

Ciężka choroba hemolityczna noworodka w wyniku późnej i nierozpoznanej immunizacji – opis przypadku

Severe hemolytic disease of the newborn as a result of late and undiagnosed alloimmunization – case report

Agnieszka Drozdowska-Szymczak¹, Natalia Czaplńska¹, Beata Borek-Dzięcioł¹,
Bożena Kociszewska-Najman¹, Robert Bartkowiak², Mirosław Wielgoś²

¹ Oddział Neonatologii, I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Warszawa, Polska

² I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, Polska

Streszczenie

Opisano przypadek konfliktu serologicznego w zakresie czynnika Rh u noworodka z ciąży pierwszej. Grupa krwi matki była dwukrotnie oznaczana w czasie ciąży (2 trymestr): A Rh (-) ujemny, nie stwierdzono przeciwciał. Ciąża przebiegała prawidłowo, nie wykonywano zabiegów inwazyjnych, nie obserwowano krwawienia w czasie ciąży. Noworodek urodzony w 39 tygodniu ciąży, w stanie ogólnym dobrym. Po porodzie oznaczono grupę krwi dziecka z pępowiny: A Rh (+) dodatni, BTA(+) dodatni. U matki wykryto p-ciała anti-D. W badaniach laboratoryjnych u dziecka znaczna niedokrwistość (Hemoglobina: 6,0 g/dl, Hematokryt: 22,2%, Eryocyty: 2,01 T/L). W pierwszej dobie dwukrotnie przetaczano koncentrat krwinek czerwonych. Poziomy bilirubiny i tempo narastania bez wskazań do transfuzji wymiennej. Od urodzenia stosowano fototerapię ciągłą. Okres okołoporodowy był powikłany infekcją wewnątrzmaciczną oraz niewydolnością oddechową. W drugim tygodniu życia ze względu na utrzymującą się niedokrwistość włączono witaminy krwiotwórcze oraz suplementację żelazem. Dziecko było pod opieką Poradni Hematologicznej, otrzymywało erytropoetynę.

Słowa kluczowe: **noworodek / choroba hemolityczna / anemia /**

Abstract

We report a case of a hemolytic disease in a newborn from the first pregnancy due to anti-D antibodies. The maternal blood group was A Rhesus negative. She had an antibody screening test twice during the pregnancy (in the second trimester) and it was negative. The pregnancy was uneventful, without any invasive procedures and bleeding. The infant was born at 39 weeks of gestation in good overall condition. After the delivery, the blood group of the neonate was indicated – A Rhesus positive, BOC positive. Anti-D antibodies were detected in maternal blood. Neonatal blood tests revealed severe anemia (hemoglobin level: 6.0 g/dl, hematocrit: 22.2%, erythrocytes: 2.01 T/L).

Adres korespondencyjny:

Agnieszka Drozdowska-Szymczak
Oddział Neonatologii, I Katedra i Kliniki Położnictwa i Ginekologii WUM
Plac Starynkiewicza 1/3; 02-015 Warszawa, Polska
tel./fax.: (22) 502 12 02
e-mail: a.drozdowska-szymczak@wp.pl

Otrzymano: 22.04.2013
Zaakceptowano do druku: 30.10.2013

Agnieszka Drozdowska-Szymczak et al. Ciężka choroba hemolityczna noworodka w wyniku późnej i nierozpoznanej immunizacji – opis przypadku.

During the first day of neonatal life, the newborn received two transfusions of red blood cells. Bilirubin level and rate of rise were not recommendation enough for exchange transfusion. The newborn was treated with continuous phototherapy since the delivery. The perinatal period was complicated with intrauterine infection and respiratory failure. Hematopoietic vitamins and iron supplementation was initiated in the second week of neonatal life due to persistent anaemia. The child remained under medical care of a hematologic clinic and received human recombinant erythropoietin treatment.

