

Choroba hemolityczna płodu i noworodka – profilaktyka, diagnostyka i leczenie

MICHALINA BUGIERA, MARTA SZYMANKIEWICZ

Streszczenie

Ekspozycja Rh ujemnej matki na antygen D obecny na erytrocytach płodu nadal pozostaje najczęstszą przyczyną ciężkiej postaci choroby hemolitycznej noworodków w Polsce. Ekspozycja ta zazwyczaj ma miejsce w ciąży o prawidłowym przebiegu podczas asymptomatycznego przecieku płodowo-matczynego, dlatego szczególny nacisk należy położyć na bezwzględne przestrzeganie profilaktyki (również śródciążowej) i neutralizowanie każdej możliwości immunizacji. Proces diagnostyczny choroby hemolitycznej jest wieloetapowy. Dotyczy on w pierwszej kolejności kobiety ciężarnej i polega na obowiązkowym oznaczeniu grupy krwi i miana przeciwciał na początku każdej ciąży oraz stwierdzeniu obecności płodowych erytrocytów w krwiobiegu matki, które w niedługim czasie może zostać włączone do standardu postępowania. Kolejne metody diagnostyczne dotyczą płodu (ultrasonograficzny pomiar MCA PSV, kordocenteza, amniocenteza i badanie PCR płynu owodniowego) oraz noworodka (badania kliniczne, biochemiczne i serologiczne). Współcześnie terapia choroby hemolitycznej koncentruje się na zapobieganiu wywołanej przez przeciwciała hemolizie: transfuzje wymienne i preparaty immunoglobulin, nie pomijając jednak metod mających na celu ograniczenia jej skutków – intensywna fototerapia redukująca hiperbilirubinemię. Nadal problematyczne pozostaje ustalenie konkretnych wskazań do zastosowania inwazyjnych metod leczenia oraz ocena ich skutków ubocznych. Wraz z poprawą profilaktyki i leczenia konfliktu w układzie Rh nie należy zapominać o niezgodności serologicznej występującej w innych układach grupowych (Kell, Duffy, Kidd i MNSs), której znaczenie w etiologii choroby hemolitycznej będzie stopniowo wzrastać.

Słowa kluczowe: choroba hemolityczna, immunizacja, żółtaczka, transfuzja wymienna, immunoglobulina

Wstęp

Choroba hemolityczna noworodka, mimo coraz lepiej funkcjonującej profilaktyki i udoskonalanych metod leczenia, nadal pozostaje ważnym problemem w perinatologii i neonatologii. Warty zaznaczenia jest fakt, że pojęcia takie, jak: niezgodność serologiczna, konflikt serologiczny i choroba hemolityczna nie są równoznaczne, choć często niesłusznie używane zamiennie. Niezgodność serologiczna między matką a płodem wskazuje na potencjalną możliwość wystąpienia konfliktu serologicznego, do którego dochodzi, gdy erytrocyty płodu, przenikając do krwiobiegu matki, powodują u niej rozpoczęcie produkcji przeciwciał. Natomiast choroba hemolityczna jest wynikiem przenikania matczynych przeciwciał klasy IgG przez łożysko i opłaszczania erytrocytów płodu. W Polsce ciężka choroba hemolityczna nadal najczęściej spowodowana jest niezgodnością w układzie Rh, w ponad 95% przypadków jest to niezgodność w zakresie antygeny D, pozostałe antygeny układu Rh (E, C, e, c) są odpowiedzialne za 2%. Jednak również w przypadku niezgodności w układach Kell (K, k), Duffy (Fya), Kidd (Jka, Jkb), czy MNSs (M, N, S, s) może dojść do rozwinięcia pełnoobjawowej choroby. W Polsce osoby Rh dodatnie stanowią 85% populacji, z czego szacuje się, że 55% to heterozygoty CDe/cde [1]. Rh ujemna matka i Rh dodatni ojciec będący heterozygotą mają 50% szans na poczęcie dziecka Rh ujemnego, czyli w przypadku tych 50% ciąży nie występuje ryzyko immunizacji w zakresie antygeny D.

