

EVOLUȚIA SARCINII LA PACIENTA CU RHESUS NEGATIV

CZU: 618.3

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.24.3-74.04>Doctor în științe medicale **Hristiana CAPROS**¹E-mail: caproscristina@yahoo.comORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1517-2342>PhD. prof. **Apostolos ATHANASIADIS**²E-mail: 3rdobgyn@med.auth.grORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-5716>¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”² Universitatea Aristotel, Salonic, Grecia

THE COURSE OF PREGNANCY IN A RHESUS-NEGATIVE PATIENT

Summary. Feto-maternal isoimmunization is a complex phenomenon in which the maternal immune system produces antibodies directed against antigens present on fetal blood cells. A common example of feto-maternal immunization is Rh isoimmunization, which occurs when an Rh-negative mother is exposed to the blood of an Rh-positive fetus. Maternal-fetal Rh isoimmunization causes more than 160,000 perinatal deaths and 100,000 cases of disability each year. In order to reduce perinatal mortality and morbidity from this pathology, recent guidelines from the French Society of Obstetrics and Gynecology (CNGOF, 2017), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, 2021), and the Canadian Society of Obstetrics and Gynecology (SOGC, 2024) have revised the management of pregnancy in Rh negative patients. In line with these recommendations, blood type and Rh determination is part of the recommended early pregnancy screening, ideally at the first antenatal visit. In non-immunized Rh-negative pregnant women with an Rh-positive partner, a non-invasive prenatal test can be recommended: Rh determination based on fetal acellular deoxyribonucleic acid present in maternal blood. Routine administration of anti-RhD immunoglobulin prenatally (at 28-34 weeks amenorrhea (SA) and postpartum (within 72 hours after delivery) to unimmunized patients with Rh-positive infants allows reduction of feto-maternal sensitization.

Keywords: feto-maternal incompatibility, anti D (Rh) immunoglobulin, non-invasive prenatal test.

Rezumat. Izoimunizarea feto-maternă este un fenomen complex, în care sistemul imun matern produce anticorpi direcționați împotriva antigenelor prezente pe celulele sangvine ale fătului. Un exemplu frecvent de imunizare feto-maternă este izoimunizarea Rh, care apare atunci când o mamă cu Rh negativ este expusă la sângele unui făt cu Rh pozitiv. Izoimunizarea feto-maternă după sistemul Rh provoacă anual peste 160.000 de decese perinatale și 100.000 de cazuri de dizabilitate. În intenția de a diminua mortalitatea și morbiditatea perinatală prin această patologie, ghidurile recente de la Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Franța (CNGOF, 2017), Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO, 2021) și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din Canada (SOGC, 2024) au revizuit conduita sarcinii la pacientele Rh negative. În conformitate cu aceste recomandări, determinarea grupei sangvine și a Rh-ului face parte din analizele recomandate precoce în sarcină, de dorit la prima consultație prenatală. Gravidelor Rh negative neimunizate, cu partener Rh pozitiv, li se recomandă efectuarea testului prenatal neinvaziv: determinarea Rh-ului pe baza acidului deoxiribonucleic acelar fetal prezent în sângele matern. Administrarea de rutină a imunoglobulinei anti-RhD prenatal (la 28-34 de săptămâni amenoree (SA) și postpartum (în 72 de ore după naștere) pacientelor neimunizate și purtătoare de copil Rh pozitiv permite reducerea sensibilizării feto-materne.

Cuvinte-cheie: incompatibilitatea feto-maternă, imunoglobulina anti D (Rh), test prenatal non-invaziv.

