

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Porodní asistence

Studijní obor: Porodní asistentka



Rebecca Kučerová

Diagnostika a management aloimunizace v těhotenství

Diagnostic and management of alloimmunisation in pregnancy

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: MUDr. Markéta Hornová

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literatury. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30. 4. 2021

REBECCA KUČEROVÁ

.....

Podpis

Identifikační záznam

KUČEROVÁ, Rebecca. Diagnostika a management aloimunizace v těhotenství. [Diagnostics and management of alloimmunization in pregnancy]. Praha, 2021. 52s., Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Gynekologicko-porodnická klinika. Vedoucí práce Hornová, Markéta.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce je zaměřena na problematiku aloimunizace matky v těhotenství a zabývá se její prevencí, diagnostikou a managementem. V České republice by se tato komplikace bez zahájení patřičné léčby vyskytla přibližně u 2000 žen ročně. Těhotná je ohrožena v případě, že je Rh(D) negativní a plod zdědí Rh(D) pozitivitu po otci. Rozvoji aloimunizace lze zabránit včasným preventivním podáním anti-D globulinu. I přes systematicky organizovaný systém profylaxe dochází dnes stále u malého počtu těhotných k imunizaci. Plody jsou ohroženy rozvojem anémie v děloze a po porodu potom rozvojem hyperbilirubinémie. U nejtěžších případů intrauterinní anemizace plodu je řešením intraumbilikální transfuze erytrocytů.

Cílem práce bylo retrospektivně posoudit výsledky léčby pomocí intraumbilikální transfuze v Centru fetální medicíny. Kvantitativní část výzkumu je doplněna modelovou kazuistikou managementu intrauterinní anémie.

Kvantitativní část výzkumu analyzuje výsledky všech IUT provedených v od roku 1991 do roku 2021 v Centru fetální medicíny gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze. Pomocí tabulek a grafů byly následně data analyzována a podrobně popsána.

Z výzkumné části této práce vyplynulo, že léčba plodů pomocí IUT je velmi úspěšná a zvyšuje šanci plodů na příznivou poporodní adaptaci. Z výsledků této práce také můžeme říct, že provedení IUT ať už jednorázově nebo opakovaně je pro anemický až hydropický plod vždy přínosné. Rizika vyplývající z provedení výkonu jsou podstatně nižší než signifikantní přínos této terapie.

Klíčová slova: Rh aloimunizace, těhotenství, antigen, protilátka, intrauterinní transfuze, anémie, hydrops, hemolytické onemocnění plodu a novorozence

ABSTRACT

The bachelor thesis focuses on the issue of maternal alloimmunization in pregnancy and deals with diagnostics and management of the alloimmunization. In the absence of prophylaxis, this complication would annually occur in approximately 2000 women in the Czech Republic. A pregnant woman is at risk if she is Rh(D) negative and the fetus inherits Rh(D) positivity from his father. Maternal alloimmunization can be prevented by early preventive dosage of anti-D globulin. Despite a systematically organized prophylaxis, a small number of pregnant women still experience immunization. Affected fetuses are at risk of intrauterine anemia and later, after birth, by developing hyperbilirubinemia. In the most severe cases of intrauterine anemia, intrauterine fetal therapy, intraumbilical transfusion of erythrocytes, is indicated.

The aim of this retrospective study was to analyze the outcomes of newborn treated in utero with intraumbilical transfusion. The quantitative, practical, part describes one model cases of hydrops fetalis.

The quantitative part of my research analyzes the results of all IUTs performed in the period from 1991 to 2021 in the Center of Fetal Medicine of the General Hospital and the First Medical Faculty, Charles University, Prague. Using tables and graphs, the data were then analyzed and described in detail.

The research part of this bachelor thesis showed that the fetal treatment with IUT is highly efficient and increases the chances of the affected fetuses for successful postpartum adaptation. Based on the results of our work, we can state, that treatment by intrauterine transfusion brings benefits to the fetus. The risks of performing the procedure are significantly lower than the significant benefits of this therapy.

Keywords: RhD alloimmunization, pregnancy, antigen, antibody, intrauterine transfusion, anemia, hydrops, hemolytic disease of fetus and newborn

Poděkování

Touto cestou bych se ráda poděkovala celému týmu lidí, kteří se na výsledku této práce podíleli a díky kterým jsem to zvládla. Děkuji vedoucí práce MUDr. Markétě Hornové za její ochotu, čas a dobře míněnou kritiku. Dále děkuji prof. MUDr. Pavlovi Caldovi, CSc. za konzultaci. Osobité poděkování patří i Bc. Lence Vyvadilové, která mi byla vždy nápomocná.

Obsah

Úvod.....	10
1. Úvodní pojmy	12
1.1. Antigen.....	12
1.2. Protilátka.....	12
1.2.1. Dělení protilátek	12
1.2.2. Imunoglobuliny.....	13
1.3. Rh systém	13
1.3.1. Manifestace Rh antigenů u plodu	14
1.3.2. Diagnostika Rh	14
1.4. Dopplerovské vyšetření	15
1.5. Rozdělení protilátek.....	15
1.5.1. Anti D.....	15
1.5.2. Skupinový systém Kell	16
1.5.3. Skupinový systém Duffy	16
1.6. Prokázání protilátek z krve matky	16
1.6.1. Imunohematologické vyšetření	16
1.6.2. Titrační vyšetření	17
1.6.3. Antiglobulinové testy	17
2. Aloimunizace	18
2.1. Patogeneze aloimunizace	18
2.1.1. Hemolýza erytrocytů.....	19
2.1.2. Hydrops fetalis.....	19
2.1.3. Parvovirová infekce (parvovir B19).....	19
2.2. Diagnostika aloimunizace	20
2.2.1. Genotypizace fetální DNA	20
2.2.2. Kordocentéza.....	20
2.3. Fetomaternální krvácení (transfuze)	20
2.4. Anti-D imunoglobulin.....	21
2.4.1. Dávkování Anti-D Ig.....	21
3. Fetální erythroblastóza/fetální anémie	23
4. HON – hemolytické onemocnění plodu a novorozence	24

4.1.	Diagnostika a management HON	24
4.2.	Průběh HON	25
4.3.	Rozdělení HON	25
4.4.	Léčba HON.....	25
5.	Historie krevních převodů	27
5.1.	Krev k transfuzi	27
5.2.	Typy transfuzí	27
5.3.	Intrauterinní transfuze (IUT)	28
5.3.1.	Provedení IUT	29
6.	Postnatální novorozenecká péče	30
7.	Cíl práce a výzkumné otázky	31
8.	Metodika práce	32
8.1.	Charakteristika výzkumného souboru:	32
8.2.	Kritéria pro výběr výzkumného souboru	32
9.	Výsledky	33
9.1.	Charakteristika souboru.....	33
9.2.	Typy protilátek u plodu s těžkou anémií a rozvinutým hydropsem	34
9.3.	Počty těhotenství a porodů u žen v souboru s IUT Graf 2: Imunizované nullipary a jejich gravidita	35
9.4.	Iniciální hematokrit plodů	36
9.5.	Gestační stáří při provádění IUT a přepočty IUT	37
9.6.	Způsob ukončení těhotenství.....	38
9.7.	Úspěšnost provedení IUT.....	39
9.8.	Porodní hmotnost plodů.....	40
9.9.	Modelová kazuistika	41
10.	Diskuse	43
10.1.1.	Monitorování těhotenství ohroženého aloimunizací	43
10.1.2.	Stáří rodiček a typy protilátek	43
10.1.3.	Typy protilátek.....	43
10.1.4.	Podání poslední transfuze	43
10.1.5.	Neimunní anémie plodu.....	43
10.1.6.	Imunizované nulipary.....	44
10.1.7.	Počet intramubikálních transfuzí v jedné graviditě	44

10.1.8. Způsob vedení porodu a stav novorozence po porodu	44
11. Závěr.....	45
Seznam použité literatury	46
Seznam grafů.....	50
Seznam tabulek.....	51
Seznam obrázků	52

Úvod

Při těžkém průběhu anemizace je od 80. let minulého století (v ČR poprvé Calda et al. 1991) k dispozici účinná intrauterinní léčba: intrauterinní fetální transfuze. Již v roce 1963, kdy nebyla k dispozici ultrazvuková vizualizace, se podařila intraperitoneální transfuze u hydropického plodu, ale skutečný rozvoj této terapie byl možný až se zavedením kvalitního ultrazvuku v 80. letech. První intraumbilikální transfuze byla provedena v roce 1982 a od té doby se stala hlavní léčbou plodů ohrožených těžkou anemizací [28,30].

Porod v perinatologickém centru s neonatologickou jednotkou intenzivní péče je optimální pro perinatální péči o plody ohrožené hemolytickou nemocí. Erytrocytární aloimunizace ohrožuje plod dvakrát: 1. Intrauterinní anémií vyvolanou urychlenou destrukcí senzibilizovaných erytrocytů, 2. Postnatální akumulací hemolytických produktů (nekonjugovaný bilirubin).

System Rh byl objeven již v roce 1940 Landsteinerem a Wienerem, kteří vstříkovali erytrocyty opic Makak Rhesus králíkům a morčatům. Takto získané protilátky míchali s lidskou krví, která v 85% vykazovala aglutinaci (RhD pozitivita). Zbýlých 15 % vzorků bylo Rh(D) negativních, což dodnes platí o výskytu RhD negativity v kavkazské populaci. Levine prokázal, že hemolytická nemoc novorozence vzniká v důsledku Rh(D) inkompatibility matky a plodu, tj. Rh(D) pozitivní plod (Rh pozitivitu zdědil po otci) Rh(D) negativní matky je ohrožen anemizací. Přelom nastal v roce 1960, kdy bylo prokázáno, že podáním Rh(D) (anti-D) imunoglobulinu lze zabránit rozvoji aloimunizace. Prevence aloimunizace pomocí anti-D imunoglobulinu snížila v rozvinutých zemích výskyt závažných případů fetální anémie na minimum.

Dokud neexistovala anti-D profylaxe, došlo přibližně u 20 % Rh(D) negativních žen, které porodily Rh(D) pozitivní plod k senzibilizaci (u zbylých 80 % buď nedošlo k dostatečně významné fetomaternální hemorhagii, nebo ochranu proti senzibilizaci zajistila inkompatibility v ABO systému). Anti-D profylaxe snížila riziko senzibilizace na méně jak 1 %. Současně s tím stoupl relativní význam aloprotilátek c, C, e a E a ostatních protilátek proti antigenům anti-Kell (K, k), anti-Duffy (Fya) a anti-Kidd (Jka).

I když je anti-D profylaxe nesmírně úspěšná, odhaduje se, že u 0,27 % Rh(D) negativních žen stále ještě dojde k senzibilizaci. Příčinou je buď selhání doporučeného profylaktického postupu (doporučuje se podat anti-D imunoglobulin do 72 hodin od předpokládaného přestupu erytrocytů do mateřského oběhu) nebo 0,1-0,2% výskyt spontánní imunizace, i přes řádně provedenou profylaxi. Část těhotných je imunizována v průběhu gravidity v důsledku klinicky němé fetomaternální hemorhagie, ke které může docházet nejspíše mezi 28. - 40. týdnem těhotenství. Intrauterinní fetomaternální hemorhagie v rozsahu 3-30 ml je dobře literárně prokázána a jedinou ochranou by bylo preventivní podávání anti-D globulinu všem nesenzibilizovaným Rh(D) negativním ženám ve 28. týdnu těhotenství (běžné v některých zemích). Nedomníváme se, že by toto opatření aloimunizaci anti-D zcela eliminovalo, ale výrazně ji snižuje, některé země již přistupují k podávání anti-D imunoglobulinu prenatalně i postnatalně. Prevence aloimunizace u krevních skupin, jako jsou např. Kell a c, dosud možná není.

V minulosti se k monitorování ohrožených těhotenství používalo spektrofotometrického měření bilirubinu ve vodě plodové k odhadu fetální hemolýzy a anémie (Lileyho nomogram), později bylo pokrokem ultrazvukové monitorování plodu (edém, ascites, perikardiální výpotek, hydrops) [29,30]. Punkce pupečníku k přímému vyšetření krevního obrazu plodu prakticky nahradilo neinvazivní Dopplerovské vyšetření průtoku v arteria cerebri media, které dobře koreluje s hematokritem resp. hemoglobinem plodu. Rh(D) statut plodu lze vyšetřit neinvazivně molekulárně diagnostickým vyšetřením séra matky.

1. Úvodní pojmy

Pro uvedení do problematiky této práce na téma „Diagnostika a management aloimunizace v těhotenství“ je potřebné vysvětlit základní pojmy, které se týkají tématu aloimunizace Rh(D) negativní matky po dobu těhotenství s Rh(D) pozitivním plodem.

1.1. Antigen

Antigen je substance, která patří mezi složité organické molekuly a je schopna vyvolání imunní odpovědi organismu tím, že reaguje s produkty specifické imunní odpovědi (protilátkami). Jeho lokalizace je na povrchu buněk, většinou je zabudován do struktury membrán anebo je rozpustný v tělních tekutinách. Na jeho povrchu jsou uloženy antigenní determinanty bílkovinné povahy (skládají se buď z aminokyselin spojených do peptidů, nebo jednoduchých cukrů spojených do polysacharidů), které se váží se specifickou protilátkou. Každý druh krevních buněk má na povrchu specifické antigenní struktury. Po rozpoznání antigenu jako cizí látky je zahájena imunní odpověď – organismus reaguje na tuto látku potřebou odstranit ji z těla [10,16].

