

Diagnose und Therapie der fetalen Anämie

Horst Steiner

Praenamed Salzburg

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe A.ö. KH Braunau



Interessenskonflikt

 Honorare für Vorträge und Ultraschallentwicklung / klinische Evaluierung GE

Fetale Anämie



- > Potentiell letale Erkrankung des Feten
- Potentiell bleibende Morbidität
- > Prinzipiell behandelbar

praena PRÂNATALDIAGNOSTIH MED

Fetale Anämie - Ursachen

- Immunisierungen: Blutgruppeninkompatibilitäten
- Blutungsanämie:
 - fetomaternale Transfusion
 - Twin-Anemia-Polycythemia-Sequence -TAPS
- Defizitäre Erythropoese intermittierend:
 - Infektion
- Defizitäre Erythropoese primär:
 - Hämoglobinopathien
 - Fanconi Anämie
- Gemischte Ursachen:
 - Chorioangiom : Erythrozytendestruktion und Blutung

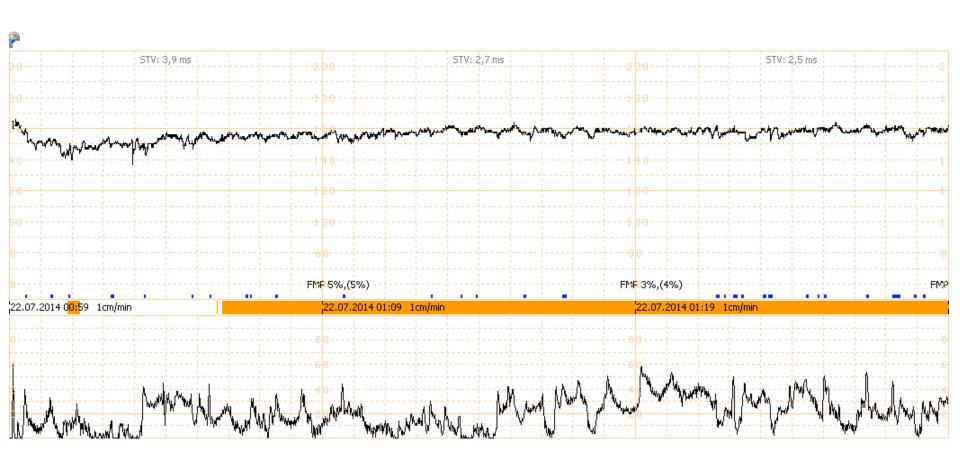
IHF

NIHF

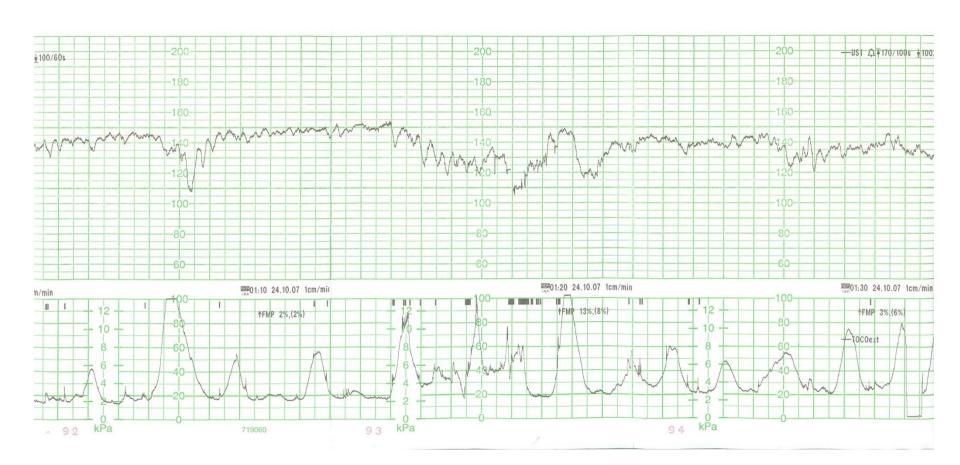


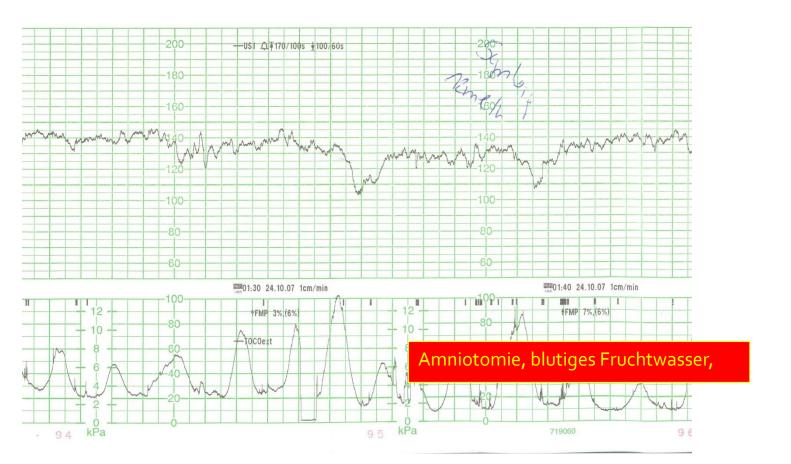


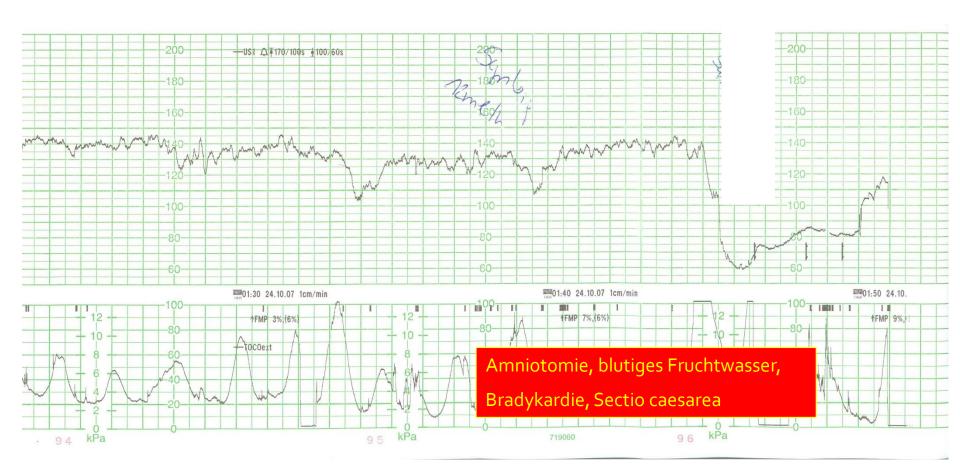