Key words: **neonate / hemolytic disease / anaemia /**

Wprowadzenie

Konflikt serologiczny i będąca jego następstwem choroba hemolityczna płodu i noworodka, nadal stanowi istotny problem w oddziałach perinatologii i neonatologii. Do niedawna najczęstszą przyczyną choroby hemolitycznej noworodka był konflikt w zakresie czynnika Rh. Obecnie prowadzona jest szeroka profilaktyka immunizacji, która polega na podawaniu immunoglobuliny anty-D w sytuacjach wysokiego ryzyka kontaktu krwi kobiety Rh D ujemnej z krwią Rh D dodatnią, np. poród, zabiegi inwazyjne na macicy [1].

Opis przypadku

Noworodek płci żeńskiej, z ciąży pierwszej, urodzony w 39 tygodniu cięciem cesarskim wykonanym z powodu zagrażającej zamartwicy. Ciąża powikłana nadciśnieniem tętniczym. U ciężarnej nie występowały czynniki ryzyka przecieku płodowo-matczynego, takie jak: uraz brzucha, ciąża bliźniacza z obumarciem płodu, łożysko przodujące. Nie wykonano również żadnych zabiegów jak amniopunkcja czy kordocenteza. Grupa krwi matki: A Rh (-) ujemny. W czasie ciąży dwukrotnie w 25 i 28 tygodniu, kontrolowano status immunologiczny - nie stwierdzono obecności przeciwciał odpornościowych.

Noworodek urodzony w stanie ogólnym dobrym, Apgar 10/10/10. Od pierwszych godzin życia zwracała uwagę znaczną błądź powłok. W wykonanych badaniach laboratoryjnych krwi: Hb: 6,0 g/dl; Hct: 22,2%; RBC: 2,01 T/L; PLT: 212G/L; grupa krwi dziecka: A Rh (+) dodatni, BTA (+). Od chwili rozpoznania choroby hemolitycznej stosowano u noworodka fototerapię ciągłą. Stężenie bilirubiny w surowicy oraz tempo jej narastania bez wskazań do transfuzji wymiennej. Najwyższy poziom bilirubiny w 2 dobie życia: 5,64 mg/dl.

Z powodu ciężkiej wrodzonej niedokrwistości noworodek już w pierwszej dobie życia wymagał dwukrotnie transfuzji uzupełniającej. Przetoczono koncentrat krwinek czerwonych A Rh (-) ujemny, napromieniany i filtrowany. W drugim tygodniu życia włączono leki krwiotwórcze: witaminę B6, kwas foliowy oraz preparat żelaza.

Jednocześnie u noworodka od pierwszych godzin życia obserwowano stopniowo narastającą niewydolność oddechową. Dziecko wymagało intubacji i stosowania wentylacji SIMV, którą kontynuowano przez 3 doby. Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy infekcji wrodzonej, włączono antybiotykoterapię. Wykluczono infekcję wirusem cytomegalii i toksoplazmozę. W wykonanym badaniu USG przezciężniczkowym obustronnie cechy krwawienia dokomorowego pierwszego stopnia.

Po 10 dniach hospitalizacji dziecko wypisane do domu w dobrym stanie ogólnym. Zostało objęte opieką Poradni Hematologicznej, otrzymywało erytropoetynę. W morfologii pod koniec 1. miesiąca życia: Hb: 9,5 g/dl; Hct: 28,0%; RBC: 3,63 T/L. Wyniki badań pacjenta umieszczono w tabeli.

Dyskusja

Choroba hemolityczna płodu i noworodka spowodowana jest obecnością we krwi matki przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom występującym na krwinkach płodu. Do immunizacji dochodzi w przypadku, kiedy do krwiobiegu przedostaną się eryocyty niezgodne grupowo, wtedy zaczyna się produkcja przeciwciał przeciwko antygenom tych krwinek.

U 1% ciężarnych kobiet Rh D ujemnych dochodzi do immunizacji podczas ciąży, najczęściej w 3 tryestrze ciąży, tak jak to miało miejsce w omawianym przypadku. Może to wystąpić nawet przy braku czynników ryzyka przecieku płodowo-matczynego.