1.2. Protilátka

Z chemického hlediska popisujeme protilátku jako specifický glykoprotein. Vzniká jako odpověď na imunogen (imunogen navozuje v těle imunní odpověď) a reaguje s antigenem. Protilátky jsou důležitými činiteli v humorální imunitě – jsou součástí bílkovin v krevní plazmě. Protilátky obsažené v plazmě jsou rozpustnou formou antigenně specifických receptorů B lymfocytů. Hlavní funkcí protilátek je reakce s příslušným antigenem, který vyvolal jejich tvorbu. Princip reakce antigen – protilátka spočívá v na vázání protilátky k specifickému antigennímu epitopu na základě vzájemné komplementarity v místě variabilní domény. Spojení mezi antigenem a protilátkou je tvořeno nekovalentními vazbami (vodíkové, elektrostatické, Van der Waalsovy, hydrofobní), které jsou slabé, reverzibilní a fungují jenom na malou vzdálenost. Aby vzniklo mezi antigenem a protilátkou silné spojení, je potřebné velké množství vazeb a vysoká vzájemná komplementarita antigenu a protilátky [10,16].

1.2.1. Dělení protilátek

Protilátky mohou být v imunohematologii děleny do více skupin na základě různých kritérií. Na základě příčiny tvorby jsou děleny na tzv. přirozené a imunní. Při tvorbě imunních protilátek je předpoklad, že jejich tvorbě předcházela imunizace jedince erytrocytárními antigeny při transfuzi nebo během těhotenství. Na rozdíl od imunních protilátek, přirozené protilátky si vytváří organismus sám po stimulaci antigeny z běžného okolního prostředí [10,16].

Další dělení protilátek podle původu antigenu je na aloprotilátky a autoprotilátky (jsou projevem autoimunity) v závislosti od toho, zda se antigen, proti kterému vzniká protilátka, nachází nebo nenachází na povrchu erytrocytů daného jedince [10,16].

Také je můžeme rozdělit na specifické (namířené proti konkrétnímu erytrocytárnímu antigenu) a nespecifické neboli zkřížené reagující protilátky (široká reaktivita s různými nebo podobnými antigeny) [16].

1.2.2. Imunoglobuliny

Stavba imunoglobulinů pozůstává ze dvou stejných lehkých řetězců a ze dvou stejných těžkých řetězců, které jsou vzájemně spojeny. Lidské sérum obsahuje 5 odlišných tříd imunoglobulinů (podle aminokyselin v těžkých řetězcích) - IgG, IgM, IgE, IgA, IgD. Nejvíce významné pro imunologii jsou IgG a IgM protilátky [10,16].

IgG protilátky jsou obsaženy v plazmě i extravaskulárním prostoru a mohou přecházet transplacentárně do oběhu plodu. Snadno se spojují s makrofágy, monocyty a leukocyty a touto formou připraví navázaný antigen k odstranění fagocytózou v retikuloendoteliálním systému. (proces tzv. opsonizace) Mají schopnost vázat komplement, avšak málokdy jej aktivují až k lýze erytrocytů [16].

Molekula IgM protilátky dobře váže komplement a je schopna ho aktivovat až k hemolýze. Tento typ imunoglobulinových protilátek se může jako jediný vytvořit za určitých patologických podmínek již intrauterinně u plodu. Velká lytická schopnost spočívá v tom, že již jedna molekula IgM stačí na aktivaci komplementu – typickým příkladem je hemolýza po podání ABO inkompatibilní transfuze [16].

1.3. Rh systém

Rh systém je druhým nejvýznamnějším systémem krevních skupin. Rh systému byl objeven v roce 1939 Landsteinerem, který prokázal v krvi matky po porodu protilátku proti paternálnímu antigenu plodu. Rh systém obsahuje přinejmenším 45 antigenů a k nejvýznamnějším patří antigeny D, C, c, E a e. Je tvořen dvěma sousedícími geny RHD a RHCE přítomnými na chromozomu 1. Gen RHD kóduje protein D (RH1), který tvoří Rh(D) pozitivní skupinu (RH: 1) u subjektu, který jej vlastní. Jednotlivci, kteří nemají gen RHD, jsou proto Rh(D) negativní (RH: -1). Druhý gen RHCE nese antigeny C (RH2), E (RH3), c (RH4) a e (RH5) vytvořením čtyř kombinací CE, Ce, cE, ce – tyto geny patří mezi hlavní. Imunologická jedinečnost a zároveň velmi silná imunogenicitu D antigenu je výsledkem chybění celého Rh(D) proteinu u Rh(D) negativních jedinců [10,12].

Při neshodě příjemce a dárce v Rh(D) antigenech dochází k hemolýze. Tento jev může nastat také u plodu matky Rh(D) negativní, s Rh(D) pozitivním plodem, pokud je matka imunizována a tvoří anti Rh(D) protilátky. Neléčená anemizace plodu probíhá pod obrazem hemolytického onemocnění plodu a novorozence (HON). V děloze je v popředí anemizace, po porodu, kdy plod není schopen metabolizovat hromadící se bilirubin je ohrožen ukládáním bilirubinu v mozku (tzv. jádrový ikterus) [16].

1.3.1. Manifestace Rh antigenů u plodu

Rozpoznání Rh(D) antigenů na eryтропоetických buňkách je možné už v časně fázi jejich diferenciaci a to kolem 6. týdne, kdy už jsou plně exprimované na fetálních erytrocytech. Úloha Rh(D) antigenu není zcela jasná, předpokládaná funkce je transport amoniaku a jiných kationů spolu se zajišťováním strukturální funkce buňky. Také se podílí na přenosu a výměně krevních plynů CO₂ a O₂ [16].

1.3.2. Diagnostika Rh

Přítomnost Rh(D) antigenu na erytrocytech je rasově odlišná: u Evropanů je to asi 85 % u Afričanů až 95 % [12,17].

Protože těhotenství trvá 10 lunárních měsíců a riziko přestupu fetální erytrocytů do oběhu matky stoupá se stářím těhotenství, podstupují těhotné screeningové imunohematologické vyšetření dvakrát. Nejprve je stanovena krevní skupina ABO + Rh(D) ženy spolu s provedením screeningu nepravidelných anti-erytrocytárních protilátek – toto vyšetření probíhá v prvním trimestru (kolem 12. týdne těhotenství). Pokud tyto protilátky nejsou přítomny v začátku těhotenství, v 28. týdnu je proveden další screening, tentokrát kontrolní, u každé ženy bez ohledu na Rh faktor. Kontrolní screening se provádí i u Rh(D) pozitivních matek z důvodu možnosti vzniku i jiných než jenom anti-Rh(D) protilátek, které mohou tak jako i protilátky u Rh(D) negativních žen způsobit závažnou hemolytickou nemoc novorozence. Díky těmto vyšetřením se vyčlení skupina Rh(D) negativních žen, které vyžadují podání profylaktické dávky anti-D imunoglobulinu. Těhotné, které protilátkami ohrožují plod a novorozence, tvoří asi 1 % a jsou pravidelně sledovány ve specializovaných zařízeních [1,16].

Kromě zjišťování krevní skupiny je podrobena sérum nebo plazma těhotných i screeningovému testu na detekci nepravidelných protilátek proti erytrocytům. Při pozitivním výsledku screeningového testu se doplňují další vyšetření, ve kterých se protilátky identifikují a stanoví se jejich klinický význam. Cílem je zjistit, zda může protilátka ohrožovat plod nebo novorozence hemolýzou [16].

Neinvasivní stanovení genotypu RH plodu pomocí extrakce fetální DNA z krve matky je nyní široce dostupná v mnoha centrech fetální medicíny. Pro doporučení specialisty bude ještě mnoho let důležitá hladina mateřských protilátek a nejčastěji doporučované ženy jsou ženy s heterozygotními partnery Rh(D). Další průběh léčby je individualizován [4].

Obecně je upřednostňována v dnešní době neinvasivní diagnostika – stanovení Rh positivity či negativity plodu. Toto je možné z vyšetření volné DNA plodu z krve matky. Dle přítomných Rh(D) exonů jde poté určit, zda se jedná o Rh(D) pozitivní či negativní plod [17].

1.4. Dopplerovské vyšetření

Další a hlavní metodou diagnostiky je měření průtokových parametrů na ultrazvuku. Díky využívání Dopplerova ultrazvuku jako primární metody sledování žen s Rh(D) inkompatibilitou a díky vzrůstající vzácnosti této komplikace se rutinní řízení aloimunizace postupně dostává nad rámec běžné péče porodníka a dostává se do rukou odborníků na fetální medicínu. Použití dopplerovského barevného zobrazení v prvním trimestru za co nejnižší nutné expozice slouží k posouzení hemodynamiky fetální a uteroplacentární cirkulace. Sledování průtoků v arteria uterina a arteria umbilicalis umožňuje odhalení rozvíjejícího se fetálního distressu plodu a posouzení jeho rezerv. Při pozvolném progresu anémie (chronicitě) je plod schopen tolerovat až 80- procentní pokles koncentrace hemoglobinu bez toho, aby došlo k zpomalení růstu nebo omezení pohybů. Dalším důležitým vyšetřením je zobrazení maximální rychlosti průtoku v arteria cerebri media (PSV MCA), která se zvyšuje úměrně s gestací. Zvýšené riziko těžké anémie plodu hodnotíme, pokud je MCA větší než 1,5 - násobek mediánu (MoM) pro stejný gestační věk promítnutý na Mariho křivku. Nepřirozeně vysoké hodnoty jsou způsobeny sníženou viskozitou krve anemického plodu a tím pádem zvýšeným srdečním výdejem i přes značnou vazodilataci. Tato vyšetření napomáhají při detekci anémie plodu a při indikování a správném načasování intrauterinní transfuze [4,12,18,19,20].

1.5. Rozdělení protilátek

Příčinou vzniku aloimunizace matky jsou různé systémy protilátek. Největší četnost případů aloimunizace vzniká kvůli neshodě v antigenu D mezi krví plodu a matky. Dále může být příčina v protilátkách Kell nebo Duffy.

1.5.1. Anti D

Antigen D (RhD) je ze všech antigenů systému nejvíce antigenní, a proto dělení erytrocytů na D pozitivní a D negativní je velmi podstatné. Tělo si nevytváří proti Rh antigenům protilátky přirozeně. Jejich vznik nastává po antigenní stimulaci imunního systému jedince (matky) např. po transfuzi nebo těhotenstvím. U většiny osob Rh(D) negativních může po styku s Rh(D) antigenem dojít k vzniku specifické protilátky anti-D. Po podání anti-D pozitivní transfuze vytváří až 30 % Rh(D) negativních příjemců transfuze anti-D protilátky. Je důležité na to pamatovat při provádění transfuze u dívek a žen ve fertilním věku – při podání anti-D pozitivních erytrocytů anti-D negativním ženám je potřeba podat profylaktickou dávku anti-D imunoglobulinu vypočtenou na základě množství transfundovaných erytrocytů [10,16].

Prokázat laboratorním vyšetřením D antigen v séru je možné dvojakým vyšetřením erytrocytů za pomoci IgM monoklonálních anti-D diagnostických protilátek. Vyšetření se provádí rutině, principem je použití dvou diagnostických sér s obsahem různých klonů protilátek proti odlišným epitopům [16].

1.5.2. Skupinový systém Kell

Skupinový systém Kell paří hned po antigenu D k nejsilnějším imunogenům. Tento skupinový systém je tvořen z 27 glykoproteinových antigenů vzájemně se lišících v proteinové struktuře. Jejich význam spočívá v procesu vazokonstrikce, kdy aktivují peptidy. Jejich funkce může být narušena působením některých chemikálií využívaných v imuno hematologických testech. Nález systému Kell v krvi je velmi četný a klinicky významný, tvoří až dvě třetiny vytvořených protilátek mimo protilátky Rh(D) systému. Historicky k jejich objevení došlo po zavedení nepřímého antiglobulinového testu. Přítomnost těchto protilátek může mýt za příčinu těžký průběh HON a také hemolytické reakce po transfuzi. Při vzniku HON z důvodu přítomnosti Kell antigenů v klinickém obrazu dominuje imunní destrukce erytrocytů. Bohužel proti těmto protilátkám neexistuje dosud žádná prevence aloimunizace [16,20].

1.5.3. Skupinový systém Duffy

Výskyt protilátek proti antigenům Duffy není velmi častý. Tyto antigeny jsou uplatňovány v zánětlivé odpovědi a jsou receptory pro chemokiny. Hlavní příčinou jejich vzniku je nejčastěji podání transfuze nebo těhotenství, avšak vznik HON jako následek jejich přítomnosti je málo pravděpodobný. Mají charakter IgG a mohou aktivovat komplement [16].