Subjektiv: rasch zunehmender Bauchumfang, abnehmende Kindsbewegungen



Aufnahme Primipara, 36+1, unauffällige Schwangerschaft Leichte WTK, MM 3 cm







2710g, Apgar 3/6/8; NA-pH 7,24

Fetale/kindliche Anämie (Hb 3,8 g/dl),

Fetale Ery im maternalen Blut: 47‰

Diagnose: vorzeitige Plazentalösung, feto-maternale Transfusion

Hinweis:

Bei kindlicher Anämie immer Test auf fetale Erys im mütterlichen Blut machen!



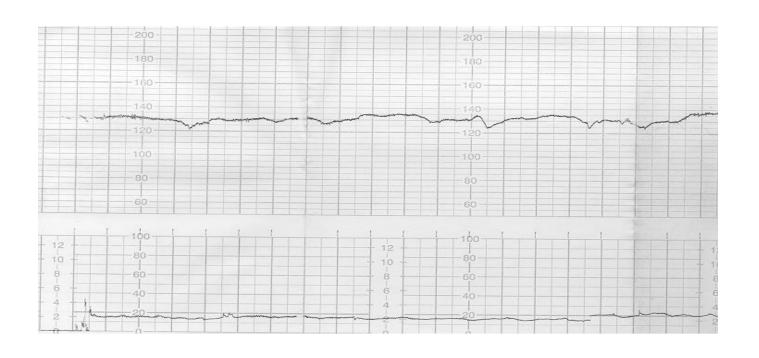
Fetomaternale Transfusion

- Blutung von >= 30ml fetalem Blut ins maternale Kompartiment
 - massive FMT 80 150 ml oder >20ml/kg
- Meiste Fälle ursächlich ungeklärt, selten Hydrops, meist 3.TM
- Risikofaktoren: abdominelles Trauma, äußere Wendung, Plazentalösung, Plazenta praevia, Amniozentese
- DG: Doppler ACM-PV. Nachweis von fetalem Hb im mütterlichen Blut (Kleihauer-Betke-Test*, Durchflußzytometrie – FACS-Analyse)
- Therapie hängt ab vom GA, Befunden, Klinik
 - Sektio (Blutkonserve!)
 - IUT (etwa vor 30 SSW)





