

## Casos Clínicos

### Síndrome de Transfusión Feto-Materna. A propósito de dos casos.

Autores: Javiera Yakcich<sup>1</sup>, Andrés Lambert<sup>2</sup>, Camila Marfull<sup>1</sup>, Enrique Oyarzun<sup>3</sup>, Horacio Figueroa<sup>4</sup>, Masami Yamamoto<sup>4</sup>, Cristián Kottmann<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Becada Obstétrica y Ginecología, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup> Interno Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>3</sup> Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Universidad de los Andes.

<sup>4</sup> Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Dávila, Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad de los Andes.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de transfusión feto-materna (STFM), corresponde a la transferencia de sangre fetal directamente hacia la circulación materna durante el embarazo o durante el trabajo de parto. Es una patología poco frecuente; sin embargo, puede constituir una condición grave en cuyos casos más severos el feto puede sufrir anemia severa, encefalopatía hipóxico-isquémica o incluso la muerte<sup>1-4</sup>.

Durante la gestación normal existe de manera fisiológica un grado mínimo de transfusión feto-materna, sin llegar a constituir un evento clínicamente relevante. Esta transfusión ocurre en la mayoría de los casos sin factores de riesgo identificables, y en promedio no superaría los 15 ml de sangre, permaneciendo en su gran mayoría clínicamente asintomáticas<sup>5,6</sup>. Se estima que una transfusión feto-materna sería significativa cuando supera los 30 ml de sangre.<sup>7-9</sup> Se han propuesto niveles de 80 a 150 ml de sangre para sangrados feto maternos o transfusiones "masivas"<sup>10</sup>. Tomando este valor como punto de corte, se estima que la incidencia de transfusión masiva sería alrededor de 3 cada 1000 recién nacidos vivos<sup>11,12</sup>. Es importante destacar que las implicancias clínicas de la transfusión feto materna guardan estrecha relación con el volumen porcentual de volemia fetal transfundida. Una pérdida sanguínea fetal superior a 20 ml/Kg (25% de la volemia fetal estimada) se asocia a mayor incidencia de muerte fetal, parto prematuro, hospitalización en Unidad de

Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) y necesidad de transfusión neonatal<sup>11</sup>.

Dada la gravedad potencial del cuadro, es importante el diagnóstico precoz para establecer el tratamiento oportuno, el cual, dependiendo de la edad gestacional, incluye desde la transfusión fetal in útero hasta la interrupción inmediata del embarazo<sup>5</sup>. Una herramienta diagnóstica fundamental orientada a la detección de la anemia fetal como consecuencia de la transfusión feto-materna es la ultrasonografía doppler obstétrica, la cual permite obtener una estimación bastante precisa de la magnitud de las repercusiones fetales por la anemia secundaria. Ésta, en conjunto con otras técnicas de laboratorio, tanto cualitativas como cuantitativas, permiten verificar el diagnóstico y estimar la gravedad del cuadro.

#### Caso Clínico 1

Paciente primigesta de 30 años, RH (-) no sensibilizada, sin antecedentes mórbidos asociados. Cursando embarazo controlado de 35+3 semanas, consulta al servicio de urgencia por ausencia de movimientos fetales desde alrededor de 16 horas antes. Al interrogatorio dirigido no refiere pérdida de líquido, sangrado genital, dinámica uterina, fiebre ni otro síntoma asociado. Se realiza ecografía doppler obstétrica que muestra feto vivo, creciendo en percentil 5 para su edad gestacional según Alarcón-Pittaluga, y oligohidroamnios moderado. Doppler de arteria cerebral media no evaluado, doppler de arteria umbilical normal. Se realiza registro de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) que resulta no reactivo, con frecuencia basal de 150 latidos por minuto,

variabilidad disminuida, patrón sinusoidal y una desaceleración espontánea variable compleja. (Figura 1). Se decide interrupción vía operación cesárea. Se administra anestesia espinal y se obtiene un recién nacido de sexo masculino de 2390 gr, Apgar 0-0. Se inician maniobras de reanimación neonatal, consiguiendo un Apgar 3 a los 13 minutos de reanimación. Laboratorio posterior arrojó hematocrito fetal de 9%. Prueba de Kleihauer-Betke 6%, volumen estimado de sangre fetal transfundida 300 ml (% células fetales x volumen sanguíneo materno)<sup>13</sup>. La madre es dada de alta al séptimo día de hospitalización, y el neonato se mantuvo en la UCIN hasta el alta 3 meses más tarde con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica grado III de Sarnat.

