

GUIA DE PRACTICA CLINICA ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Dras. María A. Frailuna, María B. Barrere y Patricia L. Rey

Inmunohematología obstétrica. División Obstetricia. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

1. Definición

Enfermedad fetal y/o neonatal de carácter inmunológico producida por la isoimmunización materna a factores antigénicos de los glóbulos rojos fetales. La causa más frecuente es por sensibilización al sistema Rh (puede ser a otros sistemas como Kell, Diego, etc.) y dentro del sistema Rh la más frecuente es al antígeno D.¹

2. Etiología

Los mecanismos pueden ser:²

1. De origen transfusional.
2. De origen Tocoginecológico:
 - 2.1. Por parto.
 - 2.2. Por aborto.
 - 2.3. Por embarazo ectópico.
 - 2.4. Por una amniocentesis.
 - 2.5. Durante el embarazo.
3. Drogadicción endovenosa

3. Clasificación³⁻⁵

- *Grado I:* afectación fetal mínima que permite llegar con el embarazo a término (anemia leve).
- *Grado II:* afectación fetal severa que indica la necesidad de interrumpir el embarazo, con madurez pulmonar fetal (anemia moderada a grave).
- *Grado III:* afectación fetal muy severa, sin madurez pulmonar fetal, que implica la corrección de la anemia in-útero para evitar el hídrops y la muerte fetal (anemia grave-extrema).

4. Diagnóstico:⁶

Mediante la investigación de anticuerpos irregulares en sangre materna (prueba de Coombs, en medio albuminoso, etc.)

5. Control obstétrico³⁻⁶

- *Immuno hematológico:* titulación de anticuerpos cada 28 días.
- *Espectrofotométrico:* esquema de Liley modificado.

En el momento del parto y para no aumentar la hemorragia fetomaterna y así el riesgo de sensibilización evitar:
Ocitócicos innecesarios;
masajes uterinos (maniobras de Kristeler);
formación de gran hematoma retroplacentario por clampeo precoz del cordón;
alumbramiento manual innecesario.

(Figura 1).

- *Ecográfico:* control biométrico y hemodinámico.
- *Esquema de Liley (modificado):*
Zona 1 o 2 baja: amniocentesis cada 3 semanas.
Zona 2 alta: amniocentesis cada 7 días.
Zona 3: se asume conducta in-útero para corregir la anemia.

6. Control ecográfico

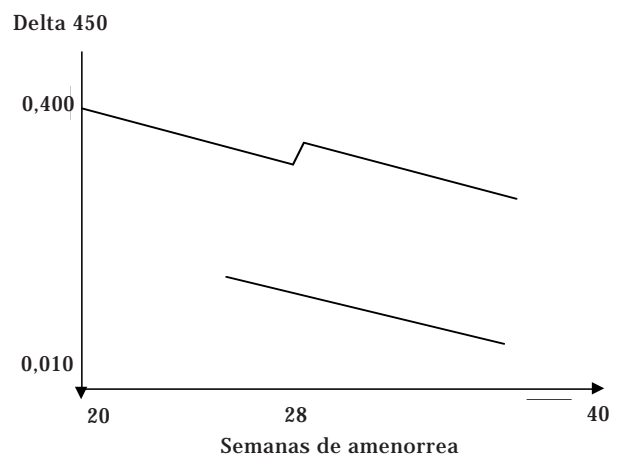
A. Biométrico:

- Crecimiento.
- Placenta (espesor-estructura).
- Diámetros abdominales (anteroposterior y transversal).
- Diámetro vena umbilical.
- Volumen de líquido amniótico.
- Signos ecográficos de enfermedad hemolítica: ascitis, hidropericardio, derrame pleural, edema de piel, (hídrops).

B. Hemodinámico⁷

- Flujo por vena umbilical: velocidad circulatoria, relación sístole diástole.

Figura 1: Gráfico de Liley modificado



7. Tratamiento

7.1. Profiláctico:

Gammaglobulina anti D^{8,27}

- Post nacimiento de: hijo Rh positivo (+) con Prueba de Coombs directa negativa (PCD -).
- Post aborto.
- Post embarazo ectópico.
- Post amniocentesis.
- Curse embarazo semana 28.
- Curse embarazo con metro-rragia.