Ekspozycja Rh ujemnej matki na Rh dodatnie erytrocyty płodu najczęściej ma miejsce w ciąży o prawidłowym przebiegu podczas asymptomatycznego przecieku płodowo-matczynego. Do immunizacji może dojść też w trakcie porodu, poronienia, zabiegów wewnątrzmacicznych, urazów brzucha, transfuzji krwi niezgodnej grupowo oraz u narkomanek (powtarzane mikrodawki AgD). Ryzyko immunizacji matki jest wprost proporcjonalne do ilości krwi wprowadzonej do jej krwiobiegu: wynosi 3% przy objętości poniżej 0,1 ml i 22% przy objętości powyżej 0,1 ml [2, 3]. W pierwszej ciąży bardzo rzadko dochodzi do rozwinięcia choroby hemolitycznej, ponieważ przeciwciała klasy IgG, które jako jedyne przechodzą przez barierę łożyskową, wytwarzane są w późnej fazie odpowiedzi immunologicznej. Przy obowiązkowej profilaktyce, stosowanej wyłącznie po porodzie, ocenia się, że uodpornieniu ulega od 1% do 2% kobiet. Wyniki poniżej 1% uodpornionych kobiet uzyskuje się w krajach, w których prowadzi się obowiązkową profilaktykę również podczas ciąży: w 32. tygodniu lub w 28. i 34. tygodniu [4].

Patomechanizm

Patomechanizm choroby hemolitycznej łatwiej prześledzić dzieląc ją na trzy grupy objawów występujących u płodu/novorodka: niedokrwistość hemolityczną, ciężką żółtaczkę noworodków i obrzęk uogólniony. Niedokrwistość jest wynikiem wewnątrzmaczyniowej hemolizy opłaszczonych przeciwciałami erytrocytów i może występować

łącznie z innymi lub jako jedyny objaw choroby. Hepatosplenomegalia jest wynikiem kompensacyjnego wzrostu erytropoezy, która od II do VII miesiąca życia płodowego ma miejsce między innymi w wyspach krwiotwórczych wątroby, a między IV a V miesiącem również w śledzionie, która jest jednocześnie głównym miejscem niszczenia erytrocytów. Poza wykładnikami niedokrwistości i hepatosplenomegalia, w badaniach można również zaobserwować pomniejszenie wielkości grasicy.

Dla ciężkiej żółtaczki noworodków charakterystyczny jest szybko narastający poziom bilirubiny niezwiązanej (pierwsze 24 godziny, szczyt 3-5. doba życia), powstającej w wyniku rozpadu erytrocytów. Warto również zaznaczyć, że żółtaczka nie występuje w okresie płodowym, ponieważ bilirubina przenikając przez wydolne łożysko zgodnie z gradientem stężeń jest na bieżąco usuwana z krwioobiegu płodu. Gdy poziom bilirubiny przekroczy wartość progową, zależną od stopnia dojrzałości noworodka i współistniejących zakażeń, niedotlenienia czy zaburzeń metabolicznych, dochodzi do nagromadzenia żółtego barwnika w zwojach podstawy, jądrach nerwów czaszkowych, moście, mózdzku i rogach przednich rdzenia kręgowego z towarzyszącą martwicą neuronów i rozplemem gleju.

Do uogólnionego obrzęku płodu dochodzi na skutek hipalbuminemii i uszkodzenia śródbłonna naczyń, a znacznego stopnia hepatosplenomegalia, prowadząca do niewydolności tych narządów, powoduje dodatkowo wzrost ciśnienia w układzie żylnym. W badaniu ultrasonograficznym płodu można zaobserwować obrzęk tkanki podskórnej (do 2 cm), przesięki do jamy opłucnej i otrzewnej, powiększoną sylwetkę serca, wielowodzie, powiększone łożysko (nawet 3-4-krotnie). W badaniu przedmiotowym noworodka zwraca uwagę znacznie powiększony obwód brzucha (hepatosplenomegalia i/lub wodobrzusze), uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, ściszenie szmerów oddechowych i znaczny wysiłek oddechowy (płyn w opłucnej), biała skóra z wybroczynami i mała żywotność noworodka.