### Caso Clínico 2

Paciente nulípara de 37 años, sin antecedentes mórbidos asociados. Cursando embarazo de 39+1 semanas, consulta al servicio de urgencia por disminución de la percepción de movimientos fetales desde 3 días antes. Al interrogatorio dirigido sin pérdida de líquido o sangrado por genitales, sin dinámica uterina, fiebre u otro síntoma asociado. Se solicita registro basal no estresante (figura 2) que se informa como no reactivo, con FCF basal de 150 latidos por minuto, variabilidad disminuida, patrón sinusoidal y desaceleraciones tardías. Se realiza ecografía doppler obstétrica (Figura 3) que muestra feto vivo, creciendo en percentil 10-25 según Hadlock. Se aprecia distensión vesical e imagen sugerente de ascitis fetal. Líquido amniótico normal. Doppler de arteria cerebral media (Figura 4) con peak sistólico en 115 cm/s. Se aprecia además onda cardiaca E-A invertida (Figura 5). Se indica y realiza cesárea de urgencia con el diagnóstico de anemia fetal severa. Se obtiene recién nacido de sexo femenino de 2710 grs., Apgar 9-9. Evaluación posterior informa hematocrito fetal de 18%, gases del cordón con pH: 7.2. Evoluciona con síndrome de dificultad respiratoria transitorio, y se transfunden glóbulos rojos. Control a las 24 hrs. con hematocrito de 42%, reticulocitos de 22%. Prueba de Kleihauer-Betke 1.2%, volumen estimado de sangre fetal transfundida de 60 ml<sup>13</sup>. Recién nacido evoluciona estable, y es dado de alta luego de 4 días hospitalizado.

### DISCUSIÓN

Desde el primer reporte de STFM descrito por Kleihauer<sup>14</sup> los casos comunicados en la literatura de la especialidad han aumentado significativamente

dada la relevancia clínica de esta patología. Los factores predisponentes que se han postulado incluyen preeclampsia<sup>15</sup>, procedimientos diagnósticos invasivos como amniocentesis, cordocentesis y biopsia de vellosidades coriales<sup>16,17</sup>, trauma abdominal<sup>18-20</sup>, tumores placentarios<sup>15</sup>, y maniobras como versión cefálica externa<sup>21,22</sup>. Sin embargo, más del 80% de los casos aparecen como de etiología incierta, lo cual dificulta su diagnóstico e intervención oportunos.

En los dos casos clínicos aquí comunicados no existían factores de riesgos. Ambas madres cursaban embarazos fisiológicos bien controlados y no fue posible diagnosticar precozmente la transfusión fetomaterna, sino hasta que la anemia fetal se asoció a manifestaciones clínicas por compromiso hipóxico. De hecho, en varias publicaciones el signo clínico más frecuentemente reportado (>35%) es la disminución o ausencia de movimientos fetales<sup>11,23</sup>.

Dentro de la literatura nacional publicada, cabe mencionar el trabajo publicado por Pérez-Moneo<sup>24</sup>, en el cual reportan un caso de STFM el cual presenta un factor de riesgo identificable, como lo es la versión externa. Esto nos hacen pensar que frente a procedimientos obstétricos invasivos es importante el mantener un alto grado de sospecha para pesquisar esta patología.

