

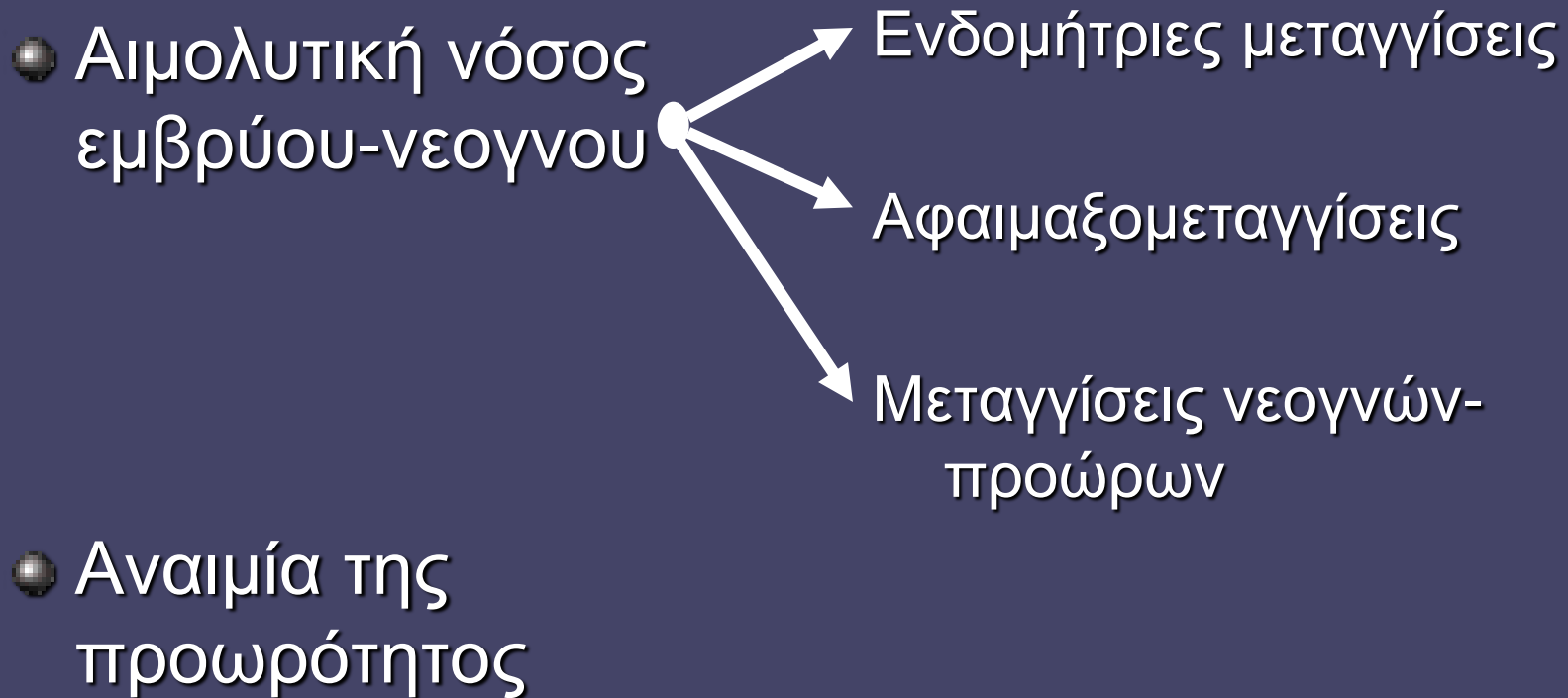
Περιγεννητική μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων

