

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Hemorragia Intracraneana Fetal: Trombocitopenia fetal aloinmune

Dr. Jorge Mocarquer Tapia

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Mayo 2023

Introducción



- Evento poco común en la vida prenatal
- Resultados perinatales variables
- Depende del grado de la lesión y el daño del tejido cerebral concomitante
- Comúnmente ocurren en los Ventriculos laterales



Begoña Adiego, Pilar Martínez-Ten, Carmina Bermejo, María Estévez, Manuel Recio Rodríguez & Tamara Illescas (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

Hemorragia intracraneana



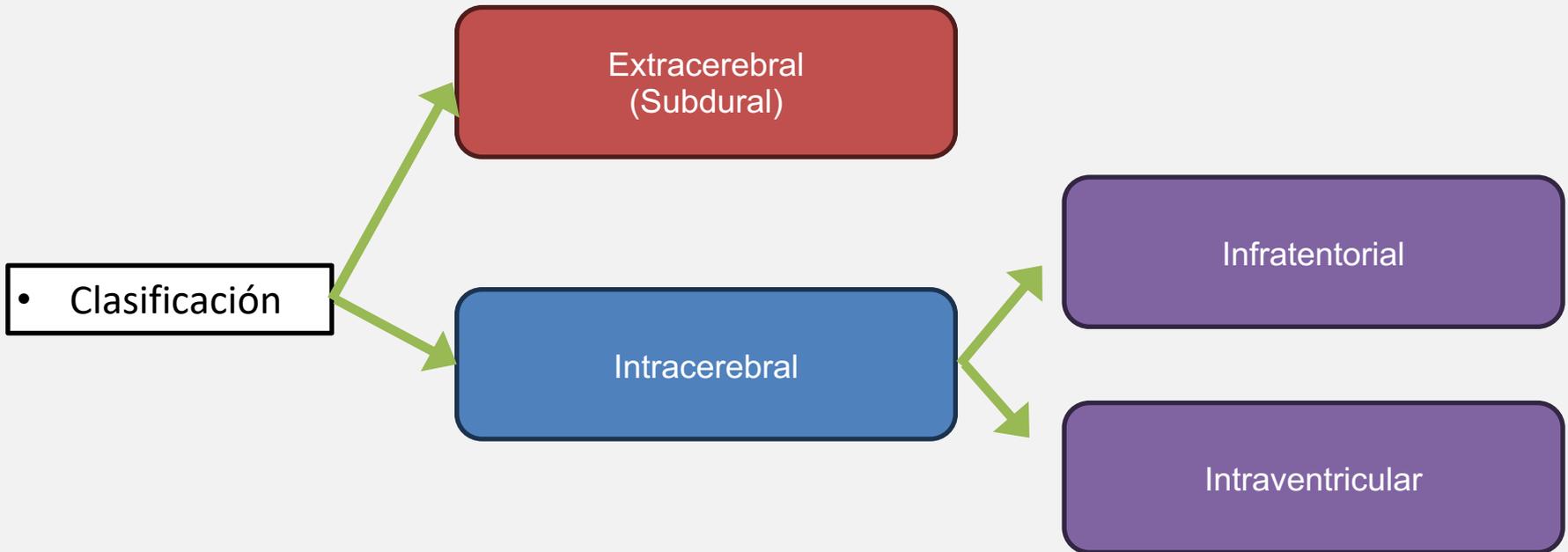
- Prevalencia
- 1:10,000 a 0,5:1000

- Factores de riesgo Maternos
- Trauma materno
- Convulsiones
- Trombocitopenia inmune o trastornos de la coagulación
- Infecciones
- Medicamentos
- Drogas (Cocaína)

- Factores de riesgo Fetales
- RCF
- Hipoxia
- STFF
- Muerte de gemelo en embarazo MC
- Coagulopatía congénita

Begoña Adiego, Pilar Martínez-Ten, Carmina Bermejo, María Estévez, Manuel Recio Rodríguez & Tamara Illescas (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

