



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ



«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ – ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ ΥΔΡΩΠΑΣ»

Μεταπτυχιακή εργασία
ΔΡΑΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ



ΑΘΗΝΑ 2020

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ – ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ ΥΔΡΩΠΑΣ»

Μεταπτυχιακή εργασία
ΔΡΑΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

Στους γονείς και όλους τους δασκάλους μου απ'το δημοτικό ως τις μεταπτυχιακές μου σπουδές που έχουν συντελέσει στη διαμόρφωση της νόησης και του τρόπου που αντιλαμβάνομαι τον κόσμο γύρω μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί την κορύφωση των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Παθολογία της κύησης».

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κα. Σοφία Καλανταρίδου για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

Ευχαριστώ τους Καθηγητές κ. Δημήτρη Κασσάνο και κ. Νικόλαο Παπαντωνίου που μαζί με την καθηγήτρια κα Σοφία Καλανταρίδου απαρτίζουν την τριμελή επιτροπή της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την πολύτιμη συμβολή και εποπτεία του Ακαδημαϊκού Υποτρόφου της Γ' Μ/Γ Κλινικής κ. Γεωργίου – Κωσταντίνου Παπαϊωάννου.

Ξεχωριστή μνεία τέλος θα ήθελα να απευθύνω στον καθηγητή μου, καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης Κο Αντώνη Μακρυγιαννάκη χωρίς την υποστήριξη του οποίου η ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών παράλληλα με τον χρόνο ειδίκευσης για την απόκτηση τίτλου ειδικότητας θα ήταν αδύνατη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο εμβρυική αναιμία δηλώνουμε οποιαδήποτε έλλειψη σε ποσότητα ή ποιότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων στην εμβρυική κυκλοφορία. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ως γνωστόν είναι τα κύτταρα εκείνα του αίματος που μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς και τα όργανα του εμβρύου. Καθώς η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στην εμβρυική κυκλοφορία αυξάνει κατά την διάρκεια της κύησης δεν υπάρχει απόλυτος αριθμός που να ορίζει το κατώτατο όριο αιμοσφαιρίνης κάτω από το οποίο αναφερόμαστε σε αναιμία. Υπάρχουν διαφορετικοί ορισμοί σύμφωνα με τους οποίους η αναιμία ορίζεται με βάση την απόκλιση αιμοσφαιρίνης από το μέσο όρο για την ηλικία κύησης (GA) ή με βάση τα πολλαπλάσια του μέσου όρου (MoM). Όπως με όλες σχεδόν τις καταστάσεις η εμβρυική αναιμία μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή. Στην περίπτωση της σοβαρής αναιμίας η καρδιά του εμβρύου εργάζεται σκληρότερα για να αντισταθμίσει την υποοξυγόνωση των ιστών με αποτέλεσμα σε μια χρόνια τέτοια κατάσταση την καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση της πίεσης στο φλεβικό σύστημα λόγω παρακώλυσης παροχέτευσης του φλεβικού και λεμφικού δικτύου και σε εξαγγείωση τελικά υγρού στον τρίτο χώρο (ύδρωπας).

Εμβρυϊκός ύδρωπας (Hydrops fetalis) ορίστηκε ως η παθολογική συσσώρευση υπερβολικού υγρού εντός δύο ή περισσότερων εμβρυϊκών διαμερισμάτων. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να ανιχνευθούν υπερηχογραφικά και συμπεριλαμβάνουν οίδημα κρανίου και δέρματος (πάχος δέρματος > από 5mm)¹, ασκίτης, υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, παρουσία πολυϋδραμνίου (δείκτης αμνιακού υγρού > από 25cm ή μέγιστος κάθετος θύλακας 8cm) ² και πάχυνση του πλακούντα (≥ 4 cm στο 2ο τρίμηνο και ≥ 6 cm στο 3ο τρίμηνο) ^{3, 4}.

