

# Fetomaternální hemoragie

doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D., MUDr. Martina Studničková, doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D., MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D., MUDr. Iva Holusková

## Souhrn

Fetomaternální hemoragie je stav, kdy dochází k průniku fetálních erytrocytů do mateřské cirkulace. Při porušení fyziologické bariéry mezi fetální a mateřskou cirkulací mohou následkem pozitivního tlakového gradientu pronikat krvinky plodu do oběhu matky. Klinicky nejvýznamnější událostí, při které nejčastěji dochází k fetomaternální hemoragii, je porod. Při inkompatibilitě erytrocytárních antigenů mezi matkou a plodem může následkem fetomaternální hemoragie dojít k rozvoji aloimunizace matky a mateřské aloprotilátky mohou způsobit hemolytickou nemoc plodu i novorozence. RhD negativním ženám se proto v situacích s rizikem fetomaternální hemoragie RhD pozitivních erytrocytů provádí prevence RhD aloimunizace podáním anti-D imunoglobulinu. Při excesivní FMH mohou být plod i novorozenec ohroženi anémií.

## Klíčová slova

**fetomaternální hemoragie • erytrocytární aloimunizace • hemolytická nemoc • anti-D imunoglobulin**

## Summary

*Lubusky, M., Studnickova, M., Prochazka, M, Simetka, O., Holuskova, I. Fetomaternal haemorrhage*

Fetomaternal haemorrhage is a condition in which fetal erythrocytes infiltrate maternal circulation. When the physiological barrier between the maternal and the fetal circulation is disrupted, the positive pressure gradient may cause fetal erythrocytes to pass into the maternal circulation. The most clinically significant event during which fetomaternal haemorrhage most often occurs is labor. The incompatibility of erythrocyte antigens between mother and fetus may, as a result of fetomaternal haemorrhage, lead to the development of alloimmunization of the mother and maternal antibodies may cause hemolytic disease of the fetus and newborn. For this reason, in situations where there is a risk of fetomaternal haemorrhage by RhD positive erythrocytes, prevention of RhD alloimmunization is performed by administering anti-D immunoglobulin to RhD negative women. Excessive fetomaternal haemorrhage may put the fetus and newborn at risk of anemia.

## Keywords

**fetomaternal haemorrhage • red cell alloimmunization • haemolytic disease • anti-D immunoglobulin**

## Fetomaternální hemoragie

<sup>1,2</sup>doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D., <sup>1</sup>MUDr. Martina Studničková

<sup>1</sup>U a Pa ac<sup>e</sup> O c, L a a fa a a Fa e c ce O c, B d c -g e g c a a  
<sup>2</sup>U a Pa ac<sup>e</sup> O c, L a a fa a a Fa e c ce O c, a e a g e e a fe a ed c

## Definice

Fetomaternální hemoragie (FMH) je stav, kdy dochází k průniku fetálních erytrocytů do mateřské cirkulace. Při porušení fyziologické bariéry mezi fetální a mateřskou cirkulací mohou následkem pozitivního tlakového gradientu pronikat krvinky plodu do oběhu matky. Klinicky nejvýznamnější událostí, při které nejčastěji dochází k FMH, je porod.

## Incidence

K průniku fetální krve do mateřské cirkulace pravděpodobně dochází při každém těhotenství. V I. trimestru lze diagnostikovat FMH  $\geq 0,01$  ml u 3 % těhotných žen, ve II. trimestru u 12 % a ve III. trimestru u 45 %.<sup>(1,2)</sup> Objem proniklých fetálních erytrocytů je však ve většině případů velmi malý (v 75 % případů  $< 0,025$  ml, v 96 %  $< 0,5$  ml, ve více než 99 %  $< 15$  ml)<sup>(2)</sup> a nemá

pro plod klinický význam. Může však vést k rozvoji erytrocytární aloimunizace matky.

Naopak k excesivní fetomaternální hemoragii dochází relativně vzácně, incidence je cca 3/1000 porodů (> 30 ml plné krve), 0,9/1000 porodů (> 80 ml) a 0,2/1000 porodů (> 150 ml). Nejčastěji ve III. trimestru těhotenství a při porodu, ve většině případů příčina není známa.<sup>(2)</sup>

Přibližně u 98,5 % porodů dochází k fetomaternální hemoragii < 5 ml plné krve, u 99,5 % porodů dochází k fetomaternální hemoragii < 10 ml a u zbývajících 0,5 % porodů dochází k excesivní fetomaternální hemoragii > 25 ml. U více než 50 % všech případů však není přítomen žádný rizikový faktor.<sup>(3, 4, 5)</sup>

#### Metody stanovení fetomaternální hemoragie (Tab. 1)<sup>(1, 2, 6)</sup>

- rozetový test
- Kleihauer-Betke test
- průtoková cytometrie

### Klinický význam

● **riziko rozvoje aloimunizace matky při inkompatibilitě erytrocytárních antigenů mezi matkou a plodem** (viz Erytrocytární aloimunizace těhotných žen)

V případě RhD antigenu, který je velice silný, tvorbu protilátek vyvolá již parenterální podání 0,1 ml RhD pozitivních erytrocytů RhD negativním jedincům. Znalost objemu proniklých fetálních erytrocytů navíc umožní přesně určit dávku anti-D imunoglobulinu, který by měl být podán RhD negativní matce (viz Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen).<sup>(7)</sup>