Diagnostyka

Proces diagnostyczny choroby hemolitycznej można podzielić na trzy etapy. Pierwszy z nich dotyczy diagnostyki kobiety ciężarnej: obowiązkowe oznaczenie grupy krwi i miana przeciwciał na początku każdej ciąży. W przypadku gdy matka jest Rh ujemna i przeciwciała antyD są nieobecne, kontroluje się je minimum 3 razy w czasie trwania ciąży (18.-26-35. tydzień ciąży). Gdy miano przeciwciał antyD wynosi $<1:16$ i brak jest immunizacji w wywiadzie, zaleca się tylko obserwację (serologia, USG) [4]. Przy mianie $>1:16$ lub immunizacji w poprzedniej ciąży zaleca się diagnostykę inwazyjną. Możliwe, choć bardzo drogie i niestosowane powszechnie, jest oznaczanie obecności krwinek czerwonych płodu w krwioobiegach matki oparte na wykrywaniu różnic między krwinkami matki i dziecka. Między innymi są to różnice w antygenach gru-

powych, w budowie hemoglobiny (test mikroskopowy Kleihauera-Betke) oraz w obecności enzymów czerwono-krwinkowych (w erytrocytach płodu nie występuje anhidraza węglanowa) [1, 5].

Drugi etap diagnostyki choroby hemolitycznej dotyczy płodu. Jako pierwsze stosuje się metody nieinwazyjne czyli głównie ultrasonografię, a w niej poza morfologią płodu ocenia się parametr maksymalnej prędkości przepływu krwi przez tętnicę środkową mózgu (MCA PSV) [8]. Uzyskaną w wyniku pomiaru wartość przepływu odnosi się do wartości średniej dla danego tygodnia ciąży – wynik powyżej 1,5 jest wykładnikiem krążenia hiperkinetycznego (zwiększony rzut serca, obniżona lepkość krwi) w przebiegu niedokrwistości i stanowi wskazanie do kordocentezy [7]. Kordocenteza jako metoda inwazyjna niesie ze sobą dwuprocentowe ryzyko ciężkich powikłań, ale pozwala na jednoczesne oznaczenie morfologii i grupy krwi płodu oraz w razie potrzeby zastosowanie leczenia (transfuzja wewnątrzmaciczna uzupełniająca, albuminy, leki). Transfuzje uzupełniające można stosować kilkakrotnie do czasu osiągnięcia przez płód dojrzałości (około 35. t.c.), wówczas należy wywołać poród drogą pochwową lub, w przypadku występowania objawów takich jak uogólniony obrzęk płodu, rozważyć cięcie cesarskie [8]. W inwazyjnej diagnostyce prenatalnej wykorzystuje się również spektrofotometryczny pomiar zawartości bilirubiny oraz identyfikację czynnika Rh techniką PCR w płynie owodniowym [7, 8].

Ostatni etap diagnostyki stanowi badanie kliniczne noworodka oraz badania biochemiczne (morfologia, odsetek retikulocytów, poziom bilirubiny i albumin) i serologiczne (bezpośredni test Coombsa, badanie antygenów i przeciwciał układu AB0, Rh).

Leczenie noworodka

Fototerapia jest zdecydowanie podstawową metodą leczenia hiperbilirubinemii noworodków niezależnie od jej przyczyny. U noworodków, u których stwierdzono chorobę hemolityczną, zaleca się rozpoczęcie fototerapii bezpośrednio po urodzeniu – wczesna i intensywne fototerapia może ograniczać konieczność stosowania transfuzji wymiennej. Zaleca się fototerapię podwójną lub potrójną światłem niebieskim (długość fali 425-475 nm), przerywaną na transfuzje wymienne i karmienie [3, 9]. Rekomendowane jest również uzupełnianie niedoboru albumin – zmniejszenie ich stężenia powoduje zwiększenie odsetka niezwiązanej bilirubiny, która łatwiej wówczas penetruje barierę krew-mózg i koreluje z powikłaniami hiperbilirubinemii [9].

Transfuzje wymienne stosuje się w ciężkich postaciach choroby hemolitycznej. Do przetoczeń używana jest krew pełna (za pomocą napromieniowania i filtracji usuwa się leukocyty) lub koncentrat krwinek czerwonych (Ht = 50-60%) w objętości 10-15 ml/kg, nie starszy niż 5-dniowy. Korzyści wynikające z transfuzji wymiennej to: usunięcie

przeciwciał wolnych i krwinek czerwonych opłaszczonych przeciwciałami, usunięcie nadmiaru bilirubiny, przetoczenie krwinek niewrażliwych na przeciwciała i osocza niezawierającego przeciwciał przeciw erytrocytom noworodka, unormowanie wartości hematokrytu [10]. Transfuzji wymiennej towarzyszy również pewne ryzyko – może ona spowodować: zgon (3/1000 zabiegów, rzadziej u noworodków w wieku płodowym co najmniej 35 tygodni bez innych chorób), bezdech, bradykardię, sinicę, skurcz naczyń, zakrzepicę, martwicze zapalenie jelit (łącznie około 5% transfuzji wymiennych) [10]. Zawsze należy brać pod uwagę także powikłania wspólne dla wszystkich preparatów krwi. Dlatego też zabiegi te powinien wykonywać tylko doświadczony personel na oddziale intensywnej opieki medycznej noworodka, wyposażonym w monitory i sprzęt do resuscytacji.

