

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Isoinmunización Rh – Anemia Fetal

Dra. Priscilla Duran Lorca

Programa Especialización Neonatología

Universidad de Valparaíso

Agosto 2022

Introducción



- La isoinmunización RH afecta aproximadamente 1-2/1000 mujeres.
- La sensibilización contra Rh en USA es 6/1000 RNV
- Sin profilaxis con Ig anti-D: 1-10% de las madres Rh (-) se sensibiliza luego de 1er embarazo, 30% con 2° y 50% con 3° embarazo.

Introducción



- La anemia fetal es rara pero es un evento serio en el embarazo y puede resultar en alta morbimortalidad perinatal.
- Distintas condiciones severas como infección por parvovirus B19 y alfa-talasemia han mostrado que causan anemia fetal pero la aloinmunización de GR maternos es la causa principal.

Introducción



- A pesar de las medidas preventivas en los últimos 30 años, la inmunización más frecuente es contra Rh-D
- Los otros anticuerpos anti GR más común son anti-Rhc 25 (RH4), anti-RhE (RH3) y anti-Kell (KEL).

- La aloinmunnización de GR maternos resulta de la producción de inmunoglobulina G (IgG) materna contra antígenos de superficie eritrocitario que ella carece (por lo tanto de origen paterno) como respuesta a una sensibilización previa.
- Es más frecuente secundario a hemorragia feto-materno y más raro por transfusión o cambio de agujas en drogadictas.

Etiología Anemia Fetal



Etiology of fetal anemia (modified from Refs. [7,9]).

Alloimmunization	Anti-D, anti-K, anti-c Other less common antigens (see Ref. [11])
Infection	Parvovirus B19 Cytomegalovirus Toxoplasmosis Syphilis
Inherited conditions	Lysosomal storage diseases (e.g., mucopolysaccharidosis type VII, Niemann-Pick disease, Gaucher disease) Diamond-Blackfan anemia Fanconi anemia Alpha-thalassemia Pyruvate kinase deficiency Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency Congenital erythrocyte membrane disorders (spherocytosis and elliptocytosis)
Other	Aneuploidy Twin anemia-polycythemia sequence Fetomaternal hemorrhage Placental/fetal tumors Maternal acquired red cell aplasia



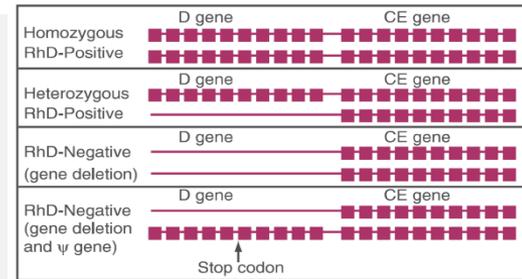
Tipos de Isoinmunización

Isoinmunización ABO: no anemia, ictericia
Ac regulares

Isoinmunización no-ABO no RhD: Lewis el más frecuente
La mayoría no produce EHP
Ac anti kell y anti-c → EHP
Ac irregulares (test coombs +)

Isoinmunización anti-D: Ac irregulares (test coombs +)
85% casos de EHP

Sistema Rh



- Sistema Rhesus:
 - 6 genes alelomorfos (C-c-D-d-E-e) que ocupan Cr. 1
 - 48 Ag, los que más inducen AC son Ag: D, C, c, E, e.
- Mujer RhD (+) tiene Ag D. **Mujer RhD (-) no tiene Ag D en sus GR.**
- 6 semanas gestación → Ag Rh expresado en GR.
- Isoinmunización ocurre por **exposición materna de mujer RhD (-) a GR RhD (+).**

Table 1
Antigens involved in fetal anemia. French National Center for Perinatal Hemobiology (CNRHP).

Specificity (traditional nomenclature)	Specificity (numerical nomenclature)	Risk for fetal anemia
Anti-D	Anti-RH1	YES after 15 WG
Anti-c	Anti-RH4	YES after 20 WG
Anti-kell	Anti-KEL1	YES after 15 WG
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3rd quarter)
Anti-e	Anti-RH5	Exceptional
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptional
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptional
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptional
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptional

WG: week of gestation.

