



ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Dr. André Zamorano Carrasco



CASO CLÍNICO 1

DIAGNOSTICOS

1. Embarazo 34+3 semanas
2. Rh (-) sensibilizada
3. Maduración pulmonar completa (25/04)
4. Crisis de pánico
5. Obs DUFPP (2 RBNS no reactivos)



CASO CLÍNICO 1

- **Paciente en control en FAR desde las 16 semanas, derivada desde APS por test Coombs ind $1/4$.**
-
- **Control Test coombs indirecto:**
 - **16/01 : $1/4$ à 16 +6 sem**
 - **25/01 : $1/8$ à 18 +5 sem**
 - **/03 : $1/256$**
 - **18/04 : $1/512$**
 - **Título $1/+1000$ se conoció al momento de su ingreso y resolución**



fecha	E.G.	Titulos AC	Vmax x ACM encontrado	Limite 1,5 MoM
24-04-12	30+4	1/512	64	60,7 (30 sem)
27-04-12	31	no	50	60,7 (30 sem)
07-05-12	32+3	no	67	66,6 (32 sem)
14-05-12	33+4	no	74	73.1 (34 sem)



CASO CLÍNICO 1

- 21/05
 - Paciente consulta en SU por disminución de MF de 12 hrs. evolución.
 - RBNE: 2 registros no reactivos.
- (variabilidad disminuida, basal 130 x², sin desaceleraciones)
 - Se decide Cesárea de urgencia, en contexto Rh(–) sensibilizada, títulos a anticuerpos.



CASO CLÍNICO 1

- 21/05 à 22:30
 - Cesárea urgencia + esterilización
 - RN masculino 2650, A 6-8
 - Coombs directo ++++
 - 2 exanguineo transfusión por eritroblastosis fetal.



CASO CLÍNICO 2

Diagnóstico

1. **M1 (CCA)**
2. **Embarazo 33 semanas**
3. **RNPT AEG (fecha nacimiento 06-12-11)**
4. **Enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (prehidrops)**
5. **Anemia secundaria**
6. **EMH**
7. **Hiponatremia tratada**



CASO CLÍNICO 2

- Se consigna en carnet maternal como A II Rh (+)
- 20-09-11: ingreso FAR (derivada APS por Rh – sensibilizada)
- 26-09-11: Se realiza Coombs indirecto anti D +++
- 27-09-11: Eco CERPO, Doppler ACM: vel 31,8. IP:1,5
- 27-10-11: ACM normal (FAR informa)
- 11-11-11: ACM V max 40 cm/seg
- 28-11-11: ACM V max 53 m/seg



CASO CLÍNICO 2

- Se hospitaliza para amniocentesis (que resulta frustra), se da de alta previa maduración con corticoides
- 29-11-11 titulo Coombs 1/1024
- 05-12-11, se rehospitaliza para eco doppler
- 06-12-11 en eco muestra signos de prehidrops por lo que se decide interrupción de embarazo



CASO CLÍNICO 2

- RN sexo masculino, 2380 gr, apgar 2-8
- Respiratorio: se trata enfermedad de membrana hialina
- Enfermedad hemolítica: recambio de 2 vollemias a las 4 hrs. de vida por hcto: 25% y hb: 7,9mg%, bilirrubinemia: 6,4 mg%
- Fototerapia
- Se evalúa 2º recambio, pero estabilización de bilirrubina en 6,2 mg% y hcto 33% lo difiere
- Transfusión Glóbulos rojos a las 16 hrs. de vida



CASO CLÍNICO 2

- Hcto se estabiliza en 40%
- Egresada a los 8 días de fototerapia con hcto 36% y bili de 4,5 mg%
- Eco encefálica normal
- Ecocardiografía con escaso derrame pericárdico
- Función ventricular normal
- Alta 24-12-11, en buenas condiciones generales



Enfermedad hemolítica perinatal

- 14 días: se inicia en saco vitelino la eritropoyesis siendo todas las células rojas nucleadas y muy macrocítica
- 22 días: ingresan a la circulación
- 6-8 semanas: se inicia eritropoyesis normoblástica en el hígado (reemplazando a las de saco vitelino)
- 11 semanas: comienza hematopoyesis en líneas celulares de medula ósea, principalmente en huesos largos
- 20 semanas: comienza el aporte cada vez mas marcado de la medula ósea



EHP

- La enfermedad hemolítica perinatal (EHP) es causada por incompatibilidad sanguínea materno fetal y puede afectar en diferentes grados al feto y al recién nacido.
- Se denomina incompatibilidad sanguínea materno fetal a la presencia de uno o más antígenos en el glóbulo rojo fetal que la madre no posee, pudiendo desencadenarse una respuesta materna contra estos antígenos mediada por inmunoglobulinas.
- Diferentes antígenos del glóbulo rojo fetal pueden desencadenar la respuesta inmunológica de la madre y causar EHP, siendo el más importante el antígeno "D" del sistema Rh.