Hemorragia intracraneana fetal



- Grado I: Limitada a la matriz subependimal
- Grado II: Claramente derramada en un ventrículo, pero ocupa <50%, sin Ventriculomegalia
- Grado III: >50% de Ventrículo lateral o Ventriculomegalia
- Grado IV: Grados I, II o III con hemorragia en gran parte del parénquima periventricular

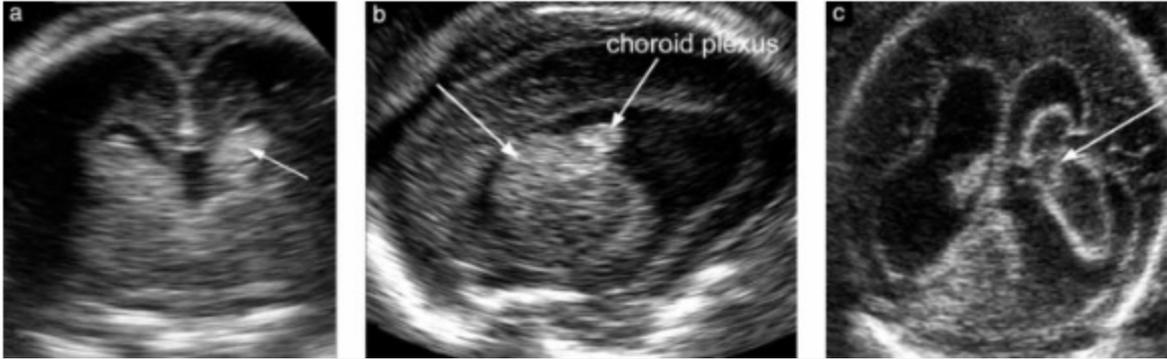
Table 1 — Classification of intraventricular hemorrhages

Grade 1: limited to subependymal matrix

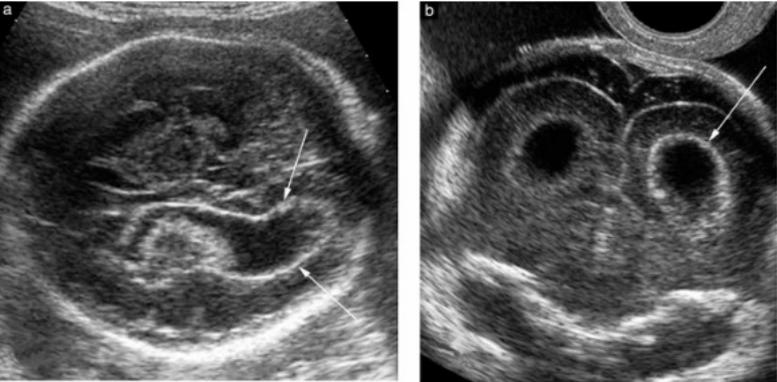
Grade 2: clear spill-over to ventricles, but filling less than 50% of the lateral ventricle and without ventriculomegaly

Grade 3: spill-over to the ventricle, with flooding of 50% or more of one or both lateral ventricles and ventriculomegaly

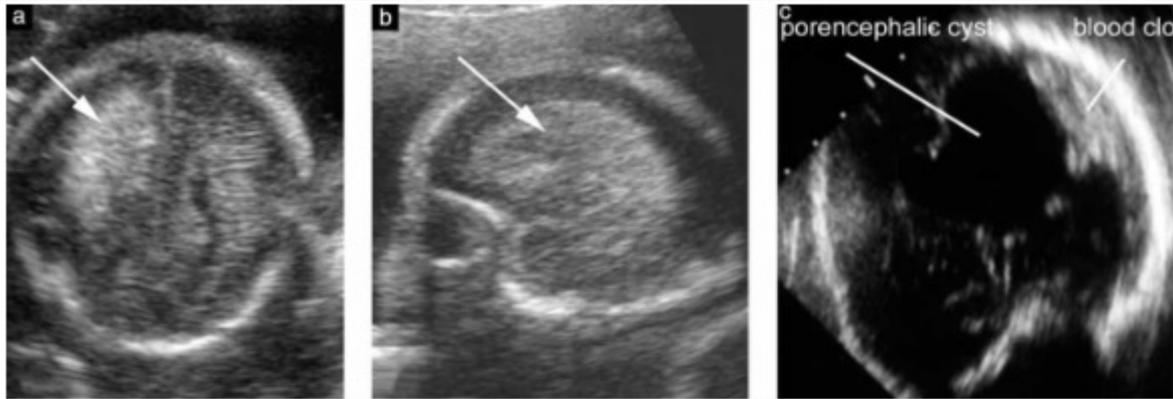
Grade 4: grades 1, 2 and 3 with involvement of the periventricular parenchyma



