

“Sindromul de izoimunizare Rh și de grup sanguin”

Definiție

- Reprezintă izoimunizarea organismului matern la un antigen fetal transmis ereditar de către tată
- Conflictul antigen-anticorp în organismul fetal determină apariția stării patologice:
 - La produsul de concepție:
 - Boala hemolitică a nou născutului
 - Anasarca fetoplacentară
 - Moartea intrauterină a fătului
 - Avortul spontan

Fiziopatologie

➤ Antigenii responsabili de incompatibilitatea serologică

- Antigenele clasice cunoscute – aglutinogenele A și B (declanșează mai rar fenomenul de incompatibilitate în timpul sarcinii; dau mai mult avort spontan decât maladia hemolitică)
- Factorul Rhesus (Rh sau D) responsabil de 90-92% din cazurile de boală hemolitică a fătului și nou născutului
- Izoimunizarea în sistemul Rh = dezvoltarea de anticorpi imuni anti-Rh în organismul femeii Rh negative, în urma introducerii în circulația sa de hematii conținând antigenul Rh, care poate avea loc pe 3 căi:
 - Hemotransfuzia de sânge ABO compatibil, dar Rh pozitiv
 - Hemoterapia cu sânge Rh pozitiv
 - Dezvoltarea în uterul femeii a unui făt Rh pozitiv.

Fiziopatologie

- **Antigenul Rh=complex antigenic ale cărui elemente mai importante sunt fracțiunile Cc, Dd, Ee (factorul D este principalul responsabil de comportamentul antigenic și cel mai frecvent incriminat în izoimunizări)**
- **Sistemul Kell-Cellano, M și N, factorii Guth, Duffy, Kidd, Jol, Vel (excepționali de rari și fără interes practic)**

Etapele izoimunizării Rh

➤ Stimularea sensibilizantă

- Introducerea de hematii Rh pozitiv în circuitul sanguin al individului Rh
- Transmisia informației antigenice la o celulă imunocompetentă:
 - Distrucția hematiei ce eliberează antigenul
 - Captarea antigenului de un macrofag ce îl transmite limfocitului (mesaj antigenic)

Etapele izoimunizării Rh

- Stimularea declanșată determină o transformare blastică a “limfocitelor informate” care se multiplica și sintetizează anticorpi
- Cele 2 stimulări fără sau cu un interval de durată între ele, apărând o imunizare evidentă după prima sarcină sau cu ocazia unei sarcini ulterioare cu făt Rh+
- Izoimunizarea se exprimă prin apariția anticorpilor antiRh în sângele femeii în cauză.
- Anticorpii imuni specifici anti D, anti C, anti E sunt:
 - Immunoglobuline M, cu o moleculă mare –trec greu bariera placentară spre făt
 - Immunoglobuline G, aglutinine, anticorpi incompleți, mai mici de 6 ori decât cei compleți – depistabili prin testul Coombs indirect în sângele femeii Rh negativ.

Depistarea izoimunizării – metode neinvazive

➤ Titrarea anticorpilor imuni în sângele femeii

- O primă determinare este indicată cat mai repede în sarcină.
- Se repetă la intervale de cel puțin 4 săpt.
- Dacă sunt prezenți în primele 12 săpt., izoimunizarea este preexistentă sarcinii
- Dacă apar după săpt. 26-28, izoimunizarea s-a produs în timpul sarcinii respective (rar)
- Un titru de anticorpi de până la 1/16 permite o atitudine de expectativă, pericolul coafectării fetale fiind unic
- Valori mai ridicate sau o creștere rapidă într-un interval scurt de timp indică posibilitatea unei afectări fetale
- Scăderea titrului anticorpilor se poate datora fie efectului imunosupresiv al sarcinii, fie transferului masiv de anticorpi în circulația fetală și fixării lor pe eritrocitele fetale
- În sarcina avansată, o scădere bruscă a titrului este un semn de alarmă și impune măsuri terapeutice imediate

Depistarea izoimunizării – metode neinvazive

➤ Ecografia

- 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 subțire 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

Depistarea izoimunizării – metode neinvazive

- Ecografia Doppler (studiul fluxului sanguin ombilical prin velocimetria Doppler)
 - Arată că, în formele severe, indicele de rezistență placentar scade și debitul sanguin în vena ombilicală crește
 - IMPORTANTA Viteza de circulație în Artera Cerebrala Medie – segmentul M1.
- Cardiotocografia
 - Apariția unui ritm plat pe un traseu sinusoidal este un semn de anemie fetală cu insuficiență gravă

Depistarea izoimunizării – metode invazive

➤ Amniocenteza

- Este utilă pentru evaluarea concentratei de bilirubina în lichidul amniotic
- În general, prima amniocenteză se efectuează la 24 săptăm. de gestație, sub control ecografic, pentru a evita leziunile fetale sau placentare sau contaminarea cu sânge a lichidului amniotic
- Analiza lichidului amniotic are ca scop punerea în evidență a produșilor de degradare ai pigmentilor hemoglobinei, în special a bilirubinei, prin spectrofotometrie (Curba Liley)

