda VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 4  
Cariotipo fetal. Necropsia y diagnóstico etiológico.

Caso	Cariotipo	Necropsia	Diagnóstico etiológico
1	45, X		Monosomía X
2	45, X		Monosomía X
3	45, X		Monosomía X
4	45, X	Higroma quístico. HP. Maceración grado III	Monosomía X
5	45, X		Monosomía X
6	45, X		Monosomía X
7	47, XY +21		Trisomía 21
8	46, XY, +13,-14,+t(13;14)		Trisomía 13
9	46, XY	HF. Tronco común II. HP	Cardiopatía
10	46, XY	HF. Tronco común II. Labio y paladar hendido medial. Polidactilia posaxial. HP. Canal auriculo-ventricular. AI. Genitales ambiguos	Displasia esquelética
11	46, XY		ATY. IM. PM.
12	46, XY		Idiopático
13	No realizado	HF. Cuello corto y ancho. Inserción baja de pabellón auricular. Macroglosia. <i>Caput Succedanium.</i> Atelectasia pulmonar.	Idiopático

HF: *hidrops* fetal. HP: hipoplasia pulmonar. At Y: atresia yeyunal. IM: ileo meconial. PM: peritonitis meconial.  
AI: ano imperforado. SRPS: síndrome costillas cortas - polidactilia.

Se realizó necropsia en cuatro fetos (Tabla 4). En el feto cuatro con monosomía X. En el feto nueve contribuyó a esclarecer la etiología del HF, la necropsia reportó: HF, tronco común (TC) II, hipoplasia pulmonar. En el feto 10 la necropsia reportó: HF, ventriculomegalia, labio y paladar hendido medial, tórax estrecho en campana, canal auriculo ventricular, hipoplasia pulmonar, micromelia, polidactilia posaxial de manos y pies, onfalocele, ano imperforado, genitales ambiguos. El examen radiológico óseo de este feto reportó: huesos largos y costillas cortos, tibia corta en comparación con peroné y permitió el diagnóstico de displasia esquelética, síndrome de costillas cortas - polidactilia (SRPS), tipo Majewsky.

En el feto 13 la necropsia reportó: HF. Cuello ancho y

corto, inserción baja de pabellón auricular. Macroglosia. *Caput succedanium.* Atelectasia pulmonar. La ecografía fetal reportó: embarazo de 29 semanas por diámetro biparietal, 26 semanas por longitud de huesos largos. Cordón umbilical con aumento de la resistencia y ondulación de la vena umbilical. Hiperplacentosis, oligohidramnios, linfedema generalizado, ascitis fetal, hidrotórax, derrame pericárdico, hipotelorismo, probable arrinia e higroma quístico.

La ecocardiografía y *doppler* color con flujo a color, utilizando transductor de 5 MHz reportó: feto de 28 semanas de gestación, el corazón se observa desplazado de su sitio habitual con ángulo cardíaco superior a 60º (VN: 45º), cardiomegalia, derrame pericárdico, derrame pleural y ascitis. Cuatro cámaras cardíacas,

ambas aurículas dilatadas principalmente la derecha, los ventrículos de pequeño tamaño, normales en estructura. Existen dos válvulas auriculo-ventriculares (AV), mitral y tricúspide, ambas insuficientes, principalmente la tricúspide la cual es severa. La anatomía valvular es normal. No fue posible observar la emergencia de las grandes arterias. La función ventricular se encuentra comprometida y existen signos evidentes de insuficiencia cardíaca congestiva. La circulación venosa umbilical presenta pulsaciones en su recorrido, la VCI y el DV manifiesta aumento importante con inversión de la onda de contracción auricular indicando aumento considerable de la poscarga cardíaca. Los flujos anterógrados de las válvulas AV están disminuidos. La pulsatilidad normal correspondiente a la VCI está ausente.

Los hallazgos de la necropsia, ecografía, ecocardiografía y estudio *doppler*, aportan signos de AC, pero no se realizó cariotipo fetal, que es el examen diagnóstico para esta anomalía.

La gestante presentó cefalea, escotomas, presión arterial de 150/100 mmHg y edema en miembros inferiores y abdomen. La paciente aumentó 6 kg de peso en las últimas dos semanas y las pruebas de laboratorio reportaron: hemoglobina 7,8 g/dL, hematocrito 24,3 %, cuenta blanca 7600 células/mm<sup>3</sup>, alanino-aminotransferasa 13 UI/L, aspartato-aminotransferasa 26 UI/L, plaquetas 239 000/mm<sup>3</sup>, creatinina 0,91 mg/dL. El grupo sanguíneo B Rh negativo y el de su pareja O Rh negativo. Coombs indirecto negativo. Presentó preeclampsia y parto pretérmino a las 32 semanas de gestación. Se obtuvo mortinato femenino de 2610 g.

