Vi□t b□i Biên t□p viên
Th□ hai, 28 Tháng 9 2020 14:00 - L□n c□p nh□t cu□i Th□ hai, 28 Tháng 9 2020 14:34

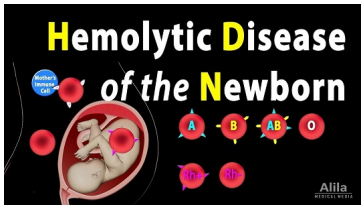
Bs Tr□n Th□ Th□o -□

Đ□i c□□ng

B□nh lý tan huy□t □ bào thai và tr□ s□ sinh (HDFN: haemolytic disease of the fetus and newborn) là nguyên nhân chính gây s□y thai và t□ vong □ tr□ s□ sinh. HDFN l□n đ□u tiên đ□□c nghĩ đ□n vào năm 1609 b□i bà đ□ đ□ ng□□i Pháp cho c□p song sinh: m□t tr□ b□ phù và ch□t s□m sau sinh, tr□ còn l□i vàng da ti□n tri□n và t□ vong vài ngày sau đó. Trong 300 năm ti□p theo, r□t nhi□u tr□□ng h□p t□□ng t□ đ□□c mô t□ □ nh□ng tr□ không có c□ h□i s□ng sót.

Cho đ□n nh□ng năm 1950, nguyên nhân c□a HDFN m□i đ□□c làm rõ, đó là do h□ng c□u c□a tr□ s□ sinh b□ t□n công b□i kháng th□ t□ ng□□i m□. S□ t□n công này b□t đ□u t□ khi tr□ còn □ trong t□ cung và do b□t t□□ng h□p gi□a máu m□ và máu con.

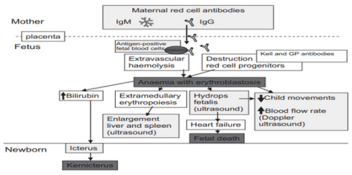
Đ□n nh□ng năm 1960, nh□ng th□ nghi□m □ M□ và V□□ng qu□c Anh s□ d□ng li□u pháp kháng th□ đ□ lo□i b□ nh□ng kháng th□ gây HDFN t□ tu□n hoàn ng□□i m□ và ph□n l□n ngăn c□n HDFN ti□n tri□n. Đ□n nh□ng năm 1970, khám thai đ□nh k□ sàng l□c t□t c□ ph□ n□ chu□n b□ có thai đ□ tìm nh□ng thai ph□ có nguy c□ cao HDFN và đi□u tr□ d□ phòng nh□ng đ□i t□□ng này, k□t qu□ là gi□m đáng k□ t□n su□t HDFN, đ□c bi□t là nh□ng tr□□ng h□p n□ng có th□ gây s□y thai ho□c t□ vong □ tr□ s□ sinh.



C□ ch□ b□nh sinh

Trong su□t quá trình mang thai, m□t s□ kháng th□ t□ ng□□i m□ có th□ truy□n qua nhau thai và vào tu□n hoàn thai nhi. Đi□u này c□n thi□t vì th□i gian đ□u sau sinh tr□ ch□ có h□ th□ng mi□n d□ch tiên phát, chính nh□ nh□ng kháng th□ c□a ng□□i m□ mà chúng có th□ t□n t□i cho đ□n khi h□ th□ng mi□n d□ch c□a chúng tr□□ng thành. Trong các kháng th□ c□a m□ ch□ có IgG là qua đ□□c hàng rào nhau thai. Và cũng chính cách này mà m□t s□ kháng th□ c□a m□ t□n công h□ng c□u thai nhi, d□n đ□n phá h□y h□ng c□u t□i lách c□a thai nhi và gây nên b□nh c□nh HDFN. M□t s□ b□nh c□nh khác cũng t□□ng t□ c□ ch□ này nh□ gi□m ti□u c□u d□ mi□n d□ch □ tr□ s□ sinh (NAIT: neonatal alloimmune thrombocytopenia) hay gi□m b□ch c□u trung tính d□ mi□n d□ch □ tr□ s□ sinh (NAIN: neonatal alloimmune neutropenia).

