



## Isoinmunización grave anti-D en una gestación gemelar. Caso clínico

María Consuelo Calomarde Rees,\* Carlos Iglesias Sánchez,\* Elena Martín Boado,\* Gabriel Vegas,\* Félix Omeñaca,\*\* Antonio González González\*

### RESUMEN

La enfermedad hemolítica perinatal implica la aparición de anemia fetal o neonatal secundaria a un fenómeno de hemólisis de origen inmunológico. Se reporta el caso de una paciente que ha tenido siete embarazos, de 38 años de edad, controlada en el servicio de Tocología de alto riesgo por gestación gemelar bicorial biamniótica espontánea, diabetes pregestacional mal controlada e isoinmunización anti D grave. Los antecedentes obstétricos son: primero, un recién nacido a término. En los siguientes cuatro años tuvo tres recién nacidos de 36, 34 y 40 semanas, respectivamente, que fallecieron a la semana de vida. Todo esto seguido de dos muertes fetales intraútero a las 26 semanas de edad gestacional. La paciente tenía grupo sanguíneo A Rh negativo, con sensibilización anti D con una titulación de 1/1024 a las 14 semanas de gestación. Se trató con 12 plasmaféresis, 8 dosis de gammaglobulina anti D y transfusiones intrauterinas. En el seguimiento ecográfico quedó de manifiesto un pico sistólico de la arteria cerebral media en límites de anemia grave en ambos fetos, desde la semana 16, que permaneció estable con el tratamiento. Se le realizó cesárea programada a las 28 semanas de gestación con nacimiento de dos fetos vivos y con buen estado general. El seguimiento exhaustivo mediante ecografía y doppler del pico sistólico de la arteria cerebral media en estos fetos es necesario para conocer el estado de afectación fetal y anemia, y así actuar y conseguir determinar el momento idóneo para finalizar la gestación.

**Palabras clave:** isoinmunización anti-D, embarazo, gemelar.

### ABSTRACT

Perinatal hemolytic disease occurs secondary to a hemolytic phenomenon of immune origin resulting in fetal or neonatal anemia. A 38-year-old pregnant woman was referred to the Department of high risk Obstetrics, Hospital Universitario La Paz Madrid because of presenting a dichorionic diamniotic twin pregnancy spontaneously, pre-pregnancy diabetes poorly controlled and severe alloimmunization anti-D. Her first pregnancy ended in a normal delivery at term; in the period of 4 years, she has three newborn with 36, 34 and 40 weeks respectively, who die with a week of life. After that, two intrauterine fetal death occur at 26 weeks of gestation. The patient who is RhD negative, suffers anti-D immunization with an antibody titration of 1/1024 with 14 weeks of gestation. Twelve plasmapheresis, eight doses of anti-D immunoglobulins and intrauterine transfusions has been the treatment received. A severe anemia is found during the ultrasound control of the middle cerebral artery peak systolic velocity in both twins since the 16<sup>th</sup> week. It remains stable thanks to the treatment. Finally at the 28<sup>th</sup> week of gestation, pregnancy is terminated with a cesarean section. The twins are born alive and premature, but with good general state. The measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity predicts moderate-severe fetal anemia cases, which are the most important in the clinical management because of the need of active treatment or finish the pregnancy.

**Key words:** Anti-D alloimmunization, Pregnancy, Twin

### RÉSUMÉ

Maladie hémolytique périnatale implique le développement d'une anémie fœtale ou néonatale secondaire à un phénomène d'hémolyse d'origine immunologique. Un cas d'un patient avec sept grossesses, 38 ans, le service des sages-femmes contrôlée pour diamniotique risque élevé de grossesse bichoriales double spontanément, diabète mal contrôlé prégestationnel et iso-immunisation anti-D sévère. Le antécédents obstétricaux sont: d'abord, un nouveau-né à terme. Au cours des quatre prochaines années a eu trois enfants de 36, 34 et 40 semaines, respectivement, qui sont morts une semaine de la vie. Tout cela suivi par deux morts fœtales intra-utérines à 26 semaines d'âge gestationnel. Le patient était du groupe sanguin A rhésus négatif, l'anti-D sensibilisée avec un degré de 1/1024 à 14 semaines de gestation. Traité avec 12 de plasma, 8 doses d'immunoglobulines anti D transfusions intra-utérines. A suivi échographique a été démontré un pic systolique limites de l'artère cérébrale moyenne anémie sévère chez deux fœtus de 16 semaines, tout en restant stable avec un traitement. Césarienne a été réalisée à 28 semaines de gestation avec deux fœtus nés vivants et en bon état général. Le suivi de près par échographie et Doppler du pic systolique de l'artère cérébrale dans ces fœtus est nécessaire de connaître l'état de fœtus et de l'anémie, et donc d'agir et d'apprendre à déterminer le moment idéal pour mettre fin à la grossesse.

