

## PREVENCIA RH IZOIMUNIZÁCIE

Peter Molitoris, Tibor Bielik, Ingrid Tužinská

Rh izoimunizácia zostáva stále aktuálnym perinatologickým problémom aj napriek 40 rokov aplikovanej profylaxii. Text sumarizuje základné príčiny, imunitné mechanizmy a návrh štandardov profylaxie uvedeného ochorenia podľa aktuálnych poznatkov.

**Kľúčové slová:** Rh izoimunizácia

### PREVENTION OF RH-ISOIMMUNISATION

Rh isoimmunisation remains a perinatologic issue despite the prophylaxis that has been applied for 40 years. The text summarizes main causes, immunity mechanisms and a proposal of prophylactic standards concerning the disease on the basis of the current knowledge.

**Key words:** Rh isoimmunisation

Gynekol. prax 2010; 8 (3): 156-158

#### Úvod

Pri prieniku Rh (D) pozitívnych červených krviniek do obehu Rh (D) negatívnej ženy môže dôjsť k stimulácii imunitného systému a k tvorbe protilátok - izoimunizácii (aloimunizácii). Pretože D-antigén je veľmi silný, tvorbu protilátok vyvolá prienik 0,1 ml Rh (D) pozitívnych erytrocytov<sup>(1)</sup>. Miera senzibilizácie závisí od objemu fetomaternálnej transfúzie (FMT) a od materskej imunitnej reakcie<sup>(2)</sup>. Vytvorené materské antierytrocytárne protilátky môžu preniknúť placentou do krvného obehu plodu, viazať sa na fetálne erytrocyty. Tie sú následne deštruované v retikulo-endoteliálnom systéme (RES), čím sa rozvíja hemolytická choroba plodu a novorodenca (HDFN - Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn). Rh izoimunizácia bola v minulosti častou príčinou perinatálneho úmrtia. V USA r. 2001 bola incidencia Rh izoimunizácie 6,7 na 1 000 živorodených detí<sup>(3)</sup>. V ČR bolo v rokoch 2005-2007 ročne 29,6 ťažkých prípadov HDFN<sup>(4)</sup>. V publikovaných analýzách perinatálnych výsledkov na Slovensku údaje o frekvencii Rh izoimunizácie absentujú<sup>(5,6)</sup>. Imunizácii pri Rh negatívnych matkách možno vo väčšine prípadov zabrániť včasným podaním anti-D imunoglobulínu. Ak už došlo u ženy k imunizácii, nie je možné súčasnými dostupnými metódami ju vyliečiť. Imunizácia svojím trvalým charakterom môže žene zabrániť v reprodukcii<sup>(4)</sup>.

#### Klinická manifestácia ochorenia

Postihnutie plodu koliduje od laboratórnych znakov izoimunizácie až po ťažké stavy. Manifestuje sa anémiou, hyperbilirubinémiou, erytroblastózou, hepatosplenomegáliou, ascitom a v najťažšej forme univerzálnym hydropsom. Takto poškodený plod, ak nie je liečený, môže intrauterinne alebo postnatálne odumrieť.

#### Príčiny Rh izoimunizácie sú:

- nekompatibilná transfúzia krvi matke
- fetomaternálny transport (FMT) antigénu (krvácanie v II. a III. trimestri, fetomaternálna transfúzia pri pôrode)

- interrupcia gravidity a potrat (30 dní po koncepcii)
- invazívne výkony v tehotnosti (amniocentéza, biopsia choriových klkov, kordocentéza, vonkajší obrat plodu, manuálna lýza placenty, fetoskopia a kardiocentéza)
- extrauterinná gravidita
- abrupcia placenty
- trauma brucha (autonehoda, pád, fyzické násilie)
- maternofetálny transport antigénu počas pôrodu - „syndróm babičky“ (Rh pozitívna matka senzibilizuje pri pôrode Rh negatívny plod ženského pohlavia)
- prenos krvi injekčnou striekačkou u narkomanov