Factores que incrementan el riesgo de inmunización

- Placenta previa
- Desprendimiento placentario
- Operación cesárea
- Alumbramiento manual
- Aborto
- Embarazo extrauterino
- Biopsia de vellosidades coriales
- Amniocentesis
- cordocentesis



Anemia fetal

- La anemia fetal puede ser una condición devastadora para el feto. La principal causa de anemia fetal es la sensibilización materna por el antígeno D.
- En los últimos 10 a 15 años ha surgido un método no invasivo para la evaluación de los fetos en riesgo de anemia: la medición del peak sistólico de la velocidad del flujo de la arteria cerebral media.
- La velocidad de flujo aumentada es un reflejo de la anemia fetal



- **La evaluación de los cambios en la medición del peak sistólico de la velocidad del flujo de la arteria cerebral media es una herramienta sensible tanto para la evaluación de la anemia fetal como para la respuesta al tratamiento**

Tabla I

CAUSAS DE ANEMIA FETAL

Causas de anemia fetal

Inmunes

Isoinmunización por glóbulos rojos

No inmunes

Alfa talasemias

Alteraciones enzimáticas

- Déficit de piruvato kinasa
- Déficit de glucosa fosfato isomerasa
- Déficit de G6PD

Hemorragia fetomaterna

Hemorragia intracraneal

Infección por parvovirus B-19

Transfusión fetofetal

Desórdenes mieloproliferativos transitorios

Leucemia congénita



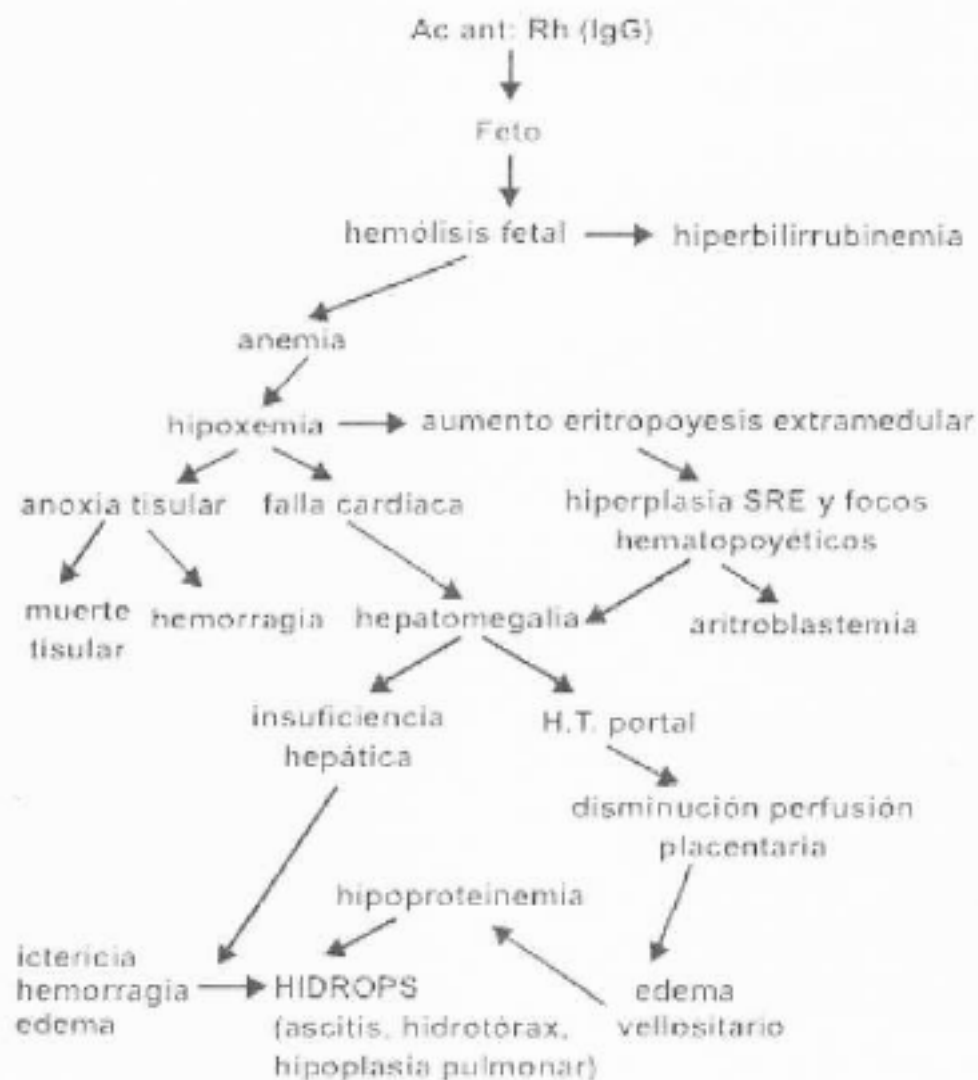
Otros antígenos causantes de EHP

- Mucho menos frecuente que el sistema Rh y el sistema AOB encontramos:
- Sistema Kell
- Sistema Duffy
- Sistema Kidd
- Sistema MN
- Sistema Lutheran
- Sistema Diego

