

GUIA CLÍNICA
ISOIMMUNITZACIÓ

Unitat Clínica d'Hematologia Fetal, Àrea de Medicina Fetal, Servei de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓ

La isoimmunització consisteix en la producció materna d'anticossos dirigits cap a un antigen de membrana dels hematies fetals, absent en la mare (i per tant d'origen patern), com a resposta a una sensibilització prèvia. Els hematies són destruïts pel sistema reticuloendotelial fetal després de produir-se una reacció antigen-anticòs. L'anèmia fetal o neonatal secundària a una hemòlisi d'origen immunològic s'ha anomenat també Malaltia Hemolítica Perinatal (MHP) o, antigament, Eritroblatosi Fetal.

1.1 Grups sanguinis implicats

El grup antigènic principalment implicat en la generació d'anticossos materns és el Rhesus (Rh), que comprèn D, Cc i Ee. Altres grups potencialment generadors d'isoimmunització materna són Kell, Duffy, Kidd... El principal anticòs implicat en la majoria de casos d'isoimmunització és l'**anti-RhD**, seguit de l'anti-Rhc i l'anti-Kell. La resta d'antígens són causa molt infreqüent d'isoimmunització (Taula 1).

TAULA 1. Anticossos causants d'anèmia fetal immune (Kenneth J. Moise. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2008) 13, 207e214).

Anticossos associats a afectació fetal severa:

Sistema	Ac
Rhesus	D, c
Kell	Kell (k1)

Anticossos rarament associats a afectació fetal severa:

Sistema	Ac
Colton	Coa, Co3
Diego	ELO, Dia, Dib, Wra, Wrb
Duffy	Fya
Kell	Jsa, Jsb, k (K2), kpa, kpb, K11, K22, Ku, Ula
Kidd	Jka
MNS	Ena, Far, Hil, Hut, M, Mia, Mit, Mta, MUT, Mur, Mv, s, sD, S, U, Vw
Rhesus	Bea, C, Ce, Cw, Cx, ce, Dw, E, Ew, Evans, e, G, Goa7, Hr, Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar
Altres	HJK, JFV, JONES, Kg, MAM, REIT, Rd

Anticossos no associats a afectació fetal severa:

Sistema	Ac
Dombrock	Doa, Gya, Hy, Joa
Duffy	Fyb, Fy3
Gerbich	Ge2, Ge3, Ge4, Lsa
Kidd	Jkb, Jk3
Scianna	Sc2
Altres	Vel, Lan, Ata, Jra

1.2 Causes d'isoimmunització

La isoimmunització sempre es produeix per un episodi de sensibilització previ:

- Hemorràgia feto-materna durant el part o prepart (es considera que es produiria isoimmunització en el 17% de les gestants RhD(-) amb fetus RhD(+) en absència d'administració de gammaglobulina).
- Transfusió de sang i hemoderivats.
- Intercanvi d'agulles o productes contaminats amb sang (drogaddictes).
- Transplantaments d'òrgans.

2. PREVENCIÓ D'ISOIMMUNITZACIÓ MATERNA ANTI-D

2.1 Prevenció davant una situació sensibilitzant.

Es consideren situacions sensibilitzants:

- Part o cesària d'un fetus RhD(+)
- Avortament
- Embaràs ectòpic
- Procediments invasius (Biòpsia Corial, Amniocentesi, Cordocentesi, Cerclatge, Fetoscòpia, etc)
- Mort d'un fetus "in utero"
- Versió cefàlica externa
- Traumatisme abdominal matern
- Hemorràgia avantpart

En gestants RhD(-) no sensibilitzades:

- Cal administrar una dosi intramuscular de **300 µg de Gammaglobulina anti-D durant les primeres 72 hores després del procés sensibilitzant.**
- Si no s'ha administrat durant les primeres 72 hores encara és útil fins a 4 setmanes després.
- Aquesta dosi és capaç de protegir hemorràgies feto-maternes fins a 30 mL.
- L'efecte protector dura com a mínim 3 setmanes.

