



# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

## ΛΕΝΑ ΠΑΜΦΙΛΗ

- ΙΑΤΡΟΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
- ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ
- ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ  
Π.Γ.Ν.Μ “ ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ ”

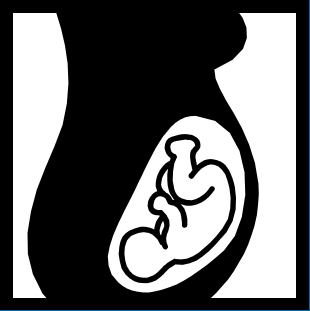




# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η Αιμολυτική Νόσος του Νεογνού οφείλεται στην **μέσω του πλακούντα δίοδο** αντιερυθροκυτταρικών εμβρυϊκών αντισωμάτων, που κατευθύνονται κατά των εμβρυϊκών ερυθρών και προκαλούν την καταστροφή τους.

➤ Δηλαδή προκαλεί μία ασύμβατη μετάγγιση.



# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Τα αντισώματα αυτά, κατά 95% ανήκουν

➤ **στο σύστημα Rhesus**

- ✓ πιο συχνά anti – D,
- ✓ σπανιότερα anti – C & anti – E
- ✓ σπανιότερα άλλων συστημάτων, όπως το σύστημα Kell, Duffy, Kidd
- ✓ καθώς και του συστήματος ABO



❖ Πρώτη ανακοίνωση  
Αιμολυτικής Αντίδρασης  
με μεταγγιζόμενο αίμα,  
ίδιας ομάδας.

## An Unusual Case of Intra-Group Agglutination

---

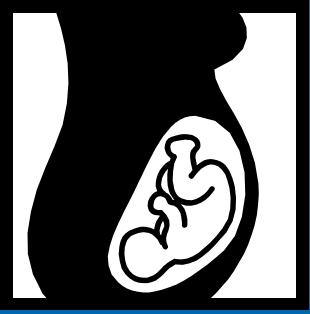
PHILIP LEVINE, M.D.  
NEWARK, N. J.  
AND  
RUFUS E. STETSON, M.D.  
NEW YORK

---

*Reprinted from The Journal of the American Medical Association  
July 2, 1939, Vol. 113, pp. 116 and 117*

COPYRIGHT, 1939, BY  
AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION  
535 NORTH DEARBORN STREET  
CHICAGO, ILL.

*Printed and Published in the United States of America*



# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- ❖ Η συσχέτιση της Αιμολυτικής Νόσου του νεογνού, με τον παράγοντα Rhesus βεβαιώθηκε το 1941 από τον Levin.
- ❖ Η συχνότητα της Α.Ν.Ν εξαρτάται, εν μέρει από την επικράτηση του αντίστοιχου αρνητικού αντιγόνου στον πληθυσμό.



# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

## Λευκή Φυλή:

- ✓ 17% Rhesus Αρνητικοί
- ✓ 83% Rhesus Θετικοί

## Μαύροι:

- ✓ 8 - 10% Rhesus Αρνητικοί

## Ασιάτες:

- ✓ 1% Rhesus Αρνητικοί

## Βάσκοι:

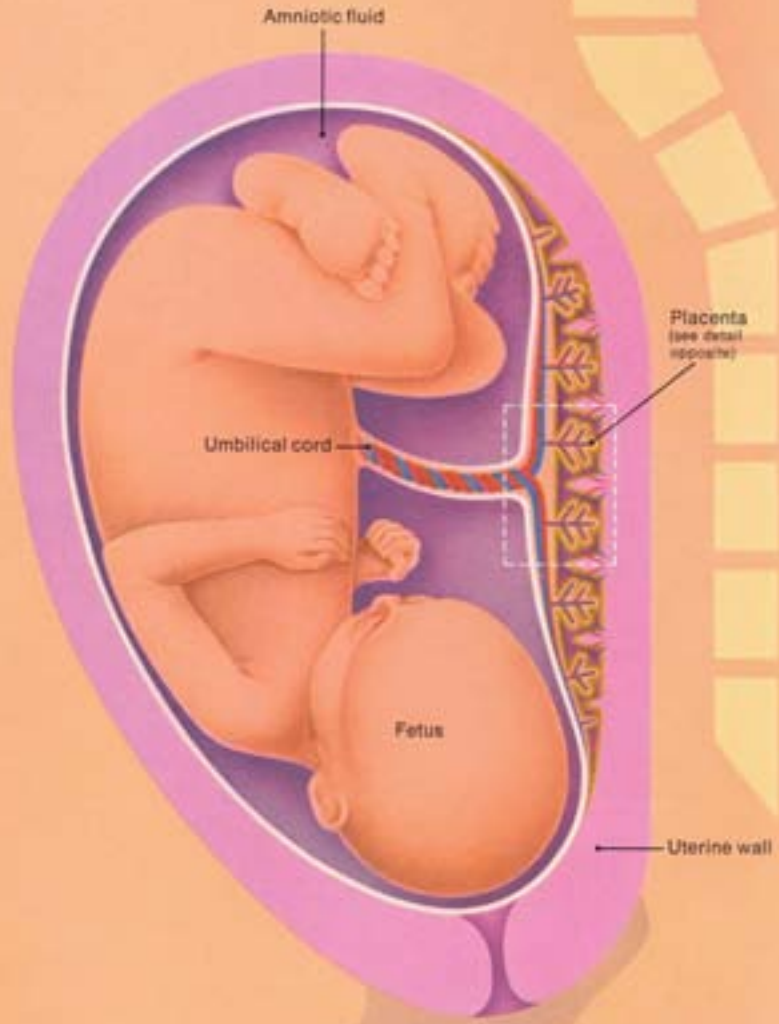
- ✓ 30% Rhesus Αρνητικοί



# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

## Θεωρητικός Υπολογισμός πριν την εφαρμογή ανοσοπροφύλαξης:

- ✓ 10 : 100 Πρώτες Εγκυμοσύνες
- ✓ 8 : 100 Δεύτερες Εγκυμοσύνες λόγω Ετεροζυγωτού Συζύγου
- ✓ 6 : 100 Δεύτερες Εγκυμοσύνες λόγω ABO ασυμβατότητας
- ✓ 1 : 100 Δεύτερες Εγκυμοσύνες λόγω μη απαντητικότητας της μητέρας ( 15% non – responders )



