

CASO CLÍNICO

Manejo de la inmunización por anticuerpos irregulares en el embarazo: Reporte de dos casos clínicos y revisión de la literatura

Natalia Álvarez L¹, Matías Sanhueza M¹, Carlos Ayala R¹, Christian Valenzuela C², Andrea Sepúlveda H³.

RESUMEN

La aloinmunización eritrocitaria feto materna corresponde a la generación de anticuerpos maternos contra los antígenos que se ubican en la membrana del glóbulo rojo fetal. El concepto de anticuerpos irregulares agrupa a toda sensibilización no provocada por el sistema Rh. Se producen principalmente por exposición a transfusiones sanguíneas o antecedente de hemorragia en partos anteriores. Esta reacción inmunitaria, en algunos casos, puede provocar un cuadro conocido como Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP), caracterizada por hemólisis que puede poner en riesgo la vida del feto. En atención primaria se pesquiza la aloinmunización mediante test de Coombs indirecto en el primer control prenatal. Existen una serie de medidas descritas en la literatura internacional para poder predecir la probabilidad de que la inmunización provoque EHP. El control periódico mediante ecografía doppler del peak sistólico de Arteria Cerebral Media (ACM), en pacientes con riesgo de presentar EHP, permite detectar esta condición oportunamente e intervenir en caso necesario para obtener el mejor resultado perinatal. Se presentan dos casos clínicos en donde se pesquisó la presencia de anticuerpos irregulares con el potencial de generar EHP. El seguimiento se realizó en el policlínico de alto riesgo obstétrico mediante ecografía doppler con medición de la velocidad máxima en sístole de la ACM.

Palabras clave: Isoinmunización, anticuerpos irregulares, enfermedad hemolítica perinatal.

SUMMARY

The fetomaternal erythrocyte isoimmunization corresponds to the presence of maternal antibodies up against the antigens present in the fetal red blood cells membrane. The concept of irregular antibodies brings together all the unprovoked sensitization by the Rh system. This may occur

¹ Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Ginecólogo Obstetra CRS (Centro de Referencia Perinatal Oriente), Santiago, Chile.

³ Ginecóloga Obstetra, Académico de Departamento de Ginecología y Obstetricia Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia: andreash@uchile.cl y nalvarezl@ug.uchile.cl

Recibido el 6 de agosto, 2018. Aceptado el 7 de septiembre, 2018.

through blood transfusions or a precedent of hemorrhage on previous deliveries. This immune reaction can cause an episode, known as, Perinatal Hemolytic Disease (PHD), which is characterized by hemolysis that can endanger the fetus life. In primary care, the isoimmunization can be detected through the indirect Coombs test at the first prenatal control. There is a series of described measures in the international literature in order to predict PHD caused by isoimmunization. One of the measures is a regular check with a Doppler ultrasound in patients with high risk of having PHD, this enables a promptly pathology detection and take action if is necessary to ensure the best perinatal result. We present two clinical cases in which the presence of irregular antibodies with the potential to cause PHD was detected. The monitoring was made in the polyclinic of High Risk Obstetrical unit by means of Doppler ultrasound measuring systolic peak of middle cerebral artery.

Key words: *Isoimmunization, irregular antibodies, perinatal hemolytic disease.*

INTRODUCCIÓN

La aloinmunización o isoimmunización es la formación de anticuerpos maternos contra antígenos fetales presentes en la superficie de los glóbulos rojos (GR) fetales heredados por el padre, que reaccionan con anticuerpos maternos ya presentes (incompatibilidad por grupo ABO) o fabricados por exposición previa (durante embarazo o transfusión sanguínea). La sensibilización se puede producir por transfusiones sanguíneas o hemorragias materno fetales durante el embarazo y parto³⁻⁵.

Los anticuerpos maternos (principalmente Ig G) pueden traspasar en grado variable la placenta en dirección a la circulación fetal, teniendo como consecuencia lo que conocemos como Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP). La EHP es una patología potencialmente letal, los GR fetales o neonatales son identificados por anticuerpos maternos y luego atacados por el sistema inmune, provocando una hemólisis de gravedad variable^{1, 2,10,11}.

El antígeno D perteneciente al sistema Rhesus (Rh) es el más conocido, sin embargo, se han descrito más de 50 antígenos relacionados con EHP. Cada uno de éstos tiene su anticuerpo respectivo y debido a su baja frecuencia (1,5%-2,5% del total de embarazos), se agrupan bajo el concepto de anticuerpos irregulares. Tanto en Chile como en el mundo, se recomienda el tamizaje de estos anticuerpos como método de prevención de EHP, mediante test de Coombs indirecto durante la primera visita prenatal^{1,2,5-7}.

