

Isoimunização Rh a Múltiplos Antígenios

Sandra Mesquita, Elisa Proença, Ana Margarida Alexandrino

RESUMO

A doença hemolítica perinatal isoimune (DHP) resulta da destruição dos eritrócitos fetais e do recém-nascido por anticorpos maternos dirigidos especificamente contra os antígenios de membrana dessas células. Os autores apresentam um caso de isoimunização Rh a antígenios múltiplos, anti-C, D e E, num 2º filho de um casal com antecedentes de abortamento espontâneo e um 1º filho com DHP anti-CDE e necessidade de transfusão permuta. Apesar da gravidade, com necessidade de várias transfusões-permuta e concentrados de plaquetas, a doença acabou por evoluir favoravelmente. O evento sensibilizante desta isoimunização terá sido o abortamento, sete anos antes, em que não foi feita profilaxia anti-D.

O principal objectivo na DHP é, sempre que possível, a prevenção da isoimunização primária e a identificação precoce dos casos em que a isoimunização já ocorreu. A propósito deste caso, são discutidos os factores envolvidos na falência da prevenção e os responsáveis pela sua gravidade. Os autores concluem que o erro humano constitui um dos principais factores implicados no aparecimento e gravidade da maioria dos casos de DHP.

Palavras-chave: isoimunização Rh, transfusão permuta; antígeno D, C, E.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 31-34

INTRODUÇÃO

A doença hemolítica perinatal isoimune (DHP) resulta da destruição dos eritrócitos fetais e do recém-nascido (RN) por anticorpos (Ac) maternos dirigidos especificamente contra os antígenios (Ag) de membrana dessas células⁽¹⁾. O processo tem início com a entrada, na circulação materna, de hemácias com antígenios de superfície que a mãe não possui. O sistema imune materno reconhece-os como estranhos e produz Ac específicos, inicialmente do tipo IgM (resposta imune primária), que vão sendo progressiva e lentamente substituídos por Ac do tipo IgG (resposta imune secundária).⁽¹⁻³⁾ O estímulo antigénico pode ocorrer após transfusão fetomaternal durante a gravidez (normal ou ectópica), no parto, na placenta prévia, após abortamento espontâneo ou traumatismo abdominal materno; pode também surgir após transfusão de hemoderivados ou na sequência de procedimentos obstétricos invasivos nomeadamente, amniocentese, biópsia das vilosidades, cordocentese, versão cefálica externa, remoção manual da placenta, cesariana anterior ou abortamento terapêutico.^(2,4) O grau de sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemorragia feto-maternal. Apenas os Ac do tipo IgG podem atravessar a placenta, pelo que numa primeira exposição/gravidez raramente se produzem quantidades suficientes de IgG capazes de levar a uma hemólise significativa no feto. Numa segunda exposição (gestação), ao mesmo tipo de Ag, ocorre uma resposta rápida do tipo IgG (resposta imune secundária). Estes Ac atravessam a placenta e uma vez na circulação fetal, fixam-se aos Ag de membrana correspondentes, conduzindo a uma hemólise dos eritró-

citós fetais com consequente anemia e hiperbilirrubinemia. Estas, se forem suficientemente graves, podem levar a *hidropsis* fetal e encefalopatia (Kernicterus) respectivamente⁽¹⁻⁴⁾ (figura 1).

Apesar de já terem sido identificados mais de 60 Ag eritrocitários diferentes capazes de provocarem uma resposta imunitária num receptor adequado, as situações mais frequentes envolvem o Ag D do grupo Rh e o grupo ABO. No grupo Rh o Ag D é o mais imunogénico, mas os Ag "atípicos" c, C, e, E podem também provocar doença hemolítica grave.⁽⁴⁾

CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo masculino, segundo filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. Mãe do grupo sanguíneo A Rh negativo com antecedentes de um abortamento espontâneo, há 7 anos, sem profilaxia anti-D e, há 1 ano, uma 2ª gestação normal. Nesta, o teste de Coombs indirecto (TCI) foi positivo à data do parto e o RN, prematuro de 35 semanas, tinha sido internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais por anemia e hiperbilirrubinemia grave necessitando de uma transfusão-permuta. Teve alta com o diagnóstico de isoimunização anti-DCE e a mãe fez gamaglobulina anti-D após o parto. Nessa altura foi devidamente explicado ao casal que numa próxima gravidez o risco de DHP era elevado e que deveria ser orientada para uma consulta de risco. A gestação actual foi contudo vigiada em médico particular, sendo negativas as serologias TORCH, hepatite B e vírus da imunodeficiência humana. O TCI foi "sempre negativo" e as ecografias pré-natais normais e compatíveis. Foi adminis-

