

Doença Hemolítica Perinatal – Caso Clínico

S. GONÇALVES ⁽¹⁾, D. SCHIMTT ⁽³⁾, S. GARCIA ⁽²⁾, P. SOARES ⁽³⁾, R. NOGUEIRA ⁽²⁾,
L. LIMA ⁽⁴⁾, A. M. ALEXANDRINO ⁽³⁾

Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
Maternidade Júlio Dinis – Porto

Resumo

A doença hemolítica perinatal resulta da passagem placentária de anticorpos do tipo IgG contra antígenos eritrocitários fetais, dando origem a hemólise. A incompatibilidade Rh(D) é a responsável por cerca de 94% casos. As incompatibilidades por antígenos atípicos (anti-c, anti-Kell) apesar de raras, dão origem a quadros graves.

Os autores apresentam um caso clínico de isoimunização anti-c num prematuro, 3.º filho de um casal com antecedentes de doença hemolítica perinatal grave com morte neonatal, cujo seguimento perinatal permitiu uma evolução favorável.

A propósito do caso clínico foi efectuada uma revisão teórica sobre a doença hemolítica perinatal.

Palavras-Chave: Doença hemolítica perinatal, icterícia neonatal, anemia neonatal.

Summary

Haemolytic Disease of Newborn – Case Report

The haemolytic disease of the newborn results from the passage across the placenta of maternal IgG antibodies against a variety of fetal red blood cell surface antigens. The alloimmunization Rh(D) is responsible for 94% of haemolytic disease cases. Alloimmunization to the atypical antigens (anti-c, anti-Kell) is rare, but can develop severe haemolytic disease in the newborn.

The authors report a case of an anti-c isoimmunization in a preterm newborn, a third child of a couple with history of severe haemolytic disease and neonatal death, which perinatal follow-up allowed a good evolution.

Correspondência: Sara Gonçalves
Rua Círiaco Cardoso, 265-C - 1.ºD/T
4150-213 Porto
goncalves.sara@clix.pt

⁽¹⁾ Hospital Maria Pia, Serviço de Pediatria.

⁽²⁾ Maternidade Júlio Dinis, Serviço de Obstetrícia.

⁽³⁾ Maternidade Júlio Dinis, Serviço de Pediatria.

⁽⁴⁾ Maternidade Júlio Dinis, Serviço de Hematologia.

Aceite para publicação em 03/04/2001.

Entregue para publicação em 19/03/2001.

We made a theoretical revision about the haemolytic disease of newborn.

Key-Words: Haemolytic disease of the newborn, neonatal jaundice, neonatal anemia.

Introdução

A doença hemolítica perinatal (DHP) resulta da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, portadores de antígenos de superfície diferentes dos maternos. Após a exposição inicial a um antígeno eritrocitário o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que devido ao seu alto peso molecular não atravessam a placenta. Quando ocorre uma segunda exposição a esse antígeno, é desencadeada uma produção rápida e maciça de anticorpos do tipo IgG, de baixo peso molecular, que atravessam a barreira placentária e provocam hemólise eritrocitária fetal ^(1, 2, 3, 4, 5). O grau de sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemorragia feto-materna ocorrida nas várias gestações. Por sua vez o risco de hemorragia feto-materna está aumentado em certas situações, tais como, placenta abrupta, aborto espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, traumatismo abdominal, ou em certas técnicas invasivas, tais como a amniocentese e cordocentese ^(1, 2). A prova de Coombs Indirecta detecta a presença de qualquer tipo de anticorpo e deve ser efectuada a todas as grávidas.

A incompatibilidade ABO apesar de mais frequente que a do sistema Rh(D) (20-25% e 10% das gestações, respectivamente), apenas é responsável por 2-5% dos casos de DHP. A incompatibilidade Rh(D) é responsável por cerca de 94% dos casos de DHP. A incompatibilidade provocada por antígenos atípicos do sistema Rh (c, E) ou sistema Kell, apesar de muito raras, podem originar quadros graves de DHP ou morte intra-uterina ^(1, 2, 3, 4).

O facto dos antígenos de superfície do sistema Rh serem os responsáveis pelos casos mais graves de DHP,

justifica-se por serem mais imunogénicos e por existirem exclusivamente na população eritrocitária, ao contrário dos antígenos do sistema ABO que estão presentes em vários tecidos ^(1, 2, 4). Assim quando há passagem de anticorpos anti-D para a circulação fetal, estes fixam-se apenas nos eritrócitos maduros, provocando hemólise. Se esta for prolongada, surge uma anemia grave no feto, que estimula a produção de eritropoetina fetal e conseqüentemente a eritropoiese medular e extra-medular (fígado, baço, medula óssea). Nos casos mais graves a eritropoiese aumentada a nível hepático, leva à distensão do parênquima, insuficiência hepática, hipoalbuminémia e por fim hidrúpsia fetal. O grupo heme libertado durante a hemólise eritrocitária é degradado enzimaticamente, produzindo bilirrubina que é conjugada a nível do fígado materno. Após o nascimento, devido à imaturidade hepática do recém-nascido, existe uma acumulação de bilirrubina não conjugada surgindo icterícia e, nos casos mais graves Kernicterus (Figura 1).

