

# Doença Hemolítica do Recém Nascido

José Malono, Isabel Nabais, Álvaro Cohen, Glória Fraga, Sara Gonçalves

## Introdução

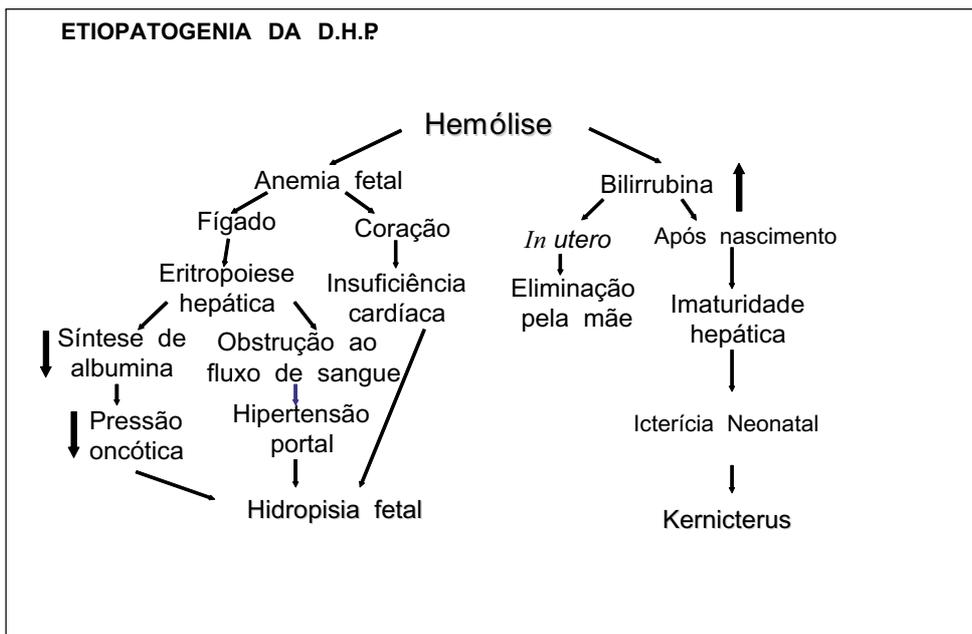
A doença hemolítica perinatal (D.H.P.) resulta da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, portadores de antígenos de superfície diferentes dos maternos. Após a exposição inicial a um antígeno eritrocitário o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que devido ao seu elevado 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 se ligam aos eritrócitos fetais. Os eritrócitos portadores de um número suficiente de moléculas de anticorpo são então destruídos no sistema reticulo-endotelial do feto ou recém-nascido.

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, como a amniocentese

e a cordocentese. Para diminuir este risco existem indicações obstétricas, no caso de mãe Rh negativo, para a administração à grávida de imunoglobulina anti D. Esta destrói as células Rh D +, prevenindo a produção de anticorpos anti Rh D.

A incompatibilidade ABO é mais frequente que a do sistema Rh (D), (20 a 25% das gestações contra 10%); contudo é responsável por apenas 2 a 5% dos casos de D.H.P. A isoimunização Rh (D) corresponde a 94% dos casos, é habitualmente mais grave que a ABO e tem expressão *in utero*. A incompatibilidade provocada por antígenos atípicos do sistema Rh (Cc, Ee), do sistema Kell (Kk), Duffy (Fya), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S e s), apesar de muito rara, pode originar quadros graves de D.H.P ou morte intra-uterina.

O facto de os antígenos de superfície do sistema Rh serem os responsáveis pelos casos mais graves de D.H.P., justifica-se por serem mais imunogénicos e por existirem exclusivamente na população eritrocitária. Pelo contrário, os antígenos do sistema ABO estão presentes em vários tecidos, e os eritrócitos parecem possuir menos receptores para os seus respectivos anticorpos.



Na isoimunização Rh, após a passagem de anticorpos anti-D para a circulação fetal, assiste-se à sua fixação nos eritrócitos maduros, provocando hemólise. Se esta for prolongada surge uma anemia grave no feto, o que estimula a produção de eritropoietina fetal, e consequentemente a eritropoiese medular e extramedular (fígado, baço, medula óssea). Nos casos mais graves, a eritropoiese aumentada a nível hepático, leva à distensão do parênquima, insuficiência hepática, hipoalbuminemia e por fim hidropisia fetal. O grupo heme libertado durante a hemólise eritrocitária é degradado enzimaticamente, produzindo bilirrubina, que vai posteriormente ser conjugado a nível da placenta.

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.