Con estos datos se realizó el diagnóstico de HFNI de etiología idiopática, en el contexto de un síndrome de Ballantyne o en espejo.

En el caso 11, se obtiene por cesárea RN con dificultad para respirar y distensión abdominal, peso 2100 g y talla 43 cm, se realiza laparotomía exploradora por obstrucción intestinal, con hallazgo de asas delgadas dilatadas, abundantes perlas de meconio ocupando ileon, con zona de emplastamiento con meconio y fibrina adherente al borde inferior de hígado y asas, sangramiento moderado. Diagnóstico posoperatorio atresia yeyunal, microcolon, íleo meconial (IM),

peritonitis meconial (PM). Se realiza análisis de la mutación  $\Delta F508$  con reporte heterocigoto  $\Delta F508$  / no  $\Delta F508$ . Cariotipo: 46, XY. Fallece a los 11 días. Se diagnostica HFNI de etiología gastrointestinal. Padre heterocigoto  $\Delta F508$  / no  $\Delta F508$  y en la madre no se detectó la mutación  $\Delta F508$ .

En el feto 12 no se realizó ecocardiografía ni necropsia, se recogió el antecedente de hermano fallecido a los tres días de edad por broncoaspiración.

La Tabla 5, resume la etiología del HFNI y su frecuencia.

Tabla 5  
Etiología de *hidrops* fetal no inmune. Frecuencia.

Etiología	Pacientes	
	n	%
Cromosómica	8	61,54
Cardiovascular	1	7,69
Génica	1	7,69
Gastrointestinal	1	7,69
Idiopática	2	15,38

## DISCUSIÓN

La variedad de causas que pueden producir HF hace necesario una exhaustiva investigación de cada caso, muchas de ellas letales, pero otras que pueden beneficiarse con tratamiento paliativo intraútero y/o durante el período neonatal. Se ha reportado que la causa de HFNI puede ser determinada en 60 % a 85 % de los casos (5). No existe un estándar de clasificación etiológica, han sido propuestas diferentes clasificaciones (8-10). Las principales causas son: cromosómica, cardiovascular, torácica, hematológica e infecciosa. Idiopático en el 13,4 % al 35,8 % (10).

En este trabajo, la etiología se identificó en once fetos (84,62 %), mientras que dos se clasificaron como idiopáticos (15,38 %). Etiología cromosómica ocho fetos (61,55 %), cardiovascular un feto (7,69 %), génica un feto (7,69 %) y etiología gastrointestinal un feto (7,69 %).



Desilets y col. (11) citan que las AC son la causa de HFNI en 25 % a 70 % de casos y las cardíacas en 10 % a 20 %. Los índices de AC dependen de la edad gestacional cuando se diagnostica, debido a que hay un índice muy alto de aborto espontáneo, y al parecer la ocurrencia de HFNI aumenta de modo notable el peligro de muerte en útero en estos fetos. Por tanto, en series de HFNI en el embarazo temprano, se encuentra un porcentaje alto de AC. En especial monosomía X, trisomía 21, 18, 13 y triploidía, también trisomías de otros cromosomas, mosaicos, translocaciones, deleciones, inversiones y anillos (1).

En este trabajo se diagnosticaron: seis fetos con monosomía X, uno con trisomía 21 libre y uno con trisomía 13 por translocación robertsoniana.

El HFNI en fetos con monosomía X, resulta de un mal desarrollo de los vasos linfáticos y se combina principalmente con linfangioma cavernoso quístico de la nuca, también llamado higroma quístico. La acumulación linfática suele ser progresiva, seguida de la aparición de derrame pleural bilateral, ascitis y edema generalizado de la piel. Las malformaciones cardíacas más comunes relacionadas con monosomía X son coartación de la aorta y otras obstrucciones de la vía del flujo de salida del ventrículo izquierdo. Puede ocurrir HFNI en fetos con trisomía 21 cuando existen malformaciones cardiovasculares y sin ellas. La incompetencia valvular se correlaciona con la aparición de HF, mal desarrollo de vasos linfáticos, daño capilar inducido por hipoxia, trastorno mieloproliferativo pasajero, alteración de la formación de colágeno, o todos ellos, debido a un efecto de dosis por genes causales en el cromosoma 21. El HFNI que ocurre en el primero y el inicio del segundo trimestre se acompaña de aborto espontáneo en la inmensa mayoría de estos fetos (1).