En relación al diagnóstico de esta patología dos son las herramientas utilizadas: ultrasonografía doppler<sup>23,25</sup> y el laboratorio<sup>26,27</sup>. La ecografía doppler es un método no invasivo capaz de pesquisar in útero las manifestaciones fetales de anemia secundaria al STFM. Para ello utiliza la medición del peak sistólico de la arteria cerebral media, valor que, según tablas estandarizadas, permite la estimación de la magnitud de la anemia. Teóricamente, un peak sistólico de ACM mayor a 1.5 MoM (múltiplos de la mediana) implica anemia fetal significativa. Es importante mencionar que esta técnica se relaciona con la experiencia del operador y presenta una tasa de falsos positivos de aproximadamente 12%<sup>23</sup>. En el caso clínico 2, el peak sistólico fue de 115 cm/s, valor mayor a 1.5 MoM, concordante con una anemia fetal severa.

Respecto del laboratorio, diversas son las técnicas utilizadas. Estas pueden clasificarse como pruebas cualitativas, Test de la Roseta, y pruebas cuantitativas, como el test de Kleihauer-Betke y la citometría de flujo. El Test de la Roseta corresponde a un análisis observacional que detecta, mediante la adición de inmunoglobulina anti-D a una muestra de sangre materna, la presencia de células RH (+) fetales circulando en el torrente sanguíneo materno RH (-).

Los anticuerpos aglutinan los eritrocitos fetales RH (+), los cuales se organizan en pequeños conglomerados en forma de rosetas, apariencia microscópica que da el nombre al test. Su principal limitación es precisamente la necesidad de una incompatibilidad de grupo materno-fetal para poder hacer el diagnóstico.<sup>28</sup>

El test de Kleihauer Betke, en cambio, es un análisis cuantitativo que busca la presencia de hemoglobina F (fetal) en el torrente sanguíneo materno. El test se basa en la resistencia fisiológica de este tipo de hemoglobina, presente en el interior del eritrocito fetal, a la dilución en medio ácido. La hemoglobina materna carece de esta resistencia a la dilución ácida, por lo cual ante la exposición de sangre materna con eritrocitos fetales (producto de una supuesta transfusión feto-materna) al medio ácido, sólo la hemoglobina fetal permanecerá indemne. Lo anterior permite que el operador identifique la proporción de eritrocitos fetales al interior del torrente materno, estimando mediante complejas fórmulas matemáticas la cantidad de sangre fetal (en mililitros) transfundida.<sup>12, 17, 29, 30</sup>. La principal limitación del método radica en la complejidad del mismo. Requiere manejo por un operador experto, y observación directa al microscopio mientras se cuenta manualmente campo a campo la proporción de eritrocitos con hemoglobina F. En ambos casos planteados, el volumen de sangre transfundida es mayor a 30 ml, valor propuesto como suficiente para considerar la transfusión feto materna como masiva. El caso número 1 presentó una hemorragia estimada de aproximadamente 300 ml, lo cual probablemente explica el resultado fetal observado.

La citometría de flujo, por su parte, es una alternativa automatizada, no operador dependiente, que permite cuantificar la cantidad de sangre transfundida mediante un mecanismo de fluorescencia. Es un test rápido, que permitiría efectuar el diagnóstico en situaciones urgentes. Su desventaja, sin embargo, radica en la escasa disponibilidad de este recurso en la práctica clínica habitual.<sup>28</sup>

Una vez establecido el diagnóstico de STFM el médico debe basar su conducta en múltiples variables, entre ellas la edad gestacional, estado fetal, disponibilidad de unidad de neonatología adecuada, entre otros. Sin lugar a duda, la interrupción del embarazo es la indicación si la gestación se encuentra cercana al término<sup>9</sup>. Cuando el embarazo, en cambio, está alejado del término y existe compromiso hemodinámico fetal, la mejor herramienta terapéutica

es la transfusión de sangre al feto, procedimiento no exento de complicaciones.

