

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Anemia Fetal

Dra. Renate Poehls Rivas
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Introducción



- ❖ Inmune más común → Isoinmunización Rh
- ❖ Causas no inmunes → parvovirus B19
- ❖ Hemoglobinopatías, Hemorragia materno-fetal, complicaciones gemelos monoamnióticos
- ❖ El US ha tenido un rol fundamental en el screening no invasivo a través de la medición del peak sistólico de la ACM, reemplazando las amniocentesis seriadas
- ❖ Transfusión intrauterina ha resuelto el 90% de los casos de anemia, con desarrollo neurológico normal a largo plazo



Definición

- ❖ La hemoglobina fetal aumenta durante la gestación
- ❖ Anemia se clasifica según la DS o MoM
- ❖ Hidrops no ocurre hasta que el déficit de Hb es >70 g/L o valo absoluto Hb <50 g/L

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.



Table 2 Etiology of fetal anemia

<i>Classification</i>	<i>Causes</i>
Immune	
RBC alloimmunization*	Rh blood group (D, c, C, e, E)*, Kell*, Duffy (Fy ^a)*, Kidd (Jk ^a , Jk ^b)* or any IgM RBC antibody*
Non-immune	
Congenital infection*	Parvovirus B19*, CMV, toxoplasmosis, syphilis
Inherited anemias*	Hemoglobinopathies (e.g. α -thalassemia major*), RBC membrane or enzyme disorders (e.g. G6PD deficiency, pyruvate kinase deficiency)
Bone-marrow disorders	Fanconi anemia, Diamond–Blackfan anemia
Hematopoietic malignancies	Congenital leukemia, transient myeloproliferative disorder
Fetal or placental tumors, vascular malformations, other placental pathology*	Sacroccygeal teratoma*, liver hemangioma, hepatoblastoma, diffuse neonatal hemangiomatosis, placental chorangioma*, fetal or placental arteriovenous malformations, placental mesenchymal dysplasia
Fetomaternal hemorrhage*	Placental abruption*, trauma*
Rare genetic disorders	Lysosomal storage disorders (e.g. Niemann–Pick, Gaucher disease, mucopolysaccharidosis), neonatal hemochromatosis
Complications of monochorionic placentation*	TAPS*, cotwin demise*

*Potential candidates for intrauterine transfusion (IUT). CMV, cytomegalovirus; G6PD, glucose-6 phosphate dehydrogenase; IgM, immunoglobulin; RBC, red blood cell; Rh, Rhesus; TAPS, twin anemia–polycythemia sequence.

Isoinmunización Rh



- Exposición materna a antígenos GR fetales (paternos)
 - Formación de Ac maternos
 - Hemólisis de Hb fetal → anemia → hidrops → Óbito
- Más de 50 tipos de Ag fetales relacionados con hemólisis
- Más frecuente (Rh) D o Kell
- Prevalencia Chile 1 a 6,8 x 1.000 RNV
- Sigue siendo la causa más frecuente de anemia fetal a pesar de la inmunización
 - Hemorragia feto-materna desapercibida
 - Dosis inadecuada o falta de profilaxis
 - Omisión tipificación grupo Kell (transfusiones de sangre)



Isoinmunización Rh

- Pacientes de alto riesgo → antecedente previo o Ac irregulares (+)
- Genotipificación paterna
 - Heterocigoto para algún Ag → Feto 50% heredarlo
 - Homocigoto → 100% fetos lo presentarán
- Tradicionalmente la genotipificación fetal → AMCT
 - Sens 98,7% y Esp 100% para Rh
 - DNA L → determinación no invasiva
 - Sens 100% y pocos falsos negativos
 - Desde las 10 semanas gestación

Isoinmunización Rh



- Profilaxis inmunoglobulina ant Rh-D 300 ug
 - 28 semanas
 - 72 horas postparto, hijo Rh (-)
 - Riesgo de hemorragia feto-materna
 - Aborto espontáneo > 12 semanas, o cualquiera si requiere instrumentalización o uso prostaglandina
 - Embarazo ectópico
 - Mola incompleta
 - Amniocentesis → 2% sensibilización
 - Biopsia de vellosidades coriales
 - Cordocentesis
- *protege hasta 30 ml