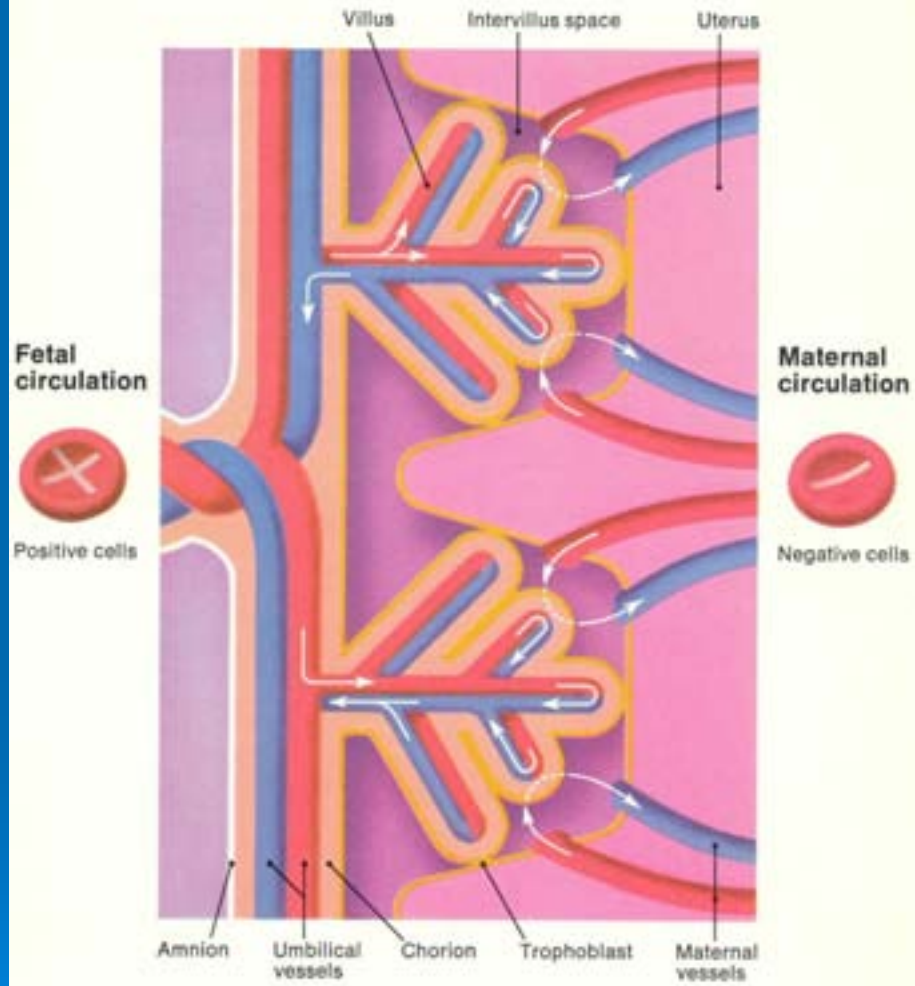
VIII





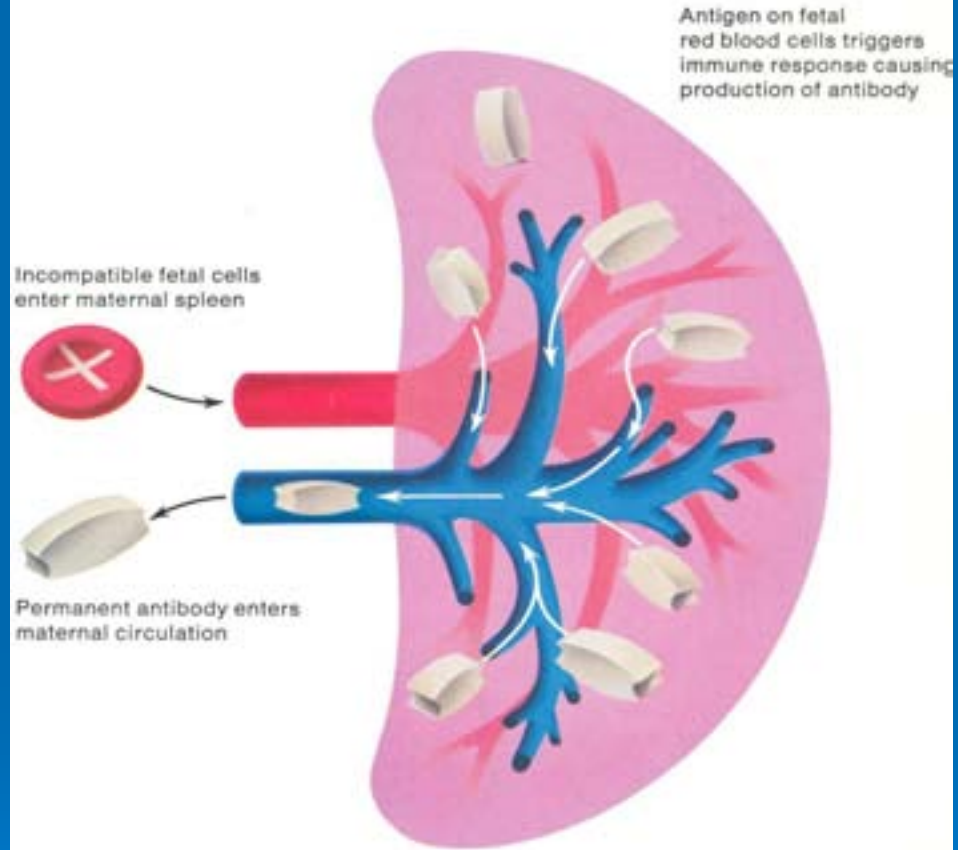
### Scheme of Placental Circulations

White arrows depict separate routes of fetal and maternal circulations within the placenta. Dotted lines represent oxygen, nutrient and waste exchange through the placental barrier.



IX

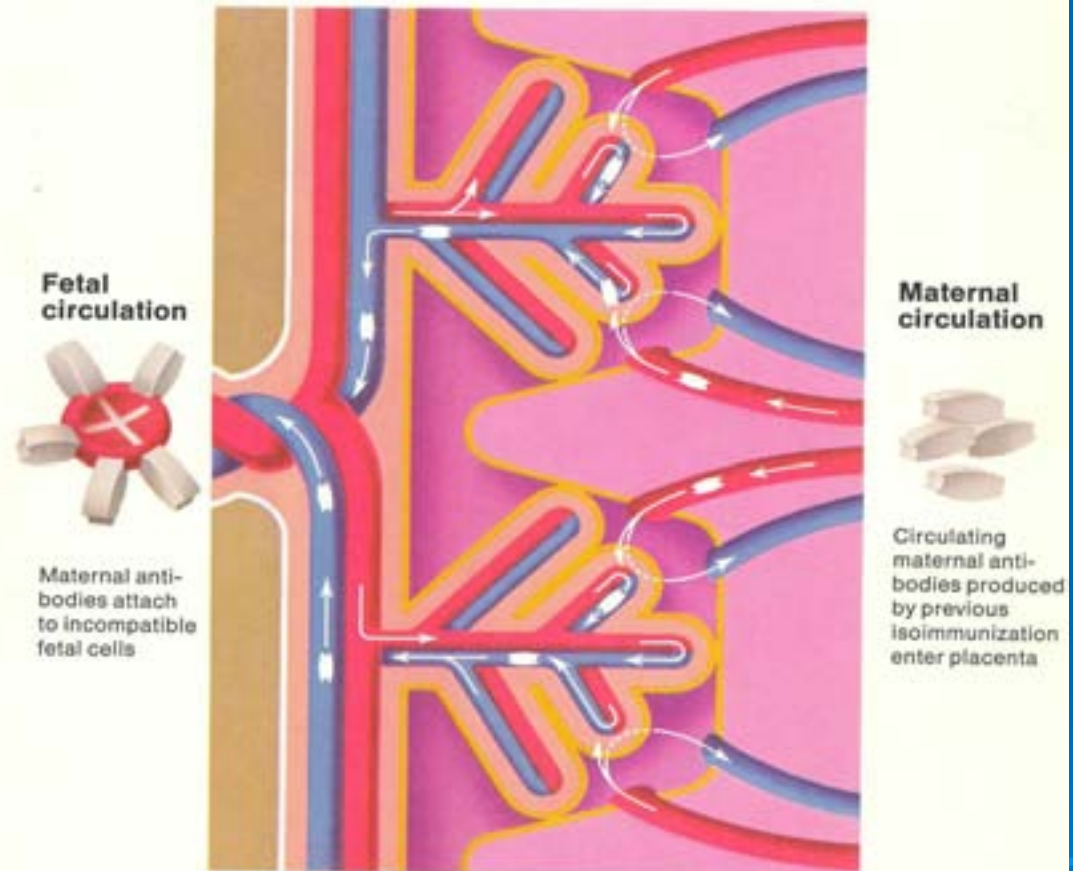
# Mother's Spleen After Delivery of Incompatible Infant





### Subsequent Incompatible Pregnancy

Residual antibodies produced as a response to red cells of a previous incompatible fetus or donor are transported through the placental barrier. They attach to the specific red cell antigen sites of the incompatible fetus of the current pregnancy. Sensitized cells do not have a normal life span; the baby suffers from anemia and its consequences.