Enfermedad Hemolítica Perinatal

FIGURA 1
PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA

17





Historia

- Año 1892 Ballantyne publica *The diseases and deformities of the foetus*” donde describe las características de RN hidropico
- Año 1932: Diamond unifica en una sola entidad hidrops, icterus gravis neonatorum y anemia neonatal como diferentes fases de una misma enfermedad, todas ellas con la presencia de eritoblastos como punto en común (eritoblastosis fetal).
- Año 1938: Darrow supone correctamente la presencia de un anticuerpo materno contra la sangre fetal, pero equivocadamente estima que el antígeno es la hemoglobina fetal.



Historia

- En 1940, Landsteiner y Wiener describen la aglutinación de glóbulos rojos de humanos de origen caucásico puestos en contacto con suero de conejos inoculados con glóbulos rojos de monos Rhesus: al 85% que aglutinan les denominan “*Rh*” positivos.
- 1945: Coombs describe técnica de identificación anti-D en sangre materna
- 1945: Wallerstein inicio la exsanguineo transfusión



Historia

- 1956: Bevis y Liley propusieron medición de bilirrubina en líquido amniótico
- 1963: Liley realiza transfusión intraperitoneal
- 1968: FDA aprueba uso de inmunoglobulinas anti-D
- 1996: Schumacher y Moise, plantean que la transfusión fetal debe realizarse antes de la aparición de hidrops.
- .



Historia

- 2000: Mari et col (2000) en un estudio multicéntrico prospectivo demostró que los fetos en riesgo de hidrops, secundario a la enfermedad Rh, y que mostraron anemia de moderada a severa pueden ser diagnosticada de manera no invasiva por el Doppler de la ACM-PSV, llegando a sensibilidad de casi 100% en anemias severas
- 2003: Dukler et al. examinan la eficacia relativa de diversos parámetros, encontrando que la medición del pick sistólico de velocidad de la ACM es muy superior como predictor de anemia fetal que otros parámetros



- Otros trabajos "(Mari et al., 1995, 1997,2000; Kurmanavicius et al, 2001;. Zimmerman et al,. 2002; Scheier et al, 2004;. Mari, 2005a), establecieron normogramas basados en múltiplos de la mediana (MoM) de los niveles de hemoglobina y PSV ACM.
- Las curvas se establecieron para la PSV-ACM desde las 14 a 40 semanas



- **Velocidades de flujo máximo en la ACM (mediana) varían de 19,3 cm / s en 14 semanas de gestación a 64,4 cm / s a las 40 semanas (Mari et al, 2000;.. Kurmanavicius et al, 2001; Zimmerman et al, 2002;. Mari, 2005a).**
- **Veille et cols. (1993) mostraron que la medición del peak sistólico de la velocidad del flujo de la arteria cerebral media aumenta significativamente con la edad gestacional.**
- **De acuerdo con estos estudio, la ACM recibe 3.7% del gasto cardiaco total a lo largo embarazo. Estos hechos indican que esta arteria es de baja resistencia y alta capacitancia de flujo a lo largo de embarazo**

