

Izoimunizarea materno-fetală - prevenție, diagnostic și atitudine terapeutică în Franța

Maternal fetal alloimmunization - prevention, diagnosis and therapeutical approach in France

Bogdan Alexandru Riga¹, Daniela Melania Băcanu²

1. C.H.C., France; 2. E.F.S., France

Correspondence author:

Dr. Bogdan Al. Riga

E-mail: albastru2005db@yahoo.com

Abstract

From the first case of hemolytic disease of the fetus and newborn which was described in 1609 by a midwife in the French literature until today, a large amount of obstetrical literature has been witness of the progressive evolution of diagnosis and especially the management of the hemolytic disease

in isoimmunization. In this material we will reveal the French experience regarding the prevention, diagnosis and therapy of the Rhesus Alloimmunization And Fetal/Neonatal Hemolytic Disease Of The Newborn.

Keywords: isoimmunization, fetal hemolytic disease

Introducere

Prevalența izoimunizărilor la femeia gravida este cuprinsă în Franța între 0,5 și 1% din sarcini.

Incompatibilitatea materno-fetală Rh (denumită în trecut Rhesus D) rămâne cea mai importantă datorită răsune-tului fetal grav. Izoimunizarea Rh este posibilă în unele cazuri chiar de la prima sarcină prin trecerea hematiilor fetale în circulația maternă, după 34 de săptămâni de graviditate.

Izoimunizarea Rhesus anti-D se întâlnește în 75% din cazuri și reprezintă per total 90% din incompatibilitățile materno-fetale grave care justifică un tratament ante-natal. Este necesară supravegherea strictă a acestor gravide, chiar dacă la începutul sarcinii izoimunizarea este moderată. Reactivarea brutală poate să survină oricând și alterează prognosticul fetal în câteva săptămâni. Un titru de anticorpi mai mare de 16 și o cantitate de anti-D care depășește 1 μg reprezintă un risc ridicat de moarte fetală.

Alte forme de incompatibilități eritrocitare sunt reprezentate de:

■ **izoimunizarea anti-Kell:** are cel mai frecvent origine transfuzională, riscul de incompatibilitate materno-fetală este estimat la 1/20. Tatăl copilului are 1/10 șanse să fie Kell pozitiv și, chiar în acest caz, este vorba aproape întotdeauna de un heterozigot. Anemia fetală indusă de anticorpii anti-Kell poate să fie la fel de severă și precoce ca în cazul anti-D. Supravegherea trebuie începută către luna a 4-a dacă titrul de anticorpi este superior sau egal cu 1/128 și începând din luna a 6-a dacă atinge 1/64. Indicele Liley nu poate fi utilizat în acest caz, iar supravegherea se bazează pe monitorizarea ecografică și înregistrarea activității cardiace fetale. Deoarece genitorii sunt aproape întotdeauna heterozigoți, tipajul prin PCR (Polimerase Chain Reaction) poate fi util în formele grave;

- **izoimunizarea anti-c din sistemul Rh (RH4):** cel mai frecvent este transfuzională. Poate induce izoimunizări severe în 2-5% din cazuri. Nivelul critic de anticorpi este de 3 μg/ml;
- **izoimunizarea anti-E în sistemul Rh (RH3):** reprezintă a 3-a cauză de incompatibilități materno-fetale non-ABO. Cel mai frecvent este fără gravitate. Trebuie supravegheate ultimele 2 luni de sarcină atunci când nivelul anticorpilor depășește 2 μg/ml;
- **izoimunizarea cu anticorpi privați sau publici** este foarte rară. Se realizează împotriva unui antigen patern excepțional. Detectia poate să scape determinărilor clasice de anticorpi. Diagnosticul este în general realizat după o moarte fetală inexplicată, un icter al nou-născutului de asemenea inexplicat sau în cazul unui făt în anasarcă. Izoimunizarea anti-public se realizează împotriva unui antigen prezent pe suprafața tuturor hematiilor și pune

mari probleme transfuzionale, atât materne cât și fetale, în perioada neonatală;

■ **alte izoimunizări** sunt cel mai frecvent de origine transfuzională. Interează următorii anticorpi: anti-Fya din sistemul Duffy, anti-JKa din sistemul Kidd, anti-M sau anti-S din sistemul MNSS, anti-e sau anti-c din sistemul Rh. Pot produce extrem de rar izoimunizări materno-fetale cu hemoragii fetale grave. În general, nu au manifestări clinice, dar pot determina o boală hemolitică post-natală. Anticorpii "reci" anti-PI, anti-Lewis, anti-H, anti-I sunt cel mai frecvent imunoglobuline de tip M care nu trec bariera placentară și nu au deci consecințe fetale.

✓ În afara incompatibilităților eritrocitare (sistemele ABO, Rh, Kell, Duffy, etc.), există incompatibilități materno-fetale trombocitare.