**Fetal circulation**



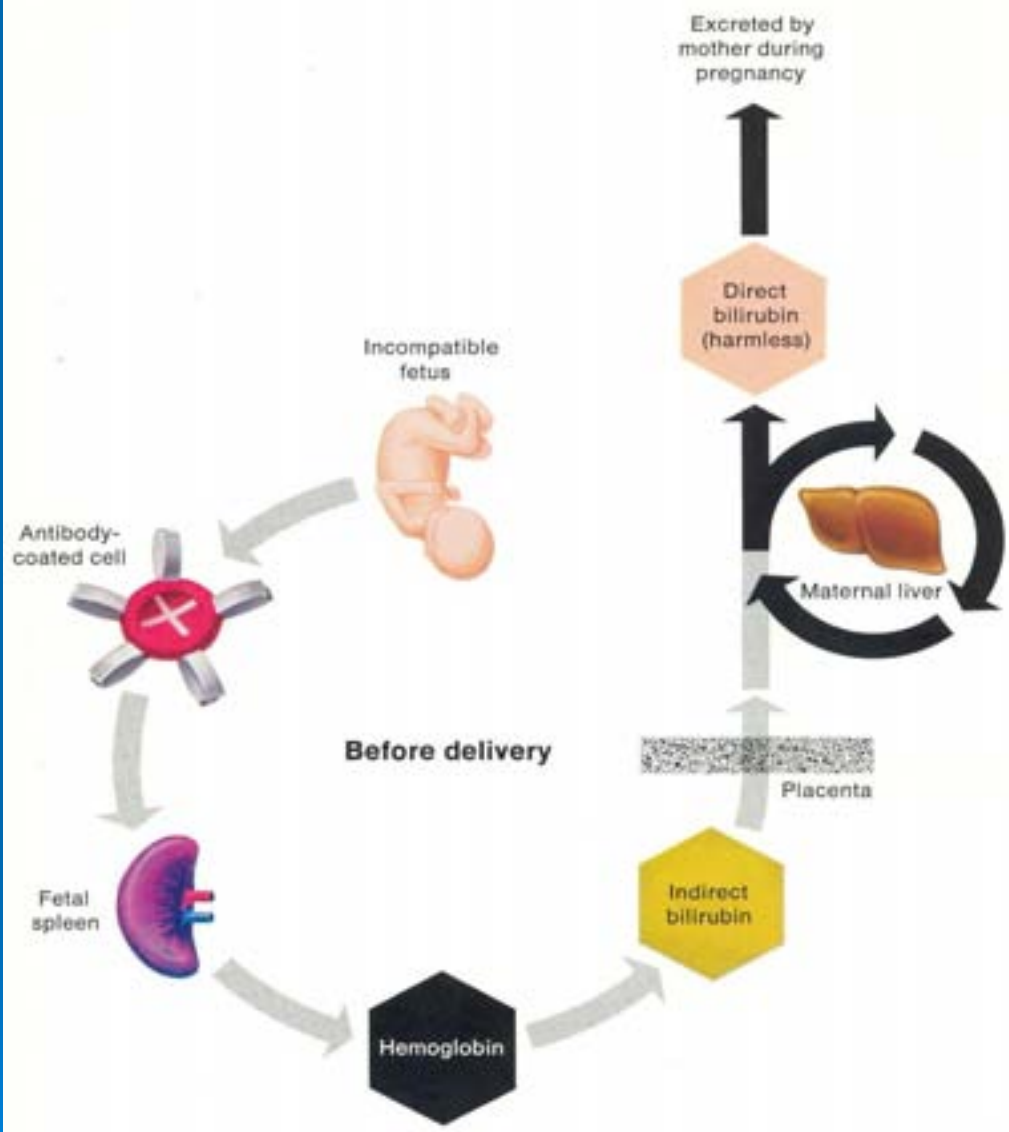
Maternal antibodies attach to incompatible fetal cells

**Maternal circulation**



Circulating maternal antibodies produced by previous isoimmunization enter placenta

