



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diagnostic procedures for assessing the severity of alloimmune fetal anemia

Sikkel, E.

Citation

Sikkel, E. (2006, March 2). *Diagnostic procedures for assessing the severity of alloimmune fetal anemia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4542>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4542>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Inleiding (hoofdstuk 1)

Voor of tijdens de zwangerschap kunnen bij de moeder antistoffen ontstaan tegen rhesus D en andere rode bloedcel antigenen. Deze immunisatie kan veroorzaakt worden door bloedtransfusie, door orgaantransplantatie of door foetomaternale transfusie. De antistoffen die de moeder maakt en die gericht zijn tegen de antigenen op de foetale rode bloedcellen kunnen de placenta passeren. Door antigen gemedieerde destructie van rode bloedcellen kan foetale anemie ontstaan. Deze anemie kan in ernstige gevallen leiden tot massale hydrops en uiteindelijk tot het intra-uterien overlijden van de foetus. In Nederland zijn er jaarlijks ongeveer 200 zwangeren met potentiële gevaarlijke antistoffen. Het gaat hierbij voornamelijk om anti-D, anti-c en anti-K antistoffen. Bij de helft van deze zwangeren is de concentratie aan antistoffen zo hoog dat men spreekt van ernstige immunisatie. Bij ongeveer 30% van de vrouwen met ernstige immunisatie krijgt de foetus een dusdanig ernstige anemie dat een intra-uteriene transfusie noodzakelijk is. Deze ernstige foetale anemie kan al optreden bij een zwangerschapsduur van 16 weken.

De diagnostiek is gericht op het tijdig opsporen van ernstige foetale anemie, dus vóór er hydrops of sterfte ontstaat. Uit onderzoek is gebleken dat tijdige detectie en behandeling van foetale anemie, voor hydrops ontstaat, leidt tot betere uitkomsten voor het kind. Anderzijds is het riskant en minder zinvol om een foetus met slechts matige anemie in de baarmoeder te behandelen. Tijdig opsporen betekent dus niet alleen niet te laat, maar ook niet te vroeg. Bij de differentiatie tussen matige en ernstige foetale anemie wordt gebruik gemaakt van een aantal technieken. Voor tijdige detectie zijn in de loop van jaren diverse diagnostische technieken ontwikkeld. Een eerste diagnostische techniek is de anamnese van de vrouw. Hierbij speelt de obstetrische voorgeschiedenis een rol. Belangrijk is ook het voelen bewegen van het ongeboren kind, het “leven voelen”. Verminderen van leven voelen is een alarmsignaal en geeft hoge verdenking op ernstige foetale anemie. Een tweede diagnostische techniek is het vervolgen van de concentratie aan moederlijke antistoffen. Zodra deze stijgt loopt de foetus meer gevaar. Een derde diagnostische techniek is de meting van de bilirubine concentratie in vruchtwater. Deze methode

is in 1961 door Liley beschreven en wordt ook wel meting van de toename van de optische dichtheid bij een golflengte van 450 nanometer, de $\Delta OD 450$ genoemd. Een vierde diagnostische techniek is echoscopisch onderzoek. Met behulp van echoscopie kunnen de eerste tekenen van hydrops gezien worden. Tevens kunnen foetale organen die met bloed aanmaak of -afbraak te maken hebben, zoals lever en milt, gemeten worden. Deze organen zijn vaak vergroot bij ernstige anemie. Ook kan de placenta dikte gemeten worden. Met de echoscopische M-mode kunnen metingen aan het hart nauwkeurig verricht worden. En met Doppler kan de bloedstroomsnelheid in de foetale arteriën en venen gemeten worden. Een vijfde diagnostische techniek is cardiotocografie. Hierbij wordt de foetale hartfrequentie over 30 tot 45 minuten geregistreerd. Deze techniek is echter van betrekkelijke waarde, aangezien bij ernstige anemie een normaal hartfrequentie patroon kan voorkomen. Een laatste diagnostische techniek is de navelstrengpunctie. Bij een navelstrengpunctie kan de mate van anemie exact gemeten worden. Het risico op ernstige complicaties voor de foetus bedraagt bij een navelstrengpunctie echter 2 à 3%.

Het verband tussen ernstige foetale anemie en enerzijds de bilirubine concentratie in vruchtwater en anderzijds een aantal meer recent toegepaste echoscopische metingen vormen het onderwerp van dit proefschrift. De behandeling van foetale anemie is symptomatisch en is er op gericht de foetus met bloedtransfusies in goede conditie te houden tot de à terme periode. Vermeden wordt aldus dat een kind geboren wordt met naast zijn anemisch probleem tevens problemen van (iatrogene) vroeggeboorte.

Het doel van de verschillende studies in dit proefschrift was meer inzicht te krijgen in de foetale fysiologie bij anemie en de evaluatie van een aantal diagnostische methoden voor het voorspellen van het optimale moment voor foetale bloedtransfusie. Dit proefschrift bestaat uit twee delen: de chemische benadering en de echoscopische benadering.