Je-li provedeno kvantitativní stanovení množství fetálních erytrocytů proniklých do oběhu matky, je indikováno podání 10 µg IgG anti-D na 0,5 ml fetálních erytrocytů nebo 1 ml plné krve (fetální hematokrit je cca 50 %).<sup>(7, 8)</sup>

● **při excesivní FMH mohou být plod i novorozenec ohroženi anémií**

Klinický význam anémie však závisí nejen na celkovém objemu FMH, ale je nutné zohlednit i aktuální objem uteroplacentárního řečiště (Tab. 2) a v jakém časovém úseku ke krevní ztrátě došlo. Stejný objem krevní ztráty má pro plod jiné následky ve 20., 30. nebo 40. týdnu těhotenství a je rovněž důležité, zda ke ztrátě podobného objemu krve dojde v průběhu týdnů nebo během několika hodin.

Příznaky a symptomy excesivní fetomaternální hemoragie zobrazuje Tab. 3.

Situace, při kterých by mělo být pomýšleno na excesivní fetomaternální hemoragii a provedeno vyšetření FMH, zobrazuje Tab. 4.

V případě opakované spontánní fetomaternální hemoragie v průběhu těhotenství, kdy následná anémie plodu vyžaduje opakovaně intrauterinní transfúzi adultních erytrocytů, nastává problém s diagnostikou jak fetomaternální hemoragie, tak i s neinvazivní diagnostikou fetální anémie. Dopplerometrické stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) umožní spolehlivě predikovat závažnou fetální anémii před podáním první transfúze. Méně spolehlivě ji lze využít k načasování i druhé transfúze, avšak při plánování dalších transfúzí již nelze MCA-PSV použít. Navíc transfundované adultní erytrocyty, které postupně nahrazují v krevním oběhu plodu fetální erytrocyty, nejsou při průniku

Tab.1 Metody stanovení fetomaternální hemoragie<sup>(6)</sup>

Metoda	Výhody	Nevhody
<ul style="list-style-type: none"> <li>● přidavek exogenního anti-D, který se naváže na RhD pozitivní fetální erytrocyty a ty jsou pak identifikovány pomocí „indikátorových“ RhD pozitivních erytrocytů</li> <li>● vytvoří se rozety či clustery, které jsou odečítány mikroskopicky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● relativní jednoduchost</li> <li>● nízké náklady</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● plod musí být RhD pozitivní a matka RhD negativní</li> <li>● nízká senzitivita (detekce až FMH &gt; 4 ml)</li> <li>● nemožnost kvantitativního stanovení</li> </ul>
Metoda	Výhody	Nevhody
<ul style="list-style-type: none"> <li>● využívá skutečnost, že erytrocyty obsahující fetální hemoglobin jsou rezistentní k vymývání kyselinou</li> <li>● po inkubaci se v mikroskopu jeví fetální erytrocyty jako jasné růžové buňky, mateřské jsou bledé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● bez závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti RhD antigenu</li> <li>● vyžaduje jen základní laboratorní vybavení</li> <li>● nízké náklady</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● nízká senzitivita metody (citlivost k pH, teplotě a času, subjektivní interpretace vyžadující zkušenost laboranta, který provádí odečet)</li> <li>● nízká specifita metody (stoupající hladina HbF v mateřských erytrocytech během těhotenství, vrozená perzistence fetálního hemoglobinu)</li> <li>● semikvantitativní stanovení (pouhý odhad ve výpočtu výsledku)</li> </ul>
Metoda	Výhody	Nevhody
<ul style="list-style-type: none"> <li>● spočívá v kvantifikaci malého počtu buněk přítomných ve velké buněčné populaci</li> <li>● využívá fluorescenčně značených protilátek proti antigenům fetálních a adultních erytrocytů</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● vysoká senzitivita i specifita</li> <li>● přesné kvantitativní stanovení</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● vysoké pořizovací náklady</li> <li>● dostupnost jen ve větších centrech</li> </ul>

**Tab. 2** Ob e e e fe ace a e e c e a a d ce

12. týden	3 ml
20. týden	30 ml
30. týden	150 ml
40. týden	100 ml/kg

**Tab. 3** P a a e ce fe a e e e e

- a e e e ce
- e e eb c b c b a a a d
- d e d
- ab a a d a f c a a
  - tachykardie
  - snížená variabilita
  - prolongované decelerace
  - sinusoidní oscilace
- d d
- intrauterinní růstová retardace
- fibrilace síní u plodu

**Tab. 4** S ace, e c b b e a e ce fe a e e e a e e FMH

- nevyjasněné intrauterinní úmrtí a/nebo porod mrtvého plodu
- přetrvávající snížené vnímání pohybů plodu matkou
- hydrops
- nevysvětlitelné zvýšení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media při dopplerometrii odpovídající anémii plodu
- anémie novorozence

do mateřské cirkulace diagnostickým testem rozpoznány jako fetální. Fetomaternální hemoragii a následnou fetální anémii, která již vyžaduje podání intrauterinní transfúze nebo ukončení těhotenství, lze tudíž neinvazivně diagnostikovat jen velmi obtížně. Ultrazvuková dopplerometrie však umožní hodnotit přítomnost systolické regurgitace v oblasti trikuspidální chlopně, která předchází rozvoji hypotických změn u plodu.<sup>(8, 9, 10)</sup>