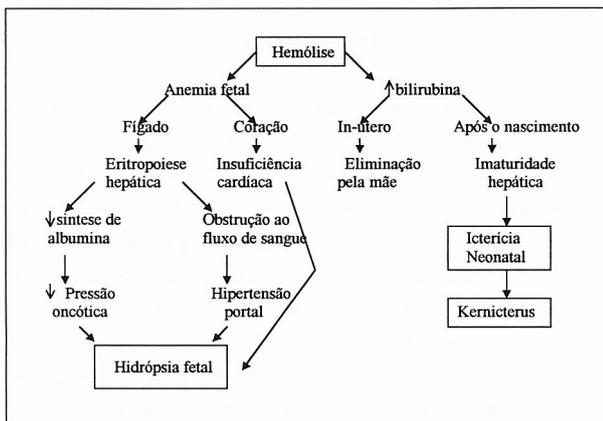


FIG. 1 – Fisiopatologia da doença hemolítica perinatal.

Caso Clínico

Trata-se da 3.^a gestação de uma mãe de 38 anos de idade, saudável, com antecedentes de cirurgia ortopédica no membro inferior esquerdo por acidente de viação, desconhecendo se foi transfundida no peri-operatório. Gestações anteriores de termo, vigiadas no Centro de Saúde, sendo a primeira de pai diferente. Na segunda gestação o recém-nascido foi transferido às 24h de vida para uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais por hiperbilirrubinémia grave, com critérios de transfusão-permuta. Faleceu ao terceiro dia de vida, após ter efectuado duas transfusões-permuta, tendo sido efectuado o diagnóstico de isoimunização anti-c.

A gestação actual foi seguida na consulta de alto risco da Maternidade Júlio Dinis por idade materna avançada e antecedentes de DHP. Primeira consulta às nove semanas

de amenorreia, serologias do grupo TORCH, sífilis, hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana negativas. Ecografia obstétrica às 12s+5d com biometria compatível e sem alterações morfológicas fetais. Coombs indirecta positiva com títulos de anticorpos anti-c de 1024 em Id-gel. Fenotipagem do grupo sanguíneo e sistema Rh da mãe AB Rh(D) positivo CCDee e do pai A Rh(D) positivo ccDee. Durante o 2.^o trimestre da gestação as ecografias efectuadas mantiveram biometrias compatíveis e não mostraram alterações morfológicas; a Coombs indirecta apresentou títulos de anticorpos anti-c 2048, um título superior apenas em uma diluição em relação ao 1.^o trimestre. No 3.^o trimestre, nomeadamente a partir das 30s, as ecografias obstétricas efectuadas de 2 em 2 semanas mostraram um aumento da biometria (+3 semanas) em relação à idade gestacional à custa do diâmetro biparietal, perímetros craneano e abdominal. A biometria do fémur manteve-se compatível com a idade gestacional. A fluxometria Doppler foi sempre normal. Os títulos de anticorpo anti-c manteram-se estáveis durante todo o 3.^o trimestre.

A grávida foi internada às 35s+4d para indução do trabalho de parto, que foi eutócico. O recém-nascido do sexo masculino teve somatometria adequada à idade gestacional e índice de Apgar 9/10 ao 1.^o e 5.^o minutos respectivamente. Ao exame objectivo apresentava-se com bom estado geral, tónus e reflexos normais, palidez das mucosas e tonalidade ictérica da pele até ao umbigo; sem sinais de dificuldade respiratória, hemodinamicamente estável, auscultação cardio-pulmonar sem alterações; apresentava ainda uma distensão abdominal marcada, com hepatoesplenomegalia volumosa (fígado 5cm e baço 4cm) e edemas periféricos acentuados. O estudo analítico efectuado no sangue de cordão revelou anemia com hemoglobina 9.7 g/dl (<-2DP 13.5) e hiperbilirrubinémia de 9.79 mg/dl (N<1.8). No sangue do recém-nascido a hemoglobina era de 13.4 g/dl (<-2DP 14.5) e detectou-se também trombocitopenia de 73000/ μ L, reticulocitose de 12.8% (N 1.8-4.6) e hiperbilirrubinémia de 16.9 mg/dl (N<6). O ionograma apresentava valores no limite inferior do normal para a idade, a função renal era normal, mas apresentava uma aspartato aminotransferase (TGO) aumentada, 156 U/L (N 20-65). A Coombs Directa era fortemente positiva e o fenótipo do grupo sanguíneo e sistema Rh era B Rh(D) positivo CcDee. A radiografia torácica não mostrava imagens de hipotransparência nos campos pulmonares e a silhueta cardíaca era normal.