#### Mechanizmus imunitnej odpovede

Antigén v materskom obehu likvidujú makrofágy, ktoré začnú produkovať špecifické protilátky. Plazmatické T-lymfocyty sa transformujú na pamäťové bunky. Vzhľadom na ich dlhý život je takto zaistená permanentná imunologická pamäť pre cudzí antigén. Pri následnej expozícii antigénom je pamäť oživená. Línia T-lymfocytov proliferuje a produkuje humorálne protilátky. Pre primárnu antigénnu expozíciu je iniciálnou protilátkou IgM (neprechádza transplacentárne). Táto odpoveď je pomalá (indukčná fáza 6-12 týždňov). Súčasne dochádza k produkcii protilátok IgG (prechádzajú transplacentárne), ktorých hladina je nízka a nespôsobuje klinicky významnú hemolýzu krvi plodu. V kontraste s tým je odpoveď senzibilizovanej pacientky na opakovaný kontakt s antigénom rýchla a dramatická<sup>(2)</sup>. Typická je tvorba hyperimúnných IgG, ktorá koreluje s antigénnou záťažou a zároveň s frekvenciou opakovanej stimulácie. Postupne sa mení afinita protilátky k antigénu a tiež jej účinnosť. Rozdielna účinnosť protilátky vysvetľuje rôznu mieru HDFN s rovnakou hladinou protilátok a tiež iný priebeh pri rovnakej pacientke v rôznych graviditách. Väčší odstup medzi graviditami znamená zvýšenú aktivitu protilátky a predpoklad ťažšieho priebehu HDFN. Pre predikciu rozvoja HDFN je významnejšie stanovenie dynamiky rastu titra protilátok, ako jej absolútna hodnota<sup>(7)</sup>.

### Profylaxia Rh izoimunizácie

Za prítomnosti špecifickej IgG protilátky je blokovávaná schopnosť imunitnej odpovede na cudzorodý antigén. Nevyhnutné množstvo podanej protilátky, ktorá zabráni u pacientky imunitnej odpovedi, sa odhaduje na 10 µg Rh IgG na 1 ml Rh pozitívnej fetálnej krvi alebo 0,5 ml červených krviniek. Anti-D globulín musí byť podaný skôr, ako imunitný systém pacientky spracuje informáciu o cudzom antigéne a dôjde k primárnej imunitnej odpovedi. Profylaxiu je najlepšie uskutočniť pred prienikom alebo najneskôr do 72 hodín po prieniku cudzieho antigénu. Čím dlhší je interval medzi expozíciou antigénu a podaním imunoglobulínu, tým je pravdepodobnejšie riziko rozvoja imunizácie. Existujú správy, ktoré referujú o účinnej imunoprofylaxii do 14 dní po expozícii antigénu. Ak sa z akéhokoľvek dôvodu podanie anti-D globulínu zdrží, má ešte v mimoriadnom prípade zmysel podať imunoglobulín do 14 dní, najneskôr však do 28 dní<sup>(4,8,9)</sup>.

### Efekt profylaxie

Zlyhanie profylaxie, aj keď málo časté, sa vyskytuje najmä v súvislosti s neskorou aplikáciou imunoglobulínu alebo s predchádzajúcou nepoznanou senzibilizáciou. Predpokladá sa, že 0,7-1,9% prípadov Rh senzibilizácie nastane pred pôrodom ako dôsledok FMT v III. trimestri<sup>(1)</sup>. Toto riziko izoimunizácie možno znížiť podaním 250 µg anti-D globulínu v 28. týždni gravidity nesenizibilizovaným tehotným, u ktorých je predpoklad, že plod môže zdediť po otcovi Rh pozitivitu. Tento postup je v mnohých krajinách rutinný a vedie k zníženiu výskytu senzibilizácie na 0,1%<sup>(10)</sup>. Zlyhanie liečebnej profylaxie je vzácné (0,26%) a vysvetľuje sa predchádzajúcou nepoznanou senzibilizáciou tehotnej v prebiehajúcej gravidite<sup>(11)</sup>. Protilátky v období vyšetrenia môžu byť také nízke, že nie sú pri skriningu detekované. Druhou možnosťou je manifestácia tzv. syndrómu babičky. V tomto prípade Rh pozitívna matka senzibilizuje pri pôrode Rh negatívny plod ženského pohlavia, a tak dôjde k pamäťovej reakcii. Tvorba protilátok môže byť postupom času taká nízka, že sa ju nepodari obvyklými skriningovými metódami dokázať. Po otehotnení takto imunizovanej ženy sa môžu už počas prvej gravidity tvoriť protilátky<sup>(12)</sup>.