ICTERICIA

- No hay riesgo para autoanticuerpos (anti-Lewis y anti-P1).
- Riesgo limitado de ictericia neonatal para anti-E y anti-Cw
- Riesgo severo para anti-RhD, anti-c y anti-Kell

- La ***aloimmunización anti-Kell*** es más compleja, el cuadro es más severo y los anticuerpos bloquean la eritropoyesis
- Los pacientes cursan con ictericia, la bilirrubina liberada producto de hemolisis es liposoluble por lo que tiene más riesgo de neurotoxicidad

Requisitos para sensibilización al Ag Rh

Incompatibilidad Rh feto-materna

Eventos sensibilizantes

Reactividad del sistema inmune materno

Capacidad inmunogénica del Ag D

Eventos sensibilizantes

Hemorragia Feto-Materna

- 
- Placenta previa
 - Desprendimiento de placenta
 - Versión externa
 - Cesárea
 - Alumbramiento manual
 - Aborto
 - Embarazo extrauterino
 - Óbito fetal
 - Trauma abdominal

Procedimientos invasivos

- Biopsia de vellosidades coriales
- Amniocentesis
- Fetoscopia
- Cordocentesis

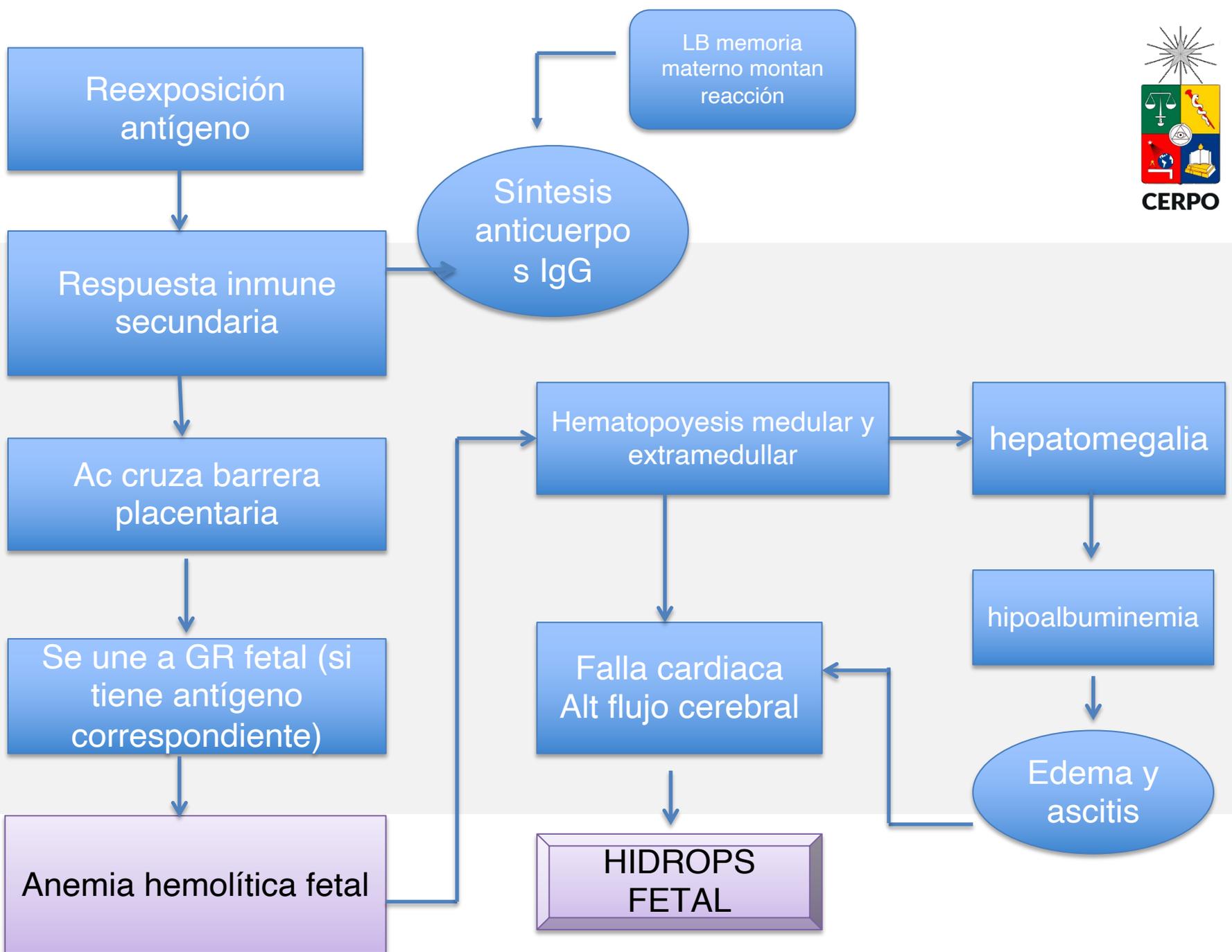
Uso de drogas parenterales

Transfusión inadvertida Rh (+)

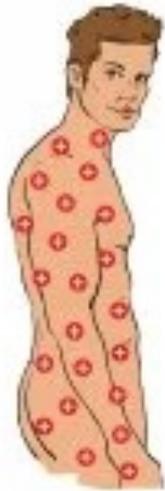
75% embarazadas tiene HFM
Aumenta a medida que avanza el embarazo (3%, 12%, 46%)
0.25% >30 ml de sangre fetal
Carga antigénica significativa desde los 0.3 ml

Factores condicionantes de inmunización

- Antecedente de transfusión incompatible
- Pareja Rh (+)
- Número de embarazos
- Reacción individual
 - **30%** de la población no reacciona al Ag (genética)
- Comportamiento placentario
- Respuesta inmune deprimida de la embarazada
- Presencia concomitante de incompatibilidad ABO



Manejo durante el embarazo



Rh-positive man