En este trabajo, los fetos con AC, todos presentaron higroma quístico, y en cuatro fetos con monosomía X que se realizó ecocardiografía fetal, dos presentaron cardiopatía. La edad en la que se realizó el diagnóstico de HFNI fue durante el final del primer trimestre e inicio del segundo trimestre, entre 12 y 18 S, con una media de 15,4 S; seis fallecieron en útero y dos embarazos fueron interrumpidos.

Cuando no se alcance el diagnóstico etiológico antes del

parto, la investigación neonatal debe ser tan exhaustiva como la prenatal. Ante una muerte prenatal, es necesario realizar estudio de la histología placentaria, necropsia, examen radiológico y genético clínico (10).

Las anomalías cardíacas estructurales frecuentemente se asocian a otras anomalías, así como también a alteraciones citogenéticas, por lo que el hallazgo de un defecto cardíaco siempre obliga a descartar otras malformaciones y a efectuar un cariotipo fetal (12). La anomalía estructural rara como el TC arterial con incompetencia grave de la válvula troncal puede causar insuficiencia AV grave con aumento consecutivo de la presión auricular derecha y venosa. En estos fetos, la sobrecarga de presión y volumen debida a estenosis e insuficiencia pulmonares puede originar incompetencia tricúspide y, en ocasiones HF (1). Si el derrame pleural es masivo puede conducir a hipoplasia pulmonar (3).

En 1949, se propuso la primera clasificación de la cardiopatía TC que apoya su nomenclatura en el origen de las arterias pulmonares. El tipo I, tiene septum aórtico pulmonar formado parcialmente y el tronco de la arteria pulmonar está presente. En el tipo II, las ramas izquierda y derecha nacen directamente de la cara posterior del TC arterial, adyacentes una de la otra. En el tipo III, ambas ramas pulmonares nacen a cada lado del TC arterial, y en el tipo IV pseudo-tronco, las ramas pulmonares no nacen del TC arterial, sino como colaterales aorta pulmonares (13).

El síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y síndrome de la cara con anomalía troncoconal son trastornos autosómicos dominantes con una expresividad variable, debido a una deleción submicroscópica de aproximadamente 3 Mb en la región q11 del cromosoma 22 y se denomina 22q11.2. Los pacientes presentan anomalías craneofaciales características como la facies con puente nasal ancho, punta nasal recortada, anomalía en la forma e implantación de los pabellones auriculares y paladar alto; retraso mental y cardiopatías troncoconales. Esta deleción submicroscópica está presente en más de 40 % de los pacientes con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar, así como en más de 60 % de los pacientes con tetralogía de Fallot y ausencia de la válvula pulmonar (6).

Se ha reportado, que en pacientes con diversas

alteraciones troncoconales, se ha demostrado que de 32 % a 34,5 % con TC arterial tenían la delección submicroscópica (13,14). Esto demuestra la etiología génica de algunas cardiopatías congénitas (15). Esta delección submicroscópica se observa mediante la técnica FISH, que marca de manera puntual la región ausente del cromosoma (6).

Las delecciones suponen la pérdida de un segmento de un cromosoma, lo que origina un desequilibrio. Un individuo con una delección, con un homólogo normal y el otro con la delección, es monosómico para la información génica del segmento correspondiente del homólogo normal. Las consecuencias clínicas suelen reflejar haploinsuficiencia, o sea la incapacidad de la información única del material genético para llevar a cabo las funciones que normalmente efectúan los dos homólogos normales, y cuando son evaluadas, parecen depender del tamaño del segmento delecionado, así como del número y las funciones de los genes que contiene (6).

En el fenotipo se ha implicado a la haploinsuficiencia para el gen homólogo a una serie de genes con los que comparte un dominio T, también nombrado (caja T)1 (*TBX1*), que codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo del sistema faríngeo; este gen está incluido en la región delecionada y muestra mutación en pacientes con un fenotipo similar, pero sin la delección cromosómica (6).

En el feto nueve, con HFNI de etiología cardiovascular, el diagnóstico fue TC II. Este feto no fue examinado por el genetista, el cariotipo fetal reportado fue 46, XY y no se realizó FISH en busca de la delección submicroscópica 22q11.2.

