

# Fetomaternální hemoragie (FMH)

## Neinvazivní prenatální diagnostika RHD a KELL genotypu plodu:

**Autor:** Vít Musil, **Školitel:** Doc. MUDr. Ľubušký M., Ph.D. Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN Olomouc

### FETOMATERNÁLNÍ HEMORAGIE-FMH (latinsky-morbus hemolyticus neonatorum)

Je to intrauterinní poškození plodu mateřskými protilátkami proti krevním antigenům plodu.

### Výskyt

Nejčastěji se jedná o imunoreakci v Rh-systému, kdy Rh-negativní matka má s Rh-positivním partnerem Rh-positivní dítě.

### Etiologie, patogeneze

Krvinky plodu pronikají do mateřského oběhu, vyvolají v něm tvorbu nespecifických protilátek a senzibilizují mateřský organismus. Taková senzibilizace může být vyvolána i transfuzemi Rh-positivní krve Rh-negativní ženě nebo nitroděložním či mimoděložním těhotenstvím, které skončilo potratem či operací.

V těhotenství následujícím po senzibilizaci se již vytvářejí specifické protilátky proti krvinkám plodu, které procházejí placentou do krevního oběhu plodu. Jejich množství nemusí být hned takové, aby se již tentokrát projevily. Mnohdy se tak stane až v dalších těhotenstvích. Podobný sérologický konflikt je vzácněji vyvolán i v ABO-systému, nejčastěji tehdy, kdy matka skupiny 0 nosí dítě skupiny A nebo B. V takových případech se imunologická reakce může ovšem projevit již v prvním těhotenství.

### Hlavní příznaky

Protilátky pronikající do fetoplacentárního oběhu vyvolávají hemolýzu – rozpouštění červených krvinek plodu. Závažnost reakce závisí na množství protilátek. Z dětí Rh-positivních otců-heterozygotů (mají jen v jednom z párových chromozomů znak pro Rh-faktor) nemusí být každé dítě Rh-positivní. Rh-positivní muži-homozygoti se znakem Rh v obou z párových chromozomů mají vždy děti Rh-positivní. Poškození plodů se projevuje třemi způsoby.



**Icterus gravis neonatorum** (novorozenecká žloutenka) je závažným projevem izo-imunizace. Dítě se rodí zažloutlé, ikterické, také plodová voda a mázek jsou žlutě zbarvené. Někdy se ale žloutenka rozvíjí až po narození. V pupečnickové krvi je vysoká hladina bilirubinu, játra a slezina plodu jsou zvětšené. Bilirubin v plodové krvi rychle stoupá, a tím vzniká nebezpečí poškození mozkových center, pokud by nebylo včas a účinně zasaženo. Postižení mozkových center se projeví spavostí (somnia) novorozence. Nakonec upadne dítě do kómatu a umírá.

V léčbě se uplatňuje ozařování modrým světlem, pokud by při denní kontrole titr bilirubinemie rychle stoupal, je nutná výměnná transfuze skupinovou, Rh-negativní krví. Při sérologickém konfliktu v ABO-systému se může vyčkávat déle.

**Anaemia neonatorum**, extrémní chudokrevnost novorozence je důsledek hemolýzy ve fetálním oběhu. Je zřejmá hned za porodu nebo se příznaky rozvinou v prvních dnech po porodu, někdy dokonce až mezi druhým až osmým týdnem po narození. Hemolýza má za následek vyšší obsah bilirubinu v krvi a žlutavé zbarvení kůže. Játra a slezina byly již při narození zvětšené. Počet červených krvinek klesl pod 2 000 000. Poněvadž organismus chce nahradit rozložené červené krvinky i z jiných ložisek než z kostní dřeně, je vystupňovaná krvetvorba v játrech a slezině (proto jsou zvětšené). Do krevního oběhu přichází i nezralé formy erytrocytů – erytoblasty, proto bývá někdy používáno názvu erytoblastóza.

U těžších forem s výrazným poklesem počtu erytrocytů jsou podávány opakovaně převody malých dávek Rh-negativní skupinové krve.

