

# Spontánní antepartální RhD aloimunizace

## Spontaneous antepartal RhD alloimmunization

Studničková M.<sup>1</sup>, Holusková I.<sup>2</sup>, Durdová V.<sup>1</sup>, Kratochvílová T.<sup>1</sup>, Stražilová P.<sup>1</sup>, Marková I.<sup>1</sup>, Ľubušký M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Porodnicko-gynekologická klinika LF UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

<sup>2</sup>Transfuzní oddělení FN, Olomouc, primářka MUDr. D. Galuszková, Ph.D., MBA

### ABSTRACT

**Aim of the study:** Assess the incidence of spontaneous antepartal RhD alloimmunization in RhD negative pregnant women with an RhD positive fetus.

**Design:** Clinical study.

**Setting:** Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School and University Hospital Olomouc.

**Methods:** A total of 906 RhD negative women with an RhD positive fetus and without the presence of anti-D alloantibodies at the beginning of pregnancy were examined. Always it was a singleton pregnancy, RhD blood group of the pregnant women was assessed in the 1st trimester of pregnancy, RhD status of the fetus was determined after delivery. Screening for irregular antierythrocyte antibodies was performed in all women in the 1st trimester of pregnancy, at 28–32 weeks gestation and immediately prior to delivery at 38–42 weeks gestation. Screening for irregular antierythrocyte antibodies was performed also at 6 months following delivery in all cases of positive antibodies before delivery. Antibody screening was performed using the indirect antiglobulin (LISS/NAT) and enzyme (papain) test with their subsequent identification using a panel of reference erythrocytes by column agglutination method Dia-Med. After delivery, the volume of fetomaternal hemorrhage was assessed in all RhD negative women and RhD alloimmunization prophylaxis was performed by administering the necessary

IgG anti-D dose; none of the women were administered IgG anti-D antepartally.

**Results:** During screening for irregular antierythrocyte antibodies at 28–32 weeks gestation, anti-D alloantibodies were diagnosed in 0.2% of the women (2/906); immediately prior to the delivery at 38–42 weeks gestation, anti-D alloantibodies were diagnosed in 2.3% of the women (21/906) and repeatedly even at 6 months following delivery (21/157). In 82.7% of the women (749/906), examination at 6 months following delivery was not performed, therefore in these women spontaneous antepartal RhD alloimmunization cannot reliably be ruled out. Alloimmunization may not be diagnosed yet at term of delivery. If anti-D alloantibodies were not present prior to the delivery, these women were all administered IgG anti-D in a dose of at least 125 µg after delivery.

**Conclusion:** In RhD negative women with an RhD positive fetus, the incidence of spontaneous antepartal RhD alloimmunization was at least 2.3%. Most cases may theoretically be prevented by prophylactic administration of 250 µg of IgG anti-D to all RhD negative women at 28 weeks gestation.

### KEYWORDS

**RhD alloimmunization, hemolytic disease of the fetus and newborn, IgG anti-D**

### SOUHRN

**Cíl studie:** Zjistit incidenci spontánní antepartální RhD aloimunizace u RhD negativních těhotných žen s RhD pozitivním plodem.

**Typ studie:** Původní práce.

**Název a sídlo pracoviště:** Porodnicko-gynekologická klinika FN Olomouc.

**Metodika:** Celkem bylo vyšetřeno 906 RhD negativních žen s RhD pozitivním plodem a bez přítomnosti aloprotilátek anti-D na začátku těhotenství. Vždy se jednalo o jednočetné těhotenství, RhD krevní skupina ženy byla

stanovena v I. trimestru těhotenství, RhD skupina plodu byla určena po porodu. Screening nepravidelných antierythrocytárních protilátek byl všem ženám proveden v I. trimestru těhotenství, ve 28.–32. týdnu těhotenství a bezprostředně před porodem ve 38.–42. týdnu. Pokud byly u těhotné ženy před porodem diagnostikovány aloprotilátky anti-D, byl vždy proveden screening protilátek i následně za šest měsíců po porodu. Screening protilátek byl proveden v nepřímém antiglobulinovém (LISS/NAT) a enzymovém (papain) testu s jejich následnou identifikací pomocí panelu typových erytrocytů metodou sloupcové aglutinace Dia-Med. Po porodu byl u všech RhD nega-

tivních žen stanoven objem fetomaternální hemoragie a byla provedena prevence RhD aloimunizace podáním potřebné dávky IgG anti-D, antepartálně nebyl IgG anti-D žádné ženě podán.