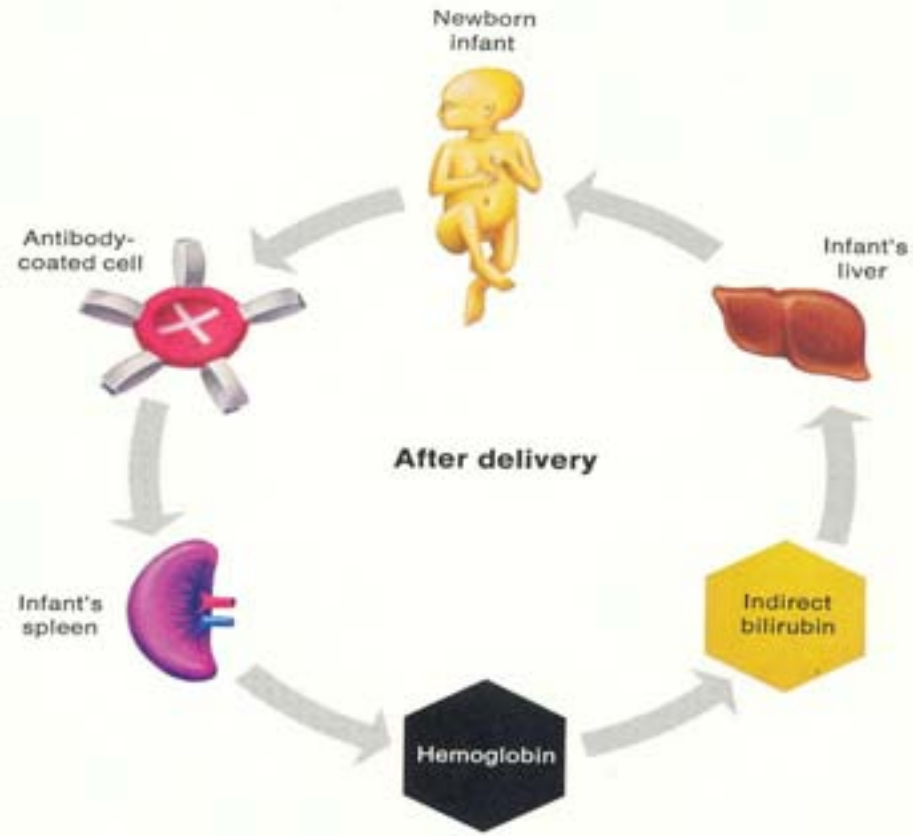
# Metabolism of Bilirubin



XIV



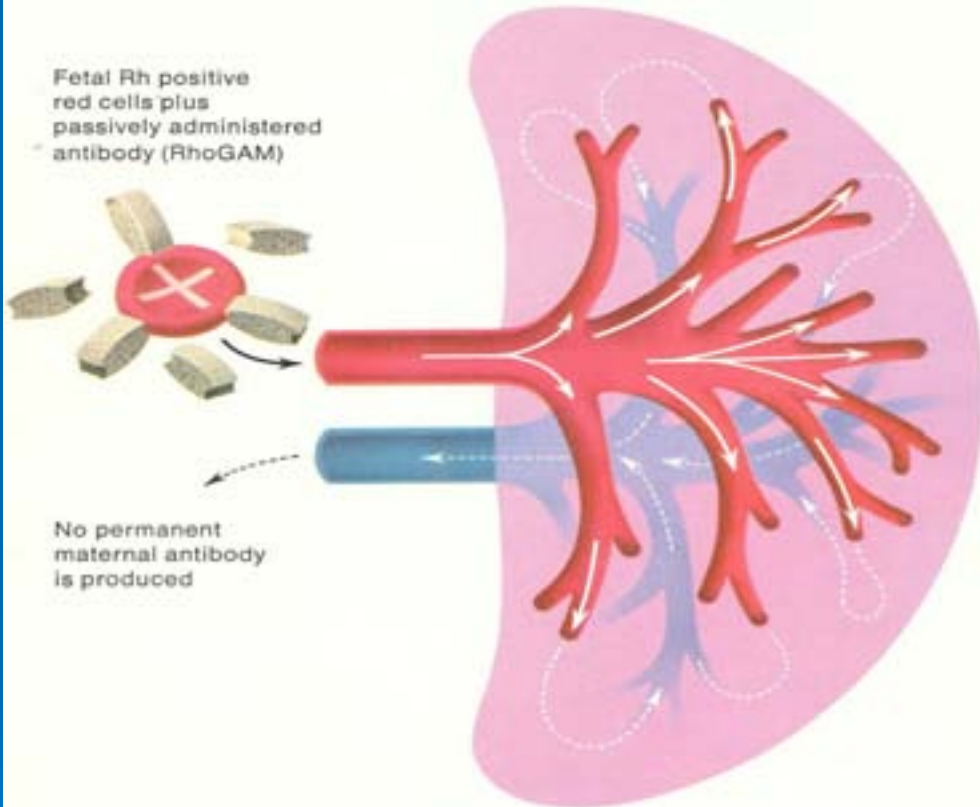
Jaundice does not occur before delivery because bilirubin produced by the breakdown of cells in the fetal spleen passes via the placenta to the maternal circulation. Serum albumin transports the fetal bilirubin to the maternal liver where an enzyme (glucuronyl transferase) converts it to excretable direct bilirubin. The liver of the neonate does not produce glucuronyl transferase and cannot convert bilirubin to an excretable form. Consequently, bilirubin accumulates and if not removed will collect in tissues causing jaundice and brain tissue damage.





### Prevention of Primary Immune Response to Rh<sub>s</sub> (D) at Delivery of an Incompatible Fetus

RhoGAM Rh<sub>s</sub> (D) Immune Globulin (Human) is injected into the mother within 72 hours of delivery and the immune globulin enters the spleen and lymph nodes. Incompatible Rh<sub>s</sub> (D) positive fetal cells are not capable of initiating a primary response in the presence of adequate antibody of the same specificity.





# ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Γιατί τα αποτελέσματα αυτής της “ασύμβατης μετάγγισης” που προκαλεί την **ANN**, διαφέρουν από τα ανάλογα κλινικά αποτελέσματα στον ενήλικα;

➤ Λόγω της μοναδικής σχέσης εμβρυϊκής – μητρικής κυκλοφορίας.



Τα εμβρυϊκά ερυθρά  
καταστρέφονται in utero στο Δ.Ε.Ε.

&

τα προϊόντα καταστροφής μεταφέρονται  
και απεκκρίνονται μέσω της μητρικής κυκλοφορίας.

**Αναιμία Εμβρύου**

Επιβάρυνση  
Κυκλοφορίας Εμβρύου

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Εξωμυελική  
Ερυθροποίηση

Διόγκωση Ήπατος

Ελαττωμένη Ηπατική  
Λειτουργία

Υποπρωτεϊναιμία

Οίδημα Ιστών

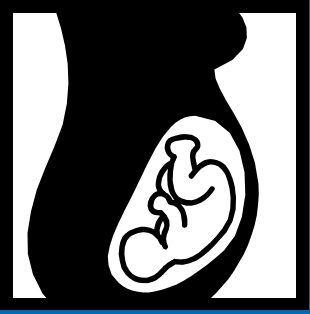
**ΕΜΒΡΥΪΚΟΣ ΥΔΡΩΨ**





# Ποια αντισώματα διαπερνούν τον πλακούντα;

- **Τα IgG:**  
και μάλιστα με ενεργητική διαδικασία,  
αφού ενωθούν σε Fc υποδοχέα πάνω στην  
πλασματική πλευρά της τροφοβλάστης.
- Στις πρώτες 12 εβδομάδες κύησης,  
μόνο μικροποσοστό περνάει,
- μετά την 24η εβδομάδα βαίνει αυξανόμενο και κυρίως τα  
IgG1 & IgG 3.



ANN λόγω ABO ασυμβατότητας μητέρας – εμβρύου  
συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά σε

- μητέρες O ομάδος &
- έμβρυα A ή B,

και τούτο διότι συνήθως τα άτομα O ομάδος έχουν  
υψηλούς τίτλους IgG anti – A & anti – B.



## ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

### Αντικειμενικοί Στόχοι:

- Αναγνώριση της επικίνδυνης εγκυμοσύνης για ANN
- Ανακάλυψη των Rh – αρνητικών για εφαρμογή ανοσοπροφύλαξης
- Αναγνώριση των εμβρύων που χρειάζονται θεραπεία in utero.
- Ορολογική παρακολούθηση για άλλα αλλοαντισώματα.



# ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

## 1ος Έλεγχος:

~ 12η εβδομάδα κύησης

ARO - Rhesus

&

Έμμεση Coombs

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΕΜ. COOMBS

ΘΕΤΙΚΗ COOMBS

2ος Έλεγχος:

Έλεγχοι Μηνιαίοι μέχρι  
την 28η εβδομάδα

28η εβδομάδα κύησης

Εβδομαδιαίοι μέχρι τέλος.



## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΕΜ. COOMS

- Ταυτοποίηση **Α**ντισώματος
- Τιτλοποίηση **Α**ντισώματος
- Ποσοτική **Μ**έτρηση **Α**ντισώματος ( IU / ml )
- ❖ Η αύξηση του τίτλου είναι μόνο ενδεικτική του κινδύνου για οποιαδήποτε στάδιο εγκυμοσύνης.
- ❖ Κύριο βάρος προγνωστικό έχει η υπερηχογραφική στενή παρακαλούθηση & η λήψη εμβρυϊκού αίματος για την διαπίστωση της αναιμίας.



- Τίτλος anti – D > 64 ή
- Ποσοτική Μέτρηση > 4 IU / ml

*Στενή Γυναικολογική  
παρακολούθηση*

## Εκτέλεση τίτλου:

- ❖ Υποδιπλάσιες αραιώσεις του ορού της μητέρας με ερυθρά R2r ( cc Dee ) και πάντα με παράλληλη εκτέλεση του τίτλου με δείγμα προηγούμενου ορού, φυλαχθέν ( - 20 C )
- ❖ Ως τίτλος ορίζεται η αντίστροφη αραιώση του ορού που δείχνει εμφανή συγκόληση ( 1+ ).



# ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΝ.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ

ΤΙΤΛΟΣ

ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ  
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΒ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ  
IgG - ΥΠΟΤΑΞΕΩΝ

