

Enfermedad hemolítica del Feto y Recien Nacido

Resumen

Si la madre posee anticuerpos tipo IgG, contra alguno de los antígenos del hematíe fetal, estos atraviesan la placenta, se fijan al hematíe fetal y provocan hemolisis y anemia en el feto. El antígeno del hematíe más importante es el D (del sistema Rh), y la gestante D negativa puede haber generado anticuerpos por haber estado en contacto con el antígeno D por gestaciones previas o por transfusiones o hemoterapias.

La situación, en el caso del antígeno D, puede prevenirse evitando transfusiones de sangre Rh positiva y administrando IgG-anti-D durante la gestación y después de un parto, aborto o embarazo ectópico, si existe la posibilidad o se demuestra que el feto es Rh positivo.

La gravedad de la enfermedad en el feto Rh positivo dependerá de la cantidad de anticuerpos que atraviesan la placenta, que determinan la severidad de la hemolisis, y esta gravedad oscila desde la anemia fetal leve e hiperbilirrubinemia neonatal, a anemias severas con hipoproteinemia, eritroblastosis extramedular, edema fetal generalizado, hidrops y muerte intrauterina.

El diagnóstico de la presencia de anticuerpos en la madre y, de la cantidad circulante, se realiza básicamente con el tests de Coombs indirecto.

El diagnóstico de la severidad de la anemia fetal puede, en la actualidad realizarse de forma incruenta, por los picos de velocidad sistólica en la arteria cerebral media del feto, con doppler pulsado

El tratamiento depende de la severidad de la afectación fetal y oscila desde transfusiones intrauterinas repetidas desde la semana 20, hasta solo la finalización de la gestación cuando llegue a término y el tratamiento de la anemia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

1.- Etiologia:

La enfermedad se debe a la presencia de anticuerpos tipo IgG en el suero materno ante antígenos que se encuentran en el hematíe fetal. El antígeno implicado con mayor frecuencia es el D del sistema Rh, pero otros antígenos pueden dar origen a la misma enfermedad, aunque suelen ser menos frecuentes y solo en ocasiones dan la enfermedad de la misma severidad.

En 1940 se descubre, por Landsteiner y Wiener, el sistema Rh, y en 1941 Levine demuestra que la enfermedad se debe a la presencia de anticuerpos en la madre contra el Rh positivo del feto. La introducción de la Inmunoglobulina anti-D, entre 1963 y 1967, ha permitido una profilaxis muy eficaz de esta enfermedad.

2.- Los antígenos :

El antígeno **D** del hematíe, es el que con mayor frecuencia y severidad provoca la enfermedad. La presencia del antígeno **D** en el hematíe define el fenotipo Rh positivo cuyos genotipos pueden ser D/D o D/d. El gen "d" no se ha identificado por lo que significa la ausencia del "D"

El antígeno **Du**, es un antígeno especial, que puede comportarse como **d** en la madre (sensibilizándose ante el **D** fetal) o como **D** en el feto (sensibilizando a la madre d).

La ausencia del **D** tiene particularidades raciales, así los vascos son el 35 % Rh negativos, en el resto de Europa el 15 %, y los Indios americanos solo el 1 %.

Los antígenos del sistema Rh son lipoproteínas que se ubican solo en el esqueleto de la membrana del hematíe, siendo importantes para su estabilidad ya que los individuos Rh-nulos sufren una anemia hemolítica congénita.

3.- La fisiopatología de la Inmunización materna:

La inmunización de la mujer D-negativa se produce a consecuencia de su contacto con el antígeno D. Esto se puede producir por:

a) Transfusión sanguínea o hemoterapia de sangre D positiva: Esta causa ha desaparecido en la actualidad ya que las transfusiones se hacen siempre con sangre Rh compatible, pero es importante en la inmunización a antígenos diferentes al D, ya que no se comprueban estas compatibilidades.

b) Hemorragia feto/materna transplacentaria, que suele ocurrir en el alumbramiento, con menos frecuencia durante la gestación, por pruebas diagnósticas invasivas (Amniocentesis, Cordocentesis, Biopsia corial), Abortos, Embarazo Ectópico o Enfermedad trofoblástica.