Grado II



Grado III

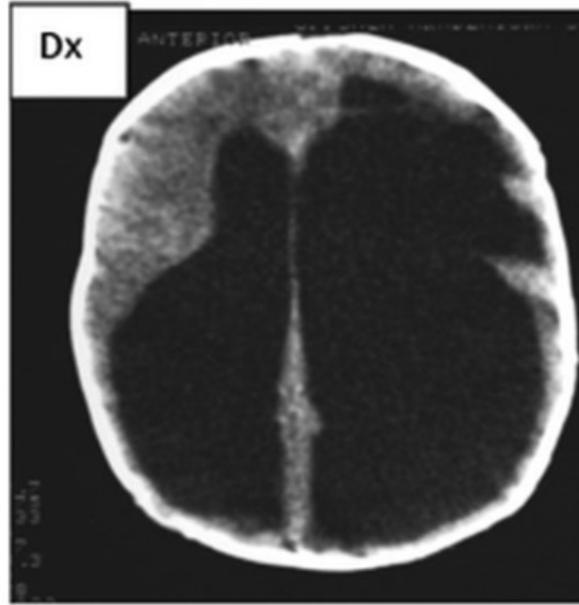


Grado IV

(a) Intraparenchymal hemorrhage

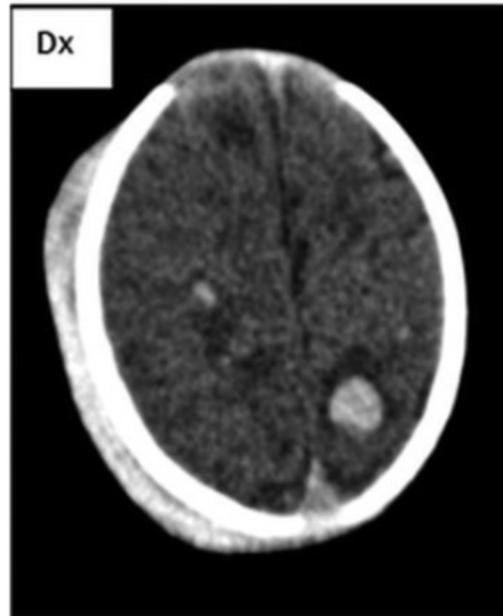


(b) Intraventricular hemorrhage



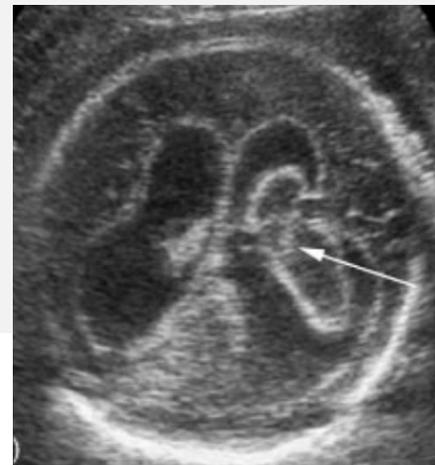
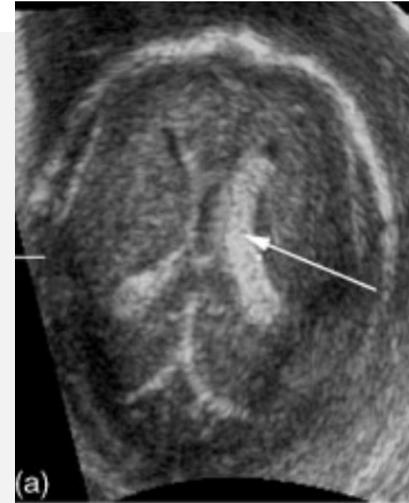
(c)