En episodis d'hemorràgies feto-maternes greus (mort "in utero", despreniment de placenta, extracció manual de placenta, traumatisme matern, anèmia fetal no filiada), cal ajustar la dosi segons el grau d'hemorràgia feto-materna estimada mitjançant el test de Kleihauer, determinació de HbF o citometria de flux. S'administraran 20 µg de gammaglobulina anti-D per mL d'hemorràgia feto-materna.

2.2. Prevenció de rutina avantpart

A la setmana 28 de gestació s'aplicarà una dosi de 300 µg de gammaglobulina anti-D a totes les gestants RhD(-) independentment del RhD de la parella. No caldrà si s'ha estudiat el genotip fetal en sang materna o líquid amniòtic i ha resultat RHD(-).

3. SEGUIMENT DE LA GESTANT NO ISOIMMUNITZADA

3.1 A totes les pacients embarassades es determinarà el grup sanguini, RhD i anticossos irregulars (Coombs indirecte). En els casos positius es determinarà l'antigen i es titularà si és el RhD.

3.2 En RhD negatives es determinaran els anticossos irregulars cada trimestre (10, 24 i 34-36 setmanes), en cap cas en el període d'un mes post-administració de gammaglobulina.

4. ISOIMMUNITZACIÓ MATERNA

La pacient que presenti titulacions positives d'anticossos irregulars, independentment de la seva titulació, serà considerada com a isoimmunitzada, encara que no totes requeriran control a una unitat especialitzada.

El protocol descrit es refereix i ha estat validat en isoimmunització anti-RhD. En cas d'isoimmunització anti-Kell o anti-Rhc comprovada, les definicions i actitud són les mateixes, excepte en la titulació d'anticossos, que habitualment no es realitza.

4.1 Pacient de baix risc:

Títols baixos (<1/16) d'anticossos irregulars: no estan associats amb malaltia hemolítica fetal o neonatal.

4.2 Pacient d'alt risc:

- Títols alts ($\geq 1/16$) d'anticossos irregulars.
- Presència d'antecedents d'alt risc, independentment dels anticossos irregulars:
 - Mort fetal deguda a isoimmunització.
 - Hídrops fetal en embarassos previs.
 - Antecedent d'anèmia fetal/neonatal greu (transfusió in utero o exanguinotransfusió).

- Isoimmunització anti-Kell (qualsevol títol d'anticossos es considerarà d'alt risc)
- Isoimmunizació anti-Rhc (qualsevol títol d'anticossos es considerarà d'alt risc)

5. CONDUCTA EN LA GESTANT ISOIMMUNITZADA

5.1 Baix risc: la gestació es controlarà a la consulta obstètrica general.

- Genotipge fetal RHD: en sang materna és fiable a partir del segon trimestre. En cas d'amniocentesi per altres motius (evitant el pas transplacentari) pot determinar-se en líquid amniòtic. El genotipatge fetal RHC o KELL en sang materna no està disponible en el nostre país en l'actualitat.
- Fenotip patern RhD: útil per al consell de futures gestacions: si és heterozigot hi ha un 50% de risc de fetus RhD(+), si és homozigot és del 100%. Si fos RhD(-) no hi ha possibilitat de fetus RhD(+). Els pares Kell (+) s'han de considerar heterozigots.
- Anticossos irregulars seriat a les 10, 17, 24, 29, 34 setmanes (si titolació $\geq 1:16$, passa a alt risc).
- Valorar estudi Doppler de l'artèria cerebral mitjana seriat (mensual, bimensual)
- Conducta obstètrica habitual

5.2 Alt risc:

La gestació es controlarà a la consulta especialitzada d'Hematologia Fetal. El principal objectiu del control és identificar precoçment la instauració d'una anèmia fetal moderada o greu.

5.2.1. Genotipatge fetal : en isoimmunització anti-RhD si el fetus és RhD(-) no té sentit continuar un control estricte, per tant, se sol·licitarà el genotipatge fetal RHD en sang materna a partir del segon trimestre. En cas d'amniocentesi per altres motius (evitant el pas transplacentari) pot determinar-se en líquid amniòtic. El genotipatge fetal RHC o KELL en sang materna no està disponible en el nostre país en l'actualitat.