La respuesta inmunitaria primaria depende de la "responsividad genética materna", y de la cantidad de antígeno que llega. Una gestación a término normal, con parto no complicado, en una mujer Rh negativa con recién nacido Rh positivo, sin ninguna otra incompatibilidad, tiene un riesgo de sensibilizar del 10 %, pero el riesgo disminuye a solo un 2 % si la madre tiene aglutininas naturales ante los antígenos del hematíe del grupo A y B y el feto es del grupo A, B o AB. Un 1,5 % de las gestantes con incompatibilidad Rh y sin incompatibilidad ABO se sensibilizan por pequeñas transfusiones durante la gestación. Los riesgos de sensibilización tras otros procesos (aborto, ectópico, amniocentesis...) es muy bajo, salvo tras abortos terapéuticos del segundo trimestre que alcanzaría un 5 %. El mayor riesgo de sensibilización se produce por la mayor hemorragia fetomaterna del parto y del alumbramiento. Tras el contacto con el antígeno las IgG aparecen de 5 a 15 semanas después. Si tras dos gestaciones incompatibles una mujer no se sensibiliza, la probabilidad de que lo haga en otras gestaciones es muy baja, ya que se trata de una mujer de baja responsividad ante el antígeno.

Tras la sensibilización un nuevo contacto con el antígeno, aun en pequeñas cantidades, induce una respuesta secundaria rápida e intensa con formación de grandes cantidades de IgG-anti D que progresivamente muestran una mayor avidez por el antígeno.

Las IgG que se producen no aglutinan directamente los hematíes ni fijan el complemento.

4.- El diagnóstico de la Inmunización materna:

La detección de la presencia de anticuerpos contra el antígeno D en la gestante se basa en las reacciones que se producen al poner su suero en contacto con hematíes Rh positivos. Las IgG anti D del suero se fijan en los hematíes D positivos pero son incapaces, in vitro, de producir ninguna modificación visible en suspensión en suero salino, ya que no logran enlazar con dos hematíes al mismo tiempo, por la repulsión que provoca la misma carga eléctrica negativa que poseen, por ello no hay aglutinación, por lo que para ver una reacción se necesitan actuaciones adicionales:

- Método enzimático, trata primero los hematíes Rh positivos con enzimas (pepsina, tripsina, papaina, bromelina) que disminuyen su carga eléctrica, permite su aproximación y se produce la aglutinación por el anticuerpo. Son pruebas muy sensibles.

- Tests de Coombs indirecto, añade suero de Coombs (un suero con anticuerpos antigammaglobulina humana) que hace que los hematíes aglutinen si están revestidos por las IgG anti D, al enlazar las moléculas de IgG fijadas a los hematíes. La cuantificación se hace por diluciones del suero problema que aun permiten la aglutinación.

Un test diferente es la cuantificación de las IgG anti-D mediante sistemas de análisis automatizado. Son las técnicas más sensibles, pero dan reacciones inespecíficas por lo que su positividad debe de corroborarse con alguna de las técnicas anteriores, la enzimática o la de Coombs. La cuantificación de IgG anti-D que realiza se correlaciona también con la severidad de la enfermedad. Tasas de < 4 UI/ml no se acompañarían de consecuencias para el feto.

5.- Patogénesis y clínica de la enfermedad fetal:

La presencia del antígeno D en el hematíe fetal en embriones de solo 6 semanas hace sensible el hematíe fetal al anticuerpo desde el inicio de la gestación. El paso transplacentario de la IgG y la fijación en la membrana del hematíe fetal lo debilita, actuando como estímulo quimiotáctico y facilitando que se le adhieran los macrófagos y, al pasar por el bazo, es destruido o su estructura de membrana queda dañada y frágil ante cualquier agresión osmótica. En este proceso el complemento no tiene un papel relevante.

La destrucción de los hematíes lleva a la anemia hemolítica, con hipoxia tisular y estímulo de la eritropoyesis, que puede extenderse a zonas fuera de la médula en las que no es habitual, los riñones, la suprarrenal, el intestino, el hígado, la propia placenta... Aparecen eritroblastos inmaduros en la circulación. La alteración circulatoria hepática y su déficit funcional en la síntesis de proteínas producen hipertensión portal e hipoalbuminemia que desencadena la ascitis y el edema generalizado. La bilirrubina que se produce no es un problema intraútero, ya que puede ser eliminada por la placenta.