Para detectar eritrocitos fetales en la circulación de la embarazada (hemorragia feto-materna) se emplea el test de Kleihauer-Betke que en algunos casos sirve para ajustar la dosis de la profilaxis Anti D. Para la profilaxis, el grado de evidencia hallado es A, B y C.

Test de Kleihauer Betke

Si se sospecha hemorragia fetomaterna mayor de 30 ml de sangre fetal o mayor de 15 ml de glóbulos rojos fetales se debe realizar este test y administrar más de un frasco de gammaglobulina anti D de 300 µg.⁶⁵

Merece aparte la mención de las pacientes Rh negativas Du+, débil, parcial con su correcta identificación y profilaxis de las mismas.²⁸⁻²⁹

7.2. Tratamiento de anemia fetal:

a) *Invasivo*: transfusión intraútero transperitoneal o por vía intravascular (Sangre 0 negativa, desplasmatizada, filtrada e irradiada preparada según normas transfusionales).

b) *No invasivo*: empleo de gammaglobulina inespecífica a altas dosis.

- *Grado I*: no requiere tratamiento in-útero, sólo control.
- *Grado II*: la interrupción del embarazo con maduración pulmonar fetal es el tratamiento.
- *Grado III*: instalada la anemia fetal se realiza la corrección de la misma in-útero por: TIU transperitoneal^{14-30,35} o por TIU intravascular.³⁶⁻⁵²

Esta última técnica nos permite además obtener muestras de sangre fetal, para diagnóstico de grupo y factor y grado de anemia.

Gammaglobulina inespecífica a alta dosis: Para evitar la anemia fetal en pacientes con antecedentes de enfermedad hemolítica severa (GIII), hídrops, fetos muertos por Rh, TIU anteriores, etc. con parejas Rh positivas homocigotas (según disponibilidad de la medicación).

Se administra a partir de las 18 semanas de edad gestacional, a razón de 0.4 g/kg peso/día por 5 días (serie), se repite cada 21 días hasta las 30 semanas (completando un total de 5 series).⁵³⁻⁶⁴ En algunos protocolos la empiezan a aplicar más precozmente.

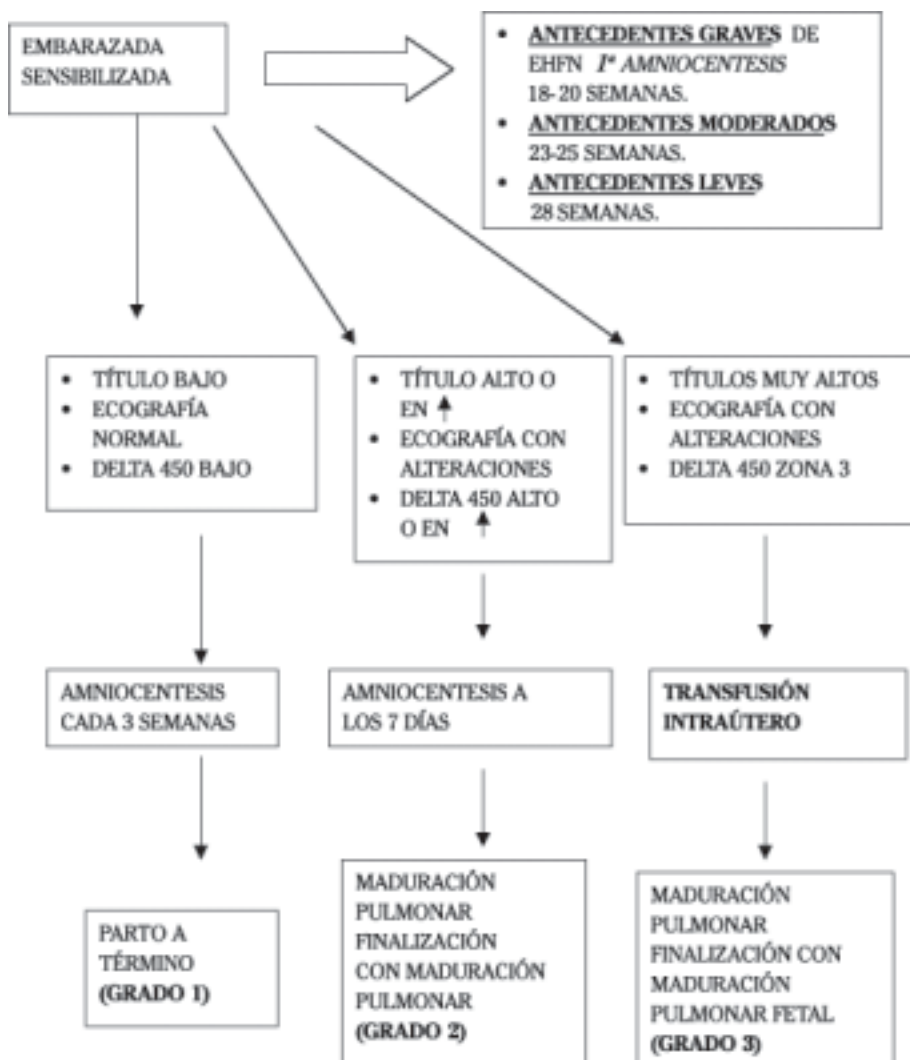
Para TIU transperitoneal e intravascular el grado de evidencia hallado es B y C.