1.6. Prokázání protilátek z krve matky

Pro prokázání protilátek v krvi musí těhotné ženy podstoupit vyšetření k jejich identifikaci. Nejčastěji využívané metody pro tento účel jsou:

- Prokázání aglutinační reakce
- Titr protilátek
- Nepřímý Coombsův test

1.6.1. Imuno hematologické vyšetření

Pomocí imuno hematologických vyšetření sledujeme průběh gravidity u žen, které byly imunizovány erytrocytárními antigeny plodu nebo novorozence a u kterých nelze vyloučit potenciální riziko rozvoje HON. Tato vyšetření tak napomáhají v diagnostice žen Rh(D) negativních, které si vytvořily tyto aloprotilátky, a také se využívají pro zajištění léčby onemocnění. Imuno hematologické vyšetření fungují na principu aglutinační reakce, kdy v první fázi reakce erytrocytárního antigenu s protilátkou dojde jejich spojením k tzv. senzibilizaci erytrocytu. Ke vzniku hemaglutinace je však potřebné, aby se protilátka navázala ještě na jiný erytrocyt a teda překlenula vzdálenost 7-8 nm, která odpovídá průměru erytrocytu. Tento princip se uplatňuje i při aglutinaci erytrocytů molekulou IgM, která je na rozdíl od IgG větší a má 5krát více vazebných míst. Díky aglutinaci můžeme zjistit krevní skupiny (antigeny na erytrocytech) a také protilátky v séru nebo plazmě [16].

1.6.2. Titrační vyšetření

Titrační vyšetření řadíme mezi aglutinační vyšetření, kterým stanovujeme množství protilátky. Ke každému ředění se vždy přidá konstantní množství antigenu a nejvyšší ředění, při kterém ještě dojde k aglutinaci, označujeme jako titr. Titr je teda nejmenší možné množství protilátky detekovatelné v ředěném séru. Zásadním ukazatelem je změna kritického titru v po sobě následujících vyšetřeních, kde za významnou změnu považujeme posun o více než 2 stupně. Základní hodnota titru pro protilátku anti-D je stanovena na 16-32 když vyšetřujeme zkumavkovým testem. Titrační vyšetření může napomoci odhalit riziko HON (hemolytické onemocnění plodu a novorozence) avšak množství protilátek není jediným faktorem, který rozhoduje o manifestaci onemocnění. I přesto se díky své široké dostupnosti využívá k vyšetřování těhotných s klinicky významnými protilátkami. Pokud dojde ke klinicky významnému posunu v titračním vyšetření, je vhodné začít ženu sledovat i jinými vyšetřeními nežli imunohematologickými (např. ultrazvuk, dopplerovské měření krevních průtoků v mozku, vyšetření vzorků materiálu z aminocentézy anebo kordocentézy...) [16].

1.6.3. Antiglobulinové testy

Mezi antiglobulinové testy patří např. AGH testy nebo Coombsovy testy, které patří k nejdůležitějším v imunohematologii. Jejich význam je v průkazu protilátek, které neaglutinují přímo erythrocyty, ale pouze je senzibilizují, proto je řadíme mezi protilátky inkompletní. Aby bylo prokázání protilátek možné, je potřeba přidání do reakce další protilátky proti původní senzibilizující protilátce. Takhle zajistíme vzájemné spojení erythrocytů, které byly senzibilizované. Test můžeme udělat ve dvou převedeních, a to jako přímý nebo nepřímý antiglobulinový test [16].

2. Aloimunizace

Aloimunizace je stav, při kterém se jedinec imunizuje buňkami jiného jedince. Každá osoba, která má erythrocyty bez antigenu, po kontaktu s antigenem začne tvořit protilátky [1,12].

K aloimunizaci těhotných dochází dle literárních údajů v rozmezí 0,4-2,7 % (údaj ze studie provedené v roce 2015) [13].

V případě těhotenské aloimunizace jde o imunizaci Rh(D) negativní matky erythrocyty Rh(D) pozitivního plodu. Během těhotenství mohou Rh(D) pozitivní fetální erythrocyty přecházet do Rh(D) negativního mateřského oběhu a tím nastartovat mateřský imunitní systém k tvorbě protilátek. K aloimunizaci může dojít u Rh(D) negativních žen při senzibilizujících událostech jakými jsou např. potrat, úraz, autonehoda, nebo invazivní diagnostické výkony jako např. aminocentéza, kordocentéza, biopsie choria. Odhaduje se, že pokud by v těchto případech nebyla včas provedena prevence, mohlo by jen v České republice dojít k imunizaci u více než 2000 žen ročně [1,12].

Fetální Rh(D) pozitivní erythrocyty navodí v mateřském oběhu imunitní reakci, která se projeví nejprve tvorbou protilátek (imunoglobuliny IgG). Tyto imunoglobuliny pronikají placentou k plodu, váží se na jeho Rh(D) pozitivní erythrocyty, které se následně rozpadají. Plod postupně anemizuje, klesá mu počet červených krvinek a pokud je stav neléčený, prohlubující se chudokrevnost vede až označovanému jako fetální erythroblastóza [1].

V první graviditě většinou k závažným projevům aloimunizace nedochází, ale závažnost aloimunizace stoupá s každou další graviditou. Díky paměťovým buňkám dochází po opakovaném styku se známým, tělu cizím antigenem k urychlené (boostované) imunitní reakci. Protilátky jsou převážně typu IgG a vznikají již v mnohem větší koncentraci než při prvním setkání s antigenem. Jde tedy o sekundární, anamnestickou imunitní odpověď organismu matky. K jejímu navození stačí při Rh(D) inkompatibilitě pouhých 0.03ml Rh(D) pozitivní fetální krve [16].

2.1. Patogeneze aloimunizace

U D antigenu se jedná o velice silný antigen a už parenterální podání 0,1ml Rh(D) pozitivních erythrocytů Rh(D) negativnímu jedinci vyvolá tvorbu protilátek [1].

Modelově mohou Rh(D) negativní matky s Rh(D) pozitivním plodem mohou začít produkovat anti-D protilátky po malé feto-maternální transfuzi během porodu. Nastartování tvorby protilátek je dopovědí na přítomnost erythrocytů plodu v oběhu matky, ve zkratce se tato mateřská imunitní reakce nazývá senzibilizace nebo imunizace [14].

Mateřské protilátky jsou do fetálního oběhu transportovány pomocí receptorů pro imunoglobuliny, které se nacházejí na placentárních trofoblastech. Následně po průchodu placentou dojde v neutrálním pH krve plodu k uvolnění disociaci protilátky z receptoru a k jejímu uvolnění do krevního oběhu plodu. Placentou pronikají pouze IgG izotypy imunoglobulinů, jejich transfer se zrychluje v druhé polovině těhotenství. V této době může být hladina protilátek v krvi plodu vyšší než hladina protilátek v krvi matky [12,16].

Princip vzniku aloimunizace můžeme popsat v několika po sobě jdoucích událostech:

- 1) Fetální erythrocyty plodu prostoupí placentou
- 2) Primární imunní odpověď matky
- 3) Sekundární imunní odpověď matky v následujícím těhotenství
- 4) Průchod IgG placentou a navázání na fetální erythrocyty
- 5) Rozpad fetálních erythrocytů a rozvoj anémie u plodu v děloze.

2.1.1. Hemolýza erythrocytů

Erythrocyty plodu, na které se naváže mateřská protilátka, mají zkrácenou životnost – podléhají hemolýze. Erythrocyty s navázaným IgG anti-D jsou vychytávány makrofágy v játrech a slezině plodu. Hematopoetická tkáň reaguje na tento stav kompenzačním zvýšením erythropoézy, což může vést k zvětšení jater a sleziny plodu, následně k portální hypertenzi a předčasnému vyplavování nezralých erythrocytů (retikulocytů) do krevního oběhu plodu. Erythrocyty s navázanou protilátkou podléhají nitro-tkáňové hemolýze, což vede k rozvoji anémie plodu různé závažnosti. Těžká anémie může postupně vyústit ke generalizovanému otoku (hydrops fetalis) a k srdečnímu selhání plodu [12,16].

2.1.2. Hydrops fetalis

Hydrops plodu je onemocnění, které se projeví výpotkem v serózních membránách, difuzním edémem kůže, hepato-splenomegalií, hydramnionem a zahušťováním placenty. Původ vzniku nemoci dělíme dle příčiny do dvou skupin – imunní (spojen s aloimunizací matky) a neimunní (spojen s jinými onemocněními např. parvovirus). V obou případech hydropsu je průvodním znakem hypoxie plodu. Toto onemocnění není následkem selhání srdce, ale spíše hypervolémie plodu a vysoké cévní permeability [12,25].

2.1.3. Parvovirová infekce (parvovir B19)

Jedná se o DNA virus známý také pod názvem pátá nemoc, jehož přenos v případě našeho výzkumu byl vertikálně prostřednictvím placenty z matky na plod. Tento druh viru postihuje jenom lidskou populaci. Odhad rizika přenosu na plod se pohybuje v rozmezí 20-30 %. Na počátku těhotenství může toto onemocnění způsobit spontánní potrat (těhotenská ztráta zapříčiněna parvovirem B19 je celosvětově odhadována na 9 %) a intrauterinní smrt plodu, riziko se snižuje v druhém trimestru. Ve druhém trimestru však může dojít k neimunnímu hydropsu plodu v důsledku aplastických krizí, které jsou vyvolány hyperaktivovanou erythropoézou u plodu a nezralé erythrocyty jsou náchylnější k poškození mikroorganismy typu parvovirů [22,23,24].

Pokud je žena proti parvoviru B19 imunní (má protilátky), ani plod není vystaven ohrožení. Nejrizikovější jsou ženy s primární infekcí v těhotenství – je potřebné vyšetření krve na specifické IgG a IgM protilátky. Hydrops plodu nastává v průměru za 5 týdnů po mateřské infekci. Vzhledem k tomu, že plod neumí tvořit proti viru protilátky, stává se pro něj onemocnění chronické. Vzniká riziko rozvoje anémie, proto je potřeba sledovat plod a případně podstoupit invazivní odběr fetální pupečnickové krve, popřípadě neinvazivní Dopplerovské vyšetření. Léčba hydroptického plodu v

důsledku parvoviru B19 spočívá v kordocentéze pro posouzení krevního hemoglobinu a počtu retikulocytů plodu a v případě potřeby následuje podání IUT [22,24].

Po senzibilizující události (viz kap. 2. Aloimunizace) trvá cca 5 až 15 týdnů, než se anti-D protilátky objeví v mateřském oběhu. Pro organismus matky, ani pro první těhotenství (plod) nemá aloimunizace žádné nepříznivé účinky. Zejména proto, že senzibilizující událostí bývá až porod a plod již nemůže být v děloze poškozen. Rizikové je až každé následující těhotenství, kdy kontaktem se sebemenším množstvím fetálních Rh(D) pozitivních erytrocytů (dědičnost po otci) dochází k prudké imunitní reakci a zvýšené tvorbě mateřských protilátek namířených proti erytrocytům plodu. V takovém případě hrozí riziko rozvinutí hemolytického onemocnění plodu a novorozence. To může dále vést k rozvinutí závažné anemie a žloutenky až jádrovému ikteru [14].

2.2. Diagnostika aloimunizace

U všech těhotných zjišťujeme do konce 14. týdne krevní skupinu, přítomnost Rh(D) antigenu a přítomnost nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Pokud jsou prokázány, provádíme jejich identifikaci a zjišťujeme jejich titr (množství protilátek) [1,16].

2.2.1. Genotypizace fetální DNA

U Rh(D) negativních žen provádíme genotypizaci fetální DNA z mateřské plazmy, která obsahuje malé procento fetální DNA. Spolehlivost vyšetření se blíží 100 %, takže těhotným, které mají Rh(D) negativní plod, nehrozí aloimunizace a současně plod není ohrožen mateřskými protilátkami, pokud byla těhotná již imunizována v předešlé graviditě [16].

2.2.2. Kordocentéza

Punkci pupečnicku můžeme technicky provést až po 20. týdnů těhotenství. Dříve se používala tato metoda k získání fetální krve k vyšetření plodu, dnes se již prakticky k diagnostickým účelům nevyužívá a byla nahrazena neinvazivními metodami [15].

2.3. Fetomaternální krvácení (transfuze)

K průniku malého množství fetální krve do oběhu matky, k tzv. fetomaternální transfuzi, může obvykle dojít až v pokročilejších stadiích těhotenství. Hlavním zdrojem fetomaternálního krvácení je samotný porod. Množství fetální krve, které se dostalo do mateřského oběhu lze poměrně přesně stanovit pomocí průtokové cytometrie. Vzorek krve matky by měl být odebrán nejpozději jednu hodinu po porodu do zkumavky s antikoagulačním laktátem [11,16].

Po porodu plodu se standardně vyšetřuje Rh(D) status dítěte narozeného Rh(D) negativní matce. Je-li novorozenec Rh(D) pozitivní, lze stanovit objem fetomaternálního Po zjištění Rh(D) pozitivního dítěte se dále posuzuje objem fetomaternální transfuze a dodatečně určit dávku anti-D Ig potřebnou k prevenci aloimunizace matky. V praxi se objem fetomaternální hemoragie nestanovuje, pokud není klinická obava o větším přestupu fetální krve do oběhu matky. Podává se standardní dávka anti-D globulinu do 72 hodin od porodu. [11].

Objem transplacentární hemoaragie z plodu do matčina oběhu může být také detekována pomocí Kleihauer-Betke testu. Výhodou této kvalitativní metody je cena, ale vhodná je jen při podezření na větší objem hemoragie [14,20].

2.4. Anti-D imunoglobulin

Anti-D imunoglobulin je sterilní roztok, který obsahuje protilátky proti anti-D imunoglobulinu G (IgG). V roce 2018 bylo právě 50 let od jeho uvedení do klinické praxe. Je vyroben ze sdružené plazmy imunizovaných dárců - Rh(D) negativních mužů a Rh(D) negativních žen po menopauze [14].

