

Sơ lược về bệnh lý tan huyết ở bào thai và trẻ sơ sinh

Viết bởi Biên tập viên

Thứ hai, 28 Tháng 9 2020 14:00 - Lần cập nhật cuối Thứ hai, 28 Tháng 9 2020 14:34

Bs Trần Thị Thảo -

Điểm cộng

Bệnh lý tan huyết ở bào thai và trẻ sơ sinh (HDFN: haemolytic disease of the fetus and newborn) là nguyên nhân chính gây sảy thai và tử vong ở trẻ sơ sinh. HDFN lần đầu tiên được ghi nhận vào năm 1609 bởi bà đỡ người Pháp cho cặp song sinh: một trẻ béo phì và chết sớm sau sinh, trẻ còn lại vàng da tiến triển và tử vong vài ngày sau đó. Trong 300 năm tiếp theo, rất nhiều trường hợp tiếp theo được mô tả nhưng trẻ không có cơ hội sống sót.

Cho đến những năm 1950, nguyên nhân của HDFN mới được làm rõ, đó là do hàng rào của trẻ sơ sinh bị tấn công bởi kháng thể từ người mẹ. Sự tấn công này bắt đầu từ khi trẻ còn trong tử cung và do bất tương hợp giữa máu mẹ và máu con.

Đến những năm 1960, những thí nghiệm của Moll và Vernon quốc Anh sẽ dùng liệu pháp kháng thể để loại bỏ những kháng thể gây HDFN từ tuần hoàn người mẹ và phần lớn ngăn chặn HDFN tiến triển. Đến những năm 1970, khám thai định kỳ sàng lọc tất cả phụ nữ chu kỳ có thai để tìm những thai phụ có nguy cơ cao HDFN và điều trị dự phòng những đợt tiếp theo này, kết quả là giảm đáng kể tần suất HDFN, đặc biệt là những trường hợp nặng có thể gây sảy thai hoặc tử vong ở trẻ sơ sinh.



Cách chữa bệnh sinh

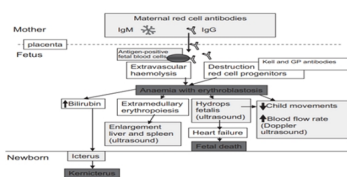
Sơ lược về bệnh lý tan huyết ở bào thai và trẻ sơ sinh

Viết bởi Biên tập viên

Thứ hai, 28 Tháng 9 2020 14:00 - Lần cập nhật cuối Thứ hai, 28 Tháng 9 2020 14:34

Trong suốt quá trình mang thai, mẹ và thai nhi có thể truy cập qua nhau thai và vào tuần hoàn nhau thai. Điều này cần thiết vì thời gian đầu sau sinh trẻ chỉ có hệ thống miễn dịch tiên phát, chính nhờ hệ thống kháng thể của mẹ mà chúng có thể tồn tại cho đến khi hệ thống miễn dịch của chúng trở nên trưởng thành. Trong các kháng thể của mẹ chỉ có IgG là qua được hàng rào nhau thai. Và cũng chính cách này mà mẹ truyền hệ thống miễn dịch cho con. Trẻ sơ sinh (NAIT: neonatal alloimmune thrombocytopenia) hay giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh (NAIN: neonatal alloimmune neutropenia).

Kháng thể IgG hàng rào nhau thai của mẹ sẽ gắn với kháng nguyên trên hồng cầu thai nhi, dẫn đến tan huyết ở bào thai. Thời gian máu bào thai sẽ dần dần tăng tỉ lệ hồng cầu non bù trừ, và mẹ truyền hệ thống miễn dịch này vào không được. Tuy nhiên kháng thể hàng rào nhau thai của mẹ chỉ có thể truyền qua nhau thai là kháng nguyên của hệ Kell, và cũng chỉ có hệ MNSs (như anti-GPMur) dẫn đến phá hủy hồng cầu thai nhi cũng như phá hủy các tế bào dòng hồng cầu, dẫn đến thiếu máu sơ sinh mà không tăng tỉ lệ hồng cầu non. Tình trạng thiếu máu này dẫn đến tăng tỉ lệ hồng cầu ngoài tủy, làm cho gan lách to (phát hiện qua siêu âm), đồng thời tăng cung lượng tim dẫn đến tim to, thậm chí phù thai, suy tim và vong thai nhi. Hồng cầu thai nhi tan huyết làm tăng bilirubin. Vì bilirubin có thể xuyên qua hàng rào nhau thai nên bilirubin này sẽ đi qua tuần hoàn mẹ trong suốt quá trình mang thai. Sau khi sinh, quá trình tán huyết vẫn tiếp tục, trong khi đó gan của trẻ sơ sinh vẫn chưa trưởng thành để xử lý các bilirubin này. Kết quả là tăng bilirubin máu nghiêm trọng, và nếu tình trạng này không được điều trị sẽ dẫn đến tổn thương thần kinh trung ương không hồi phục gọi là “kernicterus”. Tình trạng này đặc trưng bởi sự lắng đọng bilirubin trong hệ thần kinh và nhân não, và có liên quan đến các biến chứng lâu dài như bại não, các vấn đề về thính giác và khiếm khuyết về tâm thần vận động.