En esta presentación se describirán dos casos clínicos pesquisados en el Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse (HLT) en el año 2018. El objetivo es entregar una orientación actualizada del manejo de la inmunización por anticuerpos irregulares durante el embarazo.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente 34 años, múltipara de 2, con una cicatriz de cesárea anterior (CCA), obesa. A las 16⁺⁴ semanas de embarazo fue derivada al policlínico de Feto Alto Riesgo (FAR) del HLT por detección de anticuerpos irregulares en test de Coombs indirecto de rutina. Paciente evolucionó asintomática. Al interrogatorio dirigido niega antecedentes de transfusiones. En exámenes destaca grupo O Rh (+) y presencia de anticuerpos irregulares anti E título de 1/16. Se controló cada 3 semanas con seguimiento ecográfico doppler en el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO). Ecografía obstétrica de las 28 semanas: feto único, latidos cardiofetales (LCF) presentes, peso estimado fetal (PEF) 1.202 g, percentil 50, líquido amniótico normal, placenta alta anterior; doppler: obstétrico materno normal, fetal destaca ACM 1,7 IP, V máx. 46 cm/seg dentro de límites normales. A las 33⁺⁵ semanas consultó por cuadro de dinámica uterina y pérdida de líquido claro por genitales. Ingresó al HLT con diagnóstico de rotura prematura de membranas pretérmino de 48 h de evolución, aloinmunización por anticuerpos irregulares. Durante hospitalización cursó con Estado Fetal No Tranquilizador por lo que se realizó cesárea de urgencia, con resultado de RN sexo femenino, peso 2.295 g, APGAR 3-7, en regulares condiciones generales, deprimida, sin esfuerzo respiratorio y FC <100 lpm. Recibió apoyo con neo-puff y aspiración de secreciones, recuperando frecuencia cardíaca y esfuerzo respiratorio a los 3 minutos. Se mantuvo de forma transitoria con aporte de oxígeno, logrando saturación adecuada con leve polipnea. Se hospitalizó en UCI neonatología para observación y manejo. RN evolucionó de la siguiente manera: desde punto de vista infeccioso recibe antibioticoterapia empírica con ampicilina/amikacina, por

sospecha de infección neonatal dado el antecedente de corioamnionitis. Parámetros inflamatorios se mantuvieron siempre bajos por lo que se decide suspender antibióticos a las 72 horas. Desde el punto de vista metabólico presentó hiperbilirrubinemia a las 12 horas de vida, en ascenso (máx. 12,1 mg/dL), que se trata con fototerapia intensiva y uso de gammaglobulina, sin necesidad de exsanguíneo transfusión. Además presentó hipocalcemia tratada con gluconato de calcio. Desde el punto de vista hematológico grupo sanguíneo O Rh (+), Hb 19,7 mg/dL, hematocrito 53%, reticulocitos corregidos 7,4%, plaquetas 287.000, test Coombs directo resulta negativo. RN fue dado de alta a los 10 días con diagnósticos de RNPT 33 semanas AEG, depresión neonatal recuperada, infección connatal descartada, hipocalcemia tratada, hiperbilirrubinemia neonatal tratada, incompatibilidad anti E. Se deriva para control en hematología en Hospital Luis Calvo Mackenna para seguimiento ambulatorio. Con respecto a la madre, evolucionó favorablemente sin complicaciones, completó 48 horas de tratamiento antibiótico siendo dada de alta con diagnóstico de múltipara 3, doble CCA, puérpera de 48 horas, obesidad.

Caso 2

Paciente de 36 años, múltipara 2, con una CCA, obesa, con antecedente embarazo ectópico de manejo quirúrgico (salpingectomía izquierda) y transfusión. A las 23⁺⁴ semanas de embarazo fue derivada al policlínico FAR por detección de anticuerpos irregulares en test de Coombs indirecto de rutina. Paciente ha evolucionado asintomática. En exámenes destaca grupo B III Rh (+) y presencia de anticuerpos irregulares anti Fya 1/512. Se decidió control periódico cada 2 semanas con seguimiento ecográfico doppler en CERPO. Durante el transcurso del embarazo se diagnosticó diabetes gestacional e infección urinaria recurrente, que se manejó con régimen y antibióticos respectivamente. Ecografía obstétrica 25⁺¹ semana feto único, presentación podálica, LCF (+), biometría acorde a FUR operacional, creciendo en percentil 77 de la curva de peso Hadlock, líquido amniótico normal, placenta cara posterior y fondo. Doppler: obstétrico materno normal, fetal destaca ACM 2,03 IP, V máx. 19 cm/seg dentro de límites normales, ecocardiografía fetal dentro de límites normales. Hasta la fecha cursando 21/09/2018 embarazo 36 semanas con buena evolución, se ha controlado cada 3 semanas en FAR, sin estigmas de EHP. Por antecedente de CCA se evaluará a las 38 y 40 semanas para definir conducta de la vía de parto.