Las causas genéticas, excluyendo las cromosómicas, son responsables de 10 % a 15 % de los casos de HFNI (16). Se ha reportado que las enfermedades monogénicas metabólicas podrían ser responsable de algunos HFNI idiopáticos. Los mecanismos propuestos envuelven visceromegalia y obstrucción del retorno venoso, hemopoyesis disminuida y anemia y/o hipoproteinemia (5,11)

Se piensa en enfermedad metabólica cuando

al HF se le asocia crecimiento intrauterino retardado, miocardiopatía hipertrófica, hipomotilidad o aquinesia, anomalía esquelética o hepatoesplenomegalia (2).

Una complicación rara en displasia esquelética (DE) es la presentación de HFNI, su aparición posiblemente resulta de una hemopoyesis extramedular con efectos obstructivos, alteración de las propiedades del tejido conectivo, en especial de la matriz extracelular. Se ha señalado que la inmensa mayoría de DE que se acompañan de HF son letales por hipoplasia torácica y pulmonar tales como: acondrogénesis tipo I y II, síndrome de Jeune, displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, condrodisplasia puntiforme no rizomélica, SRPS tales como: Saldino-Noonan, Majewski, Verma-Naumoff y Beemer-Langer (1). Este grupo de displasias SRPS, comparten enanismo de costillas cortas, polidactilia, tórax estrecho y anomalías orgánicas internas. Los defectos asociados con mayor frecuencia son: poliquistosis renal, alteraciones cardiovasculares, ano imperforado y ambigüedad genital (3, 17, 18). El patrón de herencia es autosómico recesivo (AR). Se ha considerado gen candidato para SRPS, el gen receptor del factor de crecimiento de fibroblasto 3 (*FGFR3*) y esta localizado en 4p16. Este gen es expresado principalmente en el esqueleto y el sistema nervioso central (19).

En este trabajo, el examen radiológico óseo y necropsia realizada al feto 10 aportó el diagnóstico de SRPS, tipo síndrome de Majewski.

El feto 11 fue diagnosticado después del nacimiento con HFNI de etiología gastrointestinal con atresia yeyunal, microcolon, IM y PM.

El IM se caracteriza por contenido intestinal espeso, meconio de alta viscosidad causado por escasez de enzimas pancreáticas y deshidratación, de difícil propulsión y ocluye la luz causando una obstrucción que empieza de manera típica en el ileon terminal. El intestino proximal a la obstrucción suele estar dilatado. El intestino distal a la obstrucción es estrecho y contiene meconio de color grisáceo que



forma esferas a modo de cuentas de rosario y existe microcolon por desuso, con escaso meconio en su interior (20).

El IM podría conducir a un área localizada de isquemia resultando en estenosis o atresia, la hiperperistalsis podría conducir a vólvulos, la necrosis isquémica del vólvulo podría producir un pseudoquistes, el cual podría finalmente formar una atresia con calcificaciones (21).

La PM es rara, presente en 1 de cada 35 000 RN, se produce cuando existe un pasaje de meconio a la cavidad peritoneal, debido a una perforación intestinal de cualquier origen (12, 22).

El IM es el signo más precoz y severo en aproximadamente 10 % a 20 % de afectados con fibrosis quística (FQ) en el período pre y posnatal inmediato (20). En RN con IM, la FQ se ha confirmado en aproximadamente 90 % de los casos (12, 23, 24).

La FQ es una enfermedad AR. El gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, banda 31 (7q31) (25-28). Codifica para una glicoproteína transmembrana, esta proteína funciona como un canal de cloro y se denomina regulador de la conductancia transmembrana de FQ (CFTR) (29-31).

La presencia de IM es un indicador de diagnóstico presuntivo de FQ y se correlaciona con mutaciones que se caracterizan por determinar insuficiencia pancreática (IP) y afectación severa (28, 32). En general, los pacientes con IP son homocigotos o heterocigotos compuestos para dos mutaciones graves, las mutaciones  $\Delta F508$ , G542X y 621+1G>T, están asociadas a una expresión severa de la enfermedad, ellas conducen a la pérdida completa de la función de la proteína y se les ha asociado con IM (33, 34).

Debido a que el IM, se asocia aproximadamente a 30 % de resultados falsos negativos en el análisis de tripsina inmunoreactiva (IRT), situación que es más crítica después de la cirugía y, además, recolectar sudor a esta edad puede, en ocasiones, resultar difícil (23). A todo RN con IM se le debe realizar análisis molecular (35) de al menos la mutación  $\Delta F508$  y confirmar el diagnóstico de FQ.

En los casos, en los cuales se detecta la mutación  $\Delta F508$  en ambos alelos, se confirma la FQ; en los casos donde se detecta la mutación en un solo alelo o no está presente en su patrón molecular, no es posible confirmar o negar la enfermedad por lo que se sugiere que, cuando se retira la alimentación parenteral, se debe realizar electrolitos en sudor, utilizando para la recolección de sudor la técnica de iontoforesis con pilocarpina y si es posible análisis de otras mutaciones consideradas severas.