Ε. Λυδάκη, Αιματολόγος
Τμήμα Αιμοδοσίας Πανεπιστημιακού
Νοσοκομείου Ηρακλείου

Περιγεννητική περίοδος ζωής

- Εμβρυική
- Τοκετός, πρώτα 24ωρα
- Νεογνική: πρόωρα
τελειόμηνα έως 4 μηνών

Περιγεννητικές μεταγγίσεις σε 2 βασικές νοσολογικές οντότητες

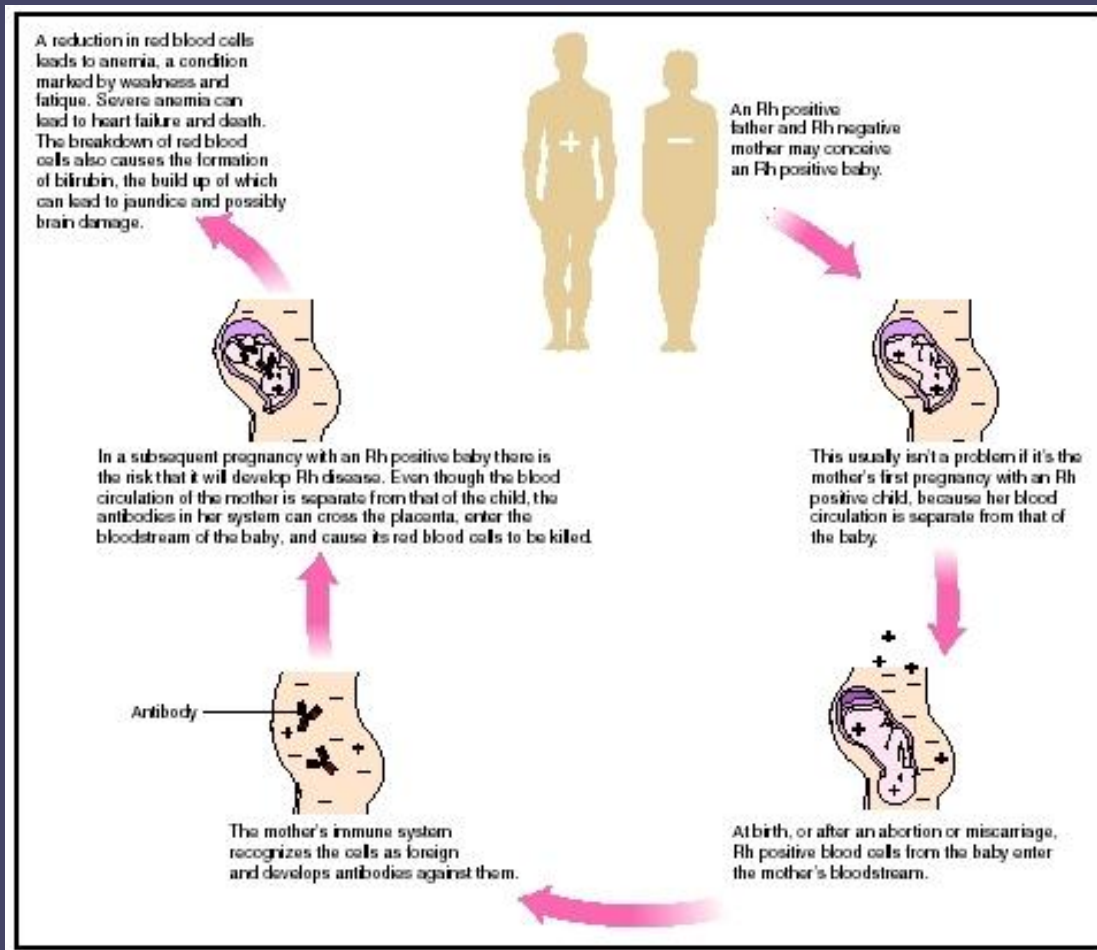


Εμβρυομητρικό σύμπλοκο: 3 σε 1

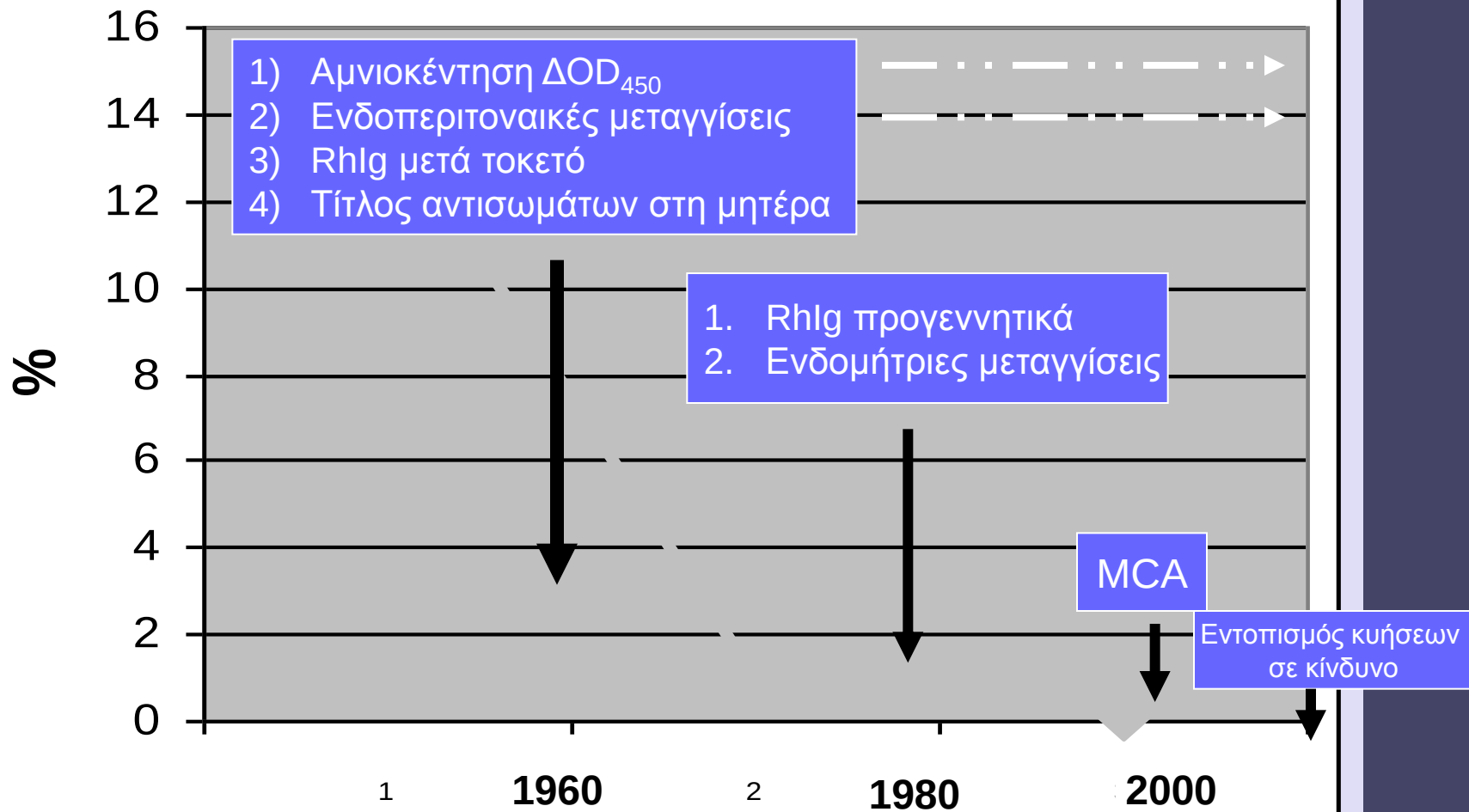


- Έμβρυο: ανοσολογικά naïve
- Μητέρα: ανοσοεπαρκής
+ Δυνητικά ευαισθητοποιημένη

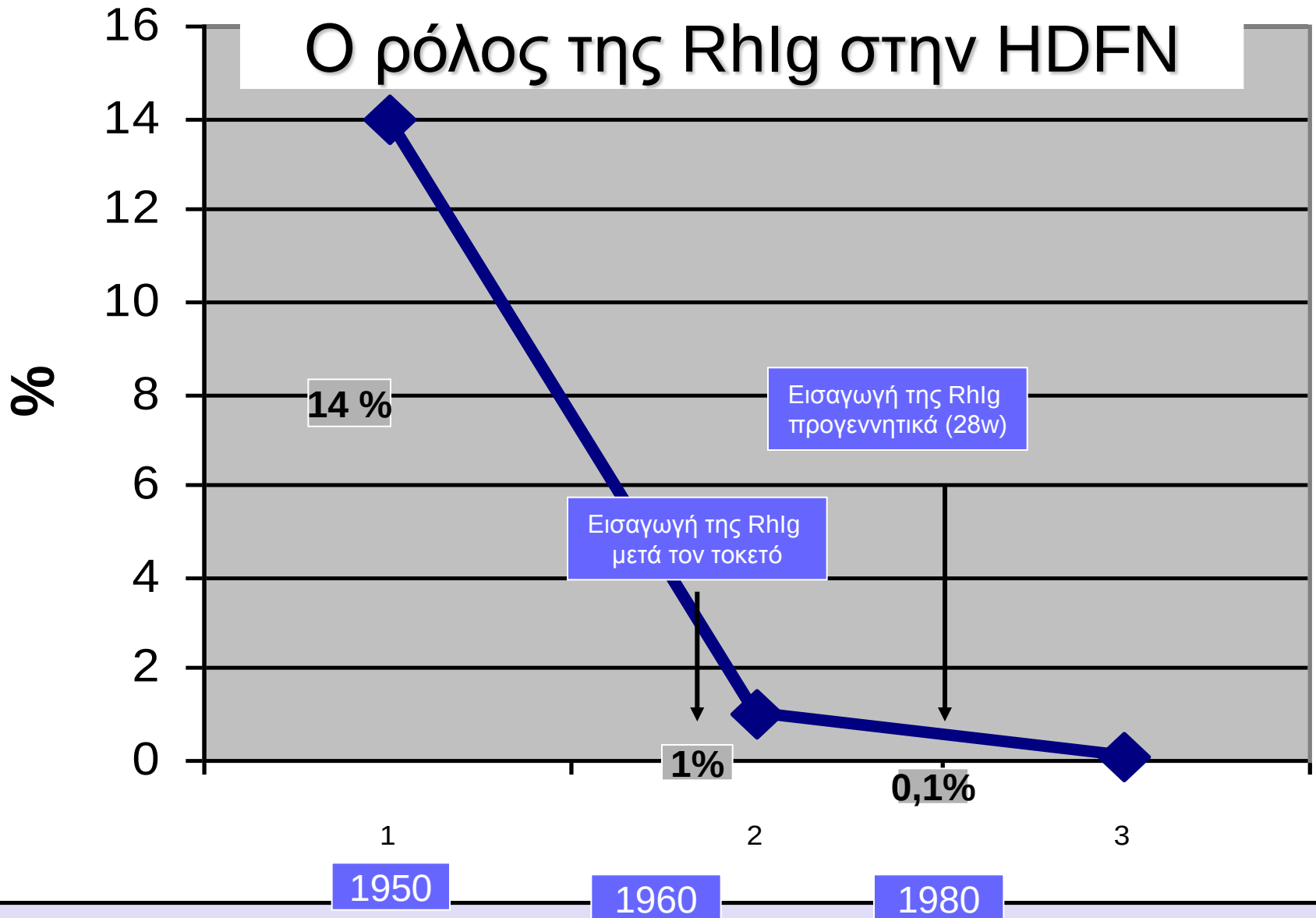
Αιμολυτική νόσος του εμβρύου (HDFN)



