

ROZDZIAŁ 41 Hemoglobinopatie – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w ciąży

- Heterogenna grupa chorób cechujących się mutacją pojedynczego genu, obejmująca hemoglobinopatie i talasemie.
- Nosicielami tych chorób jest ponad 270 mln ludzi na świecie.

Struktura hemoglobiny (Hb)

- Hb – składa się z czterech łańcuchów polipeptydowych, z których każdy jest połączony z molekułą hemu. Są one oznaczone literami alfabetu greckiego – alfa, beta, gamma, delta, epsilon i dzeta (odpowiednio: α , β , γ , δ , ϵ i ζ).
- Hb u dorosłych – HbA z łańcuchami $\alpha_2\beta_2$; HbA2 z $\alpha_2\delta_2$; HbF z $\alpha_2\gamma_2$.
- HbF ($\alpha_2\gamma_2$) – pierwotna Hb płodu (hemoglobina płodowa) między 12. a 24. tyg. ciąży.
- Geny, które kodują łańcuchy globinowe α , znajdują się na krótkim ramieniu chromosomu 16, a gen β -globiny – na krótkim ramieniu chromosomu 11.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (SCD)

- Autosomalna choroba recesywna wpływająca na strukturę hemoglobiny.
- Nieprawidłowa Hb (HbS) – spowodowana zamianą pojedynczego nukleotydu adeniny na tyminę w genie β -globiny, co skutkuje zastąpieniem kwasu glutaminowego waliną w pozycji szóstego łańcucha polipeptydowego β -globiny.
- **Nosiciele HbS** – cecha sierpowatokrwinkowości; hemoglobina S połączona z prawidłową hemoglobiną (A); nie powoduje objawów poza potencjalnie zwiększonym ryzykiem zakażeń dróg moczowych i krwimoczem mikroskopowym (krwinkomocz).
- HbSS – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
- HbS w połączeniu z inną nieprawidłowością struktury lub produkcji β -globiny także powoduje niedokrwistość sierpowatokrwinkową – HbSC, HbS/ β talasemia, hemoglobina D, E, O-Arab. Mogą one skutkować zatorami naczyniowymi i niedokrwistością hemolityczną podobną do HbSS.

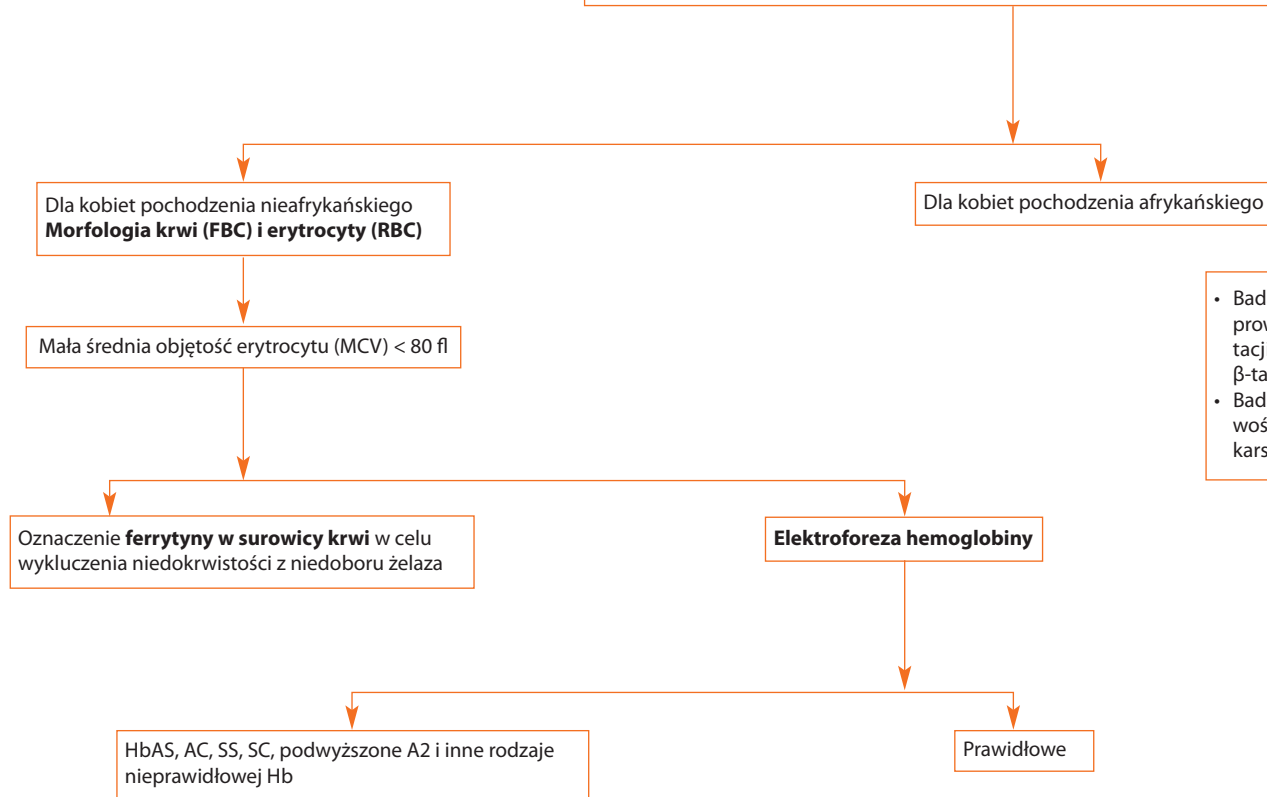
- Pod względem klinicznym choroba przebiega w warunkach obniżonej prężności tlenu, spowodowanej polimeryzacją nieprawidłowej hemoglobiny przy niskim stężeniu tlenu. Skutkuje to zniekształceniem erytrocytów, spośród których część przybiera kształt przypominający sierp. To z kolei prowadzi do zwiększenia lepkości krwi, hemolizy i niedokrwistości, a także dalszego spadku utlenowania krwi.
- Komórki te są bardziej skłonne do rozpadu, co powoduje niedokrwistość hemolityczną. Obecność nieprawidłowych krwinek czerwonych w małych naczyniach krwionośnych może blokować dopływ krwi do głównych narządów, powodując zator naczyniowy. Nawracające epizody zamknięcia naczyń skutkują uszkodzeniem mikrokrążenia oraz zaburzeniem perfuzji i funkcjonowania narządów takich jak śledziona, płuca, nerki, serce czy mózg, co jest przyczyną ostrych, bolesnych dolegliwości.