Zavedení rutinního postnatálního podávání anti-D imunoglobulinu snížilo výskyt imunizace matek a HON natolik, že dnes se jedná o sporadické až vzácné onemocnění [6].

Podáváním anti-D imunoglobulinu se potlačí imunní odpověď Rh(D) negativního mateřského organismu, který byl vystaven Rh(D) pozitivním fetálním buňkám. Přesný mechanismus však není doposud jasný. Injekční podání imunoglobulinu anti-D indukuje rychlou clearance Rh(D) pozitivních fetálních buněk v krevním oběhu matky a tím zamezí vzniku senzibilizace mateřského organismu. Podání anti-D imunoglobulinu napodobňuje přirozenou imunitní odpověď a vede k odstranění anti-D potažených erytrocytů [6,14].

2.4.1. Dávkování Anti-D Ig

Na počátku těhotenství Rh(D) negativní ženy je možné stanovit Rh(D) genotyp plodu z volné fetální DNA v krvi matky. Pokud je zjištěn Rh(D) negativní genotyp plodu, není nezbytné podávat profylaxi v 28. týdnu gravidity, ale ani v případě potenciálních senzibilizujících událostí [11].

Riziko aloimunizace Rh(D) negativní matky Rh(D) pozitivním plodem v průběhu prvního těhotenství a bezprostředně po porodu se dle studie z roku 2015 odhaduje na 1 %. Podání anti-D imunoglobulinu intramuskulárně v dávce 250 mikrogramů ve 28. týdnu první gravidity Rh(D) negativní matce a matce bez prokazatelných protilátek sníží riziko senzibilizace o 0,2. Po porodu Rh(D) pozitivního plodu je standardní dávka anti-D imunoglobulinu 100 mikrogramů intramuskulárně do 72 hodin [1,14,20,21].

Dávka 50 mikrogramů (dávka vypočtena na základě objemu krve plodu – cca 5ml v daném období) anti-D imunoglobulinu se užívá u Rh(D) negativních žen po biopsii choria, redukcii vícečetného těhotenství, u samovolného potratu s instrumentální revizí dutiny děložní při umělém ukončení těhotenství při hrozícím potratu do 12. týdne, při evakuaci molární gravidity a také po operaci pro mimoděložní těhotenství. Dalšími indikacemi jsou porodnické krvácení, intrauterinní úmrtí plodu, pokusu o zevní obrat konce pánevního nebo při břišním poranění kdy existuje riziko senzibilizace matky Rh(D) antigeny plodu. V těchto situacích je doporučeno vyšetření pomocí Kleihauer-Betkeho testu, k zjištění objemu fetomaternální transfuze [1,11,20].

Podání anti-D Ig je indikováno i v případě, že Rh(D) status dítěte není znám a také v případě, když není absolutní jistota o původu anti-D protilátek v krevním séru matky [1].

Imunoglobulin by měl být podáván přibližně v 6-týdenních intervalech a měl by být před jeho podáním posouzen objem fetomaternálního krvácení [11].

Ještě před provedením screeningu antierytrocytárních protilátek cíleně pátráme, jestli ženě nebyl už v tomto těhotenství podán imunoglobulin anti-D. V případě, že podán byl, je nutné tento údaj uvést do žádanky na vyšetření. Hladiny IgG anti-D mohou být detekovatelné v oběhu matky několik měsíců a mohou být zaměněny za mateřské protilátky [1].

3. Fetální erythroblastóza/fetální anémie

Aloimunizace matky v systému Rh(D) může vést k anémii plodu i novorozence. Těžká snémie plodu může vyústit až k hydropsu plodu, a pokud je tento stav neléčen, může vést až k jeho úmrtí v děloze. Po porodu se k anémii přidává žloutenka na podkladě vysoké hladiny nekonjugovaného bilirubinu, který vzniká při rozpadu erytrocytů plodu. Plod je schopen odbourávat jenom omezené množství nekonjugovaného bilirubinu a jeho hromadění vede k ikteru. Bilirubin se kumuluje zejména ve tkáni bohaté na lipidy což, je hlavně centrální nervový systém a vzniká tzv. jádrový ikterus, který poškozuje buňky CNS. Neléčený jádrový ikterus má za následek poškození mozku s atetoidní mozkovou obrnou, problémy se sluchem a psychomotorické postižení [3,12,16].

V posledních letech se riziko anémie plodu stanovuje převážně neinvazivně měřením rychlostí toku v arteria cerebri media. Stanovení hladin protilátek titrací je dnes už jenom pomocnou metodou. Stále však zůstává mnoho otázek v pochopení rizikových faktorů procesu aloimunizace erytrocytů, postupech prevence a správném nasazení terapie [13].

4. HON – hemolytické onemocnění plodu a novorozence

Podstatou HON je zkrácené přežívání erytrocytů plodů a novorozence. K rozpadu Rh(D) pozitivních erytrocytů plodu dochází po jejich senzibilizaci mateřskými hemolytickými protilátkami Rh(D) negativní matky. Vzniká vazba mezi protilátkou a specifickými antigeny na Rh(D) pozitivních fetálních erytrocytech otcovského původu. Protože se jedná o velice silný antigen D, už dávka 0,1ml fetální krve může nastartovat tvorbu protilátek. Ne všechny protilátky jsou však významné pro vznik HON, v krvi matky se mohou nacházet i protilátky po předešlém těhotenství nebo po dříve podané transfuzi. Do 24. týdne pronikají protilátky IgG placentou pomalu, proto je vznik HON do této doby spíše vzácný [1,2,11,16].

I přesto, že za nejběžnější příčinu hemolytického onemocnění plodu a novorozence je považována anti-D aloimunizace, v procesu onemocnění je zahrnuto více než 50 antierytrocytárních protilátek [2].

Tento děj má za následek fetální nebo novorozeneckou hemolýzu, která když není léčena, může v důsledku fetální anémie dojít k selhání srdce, hydropsu, asfyxii nebo dokonce i odumření plodu [2,27].

Dalším možným onemocněním vyplívajícím z HON je novorozenecká hyperbilirubinemie, která může způsobit jádrový ikterus (viz kap. 3. Fetální erythroblastóza/fetální anémie) [3].

HON bylo příčinou perinatální mortality, morbidity a dlouhodobých poporodních potíží až do roku 1970 [14].

4.1. Diagnostika a management HON

Hodnoty Dopplerovského ultrazvukového měření maximální systolické rychlosti toku krve - (peak systolic velocity – PVS) – v arteria cerebri media (ACM) korespondují s hladinou fetálního hemoglobinu a hematokritu. Tato metoda nahradila dříve prováděné opakované punkce pupečníku ke stanovení hematologických parametrů plodu. Při rozvoji fetální anémie dochází postupně ke změnám jak na plodu, tak na placentě a v množství plodové vody. Tvoří se polyhydramnion, hydrops plodu a placenty, v rozvinutých stádiích nacházíme hepato-splenomegalii. Nevýhodou měření v ACM je nutnost dodržování přísných metodických pravidel, protože jinak nejsou získané výsledky interpretovatelné. Nicméně, tento způsob měření je schopen identifikovat případ fetální anémie s falešně pozitivitou 12 % [2,12,15].

Nejdůležitějším krokem v managementu HON je prevence imunizace těhotné ženy, protože následná léčba je poměrně složitá a drahá [13].

Fetální monitoring zaměřený na detekci plodů ohrožených těžkou anémií vyžadujících nitroděložní transfuzi, spolu s předčasným ukončením gravidity s následnou fototerapií nebo výměnnou

transfuzí, významně přispívají k snížení HON souvisejících perinatálních úmrtí a dlouhotrvajících následků [3].

4.2. Průběh HON

Imunitní odpověď mateřského organismu má dvě fáze. Po kontaktu s cizorodým erytrocytárním antigenem se aktivuje tvorba protilátek a jako první se tvoří protilátky typu IgM, které se po několika týdnech mění na IgG. Protilátky IgG se dělí na 2 skupiny – IgG1 (významné v manifestaci hemolytického onemocnění u plodu) a IgG3 (manifestace HON). Tato primární imunní odpověď závisí především na množství antigenu (množství proniklé fetální krve do mateřského oběhu) [16].

Významné snížení rizika hyperbilirubinémie u plodu, a tedy i potřebu výměnné transfuze u vysoce rizikových těhotenství přineslo rutinní zavedení imunoprofylaxe Rh(D), imunohematologické testování těhotných žen a plánování porodu [13,27].

4.3. Rozdělení HON

Podle typu protilátek můžeme HON rozdělit do 3 kategorií:

1. Rh inkompatibilní – tento typ je rizikem při prvním těhotenství jen výjimečně, riziko narůstá s počtem gravidit a porodů, a tedy závisí na množství a frekvenci přestupu fetální krve do oběhu matky
2. ABO inkompatibilita mezi matkou a novorozencem – nejrizikovější skupinou jsou novorozenci s krevní skupinou A a matky s krevní skupinou 0 (sérum obsahuje protilátky anti-A i anti-B – imunoglobuliny třídy IgG) a onemocnění se může projevit už v první graviditě, obvykle s mírným průběhem. Výskyt ABO inkompatibility se odhaduje u 12 % těhotenství, ale klinické projevy nastanou u méně než 1 %.
3. HON s protilátkami proti antigenům jiných krevních skupin – zejména u systému Kell. Klinickým příznakem onemocnění nebývá hyperbilirubinémie, ale těžká anémie vyvolaná působením protilátek na prekurzory erytrocytů v kostní dřeni. Imunizaci v minulosti způsobovalo podání K+ erytrocytů K negativní ženě krevním převodem. Tento typ HON představuje jen méně než 10 % postižených plodů [16].

4.4. Léčba HON

Primárním cílem léčebných postupů po porodu je zamezení vzestupu hladiny bilirubinu v krvi plodu, která by ho mola ohrozit plod rozvojem jádrového ikteru. Pro léčbu hyperbilirubinémie jsou k dispozici normogramy, umožňující citlivé sledování novorozence v poporodním období a při následných vyšetřeních. Nejtěžší formy HON vyžadují léčbu transfuzí (intrauterinní, exsanguinační, substituční) [16].

Hlavní léčebné metody HON:

- Fototerapie – světelně záření o vlnové délce 420-470 nm, které vede k fotokonverzi bilirubinu a následnému vzniku netoxických produktů.

- Imunoterapie – metoda podání imunoglobulinů jako profylaxe fagocytózy senzibilizovaných erytrocytů a zpomalení vzestupu hladiny nekonjugovaného bilirubinu.
- Výměnná transfuze – vyhrazena pro nejzávažnější případy [16]

5. Historie krevních převodů

Základy krevní transfuze položil začátkem 19. století anglický profesor fyziologie a porodnictví James Blundell. Ve svých pokusech však nedospěl k odpovědi na neúspěšné transfuze, ty objasnil až začátkem 20. století Karl Landsteiner. Ten rozdělil lidskou krev do tří skupin. Později, Jan Janský provedl správnou klasifikaci lidské krve a skupiny označil římskými čísly I, II, III a IV. K označení, jaké poznáme dnes (ABO), dospěli Hirsfeld a vonDunger [8].

Následně po objevení skupinového ABO systému byly postupně odhalovány i další antigenní vlastnosti erytrocytů, které pak pomohly odhalit a zodpovědět dřívější nejasnosti potransfuzních reakcí, které byly příčinou HDFN [8].

Antigeny Rh(D) jsou už v době narození plně exprimovány zatímco exprese antigenů ABO je u novorozenců slabá [5].

5.1. Krev k transfuzi

Pojem hemoterapie vyjadřuje náhradu určité části krve (léčba transfuzními přípravky a krevními deriváty), jejíž obsah v krevním oběhu jedince je snížený nebo má porušenou funkci. Jedná se o převod biologického materiálu z organismu dárce do organismu příjemce s cílem maximálního léčebného efektu při minimálním riziku. Krevní produkt je jakákoliv léčebná látka, která je připravena z lidské krve. Provedení hemoterapie je jistý druh transplantace a k jejímu provedení musí být splněny potřebné podmínky. Dnes je snaha produkovat a používat krevní produkty v co nejčistší formě, s minimální příměsí ostatních složek krve [7,16].

Pacienti by měli být léčeni krevním převodem jen v případě, že jiná možnost léčby není dostupná, protože vždy je riziko imunní reakce (riziko stimulace tvorby protilátek). Krev určená k transfuzi zejména dětským pacientům musí být příslušně upravena: krevní produkty musí být ozářené, promyté, deleukotizované a čerstvé, skladování by nemělo přesáhnout 5 dní. Pokud nejsou leukocyty odstraněny, v průběhu skladování dochází k uvolňování cytotoxických enzymů a mediátorů, která zvyšují riziko multiorgánového selhání [16].

5.2. Typy transfuzí

Transfuze lze dělit z různých hledisek do několika skupin. Podle životního období plodu/novorozence je dělíme na:

- Intrauterinní transfuze – tato metoda léčby je využívána nejdříve od 20. týdne těhotenství. Indikací je anémie plodu a obvykle ji provádíme opakovaně. Podáváme erytrocyty krevní skupiny 0 Rh(D) negativní, jsou vybírané s ohledem na přítomnost mateřských protilátek. Měly by být kompatibilní s mateřskou krví. Požadavky na vlastnosti krevního přípravku (viz kap. 5.1 Krev v transfuzi) [16].