Κύριες εξελίξεις στην HDFN



Ο ρόλος της RhIg στην HDFN



% ποσοστό αντισωμάτων που ανευρίσκονται σε (+) screening εγκύων καθώς και εκείνων που προκαλούν σοβαρή αιμολυτική νόσο στις διάφορες μελέτες

+ screening εγκύου

Anti D	Anti-K	Anti-c	Anti-E
26%	32%		#
18,7%	18,8%	10,4%	23% ##
7%	26%		###

Σοβαρή HDFN

Anti D	Anti-K	Anti-E	Anti-e
	11,6%	8,5%	1,1%###
85%	10%	3,5%	**

Geifmen et al, Obstet Gynecol, 1997

Van der Shoot et al, Transf Med Rev 2003

Koelenwinj et al, Transfusion 2008

** Van Kamp et al, Am J Obstet Gynecol, 2005

Ενδομήτριες μεταγγίσεις:

α) ενδοπεριτονϊκές

β) ενδαγγειακές



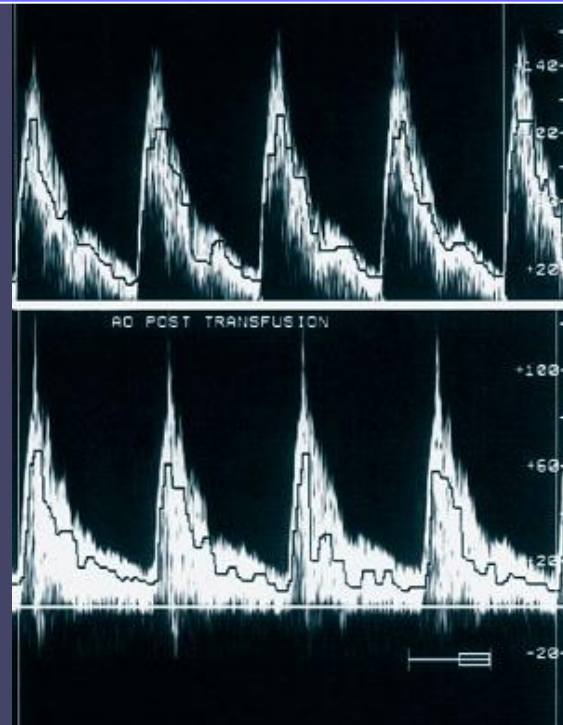


MCA: η μείωση της γλοιότητας του αίματος προκαλεί αύξηση της ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία

MCA με την χρήση έγχρωμης ροής για τον εντοπισμό του αγγείου



Διόρθωση της ροής στο MCA μετά από ενδομήτρια μετάγγιση (κάτω)



Ενδοπεριτοναϊκές μεταγγίσεις

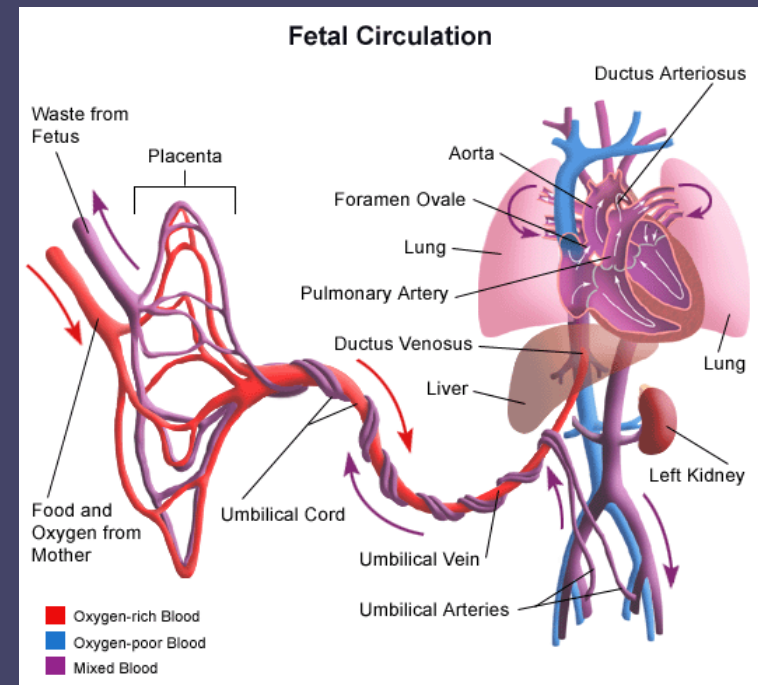
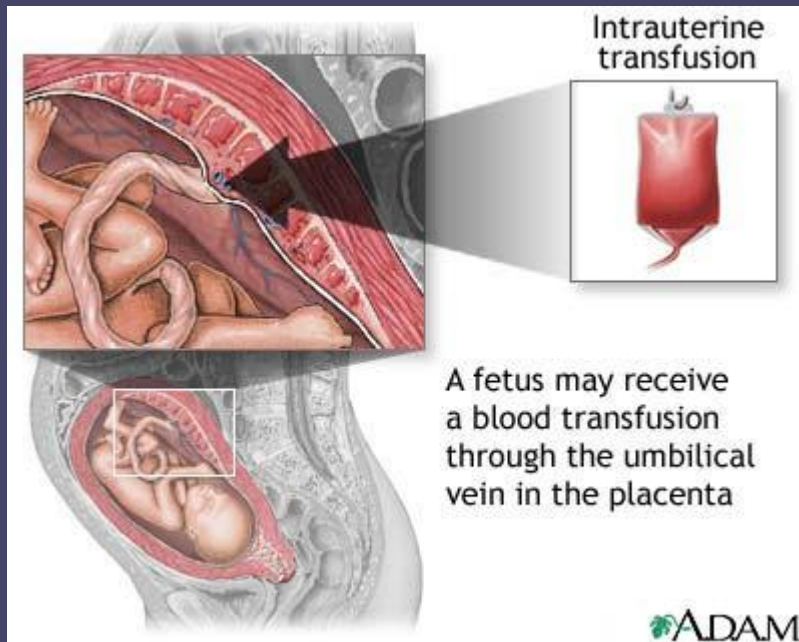
- Το αίμα προσροφάται από τα υποδιαφραγματικά λεμφαγγεία του εμβρύου
- Τείνουν να αντικατασταθούν από τις ενδαγγειακές μεταγγίσεις ή γίνονται σε συνδυασμό

