

DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES ENVOLVIDAS NA ERITROBLASTOSE FETAL

Wendy Cristina Penariol

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Beatriz Coutinho

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Renan Fava Marson

Biomédico, Mestre em Bioengenharia – Universidade Camilo Castelo Branco
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Alex Martins Machado

Biomédico, Doutor em Imunologia Básica e Aplicada – Virologia
Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado

Biomédica, Doutora em Clínica Médica – Investigação Biomédica – Virologia
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A Eritroblastose fetal, também conhecida como Doença hemolítica do recém nascido é causada pela incompatibilidade sanguínea do Fator Rh entre o sangue materno e o sangue fetal. A manifestação se inicia durante a gestação, quando a mãe que expressa o fator Rh negativo gera um filho Rh positivo. Para que isso aconteça, o pai da criança precisa necessariamente ter o Fator Rh positivo. Os eritrócitos fetais que carregam o Fator Rh positivos irão desencadear um processo imunológico no qual o organismo materno começará a produzir anticorpos contra os eritrócitos fetais, que atingem a circulação consequências associadas à doença incluem a deficiência mental, surdez, paralisia cerebral e icterícia, causada pelo excesso de bilirrubina no sangue. A tipagem do fator RhD fetal é de fundamental importância, pois identifica os fetos que estão sujeitos a desenvolver esta anemia hemolítica e também identifica do feto, destruindo as suas hemácias, processo chamado de hemólise. A Eritroblastose fetal pode causar a morte do feto durante a gestação ou depois do nascimento. Outras as gestantes, classificando-as como gestantes de risco. Para este grupo de fetos e gestantes de risco, os cuidados pré-natais são essenciais, visando à redução da mortalidade e morbidade desencadeada pela Doença Hemolítica Perinatal.

PALAVRAS-CHAVE: Eritroblastose fetal; Fator Rh; Doença hemolítica perinatal; DHPN.

INTRODUÇÃO

A Doença hemolítica do recém-nascido é causada pela transferência transplacentária de anticorpos maternos contra os eritrócitos fetais. Historicamente,

a forma mais comum da doença hemolítica é atribuída aos anticorpos D anti-Rhesus (anti-Rh), devido à principalmente à imunogenicidade do antígeno RhD (BRINC, LÁZARO, 2009).

Em relação ao fator Rh, foi primeiramente identificado no macaco Rhesus, quando o sangue de macacos Rhesus era injetado em coelhos, desencadeava a formação de anticorpos anti-Rh, com conseqüente aglutinação do sangue destes. Posteriormente descobriu-se que o sangue de humanos também apresentava a presença destes antígenos, localizados na superfície das hemácias (AMIN *et al.*, 1995). Os indivíduos com a presença do antígeno foram denominados de Rh+; enquanto os demais, que não apresentavam antígenos na superfície de suas hemácias foram chamados de Rh-. O fator Rh é um caráter mendeliano dominante. Sendo assim, indivíduos Rh+ apresentam genótipo RR (homozigoto) ou Rr (heterozigoto dominante); e indivíduos Rh- apresentam genótipo rr (recessivo) (SCHMIDT, 2010; AMIN *et al.*, 1995).

Após a descrição do mecanismo imunológico que desencadeia a doença, foi introduzida a profilaxia com a administração da imunoglobulina anti-D em mulheres Rh negativas, reduzindo drasticamente o número de manifestações clínicas severas da doença (KUMPEL, 2006; BRINC, LÁZARO, 2009).

No entanto, casos graves da doença não desapareceram completamente, principalmente devido a uma falha da profilaxia aliada a um pré-natal inadequado durante a primeira gestação de uma mãe RhD negativo. A primeira gestação, resulta em uma imunização primária materna, entretanto, na segunda gestação de uma criança RhD positivo, a resposta imune secundária materna torna-se extremamente forte, desencadeando a anemia fetal grave (KUMPEL, 2006; BRINC, LÁZARO, 2009).