## Literatura

1. HADLEY, A., SOOTHILL, P. *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge University Press, 2008.
2. WYLIE, B.J., D'ALTON, M.E. *Fetomaternal Hemorrhage*. *Obstet Gynecol*, 2010, 115, p. 1039-1051.
3. LUBUSKY, M., SIMETKA, O., STUDNICKOVA, M., PROCHAZKA, M., ORDELTOVA, M., VOMACKOVA, K. *Fetomaternal haemorrhage in deliveries by cesarean section*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(Suppl. 1), p. 623.
4. LUBUSKY, M., SIMETKA, O., STUDNICKOVA, M., PROCHAZKA, M., ORDELTOVA, M., VOMÁČKOVÁ, K. *Fetomaternal haemorrhage in vaginal deliveries*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(Suppl. 1), p. 594.
5. URIEL, M., SUBIRÁ, D., PLAZA, J., CASTANON, S., CANAMARES, M., RECASENS, J.D. *Identification of fetomaternal haemorrhage around labour using flow cytometry immunophenotyping*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 151, p. 20-25.
6. STUDNÍČKOVÁ, M., LUBUŠKÝ, M., ORDELTOVÁ, M., PROCHÁZKA, M. *Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie (FMH)*. *Čes Gynek*, 2010, 75, s. 443-446.
7. LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., ŠIMETKA, O., HOLUSKOVÁ, I. *Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen*. *Čes Gynek*, 2010, 75, s. 323-324.
8. BERGHELLA, V. *Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines (Series in Maternal-Fetal Medicine)*. Informa Healthcare Publishing, 1st ed, 2007.
9. LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., ŠANTAVÝ, J., MÍČKOVÁ, I., KANTOR, L. *Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu*. *Čes Gynek*, 2006, 71, s. 272-280.
10. PRETLOVE, S.J., FOX, C.E., KHAN, K.S., KILBY, M.D. *Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis*. *BJOG*, 2009, 116, p. 1558-1567.

# Erytrocytární aloimunizace těhotných žen Hemolytická nemoc plodu a novorozence

<sup>1,2</sup>doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D., <sup>1</sup>doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

<sup>1</sup>U a Pa ac e O c, L a a fa a a Fa e c ce O c, d e c - e e c a a  
<sup>2</sup>U a Pa ac e O c, L a a fa a a Fa e c ce O c, a e a e e a fe a ed c

## Definice

Každý člověk, který postrádá antigen červené krevní buňky a je mu vystaven, si vytváří protilátku. Jestliže plod zdědí od otce některý antigen krevních skupin přítomný na povrchu fetálních erytrocytů a současně tento antigen nevlastní i matka, může následkem fetomaternální hemoragie (viz Fetomaternální hemoragie) v průběhu těhotenství nebo při porodu dojít ke stimulaci jejího imunitního systému a tvorbě protilátek – „**aloimunizaci**“. Stejnou imunitní reakci může u matky vyvolat i transfúze antigenně inkompatibilních erytrocytů. Mateřské hemolytické aloprotilátky mohou v průběhu těhotenství pronikat placentou do krevního oběhu

plodu a naváží se na fetální erytrocyty, které jsou následně destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu. Rozvíjí se **hemolytické onemocnění plodu a novorozence** (HDFN – Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn). Není-li aloimunizace matky diagnostikována a hemolytické onemocnění plodu nebo novorozence léčeno, může vést k závažné perinatální morbiditě i mortalitě. Dojde-li v průběhu těhotenství k prvnímu kontaktu imunitního systému matky s inkompatibilním erytrocytárním antigenem plodu, vzniká závažná forma hemolytického onemocnění ve stávajícím těhotenství jen vzácně. Závažnou formou hemolytické nemoci jsou většinou ohroženy antigenně inkompatibilní plody až v následujících těhotenstvích.

## Incidence

Závažné formy hemolytického onemocnění plodu způsobují nejčastěji mateřské aloimunitace antigeny RhD (85 %), Kell (K1) (10 %) a Rhc (3,5 %).<sup>(1, 2)</sup> Přibližně 15 % bílé populace je RhD negativních a asi 2/3 RhD negativních žen budou mít v prvním těhotenství RhD pozitivní plod. Přibližně v 10 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že RhD negativní matka bude mít RhD pozitivní plod.<sup>(3, 4)</sup>

Přesná data o výskytu klinicky významných aloprotilátek u těhotných žen nejsou v České republice k dispozici. Rovněž výskyt závažných forem hemolytického onemocnění plodu i novorozence lze jen odhadovat a případy končící vzhledem k dramatickému průběhu úmrtím plodu již před 24. týdnem těhotenství unikají evidenci zcela.