Talasemie

- Choroby charakteryzujące się zaburzeniami syntezy łańcuchów globiny, prowadzącymi do niedokrwistości mikrocytarnej. Talasemie klasyfikuje się pod względem łańcuchów globiny dotkniętych zaburzeniami jako α -talasemie i β -talasemie.

- Dorosli nie mają funkcjonalnej śledziona – przed okresem dojrzewania dochodzi do autosplenektomii.
- Powoduje to częstsze występowanie i cięższy przebieg zakażeń.
- Ostry zespół niedokrwistości sierpowatokrwinkowej charakteryzuje się zapalnymi zmianami naciekowymi w płucach oraz gorączką, a w efekcie hipoksją i kwasicą. Nacieki w płucach powstają na skutek zatorów naczyniowych spowodowanych obecnością krwinek sierpowatych lub zatorów w szpiku kostnym kości długich zajętych chorobą.
- Do pozostałych powikłań niedokrwistości sierpowatokrwinkowej należą: udar, nadciśnienie płucne, zaburzenia czynności nerek, choroba siatkówki, owrzodzenia kończyn dolnych, kamica żółciowa oraz jałowa martwica kości (która zazwyczaj obejmuje głowę kości udowej i może wymagać wstawienia endoprotezy stawu biodrowego).
- W przeszłości odsetek wczesnych zgonów z powodu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej był wysoki, obecnie jednak większość dzieci urodzonych z SCD w Wielkiej Brytanii osiąga wiek rozrodczy, a średnia długość życia chorych wynosi co najmniej ok. 55 lat.

Badania przesiewowe w kierunku hemoglobinopatii w ciąży (ACOG)



- Badanie rozpuszczalnych receptorów transferyny nie jest metodą wystarczającą do przeprowadzenia badań przesiewowych i nie umożliwia wykrycia ważnych, przenoszonych mutacji genu hemoglobiny mających wpływ na stan zdrowia dziecka (cecha HbC, cecha β -talasemii).
- Badanie to może być jednak przydatne do szybkiej oceny pod kątem sierpowatokrwinowości, jeżeli potwierdzenie jej jest niezbędne dla zapewnienia natychmiastowej opieki lekarskiej.

Alfa-talasemii nie można rozpoznać za pomocą elektroforezy, jest to możliwe tylko na podstawie molekularnych badań genetycznych. Jeżeli MCV jest poniżej normy, rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza zostało wykluczone, a elektroforeza hemoglobiny nie jest zgodna z cechą β -talasemii, to należy posłużyć się badaniami genetycznymi w celu wykrycia delecji genu α -globiny charakterystycznych dla α -talasemii.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (SCD) w ciąży

Informacje ogólne i zapadalność

- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest najczęstszą dziedziczną chorobą genetyczną na świecie.
- Najczęściej chorują na nią osoby pochodzące z Afryki, Karaibów, Bliskiego Wschodu, niektórych rejonów Indii i basenu Morza Śródziemnego oraz Ameryki Południowej i Środkowej.
- Co roku rodzi się ok. 300 000 dzieci z SCD; dwie trzecie z nich przychodzi na świat w Afryce.
- W Wielkiej Brytanii liczbę chorych na SCD ocenia się na 12 000–15 000, a każdego roku rodzi się ponad 300 dzieci będących nosicielami genu tej choroby.
- Rocznie w Wielkiej Brytanii odnotowuje się ok. 100–200 ciąż u kobiet z SCD.

Ryzyka i powikłania

- W czasie ciąży występuje zwiększone ryzyko zgonu okołoporodowego, porodu przedwczesnego (PTD), ograniczenia wzrostania płodu (FGR) oraz przełomów zatorowych wywołanych niedrożnością naczyń.
- Może dochodzić do częstszych poronień samoistnych, hospitalizacji, zgonów położniczych, rozwiązywania ciąży przez cięcie cesarskie, zakażeń, powikłań zakrzepowo-zatorowych, krwotoków przedporodowych, stanu przedrzucawkowego i przypadków nadciśnienia tętniczego u ciężarnych.
- U kobiet z hemoglobiną HbSC rzadziej dochodzi do działań niepożądanych, jednak pacjentki te w okresie ciąży również są obciążone ryzykiem bolesnych przełomów sierpowatokrwinkowych, FGR, hospitalizacji i zakażeń poporodowych. Z tego względu powinny zostać objęte takim samym nadzorem jak kobiety z hemoglobiną HbSS.
- Pomimo niewielkiej liczby danych dotyczących wyników położniczych u kobiet z talasemią HbSB oraz hemoglobiną HbSD, HbSE lub HbSO-Arab pojedyncze wzmianki dowodzą, że kobiety z tymi odmianami hemoglobiny powinny zostać poddane takiej samej opiece i leczeniu jak te z hemoglobiną HbSS.

Opieka przedkoncepcyjna – specjalistyczna klinika zajmująca się leczeniem SCD

- Konsultacja medyczna powinna uwzględniać planowanie ciąży i dobór właściwej metody antykoncepcji.
- Pacjentkę należy poinformować o wzajemnym oddziaływaniu SCD i ciąży oraz sposobach na poprawę wyników położniczych i neonatologicznych.
- Konieczne są optymalizacja metod postępowania i badanie chorej pod kątem uszkodzeń narządowych; powinna ona również otrzymać informacje dotyczące szczepień, leków i sposobów unikania przełomów.
- Trzeba uczulić pacjentkę, aby nie zwlekała ze zgłoszeniem się do lekarza w przypadku nasilenia objawów.
- Wizyty kontrolne powinny odbywać się co najmniej raz w roku w celu wykrycia ewentualnych powikłań wywołanych przewlekłym schorzeniem, jakim jest SCD.

Informacje dla pacjentek

- Pacjentce trzeba uświadomić wpływ odwodnienia, zimna, hipoksji, nadmiernego wysiłku i stresu na częstotliwość występowania przełomu sierpowatokrwinkowego (SCC).
- Nudności i wymioty w ciąży mogą skutkować odwodnieniem i przełomem.
- Należy poinformować pacjentkę o możliwym zaostrzeniu niedokrwistości oraz zwiększonym ryzyku przełomu i ostrego zespołu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ACS), a także wyższym ryzyku zakażeń (zwłaszcza dróg moczowych) w okresie ciąży.
- Pacjentka powinna zostać poinformowana o zwiększonym ryzyku ograniczenia wzrostania u dziecka, stanu zagrożenia płodu, indukcji porodu i cięcia cesarskiego.

