

Caso clínico

Primer caso reportado de trombocitopenia fetal aloinmune en primigesta

(First reported case of alloimmune fetal thrombocytopenia in primigravida)

Leonardo Jiménez-Fernández, Alexander Céspedes-Masis y Kay-Uwe Sander-Mangel

Resumen

La trombocitopenia fetal aloinmune es una condición potencialmente dañina, que puede conducir a la hemorragia intracraneal en el feto o el recién nacido. Ante la ausencia de programas de tamizaje, las medidas preventivas solo son posibles en el siguiente embarazo de mujeres con un niño afectado. Existe controversia sobre la mejor intervención para minimizar el riesgo de hemorragia intracraneal. Se recomienda tratar prenatalmente con inmunoglobulina y esteroides, y se sugiere descontinuar el uso de cordocentesis seriadas. No existen guías de cómo tratar una primigesta, como el caso que se presenta a continuación con esta patología, ni publicaciones de casos similares.

Descriptores: trombocitopenia, inmunología, feto.

Abstract

Fetal alloimmune thrombocytopenia is a potentially dangerous condition, which may lead to intracranial hemorrhage in the fetus or newborn. In the absence of screening programs, preventive measures are possible only in subsequent pregnancies of women with a child affected by such condition. There is controversy about the best intervention to reduce the risk of intracranial hemorrhage. Prenatal immunoglobulin and steroids treatment is currently recommended. The use of serial cordocentesis is not recommended. There are neither guidelines on how to

treat a primigravida with this condition, such as the case presented here in, nor publications of similar cases.

Keywords: Thrombocytopenia, immunology, fetus

Fecha recibido: 21 de enero de 2014

Fecha aprobado: 24 de julio de 2014

La trombocitopenia fetal aloinmune (TFA) es un trastorno poco común. Afecta aproximadamente 1 de cada 1000 nacidos vivos¹ y es a la vez la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el feto y neonato, y la causa más frecuente de hemorragia intracraneal. El diagnóstico suele hacerse después del nacimiento y del descubrimiento inesperado de trombocitopenia neonatal grave, que generalmente se identifica por los signos de sangrado, tales como petequias y equimosis, o más grave, hemorragia intracraneal. Esta última complicación ocurre en aproximadamente del 10 al 22% de los recién nacidos afectados, de los cuales hasta un 75% la manifiesta antes del nacimiento. Se presenta a continuación el primer caso publicado de una paciente primigesta con esta patología.

Presentación del caso

Paciente de 23 años, educadora, casada, raza blanca, asmática. Con antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial, únicamente. Sin antecedentes personales no patológicos de importancia. Primigesta con una edad gestacional al momento del ingreso, de 32 semanas y 6 días, según fecha de última menstruación y ultrasonidos tempranos. Fue referida por ultrasonido a la semana 32, que describe "Ascitis aislada importante", con ultrasonidos previos normales. Se solicitó ecocardiografía en Hospital Nacional de Niños, que describe "Estructura cardíaca y función normal. Ascitis importante. No derrame pleural ni pericárdico". Por lo anterior, fue ingresada el 9 de septiembre al Hospital Calderón Guardia, donde se realiza ecografía que describe "Edad gestacional estimada 34 semanas, líquido amniótico normal, hepatoesplenomegalia secundario a insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, reflujo tricuspídeo leve, ascitis moderada". En dicho internamiento se inicia esquema de maduración pulmonar y se solicitan los siguientes laboratorios: hemograma (plaquetas maternas en 347000), serologías por toxoplasma, rubeola, herpes I y II y citomegalovirus (TORCH) negativas, serologías por parvovirus B19, hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana negativas, grupo y Rh O positivo, coombs indirecto negativo. Además, se realizó una medición de la velocidad pico sistólica en arteria cerebral media, obteniendo

Trabajo realizado en el Servicio de Obstetricia, Hospital "Dr. Rafael Á. Calderón Guardia"