DISCUSIÓN

La pesquisa de aloinmunización durante el embarazo es importante debido a la alta morbilidad y mortalidad neonatal si no se trata precozmente. Por esta razón, a todas las mujeres se les debe solicitar grupo ABO, Rh y test de Coombs indirecto en el primer control prenatal^{1, 2, 7}.

En la literatura se concluye de manera transversal, que el factor de riesgo más importante para presentar isoimmunización eritrocitaria es el antecedente de transfusión sanguínea, principalmente para las pacientes con anticuerpos anti-Kell, de las cuales 83% había recibido una transfusión previa. Otros factores de riesgo descritos incluyen la multiparidad, el antecedente de cirugía mayor o de enfermedad hematológica^{1, 9}.

Como se mencionó anteriormente, existe una gran variedad de anticuerpos irregulares (Tabla 1). Los anticuerpos de Lewis (Lea y Leb) e I son los más frecuentes, afortunadamente no se ha demostrado que causen EHP. El tipo de anticuerpo orienta respecto a la potencial severidad de la EHP, hay algunos que sólo causan formas leves debido a una baja expresión del antígeno en el GR, así como otros que pueden provocar formas severas con hidrops fetal asociado. Los títulos de anticuerpos también nos entregan información respecto a la posible gravedad del cuadro, con excepción de los anticuerpos anti-Kell, en donde no existe correlación. En la mayoría de los centros, el valor crítico de corte que determina riesgo de EHP severa es entre 1:8 y 1:32, éste crece si existe un cambio >1 dilución entre dos controles. Diversos estudios han demostrado que los títulos no son útiles si hay antecedente de feto o neonato afectado previamente por EHP^{2, 5, 11}.

Según el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el manejo inicial ante la detección de anticuerpos irregulares asociados a EHP es estudiar la presencia del antígeno en el padre, con el objetivo de predecir la probabilidad que el feto también lo posea. Esto se puede realizar mediante test no invasivos (ej. serología o análisis de ADN paterno) que determinarán el riesgo que tiene el feto de haber heredado ese genotipo. Si los exámenes son negativos y tenemos certeza de la paternidad del feto, no sería necesario realizar intervenciones adicionales y la paciente podría continuar con su control obstétrico habitual. Si el padre es homocigoto y se confirma que el feto posee el antígeno, se debe iniciar el seguimiento por riesgo de EHP. Si el padre es heterocigoto o si el estudio es no concluyente, corresponde comprobar que los GR fetales presentan el antígeno en su superficie. Algunos pueden ser detectados mediante análisis de ADN libre fetal (ej. Kell, E), sin embargo, puede que sea necesario realizar una amniocentesis con extracción de amniocitos y análisis mediante PCR para determinar el *status* fetal. Esto también se puede hacer

Tabla 1. (Adaptado de ACOG Practice Bulletin N° 192 (2), versión acortada)

Sistema de grupo sanguíneo	Antígenos relacionados a EHP	Severidad de EHP	Manejo propuesto
Lewis	-	No se ha demostrado que cause EHP	-
I	-	No se ha demostrado que cause EHP	-
Kell	K	Leve a severo (con hidrops fetal)	Evaluación fetal
	k	Leve	
	Ko	Leve	Control de rutina
	Kpa	Leve	Control de rutina
	Kpb	Leve	Control de rutina
	Jsa	Leve	Control de rutina
	Jsb	Leve	Control de rutina
Rh no D	E	Leve a severo (con hidrops fetal)	Evaluación fetal
	C	Leve a severo (con hidrops fetal)	Evaluación fetal
	C	Leve a severo (con hidrops fetal)	Evaluación fetal
Duffy	Fya	Leve a severo (con hidrops fetal)	Evaluación fetal
	Fyb	No causa EHP	Control de rutina
	By3	Leve	Control de rutina

tomando una muestra de vellosidad coriónica, sin embargo, es un procedimiento asociado a mayor riesgo de complicaciones. La finalidad de estos exámenes es establecer los fetos que se pueden beneficiar de un seguimiento estricto^{2,5,11}.