Miscellaneous (Multiple intraparenchymal hemorrhages)



Evolución

- La acumulación de sangre inicialmente parece una colección ecogénica con sombra posterior (Similar al ventrículo lateral)
- Días después, el coágulo desarrolla una textura compleja, con delineado ecogénico externo, con centro ecolúcido
- Con el tiempo, las hemorragias pequeñas se resuelven espontáneamente



Carletti, Angela et al. "Prenatal diagnosis of cerebral lesions acquired in utero and with a late appearance." *Prenatal diagnosis* vol. 29,4 (2009): 389-95.

Causas

- Trauma
- Anemia severa (Asociada a Isoinmunización Rh)
- Drogas
- Anticoagulantes
- Cocaína
- STFF (Muerte del donante)
- TORCH
- CMV
- Rubeola
- Toxoplasmosis
- Parvovirus B19
- Trombocitopenia Aloinmune



Recurrencia

Trombocitopenia
Aloinmune

Mutación de
COL4A1

Begoña Adiego, Pilar Martínez-Ten, Carmina Bermejo, María Estévez, Manuel Recio Rodríguez & Tamara Illescas (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

Hemorragia intracraneana fetal

Table 2. Prenatal data and pregnancy outcome (total)

	Total	Pregnancy outcome		
		TOP	IUD [*]	LB
Cases	109	11	17	81
Intracerebral	89	9	15	65
IVH I	6	0	1	5
IVH II [*]	9	1	0	8
IVH III	32	0	2	30
IVH IV	32	3	12 [*]	17
Infratentorial	10	5	0	5
Subdural hematoma	19	2	1	16
Both	1	0	1	0

16 muertes
Neonatales

40 % de muerte
Perinatal

Hemorragia intracraneana fetal

Table 3. Follow-up at 11.6 (range, 1–48) months of the available cases

	<i>Total</i>	<i>Normal</i>	<i>Mild handicap</i>	<i>Severe handicap</i>	<i>Dead</i>
Cases	48	25	6	13	4
Intracerebral	39	19	5	12	3
IVH I	4	4	0	0	0
IVH II	7	4	0	3	0
IVH III	18	8	5	5	0
IVH IV	7	1	0	3	3
Infratentorial	3	2	0	1	0
Subdural hematoma	9	6	1	1	1
Both	0	0	0	0	0

Study	Year	N	Grade	TOP	IUFD	LB	Followed. up	Postnatal Death	Normal	Mild affection	Severe affection
Total		89	1 (N=1)	1							
			2 (N=15)	4	1/11 (9,1%)	10/11 (91%)	10	0	9/10 (90%)	1/10 (10%)	0
			3 (N=30)	6	1/24 (4,16%)	23/24 (95,8%)	20	1/20 (5%)	7/19 (36,8%)	6/19 (31,57%)	6/19 (31,57%)
			4 (N=43)	15	4/28 (14,28%)	24/28 (85,71%)	24	4/24 (16,66%)	3/20 (15%)	5/20 (25%)	12/20 (60%)

Begoña Adiego, Pilar Martínez-Ten, Carmina Bermejo, María Estévez, Manuel Recio Rodríguez & Tamara Illescas (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

Pronóstico



- 40% fallecen *in utero* o durante el primer mes de vida
- De los sobrevivientes, menos de la mitad presentan un neurodesarrollo normal a corto plazo
- En grados I y II se ha observado regresión de las lesiones, con neurodesarrollo post natal normal.

