

Curs 14: Incompatibilitatea de grup sangvin ABO/Rh in sarcina

Sunt stari patologice in care femeia gravida este sensibilizata si produce izoanticorpi fata de antigenele sangvine fetale. Izoanticorpii sunt Ac ce pot reactiona cu hematiile aceleiasi specii dar nu cu hematiile producatorului lor. Cele mai frecvente izoimunizări materno-fetale apar față de antigenele hematice fetale aparținând sistemului ABO și Rh.

In Romania, 15% din femei sunt Rh negative, 10% din cupluri sunt incompatibile in sistem Rh . La 0.5% din totalul nasterilor exista posibilitatea de aparitie a bolii hemolitice a noului nascut, iar decesele fetale prin boala hemolitica reprezinta aproximativ 4% din total decese neonatale.

grupa de sange	Aglutinogene	Aglutinine
0	–	anti-A si anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	AB	–

Mecanism Patogenic

Sistemul antigenic Rh este constituit din 6 gene alele (Cc,Dd,Ee), situate pe cromozomul 1. Ceamai importanta este gena D, pentru antigenul eritrocitar D care confera caracterul de Rh pozitiv. Denumirea de sistem Rh provine de la o specie de maimuta *Maccacus Rhesus*. La rasa alba 85% din persoane sunt Rh pozitive, la negrii americani –95% iar la negrii africani -100%.

Izoimunizarea in sistemul Rh se manifesta prin aparitia de anticorpi față de antigenul D al sistemului Rh (97% din totalul cazurilor), dacă gravida Rh negativ are partener conceptual Rh pozitiv (cuplu cu incompatibilitate în sistem Rh), iar fatul are Rh-ul tatalui. Ca răspuns la stimulul antigenic, gravida produce anticorpi specifici anti-D de tip IgM și IgG.

Hematiile fetale conținând antigene aparținând sistemului Rh, pot ajunge în circulația maternă a pacientei Rh negativ declansand un răspuns imun generator de anticorpi specifici anti-D. La o nouă expunere la antigen, anticorpii anti-D (Rh) materni traveresează placenta și se fixează pe suprafața eritrocitelor fetale, distrugându-le printr-o reacție imună citotoxică (de tip II Gell-Coombs), în prezența complementului seric. Astfel apare anemia hemolitică fetală, care, în forma sa gravă conduce la insuficiență cardiacă, insuficiența hepatocelulară fetală și la insuficiență placentară, cu tabloul clinic de anasarca feto-placentară.

Ca si forme clinice putem avea: anasarca feto—placentara, icterul nuclear neonatal si anemia hemolitica fetala severa.

Anasarca feto-placentara este datorata anemiei fetale severe si se caracterizeaza prin ascita fetala, hepatomegalie fetala, edem cutanat fetal, hidramnios și hipertrofiie placentara. Nou-nascutul este somnolent, adinamic, se alimenteaza cu dificultate, pierzand mult în greutate. Anemia fetala declanseaza reactii compensatorii: reticulocitoza, eritroblastoza, reactivarea hematopoiezei extramedulare din ficat, splina, plamani, cresterea vitezei de circulatie a sangelui. In stadii avansate, anemia conduce la insuficienta pluriviscerala (insuficienta cardiaca anoxica, insuficienta hepatica cu hipoalbuminemie si afectarea factorilor de coagulare, alterari vasculo-capilare, insuficienta renala), sindrom edematos ascitic al fatului si placentei cu polihidramnios. Fatul prezinta: edeme monstruoase la nivelul fetei, trunchiului, membrilor, abdomen voluminos prin hepatosplenomegalie si ascita, tegumente palide cu multiple petesii si echimoze, polihidramnios. Daca se naste viu prezinta semne de detresa respiratorie, semne de insuficienta cardiaca si renala cu oligoanurie si retentie azotata. La examenul paraclinic se constata : $Hb < 8g/dl$, trombocitopenie, scaderea factorilor de coagulare, hipoglicemie, acidoza metabolica, testul Coombs direct pozitiv.

Examenul ecografic releva semne sugestive pentru :**hipertrofie si edem placentar, modificarea raportului intre DBP si CA, vizualizarea ascitei si a hepatosplenomegaliei.**

Semne ecografice

1. **Edem al scalpului**
2. **Miscari lente fetale**
3. **Hidrotorax**
4. **Hemopericard**
5. **Tahi sau bradicardie.**

In *anemia hemolitica fetala severa* nou nascut nu prezinta icter sau acesta are o intensitate mica si este de scurta durata – cateva zile. Anemia poate avea diverse grade, numarul hematiilor scade la 1,5-2 mil/mmc (hemoglobina < 30 g/l). Ea asociază: trombopenie fetală, creșterea transaminazelor serice fetale, eritoblastoză periferică fetală, diminuarea pO₂ în vena ombilicală.