En la mitad de los casos el cuadro clínico es leve, y la única manifestación relevante es la hiperbilirrubinemia neonatal, un tercio de los casos tiene manifestaciones más relevantes (moderada) presentando el recién nacido hepato-esplenomegalia, anemia e hiperbilirrubinemia neonatal grave, mientras que el cuadro es muy grave en un 20 %, que acaban desarrollando edema fetal generalizado (hidrops), junto con edema placentario, a veces antes de que el feto alcance la suficiente madurez intrauterina. En situaciones semejantes se afectan más los fetos varones que las mujeres y el cuadro se va agravando en gestaciones subsiguientes.

6.- Prevención de la inmunización Rh:

Desde finales de los años 60s se dispone de Gammaglobulina anti-D, que se fija sobre el antígeno de membrana de los hematíes positivos circulantes, induciendo su hemólisis y desaparición, evitando la activación del sistema inmune materno.

La profilaxis inicial fue la administración, por vía intramuscular, en las 72 horas siguientes al parto, de una dosis entre 250 a 300 µg* cuando la mujer es Rh negativa, no esta inmunizada, y el Recién Nacido es Rh positivo. Este procedimiento tenía un 2 % de fracasos por inmunizaciones que ocurrían en la gestación o por transfusiones feto-maternas no habituales en volumen, en el alumbramiento, ahora la profilaxis inicial recomendada es en la semana 28, que se repite tras el parto si el recién nacido es Rh positivo lo que reduce los fracasos al 0,1 %.

Hay otras situaciones en las que a las mujeres no sensibilizadas Rh negativas con pareja Rh positiva también debe administrárseles IgG-anti D, aunque por su menor frecuencia en el origen de la sensibilización su impacto general es menor:

- Tras un aborto, embarazo ectópico o mola
- Tras una amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis.
- A la 28 semana de gestación y si aun no se ha producido el parto a las 40 semanas y media. No se necesitaría después la profilaxis tras el parto.
- Trauma abdominal materno, muerte fetal, amenaza de aborto, versión externa.

Evidentemente esta profilaxis requiere que con anterioridad se haya determinado el Grupo y Rh a todas las gestantes y, en las Rh negativas, también los de sus parejas. La determinación debe de acompañarse de pruebas de detección de anticuerpos irregulares en todas las gestantes, determinación que se repetirá en la Rh negativa, con anticuerpos inicialmente negativos, en la 24 semana. Si se hace la profilaxis en la semana 28 las posteriores determinaciones pueden dar resultados falsos positivos. Las gestantes Du positivas hay que considerarlas para estos efectos como D negativas.

En las situaciones de que el padre sea D/d, el Rh del feto puede, en la actualidad, determinarse desde fragmentos de DNA fetal circulantes en la madre, lo que tiene valor en la decisión de realizar la profilaxis en la gestante pero, en especial, para establecer el pronóstico del feto cuando la madre posee ya anticuerpos.

7.- Conducción de la gestación con aloinmunización Rh:

El principal problema es conocer el grado de afectación fetal y programar el tratamiento más adecuado, pues conocer la tasa de anticuerpos circulantes en la madre es fácil

El grado de afectación fetal puede inferirse a partir de:

- Afectación existente en gestaciones previas
- Cantidad y avidéz de los anticuerpos circulantes
- Estudio de absorciones ópticas del líquido amniótico
- Evaluación ecográfica y velocimetría circulatoria fetal
- Cordocentesis

Los anticuerpos maternos no van a ejercer ninguna acción sobre el feto si es Rh \emptyset , por lo que la determinación del genotipo paterno, va a ser de importancia. Si este es D/D el 100 % de los fetos serán Rh positivos y todos los fetos se afectarían, mientras que si es D/d un 50 % serán negativos, y entonces la existencia de anticuerpos en la madre será irrelevante para el feto. En el caso de heterocigosidad paterna el Rh del feto puede determinarse por los fragmentos de DNA fetal circulantes en la madre, también por técnicas más cruentas como amniocentesis y biopsia corial, pero no suele ser clínicamente necesario.

