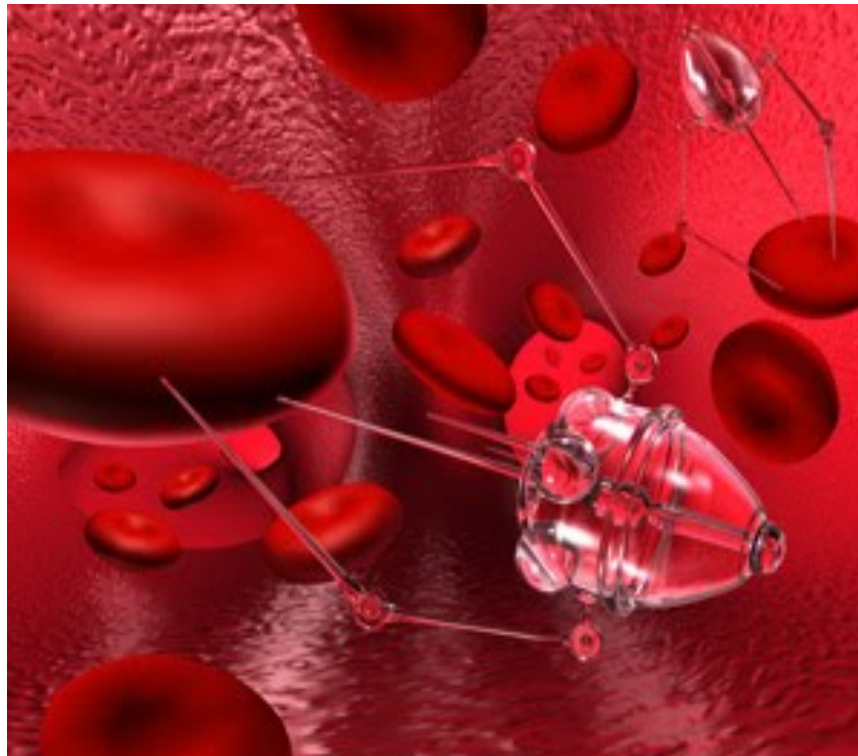


# INCOMPATIBILITĂȚI SANGUINE MATERNO-FETALE

## Izoimunizarea Rh

## Izoimunizarea ABO



# CE ESTE IMUNIZAREA?

- Imunizarea reprezintă o stare de apărare specifică a organismului față de un factor străin, ca urmare a apariției anticorpilor specifici.
- Izoimunizările feto-materne sunt stări patologice în care femeia gravidă este sensibilizată și produce izoanticorpi față de antigene sanguine fetale. Cele mai frecvente izoimunizări feto-materne apar față de antigenele sistemului Rh.

# FRECVENȚĂ

- Datele din literatură atestă o frecvență a bolii hemolitice a nou-născutului de 5% (incluzând și incompatibilitatea în sistemul ABO).
- Decesele fetale prin boală hemolitică Rh reprezintă în jur de 4% din totalul mortalității perinatale.

# Sensibilizarea la antigenul Rh în timpul sarcinii

- Sistemul Rh este definit de prezența sau absența **antigenului D**, o proteină ce se găsește la suprafața unei hematii.
- Antigenul de tip D este principalul responsabil de comportamentul antigenic și cel mai frecvent incriminat în izoimunizări.

## **Sensibilizarea la antigenul Rh în timpul sarcinii**

- Factorul Rh este responsabil de compatibilitatea dintre tipurile de sânge. În 1940, savanții Landsteiner și Wiener au descoperit (în urma unor serioase studii făcute pe maimuța *Maccacus rhesus*, de unde provine și numele de Rh), că sângele Rh- fabrică anumite substanțe numite aglutinine, care atacă globulele roșii ale sângelui Rh+. Deci sangele Rh+ nu este compatibil cu sangele Rh-, deoarece se produce o reacție de aglutinare, care poate provoca accidente.

# Condițiile de apariție a incompatibilității în sistemul Rh:

- Sensibilizarea Rh în timpul sarcinii, apare atunci când o gravidă cu sânge Rh-negativ este expusă la sânge Rh-pozitiv care provine de la făt.
- Izoimunizarea apare numai în contextul unei incompatibilități de Rh.
- Rh-ul este transmis pe linie paternă, în mod autozomal dominant.
- Singura situație care ridică probleme este cea în care mama are Rh negativ, tatăl Rh pozitiv și fătul Rh pozitiv.

