

Um Caso Invulgar de Doença Hemolítica do Recém-Nascido...

CARLA PEREIRA¹, ANABELA FERRÃO¹, JOSÉ E. MAURICIO², FÁTIMA NASCIMENTO³, LINCOLN JUSTO DA SILVA², ANABELA MORAIS¹

*Unidade de Hematologia¹ e Unidade de Neonatologia²
Clínica Universitária de Pediatria – Hospital de Santa Maria
Serviço de Imuno-Hemoterapia³ – Hospital de Santa Maria*

Resumo

A doença hemolítica do recém-nascido é uma entidade bem conhecida, causada pela passagem transplacentária de anticorpos maternos dirigidos contra antígenos do eritrócito fetal, levando a um aumento da destruição dos mesmos. São conhecidos mais de 60 antígenos eritrocitários capazes de desencadear a produção de anticorpos, mas a doença significativa associa-se sobretudo ao antígeno D do grupo Rh e aos antígenos AB0.

Os autores apresentam o caso de um recém-nascido do sexo masculino, internado aos nove dias de vida no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de anemia hemolítica aloimmune e em que a imunização materna se fez para um antígeno de alta incidência (hr⁺) associado ao grupo Rh (não-D). Trata-se de um caso com apresentação clínica e evolução pouco habituais, em que o facto de a mãe apresentar grupo sanguíneo extremamente raro (hr⁻) condicionou as opções terapêuticas, não tendo sido possível o recurso inicial ao suporte transfusional.

Palavras-Chave: anemia hemolítica; recém-nascido; imunização; antígenos sanguíneos.

Summary

An Usual Case of Hemolytic Disease of the Newborn...

Hemolytic disease of the newborn is a well-known disease, caused by the transplacental passage of maternal antibody active against fetal red blood cell antigens, leading to an increased rate of red blood cell destruction. Although more than 60 red blood cell antigens capable of eliciting an antibody response have been identified, significant disease is associated primarily with the D antigen of the Rh group and with AB0 group antigens.

The authors report the case of a male newborn, admitted to the Paediatric Department of Hospital de Santa Maria in his ninth day of life with the diagnosis of aloimmune hemolytic anemia, following maternal immunization for an high incidence antigen (hr⁺) of Rh blood group system. This case has an unusual clinical presentation and course, and the fact that the mother had an extremely rare blood group (hr⁻) has conditioned the therapeutic options, because, initially, we couldn't offer transfusional support.

Key-Words: haemolytic anemia; newborn; immunization; blood antigens.

Introdução

A doença hemolítica do recém-nascido (ou eritroblastose fetal) é uma entidade bem conhecida e representa uma história de sucesso obstétrico e pediátrico, já que era uma causa comum de morte "in útero" e no período neonatal, bem como de sequelas neurológicas permanentes, mas o advento de estratégias preventivas e de terapêuticas eficazes (fetais e neonatais) tornaram-na cada vez mais rara e, quando presente, com consequências menos nefastas^{1,2}. Apesar de tudo, continua a ser uma causa relativamente frequente de anemia e icterícia neonatal.

É desencadeada pela passagem transplacentária de anticorpos maternos dirigidos contra antígenos do eritrócito fetal, levando a um aumento da destruição dos mesmos. São conhecidos mais de 60 antígenos eritrocitários capazes de desencadear a produção de anticorpos, mas a doença significativa associa-se sobretudo ao antígeno D do grupo Rh e aos antígenos AB0.

Caso Clínico

E.E.G.N., sexo masculino, raça negra, nascido em 06/05/2003, em Lisboa.

Filho de pais jovens, não consanguíneos, naturais de

Correspondência: Carla Pereira
Rua Machado dos Santos
N° 87, 2° Esquerdo
2775-236 Parede
e-mail: carlapereira@netcabo.pt

Angola. A mãe tem 29 anos, é saudável, o seu grupo sanguíneo é B Rh + e não tem história de transfusões prévias. O pai tem 36 anos, é portador de hepatite B e o seu grupo sanguíneo é O Rh +. Tem três meio-irmãos: uma irmã com dez anos, do lado materno, saudável; um irmão com nove anos e uma irmã com seis anos, do lado paterno, saudáveis.