Kháng th□ IgG h□ng c□u c□a m□ s□ g□n v□i kháng nguyên t□□ng □ng trên h□ng c□u thai nhi, d□n đ□n tan huy□t ngoài m□ch. Thi□u máu bào thai s□ d□n đ□n tăng t□o h□ng c□u non bù tr□, và m□t s□ tr□□ng h□p h□ng c□u này v□n không đ□. T□ kháng th□ h□ng c□u tr□c ti□p ch□ng l□i kháng nguyên c□a h□ Kell, và cũng ch□ng l□i h□ MNSs (nh□ anti-GPMur) d□n đ□n phá h□y h□ng c□u thai nhi cũng nh□ phá h□y các t□ bào đ□u dòng h□ng c□u, d□n đ□n thi□u máu s□m mà không tăng t□o h□ng c□u non. Tình tr□ng thi□u máu này d□n đ□n tăng t□o h□ng c□u ngoài t□y, làm cho gan lách l□n (phát hi□n qua siêu âm), đ□ng th□i tăng cung l□□ng tim d□n đ□n tim l□n th□m chí phù thai, suy tim và t□ vong thai nhi. H□ng c□u thai nhi tan huy□t làm tăng bilirubin. Vì bilirubin có th□ xuyên qua đ□□c nhau thai nên bilirubin này s□ đ□□c th□i qua tu□n hoàn m□ trong su□t quá trình mang thai. Sau khi sinh, quá trình tán huy□t v□n ti□p t□c, trong khi đó gan c□a tr□ s□ sinh v□n ch□a tr□□ng thành đ□ đ□ liên h□p h□t các bilirubin này. K□t qu□ là tăng bilirubin máu nghiêm tr□ng, và n□u tình tr□ng này không đ□□c di□u tr□ s□ d□n đ□n t□n th□□ng th□n kinh trung □□ng không h□i ph□c g□i là “kernicterus”. Tình tr□ng này đ□c tr□ng b□i s□ l□ng đ□ng bilirubin trong h□ch n□n và nhân não, và có liên quan đ□n các b□nh lâu dài nh□ b□i não, các v□n đ□ v□ thính giác và khi□m khuy□t v□ tâm th□n v□n đ□ng.



Hình 1: C□ ch□ b□nh tan huy□t □ bào thai và tr□ s□ sinh

Bi□u hi□n lâm sàng c□a các t□ kháng th□ đ□c hi□u v□i h□ng c□u khác nhau

M□c đ□ n□ng c□a HDFN ph□ thu□c m□t vài y□u t□, bao g□m l□p IgG, đ□ đ□c hi□u c□a t□ kháng th□ h□ng c□u, m□c đ□ bi□u hi□n c□a kháng nguyên trên h□ng c□u thai nhi và các mô khác.

Nguyên nhân chính c□a HDFN là do b□t t□□ng h□p nhóm máu Rh gi□a m□ và thai. H□u h□t các tr□□ng h□p, b□nh lý tan huy□t b□ kh□i phát b□i kháng nguyên D, m□c dù m□t s□ kháng nguyên Rh khác nh□ c, C, e, E cũng có th□ gây nên b□nh c□nh này.

Anti-D liên quan v□i nguy c□ t□ vong cao nh□t □ thai nhi. Nguy c□ phát tri□n HDFN n□ng th□p h□n □ nh□ng t□ kháng th□ h□ng c□u m□ khác ngo□i tr□ anti-K. Nghiên c□u th□c hi□n trên 298000 s□n ph□ phát tri□n HDFN không do kháng th□ D □ Netherlands cho th□y HDFN n□ng g□p □ 26% s□n ph□ có kháng th□ K, 10% s□n ph□ có kháng th□ c, 2% s□n ph□ có kháng th□ E và 5% s□n ph□ có kháng th□ ch□ng l□i các kháng nguyên Rh khác. Li□u pháp ánh sáng c□n thi□t □ 42% có anti-K, 33% có anti-c, 19% có anti-E và 20% v□i nh□ng kháng th□ ch□ng l□i kháng nguyên h□ng c□u khác c□a h□ Rh [3].