Icterul nuclear neonatal apare prin acumularea bilirubinei indirecte în substanța nervoasă a nou născutului (mai ales în nucleii de la baza encefalului). Elapare precoce, din primele ore de viata, uneori dupa sectionarea cordonului ombilical. Apare initial la nivelul fetei, apoi coboara rapid spre torace, restul trunchiului si membre. El este insotit de paloare cutaneo-mucoasa, hepatosplenomegalie, eventual edeme. Urinile sunt reduse cantitativ, intens colorate, scaunul este de culoare normala. Ritmul de crestere al bilirubinemiei este >0,5mg/100ml pe ora. Evolutia naturala este catre icter nuclear (Z3-Z4). Pragul bilirubinemiei totale pentru icterul nuclear depinde de varsta sarcinii:

18-20 mg/dl la noul nascut la termen

10-15 mg/dl la greutate de 1500-1000g

10 mg/dl la greutate < 1000g.

El se manifestă clinic printr-un sindrom neurologic de tip extrapiramidal cu: miscari stereo-ataxice, tulburari de deglutitie, respiratie si termoreglare, spasticitate generalizată până la opistotonus, modificări de reflexe, țipăt caracteristic, globi ocular "în apus de soare", convulsii, dispnee, până la paralizie respiratorie de cauză centrală cu deces. Evoluția durează aproximativ 6 zile în cazurile cu sfârșit letal iar supraviețuitorii rămân cu sechele neurologice foarte grave.

In aproape 80% din cazuri survine exitusul, supraviețuitorii prezinta sechele de mare gravitate

- motorii:hipertonie extrapiramidala,atetoza;
- psihice:retard de diferite grade pana la idiotie;
- senzoriale : surditate

Circumstante care favorizeaza trecerea hematiilor fetale in circulatia materna

- **Trim I :** *Biopsie de trofoblast, amniocenteza,avort spontan, avort la cerere, boală trofoblastică gestațională, sarcină extrauterină, amniocenteză, cordocenteza, biopsia de vilozități coriale, embrioreducție/TOP, alte proceduri intrauterine pe parcursul primului trimestru de sarcina*
- **Trim II:** *Amiocenteza, cordocenteza, avort, interventie chirurgicala in pelvis, deces intrauterin al fătului, traumatism abdominal*
- **Trim III:** *Placenta praevia, accreta, moarte fetala intrauterina, amniocenteza, cordocenteza, versiune externa, deces intrauterin al fătului, traumatism abdominal*

Ca si frecventa de aparitie dupa nastere se produc cca 10% din cazurile de izoimunizare, inainte de nastere sub 1% din cazuri.

FIZIOLOGIE

Stimulul Antigenic → este procesat la nivelul fagocitelor și în circulația sistemică → limfocite și plasmocite → eliberează Ac

Antigenul de tip Rh → macrofag → Ag transmis



stimul primar *stimul secundar*



LB *LB cu memorie*



Ig M *Ig G*

Raspunsul imun

Raspunsul imun primar- intervalul la care apar anticorpii este neprecizat (mai multe săptămâni). Ac sunt de tip IgM ce nu pot traversa placentă.

Raspunsul imun secundar- se produce la distanță, un nou contact antigenic ducând la sintetizarea unei cantități mari de Ac de tip IgG ce pot traversa placentă, producând afectarea hematiilor fetale, tabloul clinic variind de la alterare minimă până la distrugere masivă.

*Volumul pasajului de sange fetal este cu atât mai mare cu cât se naște mai laborioasă și presupune proceduri și manevre chirurgicale: după perfuzie ocitocică, operație cezariană, extracție manuală de placentă etc. Producerea microtransfuziei are loc după : cca 35% după nașteri spontane, cca 55 % după nașterile la care a fost indicată perfuzia ocitocică sau au fost practicate manevre obstetricale și la cca 70% din nașterile urmate de extracție manuală de placentă sau din nașterile prin operație cezariană. Cantitatea minimă de sange fetal care declanșează formarea de Ac este de circa **0,25 ml**. Procesul imun debutează după aproximativ 72 ore de la naștere sau avort- perioada în care hematiile Rh+ circula liber în sângele matern.*

Reacția imunitară este determinată de următorii factori:

- Capacitatea femeii Rh- de a raspunde stimulului antigenic
- Variabilitatea eficacitatii stimulului antigenic, dependent de genotipul Rh
- Cantitatea de hematii incompatibile care patrund in circulatia materna(volum minim critic 0,25ml)

Urmarirea sarcinii cu incompatibilitate

În sistem Rh

Se va face folosind metode de laborator : determinarea titrului de anticorpi anti-D, metode neinvazive : ecografia obstetricală ,ecografia Doppler, cardiotocografiadar si metode invazive :amniocenteza si cordocenteza.