Para gammaglobulina inespecífica a altas dosis el grado de evidencia hallado es C.

Además:

- Inducción de la maduración pulmonar fetal según norma en los grados II y III.
- Control vitalidad fetal con NST a partir de las 32 semanas y cada 72 horas.

Seguimiento de las pacientes sensibilizadas



Recomendaciones diagnósticas



Bibliografía

1. Torrado M. Inmunoematología. Evolución de los conceptos sobre isoimmunización materna. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1971; 1(2): 31-4.
2. Torrado M. Inmunoematología. Fisiopatología de la Enfermedad Hemolítica Fetoneonatal. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1971; 1(3): 45-8.
3. Anhel S, Koremblit E, Marquez A, Torrado M. Enfoque epidemiológico actual de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh. II Congreso Argentino de Administración Hospitalaria. Buenos Aires. 1983.
4. Anhel S, Koremblit E, Márquez A, Torrado ML. La enfermedad hemolítica fetoneonatal en la actualidad. Rev Soc Obstet Ginecol Bs Aires 1984; 63 (848): 36.
5. Torrado M, et al. La enfermedad hemolítica fetal por incompatibilidad sanguínea. Nuestra experiencia. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1985; 6(1)
6. Torrado M. Diagnóstico de la enfermedad hemolítica fetoneonatal. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 1971; 2(5):33-8.
7. Camargo A, Anhel S, Marquez A, Perego M, Anhel G. El flujo por vena umbilical en la enfermedad hemolítica fetal por incompatibilidad Rh. V Jornadas de Obstetricia y Ginecología (en prensa).
8. Kochenour N, Beeson J. Empleo de la Inmoglobulina anti Rh. Escuela de medicina de la Universidad de Utah, Salt Lake City, Utah.
9. Baskett T, Parsons M. Prevención de la aloimmunización Rh (D): análisis costo-beneficio. Can Med Association Journal 1990; 142 (4): 337-9.
10. Bowman J, Health Sciences Centre, University of