Deel 1: Chemische benadering

De chemische techniek voor de diagnostiek van foetale anemie is gebaseerd op het feit dat bij afbraak van het foetale hemoglobine de bilirubine concentratie in het vruchtwater zal toenemen. Vruchtwater wordt verkregen door middel van amniocentese. De mate van geelverkleuring van het vruchtwater wordt vervolgens gemeten zoals in 1961 door William Liley beschreven. Deze geelverkleuring wordt uitsluitend veroorzaakt door bilirubine.

Allereerst werd een overzicht gemaakt (*hoofdstuk 2*) van de literatuur over de waarde van bilirubine metingen in vruchtwater en tevens van Doppler van de arteria cerebri media in de voorspelling van ernstige foetale alloimmune anemie. Het voordeel van de Doppler methode is dat het een non-invasieve manier is om anemie te voorspellen. De conclusie van deze review is dat de sensitiviteit voor beide technieken in onderzoeken, die voor het grootste deel retrospectief zijn, varieert maar grosso modo overeen komt. Bij gelijk blijvende sensitiviteit dient de vraag gesteld te worden of de niet invasieve techniek dan niet vanzelf als de betere gezien moet worden. Een prospectief en groter onderzoek waarbij beide technieken in dezelfde patiënten worden uitgevoerd moet uitsluitsel gaan geven.

In *hoofdstuk 3* werd onderzocht hoe accuraat de bilirubine concentratie in vruchtwater ernstige foetale anemie voorspelt in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Hiervoor werden 79 niet-hydropische eenling zwangerschappen met een D immunisatie geïncludeerd waarbij een amniocentese was verricht maximaal 4 dagen voor de eerste intra-uteriene transfusie. De Δ OD 450 waarden uit het vruchtwater werden in een Liley grafiek geplaatst. William Liley beschreef in 1961 een grafiek met op de x-as de zwangerschapsduur en op de y-as de Δ OD 450. In deze grafiek zijn 3 zones getekend: zone 1 (geen anemie), zone 2 (matige anemie) en zone 3 (ernstige anemie). De originele grafiek van Liley gaat vanaf 27 tot 36 weken, bij de geëxtrapoleerde Liley curve is deze curve doorgetrokken van 27 naar 18 weken. Sensitiviteit en specificiteit werden berekend voor de meest gangbare afkappunten op de Liley curve. De sensitiviteit voor de

bovenste 2/3 van Liley zone 2 was 95% vóór 27 weken en 98% na 27 weken. Geconcludeerd werd dat de geëxtrapoleerde Liley curve met zeer goede sensitiviteit en redelijke specificiteit ernstige anemie voorspelt.

In *hoofdstuk 4* wordt gezocht naar de weg waarlangs de verhoogde concentratie aan bilirubine in het foetale bloed leidt tot een verhoogde concentratie aan bilirubine in vruchtwater. Hiervoor werd de relatie onderzocht tussen bilirubine concentratie in foetaal bloed en deze in vruchtwater bij 68 rhesus D allo-geïmmuniseerde foetus met anemie zonder hydrops bij de eerste intra-uteriene transfusie. Bij deze anemische foetussen verminderde de vruchtwater/foetale bloed ratio van bilirubine van 0.09 bij 28 weken naar 0.05 bij 33 weken. In normale, niet anemische foetussen, zijn de vruchtwater/foetale bloed ratio voor bilirubine en voor albumine in dezelfde range en laten dezelfde afname zien tijdens de zwangerschap. Op basis van deze bevindingen hebben wij de hypothese geformuleerd dat de bilirubine concentratie in vruchtwater wordt bepaald door ten eerste de foetale bloed bilirubine concentratie en ten tweede door de vruchtwater/foetale bloed ratio van albumine.

Van de vijf mogelijke wegen die bilirubine kan nemen om vanuit foetaal bloed in het vruchtwater een concentratie op te bouwen (foetale nieren, longen, huid, darmen en vliezen) lijken de vliezen de meest voor de hand liggende. Tijdens het foetale leven is bilirubine in vruchtwater voor het grootste deel ongeconjugeerd. Ongeconjugeerd bilirubine is voor 99% gebonden aan albumine. Het is onwaarschijnlijk dat bilirubine in het vruchtwater komt via foetale urine of longvocht omdat de albumine concentratie in deze lichaamsvloeistoffen 100 tot 200 maal lager is dan in foetaal plasma. De albumine concentratie in vruchtwater is, echter, maar 10 tot 20 keer lager dan in foetaal plasma. Wegens de extreem lage albumine concentratie in foetale urine en longvocht werken deze vloeistoffen als een barrière voor het ongeconjugeerde bilirubine die het plasma wil verlaten en het vruchtwater compartiment wil binnengaan. Dat foetale ontlasting, meconium genaamd, het bilirubine tussen foetaal bloed en vruchtwater zou transporteren is niet in overeenstemming te brengen met een klinisch relevante correlatie tussen concentratie van bilirubine in vruchtwater en in foetaal bloed. De dunne foetale huid laat tot een

zwangerschapsduur van 16 weken waarschijnlijk uitwisseling toe tussen bloed en vruchtwater van allerlei stoffen, waaronder ongeconjugeerd bilirubine. Bij een zwangerschapsduur van 25 weken is de foetale huid echter volledig gekeratiniseerd. De foetale vliezen blijven wel permeabel gedurende de gehele zwangerschap. Daarom vindt de uitwisseling van ongeconjugeerd bilirubine tussen foetaal bloed en vruchtwater hoogstwaarschijnlijk plaats via deze weg.

