

Konflikt matczyno-płodowy

Konflikt Rh nie jest jedyny!



EWA BROJER

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa
ebrojer@ihit.waw.pl

Prof. dr hab. n. med. Ewa Brojer specjalizuje się
w laboratoryjnej transfuzjologii medycznej.

Organizm matki występuje przeciw organizmowi noszonego przez nią dziecka. Na taką sytuację, która może skończyć się dramatycznie, narażone są niektóre ciężarne. Czy można temu zapobiec? W jaki sposób?

Konflikt serologiczny zwany też konfliktem matczyno-płodowym to zjawisko wytwarzania przez kobietę w ciąży przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom płodu, które dziecko odziedziczyło po ojcu, a ona sama ich nie posiada. Antygeny występują na powierzchni różnych komórek krwi, takich jak erytrocyty, płytki czy granulocyty. Konflikt serologiczny pojawia się tylko wtedy, gdy matka jest pod względem danego antygeny „ujemna”, a płód „dodatni” – nigdy odwrotnie. Skutki konfliktu mogą być dramatyczne, ponieważ układ odpornościowy matki niszczy komórki płodu, co może doprowadzić nawet do jego śmierci. Dramat tej sytuacji przypomina tragedię antyczną: zdrowa matka wytwarza przeciwciała, które szkodzą jej zdrowemu pod każdym względem dziecku, a ona sama nie może nic na to poradzić. Na szczęście, jak to zwykle w biologii bywa, nie każda niezgodność antygenów prowadzi do konfliktu, czyli wytwarzania przeciwciał przez matkę, i nie każdy konflikt kończy się poważną chorobą. Jak często więc do niego dochodzi i czy zawsze musi mieć dramatyczny przebieg? Jak go rozpoznajemy, jak mu przeciwdziałamy i jak leczymy powstałe w jego wyniku choroby płodu? Zanim odpowiem na te pytania, cofnijmy się do XVII wieku.

Niedocenione odkrycie Hirszfelda

Chociaż historia badań nad konfliktem matczyno-płodowym wiąże się nieodłącznie

z pracami nad grupami krwi, które rozpoczęto w pierwszej połowie XX wieku, pierwszy opis kliniczny takiego przypadku sporządzono już 300 lat wcześniej. W 1609 roku francuska położna Louise Bourgeois asystowała przy porodzie bliźniąt, z których jedno zmarło w wyniku uogólnionego obrzęku zaraz po urodzeniu, a drugie trzy dni później z objawami żółtaczką i objawami neurologicznymi. Podobne opisy pojawiały się później wielokrotnie. Na prawdopodobny związek choroby noworodka z wytwarzaniem przeciwciał przez matkę pierwszy zwrócił uwagę w roku 1925 polski uczone Ludwik Hirszfeld. Jego hipoteza nie została jednak od razu zaakceptowana i dopiero w latach trzydziestych XX wieku zaczęto znowu podejrzewać, że choroba ma związek z przeciwciałami. Ostatecznie przyczynę choroby hemolitycznej płodu i noworodka wyjaśniono w roku 1940 wraz z odkryciem układu antygenowego Rh przez Landsteinera i Wienera oraz z odkryciem antygeny RhD przez Levina (1941).

Ryzyko dla 10%

Prace naukowe z lat czterdziestych XX wieku wykazały, że kobiety pozbawione antygeny RhD (czyli z grupą krwi Rh minus) mogą ulegać tzw. alloimmunizacji przez antygen RhD obecny u płodu. Ten proces zachodzi na ogół w czasie porodu, gdy komórki płodu

dostaną się do krwiobiegu matki. Dlatego konflikt Rh i choroba płodu/novorodka dotyczą drugiej ciąży. Matka wytwarza wtedy przeciwciała anti-RhD, które przechodzą przez łożysko i w krwiobiegu płodu łączą się z antygenem RhD jego erytrocytów. Erytrocyty połączone z przeciwciałami żargonowo nazywamy „opłaszczonymi”. Opłaszczenie stanowi sygnał dla układu siateczkowo-śródbłonkowego, żeby je zniszczyć, co prowadzi do niedokrwistości, a w skrajnych przypadkach do śmierci płodu lub noworodka.