- Manitoba, Winnipeg, Canadá. Supresión prenatal de la aloinmunización Rh. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas* 1991; 2:285-92.
11. Gollin Y, Copel J. Manejo de la madre Rh negativa sensibilizada. *Clinics in Perinatologics* 1995; 22(3): 545-828.
 12. Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low dose anti D immunoglobuline. *Tranfus. Medicine* 1995; 5:15-9.
 13. Marzusch K, Mayer G. Problemas clínicos e inmunohematológicos en la profilaxis prenatal de la sensibilización Rh. *Revista Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52 (9):516-9.
 14. Bowman J, Chown B, Lewis M, Pollock J. Rh-isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118:623.
 15. Blajchman M, Zipursky A, Bartsch FR, Hermann M, Eklund J, Nevalinlinna H. Rh immunization during pregnancy. *Vox Sang* 1979; 36:50.
 16. Bowman J. Antenatal Rh prophylaxis: 28 weeks gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978; 118:627.
 17. Tovey LAD, Scott JS. Suppression of early rhesus sensitization by passive anti-D immunoglobulin. *Vox Sang* 1980; 45:621.
 18. Huchet J, Dallemague S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet Mathieu F. The antepartum use of anti D immunoglobulin in Rhesus negative women. Parallel evaluation of fetal blood cells passing through the placenta. The results of a multicentre study carried out in the region of Paris. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987; 16:101-11.
 19. Crowther CA. Anti D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4, 2001 Oxford: Update Software.
 20. Crowther C, Middleton P. Anti D administration after childbirth for preventing rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
 21. Mazneikova V, Dimitrova V, Karagozova Zh, Ivanova M, Mikhailova E, Stefanova A, Slncheva B, Tsekova K, Lekova S, Furnadzhieva Ts. Pregnancy with Rh-isoimmunization. Results of a retrospective analysis in the maternity hospital " Maichin Dom". *Akush Ginekol (Sofia)* 2001; 40(3):3-7.
 22. Maley M, Babb R, Chapman CE, Fitzgerald J, Cavanagh G. Identification and quantification of anti-D, -C and -G in alloimmunized pregnant women. *Transfus Med* 2001; 11(6):443-6.
 23. Kumpel BM. In vivo studies of monoclonal anti-D and the mechanism of immune suppression. *Transfus Clin Biol* 2002; 9(1):9-14.
 24. Brossard Y. Immune cytopenias in newborns. *Rev Prat* 2001; 15,51(14):1571-6.
 25. Brossard Y, Sender A, Cartron JP, Huchet J, Pinon F, Blot P, David G. Value of RHD fetal genotyping in the prevention of anti-D immunization. *Bull Acad Natl Med* 2001; 185(2):329-36.
 26. Weinberg L. Use of anti-D immunoglobulin in the treatment of threatened miscarriage in the accident and emergency departament. *Emerg Med J* 2001; 18(6):444-7.
 27. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:11-8.
 28. Legler TJ, Maas JH, Kohler M, Wagner T, Daniels GL, Perco P, Panzer S. RHD sequencing: a new tool for decision making on transfusion therapy and provision of Rh prophylaxis. *Transfus Med* 2001; 11(5):383-8.
 29. Ronald E, Dowen, MD. Policies and Procedures related to weak D Phenotype Testing and Rh Immune Globulin Administration. *Arch Pathol Lab Med* 2000; August, 124.
 30. Torrado M. Inmunoematología. Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica Fetal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1972; 2:39-42.
 31. Bowman J. The Management of Rh isoimmunización. *Obstet Gynecol* 1978; 52:35.
 32. Frigoletto F, Umasky I, Birnholz J, Scker D, Easterday C, Harris G and Griscon N. Intrauterine fetal transf. In 365 fetuses during fifteen years. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 1938:781.
 33. Bowman J, Manning F. Intrauterine fetal transfusions. *Gynecol* 1983; 61:203.
 34. Marquez A, Frailuna MA, Rey P. Enfermedad Hemolítica fetoneonatal: Nuestra experiencia en transfusiones intrauterinas intraperitoneales. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1993; 12(3):39-44.
 35. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Kanhai HH. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3):668-73.
 36. Rodeck CH, Holman CA, Karnicki j, Kemp J, Whitmore DN, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunization. *Lancet* 1981; 1:625-7.
 37. Rodeck CH, Nicolaidis KH, Warsof SL, Fysh WJ, Gamsu HR, Kemp JR. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopy intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:769-74.
 38. Grannum PA, Copel JA, Plaxe SC, Scioscia AL, Hobbins JC. In utero exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis. *N Engl J Med* 1986; 314:1431-4.
 39. Berkowitz RL, Chitkara U, Goldberg JD, Wilkins I, Chervenak FA. Intravascular transfusion in utero: the percutaneous approach. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:622-3.