• Aufnahme-CTG: 24+4 SSW



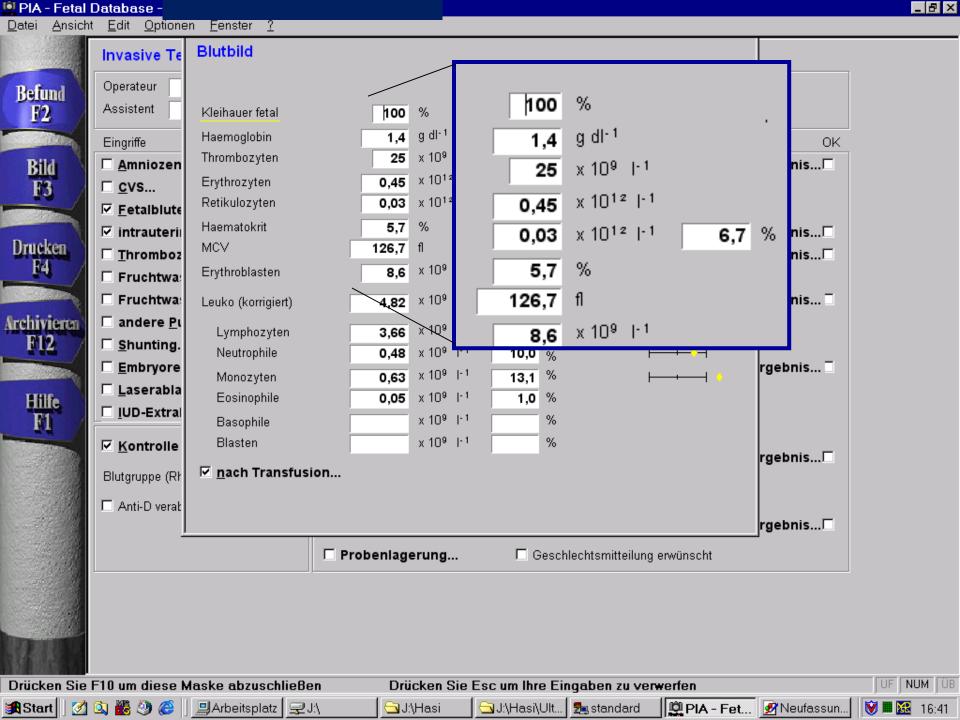


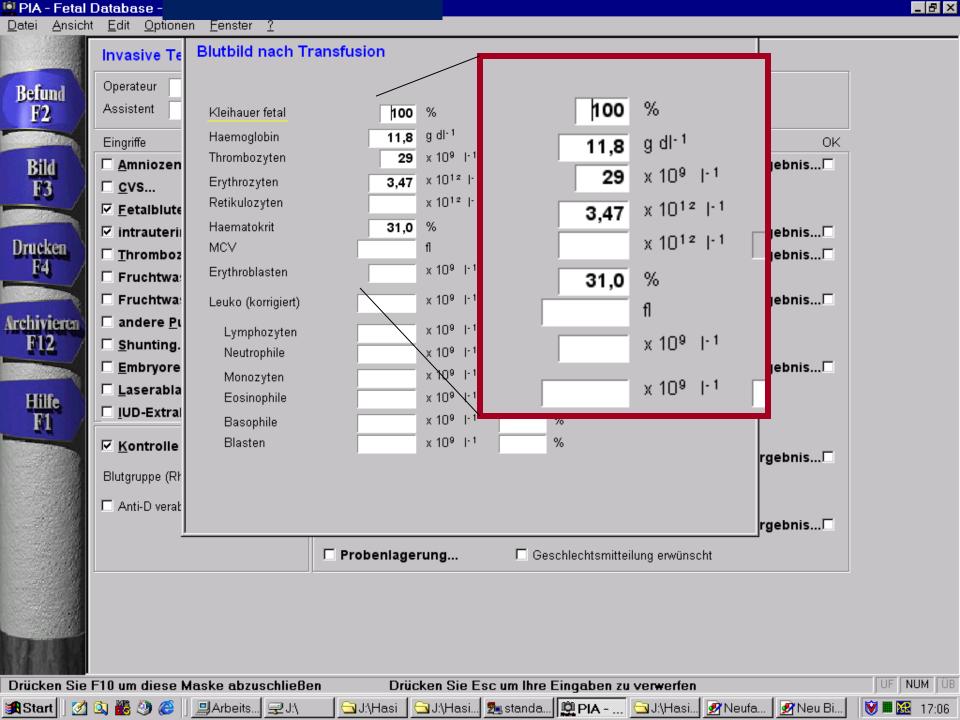
- Zuweisung: "V. a. Aszites"
- Anamnese:
 - 24+4 SSW
 - BG 0; Rhesus pos D
 - "Vor einigen Tagen (?) fieberhafter Infekt mit Ausschlag"
 - bis dato ansonsten unauffällige SS

Doppler:



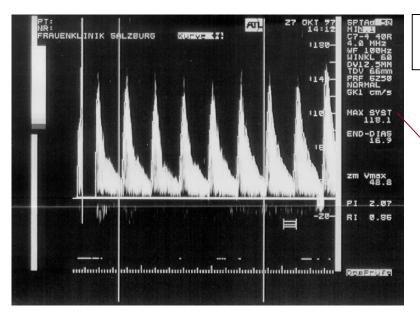
- NA:
 - PI 1,88; RI 0.90
- ACM:
 - Zentralisation
- Aorta:
 - Vmaxsyst 196cm/sec



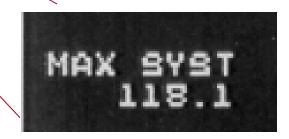




- Cordozentese:
 - Diagnostik (BB, Virologie, Genetik)
 - Intrauterine Transfusion (48 ml)

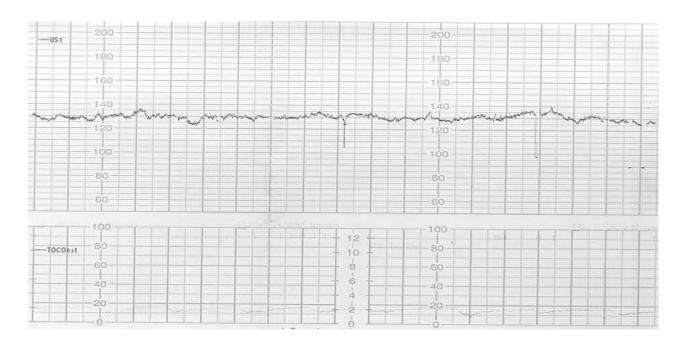


Aorta 3 d nach der 1.IUT

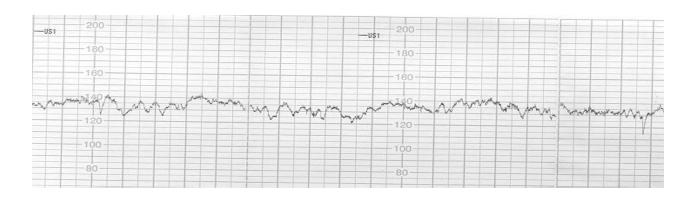


CTG nach IUT





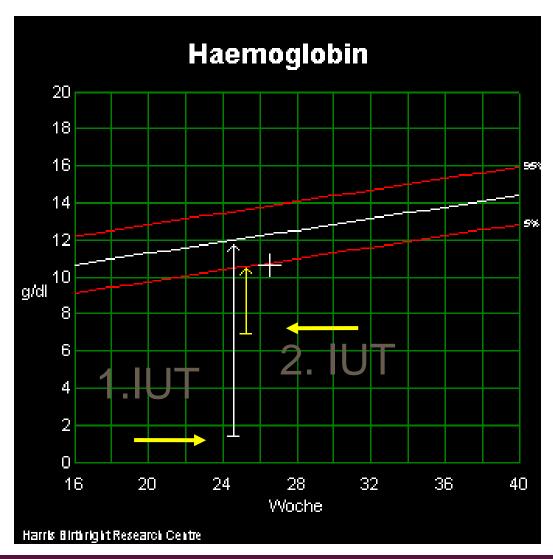
4 h



18 h



Verlauf bei Chordozentese





Befunde:

- Schwere fetale Anämie
- Genetik unauffällig
- IgM im fetalen Blut negativ
- PCR auf Parvovirus B19 im Fruchtwasser positiv
- <u>Diagnose: Fetale</u>
 <u>Parvovirusinfektion</u>



Fetale Infektionen - Anämie

- Parvovirus B 19
- CMV
- Toxoplasmose
- Lues

Parvovirus B 19 in der Schwangerschaft Pranataldiagnostik Mei









Erythema infektiosum

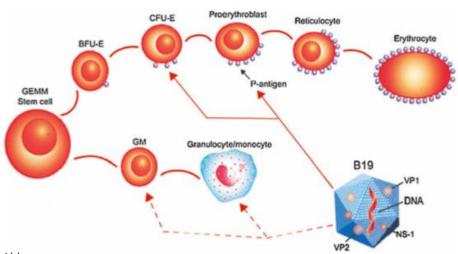




Abb. aus

Subtil D et al.,

Presse Med 2015; 44: 647ff

Parvovirus B 19

vermehrt sich in Erythroblasten im Knochenmark

Apoptose der Progenitorzellen

vorübergehende aplastische Anämie

Nach Infektion der Schwangeren Transferrate maternofetal 17-33 % (Harger et al., 1998, Gratacos et al., 1995)

Schwere Verläufe v.a. bei Infektionen vor 20 SSW (1.TM, frühes 2. TM) (Rodis et al., AJOG 1990)

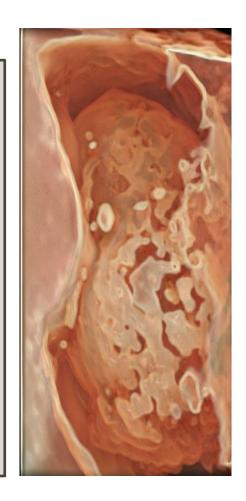
2 - 6 Wochen nach Infektion kommt es bei ungefähr 5-10 % zum Hydrops fetalis und bei ungefähr 3-5 % zum Tod des Feten (de Jong 2012; Lamont 2011)

Häufiger Zeichen einer kardialen Dysfunktion - Myokarditis

Vorgehen bei gesicherter maternaler PV B19 Infektion



- regelmäßige dopplersonografische Messungen der ACM-PSV bis zu 12 (bis 20) Wochen nach dem Zeitpunkt der maternalen Infektion empfohlen (Cosmi 2002, de Jong 2012).
- Bei PV B19-induzierten fetalen Anämien im ersten und frühen zweiten Trimester finden sich stark erhöhte ACM-PSV. Sie können verbunden sein mit einer verdickten Nackentransparenz, Kardiomegalie, Hautödem ("space suit" Phänomen), Polyhydramnie, Plazentomegalie und hyperreflektorischem Darm (Hellmund 2018)
- Häufiger Myokarditis und daher Hydrops als bei IHF
- Da intrauterine Transfusionen vor 20 SSW schwierig sind und eine höhere Rate an Komplikationen aufweisen, erscheint es sinnvoll, nicht bereits bei erhöhter ACM-PSV, sondern erst bei diskreten Zeichen eines Hydrops eine intrauterine Transfusion durchzuführen (Kempe 2007; Hellmund 2018)







Nachweis maternaler Alloimmunantikörper (kritischer Titer meist ≥ 1:16)

Immunologisch bedingte hämolytische Anämie, ausgelöst durch maternale plazentagängige IgG-Antikörper (Alloimmunisierung), die bei ihrem Vorliegen

- häufig zu einer fetalen Anämie führen:
 - Rhesus-Gruppe: D, c, E, C, e
 - Kell (anti-K, anti-k [Cellano])
- selten zu einer fetalen Anämie führen:
 - Jka (Kidd)
 - Fy^a (Duffy)
 - Kp^a und Kp^b (Kell)
 - Jsa und Jsb (Kell)
 - S
- sehr selten zu einer fetalen Anämie führen:
 - M, N, s, Jk^b (Kidd), Lu (Lutheran), Do^a, Di^a und Di^b
 (Diego), Fy^b (Duffy), U¹ (Kell), Yt
- nie zu einer fetalen Anämie führen:
 - Le^a und Le^b(Lewis), p



Blutgruppenimmunisierungen

- Nachweis maternaler Alloimmunantikörper (kritischer Titer meist ≥ 1:16)
- Bestimmung der paternalen Zygosität
 - Kindesvater homozygot: das Kind ist betroffen
 - Kindesvater heterozygot: Kind zu 50% nicht betroffen
- dann ggf. die direkte Genotypisierung des Feten aus dem Fruchtwasser oder aus der freien fetalen DNA im maternalen Blut (Scheffer et al, 2011).
- Wenn Fet das entspr. Gen aufweist serielle Messungen der ACM-PSV ab16-20 SSW alle 1-2 Wochen, bei grenzwertigen Befunden und/oder anderen Hinweiszeichen auch in kürzeren Abständen (Moise, 2008; SFMF, 2015)



