









## **Anemie, reticulocyten & IUT's in hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene**

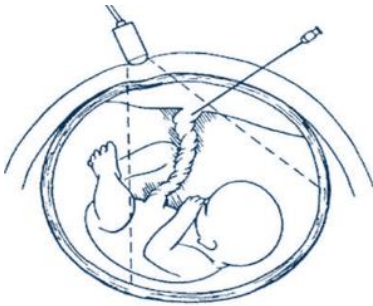
Consortium transfusiegeneskunde

Isabelle Ree

# Klinisch beloop



**Foetale anemie**  
Intrauteriene transfusie  
(IUT)



# Klinisch beloop



**Foetale anemie**  
Intrauteriene transfusie  
(IUT)



**Neonatale hyperbilirubinemie**  
Fototherapie



# Klinisch beloop



**Foetale anemie**  
Intrauteriene transfusie  
(IUT)



**Neonatale hyperbilirubinemie**  
Fototherapie



**Neonatale anemie**  
Postnatale transfusies

Vroege anemie (geboorte – 7d)

Late anemie (7d – 3 maanden)

 **EPO 4**  
**Rhesus**



## Predicting **anaemia and transfusion dependency** in severe alloimmune haemolytic disease of the foetus and newborn in the first three months after birth

*Br J Haematol 2019*

I.M.C. Ree, M. de Haas, R.A. Middelburg, C. Zwiers, D. Oepkes, J.G. van der Bom, E. Lopriore

*Incidentie*

*Timing*

*Risicofactoren*





# Methode

- Retrospectief
- Neonaten  $\geq$  35 weeks
- 2006-2018
- 21 exclusies: incomplete follow-up  
(93% complete follow-up)

n=298

**Transfusie product**  
Bestraalde erythrocyten

**Transfusie dosering**  
15 ml/kg

**Transfusiegrenzen**  
Hb  $<$  6.5 mmol/L dag 0-6  
Hb  $<$  5.5 mmol/L dag 7-13  
Hb  $<$  4.5 mmol/L dag 14-

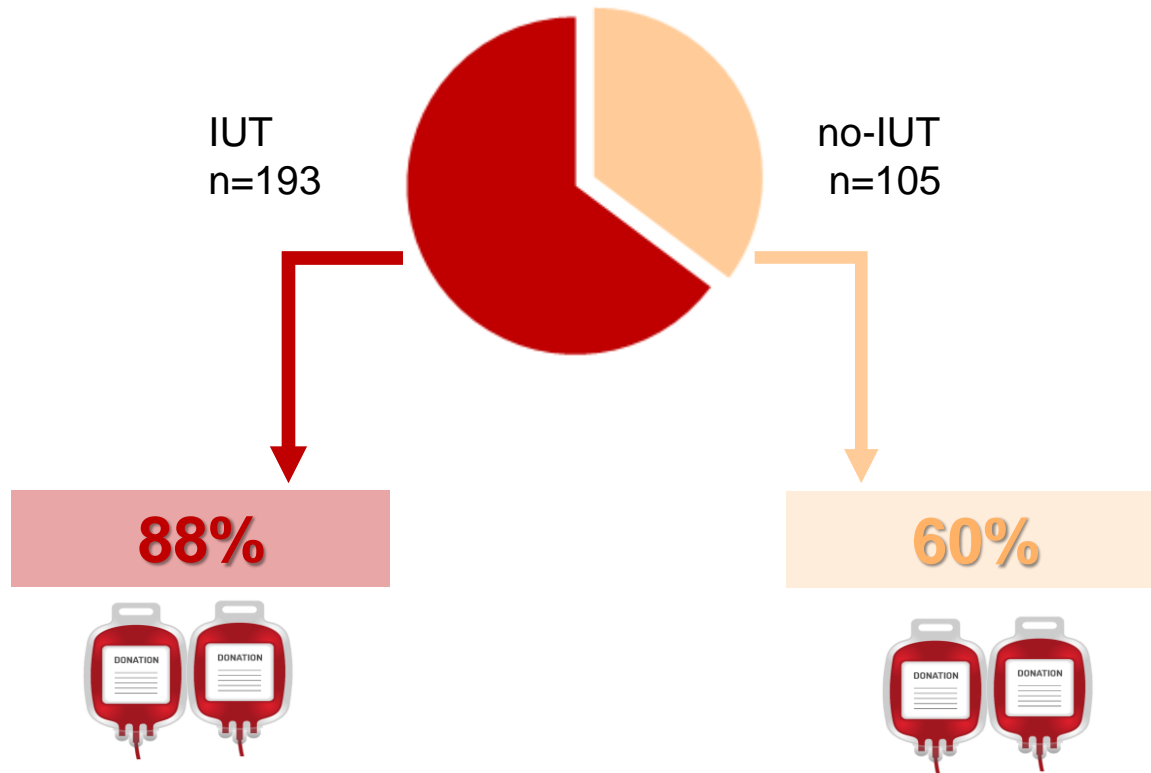
# Resultaten (1/3)