**Mots-clés:** allo-immunisation anti-D, la grossesse, les jumeaux.

## RESUMO

Doença hemolítica perinatal envolve o desenvolvimento de anemia fetal ou neonatal secundária à hemólise fenômeno de origem imunológica. Um caso de um paciente com sete gravidezes, 38 anos, serviço de Obstetrícia controlado de alta gravidez de risco diamniótico dicoriónicas gêmeo espontaneamente, diabetes mal controlado pré-gestacional e anti-D isoimunização grave. A história obstétrica são: primeiro, um bebê recém-nascido a termo. Nos próximos quatro anos teve três filhos de 36, 34 e 40 semanas, respectivamente, que morreram de uma semana de vida. Tudo isso seguido de duas mortes fetais intra-uterinas com 26 semanas de idade gestacional. O paciente era o grupo sanguíneo A Rh negativo, anti-D sensibilizadas com um grau de 1/1024 com 14 semanas de gestação. Tratada com 12 plasma, 8 doses de imunoglobulina anti D e transfusões intra-uterinas. No seguimento ultra-som foi demonstrado um pico sistólico média limites artéria cerebral de anemia grave em dois fetos de 16 semanas, mantendo-se estável com o tratamento. Cesariana foi realizada a 28 semanas de gestação com dois fetos nascidos vivos e em bom estado geral. O acompanhados de perto pelo ultra-som Doppler e pico sistólico da artéria cerebral média em fetos é necessário saber o estado de anemia fetal e, e, portanto, de agir e começa a determinar o momento ideal para terminar a gravidez.

**Palavras-chave:** anti-D isoimunização, gravidez, gêmeos.

La isoinmunización, o enfermedad hemolítica perinatal, es una complicación originada por una incompatibilidad sanguínea entre la madre y el feto que puede ser causada por diversos antígenos de la membrana de los eritrocitos fetales, ya sea del grupo AB0 o del grupo Rh.<sup>1</sup> Como consecuencia se origina anemia fetal o neonatal secundaria al fenómeno de hemólisis de origen inmunológico.

La enfermedad hemolítica originada por la incompatibilidad de AB0 y otros grupos sanguíneos existentes es, en general, de leve a moderada.

La condición más frecuente por la que los antígenos Rh (+) se ponen en contacto con sangre Rh (-) es la hemorragia fetoplacentaria. Prácticamente en todos los embarazos se producen, pero no en cantidad de sangre suficiente.<sup>2</sup> Existen algunas condiciones clínicas o procedimientos que aumentan la cantidad que pasa a la madre: desprendimientos de placenta, placenta previa, aborto, amniocentesis, etc. El mayor número de contactos se produce al momento del nacimiento, en cuanto se desprende la placenta.

La segunda fase de la respuesta inmunitaria implica la producción de inmunoglobulina G que atraviesa la placenta y se fija a los eritrocitos fetales, provocando su destrucción. Este proceso de producción de anticuerpos maternos se hace cada vez más eficiente y, ante embarazos subsecuentes de fetos Rh (+), actúa de manera más temprana y severa.<sup>2</sup>

La destrucción-producción de eritrocitos en el hígado fetal induce un fenómeno inflamatorio que disminuye la síntesis de proteínas que da lugar a una extravasación de líquido y su acumulación en los tejidos blandos (hidrops fetal). La anemia y la falta de proteínas llevan a insuficiencia cardíaca. Con el aumento de destrucción de células rojas se incrementan las concentraciones de bilirrubina, que no son nocivas para el feto porque la placenta tiene la capacidad de conjugarla. Después del nacimiento, el problema mayor es su acumulación en los tejidos grasos, como las células cerebrales.