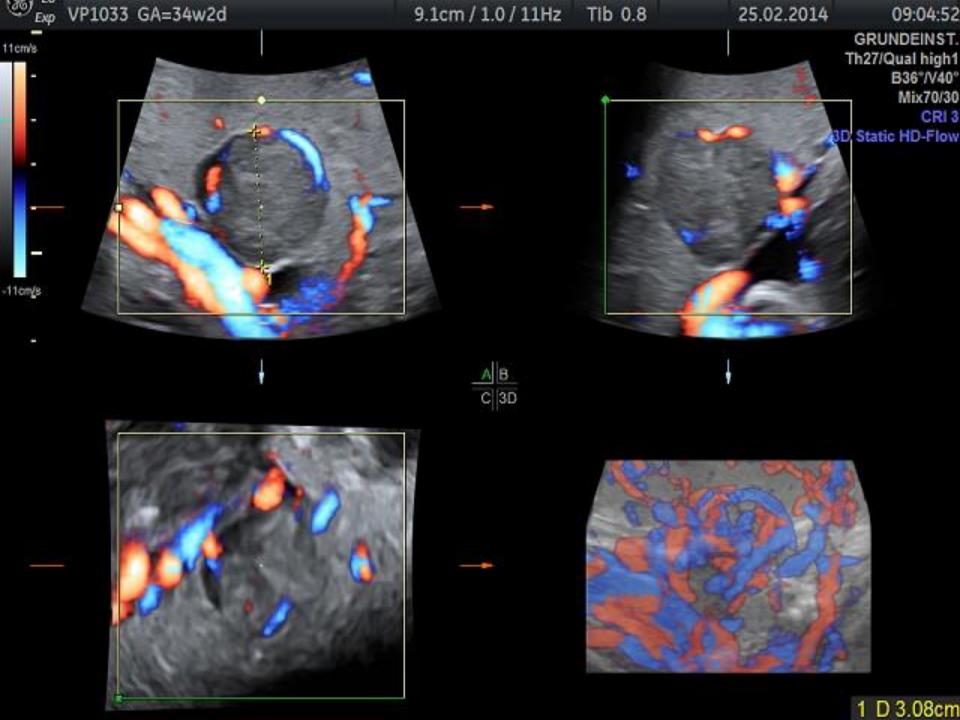
Blutgruppenimmunisierungen – Indikation zur IUT ?

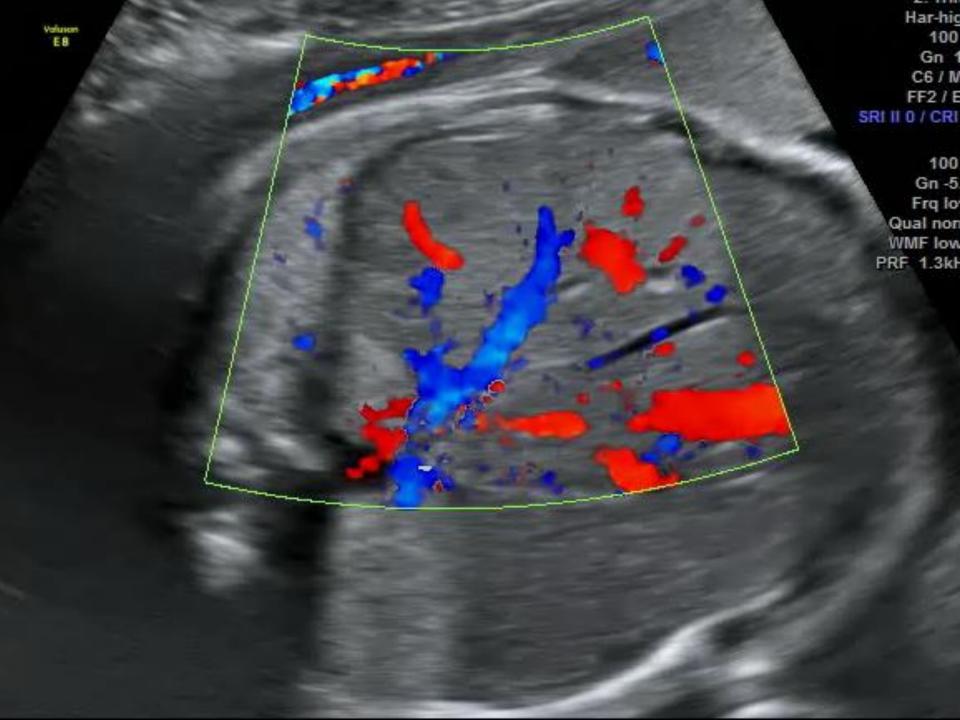
- Grenzwertiger AK-Titer: 1:64
- Doppler ACM: > 1.5 MOM
 - Bei erhöhten Werten Kontrolle nach 2-3 Tagen
- Ultraschallbefund mit Aszites / Hydrops: Spätbefunde
- Historisch: AC Liley



Blutgruppenimmunisierungen – Zeitpunkt der neuerlichen IUT

- Aufgrund der geringeren Größe und Viskosität der zuvor transfundierten adulten Erythrozyten liegt die ACM-PSV bei gleicher Hämoglobinkonzentration höher als bei noch nicht transfundierten Feten; die optimale Grenzlinie lag nach einer Transfusion bei 1,69 MoM, nicht bei 1,5 MoM (Detti et al, 2001).
- Aufgrund der Mischung fetaler und adulter Erythrozyten sind hiernach Geschwindigkeitsmessungen in der ACM nicht allein geeignet, das Ausmaß der Anämie abzuschätzen, so dass zum Timing weiterer Transfusionen von einem täglichen Hämoglobinabfall von 0,3 g/dl auszugehen ist (Detti et al, 2001; Mari et al, 2005; Scheier et al, 2006).