## *Incidentie*



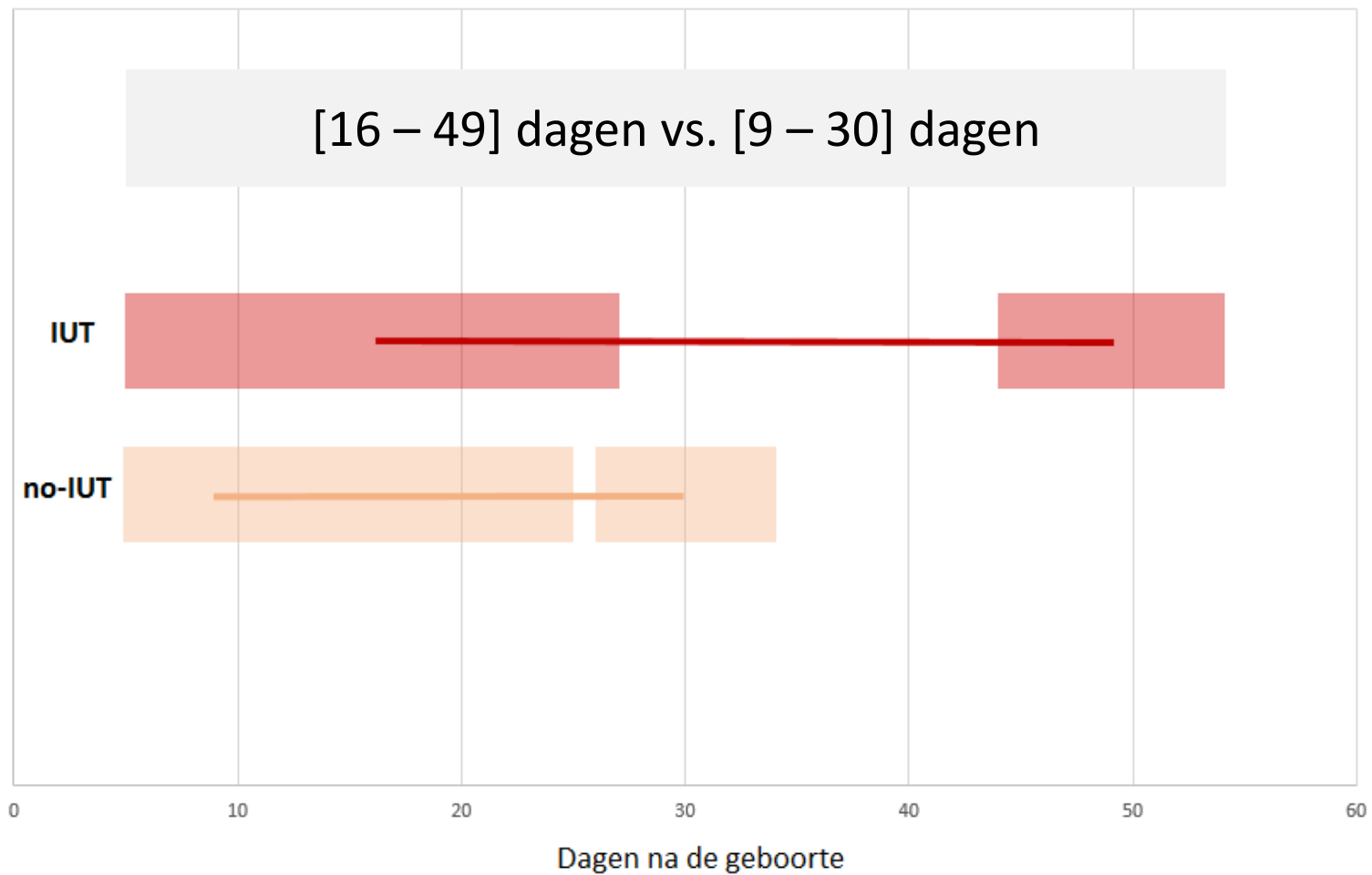
# Resultaten (1/3)

## *Incidentie*



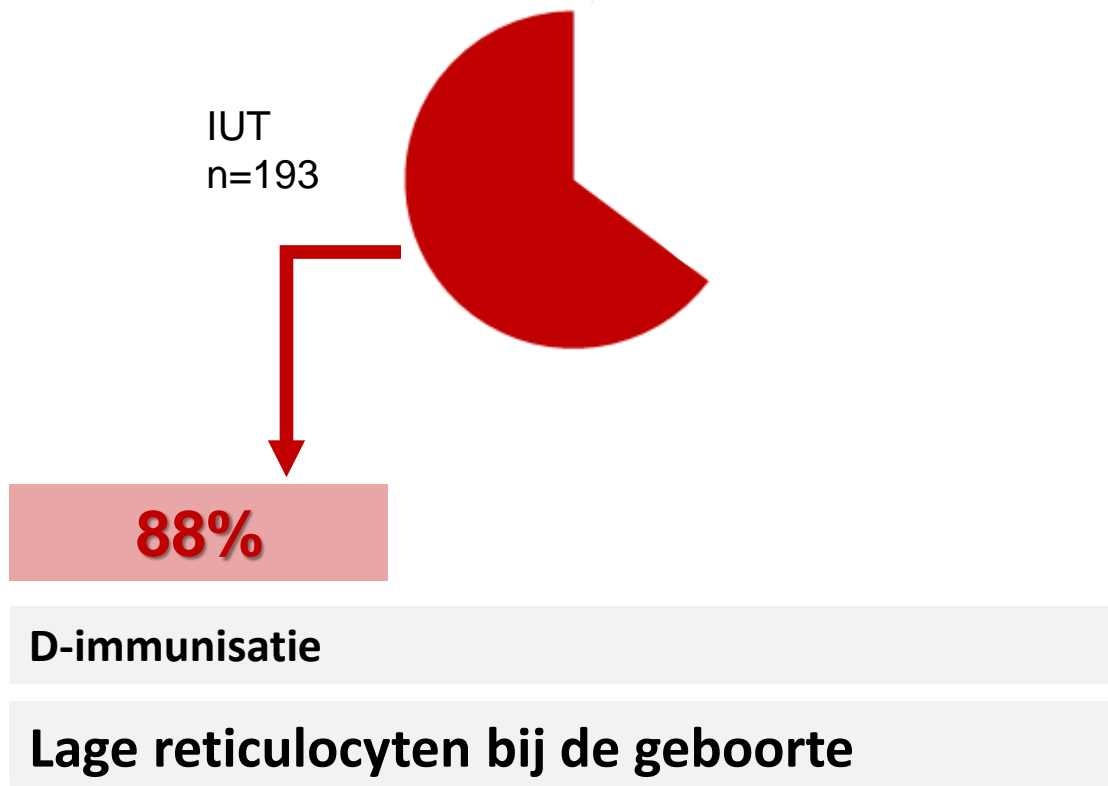
# Resultaten (2/3)