Afiliación de los autores: Servicio de Ginecología y Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Hospital "Dr. Rafael Á. Calderón Guardia", Caja Costarricense de Seguro Social. Universidad de Costa Rica

✉ leojimfer@gmail.com

Fuentes de apoyo: no hubo contribuciones económicas, ni con medicamentos u otros

ISSN 0001-6012/2014/56/4/183-185

Acta Médica Costarricense, © 2014

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

un valor de 62 cm/seg. (corresponde a 1,33 múltiplos de la media para la edad gestacional), razón por la cual se decide realizar cordocentesis (hemoglobina fetal en 14,6 g/dl, leucocitos 6930, plaquetas 12000). Por lo anterior, se efectúa estudio por anticuerpos antiplaquetarios reportados positivos, destacando que en el país no se realiza la tipificación por antígenos plaquetarios. Seguidamente, se hace neurosonografía fetal que reporta: “desplazamiento de duramadre con floculaciones visibles en parte superior y anterior cerebral con reforzamiento de bordes de piamadre que podría corresponder a hematoma subdural. Sin otras alteraciones”, y resonancia magnética, la cual fue reportada como normal. Ante ese panorama clínico se decide iniciar prednisona a 1 mg/kg/día, inmunoglobulina 1g/kg/semana, se realiza plasmaféresis, ultrasonidos y neurosonografías seriadas, en las cuales no se documentan datos de hemorragia.

Una semana después, con 35 3/7 semanas, la neurosonografía documenta: “No hay dilatación ventricular, sin embargo en la periferia de la matriz germinal se observa reforzamiento con hiperecogenicidad que podría sugerir hemorragia periventricular. A nivel del espacio subdural se observa aumento del espacio con floculaciones”. Ante esos hallazgos se decide realizar cesárea y nace masculino de 2575g, y apgar 8-9, plaquetas fetales al nacer 178000, y hemoglobina de 18,5 g/dl. Se realizan los siguientes exámenes al neonato: ultrasonido abdomen reportado normal, ultrasonido cerebral neonatal: “germólisis subependimaria con paredes calcificadas: hemorragias subependimaria in útero”, hemocultivo: negativo, cultivo de líquido cefalorraquídeo (de aspecto sanguinolento) negativo, urocultivo negativo, estudios por TORCH negativos, grupo y Rh: O positivo, coombs directo negativo; estudios de función renal y función hepática dentro de límites normales. Las plaquetas al nacer se controlaron diariamente y reportaron las siguientes cifras: 178 000, 121 000, 101 000, 114 000, 127 000.

Discusión

Los antígenos plaquetarios fetales se expresan en la membrana de las plaquetas en cantidades normales, ya desde la semana 16 de embarazo. La incompatibilidad fetomaterna para aloantígenos plaquetarios humanos puede causar aloinmunización materna y trombocitopenia fetal y neonatal. Este fenómeno se produce como consecuencia de la transferencia placentaria de anticuerpos maternos IgG. Por lo tanto, es un proceso inmunológico en el cual las plaquetas fetales son destruidas por un anticuerpo materno (IgG), capaz de atravesar la barrera placentaria, y que va dirigido contra un antígeno específico heredado del padre. Muchos tipos de antígenos plaquetarios humanos se han descrito, pero más del 80% de los casos de TFA tienen especificidad HPA-1a, seguida de HPA-5b (10%) y otros menos frecuentes.²

Los estudios prospectivos en población de raza blanca para TFA por HPA-1^a, indican que aproximadamente el 2% de las mujeres son negativas HPA-1^a, y que cerca del 10 % de estas desarrollan anticuerpos antiHPA-1a.³

El diagnóstico clínico se sospecha en aquellos neonatos con sangrado o trombocitopenia, en los que se ha excluido

anomalías congénitas y cromosómicas o infecciones congénitas, coagulación intravascular diseminada, cardiopatías, y que la madre haya cursado con un embarazo sin historia de enfermedad autoinmune, uso de drogas o trombocitopenia.

