

# Raskaudenaikainen veriryhmäimmunisaatio



27.11.2008

el Katriina Johansson

# Esityksen sisältö

- Patofysiologia

## Reesusimmunisaatio

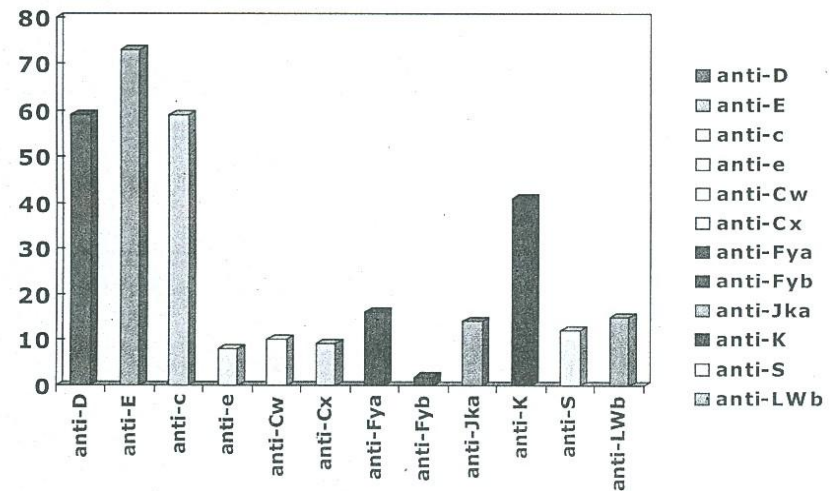
- Diagnostiikka ja seuranta
- Hoito
- Vastasyntyneen hoito
- Ennaltaehkäisy

## Kell-immunisaatio

# Raskaudenaikainen veriryhmäimmunisaatio

- johtuu äidin ja sikiön veriryhmätekijöiden yhteensopimattomuudesta
- todetaan Suomessa vain 0.3%:lla äideistä
- raskausaikana testatuista äideistä 0.7% on positiivisia jonkin veriryhmätekijän suhteen
- veriryhmä- ja vastaainemääritykset on keskitetty SPR:n Veripalveluun

Kuva 1. Raskaudet joissa todettiin sikiölle anemiasa aiheuttavia punasoluvasta-aineita vuonna 2003