Todas as grávidas deverão ter determinado o seu grupo de sangue (ABO e Rh), e ser testadas quanto à presença de aloanticorpos que possam estar direccionados contra antigéneos de origem paterna (se presentes deverá ser pedido o grupo sanguíneo paterno e o fenótipo). A partir destes dados, o médico obstetra orientará a grávida no sentido de se obter a determinação do grupo sanguíneo fetal, por técnica de P.C.R., e controlará através de outros exames ao feto, da necessidade de outras medidas terapêuticas, nomeadamente, transfusão de eritrócitos *in utero*, ou antecipação do parto. Entre as técnicas destacam-se: fluxometria da artéria cerebral média, amniocentese para espectrofotometria, cordocentese com determinação de hemoglobina, ecografia para rastreio de eventual hidropisia e determinação do perfil biofísico.

A hemólise associada à incompatibilidade AB0 está

limitada às mães do grupo 0, cujos filhos são do tipo A ou B. Ao contrário das mães do tipo A ou B, em que os anticorpos naturais são do tipo IgM, não atravessando a barreira placentária, as do grupo 0 possuem anticorpos naturais predominantemente da classe IgG, que atravessam a barreira placentária podendo originar DHP no primeiro filho.

O risco de isoimunização Rh após o parto de uma nulípara Rh -, é maior se o seu feto Rh+ for AB0 compatível com a mãe . do que se houver incompatibilidade AB0 concomitante (16% vs. 2%). A razão para esta diferença está no facto de as células AB0 incompatíveis serem rapidamente destruídas na circulação materna, reduzindo a hipótese de exposição ao sistema imune materno.

**Diagnóstico**

História clínica compatível, confirmada laboratorialmente, e com sinais evidentes de hemólise.

**Testes serológicos**

*Teste de Coombs indirecto (sangue materno) positivo.*

Presença de anticorpos IgG maternos dirigidos a antigéneos dos eritrócitos fetais, mais frequentemente antigéneos Rh D, A e B.

Pedir identificação do anticorpo.

*Teste de coombs directo (sangue do cordão) positivo, com identificação do anticorpo.*

Pode ser negativo na isoimunização AB0.

**Clínica e laboratório**

<b>Icterícia</b>	- Hiperbilirrubinemia indirecta ( 1º e 2º dias de vida), por vezes com ligeiro aumento da fracção directa.
<b>Palidez</b>	- Anemia, sendo os valores de hemoglobina centrais mais fiáveis por destruição dos eritrócitos rodeados de anti-corpos no sistema reticulo-endotelial. - - Por supressão da eritropoiese, nos casos em que é feita transfusão <i>in utero</i> com sangue de adulto. - - A hidropisia fetal surge quando os valores de hemoglobina descem abaixo de 4mg/dl (hematócrito<15%).
<b>Hepatoesplenomegalia</b>	- Por hematopoiese extramedular, que leva à insuficiência hepática, por vezes com hipertensão portal, podendo contribuir para a ascite.
<b>Edema generalizado</b>	- Insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência hepática (hipoproteinemia).
<b>Reticulocitose</b>	- (10 - 40%)- Excepto em fetos transfundidos ou na isoimunização Kell.
<b>Neutropenia/neutrofilia</b>	- Por desvio da sua produção em favor da eritropoiese, - Por aumento das citocinas que favorecem a sua produção após transfusão <i>in utero</i> .
<b>Trombocitopenia</b>	- Por desvio da sua produção em favor da eritropoiese, ou por transfusão <i>in utero</i> com produtos sanguíneos pobres em plaquetas
<b>Hipoglicemia</b>	- Por hiperplasia das células dos ilhéus e insulinismo associada à libertação de metabolitos pela lise dos eritrócitos.

## Doença hemolítica do recém nascido

	Características	Rh	ABO
Clínica	1º filho	5%	50%
	Gravidezes posteriores	Mais grave	Sem ↑ gravidade
	Nado-morto/hidropisia	Frequente	Raro
	Anemia grave	Frequente	Raro
	Icterícia	Moderada/severa Frequente	Ligeira
	Anemia tardia	Frequente	Raro
Laboratório	T.Coombs indirecto	Positivo	Geral/ positivo
	T. Coombs directo	Positivo	Fraca/ positivo
	Esferocitose	Raro	Frequente

Tabela I - Comparação entre as isoimunizações Rh e ABO

### Terapêutica

#### Isoimunização ABO

Presença de aglutininas anti-A ou mais raramente anti-B

O quadro clínico é habitualmente menos grave que na isoimunização Rh mas pode haver necessidade de terapêutica com imunoglobulina e raramente de exsanguíneo-transfusão.

Indicações para fototerapia contínua/ exsanguíneo-transfusão – (tabela II)

Idade	Fototerapia (BT em mg/dl)	Exsanguíneo-transfusão (BT em mg/dl)
< 24 horas	> 7	>18
25 – 48 horas	> 10-12	18-20*
> 48 horas	> 12-15	18-20*

Tabela II – Hiperbilirrubinemia na isoimunização ABO

\*Usar o limite inferior se recém-nascido doente, com acidose, evidência de hemólise. Se recém-nascido com bom estado geral, sem evidência de hemólise, usar limite superior.