Częstość choroby hemolitycznej płodu/novorodka w wyniku konfliktu Rh była kiedyś bardzo wysoka: 1 przypadek na około 170 porodów. U kobiet rasy białej ryzykiem konfliktu zagrożonych było ponad 15%, bo tyle jest osób RhD ujemnych (ma grupę krwi Rh-) w tej populacji. Istnieje 50% szans, że dziecko ojca z grupą krwi Rh+ nie odziedziczy po nim genu kodującego antygen RhD i będzie Rh ujemne. Biorąc pod uwagę wszystkie te liczby, przyjmuje się, że „układ konfliktowy” w antygenie D z układu Rh – bo taka jest nazwa tego konfliktu według obecnie obowiązującej nomenklatury – dotyczy około 10% kobiet.

Wraz z rozwojem wiedzy o grupach krwi, koniecznej do skutecznego i bezpiecznego przetoczenia krwi, dzięki transfuzjom możliwe stało się ratowanie dzieci z chorobą hemolityczną. Rozwój technologii przetoczeń pozwalał na wykonywanie transfuzji wymiennych po urodzeniu, a także przeprowadzanie transfuzji dopłodowych, by ratować dziecko jeszcze w łonie matki. Dla ograniczania śmiertelności płodów i noworodków na skutek konfliktu RhD ważnym momentem było wprowadzenie badań przeglądowych w kierunku konfliktu serologicznego w celu identyfikacji kobiet RhD ujemnych, narażonych na jego wystąpienie.

Profilaktyka konfliktu Rh – największy sukces

U kobiet RhD- prowadzi się regularne badania przeciwciał i określa ich stężenie. Okazało się, że nie zawsze obecność przeciwciał czy wzrost ich stężenia musi świadczyć o wystąpieniu choroby u płodu. Różne są tego przyczyny: płód może być RhD ujemny, a przeciwciała mogą pochodzić z poprzedniej ciąży albo przeciwciała z jakichś powodów nie przechodzą przez łożysko do organizmu płodu. Zaobserwowano na przykład, że bardziej narażone na wytworzenie przeciwciał anti-RhD są kobiety zgodne

z dzieckiem pod względem układu grupowego ludzkiej krwi – ABO. Konflikt RhD kryje więc w sobie jeszcze wiele tajemnic dających impuls do dalszych prac naukowych.

Do diagnostyki konfliktu serologicznego obecnie wykorzystywane są najnowsze osiągnięcia fizyki, biologii medycznej i molekularnej, takie jak techniki USG czy metody oparte na analizie DNA. Te ostatnie stosuje się na przykład do ustalenia, czy dziecko faktycznie posiada gen kodujący antygen, przeciw któremu skierowane są przeciwciała matki. Procedura taka jest bezpieczna i nieinwazyjna, ponieważ o antygenach płodu wnioskuje się na podstawie analizy DNA płodowego krążącego w osoczu matki. Badania także zostały opracowane w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii już 13 lat temu i są obecnie rutynowo stosowane.

Prawdziwym przełomem w dziedzinie konfliktu RhD było wprowadzenie tzw. immunoprofilaktyki. W roku 1966 dwie grupy badaczy z Wielkiej Brytanii i z USA wykazały, że można zahamować tworzenie przeciwciał u kobiet RhD ujemnych przez podanie im zaraz po porodzie tzw. immunoglobuliny anti-RhD. Immunoglobulina ta wychwytuje i wiąże fragmenty białka RhD, które przedostały się do krwiobiegu matki podczas porodu. Dzięki temu organizm matki nie jest pobudzany przez płodowy antygen do tworzenia przeciwciał. Wkrótce po tym odkryciu w Instytucie Hematologii z inicjatywy i pod kierunkiem prof. Haliny Seyfriedowej w roku 1973 rozpoczęto produkcję immunoglobuliny anti-D i wprowadzono w Polsce immunoprofilaktykę