Nas primeiras 46 horas de vida efectuou quatro transfusões-permuta. Manteve fototerapia dupla durante 5 dias (Gráfico 1). Durante o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais esteve sempre em ventilação espontânea, sem necessidade de oxigénio suplementar e hemodinamicamente estável. No 2.^o dia de vida devido à positividade da proteína C reactiva e a um desvio da fór-

mula leucocitária para a esquerda, iniciou ampicilina e gentamicina que cumpriu dez dias. As hemoculturas foram negativas. Não apresentou alterações no exame neurológico.

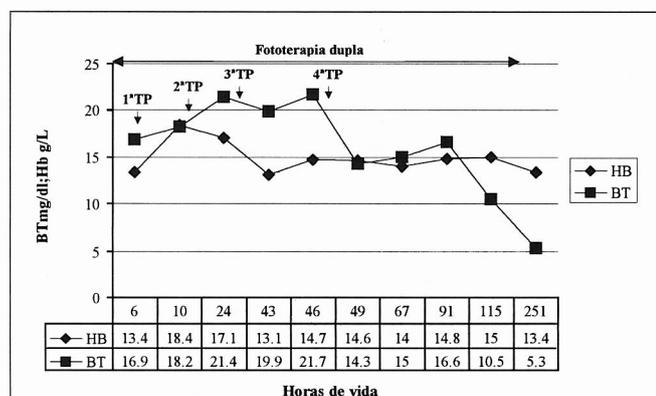


GRÁFICO 1

Aos dois meses de idade apresentava uma boa evolução ponderal e um desenvolvimento psico-motor adequado. Clinicamente não apresentava icterícia ou hepatoesplenomegalia. Analiticamente não tinha anemia, apesar de um valor de hemoglobina (9.4 g/dl) próximo do limite inferior para a idade. Mantinha ainda uma reticulocitose ligeira e uma prova de Coombs directa fracamente positiva. A sua evolução posterior manteve-se favorável.

Discussão

É fundamental identificar e tratar precocemente a DHP, visto que, quando bem orientada o seu prognóstico é na maioria das vezes favorável. A prova de Coombs indirecta deve ser efectuada em todas as grávidas, independentemente do seu grupo sanguíneo e Rh^(3, 4, 5). A gestante do nosso caso clínico era AB Rh(+), e por isso, provavelmente durante a 2.ª gestação não terá efectuado uma prova de Coombs indirecta. A não identificação do risco de DHP, levou a um seguimento inapropriado da gravidez e a uma morte neonatal precoce.

Existem factores predictivos da gravidade da DHP que devem ser valorizados nas gestações com risco de isoimunização e que incluem a história de gravidez prévia afectada, os títulos de anticorpos maternos, a concentração de bilirrubina no líquido amniótico (curvas de Liley), a morfometria do feto e placenta, os padrões do ritmo fetal cardíaco e a fluxometria Doppler da circulação fetal^(3, 5, 9). A DHP é progressivamente mais grave com as sucessivas gestações. Quando existem antecedentes de

hidrósia fetal ou morte intra-uterina, a probabilidade de tornarem a ocorrer na gravidez seguinte é de 90%. Os títulos de anticorpos maternos quantificados pela prova de Coombs indirecta, indicam se existe risco de DHP, mas não predizem a gravidade da anemia. Numa primeira gravidez um título maior ou igual a 16 indica uma possível afecção fetal. Quando existem antecedentes de isoimunização grave na gravidez anterior, os títulos de anticorpos maternos não têm qualquer valor. A determinação da concentração de bilirrubina no líquido amniótico através da espectrofotometria com densidade óptica a 450 mμ é um indicador indirecto do grau de hemólise fetal. A realização de amniocentese está indicada quando existem títulos de anticorpos maternos altos e quando existem antecedentes de morte fetal ou de DHP grave. Quando o valor determinado fica na zona II e III das Curvas de Liley, o valor predictivo positivo é de 64%. Determinações seriadas aumentam o valor predictivo. No entanto, temos que ter em consideração que se trata de um método invasivo, aumentando a probabilidade de hemorragia feto-materna, que só tem valor a partir das 27 semanas de gestação e que 10% dos fetos que se encontram na zona I das Curvas de Liley apresentam, de igual modo, DHP grave. A avaliação ecográfica fetal apenas nos proporciona informações quando a anemia fetal é muito grave e já existe hidrósia fetal. Na ausência de hidrósia fetal não existem parâmetros ecográficos consistentes que nos permitem identificar uma doença hemolítica moderada. Apesar das alterações do ritmo fetal cardíaco ou da fluxometria Doppler da circulação fetal constituírem sinais de alarme, não nos fornecem informações precisas do grau de anemia fetal^(3, 4, 5, 7).