V olomouckém regionu jsou na začátku těhotenství diagnostikovány klinicky významné aloprotilátky u 1,5 % těhotných žen (anti-RhD 0,5 %; anti-K1 0,11 %; anti-Rhc 0,06 %).<sup>(5)</sup>

### ● anti-RhD

Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, tak se jedná při 100 000 porodech asi o **500 RhD aloimunizovaných těhotných žen ročně**. Pokud dvě třetiny z nich budou mít RhD pozitivní plod, tak můžeme předpokládat asi **333 ohrožených plodů ročně**. Všem případům RhD aloimunitace však lze teoreticky zabránit profylaktickým podáním anti-D gamaglobulinu v potřebné dávce při každé potenciálně senzibilizující události (viz Doporučení k provádění prevence RhD aloimunitace u RhD negativních žen).<sup>(5, 6)</sup>

### ● anti-Kell (K1)

Předpokládáme-li v České republice podobné výsledky, tak se jedná při 100 000 porodech asi o **110 Kell (K1) aloimunizovaných těhotných žen ročně**. Při 5% pravděpodobnosti, že budou mít K-positivní plod, tak můžeme předpokládat asi **6 ohrožených plodů ročně**. V České republice není ženám před ukončením reprodukčního období při transfúzi podávána vždy Kell (K1) kompatibilní nebo Kell (K1) negativní krev.<sup>(5)</sup>

## Patofyziologie

Existuje mnoho příčin, které mohou způsobit rozvoj závažné fetální anémie (Tab. 1), nejčastější z nich je ale stále RhD aloimunitace.<sup>(7)</sup>

Při mírném až středním stupni onemocnění dochází ke kompenzačnímu zvýšení intramedulární erytropoézy, u závažných forem dochází k vystupňování erytropoézy i extramedulárně v játrech a ve slezině.

Vlastní postižení plodu závisí na stupni rozvoje anémie. **Mírné formy** snáší plod vcelku dobře. Anémie vede k po-

klesu objemového množství kyslíku v krvi, ale neovlivňuje parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého. Nedochozí proto k redistribuci krve s preferenčním zásobením mozku. Výjimku představuje až závažná anémie s hypoxémií a acidózou. Plod zvyšuje srdeční výdej a krevní průtok ve fetálních cévách v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v hematokritu plodu. Je přítomna hyperdynamická cirkulace. Tyto změny v hemodynamice plodu lze sledovat při ultrazvukovém vyšetření pomocí barevné a pulzní dopplerometrie. **Při rozvinutých formách** však dochází k hypoxémii a acidóze. Při hodnotách hematokritu < 12 % se rozvíjí hydróps plodu, na jehož vzniku se podílí:

- srdeční selhávání, které je způsobeno nejspíše hypoxickými změnami;
- hepatomegalie, při které je ztížený průtok krve játry způsobující portální hypertenzi;
- hypalbuminémie.

Při srdečním selhávání jsou při ultrazvukovém vyšetření patrné charakteristické patologické změny, jako jsou zvětšený biventrikulární průměr srdce, rozvoj systolické atrioventrikulární regurgitace krve, rozšíření umbilikální žíly, ztlustění placenty a polyhydramnion.

## Prevence

Pokud by se neprováděla u RhD negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence RhD aloimunitace, došlo by v podmínkách České republiky ročně k RhD aloimunitaci asi u 2000 žen (viz Doporučení k provádění prevence RhD aloimunitace u RhD negativních žen).<sup>(6)</sup> Ačkoli v posledních 30 letech se zavedením anti-D profylaxe do klinické praxe došlo k poklesu incidence RhD aloimunitace, představuje problém i v současnosti. Fetální anémii mohou ale způsobovat i jiné antigeny (např. Rh non-D, Kell, Kidd a Duffy), proti nimž profylaktické imunoglobuliny nebyly vyvinuty, a tudíž aloimunitace matek těmito antigeny bude představovat problém i v budoucnosti.

## Diagnostika a léčebný postup (Tab. 2, 3, Obr.)

Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina ABO + RhD a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek (event. plus identifikace protilátky a vyšetření titru při pozitivitě screeningu).

**U matky** se provádí průkaz cirkulujících protilátek proti fetální erytrocytům **nepřímým Coombsovým testem**. **U dítěte** lze prokázat protilátky vázané na povrch erytrocytů **přímým Coombsovým testem**.

Plod je ohrožen anémií, pokud je u matky pozitivní nepřímý antiglobulinový (Coombsův) test pro jednu nebo několik protilátek asociovaných s hemolytickým onemocněním plodu a novorozence (HDFN). Za kritickou je považována taková hladina protilátek („kritický titr“), která je spojena s významným rizikem rozvoje závažné HDFN a hydrópsu plodu. Ve většině perinatologických center je kritická hodnota stanovena na 1 : 8 až 1 : 32. Je-li počáteční titr 1 : 8 nebo nižší, mělo by být těhotenství sledováno a titr protilátek u matky vyšetřen každé čtyři týdny. Jsou-li diagnostikovány jiné aloprotilátky než anti-D, lze pro indikaci ke sledování těhotenství využít stejnou kritickou hodnotu titru. Výjimkou je K1 (Kell) aloimunitace, jelikož koncentrace protilátek anti-K1 (Kell) nekoreluje se stavem plodu a i velmi nízké titry mohou vést k rozvoji závažné