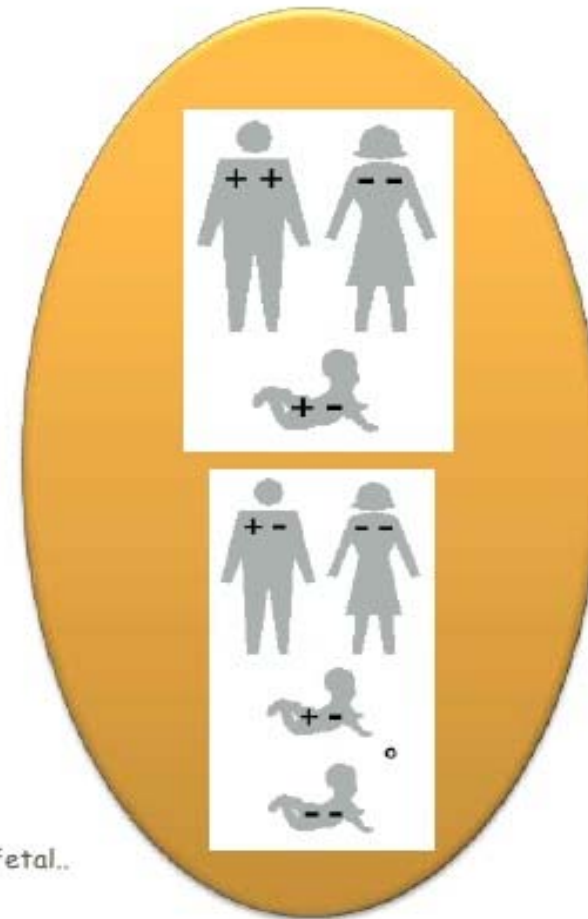
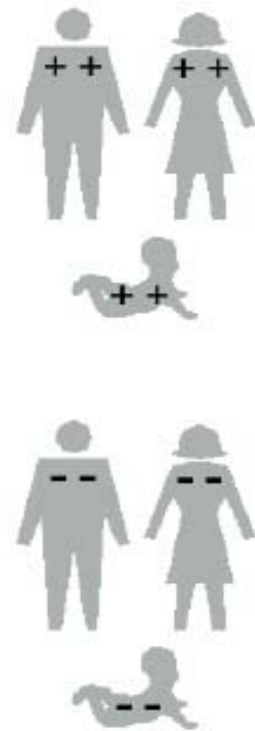


Genética

- **Sistema Rh: 6 genes alelomorfos : C-c-D-d-E-e**
- **Ag Rh expresado en GR a la 6^a semana de gestación**
- **45 % de individuos Rh (+) es homocigoto a factor D, 55% heterocigoto por haber heredado un factor D (+) y otro (-) de padres**

Genética

ASPECTOS GENÉTICOS



CaVero LI. X curso intensivo de formación continuada materno-fetal..
 Guidotti-Farma-Menarini ed., 2003, Pag 169 y ss.

HIDROPS FETAL





Clinica

1. Hidrops fetal

- Anemia
- Insuficiencia cardiaca fetal
- Hepatomegalia
- Distress respiratorio
- Equimosis o púrpura



Clínica

- **Kernícterus:** bilirrubina sobre 18 mg/ml
- **Temprano:** ictericia extrema, moro ausente, succión deficiente, letargo
- **Intermedio:** llanto de tono alto, opistotono, fontanela abultada, convulsiones
- **Tardío (SD neurológico completo):** pérdida de la audición de alta intensidad, retardo mental, rigidez muscular, problemas musculares, convulsiones, trastornos del movimiento

Expresión clínica variable

distintos grados de enfermedad hemolítica



muerte fetal y aborto en el 2º trimestre

Hidropesía fetal

- insuf. cardiaca fetal
- inflam corporal total
- colapso circulatorio

¡¡Gran riesgo de muerte intrauterina!!

Destrucción de los glóbulos rojos

Anemia

Destrucción masiva de hematies fetales (anemia grave)

Eritropoyesis exagerada
Eritroblastemia
Lesión hepática
Hipoproteinemia
Hidrops

- convulsiones
- daño cerebral
- sordera
- muerte (10%)

Hb Bilirrubina

Ictericia

Después del parto

Ictericia severa (hepatomegalia)

Kernícterus

(depósitos de Bilirrubina en el cerebro)



Tabla II

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal

	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Mari 1995 (1)	98	50	85	92	2,0	0,03
Mari 2000 (3)	99	76	65	100	4,1	0,02
Zimmerman 2002 (12)	88	87	53	98	6,8	0,14
Nishe 2003 (14)	75	63	60	77	2,0	0,40
Oepkes 2006 (17)	88	82	80	89	5,0	0,15
Promedio	90	72			3,2	0,14

Espectrofotometría de Líquido Amniótico (ΔDO 450nm)

	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad%</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Nishe 2003 (14)	75	50	53	73	1,5	0,50
Oepkes 2006 (17)	76	77	73	79	3,3	0,32
Promedio	76	64			2,1	0,38

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +

LR (-): Likelihood Ratio -

Tabla III

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FETAL POR ISOINMUNIZACIÓN RH. RESUMEN DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Peak de Velocidad Sistólica de Arteria Cerebral Media Fetal

	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Texeira 2000 (13)	83	80	56	94	4,1	0,2
Pereira 2003 (15)	100	91	71	100	11,0	-
Bullock 2005 (16)	64	81	82	62	3,4	0,5
Promedio	82	84			5,1	0,21

Espectrofotometría de líquido amniótico (ΔDO 450nm)

	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP %</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Pereira 2003 (15)	80	78	44	95	3,6	0,3
Bullock 2005 (16)	53	71	80	42	1,9	0,7
Promedio	67	75			2,7	0,44

VPP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

LR (+): Likelihood Ratio +.