Badania genetyczne

Celem badań jest ocena prawdopodobieństwa odziedziczenia przez dziecko niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

- Trzeba ustalić, czy u partnera pacjentki występują hemoglobinopatie.
- Jeżeli u partnera stwierdzono jedną z hemoglobinopatii lub jest on jej nosicielem (para z grupy ryzyka), należy udzielić informacji i porad dotyczących ryzyka posiadania potomstwa dotkniętego chorobą oraz przedstawić dostępne rozwiązania i zagrożenia związane z planowaniem ciąży:
 - * Diagnostyka prenatalna i terminacja ciąży (TOP).
 - * Diagnostyka preimplantacyjna (PGD).
- Jeżeli status Hb partnera jest nieznany i niemożliwy do ustalenia, należy uznać, że dziecko należy do grupy wysokiego ryzyka hemoglobinopatii.

Badania w kierunku powikłań SCD

- **Echo serca pod kątem nadciśnienia płucnego** – u pacjentek z SCD występuje nadciśnienie płucne, które jest przyczyną zwiększonej umieralności. Prędkość przepływu wstecznego przez zastawkę trójdzielną w przypadku jej niedomykalności > 2,5 m/s oznacza wysokie ryzyko nadciśnienia płucnego.
- **Pomiar ciśnienia tętniczego i badanie moczu** – pozwala zidentyfikować kobiety z nadciśnieniem tętniczym lub białkomoczem. Co roku należy wykonywać badania czynności nerek i wątroby dla ewentualnego wykrycia nefropatii w przebiegu SCD lub zaburzeń czynności wątroby.
- **Badanie siatkówki** – u pacjentek z SCD, szczególnie z hemoglobiną HbSC, często występuje retinopatia proliferacyjna, która może prowadzić do utraty wzroku. Badania w tym kierunku należy wykonać przed zajściem w ciążę.
- **Badania pod kątem przeładowania żelazem** – u kobiet, którym w przeszłości wielokrotnie przetaczano krew lub które mają wysokie stężenie ferrytyny, rezonans magnetyczny serca może pomóc w wykryciu przeładowania żelazem. W razie stwierdzenia nadmiernej zawartości żelaza przed zajściem w ciążę zaleca się jego chelatowanie.
- **Badanie w celu oznaczenia przeciwciał przeciwko antygenom krwinek czerwonych.**

Opieka przedkoncepcyjna cd.

Profilaktyka antybiotykowa i szczepienia

Profilaktyka z zastosowaniem penicyliny

- U pacjentek z SCD dochodzi do aspleniei funkcjonalnej (*hiposplenia*), co powoduje, że są one narażone na zwiększone ryzyko zakażeń, w szczególności bakteriami otoczkowymi, takimi jak *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumonia* i *Haemophilus influenzae*.
- Profilaktyczne zastosowanie penicyliny przynosi korzyści u dzieci z SCD, lecz nie wykazano, aby było skuteczne w przypadku starszych pacjentów lub kobiet w ciąży.
- W ramach profilaktyki penicylinę należy podawać codziennie wszystkim pacjentom z SCD. W razie uczulenia na penicylinę stosuje się erytromycynę.

Szczepienia – pacjentkom należy zaproponować szczepienie:

- przeciw *Haemophilus influenza* typu B i skoniugowaną szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C w jednej dawce, jeżeli kobieta nie otrzymała jej w ramach szczepienia pierwotnego;
- przeciwko pneumokokom co 5 lat;
- przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Przed zajściem w ciążę należy zbadać odporność kobiety na tę chorobę;
- przeciw grypie i świńskiej grypie raz w roku.

Suplementacja witamin

- Biorąc pod uwagę, że kobiety z SCD niebędące w ciąży mają niedokrwistość hemolityczną, a więc są narażone na zwiększone ryzyko niedoboru folianu, trzeba zalecić im przyjmowanie kwasu foliowego w dawce co najmniej 1 mg dziennie.
- Zarówno przed zajściem w ciążę, jak i w trakcie jej trwania należy zwiększyć dzienną dawkę kwasu foliowego do 5 mg, aby obniżyć ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej oraz zaspokoić zwiększone zapotrzebowanie na foliany w okresie ciąży.

Przeгляд leków

Hydroksykarbamid:

- Zmniejsza częstość występowania przełomów zatorowych i ostrego zespołu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ACS). U zwierząt wykazuje działanie teratogenne. Kobietom z SCD przyjmującym hydroksykarbamid powinno się zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji. Na 3 mies. przed zajściem w ciążę lek należy odstawić.
- Istnieją doniesienia na temat kobiet przyjmujących hydroksykarbamid na etapie zajścia w ciążę oraz tych, które kontynuowały leczenie w czasie ciąży – terapia nie miała niekorzystnego wpływu na dziecko. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia hydroksykarbamidem, należy jej zalecić odstawienie leku i wykonanie badania USG w celu wykrycia ewentualnych wad strukturalnych u płodu, lecz nie należy sugerować terminacji ciąży.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB):

- U chorych na SCD często dochodzi do zaburzenia czynności nerek, białkomoczu i mikroalbuminurii. W przypadku znacznego białkomoczu stosuje się u nich rutynowo inhibitory ACE i ARB.
- Leki te nie są bezpieczne dla ciężarnych, dlatego kobiety, które planują zajść w ciążę, powinny zaprzestać ich przyjmowania.

Opieka przedporodowa

1. Aspekty ogólne

- Zespół wielodyscyplinarny (położnik, położna i hematolog) lub zespoły specjalizujące się w opiece nad pacjentkami z grupy wysokiego ryzyka. Kontrolne badanie lekarskie i badanie w kierunku uszkodzeń narządowych (jeśli nie zostało wykonane przed zajściem w ciążę).
- Trzeba uczulić pacjentkę, aby unikała czynników, które mogą wyzwoić przełom sierpowatokrwinkowy, takich jak ekspozycja na skrajne temperatury, odwodnienie czy przeciążenie organizmu.
- Wszystkie działania wymienione w ramach opieki przedkonceptyjnej (szczepienia, kontrola pod kątem przeładowania żelazem i oznaczenie autoprzeciwciał przeciw antygenom krwinek czerwonych) należy wykonać niezwłocznie w okresie przedporodowym.