Trombocitopenia fetal aloinmune



- 1:1,000 embarazos
- Incompatibilidad plaquetaria materno-fetal
 - Formación de anticuerpos que resultan en trombocitopenia neonatal

Trombocitopenia fetal aloinmune



- Plaquetas fetales presentan antígeno de origen paterno que no presenta la madre
 - Comúnmente HPA 1-a (Human Platelet antigen)
- Formación de IgG contra este antígeno
 - Paso transplacentario y adhesión a plaquetas fetales
 - Clearance de las plaquetas unidas a los anticuerpos
- Los anticuerpos anti HPA-1a maternos pueden inhibir la Megakariopoyesis fetal exacerbando la trombocitopenia
- 2 mecanismos
 - Exposición materna a antígeno fetal por transfusión feto-materna o exposición al antígeno por transfusión de plaquetas de otro adulto
 - Exposición a integrina Beta-3 de células del sinciotrofoblasto

Trombocitopenia fetal aloinmune



- Diagnóstico
 - Trombocitopenia neonatal no explicada
 - $<100,000/uL$ al nacimiento o dentro de los primeros 7 días
 - Hemorragia intracraneana fetal no explicada

Presentación clínica



- Madre
 - Asintomática
- Feto/RN
 - Trombocitopenia neonatal leve a severa
 - HIC neonatal
 - HIC Fetal

Antígenos comúnmente involucrados

- 85% HPA-1a
 - Padre HPA-1a positivo, madre negativa
 - Padre 1a/1a o 1a/1b; madre 1b/1b
 - 2% de la población es HPA 1a negativa
- Antígeno HPA-5a es el segundo más común en población blanca
- Antígeno HPA-4 es el más común en población asiática