Do immunizacji dochodzi częściej, jeżeli krew matki i płodu jest zgodna grupowo w układzie ABO, tak jak było w tym przypadku. Niezgodność w układzie ABO chroni przed immunizacją w układzie Rh prawdopodobnie dlatego, że krwinki płodu o niezgodnej grupie ABO są niszczone i usuwane z krwiobiegu matki zanim dojdzie do zaprezentowania antygenów D, C, E matczynym limfocytom. Układ Rh składa się z 6 antygenów: D, d, C, c, E, e. Chorobę hemolityczną może powodować każdy antygen, który dziecko otrzymało od ojca, a którego nie posiada matka [2].

Przez łożysko przechodzą przeciwciała matczynie klasy IgG, skierowane przeciw antygenom krwinek dziecka, opłaszczają one eryocyty powodując hemolizę. Ilość oraz aktywność przeciwciał dają efekt w różnym stopniu nasilenia choroby: od łagodnej niedokrwistości z hiperbilirubinemią w okresie noworodkowym, po zgon wewnątrzmaciczny spowodowany obrzękiem uogólnionym płodu [1].

Do oceny stopnia nasilenia choroby prenatalnie wykorzystuje się pomiar prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu płodu oraz w niektórych ośrodkach także analizę zapisu kardiograficznego, który koreluje ze stopniem niedokrwistości [3]. W tym samym celu możliwe jest również oznaczanie NT-pro BNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), który jest ściśle powiązany z zaburzeniami układu krążenia [4]. W przypadku ciężkiej anemii stosuje się transfuzje dopłodowe, co poprawia rokowanie. U noworodka oznacza się poziom bilirubiny w krwi pępowinowej oraz hemoglobiny w krwi żyłnej [5,6]. W opisywanym przypadku chorobę hemolityczną rozpoznano dopiero po porodzie.

Agnieszka Drozdowska-Szymczak et al. Ciężka choroba hemolityczna noworodka w wyniku późnej i nierozpoznanej immunizacji – opis przypadku.

Tabela I. Wyniki bilirubiny, RBC, Hct oraz hemoglobiny w kolejnych dobach życia pacjenta.

	RBC (T/L)	Hb (g/dl)	HCT (%)	Bilirubina całkowita (mg/dl)
2 godzina życia	2,01	6,0	22,2	2,1
8 godzina życia				3,5
14 godzina życia	3,16	9,1	28,9	3,66
2 doba życia	4,43	12,1	37,2	5,64
3 doba życia	4,46	12,0	37,3	4,74
7 doba życia	4,57	11,8	38,8	1,57
14 doba życia	4,66	12,1	37,3	0,97
29 doba życia	3,63	9,5	28	

Kiedy erytrocyty rozpadają się pod wpływem przeciwciał, z krwinek uwalniana jest bilirubina, która w czasie ciąży nie jest niebezpieczna, ponieważ jest wydalana przez łożysko. Po porodzie wątroba noworodka nie jest w stanie wydalić takiej ilości bilirubiny, co prowadzi do nasilonej żółtaczki. Wysokie poziomy bilirubiny działają neurotoksycznie [2].

Leczenie noworodka polega na wczesnym zastosowaniu fototerapii po porodzie, jeżeli oczywiście rozpoznanie choroby nastąpiło w trakcie ciąży. W opisywanym przypadku postępowanie było opóźnione do czasu oznaczenia BTA z krwi pępowinowej.

U niektórych noworodków konieczne jest wykonanie transfuzji wymiennej w celu natychmiastowego obniżenia poziomu bilirubiny. Jest to zabieg obarczony dużym ryzykiem powikłań. Potencjalne korzyści muszą przewyższać potencjalne ryzyko związane z zabiegiem. Wskazania do wykonania transfuzji wymiennej różnią się w piśmiennictwie. Najczęściej posługujemy się wytycznymi według Amerykańskiej Akademii Pediatrii [7, 8]. U opisywanego noworodka nie było wskazań do wykonania transfuzji wymiennej.

Częstym następstwem choroby hemolitycznej jest niedokrwistość wymagająca leczenia lekami krwiotwórczymi, erytropoetyną, czy też transfuzjami uzupełniającymi. W przedstawionym przypadku u noworodka po porodzie stwierdzono ciężką anemię, która była przyczyną m.in. niewydolności oddechowej, konieczne było wykonanie dwóch transfuzji uzupełniających w pierwszej dobie życia.