### Riziko profylaxie pre matku a plod

Materské komplikácie podávania anti-D globulínu v pre- a postpartálnom období nie sú referované. Najčastejším rizikom podávania anti-D globulínu pre plod je možnosť vyvolania fetálnej hemolytickej anémie mechanizmom ako pri senzibilizovanej pacientke. Reakcia plodu na jednorazové podanie imunoglobulínu je veľmi rozdielna a ťažko predvídateľná (podobne ako pri konštantnom pôsobení imunoglobulínu v senzibilizovanej tehotnosti). Plod veľmi dobre kompenzuje hemolytickú anémiu. Vzácné môže nastať situácia, keď treba pokryť anti-D globulínom masívne fetomaternalne krvácanie a vysoká dávka imunoglobulínu môže potenciovat' preexistujúcu fetálnu anémiu<sup>(13)</sup>.

zové podanie imunoglobulínu je veľmi rozdielna a ťažko predvídateľná (podobne ako pri konštantnom pôsobení imunoglobulínu v senzibilizovanej tehotnosti). Plod veľmi dobre kompenzuje hemolytickú anémiu. Vzácné môže nastať situácia, keď treba pokryť anti-D globulínom masívne fetomaternalne krvácanie a vysoká dávka imunoglobulínu môže potenciovat' preexistujúcu fetálnu anémiu<sup>(13)</sup>.

### Odporúčané postupy pri prevencii Rh (D) izoimunizácie<sup>(1,2,4,14,15)</sup>

1. Na začiatku tehotnosti všetkým ženám vyšetriť KS s Rh faktorom a skrining nepravidelných antierytrocytárnych protilátok.
2. V 28. týždni tehotnosti opakovať skrining nepravidelných antierytrocytárnych protilátok všetkým ženám (u Rh (D) pozitívnych možnosť vzniku iných ako anti-Rh (D) protilátok spôsobujúcich HDFN).
3. Pred skriningom antierytrocytárnych protilátok cieľne pátrať, či nebol žene podaný anti-D imunoglobulín (ak áno, túto skutočnosť zaznamenať do žiadanky).
4. Rh (D) negatívnym tehotným s predpokladom Rh (D) pozitívneho plodu a s negatívnymi Rh (D) protilátkami podať profylaxiu 250 µg anti-D imunoglobulínu po 28. týždni tehotnosti.
5. V I. trimestri v indikovaných prípadoch (interrupcia, potrat, extrauterinná gravidita 30 dní po koncepcii) podať profylaxiu izoimunizácie 125 µg anti-D imunoglobulínu.
6. V II. a III. trimestri v indikovaných prípadoch (potrat, amniocentéza, kordocentéza, krvácanie, trauma brucha, vonkajší obrat) podať profylaxiu izoimunizácie 250 µg anti-D imunoglobulínu.
7. Pri následnej FMT opakovať profylaxiu v intervale 6 týždňov, pri riziku FMT nad 30 ml fetálnej krvi kvantifikovať objem transfúzie (Kleihauerov-Betkeho test, prietoková cytometria) a podať 10 µg anti-D imunoglobulínu na 1 ml fetálnej transfúzie.
8. Po pôrode Rh (D) pozitívneho plodu u Rh (D) negatívnych žien s negatívnymi Rh (D) protilátkami podať profylaxiu 250 µg anti-D imunoglobulínu do 72 hodín.
9. Po komplikovanom pôrode Rh (D) pozitívneho plodu (cisársky rez, forceps, vnútorný obrat, viacplodové tehotenstvo, mŕtvorodený plod, pôrod s príznakmi odlúčenia placenty, pôrod s patológiou v III. pôrodnej fáze, manuálna lýza, kyretáž po pôrode) u Rh (D) negatívnych žien s negatívnymi Rh (D) protilátkami podať dvojnásobnú profylaxiu 500 µg anti-D imunoglobulínu do 72 hodín alebo kvantifikovať objem transfúzie (Kleihauerov-Betkeho test, prietoková cytometria) a podať 10 µg anti-D imunoglobulínu na 1 ml fetálnej transfúzie (**tabuľka 1**).