- Výměnná (exsanguinační transfuze) – výsledkem tyto léčebné metody je odstranění části bilirubinu a senzibilizovaných erytrocytů a také protilátek způsobujících hemolýzu. Krev, která je novorozenci odebrána, je nahrazena erytrocyty a plazmou [16].
- Substituční transfuze – cílem je korekce anémie u novorozence. Novorozenci jsou podávány malé objemy erytrocytů nejlépe od jednoho dárce, aby se předešlo možným rizikům spojeným s výkonem (infekce). Je možné také substitučně podávat plazmu krevní skupiny AB, která neobsahuje ABO protilátky [16].

5.3. Intrauterinní transfuze (IUT)

Intrauterinní transfuze je specifickou indikací k podání ozářených erytrocytů, což je erymasa s eliminovanými T-lymfocyty. Takto upravená erymasa (ozářená, deleukotizovaná, resuspendovaná a bez buffy coatu) představuje nejbezpečnější variantu transfuze erytrocytů pro nedonošence, novorozence i ještě nenarozené děti. Ozáření však má i své nevýhody – je negativně ovlivněna stabilita membrány erytrocytů, což znamená zvýšení hodnoty kalia a hemoglobinu při uskladňování. Upravení erytrocytů ozářením může proběhnout nejpozději do 14 dnů po odběru a nevhodnější je tak učinit těsně před aplikací. Ozářená erymasa je vhodná k uskladnění pouze na 24 hodin [7].

Včasná detekování aloimunizace matky je důležité v procesu usnadnění monitorování plodu, které je zaměřené na identifikaci plodů se závažným onemocněním vyžadujícím v krajních případech nitroděložní transfuze a/nebo předčasné ukončení těhotenství s následnou fototerapií nebo (výměnnou) transfuzí [3].

Senzibilizované ženy by měly být pečlivě sledovány pro včasné odhalení anémie plodu a pro rozhodnutí o další péči – jestli a pokud ano, kdy je nutná intrauterinní transfuze [5].

Léčba plodu s těžkou anémií je zahajována kolem 20. týdne těhotenství a obvykle nepokračuje po 34. týdnu těhotenství, kdy riziko komplikací spojených s výkonem je vyšší než riziko vyplývající z případné prematurity plodu. Podání intrauterinní transfuze patří mezi invazivní postupy a pod ultrazvukovou kontrolou se punktuje pupečnicková žíla. Aplikuje se transfuze ozářených deleukotizovaných erytrocytů skupiny 0 s fenotypem shodným s fenotypem matky. Tato metoda

léčby není bez rizika, avšak odumření plodu in utero nebo riziko předčasného porodu je odhadováno jen na 3 % a je vyšší u hydropických plodů [12,15].

Transfuze je indikována v případě poklesu Hct pod 30. Zjištění hematokritu plodu se provádí vyšetřením průtoků v arteria cerebri media, které dobře korelují s fetálním hematokritem. [12,15].

5.3.1. Provedení IUT

Intrauterinní transfuze je jednou z metod fetální terapie. Indikuje se při fetální anémii, která by neléčená vedla k fetálnímu hydropsu až odumření plodu [2,9].

Úvodním krokem je příprava těhotné – podepsání informovaného souhlasu, hospitalizace, příprava k samotnému výkonu [9].

Rizika vyplývající z výkonu pro plod mohou být: intrauterinní krvácení, pupečnickový hematom, fetální bradykardie (obvykle spontánní úprava), abrupce placenty, odtok plodové vody. Je nutno také počítat se srdeční zástavou plodu, která může skončit akutním císařským řezem. Rizika pro matku jsou intraamniální infekce nebo intraabdominální poranění. Celková úspěšnost výkonu je však vyšší než 85 % [9,20].

6. Postnatální novorozenecká péče

Cílem prenatální péče o aloimunizovaná těhotenství je zabránit předčasnému porodu. Nicméně tato těhotenství častěji končí před termínem porodu, a také jsou častěji ukončovaná císařským řezem v závislosti na stavu plodu. [20].

Hlavním zájmem postnatální péče jsou proto dva parametry, a to korekce anémie plodu a hyperbilirubinémie. Volbou léčby hyperbilirubinémie je včasná a intenzivní fototerapie plodu abychom předešli rozvoji jádrového ikteru (viz kap. 3. Fetální erythroblastóza/fetální anémie). Bez léčby hyperbilirubinémie je nejvíce poškozen mozek plodu. Mortalita neléčených jedinců stoupá až na 90 % a přeživší novorozenci jsou postiženi hluchotou, mentální retardací a spastickou choreoatetózou [13,20].

Objem cirkulující krve u plodu po porodu je vyšší než u od starších dětí a má také vyšší koncentraci hemoglobinu. Fyziologický pokles hemoglobinu nastává v prvních týdnech života, kdy dětem narozeným v termínu může klesnout hladina k hodnotě 90 g/l. K rychlému poklesu koncentrace hemoglobinu dochází u předčasně narozených, nezralých novorozenců z porodní hmotnosti 1000-500 g, kteří trpí anémií a jejich hodnoty hemoglobinu dosahují úrovně 70 g/l. Anémie nedonošenců je stav, který vyžaduje substituci erytrocytů téměř vždy a jeho příčinou je skutečnost, že krvetvorba u nezralých dětí probíhá v játrech a nikoli ledvinách. Játra jsou méně citlivá na tkáňovou hypoxii a sníženou hladinu hemoglobinu, a proto dochází později ke spuštění kompenzačních mechanismů [16].

Iatrogenní anemizace novorozenců může také způsobit časté odebírání krve k vyšetřování vnitřního prostředí organismu [16].

Klinicky se příznaky novorozenecké anémie projevují jako neprospívání i přes dostatečný příjem potravy, bledost, krátkodobé apnoe, zrychlené dýchání a srdeční činnost, přítomnost srdečního šelestu [16].

Praktická část

7. Cíl práce a výzkumné otázky

Pro moji bakalářskou práci na téma „Diagnostika a management aloimunizace v těhotenství“ jsme stanovili cíl.

Cíl práce: Zjistit, jaké významné faktory ovlivňují úspěšnost léčby anémie plodu intraumbilikální transfuzí.

Výzkumné otázky:

1. Zjistit, jaká byla nejčastější příčina aloimunizace plodu?
2. Zjistit, jaký byl průměrný věk u rodiček a parita?
3. Zjistit, jaký byl počáteční hematokrit anemických plodů před provedením IUT?
4. Zjistit, v jakém gestačním stádiu byla provedena IUT?
5. Zjistit způsob a stáří plodu, kdy došlo k ukončení těhotenství?
6. Zjistit, jaká byla úspěšnost léčby pomocí IUT?
7. Zjistit, jaká byla porodní hmotnost plodů, které podstoupili léčbu IUT?

8. Metodika práce

Jako metodiku této bakalářské práce na téma „Diagnostika a management aloimunizace v těhotenství“ jsme zvolili retrospektivní sběr dat. S postupnou modernizací systému odběru anamnézy pacientek se časem zvyšovala kvantita i kvalita informací v databázi rodiček, proto nejpodrobnější informace o provedených výkonech byly z posledních let.

8.1. Charakteristika výzkumného souboru:

Pro účel této bakalářské práce jsme retrospektivně zhodnotili průběh a výsledky 553 intrauterinních intraumbilikálních transfuzí (IUT) v období od roku 1991 do roku 2021 celkem u 200 těhotných provedených v Centru fetální medicíny gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze. Informace pro naplnění cíle této práce jsme sesbírali a zpracovali pomocí tabulek a grafů, aby mohly být následně vyhodnoceny za celé časové období.

8.2. Kritéria pro výběr výzkumného souboru

Do souboru jsme zahrnuly všechny IUT provedené v Centru fetální medicíny gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze abychom mohly zhodnotit a porovnat jejich výsledky.

Zajímali nás zejména údaje o typu a koncentraci protilátek v krvi matky, hematokrit plodu, gestační stáří při první IUT, věk, parita rodiček, způsob vedení porodu a gestační stáří plodu, úspěšnost provádění IUT a porodní hmotnost plodů.

9. Výsledky

Analyzovali jsme údaje o 553 provedených intrauterinních intraumbilikálních transfuzích v Centru fetální medicíny gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze a vybrali některé důležité ukazatele, které jsme dále podrobněji zpracovali pro potřeby této práce.

9.1. Charakteristika souboru

Věkový průměr rodiček souboru byl 31 let (min. 19, max. 45 let). Ženy v souboru měly jedno až deset předcházejících těhotenství, a maximálně porodily před aktuální graviditou, vyžadující transfuzi, pětkrát.

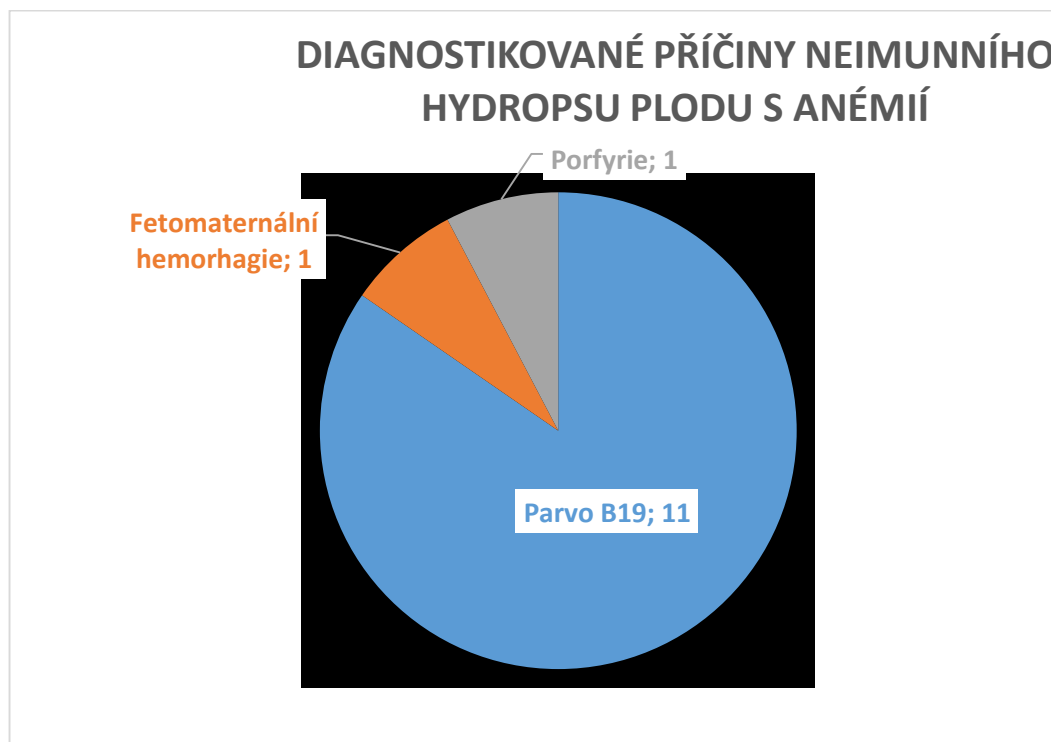
9.2. Typy protilátek u plodu s těžkou anémií a rozvinutým hydropsem

Tabulka 1: Druh protilátek u plodů s hydropsem n=185

Druh protilátek	Počet plodů	%
Anti D	161	87,03
Anti Kell	8	4,32
Anti c	6	3,24
Anti C	4	2,16
Anti cw	3	1,62
Anti E	3	1,62
Celkem	185	100

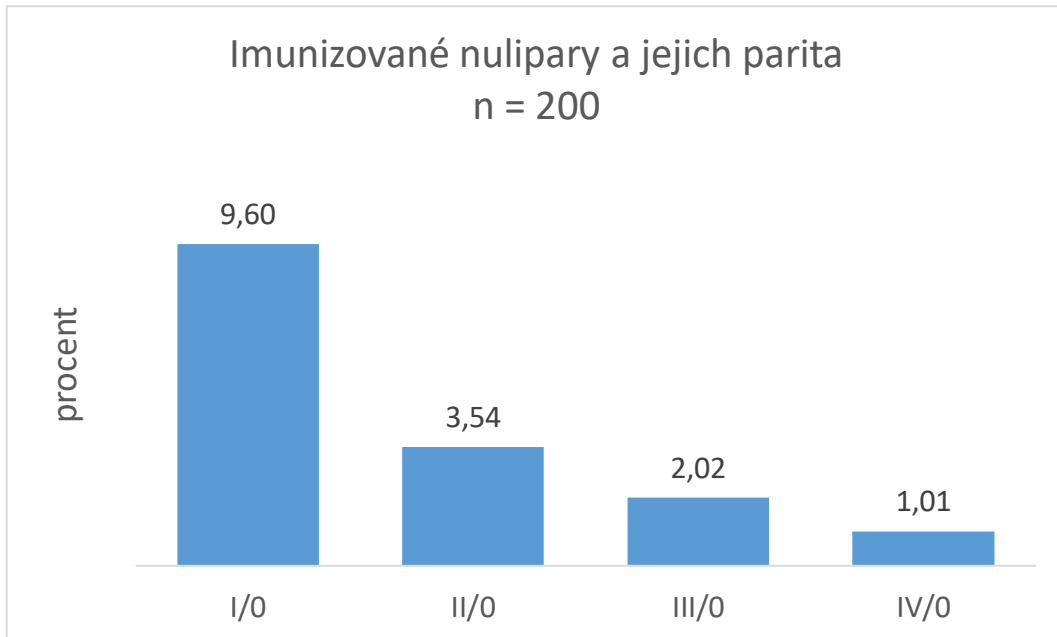
Dle očekávání byla hlavní příčinou těžké anémie plodu imunizace Anti-D (87 %) a ostatní příčiny byly zastoupeny spíše sporadicky (12,97 %). U většiny případů byla aloimunizace způsobená inkompatibilitou antigenu Rh(D) mezi krevní skupinou matky a plodu – celkem 161 případů. Příčiny vzniku anémie až hydropsu u plodů dělíme na tzv. imunní a neimunní příčiny. Imunní (non Rh, to znamená všechny kromě Rh(D)) významné aloimunizace jsme řešili ve 24 případech – antigen c, cw, C, E, Kell. Neimunních příčin těžké fetální anémie až hydropsu léčených IUT bylo celkem 13 (viróza Parvo B19 – 11x, fetomaternální hemorhagie – 1x, porfyrie – 1x; viz tabulka 1a graf 1).