Deel 2: Echoscopische benadering

Sinds 1995 is in meerdere publicaties aangetoond dat de stroomsnelheid van bloed in de arteria cerebri media tijdens de systole van het hart verhoogd is bij foetale anemie. Men kan zich daarbij afvragen of deze toegenomen stroomsnelheid bij anemie het gevolg is van veranderingen in de viscositeit van het bloed, van de contractie kracht van het hart of van de perifere weerstand in de hersenen.

Om de invloed van de viscositeit op de systolische bloedstroomsnelheden in de arteria cerebri media te onderzoeken werd de stroomsnelheid gemeten voor en na een intra-uteriene transfusie. Bij een transfusie neemt de viscositeit van het bloed immers toe. In *hoofdstuk 5* wordt het effect beschreven van een acute grote toename van het hematocrit op de piek systolische snelheid in de arteria cerebri media en op de maximum snelheid van de vena umbilicalis. Daartoe werden de snelheden in de arteria cerebri media en de vena umbilicalis gemeten vóór, direct na en de dag na 60 intra-uteriene transfusies. De snelheid in de arteria cerebri media verminderde in 59 van de 60 gevallen direct na transfusie. Er was in 37 van de 60 gevallen een toename van de snelheid in de vena umbilicalis. Geconcludeerd werd dat een acute toename van het hematocriet zoals bij een intra-uteriene transfusie significant de snelheid in de arteria cerebri media vermindert. Het effect op de snelheid in de vena umbilicalis daarentegen bleek onvoorspelbaar. Het feit dat de stroomsnelheid in

de vena umbilicalis in vele gevallen toenam na transfusie is natuurlijk in tegenspraak met de stelling dat de viscositeit van bloed de voornaamste determinant is van de bloedstroomsnelheid. Ook de uitgebreide variatie in arteriële bloedstroomsnelheden bij foetussen met hetzelfde hematocrit wijst erop dat, naast hematocrit, andere factoren zoals slagkracht van het hart en perifere weerstand een belangrijke rol moeten spelen.

In *hoofdstuk 6* werd uitgezocht wat de diagnostische accuraatheid is van metingen van de cardiale ventrikel wand dikte en de cor-thorax ratio om ernstige foetale anemie te voorspellen. De dikte van de cardiale ventrikel wand van de linker en de rechter ventrikel werden gemeten met behulp van M-mode echoscopisch onderzoek. De cor-thorax ratio werd gemeten op het B-beeld. De metingen werden verkregen in geïmmuniseerde zwangerschappen. Vervolgens werden 2 bij 2 tabellen gemaakt om de frequentie van abnormale cardiale echoscopische metingen in ernstige en niet-ernstige foetale anemie te vergelijken. De metingen werden verkregen bij 15 foetussen met ernstige anemie en bij 16 foetussen zonder ernstige anemie. De sensitiviteit van de cardiale echoscopische metingen varieerde van 0 tot 47% en de specificiteit van 77 tot 97%. Geconcludeerd werd dat de diagnostische waarde van de ventriculaire wand dikte en de cor-thorax ratio teleurstellend was. Meer dan 50% van de metingen in ernstige anemische foetussen was immers binnen de normale referentie waarden voor normale foetussen.

In *hoofdstuk 7* werd geëvalueerd wat het effect van foetale anemie en intra-uteriene transfusie was op de ventriculaire verkortings fractie. Tijdens de systole worden de ventrikels van het hart kleiner. Hoeveel kleiner de ventrikels tijdens de systole zijn kan met de echo gemeten worden en wordt uitgedrukt als de ventriculaire verkortings fractie. Bij 23 foetussen werd voor en na 49 transfusies de eind diastolische en eind systolische transversale dimensie van de rechter en de linker ventrikel gemeten. Het bloed gegeven bij intra-uteriene transfusie werd weergegeven als een percentage van het geschatte fetoplacentale bloed volume. Verkortings fracties van de rechter en de linker ventrikel verschilden significant voor, direct na en 1 dag na transfusie. De linker shortening fractie verminderde direct na transfusie in 43 van de 49 procedures. De rechter shortening

fractie verminderde direct na transfusie in 42 van de 49 procedures. Bij de eerste transfusie bleek er maar een matige correlatie te zijn tussen het verminderen van de shortening fractie van beide ventrikels en het getransfundeerde volume. Er werd geconcludeerd dat intra-uteriene transfusie de shortening fractie van beide ventrikels vermindert. Er is echter weinig correlatie tussen de vermindering van de shortening fractie en de hoeveelheid bloed gegeven tijdens transfusie.

Hopelijk dragen de verschillende studies in dit proefschrift bij aan de diagnostiek bij verdenking op foetale anemie en aan een beter inzicht in de veranderingen die optreden bij het opheffen van foetale anemie tijdens intra-uteriene transfusies.