✓ Izoimunizările în sistemul ABO se întâlnesc cu o frecvență de 0,5-2%, dar ele sunt mult mai puțin grave. Ating în principal femeile din grupul O. Riscul de moarte fetală este absent. Manifestarea clinică esențială este icterul hemolitic al nou-născutului.

Prevenția izoimunizărilor materno-fetale

Profilaxia este posibilă doar în cazul izoimunizării anti-D. Constă în injectarea intravenoasă a unei doze de gamaglobuline anti-D (în primele 72 de ore de la pătrunderea hematiilor fetale în circulația maternă) care să neutralizeze eritrocitele fetale Rh pozitive în cursul pasajului lor în organismul matern, dar înainte de a fi inițiat procesul de izoimunizare.

Se administrează gamaglobuline anti-D în următoarele situații:

- **în trimestrul I:** biopsie de trofoblast, metroragii, avort, sarcina extrauterină, întrerupere de sarcină (terapeutică sau voluntară), amniocenteză, cerclaj;
- **în trimestrul II:** amniocenteza, cordocenteza, reducere embrionară, avort, întrerupere de sarcină, intervenție chirurgicală pelvină;
- **în trimestrul III:** metroragii, moarte fetală in utero, amniocenteza, cordocenteza, versiune externă, hematom

retroplacentar (DPPNI), placenta praevia, traumatism abdominal;

■ **la naștere**, când nou-născutul este Rh pozitiv.

Explicația pentru faptul că profilaxia se realizează doar în sistemul RhD este următoarea: pe suprafața eritrocitului există un număr foarte mare de specifice antigenice în afara sistemului RhD, iar anticorpii generați împotriva acestor antigene (numeroși și variați) apar foarte rar în cursul sarcinii, existând alte situații care determină izoimunizarea, sarcina nereprezentând una din ele.

Imunoglobulina umană anti-D este prescrisă în Franța de medic (generalist sau obstetrician) și de moașă.

Doza necesară de gamaglobuline anti-D poate fi apreciată prin următoarele teste:

■ **testul Coombs:** direct (detectează anticorpii fixați pe suprafața eritrocitelor) și indirect (detectează anticorpii în serul matern). Testul pozitiv după injecția profilactică dovedește că doza injectată este suficientă;

■ **testul Kleihauer:** permite determinarea numărului de eritrocite fetale raportat la un număr de 10.000 de eritrocite materne (practic, determină numărul de eritrocite fetale prezente în sângele matern) și stabilirea dozei necesare de gamaglobulină anti-D, conform tabelului 1.

Eșecul profilaxiei se întâlnește în următoarele situații:

- doza insuficientă de gamaglobulină anti-D: 100 μg de anticorpi anti-D neutralizează 5-10 ml de hematii fetale. În cazul morții fetale, volumul de hematii fetale prezent în sângele matern este, în majoritatea cazurilor, mai mare de 100 ml;
- doza administrată prea târziu (deși administrarea în primele 72 de ore este arbitrară și nu există contraindicații pentru o injecție tardivă);
- lipsa prevenției (lipsa administrării profilactice) în situațiile descrise mai sus pentru trimestrele I, II, III de sarcină;
- eroare de transfuzie: în această situație trebuie administrată o doză de 20 μg de gamaglobuline umane anti-D pentru fiecare mililitru de hematii transfuzate (cât mai devreme posibil după transfuzie).

Profilaxia izoimunizării în sistemul Rh la naștere

■ Utilă doar dacă fătul este Rh pozitiv, este imperativă în primele 72 de ore după naștere. Se administrează 100 μg de gamaglobulină umană anti-D i.v. sau 200 miligrame i.v. dacă sângerarea este importantă. Calea intramusculară, de asemenea eficientă, este utilizată de majoritatea țărilor europene.

Tabelul 1. Doza de gamaglobuline anti-D de administrat la gravidă în funcție de rezultatul testului Kleihauer

Doza de gamaglobuline anti-D (100 μg)	Test Kleihauer: număr de eritrocite fetale la 10.000 de eritrocite materne
1	1-5
2	6-25
3	26-45
4	46-65
5	66-85
6	86-105
7	106-125
8	126-145
9	146-165

■ Controlul eficacității seroprofilaxiei: la 48 de ore după administrarea de gamaglobuline umane anti-D se efectuează testele Kleihauer și Coombs (direct și indirect) pentru a ne asigura că hematiile fetale sunt absente în sângele matern și că doza de anticorpi administrată a fost suficientă cantitativ. Dacă testul Coombs este negativ, este necesară o a doua injecție de gamaglobuline umane anti-D. Pentru fiecare 20 de hematii fetale la 10.000 de hematii materne (în cazul testului Kleihauer) trebuie administrată o doză suplimentară de 100 µg de Ig anti-D. Protecția realizată de gamaglobulinele umane anti-D nu reprezintă o vaccinare, ea trebuind repetată la fiecare sarcină, în funcție de schema de mai sus.