# Condițiile de apariție a incompatibilității în sistemul Rh:

- Nu apare incompatibilitatea în sistemul Rh în următoarele situații :

| Mama   | Tata   |
|--------|--------|
| Rh (-) | Rh (-) |
| Rh (+) | Rh (+) |
| Rh (+) | Rh (-) |

# Factori de risc pentru izoimunizările în sistemul Rh:

- **Gravida Rh negativă cu soț Rh pozitiv** (mai ales dacă acesta este homozigot, ceea ce face, datorită transmisiei de tip dominant a genei D, ca fătul să fie cu certitudine Rh pozitiv).
- **Compatibilitatea în sistemul ABO a gravidei cu fătul** (în cazul incompatibilității ABO între mamă și făt, hematiile Rh pozitive ale acestuia sunt distruse de aglutininele de grup și situsurile antigene Rh sunt mascate pentru sistemul imunitar matern).
- **Gravida cu antecedente obstetricale încărcate** – avorturi, sarcină ectopică, nașteri, rezolvate mai ales prin operație cezariană sau cu extracție manuală de placentă.
- **Antecedente de izoimunizare anti Rh** (transfuzii, hemoterapie, grefe)



# Factori de risc pentru izoimunizările în sistemul Rh:

Un caz special de izoimunizare Rh îl reprezintă **femeile Rh negative provenite din mame Rh pozitive**, care pot fi izoimunizate în absența oricărui antecedent obstetrical sau transfuzional.

Se presupune că izoimunizarea apare prin transfer de hematii materne Rh pozitive în circulația fătului Rh negativ.

În condițiile unei sarcini cu făt Rh pozitiv, apar reacții amnestice cu însemnate creșteri de titru – teoria “bunicii buclucașe”

# Factori de risc pentru izoimunizările în sistemul Rh:

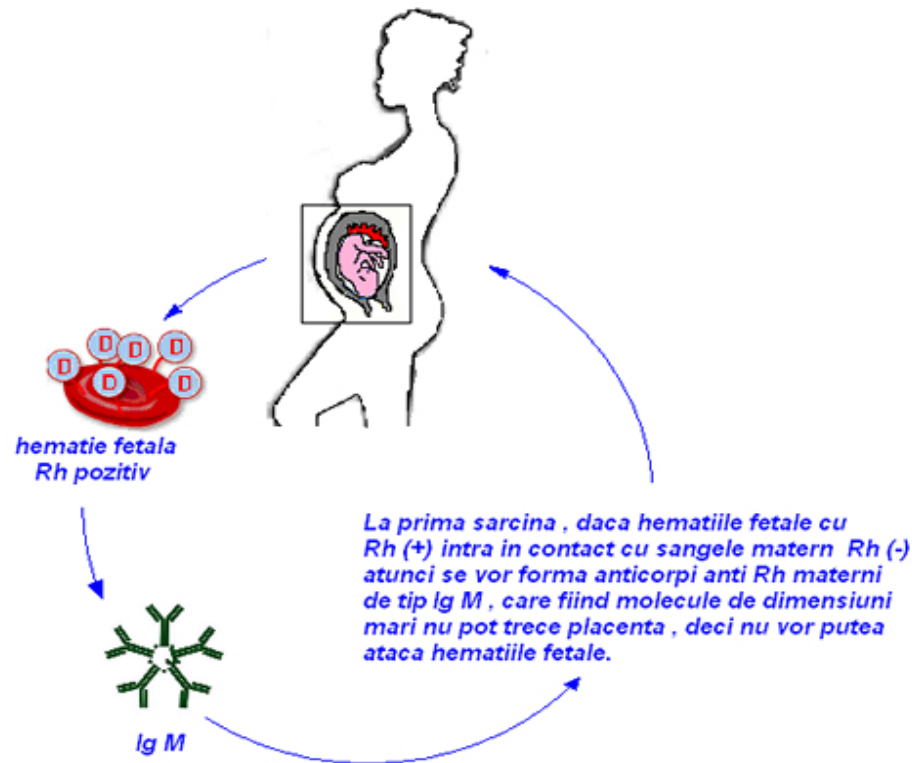
- De reținut este faptul că pentru izoimunizarea Rh **factorii de risc major** sunt homozigoția partenerului masculin Rh pozitiv, antecedente materne obstetricale încărcate.
- Este, de asemenea, important de reținut faptul că izoimunizarea Rh odată instalată nu poate fi influențată în sensul diminuării titrului de anticorpi, ea având o evoluție ireversibilă.