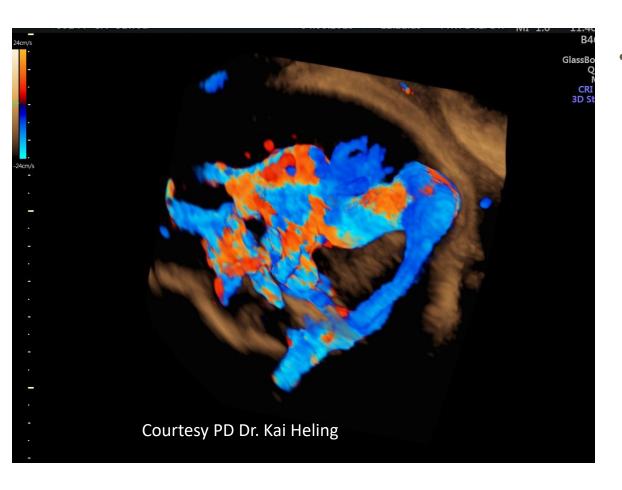


Fetale Anämien

- Im Rahmen einer Kasabach-Merritt Sequenz (Riesenhämangiome mit Verbrauchskoagulupathie) bei
 - Chorangiomen
 - Leberhämangiomen
 - diffusen Hämangiomatose
 - Steißbeinteratomen
- aber zumeist leicht bis moderat sind

Anämie / Hydrops bei High-out put failure





- AV Malformationen
 - Gehirn
 - Lunge
 - Leber
 - Steißteratom
 - Plazenta

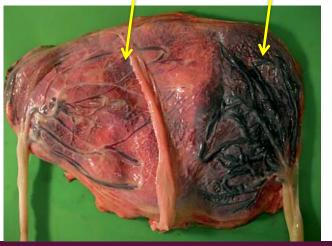
TAPS

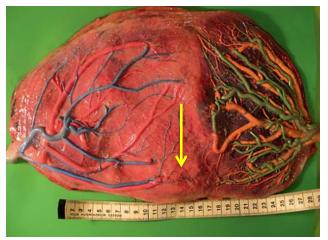
Twin Anemia Polycytemia Sequence





- Spontan bei 3-5% der MC Zwillingen
- Fast nie Symptome des klassischen FFTS (TOPS)
- In 12-16% sekundär nach Laserkoagulation





Antenatale TAPS-Klassifikation

Slaghekke 2014, Klaritsch 2017



Antenatales Stadium	Sonographische Dopplerbefunde
Stadium 1	MCA-PSV Donor >1,5 MoM und Rezipient <1,0 MoM, OHNE sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung
Stadium 2	MCA-PSV Donor >1,7 MoM und Rezipient <0,8 MoM, OHNE sonstige Zeichen einer fetalen Kompromittierung
Stadium 3	Wie Stadium 1 oder 2, MIT kardialer Kompromittierung des Donors, definiert als kritischabnormer Dopplerfluss (Nullfluss oder negativer enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis, pulsatiler Fluss in der V. umbilicalis, erhöhter Pulsatilitätsindex oder negativer Fluss im Ductus venosus.)
Stadium 4	Hydrops des Donors
Stadium 5	Intrauterines Versterben eines oder beider Feten nach vorangegangenem TAPS

MCA-PSV: maximale Flussgeschwindigkeit (peak systolic velocity) in der Arteria cerebri media.

MoM: multiples of the median (Vielfaches des Median)



Diagnostik TAPS

- PSV > 1,5 MoM für die Anämie des Donor (Sensitivität 94%, Spezifität 74%); PSV < 1,0 MoM für die Polyzythämie des Rezipienten (Sensitivität 97%, Spezifität 96%) (Slaghekke 2010)
- delta ACM-PSV > 0.5 MoM (Tollenaar 2018) bzw. > 0,373 (Tavares 2018) - kann auch bei normaler ACM-PSV Hinweis auf ein TAPS sein und korreliert mit der Hämoglobindifferenz.

Therapie TAPS



- Abhängig vom GA
- Intrauterine Transfusion des Donors +/- Hämodilution des Rezipienten
- Lasertherapie Solomon Technik
- Entbindung
- Outcome: Hb-Diff > 8g/dl
 - Keine Morbidität
 - Erhöhte neurologische Langzeitmorbidität
 - IUFT



Weitere Ursachen

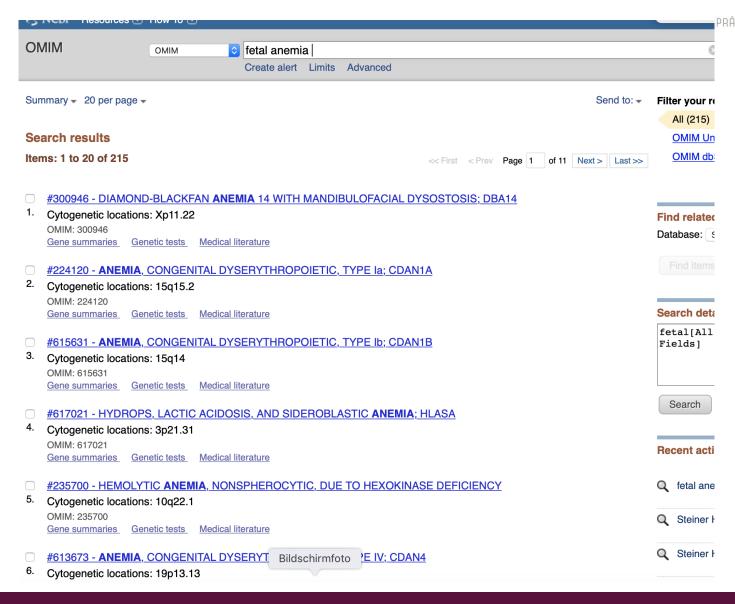
- Hämoglobinopathien:
 - Alpha-Thalassämie:
 - Häufig schwere Anämien.
 - Komplikationen inkl. Hydrops bereits bei h\u00f6heren Hb-Werten.
 - Mütterliches Mirror-Syndrom
 - Diagnostik:
 - MCA-Doppler weniger prädiktiv für Schweregrad der Anämie
 - Herz-Thorax-Ratio (CTR): im ersten Trimester ist eine CTR > 0,5 der beste diagnostische Parameter (Sensitivität 97,5% bei einer falschpositiv Rate von 9,1%) (Leung 2012).
 - Ultraschallzeichen, CVS/AC
 - IUT bei nicht kurativer Erkrankung?