Isoinmunización Rh



- **Embarazadas sensibilizadas**

- Títulos de Ac cada 4 semanas hasta 28 semanas y luego cada 2 semanas
- Titulos alto riesgo de anemia **1:32** para RhD y **1:8** anti-Kell
- AMCT seriadas para evaluar severidad hemólisis
- Espectrofotometría → cuantificación bilirrubina → cambios en la densidad óptica 450 nm
- Curvas de Liley's o Queenan's → predecir anemia fetal
- Velocimetría ACM reemplazó las AMCT seriadas



ORIGINAL ARTICLE

Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia

Dick Oepkes, M.D., P. Gareth Seaward, M.B., B.Ch.,
Frank P.H.A. Vandebussche, M.D., Rory Windrim, M.B., John Kingdom, M.D.,
Joseph Beyene, Ph.D., Humphrey H.H. Kanhai, M.D., Arne Ohlsson, M.D.,
and Greg Ryan, M.B., for the DIAMOND Study Group*

- Estudio randomizado prospectivo multicéntrico
- Mujeres sensibilizadas D, c, E títulos Ac 1:64 Coombs indirecto
- Medición peak sistólico ACM si es = sensible espectofotometría para predecir anemia severa
- 165 fetos, 74 anemia severa
- Si ambos normales → repetir 2 a 3 semanas
- Sugereentes de anemia severa → cordocentesis
- Doppler: Sens 88% y Esp 82%
- Espectofotometría: sens 76% esp 77%

Isoinmunización Rh



- Determinación de Rh y ABO primer control
- Rh (-) Coombs indirecto en cada trimestre
 - Rh pareja para riesgo sensibilización embarazo actual
- Mujer Rh (-) sensibilizada
 - Intraembarazo: control de Ac mensual hasta 24 semanas luego cada 2 semanas
 - Titulos > 1:64 → doppler ACM
 - Embarazo previo
 - No determinar titulos Ac
 - Doppler ACM desde 18 semanas

Parvovirus B19



- 65% de las mujeres embarazadas tienen inmunidad para PV B19
 - Incidencia infección en el embarazo 3,3 – 3,8%
 - Mayor probabilidad en contacto con niños
- Transmisión por gotitas, menos común transplacentario
- Mayor riesgo de infección vertical en el tercer trimestre 17 – 33%
- Virus DNA con afinidad a células eritropoyéticas → hemólisis → aplasia medular y ocasionalmente trombocitopena y neutroplenia
- Insuficiencia cardiaca → Hidrops

Parvovirus B19



- Eritema infeccioso o 5ta enfermedad: manifestación típica en niños
 - Fiebre, CEG, rash facial característico
 - Adultos
 - Asintomáticos o poliartralgia
 - Raro: miocarditis, crisis aplástica
 - Autolimitado



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



Parvovirus B19

- Fetal
 - Asintomática sin secuelas
 - Aborto, anemia severa, hidrops no inmune y óbito
 - Ascitis es sugerente de infección por PV B19
 - Riesgo de óbito
 - 13% antes de las 20 semanas
 - 0.5% si ocurre después de las 20 semanas
 - 3% de los fetos desarrollaran hidrops



Parvovirus B19



- Diagnóstico
 - Incubación 1 semana
 - IgM: 7 – 10 días detectable, peak 10 – 14 días y permanece detectable por 6 meses
 - IgG: aparece 2 semanas post-infección y permanece
 - Infección fetal PCR para PV B19 en líquido amniótico o sangre fetal
 - 2 – 6 semanas
 - 10 - 12 semanas



Parvovirus B19

- IgG (+) IgM (-) → protegida
- IgG (-) IgM (-) → Riesgo de infección
- Seguimiento
 - Doppler ACM
 - Cada 1 – 2 semanas por 10 – 12 semanas desde la seroconversión materna
- Transfusión intrauterina desde 20 semanas



Alfa Talasemia

- **Alfa talasemia:** defecto en la síntesis de cadena alfa globina
- Primera causa de hidrops no inmune en el sudeste asiático
- Gen Alfa globina → 4 copias
- Alfa talasemia se clasifica en 4 grupos basados en el número de cadenas de globinas
 - Portador asintomático (-+/++)
 - Alfa talasemia cis (--/++)
 - Alfa talaesia trans (-+/-+)
 - Hb H (--/-+)
 - Alfa talasemia mayor (--/--) → Hb Bat's o talasemia homocigota