A toda mujer embarazada se le debe determinar el grupo sanguíneo, el Rh y los anticuerpos irregulares mediante el Coombs indirecto para descartar sensibilización a cualquier otro antígeno.<sup>1</sup> Si el Rh y el Coombs son negativos se deben administrar, en la semana 28 de embarazo y ante cualquier evento sensibilizante (aborto, amniocentesis, etc.), 300 microgramos de gammaglobulina anti-D para evitar la sensibilización materna.

## CASO CLÍNICO

Paciente en el séptimo embarazo, de 38 años de edad, nacional de Marruecos, que acudió a consulta de alto riesgo debido a sus antecedentes obstétricos, isoinmunización anti-D severa y embarazo gemelar. La paciente tiene un hijo varón, sano, que nació a término con parto

\* Servicio de Obstetrícia y Ginecología.

\*\* Servicio de Neonatología  
Hospital La Paz. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. María Consuelo Calomarde Rees. Servicio de Obstetrícia y Ginecología. Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046, España. Correo electrónico: mcalomarde\_rees@hotmail.com

Recibido: 23 de noviembre, 2011. Aceptado: enero 12, 2012.

Este artículo debe citarse como: Calomarde-Rees MC, Iglesias-Sánchez C, Martín-Boado E, Vegas G, Omeñaca F, González-González A. Isoinmunización grave anti-D en una gestación gemelar. Caso clínico. Ginecol Obstet Mex 2012;80(3):218-223.

eutócico hace 16 años. A lo largo de los diez años siguientes tuvo cinco muertes fetales consecutivas: tres partos eutócicos de los que nacieron tres mujeres a las 36, 34 y 40 semanas, que fallecieron a los siete días, una hora y siete días de vida, respectivamente. Enseguida sufrió dos muertes fetales intraútero a las 26 semanas, en el intervalo de cinco años.






La paciente acudió a la consulta con una gestación de 14 semanas, gemelar, bicorial, biamniótica, concebida espontáneamente. Como antecedente médico de interés está la diabetes pregestacional controlada con dieta e insulina. El grupo sanguíneo de la madre es A Rh (-) y el del padre A Rh (+) monocigoto. La paciente fue remitida con una titulación anti-D superior a 1/256 a 1/2048 en una semana. Se decidió ingresarla a nuestro centro para plasmaféresis. La titulación al ingreso fue de 1/1024. La evolución de los títulos anti-D es de disminución y estabilización alrededor de 1/256 tras 12 plasmaféresis (4 ciclos) y ocho dosis de inmunoglobulinas a lo largo de la gestación, con múltiples ingresos. Los fetos se siguieron con ecografía con medición rigurosa del pico sistólico en la arteria cerebral media y evaluación de los signos ecográficos sugerentes de anemia fetal. Cuadros 1 y 2. (Figuras 1,2,3)

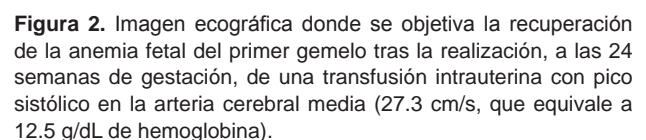
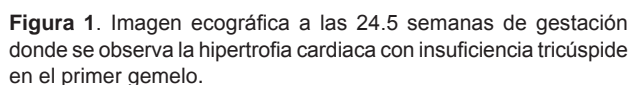
El tratamiento final consistió en 12 plasmaféresis, 8 ciclos de inmunoglobulinas, 3 transfusiones intrauterinas