Ερυθροκύτταρα για ενδομήτρια μετάγγιση

- Ολικό αίμα πρόσφατο (3-5 ημερών) σε CPD (εναλλακτικά ΣΕ τροποποιημένα)
- Ht μονάδος $\longrightarrow$ 70-85%
- Ομάδα: 0, Rh (-) και αρνητικό ως προς το αλλοαντίσωμα που προκαλεί την HDFN
- ? αίμα ταυτόσημο με τον μητρικό φαινότυπο ως προς Fy, Jk και S αντιγόνα
- ? HbS (-) + ελεγμένα για G6PD ανεπάρκεια

Ενδαγγειακή εμβρυϊκή μετάγγιση:

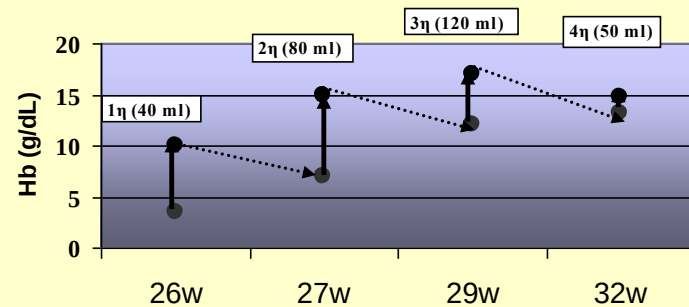
παρακέντηση πλακουντιακού (ομφ. φλέβα)
ή
ενδοηπατικού τμήματος του ομφαλικού αγγείου



Ενδομήτρια μετάγγιση

- Στόχος: Ht εμβρύου 40-50%
- Πτώση Ht 1% / ημέρα
- Μεταγγίσεις ανά 15 ημέρες έως 35^η εβδ.
- Πλήρης καταστολή της ερυθράς σειράς του εμβρύου μετά τις 2-3 πρώτες ΕΜ

Εικόνα 1. Εμβρυική Hb πριν/μετά των υπερηχογραφικά κατευθυνόμενων ενδομήτριων μεταγγίσεων



Νεογνό με ιστορικό ενδομήτριων μεταγγίσεων

- Γέννηση: ομάδα και φαινότυπος του αλλογενούς αίματος.
Αργότερα παρουσία μεικτού πληθυσμού ερυθροκυττάρων
- Σπάνια απαιτεί αφαιμαξομεταγγίσεις
- Αναιμία 1-3 μήνες μετά τη γέννηση

Ημέρα	Ht (%)	ΔΕΚ (%)	Αμ. Coombs	Εμ. Coombs
0	47.4	1.9	1+ (IgG+C3d)	4+
9	42.2	0.8	1+	4+
15	30.3	1.15		
45	33.8	3.28	3+, 2πλος πληθυσμός	3+ τίτλος: 1/64
60	32.5	5.6	3+ 2πλος πληθυσμός	—

Ομάδα αίματος νεογνού

Η ομάδα αίματος του νεογνού παρέμεινε A (+) Rh (+)

ημέρα 60

	M	N	S	s	Fy ^a	Fy ^b	P ₁	Le ^a	Le ^b
Μητέρα	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Νεογνό	+	-	+	+	+	+	-	-	-
	Lu ^a	Lu ^b	Jk ^a	Jk ^b	K	k			
Μητέρα	-	+	-	+	-	-			
Νεογνό	-	+	-	+	-	+			

Οι ενδομήτριες μεταγγίσεις ευαισθητοποιούν την έγκυο

233 κυήσεις με HDFN και E.M. Am J Obstet Gyn, 2007

TABLE 2

Uni- and multivariate analysis of variables associated with the chance on additional antibody formation after IUTs

Variables Included in the analysis	<i>P</i> value univariate analysis	<i>P</i> value multivariate analysis
Transplacental access	<.001	<.001
Total number of IUTs administered	.003	.015
Rh(D) immunization	.051	.027*
Number of antibodies at presentation	.065	.34
Number of additional antibodies possible [†]	.35	.036
Gestational age at first IUT	.30	.38
Previous transfusion history	.39	.60
Presence of hydrops	.38	.34
Maternal age	.46	.78
Maternal antibody titer at presentation	.67	.97
Fetal gender	.76	.22
Pregnancy number	.99	.76

Μητρικό αίμα σαν εναλλακτική πηγή για ενδομήτριες μεταγγίσεις

Lydaki E et al, TRANSFUSION 2005
AABB Technical manual 14th ed. 2002

- Ασφαλές
- Αποφεύγεται ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης της μητέρας
- Ίσως η μόνη πηγή σε περιπτώσεις HDFN από σπάνια αντιγόνα
- Η χορήγηση ΕΡΟ φαίνεται ότι δεν διέρχεται τον πλακούντα
- Ακόμη και ασύμβατα ΑΒΟ ερυθρά έχουν χορηγηθεί με ασφάλεια

Denomme GA et al, Transfusion 2004

Denomme GA et al, Transfusion 2004

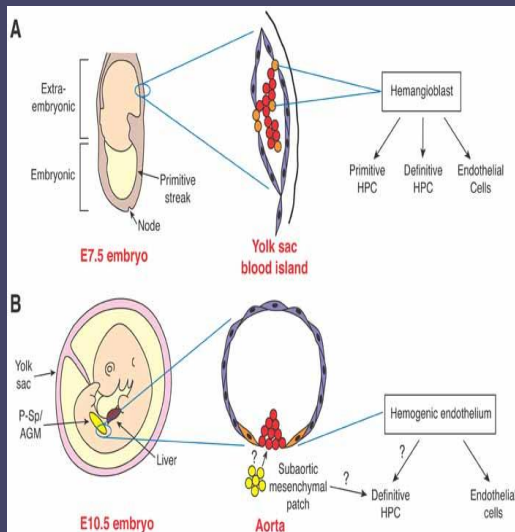
Μεταγγίσεις νεογνών - προώρων



Εμβρυική αιμοποίηση: 3^ο τρίμηνο της κύησης

Από τις 24 εβδομάδες ζωής η ερυθροποίηση ξεκινά στο μυελό των οστών

- Γίνεται αποκλειστικά στο μυελό
- Ρυθμίζεται από την ερυθροποιητίνη (ήπαρ)
- Τα ΕΚ περιέχουν κυρίως HbF (“switch” σε HbA στις 32 εβδομ.)
- Γίνεται η μεταφορά Fe από την μητέρα δια μέσου του πλακούντα