B□nh lý tan huy□t □ tr□ s□ sinh trong h□ ABO (ABO HDFN) th□□ng g□p □ nh□ng tr□□ng h□p b□t thu□n h□p nhóm máu m□ con. Không gi□ng nh□ b□nh lý c□a h□ rhesus, b□nh này th□□ng g□p □ tr□ s□ sinh nhi□u h□n bào thai. ABO HDFN h□u nh□ gi□i h□n □ nh□ng tr□ nhóm máu A ho□c B đ□□c sinh ra t□ m□ nhóm máu O v□i kháng th□ mi□n d□ch anti-A ho□c anti-B. ABO HDFN do kháng th□ IgG c□a m□ g□n v□i hàng rào nhau thai. Nh□ng kháng nguyên A và B hi□n di□n trên các t□ bào c□a t□t c□ các mô và d□ch c□ th□ trung hòa các kháng th□ c□a m□, t□ đó b□o v□ t□ bào h□ng c□u bào thai. Nh□ng tr□□ng h□p t□ bào h□ng c□u g□n kháng th□ s□ b□ tiêu di□t b□i đ□i th□c bào □ lách bào thai, h□u qu□ là tăng bilirubin máu.

Trong y văn, ABO HDFN có t□n su□t m□c b□nh th□p v□i m□c đ□ tan huy□t nh□. Thi□u máu hi□m g□p, v□n đ□ lâm sàng chính là vàng da. Tuy nhiên tan huy□t n□ng và thi□u máu c□n ph□i truy□n thay máu cũng đã đ□□c báo cáo. Phát hi□n và đi□u tr□ s□m tăng bilirubin máu □ tr□ s□ sinh là v□n đ□ quan tr□ng đ□ ngăn ch□n b□nh lý não do bilirubin.

Các nghiên c□u cho th□y b□t thu□n h□p h□ ABO gi□a m□ và con chi□m 1/5 s□ thai ph□ da tr□ng. T□n su□t ABO HDFN □ V□□ng qu□c Anh kho□ng 2% t□t c□ tr□ s□ sinh, nh□ng b□nh lý tan huy□t n□ng ch□ chi□m kho□ng 0.03% s□ l□□ng tr□. T□n su□t ABO HDFN □ ng□□i da đen cao h□n ng□□i da tr□ng, do t□n su□t và hi□u giá kháng th□ mi□n d□ch anti-A và anti-B □ ng□□i da đen cao h□n [1].

Xét nghi□m sàng l□c kháng th□ trong khám ti□n s□n không đ□□c khuy□n cáo th□c hi□n th□□ng quy. Nh□ng xét nghi□m ch□n đoán th□□ng đ□□c th□c hi□n □ tr□ s□ sinh phát tri□n vàng da trong ngày sinh đ□u tiên.

Xét nghi□m không xâm l□n theo dõi b□nh

Nh□ng y□u t□ chính hi□n t□i đ□ xác đ□nh nguy c□ HDFN là s□ d□ng DNA bào thai t□ do (cell-free fetal DNA) trong huy□t t□□ng máu m□ (ki□u gen RhD bào thai) và theo dõi nh□ng bào thai có kháng nguyên d□□ng b□ng siêu âm Doppler đ□ phát hi□n nh□ng tr□□ng h□p thi□u máu n□ng c□n di□u tr□.

Vì DNA bào thai t□ do hi□n di□n v□i t□ l□ r□t nh□ so v□i DNA t□ do toàn b□ trong huy□t t□□ng c□a m□ và v□i n□ng đ□ r□t th□p nên c□n PCR đ□nh l□□ng.