El HF en FQ se ha asociado a PM y a anemia posterior a la perforación intestinal e hipoproteinemia (1, 5, 12, 36).

En este trabajo, en los fetos 12 y 13, el HFNI se consideró idiopático.

En el estudio doppler del feto 13 se reportó circulación venosa umbilical con pulsaciones en su recorrido, la VCI y el DV presentaron aumento importante con inversión de la onda de contracción auricular.

Un estudio realizado en el primer trimestre mostró que 25 % de los fetos normales presentaron pulsaciones en la vena umbilical y en 90 % de los fetos con síndromes de Edwards y Patau (7). Las pulsaciones en la vena umbilical en el segundo y tercer trimestre del embarazo son un signo de compromiso fetal y se ha asociado a baja velocidad sistólica y acortamiento de la fracción y pico de la velocidad de eyección de ambos ventrículos (37).

La onda A ausente o reversa del DV en el primer trimestre se ha asociado a AC, defectos cardíacos y mal resultado perinatal (7). Se ha reportado una asociación de 83 % con síndrome de Down y 74 % con otras AC, con 5 % de falsos positivos. Por otro lado, la alteración del DV, durante el segundo o tercer trimestre de la gestación, puede ser un signo de descompensación acidótica de la hipoxia fetal, insuficiencia cardíaca secundaria a una sobrecarga ventricular derecha, como por ejemplo en la transfusión feto-fetal, o estadios terminales de anemia o miocarditis viral (7).

En el caso 13, se diagnosticó síndrome de Ballantyne. El síndrome de Ballantyne es raro, se caracteriza por HF, placentomegalia y edema materno. Diferentes causas de hidrops han sido reportadas en asociación con el

desarrollo de este síndrome: corioangioma placentario (38), teratoma sacro coccígeo (39), embarazo gemelar (40), idiopático (41- 47). Los hallazgos de laboratorio son similares a los descritos en preclampsia, excepto por la observación de anemia y disminución en el hematocrito (41, 47).

Se considera, que el desequilibrio entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos observados en la preclampsia es la causa de la vascularización placentaria anormal (48). Los mecanismos de vascularización normal de la placenta, están regulados por una serie de factores de crecimiento, entre los que se encuentran: el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento plaquetario (PIGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF), los cuales actúan sobre las células endoteliales mediante receptores de membrana específicos a fin de funcionar eficientemente y regular la fisiología vascular (7).

Los receptores de membrana son el receptor tirosina quinasa semejante a FMS-1 (Flt-1 o VEGFR1) y el receptor dominio quinasa (KDR/Flk-1 o VEGFR2) (49) para el factor VEGF y para el factor PIGF solo el receptor Flt-1, mientras que el receptor para el TGF es la endoglina (Eng) (7). Se ha descrito la existencia en el plasma de una proteína producto del empalme alternativo del gen VEGFR1 o FLT-1 denominada sFlt-1. Esta proteína es una forma truncada del receptor Flt-1, está constituida solo por los dominios extracelulares de Flt-1, en el cual falta el dominio citoplasmático y transmembrana del receptor unidor de membrana (49-52), por lo que su acción sería de fijar VEGF y PIGF, actuando como proteína transportadora, de este modo disminuyendo la biodisponibilidad de estos factores en plasma por lo que estos no pueden llegar a interactuar con sus respectivos receptores en la membrana de las células endoteliales, actúan como un potente antagonista a VEGF y PIGF, lo que ocasiona la subsecuente disfunción que en la madre se manifiesta por hipertensión y proteinuria (7, 50, 51).

Existen reportes que soportan la hipótesis que la hipoxia del trofoblasto, causada por edema de la vellosidad, incrementa la producción de sFlt-1, lo cual inicia la cascada de eventos que produce daño endotelial materno (47). Recientes publicaciones han señalado

que el desbalance entre factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos son también responsables para los síntomas clínicos maternos en síndrome de Ballantyne (53-56). El incremento en sFlt-1 ha sido descrito en casos de síndrome de Ballantyne asociado con infección por parvovirus (53), isoimmunización Rh (54), citomegalovirus (55), síndrome de transfusión gemelo a gemelo (56).