## Timing



# Resultaten (3/3)

## *Risicofactoren*



# The effect of intrauterine transfusion on **foetal reticulocyte counts and outcome** in alloimmune haemolytic disease of the foetus and newborn

I.M.C. Ree, E. Lopriore, C. Zwieters, M.W.M. Janssen, D. Oepkes, M. de Haas

*Foetaal reticulocytenbeloop*

*Klinische uitkomsten*



# Foetale reticulocytenbeloop (1/3)

## IUT

1 (n=189)		
2 (n=148)		
3 (n=89)		
4 (n=48)		
5 (n=16)		
6 (n=3)		

# Foetale reticulocytenbeloop (1/3)

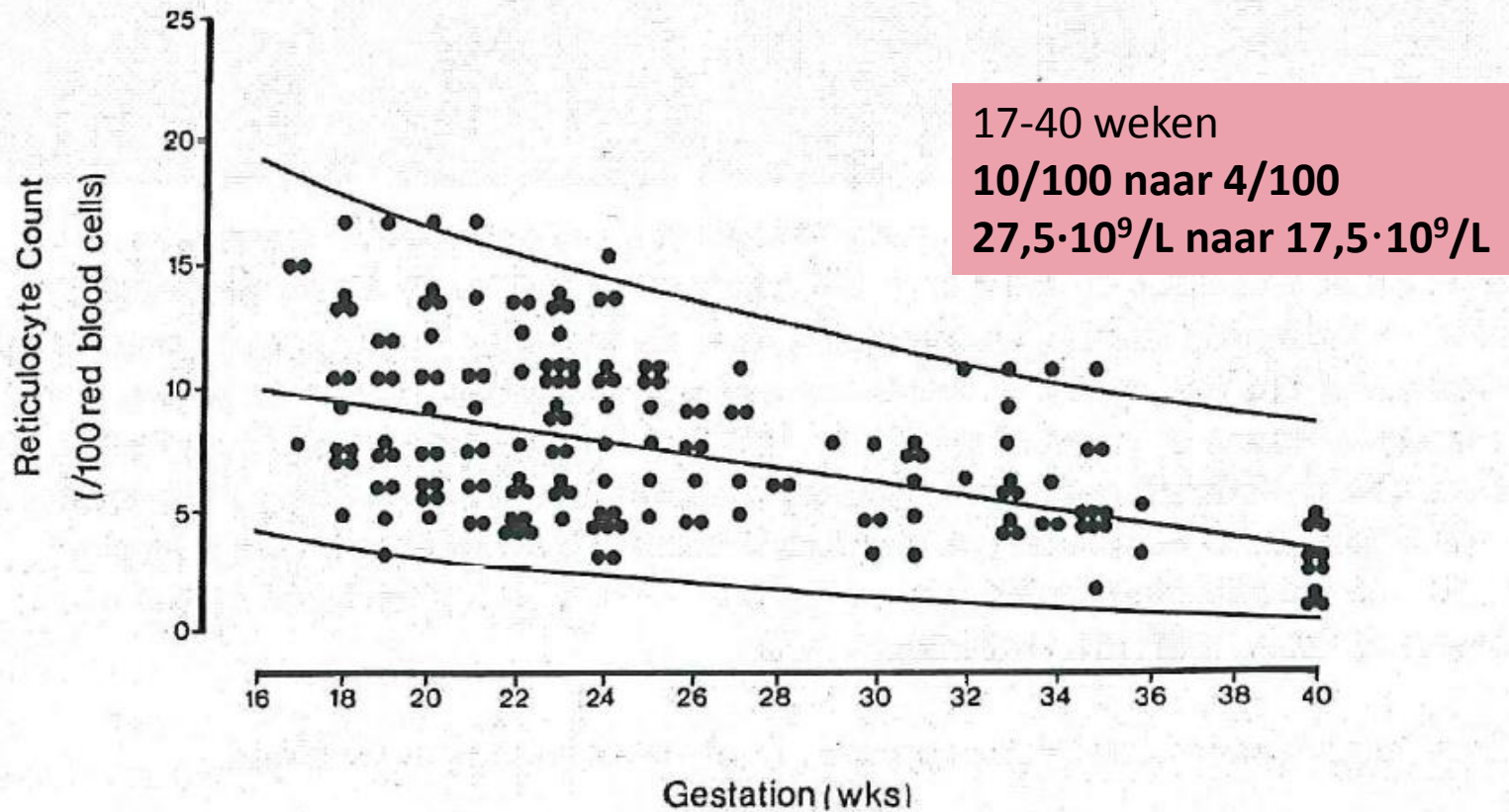
<b>IUT</b>	<b>Amenorroeduur (weken)</b>		
1 (n=189)	29 (25-32)		
2 (n=148)	30 (26-33)		
3 (n=89)	31 (29-33)		
4 (n=48)	33 (31-34)		
5 (n=16)	34 (31-34)		
6 (n=3)	34		