Los tratamientos oscilan entre el simple seguimiento y la finalización de la Gestación en el momento más óptimo, hasta la realización de múltiples transfusiones intrauterinas desde fases tan precoces como la 22 semanas.

a) Importancia de los antecedentes:

Si el feto es Rh positivo el grado de afectación en una siguiente gestación será semejante o más grave

b) Cantidad y avidéz de los anticuerpos circulantes

La cantidad y avidéz de los anticuerpos circulantes aumenta con cada nuevo contacto con hematíes Rh positivos. Las tasas de anticuerpos no son útiles para definir la severidad de la afectación fetal, solo de la existencia de un mayor riesgo. Cada laboratorio tenía sus títulos mínimos, por debajo de los cuales era excepcional que el feto tuviera enfermedad severa. En general con unos títulos no crecientes inferiores a 1/16 raramente se tienen una afectación fetal moderada o severa. En algunos laboratorios ingleses han desarrollado técnicas cuantitativas, en la que el punto de corte se sitúa en 4 UI/ml, niveles crecientes que superan las 15 UI/ml se asocian a enfermedad moderada o severa, en la mitad de los casos. Existen otras técnicas que solo han alcanzado difusión regional

La avidéz de los anticuerpos se media con test funcionales, biológicos, con monocitos o linfocitos. Aunque sus relaciones con el grado de afectación fetal eran buenas, son tests engorrosos de poco valor para la práctica clínica.

c) Líquido amniótico

Se basa en el paso de la bilirrubina resultante de la hemólisis fetal al líquido amniótico. La medida es indirecta mediante la realización de lecturas de absorción óptica entre longitudes de 350 a 700 nm. Los puntos más bajos de la curva (~ 365 y 550 nm) se unen con una línea recta y se mide la distancia entre el punto de corte de esta línea y el valor real de la absorción a 450 nm (es el Δ_{450}). El valor del Δ_{450} se traslada, a la semana de gestación en que se ha realizado el estudio, al nomograma de Liley y, según la zona en que se sitúe, se define con bastante precisión el grado de afectación fetal. Según el grado de afectación fetal se programarían las actuaciones terapéuticas, o el momento de la siguiente amniocentesis y la repetición del estudio. La amniocentesis necesaria para este estudio tiene riesgos para el feto por lo que solo se debe de realizar si por los antecedentes y/o por los títulos de anticuerpos puede haber afectación fetal. El estudio en la actualidad prefiere iniciarse con técnicas menos cruentas: Doppler de cerebral media. En los casos en que los antecedentes sean de enfermedad muy grave o haya hallazgos ecográficos sugestivos de gravedad, en especial en el segundo trimestre, es preferible realizar una cordocentesis cuya información es más directa y permite aplicar ya una terapia intrauterina

d) Ecografía, velocidades circulatorias cerebrales y FCF

La ecografía permite observar el tamaño placentario, el tamaño del hígado fetal, la presencia de ascitis y de edema en el feto, observaciones importantes de severidad, y para ver la eficacia de las terapéuticas. También pueden observarse actividades neuromusculares fetales expresivas de su oxigenación. Su utilidad es escasa para detectar y tratar las formas iniciales de afectación fetal.

El pico de la velocidad sistólica en la arteria cerebral media ha mostrado poseer una buena sensibilidad para detectar el feto con anemia moderada y severa. Lo que permite disminuir las pruebas invasivas cruentas (amniocentesis y cordocentesis).

El registro de la FCF es útil para comprobar el estado de oxigenación tisular. Los signos propios de hipoxia tienen una expresión particular en el feto anémico, se conoce como la frecuencia cardíaca fetal sinusoidal. Son signos tardíos de afectación fetal.

e) Cordocentesis

Desde mediados de los 80s, con guía ecográfica, es posible, con seguridad, puncionar los vasos umbilicales en el punto de inserción del cordón en la placenta y obtener muestras de sangre fetal para análisis.

La cordocentesis queda reservada a situaciones en que el Δ_{450} o las velocidades en la arteria cerebral media, se sitúen en zonas de severidad de afectación fetal. Hay que estar preparados para realizar al mismo tiempo, una transfusión intravascular intrauterina.