Warto zapamiętać Każda kobieta ciężarna musi wykonać w pierwszym okresie ciąży badania grupy krwi (ABO i antygeny RhD) oraz badania obecności przeciwciał odpornościowych do antygenów krwinek czerwonych. Konflikt serologiczny dotyczy kobiet z każdą grupą krwi, nie tylko Rh-, może też dotyczyć innych komórek krwi niż erytrocyty. Instytut Hematologii i Transfuzjologii dysponuje odpowiednimi metodami diagnostycznymi do wykrycia wszelkiego rodzaju konfliktów, a w latach 2014-2015 będą w nim prowadzone nieodpłatne badania przeglądowe określające ryzyko wystąpienia konfliktu płytkowego. Szczegółowe informacje: www.konfliktplytkowy.ihit.waw.pl.

Konflikt matczyno- płodowy

konfliktu. Utworzono też ośrodek diagnostyki konfliktów serologicznych współpracujący ściśle z ośrodkami klinicznymi prowadzącymi leczenie płodów i noworodków.

Program profilaktyki konfliktu RhD jest z pewnością jednym z najbardziej spektakularnych sukcesów medycyny. Skuteczność podawania preparatu jest bardzo duża i dzięki temu częstość występowania konfliktu RhD spadła z 1:170 do 1:1000 porodów. Sukces ten był możliwy dzięki upowszechnieniu wspomnianych wyżej badań przeglądowych. Wiedza o konieczności wykonania badania grupy krwi i oznaczania RhD u każdej kobiety w ciąży jest obecnie powszechna. Kobiety RhD ujemne są również świadome, że muszą po porodzie otrzymać preparat immunoglobuliny. Dlaczego jednak mimo to choroba hemolityczna ciągle jeszcze występuje? Przyczyną jest często zaniedbanie podania immunoglobuliny po porodzie albo występujący sporadycznie przeciek krwinek matki do krwiobiegu płodu jeszcze w czasie ciąży. Żeby temu zapobiegać, w wielu krajach oprócz immunoprofilaktyki po porodzie wprowadza się dodatkowo podawanie immunoglobuliny anty-D kobietom jeszcze w czasie ciąży.

O ile wiedza o konflikcie RhD jest dość powszechna, to jednak niewiele osób zdaje sobie sprawę, że konflikt serologiczny może wystąpić także u kobiet RhD dodatnich, przez co one także muszą wykonywać odpowiednie badania w ciąży. Konflikt RH nie jest jedyny.

Konfliktowe układy

Poza antygenem Rh na powierzchni krwinek czerwonych występują też inne antygeny, odpowiedzialne za grupy krwi. Jest ich wiele rodzajów, poza najszerzej znanymi układami ABO i RH występują jeszcze inne układy, takie jak Kell, Kidd, Duffy. Wszystkie one mogą być przyczyną konfliktu serologicznego i choroby hemolitycznej płodu i noworodka. Występują z podobną częstotliwością – 1:1000 porodów – co początkowo konflikt RhD. Niestety, nie opracowano jeszcze dla nich immunoprofilaktyki, a zatem wczesne wykrycie u kobiety „konfliktowych” przeciwciał, a potem odpowiednia opieka diagnostyczna (badanie przeciwciał i USG) oraz leczenie transfuzjami są konieczne dla ratowania życia dzieci.