LR (-): Likelihood Ratio -.



- **La velocimetría doppler de la ACM como examen predictor de anemia fetal por isoimmunización por Rh fue comparada con la espectrofotometría del LA en estudios tanto retrospectivos como prospectivos demostrando que la medición de PVS de ACM en el manejo de estos casos es similar o mejor que la espectrofotometría**



ARTERIA CEREBRAL MEDIA

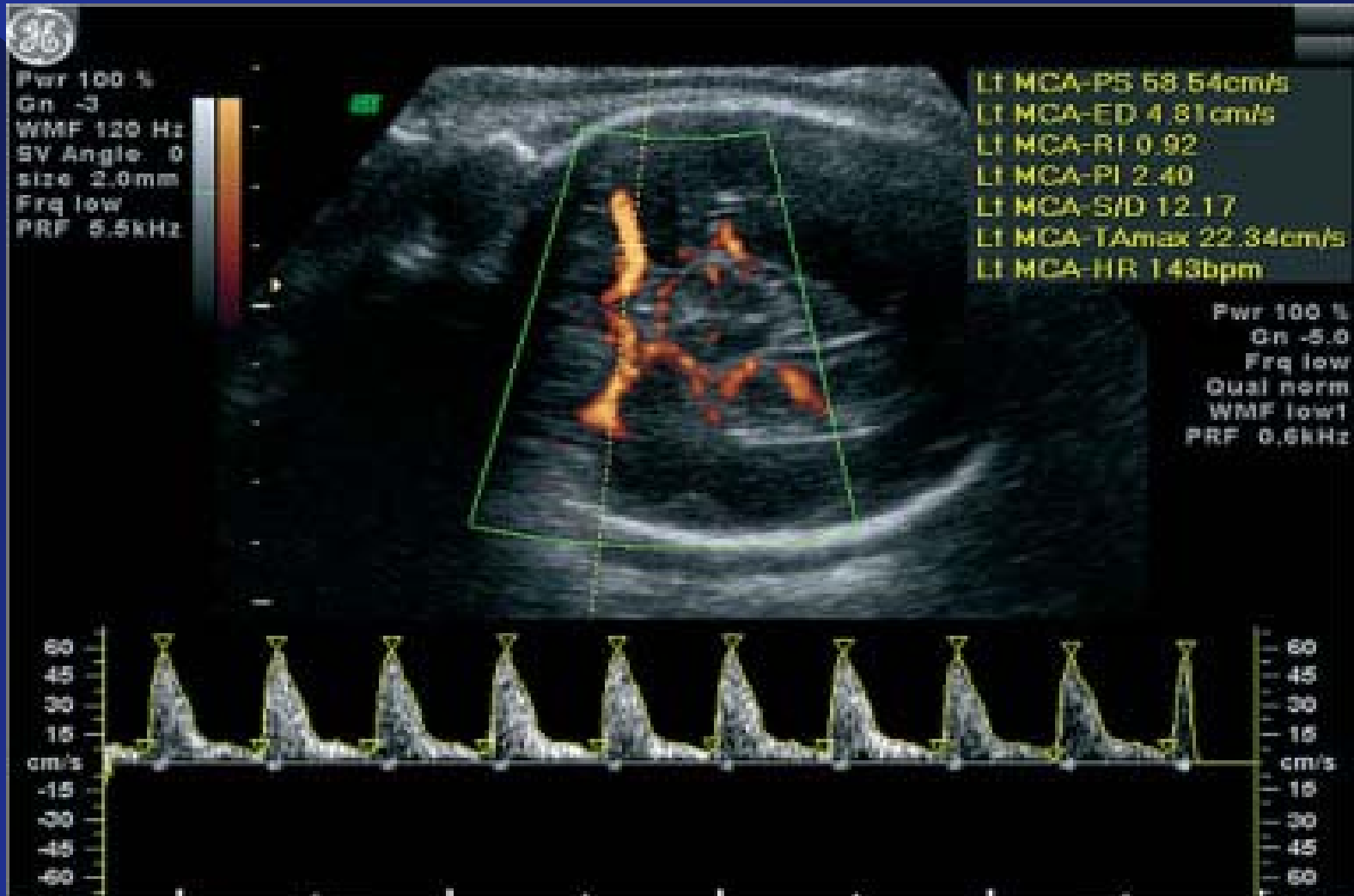
- **Ecografía 2D: las arterias de la base del cerebro se visualizan en el plano axial de la cabeza del feto, a nivel del tronco cerebral, anterior a los pedúnculos cerebrales.**
- **La ACM se visualiza cerca de las alas mayores del hueso esfenoideas, entre las depresiones frontales y central del cráneo**
- **Esta arteria es la directa continuación de la arteria carótida interna y suministra 80% del flujo de sangre hacia el hemisferio cerebral (Satoh et al, 1988;. Kurjak et al, 1993;. Sherer, 1997).**