al primer gemelo y una al segundo. En la semana 28 y dos días se decidió terminar el embarazo mediante cesárea y ligadura tubárica, por la medición de concentraciones del pico sistólico de la arteria cerebral media de 49 y 60 cm por segundo en el primer y segundo gemelo, respectivamente, que corresponderían a concentraciones de hemoglobina fetal de 7.83 g/dL y 7.38 g/dL. El primer gemelo nació en podálica y pesó 893 g, con Apgar de 8/9 y pH en la vena umbilical de 7.46. Su grupo sanguíneo fue 0 Rh (+) con prueba de Coombs directa francamente positiva. La hemoglobina al nacimiento fue de 10.7 g/dL y hematócrito de 32% (que requirió dos transfusiones sanguíneas y cuatro dosis de gammaglobulinas); la bilirrubina fue de 10.2 mg/dL. Sufrió gran inestabilidad respiratoria y hemodinámica y falleció a los 21 días. El segundo gemelo nació en podálica y pesó 1.127 g, con Apgar de 4/8. Su grupo sanguíneo fue A Rh (+), Coombs directo positivo. La hemoglobina al nacimiento fue de 3.7 g/dL y hematócrito de 11% (requirió cuatro transfusiones sanguíneas, eritropoyetina subcutánea y ferroterapia). Tuvo hiperbilirrubinemia de 9.4 mg/dL que requirió fototerapia intensiva y cuatro dosis de gammaglobulinas. La diferencia de peso al nacimiento fue de 20.8% (893 g del primer gemelo *versus* 1.127 g del segundo) y una diferencia de 21 puntos en el hematócrito a favor del primer gemelo.

**Cuadro 1.** Evolución del pico sistólico en la arteria cerebral media hasta la semana 23.5 y repercusiones fetales valoradas por ecografía. TIU: transfusión intrauterina. P+ GG: plasmaféresis y gammaglobulinas.

Semanas	Primer gemelo	Segundo gemelo	Observaciones ecográficas
16 + 1 P+GG	44 (>1.5 MoM)	34.8 (>1.5 MoM)	
18.6 P+GG	53.12 (>1.5 MoM)	40.33( 1.5 MoM)	Placenta edematosa
21.5 P+GG	53.73 (>1.5 MoM) (Hb: 5g/dL)	51.79 (>1.5 MoM) (Hb:5g/dL)	No afectación fetal TIU(7cc)
22.5 P+GG	53.73 (>1.5 MoM)	54.33 (>1.5 MoM)	No afectación fetal
23.5 P+GG	54 (Hb:5.73 g/dL 1.8 MoM )	48 (Hb:7.2 g/dL 1.6 MoM )	1º: hipertrofia cardíaca con insuficiencia tricúspide

Semanas	Primer gemelo	Segundo gemelo	Observaciones
23.6	32.44 (< 1.5 MoM)(postransfusional) 		LA disminuido TIU(17cc )
24	27 (Hb:12.5 g/dL)		
24.5	50.52 (Hb:7 g/dL) 	48.91 (Hb:8 g/dL)	Mejora de derrame pericárdico y función cardíaca
25.5	52.72 (>1.5 MoM)	59.21(>1.5MoM) 	TIU(23cc)
26	33.53 (Hb:11.83 g/dL) 	34.8 (Hb: 11.6 g/dL)	TIU(18cc)
26.5	64.95 (Hb:5.4 g/dL)	50.52 (Hb:8.64 g/dL)	
27.2	51.91 (Hb:8.69 g/dL) postransfusional 	45.45 (Hb:9.98 g/dL)	TIU(20cc)
28.1	49 (Hb:9.83 g/dL)	60 (Hb:7.38 g/dL)	Flujo continuo VU





**Figura 3.** Imagen ecográfica de la realización del doppler del pico sistólico de la arteria cerebral media a las 24.5 semanas en el primer gemelo (50.52 cm/seg) objetivándose de nuevo anemia fetal severa (Hb 7g/dL).

## DISCUSIÓN

A pesar de que ha disminuido en forma importante la enfermedad hemolítica fetal por isoimmunización, gracias a la aplicación de gammaglobulina anti- D, aún existen casos con esta enfermedad. El caso aquí reportado es una severa isoimmunización Rh que requirió seguimiento estrecho y actuación médica apropiados, con los resultados expuestos. El tratamiento incluyó la determinación de los anticuerpos en sangre materna y el estudio del pico sistólico de la arteria cerebral media fetal. En casos con pico sistólico de la arteria cerebral media igual o mayor a 1.5 múltiplos de la mediana (MoM) debe realizarse una transfusión intravascular y determinar el grado de anemia fetal y su corrección posterior a la transfusión. El seguimiento debe realizarse con valores de la arteria cerebral media, titulación de anticuerpos y hallazgos ecográficos.