# Veriryhmät ja vasta-aineet

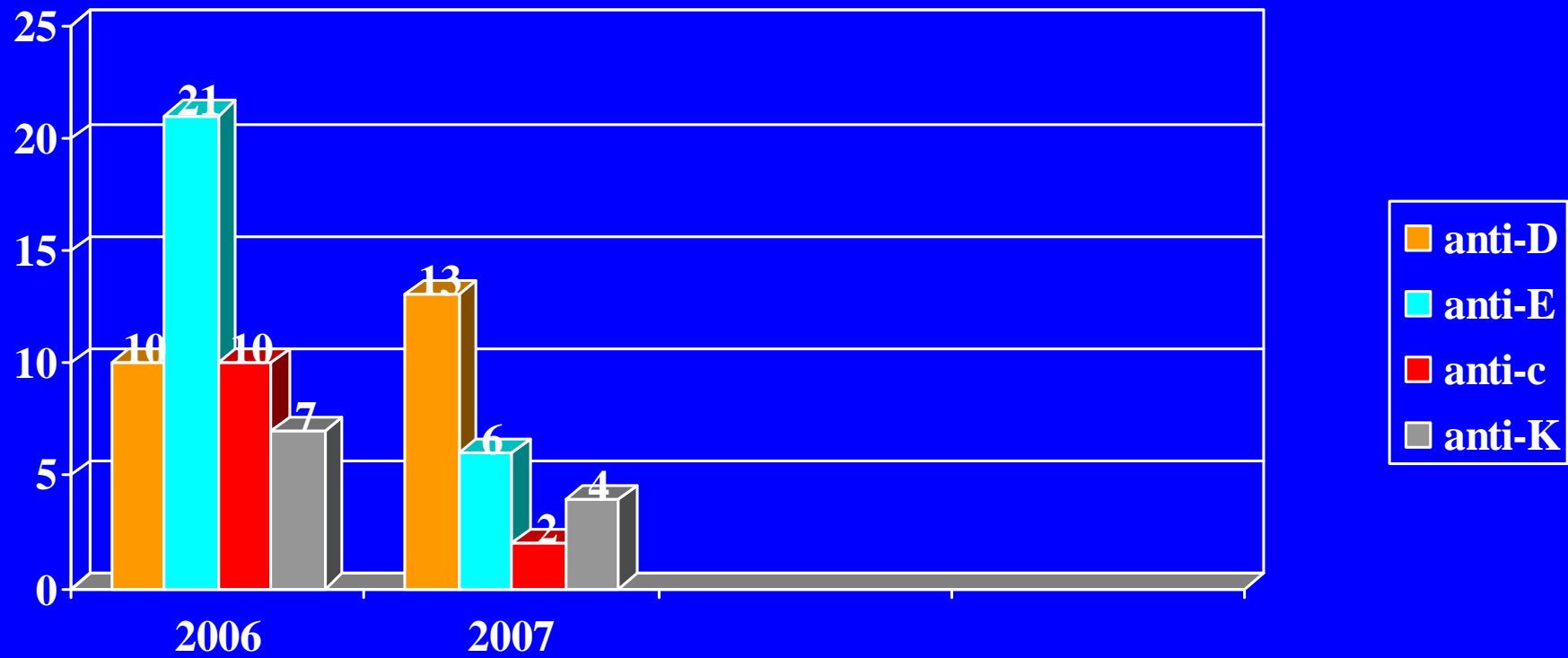
- vasta-aineista sikiön kannalta vaarallisimpia ovat Rh-järjestelmän anti-D, anti-c ja anti -E sekä Kell-järjestelmän anti-K
- muita veriryhmäjärjestelmiä ovat esim. Duffy, Kidd ja MNS
- hoitoperiaatteet samat, mutta erityishuomiota Kell-immunisaatiossa

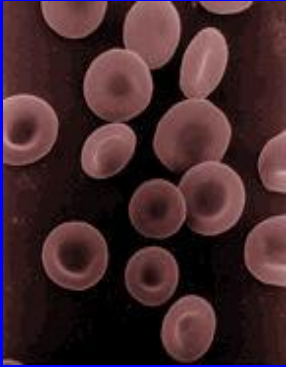
Taulukko 1.

ÄIDIN VERIRYHMÄVASTA-AINEET JA VASTASYNTYNEEN HEMOLYYTTISEN TAUDIN ESIINTYVYYS.

Äidin vasta-aineet johtavat sikiön anemiaan ja vastasyntyneen hemolyyttiseen tautiin:	Äidin veriryhmä-vasta-aineet
usein	- D - c - Kell - E
melko usein	- e - C <sup>w</sup> - C - Ce - Kp - cE - k - s - Wr <sup>a</sup> - Fy <sup>a</sup>
harvoin	- S - U - M - Fy <sup>b</sup> - N - Lu <sup>a</sup> - Jk <sup>a</sup> - Jk <sup>b</sup>
ei koskaan	- Le <sup>a</sup> - Le <sup>b</sup> - P