# Fiziopatologie. Circumstanțe patologice

- dezlipire de placentă,
- curetaje uterine,
- sarcina extrauterină,
- placenta acreta,
- proceduri invazive precum amniocenteza, biopsia de vilozități coriale,
- anomalii de inserție a placentei ([placenta previa](#)) care pot cauza sângerari placentare
- avorturile spontane sau provocate după 8 săptămâni de sarcină (la această vârstă producția de eritrocite fetale este deja începută)
- [mola hidatiformă](#) după săptămâna 8 de sarcină

# Fiziopatologie. Etapele izoimunizării Rh.

- Anticorpii anti Rh de tip IgM se formează la primul contact cu antigenul D și au o greutate moleculară mare, deci nu vor trece de bariera placentară, astfel încât nu pot afecta fătul. Aceasta este însă ocazia în care organismul matern devine sensibilizat la antigenele Rh.

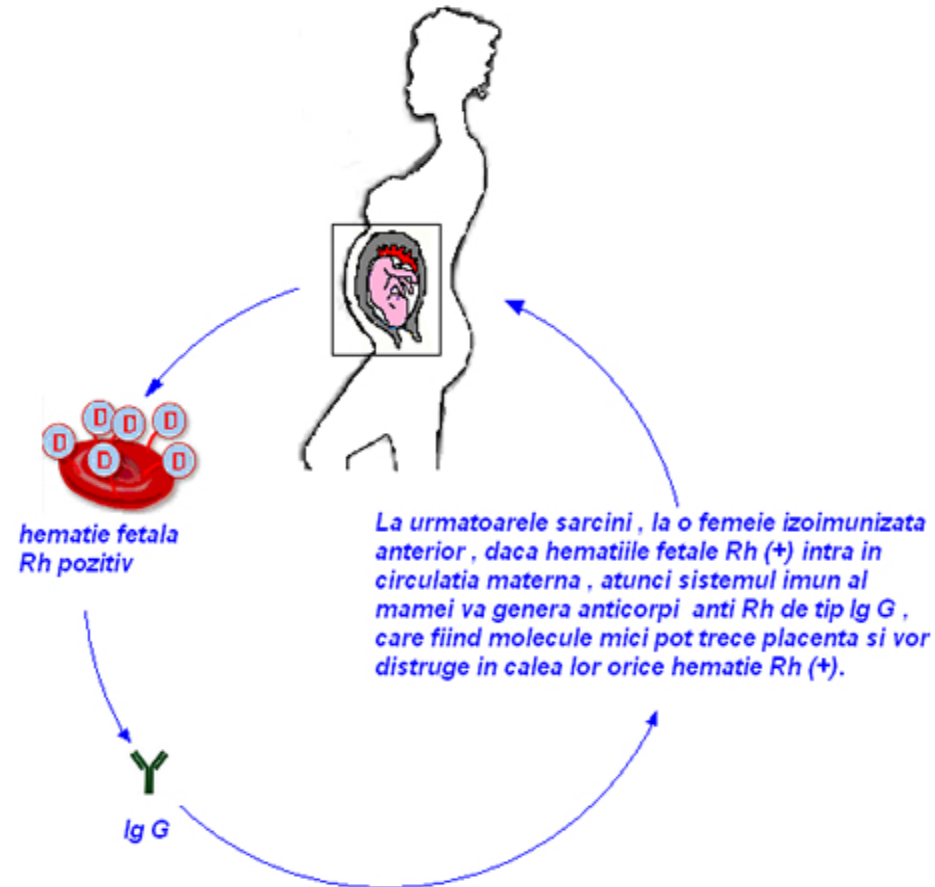


# Fiziopatologie. Etapele izoimunizării Rh

- Există o singură posibilă excepție de la această regulă. Aceasta apare atunci când mama are grup O iar sângele fetal poartă oricare altul din restul de antigene de grup ABO (deci A, B sau AB), astfel încât hematiile fetale sunt distruse imediat de către anticorpii materni anti-ABO (care sunt deja prezenți în circulație, fiind anticorpi „prefabricați”) înainte ca organismul matern să poată să "ordone" fabricarea de anticorpi anti-Rh, astfel încât aceștia nu se mai formează.