40. MacKenzie IZ, Bowell PJ, Ferguson J, Castle BM, Entwistle CC. In-utero intravascular transfusion of the fetus for the management of severe rhesus isoimmunization, a reappraisal. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:1068-73.
41. Voto LS, Margulies M. In-utero intravascular transfusion of the fetus for the management of severe Rhesus isoimmunization, a reappraisal (Correspondence) . *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95 (7):730-1.
42. Voto LS, Margulies ND, Zapaterio J, Margulies M, Lic Gjini AM, Margulies M. Nuevas técnicas en el tratamiento de la enfermedad hemolítica fetoneonatal severa. *Tranfusión fetal intrauterina por vía intravascular. Rev Soc Obstet Ginecol Bs Aires* 1987; 66 (870):212-22.
43. Margulies M, Voto LS, Zapaterio J, Margulies ND, Cremona JC. *Tranfusión fetal intravascular con la ayuda de la ultrasonografía de tiempo real. Rev SOGBA* 1983; 62 (844):308.
44. Voto LS, Margulies M. Frequency and timing of intravascular intrauterine transfusion reconsidered. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:255.
45. Nicolini U, Kochenour N, Greco P, Letsky E, Johnson R, Contreras M, Rodeck CH. Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. *Br Med J* 1988; 297 (6660):1379-81.
46. Soothill PW, Nicolaidis KH, Rodeck CH. Invasive techniques for prenatal diagnosis and therapy. *J Perinat Med* 1987; 15:117-27.
47. Nicolaidis KH. Cordocentesis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:123-35.
48. Daffos F, Cappella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound: report of 66 cases. *Prenatal Diagnosis* 1983; 3:271-7.
49. Nicolaidis KH, Soothill PW, Rodeck CH, et al. Ultrasound-guided cord and placental blood sampling to assess fetal well-being. *Lancet* 1986; 1065-7.
50. Nicolaidis KH, Soothill PW. Cordocentesis. In Studd L (ed): *Progress in Obstetrics and Gynecology*, Vol 7. Edinburgh, Longman, 1989, pp 123-43.
51. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:655-60.
52. Cheong YC, Goodrick J, Kyle PM, Soothill P. Management of anti-Rhesus-D antibodies in pregnancy: a review from 1994 to 1998. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(5):294-8.
53. de la Cámara C, Arrieta R, González A, Iglesias E, Omenaga F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. *N Eng J Med* 1988; 318:519.
54. Margulies M, Voto L, Mathet E. Incompatibilidad fetomaternal Severa por factor Rh: Tratamiento exitoso con altas dosis de inmunoglobulina. *La prensa Médica Argentina* 1989; 76(3):133-7.
55. Berlín G, Selbing A, Ryden G. Rhesus haemolytic disease treated with high dose intravenous immunoglobulin (letter). *Lancet* 1985; 1:1153.
56. Chitkara U, Bussel J, Alvarez M, Lynch L, Meisel RL, Berkowitz RL. High dose intravenous gammaglobulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? *Obstet Gynecol* 1990; 76 (4):703-8.
57. Margulies M, Voto L. Isoinmunización severa por factor Rh: Gammaglobulina endovenosa a altas dosis versus transfusión intravascular. *Revista Argentina de Transfusión* 1991; 12 (1).
58. Deka D, Buckshee K, Kinra G. Intravenous immunoglobulin as primary therapy or adjuvant therapy to intrauterine fetal blood transfusion: a new approach in the management of severe Rh immunization. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22 (6):561-7.
59. Frailuna MA, Spinelli S, Rey P, Barrere MB, Otheguy L. Evaluación del uso de IgG E.V. a altas dosis en embarazadas con isoimmunización severa por factor Rh. 1995. 5° Congreso Argentino de Perinatología.
60. Rewald E. Intravenous gammaglobulin to prevent stillbirth in rhesus incompatibility. *Lancet* 1985; 2:208.
61. Sacher RA, King JC. Intravenous gammaglobulin in pregnancy: a review. *Obstet. Gynecol Surv* 1988; 44:25-34.
62. Frailuna MA, Spinelli S, Rey P, Barrere MB, Otheguy L. Resultados perinatales de embarazos con Enfermedad Hemolítica severa tratados en el Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2000. *Jornadas de Obstetricia y Ginecología. Sogiba* 2000.
63. Rewald E, Francischetti MM, Nydegger UE. IVIG-pools: regulatory gifts-transiting from harmony toward harmonious immunoglobulin: why? and why not? *Transfus Apheresis Sci* 2001; 25(2):113-37.
64. Aggarwal R. High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of Rhesus hemolytic disease. *J Trop Pediatr* 2002; 48(2):116-7.
65. Berry SM. Isoinmunización eritrocitaria y Enfermedad hemolítica fetal. En: *Tratamiento de las Complicaciones Clínicas del Embarazo/N Gleicher (dir)*. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2000; 249-60.