2. Badania przesiewowe w kierunku hemoglobinopatii – należy zaproponować objęcie badaniami partnera pacjentki (jeżeli nie wykonano ich przed zajściem w ciążę). Jeżeli jest on nosicielem, konieczna będzie natychmiastowa konsultacja – optymalnie powinna odbyć się przed 10. tyg. ciąży, aby umożliwić pacjentce skorzystanie z opcji TOP w przypadku rozpoznania choroby w I trymestrze ciąży.

3. Leki w czasie ciąży

- Kwas foliowy i profilaktyka antybiotykowa codziennie.
- Odstawienie leków, których stosowanie jest niebezpieczne podczas ciąży.
- Ocena statusu żelaza i jego suplementacja tylko w przypadku potwierdzenia niedoboru żelazawego pierwiastka.
- Do rozważenia: 75 mg dziennie kwasu acetylosalicylowego począwszy od 12. tyg. ciąży w celu zmniejszenia ryzyka stanu przedzręczawkowego.
- W momencie przyjęcia do szpitala – w ramach profilaktyki heparyna drobnocząsteczkowa z uwagi na częstsze występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na SCD.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne jako środki przeciwbólowe tylko między 12. a 28. tyg. ciąży ze względu na obawy dotyczące niepożądanego oddziaływania na rozwój płodu.

Wskazania do transfuzji krwi w ciąży powikłanej SCD

- U kobiet, u których przednio występowały poważne powikłania medyczne, położnicze lub płodowe, może być konieczne, w zależności od wskazań klinicznych, przeprowadzenie transfuzji wymiennej lub uzupełniającej. Decyzję w tej sprawie powinien podjąć zespół wielodyscyplinarny.
- W przypadku kobiet, u których już przed zajściem w ciążę stosowano transfuzje w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej udaru, czy też poważnych powikłań związanych z chorobami, należy kontynuować przetaczanie krwi.
- Cięższe bliźniacze – należy rozważyć profilaktyczną transfuzję krwi ze względu na wysokie ryzyko powikłań u matki.
- Ciężka niedokrwistość – transfuzja uzupełniająca.
- Ostry zespół niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub ciężki udar – transfuzja wymienna.

4. Dodatkowa opieka przedporodowa

- Z uwagi na zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego u ciężarnych podczas każdej wizyty należy zmierzyć ciśnienie tętnicze i zlecić wykonanie badań w kierunku białkomoczu. Kobiety, u których już wcześniej wystąpiła proteinuria lub stwierdzono zaburzenie czynności nerek, wymagają częstszych kontroli.
 - Ze względu na podwyższone ryzyko zakażeń dróg moczowych i bezobjawowej bakteriurii przy okazji każdej wizyty trzeba zbadać moczu. Raz w miesiącu próbkę moczu wysyła się do laboratorium w celu wykonania posiewu i antybiogramu.
- 5 Zalecane terminy badań USG
- Ocena żywotności płodu w 7.–9. tyg. ciąży.
 - Rutynowe badanie USG w I trymestrze (w 11.–14. tyg. ciąży) i szczegółowa ocena anatomii płodu w 20. tyg. ciąży.
 - Cykliczne badanie wzrastania płodu co 4 tyg. począwszy od 24. tyg. ciąży ze względu na ryzyko ograniczenia wzrastania płodu i stanu przedzręczawkowego.

6. Znaczenie przetaczania krwi

• Transfuzja profilaktyczna:

- * Na podstawie wyników wcześniejszych badań zalecano profilaktyczne przetoczenie krwi podczas ciąży, ponieważ u kobiet po transfuzji zmniejszała się liczba powikłań położniczych i zgonów okołoporodowych.
 - * Według wyników ostatnich badań profilaktyczna transfuzja krwi zmniejsza częstość występowania bolesnych przełomów u matki, lecz pozostaje bez wpływu na wyniki położnicze i neonatologiczne.
 - * **Przegląd systematyczny – nie przedstawiono wystarczających dowodów, które pozwalałyby ocenić rolę transfuzji krwi w ciąży.**
- **Nie należy proponować pacjentkom rutynowej profilaktycznej transfuzji krwi.**
- W przypadku ciężkiej niedokrwistości można zaoferować pacjentce **transfuzję uzupełniającą**. Ciężka niedokrwistość może być spowodowana przejściową aplazją czerwonych krwinek, ostrą sekwestracją śledziony lub zwiększoną hemolizą i objętością erytrocytu, do których dochodzi w przebiegu SCD.
 - Nie istnieje bezwzględna granica, od której należałoby przeprowadzać transfuzję krwi. Decyzję o przetoczeniu powinno się podjąć, uwzględniając również objawy kliniczne, jednak przesłanką do wykonania transfuzji jest często stężenie hemoglobiny poniżej 6 g/dl lub spadek o ponad 2 g/dl względem wartości wyjściowej.
 - W przypadku ACS i ciężkiego udaru należy przeprowadzić **transfuzję wymienną**. Jeżeli konieczność jej wykonania jest podyktowana leczeniem powikłań sierpowatokrwinkowych, zasadne może być kontynuowanie transfuzji przez pozostały okres ciąży.
 - Zagrożenia wynikające z wielokrotnych przetoczeń – aloimmunizacja, opóźnione reakcje poprzetoczeniowe, transmisja zakażeń i przeładowanie organizmu żelazem.
 - U chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową do aloimmunizacji dochodzi często – występuje ona u 18–36% pacjentek. Może prowadzić do opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych lub choroby hemolitycznej noworodka, a także zdyskwalifikować pacjentkę z dalszych transfuzji. Najczęściej występują przeciwciała przeciw antygenom z układów C, E i Kell. Ryzyko aloimmunizacji można znacznie ograniczyć poprzez podanie krwinek czerwonych zgodnych w zakresie antygenów z układów C, E i Kell. **Krew powinna być zgodna co do rozszerzonego fenotypu, włącznie ze wszystkimi antygenami układu Rh (C, D i E) oraz układu Kell. Krew użyta do transfuzji musi być CMV-ujemna.**

Opieka przedporodowa cd.