1 METODOLOGIA

Por se tratar de uma revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa sobre o tema em diferentes bibliotecas e bases de dados eletrônicas: *Pubmed*, *SciELO* e *Lilacs*, visando selecionar elementos para descrever a patogênese da doença e as manifestações clínicas neonatais. Os artigos e estudos foram incluídos utilizando as

palavras-chave: “Doença hemolítica do recém-nascido”, “Eritroblastose fetal” e “fator Rh negativo”, incluindo-se pesquisas em inglês e português.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A Eritroblastose fetal ou a Doença Hemolítica Perinatal (DHPN), compõe o extenso grupo de anemias hemolíticas humanas e ocorre quando os anticorpos maternos atravessam a barreira placentária e ligam-se aos antígenos presentes nas células sanguíneas do feto, causando a hemólise prematura dessas células, desencadeando a anemia fetal. Esta hemólise é desencadeada por anticorpos do isotipo IgG maternos e se apresenta de forma mais complexa que as demais anemias hemolíticas, porque envolve a produção de anticorpos em um indivíduo e destruição celular em outro (MACHADO, BARINI, 2006; AZEVEDO, 2008). Antigamente era conhecida como eritroblastose fetal devido à hiperplasia medular de série eritróide, marcada pela presença de inúmeros eritroblastos no sangue circulante do recém-nascido (AZEVEDO, 2008).

A incidência desta anemia hemolítica é variável, sendo que nos Estados Unidos, a taxa de acometimento pela doença é de 35 para cada 10.000 nascidos vivos, sendo que destes, cerca de 20% apresentam as manifestações severas da doença (CDC, 1993; MOISE, 2013).

O primeiro registro da DHPN data de 1609, quando uma mulher francesa deu à luz um gemelar hidrópico natimorto e outro gemelar com icterícia grave. Entretanto, somente em 1932, Diamond *et al.*, demonstraram que os casos de anemia congênita, icterícia grave e a hidropsia fetal eram desencadeadas pela mesma doença, na qual a hemólise das células sanguíneas fetais provocava um estímulo na eritropoiese, aumentando assim a quantidade de eritroblastos na corrente sanguínea fetal, processo chamado de eritroblastose. Devido a esta característica principal desencadeada pela doença, ela ficou conhecida mundialmente como eritroblastose fetal. Apesar da divulgação de sua gravidade, somente em 1939 a hemólise foi associada ao sistema de grupo sanguíneo Rh.

A classificação do sistema sanguíneo ABO foi descoberta por Karl Landsteiner no começo do século XX e ainda hoje é considerado o mais importante sistema de grupos sanguíneos na medicina clínica transfusional. Os epítomos do

sistema ABO são resíduos terminais encontrados nos hidratos de carbono presentes na superfície das células sanguíneas e em diversas secreções que são biossintetizadas pelas glicosiltransferases. O locus específico que codificada e determina a expressão do fenótipo do sistema ABO em cada indivíduo, está localizado na região do braço longo do cromossomo 9 (OLSSON *et al.*, 2001; BENNETT *et al.*, 1995).

Os antígenos da classificação ABO não estão restritos apenas à membrana dos eritrócitos, podendo ser encontrados também em uma grande variedade de células como linfócitos, plaquetas, endotélio de capilares, vênulas e artérias, na medula óssea, mucosa gástrica, além de secreções e outros fluídos como saliva, urina e leite (SCHENBEL-BRUNNER, 2000).

A determinação do fenótipo ABO pode ser feita pela detecção sorológica com o uso de reagentes imuno-hematológicos, que irão identificar os açúcares específicos dos glóbulos vermelhos, pela presença ou ausência das substâncias –A e –B, pelas técnicas de adsorção e eluição (LEE, REID, 2000).