## CONCLUSIÓN

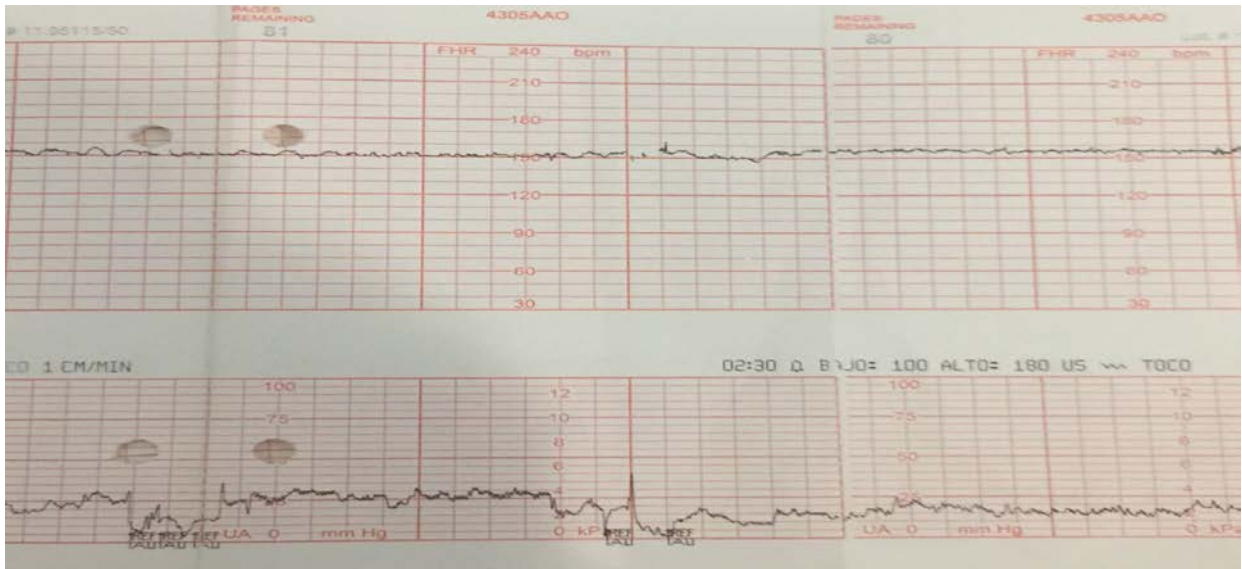
EL STFM es una patología poco frecuente, asociada a morbimortalidad fetal importante. Pese a las líneas de investigación existentes hoy en día, no ha sido posible la identificación de factores de riesgo que permitan anticipar el diagnóstico y desarrollar estrategias de prevención. La clínica es inespecífica, y se requiere la educación de signos de alarma, como la disminución de movimientos fetales. La ecografía doppler es esencial para evaluar las repercusiones fetales de la anemia secundaria para intervenir a tiempo. La decisión de interrupción deberá ser planteada caso a caso, teniendo siempre en mente la alternativa de la transfusión intrauterina como método de estabilización de la hemodinamia fetal con anterioridad a la interrupción.

## REFERENCIAS

1. WIENER, A. S. Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 56, 717–22 (1948).
2. CHOWN, B. The fetus can bleed; three clinicopathological pictures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 70, 1298–308 (1955).
3. GRIMES, H. G. & WRIGHT, F. S. Fetomaternal transfusion. A case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82, 1371–4 (1961).
4. Chown B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. *Lancet* 266, 1213–1215 (1954).
5. Stefanovic, V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 28, 86–94 (2016).
6. Black, L. V. & Maheshwari, A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin. Perinatol.* 33, 12–9 (2009).
7. Pollack, W. et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 11, 333–9