7. Postępowanie w przełomie zatorowym wywołanym niedrożnością naczyń /przełomie sierpowatokrwinkowym

Badania

- O skierowaniu pacjentki do specjalisty powinny decydować mało wymagające kryteria – wszystkie kobiety, u których ból nie ustępuje po zażyciu zwykłych środków przeciwbólowych, pacjentki z gorączką, nietypowymi dolegliwościami bólowymi lub bólem w klatce piersiowej, czy też objawami duszności, należy skierować do lekarza specjalisty.
- Należy zebrać wywiad lekarski w celu ustalenia, czy ból, na który skarży się chora, jest/nie jest bólem typowym dla niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej, a także czy występują jakieś czynniki, które mogą wywołać przełom sierpowatokrwinkowy.
- Pacjentkę należy zbadać, koncentrując się na umiejscowieniu bólu, wszelkich jego nietypowych cechach oraz czynnikach mogących wywołać przełom, w szczególności na oznakach zakażenia.
- Ocena stanu zdrowia pacjentki powinna obejmować powikłania takie jak ostry zespół niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej, sepsa czy odwodnienie.
- Diagnostyka – morfologia krwi, liczba retikulocytów, badanie czynności nerek, posiewy krwi, badanie RTG klatki piersiowej, posiew moczu i badanie czynności wątroby.

- Najczęstszym powikłaniem niedokrwiłości sierpowatokrwinkowej w okresie ciąży jest przełom zatorowy wywołany niedrożnością naczyń (27–50%), który jest również najczęstszą przyczyną hospitalizacji.
- U kobiet, których samopoczucie się pogarsza, należy wykluczyć przełom sierpowatokrwinkowy.

Leczenie bólu

- W ciągu pierwszych 30 min należy zastosować u pacjentki analgezję początkową, a w ciągu 1 godz. – analgezję skuteczną.
- Ważne jest, aby posługiwać się drabiną analgetyczną opracowaną przez WHO – rozpocząć od podania paracetamolu w celu zniesienia łagodnego bólu, a następnie zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku bólu łagodnego lub umiarkowanego między 12. a 28. tyg. ciąży. Do walki z umiarkowanym bólem przeznaczone są słabe opioidy, takie jak co-dydramol, co-codamol czy dihydrokodeina, a z ostrym bólem – mocniejsze opiaty, takie jak morfina.
- Ból łagodny – należy zalecić odpoczynek, doustne przyjmowanie płynów i paracetamolu lub słabych opioidów.
- Opiaty nie wykazują działania teratogennego i nie powodują wad wrodzonych u płodu, lecz ich przyjęcie może wywołać przejściowe stłumienie ruchów płodu i zwolnienie podstawowej czynności jego serca w zapisie FHR.
- Jeżeli matka przez dłuższy czas otrzymywała opiaty w późnej ciąży, należy obserwować, czy u noworodka nie występują objawy odstawienia opioidów.
- Petydyna jest przeciwwskazana z uwagi na toksyczność i ryzyko napadów drgawkowych.

Płynno- i tlenoterapia

- Równowaga płynowa – należy zapewnić podaż płynów, co najmniej 60 ml/kg/24 godz.
- Trzeba monitorować saturację tlenu i podać go przez maskę tlenową w przypadku, gdy saturacja spadnie poniżej poziomu podstawowego dla kobiety lub < 95%. W sytuacji gdy utrzymanie odpowiedniej saturacji nie jest możliwe, trzeba jak najwcześniej przenieść pacjentkę na oddział intensywnej terapii.
- W przypadku pacjentek gorączkujących oraz gdy istnieje kliniczne podejrzenie zakażenia, należy zlecić terapię antybiotykową. W przebiegu SCD często dochodzi do podwyższenia liczby leukocytów, co nie zawsze musi oznaczać infekcję.
- W przypadku przyjęcia pacjentki do szpitala należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową.
- W leczeniu skutków ubocznych podania opiatów może być konieczne zastosowanie innych środków, takich jak: preparaty antyhistaminowe, przeciwbiegunkowe i przeciwwymiotne.

Monitorowanie

- Kobiety, u których po podanie środków przeciwbólowych spowodowało uśmierzenie bólu, można wypisać do domu. Chore wymagające leczenia z wykorzystaniem silnych opiatów należy przyjąć do szpitala.
- Co 20–30 min, do chwili gdy ból zostanie opanowany, a funkcje życiowe będą stabilne, należy monitorować stopień nasilenia bólu i sedacji, parametry życiowe, częstość oddechów i saturację. Następnie kontrole powinny odbywać się co 2 godz. (co godzinę przy pozajelitowym podawaniu opiatów).
- Jeżeli częstość oddechu spada poniżej 10/min, należy pominąć etap podtrzymywania analgezji i rozważyć podanie naloksonu.
- Po 2–3 dniach można rozważyć ograniczenie analgezji i zastąpienie zastrzyków doustnymi środkami przeciwbólowymi.
- Pacjentkę wypisuje się ze szpitala, gdy ból zostanie opanowany i ustępuje bez analgezji lub z użyciem akceptowalnych dawek środków doustnych.
- Należy upewnić się, że pacjentka dysponuje odpowiednią opieką w domu, i ustalić terminy wizyt kontrolnych w warunkach ambulatoryjnych.

Opieka przedporodowa cd.

8. Inne poważne powikłania SCD

Ostry zespół niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ACS)

- ACS jest drugim pod względem częstości występowania powikłaniem SCD (7–20% ciąży).
- Charakteryzuje się przyspieszeniem oddechu, bólem w klatce piersiowej, kaszlem i dusznością przy jednoczesnym występowaniu nowych nacieków widocznych w badaniu RTG klatki piersiowej.
- Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie ACS. Objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zespołu są takie same jak w przypadku zapalenia płuc, należy więc wdrożyć równoczesne leczenie obu chorób.
- Podobny obraz kliniczny daje ostre zakażenie wirusem H1N1 w ciąży, trzeba więc i w tym przypadku rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie.
- Leczenie ACS obejmuje: dożylnie podawanie antybiotyków, tlenoterapię oraz transfuzję krwi.
- W sprawie przetoczenia krwi należy pilnie skonsultować się z zespołem hematologów. Jeśli stężenie hemoglobiny spada lub wynosi < 65 g/l, konieczna może być transfuzja uzupełniająca.
- W przypadku hipoksji trzeba skonsultować przypadek ciężarnej z zespołem intensywnej terapii, konieczne może być wspomaganie oddychania. W ciężkiej hipoksji, której nie towarzyszy spadek stężenia hemoglobiny, niezbędną będzie transfuzja wymienna.
- Kobiety z niedokrwistością sierpowatokrwinkową są obarczone zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej. Jeżeli pacjentka zgłasza się z ciężką hipoksją, trzeba wziąć pod uwagę takie rozpoznanie. Do czasu ustalenia ostatecznej diagnozy należy podawać chorej heparynę drobnocząsteczkową.