Ecografia obstetricală este recomandată si pentru evidențierea semnelor de anasarcă fetoplacentară.

Se definesc *trei stadii ecografice*:

Stadiul 1 - ecografia nu relevă nici un semn de decompensare fetală

Stadiul 2—de *anasarcă incipientă* - fătul prezintă :

edem cutanat

hepatomegalie

exudat pericardic

anse intestinale bine vizualizabile

lamă subțire de ascită

diminuarea vitalității fetale

+/- hidramnios

+/-creșterea grosimii placentare

Stadiul 3 - anasarca fetoplacentară confirmată.

Cardiotocografia

Este necesar sa se faca 2-3 inregistrari cardiotocografice pe zi. Un ritm plat, pe un traseu sinusoidal este un semn de anemie cu suferinta fetala grava.

Analize de laborator

Gravidele neimunizate se urmaresc prin determinari de Ac la luarea in evidenta si in saptamanile 20, 28, 36 si la nastere. Gravidele imunizate vor fi urmarite lunar prin determinarea titrului Ac, iar din sapt 22-24 se urmareste si starea fatului prin ecografie/amniocenteza. In cazul unui titru de Ac pana la 1/16 – se va adopta o atitudine de evaluarea a afectarii fetale, urmarire atenta si expectativa. Nu exista decat o corelatie aproximativa intre nivelul anticorpilor si gradul de suferinta fetala. Daca Ac exista in primele 12 saptamani izoimunizarea este preexistenta, daca apar in saptamanile 26-28 izoimunizarea s-a produs in timpul sarcinii respective.

Amniocenteza

Este o indicata in sarcina cu izoimunizare Rh.Prima amniocenteza se face in functie de: antecedentele obstetricale, nivelul Ac, varsta gestationala.In general prima amniocenteza se efectueaza la 24 de saptamani si trebuie sa fie efectuata sub control ecografic. Din lichidul amniotic se evidentiaza produsii de degradare a pigmentilor Hb(bilirubina), raportul lecitina/sfingomielina-pentru aprecierea maturitatii pulmonare,nivelul proteinelor,titrul Ac, transaminazele, colinesterazele.Supravegherea nivelului amniotic al bilirubinei utilizeaza diagrama Liley in evaluarea anemiei fetale.

Indicatiile amniocentezei sunt - Ac 1/64 sau valori mai mari in izoimunizarile aparute in sarcina respectiva, Ac 1/32 sau valori mai mari in izoimunizarea preexistenta, evolutie patologica a sarcinii (hidramnios, preeclampsie,eclampsie s.a.m.d.).

Cordocenteza releva date despreHb, Ht fetal, gradul de anemie fetala si ar trebui sa fie efectuata doar in cazurile in care devine un gest terapeutic.

Managementul sarcinii cu incompatibilitate și izoimunizare în sistem Rh

La prima consultație prenatală, medicul obstetrician și cel de medicină de familie, trebuie să noteze Rh-ul părinților și să stabilească dacă există incompatibilitate în sistem Rh între aceștia. În acest caz este necesar să indice determinarea titrului anticorpilor anti-D. Repetarea determinării titrului anticorpilor anti-D, va fi efectuată în funcție de valoarea primei determinări și a dinamicii titrului de anticorpi anti-D.

Dacă titrul anticorpilor anti-D este $<1/32$ la prima determinare, repetarea în dinamică a determinării titrului acestora se efectuează:

-la 20 săptămâni de amenoree

apoi, dacă titrul anticorpilor rămâne constant

-din 4 în 4 săptămâni, până la naștere

Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne $< 1/32$ (15 UI/ml), sarcina trebuie monitorizată: până la 32 săptămâni de amenoree, doar prin determinarea titrului de anticorpi anti-D de la ≥ 32 săptămâni de amenoree, starea intrauterină a fătului trebuie monitorizată prin:

-determinarea titrului de anticorpi anti-D +

-profil biofizic +

-test nonstress.

Dacă titrul anticorpilor anti-D este $>1/32$ la prima determinare, se recomandă repetarea în dinamică a determinării titrului acestuia, se efectuează la un interval de 4 săptămâni, până la 28 săptămâni de amenoree, dacă el rămâne constant sau crește mai puțin de 4 ori față de titrul inițial **aceasta** situație sugerează posibilitatea unui făt Rh negativ. În funcție de dinamica titrului anticorpilor anti-D determinarea acestuia poate fi efectuată mai frecvent. La 28 de săptămâni de amenoree se efectuează evaluarea stării

fetale. După 28 de săptămâni de amenoree, reevaluarea stării fetale este individualizată în funcție de evoluția stării fetale și a titrului de anticorpi anti-D.