Alfa Talasemia



- Si ambos padres tienen delección cis --/alfa alfa → 25% hijos talasemia mayor
- Fetos con alteración homocigota para alfa-talasemia no pueden producir Hb fetla y producen Hb Bart's
- **Clínica:** cardiomegalia, ascitis, hidrops, RCIU, defecto extremidades, órbito y mortalida neonatal
- Dificultad para transporte de oxígeno
- Las alteraciones ocurren con un mayor nivel de Hb v/s isoimmunización → Doppler ACM menos predictiva de severidad
- Complicaciones maternas
 - Mirror syndrome
 - Hemorragia anteparto

Alfa Talasemia



- Diagnóstico prenatal
 - DNA
 - BVC > 10 semanas EG
 - AMCT > 15 semanas EG
 - ECO: cardiomegalia, adelgazamiento placentario
 - Adelgazamiento placentario alfa-talasemia mayor
 - 72% sens y 97% esp antes de las 12 semanas
 - 95% sens y 97% esp después de las 12 semanas
 - Cardiomegalia
 - Índice cardiotorácico $\geq 0,5$ sens y esp 100% a las 12 – 13 semanas
 - Al comprar RCT, ACM y adelgazamiento placentario → RCT fue superior y aumento la sensibilidad agregando ACM

Alfa Talasemia



- Historimcamente la alfa talasemia mayor era considerada letal, pero con la TIU → aumento RNV
- Al no existir terapia curativa → tratamiento antenatal dilema

Hemorragia Feto-materna



- **Definición:** Paso de $> 0 = 30$ mL de sangre fetal a la circulación materna
- Severa: 80 – 150 mL o >20 mL/kg
- **Factores de riesgo**
 - Versión cefálica externa
 - Trauma abdominal
 - DPPNI
 - Placenta previa
 - IUFD
 - Cesárea
 - Remoción manual de la placenta
 - AMCT

Hemorragia Feto-materna



- Placenta → paso bidireccional de GR
- Hemorragia retroplacentaria, trombosis intervillosos e infarto → aumentan la probabilidad de encontrar células fetales en la circulación materna
- Aguda → Deterioro fetal rápido
- Crónica → anemia fetal e hidrops
- RBNS: Patrón sinusoidal en FCF, no reactivo, desaceleraciones, taquicardia fetal

Hemorragia feto-materna

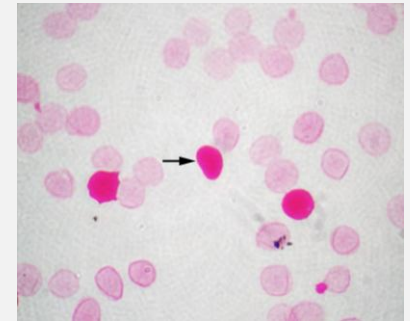


- Otros escenarios en que se podría sospechar
 - Anemia neonatal inesperada
 - 1:9000 RNV
 - Aumento precursores hematopoyéticos y reticulocitos
 - Óbito fetal
 - 15% de los casos
 - Hidrops fetal no inmune
 - Hallazgo ecográfico
 - Disminución de los movimientos fetales
 - Doppler ACM >1.5 MoM
 - Patrón sinusoidal FCF
 - Anemia severa

Hemorragia Feto-materna



- Kleihauer-Betke
 - Identificación de Hb fetal (adulto 1% Hb fetal)
 - GR maternos → solución pH ácido
 - GR adulto “fantasma” Hb cruza membrana
 - GR fetal “rosado” → estable a este pH
 - Sens 96% > 10 mL
- Citometria de flujo
 - Ac monoclonal con fluorocromo a Hb F
- Cálculo de volumen fetal



Hemorragia Feto-materna



- Hemorragia masiva a las 26 – 28 semanas ha sido manejada con transfusión intrauterina → outcomes variables
- Manejo: edad gestacional, test antenatales y experiencia del centro

Tumores Placentarios



- Corioangiomas y tumores sacrococcigeos
- Hemorragia fetal secundaria a consumo o destrucción de GR en la vasculatura y trombosis del corioangioma
- Complicaciones si >4 cm
- Otras complicaciones: hidrops no inmune, PHA, parto prematuro, preeclampsia