- **Su evaluación ultrasónica comienza con la visualización del plano axial cerebral del feto que incluye el tálamo y el CSP, a nivel de diámetro biparietal (DBP) .**
- **El transductor se mueve ligeramente hacia caudal, a la base del cráneo.**
- **Usando el doppler color se ubica el polígono de Willis encontrándose el nacimiento de la arteria cerebral media.**



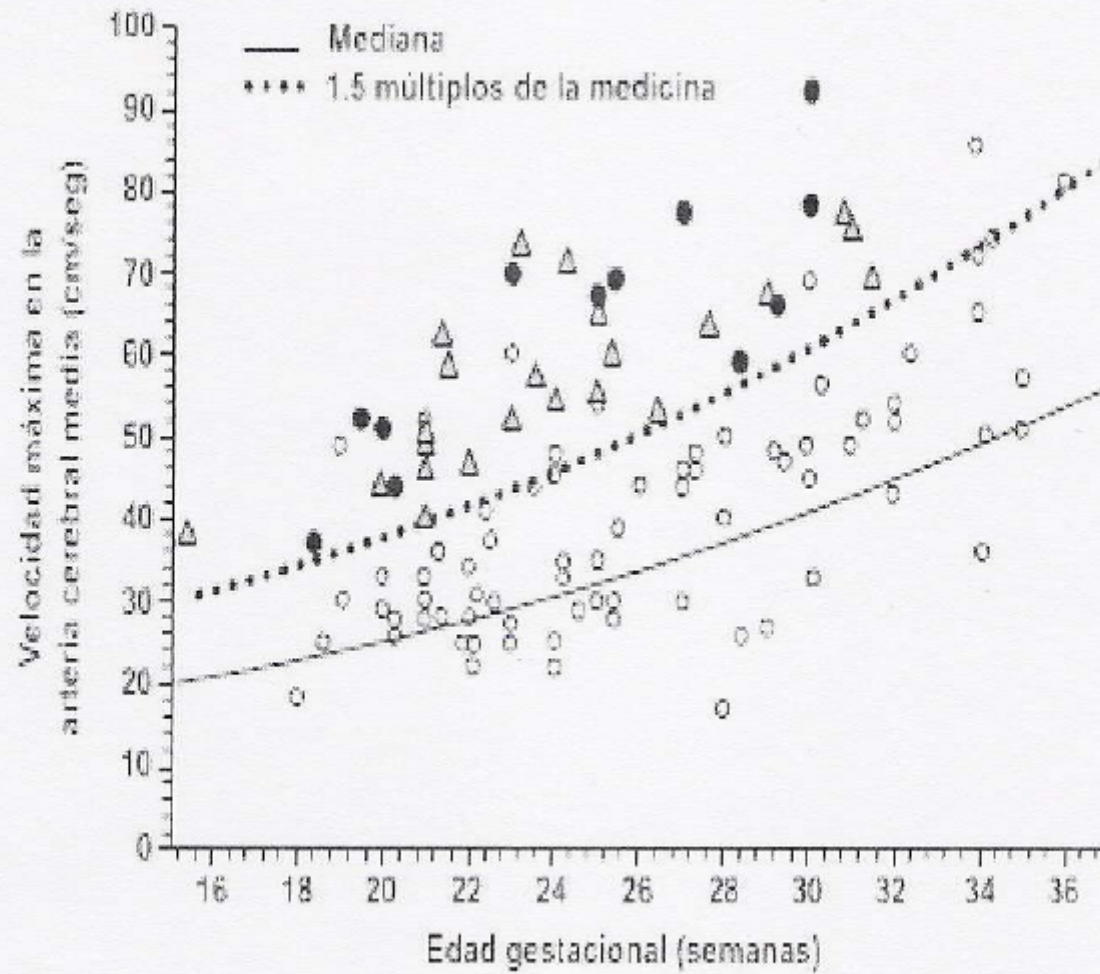
- **La arteria proximal al transductor se aumenta a 50% de la imagen, se aplica un volumen de muestreo de 1-2 mm y se ubica a 2 cm distales al origen de la arteria para realizar la medición.**
- **El haz del ultrasonido se mantiene en 0° con respecto al flujo arterial. Se obtienen ondas similares en 3 tomas y se elige la más alta.**
- **La forma de medición antes descrita permite reproducibilidad inter e intra observador**