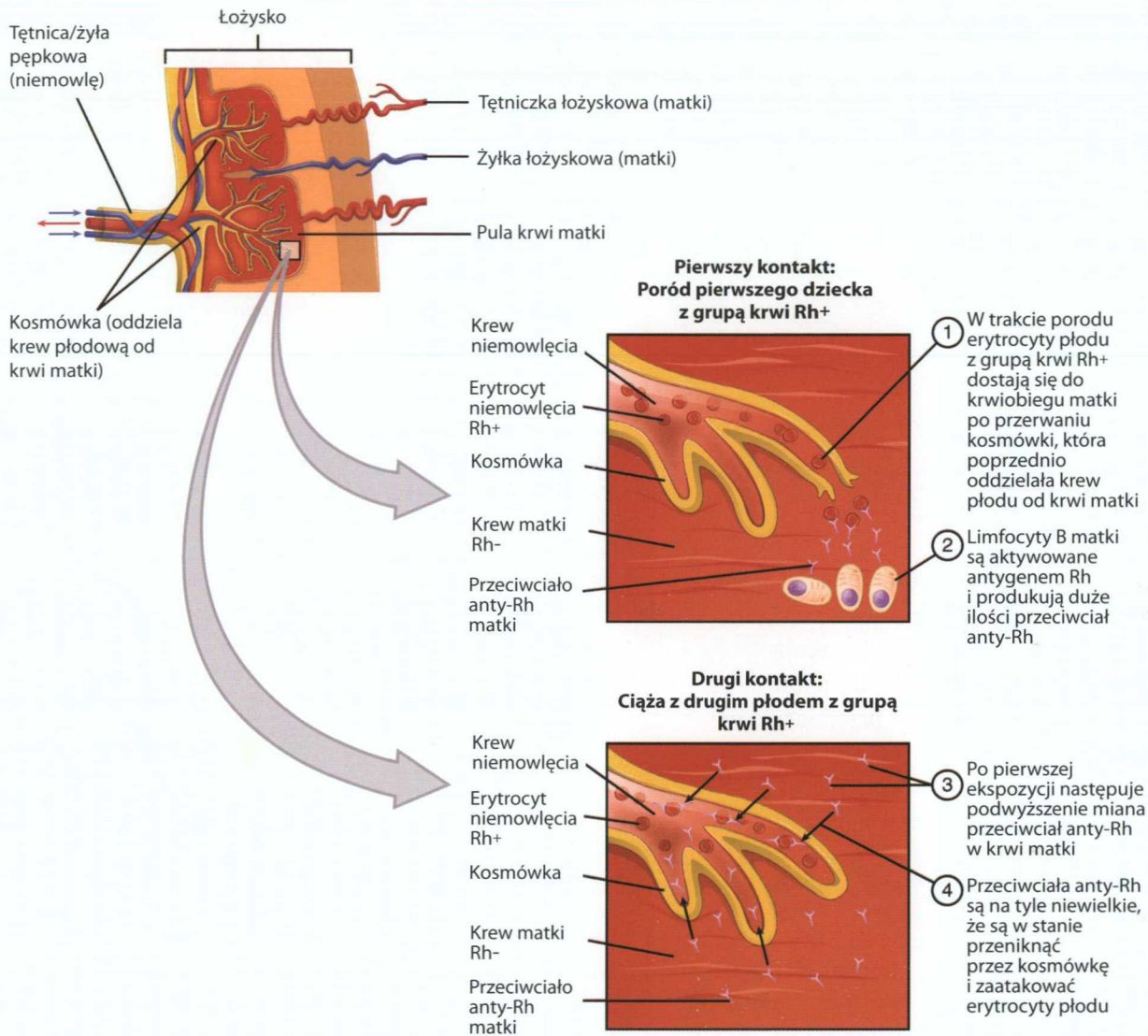
Konfliktami serologicznymi niezwiązanymi z układem RhD zagrożone są kobiety bez względu na grupę krwi, dlatego też wszystkie

ciężarne poddawane są regularnym badaniom w kierunku przeciwciał odpornościowych, które pozwalają wykryć odpowiednie przeciwciała. Warto też dodać, że konflikt nie musi dotyczyć erytrocytów, lecz także innych krwinek, np. płytek – wtedy wytwarzane przez matkę przeciwciała prowadzą do małopłytkowości u dziecka lub granulocytów, co skutkuje granulocytopenią.

