

HEMOLITIČNA BOLEZEN PLODA IN NOVOROJENČKA

Irena Bricl

Ena najpomembnejših nalog transfuzijske medicine skupaj s porodničarji je preprečevanje, prepoznavanje in zdravljenje *hemolitične bolezni ploda in novorojenčka*.

Hemolitična bolezen ploda in novorojenčka (HBPN) nastane zaradi skrajšane življenjske dobe plodovih oziroma novorojenčkovih eritrocitov. Hemolizo sprožijo protitelesa v krvi nosečnice, ki prehajajo skozi posteljico v plodov krvni obtok in se vežejo na eritrocitne antigene, ki jih je plod podedoval od očeta.

Za hudo obliko hemolitične bolezni so najpogosteje odgovorna protitelesa anti-D. Poleg teh lahko povzročijo HBPN še številna druga protitelesa; najpogosteje so to protitelesa specifičnosti anti-A in anti-B, sledijo anti-K, anti-c, anti-E in anti-C protitelesa.

Antenatalne imunohematološke preiskave

V patogenezi HBPN imajo pomembno vlogo vsaj trije dejavniki:

- **koncentracija eritrocitnih protiteles** v krvnem obtoku nosečnice, ki lahko prehajajo skozi posteljico;
- prisotnost **antigenov na plodovih eritrocitih**, proti katerim delujejo omenjena protitelesa;
- **imunski razkroj eritrocitov**, ki ga povzročijo ta protitelesa.

Klinično pomembna protitelesa so vedno imunoglobulini G in so reaktivna pri +37°C. Pri nosečnicah so se razvila ta protitelesa bodisi zaradi prejete transfuzije ali pa prejšnje nosečnosti.

Prepoznavanje teh protiteles je najpomembnejša naloga antenatalnega testiranja.

Algoritem imunohematoloških preiskav med nosečnostjo in po porodu

Vsaki nosečnici je potrebno do 12. tedna nosečnosti določiti krvno skupino ABO in RhD ter ugotoviti navzočnost eritrocitnih aloprotiteles (ICT – indirektni Coombsov test).

Pri vseh RhD negativnih nosečnicah testiranje ICT ponovimo v 28. tednu nosečnosti. RhD negativnim nosečnicam, pri katerih nismo dokazali protiteles anti-D, vbrizgamo zaščitni odmerek imunoglobulina anti-D. ICT ponovno naredimo po porodu in določimo krvno skupino ABO in RhD ter direktni Coombsov test (DCT) pri vseh novorojenčkih, katerih matere so RhD negativne. Vsem RhD negativnim neimuniziranim otročnicam, ki so rodile RhD pozitivnega otroka, ponovno vbrizgamo zaščitni odmerek Ig anti-D.

RhD pozitivnim nosečnicam naredimo ICT samo enkrat, do 12. tedna nosečnosti, kasneje med nosečnostjo pa teh preiskav ne ponavljamo.

Kadar koli z ICT dokažemo navzočnost eritrocitnih aloprotiteles, je treba le-te identificirati (preiskavo imenujemo **specifikacija eritrocitnih protiteles**) in ovrednotiti njihov klinični pomen. Nadalje ugotovimo titer prisotnih protiteles in določimo njihovo agresivnost (**test ADCC - Antibody Dependent Cell Cytotoxicity**). Preiskavo za ugotavljanje titra protiteles ponavljamo vsake 4 tedne, kasneje (po 18.– 20. tednu nosečnosti) pa vsaka 2 tedna.

Na osnovi serijskih rezultatov titra protiteles in testa ADCC se porodničarji odločajo za dodatne preiskave, npr. ultrazvok, amniocentezo ali hordocentezo.

Iz vzorca plodovnice lahko določimo plodov status RhD, kar je pomembno predvsem pri nosečnicah z visokim titrom protiteles anti-D, dokazanih že v prejšnjih nosečnostih

oziroma pri nosečnicah, pri katerih je bila pri plodu opravljena intrauterina transfuzija ali izmenjalna transfuzija pri novorojenčku.