■ Securitatea profilaxiei cu gamaglobulină umană anti-D: selecția donatorilor și procesul de elaborare a imunoglobulinei umane anti-D permite o bună stăpânire a riscului de contaminare cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și cu virusurile hepatitelor B și C. Există un risc de contaminare cu virusuri necapsulate (rotavirusuri, parvovirusuri B19, papilomavirusuri) sau agenți infecțioși neconvenționali (prioni), deși nici un caz de contaminare nu a fost publicat în literatura medicală până acum. Problema va fi rezolvată atunci când se va putea obține gamaglobulina umană anti-D prin tehnici de inginerie genetică.

Diagnosticul izoimunizărilor materno-fetale

Legislație franceză

■ Depistarea incompatibilităților eritrocitare se bazează pe examenele imunohematologice obligatorii la femeia gravidă. Ele sunt definite prin decretul din 19 aprilie 1985, completat prin decretul din februarie 1992:

- ✓ determinarea grupului sangvin, a fenotipurilor Rhesus și Kell, trebuie efectuate la toate primiparele și la multiparele la care aceste determinări nu s-au efectuat la prima sarcină;
- ✓ cartea de grup sangvin definitivă nu poate fi stabilită decât după o a doua determinare ABO, Rhesus D și fenotip Rh K, determinare practică la sfârșitul sarcinii pe o a doua prelevare sangvină. Rezultatele trebuie să figureze pe cartea de grup

și pe fișa transfuzională, singurele documente care pot angaja un act transfuzional;

- ✓ la femeia Rh negativ determinarea anticorpilor trebuie efectuată în lunile 2, 6, 8 și 9 de sarcină, precum și la naștere;
- ✓ la femeia Rh-pozitiv, determinarea anticorpilor trebuie realizată o singură dată în luna a 2-a de sarcină. Dacă gravida a fost deja transfuzată căutarea anticorpilor va urma schema femeilor Rh negative;
- ✓ la femeia imunizată este necesară o programare particulară a determinărilor. Dozările trebuie efectuate la intervale de timp apropiate în funcție de tipul anticorpilor, de concentrația lor, de termenul sarcinii. Ritmul determinărilor este fixat de hemobiologi.

Tehnica determinărilor

■ Determinarea anticorpilor se efectuează prin două tehnici de laborator:

- ✓ testul Coombs indirect cu antiglobulina umană: pune în contact hematii test (au pe suprafața lor principalele antigene ale grupelor sangvine) cu serul gravidelor. Acest test permite diagnosticul unei izoimunizări severe cu risc de moarte fetală in utero;
- ✓ o a doua tehnică utilizează hematii tratate cu enzime și este necesară pentru determinarea altor anticorpi care nu au putut fi depistați cu ajutorul testului Coombs indirect. Totodată, această metodă confirmă prezența anticorpilor pe care testul Coombs indirect i-a detectat deja.

■ Atunci când această etapă de depistare este negativă, determinarea anticorpilor va fi repetată conform indicațiilor amintite mai sus.

■ În situația în care determinarea anticorpilor este pozitivă este necesară identificarea tipului de anticorpi conform schemei următoare:

- ✓ anticorpi cu risc de izoimunizare severă, cu boală hemolitică: anti-D (+C sau +E), anti-c (c+E), anti-Kell;
- ✓ anticorpi cu risc limitat de boala hemolitică: anti-Fya, anti-Fyb, anti-Jka, anti-Jkb, anti-S, anti-s, anti-M, anti-E, anti-C, anti-e;
- ✓ anticorpi fără risc de boala hemolitică: anti-Lea, anti-Leb, anti-P1, anti-H, anti-Hi.

Conduita terapeutică la gravida cu izoimunizare

În cazul determinării de anticorpi cu risc de boală hemolitică neo-natală trebuie respectate următoarele etape:

■ Fenotiparea procreatorului:

- ✓ dacă nu posedă antigenul corespunzător evident că nu îl poate transmite fătului și riscul de incompatibilitate materno-fetală este nul;
- ✓ dacă posedă antigenul corespunzător este necesar un studiu complet al fenotipului sau eritocitar, care va permite evaluarea genotipului. Dacă este homozigot pentru gena în cauză, va transmite antigenul său copilului. Dacă este heterozigot, are 50% șanse de a-l transmite copilului.

■ Fenotiparea directă a celulelor

fetale este de interes numai dacă tatăl este heterozigot și imunizarea mamei este foarte importantă, justificând astfel transfuzia in utero. Fenotipajul trebuie foarte bine evaluat, deoarece crește riscul reactivării materne. Se folosesc următoarele tehnici:

- ✓ biopsia de trofoblast în săptămâna 12 de sarcină, cu fenotipaj imunohisto-chimic. Este de interes doar la femeia cu izoimunizare gravă, al cărei partener este heterozigot;
- ✓ amniocenteza la 15-16 săptămâni de sarcină, cu fenotipaj prin PCR (Polimerase Chain Reaction);
- ✓ prelevarea de sânge din cordonul ombilical începând din săptămâna 18 de sarcină. Tehnica este rezervată izoimunizărilor foarte severe și trebuie realizată dacă se are în vedere transfuzia in utero;
- ✓ determinarea genotipului fetal utilizând sângele matern este o nouă tehnică în dezvoltare.