Reevaluarea stării fetale prin ecografie Doppler la câte 7 zile, până la termen, este indicată dacă: titrul anticorpilor anti-D crește mai puțin de 4 ori față de titrul inițial și ecografia standard, scorul biofizic și raportul cerebro-placentar **nu** indică o suferință fetală.

Dacă titrul anticorpilor anti-D crește > 4 ori față de titrul inițial, trebuie evaluată de urgență starea fătului prin ecografie Doppler. Dacă raportul fluxurilor cerebro – placentare tind să se egalizeze, reevaluarea stării fetale prin ecografie Doppler se va efectua la 7 zile sau mai frecvent, până la cel puțin 37 săptămâni de amenoree. Finalizarea sarcinii trebuie efectuată la mai puțin de 37 săptămâni de amenoree dacă raportul fluxurilor cerebro – placentare este inversat. Sub 34 săptămâni de amenoree, este indicată corticoterapia pentru maturarea pulmonară fetală înainte de naștere. Aceasta se va face cu betametazonă: două doze i. m. de 12 mg la interval de 24 ore, sau dexametazonă: doza unică de 24 mg i.m. Dacă nu există semne de suferință fetală acută, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii după minim 24 ore de la ultima doză de corticoterapie. Interventia trebuie făcută în cel mai scurt timp dacă apare o scădere bruscă a titrului anticorpilor anti-D (în cele mai multe cazuri este datorată transferului masiv de anticorpi în circulația fetală și fixarea lor pe eritrocitele fetale).

Modalitatea de naștere va fi aleasă în funcție de indicațiile obstetricale și de vârsta gestațională.

Doze de imunoglobulina anti-Rh recomandate în situații speciale

Indicație	Doza de imunoglobulina(μg)
Avort spontan sau indus, în trimestrul de sarcină	50
Sarcină ectopică	
<12 săptămâni de gestație	50
>12 săptămâni de gestație	300

Biopsie de vilozitati coriale in trimestrul I de sarcina	50
Amniocenteza sau biopsie de vilozitati coriale in trimII de sarcina	300
Hemoragie feto-materna	10 µg/ml sange total fetal estimat

Obiectivele exsangvinotransfuziei:

- Scaderea rapida a Ac materni din circulatia fetala
- Corectarea anemiei
- Inlocuirea hematiilor fetale afectate, cu hematii Rh negative
- Scaderea hemolizei
- Scaderea rapida a cantitatii de bilirubina

Indicatiile exsangvinotransfuziei:

A.Imediat dupa nastere:

- Anasarca fetoplacentara
- Diagnostic antenatal de afectare fetala
- Splenomegalie,icter, test Coombs direct pozitiv
- Bilirubina in apropiere de 18-20 mg%
- Anemie severa

B.Tardiv dupa nastere:

- Icter intens prelungit-in functie de valoarea bilirubinei care se determina de 2-3 ori pe zi.

Incompatibilitate ABO

Incompatibilitatea de grup ABO reprezinta o cauza comuna a bolii hemolitice a nou nascutului, aparand la aproximativ 20 % si manifestandu-se la aproximativ 5 % din nou nascuti. Se manifesta de obicei la primul nascut, datorita faptului ca gravidele prezinta aglutinine anti-A si anti-B dinainte de sarcina actuala prin expunerea la bacterii cu antigene similare. Majoritatea anticorpilor sunt de tip IgM, care nu trec prin placenta pentru a intra in contact cu eritrocitele fetale. De asemenea eritrocitele fetale au mai putine situsuri antigenice de tip A si B avand un potential imunogenic redus. Incompatibilitatea de tip ABO are un impact mult mai redus decat cea de tip anti D, rareori ducand la o anemie hemolitica cu rasunet clinic, monitorizarea hemolizei si nasterea prematura nefiind justificata.

Sarcinile ulterioare pot fi afectate, dar, spre deosebire de izoimunizarea anti D, ea nu devine mai severa. Studiile au aratat o recurenta de circa 85 %, din acestea circa 60 % impun tratament (de cele mai multe ori fototerapie).

Datorita faptului ca nu necesita interventii obstetricale (extractie prin operatie cezariana la fetii prematuri), aceasta patologie este considerata a priori in special neonatologia. Tratamentul este de obicei fototerapia, si, in cazurile cu modificari hematologice mai importante transfuzia de sange O negativ.