U każdej ciężarnej konieczne jest wykonanie badań w kierunku obecności przeciwciał odpornościowych do antygenów krwinek czerwonych. Ostatnie oznaczenie przeciwciał należy wykonać w III trymestrze, ponieważ ich brak w początkowym okresie ciąży nie wyklucza pojawienia się ich w końcowym jej etapie [9]. W opisywanym przypadku badanie wykonano po raz ostatni na początku III trymestru, w 28 tygodniu ciąży. Ponieważ badanie nie wykazało obecności przeciwciał, należy wnioskować, że pojawiły się one później.

W zapobieganiu chorobie hemolitycznej najważniejsza jest profilaktyka konfliktu Rh. Polega ona na podaniu matce z czynnikiem Rh-ujemnym immunoglobuliny anty D w okresie 72 godzin od sytuacji wysokiego ryzyka kontaktu z krwią Rh dodatnią między innymi po: urodzeniu dziecka z czynnikiem Rh-dodatnim, poronieniu, ciąży ektopowej, zabiegach diagnostycznych podczas ciąży jak biopsja kosmówki czy amniocenteza.

W niektórych krajach stosuje się dodatkowo profilaktyczne podanie immunoglobuliny anty-D w 28-29 tygodniu ciąży, co pozwala zmniejszyć ryzyko immunizacji matki w III trymestrze. Można również oznaczać w sposób nieinwazyjny genotyp płodu z surowicy matki i podawać immunoglobulinę kobietom, z płodem Rh-dodatnim [10, 11, 12]. Należy przypuszczać, że takie postępowanie mogłoby zapobiec immunizacji w analizowanym przypadku.

Wnioski

1. Konieczne jest kilkakrotne wykonywanie badania w kierunku obecności p-ciał anty-D u kobiet ciężarnych Rh ujemnych, przynajmniej jeden raz w każdym trymestrze.
2. Stosowanie profilaktyki śródciążowej może zapobiec wystąpieniu immunizacji w trzecim trymestrze ciąży.
3. Istotne jest rutynowe oznaczanie grupy krwi oraz BTA we krwi pępowinowej po porodzie, co pozwala na szybkie rozpoznanie choroby hemolitycznej oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia u noworodka.

Oświadczenie autorów

1. Agnieszka Drozdowska-Szymczak – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Natalia Czaplińska – zebranie materiału, współautor tekstu pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
3. Beata Borek-Dzięcioł – współautor tekstu pracy.
4. Bożena Kociszewska-Najman – autor założeń pracy, korekta, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.
5. Robert Bartkowiak – korekta manuskryptu i aktualizacja literatury.
6. Mirosław Wielgoś – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Agnieszka Drozdowska-Szymczak et al. Ciężka choroba hemolityczna noworodka w wyniku późnej i nierozpoznanej immunizacji – opis przypadku.

KOMUNIKAT

Piśmiennictwo

- Murray N, Roberts I. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007, 92 (2), 83-88.
- Dobrzańska A. Zaburzenia hematologiczne. W: Podstawy neonatologii. Red. Szczapa J. Warszawa: PZWL. 2008, 208-209.
- Engel K, Kwiatek K, Klosowska M, [et al.]. Estimation of diagnostic value of the middle cerebral artery peak systolic velocity in prediction of fetal anemia in pregnancies complicated by alloimmunisation. *Ginekol Pol.* 2009, 80 (10), 740-743.
- Luterek K, Szymusik I, Bartkowiak R, [et al.]. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a potential marker of fetal heart failure in hemolytic disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011, 32 (5), 657-662.
- Bricca P, Guinchard E, Guitton Blém C. Management of foeto-maternal red cell alloimmunizations. *Transfus Clin Biol.* 2011, 18 (2), 269-276.
- Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012, 20 (5), 1132-1139.
- American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004, 114 (1), 297-316.
- Sankaran K, Perlman M. Żółtaczka noworodka. W: Podręcznik neonatologii. Red. Kirpalani H, Moore A, Perlman. Warszawa: Medpage. 2009, 212-214.
- Dajak S, Stefanovic V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). *Transfusion.* 2011, 51 (7), 1380-1388.
- Minon JM, Gerard Ch, Schaaps JP, Foidat JM, Rh D Foeto-maternal alloimmunization prophylaxis with anti-D immunoglobulins reviewed in the era of foetal RHD genotyping. *Acta Clin Belg.* 2009, 64 (3), 195-202.
- Starevic M, Mataija M, Sovic D, [et al.]. The importance of antenatal immunoprophylaxis for prevention of hemolytic disease of fetus and newborn. *Acta Med Croatia.* 2011, 65 (1), 49-54.
- Metcalfe P, Rigsby P, Tait E, Urbaniak S. An international reference reagent for the detection of RHD and SRY DNA in plasma. *Vox Sang.* 2011, 102 (3), 243-249.