INTRODUCERE

Imunizarea feto-maternă este un proces în care sistemul imunitar matern dezvoltă anticorpi împotriva antigenelor prezente în circulația fetală. Pentru dezvoltarea izoimunizării, sângele matern și cel fetal trebuie să intre în contact, permițând transferul de celule și molecule între cele două sisteme circulatorii prin intermediul placentei. Ca rezultat, sarcina la o

pacientă cu Rhesus negativ se poate complica cu anemie severă fetală și neonatală, cu icter neonatal sever. Înainte de introducerea profilaxiei izoimunizării RhD din timpul sarcinii, boala hemolitică a nou-născutului afectează 9-10% dintre sarcini și reprezintă o cauză majoră de mortalitate și morbiditate perinatală. FIGO stipulează că această rată a scăzut cu 50% la nivel global după introducerea profilaxiei prin administrarea imunoglobulinei anti D (Rh) [1].

FIZIOPATOLOGIA IZOIMUNIZĂRII FAȚĂ DE ANTIGENELE ERITROCITARE RhD

Toate elementele sangvine conțin pe suprafața lor antigene. Unele dintre aceste antigene sunt importante din punct de vedere imunologic și genetic [2]. Expunerea sangvină a unui organism la un antigen, neprezent pe suprafața elementelor proprii, se soldează cu inducerea unei reacții imunologice și producerea anticorpilor. Fătul este moștenitor al sistemului antigen atât matern, cât și patern și deci poate purta pe suprafața elementelor sale sangvine antigene diferite de cele maternelor. Contactul sangvin fetomaternal în situații patologice în timpul sarcinii declanșează reacții de izoimunizare, cu secreția anticorpilor ce vor traversa bariera fetoplacentară. Fixarea izoanticorpilor materni pe elementele sangvine fetale poate iniția liza celulelor fătului, provocând apariția unui șir de complicații pe parcursul vieții intrauterine sau după naștere.

Elementele fetale sangvine mai des implicate în procesele patologice de izoimunizare sunt eritrocitele fetale (izoimunizare Rh, izoimunizare c, izoimunizare Kell, izoimunizare ABO), dar pot fi și trombocitele fetale [3]. Una dintre cele mai frecvente și potențial grave izoimunizări ce apare pe parcursul sarcinii este imunizarea fetomaternală față de antigenele eritrocitare ale sistemului Rh. Complexul genelor Rh constă din trei loci genetici, fiecare cu două alele majore. Ele codifică sinteza a cinci antigene majore, notate cu litere: C, c, E, e și D. Antigenele de grupă sangvină Rh sunt moștenite așa cum este determinat de cel puțin două proteine asociate membranei omoloage, dar distincte. Două gene separate (RhCE și RhD), situate pe brațul scurt al cromozomului 1, codifică proteinele Rh.

Complexul genei Rh este descris de trei loci și, în consecință, sunt posibile 8 recombinații genetice. Aceste complexe sunt următoarele (enumerare în ordinea descrescătoare a frecvenței): CDe, cde, CDE, cDe, Cde, cdE, CDE și CdE. Deși sistemul Rh constă din multe subtipuri de antigen, antigenul D este cel mai imunogen, prin urmare, este implicat cel mai frecvent în incompatibilitatea Rh.

Antigenele C, c, E sunt mai puțin imunogene. Prevalența anticorpilor eritrocitari, alții decât anti-D, cu potențial de a induce izoimunizare fetomaternală, este de 1 la 500 de sarcini. Anti-c este de obicei descris ca a doua cea mai comună cauză de boală hemolitică fetală severă. În literatura de specialitate tot mai frecvent sunt înregistrate izoimunizări provocate de antigene eritrocitare minore, cum ar fi Kell, Duffy, MNS, JK etc. [4].

Izoimunizarea RhD pe parcursul sarcinii poate să apară când o pacientă cu Rh negativ este purtătoarea unei sarcini cu făt Rh pozitiv. În normă, circulația maternă și cea fetală sunt două sisteme separate, bariera fetoplacentară fiind o membrană cu permeabilitate selectivă. Contactul sangvin fetomaternal are loc în situații de întrerupere a integrității membranei fetoplacentare (Tabel).