**Hydrops fetus universalis** je nejtěžší formou Rh-izoimunizace. Dítě se rodí mrtvé, macerované, se známkami extrémní anémie, edematózně prosáklé. V tělních dutinách je výpotek. Pokud se dítě narodí živé, umírá bezprostředně po porodu. Mateřskými protilátkami jsou v tomto případě postiženy nejen krvinky plodu, ale i cévy. Také placenta je prosáklá, velká, těžká, plodová voda je zmnožená. Na rtg snímku anebo ultrazvukovém záznamu zaujímá plod zvláštní postavení: jakoby seděl, ruce předpažené, protože prosáklý trup nedovolí zaujmout normální držení (pozice Buddhy).

## **Vyšetření**

Úkolem prenatální péče je vyhledat těhotné ohrožené Rh-izoimunizací. Proto již při první návštěvě v prenatální poradně je těhotným odebírána krev k vyšetření skupinových vlastností. U Rh-negativních těhotných je zjišťován Rh-faktor i u manžela (partnera). Je-li budoucí otec Rh-pozitivní, je žena dispenzarizovaná. Od 6. lunárního měsíce v měsíčních intervalech, od 9. měsíce každých 14 dnů jsou vyšetřovány protilátky. Stoupá-li jejich titr, těhotná musí být hospitalizovaná a zvažuje se předčasné ukončení těhotenství. Vodítkem bude od 27. týdne opakované sérologické vyšetření, amnioskopie, spektrální analýza plodové vody získané amniocentézou na bilirubin. Před 36. týdnem těhotenství se zjišťuje zralost plodu stanovením indexu lecitin/sfingomyelin v plodové vodě získané amniocentézou. Stupeň chudokrevnosti plodu lze určit vyšetřením krve z fetoplacentárního oběhu, získané kordocentézou. Je možné též provádět nitroděložní transfuze krve do pupečního provazce. Při porodu Rh-imunizovaných žen je hned po vybavení plodu podvázán pupečník, aby k plodu nepřitékala další krev s protilátkami. Pahýl pupečníku se ponechává alespoň 5 až 6 cm dlouhý pro případnou výměnnou transfuzi. Z pupečnickové krve se vyšetřují skupinové vlastnosti, krevní obraz, test na inkompletní protilátky. Novorozenec je předán neonatologům. Vyšetření krve se opakují denně, podle potřeby i častěji.

## **Léčba**

Spolehlivý způsob, kterým by bylo možné potlačit tvorbu protilátek u senzibilizovaných těhotných, není dosud znám. Zkouší se utlumit jejich tvorbu podáváním nadledvinových kortikoidů. Účinným preventivním opatřením se ukázalo podávání anti-D-gamaglobulinu do 72 hodin matkám Rh-negativním bez protilátek, když porodily Rh-pozitivní dítě. Podává se i Rh-negativním ženám, které potratily nebo byly operovány pro mimoděložní těhotenství.

## Komplikace

Při nedostatečné léčbě či profylaxi hrozí, častěji u druhého plodu Rh<sup>+</sup>, komplikace nechtěná ztráta těhotenství.

## Praktické rady pro pacienta

### Management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "D" (přítomny aloprotilátky anti-D) a "K" event. "k" (přítomny aloprotilátky anti-K, event. anti-k)

V rámci komplexního prenatální vyšetření v I. trimestru těhotenství (do konce 14. gestačního týdne) by mělo být všem ženám provedeno laboratorní vyšetření z periferní krve na přítomnost klinicky významných nepravidelných tepelných antierytrocytárních aloprotilátek - „**Screening erytrocytární aloimunizace u těhotných žen**“.

Cílem screeningu je diagnostikovat skupinu těhotných žen (cca 1,5 %, cca 1.500 těhotných žen ročně v České republice), které jsou aloimunizovány některým z klinicky významných erytrocytárních antigenů. Klinicky významné mateřské aloprotilátky mohou pronikat přes placentu do krevního oběhu plodu a je-li na povrchu fetálních erytrocytů přítomen komplementární antigen, mohou vést k rozvoji závažné formy hemolytické nemoci plodu a novorozence. Naopak, pokud lze přítomnost antigenu u plodu vyloučit, není plod ani novorozenec mateřskými aloprotilátkami vůbec ohrožen. Z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence patří mezi nejvýznamnější antierytrocytární aloprotilátky proti antigenům "D", "c" a "K".