# Foetale reticulocytenbeloop (1/3)

IUT	Amenorroeduur (weken)	Hemoglobine (mmol/L) <sup>1</sup>	Reticulocyten ( $\cdot 10^9/L$ ) <sup>2</sup>
1 (n=189)	29 (25-32)	4.3 (3.3-5.3)	297 (239-390)
2 (n=148)	30 (26-33)	4.6 (3.8-5.5)	92 (5-176)
3 (n=89)	31 (29-33)	4.6 (4.0-5.3)	7 (5-143)
4 (n=48)	33 (31-34)	5.0 (4.2-5.5)	5 (4-7)
5 (n=16)	34 (31-34)	5.3 (4.6-6.0)	5 (2-7)
6 (n=3)	34	5.4	5

# Foetale reticulocytenbeloop (1/3)



**Fig. 2.** Reference range (mean and individual 95% confidence intervals) of fetal reticulocyte count (per 100 red blood cells) with gestation.

Nicolaides, Thilaganathan, and Mibashan  
November 1989  
Am J Obstet Gynecol

# Foetale reticulocytenbeloop (1/3)

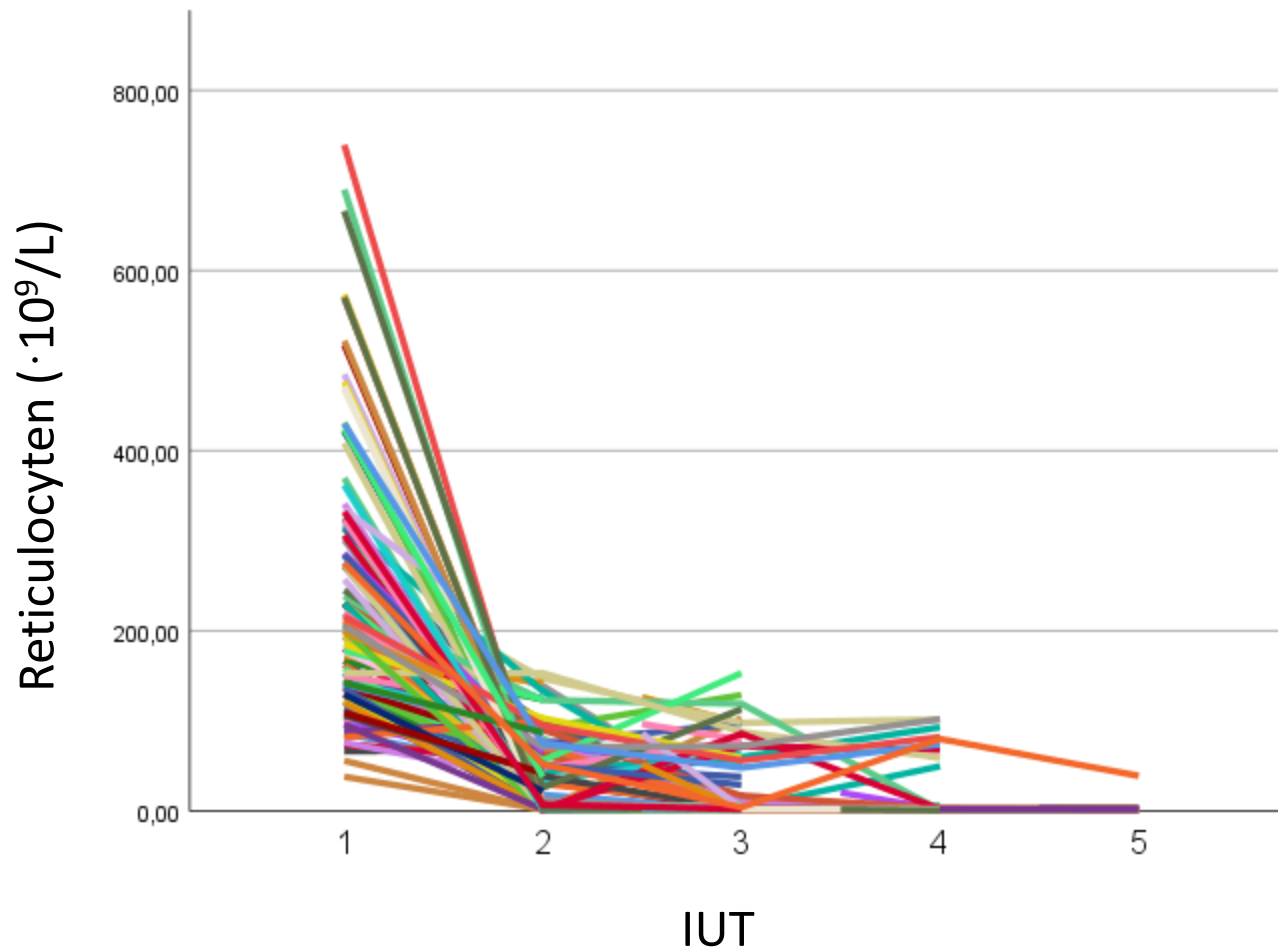
IUT	Amenorroeduur (weken)	Hemoglobine (mmol/L) <sup>1</sup>	Reticulocyten ( $\cdot 10^9/L$ ) <sup>2</sup>
1 (n=189)	29 (25-32)	4.3 (3.3-5.3)	297 (239-390)
2 (n=148)	30 (26-33)	4.6 (3.8-5.5)	92 (5-176)
3 (n=89)	31 (29-33)	4.6 (4.0-5.3)	7 (5-143)
4 (n=48)	33 (31-34)	5.0 (4.2-5.5)	5 (4-7)
5 (n=16)	34 (31-34)	5.3 (4.6-6.0)	5 (2-7)
6 (n=3)	34	5.4	5