Hematiile fetale ale unui făt RhD pozitiv poartă pe suprafața eritocitară proteina imunogenă D. În cazul în care ajung în circulația Rh negativă a mamei, antigenele declanșează un răspuns imun cu secreția de anticorpi specifici anti D. Acești anticorpi reprezintă răspunsul imun primar și sunt de tip IgM. Având masa moleculară mare, IgM nu pot traversa placentă, deci nu pot afecta fătul. Această etapă de răspuns primar se numește „etapă de sensibilizare”. Durata necesară pentru apariția anticorpilor în această etapă a fost es-

Tabel

Circumstanțele cu risc potențial de izoimunizare Rh în timpul sarcinii

În primul trimestru	În al doilea și al treilea trimestru
<p>Risc moderat de trecere a eritrocitelor fetale în circulația maternă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avort spontan ▪ Întreruperea sarcinii, indiferent de metoda folosită ▪ Sarcină molară ▪ Sarcină extrauterină ▪ Metroragie în primul trimestru de sarcină ▪ Biopsie de vilozități coriale, amniocenteză ▪ Embrioreducție ▪ Traumatism abdominal ▪ Cerclaj cervical 	<p>Risc semnificativ de trecere a eritrocitelor fetale în circulația maternă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avort spontan tardiv ▪ Întrerupere medicală a sarcinii ▪ Moarte fetală intrauterină ▪ Versiune externă ▪ Traumatism abdominal sau pelvin ▪ Chirurgie abdominală sau pelviană ▪ Cordocenteză, placentocenteză ▪ Proceduri terapeutice intrauterine (plasare de șunturi, transfuzie de sânge etc.) ▪ Naștere pe cale vaginală sau prin operație cezariană ▪ Risc moderat de trecere a eritrocitelor fetale în circulația maternă ▪ Metroragie ▪ Cerclaj cervical ▪ Iminență de naștere prematură care necesită tratament

timată ca variabilă, de la 72 de ore până la mai multe săptămâni. O nouă expunere la antigenele fetale va induce răspunsul imun secundar. În răspunsul imun secundar se vor secreta foarte rapid anticorpi de tip IgG, care au masa moleculară mai mică și pot traversa bariera fetoplacentară. Timpul necesar dezvoltării răspunsului imun secundar este mult mai scurt, estimat la aproximativ 72 de ore. Izoanticorpii materni traversează bariera fetoplacentară, pătrund în circulația fetală, se fixează pe hematiile fetale și, cuplate cu un complex plasmatic, provoacă liza acestora. Odată activat, procesul de sinteză nu mai poate fi stopat, rezultând consecințe grave.

Distrugerea hematiilor fetale de către sistemul macrofagocitar din splină și ficat provoacă anemie fetală și acumulare de bilirubină în lichidul amniotic. Pentru a suplini pierderile de hematii, fătul începe să producă mai multe eritrocite prin hiperplazia măduvei osoase, unde are loc sinteza hematiilor [5]. Ca reacție la anemie, apare eritropoieza fetală extramedulară compensatoare la nivelul ficatului și al splinei, cu consecințele hepatomegaliei, o creștere a insulelor hematopoietice hepatice, provocând insuficiență hepatică prin compresia hepatocitelor și a vaselor, ceea ce determină scăderea sintezei proteinelor hepatice. Toate aceste mecanisme conduc la dezvoltarea hipertensiunii portale și la scăderea presiunii oncotice. Diminuarea proteinelor în patul vascular modifică presiunea coloid-osmotică, cu extravazarea plasmei și apariția de edeme și ascită fetală. În plus, ca rezultat al hemolizei eritrocitelor și descompunerii hemoglobinei va crește nivelul de bilirubină. În timpul sarcinii, bilirubina neconjugată este transportată către ficatul matern prin placentă, unde este conjugată și apoi excretată în bilă și în fecale. La nou-născuți, capacitatea hepatică de a conjuga bilirubina este limitată, mai ales în primele zile de viață. În condiții de hiperbilirubinemie severă, bilirubina neconjugată și liposolubilă traversează bariera hematoencefalică. Bilirubina se leagă de lipidele din membranele celulare și se depune în nucleii bazali și în alte regiuni ale creierului, cum ar fi hipocampusul și cerebelul. Depunerea bilirubinei în aceste structuri neuronale perturbă funcționarea normală a celulelor nervoase și poate cauza leziuni permanente.