**Výsledky:** Při kontrolním screeningu nepravidelných antierytrocytárních protilátek ve 28.-32. týdnu těhotenství byly aloprotilátky anti-D diagnostikovány u 0,2 % žen (2/906), bezprostředně před porodem ve 38.-42. týdnu těhotenství byly diagnostikovány aloprotilátky anti-D u 2,3 % žen (21/906) a opakovaně i za šest měsíců po porodu (21/157). U 82,7 % žen (749/906) však nebylo vyšetření za šest měsíců po porodu provedeno, a nelze u nich tudíž spolehlivě vyloučit spontánní antepartální RhD aloimunizaci, která nemusela být v termínu porodu

ještě diagnostikovatelná. Při nepřítomnosti aloprotilátek anti-D před porodem byl všem ženám po porodu podán IgG anti-D v dávce minimálně 125 µg intramuskulárně.

**Závěr:** U RhD negativních žen s RhD pozitivním plodem byla incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace minimálně 2,3 %. Většinu případů lze teoreticky zabránit preventivním podáním IgG anti-D v dávce 250 µg intramuskulárně všem RhD negativním ženám ve 28. týdnu těhotenství.

#### KLÍČOVÁ SLOVA

**RhD aloimunizace, hemolytická nemoc plodu a novorozence, IgG anti-D**

Čes. Gynek., 2015, 80, č. 6, s. 401-404

## ÚVOD

Ke spontánní antepartální RhD aloimunizaci dochází u těhotné ženy následkem fetomaternální hemoragie, která nastává bez zjevné příčiny (potenciálně senzibilizující události).

U všech těhotných žen by na začátku těhotenství měla být vyšetřena krevní skupina RhD a proveden screening přítomnosti nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Ač se jedná o rozdílná vyšetření, jsou často směřována. Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek identifikuje pacientky s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn, HDFN). Ne všechny protilátky jsou však z hlediska rizika rozvoje HDFN klinicky významné. Klinicky nejvýznamnější jsou protilátky anti-D, anti-c a anti-K, pouze protilátky anti-D jsou však preventabilní. Identifikace RhD negativních těhotných žen je pak důležitá z hlediska prevence RhD aloimunizace. Těmto ženám by měl být ve 28. týdnu těhotenství a při každé potenciálně senzibilizující události preventivně aplikován imunoglobulin (Ig) G anti-D v potřebné dávce [3, 4, 8, 9, 10].

K RhD aloimunizaci dochází v důsledku expozice imunitního systému RhD negativní ženy RhD pozitivním červeným krvinkám. Na základě toho si může vytvořit vlastní anti-D protilátky. Jestliže se jednou žena aloimunizuje, je tento stav nezvratný. Klasickým příkladem je těhotenství, kdy RhD negativní žena má RhD pozitivní plod. Na základě přestupu fetálních erytrocytů přes placentu do mateřské cirkulace (tzv. fetomaternální hemoragie) může dojít k senzibilizaci imunitního systému těhotné ženy, který si pak může začít tvořit vlastní protilátky proti RhD pozitivním červeným krvinkám. To může mít za následek rozvoj hemolytické nemoci plodu a novorozence v dalších těhotenstvích, pokud je plod opět RhD pozitivní [6].

Nejvýznamnější rizikový faktor pro fetomaternální hemoragii představuje porod, dále pak například potrat, invazivní výkony prenatální diagnostiky, těhotenské krvácení, mimoděložní těhotenství a další. Při všech těchto potenciálně senzibilizujících událostech by měl být RhD negativním ženám preventivně aplikován IgG anti-D. Přibližně u 2 % těhotných dojde k fetomaternální hemoragii bez zjevné příčiny. Proto by měl být všem RhD negativním ženám profylakticky podán ve 28. týdnu těhotenství IgG anti-D v dávce 250 µg jako prevence spontánní antepartální aloimunizace a tato praxe je v souladu i s doporučením České gynekologické a porodnické společnosti [5, 11, 12].

Cílem naší studie bylo zjistit incidenci spontánní antepartální aloimunizace u RhD negativních žen po porodu RhD pozitivního plodu.