Rh-negative woman
with Rh-positive fetus



Rh-positive fetus antigens
can enter the mother's
blood during delivery



Mother will produce
anti-Rh antibodies



In the next Rh-positive
pregnancy, mother's anti-Rh
antibodies will attack
fetal red blood cells

Evaluación



- Determinación de grupo-Rh madre desde primer control y realizar test de Coombs a todas. Y Rh (-) control trimestral.
- Estimación riesgo de anemia fetal según grupo sanguíneo padre
- Determinar grupo sanguíneo fetal: rol de DNA libre
- Estimación de riesgo de anemia fetal
- Medir velocidad máxima en ACM
- Definir indicaciones de inmunoglobulina G anti-D

Manejo Rh (-) No sensibilizada



- Grupo, Rh y Coombs indirecto en 1º control prenatal y grupo-Rh pareja
- Pareja Rh (+) → **Coombs indirecto 28s.**
Coombs indirecto (-): Gamma anti-D 300 ug IM. Repetir en caso de procedimientos invasivos, metrorragias o trauma abdominal severo.
- RN Rh (+) o Rh (-) Du (+), colocar Gamma anti-D 300 ug IM a la madre.
- Ante sospecha de hemorragia transplacentaria hacer test Kleihauer-Betke y colocar Gamma anti-D 300 ug IM por cada 30ml.
- En caso de aborto, emb ectópico, muerte fetal o enfermedad del trofoblasto → Gamma anti D 300ug im

Manejo Rh (-) Sensibilizada



- **Centro especializado en Medicina Materno-Fetal.**
- Antecedentes maternos y perinatales: partos, profilaxis anti-D, morbimortalidad atribuible a hemólisis (transfusiones, TFF).
- Coombs indirecto (+) → titulación seriada AC anti-D cada 2-4s
- Diluciones > 1/16 → riesgo anemia fetal severa (**doppler ACM**).
 - procedimientos invasivos según compromiso (**cordocentesis y transfusiones**).