Astfel, hiperbilirubinemia poate fi cauza kernicterusului la copil, care poate avea, în lipsa tratamentului, consecințe neurologice. În stadiile avansate, anemia provoacă insuficiență poliorganică, sindrom ascitic cu polihidramnios, anasarcă, care poate duce la moarte fetală *in utero*, dacă anemia nu este corectată. Amplasarea procesului depinde de cantitatea de anticorpi materni sintetizați, deși poate varia de la anemie ușoară până la dezvoltarea hidrosului fetal [6].

MANAGEMENTUL SARCINII LA GRAVIDELE CU Rh NEGATIV

Pentru gravide, determinarea grupei sanguine și a Rh-ului face parte din analizele recomandate precoce în sarcină, preferențial la prima vizită prenatală. Sensibilizarea maternă față de antigenul RhD apare în cazul gravidelor RhD negative care vin în contact cu eritrocitele fetale RhD pozitive. Pentru gravidele cu Rh negativ se recomandă determinarea grupei sanguine și a Rh-ului partenerului. Dacă ambii parteneri sunt Rhesus negativi, nu sunt necesare investigații ulterioare, fătul fiind cu certitudine Rh negativ.

Atunci când tatăl copilului este Rhesus pozitiv, se recomandă dozarea anticorpilor anti D la gravidă. În această etapă, dacă este posibil, pentru gravidele Rh negative neimunizate, cu partener Rh pozitiv, se mai poate indica efectuarea testului prenatal neinvaziv pentru determinarea Rh-ului fetal din sângele matern, care se numește „genotipare fetală neinvazivă”. Acest test constă în analiza ADN-ului fetal într-o amplificare prin PCR a unei secvențe de gene a genei Rhesus D. Se poate efectua de la 11-12 SA, fiind termenul la care cantitatea de ADN fetal este suficientă pentru analiză. Ca măsură de precauție, testul se va repeta la 18 SA sau, în caz că genotiparea a fost efectuată tardiv, peste minim 15 zile. La gravidele Rh negative cu făt Rh negativ nu se efectuează teste suplimentare, ci se va efectua după naștere controlul grupei și Rh-ului nou-născutului. Aceste paciente nu vor dezvolta izoimunizare fetomaternală și nu necesită administrarea imunoglobulinei anti-D nici în situații cu risc, nici la naștere [7].

La pacientele Rh negative și făt Rh pozitiv, pentru determinarea anticorpilor anti-D se indică testul Coombs indirect, care este considerat metoda cu sensibilitatea cea mai mare în determinarea prezenței și titrului de anticorpi anti-D. Cel mai devreme moment în care antigenul D a fost identificat la un făt este la 7 SA, din acest considerent depistarea anticorpilor la pacientele Rh negative este recomandată după 8 SA [8].

Dacă Rh-ul partenerului de concepție este pozitiv și anticorpii anti-D la prima consultație prenatală la gravidă sunt absenți, determinările ulterioare se indică la 20 SA, 28 SA și 36 SA. Absența anticorpilor până la 28 SA arată că gravida nu este imunizată și ar trebui să primească profilaxie prenatală de rutină cu imunoglobulină anti D (Rh), o doză unică [9].

Prezența anticorpilor anti-D demonstrează că pacienta este imunizată și poate dezvolta complicații în sarcina curentă. Prezența acestor anticorpi în primul trimestru de sarcină, la prima consultație prenatală, semnifică o izoimunizare preexistentă sarcinii; dacă

anticorpii apar în trimestrul II sau III, izoimunizarea s-a produs pe parcursul sarcinii curente. Managementul ulterior al acestor paciente cu incompatibilitate va depinde de valoarea inițială și dinamica titrului de anticorpi, de prezența complicațiilor fetale și de termenul sarcinii.