Ostry udar

- Z niedokrwistością sierpowatokrwinkową wiąże się ryzyko ostrego udaru, zarówno zawałowego, jak i krwotocznego. Powinno się podejrzewać takie rozpoznanie w przypadku każdej kobiety z SCD, która zgłasza się z powodu poważnych zaburzeń neurologicznych.
- W przypadku podejrzenia udaru należy niezwłocznie wykonać badania obrazowe mózgu i skonsultować z hematologiem potrzebę pilnej transfuzji wymiennej. Jest to przypadek nagłego zagrożenia życia i natychmiastowa transfuzja wymienna może ograniczyć zakres odległych uszkodzeń neurologicznych.
- Tromboliza nie jest wskazana w przypadku ciężkiego udaru w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Ostra niedokrwistość**Zakażenie parwowirusem:**

- Ostra niedokrwistość u kobiet z SCD może być spowodowana zakażeniem parwowirusem. Powoduje ono zahamowanie rozwoju erytrocytów i przełom aplastyczny charakteryzujący się retikulocytopenią. Dlatego też w przypadku każdej kobiety z ciężką niedokrwistością należy oznaczyć liczbę retikulocytów – jej mała wartość może świadczyć o zakażeniu parwowirusem.
- Leczenie polega na przetoczeniu krwi i izolowaniu pacjentki.
- Z uwagi na ryzyko wertykalnej transmisji zakażenia, które może skutkować obrzękiem uogólnionym płodu, pacjentkę należy skierować do lekarzy specjalizujących się w medycynie płodowej.

Inne przyczyny niedokrwistości:

- Krwawienie lub dowolna przyczyna niedokrwistości niezwiązana z SCD.
- Do rzadkich przyczyn niedokrwistości w SCD należą malaria i, sporadycznie, sekwestracja śledziony u kobiet o łagodnym fenotypie.

Opieka okołoporodowa

Optymalny termin i sposób ukończenia ciąży

- W przeprowadzanych badaniach podkreślano wzrost umieralności okołoporodowej, zwłaszcza w późniejszych etapach ciąży, po części spowodowany powikłaniami niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Wyższe i nieprzewidywalne jest również ryzyko oddzielenia łożyska, stanu przedzręczawkowego, kardiomiopatii okołoporodowej i ostrego przełomu sierpowatokrwinkowego. Sugeruje się, że ukończenie ciąży między 38. a 40. tyg. ciąży pozwala zapobiec powikłaniom w późnej ciąży i związanym z nimi powikłaniom okołoporodowym.
- Kobietom z prawidłowo wzrastającym płodem można zaproponować elektywną indukcję porodu lub elektywne cięcie cesarskie, o ile istnieją do nich wskazania po 38. tyg. ciąży.
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa nie jest sama w sobie przeciwwskazaniem do porodu drogą pochwową lub porodu drogą pochwową po uprzednim cięciu cesarskim.
- W przypadku gdy kobieta ma założoną endoprotezę stawu biodrowego (z powodu jałowej martwicy kości) należy uzgodnić z nią optymalną pozycję, w której chciałyby odbywać poród.

Opieka i miejsce porodu

- Poród powinien odbyć się w szpitalu, który gwarantuje wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku powikłań SDC i ciąż wysokiego ryzyka.
- Należy zadbać o to, aby pacjentce było ciepło i aby była odpowiednio nawodniona.
- W okresie okołoporodowym częściej dochodzi do przełomu sierpowatokrwinkowego i ostrego zespołu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Ryzyko rośnie przy przedłużającym się czasie trwania porodu (> 12 godz.), często na skutek odwodnienia. Jeżeli nawadnianie drogą doustną nie jest przez pacjentkę tolerowane lub jest niedostateczne, należy rozpocząć podawanie płynów dożylnie i prowadzić ich bilans, aby zapobiec przewodnieniu.
- Jeżeli akcja porodowa nie postępuje i nie zbliża się poród właściwy, należy rozważyć wykonanie cięcia cesarskiego.
- Zapewnienie dostępu dożylnego może być trudne, szczególnie gdy pacjentka była wcześniej wielokrotnie hospitalizowana – kwestię tę trzeba wcześniej skonsultować z anesteziologiem.
- Zwiększa się zapotrzebowanie na tlen; w celu wykrycia hipoksji trzeba założyć pacjentce pulsoksymetr. Jeżeli saturacja wynosi $\leq 94\%$, należy wykonać gazometrię krwi tętnicznej i rozpocząć tlenoterapię,
- Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nie zaleca się stosowania rutynowej profilaktyki antybiotykowej podczas porodu.
- Konieczna jest cogodzinna kontrola parametrów życiowych.
- Trzeba zbadać przyczynę podwyższonej temperatury ciała (> 37,5°C). Kryteria decydujące o podaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania nie powinny być zbyt wymagające.
- Podczas porodu, z uwagi na zwiększone ryzyko stanu zagrożenia płodu, zgonu wewnątrzmacicznego, oddzielenia łożyska i zmniejszenia rezerwy tlenowej płodu, należy prowadzić ciągłe elektroniczne monitorowanie stanu płodu (EFM).

Znieczulenie

- W III trymestrze ciąży należy zaproponować pacjentce odbycie konsultacji anesteziologicznej.
- Ciężarne z SCD są obciążone ryzykiem uszkodzeń narządowych, częściej też zachodzi u nich potrzeba wykonania cięcia cesarskiego. **Dodatkowym źródłem ryzyka jest znieczulenie ogólne, dlatego w miarę możliwości należy go unikać.**
- Znieczulenie miejscowe może w niektórych przypadkach zostać wykorzystane zamiast znieczulenia ogólnego. Może również zmniejszyć zapotrzebowanie pacjentki na duże dawki opioidów w sytuacji, gdy w dolnych partiach ciała chora odczuwa ból związany z SCD. Z tego względu zaleca się wykonywanie cięcia cesarskiego w znieczuleniu miejscowym.
- **Z uwagi na ryzyko napadów drgawkowych powinno się unikać stosowania petydyny;** pacjentka może przyjmować inne opiaty.
- Wskazania do znieczulenia zewnątrzoponowego w czasie porodu są takie same jak u kobiet bez SCD.