A gestação foi vigiada medicamente, desde as 13 semanas, não havendo registo de qualquer intercorrência. O parto foi distócico (cesariana por não progressão do trabalho de parto), e ocorreu às 39 semanas de gestação, na Maternidade Alfredo da Costa. O Índice de Apgar foi de nove ao 1º minuto e dez ao 5º minuto de vida e a somatometria era adequada à idade gestacional (peso: 2.665 gramas; comprimento: 49 cm; perímetro cefálico: 34 cm). Teve alta ao quinto dia de vida, não havendo registo de qualquer intercorrência durante o internamento, nomeadamente icterícia. Efectuou imunizações de acordo com o plano nacional de vacinação (BCG e primeira dose de vacina da hepatite B) e fez rastreio de doenças metabólicas ao sétimo dia de vida. Estava a ser amamentado, à data do internamento.

Ao nono dia de vida, é trazido ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM) por quadro de obstrução nasal e cansaço durante as refeições. Sem febre, gemido ou outra sintomatologia acompanhante.

O exame objectivo à entrada revelou um recém-nascido sonolento, facilmente despertável mas pouco reactivo à manipulação. Apresentava palidez acentuada das mucosas e não apresentava icterícia das escleróticas. Estava taquicárdico (frequência cardíaca mantida entre 160 e 190 bpm) e a auscultação cardíaca revelou a presença de sopro sistólico grau II/VI. Restante exame objectivo sem alterações.

Laboratorialmente, constatou-se a presença de anemia (hemoglobina – 7,75 g/dL; hematócrito – 22,2%; reticulócitos – 3,3%), hiperbilirrubinémia (bilirrubina total – 3,04 mg/dL) e elevação da desidrogenase láctica (LDH-1790 U/L). Foram efectuados testes de antiglobulina directo e indirecto que foram positivos e feita a grupagem sanguínea- grupo sanguíneo O Rh + (ccDeeK-). Realizou radiografia do tórax que não revelou alterações, nomeadamente cardiomegália.

Foi feito estudo materno, incluindo: grupagem sanguínea – grupo sanguíneo B Rh + (ccDeeK-); teste de antiglobulina directo – negativo; teste de antiglobulina indirecto (pesquisa de anticorpos irregulares) – positivo.

Com base nos dados clínico-laboratoriais foi colocada como hipótese de diagnóstico mais provável a presença de anemia hemolítica aloimune, sendo que o antigénio causador da imunização materna não era ainda conhecido, já em que todos os antigénios estudados (ABO, D, C, c, E, e K) existia compatibilidade entre a mãe e o filho.

O recém-nascido foi internado na Unidade de

Neonatologia do HSM, onde efectuou terapêutica com gamaglobulina endovenosa (1gr/Kg). Foi ponderada transfusão de concentrado eritrocitário e realização de exsanguíneo-transfusão, mas a ausência de sangue compatível, impossibilitou qualquer uma destas terapêuticas.

Dada a ausência de sangue compatível em painel nacional, foi feita pesquisa de sangue em painel internacional enquanto, que simultaneamente, prosseguiram estudos hematológicos com vista à determinação do antigénio causador da incompatibilidade.

Ao 10º dia de vida, iniciou terapêutica com eritropoietina, ferro e ácido fólico.

Entre o 10º e o 16º dia de vida, manteve-se internado na Unidade de Neonatologia, onde se manteve taquicárdico (frequência cardíaca de 160-180 bpm), mas hemodinamicamente estável, sem necessidade de oxigénio suplementar e com boa tolerância alimentar. Do ponto de vista laboratorial houve agravamento da anemia (hemoglobina de 5,8 g/dL ao 16º dia de vida), mas com boa resposta medular (reticulócitos- 7,5%) (Quadro I).