Με βάση την υποκείμενη αιτία, ο ύδρωπας ταξινομείται είτε ως άνοσος είτε ως μη-άνοσος. Ο άνοσος ύδρωπας αναφέρεται σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες η υποκείμενη κατάσταση οφείλεται σε εμβρυϊκή αναιμία που αναπτύσσεται από αλλοανοσοποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Ο όρος μη-άνοσος ύδρωπας χαρακτηρίζει όλες εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει ένδειξη ασυμβατότητας μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος, ως προς το αντιγονικό σύστημα Rhesus ή και άλλα, σπανιότερα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Κατάλογος πινάκων.....	σελ.8
2. Κατάλογος σχημάτων- εικόνων.....	σελ.8
3. Εισαγωγή.....	σελ.10
3.1 Η χρήση του υπερήχου στην ιατρική.....	σελ.10
3.2 Το φαινόμενο Doppler.....	σελ.16
3.3 Τρόποι λειτουργίας σύγχρονων υπερήχων.....	σελ.18
3.4 Το αρτηριακό πολύγωνο του Willis.....	σελ.20
3.5 Μέση εγκεφαλική αρτηρία.....	σελ.22
4. Εμβρυική αναιμία.....	σελ.25
4.1 Ορισμός.....	σελ.25
4.2 Αίτια.....	σελ.28
4.2.1 Μητρική ισοανοσοποίηση ερυθροκυττάρων.....	σελ.28
4.2.2 Παρβοϊός B19 (PB19)	σελ.30
4.2.3 Επιπλοκές μονοχοριονικών διδύμων κύησηων (Σύνδρομο TTTS – TAPS).....	σελ.32
4.2.4 Εμβρυομητρική αιμορραγία (FMH)	σελ.33
4.2.5 Α-θαλασσαιμία & αιμοσφαιρινοπάθειες.....	σελ.34
4.2.6 Άλλα αίτια.....	σελ.37
4.3 Θεραπεία.....	σελ.44
4.3.1 Ενδομήτριες μεταγγίσεις	σελ.44
4.3.2 Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη	σελ.50
4.3.3 Πλασμαφαίρεση.....	σελ.51
4.3.4 Laser φωτοπηξία πλακουντιακών αναστομώνσεων.....	σελ.52
4.3.5 Διαχείριση κύησης με αλλοανοσοποίηση ερυθροκυττάρων.....	σελ.61

5. Εμβρυικός ύδρωπας	σελ.71
5.1 Ορισμός – γενικό μέρος.....	σελ.71
5.2 Άνοσος ύδρωπας.....	σελ.71
5.3 Μη άνοσος ύδρωπας.....	σελ.74
6. Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	σελ.87
7. Βιβλιογραφία.....	σελ.89

1. Κατάλογος Πινάκων

- ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Ορισμός εμβρυικής αναιμίας.....σελ.25
- ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : Φυσιολογικές τιμές Hb ανά εβδομάδα κύησης.....σελ.26
- ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Φυσιολογικές τιμές MCA-PSV ανά εβδομάδα κύησης.....σελ.27
- ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Ταξινόμηση Α-θαλασσαιμίας ανάλογα το πλήθος του ελλείματος γονιδίων για τις αλυσίδες α- της αιμοσφαιρίνης.....σελ.35
- ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Αίτια εμβρυικής αναιμίας.....σελ.38
- ΠΙΝΑΚΑΣ 6 : Διερεύνηση υποπτευόμενης εμβρυικής αναιμίας.....σελ.39
- ΠΙΝΑΚΑΣ 7 : Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά εμβρυικής αναιμίας.....σελ.41
- ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Φυσιολογικές τιμές εμβρυικής αιμοσφαιρίνης ανάλογα την ηλικία κύησης.....σελ.67
- ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Αίτια ΜΗ άνοσου εμβρυικού ύδρωπασελ.76-77
- ΠΙΝΑΚΑΣ 10 : Προσδοκώμενο peak της MCA-PSV.....σελ.84
ανάλογα με την ηλικία κύησης