9.- Conducción de la gestación: Decisiones terapéuticas

La gestante inmunizada que mantiene unos título de IgG $< 1/16$ o una cuantificación menor de 4 UI /ml, puede beneficiarse de un seguimiento expectante hasta finalizar la gestación. Si la pareja es heterocigota probablemente el feto será Rh negativo. Tras el parto se determinará en sangre de cordón el Grupo y Rh del feto y se realizará, en caso de ser Rh positivo, un test de Coombs directo, con el fin de conocer si tiene anticuerpos circulantes.

Si las tasas de IgG anti D en el suero materno son superiores a estas cifras, o duplican sus valores, hay que estudiar la posible afectación fetal con el pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media, en caso de dudas, también con la amniocentesis.

Cuando el estudio del líquido amniótico era la mejor guía, si el Δ_{450} se mantenía en las zonas inferiores posiblemente el feto era Rh negativo y la gestación podía seguirse hasta la semana 40.

Si el Δ_{450} ascendía a la zona intermedia, el feto era seguramente Rh positivo, pero si en sucesivas amniocentesis no ascendía a la zona superior, la gestación se finalizaba al alcanzar la madurez fetal (según la situación determinar los fosfolípidos en el líquido amniótico o finalizar en la semana 37. El recién nacido tenía cierto grado de anemia, que se agravaba, además aparecía una hiperbilirrubinemia neonatal. El tratamiento del recién nacido eran las exanguinotransfusiones.

Si el Δ_{450} ascendía después de la semana 34 a la zona superior, administrar corticoides para acelerar la madurez y finalizar la gestación, ya que existían grandes posibilidades de hidrops y muerte intrauterina. Los cuidados neonatales necesitarían no solo de corregir la anemia e hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusiones sino también el compensar un posible distress respiratorio por la inmadurez pulmonar fetal.

En casos de enfermedad severa (en zona superior de los parámetros de Liley, o con hemoglobina menor de 11 g / dl, o hematocrito menor del 30 %) en momentos más precoces, antes de la semana 34, se necesita el tratamiento intrauterino de la anemia bien con transfusiones intraperitoneales (la trasnfusión intraperitoneal es ineficaz en caso de fetos hidrópicos), pero desde los años 80s con transfusiones intravasculares mediante cordocentesis. En cualquier caso la sangre que se transfunde debe ser fresca, con un elevado hematocrito y compatible con la madre. Las transfusiones se repetirán con la cantidad y frecuencias necesarias para mantener una hemoglobina fetal mayor de 10 g / dl. Al llegar a la semana 34 se administran corticoides y se finaliza la gestación, pasando al tratamiento neonatal.

10.- Aloinmunización por otros antígenos:

Otros muchos antígenos del hematíe, más de 50, también de las plaquetas, pueden producir inmunización materna, con transferencia de anticuerpos al feto en una posterior gestación y desencadenamiento de la enfermedad hemolítica perinatal o trombocitopenia.

Entre los antígenos del hematíe implicados están otros del sistema Rh (c, C, e, E), y el Kell (K1, k1), Duffy, Kidd, MNSs, entre otros. Los más frecuentes, con enfermedad severa, son al "c" y al "K1" y con enfermedad menos severa el "E", aunque hay también descritas transfusiones intrauterinas en casos aislados de "cE", "k", "Fy", "Jk", "CC". No tiene importancia el encontrar anticuerpos en la madre a Lewis, I y P ya que son IgM que no atraviesan la placenta.

En general los conocimientos vertidos en la aloinmunización anti-D son aplicables a estos otros sistemas eritrocitarios, salvo en la enfermedad hemolítica por el sistema Kell. Los títulos de anticuerpos anti K1 se relacionan mal con la severidad de la enfermedad, al igual que la bilirrubina en el líquido amniótico. La causa de estas discrepancias radican en que los anticuerpos anti K impiden que tras la hemólisis la eritropoyesis medular progrese, por lo que se llega a anemias fetales severas con escasa hemólisis y con bajos recuentos de reticulocitos y escasa bilirrubina en el líquido amniótico. El pico de velocidad sistólica en la arteria cerebral media y la cordocentesis son los instrumentos diagnósticos y terapéuticos de mayor valor en esta situación.