<sup>1</sup> 17-40 wk: 7 mmol/L  10 mmol/L

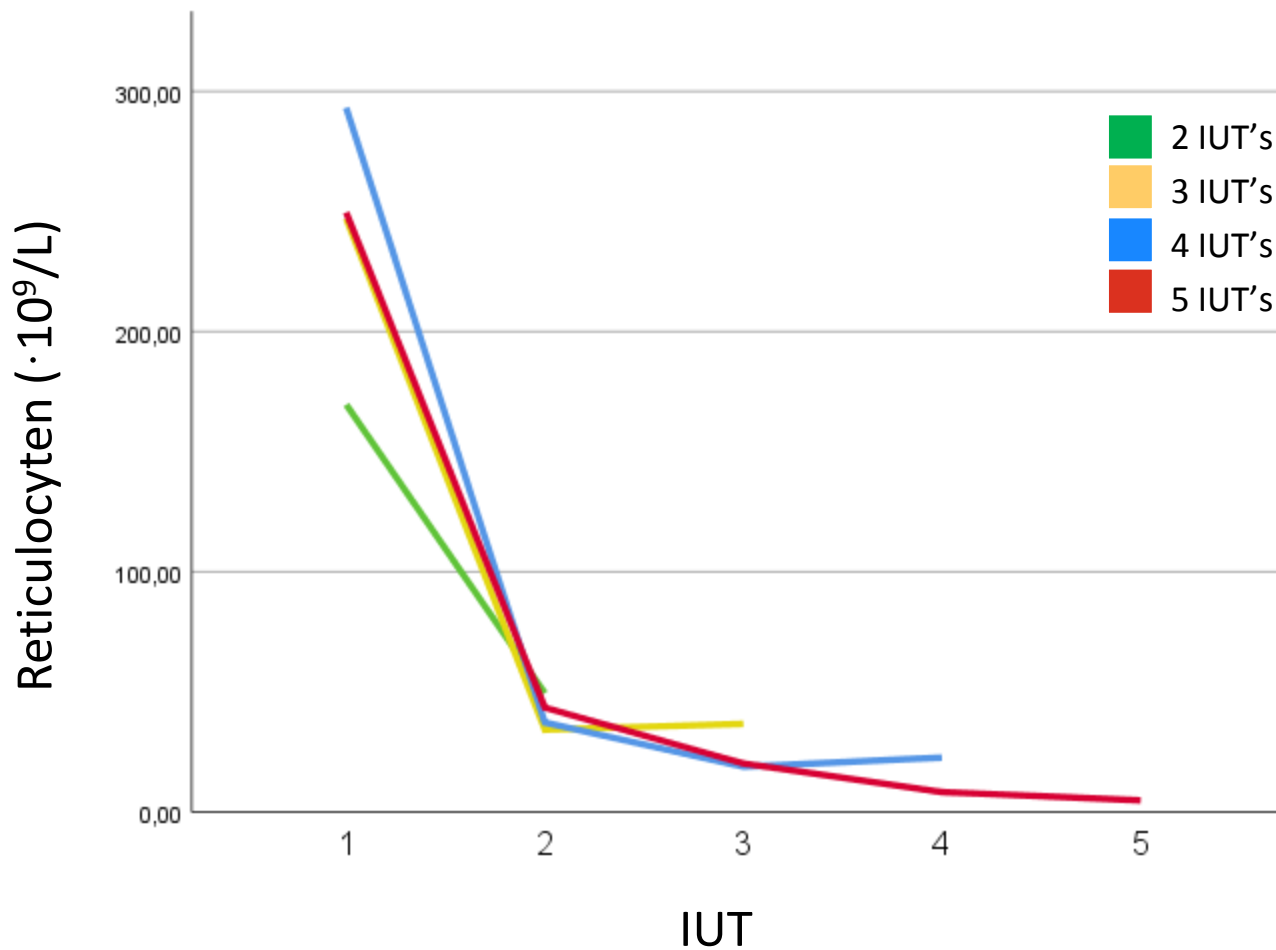
<sup>2</sup> 17-40 wk: 27.5  $\cdot 10^9/L$   17.5  $\cdot 10^9/L$