Klinično pomembna protitelesa med nosečnostjo

Najpomembnejša protitelesa, ki lahko povzročijo zmerno do hudo obliko HBPN, so:

- v krvnoskupinskem sistemu Rh:	anti-D, anti-c, anti-C, anti-E, anti-e, anti-Ce, anti-C ⁺ ;
- v krvnoskupinskem sistemu Kell:	anti-K, anti-k;
- v krvnoskupinskem sistemu Duffy:	anti-Fy ^a ;
- v krvnoskupinskem sistemu Kidd:	anti Jk ^a .

Protitelesa, ki povzročijo **hudo obliko HBPN**, so **anti-D, anti-c in anti-K**.

HBPN zaradi protiteles anti-D je danes redka zaradi sistematične predporodne in poporodne zaščite vseh RhD- negativnih žensk.

Protitelesa anti-c pogosto najdemo tudi v kombinaciji s protitelesi anti-E. Samo protitelo anti-E ne povzroči tako hude oblike hemolitične bolezni kot takrat, kadar je prisotno v kombinaciji s protitelesom anti-c.

Če pri nosečnici odkrijemo protitelesa anti-c, anti-E, anti-Kell, je smiselno določiti ustrezne eritrocitne antigene pri partnerju. Če pri partnerju ne dokažemo eritrocitnega antigena, proti kateremu delujejo protitelesa v krvi nosečnice, se HBPN ne bo razvila. Zahtevo po testiranju partnerja naj poda izbrani ginekolog.

Protitelesa anti-K pogosto povzročajo hudo obliko hemolitične bolezni. Anemijo povzroči supresija eritropoeze s protitelesi anti-K. Zato titri protiteles anti-K niso dobri kazalci hemolitične bolezni. Določitev plodovega statusa Kell je dobrodošla predvsem takrat, ko je partner heterozigot (Kk). Genotipizacijo lahko opravimo iz vzorca plodovnice ali iz vzorca plodove krvi.

Spektrofotometrično določanje koncentracije bilirubina prav tako ni dober kazalec razvoja hemolitične bolezni, kajti anemija je posledica hemolize plodovih eritrocitov in supresije eritropoeze.

Protitelesa, ki ponavadi ne povzročijo HBPN, so:

- anti Le ^a , anti-Le ^b , anti-Lu ^a , anti-P, anti-N, anti-Xg
- tako imenovana "high titre – low avidity" protitelesa

ABO HBPN - Hemolitična bolezen zaradi neskladnosti v krvnoskupinskem sistemu ABO

Neskladnost v krvnoskupinskem sistemu ABO dokažemo v 2 % vseh rojstev. V skoraj vseh primerih ABO HBPN ima ženska krvno skupino 0, otrok pa krvno skupino A ali B. Huda oblika HBPN se razvije pri enem od 3000 rojstev. Blage oblike HBPN se razvijejo pri enem od 150 primerov. Značilno je, da v periferni krvi novorojenčka dokažemo številne sferocite. Pri novorojenčku ponavadi dokažemo pozitivni direktni Coombsov test (DCT). Fototerapija je potrebna v manj kot 5 % primerov, izmenjalna transfuzija pa le v posameznih primerih. ABO HBPN se ponavadi razvije že v prvi nosečnosti, klinična slika pa v naslednjih nosečnostih ni hujša, tako kot je to pravilo pri Rh D HBPN.

Imunoprofilaksa Rh D z imunoglobulinom anti-D

Imunski odziv na antigen RhD lahko preprečimo z vbrizganjem imunoglobulina (Ig) anti-D. Vbrizganje Ig anti-D prepreči primarno imunizacijo, kadar je razmerje med protitelesi in eritrociti vsaj 20-25 µg protiteles / ml eritrocitov. Pri manjšem razmerju pride do imunizacije.

Neskladje med materino in otrokovo krvno skupino RhD (mati RhD-negativna in otrok RhD-pozitiven) se pojavi pri eni od desetih nosečnosti. Že prva nosečnost z RhD-pozitivnim in ABO skladnim otrokom sproži primarno imunizacijo pri 17 % RhD-negativnih žensk, če niso deležne imunoprofilakse Rh D.