## SOUBOR VYŠETŘENÝCH ŽEN A METODIKA

Celkem bylo ve Fakultní nemocnici Olomouc v letech 2008 až 2013 vyšetřeno 1486 RhD negativních těhotných žen bez přítomnosti aloprotilátek anti-D na začátku těhotenství. Vždy se jednalo o jednočetné těhotenství, RhD krevní skupina ženy byla stanovena v I. trimestru těhotenství, RhD skupina plodu byla určena po porodu. Screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek byl všem ženám proveden v I. trimestru těhotenství, ve 28.-32. týdnu těhotenství a bezprostředně před porodem ve 38.-42. týdnu. Pokud byly u těhotné ženy před porodem diagnostikovány aloprotilátky anti-D, byl vždy proveden screening protilátek i následně za šest měsíců po porodu. Screening protilátek byl proveden v nepřímém antiglobulinovém (LISS/NAT) a enzymovém (papain) testu s jejich následnou identifikací pomocí panelu typových erytrocytů metodou sloupcové aglutinace Dia-Med. Při nepřítomnosti aloprotilátek anti-D před poro-

dem byl u všech RhD negativních žen po porodu RhD pozitivního plodu stanoven objem fetomater-nální hemoragie a byla provedena prevence RhD aloimunizace podáním potřebné dávky IgG anti-D, antepartálně nebyl IgG anti-D žádně ženě podán.

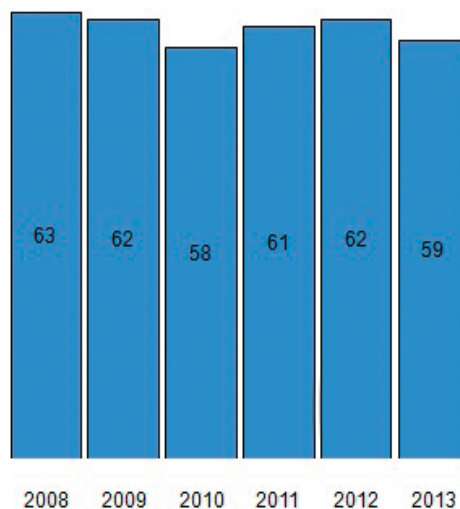
## VÝSLEDKY

Celkem bylo vyšetřeno 906 RhD negativních žen s RhD pozitivním plodem a bez přítomnosti aloprotilátek anti-D na začátku těhotenství. Při kontrolním screeningu nepravidelných antierytrocytárních protilátek ve 28.-32. týdnu těhotenství byly aloprotilátky anti-D diagnostikovány u 0,2 % žen (2/906), bezprostředně před porodem ve 38.-42. týdnu těhotenství byly diagnostikovány aloprotilátky anti-D u 2,3 % žen (21/906) a opakovaně i za šest měsíců po porodu (21/157). U 82,7 % žen (749/906) však nebylo vyšetření za šest měsíců po porodu provedeno, a nelze u nich tudíž spolehlivě vyloučit spontánní antepartální RhD aloimunizaci, která nemusela být v termínu porodu ještě diagnostikovatelná. Uvedené výsledky přehledně zobrazují tabulka a graf.

**Tab. 1** Spontánní antepartální RhD aloimunizace u RhD negativních těhotných žen (n = 1486)

|                                                                                                                                 | celkem<br>n  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| RhD negativní těhotné ženy                                                                                                      |              |
| screening aloprotilátek anti-D v I. trimestru negativní<br>antepartálně nebyl podán imunoglobulin (Ig) G anti-D                 | 1486         |
| screening aloprotilátek anti-D ve 28.-32. týdnu (pozitivní / negativní)                                                         | 2 / 1484     |
| screening aloprotilátek anti-D bezprostředně před porodem (pozitivní / negativní)                                               | 21 / 1465    |
| porod RhD pozitivního plodu ve 38.-42. týdnu po porodu provedena prevence RhD aloimunizace (IgG anti-D podán v dávce podle FMH) | 906 61 %     |
| screening aloprotilátek anti-D za 6 měsíců po porodu *                                                                          | 157 17 %     |
| screening aloprotilátek anti-D za 6 měsíců po porodu (pozitivní / negativní)                                                    | 21 / 136     |
| <b>incidence</b>                                                                                                                | <b>2,3 %</b> |

\* u žen s pozitivním screeninem aloprotilátek anti-D před porodem byl proveden vždy



