

胎母输血综合征 2 例及文献复习

蒲才秀,何德英,刘亚敏,陈真[△]
(重庆市妇幼保健院产科 400020)

[关键词] 胎母输血;死胎;胎盘屏障
[中图分类号] R714 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2020)04-0686-03

胎母输血综合征 (fetomaternal hemorrhage, FMH) 是一种隐匿、少见的妊娠期疾病,因各种原因导致胎盘屏障破坏,胎儿血液进入母体血循环系统,引起胎儿贫血及母体溶血性输血反应的一组症候群,是胎儿非免疫性水肿的主要病因之一。胎母输血被认为是一种普遍存在的生理现象,可存在于妊娠期和分娩期,中、重度的胎母输血在所有活产新生儿中发生率为 0.3%^[1],在死胎原因中占 14.0%^[2]。因其临床症状不典型、具有隐匿性,早期产前诊断较困难,常引起严重并发症,导致胎儿及新生儿不良结局。目前许多临床医生对此病的认识不充分,导致其诊断率低。现将本院产前诊断的 2 例疑似 FMH 的病例报道如下,探讨 FMH 的病因、临床特征、诊断及治疗,以期提高对本病的认识。

1 临床资料

病例 1,患者,35 岁, G₁P₁。既往 2009 年因“臀位”行剖宫产一男婴。因“停经 36⁺1 周,胎心监护异常 0.5 d”于 2017 年 3 月 27 日入院。孕妇血型 AB 型 Rh 阳性,系妊娠期糖尿病。入院当日门诊胎心监护显示:基线 150 次/min,变异小,无明显加速,偶伴变异减速,无刺激胎心监护(NST)可疑。住院后做产科常规彩色超声检查未发现明显异常,复查胎心监护显示:正弦波改变(图 1)。诊断:胎儿窘迫。行剖宫产术,术中见羊水 0 度 400 mL,娩出一活女婴,新生儿

外观未见畸形,皮肤苍白,体质量 2 940 g,身长 50 cm, Apgar 评分 9-9-9 分(肤色均 1 分),脐动脉血气分析: pH 7.24,新生儿血红蛋白 53 g/L,给予输血治疗好转出院,出院诊断:FMH。随访至 2019 年 3 月,新生儿及母体预后好。

病例 2,患者,27 岁, G₁P₀。因“停经 31⁺2 周,胎动减少 2 d”于 2019 年 1 月 31 日入院。孕妇血型 B 型 Rh 阳性,并发妊娠期高血压。入院胎心监护提示正弦波,胎儿大脑中动脉彩色超声检查显示大脑中动脉血流峰值速率(MCA-PSV)实际测量值为 76.2~83.0 cm/s,提示胎儿 MCA-PSV(根据实际测量值和所对应孕周计算后的值)>1.5 中位数倍数(MoM)。同时行甲胎蛋白(AFP)及母血胎儿血红蛋白检测(术后结果提示 AFP>20 000.0 ng/mL,血红蛋白 F 3.8%)。诊断:胎儿窘迫,FMH? 行剖宫产术,术中见羊水 0 度,约 500 mL,娩出一活女婴,新生儿外观无畸形,肤色苍白,体质量 1 900 g,身长 44 cm, Apgar 评分:3-5-7 分,脐带长约 50 cm,无绕颈。胎盘外观水肿,送病理检查。脐动脉血气分析:pH 7.31,新生儿血红蛋白 53 g/L,转新生儿重症监护室予输血等治疗好转出院。出院诊断:FMH。术后胎盘病理检查结果提示胎盘部分出血梗死,羊膜下水肿,脐带动、静脉充血。随访至 2019 年 3 月母体及新生儿预后好。