Niebezpieczna małopłytkowość

Płytki krwi są komórkami odpowiedzialnymi za prawidłowy proces krzepnięcia krwi. Obniżenie ich liczby – tzw. małopłytkowość – może prowadzić do tworzenia się wybroczyn, wylewów, w tym do bardzo groźnego wylewu do ośrodkowego układu nerwowego, który może zakończyć się śmiercią. Konflikt między matką a płodem dotyczący niezgodności w antygenach płytek występuje raz na 1500 urodzeń, a w około 10% przypadków wiąże się z wylewem do ośrodkowego układu nerwowego, który może zakończyć się nawet śmiercią dziecka. Inne negatywne skutki małopłytkowości to mikrowylewy, które mogą skutkować różnego rodzaju niepełnosprawnością u dziecka w przyszłości.

W Polsce diagnostykę alloimmunologicznej małopłytkowości prowadzi się od końca lat siedemdziesiątych XX wieku. Badania te rozpoczął w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii zespół pod kierunkiem prof. Barbary Żupańskiej. Pierwszy opis choroby u polskiej kobiety został opublikowany w 1985 roku. Mechanizm konfliktu jest podobny, jak w przypadku układu RhD. Występuje on najczęściej, gdy matka nie ma antygeny HPA-1a (tzw. HPA-1a ujemna) i wytwarza przeciwciała przeciwko temu antygenowi obecnemu u dziecka, które odziedziczyło go po ojcu. Konflikt HPA-1 dotyczy więc kobiet HPA-1a ujemnych, które stanowią 2% populacji. Niedawno opracowano metody diagnostyczne pozwalające określić obecność antygeny HPA-1a u matki i stwierdzić, czy jest ona narażona na konflikt płytkowy. Badania takie nasz Instytut wykonuje obecnie u kobiet w ciąży (do 20. tygodnia) wspólnie z Uniwersytetem w Tromsø w Norwegii w ramach projektu o aktonimie PREVFNAIT finansowanego z funduszy polsko-norweskiej współpracy naukowej. Będziemy opracowywać metody, które w przyszłości wejdą do rutynowych badań u kobiet ciężarnych. Będziemy też doskonalić metody pozwalające określić ryzyko choroby płodu,



co jest szczególnie ważne w przypadku trudnych w leczeniu konfliktów płytkowych. Jednym z naszych celów będzie udoskonalenie metod określania antygenów u płodu poprzez badanie DNA, podobne do tych, które opracowaliśmy wcześniej w przypadku konfliktów „czerwonych”.¹

Ostatnia grupa konfliktów serologicznych to bardzo rzadkie (występują 1:6000 ciąż) konflikty granulocytarne. Dotyczą one białych krwinek, granulocytów, odpowiedzialnych za zwalczanie zakażeń. W przypadku takiego konfliktu przeciwciała matki niszczą granulocyty dziecka, co powoduje skłonność noworodka do zakażeń, niekiedy o ciężkim przebiegu. Na szczęście jednak przeciwciała te szybko zanikają i choroba ulega samoograniczeniu, choć sporadycznie może trwać nawet pół roku. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Uhrynowska M. Małopłytkowości u kobiet ciężarnych i ich dzieci – spojrzenie immunohematologa. *Postępy Nauk Medycznych* 12/2008, s. 823-827.
- Orzińska A. (2010). Nieinwazyjne badania antygenów krwi płodu z osocza matki. *Journal of Transfusion Medicine*, tom 3, nr 4, 155-158.
- Lankiewicz B., Żupańska B. (2003). Znaczenie przeciwciał innych niż anti-D w chorobie hemolitycznej płodu i noworodka. *Gin. Pol.*, 74 (1): 48-54.
- Wielgoś M., Szaflik K., Bartkowiak R. (2008). Konflikt serologiczny i choroba hemolityczna płodu. *Ginekol. Dypl.*; Wyd. spec.: 130-131.
- Guz K., Orzińska A., Kopeć I., Krzemienowska M., Smolarczyk-Wodzyńska J., Brojer E. (2010). Aktualny stan i perspektywy nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej w konfliktach matczyno-płodowych. *Journal of Transfusion Medicine*, tom 3, nr 4, 144-154.

<http://www.konfliktplytkowy.ihit.waw.pl/>