■ **Supravegherea intensității hemolizei fetale:** intensitatea hemolizei depinde de tipul de anticorpi materni, de concentrația lor, de importanța pasajului transplacentar (crește cu vârsta sarcinii), de precocitatea dezvoltării antigenului pe suprafața hematiilor fetale (antigenele Rh și Kell apar foarte devreme în sarcină, iar antigenele Lewis abia după naștere).

■ Supravegherea clinică cuprinde:

- ✓ anamneza referitoare la antecedentele transfuzionale, precum și con-

secințele asupra nou-născutului în cazul unor nașteri cu izoimunizare anterioară;

✓ examen clinic al gravidei (decelarea de hidramnios).

■ **Supravegherea ecografică** este foarte utilă și permite depistarea unui făt în anasarcă (stadiul I și II). Ecografia este corelată cu studiul circulației sangvine fetale prin efect Doppler. Se constată creșterea debitului cardiac fetal, redistribuirea vascularizației către organele vitale, dar și creșterea vitezelor de circulație sangvină, datorită hemodiluției cu creșterea fluidității sangvine, ca urmare a asocierii anemiei cu hipoalbuminemie. Măsurarea acestor viteze la nivelul arterei cerebrale medii (în cm/s), precum și exprimarea lor în multipli ai mediei (MM) permit aprecierea unei posibile decompensări la valori mai mari de 1,5 MM. Măsurarea debitului se face la sfârșitul peak-ului sistolic. În studiul Mari (publicat în anul 2000) valoarea predictivă negativă a peak-ului sistolic și sensibilitatea acestuia sunt de 100%. Atunci când peak-ul sistolic are o valoare mai mare de 1,5 MM, valoarea predictivă pozitivă este de 86%. Determinarea sa repetată permite evaluarea evoluției anemiei după 1-2 transfuzii.

■ **Supravegherea prin studiul ritmului cardiac fetal:** ritmul normal determină continuarea supravegherii, iar ritmul patologic (ritm sinusoidal, bradicardii) determină extragerea rapidă a fătului.

■ **Supravegherea biologică cuprinde:**

✓ determinarea concentrației anticorpilor materni prin testul Coombs indirect asociat cu o dozare ponderală în cazul izoimunizării anti-Rh;

✓ studiul indicelui Liley al lichidului amniotic care permite dozarea bilirubinei și studiul indicelui optic pentru o lungime de undă de 450 nanometri.

Pe diagrama Liley există 3 zone de gravitate crescândă în ceea ce privește atingerea hemolitică: inferioară (risc scăzut), intermediară (cu atingere moderată, care necesită o supraveghere atentă ecografică și biologică), superioară (cu risc de atingere majoră și de moarte in utero în absența tratamentului).

Amniocenteza este obligatorie pentru femeile cu izoimunizare gravă și risc de moarte fetală in utero, precum și pentru femeile cu un nivel de anticorpi anti-D mai mare de 1/16 (test Coombs indirect) sau, în ceea ce privește dozajul ponderal, 1 microgram/ml. Data amniocentezei depinde de antecedente. În caz de antecedente grave de moarte in utero, va fi realizată la 26 de săptămâni; în absența antecedentelor grave de moarte in utero - la 28 de săptămâni; în absența antecedentelor - la 32-34 de săptămâni (unii autori așteptând data viabilității fetale).

Studiul spectrofotometric al lichidului amniotic permite determinarea nivelului de bilirubină amniotică. În mod fiziologic, bilirubina scade pe măsură ce vârsta sarcinii crește. Pe diagrama Liley: în zona inferioară - amniocenteza va fi repetată doar în cazul unui test Coombs indirect pozitiv; în zona intermediară - amniocenteza va fi repetată la 10 zile dacă maturitatea pulmonară fetală nu este atinsă (raport lecitină/sfingomielină <2). Dacă raportul L/S <1,5, riscul de boală a membranelor hialine este mare, iar extragerea fătului în aceste condiții îl expune la un risc foarte mare de moarte neo-natală. Dacă raportul L/S=1,5-2 există risc de detresă respiratorie prin imaturitate pulmonară, dar din ce în ce mai

Centrum® Materna
De la A la Z

Centrum® Materna
De la A la Z

Acest produs este un supliment alimentar.
Se recomandă citirea cu atenție a prospectului.

**Aport complet de
vitamine, minerale și
oligoelemente pentru
femeile însărcinate, mame
care alăptează și femei
care intenționează să
rămână însărcinate.**

Wyeth®
Consumer Healthcare

Centrum® Materna
Formulă completă de la A la Z.

scăzut cu cât raportul se apropie de 2. În cazul în care raportul L/S este mai mare sau egal cu 2, maturitatea pulmonară este instalată. În această zonă intermediară a diagramei Liley, când raportul L/S este mai mare sau egal cu 2, se indică nașterea.