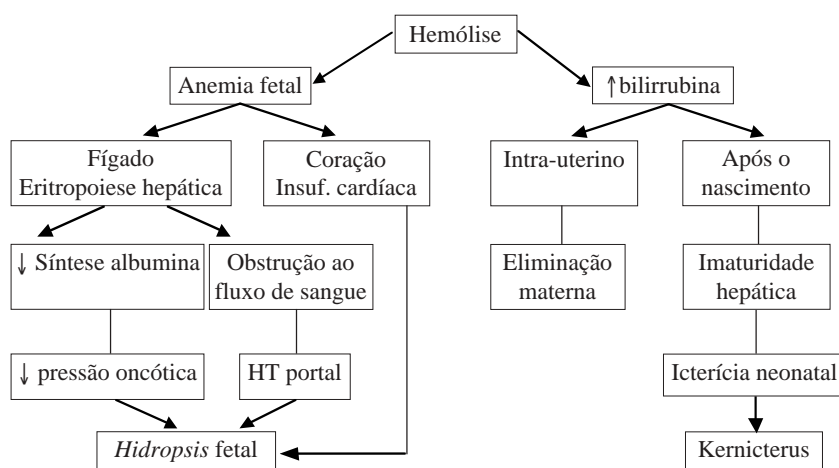


Figura 1 - Fisiopatologia da doença hemolítica perinatal. HT - hipertensão.

trada gamaglobulina anti-D às 33 semanas.

Deu entrada na maternidade às 36 semanas de gestação, em trabalho de parto, que foi eutócico. O índice de Apgar foi de 9 e 10 ao 1º e 5º minutos respectivamente, a antropometria adequada à idade gestacional, sendo o exame objectivo normal ao nascimento. Nas primeiras horas de vida desenvolveu sinais de dificuldade respiratória com gemido, ar séptico, hipotonia, edemas ligeiros e distensão abdominal com hepatoesplenomegalia, pelo que foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Os exames auxiliares de diagnóstico com cerca das três horas e meia de vida revelaram anemia ligeira [hemoglobina = 13,7 g/dl (<-2DP 14,5)]; leucocitose com desvio da fórmula leucocitária para esquerda; trombocitopenia (135000 / mm³) e hiperbilirrubinemia de 12,6 mg/dl (N < 6mg/dl); ionograma e função renal normais. O teste de combs directo foi positivo (8, numa escala 1-12), assim como o TCI (1/32768) para os anticorpos anti-D+C+E, apresentando um fenótipo sanguíneo A Rh DCE positivo.

Veio a necessitar de quatro transfusões permuta, quatro transfusões de plaquetas e fototerapia dupla até ao quinto dia de vida.

Na sequência das transfusões permuta desenvolveu hipocalcemia, hipocaliemia e hipoglicemia transitórias e ainda colestase secundária a um síndro-

me de biliar espessa. Manteve-se sempre em ventilação espontânea, hemodinamicamente estável e sem intercorrências neurológicas.

Teve alta com duas semanas de vida. Avaliado na consulta de desenvolvimento, constatou-se um crescimento e desenvolvimento adequados. A ecografia transfontanelar e os potenciais evocados auditivos foram normais.

DISCUSSÃO

A gravidade de apresentação da DHP varia desde assintomática e sem qualquer sinal, até ao desenvolvimento de *hidropsis* fetal com morte *in útero* tão precoce quanto às 17 semanas de gestação.⁽⁴⁾

Na DHP o grande objectivo passa pela prevenção do processo de "isoimunização primária" e, quando isso não é possível, pela identificação e tratamento precoce das situações de isoimunização. O TCI, ao detectar os Ac maternos, permite sinalizar gravidezes de risco, devendo ser pedido em todas as grávidas independentemente do seu grupo sanguíneo.⁽⁵⁾

Para uma completa e adequada prevenção da isoimunização nas incompatibilidades Rh D recomenda-se a administração da gamaglobulina anti-D a qualquer mulher Rh negativo nas seguintes circunstâncias: 1) na ausência de Ac anti-D na circulação, às 28 se-

manas de gestação e 2) no pós-parto, se RN Rh positivo; 3) após abortamento espontâneo ou induzido; 4) após qualquer procedimento invasivo (amniocentese, cordocentese, biópsia das vilosidades coriônicas); 5) em situações de ameaça de parto prematuro, sempre nas primeiras 72 horas após o evento, desde que não sensibilizadas.⁽⁶⁾

São vários os motivos de falência na prevenção da isoimunização Rh D, nomeadamente a não administração de Ig anti-D após as situações de risco (motivos sócio-económicos, não aplicação dos protocolos), dose inadequada de Ig anti-D ou má técnica de administração, situações de hemorragia transplacentar maciça (quantidade de Ig não suficiente), ou nos casos em que já ocorreu isoimunização/sensibilização (não eficaz).