El asesoramiento genético de una pareja con diagnóstico de HFNI es individual. Se basa en una minuciosa evaluación de la etiología del HF. Existen causas no inmunes susceptibles de tratamiento con posibilidad de buenos resultados (2, 5). El tratamiento recomendado depende de la etiología y de la edad gestacional y dicho tratamiento puede ser pre y posnatal. Las opciones de terapia fetal podrían incluir transfusión para anemia fetal, medicaciones tales como agentes antiarrítmicos, drenaje de grandes efusiones pleurales, corticosteroides o procedimientos especializados tales como coagulación laser de anastomosis placentaria para síndrome de transfusión gemelo a gemelo, intervención cardíaca, laparotomía exploradora. Dada la naturaleza especializada de terapia fetal, los pacientes deben ser referidos a centro especializado con personal capacitado en la utilización del tratamiento ofrecido (5).

El pronóstico depende fundamentalmente de la causa del HF, respuesta al tratamiento, la edad gestacional, período del parto (1, 3, 5); con una mortalidad de 50 % a 98 % (57), el diagnóstico en el tercer trimestre y la asociación a anemia fetal, arritmia fetal e infección por Parvovirus B19 mejoran el pronóstico, ya que son causas tratables; sin embargo, el diagnóstico en el primer trimestre, la asociación a malformaciones, AC, enfermedad metabólica, evolución progresiva y flujo sanguíneo venoso umbilical pulsátil son de mal pronóstico (2, 5). En la literatura, no existen series suficientemente amplias para poder predecir la historia natural de los HFNI en cada caso (2). Si el HFNI es susceptible de tratamiento, hay que controlar el bienestar fetal con valoración del perfil biofísico, registro ecocardiográfico y las ecografías seriadas con estudio doppler para los controles morfológico y hemodinámico fetal (5).

El riesgo de recurrencia (RR) depende del diagnóstico exacto. El RR de la monosomía X y de la trisomía

21 libre es de alrededor del 1 % y el RR teórico de la trisomía 13 por translocación robertsoniana, siendo uno de los padres portadores de la translocación balanceada, es de 1/3. Sin embargo, en estudios poblacionales, el RR empírico es inferior a 2 % (6). En las enfermedades AR, tales como el síndrome de Majewski y en FQ, el RR en cada embarazo es de 25 %.

Hay que mencionar la posibilidad de complicaciones maternas asociadas al HFNI, como parto prematuro, polihidramnios, presentación anómala, prolapso de cordón, ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, también hipoproteinemia, edema, hipertensión y hallazgos analíticos compatibles con preclampsia o síndrome de Ballantyne (2, 5, 10). También se debe informar acerca de las opciones y técnicas de reproducción asistida y del diagnóstico prenatal.

Los autores expresan su agradecimiento a Enrique Alejandro Machín Morales, por su gran aporte.