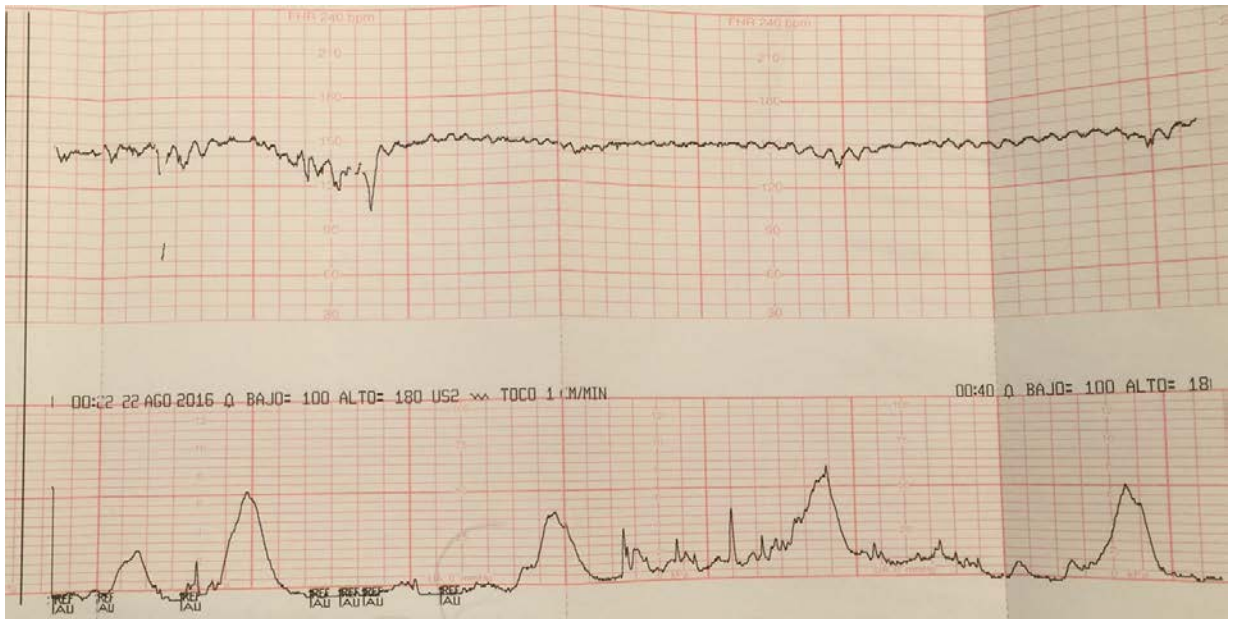
8. Rubod, C. et al. Long-Term Prognosis for Infants After Massive Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 110, 256–260 (2007).
9. Adeniji, A. O. et al. Feto - maternal haemorrhage in parturients: Incidence and its determinants. *J. Obstet. Gynaecol.* 28, 60–3 (2008).
10. de Almeida, V. & Bowman, J. M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet. Gynecol.* 83, 323–8 (1994).
11. Wylie, B. J. & D'Alton, M. E. Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 115, 1039–1051 (2010).
12. Kohne, E. 50 Years Kleihauer-Betke Test. *Klin. Pädiatrie* 219, 252–253 (2007).
13. Creasy RK, Resnik R, I. J. *Maternal-fetal medicine.* 5th ed. (2004).
14. KLEIHAEUER, E., BRAUN, H. & BETKE, K. [Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear]. *Klin. Wochenschr.* 35, 637–8 (1957).
15. Kawano, R., Takemoto, S., Shimamatsu, K., Hori, D. & Kamura, T. Fetomaternal hemorrhage with intraplacental chorioangioma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39, 583–7 (2013).
16. Meleti, D. et al. Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39, 1374–82 (2013).
17. Meleti, D. et al. Assessment of fetomaternal hemorrhage by Kleihauer-Betke test, flow cytometry and  $\alpha$ -fetoprotein after invasive obstetric procedures. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 39, 303–6 (2012).
18. Bickers, R. G. & Wennberg, R. P. Fetomaternal transfusion following trauma. *Obstet. Gynecol.* 61, 258–9 (1983).
19. Murphy, N. J. & Quinlan, J. D. Trauma in pregnancy: assessment, management, and prevention. *Am. Fam. Physician* 90, 717–22 (2014).
20. Rose, P. G., Strohm, P. L. & Zuspan, F. P. Fetomaternal hemorrhage following trauma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153, 844–7 (1985).
21. Khoo, C. L., Bollapragada, S. & MacKenzie, F. Massive fetomaternal hemorrhage following failed external cephalic version: case report. *J. Perinat. Med.* 34, 250–1 (2006).
22. Boucher, M., Marquette, G. P., Varin, J., Champagne, J. & Bujold, E. Fetomaternal Hemorrhage During External Cephalic Version. *Obstet. Gynecol.* 112, 79–84 (2008).
23. Bellussi, F. et al. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review. *Fetal Diagn. Ther.* 41, 1–7 (2017).
24. Patricia P., Nerea R., Cristina G., Reyes B. Síndrome de transfusión feto-materna. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 82, n. 1, p. 67-69 (2017)
25. Akalin-Sel, T., Nicolaidis, K. H., Peacock, J. & Campbell, S. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obs. Gynecol.* 84, 439–444 (1994).
26. Sandler, S. G. & Sathiyamoorthy, S. Laboratory methods for Rh immunoprophylaxis: a review. *Immunohematology* 26, 92–103 (2010).
27. Gielezynska, A. et al. Quantitative fetomaternal hemorrhage assessment with the use of five laboratory tests. *Int. J. Lab. Hematol.* 38, 419–25 (2016).
28. Kim, Y. A. & Makar, R. S. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 87, 417–423 (2012).
29. Urgessa, F., Tsegaye, A., Gebrehiwot, Y. & Birhanu, A. Assessment of feto-maternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* 14, 358 (2014).
30. Fernandes, B. J., von Dadelszen, P., Fazal, I., Bansil, N. & Ryan, G. Flow cytometric assessment of feto-maternal hemorrhage; a comparison with Betke-Kleihauer. *Prenat. Diagn.* 27, 641–3 (2007).