Nașterea poate avea loc prin declanșarea travaliului în cazul prezentației craniene cu occiputul și la un scor Bishop satisfăcător. Când scorul Bishop este mai mare de 8, șansele de naștere pe cale naturală după declanșarea artificială a travaliului sunt mari. Se indică nașterea prin cezariană când scorul Bishop este sub 5, altă prezentație decât cea craniană cu occiputul, uter cicatriceal sau semne de suferință fetală acută după declanșarea artificială a travaliului.

Zona superioară a diagramei Liley: reprezintă o zonă de afectare fetală foarte gravă, cu risc de moarte fetală in utero. Dilema este următoarea: să extragem un mare prematur, foarte fragil, care riscă (în ciuda progreselor reanimării neo-natale) să nu supraviețuiască sau să câștigăm timp, știind că riscul de moarte fetală in utero este mare. Decizia necesită o strânsă colaborare între obstetrician și neonatolog, în care experiența fiecăruia va cântări în atitudinea terapeutică. În aceste cazuri se poate avea în vedere o transfuzie in utero sau o plasmafereză. Studiul sângelui fetal prelevat prin puncționarea cordonului ombilical sub control ecografic permite determinarea extemporanee a fenotipului, determinarea nivelului hemoglobinei fetale și în același timp transfuzia in utero, dacă incompatibilitatea materno-fetală este dovedită și hemoglobina fetală <8g/dl. Se va efectua și un test Coombs direct, care, fiind pozitiv, va certifica incompatibilitatea. În plus, formula sangvină completă cu nivelul de reticulocite și eritroblaști, asociată cu un test Kleihauer, vor confirma originea fetală a prelevării sangvine.

■ **Exsangvinotransfuzia in utero (ETIU):** constituie o terapie adaptată la formele grave de incompatibilitate sangvină materno-fetală și are avantajul de a permite corecția rapidă a hemolizei fetale majore fără riscul de perturbări hemodinamice.

Ce metodă trebuie aleasă: exsangvinotransfuzia sau transfuzia in utero?

Transfuzia in utero este o metodă rapidă, dar are două dezavantaje: permite o corecție limitată a anemiei și prezintă riscul de supraîncărcare hemodinamică (volemă). Exsangvinotransfuzia este o tehnică mai complexă, care are următoarele avantaje: nu determină supraîncărcare volemă, permite epurarea globulelor roșii fetale Rh pozitiv și obținerea unui hematocrit satisfăcător indiferent de valoarea inițială.

✓ **Tehnica:** exsangvinotransfuzia necesită o echipă medicală (obstetrician, ecografist, biolog) antrenată și experimentată, material adaptat și o gravidă cooperantă care trebuie să rămână imobilizată un timp prelungit (uneori este necesară o premedicație). Puncția cordonului ombilical se realizează prin ghidaj ecografic. Vena ombilicală este puncționată într-un loc variabil în funcție de poziția fătului și de inserția placentei (la nivelul inserției pe placa corială, la nivelul abdomenului fetal sau al traiectului intraperitoneal, această ultimă cale de abord fiind utilizată mai ales în caz de ascită fetală). Acul de puncție trebuie să rămână nemișcat, iar desfășurarea tehnică necesită din acest moment o coordonare perfectă între operator, ecografist și biolog. Prelevarea de sânge fetal permite controlul calității acestuia (eliminând astfel o contaminare maternă), determinarea hematocritului și a hemoglobinei. În acest moment, exsangvinotransfuzia poate începe. Controlul ecografic permanent permite verificarea activității cardiace fetale (absența bradicardiei) și controlul fluxului sangvin în vena ombilicală. Prelevări de sânge fetal sunt realizate în cursul exsangvinotransfuziei până la obținerea hematocritului dorit. Durata exsangvinotransfuziei variază între 30 și 60 de minute, iar frecvența de realizare a acesteia este cuprinsă între 1 și 3 săptămâni până la 35-38 săptămâni de sarcină.

✓ **Indicațiile exsangvinotransfuziei** sunt rezervate formelor severe de izoimunizare în sistemul Rh. Există 2 indicații majore:

- anasarca fetală diagnosticată în cursul primei consultații obstetricale la o gravidă cu incompatibilitate în sistemul Rh;
- anemia majoră fetală diagnosticată prin prelevarea de sânge fetal din cordonul ombilical (prelevare realizată ca urmare a antecedentelor de izoimunizare severă). Prelevarea de

sânge fetal se realizează între săptămânile 20 și 24 de sarcină (cu atât mai precoce cu cât manifestările incompatibilității au apărut mai devreme în cazul sarcinii anterioare, prelevarea având drept scop precizarea grupului sangvin fetal). În caz de Rh negativ fetal nu este necesară o supraveghere ulterioară și nici tratament. În caz de Rh pozitiv fetal, prelevarea sangvină permite aprecierea gravității atingerii fetale. Este inutilă prelevarea sângelui fetal înainte de 18 săptămâni de sarcină pentru ca hemoliza indusă de izoimunizarea în sistemul Rh nu se produce decât atunci când se atinge maturitatea funcțională a sistemului reticulo-endothelial, adică după 17-18 săptămâni de graviditate. În anumite cazuri grave (antecedente repetitive de izoimunizare Rh cu hemoliză) se poate realiza biopsia de trofoblast (în jurul celei de-a 10-a săptămâni de sarcină) pentru determinarea grupului sangvin fetal și, în caz de Rh pozitiv, de a permite întreruperea precoce a sarcinii.