Graf 1: Diagnostikované příčiny neimunního hydropsu plodu s anémií



9.3. Počty těhotenství a porodů u žen v souboru s IUT

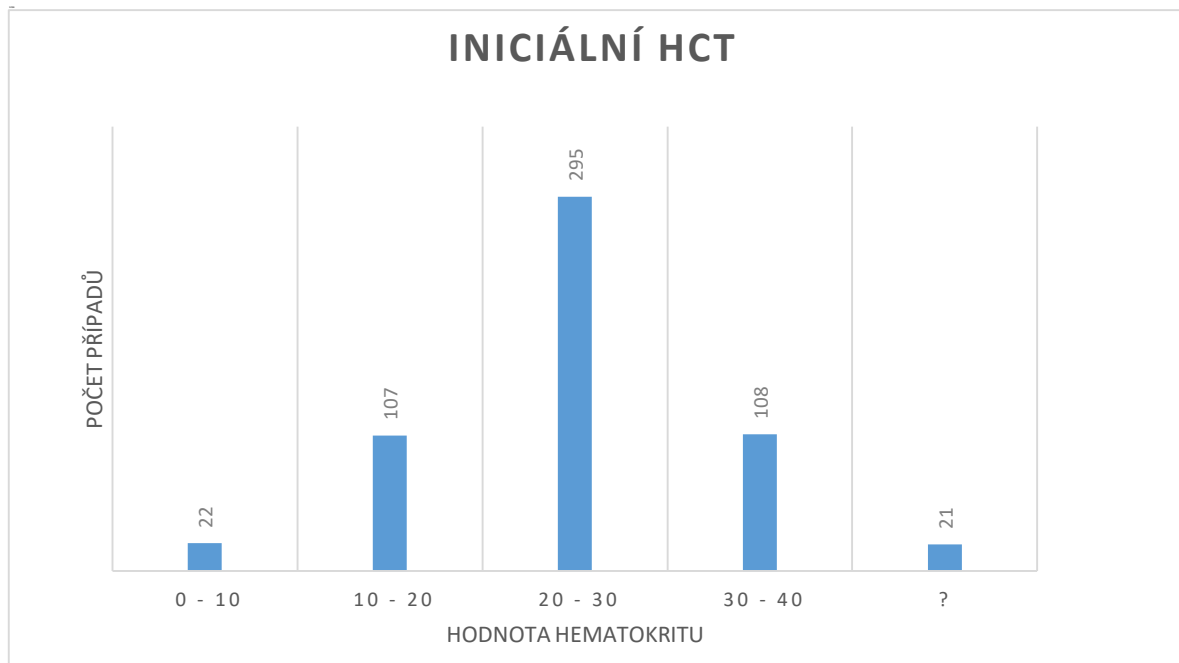
Graf 2: Imunizované nullipary a jejich gravidita



Nejčastěji byla IUT podána u žen podruhé těhotných a podruhé rodících, celkem 38 krát. U 31 žen jsme údaj o počtu předchozích těhotenství a porodů neměli (viz graf 2). Ve 4 případech jsme léčili dvojčetné gravidity, kde byla IUT podána oběma dvojčatům. Zajímavou skupinu tvoří imunizované nullipary (16 % všech transfuzí), kde se zdroj imunizace nepodařilo zjistit.

9.4. Iniciální hematokrit plodů

Graf 3: Hodnoty iniciálního hematokritu u jednotlivých případů

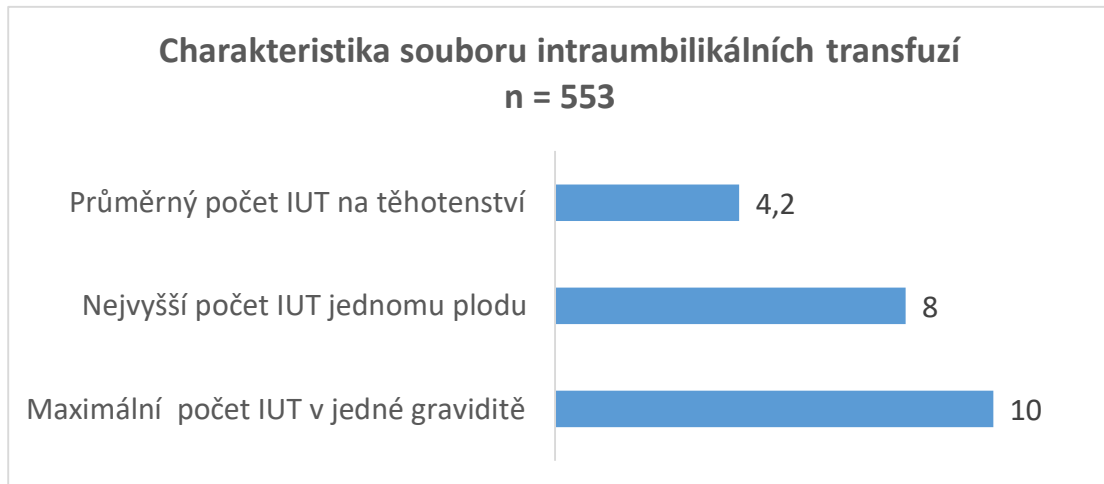


Anémie plodu se usuzuje z hodnot průtoků v arteria cerebri media. Před 30 lety, kdy se s transfuzemi začínalo, nebyla tato metoda ještě známá a mohlo se stát, že se zjistil iniciální hematokrit vyšší, než byl primárně odhadován dle dynamiky hladin protilátek.

Iniciální hematokrit (Hct) před provedením IUT se pohyboval od neměřitelných hodnot až po nejvyšší naměřený 39,8. Nejnižší možný měřitelný iniciální hematokrit u plodu byl 4,3. U 21 provedených IUT v našem souboru se iniciální hematokrit nepodařilo změřit. Kriticky nízký hematokrit před provedením transfuze – pod 10, byl zjištěn celkem 22x u 18 plodů. U 4 plodů byla hodnota hematokritu pod 10 opakovaně (bylo provedeno více transfuzí). Jednotlivé rozmezí hodnot iniciálního hematokritu s četností případů jsme popsali v grafu 3.

9.5. Gestační stáří při provádění IUT a přepočty IUT

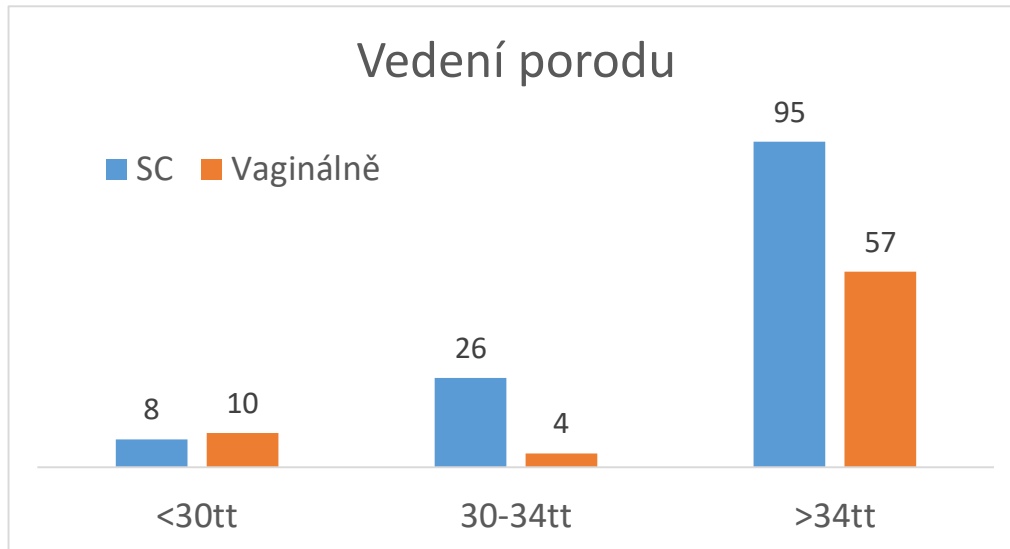
Graf 4: Charakteristika souboru intraumbilikálních transfuzí



První IUT byla podána mezi 19. - 34. gestačním týdnem. Nejvyšší počet podaných IUT u jedné těhotné byl 10, jednalo se o gemini, kdy každé z dvojčat dostalo 5 IUT. Vypočtený průměr všech podaných IUT vychází na 4,2 IUT na těhotenství. Nejčastěji, v 77 případech, byla podána jen jedna transfuze. Nejvyšší počet transfuzí proveden u jednoho plodu v jednočetném těhotenství byl 8 IUT (viz graf 4).

9.6. Způsob ukončení těhotenství

Graf 5: Vedení porodů v závislosti na týdnu těhotenství a formě ukončení



Při provádění IUT se vždy musí počítat s možností akutního ukončení těhotenství. Nejčastějším důvodem bývá závažná bradykardie plodu po výkonu, která se neupravuje ani po oxygenoterapii matky. Ukončení těhotenství císařským řezem před 30. týdnem těhotenství bylo indikováno v 8 případech což, tvoří 4 % všech porodů spojených s IUT. Vaginální cestou bylo porozeno 10 plodů před 30. týdnem těhotenství (5 %), 4 vaginální porody proběhly v rozmezí 30. - 34. týdne gestace (2 %) a 55 porodů bylo vaginálně porozených po 34. týdnu těhotenství (29 %). Nejčastěji proběhlo ukončení těhotenství po 34. ukončeném týdnu těhotenství elektivním císařským řezem. Tento způsob ukončení gravidity představuje až 47 % všech porodů po provedených IUT na našem pracovišti (viz graf 5).

9.7. Úspěšnost provedení IUT

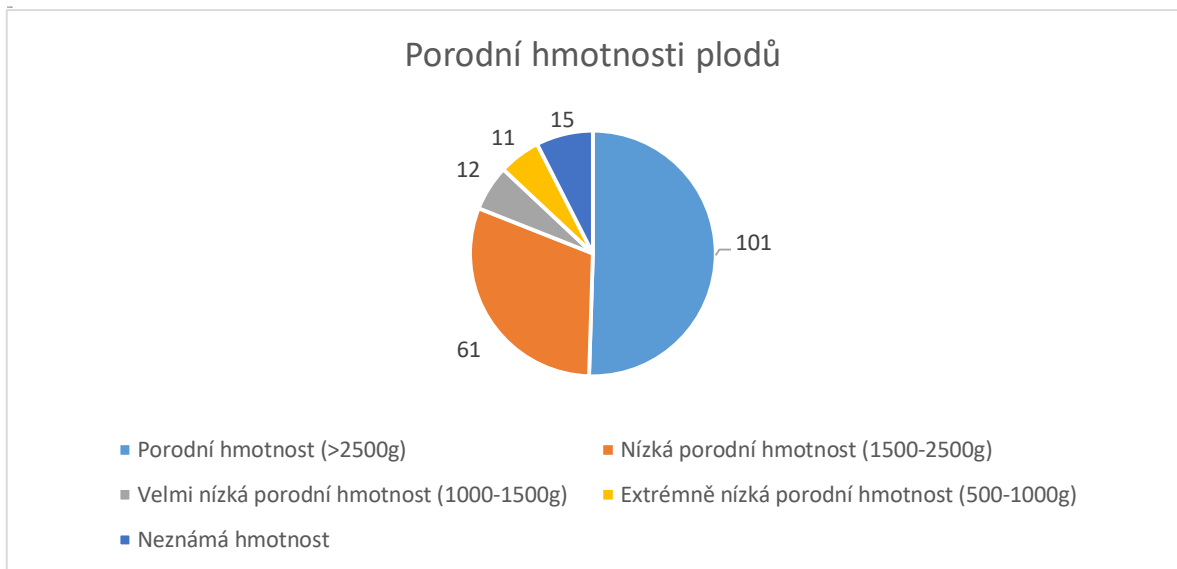
Graf 6: Stav novorozence po porodu



Perinatální úmrtnost (tj. mrtvorozenost + úmrtí do 7. dne po porodu) byla v našem souboru zaznamenána ve 14 případech (7 %). V této skupině se jednalo celkem o 13 případů těžkého povšechného hydropsu před 30. týdnem těhotenství (průměr 25. týden, minimum 21, maximum 29 týdnů těhotenství). V 1 případě se jednalo o intrauterinní úmrtí plodu ve 34. týdnu v přímé souvislosti s IUT – trombóza pupečníku. Perinatální morbidita různého stupně s nejistou neurologickou prognózou se vyskytla v 5 případech (2 %). Naprostá většina léčených plodů (83 %) měla příznivou poporodní adaptaci. U 15 novorozenců (8 %) se poporodní adaptaci nepodařilo zjistit z důvodu porodu v jiném porodnickém zařízení. Těžké neurologické postižení plodu jsme nedetekovali. Zmíněná data zobrazuje graf 6.