*Nicolaidis, 1989.*

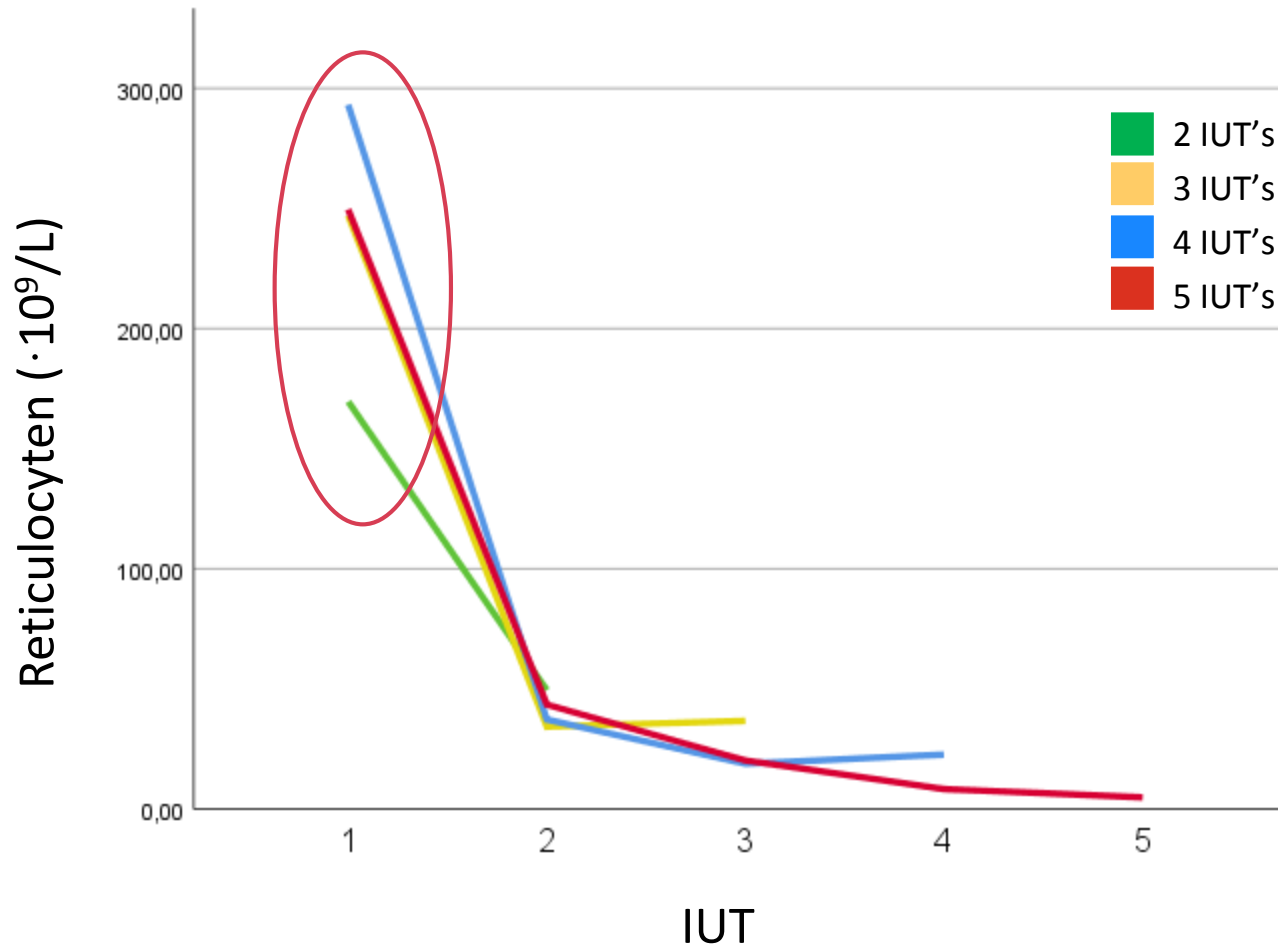
# Foetale reticulocytenbeloop (2/3)



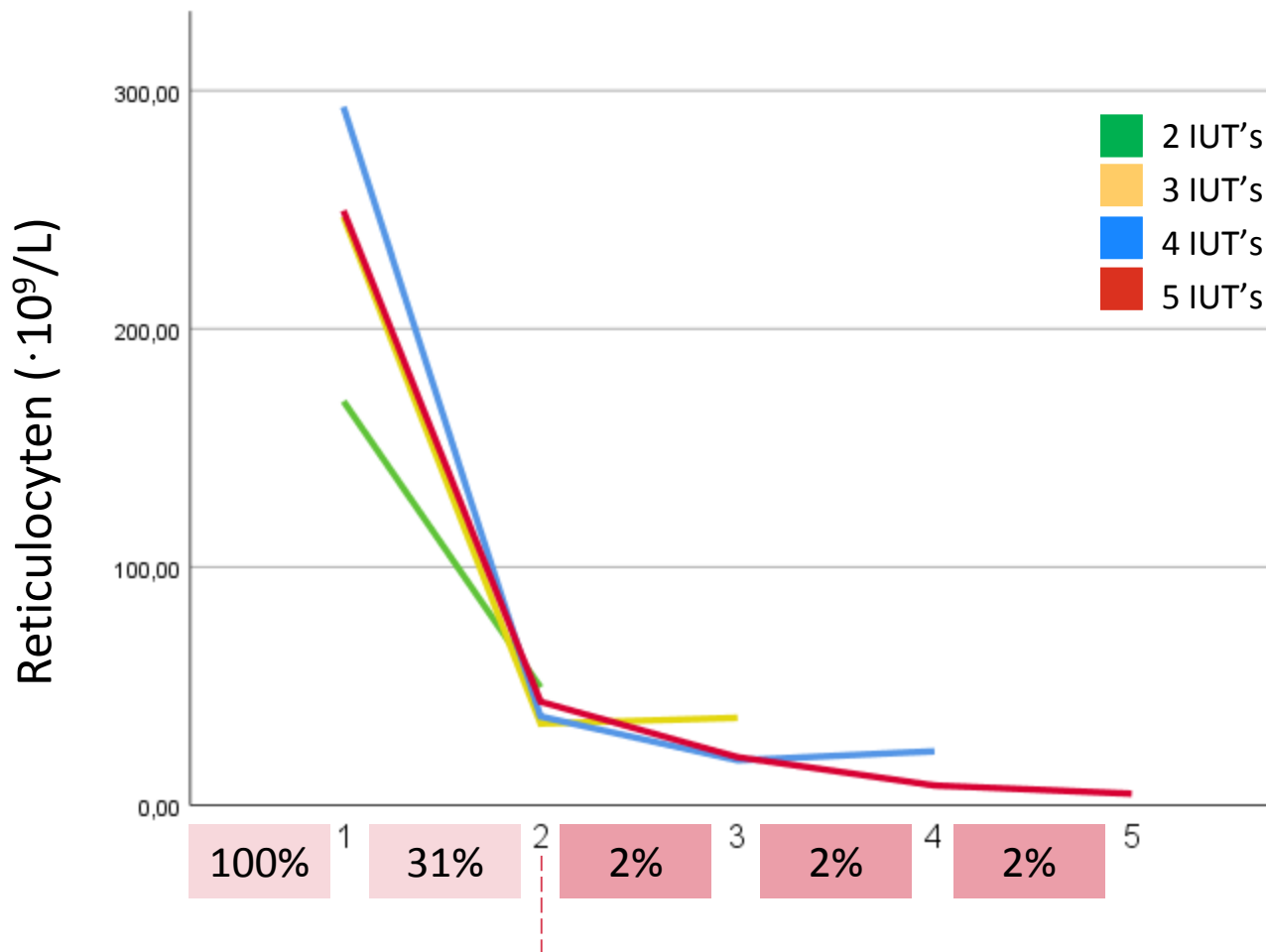
# Foetale reticulocytenbeloop (3/3)