L'estudi del fenotip patern RhD només serà útil per al consell de futures gestacions.

5.2.2. Títolació d'anticossos irregulars:

Tenen una funció fonamentalment diagnòstica en la isoimmunització anti-RhD. Una vegada s'ha superat el nivell crític (1:16), els títols següents no s'utilitzaran per a les decisions clíniques. En la isoimmunització anti-Kell no cal realitzar titolació, ja que no hi ha correlació amb el grau d'anèmia fetal.

5.2.3. Doppler i Ecografia:

L'estudi Doppler és el mètode principal de control i seguiment fetal per la gestant isoimmunitzada catalogada com "d'alt risc".

Periodicitat **setmanal** (a partir de les 16 setmanes) de la realització de l'ecografia, determinant:

- Velocitat sistòlica a l'artèria cerebral mitjana (VS-ACM)
- Presència de qualsevol signe d'hídrops o d'un hídrops ja establert.
- Quantitat de Líquid Amniòtic

Una vegada el fetus presenta una elevació confirmada de la VS-ACM > 1.5 MoMs o bé signes hidròpics, es considera que existeix una alta probabilitat d'anèmia moderada o greu i que és tributari de cordocentesi i eventual transfusió intrauterina. L'ILA és un signe orientatiu (pot utilitzar-se per a extreure el control) però no condiciona la conducta.

Metodologia de la mesura de la veocitat sistòlica de l'artèria cerebral mitjana (VS-ACM):

- Fetus ha d'estar en repòs i la mare en apnea.
- Tall axial del crani fetal a nivell de l'esfenoides.
- Visualització del polígon vascular de Willis mitjançant Doppler color.
- Cal augmentar la imatge, de forma que l'ACM més propera al transductor ocupi més del 50% de la pantalla. L'ACM cal que sigui visualitzada en tota la seva longitud.
- El cursor cal que es localitzi a prop de l'origen de l'ACM i l'angle d'insonació hauria de ser de 0 graus. No s'ha d'utilitzar el corrector de velocitats per l'angle d'insonació.
- Les ones (entre 5-10) han de ser semblants i mesurar el pic sistòlic més alt.
- Cal evitar comprimir el crani fetal ja que es poden afectar les velocitats.
- La velocitat de l'ACM s'expressa en centímetres per segon (cm/s) i es tradueix a múltiples de la mediana (MoM) segons la taula de **Mari** (Taula 2). També pot expressar-se en desviacions estàndard.
- Es recomana repetir la mesura tres vegades i utilitzar la mitjana per al càlcul final.
- Quan el valor de l'ACM > 1.5 MoM es recomana confirmar-lo a les 24 hores.

Taula 2: Valors de la VS-ACM corresponents a 1.5 MoM per a cada setmana gestacional en el diagnòstic no invasiu de l'anèmia fetal (*Mari. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:323-30*)

GA (weeks)	MCA-PSV (cm/s)	
	Median	1.5 MoM
14	19.3	28.9
15	20.2	30.3
16	21.1	31.7
17	22.1	33.2
18	23.2	34.8
19	24.3	36.5
20	25.5	38.2
21	26.7	40.0
22	27.9	41.9
23	29.3	43.9
24	30.7	46.0
25	32.1	48.2
26	33.6	50.4
27	35.2	52.8
28	36.9	55.4
29	38.7	58.0
30	40.5	60.7
31	42.4	63.6
32	44.4	66.6
33	46.5	69.8
34	48.7	73.1
35	51.1	76.6
36	53.5	80.2
37	56.0	84.0
38	58.7	88.0
39	61.5	92.2
40	64.4	96.6

5.2.4. Cordocentesi:

Indicada fins a les 35.6 setmanes, davant la sospita d'anèmia fetal moderada o greu, per tal de realitzar un hemograma fetal:

- VS-ACM > 1.5 MoM
- Fetus hidròpic.