Inmunoglobulina G anti-D hiperinmune



300 ug IM neutraliza 30 ml de sangre RhD (+) que alcance circulación materna

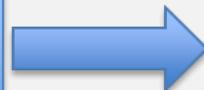
Madre Rh (-) NS
Coombs indirecto (-)



Ig anti-D a las 28-32 semanas
Reduce riesgo de sensibilización de 2% a 0.2% anteparto

Se cumple en Chile??

Madre Rh(-)NS + RN
RH (+)



Ig anti-D a las 24-72 hrs postparto

Otras indicaciones:

Abortos, mola, amniocentesis, bx vellosidades coriales, cordocentesis, hemorragia placentaria masiva, metrorragia II trimestre a menos que madre sea RH (-)

MADRE Rh(-) sensibilizada sin ant maternos y/o perinatales



Coombs indirecto(+)

$\leq 1/16$

Control habitual
11-14, 22-24 y 3°
trimestre

Monitorización
UFP

Parto a término

Htco 30% repetir
cordocentesis cada
1-2 sem

$>1/16$

Ultrasonografía

Estimación de
anemia 20-24 sem

Velocidad ACM cada 1-2 sem

Cordocentesis si velocimetría ACM >1.5 Mom para EG

TIV si htco $<$ o igual 30%

Rh (-) sensibilizada con antecedentes maternos y/o perinatales



- Coombs (+) de cualquier título, realizar ecografía desde las 16 semanas
- ACM-PSV desde las 18-20 semanas
- Repetir según resultados (7-21 días): cordocentesis si la velocimetría Doppler en ACM cursa por encima 1.5 MoM para EG

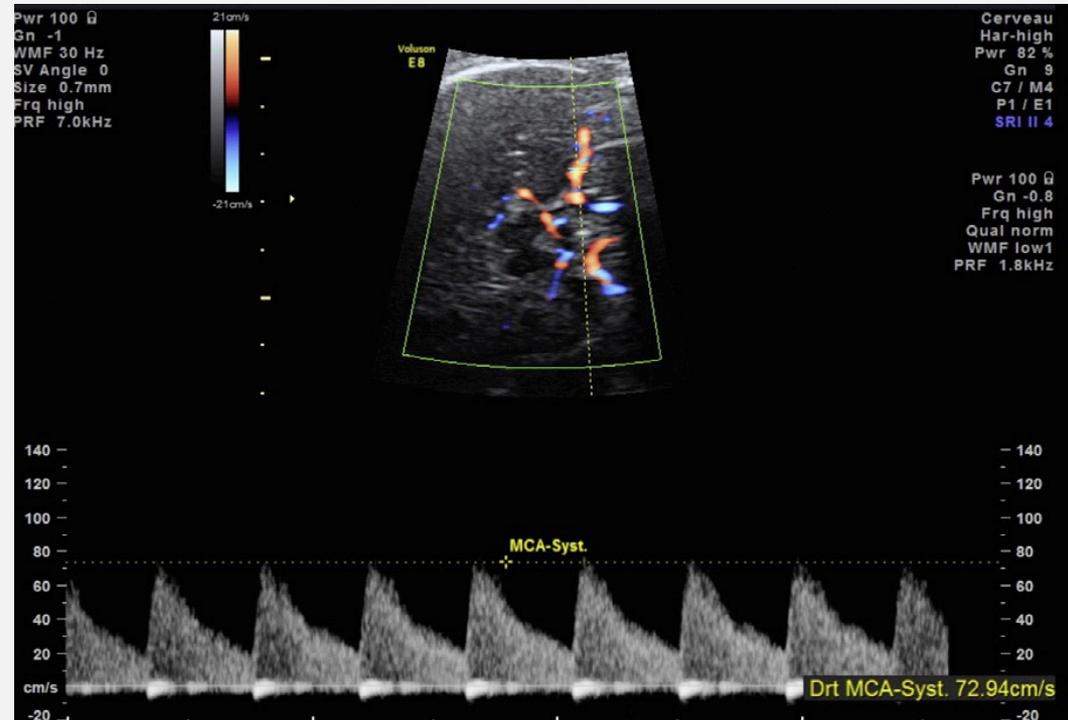
Ecografía



- <18 semanas buscar signos de hidrops fetal
- >18 sem MCA-PSV
- Se produce por disminución de la viscosidad sanguínea y aumento del GC
- Si antecedentes + iniciar eco a las 16 semanas
- En caso de aloinmunización severa también iniciar a las 16 semanas, en especial, en casos de RH1 o Kell, aunque no hayan signos de anemia severa