# Foetale reticulocytenbeloop (3/3)




# Foetale reticulocytenbeloop (3/3)



## Klinische uitkomsten (1/2)

IUT	Amenorroeduur (weken)	Hemoglobine (mmol/L) <sup>1</sup>	Reticulocyten ( $\cdot 10^9/L$ ) <sup>2</sup>
1 (n=41)	36 (36-37)	7.4 (6.2-8.6)	140 (8-275)
2 (n=59)	36 (36-37)	7.5 (6.5-8.4)	147 (13-237)
3 (n=41)	36 (35-37)	8.0 (6.7-9.5)	19 (7-148)
4 (n=32)	36 (36-37)	7.9 (7.0-9.1)	14 (9-29)
5 (n=13)	36 (36-37)	7.1 (6.3-7.6)	8 (3-18)
6 (n=3)	37	7.9	10



<sup>1</sup> 40 wk: 10 mmol/L

<sup>2</sup> 40 wk:  $17.5 \cdot 10^9/L$

*Nicolaidis, 1989.*



## Klinische uitkomsten (2/2)

IUT	Reticulocyten ( $\cdot 10^9/L$ ) <sup>2</sup>		
1 (n=41)	140 (8-275)		
2 (n=59)	147 (13-237)		
3 (n=41)	19 (7-148)		
4 (n=32)	14 (9-29)		
5 (n=13)	8 (3-18)		
6 (n=3)	10		

<sup>1</sup> 40 wk: 10 mmol/L

<sup>2</sup> 40 wk:  $17.5 \cdot 10^9/L$

*Nicolaidis, 1989.*

## Klinische uitkomsten (2/2)

IUT	Reticulocyten ( $\cdot 10^9/L$ ) <sup>2</sup>	Wisseltransfusie n (%)	RBC transfusie(s) n (%)
1 (n=41)	140 (8-275)	16 (39)	36 (88)
2 (n=59)	147 (13-237)	15 (25)	49 (83)
3 (n=41)	19 (7-148)	9 (22)	37 (90)
4 (n=32)	14 (9-29)	6 (19)	29 (91)
5 (n=13)	8 (3-18)	1 (8)	13 (100)
6 (n=3)	10	3 (100)	2 (67)

<sup>1</sup> 40 wk: 10 mmol/L

<sup>2</sup> 40 wk:  $17.5 \cdot 10^9/L$

*Nicolaides, 1989.*

# Conclusies

## **Incidentie anemie**

88% IUT behandelde kinderen

## **Timing anemie**

16 – 49 dagen voor IUT behandelde kinderen

## **Risicofactoren**

Laag reticulocytengetal bij de geboorte

## **Foetale reticulocyten**

Exponentiële daling bij meerdere IUT's

## **Klinische uitkomsten**

Bij meerdere IUT's minder wisseltransfusies en meer postnatale RBC transfusies



# Conclusies

## Incidentie anemie

88% IUT behandelde kinderen

## Timing anemie

16 – 49 dagen voor IUT behandelde kinderen

## Risicofactoren

Laag reticulocytengetal bij de geboorte

## Foetale reticulocyten

Exponentiële daling bij meerdere IUT's

## Klinische uitkomsten

Bij meerdere IUT's minder wisseltransfusies en meer postnatale RBC transfusies

**Na IUT's zien we langdurige onderdrukking van de erythropoëse**

# Pathofysiologie

- Na RBC transfusie daling reticulocyten.<sup>1</sup>  
verdunning of suppressie?

<sup>1</sup>Schwarz et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2005.

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.