Severidad de trombocitopenia



Número de embarazo

- El segundo es más severo que el primero

Aumento en los niveles de anticuerpo HPA-1a

HIC en embarazos previos

Tipo de antígeno

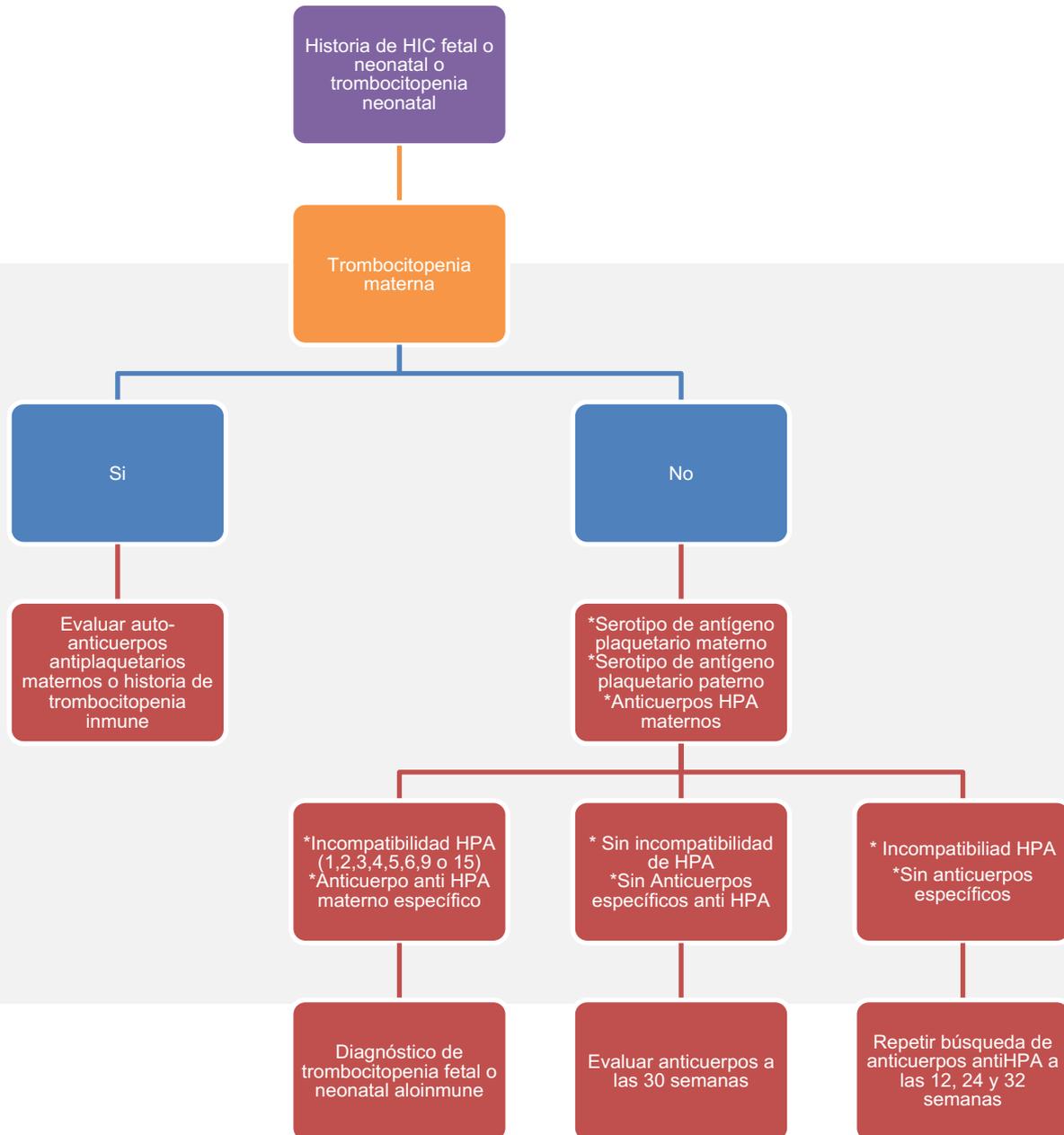
- 1a más severo
- 5b más leve

Presencia de subtipo de anticuerpo HPA-1a

- Alfa-v Beta-3
- Inducen apoptosis endotelial de vasos sanguíneos



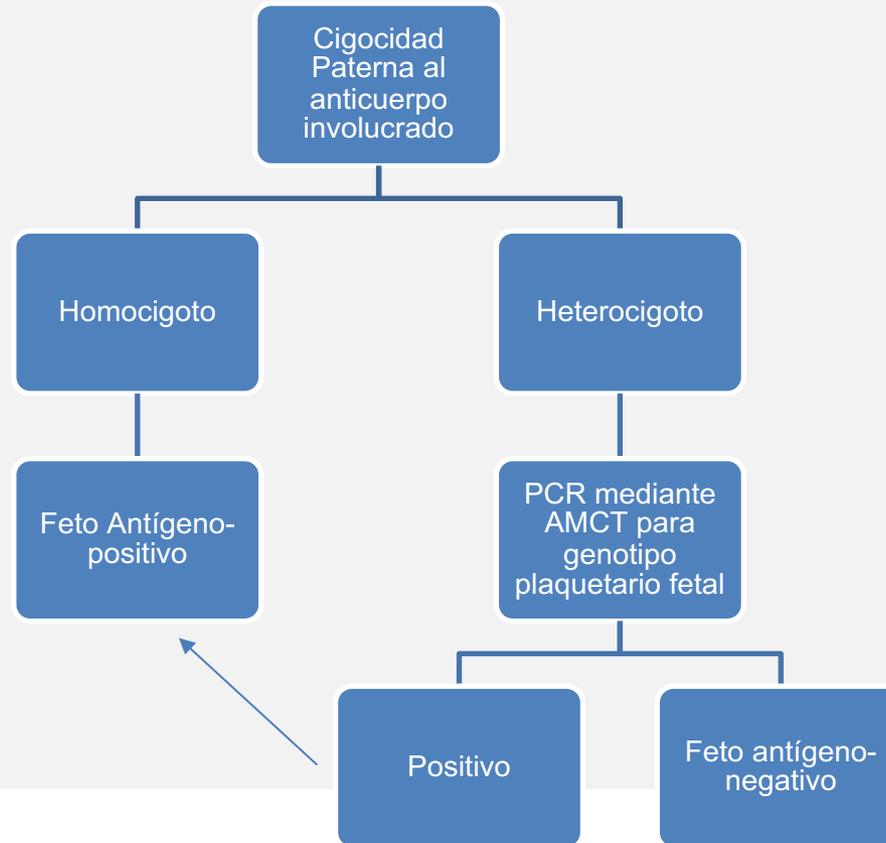
Estudio de pareja en riesgo de TFAI

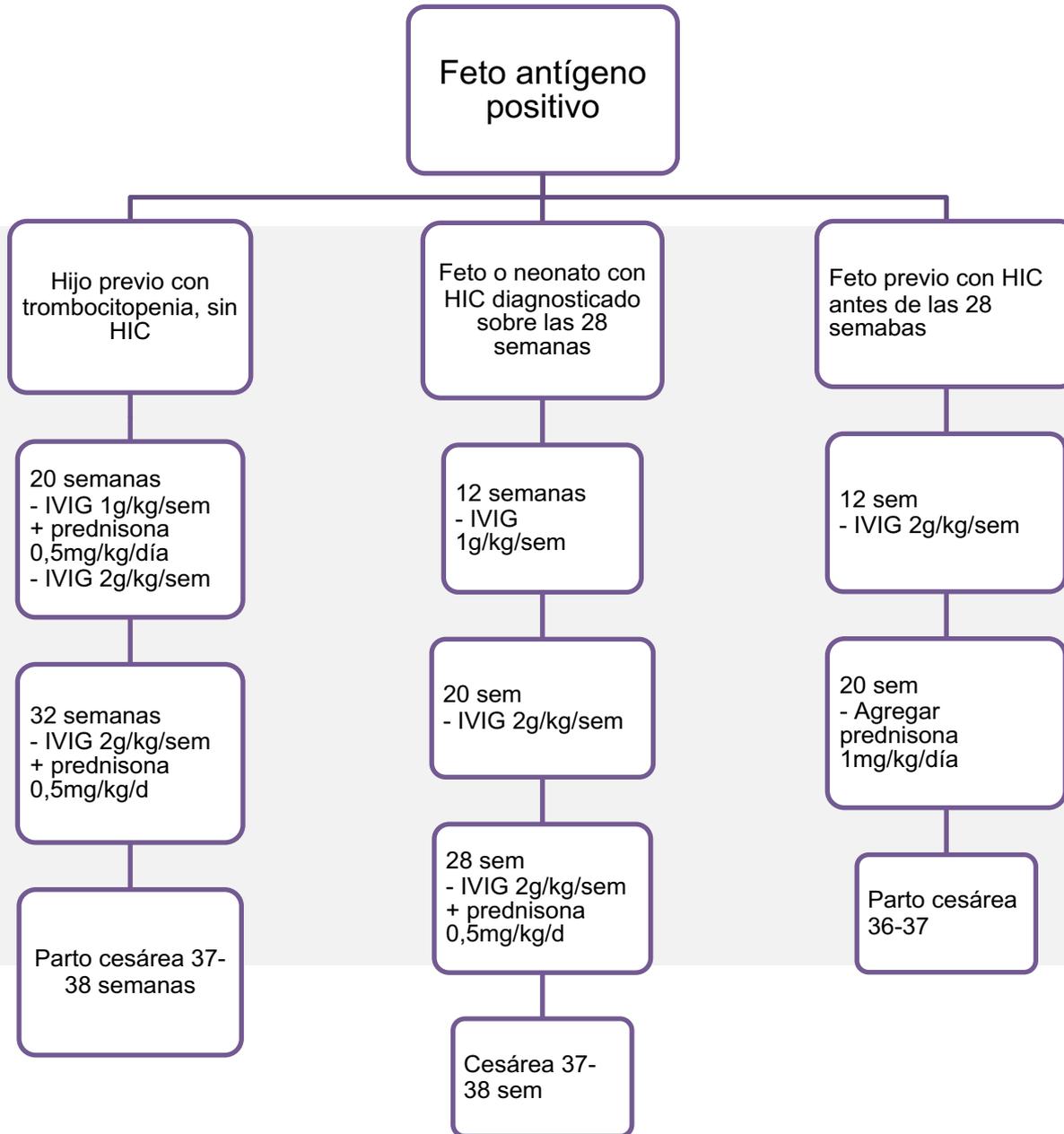




Manejo prenatal de TFAI basado en riesgo

Determinar si el Feto es antígeno positivo al anticuerpo involucrado







CERPO

Table 1. Currently Available Intravenous Immunoglobulin Preparations

	Gamunex (Talecris Biotherapeutics)	Privigen (CSL Behring)	Gammagard (Baxter)	Flebogamma (Grifols Biologicals, Inc.)
IgG content (%)	98 or higher	98 or higher	98 or higher	97 or higher
Concentration (%)	10	10	10	5
Diluent	None	None	None (if 5% dilution is desired, dextrose in water should be used)	None
Flushing compatibility	Dextrose	Saline or dextrose	Saline or D5W	Saline