Tab. 1 P<sup>c</sup> fea<sup>e</sup> a<sup>e</sup> e

Imunitní

**E<sup>c</sup> c a<sup>e</sup> a<sup>e</sup>**

(nejčastěji v systémech Rh, Kell, Kidd a Duffy)

Neimunitní

**Pa<sup>e</sup> B19**

Diamondova-Blackfanova anémie (syndrom)

Cytomegalovirus

Fetomaternální hemoragie

Twin-to-twin transfusion

Homozygotní forma thalasémie alfa (jihovýchodní Asie)

**Tab. 2** Diagnostická doporučení

Neinvazivní	<p>Deecea          Ultrazvukové vyšetření          Zvětšený biventrikulární průměr srdce          Fetální thorako-kardiální index méně než 2          Rozšíření umbilikální žíly          Ztluštění placenty více než 4 cm          Polyhydramnion (oligohydramnion)          Zvětšení fetálních jater a sleziny          Hydrops plodu</p>
Dopplerometrie	<p>Maac          (MCA-PSV)          Scaae</p>
Kardiotokografie	
Invazivní	<p>Amniocentéza          Kordocentéza</p>

**Tab. 3** Terapeutická doporučení

Matka	<p>Plazmaferéza          Aplikace vysokých dávek nespecifického sérového imunoglobulinu</p>
Plod	<p>Intrauterinní transfúze</p>
Novorozenec	<p>Fae          Dcfe          Vafe          Aplikace vysokých dávek nespecifického sérového imunoglobulinu</p>

HDFN. Naopak při aloimunizaci matky antigenem E je zajímavé, že ani vysoké titry protilátek anti-E nevedou obvykle k závažné HDFN.<sup>(1, 2, 3, 4, 7)</sup>

Titry protilátek lze použít pouze jako marker ohrožení těhotenství aloimunizací, ale nikoli v predikci stupně závažnosti fetální anémie. Samotný titr protilátek nás neinformuje dostatečně ani o jejím hemolytickém potenciálu. Výsledky titru protilátek mají proto jen omezený význam a nález nestačí k exaktní definici fetálního ohrožení.<sup>(3)</sup>

U žen s prokázanými aloprotilátkami je pro průběh těhotenství důležitá rovněž porodnická anamnéza, z níž lze usuzovat na další možný vývoj HDFN. Je velmi důležitá hlavně pro strategii diagnostických a terapeutických výkonů. Znalost tíže a průběhu nemoci v minulých graviditách je rozhodující pro plánování prvního invazivního výkonu. Sledování a vedení těhotenství pouze na podkladě anamnestických a sérologických údajů není spolehlivé.<sup>(3)</sup>

Hlavním objevem, který zásadně ovlivnil situaci a umožnil snížit počty prováděných invazivních diagnostických výkonů, bylo zjištění, že stupeň anémie plodu lze spolehlivě predikovat i neinvazivně při ultrazvukovém vyšetření pomocí barevné a pulzní dopplerometrie. Implementace neinvazivního stanove-

ní maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media plodu (MCA-PSV) do managementu těhotenství s rizikem rozvoje fetální anémie umožňuje snížit počet dosud prováděných diagnostických invazivních výkonů (amniocentéz a kordocentéz) o více než 70 %.<sup>(3, 4, 7, 8, 9)</sup>

Nejedná se ale o standardní vyšetření a je velmi důležité dokonalé zvládnutí správné techniky měření MCA-PSV. Pacientky s rizikem rozvoje fetální anémie by proto měly být odesílány ke sledování do specializovaných center s pracovníky zaškolenými a erudovanými v této metodice. Ve specializovaných centrech při zavedení MCA-PSV do managementu však vzniká problém zajištění dostatečného počtu indikovaných kordocentéz s podáním intrauterinní transfúze nutných k zachování potřebné erudice.<sup>(3, 7, 8)</sup>

Vyšetřením volné fetální DNA z periferní krve matky je navíc možno stanovit Rh genotyp plodu již na začátku těhotenství. V případech mateřské Rh aloimunizace lze tímto způsobem vyloučit Rh negativní plody, které není nutné dále sledovat, protože nejsou ohroženy rozvojem hemolytického onemocnění. Vyšetření Kell (K1) genotypu plodu není v současné době v České republice k dispozici.<sup>(3, 7, 8)</sup>