Weitere Ursachen

- Hämoglobinopathien:
 - Fanconi-Anämie
 - Diamond Blackfan Anämie
- Congenitale Leukämie / transient proliferative disorder (TPD) transient gestörte Myelopoese: häufig assoziiert mit T 21 (Tamblyn 2015)
- In wenigen Fällen in utero transfusionspflichtiger Anämien werden weder antenatal noch postnatal die Ursache gefunden (Amann 2011). – Genetik ??

Fetale Anämie und Genetik





Diagnostik bei Verdacht auf fetale Anämie



Ultraschalldiagnostik - Hydrops







- Aszites
- Pleuraerguß
- Hydrops
- AnasarkaPerikardergußKardio-megalie
- Wachstum
- Fruchtwasser (meist Poly-)
- Plazentadicke

Zeichen fortgeschrittener Anämie!!







Plazentadicke

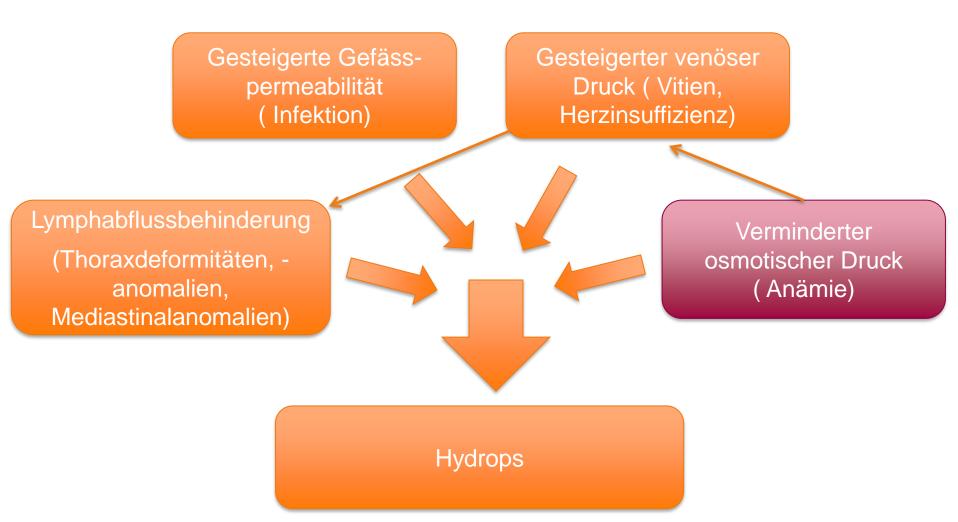


Normal: 2-4 cm

 Oder: etwa
 Schwangerschaftsdauer in mm

Pathogenese Hydrops fetalis



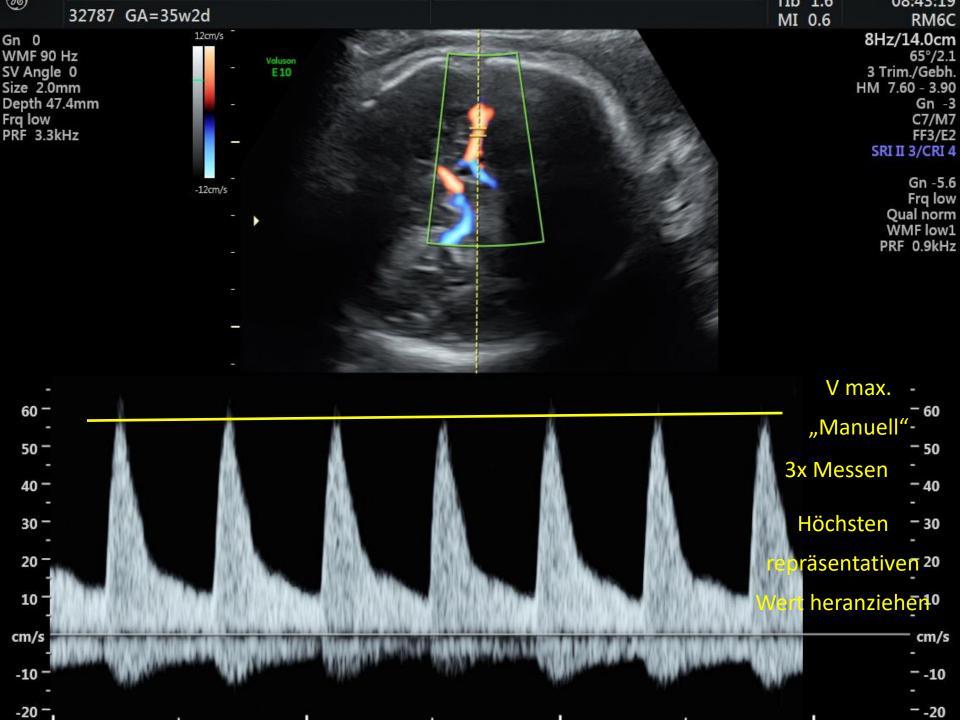


Ursachen der fetalen Herzinsuffizienz

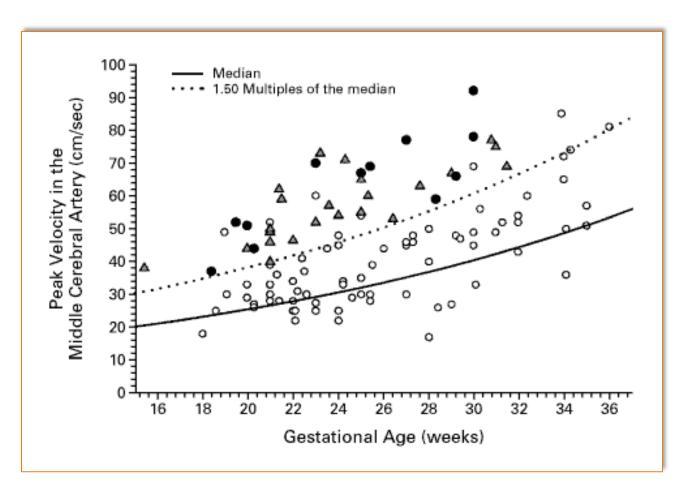


Primär kardiale Ursachen	Nicht primär kardiale Ursachen
Arrhythmien (Tachykardien, Bradykardien)	Anämie
Myokarditis, Kardiomyopathien	IUGR
Strukturelle Anomalien (Vorzeitiger Verschluss Ductus Botalli/Foramen ovale, AV- Klappeninsuffizienz, Absent Pulmonary Valve)	Extrakardiale AV-FisteIn
	Hypervolämie (TTTS)

Mod. nach Tulzer, Huhta; Dopplersonografie in Geburtshilfe und Gynäkologie, Springer, 2017



ACM PSV Doppler und Anämiediagnostik



Mari 2000 NEJM



Doppler ACM PSV

- Eignet sich als Diagnostik für alle Ursachen der fetalen Anämie mit Ausnahme der alpha-Thalassämie
- Geringere diagnostische Sicherheit nach 34 SSW
- Cave low cardiac output: PSV kann hier auch bei schwerer Anämie normal sein!