Nas incompatibilidades pelos restantes Ag eritrocitários, não dispomos de meios para evitar a isoimunização, sendo portanto fundamental a identificação precoce das situações de risco, de forma a intervir adequadamente tanto em termos obstétricos como neonatais.

No caso apresentado ocorreu isoimunização não só ao Ag D mas também ao C e E. O estímulo antigénico primário para o Ag D e provavelmente para C, E ocorreu na 1ª gestação após o abortamento espontâneo, em que a grávida não fez Ig anti-D. Na 2ª gestação a DHP anti-DCE foi diagnosticada no RN com necessidade de transfusão-permuta. No caso actual, o TCI foi sempre descrito como "negativo", apesar de ter ocorrido isoimunização anti-DCE prévia (erro laboratorial?), e talvez por esse motivo tenha sido administrada gamaglobulina anti-D às 33 semanas, ignorando portanto em absoluto os antecedentes.

Existem vários factores preditivos de gravidade da DHP entre eles antecedentes de uma gravidez afectada, isoimunização a múltiplos Ag, títulos de Ac maternos elevados (TCI), concentração de bilirrubina no líquido amniótico aumentada (curvas de Liley), alterações ecográficas (ascite fetal, edema), alterações dos padrões de ritmo fetal cardíaco e fluxometria Doppler da circulação fetal.^(1,4,7,8) No caso descrito foram vários

os factores determinantes da sua gravidade, nomeadamente uma gestação prévia com RN gravemente afectado, gestação actual deixada evoluir quase a termo e isoimunização a múltiplos Ag (D, C, E).

Atendendo a que a DHP se agrava progressivamente nas sucessivas gestações, quando inicialmente diagnosticada, a mulher deve ser orientada para uma consulta de risco no sentido de uma vigilância mais apertada numa próxima gravidez.

Dispomos hoje de vários métodos que permitem avaliar o grau de attingimento fetal nomeadamente a gravidade da anemia fetal.

O título de Ac maternos, determinados pelo TCI, indica se existe risco de attingimento fetal, mas não prediz a gravidade da doença. Quando já existe uma história de isoimunização prévia grave, a positividade vale por si, devendo-se prescindir dos valores dos títulos.⁽⁵⁾ A determinação dos níveis de bilirrubina no líquido amniótico através de espectrofotometria com densidade óptica a 450 mμ é um indicador indirecto do grau de hemólise fetal. Quando o valor de bilirrubina se situa na zona II e III de Liley, o valor preditivo positivo é de 64%.^(3,5) Este método, válido apenas a partir das 27 semanas, implica a realização de amniocenteses seriadas, com consequentes riscos dado tratar-se de uma técnica invasiva. As alterações ecográficas de *hidropsis* e anemia surgem tardiamente e em situações graves de doença hemolítica, bem como as alterações do ritmo cardíaco fetal.^(3,5) A fluxometria com Doppler da artéria cerebral média, através da medição da velocidade sistólica, é também um método indirecto de avaliação da gravidade da anemia fetal.⁽⁹⁾ A cordocentese é actualmente o meio mais fiável para determinar o grau de anemia fetal. Está indicada quando há antecedentes de doença grave, títulos de Ac maternos muito elevados, quando a bilirrubina no líquido amniótico se situa na zona II e III das curvas de Liley, ou nas alterações do ritmo e da circulação fetal. Este método avalia directamente o grau de anemia ao determinar o valor de hemoglobina fetal, reticulócitos, eritro-

blastos e bilirrubina total, determinando ainda os antigénios envolvidos. Além do valor diagnóstico, permite atitudes terapêuticas, nomeadamente a transfusão intra-uterina e a administração intravenosa de imunoglobulina à gestante.^(3,5)

A ocasião adequada para o parto baseia-se no grau de attingimento fetal. Nas gestações com isoimunização grave, devem iniciar-se corticosteróides às 28 semanas e provocar o parto assim que o feto tiver maturidade pulmonar, salientando-se um risco muito acrescido para o RN quando parto ocorre após as 34 semanas.^(6,10)

Com os avanços no campo da biologia molecular, é possível a determinação do grupo sanguíneo fetal a partir de células fetais obtidas por amniocentese ou cordocentese pela técnica em cadeia de polimerase (PCR), permitindo, na ausência de incompatibilidade, fazer um seguimento como uma gravidez normal.⁽³⁾