## REFERENCIAS

- Gembruch U, Holzgreve W. El feto con hidropesía fetal no inmunitaria. En: Harrison M, Evans M, Adzick N, Holzgreve W, editores. *El paciente prenatal. Arte y ciencia de la terapia fetal*. 3a edición. México. Mc Graw Hill; 2002; p 583-645.
- Borobio V. Hidrops fetal. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L, editores. *Medicina Fetal*. 1a edición. España. Editorial Médica Panamericana. S.A; 2007; p 675-683.
- Antolín E, Pérez R, Ortiz L. Hidropesía fetal y ascitis aislada. En: Carrera M, Kurjak A, editores. *Ecografía en diagnóstico prenatal*. 1a edición. España. Elsevier Masson; 2008; p 347-376. p. 389-396.
- García de Yegüez M, Cortéz A, Yegüez F, Pereira D, Martínez M, Castro C. Hydrops fetalis. Reporte de 8 casos. *Salus*. 2004; 8(3): 27-32.
- Norton M, Chauhan S, Dashe J. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline # 7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; (2): 127-139.
- Nussbaum R, McInnes R, Williard H. Herramientas utilizadas por la genética molecular humana. En: Thompson & Thompson. *Genética en Medicina*. 7a edición. España: Editorial Elsevier Masson; 2008.p.41-58.p.89-113.
- Parra M. Utilidad de la flujometría doppler en obstetricia. En: Guzmán E, Rodríguez N, Ruiz M, editores. *Ultrasonografía y Obstetricia. Temas selectos*. 1a edición. Argentina. Ediciones Journal; 2007; p 147-175.
- Ryan G, Whittle M. Immune and non-immune fetal hydrops. En: Reed G, Claireaux A, Cockburn F, editores. *Diseases of the fetus and newborn. Pathology, imaging, genetics and management*. 2a edición. London. Chapman & Hall Medical; 1995; p 1257-1265.
- Machín G. Hydrops revisited: literature review of 1414 cases published in the 1980s. *Am J Med Gen*. 1989; 34: 366-390.
- Walkinshaw S. Hydrops fetal no immune. En: Twining P, McHugo J, Pilling D, editores. *Anomalías fetales. Diagnóstico ecográfico*. 1a edición. España. Marbán, S. L; 2002; p 411-426.
- Desilets V, Audibert F, Wilson R, Brock J, Carroll J, Cartier L, et al. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35 (10): 923-936.
- Rodrigues C, Alencar A, Halpern L. Evaluación ultrasonográfica del aparato digestivo fetal. En: Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W, editores. *Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal*. 1a edición. Argentina. Ediciones Journal; 2003; p 295-319. p 411-429.
- Miranda-Chávez I, Figueroa J, Hernández A, De Micheli A, Ramírez S, Buendía A. Tronco común. Variantes anatómicas, tratamiento quirúrgico y evolución. *Arch Cardiol Mex*. 2009; 79 (2): 107- 113.
- Goldmuntz E, Clark B, Mitchell L, Jawad A, Cuneo B, Reed L, McDonald-McGinnD, Chien P, Feuer J, Zackai E, Emanuel B, Driscoll D. Frequency of 22q11 deletion in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 492-498.
- Buendía-Hernández A, Calderón J, Aizpuru E, Attie C, Zabal C, Patiño E, Miranda I, Juanico A, Attie F. Deleción en el cromosoma 22 (22q.11.2). Etiología de cardiopatías congénitas troncoconales. *Arch Inst Cardiol Méx*. 2000; 70: 148-153.
- Van Maldergem L, Jauniaux E, Forneau C, Gillerot Y. Genetic causes of hydrops fetalis. *Pediatrics*. 1992; 89: 81-86.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Huertas H, Arroyo I. Lethal short rib-polydactyly syndromes: further evidence for their overlapping in a continuous spectrum. *J Med Genet*. 1993; 30: 937-941.
- Bernstein R, Isdale J, Pinto M, Du Toit Zaaizman J, Jenkins T. Short rib-polydactyly syndrome: a single or heterogeneous entity? A re-evaluation prompted by four new cases. *J Med Genet*. 1985; 22: 46-53.
- Al-Gazali L, Sztriha L, Dawodu A, Verady E, Bakir M, Khdir A, Johansen J. Complex consanguinity associated with short rib-polydactyly syndrome III and congenital infection-like syndrome: a diagnostic problem in