PROFILAXIA IZOIMUNIZĂRII ÎN SISTEMUL Rh

În momentul de față, izoimunizarea fetomaternă în sistemul RhD poate fi prevenită. Această prevenție se bazează pe administrarea de imunoglobuline anti-D la femeile Rhesus D negative însărcinate cu un făt Rhesus D pozitiv.

Imunoglobulinele comercializate în prezent sunt de origine umană (obținute de la donatori sănătoși din America de Nord, hiperimunizați și remunerați). Expunerea la aceste produse derivate din sânge trebuie foarte bine argumentată. Chiar dacă riscul alergic și riscul viral asociat utilizării imunoglobulinelor este extrem de scăzut datorită tratamentelor aplicate pentru a elimina virusurile, o posibilitate de transmitere virală nu poate fi niciodată exclusă în totalitate [10]. Anume din acest considerent, înainte de administrarea produsului sangvin imunoglobulina anti D (Rh), trebuie obținut consimțământul informat verbal sau scris. Administrarea imunoglobulinei anti-D se aplică sistematic în orice situație cu risc de trecere a hematiilor fetale în circulația sangvină maternă [11].

Hemoragia fetomaternă poate apărea în orice moment al unei sarcini intrauterine, însă riscul crește considerabil în timpul unor circumstanțe cu risc potențial de imunizare (*tabel*). Într-adevăr, o trecere „spontană” a eritrocitelor fetale în circulația maternă are loc în 4% dintre cazuri în primul trimestru, 12% în al doilea și 45% în al treilea. Volumul minim al hemoragiei fetomaterne ce poate declanșa răspunsul imunitar este de 0,05-0,1 ml, iar izoimunizarea este direct proporțională cu cantitatea sângelui „transfuzat”. Hematia fetală în primele 72 de ore circulă liber prin sângele matern și reprezintă momentul optim de inițiere a profilaxiei. Administrarea imunoglobulinei în acest interval de timp va neutraliza prin opsonizare hematiile fetale până la începerea procesului de imunizare. Durata de protecție oferită de imunoglobulina anti D (Rh) depinde de doza primită și este de nouă săptămâni pentru 200 μg și 12 săptămâni pentru 300 μg. Imunoglobulina anti D (Rh) poate fi administrată intravenos sau intramuscular. La gravidele cu incompatibilitate fetomaternă și prezența izoimunizării, adică prezență de anticorpi, profilaxia cu imunoglobulină anti D (Rh) nu se va efectua [12].

I. Profilaxia izoimunizării în circumstanțele cu risc potențial de izoimunizare Rh în timpul sarcinii.

În primul trimestru de sarcină, la gravida Rh negativă cu făt Rh pozitiv, în lipsa izoimunizării (fără anticorpi), în circumstanțele cu risc se va administra gama globulină anti D (Rh) în doză de 120 μg intramuscular sau intravenos în primele 72 de ore. În trimestrul II, la gravidele cu incompatibilitate fetomaternă fără izoimunizare se va administra imunoglobulină anti D (Rh) 300 μg. În cazul prezenței unui risc semnificativ (*tabel*) de trecere masivă a hematiilor fetale în circulația maternă, doza de imunoglobulină ce trebuie administrată se va calcula în funcție de rezultatele testului Kleihauer-Betke. Acest test determină numărul de eritrocite fetale prezente în circulația maternă. Un număr mai mare de 5 necesită creșterea dozei de gama globulină administrată cu 100 μg la fiecare 20 de celule fetale în primele 72 de ore [7].

II. Profilaxia izoimunizării „de rutină” în timpul sarcinii și în perioada postpartum

La termenul sarcinii de 28-34 SA, gravidelor cu incompatibilitate fetomaternă fără izoimunizare li se propune profilaxia prin administrare de imunoglobulină 300 μg intramuscular. Alternativ, se pot administra 2 doze de 100-120 μg: una la 28 SA și una la 34 SA [8; 13].