# Fiziopatologie. Etapele izoimunizării Rh

- **La o a doua sarcină** organismul mamei, care deja a fost anterior sensibilizat la sânge Rh-pozitiv, dezvoltă un răspuns imun foarte rapid (numit „amnestic” deoarece sistemul imunitar “ține minte” că a mai fost vizitat de intrușii respectivi).
- În acest caz, la câteva ore (72 ore) de la expunere, se formează anticorpi de tip IgG, care au molecula mică și pot traversa placentă.



# Fiziopatologie. Etapele izoimunizării Rh

- Anticorpii materni de tip IgG pătrund în circulația fetală și distrug orice hematie fetală Rh-pozitivă întâlnită. Amploarea distrugerii hematiilor fetale este proporțională cu concentrația de anticorpi fabricați de către mamă, care la rândul ei depinde de cantitatea de sânge fetal transfuzat la mamă. În funcție de aceasta, afectarea hematiilor fetale poate varia de la alterare minimă până la distrugere masivă.
- Odată inițiat procesul sintezei de anticorpi, evoluția lui este ireversibilă. Fiecare sarcină ulterioară cu un făt Rh-pozitiv, produce tot mai multe probleme serioase pentru acesta. Boala fetală care rezultă se numește boală Rh, boală hemolitică a nou-născutului sau eritroblastoză fetală și poate fi ușoară sau severă.

# Simptome

- Conflictul antigen-anticorp în organismul fetal determină apariția stării patologice:
- **La produsul de concepție:**
  - - Boala hemolitică a nou-născutului
  - - Icterul grav familial
  - - Anasarca fetoplacentară
  - - Moartea intrauterină a fătului
  - - Avortul spontan
- **Mai rar la gravidă:**
  - Unele stări preeclamplice
  - Hemoragii genitale
  - Stări icterice



# Ce se întâmplă cu fătul ?

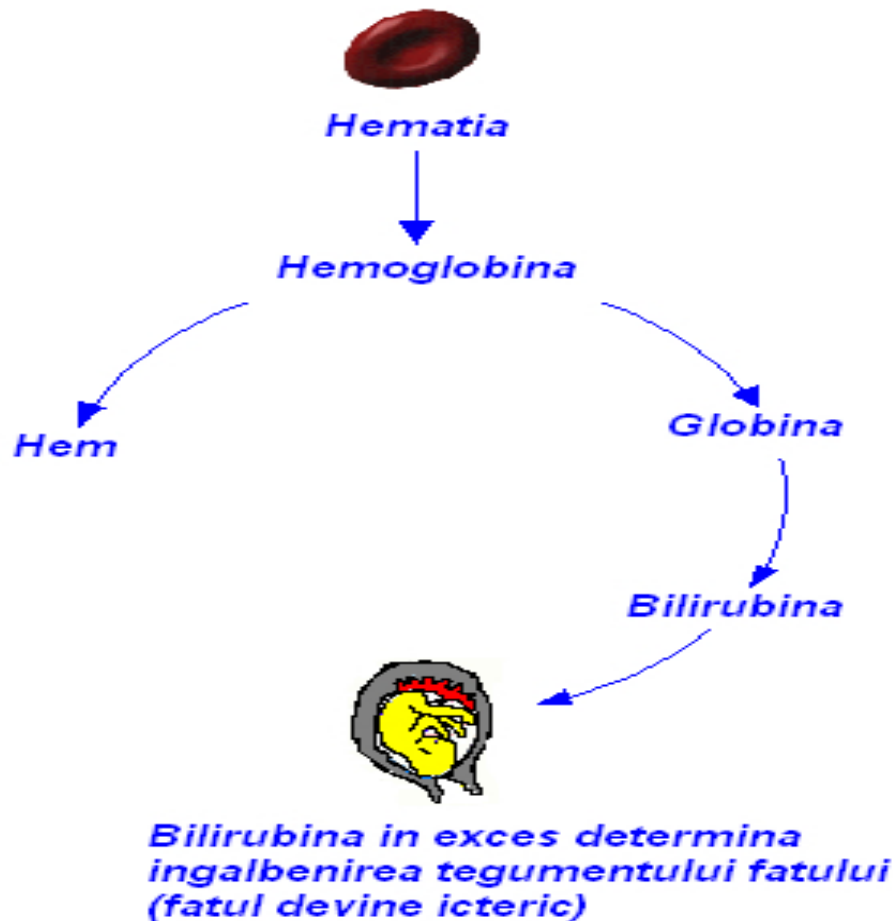
- **Simptomele** apar spre sfârșitul sarcinii. Anticorpii de tip Ig G materni trec prin placentă și se leagă de hematiile fetale pe care le distrug, ceea ce determină anemia fetală gravă.
- În momentul când hematiile fetale încep să fie distruse de către anticorpii materni, transportul de oxigen la nivelul organelor fetale este diminuat, astfel încât fătul intră în hipoxie. Pentru a suplini pierderile de hematii, copilul începe să producă mai multe eritrocite prin hiperplazia măduvei osoase unde are loc sinteza hematiilor, fenomen ce duce în final la deformarea oaselor respective (stern, oasele craniului, coaste, etc.).