5.2.5 Transfusió intrauterina:

S'indica transfusió intrauterina si l'hemoglobina fetal es troba per sota de -4 SD per a l'edat gestacional (anèmia moderada) (Taula 3).

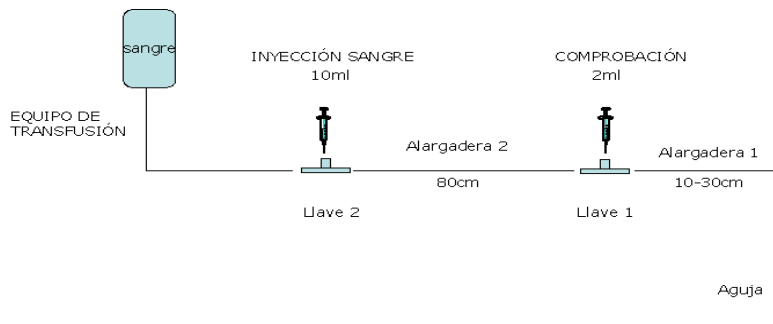
TAULA 3: Concentracions de l'Hb fetal corresponents a la mitjana i a - 4 SD, valor límit per a l'anèmia moderada a partir del qual s'indicarà transfusió intrauterina (*Sheier et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-6*)

Semana Gestacional	Hb media (g/dL)	Anemia leve - 2 SD (g/dL)	Anemia moderada - 4 SD (g/dL)	Anemia greu - 6 SD (g/dL)
18	11.0	9.1	7.2	5.3
19		9.3	7.4	5.5
20	11.3	9.4	7.5	5.6
21		9.6	7.7	5.8
22	11.6	9.7	7.8	5.9
23		9.9	8.0	6.1
24	11.9	10.0	8.2	6.2
25		10.2	8.3	6.4
26	12.2	10.3	8.5	6.5
27		10.5	8.6	6.7
28	12.5	10.6	8.8	6.8
29		10.8	8.9	7.0
30	12.8	10.9	9.1	7.1
31		11.1	9.2	7.3
32	13.1	11.2	9.4	7.4
33		11.4	9.5	7.6
34	13.5	11.6	9.7	7.8
35		11.8	9.9	8.0
36	13.8	11.9	10.0	8.1
37		12.1	10.2	8.3
38	14.1	12.2	10.3	8.4
39		12.4	10.5	8.6
40	14.4	12.5	10.7	8.7

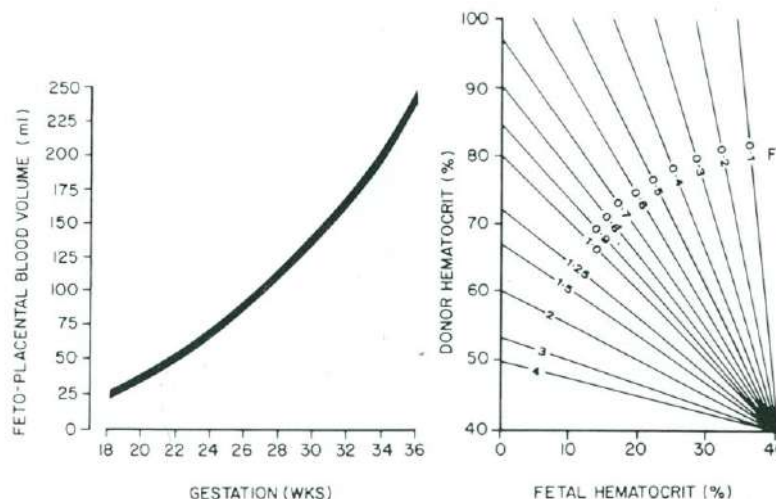
Valorar transfusió en anèmia lleu (Hb < -2 SD o Hct < 30%)