Complicaciones gemelos monocoriales: STFF, SAP, muerte in útero



STFF

- 15% embarazos monocoriales diamnioticos
- Flujo vascular desbalanceado por anastomosis vasculares
- **Feto donante**: oliguria, oligoamnios
- **Feto receptor**: poliuria, polihidroamnios, sobrecarga de volumen, hidrops

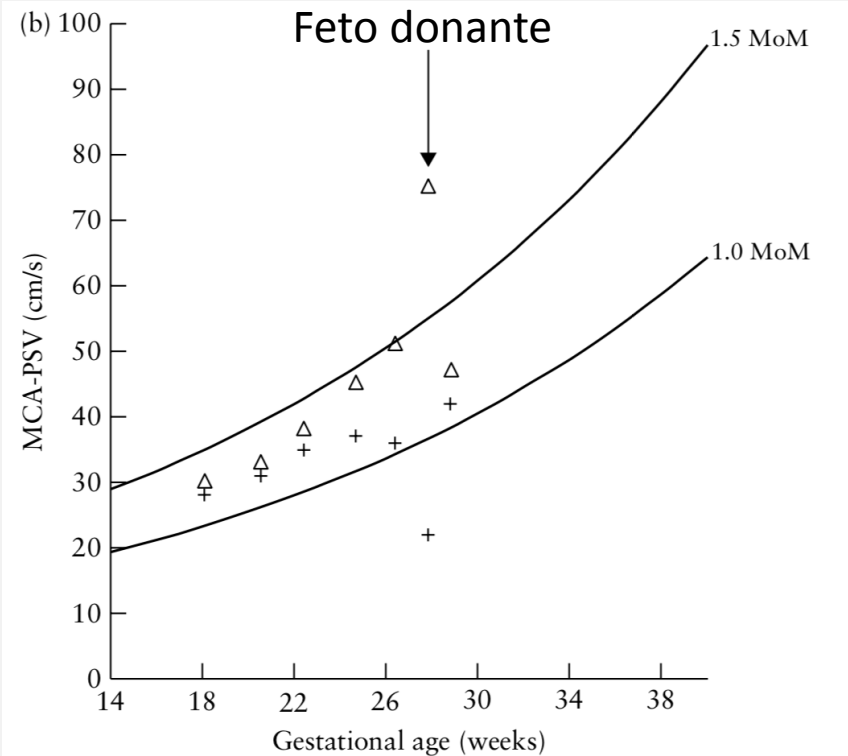
SAP

- Discordancia **Hb** sin oligo o polihidramnios
 - Anastomosis arterio-venosa unidireccional (< 1 mm)
 - 3 – 5% después 26 semanas
 - 2 – 13% asociado a láser en STFF

Secuencia anemia policitemia



A: Hiperecogénico feto donante
B: Hipoecongénico feto receptor



A: Hb 5,6 g/L
B: Hb 21 g/L

Complicaciones gemelos monocoriales: STFF, SAP, muerte in útero



- Muerte fetal in útero → desbalance agudo hemodinámico
 - Transfusión masiva de sangre del sobreviviente al feto muero a través de la anastomosis → anemia, alteración neurológica y muerte



ESTUDIO



Maternal

Detailed family and pregnancy history (e.g. ethnicity, consanguinity, genetic syndromes, infection exposure and trauma)

CBC, blood group and screen (indirect Coombs titer if antibody screen +)

Kleihauer–Betke, flow cytometry

Hemoglobin electrophoresis

Serologies (PB19 IgG and IgM, CMV IgG and IgM (avidity testing if IgM +), toxoplasmosis IgG and IgM, syphilis testing)

Referral to fetal medicine unit with detailed fetal and placental ultrasound and MCA-PSV Doppler with or without fetal echocardiogram if hydrops

Fetal

Fetal blood sample (FBS)* should be sent for blood type, CBC, Hb/Hct, platelet count, direct Coombs, reticulocyte count and total bilirubin, PCR for CMV and PB19 with or without syphilis and toxoplasmosis

Non-stress test for sinusoidal fetal heart rate

Rare causes of fetal anemia

Hematology and genetics consultation

Parental hemoglobin, high performance liquid chromatography and RBC enzyme assays (i.e. pyruvate kinase, G6PD)

Fetal peripheral smear, hemoglobin electrophoresis and chromosome fragility studies (i.e. Fanconi anemia)