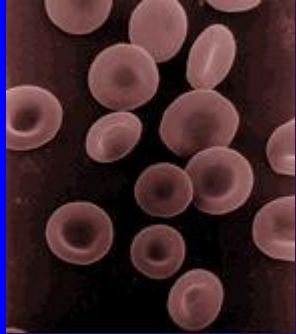
# TYKS





# Patofysiologiaa

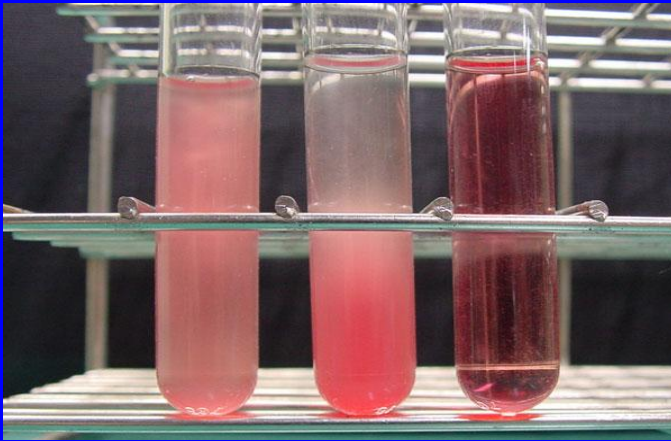
- veriryhmätekijät eli veriryhmäantigeenit
  - punasolun solukalvossa ja sen pinnalla olevia hiilihydraatteja tai proteiineja
  - tunnetaan yli 400
- äidin ja sikiön punasolujen pintarakenteet (ag) eroavat toisistaan, koska lapsi perii puolet veriryhmätekijöistä isältään
- sikiön punasoluja pääsee istukan kautta äidin verenkiertoon raskausaikana → äidin immunologinen puolustusjärjestelmä tunnistaa sikiön punasolujen vieraat veriryhmätekijät ja saattaa käynnistää vasta-ainemuodostuksen näitä vastaan



# Patofysiologiaa

- 1. raskaudessa IgM-vasta-aineita, jotka eivät läpäise istukkaa
- seuraavassa raskaudessa immunisaation seurauksena syntyneet muistisolut alkavat tuottaa IgG- vasta-aineita jo raskauden varhaisessa vaiheessa
- sikiön sairastuvuuden vaikeusasteeseen vaikuttavat
  - IgG -alaluokat
  - pernan retikuloendoteliaalisysteemin tehokkuus
- sikiön taudinkuva vaihtelee subkliinisestä äärimmäisen vaikeaan erythroblastoosiin
- vaikeimmissa immunisaatioissa sikiö saattaa menehtyä jo ennen 20.raskausviikkoa

# Patofysiologiaa



## HEMOLYYSI

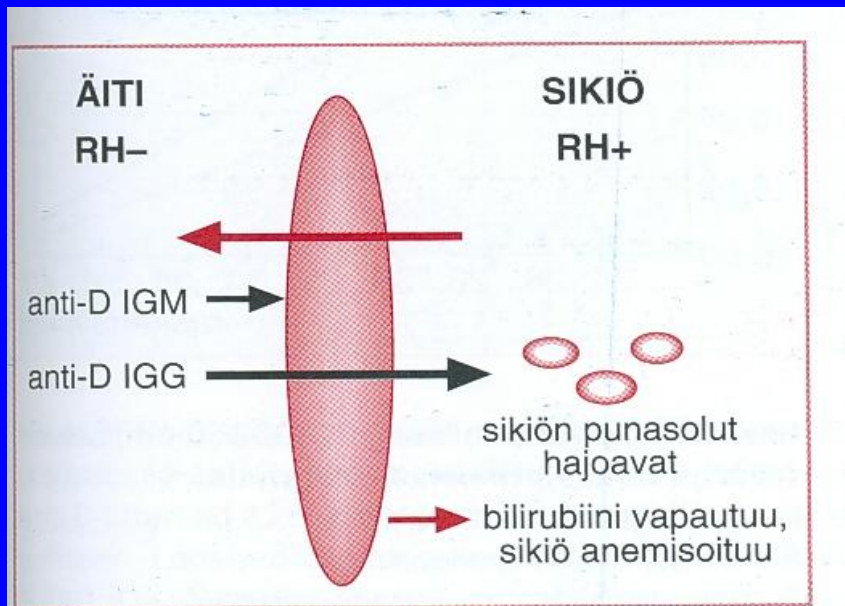
- sikiön vereen kertyy bilirubiinia



**SIKIÖN ANEMIA**

- raskausaikana bilirubiini kulkeutuu istukan läpi ja äidin maksa konjugoi liukoiseen muotoon
- erittyy myös lapsiveteen
- hoitamattomana vastasyntyneen **kernikterus**
- Ø sikiön punasolutuotanto kiihtyy - **erythroblastoosi**

# Reesusimmunisaatio



Kuva 1. Reesusimmunisaation syntymekanismi.