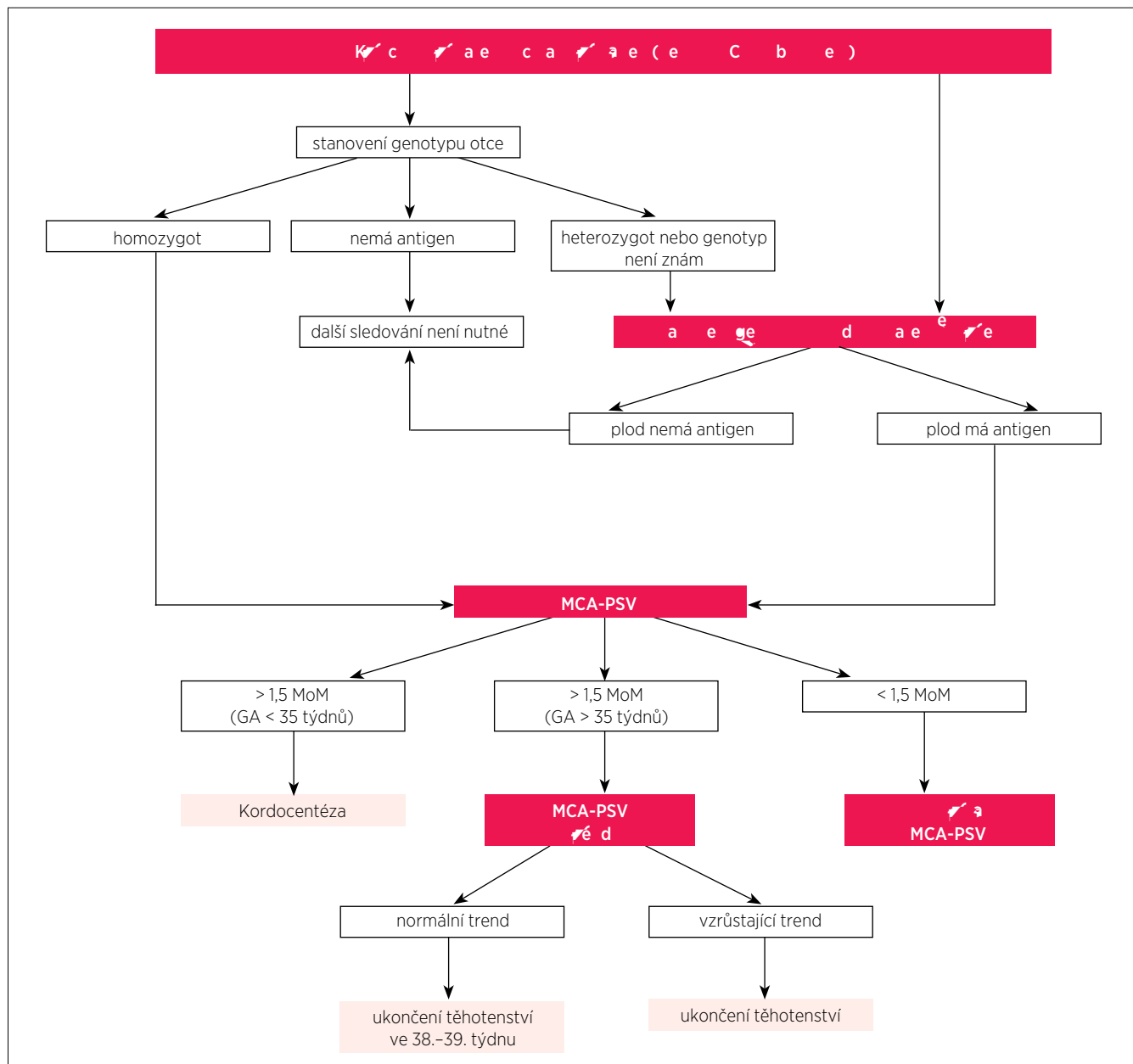
Kordocentéza (odběr krve z pupečnicku) je metodou volby v invazivní diagnostice s následnou intrauterinní transfúzí. Od provádění sériových kordocentéz se v souvislosti se zavedením ultrazvukové dopplerovské diagnostiky upustilo. Snaha je začít s invazivními výkony co nejdříve a provádět jich co nejméně.<sup>(1, 3, 7, 8, 10)</sup>

Nejbezpečnější metodou přístupu k fetální cirkulaci je v současnosti transabdominální punkce pupečnicku kontrovaná ultrazvukem. Výhodou je možnost vyšetření krevního obrazu plodu a v případě potřeby podání intrauterinní transfúze. Ze vzorku fetální krve lze stanovit rovněž erytrocytární antigenní výbavu a diagnostikovat eventuální infekci plodu parvovirem B19 nebo cytomegalovirem. Kordocentézu je teoreticky možno provést již od 18. týdne těhotenství, technickou proveditelnost výkonu však ovlivňuje také habitus pacientky, lokalizace placenty a úponu pupečnicku, rozvíjející se hydrops plodu atd.

## Časování ukončení těhotenství

Cílem managementu těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu je prodloužit těhotenství až do doby, kdy plod není ohrožen prematuritou. Vždy je nutno zvážit dvě hlediska. Těhotenství se musí ukončit dříve, než dojde k těžkému poškození plodu, ale ne dříve, než je plod životaschopný. Dostatečná zralost plicních a jaterních enzymatických systémů snižuje riziko potřeby prolongované fototerapie i nutnosti provedení výměnné transfúze u novorozence.

● U **závažných forem** fetální anémie, které vyžadují opakované invazivní intervence, je třeba vždy zvážit riziko provedení další kordocentézy a podání intrauterinní transfúze s rizikem předčasněho porodu nezralého plodu. Poslední intrauterinní transfúze se provádí nejpozději ve 35. týdnu těhotenství. Po opakovaných transfúzích je těhotenství ukončováno nejpozději ve 37. týdnu. Většinou operativně císařským řezem, avšak intrauterinní transfúzní léčba nepředstavuje absolutní indikaci.<sup>(3, 8, 10)</sup> Hematokrit zjištěný během porodu z pupečnicku bývá obvykle výrazně vyšší než předpokládaný a zjištěný v těhotenství kordocentézou. Je to způsobeno přesunem fetoplacentárního objemu do plodu během porodu. Výměnná transfúze po porodu je obvykle nutná.



