



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Enfermedad hemolítica perinatal causada por anticuerpos anti-M y tratada con inmunoglobulinas intravenosas fetales



Lorea Ugarte Rubio*, Maria Cuadra Cestafe, Iñaki Lete, Oihane Lapuente Ocamica y Janire Gonzalez Calviño

Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario, Araba, Vitoria-Gasteiz, España

Recibido el 24 de julio de 2014; aceptado el 22 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 30 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Isoinmunización anti-M;
Enfermedad hemolítica
perinatal;
Eritroblastosis fetal;
Inmunoglobulinas

KEYWORDS

Anti- M
alloimmunization;
Fetal hemolytic disease;
Fetal erythroblastosis;
Intravenous
immunoglobulin

Resumen Presentamos el caso de una mujer de 28 años, con 2 abortos tardíos previos causados por anticuerpos anti-M. En la actual gestación es tratada desde la semana 23 hasta la semana 34 con inmunoglobulinas intravenosas fetales, con resultado satisfactorio. Aunque no hay estudios randomizados y controlados que indiquen que las inmunoglobulinas fetales son efectivas en el manejo de la isoinmunización, pequeñas series de casos sugieren resultados prometedores.
© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hemolytic disease of the fetus due to anti-M antibodies treated with fetal intravenous immunoglobulin therapy

Abstract We present the case of a 28-year-old woman with two prior late miscarriages caused by anti-M antibodies, leading to alloimmunization of her previous pregnancies. During this pregnancy, she was successfully treated with intravenous immunoglobulins administered from the 23th to the 34th week of pregnancy. There are no randomized trials to indicate whether the antenatal use of intravenous immunoglobulin is effective in the management of fetal red blood cell alloimmunization. Several case series suggest a beneficial role in preventing severe fetal anemia.
© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad hemolítica perinatal (EHP) es una afección inmunológica aloimmune contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales. La mayoría de las veces está causada por incompatibilidad del antígeno D del sistema

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lorea.ugarterubio@osakidetza.net
(L. Ugarte Rubio).

Rh, pero también puede estar originada por otros antígenos de otros sistemas tales como el antígeno c (sistema Rh), el antígeno Kell, o en menor frecuencia por antígenos del sistema MNS cuya importancia está aumentando, debido a la administración rutinaria de la gammaglobulina anti D¹⁻³. Los eventos que pueden producir la isoimmunización son: hemorragias transplacentarias feto-maternas (abortos, embarazos ectópicos, el parto...), las transfusiones de sangre, la contaminación con agujas, los trasplantes⁴... La gravedad de la enfermedad puede variar desde formas asintomáticas hasta formas graves, pudiendo llegar a producir la muerte fetal^{5,6}.

Presentamos el caso de una gestante con isoimmunización anti-M.

Descripción del caso

Gestante de 28 años natural de Camerún y sin antecedentes transfusionales. Grávida 10; 7 IVES y 2 abortos tardíos, uno en la semana 26 y otro en la semana 22, ambos con fetos hidrópicos. En ambos casos se descartaron, mediante necropsia, cardiopatías, malformaciones congénitas, cromosomopatías o infecciones como causantes de hidrops. Su perfil tiroideo es normal, así como el estudio de trombofilias y no tiene ningún antecedente sugestivo de enfermedad autoinmune. Su grupo de sangre es ABO O Rh + (D) y en el coombs indirecto se detecta la presencia de anticuerpos de especificidad anti-M que son de naturaleza IgG tras tratar la muestra con 2-mercaptoethanol. El padre es ABO O Rh + (D), Ag M+N+. En la prueba cruzada entre el suero de la paciente con los hematíes del marido en Liss-Coombs se confirma la presencia y actividad de estos anticuerpos. Durante la elaboración de la historia clínica, y dados los antecedentes se pregunta por una posible consanguinidad que la paciente niega.

La paciente acude a control de su actual embarazo en el que a partir de la semana 18 de gestación se realiza seguimiento mediante la medición de la VSM-ACM (velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media) cada 2 semanas, manteniendo siempre niveles < 1,5 MoM y sin mostrar ningún signo ecográfico de hidrops fetal. Paralelamente, y ante la sospecha de encontrarnos ante un caso de isoimmunización anti-M, se administran inmunoglobulinas a la madre una vez por semana (1 g/kg, a una velocidad de 57,6 ml/min durante la primera media hora, a 115,2 ml/min la segunda media hora y a 230,4 ml/min hasta el final) desde la semana 23 hasta la semana 34. La titulación de anticuerpos se mantiene en niveles menores de 1/16 en todo momento.

Finalmente, y dados los antecedentes, se decide inducir el parto en la semana 36+2. Nace un varón de 2.700 g con Apgar 8/9 y Ph de arteria umbilical: 7,31. El fenotipo M fetal es positivo, al igual que el coombs directo e indirecto que resultan positivos, encontrándose anticuerpos anti-M en suero (Liss). Al nacimiento presenta un distress respiratorio que precisa oxigenoterapia, CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) nasal y fluidoterapia, ligado a enfermedad de membrana hialina. Al 4.º día se objetiva una hiperbilirrubinemia (11,2 mg/dl) con hemoglobina y hematocrito conservados (15,7 g/dl y 47,8%) que precisa tratamiento con fototerapia. Finalmente es dado de alta al 10.º día.