# Ce se întâmplă cu fătul ?

- Pe măsură ce tot mai multe hematii sunt distruse, resursele măduvei osoase sunt depășite astfel încât fătul este obligat să recruteze și alte organe hematoformatoare care să suplinească eritropoieza inefficientă. Acestea sunt splina, ficatul și rinichiul, creșterea în volum a acestora conducând la creșterea în volum a abdomenului fetal.
- Cum ficatul este și locul sintezei proteice, și cum acesta este acum "preocupat" cu sinteza de hematii, neglijând oarecum funcția lui proteino-formatoare, cantitatea de proteine din sânge începe să scadă dramatic, astfel încât acestea nu mai pot îndeplini efficient nici una dintre funcțiile lor, printre care și aceea de reținere a apei în interiorul vaselor de sânge (presiune coloidosmotică), rezultând extravazarea plasmei cu apariția edemelor și a ascitei fetale (apă în marile cavități: peritoneală, pleurală, pericardică).

# Ce se întâmplă cu fătul ?

- Distrugerea globulelor roșii din sângele copilului determină acumularea, în cantitate mare, a unui pigment numit bilirubină care poate produce icter cu leziuni cerebrale cu paralizie, orbire, surditate și tulburarea dezvoltării intelectuale.



# Clinica maladiei hemolitice

- **Sindromul anemic** caracterizat de
  - -Distrugerea precoce a hematiilor prin imunohemoliză
  - -Eritropoeză activă compensatorie => eritroblastoză, leucoblastoză
  - -Anemie de tip hipercrom
- **Sindromul icteric** cu patogenie:
  - -Hemolitică
  - -Hepatică (leziuni hepatice în urma hipoxiei și compresiunii prin focare de eritroblastoză)
  - -Mecanică (canalicule biliare obstruate prin trombi biliari)
- **Sindromul edematos** datorat:
  - -Dezechilibrului hidroelectrolitic prin leziuni hepatorenale
  - -Hipoproteinemiei consecutive leziunilor hepatice
  - -Creșterii permeabilității capilare prin hipoxie
  - -Insuficienței cardiace datorită hipoxiei anemice

# Clinica maladiiei hemolitice

- **Sindromul insuficienței cardio-circulatorii** prin:
  - -Leziuni ale miocardului, hipoxice sau citotoxice
  - -Suprasolicitarea cordului prin hipervolemie
- **Sindromul hemoragic** datorat:
  - -Hipoprotrombinemiei
  - -Fragilității capilare crescute
  - -Trombopeniei
- **Sindromul neurologic** prin:
  - -Leziuni neuro-vasculare
  - -Icter nuclear

# Există 3 forme de manifestare a bolii hemolitice :

- **Anasarca feto-placentară**, este cea mai gravă stare, în care fătul prezintă ascită, hepatomegalie, edem generalizat, hidramnios. Este o consecință a anemiei severe și se manifestă intrauterin. În lipsa nașterii aceasta duce la moartea fătului în utero.
- **Icterul grav al nou-născutului**, apare după naștere, este determinat de bilirubina în exces, produsă de distrugerea hematiilor.
- **Anemia hemolitică pură**, nou-născutul nu prezintă icter sau icterul este mic sau mediu și are o durată scurtă.