**Obr. A** g c a e c a a e e d

V případě mateřských aloprotilátek anti-D dochází k rozvoji fetální anémie při titru vyšším než 1 : 16, při aloimunizaci Kell antigenem se může rozvinout závažná hemolytická nemoc již při nízkém titru protilátek (např. 1 : 8), naopak při aloimunizaci antigenem E nemusí i významné zvýšení titru vést k rozvoji anémie plodu. MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) – maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; GA (gestational age) – gestační stáří; MoM (multiples of the median) – násobky mediánu.

● Při **střední formě** onemocnění bez nutnosti intrauterinní transfúze se snažíme s ohledem na dozrávání jater ukončovat těhotenství až ve 38. týdnu. Jsou-li však přítomny známky závažné fetální anémie (MCA-PSV > 1,5 MoM se vzrůstajícím trendem, event. trikuspidální regurgitace nebo počínající hydrops plodu), ukončujeme těhotenství ihned. (3, 8, 10)

● Při **lehké formě** onemocnění bez nutnosti intrauterinní transfúze, při dobré kompenzaci anémie plodu (MCA-PSV < 1,5 MoM, trikuspidální regurgitace ani jiné známky počínajícího hydropsu plodu nejsou přítomny) by těhotenství mělo být plánovaně ukončeno do konce 39. týdne. (3, 8, 10) Po porodu se ujímá péče o novorozence pediater. U těžších případů je nutné provádět i opakovaně výměnnou transfúzi. Lehčí případy lze zvládnout fototerapií.

## Poporodní neonatologická péče

Stav novorozence a jeho postnatální adaptace závisí také na gestačním stáří. Novorozenec je více ohrožen nezralostí (opožděné vyzrávání plic, intrakraniální krvácení při trombocytopenii, infekční komplikace při leukopenii) než srovnatelně starý novorozenec z neimunizovaného těhotenství.

### ● novorozenecký ikterus

Časná novorozenecká žloutenka (obvykle do 24 hodin po porodu) může být doprovázena hemolytickou anémií, trombocytopenií a někdy i neutropenií. Primárním cílem fototerapie a výměnné transfúze je zabránit hromadění toxických hladin bilirubinu u novorozence. Volný bilirubin se až do porodu vylučuje organismem matky. Po porodu vzhledem k nezralosti jater novo-

rozence je však jeho eliminace nedostatečná a rychlý vzestup hladiny bilirubinu může mít za následek ukládání v tučích rozpustného nekonjugovaného bilirubinu v oblasti bazálních ganglií mozku. Pokud překročí jeho koncentrace kritickou hodnotu, hrozí v krátké době rozvoj jádrového ikteru (kernikterus) s akutní encefalopatií, dlouhodobá expozice může mít za následek atetoidní mozkovou obrnu a/nebo senzoryneurální (percepční) hluchotu.

#### ● novorozenecská anémie

Po porodu u novorozence anémie dále přetrvává a prohlubuje se. Příčinou **časné anémie** jsou obvykle pasivně získané mateřské protilátky, které zůstávají v cirkulaci novorozence a způsobují pokračující hemolýzu. Výměnná transfúze však sníží koncentraci hemolytických protilátek jen mírně, protože jejich velká část se nachází extravaskulárně.

Nejčastější příčinou **pozdní (hyporegenerativní) anémie** je suprese erythropoézy po opakovaných transfúzích. Charakteristická je nepřítomnost nebo velice nízká hodnota retikulocytů a relativně nízká hladina erythropoetinu vzhledem ke stupni anémie. Sekrece erythropoetinu je po opakovaných transfúzích utlumena a její obnova může trvat týdny i měsíce.

Za možné příčiny vzniku pozdní anémie při RhD hemolytické nemoci jsou uvažovány tři mechanismy:

- anti-D destrukce erytrocytárních prekurzorů v kostní dřeni,
- anti-D destrukce retikulocytů v periferní krvi,
- nepřiměřeně nízká produkce erythropoetinu.

Sekundární přetrvávající suprese erythropoézy však může být způsobena i protilátkami anti-Kell.

Léčba pozdní anémie spočívá v opakovaných převodech resuspendovaného, ozářeného filtrovaného erytrocytového transfúzního přípravku. Je doporučováno vyčkat hodnot koncentrace hemoglobinu pod 50–60 g/l, nemá-li pacient klinické příznaky.

#### ● neurologický vývoj

Jsou popsány případy vzniku hydrocefalu, porencefalických cyst a hemiparézy novorozence jako následek embolizace po intrauterinní transfúzi nebo jako následek intrakraniálního krvácení po porodu. Větší studie ovšem neprokázaly zvýšené riziko dlouhodobých neurologických změn v souvislosti s podáváním intrauterinní transfúze. Vyskytnou-li se neurologické změny, jsou způsobeny spíše těžkým základním onemocněním než samotnou transfúzní léčbou. Naprostá většina hypodrických plodů, které přežívají, má normální postnatální neurologický vývoj.