2. Κατάλογος σχημάτων- εικόνων

- Σχήμα 1: Καμπύλες LILEY.....σελ.30
- Σχήμα 2: Αίτια εμβρυικής αναιμίας.....σελ.37
- Σχήμα 3: Αλγόριθμος κλινικής διαχείρισης αλλοανοσοποίησης
ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κύηση.....σελ.40
- Σχήμα 4: Τιμές της MCA-PSV στις διάφορες εβδομάδες κύησης.....σελ.69
- Σχήμα 5: Αλγόριθμος διαχείρισης της πρώτης κύησης
με Rhesus ανοσοποίηση.....σελ.70
- Εικόνα1:Χρήση της ενέργειας των υπερήχων για θεραπευτικούς σκοπούς.....σελ.11
- Εικόνα2: Karl Theodore Dussik και η πρώτη συσκευή υπερήχων.....σελ.11
- Εικόνα3: Pan-scanner το 1957.....σελ.12
- Εικόνα4: Πολυσύνθετος σαρωτής B-mode.....σελ.13
- Εικόνα5: Hugh Robinson εργαζόμενος στη Γλασκώβη το 1970
και μέτρηση CRL.....σελ.14
- Εικόνα6: Εκτίμηση του βάρους του εμβρύου χρησιμοποιώντας συνδυασμένα
στοιχεία της περιμέτρου του θώρακος και της αμφιβρεγματικής
διαμέτρου (Thompson 1965).....σελ.15
- Εικόνα7: Το Vidson.....σελ.16

➤ Εικόνα8: Αρχή λειτουργίας Doppler.....	σελ.17
➤ Εικόνα9: Μέτρηση ταχύτητας ροής στην αρτηρία της μήτρας με χρήση Doppler.....	σελ.19
➤ Εικόνα10: Αρτηριακός κύκλος του εγκεφάλου.....	σελ.20
➤ Εικόνα11: Έγχρωμο Doppler του κύκλου του Willis.....	σελ.21
➤ Εικόνα 12: Έγχρωμη απεικόνιση Doppler στη βάση του κρανίου.....	σελ.22
➤ Εικόνα13: Τυπικό κύμα ροής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε φυσιολογικό έμβρυο.....	σελ.23
➤ Εικόνα14: Τα βήματα για τη σωστή υπερηχογραφική μέτρηση της μέσης Εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA).....	σελ.24
➤ Εικόνα15: Σχηματική απεικόνιση Rh ευαισθητοποίησης Rh αρνητικής μητέρας.....	σελ.28
➤ Εικόνα16: Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου με μη-άνοσο ύδρωπα σε έδαφος λοίμωξης από παρβοϊό.....	σελ.31
➤ Εικόνα17: Σχηματική αναπαράσταση TTTS vs TAPS.....	σελ.32
➤ Εικόνα18: α.Υπερηχογραφική απεικόνιση του πλακούντα σε περίπτωση αυτόματου TAPS b. Σχηματική απεικόνιση της σταδιακά επιδεινούμενης απόκλισης της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία σε σύνδρομο TAPS.....	σελ.33
➤ Εικόνα 19: Υδρωπικό έμβρυο με αιμοσφαιρινοπάθεια Bart.....	σελ.35
➤ Εικόνα20: Εγκάρσια τομή εμβρυικού εγκεφάλου με έγχρωμο Doppler.....	σελ.43
➤ Εικόνα 21: Σχηματική αναπαράσταση των βημάτων σε ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση.....	σελ.46
➤ Εικόνα22: Στεφανιαία τομή ολόσωμου εμβρύου 9w+1d με γενικευμένο ύδρωπα.....	σελ.75
➤ Εικόνα23:Εγκάρσια τομή θώρακος εμβρύου σε μη-άνοσο ύδρωπα.....	σελ.77
➤ Εικόνα24: Εγκάρσια άποψη οπισθίου εγκεφαλικού βόθρου σε έμβρυο 9w+2d με υδρωπικές συλλογές στους μαλακούς ιστούς του αυχένα και του τραχήλου.....	σελ.77
➤ Εικόνα25 : Οβελιαία τομή εμβρύου σε δίδυμο κύηση με μη-άνοσο ύδρωπα.....	σελ.78
➤ Εικόνα26: Οβελιαία τομή σώματος-κεφαλής εμβρύου 11w+4d με κατακράτηση υγρών στους μαλακούς ιστούς και κυστικό ύγρωμα αυχένος.....	σελ.78
➤ Εικόνα 27: Πάχυνση δέρματος κρανίου.....	σελ.79
➤ Εικόνα 28: Α. Εγκάρσια τομή κοιλίας εμβρύου δίδυμης κύησης 20w+1d με μη-άνοσο ύδρωπα B. Οβελιαία τομή στο ίδιο έμβρυο.....	σελ.81