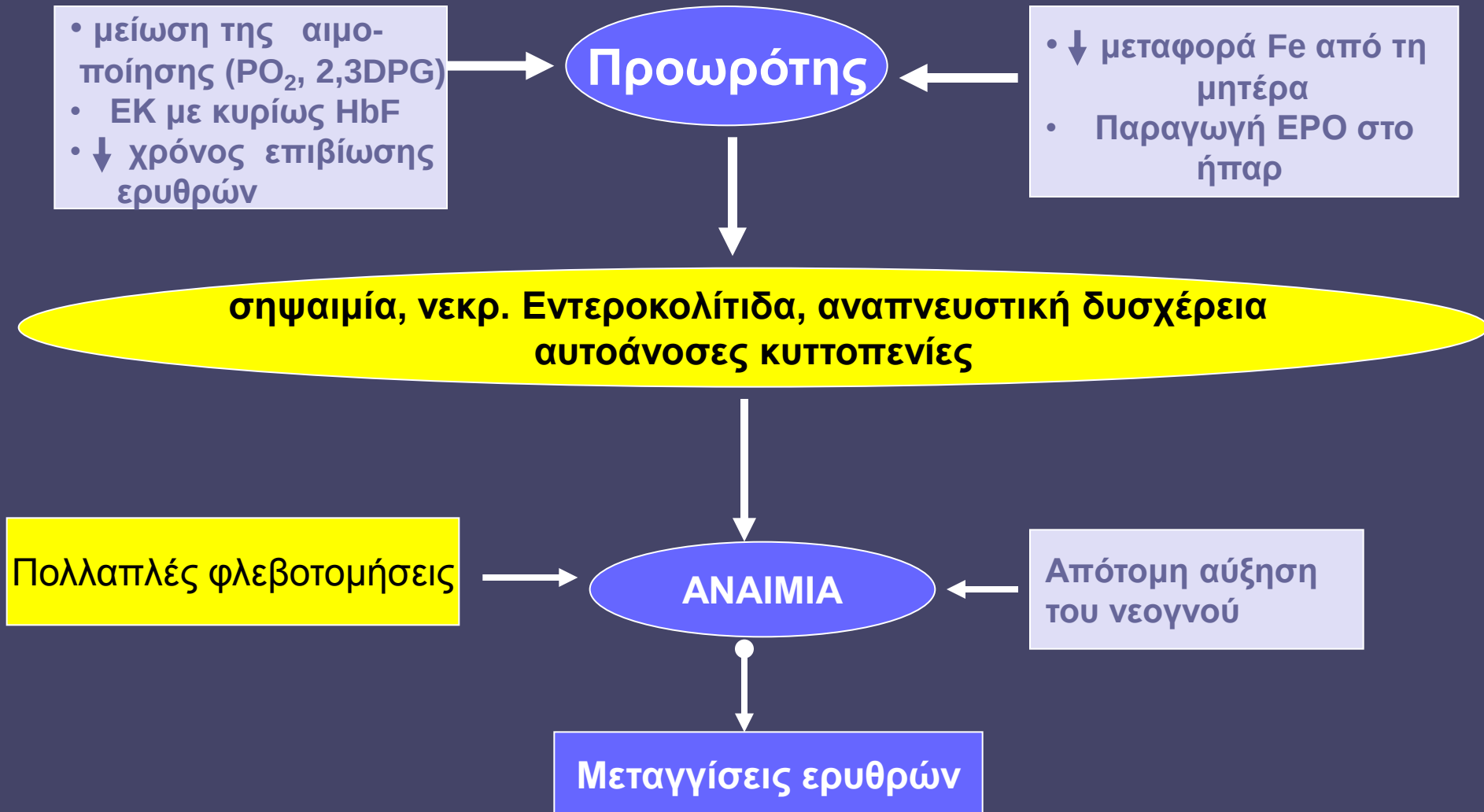
Γέννηση- πρώτη ανάσα

- Απότομη αύξηση του PO_2 στο αρτηριακό αίμα
- Αύξηση του 2,3 DPG - κυρίως HbA στα ερυθροκύτταρα



ελάττωση της ερυθροποίησης
(φυσιολογική αναιμία του νεογνού)

Παθοφυσιολογία της αναιμίας της προωρότητας (4-8 εβδομ)



Προμεταγγισιακός έλεγχος

● Μητέρα

- ABO - RhD
- Έμμεση Coombs

● Νεογνό

- ABO – RhD (DVI)
- **Ανάστροφη ομάδα**
(για IgG A και B σε ABO HDN)
- άμεση Coombs
- Έμμεση Coombs επί απουσίας μητρικού ορού

(+)

Έμμεση Coombs στη
μητέρα

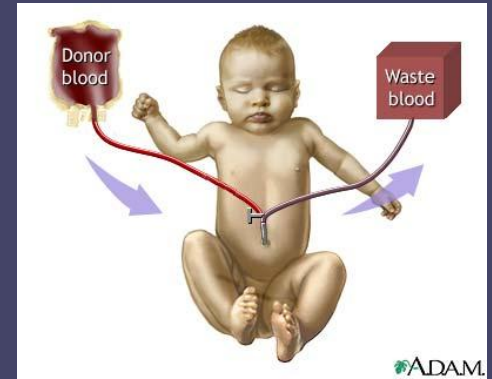
(+)

άμεση Coombs στο νεογνό
ή/και
έμμεση Coombs

Πιθανή HDN



Αφαιμαξομετάγγιση



- Είναι μαζική μετάγγιση που αποσκοπεί στην αλλαγή του πλάσματος του νεογνού (χολερυθρίνη) και την διόρθωση της αναιμίας
- Συνήθως ο χρόνος προετοιμασίας του αίματος είναι λίγες ώρες
- Επιπλοκές: Αρρυθμίες (κιτρικά), αιμορραγία από **διαταραχές πηκτικότητας** ή θρομβοπενία, σηψαιμία, **υποθερμία** (in line warmers), υπερφόρτωση κυκλοφορικού, υπογλυκαιμία, υποασβεσταιμία, μετάδοση νόσων.

Επιλογή ερυθρών στις νεογνικές μεταγγίσεις Σ.Ε.