Lăuzelor cu incompatibilitate fetomaternă în sistemul Rh, în lipsa imunizării și Rh-ul nou-născutului confirmat pozitiv la naștere, cu scop de profilaxie a izoimunizării în sarcinile ulterioare li se recomandă administrarea imunoglobulinei anti-D 300 μg, de preferat în primele 72 de ore, dar aceasta poate fi efectuată până la 28 de zile după naștere. Poate fi necesară o doză suplimentară de imunoglobulină anti D (Rh) pentru hemoragia fetomaternă mai mare de 30 ml de sânge fetal. Doza imunoglobulinei în cazul dat se determină în funcție de volumul hemoragiei fetomaterne pe parcursul nașterii prin efectuarea testului Kleihauer-Betke [14].

BIBLIOGRAFIE

1. Visser, G.H.A., Thommesen, T., Di Renzo, G.C., Nassar, A.H., Spitalnik, S.L. FIGO Committee for Safe Motherhood, Newborn Health. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. In: Int J Gynaecol Obstet. 2021, Feb;152(2):144-147, doi: 10.1002/ijgo.13459
2. ACOG Practice Bulletin no. 192. Summary: Management of Alloimmunization During Pregnancy. In: Obstet. Gynecol., 2018, Mar; 131(3):611-612, doi: 10.1097/AOG.0000000000002525
3. Abbasi, N., Johnson, J.A., Ryan, G. Fetal anemia. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, Aug; 50(2):145-153, doi: 10.1002/uog.17555

4. Agrawal, A., Hussain K.S., Kumar, A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy. In: *Intractable Rare Dis Res.* 2020, Feb; 9(1):43-47, doi: 10.5582/irdr.2019.01094
5. Velkova, E. Correlation between the Amount of Anti-D Antibodies and IgG Subclasses with Severity of Haemolytic Disease of Foetus and Newborn. In: *Open Access Maced J Med Sci.* 2015, Jun 15;3(2):293-7, doi: 10.3889/oamjms.2015.058
6. Kasirer, Y., Kaplan, M., Hammerman, C. Kernicterus on the Spectrum. In: *Neoreviews.* 2023, Jun 1;24(6):e329-e342, doi: 10.1542/neo.24-6-e329
7. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017, Aug;130(2):e57-e70, doi: 10.1097/AOG.0000000000002232
8. Fung-Kee-Fung, K., Wong, K., Walsh, J., Hamel, C., Clarke, G. Directive clinique no 448: Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D. In: *J. Obstet Gynaecol Can.*, 2024, Apr;46(4):102448, doi: 10.1016/j.jogc.2024.102448
9. Vladareanu, R. Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh. *SROG; CMR*, 2019. 27 p.
10. McBain, R.D., Crowther, C.A., Middleton, P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, Sep 3;2015(9):CD000020, doi: 10.1002/14651858.CD000020
11. Qureshi, H., Massey, E., Kirwan, D., Davies, T., Robson, S., White, J, Jones, J., Allard, S. British Society for Haematology. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. In: *Transfus Med.* 2014, Feb;24(1):8-20, doi: 10.1111/tme.12091
12. Fung, K.F.K., Eason, E. No 133-Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh. In: *J Obstet Gynaecol Can.* 2018, Jan;40(1):e11-e21, doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.008
13. Visser, G.H., Carlo, Di Renzo, G., *Glob. libr. women's med.*, doi 10.3843/GLOWM.418863
14. Runkel, B., Bein, G., Sieben, W., Sow, D., Polus, S., Fleer, D. Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. In: *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020, Feb 7;20(1):83, doi: 10.1186/s12884-020-2742-4



Timotei Bătrânu. *Muncă la izvor*, 2019, acril, pânză, 60 × 65 cm.