O antígeno que mais frequentemente induz a imunização materna é o antígeno D (Rh1), que é altamente imunogênico, devido a uma deleção genética que expressa este fator na superfície das hemácias, entretanto, na teoria, qualquer outro antígeno presente na superfície das células fetais e ausentes na membrana dos eritrócitos maternos pode estimular a produção de anticorpos (AZEVEDO, 2008). As mulheres com a expressão do fator RhD negativas, durante a primeira gestação, ao gerarem filhos RhD positivos devido à herança paterna, podem ser sensibilizadas no momento do parto, produzindo anticorpos anti-D, que, na próxima gestação poderão cruzar a barreira placentária, hemolisando os eritrócitos fetais, causando a anemia hemolítica perinatal (BAIOCHI *et al.*, 2007, LAMBIN *et al.*, 2002).

O antígeno RhD contribui cerca de 60% dos casos de DHPN em fetos assintomáticos e 90% dos casos de anemia fetal grave (BAIOCHI *et al.*, 2007, LAMBIN *et al.*, 2002). Os anticorpos anti-D pertencem à classe IgG, sendo capazes de atravessar a barreira placentária e destruir hemácias RhD-positivo fetais. Essa passagem de anticorpos é um processo ativo que envolve um fragmento da fração cristalizável (Fc) do anticorpo anti-D e o receptor da porção Fc na placenta (BAIOCHI *et al.*, 2007, LAMBIN *et al.*, 2002).

Após a ligação dos anticorpos maternos às hemácias fetais, essas são removidas e destruídas pelos macrófagos, estimulando assim a eritropoiese, com consequente liberação de eritrócitos mais jovens para a circulação. Quando a hematopoiese medular fetal não é suficiente para compensar o grau de destruição eritrocitária, ocorrem a eritropoiese extramedular no fígado e baço gerando a hepatoesplenomegalia, hipertensão portal e lesão nesses órgãos. Após a instalação do quadro de anemia grave, começa a ocorrer hipoproteinemia, devido à redução da produção de proteínas plasmáticas pelo fígado, com consequente edema, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite e insuficiência cardíaca, quadro denominado hidropisia fetal (MOLLISON *et al.*, 1997). Em casos mais graves, a hidropisia pode se desenvolver a partir da vigésima semana de gestação (MELANIE *et al.*, 2005). Entretanto, este quadro é raro em fetos com a dosagem de hemoglobina superior a 5g/dL (MARI *et al.*, 2000).

Além da anemia gerada pela destruição das hemácias neonatais, podemos observar um acúmulo de bilirrubina, que é um produto gerado a partir da degradação da hemoglobina. No período fetal, a bilirrubina é transportada através da placenta, conjugada no fígado materno e posteriormente eliminada pela mãe. Entretanto, após o nascimento, o fígado do recém-nascido não está apto a desenvolver esta função de conjugar e eliminar adequadamente a bilirrubina. Devido à destruição das hemácias, os níveis de bilirrubina indireta (não conjugada) aumentam e chegam a níveis tóxicos para o sistema nervoso central do neonato, atravessando a barreira hemato-encefálica e depositando-se nos núcleos cerebrais, levando a uma encefalopatia irreversível, denominada Kernicterus, que se caracterizam por perda auditiva, alterações motoras, alterações visuais, distonia e déficits motores (SHAPIRO, 2010).

Devido à gravidade das manifestações clínicas, o diagnóstico precoce desta incompatibilidade é fundamental. Durante o pré-natal, já na primeira consulta a presença de anticorpos anti-D na circulação materna pode ser verificada e repetida pelo menos uma vez antes do parto, de preferência no final do segundo trimestre de gestação. Se a gestante se mantiver negativa para o anticorpo anti-D, é recomendável que ela receba uma dose da imunoglobulina humana anti-D na vigésima oitava semana de gestação e outra dose até 72 horas após o parto (LEVINE *et al.* 1941).