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

## ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ

ΑΜΝΙΟΚΕΝΤΗΣΗ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

ΔΕΙΓΜΑ  
ΕΜΒΡΥΪΚΟΥ  
ΑΙΜΑΤΟΣ



# ΠΙΝΑΚΑΣ DIAMEND

## Interprétation des résultats

### A) Principe

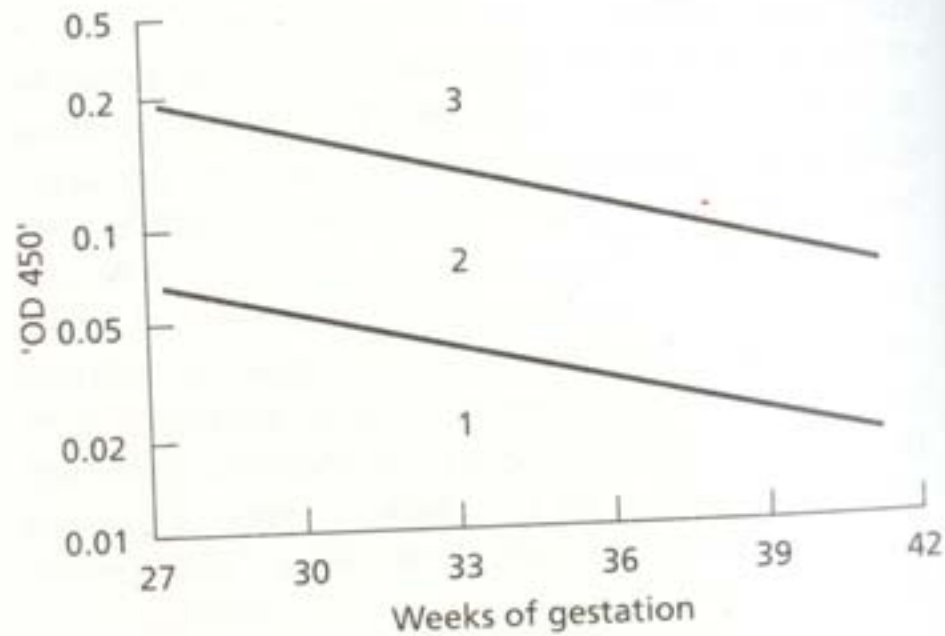
Positif: Hématies agglutinées formant une ligne rouge à la surface du gel ou des agglutinats dispersés dans le gel.

Négatif: Hématies en culot compact au fond du microtube.

### B) Réactions pour les sous-classes Anti-IgG1/Anti-IgG3

	IgG1		IgG3		ctl	IgG
	1:1	1:100	1:1	1:100		1:10
réactions:	2+	-	-	-	-	3+
interprétation:	risque modéré d'hémolyse (sous-groupe IgG1, faible concentration)					
réactions:	3+	2+	-	-	-	3+
interprétation:	risque important d'hémolyse (sous-groupe IgG1, haute concentration)					
réactions:	-	-	3+	2+	-	3+
interprétation:	risque important d'hémolyse (sous-groupe IgG3, haute concentration)					
réactions:	-	-	2+	-	-	3+
interprétation:	risque modéré d'hémolyse (sous-groupe IgG3, faible concentration)					