Incompatibilidade ABO: considera-se hemólise se anemia (Htc<45%), esfregaço anormal (3 a 4 + esféricitos), reticulócitos >4,5% nas primeiras 72h ou >1-2% nas primeiras 1-2 semanas.

#### ISOIMUNIZAÇÃO Rh

A isoimunização provocada por antigéneos de grupos *minor* como os Rh C, c, E, e, anti-Kell, anti-Duffy e anti-Kidd têm uma orientação terapêutica idêntica à da Rh D.

Avaliação da história pré-natal nos filhos de mãe imunizada (título > 1:32).

Estabilização do RN na sala de partos: pode ser necessária reanimação cardiovascular, ventilação assistida, drenagem do líquido pleural ou ascítico.

Avaliação na Unidade de Cuidados Intensivos do grau de hidropisia, anemia, hepatoesplenomegalia, púrpura, prematuridade, adaptação cardiovascular.

Colher sangue do cordão para: tipagem ABO e Rh, Coombs directo, hemograma (Hgb, Hct, plaquetas), bilirrubina e proteínas totais/albumina.

Deve ser preparado sangue para a necessidade de uma exsanguíneo-transfusão precoce: sangue O Rh-com baixo título de Ac anti-A e anti-B, irradiado, CMV negativo, cruzado com o plasma e G. V. maternos.

Indicações para fototerapia contínua/ exsanguíneo-transfusão – tabela III

#### Ao nascimento

Sangue do cordão	Observação	Fototerapia	Exsanguíneo-transfusão
Hb (g/dl)	>14	12 – 14	<12
Bilirrubina (mg/dl)	<4	4 – 5	>5

	Observação (BT em mg/dl)	Fototerapia (BT em mg/dl)	Exsanguíneo-transfusão (BT em mg/dl)
< 24 horas	< 7	7 – 10	>10-14
24 – 48 horas	<10	10-12	>14
> 48 horas	<12	12-15	>18

Tabela III – Tratamento na Isoimunização Rh

#### Imunoglobulina Polivalente

O uso da imunoglobulina polivalente demonstrou levar a uma redução da necessidade de exsanguíneo-transfusões na doença hemolítica ABO e Rh. Pensa-se que poderá ser útil noutras doenças hemolíticas como as anti C e anti E.

O mecanismo de acção desta terapêutica ainda não está totalmente esclarecido, mas admite-se o bloqueio dos receptores Fc do sistema reticulo-endotelial, impedindo a destruição dos eritrócitos sensibilizados, evitando a hemólise, e consequentemente prevenindo a anemia e a hiperbilirrubinemia.

Está indicada quando há demonstração de hemólise através da subida dos valores de bilirrubina na ordem de 0,5 a 1mg/dl/hora, a partir dos valores no sangue do cordão, apesar da fototerapia ou quando estes sobem para um nível de 2/3 mg/dl aquém dos valores para exsanguíneo-transfusão. Os valores da hemoglobina também estão frequentemente baixos (<12mg/dl).

- Posologia - 500mg/kg em perfusão durante 2 horas (se necessário poder-se-á fazer perfusão mais lenta, no máximo de 8 horas).

Reconsiderar 2ª dose, 12 horas após a primeira ou quando foi necessária exsanguíneo-transfusão.

Quando há critérios para exsanguíneo-transfusão, tentar primeiro a perfusão de imunoglobulina, enquanto se aguarda o sangue, e verificar se os critérios se mantêm antes de a realizar.

#### Concentrado Eritrocitário

Para correcção da anemia, muitas vezes usado conjuntamente com a imunoterapia e a fototerapia.

#### Albumina

Antes de uma exsanguíneo-transfusão considerar a administração de albumina, (1gr/Kg), especialmente se a albumina sérica for baixa (inferior 3gr/dl). Ver tabelas II e V do capítulo "Icterícia Neonatal".

#### EXSANGUÍNEO-TRANSFUSÃO

Tem indicação quando não há resposta à terapêutica iniciada anteriormente e existam critérios para a sua realização:

- Bilirrubina indirecta do cordão > 5mg/dl
- Aumento rápido de bilirrubina (> 1mg/dl/h)

- Anemia (Hb 10-12mg/dl) com aumento de bilirrubina >0,5mg/dl/h
- Bilirrubina pós natal >20mg/dl
- Sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, opistótonus, hiperextensão cervical, febre, choro gritado) mesmo quando a bilirrubina total diminui.