#### Literatura

1. **MOISE, KJ.** *Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization.* Semin Fetal Neonatal Med, 2008, 13, p. 207–214.
2. **PĚTROŠ, M., LUBUŠKÝ, M., ŠIMETKA, O., PROCHÁZKA, M.** *Alloimmunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny: přehledový článek.* Čes Gynek, 2010, 75, s. 325–333.
3. **BERGHELLA, V.** *Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines (Series in Maternal-Fetal Medicine).* Informa Healthcare Publishing, 1<sup>st</sup> ed, 2007.
4. **HADLEY, A., SOOTHILL, P.** *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn.* Cambridge University Press, 2008.
5. **LUBUSKY, M., HOLUSKOVA, I., PROCHAZKA, M., STUDNICKOVA, M., VOMACKOVA, K.** *The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(Suppl. 1), p. 593.
6. **LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., ŠIMETKA, O., HOLUSKOVÁ, I.** *Doporučení k provádění prevence RhD alloimmunizace u RhD negativních žen.* Čes Gynek, 2010, 75, s. 272–280.
7. **LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., ŠANTAVÝ, J., MÍČKOVÁ, I., KANTOR, L.** *Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu.* Čes Gynek, 2006, 71, s. 272–280.
8. **ILLANES, S., SOOTHILL, P.** *Management of red cell alloimmunization in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease.* Prenat Diagn, 2010, 30, p. 668–673.
9. **PRETLOVE, SJ., FOX, CE., KHAN, KS., KILBY, MD.** *Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis.* BJOG, 2009, 116, p. 1558–1567.
10. **MOISE, KJ. Jr.** *Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy.* Obstet Gynecol, 2008, 112, p. 164–176.

## Doporučení k provádění prevence RhD aloimmunizace u RhD negativních žen

<sup>1,2</sup>doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D., <sup>1</sup>doc. MUDr. Martin Procházka, Ph.D., <sup>3</sup>MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D., <sup>4</sup>MUDr. Iva Holusková

<sup>1</sup>U a Pa ac<sup>e</sup> O c, L<sup>e</sup> a a fa a a Fa e c ce O c, f d e c -g e g c a a  
<sup>2</sup>U a Pa ac<sup>e</sup> O c, L<sup>e</sup> a a fa a a Fa e c ce O c, a e a g e e a fe a ed c  
<sup>3</sup>Fa e c ce O a, P d c -g e g c a a  
<sup>4</sup>U a Pa ac<sup>e</sup> O c, L<sup>e</sup> a a fa a a Fa e c ce O c, f a f dd e

Doporučení k provádění prevence RhD aloimmunizace je zpracováno v souladu s poznatky Evidence Based Medicine a výsledky řešeného grantového projektu „Incidence, objem a rizikové stavy fetomaternální hemoragie při porodu“.

Schváleno výborem ČGPS ČLS JEP dne 3. 6. 2010 (Čes Gynek, 2010, 75, s. 323–324).<sup>(1)</sup>

Události, při kterých by měl být podán anti-D imunoglobulin RhD negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny aloprotilátky anti-D:

#### ● indikace v I. trimestru (50 µg)

- umělé ukončení těhotenství
- samovolný potrat s instrumentální revizí dutiny děložní

- operace mimoděložního těhotenství

- biopsie choria z genetické indikace

- evakuace molární gravidity

#### ● indikace ve II. a III. trimestru (100 µg)

- amniocentéza

- kordocentéza

- jiné invazivní výkony prenatalní diagnostiky a fetální terapie

- indukovaný abort

- intrauterinní úmrtí plodu

- pokus o zevní obrat konce pánevního

- břišní poranění

– porodnické krvácení

- antepartální profylaxe ve 28. týdnu (1x 250 µg)
- porod RhD pozitivního plodu\* (100 µg)

#### Minimální dávka:

před 20. týdnem těhotenství	50 µg (250 IU)
po 20. týdnu těhotenství**	100 µg (500 IU)

**Načasování:** co nejdříve, ale nejpozději **do 72 hodin** po události.

Při opomenutí provedení prevence RhD aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu.

#### FMH (fetomaternální hemoragie)

Je-li provedeno kvantitativní stanovení množství fetálních erytrocytů proniklých do oběhu matky, je indikováno podání 10 µg IgG anti-D na 0,5 ml fetálních erytrocytů nebo 1 ml plné krve.

\* i v případech, kdy RhD fenotyp plodu není znám

\*\* současně by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky

## Odkazy

1. LUBUŠKÝ, M. Prevence RhD aloimunizace. Evidence Based Medicine a přehled doporučených postupů. Postgraduální medicína, 2010, 12, s. 194–198.
2. LUBUŠKÝ, M. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen. Prakt Gyn, 2008, 12, s. 100–103.
3. LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., KREJČOVÁ, L., VĚTR, M., ŠANTAVÝ, J., KUDELA, M. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. Čes Gynek, 2006, 71, s. 173–179.

## Literatura

1. LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M., ŠIMETKA, O., HOLUSKOVÁ, I. Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Čes Gynek, 2010, 75, s. 323–324.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS-10311-3/2009.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT-11004-3/2010.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT-12225-4/2011.

e-mail: [marek@lubusky.com](mailto:marek@lubusky.com)