9.8. Porodní hmotnost plodů

Graf 7: Rozložení porodní hmotnosti plodů



Údaje z grafu 7 zahrnují rozdělení novorozenců do váhových kategorií dle neonatologické normy. Novorozenců spadajících do kategorie nízká porodní hmotnost (pod 2500 g) bylo 61 (30,5 %). Novorozenců spadajících do kategorie velmi nízká porodní hmotnost (pod 1500 g) bylo 12 (6 %). Novorozenců spadajících do kategorie extrémně nízká porodní hmotnost (pod 1000 g) bylo 11 (5,5 %). Nad 2500 g bylo narozeno 101 dětí (50,5 %). Chybějící údaj o porodní hmotnosti v našem souboru je 15 plodů (7,5 %), důvodem je porod v jiném porodnickém zařízení, než byla podávána IUT (Gynekologicko-porodnická klinika Apolinář) [26].

9.9. Modelová kazuistika

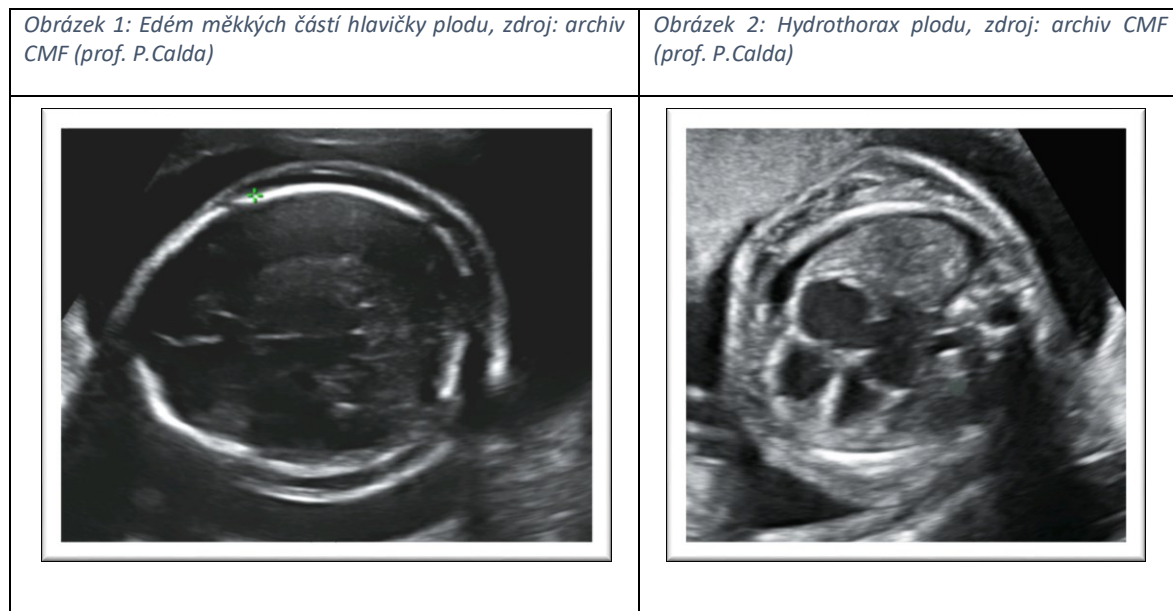
30 letá III/II, sledována pro hypotyreózu, jinak interně zdravá, B Rh pozit.

2009 spontánní porod v termínu bez komplikací, 2011 porod per Sectionem Caesaream in grav. hebd. 31, z indikace: imunní hydrops plodu v důsledku těžké anémie. Ve věku 6 měsíců dítě zemřelo pravděpodobně na aspiraci – bez souvislosti s anémií.

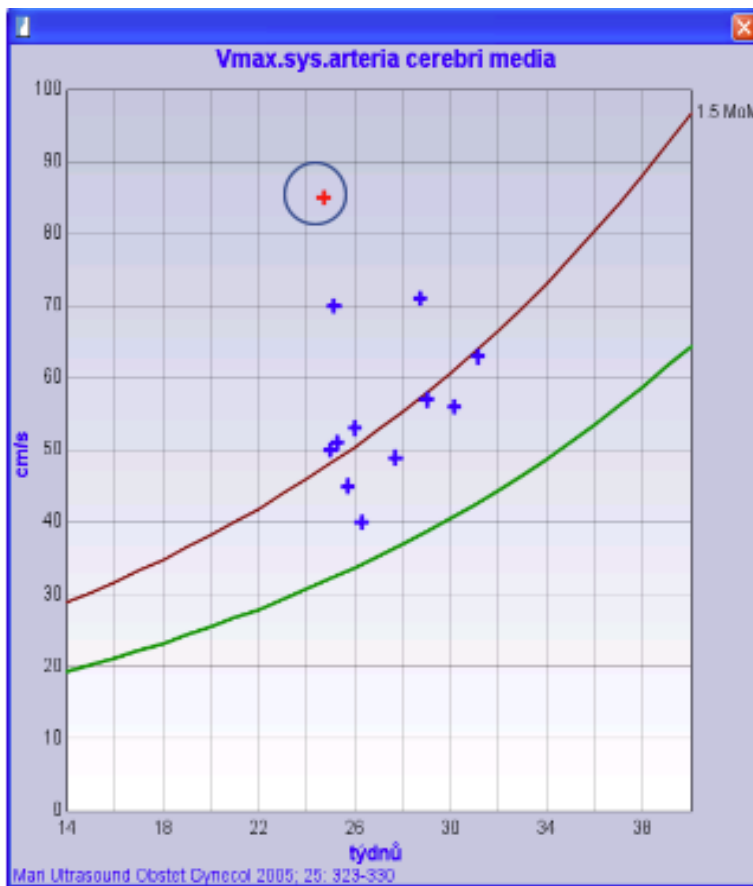
Pacientka u nás ve třetí graviditě sledována od 24. gestačního týdne pro pozitivitu protilátek anti-c, anti-K a anti-E (typ aloimunizace, na kterou neexistuje imunoprofylaxe). Na obrázku 1 a 2 demonstrujeme edém měkkých částí na hlavičce plodu a hydrothorax. Dále graf 8 – závislost rychlosti průtoku v a. cerebri media na gestačním týdnu. Vstupní hodnota označena kroužkem – zvýšená rychlost toku v a. cerebri media (ACM) zjištěná dopplerovskou flowmetrií.

V grav. hebd. 24+6 aplikována 1. intrauterinní transfuze (iniciální Hct 0,045, po TRF 0,246). 11. prosince podána další, druhá IUT s iniciálním Hct 0,160, s potransfúzním Hct 0,309. Dále pokračováno v 4 IUT (v prosinci - 18.12.). Poslední 3 IUT byly podány v lednu (6., 7. a 14.). Poslední IUT v graviditě aplikována v grav. hebd. 32+1 s konečným Hct 0,409.

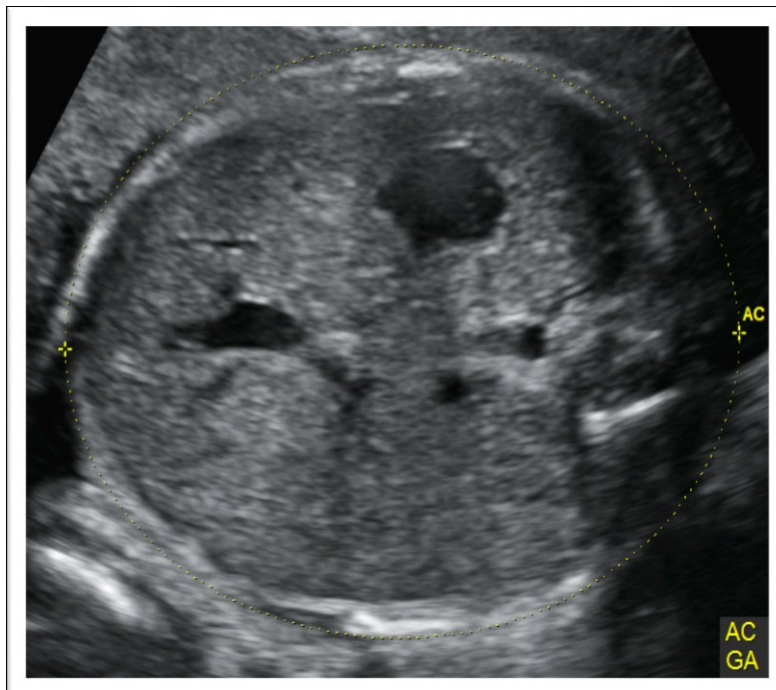
Těhotenství ukončeno per Sectionem Caesaream v grav. hebd. 35+4 pro podezření na hypoxii plodu zjištěnou na CTG. Porodní hmotnost 2900 g, poporodní adaptace novorozence dobrá, bez nutnosti podání výměnné či doplňovací transfuze. Zkontrolován sluch novorozence, v normě. Novorozenec propuštěn 9. den po porodu. Nemáme zprávy o tom, že by dítě měsíc po porodu vyžadovalo, pro útlum erythropoézy, podání TRF.



Graf 8: Závislost rychlostí průtoku v ACM na gestačním týdnu, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda)



Obrázek 3: Vymizení hydropsu po 3.IUT, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda)



10. Diskuse

10.1.1. Monitorování těhotenství ohroženého aloimunizací

Pokud se u matky vyskytnou protilátky, což se dozvíme již na samém začátku těhotenství, provádí se identifikace těchto protilátek a zjišťuje se jejich titr. Monitorování titru protilátek není příliš spolehlivé, ale jedná se o levnou a dostupnou metodu, kterou lze i dnes používat. Hlavním ukazatelem stavu plodu je sledování průtoků v arteria cerebri media. Tyto měření se dají provádět až ve II. polovině gravidity a jsou bohužel zatíženy jak intraindividuální, tak interindividuální chybou, která může být klinicky významná. Dále se sledují parametry jako je tloušťka placenty či otok (hydrops) plodu – což jsou však již známky pozdní. K intramobilikální transfuzi se má přistoupit jakmile hematokrit klesne pod 30 a u plodu se stupňují reaktivní změny na probíhající anémii. Odhadnout však dostupnými metodami okamžik, kdy se má transfuze podat, není vždy snadné a spolehlivé. Ve sledovaném souboru, zejména z doby před rokem 2003 jsou právě častější případy, kdy byl odhad anémie plodu nepřesný.

10.1.2. Stáří rodiček a typy protilátek

Věkový průměr rodiček souboru 31 let odpovídá současnému složení populace, ale protože se jedná o průměr za posledních 30 let, je věkový průměr vyšší, než byl obvyklý v běžné populaci. To odráží skutečnost, že aloimunizace se projevuje až ve druhé, či třetí graviditě.

10.1.3. Typy protilátek

Z 87,3 % se jednalo v našem souboru o protilátky typu anti-D. To nebylo žádným překvapením, nicméně 12,7 % imunizovaných těhotenství bylo ze skupiny non Rh(D) a v současnosti podíl těchto méně typických inkompatibilit s vážným průběhem relativně stoupá, protože proti nim neexistuje profylaxe a počet Rh(D) inkompatibilit stále klesá.

10.1.4. Podání poslední transfuze

Smyslem intrauterinní terapie je prodloužit těhotenství do doby, kdy již plodu nebude ohrožen prematuritou a bude možné ho porodit. Vzhledem k rizikům spojeným s podáváním intraumbilikální transfuze (tamponáda pupečníku, krvácení z pupečníku) se nedoporučuje podávat IUT po 35. týdnu těhotenství, kdy rizika výkonu jsou větší než riziko prematurity. V našem souboru jsme měli jen 6 % plodů pod hmotností 1500 gramů.

10.1.5. Neimunní anémie plodu

Jedná se o relativně vzácné případy, které mohou být klinicky velmi závažné a jejich diagnostika obtížná. Ve všech případech prokázané anémie plodu bez jasné příčiny je indikována symptomatická léčba transfuzí, která může anemii definitivně zvládnout – samozřejmě s ohledem na vyvolávající příčinu.

10.1.6. Imunizované nulipary

Pro výskyt imunizace u nulipar, které nebyly nikdy těhotné, se používá k vysvětlení tzv. teorie babičky. Rh(D) negativní novorozené děvčátko, jehož matka je Rh(D) pozitivní, může přijít do styku s Rh(D) pozitivní krví matky při narození a imunizovat se.

10.1.7. Počet intramubikálních transfuzí v jedné graviditě

Čím dříve se začne s IUT, tím větší počet transfuzí lze během gravidity očekávat. Mezi 20. – 30. týdnem jsou IUT většinou bez komplikací a jejich provádění není - až na malé rozměry punktovaných cílových tkání (cív) - technicky pro zkušeného operátora obtížné. Problémy s přechodnou bradykardií, často i opakovanou či déle trvající nastávají obvykle až po 30. týdnu těhotenství, kdy se také musí transfundovat stále větší objemy koncentrovaných erytrocytárních transfuzních přípravků. Náš průměr 4,2 transfuze na těhotenství je srovnatelný s ostatními velkými soubory a maximální počet 8 transfuzí je naštěstí jen naprostá výjimka.