Xét nghi□m chu□n đ□ đánh giá đ□ n□ng c□a thi□u máu bào thai là đ□nh l□□ng n□ng đ□ bilirubin trong d□ch □i d□a vào ch□c dò n□□c □i, tuy nhiên đây là th□ thu□t xâm l□n v□i bi□n ch□ng bao g□m s□y thai t□ nhiên và r□ r□ d□ch □i, h□n n□a th□ thu□t này còn tăng nguy c□ xu□t huy□t máu thai vào máu m□ và có th□ kích ho□t đáp □ng kháng th□. Xét nghi□m không xâm l□n thay th□ hi□n t□i là siêu âm Doppler qua đ□ng m□ch não gi□a v□i đ□ nh□y 100% (95% CI, 86-100), t□ l□ d□□ng tính gi□ là 12%, vì v□y nó đ□□c s□ d□ng ch□ y□u đ□ phát hi□n nh□ng tr□□ng h□p thi□u máu bào thai □ nh□ng s□n ph□ có nguy c□ cao [1].

D□ phòng HDFN □ s□n ph□ Rh(D) âm

HDFN gây thi□u máu bào thai v□i tăng nguy c□ s□y thai, tăng bilirubin máu n□ng □ tr□ s□ sinh, và kernicterus. Tr□□c năm 1945, kho□ng 50% bào thai b□ b□nh lý tán huy□t t□ vong do kernicterus ho□c phù thai, và h□u h□t nh□ng tr□□ng h□p n□ng g□p □ m□ Rh(D) âm và thai Rh(D) d□□ng v□i Rh(D) d□ mi□n d□ch x□y ra trong su□t quá trình mang thai tr□□c đó. Đ□n năm 1968, IgG anti-Rh(D) đ□□c dùng đ□ d□ phòng th□□ng quy sau sinh. Tuy nhiên đ□n năm 1977, các nghiên c□u ghi nh□n m□c dù đã d□ phòng đ□y đ□ sau sinh, nh□ng kho□ng 10% m□ Rh(D) âm v□n ti□p t□c phát tri□n kháng th□ anti-Rh(D) có l□ do m□t l□□ng máu nh□ t□ bào thai vào tu□n hoàn máu m□ trong su□t thai k□. Vì v□y các h□□ng d□n khuy□n cáo s□ d□ng IgG anti-Rh(D) cho nh□ng s□n ph□ Rh(D) âm không nh□y c□m trong nh□ng tr□□ng h□p sau: (1) tu□n th□ 28 c□a thai k□ trong m□i l□n mang thai, (2) ngay sau khi sinh v□i m□i tr□ s□ sinh Rh(D) d□□ng, (3) trong

nh□ng tình hu□ng mà ph□ n□ có kh□ năng ph□i nhi□m v□i kháng nguyên Rh(D) (nh□ phá thai, s□y thai…). Không c□n thi□t s□ d□ng IgG anti-Rh(D) khi ng□□i b□ cũng là Rh(D) âm, ho□c xác đ□nh đ□□c tr□ng thái Rh(D) c□a thai nhi b□ng xét ngh□m DNA t□ do tr□□c sinh s□ d□ng huy□t t□□ng máu m□.

Đi□u tr□

Đi□u tr□ tr□□c sinh bao g□m truy□n máu qua t□ cung (d□a vào siêu âm Doppler) trong nh□ng tr□□ng h□p thi□u máu bào thai n□ng nh□ng có th□ d□ đ□n d□ mi□n dich sau đó □ 25% s□n ph□. Đi□u tr□ immunoglobulin tĩnh m□ch (IVIg) có ho□c không có thay huy□t t□□ng ch□a có b□ng ch□ng rõ ràng.

Đi□u tr□ sau sinh bao g□m li□u pháp ánh sáng, truy□n thay máu, immunoglobulin tĩnh m□ch (IVIg) và erythropoietin.

TÀI LI□U THAM KH□O

1. Akanmu A. S., Oyedeji 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 Arneth (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 (Sofiia), 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.