- joko aiemmissa raskauksissa Rh-positiivinen lapsi tai verensiirrot, joissa annettu Rh-positiivista verta
- 15 % äideistä veriryhmältään Rh-negatiivisia
- isän tyyppisyys D-tekijän suhteen määrää sikiön Rh-negatiivisuuden tai positiivisuuden
  - jos heterosyygotti → sikiö Rh+ 50%
  - jos homosyygotti → sikiö Rh+ 100%

# Fetomaternaalisien vuodon FMH syyt

- ablaatio
- fetus mortuus
- raskauden keskeytys
- keskenmeno/uhkaava keskenmeno,  
kohdunulkoinen raskaus tai rypäleraskaus
- vatsan alueen trauma
- obstetriset toimenpiteet:
  - istukkanäyte, lapsivesipunktio, napasuonipunktio,  
sikiön ulkokäännös, istukan käsiniirritus

# Diagnostiikka ja seuranta

- h 8-12 kaikilta äideiltä tutkitaan ABO- ja Rh D – veriryhmä sekä punasoluvasta-aineet
- RhD-*negatiivinen* äiti: 1.raskaus/ ei-vasta-aineita:
  - vasta-ainetiitteri h 24-26 ja h 36
- RhD-*positiivinen* äiti: verensiirtoja/ keltaisuuden vuoksi hoidettuja lapsia :
  - vasta-ainetiitteri h 36
- immunisoituneista äideistä Veripalvelun vastauksessa annettujen ohjeiden mukaan
- isän näyte, kun äidillä vasta-aineita

# Diagnostiikka ja seuranta

- jos va+, mutta tiitteri < 16 → seuranta 4 viikon välein
- tiitteri > 1:16 → immunisaatio on mahdollinen, etenkin jos kvantitatiivinen anti-D > 10 IU/ml
- jos isä heterotsygootti → sikiön veriryhmän määrittäminen:
  - 16. raskausviikolta lähtien lapsivedestä DNA-tekniikalla - PCR: anti-D, anti-E/c ja anti-K
  - tulevaisuudessa äidin verestä?
- jos sikiön antigeeni negatiivinen → raskauden seuranta neuvolassa

# Jatkotutkimukset ja seuranta

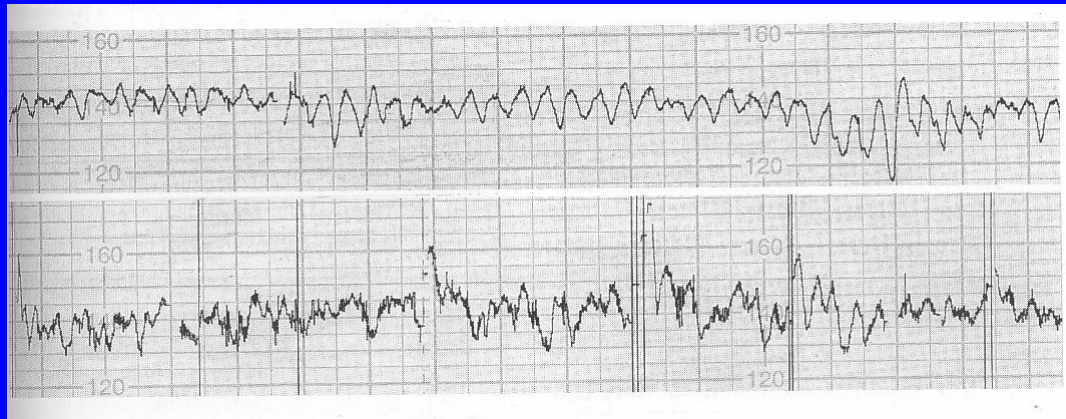
- Tiitteri  $> 16$ , sikiö Rh-positiivinen
  - lapsivesipunktio
  - keskimmäisen aivovaltimon huippusystolinen virtausnopeus
  - napasuonipunktio
  - synnytys h 35-37(-39) tai kliinisen tilanteen mukaan

# Jatkotutkimukset ja seuranta

- KTG
- Ultraääni
  
- Lapsivesipunktio
- Keskimmäisen aivovaltimon huippusystolinen virtaus
- Napasuonipunktio