# Pathofysiologie

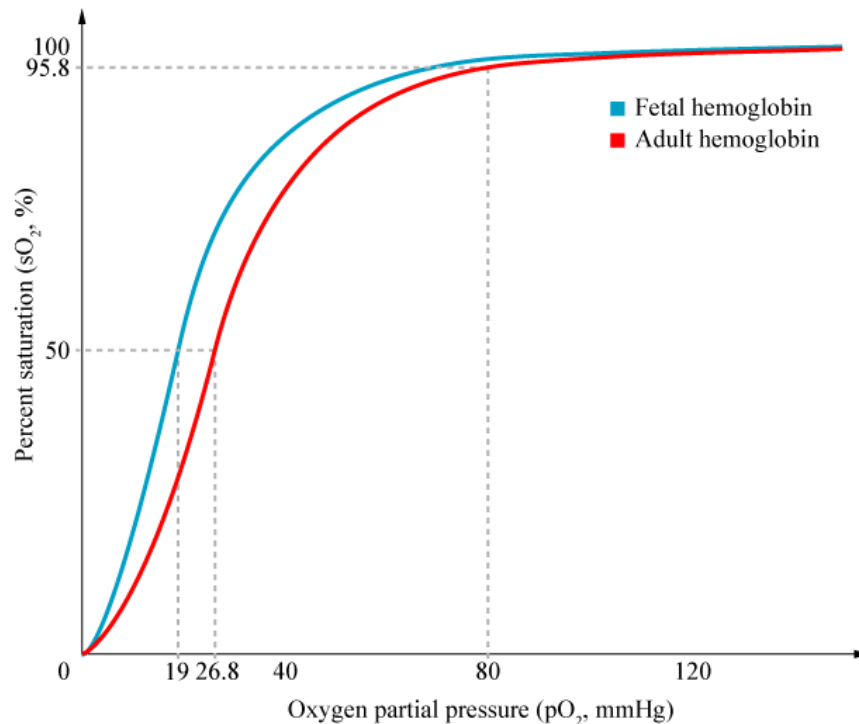
- Na RBC transfusie daling reticulocyten.<sup>1</sup>  
verdunning of suppressie?
- IUT bestaat uit Hb-A, navelstrengbloed bevat 20-30% **Hb-A** en 70% **Hb-F**.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Schwarz et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2005.

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.

# Pathofysiologie

- Na RBC transfusie daling reticulocyten.<sup>1</sup>
- IUT bestaat uit Hb-A, navelstrengbloed bevat 20-30% **Hb-A** en 70% **Hb-F**.<sup>2</sup>

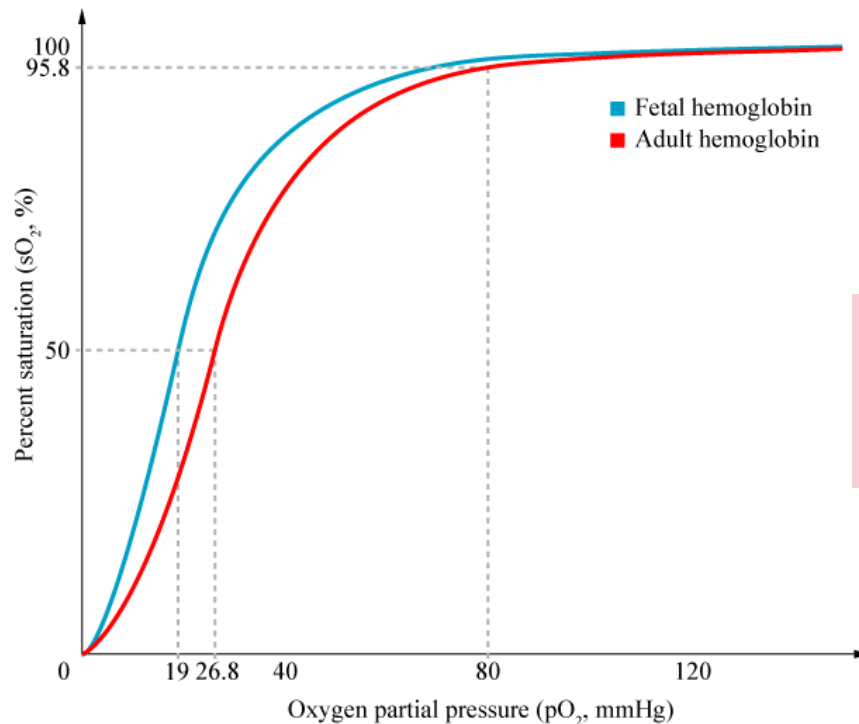


<sup>1</sup>Schwarz et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2005.

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.

# Pathofysiologie

- Na RBC transfusie daling reticulocyten.<sup>1</sup>
- IUT bestaat uit Hb-A, navelstrengbloed bevat 20-30% **Hb-A** en 70% **Hb-F**.<sup>2</sup>



- Minder interactie 2,3-DPG
- Hogere zuurstofaffiniteit
- Verminderde weefseloxygenatie perifeer

<sup>1</sup>Schwarz et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2005.

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.



# Pathofysiologie

- Minder interactie 2,3-DPG
  - Hogere zuurstofaffiniteit
  - Verminderde weefseloxygenatie perifeer
- 
- Wisseltransfusie in schapen foetussen met Hb-A schapenbloed resulteerde in een lagere zuurstofaffiniteit en saturatie en **reticulocytose** ondanks gelijk Hb.<sup>3</sup>

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.

<sup>3</sup>Battaglia, et al., Pediatric Research, 1969.

# Pathofysiologie

- Minder interactie 2,3-DPG
  - Hogere zuurstofaffiniteit
  - Verminderde weefseloxygenatie perifeer
- 
- Wisseltransfusie in schapen foetussen met Hb-A schapenbloed resulteerde in een lagere zuurstofaffiniteit en saturatie en **reticulocytose** ondanks gelijk Hb.<sup>3</sup>
  - Erytropoëse foetaal<sup>2</sup>
    - Dooierzak: dominant tot einde eerste trimester
    - Lever: dominant tot begin derde trimester
    - Beenmerg: begint derde trimester
    - Erytropoëse gestimuleerd door EPO, foetaal hepatisch en toenemend nier

<sup>2</sup>Finne en Halvorsen, Archives of Disease in Childhood, 1972.

<sup>3</sup>Battaglia, et al., Pediatric Research, 1969.





## Bedankt voor de aandacht!

### Het onderzoeksteam:

Masja de Haas



Enrico Lopriore



Carolien Zwiers



Dick Oepkes



Anske van der Bom



Rutger Middelburg