Aceste noi terapii (transfuzia și exsangvinotransfuzia in utero) au transformat radical prognosticul bolii hemolitice prin incompatibilitate Rh, cu un procent de supraviețuire (incluzând cazurile grave) de peste 90%.

■ **Nașterea** - dacă izoimunizarea este cunoscută, nașterea (spontană, provocată sau pe cale înaltă) trebuie să se desfășoare într-o maternitate de nivel I care să aibă în structura de personal o echipă de hemobiologi experimentați și necesită prezența neonatologului. Se va preleva sânge din cordonul ombilical pentru determinarea grupului și Rh-ului nou-născutului, precum și nivelul de bilirubină. Se va practica și un test Coombs direct pentru aprecierea atingerii fetale. Un test specific va permite identificarea anticorpilor materni fixați. Aceste investigații sunt efectuate din sângele venos fetal:

- dacă izoimunizarea nu este cunoscută, trebuie determinate grupul sangvin și Rh-ul nou-născutului. Incompatibilitățile materno-fetale în sistemul ABO sunt frecvente, dar nu produc boala hemolitică in utero. Ele sunt sugerate de apariția unui icter post-natal. În orice caz,

supravegherea apariției icterului este indispensabilă.

■ **Supravegherea nou-născutului :**

✓ clinică: icter cutanat sau mucos, hepato-spleno-megalie;

✓ biologică: este esențială și se bazează pe testul Coombs direct, hemoleucogramă, bilirubinemie;

✓ în funcție de rezultatele acestui prim bilanț de investigații, se are în vedere conduita terapeutică de urgență, reprezentată de exsangvinotransfuzia în primele 3 ore după naștere. Indicațiile sale sunt:

- hemoglobină <13 grame/dl;
- bilirubină totală >50 milimoli/L (30 miligrame/L), indiferent de greutate și de vârsta gestațională;
- la prematur se determină bilirubina neconjugată, iar orice valoare mai mare de 1 miligram/L (indiferent de nivelul bilirubinemiei totale) reprezintă o indicație pentru exsangvinotransfuzie.

✓ avantajele exsangvinotransfuziei:

- permite evitarea icterului nuclear prin îndepărtarea bilirubinei libere;
- ameliorează conjugarea bilirubină-albumină, prin aportul crescut de albumină;
- înlocuiește o populație de hematii sensibilizate cu una insensibilă la acțiunea anticorpilor;
- corectează anemia.

✓ singurul dezavantaj al exsangvinotransfuziei este reprezentat de randamentul în ceea ce privește epurarea bilirubinei (maximum de eficacitate - 35% din nivelul inițial al bilirubinei);

✓ repetarea exsangvinotransfuziei este frecvent necesară în cursul primelor zile după naștere, indicația fiind pusă în funcție de bilirubina serică care nu trebuie să depășească 300 mmoli/L (180 miligrame/L).

■ **Formele minore** de izoimunizare în sistemul Rh beneficiază de următoarele terapii:

- fototerapie;
- inducție enzimatică cu fenobarbital (0,01 grame/kg în 2 prize pe 24 de ore);
- uneori sunt asociate și transfuzii.

Incompatibilitățile maternofetale trombocitare

Reprezintă echivalentul trombocitar al incompatibilității eritrocitare. Sunt rare (5% din sarcini), dar expun

fătul la riscul trombopeniei și deci de hemoragie (în special cerebrală). Izoimunizarea maternă trombocitară este întotdeauna de origine gravidică (mama HPA1b negativ și făt HPA1a pozitiv). Se manifestă în 66% din cazuri începând de la prima sarcină.

Diagnosticul este clinic și se bazează pe apariția la nou-născut (după o sarcină și o naștere normale) de purpura echimotică și peteșială cu (în formele grave) hemoragii viscerale și cerebrale. Biologic, se întâlnește o trombopenie marcată (fără antecedente de patologie plachetară la mamă).

Diagnosticul biologic constă în:

- fenotipajul trombocitar al nou-născutului (uneori imposibil de realizat datorită trombopeniei);
- evidențierea anticorpilor anti-trombocitari materni dirijați împotriva trombocitelor paterne;
- fenotipajul trombocitar al genitorilor.

Atitudinea terapeutică se bazează pe: transfuzia de trombocite materne sau transfuzia de trombocite de la un donator HPA1 negativ.