**Figura 1.**



**Monitoreo fetal no estresante caso clínico 1 que muestra variabilidad ausente con características sinusoidales.**

**Figura 2.**



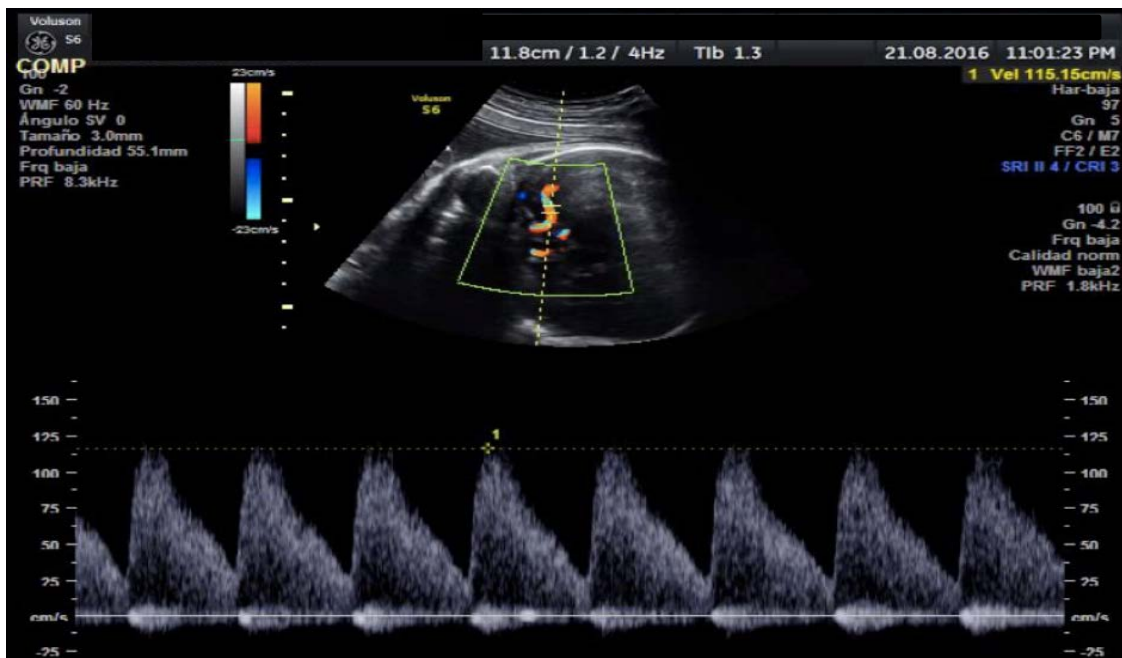
**Monitoreo fetal no estresante caso clínico 2 que muestra características sinusoidales.**

Figura 3.