Opieka poporodowa

Optymalna opieka poporodowa

- Nawet u 25% kobiet ryzyko przełomu sierpowatokrwinkowego pozostaje zwiększone i dochodzi do niego częściej w następie znieczulenia ogólnego. W przypadku wystąpienia przełomu należy postępować tak jak u kobiety nieciążarnej.
- Saturacja u matki powinna wynosić > 94%, należy też zapewnić odpowiednie nawodnienie.
- Po porodzie oraz w okresie karmienia piersią można podawać niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Profilaktyka przeciwzakrzepowa:
- Wczesne uruchomienie pacjentki.
- Pończochy przeciwzakrzepowe.
- Heparyna drobnocząsteczkowa podczas hospitalizacji i przez 7 dni po wypisaniu ze szpitala po porodzie drogą pochwową lub przez 6 tyg. po cięciu cesarskim.
- Jeżeli dziecko znajduje się w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na SCD, należy zaproponować wczesną diagnostykę w kierunku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.
- Warto zachęcać pacjentkę do karmienia piersią.

Porady dotyczące antykoncepcji:

- Mechaniczne metody zapobiegania ciąży nie ustępują innym pod względem bezpieczeństwa i skuteczności.
- Kryteria stosowania różnych metod antykoncepcji obowiązujące w Wielkiej Brytanii (według kryteriów WHO):
 - * Tabletki jednoskładnikowa zawierająca wyłącznie progestagen (POP), Depo-Provera, wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonogestrol i antykoncepcja awaryjna = kategoria 1 (stosowanie bez ograniczeń).
 - * Złożone doustne preparaty antykoncepcyjne (OCP) i IUS zawierający miedź = kategoria 2 (korzyści przeważają nad zagrożeniami).
 - * OCP – istnieją obawy dotyczące zwiększonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, nie uzyskano jednak danych potwierdzających te obawy.

Szczególna opieka przedporodowa dla kobiet z SCD

Pierwsza wizyta w ciąży – podstawowa opieka zdrowotna/wizyta w szpitalu

- Pacjentka powinna uzyskać informacje, porady i wsparcie odnośnie do poprawy ogólnego stanu zdrowia.
- Trzeba zaproponować przeprowadzenie badań jej partnerowi, a jeżeli zostały już wykonane – zweryfikować ich wyniki i omówić kwestię badań prenatalnych.
- Konieczny jest wywiad kliniczny, który pozwoli ustalić stopień nasilenia SCD i powikłań choroby.
- Należy sprawdzić, jakie leki pacjentka przyjmuje i czy w związku z ich stosowaniem występują u niej powikłania; chora powinna odstawić hydroksykarbamid, inhibitory ACE oraz ARB.
- W przypadku braku przeciwwskazań zaleca się pacjentce przyjmowanie 5 mg kwasu foliowego i stosowanie profilaktyki antybiotykowej.
- Trzeba omówić kwestię szczepień.
- Pacjentce należy zaproponować badania siatkówki, czynności nerek oraz serca, jeżeli nie została im poddana w ciągu ostatniego roku.
- Powinno się udokumentować wyjściowe wartości saturacji i pomiaru ciśnienia tętniczego oraz wysłać próbkę moczu na posiew.
- **7.-9. tydz. ciąży** – biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko poronienia, należy potwierdzić żywotność płodu.

Wizyta w 10. tyg. ciąży – położna z doświadczeniem w postępowaniu w przypadkach położniczych wysokiego ryzyka
Należy:

- przekazać chorej informacje, wiadomości i porady o wpływie SCD na przebieg i wynik ciąży;
- zweryfikować wyniki badań partnera i omówić kwestię badań prenatalnych;
- oznaczyć wyjściowe parametry czynności nerek, wskaźnik białko/kreatynina w moczu, parametry czynności wątroby i stężenie ferrytyny;
- określić rozszerzony fenotyp czerwonych krwinek, jeśli takie badanie nie zostało wykonane wcześniej;
- potwierdzić realizację wszystkich zaleceń z pierwszej wizyty;
- rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego od 12. tyg. ciąży.

Położna + zespół wielodyscyplinarny (MDT)

Należy zaproponować pacjentce objęcie rutynową opieką przedporodową i powtarzać badanie ogólne moczu przy każdej wizycie:

- 16. tydz. ciąży
- 20. tydz. ciąży: ocena anatomii płodu; powtórna morfologia krwi.

Spotkania z położną

Rutynowe kontrole obejmujące pomiar ciśnienia tętniczego i badanie ogólne moczu:

- **26. tydz. ciąży**
- **30. tydz. ciąży**: warto zachęcić pacjentkę do uczestnictwa w zajęciach szkoły rodzenia
- **34. tydz. ciąży**
- **39. tydz. ciąży**: trzeba zalecić ukończenie ciąży przed 40. tyg. ciąży.

Konsultacja MDT

Ocena wzrastania płodu i objętości płynu owodniowego w badaniu USG; powtórne badanie ogólne moczu:

- **24. tydz. ciąży**
- **28. tydz. ciąży**: powtórna morfologia krwi, oznaczenie grupy krwi i obecności przeciwciał
- **32. tydz. ciąży**: powtórna morfologia krwi
- **36. tydz. ciąży**: należy przekazać informacje i porady dotyczące terminu i sposobu ukończenia ciąży, postępowania w trakcie porodu, znieczulenia (konsultacja anestezyjologiczna) i opieki nad dzieckiem po porodzie

Wizyta położnicza

Rutynowe kontrole:

- **38. tydz. ciąży**: należy zalecić indukcję porodu lub cięcie cesarskie między 38. a 40. tyg. ciąży
- **40. tydz. ciąży**: jeżeli pacjentka nie zgadza się na ukończenie ciąży przed 40. tyg., należy zaproponować monitorowanie płodu.

ROZDZIAŁ 42 Hemoglobinopatie – β -talasemia w ciąży

Talasemie – zaburzenia syntezy łańcuchów globiny prowadzące do niedokrwistości mikrocytarnej. Zostały sklasyfikowane ze względu na łańcuch globiny, którego dotyczą zaburzenia. Podstawowym problemem jest zaburzenie syntezy łańcucha globiny, skutkujące zmniejszoną zawartością hemoglobiny w erytrocytach oraz pozanaczyniowa hemoliza, spowodowana uwalnianiem do krążenia obwodowego uszkodzonych erytrocytów i prekursorów erytrocytów ze względu na znacząco nieskuteczną erytropoezę.