**Diagnostic**

# Titrarea anticorpilor imuni în sângele femeii

- Oricărei gravide la prima vizită prenatală i se determină obligatoriu grupul sanguin și Rh, obținându-se de asemenea, și grupul sanguin și Rh ale soțului. În urma acestui screening se selectează gravidele de grup 0 sau Rh negative cu soț incompatibil ABO sau Rh pozitiv și se fac determinări de anticorpi, de grup sau Rh. Nu sunt necesare determinări de anticorpi dacă ambii parteneri sunt de grup 0 sau Rh negativ, fătul fiind cu certitudine Rh negativ.
- Testul Coombs indirect este considerat metoda cu sensibilitatea cea mai mare în determinarea titrului de anticorpi anti D.



# Titrarea anticorpilor imuni în sângele femeii

- În cazurile în care anticorpii anti Rh sunt absenți se repetă determinările în săptămâna a 28-a și a 36-a de gestație.
- Dacă anticorpii sunt prezenți în primele 12 săpt., izoimunizarea este preexistentă sarcinii. Dacă anticorpii apar după săpt. 26-28, izoimunizarea s-a produs în timpul sarcinii respective (rar).
- Titrurile de  $1/8$  sau chiar  $1/16$ , în funcție de laborator, înseamnă că mama este alloimunizată.
- Un titru de anticorpi de pâna la  $1/16$  permite o atitudine de expectativă, pericolul coafectarii fetale fiind unic.
- În cazurile cu izoimunizare Rh dacă titrul este  $1/8$  se repetă dozările de anticorpi la intervale de cel puțin 4 sapt.
- Izoimunizările Rh cu titrul  $1/64$  beneficiază de întrerupere legală de sarcină, consecințele fetale fiind deosebit de grave.

# Titrarea anticorpilor imuni în sângele femeii

- Dacă sarcina evoluează cu titruri care se mențin, se practică ecografia pentru aprecierea stării fătului și aminocenteza. O creștere rapidă într-un interval scurt de timp indică posibilitatea unei afectări fetale.
- În sarcina avansată, o scădere bruscă a titrului este un semn de alarmă și impune măsuri terapeutice imediate. Scaderea titrului anticorpilor se poate datora fie efectului imunosupresiv al sarcinii, fie transferului masiv de anticorpi în circulația fetală și fixării lor pe eritrocitele fetale.

# Ecografia

Următoarele modificări depistate ecografic, sunt semne de alarmă, ce impun o atentă urmărire a sarcinii:

- - grosimea placentei  $> 4$  cm
- - ILA  $> 18$
- - circumferința abdominală (apreciază indirect dimensiunea blocului hepatosplenic)
- - diametrul venei ombilicale  $> 8$  mm
- **Semne ecografice care preced anasarca:**
- **Stadiul I** = ecografia nu relevă nici un semn de decompensare, dar nu poate exclude anemia fetală
- **Stadiul II** = anasarca incipientă - fătul prezintă exudat pericardic, hepatomegalie, anse intestinale prea bine vizualizabile, o lamă subtire de ascită, un edem cutanat și o diminuare a vitalității; poate fi prezent hidramniosul și creșterea grosimii placentare
- **Stadiul III** = anasarca este confirmată: toate semnele descrise anterior se agravează

# **Ecografia Doppler** (studiul fluxului sanguin ombilical)

- În formele severe, indicele de rezistență placentar scade și debitul sanguin în vena ombilicală crește. Măsurarea velocitatii maxime pe **artera cerebrală medie** este cel mai sensibil parametru predictiv al anemiei fetale.
- **Recomandare.** Se recomandă ca intervalul dintre evaluările ecografice Doppler pentru depistarea anemiei fetale să fie între 7-14 zile, începând cu vârsta gestațională de 28 de săptămâni, în cazurile cu izoimunizare.

# Cardiotocografia

- Apariția unui traseu sinusoidal este un semn de anemie fetală cu insuficiență gravă.

# Amniocenteza

- În general, prima amniocenteză se efectuează la **18-24** săpt. de gestație, sub control ecografic, pentru a evita leziunile fetale sau placentare sau contaminarea cu sânge a lichidului amniotic. Puncția amniotică se realizează de preferință suprasimfizar, în regiunea gâtului fetal.
- Analiza lichidului amniotic are ca scop punerea în evidență a produșilor de degradare ai pigmentilor hemoglobinei, în special a bilirubinei, prin spectrofotometrie.