Tabuľka 1. Odporúčané postupy prevencie Rh izoimunizácie

I. trimester	28. t. t.	II. – III. trimester	po pôrode
interrupcia, potrat, GEU (30 dní po koncepcii)	Rh (D) pozitívny plod s Rh (D) neg. Ab	potrat, amniocentéza, kordocentéza, fetoskopia, krvácanie, trauma brucha, vonkajší obrat	po pôrode Rh (D) poz. plodu (do 72 h)
125 µg anti-D Ig	250 µg anti-D Ig	250 µg anti-D Ig Cave: pri následnej FMT opakovať v intervale 6 týždňov	250 µg anti-D Cave: FMT ≥ 25 ml podať 500 µg anti-D Ig

GEU - graviditas extrauterina, Ig - imunoglobulín, Ab - protilátky

**Adresa pre korešpondenciu:**

MUDr. Peter Molitoris  
 II. gynekologicko pôrodnica klinika SZU  
 FNŠP Banská Bystrica  
 Námestie L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica  
 e-mal: pmolitoris@nspbb.sk

doc. MUDr. Tibor Bielik, PhD.  
 II. gynekologicko pôrodnica klinika SZU, B. Bystrica

MUDr. Ingrid Tužinská  
 Národná transfúzna služba, FNŠP B. Bystrica

**Literatúra**

1. Lubušský M, Procházka M, Šantavý J, a spol. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. Čes Gynek 2006; 71 (4): 272-280.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. August 2008; NICE technology appraisal guidance 156. <http://www.nice.org.uk/TA156>.
3. Martin JA, Mamilton BE, Ventura SJ, et al. Births; final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2002; 51 (2): 1-102.
4. Calda P, Čepický P. Jak postupovat v prevenci RhD aloimunizace v těhotenství. Actual Gyn 2009; 1: 61-63.
5. Korbeř M, Borovský M, Danko J, a spol. Regionálna analýza perinatálnych výsledkov v SR za rok 2007. Gynekol prax 2009; 7 (1): 9-14.
6. Korbeř M, Borovský M, Danko J, a spol. Analýza perinatálnych výsledkov v SR za rok 2008. Gynekol prax 2010; 8 (1): 37-43.
7. Calda P, Žižka Z, Zlatohlávková B, a spol. Diagnostika a léčba erytrocytární aloimunizace v těhotenství. Čes Gynek 1998; 63 (3): 170-174.
8. Schroder J. Transplacental passage of blood cells. J Med Genet. 1975; 4 (12): 230-242.
9. Sampson D, Mollison, PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. Immunology 1975; 28(2): 349-357.
10. ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists Prevention of RhD alloimmunization. ACOG practice bulletin No.4. Washington DC 1999.
11. Bowman JM, Pollock JM. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: An analysis of the reasons for such failures. Transfusion Med Rev 1987; 1 (2): 101-112.
12. Žižka Z, Calda P. Prevence, diagnostika a léčba erytrocytární aloimmunizace v těhotenství. Mod Gynek Porod 1998; 7 (2): 104-121.
13. Thornton JG, Page C, Foote G, a spol. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. BMJ 1989; 298 (24): 1671-1673.
14. Rh Prophylaxis, Anti-D Immunoglobulin (Green-top 22). RCOG 2002. <http://www.rcog.org.uk/guidelines>
15. Rusňák I, Turkota L, Čunderlík A, a spol. Serologický konflikt v gravidite. Prakt Gyn 2003; (5): 11-13.