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3.1 Η χρήση του υπερήχου στην ιατρική

Η ιστορία της ανάπτυξης των υπερήχων αρχίζει με τη χρήση των ηχητικών κυμάτων για την υποθαλάσσια μέτρηση αποστάσεων. Οι σαρωτές υπερήχων θα πρέπει να θεωρούνται σαν μία μορφή ιατρικών σόναρ. Πρωτοπόρος στη χρήση των υπερήχων ήταν ο Jan-Daniel Colladon, Ελβετός φυσικός επιστήμονας, ο οποίος μόλις το 1826 χρησιμοποίησε επιτυχώς έναν υποθαλάσσιο κώδωνα για να καθορίσει την ταχύτητα του ήχου στα νερά της λίμνης Geneva. Μέχρι το 1880, με την αρωγή πολλών λαμπρών επιστημόνων, θεμελιώθηκαν οι αρχές της μετάδοσης και ανάκλασης των ηχητικών κυμάτων και οι ανάλογες μαθηματικές εξισώσεις. Υποθαλάσσια συστήματα ανίχνευσης, τα γνωστά μας σόναρ, χρησιμοποιήθηκαν στην πλοήγηση υποβρυχίων στον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο και ιδιαίτερα μετά τη βύθιση του Τιτανικού. Την ίδια περίοδο ανακαλύφθηκε το υδρόφωνο που λειτουργούσε με ηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας περί τα 150KHz, το οποίο χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα στην κατασκοπεία πλοίων και υποβρυχίων. Μέχρι τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο έγιναν ταχύτατες εξελίξεις και βελτιώσεις στον τομέα των ναυτικών και στρατιωτικών ραδιοεντοπιστών, που θεωρούνται οι άμεσοι προπομποί των μεταγενέστερων σόναρ δύο διαστάσεων και των ιατρικών συστημάτων υπερήχων που έκαναν την εμφάνισή τους στα τέλη της δεκαετίας του 1940 με την πολύτιμη βοήθεια του ENIAC, του πρώτου ψηφιακού υπολογιστή. Δε θα πρέπει φυσικά να παραλείψουμε να αναφερθούμε στην παράλληλη και εξίσου σημαντική εξέλιξη στον τομέα των υπερήχων που άρχισε το 1930 με την κατασκευή των συσκευών υπερήχων με σκοπό την ανίχνευση ρωγμών στα μεταλλικά αντικείμενα. Η τελευταία εξέλιξη, πατέρας της οποίας ήταν ο ρώσος Sergei Y Sokolon, βρήκε μεγάλη εφαρμογή στον έλεγχο της ακεραιότητας της μεταλλικής γάστρας των πλοίων και των πολεμικών πανοπλιών. Η χρήση των υπερήχων στο πεδίο της Ιατρικής άρχισε αναμφίβολα με εφαρμογές περισσότερο θεραπευτικές παρά διαγνωστικές εκμεταλλευόμενες τις ρηκτικές και θερμικές τάσεις στους ζωικούς ιστούς. Πρώτος παρατηρητής αυτών των τάσεων ήταν ο Langevin. Λίγο αργότερα, οι νευροχειρουργοί William Fry και Russell Meyers των Πανεπιστημίων του Illinois και της Iowa αντίστοιχα θα χρησιμοποιήσουν τους υπερήχους υψηλής εντάσεως σαν εργαλείο μερικής καταστροφής των βασικών γαγγλίων σε ασθενείς με παρκινσονισμό. Στη συνέχεια, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νόσος του Meniere άρχισε να θεραπεύεται ερευνητικά αλλά με πενιχρά αποτελέσματα (εικόνα 1).