# Indicațiile amniocentezei

- Titrul de anticorpi de 1/64 sau mai mare în izoimunizările apărute în cursul sarcinii respective
- Titrul de anticorpi de 1/32 sau mai mare în izoimunizarea preexistentă
- Evoluția patologică a sarcinii (hidramnios, preeclampsie, eclampsie)
- Anamneza: morți fetale intrauterine, ictere neonatale grave, exsanguinotransfuzii sau anasarcă placentară

- **Cordocenteza** - Permite aflarea valorilor exacte ale Hb fetale, respectiv gradul de anemie fetală. Se efectuează doar în cazurile în care devine și un gest terapeutic.



## **Posibilități terapeutice în timpul sarcinii**

# Strategia în cazul unei alloimunizări Rh

- La gravidele ce au fost deja izoimunizate (prezintă anticorpii anti-D) - trebuie îndeplinite două deziderate: unul este aprecierea gradului anemiei fetale, iar cel de-al doilea este corectarea acesteia până se atinge maturitatea plămânilor fetali astfel încât nașterea să fie posibilă fără riscuri.
- Dacă titrurile anticorpilor sunt mici, este suficientă monitorizarea fetală prin ecografie și determinarea ecografică Doppler a fluxului sanguin fetal (se folosește artera cerebrală medie).
- Atunci când titrul de anticorpi prezintă o creștere în timpul sarcinii, starea de sănătate fetală trebuie intens monitorizată ecografic, cardiotocografic, amniocenteză, puncția cordonului ombilical.

# Strategia în cazul unei alloimunizări Rh

- **Strategii terapeutice:** În viața intrauterină, în cazurile cu afectare serioasă, există doar două opțiuni:
- declanșarea nașterii prematur, dacă fătul are peste 32-34 de săptămâni și terapie intensivă postpartum, sau,
- tratamente intrauterine (trasnfuzie intrauterină), dacă vârsta gestațională este sub 32-34 săptămâni.

# Tratament medical

- **Plasmafereza** -Cu scopul de a diminua concentrația de anticorpi din sângele matern sub 1 microgr./ml. Este indicată la femeile cu izoimunizare severă, cu titru mare de anticorpi, înainte de 20 SG.
- **Transfuzia fetală "in utero"**

Se încearcă începând cu săpt. 22 de sarcină, dar cu mai multe șanse din săpt. 25. Indicația este pusă pe baza rezultatelor studiului spectrofotometric al lichidului amniotic.

***Poate fi făcută pe 3 căi:***

  - Transfuzia intraperitoneală
  - Transfuzia vasculară
  - Exsanguinotransfuzia "in utero"

# Transfuzia intraperitoneală

- Constă în injectarea de sânge Rh negativ în cavitatea peritoneală a fătului. Sângele resorbit trece în circulația fetală și corectează anemia.
- Transfuziile intrauterine trebuie repetate la 14-18 zile interval până în săpt. 35 de sarcină, când fatul e apreciat a fi viabil în mediul exterior. Nr. de transfuzii necesare poate varia între 1 și 6. Singura indicație valabilă astăzi, rămâne imposibilitatea abordului vascular fetal.

- **Transfuzia vasculară**

Constă în injectarea de masă eritrocitară cu scopul corectării rapide a anemiei fetale. Se poate utiliza inserția fetală sau placentară a cordonului ombilical. Se efectuează o dată la 3 săptămâni. Principalul risc este o supraîncarcare fetală.

- **Exsanguinotransfuzia "in utero"**-Realizată după histerotomie și deschiderea oului cu utilizarea arterei femurale sau venei safene sau fără deschiderea oului cu utilizarea unui vas fetal pe fața corială a placentei. Se practică imediat la o bilirubinemie cordonală peste 70mg% caracteristică formelor grave.

# Nașterea la femeile cu izoimunizare și coafectare fetală

- Alegerea momentului nașterii este dată de gravitatea anemiei fetale. Declanșarea nașterii se va face doar când maturitatea pulmonară va permite. Dacă se impune nașterea prematură a unui făt mai mic de 34 de săptămâni, medicația cortizonică (betametazonă sau dexametazonă) se poate administra mamei, pentru a accelera dezvoltarea plămânilor fetali. Este necesară o monitorizare continuă a travaliului.

## ***Criteriile de alegere a metodei de finisare a nașterii:***

- starea intrauterină a fătului
- prezentația fătului
- starea colului uterin
- termenul de gestație
- Este preferabilă operația cezariană pentru a evita stresul fetal.