Supravegherea sarcinilor ulterioare cu incompatibilitate materno-fetală trombocitară cunoscută constă în:

- amniocenteza pentru fenotipajul trombocitar prin PCR (Polimerase Chain Reaction) dacă tatăl este heterozigot;
- monitorizare clinică și ecografică.

Atitudinea terapeutică este reprezentată de: tratament corticoid, cezariană la 37 de săptămâni de sarcină (pentru limitarea riscului de hemoragie cerebrală). Nașterea trebuie realizată într-o maternitate de nivel I și necesită prezența unei echipe capabile să practice exsangvinotransfuzia sau transfuzia trombocitară.

Nu se recomandă depistarea sistematică a incompatibilităților trombocitare (PLA1). Depistarea se are în vedere atunci când există un context de trombopenie familială și în cazul surorilor gravidelor cu izoimunizare trombocitară cunoscută.

Izoimunizarea în sistemul ABO

Incompatibilitățile în sistemul ABO se întâlnesc rar și sunt mult mai puțin grave. Mama are grup O, iar fătul grup A sau B. Spre deosebire

de izoimunizarea în sistemul Rh, în aceste cazuri fătul poate să fie afectat de la prima sarcină, iar agravarea este inconstantă cu numărul de sarcini ulterioare.

Nu există accidente intrauterine în cursul celui de-al III-lea trimestru de sarcină. După naștere, forma gravă de icter este rară. Formele minore sunt mai frecvente: icter precoce, fără hepato-spleno-megalie, cu evoluție favorabilă. Există totuși un risc de icter nuclear. Formele inaparente sunt foarte frecvente, diagnosticate prin teste biologice.

Diagnosticul (posibil numai după naștere) se bazează pe examenele hematologice și serologice. Anemia este moderată, cu reticulocitoză și, în mod inconstant, eritroblastoza. Testul Coombs direct nu este util. Se folosesc teste specifice pentru determinarea anticorpilor materni fixați pe suprafața eritrocitelor nou-născutului.

Supravegherea se bazează pe benignitatea obișnuită a acestei variații de boală hemolitică. Exsangvinotransfuzia este indicată atunci când nivelul de bilirubină determină riscul crescut de icter nuclear. Sângele trebuie să fie de grup O și să nu conțină anticorpi. Transfuziile simple sunt utile în caz de anemie.

Concluzii

Supravegherea clinică, biologică și ecografică a sarcinilor cu izoimunizare materno-fetală permite depistarea semnelor de agravare, precum și practicarea prelevărilor de lichid amniotic și de sânge fetal.

Dacă anemia fetală apare prea devreme pentru a avea în vedere nașterea, atunci sunt indicate terapiile transfuzionale in utero. Acestea au îmbunătățit prognosticul sarcinilor cu izoimunizare pentru că se pot realiza precoce și pot fi suficiente de spațiate în timp.

Scopul acestei conduite complexe este de a iniția nașterea atunci când maturitatea fetală este atinsă.

Sarcinile cu izoimunizare necesită o echipă experimentată alcătuită din obstetrician, ecografist specializat în această patologie, hemobiolog, transfuzionist, neo-natolog, precum și o colaborare strânsă între aceștia, adaptată la particularitățile fiecărui caz. ■