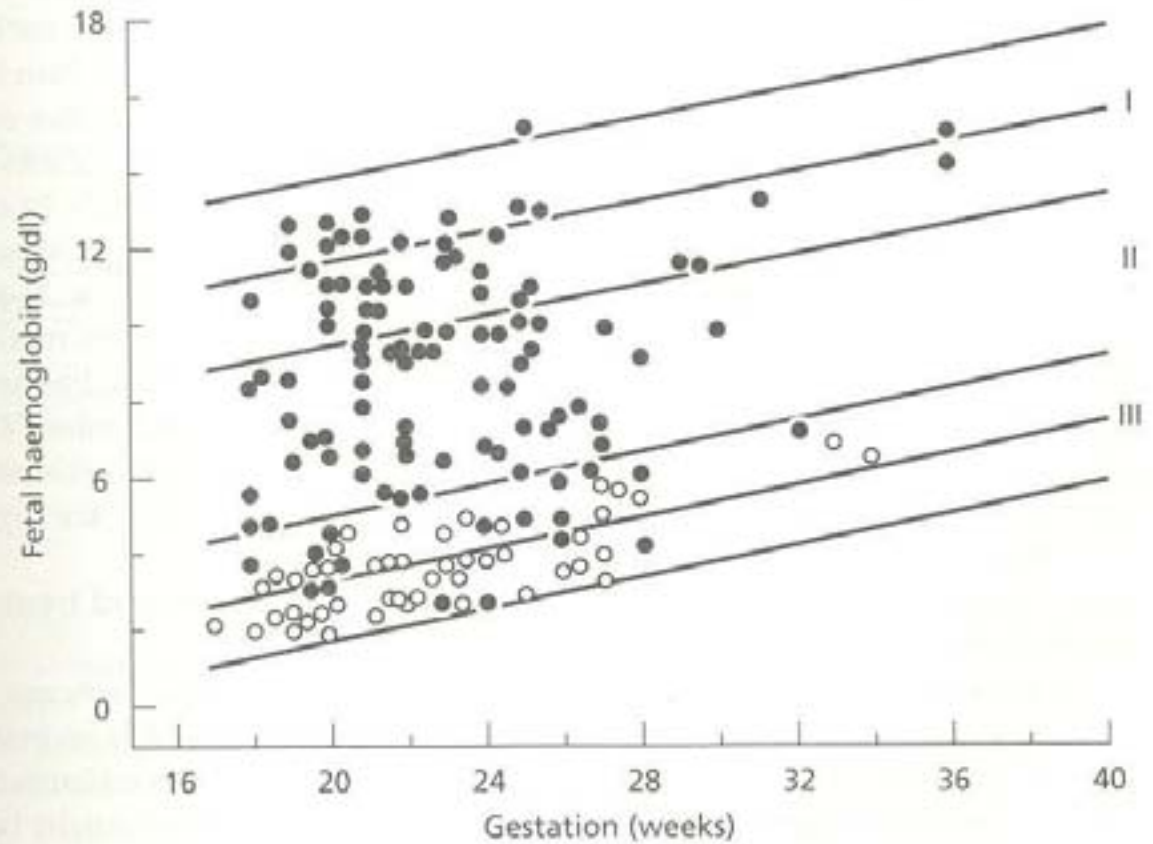




**Figure 12.4.** Liley's three zones, indicating the approximate severity of haemolytic disease, from readings of the OD 450 of amniotic fluid (see Fig. 12.3) during the last trimester of pregnancy. Zone 1 indicates a mildly affected or unaffected infant, whereas zone 3 indicates a high probability of hydrops and fetal death; the significance of zone 2 is intermediate. In the original paper the chart begins, as here, at 27 weeks 1 day, i.e. at the start of the 28th week of gestation (Liley 1961). Subsequently, the lines were extrapolated to 20 weeks but then provided a far less reliable guide (see text).



Figure 12.5. Haemoglobin concentrations of 48 hydropic (○) and 106 non-hydropic (●) fetuses with HDN due to anti-D, at the time of taking the first sample from each fetus. Zone I indicates the zone of normal values (the lines mark the mean and limits of  $\pm 2$  SD), based on samples from 200 normal fetuses undergoing prenatal tests. Zone III indicates the mean  $\pm 2$  SD for hydropic fetuses, and zone II is that of moderate anaemia (from Nicolaides et al. 1988).





## ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΝ.

ΜΗΤΕΡΑ

ΠΑΙΔΙ

**ΠΛΑΣΜΑΣΦΑΙΡΕΣΗ**  
( μόνο για σοβαρές περιπτώσεις,  
ξεκινώντας την 12η εβδομάδα )

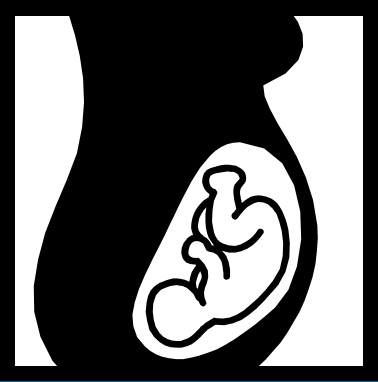
### 1. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

**ΑΙΜΑ:**

- Ο Rhesus αρνητικό – Kell αρνητικό
- < 72h συντήρησης
- Hct: 70 – 85 %
- Συμβατότητα με τον ορρό της μητέρας
- Ακτινοβολημένο
- Φιλτραρισμένο για απομάκρυνση των λευκών αιμοσφαιρίων

### 2. ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ:

- Λόγω προόδου στην αντιμετώπιση των πρόωρων νεογνών, η εφαρμογή του σε κυήσεις 30 – 32 εβδομάδων, δίνει θεαματικά αποτελέσματα ( διότι το 50% των νεκρών εμβρύων παρατηρείται μετά την 33η έως 35η εβδομάδα )



## ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ANN.

### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου προς εκτέλεση ομάδος – Rhesus & Αμέσου Coombs

Επι Θετικής Αμ. Coombs & τιμής χολερυθρίνης: 60 – 70  $\mu\text{mol} / \text{L}$  & τιμής Ηβ : 110 g / L

Σε ABO ασυμβατότητα η Αμ. Coombs είναι συνήθως θετική μόνο στο δείγμα του ομφαλίου λώρου & όχι του νεογνού.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΦΜ ( ολικό αίμα < ημερών )

↑ Τιμή χολ: 340  $\mu\text{mol} / \text{L}$

ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ  
+  
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ IgG



## ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

1969:

Με την εισαγωγή της ανοσοπροφύλαξης  
με υπεράνοσο γ – σφαιρίνη anti – D,  
οι ευαισθητοποιήσεις γυναικών με anti – D,  
έπεσαν από 17% σε 1,5%

Table 8.2 Antenatal and postnatal prophylaxis with anti-D.

<i>Indications for anti-D</i>	<i>Dose and schedule of administration</i>
Sensitizing event occurring < 26 weeks' gestation	250 IU (50 µg) i.m.
Threatened abortion continuing to term	500 IU every 6 weeks or 1250 IU every 10 weeks until term
RhD-negative women without anti-D or a sensitizing event	500 IU at 28 and 34 weeks
Standard postnatal prophylaxis (i.e. fetomaternal European	500 IU (1500 IU in USA and some European countries )



## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ > 4mL

Kleinhaner - Betke

Τεχνική Ροζέττας

Κυτταρομετρία Ροής

Μαζική διαπλακουντιακή αιμορραγία θεωρούνται τα 25ml  
ερυθρών αιμοσφαιρίων ή 50 ml ολικού αίματος:

1:1000 γεννήσεις

Δηλαδή 13% απώλεια του κυκλοφορούντος αίματος του νεογνού.