Quadro I
Evolução laboratorial (9º ao 16º dia)

	9º dia	10º dia	16º dia
Hemoglobina (g/dL)	7,75	6,1	5,8
Hematócrito (%)	22	18,6	22
Reticulócitos (%)	--	3,3	7,5
Bilirrubina total (mg/dL)	3,04	--	1,6

Ao 16º dia de vida, por se encontrar clinicamente estável, foi transferido para a Unidade de Hematologia Pediátrica do HSM.

Ao 24º dia de vida foi encontrado sangue compatível em painel internacional, pelo que fez transfusão de concentrado eritrocitário e no 25º dia a avaliação laboratorial revelou uma hemoglobina de 11,8 g/dL. Ao 27º dia de vida suspendeu eritropoietina e ferro e ao 31º dia teve alta para o domicílio, mantendo terapêutica com ácido fólico.

Após a alta hospitalar, manteve seguimento em Hospital de Dia de Hematologia, mantendo-se clinicamente estável, com boa tolerância alimentar e boa progressão ponderal.

Aos 4 meses de vida, apresentava hemoglobina de 11,2 g/dL e testes de antiglobulina directo e indirecto já negativos.

O resultado dos estudos hematológicos da mãe e do recém-nascido (Quadro II) demonstraram incompatibilidade e provável aloimunização para antigénio do grupo Rh (não D)- antigénio hr^s. Este antigénio não é habitualmente pesquisado por rotina e o seu estudo não é feito a nível nacional.

Quadro II
Estudo hematológico materno e do recém-nascido

	Mãe	Recém-nascido
Grupo sanguíneo AB0	B	0
Grupo sanguíneo Rh (D)	Rh (D) +	Rh (D) +
Antigénios habitualmente estudados no HSM	cc ee K-	cc ee K-
Outros antigénios	hr ⁻	hr ⁺

Numa tentativa de estabelecer a causa da imunização materna e dada a inexistência de história prévia de transfusões, procedeu-se igualmente ao estudo da meia-irmã do lado materno. O estudo hematológico da mesma (Quadro III) demonstrou, tal como o do recém-nascido, a presença

Quadro III
Estudo hematológico materno e da meia-irmã

	Mãe	Irmã
Grupo sanguíneo AB0	B	0
Grupo sanguíneo Rh (D)	Rh (D) +	Rh (D) +
Antigénios habitualmente estudados no HSM	cc ee K-	cc ee K-
Outros antigénios	hr ⁻	hr ⁺

de antigénio hr^S (hr^{S+}), pelo que a isoimunização materna para este antigénio terá ocorrido, muito provavelmente, durante a primeira gestação.

Discussão

O facto da doença hemolítica do recém-nascido se associar sobretudo ao antigénio D do grupo Rh e aos antigénios AB0, não nos deve fazer esquecer que existem mais de 60 antigénios eritrocitários capazes de desencadear a produção de anticorpos, e assim sendo, capazes de desencadear doença, como é demonstrado pelo caso apresentado, em que o antigénio que desencadeou a doença hemolítica foi o antigénio hr^S (antigénio do grupo Rh).

O complexo antigénico do grupo Rh é um dos sistemas antigénicos mais imunogénicos e polimórficos conhecidos na espécie humana e foi descrito, pela primeira vez, há cerca de 60 anos, sendo que na última década tem existido um avanço considerável no conhecimento da bioquímica, biologia molecular e genética dos genes e proteínas Rh³⁻⁴.

Como sistema polimórfico, o sistema Rh contém cinco antigénios comuns (D, C, c, E, e) e 40 outros antigénios de elevada e de baixa incidência. Na presença do antigénio D, diz-se que o grupo Rh é positivo, e na sua ausência, o grupo Rh é dito negativo.

Os antigénios D, c, c, E, e, são clinicamente os mais importantes, já que é maior o seu poder de estimulação da

produção de anticorpos com capacidade destrutiva. No entanto os outros antigénios Rh também têm potencial imunogénico, e na maioria dos casos, este é suficientemente importante para poder desencadear uma resposta aloimune, o que é particularmente relevante nas mulheres grávidas sensibilizadas, em doentes que recebem transfusões múltiplas e em indivíduos que têm um antigénio Rh raro ou têm um fenótipo Rh único⁶⁻⁷.