Como medir

- Corte transversal en polo cefálico
- Localización en polígono de Willis usan técnica doppler color
- Doppler hacia la ACM en la zona más proximal (cerca del origen) y el Angulo de $<20^\circ$ desde el vaso
- Medir en ausencia de movimientos fetales
- No presionar la cabeza fetal



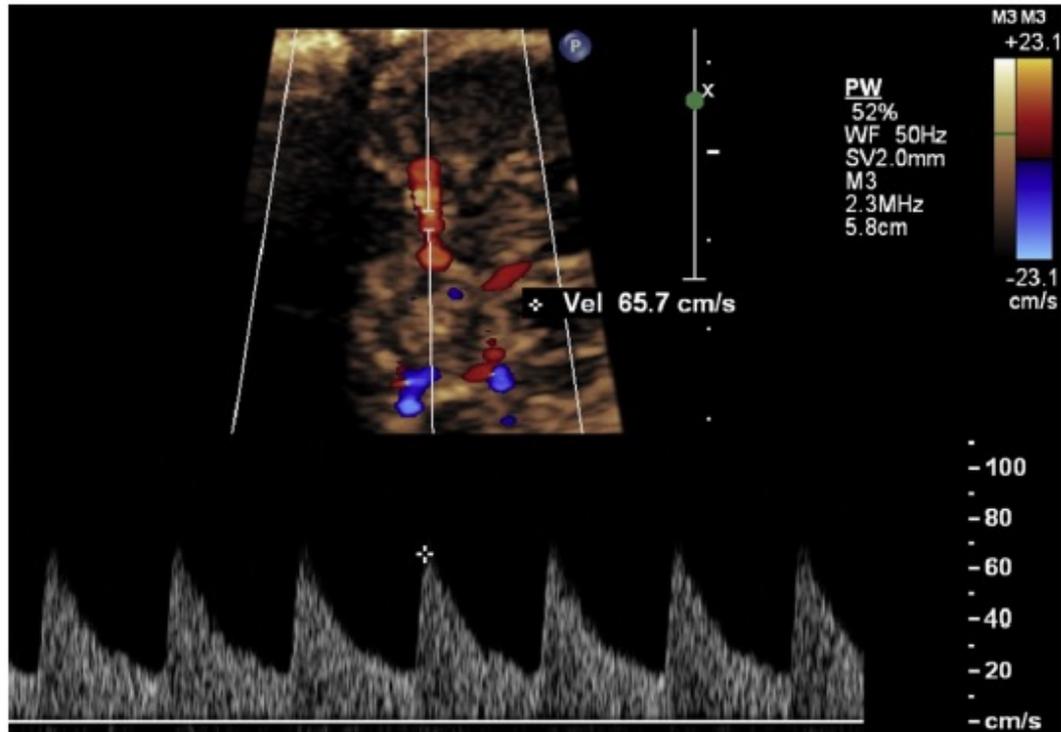


Fig. 1. Middle cerebral artery (MCA) Doppler shift waveform. The pulsed-wave Doppler gate is positioned at the proximal third of the MCA, close to its origin in the internal carotid artery. The insonation angle is near 0° .

MCA-PSV

- MCA-PSV varía acorde la EG y es expresada en múltiple de la media (MoM).
- El promedio se conoce desde las 18 semanas

Reference chart for middle cerebral artery peak systolic velocity expressed in cm/s and MoM according to gestational age. Mari et al. [12].

Weeks of gestation	Multiples of the median (MoM)			
	1.00	1.29	1.50	1.55
18	23.2 ^a	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	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	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Values: > 1.29 MoM: mild anemia; > 1.50 MoM: moderate anemia; > 1.55 MoM: severe anemia.

^a cm/s.