Metodologia de la Transfusió Intrauterina

- Consentiment informat
- Es sol·licita sang el dia abans al Banc de sang i s'extreu sang materna per a proves de compatibilitat. La sang ha d'ésser de grup O-negatiu, compatible amb qualsevol anticòs present al sèrum de la mare, procedent de donant seronegatiu pel CMV, desleucocitzada per filtració, irradiada i concentrada a un Hct situat entre el 75% -85%.
- Maduració pulmonar fetal si gestació > 24 setmanes (Betametasona 12 mg/24 h 2 dosis)
- Ecografia prèvia amb valoració del trajecte intrahepàtic de la vena umbilical i inserció placentària del cordó, estimació del pes fetal i longitud cervical.
- Nifedipina (Adalat) 20 mg (2 comprimets) via.oral o sublingual si cèrvix < 15 mm
- Antibiòtic de rutina (cefexitina 2g e.v. en sèrum de 100 mL) en via perifèrica.
- Prèviament a la cordocentesi es prepara la via d'infusió de la sang. La via de sortida de la bossa de sang es connecta distalment a una clau de 3 passos, amb una allargadora que es connectarà a l'agulla de punció. El pas del mig de la clau es connectarà a una xeringa de 10 mL que servirà alternativament per aspirar la sang de la bossa i per infondre-la al torrent sanguini fetal.



- Immobilització fetal en punció intramuscular fetal (norcuroni 0.1 mg/Kg pes fetal + fentanil 10mcg/Kg pes fetal)
- Es realitza cordocentesi (*consulti's guia clínica de Cordocentesi*) intentant accedir a la vena umbilical i si és factible en el seu trajecte intrahepàtic (menor risc de bradicàrdia i hemorràgia). S'ha de tenir en compte que en placentes anteriors, la punció transplacentària facilita el procediment, però agreuja el grau d'isoimmunització.
- Hemograma fetal en el primer mL de sang fetal en EDTA, assegurant-se que no estigui diluïda amb líquid amniòtic.
- Determinació del grup fetal i Coombs directe en el segon mL de sang fetal.
- S'indica transfusió intrauterina si l'Hb fetal es troba per sota de -4 SD per a l'edat gestacional (anèmia moderada) (Taula 2). Valorar transfusió en anèmia lleu ($Hb < -2$ SD o $Hct < 30\%$).
- Es calcula la quantitat de sang a transfondre a partir de la volèmia fetal esperada en funció de l'edat gestacional multiplicada per un factor determinat pels Hcts del fetus i del donant



- Transfusió de sang sota control ecogràfic continuu, amb tot el trajecte de l'agulla visible en el pla ecogràfic. L'entrada de la sang al torrent circulatori fetal es visualitza com a bombolles a l'ecografia. Durant els períodes que no s'infon sang s'ha de controlar la FCF, en cas que això no sigui possible en el pla d'infusió.

- En cas d'anèmia severa (hidrops fetal) s'ha de valorar la conveniència de transfondre una quantitat inferior a la requerida per tal d'evitar una descompensació hemodinàmica per hipervolemia i completar la transfusió en una setmana.
- Comprovació de l'Hct final, després de infondre 2 mL de sèrum fisiològic en direcció a l'agulla.
- NST post-procediment a partir de les 26 setmanes.
- Repòs 24 h post-procediment
- Control ecogràfic a les 24 h

5.2.6 Seguiment del fetus transfós i indicació de noves transfusions

- Valoració setmanal per la Unitat d'Hematologia Fetal
- Control de VS-ACM i ecografia setmanal
- Valorar realització de NST a partir de les 28 setmanes
- Indicació de nova cordocentesi (fetus de <36s): en general la caiguda de l'hematòcrit fetal és d'1% diària després de la primera transfusió, però varia notablement a les següents, per tant la decisió de nova transfusió:
 - VS-ACM: després d'una primera transfusió s'utilitza el mateix cut-off (1.5 MoM)
 - estimació de caiguda d'hematòcrit fetal en un 0.9% diari després de 2 transfusions i del 0.6% després de 3 transfusions

5.2.7 Finalització de la gestació en gestant isoimmunitzada d'alt risc.

a) Indicació

- **Fetus transfosos:** 36-38 setmanes: el moment exacte de finalització valorarà l'interval de transfusió (en base al comportament previ en transfusions anteriors) i les proves de benestar fetal.