Hình 1: Cơ chế bệnh tan huyết ở bào thai và trẻ sơ sinh

Biểu đồ lâm sàng của các thể kháng thể đặc hiệu với hồng cầu khác nhau

Mục đích nghiên cứu của HDFN là thu thập máu từ dây rốn, bao gồm IgG, để đo các hiệu quả của kháng thể chống lại máu, mục đích biểu hiện hiệu quả của kháng nguyên trên hồng cầu thai nhi và các mô khác.

Nguyên nhân chính của HDFN là do bất tương hợp nhóm máu Rh giữa mẹ và thai. Hầu hết các trường hợp, bệnh lý tan huyết do kháng nguyên D, mặc dù mức độ kháng nguyên Rh khác nhau, C, E, cũng có thể gây nên bệnh như vậy.

Anti-D liên quan với nguy cơ tử vong cao nhất ở thai nhi. Nguy cơ phát triển HDFN nặng nhất hiện nay nhờ kháng thể chống lại các mô khác ngoài tử cung anti-K. Nghiên cứu thực hiện trên 298000 sản phẩm phát triển HDFN không do kháng thể D ở Netherlands cho thấy HDFN nặng gặp ở 26% sản phẩm có kháng thể K, 10% sản phẩm có kháng thể c, 2% sản phẩm có kháng thể E và 5% sản phẩm có kháng thể chống lại các kháng nguyên Rh khác. Liều pháp ánh sáng cần thiết ở 42% có anti-K, 33% có anti-c, 19% có anti-E và 20% với những kháng thể chống lại kháng nguyên hồng cầu khác của hệ Rh [3].

Bệnh lý tan huyết ở trẻ sơ sinh trong hệ ABO (ABO HDFN) thường gặp nhất hiện nay trước khi sinh thu nhận nhóm máu mẹ con. Không giống như bệnh lý của hệ rhesus, bệnh này thường gặp ở trẻ sơ sinh nhiếu hơn bào thai. ABO HDFN hiện nay gặp ở những trẻ nhóm máu A hoặc B được sinh ra từ mẹ nhóm máu O với kháng thể miễn dịch anti-A hoặc anti-B. ABO HDFN do kháng thể IgG của mẹ gặp với hàng rào nhau thai. Những kháng nguyên A và B hiện diện trên các tế bào của tất cả các mô và dịch cơ thể trung hòa các kháng thể của mẹ, tạo đó báo hiệu tế bào hồng cầu bào thai. Những trẻ sinh ra từ bào hồng cầu có kháng thể sẽ bị tiêu diệt bởi điều kiện bào thai, hiện tượng là tăng bilirubin máu.

Trong y văn, ABO HDFN có tần suất mắc bệnh thấp với mức độ tan huyết nhẹ. Thiếu máu hiện nay gặp, với dấu lâm sàng chính là vàng da. Tuy nhiên tan huyết nặng và thiếu máu cần phải được thay máu cũng đã được báo cáo. Phát hiện và điều trị sớm tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh là vấn đề quan trọng để ngăn chặn bệnh lý não do bilirubin.

Các nghiên cứu cho thấy bất tương hợp hệ ABO giữa mẹ và con chiếm 1/5 số thai phụ da trắng. Tần suất ABO HDFN ở Vương quốc Anh khoảng 2% tất cả trẻ sơ sinh, những bệnh lý tan huyết nặng chiếm khoảng 0.03% số lượng trẻ. Tần suất ABO HDFN nặng ở da đen cao hơn những da trắng, do tần suất và hiệu quả kháng thể miễn dịch anti-A và anti-B ở những da đen cao hơn [1].

Xét nghiệm sàng lọc kháng thể trong khám tiền sản không được khuyến cáo thực hiện thường quy. Nhưng xét nghiệm chẩn đoán thủng ối được thực hiện ở trẻ sơ sinh phát triển vàng da trong ngày sinh đầu tiên.