A decisão de iniciar uma exsanguíneo-transfusão passa pela urgência de baixar os valores de bilirrubina circulante e promover o *turnover* entre esta e os tecidos, de modo a que não ponha em risco de lesão o sistema nervoso central do recém nascido. Este risco é tanto maior se coexistirem outros factores, como asfixia perinatal, PN<1000g, acidose (Ph<7,15, PaO2<40mm Hg), proteínas totais< 4g/dl ou albumina < 2,5g/dl.

Peso (gramas)	<1250	1250-1499	1500-1999	2000-2499	>2500
S/ factores de risco	13	15	17	18	20
C/ factores de risco	10	13	15	17	18

**Tabela IV** – Isoimunização Rh nos prematuros - Critérios para exsanguíneo-transfusão (BT em mg/dl)

A exsanguíneo-transfusão, quando efectuada correctamente, remove não só parte da bilirrubina circulante, mas também cerca de 70% dos eritrócitos fetais, cobertos com anticorpos, substituindo-os por eritrócitos compatíveis com a mãe e recém nascido.

Tem alguns riscos, que não podem ser menosprezados: mortalidade de aproximadamente 0,5% e morbilidade até 5%, sendo mais frequentes a apneia, bradicardia, cianose, hipotermia e alterações metabólicas (hipoglicemia, hipocalcemia, etc.).

### Protoporfirinas/Mesoporfirinas

São inibidores da produção de bilirrubina por bloqueio da heme-oxigenase. Antes de poderem ser utilizadas como agentes terapêuticos terá de haver respostas quanto à segurança da sua utilização, nomeadamente desde que se pensa que a bilirrubina tem um papel como agente anti-oxidante.

### Vigilância

- Determinação seriada dos valores de bilirrubina, hemoglobina, hematócrito e reticulócitos.
- Os lactentes com doença hemolítica significativa no período neonatal, desenvolvem frequentemente anemia, nas primeiras semanas/meses, necessitando por vezes de transfusões de concentrado eritrocitário.
- A administração de eritropoietina parece ser eficaz na correcção precoce da anemia reduzindo a necessidade de transfusões pelo que esta terapêutica deverá ser ponderada nos casos mais graves.
- Vigilância neurológica e do neurodesenvolvimento incluindo neuropatia auditiva dos RN em que se observou:

- BT > 25mg/dl
- Necessidade de exsanguíneo-transfusão
- Sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda
- Alterações no ABR (Auditory Brain Response), ainda que transitórias.

### Bibliografia

- 1 -- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of gestation, in Pediatrics vol 114, Nº 1July - 2004; 287- 316.
- 2 - Berlin G, Selbing A, Ryden G. Rhesus haemolytic disease treated with high-dose intravenous immunoglobulin. The Lancet 1985: 1153
- 3 - Bhutani V.K. et al, Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: For a safer first week, Pediatric Clinics of North America 51 (2004); 843-861.
- 4 - Carvalhosa G, Berdeja A, Pinto M, Clington A, Amaral J A, Valido A M. intravenous immunoglobulin therapy for hiperbilirubinemia due to Rh hemolytic disease. In:Intravenous immunoglobulin Research and Therapy, ed. By M. D. Kazatchkine and A. Morell. The Parthenon Publishing Group, 1996: 329
- 5 - Estivill A.F., Agüero R.G., 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. Ino Reproducciones.1997: 289-300.
- 6 - Gonçalves S, et al, Doença Hemolítica Perinatal – caso clínico, In: Acta Pediatr. Port., 2001; nº 6; Vol. 32 :385-8
- 7 - Koenig J.M., Evaluation and treatment of Erythroblastosis In the Neonate. In: Christensen. Solving Hematologic Problems of the Neonate. W.B.Saunders Company. 2000: 185-203.
- 8 - Letsky E.A., Haemolytic disease of the newborn. In: IM Hann, BS Gibson, EA Letsky. Fetal and Neoanatal Haematology. London. Baillière Tendall. 1992:95-121.
- 9 - Palminha J.,Carrilho E., Orientação diagnóstica em Pediatria. Vol. 3, 2003, 1017-1024.
- 10 - Rubo J, et al, High dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by hemolytic disease. The journal of Pediatrics 1992; 121: 93-97
- 11 - Sato K, Hara T, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K. High-Dose Intravenous Gammaglobulin Therapy for neonatal Immune Haemolytic Jaundice due to Bood Group Incompatibility. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 163-166.
- 12 - Valverde M.L., R.G.Agüero, E.González, Epidemiología 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.
- 13 - Voto L S, Sexer H, Ferreiro G, Tavošnanska J, Orti J, Mathet E R, Margulies Máximo, Margulies Miguel. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. J. Perinat. Med. 1995; 23: 443-451.
- 14 - Wagle,S., Deshpand, P., Hemolytic disease of newborn, www.emedicine.com, 2003.