### Tab.č.1) ROZDĚLENÍ antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN, Hemolytic disease of the Fetus and Newborn)

<b>Klinicky NEJVÝZNAMNĚJŠÍ</b> antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům <b>D, c, K</b>
<b>Klinicky VÝZNAMNĚ</b> antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům <b>C, E, e, Ce, cE, Fy<sup>a</sup>, Jk<sup>a</sup>, A, B, C<sup>w</sup>, ce, G, k, S, s</b> velmi zřídka proti antigenům <b>C<sup>x</sup>, E<sup>w</sup>, M, U, Fy<sup>b</sup>, Kp<sup>a,b</sup>, Js<sup>a,b</sup>, PP<sub>1</sub>P<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Tj<sup>a</sup>, Yt<sup>a</sup>, LW, Di, Ge, En<sup>a</sup>, Jr<sup>a</sup>, Wr<sup>a</sup> a další</b>
<b>Klinicky NEVÝZNAMNĚ</b> antierytrocytární protilátky
aloprotilátky proti antigenům <b>P<sub>1</sub>, Le<sup>a,b</sup>, H, I, HI, N, Lu</b> nespecifické protilátky chladové protilátky protilátky reagující pouze v enzymovém prostředí

## Rh systém (ISBT 004)

systém Rh je tvořen více než 50 antigeny  
k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

"D"  
"c", "C", "e", "E"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-D	-
"D"	85	D/D	34		
		D/d	51		
-	15	d/d	15	ANO	

na povrchu erytrocytů je antigen "D" přítomen (RhD pozitivní) nebo nepřítomen (RhD negativní)

alela D je dominantní (40 % homozygotů, 60 % heterozygotů) k alele d, která je ztrátovou (klinicky němou) alelou, neboť její produkt nebyl nikdy nalezen

aloprotilátka anti-D si může vytvořit pouze RhD negativní žena po kontaktu s RhD pozitivními erytrocyty (fetomaternální hemoragie),  
plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí pokud je RhD pozitivní (incidence RhD pozitivních plodů u RhD negativních žen je 8,93 %)

### Management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "D"

(přítomny aloprotilátky anti-D)

Incidence aloprotilátky anti-D u těhotných žen 0,5 % cca 500 těhotných žen ročně v České republice  
Pravděpodobnost přítomnosti antigenu "D" u plodu 59,5 % 40,5 % cca 203 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

### Provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

Incidence RhD negativních těhotných žen v populaci 15 % cca 15.000 těhotných žen ročně v České republice  
Incidence RhD inkompatibilních těhotenství (matka RhD-, plod RhD+) 8,9 % cca 8.900 těhotných žen je ohroženo aloimunizací antigenem "D"  
Pravděpodobnost RhD pozitivního plodu u RhD negativní ženy 59,5 % 40,5 % cca 6.100 žen není ohroženo aloimunizací antigenem "D"

## KELL systém (ISBT 006)

systém KELL je tvořen 27 antigeny  
každý z nich je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem

Kell, "K", KELL1  
Cellano, "k", KELL2

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-K	anti-k
"K"	10	K/K	0,2		ANO
"K" + "k"		K/k	9,8		
"k"	90	k/k	90,0	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny "K" a/nebo "k"

alely K a k jsou kodominantní

aloprotilátka anti-K si může vytvořit pouze Kell (K) negativní žena po kontaktu s Kell (K) pozitivními erytrocyty (krevní transfuze, fetomaternální hemoragie),  
plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí pokud je Kell (K) pozitivní (incidence Kell (K) pozitivních plodů u Kell (K) negativních žen je 4,52 %)

aloprotilátka anti-k si může vytvořit pouze Cellano (k) negativní žena po kontaktu s Cellano (k) pozitivními erytrocyty (krevní transfuze, fetomaternální hemoragie),  
plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí pokud je Cellano (k) pozitivní (incidence Cellano (k) pozitivních plodů u Cellano (k) negativních žen je 0,19 %)

### Management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "K"

(přítomny aloprotilátky anti-K)