Bibliografie

1. Bowman JM: RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1998; 339:1775.
2. Diamond LE, Balkfan KD, Batty JM: Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr* 1932; 1:269.
3. Levine P, Stetson R: An unusual case of intragroup agglutination. *JAMA* 1939; 113:126.
4. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, et al: Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981; 1:625.
5. Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y, et al: Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. *N Engl J Med* 1993; 329:607.
6. Mari G for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity of Anemic Fetuses: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342:9.
7. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND: Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 2002; 42:1079.
8. Geifman-Holtzman O, Bernstein IM, Berry SM, et al: Fetal RhD genotyping in fetal cells flow sorted from maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:818.
9. van der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, et al: Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev* 2003; 17:31.
10. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final data for 2002. *National Vital Statistics Reports* 2002; 52:1.
11. Hilden JO, Gotvall T, Lindblom B: HLA phenotypes and severe Rh(D) immunization. *Tissue Antigens* 1995; 46:313.
12. Ulm B, Svolba G, Ulm MR, et al: Male fetuses are particularly affected by maternal alloimmunization to D antigen. *Transfusion* 1999; 39:169.
13. Nicolaidis KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS: Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1063.
14. Carritt B, Kemp TJ, Poulter M: Evolution of the human RH (rhesus) blood group genes: a 50 year old prediction (partially) fulfilled. *Hum Mol Genet* 1997; 6:843.
15. Avent ND: Antenatal therapy for haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadley A, Soothill P, ed. *Alloimmune Disorders in Pregnancy. Anaemia, Thrombocytopenia, and Neutropenia in the Fetus and Newborn*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002:121.
16. Singleton BK, Green CA, Avent ND, et al: The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000; 95:12.
17. Lee YL, Chiou HL, Hu SN, Wang L: Analysis of RHD genes in Taiwanese RhD-negative donors by the multiplex PCR method. *J Clin Lab Anal* 2003; 17:80.
18. Dunn LJ: Prevention of isoimmunization in pregnancy developed by Freda and Gorman. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:51.
19. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W: Prevention of Rh-hemolytic disease with Rh-immune globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:456.
20. Mittendorf R, Williams MA: Rho(D) immunoglobulin (RhoGAM): how it came into being. *Obstet Gynecol* 1991; 77:301.
21. Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, et al: Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1961; 5238:1486.
22. Bichler J, Spycher MO, Amstutz HP, et al: Pharmacokinetics and safety of recombinant anti-RhD in healthy RhD-negative male volunteers. *Transfus Med* 2004; 14:165.
23. In: Brecher ME, ed. *Technical Manual of the American Association of Blood Banks*, ed 14. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2002:825.
24. Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR: Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:154.
25. Novaretti MC, Jens E, Pagliarini T, et al: Comparison of conventional tube test with diamed gel microcolumn assay for anti-D titration. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:311.
26. Moise KJ: Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:600.
27. Chiu RW, Murphy MF, Fidler C, et al: Determination of RhD zygosity: comparison of a double amplification refractory mutation system approach and a multiplex real-time quantitative PCR approach. *Clin Chem* 2001; 47:667.
28. Daniels G, Finning K, Martin P, Soothill P: Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2004; 87:225.
29. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, et al: Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339:1734.
30. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, et al: Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8:23.
31. Management of Isoimmunization in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin 1986; 90.
32. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, et al: Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:546.
33. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakker RS, et al: The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:668.
34. Roberts AB, Mitchell JM, Lake Y, Pattison NS: Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1251.
35. Opekes D, Seward G, Vandenbussche F, et al: Minimally invasive management of Rh alloimmunization: can amniotic fluid delta OD450 be replaced by Doppler studies? A prospective study multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:53.
36. Abel DE, Grambow SC, Brancaccio LR, Hertzberg BS: Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:986.
37. Trevett T, Dorman K, Lamou G, Moise KJ: Does antenatal maternal administration of phenobarbital prevent exchange transfusion in neonates with alloimmune hemolytic disease? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:478.
38. van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al: Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:171.
39. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche F, et al: Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:91.
40. Moise KJ, Whitecar PW: Antenatal therapy for alloimmune haemolytic anemia. In: Hadley A, Soothill P, ed. *Alloimmune Disorders in Pregnancy. Anaemia, Thrombocytopenia and Neutropenia in the Fetus and Newborn*. 1. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002:173.
41. Hall AM, Cairns LS, Altmann DM, et al: Immune responses and tolerance to the RhD blood group protein in HLA-transgenic mice. *Blood* 2005; 105:2175.
42. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al: Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004; 103:24.
43. Spong CY, Porter AE, Queenan JT: Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:481.
44. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR: Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1239.
45. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW: Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005; 105:24.
46. Daniels G: Blood group antibodies in hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadley A, Soothill P, ed. *Alloimmune Disorders in Pregnancy. Anaemia, Thrombocytopenia, and Neutropenia in the Fetus and Newborn*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002:21.
47. Spence WC, Maddalena A, Demers DB, Bick DP: Prenatal determination of genotypes Kell and Cellano in at-risk pregnancies. *J Reprod Med* 1997; 42:353.
48. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al: Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992; 79:239.
49. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkink E, et al: Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:341.
50. Crowther C, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus Alloimmunisation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD 000021.
51. MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC: Routine Antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 years study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 492-497.
52. American College Of Obstetrics And Gynaecology practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Clinical management. Guidelines for obstetricians and gynaecologists. *Int J G-O* 1999; 66:63-70.
53. Mannessier L, Alie-Daram S, Roubinet F: La prevention de la maladie hemolytique du fœtus et du nouveau-né: il faut agir!! *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 441-444.
54. Permet-Mathieu F, Gaillard G: Immunisations sanguines foeto-maternelles. *Rev Prat* 1996; 46: 629-636.
55. Poissonnier MH, Brossard Y et al. Incompatibilité foeto-maternelle erythrocytaire. Mises a jour en Gynecologie Obstetrique. *Vigot CNGOF*, Paris, 2001: 119-151.
56. Rossier JB, Blakemore KJ, Kieckler T. The use of polymerase chain reaction to determine fetal Rh D Status. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1047-1051.
57. Wirthner D, Hohfeld P, Tissot JD. Maladie hemolytique perinatale. 1er partie: Physiopathologie; 2e partie: Prevention et prise en charge. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 1998; 27: 135-143 et 1998; 27: 265-276. Rouillac-Le Sciellour.
60. C, Puillandre P, Gillot R, et al: Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8:23.
61. Brossard Y. Cytopenies immunes neonatales. *Rev Prat* 2001; 51:1571-1576.
62. Immunoglobuline humaine anti-D. *Prescrire* 2000; 20: 650-682.