Depistarea izoimunizării – metode invazive

- **Supravegherea nivelului amniotic al bilirubinei**
 - Prin spectrofotometrie și calcularea indicelui optim de absorbție în lumină monocromatică, cu lungimea de undă de 450 nm
 - În practică, aprecierea bilirubinemiei se face pornind de la un traseu al curbei bilirubinei, desfășurat pe o hârtie semilogaritmică (indicele optic al lui Liley)

Depistarea izoimunizării – metode invazive

- Pentru a judeca gradul de afectare fetală, acest indice calculat este confruntat cu diagrama semilogaritmică Liley construită în funcție de vârsta sarcinii și pe care distingem:
 - Zona I = fătul nu este afectat
 - Zona II = cu 2 regiuni:
 - Regiunea inferioară = afectare fetală moderată (dozarea bilirubinei se va face din nou după 2 săptăm.)
 - Regiunea superioară = feți cu suferință gravă (dozarea bilirubinei săptămânal)
 - Zona III = feți cu afectare foarte severă; se indică:
 - Transfuzia intrauterină – sub 34 săptăm.
 - Provocarea prematură a nașterii – peste 35 săptăm.

Depistarea izoimunizării – metode invazive

➤ Cordocenteza

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

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
 - Hipoproteinemie consecutive leziunilor hepatice
 - Creșterii permeabilității capilare prin hipoxie
 - Insuficienței cardiace datorită hipoxiei anemice

Clinica maladii 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
 - Icterul nuclear

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

- **Nașterea prematură prin: declanșarea travaliului; cezariană**
 - Este indicată în cazurile de agravare ale izoimunizării după 34 SG
 - În cazul vârstelor gestaționale mai mici, sunt preferate tratamente intrauterine și extragerea fătului mai târziu
- **Tratamentul medical**
 - Cu scop de a diminua afectarea fetală
 - A fost utilizat hidrocioridul de prometazină asociat cu eritrocite liofilizate Rh pozitiv
 - Astăzi sunt utilizate tratamente cu imunoglobuline nespecifice

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

➤ 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

➤ Tratatamentul cu imunosupresori

- Tratatamentul cu corticosteroizi s-a dovedit ineficace și nu lipsit de efecte colaterale

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

➤ 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
- Situarea vârfului curbei în zona C sub nivelul 0,6 sau în zona B dacă se menține constant sau are tendință de urcare, indică transfuzarea imediată a fătului
- Poate fi făcută pe 3 căi:
 - Transfuzia intraperitoneală
 - Transfuzia vasculară
 - Exsanguinotransfuzia “in utero”

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

➤ Transfuzia intraperitoneală

- Constă în injectarea de sânge Rh negativ în cavitatea peritoneală a fătului
- Sângele resorbite trece în circulația fetală și corectează anemia
- Se injectează la început lent (3 ml/min), apoi 6-10ml/min masă eritocitară conținând 20-22g Hb/100ml în cantitate de 100 ml în săpt. 28 și 160 ml în săpt. 34 sânge 0-Rh negativ, compatibil cu sângele gravidei și preparat cu mai puțin de 8 ore înaintea transfuziei
- Transfuziile intrauterine trebuie repetate la 14-18 zile interval până în săpt. 35 de sarcină, când fătul 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

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

➤ Transfuzia vasculară

- Constă în injectarea de masă eritocitară cu scopul corectării rapide a anemiei fetale
- Se poate utiliza inserția fetală sau placentară a cordonului ombilical intra-abdominală și, în ultimă instanță, chiar cordonul fetal
- Se efectuează o dată la 3 săptămâni
- Principalul risc este o supraîncărcare fetală

Posibilități terapeutice în timpul sarcinii

➤ 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
- Avantaje:
 - Drenajul anticorpilor materni
 - Limitarea la maximum a hiperbilirubinemiei și icterului neonatal, datorită aportului de enzime de glicuronoconjugale introduse o dată cu hematiile adulte

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 ne va permite**
- **Este necesară o monitorizare continuă a travaliului**
- **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
- Trebuie să avem sânge disponibil pentru a efectua exsanguinotransfuzia, dacă este necesară
- În caz de forme cu icter pronunțat, se va face fototerapie

Profilaxia izoimunizării Rh

- **Profilaxia generală (adresată femeilor Rh negative)**
 - **Preconcepțional**
 - Determinarea grupelor sanguine și a factorului Rh
 - Cuplurilor incompatibile li se recomandă contracepție până în momentul sarcinii dorite
 - **Prenatal**
 - Urmărirea sarcinilor prin dozare de anticorpi
 - Spațierea sarcinilor la cel puțin 3 ani
 - **Intranatal**
 - Abținerea de la metode ce cresc transfuzia feto-maternă (ocitocice, op. cezariană, extracție manuală de placentă etc)

Profilaxia izoimunizării Rh

➤ Profilaxia specială

- În caz de avort (spontan sau provocat), sarcină ectopică sau amniocenteză: se administrează imunoglobulină anti-D
- La sarcinile în evoluție: 500UI de imunoglobulină anti-D în săpt. 28 și 32 (momente importante de hemoragie feto-maternă posibilă)
- Postpartum, la toate femeile Rh negative care au născut un făt Rh pozitiv, în primele 72 ore se administrează i.m. 3000-500UI anti-D