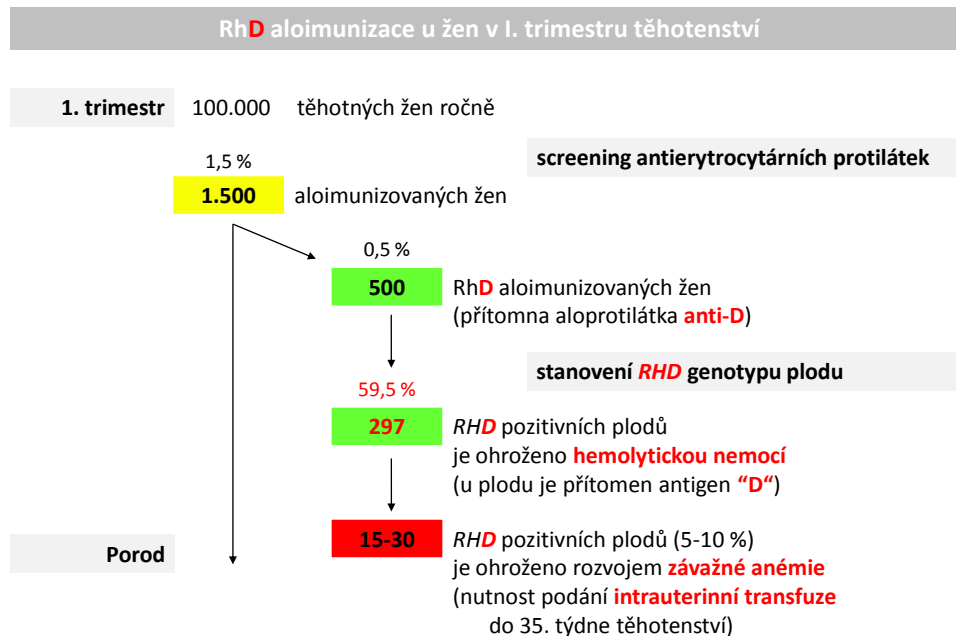
Incidence aloprotilátky anti-K u těhotných žen 0,1 % cca 100 těhotných žen ročně v České republice  
Pravděpodobnost přítomnosti antigenu "K" u plodu 5,1 % 94,9 % cca 95 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

### Management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "k"

(přítomny aloprotilátky anti-k)

Incidence aloprotilátky anti-k u těhotných žen 0,0 % cca 10 těhotných žen ročně v České republice  
Pravděpodobnost přítomnosti antigenu "k" u plodu 94,9 % 5,1 % cca 1 plod není ohrožen hemolytickou nemocí

ad Incidence: V olomouckém regionu v posledních devíti letech byla incidence RhD aloimunizace u těhotných žen 5‰. Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, jedná se při 100.000 porodech asi o 500 RhD aloimunizovaných žen ročně . Avšak je-li pravděpodobnost nepřítomnosti „RhD“ antigenu u plodu 40,5 %, můžeme předpokládat, že asi 203 plodů není vůbec ohroženo hemolytickou nemocí.