- La medición de MCA-PSV se correlaciona con los niveles de hb fetal
- Esto permite el diagnóstico de anemia moderada y severa con una S de 100%
- La anemia se considera severa cuando la medición de MCA-PSV es mayor de 1.55 MoM.

Reference chart for fetal hemoglobin level expressed in g/dL and in MoM according to gestational age. Mari et al. [12].

Weeks of gestation	Multiples of the median (MoM)				
	1.16	1.00	0.84	0.65	0.55
18	12.3 ^a	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Values: < 0.55 MoM: severe anemia; < 0.65 MoM: moderate anemia; < 0.84 MoM: mild anemia.

^a g/dL.

Otros elementos en la ecografía

- Hidrops fetal
- Cardiomegalia
- Hepatoesplenomegalia
- Edema subcutáneo
- Derrame pleural
- PHA

TARDIOS!!!



Cordocentesis



- Permite determinar grupo, Rh y Hto/Hb fetal.
 - Indicado hasta las 35s.
 - Aumenta sensibilización materna.

- Indicaciones:

ACM > 1.5MoM, feto hidrónico, manejo EHP por AC irregulares

Table 1 Definitions of fetal anemia

Definition	Reference	Severity		
		Mild	Moderate	Severe
Hemoglobin deviation from GA mean	Nicolaides <i>et al.</i> ⁵	< 20 g/L	20–70 g/L	> 70 g/L
Hemoglobin values expressed as MoM	Mari <i>et al.</i> ¹ ; Goodwin and Breen ⁹⁶	0.84–0.65	0.64–0.55	≤ 0.54
Hematocrit	Moise Jr and Argoti ¹⁰		< 30%	

GA, gestational age; MoM, multiples of the median.

TRANSFUSION INTRAUTERINA



Transfusión intrauterina



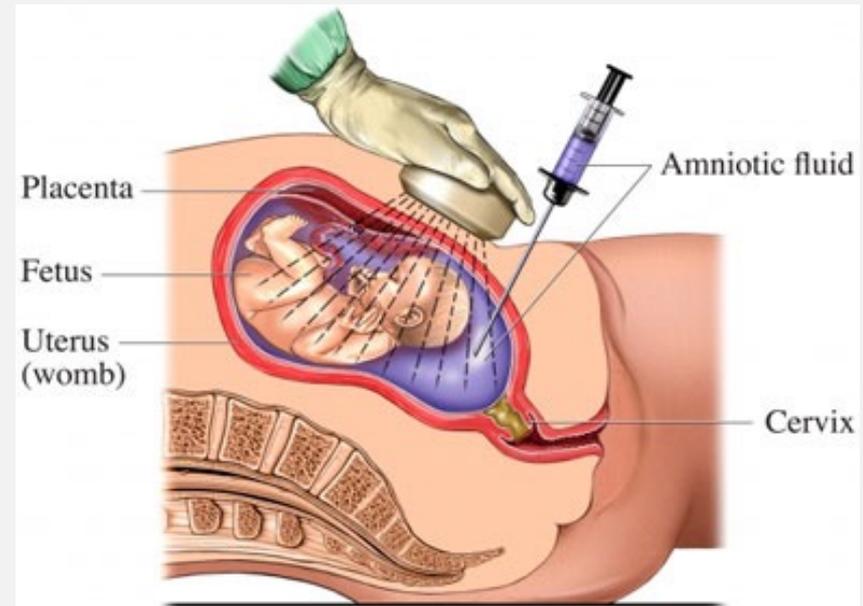
- Indicaciones:
 - Feto anémico en que la prematuridad atenta en sobrevida.
 - Feto con riesgo de fallecer antes de las 34s.
- Desde las 20s a través de vena umbilical o vena intrahepática.
- Sobrevida:
 - 74% fetos hidróticos.
 - 94% fetos no hidróticos.
- Se recomienda no realizar > 34s.