# KTG

- h 25 lähtien



- sinusoidaalinen usein  
vasta kun sikiön Hb alle  
80g/l eli vaikeassa  
anemiassa

*Kariniemi 1982 Perinat Med*

# Ultraääni

- lapsivesimäärä
- istukan paksuus
- paksu napanuora
- ascites
- perikardiumneste
- sikiön hydrops



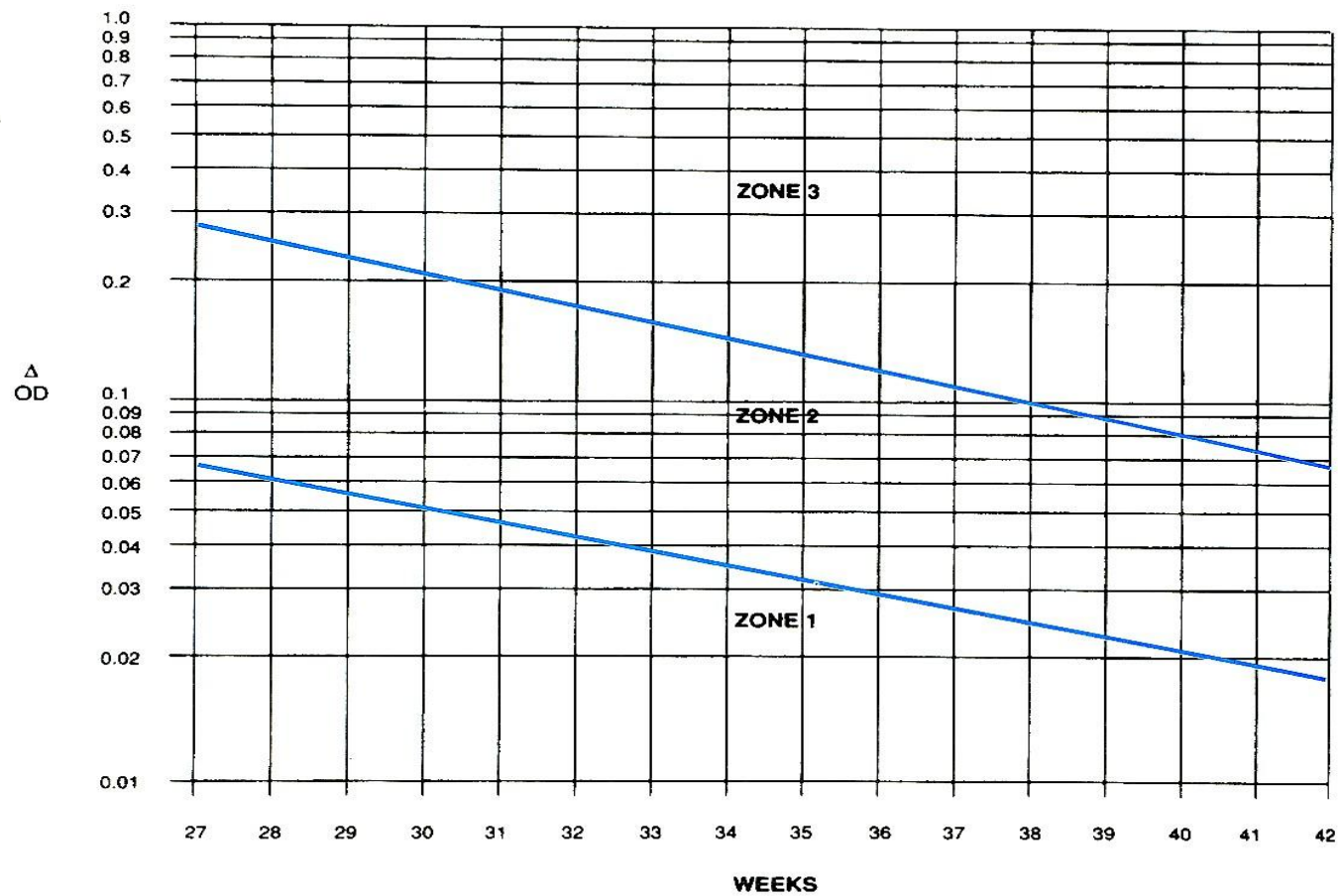
# Sikiön hydrops

- johtuu sikiön maksan toiminnan häiriöistä
- nestettä kertyy sikiön solunulkoiseen tilaan ja kehon onteloihin