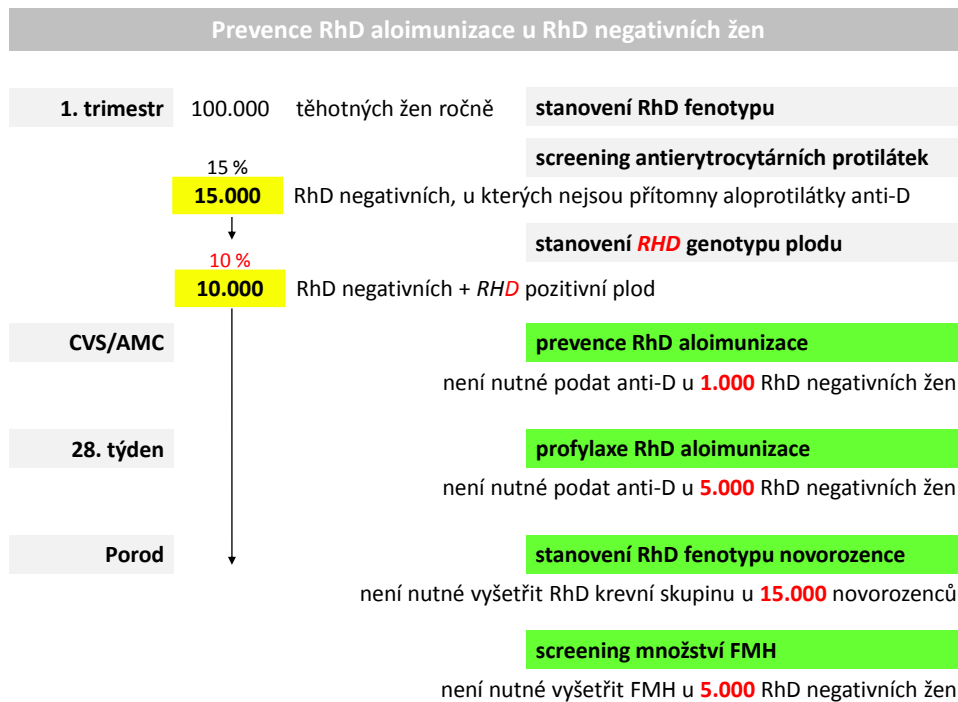
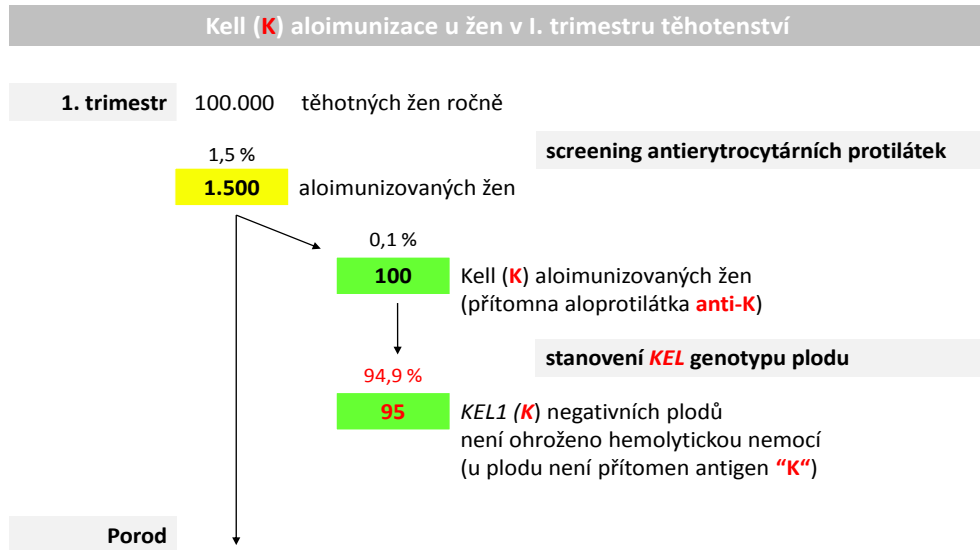
V olomouckém regionu v posledních třinácti letech byla incidence K (Kell, KEL1) aloimunizace u těhotných žen 1‰. Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, jedná se při 100.000 porodech asi o 100 K (Kell, KEL1) aloimunizovaných těhotných žen ročně. Avšak je-li pravděpodobnost nepřítomnosti „K“ (Kell, KEL1) antigenu u plodu 94,9 %, můžeme předpokládat, že asi 95 plodů není vůbec ohroženo hemolytickou nemocí.

#### ad Praktické rady pro pacienta

##### **Provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen**

Na začátku těhotenství je rovněž možné u RhD negativních žen stanovit RHD genotyp plodu **z volné fetální DNA cirkulující v mateřské periferní krvi** (neinvazivní prenatalní diagnostika RHD a Kell genotypu plodu). Tento postup představuje další možnost jak zvýšit efektivitu provádění prevence RhD aloimunizace, protože je-li plod RHD negativní, není nutné RhD negativním ženám podávat IgG anti-D ve 28. týdnu těhotenství, ani provádět prevenci RhD aloimunizace v případě jiných potenciálně senzibilizujících událostí v průběhu těhotenství. Po porodu navíc již není nutné u RhD negativních žen

vyšetřovat RhD krevní skupinu (fenotyp) novorozence a v případě, že je novorozenec RHD negativní, tak není potřeba provádět ani screening množství FMH. A tím zefektivnit a ušetřit zdroje z veřejného zdravotního pojištění.



### **Použitá literatura**

1. PAŘÍZEK, A. Kniha o těhotenství a dítěti, 4.vydání, Galén, Praha 2009
2. Česká Gynekol. 2010;75(5.): p. 443-446.
3. Česká Gynekol. 2013; 78(1.): p. 32-40. Czech
4. Gynekologie po promoci 2006; červenec/srpen: p 26-30.

### **Seznam obrázků**

[http://pctrs.network.hu/clubblogpicture/7/5/\\_/75914\\_732545667\\_big.gif](http://pctrs.network.hu/clubblogpicture/7/5/_/75914_732545667_big.gif)

<http://www.lubusky.com/postery/20140408-1.pdf>

<http://www.lubusky.com/postery/20140408-3.pdf>

<http://www.lubusky.com/postery/20140408-2.pdf>