Według zaleceń Amerykańskiej Akademii Pediatrii z 2004 roku dotyczących postępowania w przypadku hiperbilirubinemii u noworodków można stosować w leczeniu choroby hemolitycznej immunoglobulinę IgG w dożylnych wlewach kroplowych (0,5-1,0 g/kg mc. w ciągu 2 godzin, w razie konieczności można podać ponownie po 12 godzinach) [9, 11]. Jednak dostępne dane, mimo istotnie statystycznego spadku konieczności wykonywania transfuzji wymiennych u tych noworodków [11], zwracają uwagę, że preparat ten wyprodukowany jest z krwi bardzo wielu dawców, co paradoksalnie również stanowi zagrożenie dodatkową immunizacją [12].

Profilaktyka

Profilaktyka swoista dotyczy wyłącznie ryzyka immunizacji Rh(D) – warunkiem jest potwierdzenie braku przeciwciał anti-D u matki. Prowadząc badania na ochotnikach stwierdzono, że 20 µg immunoglobuliny anti-RhD neutralizuje 1 ml krwinek płodu, czyli ok. 2 ml krwi pełnej. Immunoglobulina anti-D (i.m.) powinna zostać podana do 72 godzin po zaistnieniu ryzyka przecieku maczyno-płodowego [5, 13]. W Polsce zalecana jest również profilaktyka śródciążowa w 28. tygodniu. Dawkowanie immunoglobuliny uzależnione jest od czasu trwania ciąży oraz szacowanej wielkości przecieku płodowo-macznego i zazwyczaj waha się w granicach od 50 µg po poronieniu samoistnym przed 12 t.c. do 300 µg po cięciu cesarskim [14].

Niezgodność w układzie AB0

Choroba hemolityczna w następstwie niezgodności w układzie AB0 występuje zdecydowanie częściej, lecz ma łagodniejszy przebieg. Możliwa jest już w pierwszej ciąży - uodpornienie matki następuje w wyniku przenikania antygenów A lub B przez przewód pokarmowy, infekcji bakteryjnych, szczepień ochronnych lub w przebytej wcześniej ciąży. Choroba w okresie płodowym zazwyczaj przebiega bezobjawowo, dziecko rodzi się na ogół w stanie ogólnym dobrym, bez żółtaczk. Charakterystyczne jest szybkie pojawienie się żółtaczki (pierwsze 24h) z gwał-

townym wzrostem poziomu bilirubiny oraz sferocytoza (raczej nie występująca przy niezgodności w układzie Rh). Należy również zwrócić uwagę na fakt, że po przekroczeniu bariery łożyskowej erytrocyty płodu są niemal natychmiast niszczone przez przeciwciała układu AB0, co w znacznym stopniu zapobiega immunizacji w układzie Rh. W przypadku niezgodności między matką a płodem w zakresie układu Rh i zgodności w układzie AB0, przy braku stosowania profilaktyki ryzyko immunizacji wynosi 16%, natomiast gdy występuje konflikt w układzie AB0 ryzyko to spada do 1,5-2% [15].

Podsumowanie

Wydaje się, że aby w pełni opanować powikłania dotyczące choroby hemolitycznej noworodka szczególnie nacisk należy położyć na bezwzględne przestrzeganie profilaktyki i neutralizowanie każdej możliwości immunizacji. W diagnostyce konfliktu serologicznego duże nadzieje wiąże się z nieinwazyjnymi metodami badania obecności Rh dodatnich erytrocytów płodu w krwiobiegu matki, które w niedługim czasie mogą stać się standardem postępowania. Natomiast leczenie noworodka preparatami immunoglobulin wymaga dalszej wnikliwej analizy i oceny ryzyka powikłań związanych z immunizacją.