Com os avanços tecnológicos voltados à área médica, é possível identificar precocemente esta incompatibilidade, permitindo um acompanhamento periódico da gestante, reduzindo ao máximo os danos fetais. Entretanto, ainda busca-se um método ideal para avaliar o prognóstico fetal nas gestações propensas ao desenvolvimento da DHPN. Pode-se realizar uma ultra-sonografia, buscando evidências do acometimento fetal, como o aumento anormal da circunferência abdominal fetal, devido à hepatoesplenomegalia desencadeada pela hemólise excessiva. Embora esta alteração seja facilmente detectável, ela está presente normalmente em casos mais acentuados de anemia hemolítica fetal (CABRAL *et al.*, 2001).

A avaliação direta do hematócrito e a dosagem de hemoglobina fetal permitem a identificação da anormalidade perinatal, inclusive pode determinar o início imediato do tratamento indicado. Esta avaliação é realizada pela cordocentese que, apesar de sua elevada precisão, pois determina o fenótipo RhD fetal, é um método invasivo, sujeito a diversas complicações, como causar hemorragias materno-fetal devido à punção, agravando assim ainda mais o quadro da sensibilização materna (CABRAL *et al.*, 2001).

Após a identificação do risco do desenvolvimento da eritroblastose fetal, a administração prévia da imunoglobulina anti-D (Ig) é dada a mulheres com o fator Rh D-negativo após a primeira gestação de uma criança fator Rh D positivo (D +), com o intuito de prevenir a hemólise desencadeada pelo sistema imune materno. Desde a introdução da profilaxia com a imunoglobulina anti-D, a mais de 30 anos atrás, houve uma drástica redução de aproximadamente 90% no número de mulheres com anticorpos anti-D, e, conseqüentemente, também diminuiu o número de casos de crianças afetadas pela doença hemolítica do feto e do recém-nascido (MATTILA *et al.*, 1985; AVENT, REID, 2000).

A profilaxia com a imunoglobulina anti-D foi desenvolvida com base em três aspectos importantes sobre a imunogenética humana: i) descoberta das causas que desencadeiam a produção de anticorpos, ii) o papel dos polimorfismos identificados nos receptores da porção Fc das IgG e finalmente, iii) o avanço do mapeamento genético com a identificação dos alelos de HLA (Antígenos de Histocompatibilidade Humano, *Human Leukocyte Antigens* – sigla em inglês) na resposta imune durante a DHPN (MATTILA *et al.*, 1985; AVENT, REID, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a DHPN tenha sua etiologia, história natural, fisiopatologia e profilaxia já bem estabelecidas, ela ainda contribui de maneira acentuada para a elevada morbimortalidade perinatal, fenômeno que ocorre tanto em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. As formas de avaliação da gravidade da DHPN ao feto ainda são realizadas por métodos invasivos, o que aumenta ainda mais o risco de complicações materno-fetais, como hemorragias ou até mesmo, a piora do quadro da sensibilização materna.

A tipagem do fator RhD fetal é de fundamental importância, pois identifica os fetos que estão sujeitos a desenvolver a DHPN e também identifica as gestantes, classificando-as como gestantes de risco. Para este grupo de fetos e gestantes de risco, os cuidados pré-natais são essenciais, visando à redução da mortalidade e morbidade desencadeada pela Doença Hemolítica Perinatal.

REFERÊNCIAS

- AMIN, J. J.; FONSECA, A.; CHAVES, N. H.; JUNQUEIRA, J. C. Rotinas atualizadas em medicina fetal: doença hemolítica perinatal. **J Bras Ginecol.**, v. 105, p.177-82. 1995.
- AVENT, N. D.; REID, M.E. *The Rh blood group system: a review.* **Blood**, v. 95, p. 375–387. 2000.
- AZEVEDO, M. R. A. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e estudo laboratorial.** 4ªed. São Paulo: Livraria Luana, 2008. 480 p.
- BAIOCHI, E.; CAMANO, L.; SASS, N.; COLAS, O. R. Frequência dos grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO e RhD em puérperas e seus recém- nascidos. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 53, n. 01, p. 44-6. 2007.
- BENNETT, E. P.; STEFFENSEN, R.; CLAUSEN, H.; WEGHUIS, D.O.; VAN KESSEL, A. G. *Genomic cloning of the human histo-blood group ABO locus.* **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 206, p. 318-325. 1995.
- CABRAL, A. C. V.; TAVEIRA, M. R.; LOPES, A. P. B. M.; PEREIRA, A. K. P.; LEITE, H. V. Transfusão Intra-uterina na Isoimunização Materna pelo Fator Rh. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 23, n. 5. 2001.