Actualmente existe um método directo e exacto para determinação da anemia fetal: a cordocentese. Para além da determinação da concentração de hemoglobina, permite-nos avaliar outros índices hematológicos e bioquímicos relacionados com o grau de anemia (reticulócitos, eritroblastos, bilirrubina total) e realizar atitudes terapêuticas, tais como, transfusões intra-uterinas. Está indicada quando existem antecedentes de DHP grave, quando numa primeira gravidez existem títulos de anticorpos maternos elevados, quando os valores de bilirrubina se encontram nas zonas II e III das Curvas de Liley e quando existem alterações do ritmo cardíaco ou da circulação fetal^(3, 5).

Os avanços em genética molecular permitem-nos determinar o Rh fetal através de células fetais obtidas por amniocentese ou de eritrócitos fetais obtidos por cordocentese, através da técnica em cadeia de polimerase (PCR). Assim, com a determinação do grupo sanguíneo fetal nas gestações de risco e na ausência de incompatibilidade feto-materna, a gravidez poderá ser seguida como uma gravidez normal^(3, 5, 7).

No nosso caso clínico existiam vários factores preditivos de doença hemolítica grave: gravidez anterior com morte neonatal precoce por DHP; títulos de anticorpos maternos muito elevados, apesar de estáveis; sinais eco-gráficos a partir das 30s de gestação que poderiam sugerir edema fetal. Não foi possível determinar com mais precisão o grau de anemia fetal, visto que a gestante negou qualquer tipo de método invasivo. O parto foi às 35s+4d, resultando um recém-nascido com anemia neonatal e hiperbilirrubinemia graves, hepatoesplenomegalia volumosa e edemas periféricos acentuados. Quando existem antecedentes de gravidez prévia afectada o risco de hidrópia fetal é de 90% e 50% destas ocorrem entre as 22 e as 34 semanas de gestação e as restantes 50% após as 34 semanas. Portanto, existe um risco muito acrescido e desnecessário se o parto ocorrer após esta data. Provavelmente, se o parto tivesse sido programado para as 34 semanas, não teriam sido necessárias tantas transfusões-permuta e a exposição do recém-nascido aos riscos a elas associados.

Bibliografia

1. J. M. Koenig. Evaluation and treatment of Erythroblastosis in the Neonate. In: Christensen. Solving Hematologic Problems of the Neonate. W.B. Saunders Company. 2000: 185-203.
2. M. L. Valverde, R. G. Agüero, E. González, Epidemiologia de la incompatibilidad mater-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. A. F. Estivill, R. G. Agüero. 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. In Reproducciones. 1997: 289-300.
4. E. A. Letsky, Haemolytic disease of the newborn. In: IM Hann, BS Gibson, EA Letsky. Fetal and Neonatal Haematology. London. Baillière Tindall. 1992: 95-121.
5. K. H. Nicolaides, N. J. Sebire, Management of red cell isoimmunized pregnancies. In: Textbook of Perinatal Medicine. Asim Kurjak ed. 1998: 1073-80.
6. S. M. Peterec: Management of Neonatal Rh disease. Perinatal Hematology. Clinic Perinatol, 1995; 22(3): 561-92.
7. Y. Gollin, J. Copel: Management of Rh-sensitized mother. Perinatal Hematology. Clinic Perinatol, 1995; 22(3): 545-59.
8. D. Wirthner, P. Hohlfeld, J. Tissot: Maladie hémolytique périnatale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1998; 27: 135-43.
9. J. Bowman: The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. Semin Perinatol, 1997; 21(1): 39-44.
10. J. Hardly, J. Napier: Red cell antibodies detected in antenatal testes on rhesus positive women in South and Mid Wales, 1948-1978. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981; 88(2): 91-100.
11. R. E. Wenk, P. Goldstein, J. K. Felix: Alloimmunization by hr(c), hemolytic disease of newborns and perinatal management. *Obstet Gynecol*, 1986; 67(5): 623-6.