Ομάδα νεογνού
ή
άλλης συμβατής
ομάδος

+

Συμβατά
με ότι αντισώματα
(αντι- ABO $\pm$ άτυπα)
βρίσκονται στο αίμα
της μητέρας

Μη διαθέσιμος ή ακατάλληλος
ορός από την μητέρα



διασταύρωση με ορό ή έκλουσμα
από νεογνό

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

	ΠΑΡΑΓΩΓΟ	Ht	ΟΜΑΔΑ	ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΗ	ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ	ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗ	ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ	ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ
ΕΜ	ΟΛΙΚΟ τροποποιημέ να ΣΕ	75-85%	0 (-)	Ορός μητέρας	ΝΑΙ	ΝΑΙ* * < 1×10^6	3-5 ημ.	24 ώρες
ΑΦΜ	ΟΛΙΚΟ ή τροποποιημέ να ΣΕ	40-45%	0 (-) σε πλάσμα ΑΒ	Ορός μητέρας	ΝΑΙ	ΝΑΙ	3-5 ημ	24 ώρες
Ν Μ	Σ. Ε.	μονάδος	Νεογνού ή συμβατής ομάδος	Ορός μητέρας	?	ΝΑΙ	?	-

Παρουσίαση ανοσοαιματολογικής
εικόνας εγκύου και
εμβρύου – νεογνού με αιμολυτική
νόσο από anti-D

Κλινική περίπτωση

- Γυναίκα, έγκυος, 37 ετών, A (-), Kell (-)
(σύζυγος : A (+), Ccee, Kell (-))

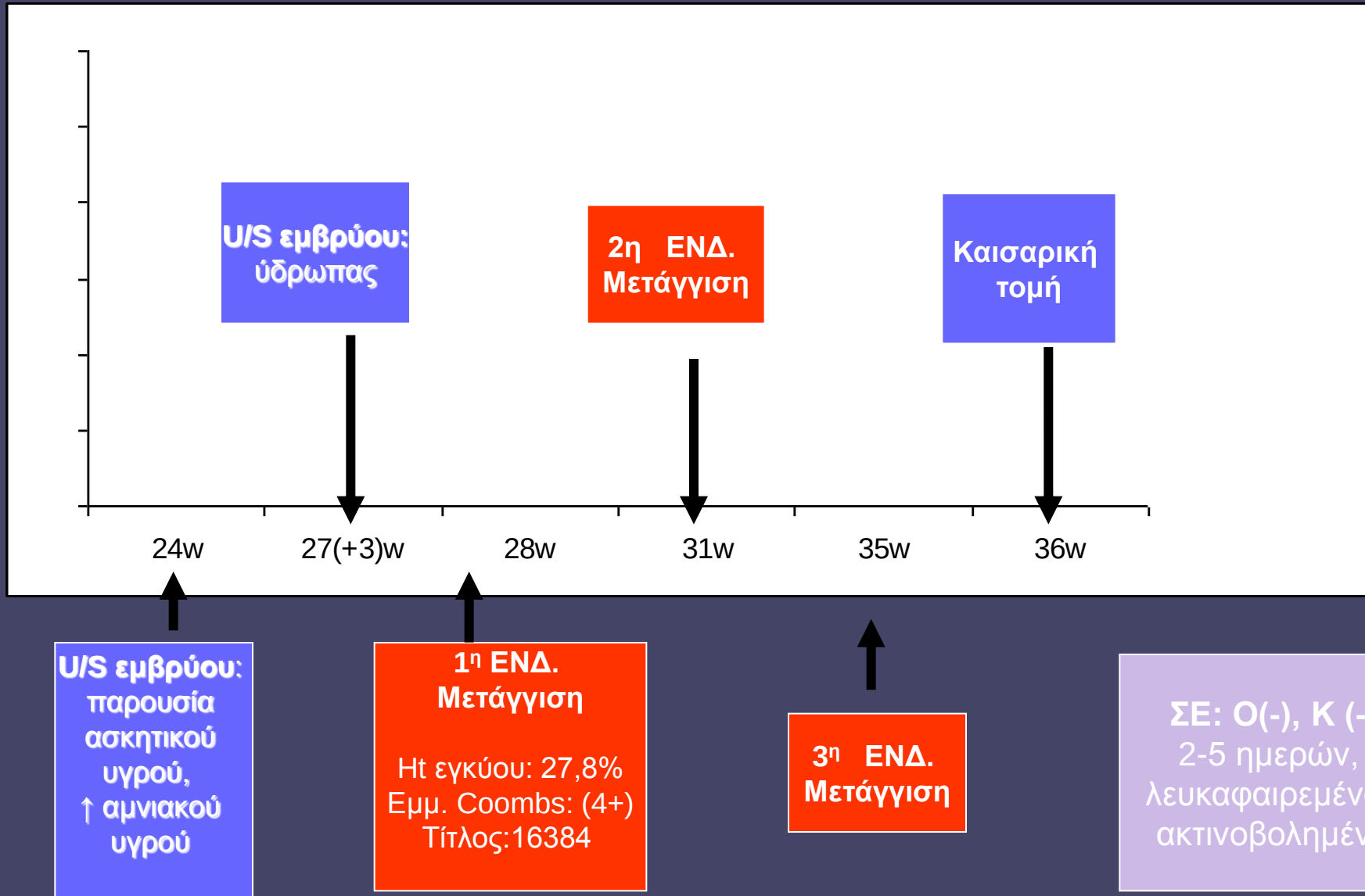
ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- προ 8 ετών (2000): 1 υγιές παιδί— όχι anti-D σφαιρίνη
- προ 5 ετών: 1 νεογνό που υπεβλήθη σε ΑΦΜ και απεβίωσε 3 μήνες αργότερα λόγω σηψαιμίας
- προ 3 ετών: 1 παλίνδρομος κύηση 10 εβδομάδων

ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΥΗΣΗ

- 11^η, 14^η, 20^η w → έμμεση Coombs : αρνητική!!!?
- 20^η w: αμνιοκέντηση (κφ), χορήγηση anti-D σφαιρίνης
- 24^η W → U/S εμβρύου :
παρουσία ασκητικού υγρού, ↑ αμνιακού υγρού

Παρούσα κύηση



Νεογνό: γέννηση

- ΒΓ: 2460 gr
- Apgar: 8/10 σε 1/5 min αντίστοιχα
- Κλινική εξέταση (-) για οργανομεγαλία
- Hb: 13,1g/dl, ΔΕΚ: 0,47%,
- αμ. Coombs: (-), Εμμ. Coombs:4+
- Ομάδα αίματος: 0(-)
- Χολερ. < 5mg/dl το 1^ο 24^{ωρο}
φωτοθεραπεία για 3 24^{ωρα}
- Έξοδος με EPO, Ferrum, Fillicin