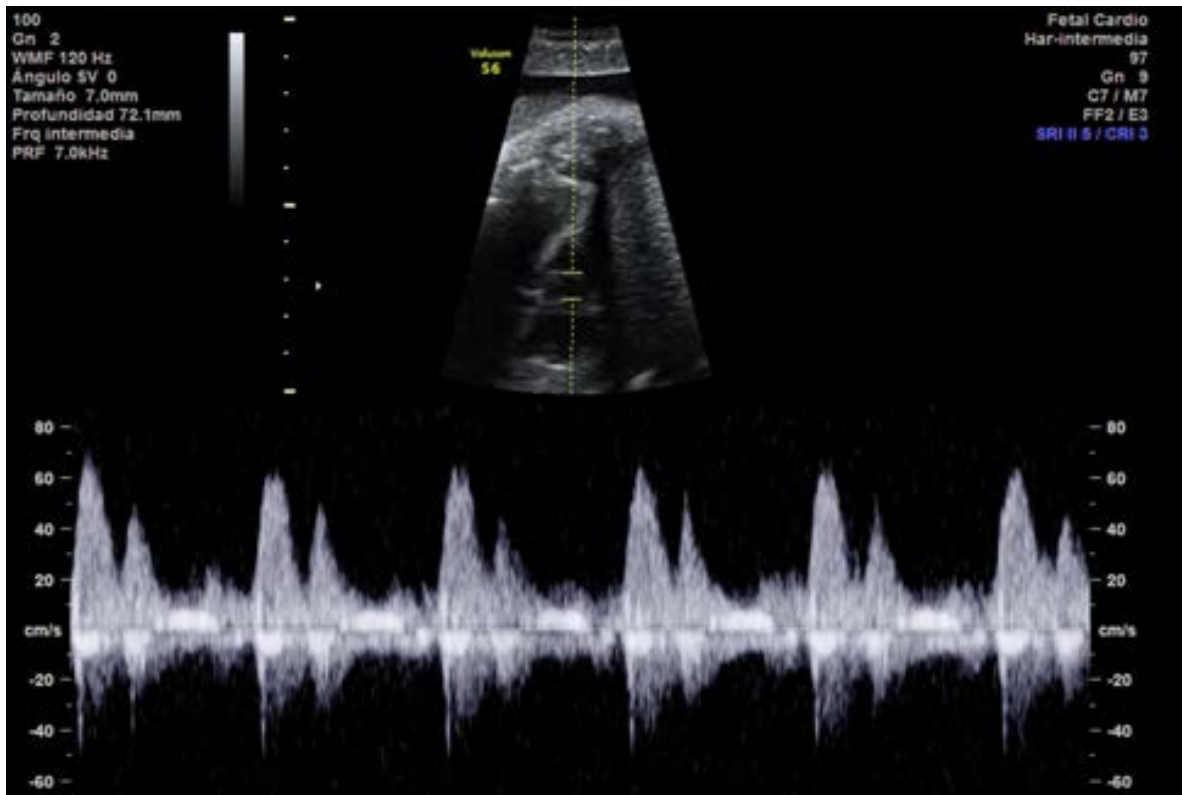
Ecografía obstétrica caso clínico 2. Se observa ascitis leve.

Figura 4.



Ecografía doppler arteria cerebral media caso 2 que muestra peak sistólico elevado y sugerente de anemia fetal. Velocidad máxima de ACM de 115 cms/seg.

Figura 5.



Ecocardiografía fetal caso clínico 2 donde se visualiza onda E/A invertida