KONFERENCJA "STANY NAGLE W POŁOŻNICTWIE"

POZNAŃ 27 CZERWCA 2014

SYMPOSIUM "EMERGENCY OBSTETRICAL ANAESTHESIA"
POZNAN POLAND 27TH JUNE 2014

HOTEL POZNAŃSKI, KRAJĄCOWA 4, 62-030 LUBOŃ K. POZNAŃ

Drogie Koleżanki! Drodzy Koledzy!

Mamy radość i zaszczyt zaprosić Państwa do Poznania na jednodniowe sympozjum poświęcone postępowaniu w stanach krytycznych w położnictwie.

Współpomysłodawcą i współorganizatorem naszego sympozjum jest powszechnie znany i lubiany Pan Profesor emerytowany Gabriel Gurman z uniwersytetu w Beersheva, założyciel międzynarodowej szkoły dla młodych nauczycieli anestezjologii (ISIA – International School of Instructors in Anesthesiology, działającej przy wsparciu ESA i WFSA). Wykładowcami w tym pierwszym polsko-izraelskim sympozjum są naukowcy-praktycy o bogatym doświadczeniu.

P R O G R A M

10.00 Otwarcie Konferencji

10.30 – 12.00 Pierwsza sesja

Masywny krwotok położniczy – przedmiot do dyskusji

Dr Alexander Ioscovich, Head of Gynecological and High Risk Obstetric Anesthesia Unit, Sharei Zedek Medical Center, Jerusalem,
Dr med. Agnieszka Koziołek, Klinika Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

12.30 – 14.00 Druga sesja

Znieczulenie do pilnego cięcia cesarskiego

Prof. Nathan Weksler, Chief Department of Anesthesia, Mayne Hayeshuah Medical Center, Bnai Brak
Dr hab. Hanna Billert Kierownik Zakładu Anestezjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

14.00 – 15.00 Lunch

15.00 – 17.45 Trzecia sesja

Jeśli sprawy toczą się niezgodnie z planem. Przypadek cięcia cesarskiego na ławie sądowej

Prof. Gabriel M. Gurman, Chairman, Division of Anesthesia-Critical Care, Mayne Hayeshuah Medical Center, Bnai Brak
Prof. Krzysztof Szymanowski Kierownik Pracowni Endoskopii Ginekologicznej i Chirurgii Małoinwazyjnej, Ordynator Oddziału Porodowego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Mecenas Arkadiusz Kurkiewicz, Kancelaria Prawna Kurkiewicz, Siejak, Tritt sp.k. Poznań

18.00 – 19.30 Czwarta sesja

Jak pilne jest „nagle” cięcie cesarskie?

Dr. Michael Lottan, chief Obstetrical Anesthesia Unit, Ychilov Medical Center, Tel Aviv
Dr med. Rakesh Jalali, Katedra Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

prof. dr hab. n. med. Leon DrobnikKatedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu**dr hab. med. Michał Gaca**Klinika Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w PoznaniuProfile Poznań, ul. Zgoda 14/9, 60-128 Poznań, tel. 61 661 60 08
mail: biuro@profile.poznan.pl

Szczegółowy program i rejestracja:

www.anestezjologia2014.pl