# Lapsivesipunktio

- Am-bilirubiinitaso
- kuvastaa epäsuorasti hemolyysin vaikeusastetta
- h 28 lähtien, jos sikiöllä ei hydropsia
- komplikaatoriski 0.5-1%
  - immunisaation pahenemisen vaara mikäli neula läpäisee istukan
- samalla keuhkojen kypsytyden arviointi ja erytropoietiinin (EPO) määrittäminen
- lapsiveden ja sikiön plasman EPO-pitoisuudet korreloivat suorasti sikiön anemiaan ja kiihtyneeseen erythroblastosiin

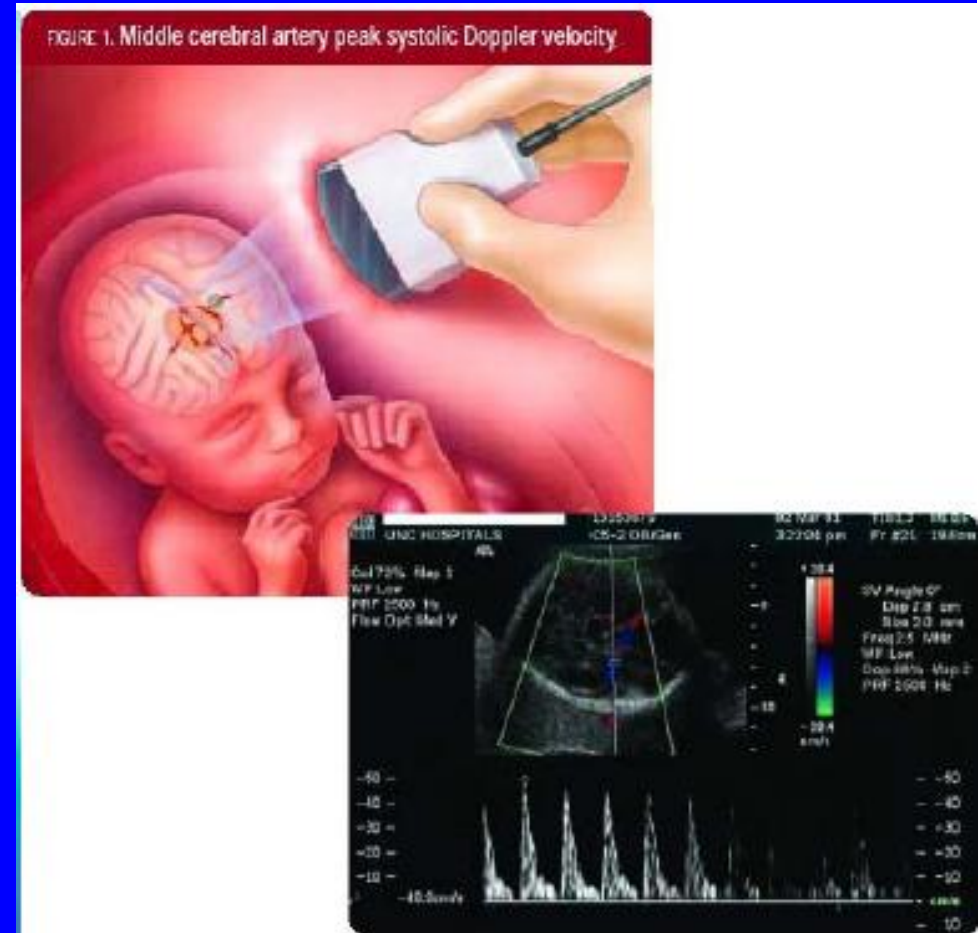
# Liley'n kurva 1961



**FIGURE 39-11.** Liley graph used to depict severity of fetal hemolysis with red cell isoimmunization. (From Liley, 1961, with permission.)