**Graf 1** Porod RhD pozitivního plodu; incidence u RhD negativních těhotných žen (%)

## DISKUSE

Incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace byla v našem souboru minimálně 2,3 %. Ve skutečnosti může však být toto číslo ještě vyšší, protože pokud by došlo k senzibilizaci těsně před porodem, nemusely by být v době porodu ještě vytvořeny detekovatelné aloprotilátky anti-D. Ke kontrolnímu vyšetření po šesti měsících se dostavilo jen 17 % žen, tudíž některé případy mohly uniknout. Egbor et al. ve své studii uvádí incidenci spontánní antepartální RhD aloimunizace mezi 1-2 % [2]. V práci Crowthera et al. dosáhla incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace přibližně 1 % [1].

Incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace před 28. týdnem těhotenství byla v našem souboru 0,2 %, což představuje méně než 10 % všech případů, a naopak u více než 90 % případů došlo ke spontánní antepartální aloimunizaci až po 28. týdnu těhotenství. Tento výsledek potvrzují rovněž studie Crowthera et al. a Contreras et al. [1]. Vysvětlením může být, že riziko průniku fetálních erytrocytů do mateřského oběhu v dostatečném objemu potřebném pro senzibilizaci narůstá s délkou trvání těhotenství.

Preventivní podání IgG anti-D RhD negativním ženám ve 28. týdnu těhotenství může snížit riziko rozvoje spontánní antepartální RhD aloimunizace přibližně o 80 %. Crowther et al. prokázali v metaanalýze dvou rozsáhlých studií zahrnujících více než 4500 nesenzibilizovaných RhD negativních těhotných žen, že aplikací IgG anti-D ve třetím trimestru těhotenství se sníží incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace o 80 % (z 1 % na 0,2 %) [1]. Podobných výsledků dosáhli i Chilcott

et al. (snížení z 0,95 % na 0,35 %) [12] nebo Lee et al. (snížení ze 1,5 % na 0,78 %) [7].

## ZÁVĚR

U RhD negativních žen s RhD pozitivním plodem byla incidence spontánní antepartální RhD aloimunizace minimálně 2,3 %. Většinu případů lze teoreticky zabránit preventivním podáním IgG anti-D v dávce 250 µg intramuskulárně všem RhD negativním ženám ve 28. týdnu těhotenství.

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

## LITERATURA

1. **Crowther, CA., Middleton, P., McBain, R.D.** Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Review). The Cochrane Library, 2013, Issue 2.
2. **Egbor, M., Knott, P., Bhide, A.** Red-cell and platelet alloimmunisation in pregnancy. Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, p. 119–132.
3. **Holusková I., Lubušský, M., Studničková, M., et al.** Erytrocytární aloimunizace u těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika. Čes Gynek, 2013, 78(1), s. 89–99.
4. **Holusková, I., Lubušský, M., Studničková, M., et al.** Incidence erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v olomouckém regionu. Čes Gynek, 2013, 78(1), s. 56–61.
5. **Kenneth, JM.** Prevention of Rh(D) alloimmunization. UpToDate, 2014.
6. **Kenneth, JM.** Overview of Rhesus (Rh) alloimmunization in pregnancy. UpToDate, 2014.
7. **Lee, D., Rawlinson, V.** Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. Transfusion Med, 1995, 5, p. 15–19.
8. **Lubušík, M.** Význam vyšetření protilátek a krevní skupiny v těhotenství. Čes Gynek, 2015, 80(3), s. 236–238.
9. **Lubušík, M., Procházka, M., Šimetka, O., et al.** Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Doporučený postup ČGPS ČLS JEP. Čes Gynek, 2013, 78(2), s. 132–133.
10. **Lubušík, M., Procházka, M.** Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, hemolytická nemoc plodu a novorozence. Postgrad Med, 2012, 14(3), s. 284–288.
11. **Lubušík, M., Procházka, M., Šimetka, O., et al.** Doporučení k provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen. Postgrad Med, 2012, 14(3), s. 288–289.
12. **Moise, KJ.** Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol, 2002, 100, p. 600–611.

**MUDr. Martina Studničková, Ph.D.**  
Porodnicko-gynekologická klinika FN  
I. P. Pavlova 6  
779 00 Olomouc  
e-mail: martinastudnickova@gmail.com