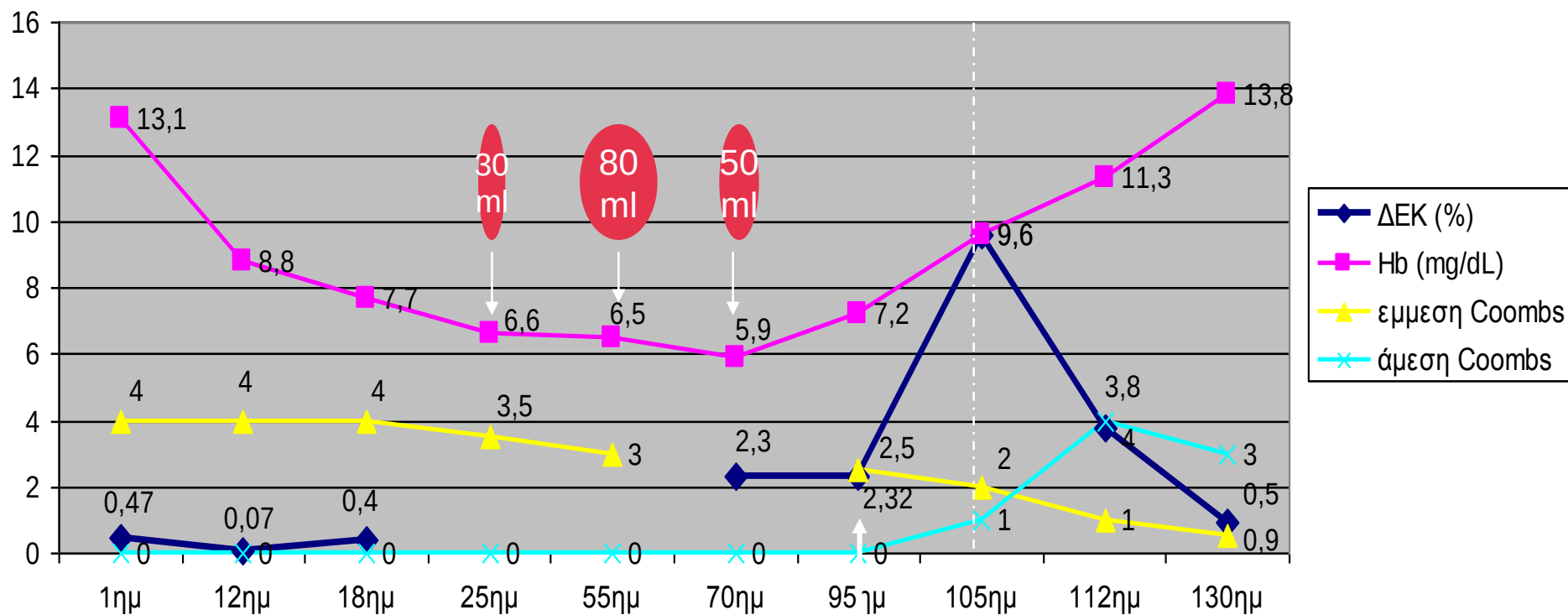
Περιγεννητική πορεία νεογνού

- Το νεογνό δέχεται 3 μεταγγίσεις ΣΕ σε ηλικία 25, 55, και 75 ημερών με Hb 6.6, 6.5 Και 5,9 gr/dl αντίστοιχα
 - **Νεογνό ημέρα 75:**
 - ΔΕΚ: 2,3%,
 - αμ. Coombs: (-)
 - Εμμ. Coombs: 3+, τίτλος anti-D: 1024
-
- φερριτίνη: 719 ng/dl,
G6PD: κφ,
Mayer κοπράνων: (-),
πλήρης ιολογικός έλεγχος: (-)
- Επανελέγχος γονέων για B-MA,
 - Διενέργεια μυελικής βιοψίας στο νεογνό → ήπια υποπλασία ερυθράς σειράς

Περιγεννητική πορεία νεογνού

- **Νεογνό ημέρα 105:**
Hb: 9.6 mg/dl, ΔΕΚ: 2%,
Άμεση Coombs: 1+ , 2πλός πληθυσμός, IgG+C3d
anti-D: 256
- **Ομάδα αίματος:**
2πλός πληθυσμός A/O και Rh+/-
Έναρξη Medrol 2mg/kg
- **Νεογνό ημέρα 112:**
Άμεση Coombs: 4+, 2πλός πληθυσμός
anti-D: 128
Διακοπή Medrol
- **Νεογνό ημέρα 145:**
Hb: 13,8 mg/dl, ΔΕΚ: 0.5%,
Άμεση Coombs: 2+
Έμμεση Coombs: (-)
Ομάδα αίματος: A +

Αιματολογική πορεία νεογνού



φωτοθεραπεία

Ομάδα: 0(-)

Μυελός: κφ
Φερριτίνη: 719
G6PD: κφ

Medrol: 2mg/kg

Τίτλος αντι-D: 1024

Αμ. Coombs: 2πλος
Τίτλος αντι-D: 256
Ομάδα:
2πλος πληθ, A+/0-

Τίτλος αντι-D: 32

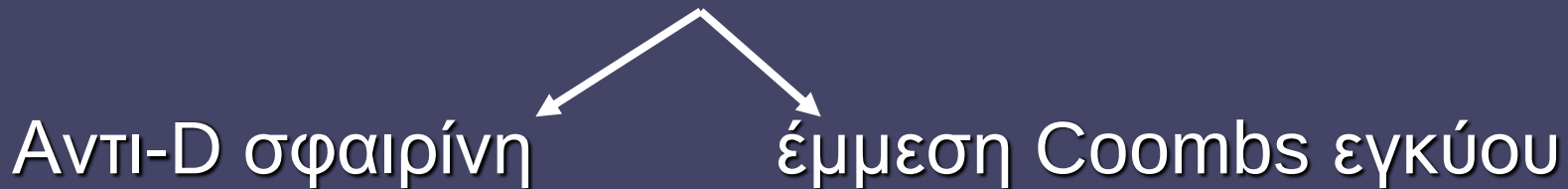
Αμ. Coombs: 2+
Εμ Coombs: (-)
Ομάδα: A+

145ημ

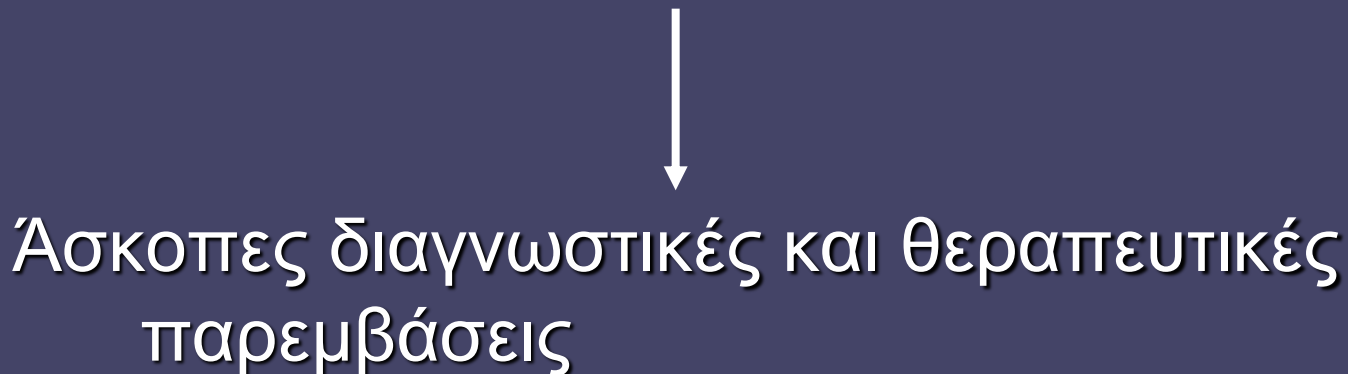
Συζήτηση

2 προβληματισμοί:

1) Μαιευτικό ιστορικό:



2) Περιγεννητική περίοδος νεογνού:



Ζήτημα 1

ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

- 1 υγιές παιδί προ 8 ετών – όχι anti-D σφαιρίνη
- 1 νεογνό προ 5 ετών που υπεβλήθη σε ΑΦΜ και απεβίωσε 3 μήνες αργότερα λόγω σηψαιμίας- όχι anti-D σφαιρίνη
- 1 παλίνδρομος στη 10^η εβδ. προ 3 ετών- όχι anti-D σφαιρίνη

ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΥΗΣΗ

11^η, 14^η, 20^η w → έμμεση Coombs : αρνητική!!!
20^η w: αμνιοκέντηση (κφ), χορήγηση anti-D σφαιρίνης

Ενδείξεις χορήγησης αντι-D σφαιρίνης.

Am College of Obstet & Gynecol, 2008

- Σε Rh (-) εγκύους με απουσία αντι-D αλλοαντισώματος ➡ την 28^η εβδ. εφόσον ο τοκετός γίνει μετά την 40^η εβδ. ➡ επανάληψη της δόσης.
- Περιστασιακή ή επιλεγμένη διακοπή κύησης, έκτοπη εγκυμοσύνη, αμνιοκέντηση, λήψη τροφοβλάστης για λήψη εμβρυϊκού δείγματος ➡ μέχρι την 12^η εβδ 50μg, μετά 300μg
- Άλλες ενδείξεις χορήγησης αντι-D σφαιρίνης: Επαπειλούμενη αποβολή, εμβρυϊκός θάνατος 2^ο και 3^ο τρίμηνο, τυφλό κοιλιακό τραύμα, καθυστερημένη αμνιοκέντηση για ΔΔ λοίμωξης

Προηγούμενη χορήγηση αντι-D σφαιρίνης δημιουργεί ήπια (+) εμμ. Coombs (σε χαμηλό τίτλο) που συνήθως καταστέλλεται στα επεξεργασμένα ερυθρά

Περιγεννητική περίοδος νεογνού με προηγηθείσες ενδομήτριες μεταγγίσεις

- Συνήθως δεν χρειάζεται ΑΦΜ μετά την γέννηση - μόνο ΦΤΘ
- Παρουσιάζουν αναιμία σε ηλικία 1 μηνός
- Το 50-70% των νεογνών θα χρειαστούν 1-3 μεταγγίσεις μέχρι 3 μηνών (έως 6 μ)
- Τα μητρικά αντισώματα παραμένουν σε ψηλό τίτλο τουλάχιστον 6 εβδ. μετά την γέννηση.
- Τα νεογνά που χρειάζονται καθυστερημένες μεταγγίσεις (μετά τους 3 μήνες) παρουσιάζουν
 - ↓ ΔΕΚ στην τελευταία UIT, ↑ Hb γέννησης, ↑ αριθμό κυττάρων ενηλίκου στο Kleihauer-Betke επίχρισμα.
- Μυελικό επίχρισμα: υποπλασία της ερυθράς σειράς
- επιπ. ερυθροποιητίνης: ελαττωμένα
- Αρ. ΔΕΚ: χαμηλός
- Μετάγγιση ΣΕ: όταν HB < 5-6 gr/dL ανεξαρτήτως συμπτωμάτων και σε υψηλότερες τιμές όταν το νεογνό είναι ληθαργικό, δεν σιτίζεται ή παρουσιάζει λοίμωξη

Pediatric outcome in Rh hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion.

Am J Obstet & Gynecol, 2008

- 89 νεογνά με HDN, στα 52 ενδ. μεταγγίσεις (76%)

	Ενδομ. μεταγγίσεις	ΟΧΙ ενδομ. μεταγγίσεις	
Διάρκεια ΦΤΘ	3.8 d	5.1	0.01
ΑΦΜ	71%	65%	0.64
Top up μεταγγίσεις	77%	26.5	< 0.01

- Τα νεογνά που χρειάστηκαν καθυστερημένες μεταγγίσεις (μετά τους 3 μήνες) παρουσίασαν ↓ ΔΕΚ στην τελευταία UIT, ↑ Hb γέννησης, ↑ αριθμό κυττάρων ενηλίκου στο Kleihauer-Betke επίχρισμα.

Short-term outcome following intrauterine transfusion in Scotland

Arch Dis Child fet Neonat Ed., 2011

- 116 νεογνά
- Αρ. Ενδ. μεταγγίσεων: 4 (1-9)
- 1^η ➔ 26 εβδ (median)
- ΑΦΜ 16%
- ΦΤΘ 2-24 ημέρες
- Top up μεταγγίσεις 54%
- Μέσος αριθμός: 1 (1-9)
- Η επιπλεγμένη ΕΝΔ. Μ. σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΑΦΜ

Table 1 Characteristics of neonates

	Uncomplicated IUT (n=103)	Complications at IUT or preterm labour (n=13)	p Value
Gestational age at delivery (weeks)	35 (34–36)	31 (29–34)	<0.0001
5 min Apgar	9 (3–10)	4 (1–9)	0.0003
Intubation at delivery	2 (3%)	11 (85%)	<0.0001
On-going respiratory support	21 (20%)	9 (69%)	0.0007
Exchange transfusion	16 (16%)	7 (54%)	0.007
Number of exchange transfusions	1 (1–4)		
Duration of phototherapy (days)	5 (2–24)		
Number of phototherapy units	3 (1–6)		
Top-up transfusion required	63 (54%)		
Number of top-up transfusions	1 (1–9)		

Data are median (range) or number (per cent). Data in the lower five rows of the table refer to all IUTs (complicated and uncomplicated combined). IUT, intrauterine transfusion.

Συμπερασματικά

- Η πρόληψη της HDN με αντι-D σφαιρίνη και η αντιμετώπιση της HDFN με ενδομήτριες μεταγγίσεις είναι πρακτικές που αναπτύχθηκαν πολύ πρόσφατα.
- Ακόμη κι αν γίνονται ενδ. Μεταγγίσεις, στην Ελλάδα η συνολική αντιμετώπιση της HDN είναι προβληματική
- Η σωστή γνώση της ανοσοαιματολογικής εικόνας που ακολουθεί τη νόσο σε επίπεδο εγκύου αλλά και νεογνού είναι απαραίτητη για την σωστή υποστήριξη και των 2 από πλευράς Αιμοδοσίας

*Τα μωρά είναι πολύτιμα. Παρόλο το μικρό τους μέγεθος
είναι πολύπλοκα στο χειρισμό τους.
Γι' αυτό πρέπει να τους δείχνουμε σεβασμό.*



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