Actualmente, os métodos disponíveis para obtenção de material fetal envolvem técnicas invasivas que comportam um risco pequeno, mas significativo, de abortamento. Isto levou a um esforço conjunto por parte de vários investigadores no sentido de desenvolverem métodos não invasivos. Surgiram assim dois métodos ainda em fase experimental e sobre os quais recaem grandes expectativas: isolamento de células fetais e DNA fetal livre a partir da circulação materna.^(11,12)

No caso descrito várias falhas contribuíram para o sucedido: 1) falhou a profilaxia anti-D após o abortamento; 2) a gravidez actual não foi vigiada num hospital com cuidados terciários; 3) a informação de uma gravidez prévia gravemente afectada não foi devidamente levada em conta; 4) erro laboratorial (não hospitalar) na determinação do TCI, descrito repetidamente como negativo, mas com valores muito elevados antes do parto (laboratório hospitalar).

Apesar de muitos autores considerarem a doença hemolítica isoimune uma doença residual, enquanto estes casos continuarem a acontecer, em grande parte por erro humano, é neces-

sário divulgá-los e repensar a forma de actuação.

RH ISOIMMUNIZATION BY MULTIPLE ANTIGENS

ABSTRACT

The haemolytic perinatal isoimmune disease (HPD) results from the destruction of fetal and newborn erythrocytes by maternal antibodies directed specifically against membrane antigens of those cells. The authors present a case of Rh isoimmunization by multiple antigens, anti-C, D and E, in a second offspring of a couple which previously had had a spontaneous abortion, and then a first offspring with HPD anti-CDE who needed an exchange transfusion. Despite the severity of the disease, requiring several exchange transfusions and platelet transfusions, the outcome was favourable. The event responsible for this isoimmunization was the previous spontaneous abortion, which was not followed by anti-D prophylaxis. In the management of the HPD the main goals are the prevention of primary isoimmunization and the early identification of those cases in which isoimmunization already occurred. In the reference case we discuss the factors responsible for the failure in the prevention and for its severity. The authors conclude that human error remains one of the main factors responsible for the majority of the DHP cases and its severity.

Key-words: Rh isoimmunization, exchange transfusion, antigens C, D, E.

Nascer e Crescer 2005; 14 (1): 31-34

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Wirthner D., Hohlfeld P., Tissot J. Maladie hémolytique périnatale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 135-43.
- 2 - Valverde M.L., Agüero R.G., González E. Epidemiología de la incompatibilidad materno-fetal de los grupos sanguíneos. In: Sección de Medicina Perinatal de la S.E.G.O. Manual de asistencia a la patología obstétrica. Zaragoza: Ino reproducciones; 1997: 271-87.

3 - Gonçalves S., Schimtt D., Garcia S., Soares P., Nogueira R., Lima L. et al. Doença hemolítica perinatal – caso clínico. *Acta Pediatr. Port.* 2001; 6(32): 385-8.

4 - Nicolaidis K.H., Sebire N.J. Management of red cell isoimmunized pregnancies. In: *Textbook of Perinatal Medicine*. Asim Kurjak ed. 1998: 1073-80.

5 - Estivill A.F., Aguero R.G. Diagnóstico de la isoimmunización materno-fetal de los grupos sanguíneos. In: *Sección de Medicina Perinatal de la S.E.G.O.. Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Zaragoza: Ino reproducciones 1997: 289-300.

6 - Gollin Y., Copel J. Management of Rh-sensitized mother. *Perinatal Hematology*. *Clinic Perinatol*, 1995; 22(3): 561-92.

7 - Koenig J.M. Evaluation and treatment of erythroblastosis in the neonate. In Christensen. *Solving hematologic problems of the neonate*. W.B. Saunders Company. 2000: 185-203.

8 - Spong C.Y., Porter A.E., Queenan J.T. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2): 481-84.

9 - Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6; 342 (1):9-14.

10 - González G.A., Rodríguez E.C. Asistencia al embarazo y parto com isoimmunización materno fetal de los grupos sanguíneos. In: *Sección de Medicina Perinatal de la S.E.G.O.. Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Zaragoza: Ino reproducciones 1997: 301-305.

11 - Zhong XY, Holzgreve W., Hahn S. Risk free simultaneous prenatal identification of fetal rhesus Dstatus and sex by multiplex real-time PCR using cell free fetal DNA in maternal plasma. *Swiss Med WKLY* 2001; 131: 70-74.

12 - Troeger C., Zhong X.Y., Burge-meister R., Minderer S., Tercanli S., Holzgreve W. et al. Approximately half of the erythroblasts in maternal blood are of fetal origin. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5 (12):1162-5.

Correspondência:

Sandra Mesquita
Serviço de Pediatria
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050-111 Porto
Telef. 226089900
E-mail: smsmesquita@hotmail.com