# După naștere:

La naștere, se recoltează sânge din cordon și se determină:

- -Grupul sanguin
- -Formula sanguină
- -Bilirubinemia



# Profilaxia izoimunizării Rh

- Măsurile de **profilaxie generală** se aplică pregestațional, intragestațional și intranatal.
- **Pregestațional:**
  - -Evitarea izoimunizării Rh a persoanelor de sex feminin Rh negative prin transfuzii de sânge, plasmă, hemoterapie sau grefe incompatibile din punct de vedere al factorului Rhesus.
  - -Determinarea factorului Rh, ca examen prenuptial, putându-se astfel, detecta cuplurile incompatibile, cu potențial de conflict imunologic materno-fetal.
  - -Spațierea sarcinilor femeilor cu incompatibilitate cu Rh la cel puțin 3ani pentru a se evita reacțiile imunologice amnestice.
- **Intragestațional:**
  - Păstrarea primelor sarcini la femei Rh negativ cu soț Rh pozitiv.
- **Intranatal:**
  - Abținerea de la metode ce cresc transfuzia feto-maternă (extracție manuală de placentă etc)

# Profilaxia izoimunizării Rh

- **Profilaxia specială** a izoimunizării Rh constă în administrarea de imunoglobulină anti D 300 micrograme pacienților ce nu au fost izoimunizate (nu prezintă anticorpii anti-D) între săptămânile 28-30 de sarcină, și o nouă administrare în primele 72 de ore de la naștere (numai în cazul în care nou-născutul are Rh pozitiv). **Viața acestor anticorpi este de cca 12 săptămâni.** Odată sensibilizată la proteina D, globulina injectabilă nu mai are efect.

# Profilaxia izoimunizării Rh

- **Alte situații în care profilaxia cu Ig anti-D este indicată:**
- sângerare în trimestrul I sau II de sarcină
- avort spontan sau la cerere
- amniocenteză
- cazuri documentate echografic de hematom decidual
- sarcină ectopică (întrucât antigenele Rh apar încă din a 30-a zi de la concepție)
- puncție trofoblastică
- molă hidatiformă
- cordocenteză
- deces intrauterin al fatului (trimestrul II sau III de sarcină)
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trimestrul II sau III de sarcină)
- versiune cefalică externă

# Incompatibilitatea în sistemul ABO

- Incompatibilitatea ABO este mai frecventă decât incompatibilitatea Rh și formele clinice de boală sunt mai ușoare. Cele mai frecvente incompatibilități ABO apar când mama are grupa 0 și fătul grupa A II și, mai rar, când fătul are grupa de sânge B III.
- În cazul în care se produce izoimunizarea în sistemul ABO, anticorpii generați sunt de tip Ig M, care vor produce o reacție imediată, cu hemoliză intravasculară. Fătul suferă, în cazul bolii prin incompatibilitate ABO, numai după naștere.

# Incompatibilitatea în sistemul ABO

- **Anemia nou-născutului** este mai rară decât icterul. Ea se observă după prima săptămână de viață până la vârsta de 2 luni. Prognosticul este bun, foarte rar este necesară administrarea de sânge.
- **Icterul** se instalează mai adesea după tăierea cordonului ombilical, când epurația placentară a bilirubinei este suprimată, iar ficatul nou-născutului nu manifestă eficiență în prelucrarea bilirubinei indirecte.
- Excesul de bilirubină indirectă are acțiune toxică, îndeosebi la nivelul celulei nervoase. Bilirubina indirectă poate impregna nucleii de la baza creierului ducând la apariția icterului nuclear. Sechelele tardive ale icterului nuclear constau în surditate, tulburări intelectuale și tulburări motorii.
- **Foarte rar prezintă hidrops fetal**

# Diagnostic

- Diagnosticul se pune, în cazul unui nou-născut de grup A, B sau AB, prin testul Coombs direct pozitiv și testul Coombs indirect pozitiv pentru anticorpi anti-A sau anti-B.
- Diagnosticul antenatal al icterului se poate face prin determinarea pigmentilor biliari din lichidul amniotic.

# Conduita

- Nou-născuții sănătoși, cu testul Coombs pozitiv și cu valori normale ale bilirubinemiei, nu necesită tratament.
- Nou-născuții cu testul Coombs pozitiv, paloare, anemie severă, eritroblastoză, splenomegalie, icter lent progresiv, nivel foarte mare al bilirubinei, anemia este necesită exsanguinotransfuzie (înlocuirea totală a sangelui). Exsanguinotransfuzia se face pe calea venei ombilicale.