Kljub doslednemu izvajanju imunoprofilakse po porodu se še vedno imunizira 1,6–1,9 % RhD-negativnih žensk. Vzrok za neuspeh preprečevanja imunizacije RhD je bodisi premajhne odmerke Ig anti-D ali pa prepozen vnos Ig anti-D. Slednje lahko pri večini nosečnic preprečimo, če vbrizgamo Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti, kar imenujemo predporodna imunoprofilaksa RhD. Potem, ko je bila uvedena, se je pojavnost imunizacij znižala na 0,1 % RhD-negativnih žensk. Premajhnemu odmerku Ig anti-D se skušamo izogniti z določanjem količine plodovih eritrocitov v krvi RhD-negativne nosečnice oz. otročnice. Za določanje fetomaternalne krvavitve največ uporabljamo test Kleihauer-Betke (KBT) in pretočni citometer (PCM). Količino fetalne krvi je treba določiti pri vsaki RhD-negativni otročnici, ki je rodila RhD-pozitivnega otroka. Sprva so menili, da vbrizganje anti-D imunoglobulina RhD-negativni otročnici lahko škoduje RhD-pozitivnemu plodu. Kasneje so ugotovili, da je ta bojazen neupravičena. Če RhD-negativni nosečnici vbrizgamo 300 μ g Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti, ga v plodovem krvnem obtoku ne dokažemo več od 30 μ g. Prenos Ig anti-D skozi posteljico je namreč zelo počasen.

Odmerki Ig anti-D, ki se uporabljajo v različnih državah, niso poenoteni. V Sloveniji velja, da vsaki RhD-negativni nosečnici vbrizgamo 300 μ g Ig anti-D v 28. tednu nosečnosti. Po porodu vbrizgamo vsaki RhD-negativni otročnici, ki je rodila RhD-pozitivnega otroka, 150 μ g Ig anti-D ter določimo količino fetomaternalne krvavitve (FMK). Če dokažemo krvavitev, večjo od 15 ml, je treba tej otročnici vbrizgati ustrezen dodatni odmerek Ig anti-D.

Ob prekinitvi nosečnosti vbrizgamo 50 μ g Ig anti-D do 12. tedna nosečnosti, pri prekinitvah po 12. tednu nosečnosti pa 300 μ g Ig anti-D. Prav tako je treba Ig anti-D vbrizgati ob vseh zunajmaterničnih posegih in krvavitvah med nosečnostjo. Odmerek prilagodimo trajanju nosečnosti.

Stopnja imunizacij Rh D v Sloveniji je nizka in primerljiva z večino visoko razvitih držav. To smo dosegli s prilagajanjem strokovne doktrine najnovejšim spoznanjem s področja imunoprofilakse RhD, ki smo jo tudi uzakonili.

Proizvodnja Ig anti-D

Ig anti-D je poliklonsko protitelo, pridobljeno iz plazme hiperimuniziranih dajalcev. V 95 % primerov so to RhD-negativne ženske, ki so se imunizirale med nosečnostjo. Trenutno poteka več študij, da bi omogočili proizvodnjo in uporabo učinkovitega monoklonskega imunoglobulina anti-D.

REFERENCE

1. Napier JAF. Haemolytic Disease of the Newborn; In: Napier JAF. Handbook of Blood Transfusion Therapy. 2nd ed. Chichester. New York. Toronto. Brisbane. Singapore: John Wiley 8 series, 1995: 287-315
2. McCleary M, Roberts I. Prenatal and Childhood Transfusions. In: Murphy MF, Pamphilon DH. Practical Transfusion Medicine. Oxford: Blackwell Science, 2001: 87-107
3. Skupski DW, Wolf CFW, Buseel JB. Fetal and Perinatal Transfusion Therapy. In: Petz LD, Scott NS, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical Practice of Transfusion Medicine. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:607-29
4. Vengelen-Tyler V. Perinatal Concerns in Transfusion Practice. In: Vengelen-Tyler V. Technical Manual. Bethesda: AABB, 1999: 495-512