- Fetus no transfosos:

- En general a les 38 setmanes
- Si existeix risc d'anèmia moderada o greu (VS-ACM > 1.5 MoM o hídrops), a partir de les 36 setmanes (en edats gestacionals prèvies: cordocentesi i eventual transfusió).

b) Via del part

- **Sospita d'anèmia moderada o lleu (amb o sense transfusió prèvia)**, no existeix contraindicació per al part vaginal, però cal valorar:

- condicions obstètriques
- requereix vigilància amb monitorització contínua i control bioquímic fetal.

- **Sospita d'anèmia fetal greu** (NST no reactiu persistent o patró sinusoïdal) o presència d'hídrops: es considera la cesària com la via d'elecció.

SITUACIONS ESPECIALS:

5.2.8. Antecedent d'hídrops fetal o mort fetal abans de les 20 setmanes

Són casos d'alta complexitat degut a l'aparició precoç de l'anèmia fetal, quan els procediments de transfusió intrauterina són més difícils i arriscats. Tots els casos seran individualitzats però cal considerar els següents aspectes:

- Genotipge fetal.
- Es valorarà de forma individualitzada la possibilitat de plasmafèresi i immunoteràpia. A la setmana 10 dues plasmafèresi de 2000 mL a dies alterns seguit de gammaglobulines a dosi de 0,4 gr per kilo de pes/dia x 5 dies. Si cal es repetirà la plasmafèresi i les gammaglobulines després de tres setmanes.
- Amniocentesi per a espectrofotometria delta DO450 entre les setmanes 14 a 18 i projecció en la gràfica de Queenan.
- Seguiment amb VS-ACM a partir de la setmana 16 de gestació.
- Cordocentesi i eventual transfusió en cas de VS-ACM > 1.5 MoM (risc més alt abans de les 20 setmanes).

5.2.9. Gestació > 35 setmanes amb diagnòstic recent

A partir de les 35 setmanes (especialment quan el diagnòstic és tardà i hi ha antecedents adversos) la VS-ACM perd especificitat. Es podria realitzar amniocentesi i espectrofotometria del líquid amniòtic a 450nm.

6. ISOIMMUNITZACIONS NO ANTI-RhD

El maneig de les isoimmunitzacions anti-Kell (K1) i anti-Rhc és el mateix que en la isoimmunització anti-RhD, sense tenir en compte la titulació dels anticossos, i per tant, totes es consideraran d'alt risc d'anèmia fetal.

Les isoimmunitzacions anti-RhE tenen un risc intermedi d'anèmia fetal i pe tant seria recomanable un control mensual de la VS-CM..

Les isoimmunitzacions per altres anticossos són, en principi, sempre de baix risc d'anèmia fetal, encara que es recomanable realitzar una consulta amb la Unitat d'Hematologia Fetal per valorar-ne el risc.

Responsable de la guia clínica: A. Borrell

Darrera revisió: febrer 2014

ANNEX 3: Concentracions de l'Hb fetal corresponents a la mitjana i a - 4 SD, valor límit per a l'anèmia moderada (a partir del qual s'indicarà transfusió intrauterina) segons Sheier et al. (Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:432-6)

Setmana Gestacional	Hb mitjana	- 2 SD	- 4 SD
18	11.0	9.1	7.2
19		9.3	7.4
20	11.3	9.4	7.5
21		9.6	7.7
22	11.6	9.7	7.8
23		9.9	8.0
24	11.9	10.0	8.2
25		10.2	8.3
26	12.2	10.3	8.5
27		10.5	8.6
28	12.5	10.6	8.8
29		10.8	8.9
30	12.8	10.9	9.1
31		11.1	9.2
32	13.1	11.2	9.4
33		11.4	9.5
34	13.5	11.6	9.7
35		11.8	9.9
36	13.8	11.9	10.0
37		12.1	10.2
38	14.1	12.2	10.3
39		12.4	10.5
40	14.4	12.5	10.7