α -talasemia

- **α -talasemia** – wynika z delecji genu co najmniej dwóch z 4 kopii łańcuchów α -globiny.
 - * Delecja 1 łańcucha α -globiny α - / α – klinicznie nierozpoznawalna.
 - * Delecja 2 łańcuchów α -globiny - - / α α lub α - / - α – = cecha α -talasemii/talasemia minor – łagodna bezobjawowa niedokrwistość mikrocytarne. Osoby z tą postacią talasemii są nosicielami i należą do grupy zwiększonego ryzyka posiadania potomstwa z cięższą postacią talasemii spowodowaną delecją 3 lub 4 kopii łańcucha α -globiny.
 - * Delecja 3 łańcuchów α -globiny - - / - α = choroba hemoglobiny H (HbH), zazwyczaj wiąże się z łagodną lub umiarkowaną niedokrwistością hemolityczną.
 - * Delecja 4 łańcuchów α -globiny - - / - - = α -talasemia major/Hb Barts wiąże się z obrzękiem uogólnionym płodu, zgonem wewnątrzmacicznym i stanem przedzręczawkowym.
- **Cecha α -talasemii** – przebieg ciąży nie różni się znacząco od przebiegu u kobiet z prawidłową Hb.
- **Choroba HbH** – istnieją doniesienia na temat ciąży u kobiet z tą chorobą, rokowanie jest korzystne z wyjątkiem lekkiej lub umiarkowanej przewlekłej niedokrwistości.

β -talasemia

- **β -talasemia** – wywołana mutacją genu β -globiny, powodującą wytwarzanie wadliwego łańcucha β lub jego brak, co z kolei skutkuje niewystępowaniem HbA.
 - * **Postać heterozygotyczna – β -talasemia minor** – zależna od wielkości produkcji łańcucha β , zazwyczaj wiąże się z bezobjawową, łagodną niedokrwistością i korzystnym rokowaniem dla ciąży.
 - * **Postać homozygotyczna – β -talasemia major (niedokrwistość Cooleya)** – skutkuje ciężką niedokrwistością wymagającą przetoczenia krwi oraz pozaszpikową erytropoezę. Brak hemoglobiny HbA jest częściowo kompensowany przez podwyższone stężenie hemoglobiny HbF. Jeśli jednak odpowiednio wcześnie nie zostanie wdrożone leczenie (regularne transfuzje krwi), chorzy nie dożywają zazwyczaj 10. rż.
- Podstawą nowoczesnych metod leczenia β -talasemii jest przetaczanie krwi i chelatacja żelaza. Wielokrotne transfuzje prowadzą do akumulacji nadmiernych ilości żelaza w organizmie, skutkując zaburzeniami czynności wątroby, serca i gospodarki hormonalnej. Przedni płąt przysadki jest bardzo wrażliwy na nadmiar żelaza, co często prowadzi do zaburzeń. W wielu przypadkach dochodzi do opóźnienia i skrócenia okresu dojrzewania, a w efekcie – do małej masy kostnej. Ze względu na hipogonadyzm hipogonadotropowy u wielu kobiet z β -talasemią występują zaburzenia płodności. Aby wywołać owulację i umożliwić pacjentce zajście w ciążę, konieczne jest zastosowanie gonadotropin. Główną przyczyną śmierci jest w 50% przypadków niewydolność serca. Udoskonalone metody transfuzji krwi i skuteczne protokoły chelatacji żelaza przyczyniły się do poprawy jakości życia i przeżywalności pacjentów z talasemią.
- Zajście w ciążę zaleca się tylko pacjentkom z prawidłową czynnością serca, leczonym za pomocą długotrwałych transfuzji krwi, których celem jest utrzymanie stężenia hemoglobiny na poziomie 10 g/dl, oraz chelatacji żelaza poprzez przyjmowanie deferoksaminy.
- **β -talasemia w ciąży:**
 - * Kobiety z **talasemią major** wymagają ponad siedmiu transfuzji krwi rocznie.
 - * Kobiety z **talasemią intermedia** potrzebują poniżej siedmiu transfuzji rocznie lub nie mają przetaczanej krwi.
 - * Kobiety z **cechą talasemii** nie wymagają transfuzji.

Informacje ogólne i zapadalność

- Na świecie każdego roku rodzi się ponad 70 000 dzieci z talasemią. U 100 mln osób występuje bezobjawowa cecha talasemii.
- W Wielkiej Brytanii żyje ok. 1000 osób z talasemią major lub intermedia.
- W przeszłości choroba ta dotykała przede wszystkim osoby pochodzące z Cypru i basenu Morza Śródziemnego. Obecnie jednak ponad 79% dzieci obciążonych talasemią rodzi się w społeczności Azjatów mieszkających w Wielkiej Brytanii, tj. Hindusów, Pakistańczyków i Banglijczyków.
- Dzięki obowiązującemu w Anglii w latach 2009–2010 programowi przesiewowemu mającemu na celu wykrycie przypadków niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i talasemii wśród noworodków nosicielstwo hemoglobinopatii rozpoznano u ok. 16 000 kobiet. Badania przeprowadzono u partnerów 59% kobiet z dodatnim wynikiem badania, w wyniku czego 1006 par zakwalifikowano do grupy obciążonej wysokim ryzykiem posiadania potomstwa ze istotną klinicznie hemoglobinopatią (SCD lub talasemia). Pkpló 400 par skorzystało z oferty badań prenatalnych, które wykazały 23 przypadki ciężkich powikłań przez talasemię i 46 przypadków nosicielstwa β -talasemii. W przypadku 91,7% ciężkich dotkniętych talasemią major zdecydowano się na terminację.

Ryzyka i powikłania

U matki

- Zaburzenia płodności – mogą występować u pacjentek, u których konieczne jest przeprowadzanie transfuzji krwi, a chelatacja żelaza nie przynosi oczekiwanych rezultatów. W takiej sytuacji dochodzi do uszkodzenia przedniego płata przysadki z powodu nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U kobiet tych stosuje się gonadotropiny w zastrzykach, aby doprowadzić do owulacji i zapłodnienia.
- Kardiomiopatia spowodowana przeładowaniem żelazem.
- Przez 9 mies., kiedy to chelatacja nie jest przeprowadzana lub stosowana jest w znikomym stopniu, ze względu na rosące obciążenie organizmu żelazem u kobiet z talasemią major może dojść do rozwoju cukrzycy oraz niedoczynności tarczycy i przytarczyc.
- Splenektomia nie jest już podstawową metodą leczenia tych chorób, lecz u wielu pacjentów z talasemią major i intermedia wykonuje się taki zabieg.

U płodu

- Zwiększone ryzyko FGR.