Velocimetria doppler ACM

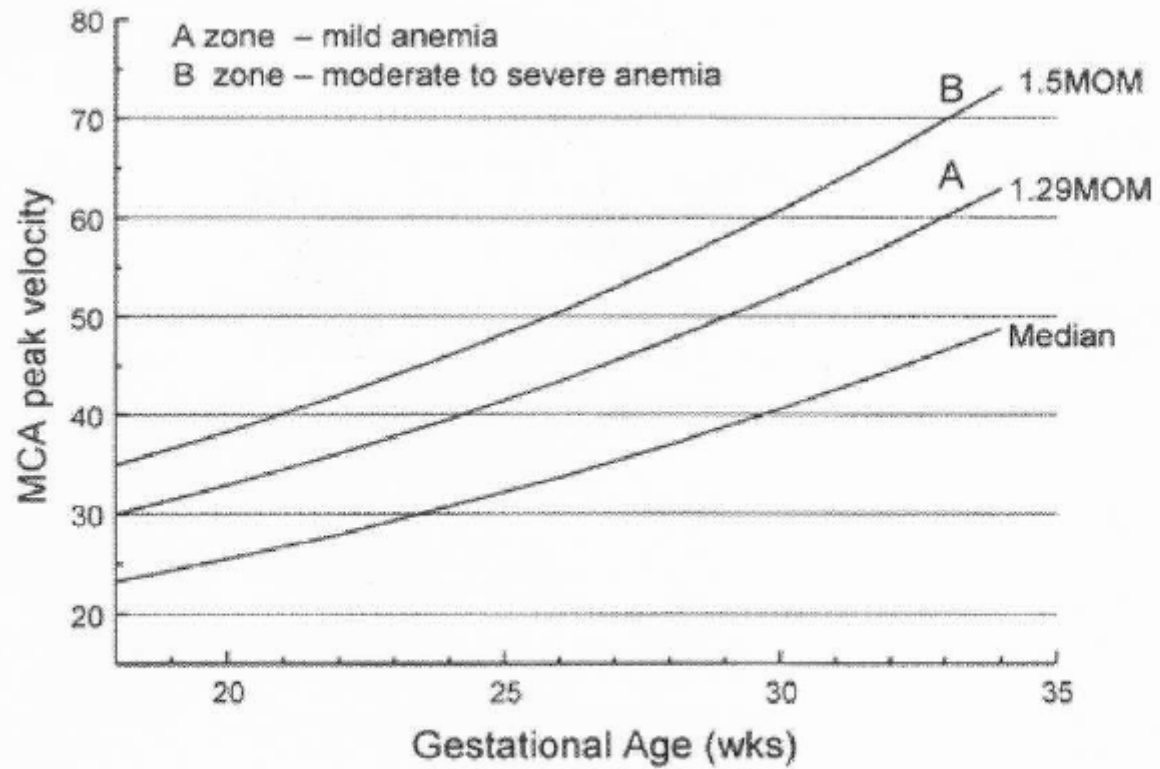
- **Relación inversa entre la densidad sanguinea y su velocidad**
- **Aumento de velocidad**
- **Sensibilidad 100 % anemia moderada-severa**
- **Falsos positivos 12 %**
- **> 1,5 multiplos de la mediana**



Middle Cerebral Vm



Harrington et al, Ultrasound Obstet Gynecol. 6(1995)





Velocidad Máxima en ACM cm/s según MoM

EG sem	1	1,29	1,5	1,55
18	23,2	29,9	34,8	36
20	25,5	32,8	38,2	39,5
22	27,9	36	41,9	43,3
24	30,7	39,5	46	47,5
26	33,6	43,3	50,4	52,1
28	36,9	47,6	55,4	57,2
30	40,5	52,2	60,7	62,8
32	44,4	57,3	66,6	68,9
34	48,7	62,9	73,1	75,6
36	53,5	69	80,2	82,9
38	58,7	75,7	88	91
40	64,4	83	96,6	99,8



Tabla IV

DOPPLER DE ACM COMO PREDICTOR DE ANEMIA FETAL NO HEMOLÍTICA

<i>Peak de velocidad sistólica de arteria cerebral media fetal</i>	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>	<i>VPP%</i>	<i>VPN %</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
Delle Chiaie 2001 (21) (Parvovirus B19)	100	100	100	100	-	-
Cosmi 2002 (22) (Parvovirus B19)	94	93	94	93	14	0,06
Senat 2003 (23) (Transfusión feto-fetal)	90	89	90	89	8	0,10
Van Dongen 2005 (24) (Antígeno Kell)	89	89	94	80	8	0,13



Esquemas de vigilancia

- Varios autores han propuesto esquemas de vigilancia y manejo en fetos con alto riesgo de anemia. Marie y colaboradores proponen el siguiente
- En fetos con riesgo de anemia fetal, realizar ACM-VPS; si es menor de 1,5 MoM, repetir cada semana durante 3 sem.
- Si la ACM-VPS es mayor de 1,5 MOM, realizar cordocentesis con posibilidades de transfusión intrauterina.
- Si la ACM-VPS permanece menor a 1,5 MOM, ubicar en la gráfica de la pendiente de la figura. Si los valores están a la derecha de la línea de puntos (no anémicos o sanos), el examen se repetirá en 2 a 4 sem según el riesgo inicial de la paciente.