If elevated white blood cell count, obtain differential and peripheral smear and consider congenital leukemia or transient myeloproliferative disorder

Ecografía



- Primera manifestación de hidrops secundaria a anemia es **ascitis**, después adelgazamiento placentario y hepatomegalia
- Derrame pleural o pericárdico son menos frecuentes
- Hígado fetal >p90
- Esplenomegalia >2DS
- Doppler velocidad aorta también se correlacionan con anemia fetal
- Comparar: tamaño hígado, perímetro bazo, diámetro vena umbilical, adelgazamiento placenta y velocidad aorta → solo **doppler** predice anemia fetal

Ecografía



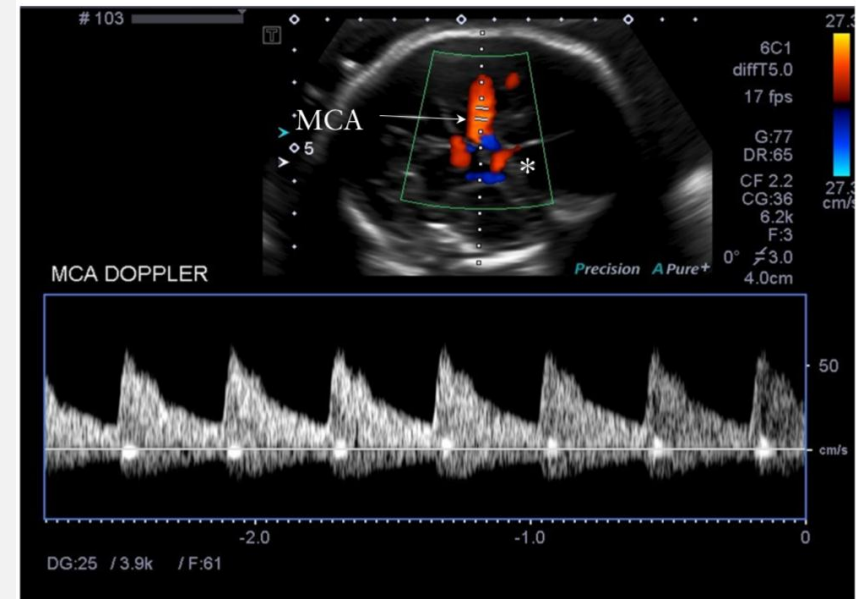
Sonographic features

General	Evaluate for secondary causes (i.e. fetal or placental) of anemia MCA-PSV > 1.5 MoM ¹ Placentomegaly, hydrops, ascites ⁹⁷ , enlarged fetal liver ⁴⁸ and spleen ⁴⁹
Specific clinical conditions	
α-thalassemia major	Placental thickness > 2 SD above GA mean ²⁸ or > 18 mm at 12–15 weeks ⁹⁸ or > 30 mm at 18–21 weeks ⁹⁹ Cardiomegaly: CTR > 0.5 before 18 weeks or > 0.52 after 18 weeks ⁹⁸ Ascites
Congenital infections	Placentomegaly, hepatosplenomegaly, echogenic bowel, liver calcifications, ventriculomegaly, intracranial calcifications, growth restriction
Complications of MC twins	
TAPS	Discordant MCA-PSV (> 1.5 MoM in donor and < 0.8 MoM in recipient) ¹⁰⁰ Discordant placental echogenicity ¹⁰¹ 'Starry sky' appearance of liver in recipient ¹⁰²



Doppler ACM

- **Compensación** aumentado el flujo a nivel cerebral, corazón y suprarrenales → mantener el aporte de oxígeno
- **MoM >1.5** en fetos no hidróticos en riesgo isoimmunización → detecta todos los casos de anemia moderada a severa
 - Falsos positivos 12%
- Oepkes et al confirma la superioridad de velocidad ACM sobre fotometría de líquido amniótico



Mari G, et al., Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000

Oepkes D, et al. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994

Doppler ACM



- Corte transtalámico, CSP, ala mayor del esfenoides, polígono de Willis
- Medir ACM cercana a su origen desde la carótida interna
- Ángulo de insoniación lo más cercano a 0º y siempre <30º
- Variabilidad inter e intraobservador: ángulo y medición más distal
- Medidas pueden ser alteradas por aceleraciones FCF y movimientos
- Otras afecciones
 - Estado cardiaco
 - Contracciones uterinas
 - Edad gestacional avanzada
- Aumento velocidad ACM
 - Placentación anormal y RCIU → autorregulación cerebral en respuesta a la hipoxemia e hipercapnia → **Falso positivo**