10.1.8. Způsob vedení porodu a stav novorozence po porodu

Ve skupině transfundovaných plodů je z dobře pochopitelných důvodů vyšší frekvence císařských řezů ve všech věkových kategoriích. Souvisí to také se stavem intrauterinně léčeného novorozence po porodu: 83 % novorozenců mělo příznivou poporodní adaptaci, 2% nejistou a u 8% jsme outcome nezjistili. 7 % perinatálních úmrtí bylo téměř výhradně spojeno s velmi závažným stavem plodu, ve kterém byla započata intrauterinní léčba. U 22 plodů jsme měli výchozí hematokrit pod 10, a jen část těchto plodů se podařilo zachránit. Z toho lze vyvozovat, že léčbu je potřeba započít včas – potom jsou výsledky velmi povzbuzující.

11. Závěr

Tato bakalářská práce pozůstává z teoretické a výzkumné části. V práci jsme se zabývali jednou ze závažných těhotenských patologií – aloimunizací. Abychom předešli komplikacím spojenými s aloimunizací, všechny ženy podstupují v I. trimestru těhotenství (do 14.tt) vyšetření pro určení krevní skupiny ABO a Rh(D) faktoru + screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek.

Při pozitivním výsledku screeningového testu jsou doplněna další vyšetření k identifikaci protilátky a k stanovení jejího klinického významu. Díky tomu je riziko rozvoje hemolytické nemoci novorozence způsobenou inkompatibilitou plodu a matky v Rh(D) antigenu pod kontrolou.

Příčinou anémie až hydropsu plodu jsou i jiné protilátky (non RhD), proti kterým neexistuje profylaxe (např. Kell, Duffy). V případě inkompatibility v Rh(D) faktoru je nesenzibilizovaným matkám aplikován preventivně anti-D imunoglobulin v 28. týdnu gravidity, po každé senzibilizující události v těhotenství a po porodu RhD pozitivního plodu.

Nejkrajnějším řešením takto rozvinutého hemolytického onemocnění je výměnná intraumbilikální transfuze, která léčí intrauterinní anémii a zvyšuje šance plodu na příznivější poporodní adaptaci. Jde o život zachraňující výkon, který Centrum fetální medicíny VFN a 1. Lékařské fakulty UK provádí posledních 30 let rutinně.

Praktická část mojí práce vychází z výsledků Centra fetální medicíny gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze. Použitá jsou však jen některá, vybraná data, která byla dostačující pro splnění cílů této práce. Získána byla z databáze, která prošla po roce 2010 aktualizací. Zejména byla rozšířena o anamnestické detaily a informace o výkonech. V úvodu praktické části je stanoven hlavní cíl zjistit, jaké významné faktory ovlivňují úspěšnost léčby anémie plodu intraumbilikální transfuzí. Naplnění cíle jsme se pokusili dosáhnout pomocí sedmi výzkumných otázek, ve kterých jsme analyzovali sesbíraná data a detailně je popsali.

Zatím neřešená otázka souvisí s absencí prevence aloimunizace jinými než anti-D protilátkami. Všeobecně je v naší republice nedostatek prací zabývajících se postnatální adaptací novorozenců postižených těžkou formou hemolytického onemocnění. V budoucnu je možné, že IUT bude nahrazena farmakologickou léčbou, která zabrání rozpadu fetálních erytrocytů atakovaných mateřskými protilátkami.

Seznam použité literatury

- [1.] LUBUŠKÝ M. (2008). *Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen*. Prakt. Gyn., [online]. 12 (2), s. 100-103. [cit.2020-12-31] Dostupné z: https://www.lubusky.com/cc_59_prevence-rh-d-aloimunizace-u-rh-d-negativnich-zen.html
- [2.] SÁNCHEZ-DURÁN M.Á., HIGUERAS M.T. a M. C. HALAJDIAN. (2019). *Management and outcome of pregnancies in women with red cell isoimmunization: a 15-year observational study from a tertiary care university hospital*. BMC Pregnancy Childbirth [online]. 19(1):356. [cit.2020-12-31] Dostupné z: 10.1186/s12884-019-2525-y
- [3.] SLOOTWEG Y.M, KOELEWIJN J.M, VANKAMP I.L, et al. (2016). *Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women : evaluation of the Dutch national screening programme*. BJOG [online]. 16(6) : 995-963 [cit.2020-12-31] Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.13816>
- [4.] WALSH C.A, DOYLE B., QUIGLEY J., et al. (2014). *Reassessing critical maternal antibody threshold in RhD alloimmunization : a 16-year retrospective cohort study*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [online]. 14(6): 669-673 [cit.2021-1-3] Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.13383>
- [5.] VERMA A., SACHAN D., BAJPAYEE A., et al. (2013). *RhD blocking phenomenon implicated in an immunohaematological diagnostic dilemma in a case of RhD-haemolytic disease of the foetus*. Blood transfusion [online]. 1: 140-142 [cit.2021-1-3] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557484/>
- [6.] KOELEWIJN J.M., HAAS de M. a T.G.M, et al. (2009). *Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis*. BJOG [online]. 116(10): 1307-1314 [cit.20201-1-6] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774154/>
- [7.] Wikiskripta. *Hemoterapie (pediatrie)*. [online]. © (2014). [cit. 2021-1-10]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoterapie_\(pediatrie\)#Aplikace_transfuzn.C3.ADch_erytrocyt.C3.A1rn.C3.ADch_p.C5.99.C3.ADpravk.C5.AF_u_d.C4.9Bt.C3.AD](https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoterapie_(pediatrie)#Aplikace_transfuzn.C3.ADch_erytrocyt.C3.A1rn.C3.ADch_p.C5.99.C3.ADpravk.C5.AF_u_d.C4.9Bt.C3.AD)
- [8.] HRACHOVÁ K. (2011). *Diagnostika ABO inkompatibility u vybraného souboru novorozenců* [online]. Praha. [cit.2021-1-10]. Bakalářská práce. 2.LFUK. Vedoucí práce MUDr.Květoslava Pertrýlová. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/36701/BPTX_2010_1__0_254024__0_101329.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [9.] ŠANTAVÝ J., PROCHÁZKOVÁ M., POLÁK P., et al. (2010). *Ultrasonograficky řízené intrauterinní invazivní postupy u různých typů isoimunizací*. [online]. Olomouc [cit. 2012-1-10]. Dostupné z: <http://ulgrs.upol.cz/portal/wp-content/uploads/2010/11/ulg00030.pdf>
- [10.] MACHÁLKOVÁ J. (2008). *Aloimunizace v transfuzním lékařství*. [online]. Praha. [cit.2021-1-10]. Bakalářská práce. 2.LFUK. Vedoucí práce: Prim.MUDr.Květoslava Pertrýlová Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/14800/BPTX_0_0_11130_D06060_15_141493_0_59350.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- [11.] ĽUBSKÝ M. (2010). *Prevention of RhD alloimmunization in RHD negative women*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. [online]. 154(1): 3-8 [cit.2021-1-24] Dostupné z: [10.5507/bp.2010.003](https://doi.org/10.5507/bp.2010.003)
- [12.] ZINEB B., BOUTAINA L., IKRAM L. et al. (2015). *Serious materno-fetal alloimmunization : about a case and review of the literature*. The Pan African Medical Journal. [online]. [cit. 20201-1-24] Dostupné z: [10.11604/pamj.2015.22.137.3508](https://doi.org/10.11604/pamj.2015.22.137.3508)
- [13.] JERKOVIC R.M., ŠUMANOVIC G.D.BRZICA J. a T. GRUICA. (2017). *The Incidence and Effects of Alloimmunization in Pregnancy During the Period 2000-2013*. Geburtshilfe Frauenheilkd. [online]. 77(7) : 780-785 [cit.2021-1-28] Dostupné z: [10.1055/s-0043-109867](https://doi.org/10.1055/s-0043-109867)
- [14.] MCBRAIN R.D., CROWTHER C.A., MIDDELTON P. (2015). *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation*. Cochrane Database Syst Rev. [online]. [cit.2021-1-28] Dostupné z: [10.1002/14651858.CD000020.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000020.pub3)
- [15.] SMITH N.C. a A.Pat M-SMITH. (2006). *Ultrazvuk v porodnictví praktická příručka*. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-1107-9.
- [16.] PENKA M., TESAŘOVÁ E. a kolektiv. (2012). *Hematologie a transfuzní lékařství II. Transfuzní lékařství*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-3460-6
- [17.] MOISE K.J., ARGOTI P.S. (2012). *Management and prevention of red cell aloimmunisation in pregnancy: systematic review*. Obstet Gynecol. [online]. (5): 1132-9 [cit-2021-3-2] Dostupné z: 10.1097/aog.0b013e31826d7dc1. PMID: 23090532.
- [18.] YALINKAYA A., SIDDIK E.M, CELIK Y., et al. (2012). *Intrauterine blood transfusion in immune hydrops fetalis, corrects middle cerebral artery Doppler velocimetry very quickly*. Bosn J Basic Med Sci. [online]. (1):37-40. [cit.2021-3-7] Dostupné z: 10.17305/bjbms.2012.2532
- [19.] ĽUBUŠKÝ M., MACHAČ Š. (2003). *Prenatální dopplerimetrie*. Lékařské listy. [online]. 2003; 41: 11-13 [cit.2021-3-8] Dostupné z: https://www.lubusky.com/cc_19_prenatalni-dopplerometrie.html
- [20.] CALDA P., BŘEŠŤÁK M., FISCHEROVÁ D. (2010). *Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii*. Praha: Aprofema. ISBN 978-80-903706-2-3
- [21.] FAIT T., ZIKÁN M., MAŠATA J. a kolektiv. (2017). *Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví*. Maxford, 2. vydání, rozšířené. ISBN 978-80-7345-482-1
- [22.] PROCHÁZKA. M a kolektiv. (2020) *Porodní asistence: Učebnice pro vzdělávání i každodenní život*. Praha: Maxdorf, 2020 ISBN 978-80-7345-618-4
- [23.] MACRI A., CRANE J.S. (2021). *Parvoviruses*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [online]. [cit.2021-4-11] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482245/>
- [24.] PATTISON J.R, PATOU G. (1996). *Parvoviruses*. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; [online]. Chapter 64. [cit.2021-4-11] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7715/>
- [25.] VANAPARTHY. R, MAHDY H. (2021). *Hydrops Fetalis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [online]. [cit.2021-4-11] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
- [26.] WikiSkripta. (2021). *Novorozenci s nízkou porodní hmotností*. [online]. Projekt 1. lékařské fakulty a Univerzity Karlovy: MEFANET [cit.2021-4-14]. Dostupné z:

https://www.wikiskripta.eu/w/Novorozenci_s_n%C3%ADzkou_porodn%C3%AD_hmotnost%C3%AD

- [27.] ĽUBSKÝ M., STUDNIČKOVÁ M., PROCHÁZKA M., et al. (2012). *Fetomaternální hemoragie*. Focus. [online]. 14 (3): 282-289 [cit. 2021-4-29] Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/66.pdf>
- [28.] PATTISON N.S., ROBERTS A.B., MANTELL N. (1992). *Intrauterine fetal transfusion, 1963–90*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. [online]. 2 (5): 329-332 [cit.2021-4-30] Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1992.02050329.x>
- [29.] WikiSkripta. (2020). *Spektrofotometrie*. [online]. Projekt 1. lékařské fakulty a Univerzity Karlovy: MEFANET [cit.2021-4-30]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Spektrofotometrie_\(2._LF_UK\)](https://www.wikiskripta.eu/w/Spektrofotometrie_(2._LF_UK))
- [30.] ROZTOČIL A. a kolektiv. (2008). *Moderní porodnictví*. Praha: Grada Publishing. [online]. ISBN 978-80-247-7033-8 [cit.2021-4-30]Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=Nbu-AgAAQBAJ&lpg=PA206&ots=s3KNq7naSa&dq=lileyho%20nomogram&pg=PA206#v=onepage&q=lileyho%20nomogram&f=false>

Seznam zkratek

ACM – arteria cerebri media

ETIU – exsanguino transfuze

IUT – intrauterinní transfuze

Hct – hematokrit

HON – hemolytické onemocnění plodu a novorozence

PSV – peak systolic velocity

Seznam grafů

Graf 1: Diagnostikované příčiny neimunního hydropsu plodu s anémií	34
Graf 2: Imunizované nullipary a jejich gravidita	35
Graf 3: Hodnoty iniciálního hematokritu u jednotlivých případů	36
Graf 4: Charakteristika souboru intraumbilikálních transfuzí	37
Graf 5: Vedení porodů v závislosti na týdnu těhotenství a formě ukončení	38
Graf 6: Stav novorozence po porodu	39
Graf 7: Rozložení orodní hmotnosti plodů	40
Graf 8: Závislost rychlostí průtoku v ACM na gestačním týdnu, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda) ..	42

Seznam tabulek

Tabulka 1: Druh protilátek u plodů s hydropsem n=185.....	34
---	----

Seznam obrázků

Obrázek 1: Edém měkkých částí na hlavičce plodu, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda)	41
Obrázek 2: Hydrothorax plodu, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda)	41
Obrázek 3: Vymizení hydropsu po 3.IUT, zdroj: archiv CMF (prof. P.Calda)	42