Form	Liquid	Liquid	Liquid	Liquid
IgA content	46 micrograms/mL	Less than 25 micrograms/mL	37 micrograms/mL	Less than 50 micrograms/mL
Initial infusion rate	0.01 mL/kg/min (1 mg/kg/min) for first 30 min	0.5/mg/kg/min	0.8 mg/kg/min	0.5 mg/kg/min
Maximum infusion rate	0.08 mL/kg/min (8 mg/kg/min)	4 mg/kg/min	8 mg/kg/min	5 mg/kg/min
Sucrose content	None	None	None	None
Contraindications	IgA deficiency	IgA deficiency	IgA deficiency, anaphylactic or severe systemic reaction to human immunoglobulin	IgA deficiency, anaphylactic reactions to blood-derived products, intolerance to any component of Flebogamma
Pricing (\$/g)	64.73	66.50	137.92	72.50

Ig, immunoglobulin; D5W, 5% dextrose in water.

Other products such as Hizentra and Vivaglobin (both CSL Behring) are not included because route of administration is subcutaneous.

Octagam (OCTAPHARMA) was not available at the time of this writing.

Transfusión de Plaquetas



- 11% de eventos adversos
- 2.8% de mortalidad Neonatal asociada
- FBS + IUPT comparado con IVIG
- Grupo tratado con IVIG menor proporción de neonatos con PLT < 50.000/uL

Transfusión de Plaquetas



- Debe ser realizado por operador experimentado
- Aguja 22G
- Realizado en pabellón en caso de cesárea de emergencia
- Acceso inmediato a Hemocitometro para obtener rcto plaquetario fetal
- Disponibilidad inmediata de Plaquetas antígeno negativas
- Transfundi si rcto $<50.000/uL$

$(Vol\ UFP) \times (rcto\ final-inicial) \times 2$

Rcto plaquetario de concentrado

- Concentrado plaquetario mayor a $2000 \times 10^6/uL$
- Leucoredducidos e irradiado
- Volumen a transfundir (VT)
- $VT = (Vol\ de\ UFP\ ml) \times (rcto\ plaquetas\ final-inicial) \times 2 / (Rcto\ plaquetario\ de\ concentrado)$
- Volumen Feto placentario
- $EPF\ (gr) / 0,14$
- Vida Media Plaquetaria 3 días, caída de $40.000/uL$ por día
- Objetivo final 300.000 a $500.000/uL$
- Volumen típico de transfusión 5 a 15mL

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Hemorragia Intracraneana Fetal: Trombocitopenia fetal aloinmune

Dr. Jorge Mocarquer Tapia

Programa de Especialización Medicina Materno Fetal

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Mayo 2023