Tratamiento



- Embarazo previo complicado por hidrops fetal no inmune → títulos anticuerpos no son confiables y se debe seguir con doppler ACM seriado
- Ig ev y plasmaféresis
 - Casos de óbito fetal por alloinmunización o títulos muy elevados
 - Disminución perinatal y retraso 1ra TIU en 1,5 semanas
 - Estudio randomizado sin beneficio en uso de Ig + TIU v/s TIU sola en casos severos de sensibilización por Rh

Examen de Sangre fetal



- Cordocentesis
- Solo en casos de ACM $> 0 = 1.5$ MoM
- Evaluar necesidad de transfusión intrauterina
- Considerar uso de corticoides previos

Tratamiento: TIU



- **Objetivo:** reemplazo de sangre fetal con sangre Rh negativo → suprimir eritropoyesis fetal
- Indicación
 - **Hto <30% o Hb <10 g/L**
- Sangre, CMV (-), leucorreducción, irradiada, 0 Rh (-), crossmatch materna con Hto 75 – 80%
- Se puede utilizar sangre materna autóloga si Hb > 12 g/L → disminuye el riesgo de sensibilización a nuevos antígenos
- Plaquetas: sospecha de PV B19 o CMV, si existe hidrops o hepatoesplenomegalia

Tratamiento: TIU



- **Vena umbilical:** inserción placentaria del cordón umbilical, intrahepática o en asa libre de cordón reemplazó a la transfusión intraperitoneal
- Transfusión intraperitoneal rol <22 semanas, fetos alto riesgo de óbito
- Riesgo de Óbito
 - Fetos anatómicamente normal 1%
 - Anomalías estructurales 7 %
 - Hidrops 25%
- Sangrado del sitio de punción 20 – 30%
- Desaceleraciones FCF, autolimitadas 5 – 10%

Tratamiento: TIU



- Complicaciones 3.1%: PPT 3.6% (múltiples transfusiones 3 o más), RPM, infección, cesarea de urgencias, óbito 1.6%
- Bradicardia fetal más común en asa libre de cordón
- Vena intrahepática
 - Disminución riesgo de punción arterial
 - Disminución de vasoespasmo
 - Menos hemorragia feto-materna
 - Éxito en el 90%
 - Beneficio en gestaciones múltiples o placenta poseterior



Tratamiento: TIU

- Volumen transfusión
 - Peso fetal estimado
 - Objetivo de Hb/Hto postransfusión
 - Hidrops
 - No >20 mL/kg → sobrecarga de volumen, aumento de la mortalidad
 - Evitar transfusión excesiva y policitemia se recomienda transfundir 2/3 del volumen calculado
 - Objetivo Hb 17 g/L fetos no hidropicos

- intravascular transfusion (IVT) = ((target Hb – fetal Hb) × fetoplacental blood volume) / (donor Hb – target Hb);
- intraperitoneal transfusion (IPT) = (GA in weeks – 20) × 10 mL.



TIU: Hidrops

- Peor outcome en fetos con hidrops
- Disminución de la reserva cardiaca → susceptibles a la sobrecarga de volumen
- Sobrevida 78%
- Reversión hidrops 65%
- 40% fetos que persistió con hidrops sobrevivió
- No aumentar más de 4 veces la Hb fetal en casos de fetos hidropicos en una única transfusión → predictor de óbito
 - Preferible realizar otro procedimiento 2 a 3 dias después

Manejo posterior a 1ª TIU



- Seguimiento con doppler ACM semanal
- ACM posterior a varias transfusiones menos confiable
 - Falsos positivos 14%, 37% y 90% para detección de anemia severa
 - Alteración en las propiedades sangre fetal → menor viscosidad
 - Aporte de Hb adultos menor afinidad a oxígeno que la fetal
 - Transfusión según estimación de pérdida diaria de Hb 0.4 g/día, 0.3 g/día, 0.2 g/día posterior a la 1ª, 2ª y 3ª transfusión



Anemia fetal

Dra Renate Poehls Rivas

Médico en Formación Obstetricia y
Ginecología, Sede Oriente Universidad
de Chile