En el estudio realizado por Oepkes y su grupo se analiza, prospectivamente, a 165 fetos de mujeres con isoimmunización, de éstos 74 tenían anemia severa. Con el análisis del pico sistólico de la arteria cerebral media se obtiene 88% de sensibilidad y 82% de especificidad en el diagnóstico de anemia fetal moderada-severa.<sup>3</sup> Del mismo modo, Schenone y sus colaboradores, luego de una extensa revisión de la bibliografía, llegan a la conclusión del fundamental papel desde hace 23 años del control del pico sistólico de la arteria cerebral media para el

diagnóstico y tratamiento de la anemia fetal severa.<sup>4</sup> El seguimiento realizado a nuestros gemelos desde las 16 semanas de gestación (dos semanas antes de lo habitual dada la gravedad del caso) de pico sistólico de la arteria cerebral media cada semana o 15 días, ha permitido controlar con plasmaféresis, gammaglobulinas y transfusiones intrauterinas las severas anemias de ambos fetos.

Satake y sus colaboradores comunicaron el caso de un embarazo gemelar en una mujer de 36 años con isoimmunización grave. A las 24 semanas de gestación los fetos tenían pico sistólico de la arteria cerebral media de 0.8 MoM, a las 34 semanas de gestación el valor en el primer feto se elevó a 1.0 MoM y el del segundo feto mayor de 1.5 MoM. La anemia fetal esperada dio lugar a la cesárea. El segundo feto tuvo anemia moderada, requirió fototerapia y transfusión de hematíes, pero no fue necesaria la exanguinotransfusión.<sup>5</sup>

Si el valor del pico sistólico de la arteria cerebral media es superior 1.5 MoM o hay hidrops o incremento del doble de la titulación de anticuerpos, debe tomarse una muestra de sangre fetal por cordocentesis para establecer el correcto estado de anemia del feto y realizar una transfusión. LJ Ramírez-Robles y su grupo realizaron el estudio de una serie de 150 fetos a quienes se efectuaron 531 transfusiones intraútero y seguimiento durante 19 años. Encontraron 67 casos (45%) de hidrops fetal severo al inicio del tratamiento con transfusión intrauterina. La supervivencia sin hydrops fetal fue de 88% y sin éste de 60%. Los recién nacidos vivos fueron 123, y el porcentaje de pérdidas relacionado con la transfusión de 1.9%. Ese estudio confirmó el éxito de la transfusión intrauterina, y su porcentaje de complicaciones es bajo y similar a otras series publicadas. El hydrops es el principal factor en la supervivencia.<sup>6</sup>

Durante el seguimiento de los gemelos se observaron algunos signos de hydrops fetal, como: derrame pericárdico y edema placentario. En el caso aquí reportado puede comprobarse cómo el factor pronóstico más importante es la diferencia del peso del feto al nacimiento, porque el segundo gemelo con hemoglobina de 3.7 g/dL y hematócrito de 11% pero 20.8% más de peso tuvo mejor pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Cabero-Roura LI, Sánchez Durán MA. Protocolos de Medicina Materno-Fetal. 3a ed. Cátedra de Obstetricia y Ginecología.

- Barcelona: Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d' Hebrón, 2009;169-174.
2. Cabero-Roura L, Saldívar D, Cabrillo E. Obstetricia y Medicina Materno-Fetal. 1a ed. Madrid, 2009;951-955.
  3. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict. N Engl J Med 2006;355(2):156-164.
  4. Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. Clin Perinatol 2011;38(1):83-102.
  5. Satake Y, Sato Y, Matsumura N, Tatsumi K, et al. Middle cerebral artery-peak systolic velocity in dizygotic twins with anti-E alloimmunization. J Obstet Gynaecol Res 2010;36(6):1236-1239.
  6. Ramírez-Robles LJ, Gómez-Partida G, Guevara-Rubio G, Velázquez-Gómez L. Transfusión intrauterina en aloinmunización en México 1987-2008. Ginecol Obstet Mex 2010;78(9):469-477.