O antigénio hr^S é um antigénio ligado ao grupo Rh (não - D, C, c, E, e), de elevada incidência, estando presente na grande maioria da população, pelo que a sua ausência (hr^{S-}) é rara, sendo que a grande maioria dos indivíduos hr^{S-} são de origem africana. Por sua vez, o anticorpo anti-hr^S, detectável pelo teste de antiglobulina e pelos métodos enzimáticos habituais, quando presente, pode desencadear reacções transfusionais graves, pelo que é de extrema importância a transfusão de sangue hr^S compatível. Assim sendo, os indivíduos hr^{S-} e seus familiares, devem doar sangue para armazenamento a longo prazo, se possível, dada a dificuldade em encontrar sangue compatível⁸.

Por tudo o que foi dito, o caso que apresentamos é involgar, não só porque não encontramos descrito na literatura nenhum caso de doença hemolítica do recém-nascido devida a aloimunização para o antigénio hr^S, mas também por algumas particularidades inerentes ao próprio caso, nomeadamente:

• A sua forma de apresentação - recém-nascido com anemia hemolítica grave (hemoglobina < 8g/dl), com manifestação após a primeira semana de vida, sem hiperbilirrubinemia importante (bilirrubina ao 9º dia de vida- 3 mg/dL) e sem sinais de descompensação hemodinâmica. Estes factos poderão ser explicáveis por uma hemólise de longa duração, provavelmente lenta, e com o desenvolvimento paralelo de eritropoiése suficiente para manter a hemoglobina fetal, mas sem compromisso hepato-celular, apesar de esta não ser a forma de apresentação mais frequente da doença hemolítica do recém-nascido.

• A etiopatogenia- forma de isoimunização muito rara para antigénio de elevada incidência (hr^S).

• A terapêutica - A ausência de sangue compatível, em painel nacional e internacional, impediu-nos, numa primeira fase, de realizar quer transfusão de concentrado eritrocitário, quer exsanguíneo-transfusão, porque, tal como referido anteriormente, a presença do anticorpo anti-hr^S pode desencadear reacções transfusionais graves, pelo que é de extrema importância a transfusão de sangue hr^S compatível. Apesar disso, houve uma boa resposta à terapêutica com gamaglobulina e eritropoietina.

• O prognóstico - Passada a fase inicial de alguma instabilidade hemodinâmica, o doente manteve-se sempre clinicamente bem, actualmente já tem testes de antiglobulina directo e indirecto negativos, pelo que o seu prognós-

tico é excelente. O mesmo não se passa com a sua mãe, que por apresentar fenotipo Rh muito raro, e se encontrar sensibilizada para antigénio de alta incidência (sensibilização provável durante a gestação anterior), coloca muitos problemas em caso de necessidade transfusional urgente. Assim sendo, foi aconselhada a doar sangue para armazenamento, que poderá utilizar mais tarde, caso necessário. Coloca também muitos problemas uma futura gestação, caso seja concebido um novo feto hr^{s+}, com elevado risco de nova doença hemolítica no feto e recém-nascido.

Bibliografia

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Blood disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: *Saunders*, 2004: 599-608.
2. Phibbs RH. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis). In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, editors. *Rudolph's Pediatrics*. 21st edition. USA: *McGraw-Hill*, 2003: 174-7.
3. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood* 2000; 95(2): 375-87.
4. Huang CH, Liu PZ, Cheng JG. Molecular biology and genetics of the Rh blood group system. *Semin Hematol* 2000; 37(2): 150-65.
5. Daniels G, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W, Issitt PD, Jorgensen J et al. Blood group terminology 1995. ISBT working party on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 1995; 69(3): 265-79.
6. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. Oxford: *Blackwell Science*, 1997.
7. Reid ME, Nance SJ. Red cell transfusion. A practical guide. Totowa: *Humana Press*, 1998.
8. Reid ME, Ragnhild Æ, Marsh WL. Summary of the clinical significance of blood group alloantibodies. *Semin Hematol* 2000; 37(2): 197-216.