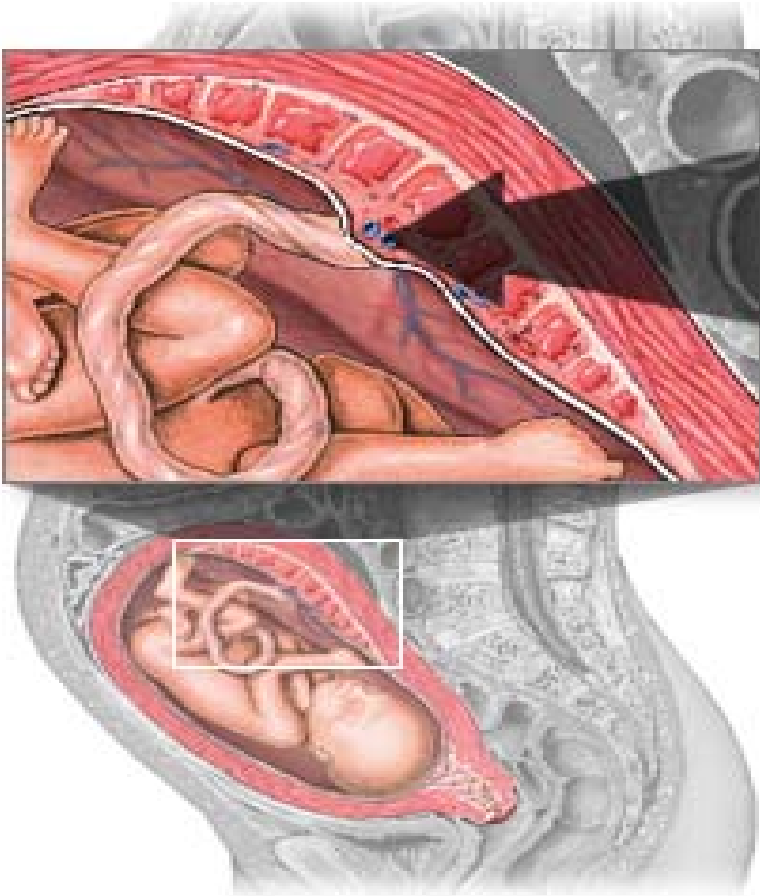


- **Bajo riesgo: Test de Coombs 1:16-1:32. Repetir en 4 sem.**
- **Alto riesgo: Test de Coombs $> 1: 32$. Repetir ACM-VPS en 2 sem.**
- **Si el ACM-VPS se ubica entre la línea punteada y la central se repetirá de 1 a 2 sem.**
- **Bajo riesgo:Test de Coombs 1:16-1:32: Repetir en 2 sem.**
- **Alto riesgo: Test de Coombs $> 1:32$: Repetir en 1 sem.**




- **Si se ubica a la izquierda de la línea central y la ACM-VPS es menor de 1,50 MoM, se repetirá cada sem.**
- **Si es mayor de 35 sem y la ACM-PVS es mayor de 1,50 MOM, desembarazar previa información y/o inducción de la madurez pulmonar fetal.**
- **Otra opción si la ACM-PVS es mayor de 1,50 MOM, evaluar cada 3 ó 4 días la tendencia, y si es al incremento, resolver embarazo previa información e inducción de la madurez pulmonar.**

Transfusión



Transfusión
intrauterina

El feto puede recibir una transfusión sanguínea a través de la vena umbilical en la placenta





Transfusión

- La transfusión intrauterina es el tratamiento más efectivo para mantener el bienestar hemodinámico y hematológico fetal y así poder prolongar el embarazo, en casos de aloinmunización Rh, cuando el feto se encuentra en anemia moderada a severa.
- La transfusión fetal de glóbulos rojos en casos de anemia fetal ha mejorado significativamente la sobrevida de estos fetos



Indicaciones de Transfusión Fetal Intrauterina

- Enfermedad hemolítica perinatal asociada a:
 - Hematocrito fetal obtenido por cordocentesis,
 - $<30\%$ o $<2DS$ para la edad gestacional.
 - Hídrops fetal.
 - ACM: valor crítico mayor a 1.5 MoM