Xét nghiệm không xâm lấn theo dõi bệnh

Nhưng yêu cầu chính hiện tại để xác định nguy cơ HDFN là sự dòng DNA bào thai từ do (cell-free fetal DNA) trong huyết tương máu mẹ (kiểu gen RhD bào thai) và theo dõi những bào thai có kháng nguyên dòng bào thai siêu âm Doppler để phát hiện những trường hợp thiếu máu nặng cần điều trị.

Vì DNA bào thai từ do hiện diện với tỷ lệ rất nhỏ so với DNA từ do toàn bộ trong huyết tương của mẹ và với nồng độ rất thấp nên cần PCR để nhận diện.

Xét nghiệm chuẩn để đánh giá để những của thiếu máu bào thai là để nhận diện nồng độ bilirubin trong dịch ối đưa vào chọc dò ổ ối, tuy nhiên đây là thủ thuật xâm lấn với biến chứng bao gồm sảy thai tự nhiên và rò rỉ dịch ối, hiện nay thủ thuật này còn tăng nguy cơ xuất huyết máu thai vào máu mẹ và có thể kích hoạt đáp ứng kháng thể. Xét nghiệm không xâm lấn thay thế hiện tại là siêu âm Doppler qua dòng mạch não giữa với độ nhạy 100% (95% CI, 86-100), tỷ lệ dòng tính giá là 12%, vì vậy nó được sử dụng chủ yếu để phát hiện những trường hợp thiếu máu bào thai ở những sản phụ có nguy cơ cao [1].

Đề phòng HDFN ở sản phụ Rh(D) âm

HDFN gây thiếu máu bào thai với tăng nguy cơ sảy thai, tăng bilirubin máu nặng ở trẻ sơ sinh, và kernicterus. Trước năm 1945, khoảng 50% bào thai bị bệnh lý tán huyết từ vong do kernicterus hoặc phù thai, và hầu hết những trường hợp nặng gặp mẹ Rh(D) âm và thai Rh(D) dương với Rh(D) dương miễn dịch xảy ra trong suốt quá trình mang thai trước đó. Đến năm 1968, IgG anti-Rh(D) được dùng để đề phòng thủng ối quy sau sinh. Tuy nhiên đến năm 1977, các nghiên cứu ghi nhận mức độ đã đề phòng đầy đủ sau sinh, nhưng khoảng 10% mẹ Rh(D) âm với tiền sản phát triển kháng thể anti-Rh(D) có lẽ do mất lượng máu nhỏ từ bào thai vào tuỷ hoàn máu mẹ trong suốt thai kỳ. Vì vậy các hướng dẫn khuyến cáo sử dụng IgG anti-Rh(D) cho những sản phụ Rh(D) âm không nhạy cảm trong những trường hợp tiếp sau: (1) tuần thai 28 của thai kỳ trong mẹ mang thai, (2) ngay sau khi sinh với mẹ trẻ sơ sinh Rh(D) dương, (3) trong

những tình huống mà phụ nữ có khả năng phụ thuộc vào kháng nguyên Rh(D) (như phá thai, sảy thai...). Không cần thiết sử dụng IgG anti-Rh(D) khi người mẹ cũng là Rh(D) âm, hoặc xác định được trạng thái Rh(D) của thai nhi bằng xét nghiệm DNA từ do bào thai sinh sống dùng huyết tương của mẹ.

Điều trị

Điều trị trẻ bào thai bao gồm truyền máu qua tử cung (đưa vào siêu âm Doppler) trong những trường hợp thiếu máu bào thai nặng nếu có thể để giảm thiểu dịch sau đó 25% số trẻ. Điều trị immunoglobulin tĩnh mạch (IVIg) có hoặc không có thay huyết tương nếu cần có bằng chứng rõ ràng.

Điều trị sau sinh bao gồm liệu pháp ánh sáng, truyền thay máu, immunoglobulin tĩnh mạch (IVIg) và erythropoietin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akanmu A. S., Oyedele O. A et al (2015), "Estimating the risk of ABO haemolytic disease of the newborn in Lagos", Journal of Blood Transfusion, ID: 560738.
2. Borros Arneith (2020), "Neonatal Immune Incompatibilities between Newborn and Mother", J Clin Med, 9(5):1470.
3. Haas M. de, Thurik F. F. et al (2015), "Haemolytic disease of the fetus and newborn", Vox Sanguinis, 109:99-113.
4. Kulinska R. (2014), "Haemolytic disease of the fetus and newborn/HDFN/timing in pregnant women and prophylaxis", Akush Ginekol (Sofia), 53(2):58-63.
5. Sebastian Illanes and Peter Soothill (2010), "Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease", Prenat Diagn, 30(7):668-73.
6. Valeria Pegoraro, Ducciocompet Urbinati et al (2020), "Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children", Plos One., 15(7):e0235807.