Históricamente se ha usado la medición de bilirrubina en líquido amniótico, mediante espectrofotometría para evaluar la presencia y gravedad de la EHP. Trabajos realizados en el último tiempo han validado la ecografía doppler de ACM como el mejor método no invasivo para diagnóstico y seguimiento, cuando lo realiza un operador entrenado. La velocidad del flujo de la ACM está relacionada con la viscosidad de la sangre, en presencia de anemia fetal, disminuye la viscosidad al disminuir el número de células, por lo que la velocidad aumenta. La medición de la velocidad máxima en sístole de la ACM (vms ACM) en valores 1,5 veces sobre la media para

la edad gestacional (EG) arrojan 100% de sensibilidad y 12% de falsos positivos para EHP. Más aún, la vms ACM se correlaciona bien con el nivel de hemoglobina mediante curvas, incluso en fetos que han sido transfundidos^{2,5,11}.

El mejor momento para interrumpir el embarazo es un tema controversial. La conducta estándar es prolongar el embarazo hasta que el feto tenga la EG suficiente para sobrevivir. Según la literatura, si la EHP es leve sería prudente interrumpir el embarazo a las 37-38 semanas. En caso de que la EHP fuera severa, se debe evaluar caso a caso, buscando un equilibrio entre el manejo de la anemia fetal, mediante transfusión, y la edad gestacional fetal que permita una mejor sobrevida^{2,5,11}. Lo que dependerá del equipo multidisciplinario y en servicio de neonatología respectivo.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico precoz y el seguimiento de pacientes embarazadas con aloinmunización por anticuerpos irregulares son claves para disminuir la morbilidad y mortalidad causada por la EHP. Es prioritario que estas pacientes sean controladas en centros especializados, posterior a la pesquiza, por ser un embarazo de alto riesgo.

En los casos clínicos descritos nos enfrentamos a dos de aloinmunización, por anticuerpos anti E 1/16 y anti Fya 1/512 respectivamente, ambos con el potencial de generar una EHP severa. En un escenario ideal se

podría determinar el *status* del antígeno fetal mediante los métodos ya descritos, sin embargo, en nuestro actual sistema de salud se realiza seguimiento mediante ecografía doppler de ACM según protocolo establecido, determinado por la disponibilidad del recurso público. El primer caso requirió interrupción del embarazo por patologías ajenas a la aloinmunización, el segundo presenta un embarazo en curso que se mantiene en seguimiento ecográfico, sin signos aún de EHP. En esta revisión concluimos que es necesario ampliar los recursos del sistema público para poder acceder al manejo propuesto por países desarrollados.

REFERENCIAS

1. FUENZALIDA J., & CARVAJAL J. (2014). Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Revista Chilena De Obstetricia y Ginecología*, 79(4), 315-322. doi:10.4067/s0717-75262014000400011.
2. ACOG Practice Bulletin No. 192 Summary. (2018). Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 131(3), 611-612. doi:10.1097/aog.0000000000002525.
3. INSUNZA A., G, BEHNKE E., & CARRILLO J. (2011). Enfermedad hemolítica perinatal: Manejo de la embarazada RhD negativo. *Revista Chilena De Obstetricia Y Ginecología*, 76(3), 188-206. doi:10.4067/s0717-75262011000300010.
4. LYNNE U. (2017). Red blood cell antigens and antibodies. In J. S. Tirnauer, (Ed.), UpToDate. Retrieved July 30, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-antigens-and-antibodies>.
5. KENNEDY M., & MOISE JR K. (2018). Management of non-Rhesus (D) red blood cell alloantibodies during pregnancy. In J. S. Tirnauer, & V. A. Barrs. (Ed.), UpToDate. Retrieved July 30, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-non-rhesus-d-red-blood-cell-alloantibodies-during-pregnancy>.
6. JUDD, W. J. (2011). When should tests for unexpected antibodies be done during pregnancy. *Transfusion*, 51(7), 1366-1368. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03212.x.
7. Chile, Ministerio de Salud, Programa Nacional de la Mujer. (n.d.). Guía Perinatal (1st ed., Vol. 1, Ser. 1, pp. 174-186).
8. BRANCH D., SCOFIELD T., MOULDS J., & SWANSON J. Unexpected suppression of anti-Fya and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn after administration of Rh immune globulin. *Transfusion* 2011; 51: 816-819. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02905.
9. KOELEWIJN J., VRIJKOTTE T., DE HAAS M., VAN DER SCHOOT C., BONSELB G. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG* 2009; 116:655-664. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01984.x.
10. REDMAN M., REGAN F., CONTRERAS M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunization following transfusion. *Vox Sang* 1996; 71: 216-20.
11. WEBB J., DELANEY M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfusion Medicine Reviews* doi:10.1016/j.tmr.2018.07.002.