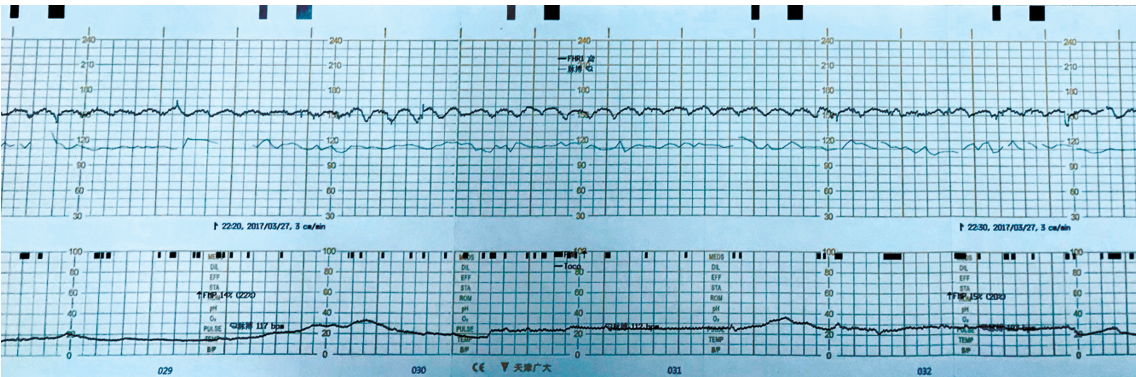


图 1 NST 正弦波图形

2 讨 论

2.1 发病机制

FMH 多发生于妊娠晚期和分娩期,多为自发性,少数为创伤性,本文 2 例疑似病例均发生于妊娠晚期,均为自发性。一般认为是胎盘屏障受损,绒毛出现变性,母胎血压差过大,胎儿血直接进入绒毛间隙后最终进入到母体血循环引起,胎盘病理检查可见胎盘间质出血、绒毛间隙血栓、胎盘梗死^[3]。病例 2 胎盘病理检查提示胎盘部分有出血、梗死,提示胎盘屏障受损。可能导致胎盘屏障受损的疾病或操作均可能是 FMH 的高危因素,如胎盘因素(胎盘早剥、前置胎盘、胎盘肿瘤等),胎儿因素(胎儿畸形、双胎输血综合征等),母体因素(子痫前期、母体创伤等)及其他产科相关操作(外倒转术、绒毛活检、羊膜腔穿刺、脐静脉穿刺等),但绝大多数原因不明。病例 2 并发妊娠期高血压,病例 1 合并妊娠期糖尿病。已有研究发现,妊娠期糖尿病胎盘超微结构改变为合体滋养细胞微绒毛肿胀、增粗,绒毛间隙变窄、稀少变短、排列紊乱;妊娠期糖尿病的胎盘绒毛结构改变可能是导致 FMH 发生的原因之一^[4]。

2.2 诊断标准

FMH 是胎儿输血给母体,正常生理情况下会有极少量的胎儿血液漏入母体,由于输血量极少,对母体及胎儿无不良影响。胎儿的血容量约为 100 mL/kg,如果出现 20% 或以上的失血量可导致明显的胎儿并发症,被认为是 FMH。FMH 产前确诊较困难,胎动减少、胎心监护图形呈正弦波形、胎儿水肿“三联征”是妊娠晚期 FMH 的典型表现。母体通常没有明显症状,当出现大量输血时才可能出现恶心、发热、寒战等类似输血反应的表现。临床诊断主要根据临床表现及实验室检查。FMH 临床表现缺乏特异性,最常见的临床表现是胎动减少或消失(如病例 2 为胎动减少);或胎心监护异常(如病例 1、病例 2 均出现正弦波),出现胎心基线平直,伴随自然减速,以及晚期减速,波形为正弦波形;或以胎儿水肿为首表现^[5]。出现这些临床表现时临床医生要警惕 FMH,需做进一步相关检查确诊。目前常有检测法包括,(1)MCA-PSV 检测:无创检查,目前该技术广泛用于胎儿贫血的诊断和监护,临床较容易获得结果,MCA-PSV ≥ 1.5 MoM 时,高度提示胎儿贫血,敏感度 100%。近年来有学者回顾分析比较了 MCA-PSV 和传统红细胞酸洗脱染色(Kleihauer-Betke,KB)试验法对 FMH 的诊断价值,35 例 FMH 中有 34 例均出现 MCA-PSV 异常,认为 MCA-PSV 能够较准确的预测 FMH,表明多普勒超声技术作为一种无创且较易实施的方法对预测 FMH 有重要的临床价值^[6]。作者通过病例 1 第 1 次诊断 FMH,经验不足,未做 MCA-PSV 检查,对病例 2 则引起重视,行该项检查提示 MCA-PSV > 1.5 MoM,更支持 FMH。(2)KB 试验:

目前,KB 试验是诊断 FMH、估计胎儿失血量比较常用的方法。虽然灵敏度较高,但主观性较强,较费时,其准确性受涂片的厚薄、酸碱度等因素的影响,阳性预测率较低^[7]。美国病理医师学会推出了网页版计算工具,利用 KB 试验计算胎儿红细胞比例,结合身高、体质量,可以测算母亲体循环中胎儿血容量,这对于存在 Rh 母体、胎儿血型不合的孕妇,决定抗 D IgG 的剂量有指导意义^[8]。本院尚未开展此检查项目,故以上病例均未做该项检查。(3)母血 AFP 水平:AFP 主要在卵黄囊和胎儿肝脏中形成,可以通过胎盘屏障进入母体血循环,任何使胎盘屏障受损的因素均可导致母体血中 AFP 的水平增高,因此 AFP 检测可用于 FMH 诊断。AFP 水平较 KB 试验结果更稳定,AFP 水平在不同存储条件下的稳定性不受胎儿红细胞凝集的影响,但受母血中原有 AFP 水平的影响,需排除引起 AFP 增高的其他相关疾病,故 AFP 用于诊断 FMH 也有一定局限性。本病例 2 中 AFP 升高水平远大于参考值上限,更支持 FMH 的诊断。(4)母血中血红蛋白 F 的测定:正常人血红蛋白中血红蛋白 F 应小于 3%,妊娠期间可出现生理性升高,可达 5.7%,母体血中胎儿血红蛋白较稳定,故测定母体血中胎儿血红蛋白水平较 KB 试验准确,但较费时,且检测费用较高,临床应用较少。本病例 2 中血红蛋白 F 3.8%,提示稍升高,有助于诊断 FMH。(5)流式细胞仪检测:具有可重复性,较 KB 试验准确、客观,但需专业设备及技术员,一般医院不具备此条件,目前国内多应用于科研,临床开展少。(6)产后诊断:疑似 FMH 的新生儿出生后需积极寻找贫血原因,排除其他明确的病因后方可诊断。作者曾经遇 1 例产前高度疑似 FMH,虽然出生时新生儿血红蛋白 86 g/L,但经输血治疗后仍然效果欠佳,最终确诊为新生儿再生障碍性贫血。提示对于 FMH 的诊断要结合产后进行明确,使临床医生更好的研究该疾病的发病机制、临床表现、转归及预后。

2.3 治疗

FMH 的治疗需依据孕周、病情严重程度制订个性化治疗方案,一旦 FMH 确诊,需积极处理。FMH 的治疗主要有宫内输血和积极终止妊娠治疗。(1)胎儿宫内输血:孕周小于 32 周末成熟的胎儿,如果胎心正常,胎儿红细胞比容小于 30%,建议胎儿宫内输血治疗^[9],尽量延长孕周,争取时间促胎肺成熟。(2)终止妊娠:胎儿已经成熟则需尽快终止妊娠,终止妊娠的指征包括,出现严重胎心异常,胎儿具有体外存活能力;足月或近足月(> 32 周),胎儿的失血量超过胎儿血容量的 20%,或者胎儿 MCA-PSV > 1.5 MoM,建议立即剖宫产,同时准备新生儿输血治疗。

病例 1 孕周 36⁺ 周,近足月,新生儿存活概率大,故选择积极终止妊娠。病例 2 虽然孕周 31⁺ 周,但胎心监护提示中-重度正弦波,MCA-PSV > 1.5

MoM,结合本院新生儿的救治能力,新生儿存活能力较大,与孕妇及其家属沟通后选择积极终止妊娠。新生儿 Apgar 评分 3-5-7 分,脐动脉血气分析 pH 7.31,胎儿终止妊娠的时机恰当,新生儿预后好。故临床上对于 FMH 的处理要个体化,结合医院救治新生儿能力综合评估后决定。