- Mejorías en ultrasonido y la experiencia en medicina materno-fetal han aumentado la tasa de éxito en la transfusión fetal intrauterina con una sobrevida hasta un 97% en fetos no hidróticos
- Sin tratamiento isoimmunización anti-RhD: 50% anemia leve o sin anemia, 25% anemia moderada, 25% anemia severa

Transfusión intraperitoneal



- Descrita en 1967 por Liley para el manejo de la anemia fetal
- Se inyecta sangre a la cavidad abdominal fetal y la efectividad depende de la reabsorción peritoneal del volumen transfundido
- Permite transfusiones precoces cuando el cordón umbilical aún no está disponible pero no grandes volúmenes
- Efectividad disminuida en caso de ascites
- **Su única indicación actual es la anemia fetal precoz**
- Algunos equipos utilizan esta vía adicional para aumentar el intervalo entre transfusiones



Transfusión intrauterina



- EG limite 34 semanas
- Fecha de parto ideal 36-37 semanas
- La elección del sitio de la transfusión dependerá de la posición fetal, localización placentaria de la pared uterina y la experiencia del operador
- El sitio habitual es la vena umbilical en la raíz del cordón.

- El volumen de transfusión se calcula en base a una fórmula

- Vol transfusión (ml):
$$\frac{\text{volumen unidad fetoplacentaria (ml)} \times (\text{objetivo htco fetal})}{\text{Hematocrito donado}}$$

Unidad fetoplacentaria= 1046 + estimación peso fetal (gr) x 0.14

Sangre es leucoreducida, rh (-), con un hematocrito de 75-80% e irradiada



Fig. 3. In utero transfusion: insertion of 20 G needle at the umbilical vein at the placental insertion.

- La indicación de una segunda TIU fue determinada por el nivel de hb postransfusión y la evaluación MCA
- Se espera caída normal diaria de hb de 0.4 mg/dl/día
- El déficit de hemoglobina fue el mejor factor predictivo pretransfusional seguido del nivel actual de hemoglobina y la semana de nacimiento, que fueron igualmente predictivos

Complicaciones de TIU



- 3% mortalidad
- Punción arterial
- Sangramiento
- Bradicardia o taquicardia fetal
- Desaceleraciones tardías

Interrupción

- **Fetos transfundidos: 36-38 semanas.**

Tener en cuenta intervalo de transfusión (en base comportamiento en transfusiones anteriores) y pruebas de bienestar fetal.

- **Fetos no transfundidos: 38 semanas.**

Riesgo de anemia moderada o grave (VS-ACM > 1.5 MoM o hidrops) desde las 36 semanas.

- **Vía del parto**

- **Anemia moderada o leve (con o sin transfusión previa):** no existe contraindicación para PV. Considerar condiciones obstétricas, monitorización continua y control bienestar fetal.
- **Anemia fetal grave** (RBNE no reactivo persistente o patrón sinusoidal o presencia de hidrops): cesárea.

Al nacer



- Bilirrubinemia total y directa cordón
- Hematocrito
- Grupo-rh
- Test coombs
- *Hemograma con recuento reticulocitos

- Hospitalizar e iniciar fototerapia intensiva a todo RN RH (+), hijo madre Rh (-) con evidencia de sensibilización hasta asegurar gravedad y evolución de enfermedad hemolítica

Resumen



- Toda mujer Rh (-) Sensibilizada debe ser referida a centro especializado, donde se puede realizar medición de MCA-PSV y transfusión intrauterina.
- Ante la sospecha de anemia fetal debe monitorizarse el Doppler de la ACM. MCA-PSV > 1.5 MoM: riesgo de anemia moderada o severa.
- El diagnóstico de la anemia fetal se establece mediante cordocentesis y hemograma en sangre fetal.

Conclusiones



- El nivel de hemoglobina, la semana de la primera TIU y presencia o no de hidrops son los principales factores de riesgo de mortalidad, mientras que el nivel de hemoglobina (<6.25 g/dl) y la semana de nacimiento son factores independientes asociadas a sobrevida perinatal.

Conclusiones



- La sobrevida global en pacientes sometidos a transfusión fetal intrauterina en varios reportes de casos oscila entre 92-94%.
- Faltan estudios de resultados a largo plazo en el neurodesarrollo en fetos que recibieron TIU.