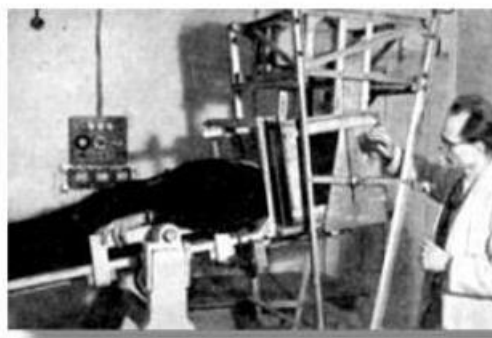


Εικόνα 1 : Χρήση της ενέργειας των υπερήχων για θεραπευτικούς σκοπούς. (" A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology"- Dr. Joseph Woo /NSTA)

Το 1940 οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται πειραματικά σαν πιθανό διαγνωστικό εργαλείο στην Ιατρική. Ο Karl Theodore Dussik, νευρολόγος – ψυχίατρος του πανεπιστημίου της Βιέννης ήταν ο πρώτος ιατρός που εισήγαγε τους υπερήχους στη διαγνωστική Ιατρική. Μαζί με τον αδερφό του και επίσης ιατρό, Friederich, κατόρθωσε να εντοπίσει όγκους στον εγκέφαλο, μετρώντας τη μετάδοση των υπερήχων στην κρανιακή κοιλότητα. Μάλιστα, εκτός από τα πειράματα που επιτέλεσαν, εισήγαγαν τον όρο υπερφωνογράφημα. Δυστυχώς, η έρευνά τους γρήγορα τερματίστηκε, διότι απώτερες μελέτες απέδειξαν ότι τα αποτελέσματα των πειραμάτων των δύο αδερφών ήταν λανθασμένα.



Karl Theodore Dussik



Dussik and his apparatus in 1946

("A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology"- Dr. Joseph Woo/NSTA)

Εικόνα 2 : Karl Theodore Dussik και η πρώτη συσκευή υπερήχων.

Το 1949, μια ομάδα ιατρών από το MIT σε συνεργασία με τον Ludwig κατόρθωσε να μετρήσει την ταχύτητα μετάδοσης του ήχου σε ζωικούς μαλακούς ιστούς, την οποία και καθόρισε μεταξύ 1490 και 1610 μέτρων ανά δευτερόλεπτο, με μια μέση τιμή στα 1540 m/sec (μία τιμή που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα). Έξι χρόνια αργότερα, μετά τη χρησιμοποίηση πολλών

διαφορετικών υλικών στις συσκευές υπερήχων όπως το PZT (lead zirconatetitanate) που βελτίωσαν την ευαισθησία και τη σταθερότητά τους, εμφανίστηκαν οι νέες συσκευές πολλαπλών κατευθύνσεων A-mode, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν σε ερευνητικό επίπεδο στην εξέταση εγκεφαλικών κακώσεων, καρδιακών και οφθαλμικών παθήσεων καθώς και σε θέματα που αφορούσαν την κοιλιακή χώρα και την πύελο.

Την ίδια περίοδο, ο John Julian Wild, ένας εγγλέζος χειρουργός, σε συνεργασία με τον Donald Neal, με την ιδιότητα του μηχανικού, ανακάλυψε ότι ο κακοήθης ιστός ήταν περισσότερο ηχογενής από έναν καλοήγη και ότι ο πρώτος διαγιγνώσκεται από το πάχος και την ανικανότητά του να χαλαρώνει και να συσπάται.

Ο Wild αργότερα συνεργάστηκε με έναν άλλο μηχανικό ονόματι John Reid και μαζί κατασκεύασαν την πρώτη επιχείρια συσκευή B-mode, που ήταν ικανή να σχηματίζει νοερές εικόνες όγκων σαρώνοντας από άκρη σε άκρη ολόκληρη την περιοχή του γυναικείου στήθους. Μάλιστα, τον Απρίλιο του 1953 εμφάνισαν σε εικόνες πραγμαγτικού χρόνου μια καρκινική μάζα 7 χιλιοστών στην περιοχή του γυναικείου στήθους.