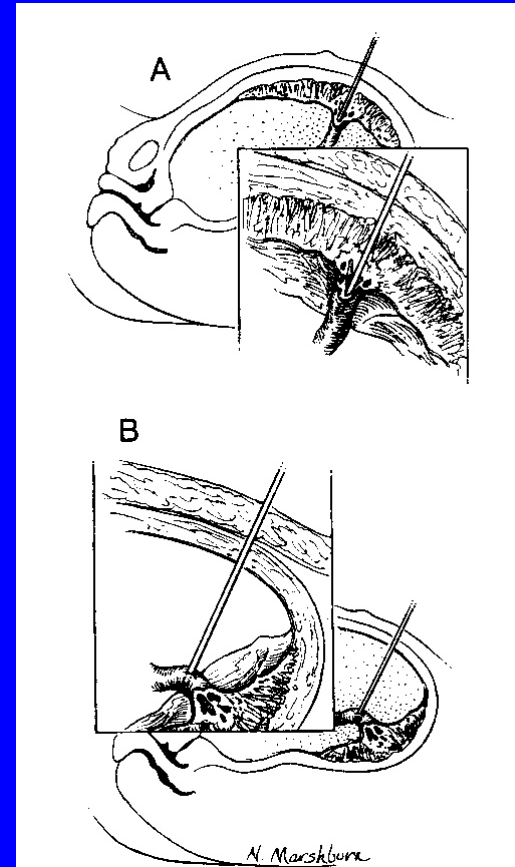
# MCA:n huippusystolinen virtausnopeus

- noninvasiivinen
- v.1990 Vyas ym.
- riskiraskauksissa h 16-18 lähtien viikoittain
- anemiassa CO nousee ja veren viskositeetti laskee, jolloin veren virtausnopeus nousee
- korreloi hyvin lapsiveden bilirubiinipitoisuuteen



# Napasuonipunktio

- h 18 lähtien
- sikiöverinäyte
  - fetaali Hb, Hkr, retikulosyytit

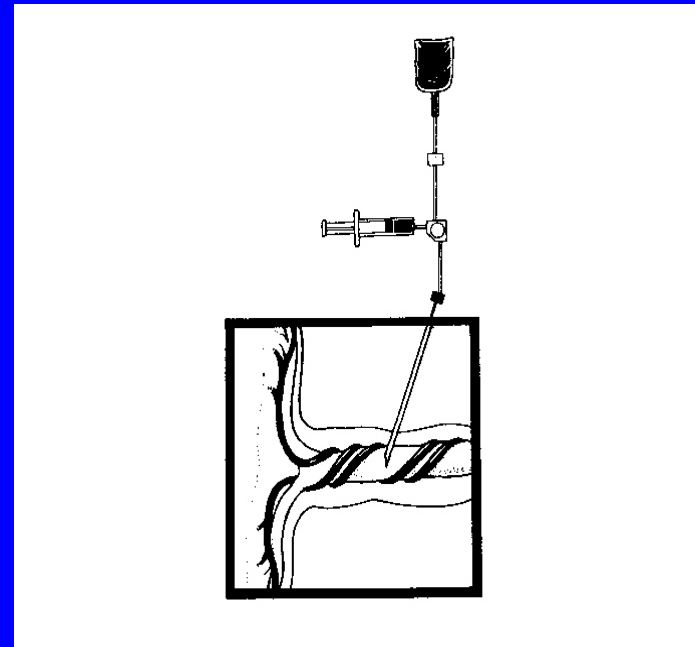


# Immunisaation hoito

- kohdunsisäinen punasolusiirto IUT
  - vatsaontelonsisäinen
  - suonensisäinen
- äidin laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito
- inseminaatio luovuttajan Rh D- spermalla

# Kohdunsisäinen punasolusiirto IUT

- h 22-24
- Suomessa alle 10/vuosi
- O RhD neg, E neg, C neg, K neg punasolutiiviste aik."babypuuro" , Hkr 74 säteilytetty
- sikiön anemian vaikeusaste ja punasolusiirron Hb-vaste saadaan tietää