Discusión

Los anticuerpos anti-M se identifican en el 9⁵-10%^{1,2} de las gestantes con coombs indirecto positivo. Típicamente son naturales (debido a la exposición poblacional a virus y bacterias) e IgM por lo que no cruzan la barrera placentaria. En pocos casos tienen un componente IgG y muy raramente se relacionan con la EHP, siendo excepcional, pero posible, la afectación grave del feto^{1,2,5}.

Se ha descrito un doble mecanismo de actuación; por una parte inducen la lisis de glóbulos rojos, como en la mayoría de las isoimmunizaciones, pero por otro lado suprimen la eritroyesis fetal, tal y como lo hace la isoimmunización antiKell y antiGe. Este segundo mecanismo puede ser el responsable del empeoramiento de la anemia de aparición tardía de los neonatos afectados^{5,7-9}, y esta es la razón de que los niveles de reticulocitos al nacimiento tiendan a ser menores en la EHP causada por anti-M que en los típicos casos de EHP⁵.

El control fetal debe realizarse mediante la medición periódica de la VSM-ACM^{2,5,10}, ya que la titulación de anticuerpos no se correlaciona con la severidad del proceso. La titulación de anticuerpos no es un método fiable para predecir ni para determinar el estatus de anemia fetal ya que puede mantenerse en niveles bajos y sin embargo, la afectación fetal ser importante incluso con hidrops y muerte fetal como ocurre en nuestro caso^{2,3,5,6,11}.

El tratamiento habitual de la anemia fetal grave es la transfusión intrauterina. Sin embargo, la tasa de complicaciones relacionada con esta técnica es de 9,5%, con una tasa de mortalidad de 3,2%¹¹. Alternativas a este procedimiento son la plasmaféresis y/o la administración de inmunoglobulinas intravenosas a la madre, que se reservan para casos graves con antecedentes de hidrops y que consiguen retrasar y disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas intraútero, y por tanto, la morbilidad asociada a este procedimiento, que además, se ve incrementada cuando las gestaciones son muy tempranas^{2,9-12}. En nuestro caso decidimos optar por las inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas disminuyen el paso transplacentario de anticuerpos y/o bloquean los receptores Fc del sistema reticuloendotelial fetal, disminuyendo así el grado de fagocitosis de los hematíes fetales^{2,9,10}. Aunque es una terapia bastante segura, no está exenta de riesgos. Gracias al estricto control realizado hoy en día, la transmisión de enfermedades es muy rara. Sin embargo, puede aparecer otro tipo de reacciones como: fuerte dolor de cabeza, disfunción renal o compromiso cardiovascular materno¹⁰.

A día de hoy, no hay estudios randomizados y controlados sobre la utilización de esta terapia, pero las series de casos descritas sugieren resultados prometedores¹⁰.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wikman A, Edner A, Gryfelt G, Jonsson B, Henter JI. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization. *Transfusion*. 2007;47:911–7.
2. Lin TH, Shih JC, Lin CH, Lin SY, Su YN, Lee CN. Intraperitoneal and intracardiac transfusion of recurrent fetal erythroblastosis due to anti-M alloimmunization with unfavorable outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:253–5.
3. Bajpayee A, Dubey A, Sonker A, Chaudhary RK. A case of severe foetal anaemia due to anti-M isoinmunisation salvaged by intrauterine transfusions. *Blood Transfus*. 2014;12 Suppl 1). s302-s304.
4. Cid J, Lozano M, Fernandez-Aviles F, Carreras E, Pereira A, Mazzara R, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogenic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion*. 2006;46:169–73.
5. Yasuda H, Ohto H, Nollet KE, Kawabata K, Saito S, Yagi Y, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: A case report and review of the Japanese literature. *Transfus Med Rev*. 2014;28:1–6.
6. Gao XY, Huang H, Li LD. [Hemolytic disease of neonates due to anti-M: Report of one case and review of reports of 21 cases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47:648–52.
7. Kaur G, Basu S, Kaur P, Kaur R. Clinically significant anti M antibodies-a report of two cases. *Transfus Apher Sci*. 2012;47: 259–61.
8. Tondon R, Kataria R, Chaudhry R, Anti-M: Report of two cases and review of literature. *Asian J Transfus Sci*. 2008;2:81–3.
9. Armijo O, de la Calle M, Martin E, Rodríguez R, González M, Herrero F, et al. Isoinmunización antikell: manejo clínico de 26 casos *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2010;75: 91–5.
10. Wong KS, Connan K, Rowlands S, Kornman LH, Savoia HF. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 5 May 31 CD008267.
11. Bellone M, Boctor FN. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludes the need for intrauterine transfusion. *Transfusion*. 2014. Mar 28. doi: 10.1111/trf.31263.
12. Kriplani A, Malhotra Singh B, Mandal K. Fetal intravenous immunoglobulin therapy in rhesus hemolytic disease. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63:176–80. Epub 2006 Dec 1.