LAMBIN, P; DEBBIA, M; PUIILLANDRE, P; BROSSARD, Y. *IgG1 and IgG3 anti-D in maternal sérum ando n the RBCs of infants suffering from HDN: relationship with the severity of the disease. Transfusion* 2002; 42: 1537-46.

LEE, AH; REID ME. *ABO blood group system: a review of molecular aspects. Immunohematology.* 2000;16(1):01-06.

LEVINE, P; KATZIN, EM; BURNHAM, L. *Isoimmunization in pregnancy its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis. JAMA.* 1941;116(9):825-827.

MACHADO INB. Doença Hemolítica Perinatal: Aspectos Atuais. **Rev. Ciênc. Med.** 2006;15(01):69-74.

MARI, G; DETER, MD; CARPENTER, RL; RAHM, F; ZIMMERMAN, R; MOISE, KJJ. *Noninvasive Diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med.*2000; 342(1):9-1.

MATTILA, PS; SEPPALA, IJT; EKLUND, J; MAKELA, O. *Quantitation of immunoglobulin classes and subclasses in anti-Rh(D) antibodies. Vox Sang,* 48 (1985), pp. 350–356.

MELANIE, S; KENNEDY, MD; KRUGH, D. *Hemolytic Disease of Newborn and Fetus. In: Harmening DM. Modern Blood Banking and Transfusion Practices. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2005, p 383-395.*

MOISE, K. J. Hemolytic disease of the newborn. In: CREASY, R. K., RESNIK, R.; IAMS, J. D. eds. **Maternal-fetal medicine principles and practice.** 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013: 558-68.

MOLLISON, P. L.; ENGELFRIET, C.P.; CONTRERAS, M. *Haemolytic Disease of the fetus and the newborn In: Blood Transfusion in Clinical Medicine. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997. p. 390-423.*

OLSSON, M.L.; IRSHAID, N.M.; HOSSEINI-MAAF, B.; HELBERG, A.; MOULDS, M.K.; SARENEVA, H.; CHESSER, A. *Genomic analysis of clinical samples with serologic ABO blood grouping discrepancies: identification of 15 novel A and B subgroup alleles. Blood* 2001;98(5):1585-1593.

PUBLIC HEALTH SERVICE, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Congenital malformation surveillance. Teratology** 1993;48: 545-709.

SCHENBEL-BRUNNER, H. **Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity.** 2th ed. Springer Wien New York, 2000.

SCHMIDT, LC. Atualizações na profilaxia da isoimunização Rh; FEMINA, 2010, 38(7).

SHAPIRO, S. M. *Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. Semin. Fetal neonatal med.* 2010, 15, 157-16.

YAMAMOTO, F.; CLAUSEN, H.; WHITE, T.; MARKEN, J.; HAKOMORI, S. *Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. Nature.* 1990;345:229-233.

YOSHIDA, A.; YAMAGUCHI, Y.D.; DAVE, V. *Immunologic homology of human blood group glycosyltransferases and genetic background of blood group (ABO) determination. Blood.* 1979; 59:344-350.

ZAGO, M. A.; TAVELLA, M. H.; SIMÕES, B. P.; FRANCO, R. F.; GUERREIRO, J. F.; SANTOS, S. B. *Racial heterogeneity of DNA polymorphisms linked to the A and the O alleles of the ABO blood group gene. Ann. Hum. Genet.* 1996; 60:67-72.