# Immunoglobuliinihoito äidille

- käyttö raportoitu v.1985
- mekanismeja ei vielä ymmärretä
- voidaan viedä raskaus 18.-24 viikoille, jolloin anemiaa voidaan hoitaa IUT:llä

# Synnytyksen ajoittaminen

- tavoitteena alatiesynnytys ilman toimenpiteitä
- FMH:n riski suurenee loppuraskaudessa, jolloin immunisaatio saattaa vaikeutua ja sikiön hemolyysi kiihtyy → synnytys indusoidaan usein ennen laskettua aikaa, tarvittaessa kortisonit sikiön keuhkojen kypsyttämiseksi
- sektio, jos vaikeasti immunisoitunut sikiö sairaalaan tullessa
  - intrauteriininen hoito ei ole sektioindikaatio

# Vastasyntyneen hoito ja ennuste

- jos äidillä anti- D, anti c/E tai anti-K vasta-ainepositiivinen raskaus tutkitaan napaverestä
  - veriryhmä, sopivuuskoe, Coombs, Pvk+t, Retik, Bil
- äidiltä peräisin olevat vasta-aineet hajottavat edelleen punasoluja ja syntyy bilirubiinia
- valohoito, IVIG ja verenvaihto
  - O Rh-negatiivinen koosteveri
- hoidon tarkoituksena ehkäistä kernikterus
- neuraalinen kehitys normaali > 90%:lla

# Ennaltaehkäisy

- 1968 lähtien kohdennettu Rh- negatiivisten äitien rokottaminen anti- D- immunoglobuliinilla
- immunisaatioita esiintyy edelleen
  - suojauksen unohtuminen tai myöhästyminen
  - äidit ovat synnyttäneet maissa, joissa suojausta ei ole
  - liian vähäinen rokoteannos riskitilanteissa raskauden tai synnytyksen aikana
  - immunisaatio raskauden aikana "silent" FMH: n takia

Raskauskomplikaatio tai -toimenpide	Anti-D-rokote-annos
Keskenmeno tai raskaudenkeskeytys	
I raskauskolmannes	50 µg
II raskauskolmannes	250 µg
Kohdunulkoinen raskaus	50–250 µg
Lapsivesipunktio tai istukkanäytteen otto	
I–II raskauskolmannes	250 µg
III raskauskolmannes	250 µg
<u>Verenvuoto sikiöstä äitiin (esim. vamman vuoksi)</u>	12 t välein 2 x 1 250 µg
Sikiön ulkokäännös	250 µg
Synnytyksen jälkeen	250 µg
<u>28., 34. raskausviikolla (ei käytössä Suomessa)</u>	250 µg

# Kell-immunisaatio

- 28 antigeenia, K1 vahvin immunogeeni, 1 geeni kromosomissa 7
- harvinainen
- 90% johtuu verensiirroista
  - nykyään kaikki verenluovuttajat tyypitetään K— antigeenin suhteen
- johtaa nopeaan ja vaikeaan sikiön anemiaan
- aiempi raskaushistoria ei ennusta hyvin

# Kell-immunisaatio

- IgG- vasta-aineet tuhoavat punasoluja, mutta sikiön anemia johtuu pääosin sikiön erythropoieesin suppressiosta
- lapsiveden bilirubiinimäärityksellä ei voida ennustaa vaikeaa anemiaa
- vasta-ainetitterit eivät korreloi taudin vaikeusasteeseen → aktiivinen seuranta jo matalammilla tiittereillä
- MCA
  - korreloi sikiön Hb-pitoisuuteen
  - ennustaa luotettavasti sikiön vaikeaa anemiaa

# Kell-immunisaatio

- lapsivesipunktio h 14: sikiön Kell-negatiivisuus voidaan poissulkea DNA – tekniikalla –PCR, jos isä K+ -heterotsygootti
- jos lapsi K-positiivinenà napasuonipunktio –IUT h 17-20 alkaen
- seuraava punktio 8-10 vrk:n kuluttua, joka toinen viikko ja 3.trimesterissä joka 3:s tai 4:s viikko
- UÄ viikoittain