- dysmorphic syndromes. *J Med Genet.* 1999; 36:461-466.
20. Welsh M, Ramsey B, Accuso F, Cutting G. Cystic fibrosis. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, ed. C Scriver, A Beaudet, W Sly, D Valle, 8va Ed. New York: McGraw-Hill Co; 2001, pp.5121-5188.
  21. Roberts H, Cragan J, Cono J, Khoury M, Weatherly M, Moore C. Increased frequency of cystic fibrosis among infants with jejunoileal atresia. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 446-449.
  22. Saitua F, Lopetegui S, Soto F. Peritonitis meconial. Experiencia clínica. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82 (3): 218-224.
  23. Goodchild M, Watson E. Diagnostic methods and screening. In: *Cystic Fibrosis*, ed. Hodson M, Geddes D, 1a Ed. Great Britain: Chapman & Hall; 1995, p. 179-211. p. 259-280.
  24. Morales de Machín A, Fernández J, Delgado W, Alvarez F, Bracho A, Hernández M, Solís E, Méndez K, Borjas L. Identificación de la mutación  $\Delta F508$  en afectados con ileo meconial. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016; 76(1):53-59.
  25. Tsui L, Buetow K, Buchwald M. Genetic analysis of cystic fibrosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet.* 1986; 39: 720-728.
  26. Rommens J, Zengerling S, Burns J, Melmer G, Kerem B, Plavsic N, Zsiga M, Kennedy D, Markiewicz D, Rozmahel R, Riordan J, Buchwald M, Tsui L. Identification and regional localization of DNA markers on chromosome 7 for the cloning of the cystic fibrosis gene. *Am J Hum Genet.* 1988; 43: 645-663.
  27. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole J, Kennedy D, Hidaka N, Zsiga M, Buchwald M, Riordan J, Tsui I, Collins F. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Res Articles.* 1989; 1059-1065.
  28. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, Buchwald M. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989; 245: 1073-1080.
  29. Riordan J, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou J, Drumm M, Iannuzzi M, Collins F, Tsui L. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245: 1066-1080.
  30. Riordan J, Alon N, Grzelczak Z, Dubel S, Sun S. The CF gene product as a member of a membrane transporter (TM6-NBF) superfamily. *Adv Exp Med Biol.* 1991; 290: 19-29.
  31. Anderson M, Gregory R, Thompson S, Souza D, Paul S, Mulligan R, Smith A, Welsh M. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science.* 1991; 253: 202-205.
  32. Oliveira M, Reis F, Monteiro A, Penna F. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Braz J Med Biol Res.* 2002; 35: 31-38.
  33. De Braekeleer M, Allard CH, Leblanc J, Simard F, Aubin G. Genotype-phenotype correlation in five cystic fibrosis patients homozygous for the 621+1G→T mutation. *J Med Genet.* 1997; 34: 788-792.
  34. Doull I. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 62-66.
  35. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis. Results of treatment in the years 2000-2014. *Dev Period Med.* 2015; 1: 32-40.
  36. O'Neill M, Visintine J, Weiner S, Wood D, Berghella V. Transient hydrops fetalis associated with fetal cystic fibrosis. 16th World congress on ultrasound in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 544.
  37. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood D, Cohen A, Weiner S, Huhta J. Doppler in non-immune hidrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 279-283.
  38. García-Díaz L, Carreto P, Costa-Pereira S, Antiñolo G. Prenatal Management and perinatal outcome in giant placental chorioangioma complicated with hydrops fetalis, fetal anemia and maternal mirror syndrome. *BMC Pregnancy Child.* 2012; 12: 72-76.
  39. Kafali H, Onaran Y, Keskin E, Sari U, Kirbas I. Ovarian vein trombosis and mirror syndrome in association with sacrococcygeal teratoma. *Clinics.* 2010; 65(4): 452-455.
  40. Okby R, Mazor M, Erez O, Beer-Weizel R, Hershkovitz R. Reversal of mirror syndrome after selective feticide of a hydropic fetus in a dichorionic diamniotic twin pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2015; 34: 349-357.
  41. Reyna-Villasmil E, Peña-Paredes E. Síndrome de Ballantyne: caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009; 69(3): 204-207.
  42. Saviron R, Cotaina L, Adriozola M, Campillos J, Castaín S. Síndrome de Ballantyne. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013; 78(3): 224-228.
  43. Miranda-Flores A, Obando-Rodríguez J. Síndrome de Ballantyne: Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2015; 61(1):51-55.
  44. Méndez-Velarde F, Vázquez D, Gámez R, Rojo A, Bolado B. Síndrome de Ballantyne o síndrome en espejo: Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Inf Edo Son.* 2015; 32(2):129-133.
  45. Serra J, González A, Chichizola J, Sardá H. Síndrome de Ballantyne: a propósito de un caso. *Rev Hosp Mat inf Ramón Sardá.* 2017; 1(1): 14-21.
  46. Branquinho M, Carnide C, Silva I, Galhano E, Ramos L. Mirror syndrome. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2013; 7(4):309-311.
  47. Llurba E, Marsal G, Sánchez O, Domínguez C, Alijotas-Reigs J, Carreras E Cabero L. Angiogenic and



- antiangiogénica factors before and after resolution of maternal mirror syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 367-369.
48. Reyna-Villasmil E. Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2017; 77(4): 288-298.
49. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi S. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res.* 2005; 57: 1-7
50. Hladunewich M, Karumanchi S, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:543-549.
51. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles various diseases. *J Biochem.* 2013; 153 (1): 13-19.
52. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Yasel S, Keshet E. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. Cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008; 102: 1566-1574.
53. Stepan H, Faber R. Elevated sFLT-1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *N Engl J Med.* 2006; 354:1857-1858.
54. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Kusianovic JP, Richani K, Gomez R, Kim CJ, Mittal P, Gotsh F, Erez O, Chaiworapongsa T, Hassan S. A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the mirror syndrome (Ballantyne's syndrome). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 607-613.
55. Rana S, Venkatesha S, De Paepe M, Chien EK, Paglia M, Karumanchi SA. Cytomegalovirus-induced mirror syndrome associated with elevated levels of antiangiogenic factors. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 549-552.
56. Prefumo F, Pagani G, Fratelli N, Benigni A, Frusca T. Increased concentrations of antiangiogenic factors in mirror syndrome complicating twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2010; 30: 378-379.
57. Fritsch A, Letti A, Vieira M, Eus R, Moura P, Mohr L, De Azevedo J. Hidropisia fetal ñao imune: experiencia de dues décadas num hospital universitario. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34 (7): 310.315.

Recibido el 5 de junio de 2018  
Aprobado el 2 de agosto 2018