La confirmación diagnóstica requiere anticuerpos antiplaquetarios positivos y determinación del genotipo del antígeno plaquetario humano de la madre y del padre, y en caso necesario, del feto. Actualmente, en Costa Rica solo se realiza la determinación de anticuerpos antiplaquetarios.

No existe método de laboratorio capaz de predecir la severidad de la trombocitopenia o de la hemorragia intracraneana en el embarazo actual o en uno futuro.

Riesgos y consecuencias de la TFA

La hemorragia intracraneana es quizás la consecuencia fetal y neonatal más severa, y por supuesto, sus consecuencias a largo plazo. Algunos autores han reportado una mortalidad de hasta un 7%.⁴ Puede haber presentaciones atípicas con hidrocefalia, anemia fetal inexplicada, o abortos recurrentes.

En los casos de inmunización por HPA-1a, un embarazo subsiguiente se ha asociado con alto riesgo de recurrencia, aproximadamente un 72 - 79% y mal pronóstico.⁵ Estos porcentajes justifican las intervenciones en embarazos futuros, en pacientes con historia obstétrica de TFA.

Hasta el momento, la baja prevalencia de esta patología y la imposibilidad de predecir los casos potencialmente riesgosos, justifica que el tamizaje rutinario de antígenos plaquetarios y anticuerpos antiplaquetarios durante el embarazo, no sea costo efectivo.⁶ Se estima que se necesitaría invertir 2 millones de dólares para lograr prevenir un caso de hemorragia intracraneana por TFA.⁷

Tratamiento

El tratamiento prenatal se ha basado tradicionalmente en el uso de esteroides e inmunoglobulinas. Estos tratamientos tienen dos desventajas: la primera, su elevado costo; la segunda, que su respuesta se mide con muestras seriadas de sangre fetal, las cuales pretenden documentar el ascenso en el conteo plaquetario. Las cordocentesis, en algunos casos, presentan complicaciones serias que ameritan un parto de emergencia y aún más serio, algunos han presentado muerte intraútero, por lo que se recomienda no realizar cordocentesis a estas pacientes.

La situación descrita ha provocado que muchos autores sugieran abordajes individualizados.^{6,7} La individualización toma en cuenta la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal en embarazos previos, y los casos positivos consideran la edad gestacional a la que se documentó la hemorragia. Sobre esta individualización se plantean 4 escenarios:⁶

1- Antecedente obstétrico (feto o neonato previo con trombocitopenia o hemorragia intracraneal) de etiología desconocida, incompatibilidad de antígenos plaquetarios humanos entre padres, anticuerpos antiplaquetarios negativos: no se considera que haya presentado TFA, pero sí existe el

riesgo de desarrollarlo en el embarazo actual. En este contexto no se requiere tratamiento empírico, sin embargo, se debe dar seguimiento en búsqueda de anticuerpos antiplaquetarios y pruebas cruzadas con plaquetas paternas en las semanas 12, 24 y 32. De detectarse anticuerpos, se recomienda tratar como sigue:

- a. Si tuvo feto previo con trombocitopenia, pero sin hemorragia intracraneal, iniciar a la semana 20 inmunoglobulina (1g/kg/semana), con aumento de la dosis a la semana 32 (2 g/kg/semana), y se agrega prednisona (0,5mg/kg/día) en esa semana.
- b. Feto previo o neonato con hemorragia intracraneal diagnosticado con 28 semanas o más, iniciar tratamiento a la semana 12 con inmunoglobulina (1g/kg/semana) y aumentar la dosis en la semana 20 (2g/kg/semana), o agregar prednisona (0,5 mg/kg/ día), y al llegar a la semana 28, aumentar la dosis de inmunoglobulina (a 2 g/kg/día) y agregar prednisona (0,5 mg/kg/día).
- c. Feto previo con hemorragia intracraneal antes de la semana 28, iniciar tratamiento a la semana 12 (inmunoglobulina 2g/kg/semana) y agregar prednisona (0,5 mg/kg/día) a la semana 20.