2.4 预后

FMH 母体预后较好,围生儿预后取决于胎儿的失血量和失血速度,由于发病时间的长短及机体代偿能力的差异,围生儿出生时的血红蛋白水平并不能完全反映预后。新生儿的临床表现不一,包括低血容量性贫血、心力衰竭、休克、中枢神经系统障碍、窒息、呼吸窘迫综合征、持续性肺动脉高压等^[10],严重时可出现死亡。由于 FMH 发病率较低,其新生儿近期和远期的预后还存在一定争议,但神经系统损害与胎儿宫内失血量呈正相关^[3]。

综上所述,由于 FMH 围生儿结局不良,产前早发现对治疗及预后有帮助,对出现胎动减少或胎心监护异常的孕妇需警惕 FMH。对自觉有胎动消失或减少的孕妇,目前我国尚无相关临床处理指南,但近年来已经受到学者们的关注。熊洁等^[11]提出对胎动减少孕妇应视为高危妊娠,探究是否合并胎母输血、脐带扭转过度、母儿血型不合溶血性疾病等,以期改善母婴围生结局,降低死胎率。对胎心监护异常的孕妇,进行 FMH 相关超声检查及实验室检查,且产后进一步确诊和寻找原因^[12]。对临床上发生的不明原因胎死宫内、胎儿窘迫、非免疫性胎儿水肿、胎儿贫血等,要考虑到 FMH 可能。新生儿出现不明原因贫血、中枢神经系统障碍、窒息、呼吸窘迫综合征等,也应警惕 FMH。目前对于 FMH 国外有相关的临床处理流程^[3],可以参考并根据当地医疗条件选择制订自己的处理流程。另有学者报道 FMH 合并绒毛癌,在剖宫产术中应仔细探查子宫及双附件,警惕异常紫蓝色结节,必要时取送活检,产后常规检测、随访母体绒毛膜促性腺激素水平^[13-14];同时对疑似 FMH 孕妇在分娩后胎盘应送病理检查,积极查找原因,以指导临床处理及进一步认识 FMH。

参考文献

[1] MAIER J T, SCHALINSKI E, SCHNEIDER W, et al. Fetomaternal hemorrhage (FMH), an update: review of literature and an illustrative case[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(3): 595-602.

[2] STROUSTRUP A, PLAFKIN C, SAVITZ D A. Impact of physician awareness on diagnosis of fetomaternal hemorrhage[J]. Neonatology,

2014, 105(4): 250-255.

[3] STEFANOVIC V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016, 28(2): 86-94.

[4] 闫洪超,薛加强,董红燕,等. 妊娠期糖尿病患者胎盘超微结构的研究[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(3): 248-250.

[5] 张颖,王子莲,蔡坚,等. 大量胎母输血的围生期诊治策略[J]. 临床医学工程, 2013, 20(9): 1104-1105.

[6] BELLUSSI F, PEROLO A, GHI T, et al. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review[J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(1): 1-7.

[7] 杨树法,翟燕红,王文娟. 影响 Kleihauer-Betke 实验结果的实验因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(2): 138-139, 142.

[8] WYLIE B J, D'ALTON M E. Fetomaternal hemorrhage[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(5): 1039-1051.

[9] MARI G, NORTON M E, STONE J, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(6): 697-710.

[10] GIJTENBEEK M, LOPRIORE E, STEGGERDA S J, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn after fetomaternal hemorrhage[J]. Transfusion, 2018, 58(12): 2819-2824.

[11] 熊洁,李俊男. 胎动减少的危险因素评估及处理[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(1): 47-50.

[12] HARUNA Y, SUZUKI S. Cardiocotography findings of early-stage chronic fetomaternal hemorrhage after the presentation of reduced fetal movement[J]. Clin Case Rep, 2019, 7(3): 564-567.

[13] SHE Q, CHENG Z, EL-CHAAR D, et al. Intra-placental choriocarcinoma coexisting with fetomaternal hemorrhage: Case report, chemotherapy management, and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(14): e9977.

[14] 汪萍,傅丹. 胎母输血综合征 2 例报道[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3): 237-238.