- Durch die extreme Sauerstoffaffinität des Hämoglobin Bart's bei alpha-Thalassämie können bereits bei höheren Hämoglobin-Konzentrationen hypoxische Organschäden und auch ein Hydrops fetalis auftreten. Die ACM-PSV ist bereits bei leichter Anämie erhöht (Leung et al, 2010).



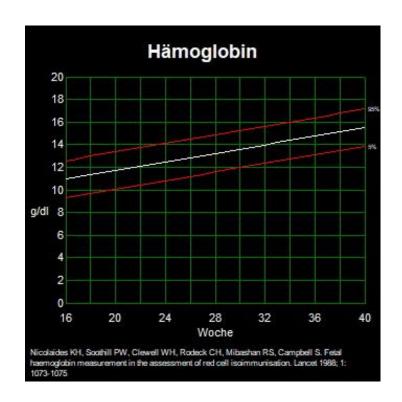
Diagnostik bei V.a. fetale Anämie

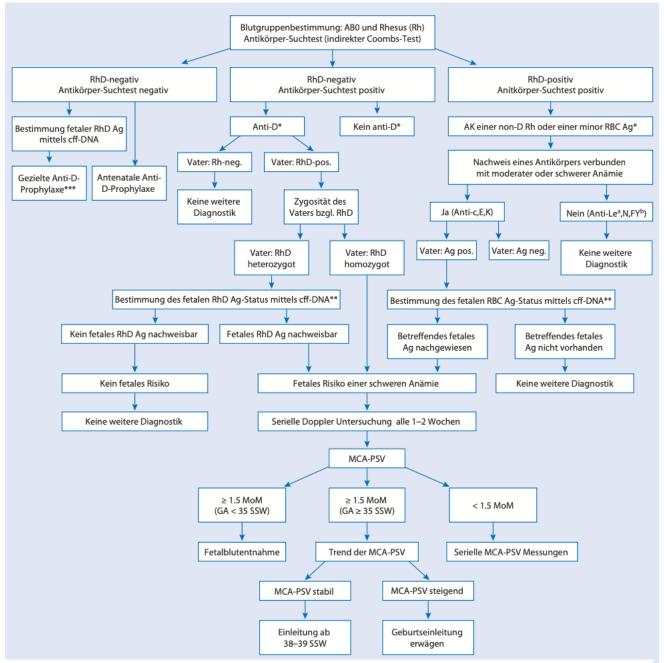
- Mütterlich: AKST, Infektionsserologie, Nachweis HbF im mütterlichen Blut: Kleihauer-Betke oder Durchflußzytometrie – FACS-Analyse
- CTG: typisch silenter Verlauf bei schwerer Anämie
- Ultraschall Hydropszeichen bei schwerer Anämie
- Doppler ACM V max
- Ggf. interdisziplinär genetische Tests (Alpha-Thalassämie)



Diagnostik bei V.a. fetale Anämie

- Cordozentese
 - Hb, Hkt
 - Erythropoeseparameter
 - Thrombozyten
 - Spez. Infektions-IgG, IgM
 - Ggf. weitere Parameter
 - Ggf. Genetik
- Amniozentese
 - Infektionen: PCR





■ Abb. 24.18 Algorithmus für das klinische Management bei nicht alloimmunisierten RhD-negativen, alloimmunisierten RhD- und Nicht-RhD-Schwangerschaften. Anmerkungen: * Neben der Identifizierung des Blutgruppenantikörpers erfolgt auch seine Konzentrationsmessung, wobei diese als Titer ange-



Therapie der fetalen Anämie

- Wann therapiebedürftig?
 - GA?
 - Art der Anämie
- IUT Intervalle?



Take home fetale Anämie

- Hinweiszeichen: abnehmende Kindsbewegungen, rasch wachsender Bauch, CTG, Anamnese
- In aller Regel ist Doppler MCA PSV diagnostisch der wichtigste Parameter
- Differentialdiagnostik IHF / NIHF, Labor mütterlich / fetal
- Erweiterte Ultraschalldiagnostik
- Therapie abh. von zugrundeliegender Ursache
- Bei akuter schwerer Anämie sofortige Entbindung per Sektio bzw.
 IUT