2- Antecedente obstétrico (feto o neonato previo con TFA serológicamente confirmada), que presentó únicamente trombocitopenia sin hemorragia intracraneal, iniciar tratamiento con inmunoglobulina a la semana 20 (1g/kg/semana), con el aumento mencionado a la semana 32.

3- Antecedente obstétrico (historia feto/neonatal de TFA con confirmación serológica) con hemorragia intracraneal después de la semana 28, al nacimiento o en periodo neonatal, iniciar a la semana 12 inmunoglobulina (1g/kg/sem), con el aumento de la dosis a la semana 20 (2g/kg/semana), o agregar prednisona (0,5 mg/kg/día). Se requiere aumento definitivo de la dosis de inmunoglobulina a 2g/kg/semana, al llegar a la semana 28, y mantener la dosis de prednisona después de esa semana.

Se ha reportado que usando el esquema terapéutico mencionado, hasta un 20% de los casos en los que se realizó muestra de sangre fetal, presentó conteo plaquetario menor a 50 mil,⁶ situación que indica que incluso con tratamiento, el feto se encuentra en riesgo.

4- Antecedente obstétrico (historia de TFA con confirmación serológica) con hemorragia intracraneal antes de la semana 28. Este es el principal factor de riesgo para presentar hemorragia intracraneal en un futuro embarazo, y se recomienda iniciar terapia agresiva desde la semana 12 con inmunoglobulina (a 2 g /kg/ semana), y agregar prednisona (1mg/kg/día) desde la semana 20.

Al nacimiento se recomienda tener disponible plaquetas negativas para antígenos plaquetarios en caso de que sea necesario transfundir al neonato, ya sea obtenidas por plasmaféresis de plaquetas o por donación, con los tamizajes infecciosos de rutina. Lo anterior amerita estrecha comunicación con el banco de sangre. Las plaquetas se almacenan a temperatura ambiente y deben usarse antes de 5 días, situación que amerita adecuada coordinación con el día del nacimiento.⁸

- a. Sobre el nacimiento, se recomienda a la semana 37-38, en ausencia de datos o historia de hemorragia, y a la semana 35 – 36, o al documentar madurez pulmonar, en casos con historia de hemorragia intracraneal en embarazos previos o embarazo actual . Al evitar la cordocentesis y sus posibles riesgos, el conteo plaquetario fetal permanecerá incierto, por lo que se recomienda el parto por cesárea, o vaginal, si se documenta plaquetas fetales mayor a 100 000.⁶

Algunas consideraciones sobre estos tratamientos son:

- El uso prolongado de esteroides durante el embarazo puede provocar hipertensión, edemas, hiperglicemia, diabetes, inmunosupresión, acné y osteoporosis, por lo que se sugiere tamizaje mensual por diabetes y suplemento de calcio (1g/d) y vitamina D (400 unidades / día).
- La infusión de inmunoglobulinas puede provocar cefalea, mialgias, lumbalgia, náusea, hipotensión y fiebre. Se recomienda la premedicación con acetaminofén y difenhidramina, antes del inicio de la infusión.

La transfusión seriada intrauterina de plaquetas ha caído en desuso, por los riesgos y morbilidad que representa un procedimiento invasivo de forma repetida.⁹

Conflicto de interés: la presentación de este caso no representa conflicto de interés para ninguno de los autores.

Referencias

1. Peterson J, McFarland J, Curtis B, Aster R. Parallel Randomized Trials of Risk-Based Therapy for Fetal Alloimmune Thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 91-95.
2. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004; 44: 1220-1225.
3. Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J *et al*. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion* 2005; 45: 1945- 1956.
4. Spencer JA, Burrows RE. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:45-55.
5. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sang* 2003; 84: 318-325.
6. Pacheco LD, Berkowitz R, Moise K, Bussel JD, McFarland JG, Saade GR. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. A Management Algorithm Based on Risk Stratification. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1157-1163.
7. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, *et al*. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:135.e1-14.
8. Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplin MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1233-1238.
9. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, Fisk N. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:826-831.