Piśmiennictwo

- [1] Gieleżyńska A., Fabijańska-Mitek J. (2011) *Płodowo-maczynny przeciek krwi – wykrywanie i ocena ilościowa*. Pol. Merk. Lek., XXX, 177, 219
- [2] Basu S., Kaur R., Kaur G. (2011) *Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives*. Asian J. Transfus. Sci. 5(1): 3-7
- [3] Wagle S., Deshpande P. (2011) *Hemolytic Disease of Newborn*, eMedicine Pediatrics.
- [4] Czajkowska M., Gałązka I., Caus-Woźniak I. et al. (2006) *Profilaktyka konfliktu serologicznego*. Zakład Propedeutyki Położnictwa Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach 60, 6.
- [5] Fabijańska-Mitek J. (2009) *Immunoematologiczne podstawy współczesnej transfuzjologii*. [W:] *Transfuzjologia kliniczna*, red. Korsak J., Łętowska M. Medica Press.
- [6] Moise K.J. (2008) *Management of rhesus alloimmunization in pregnancy*. Obstet. Gynecol. 112(1):164-76.
- [7] Dębski R. (2007) *Skuteczność dopplerowskiego badania przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu płodu w porównaniu z seryjnymi oznaczeniami spektrofotometrycznymi płynu owodniowego w wykrywaniu ciężkiej niedokrwistości u płodu w przypadku konfliktu serologicznego*. MP – Ginekologia i położnictwo 5 (51).
- [8] Brantley T.A. (2002) *Diagnosing Hemolytic Disease of the Newborn*. Clinical Laboratory Science 15: 3.
- [9] Maisels M.J., Baltz R.D., Bhutani V. et al. (2004) *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. Pediatrics 114(1): 297-316.
- [10] Roberts I.A. (2008) *The changing face of haemolytic disease of the newborn*. Early Hum. Dev. 84(8): 515-23.
- [11] Tołłoczko J., Kornacka M.K. (2010) *Zastosowanie immunoglobulin w leczeniu żółtaczek w przebiegu konfliktu serologicznego w zakresie grup głównych i czynnika Rh*. Postępy Neonatologii 1/2010.

- [12] Cleary A.G., Bron B., Minards J. et al. (2003) *Systematic review of intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn*. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 88: F 444.
- [13] Starcević M., Mataija M., Sović D. et al. (2011) *The importance of antenatal immunoprophylaxis for prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn*. Acta Med. Croatica 65(1): 49-54.
- [14] Sabliński J., Łętowska M. (2000) *Krwiodawstwo i Krwiolecznictwo*. Zbiór przepisów. Ministerstwo Zdrowia, Krajowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2000; 217-267.
- [15] Bowman J. (1997) *The management of hemolytic disease in the fetus and newborn*. Semin. Perinatol. 21(1): 39-44.

✉ Michalina Bugiera
Os. Zygmunta Starego 7b/15, 60-694 Poznań
email: michalina.bugiera@gmail.com

Hemolytic disease of the fetus and newborn – prevention, diagnostics and treatment

The exposure of Rh negative mother to antigen D present in fetal red blood cells remains a leading cause of severe hemolytic disease of newborns in Poland. This exposure usually occurs in physiological pregnancy due to asymptomatic foetomaternal haemorrhage, therefore special emphasis should be put on prevention (also antenatal prophylaxis) and neutralization of any possibility of immunization. The diagnostic of hemolytic disease is a multi-stage process. First of all it concerns pregnant women and involves obligatory blood group typing and antibody screening on the first prenatal visit as well as detection and quantification of fetal erythrocytes in maternal circulation which may soon be included in the standard procedures. Another diagnostic methods concern fetus (ultrasound measuring of MCA PSV, cordocentesis, amniocentesis and PCR of amniotic fluid) and newborn (clinical, biochemical and serological tests). Contemporary therapy of hemolytic disease focuses on prevention of antibody-induced hemolysis (exchange transfusion, intravenous application of immunoglobulin), however methods of limiting its complications are still important - intensive phototherapy reduces hyperbilirubinaemia. A still remaining problem is assignation the specific indications for invasive treatment and assess their side effects. With the improvement of prevention and treatment of Rh incompatibility, we must not forget other alloimmune antibodies belonging to Kell, Duffy, Kidd and MNSs systems, which subsequently will be of more significance in the etiology of hemolytic disease.

Key words: hemolytic disease, jaundice, immunization, exchange transfusion, immunoglobulin