Άλλη μια σημαντική επινόησή τους ήταν η περιγραφή της χρήσης του A-mode διορθικά και διακολπικά.

Το Pan-scanner, στο οποίο ο μετασχηματιστής γύριζε τροχοειδώς γύρω από τον ασθενή αναπτύχθηκε το 1957 από τον Joseph Holmes, νεφρολόγο στο Veterans Administration Hospital. Ο ασθενής καθόταν σε μία τροποποιημένη ιατρική καρέκλα, περιτριγυρισμένος από έναν πλαστικό ιμάντα και εμβαπτισμένος σε ένα αλατούχο διάλυμα. Η συσκευή αυτή κρίθηκε απόλυτα επιτυχημένη, με αποτέλεσμα ο Joseph Holmes και η ομάδα του να βραβευτούν το 1958 από τον Αμερικάνικο Ιατρικό Σύλλογο. Μειονέκτημα της συσκευής αυτής, αν και μπορούσε να αναπαραγάγει ακριβείς εικόνες δύο διαστάσεων, ήταν ότι απαιτούσε από τον ασθενή να είναι μερικώς εμβυθισμένος σε νερό και να παραμένει ακίνητος για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα αμέσως επόμενα χρόνια, εξελίχθηκαν σε ελαφρύτερες και πιο ευκίνητες συσκευές με μικρότερα δοχεία νερού και μετασχηματιστές που έρχονταν σε άμεση επαφή με το ανθρώπινο σώμα.



The pan-scanner in 1957

Εικόνα 3 : Pan-scanner το 1957

Πέντε χρόνια αργότερα, το 1963, ο Holmes σε συνεργασία με τους μηχανικούς William Wright και Edward Meyerdrirk κατασκεύασαν το καινοτόμο πολυαρθρωτό χέρι-σαρωτή επαφής, το οποίο άμεσα εξελίχθηκε στο αντίστοιχο πολυσύνθετο σαρωτή B-mode.



The articulated arm scanner that Wright and Meyerdink built in 1962, the earliest of such design in the U.S.

Εικόνα 4: Πολυσύνθετος σαρωτής B-mode

Η αληθινή καινοτομία όμως που άλλαξε εντελώς την εφαρμογή των υπερήχων στην ιατρική ήταν η επέλευση των σαρωτών πραγματικού χρόνου. Η πρώτη συσκευή αυτού του τύπου, περισσότερο γνωστή και ως ταχύς B-σαρωτής, αναπτύχθηκε από τον Walter Krause και τον Richard Soldner. Την εμπορική παραγωγή ανέλαβε η Siemens Medical Systems στη Γερμανία το 1965. Με τη συσκευή αυτή μπορούσαν με ευκολία να επιδειχθούν οι κινήσεις ενός εμβρύου, γεγονός επαναστατικό στον τομέα της μαιευτικής, το οποίο και καθιέρωσε την εφαρμογή των υπερήχων στον τομέα αυτό.

Η σάρωση A-mode είχε αρχίσει να χρησιμοποιείται νωρίς από το 1960 σε πολλές χώρες όπως στη Μεγάλη Βρετανία, στην Ιαπωνία, στην Πολωνία και στις Ηνωμένες Πολιτείες, με σκοπό την έγκαιρη αξιολόγηση της εγκυμοσύνης (ανίχνευση του εμβρυικού καρδιακού παλμού), την κεφαλομετρία, τον εντοπισμό του πλακούντα και τη μέτρηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου. Η απεικόνιση του σάκου κυοφορίας με υπερήχους B-mode περιγράφηκε για πρώτη φορά από την ομάδα του Donald και MacVicar το 1963.

Η χρησιμοποίηση της διαμέτρου του σάκου για την εκτίμηση της εμβρυικής ωριμότητας περιγράφηκε από τον Lou M. Heldman και τον M. Kobayashi το 1969 σε σχέση με τις πρώτες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Ο Kenneth Gottesfed του Πανεπιστημίου του Denver ανέφερε το 1970 μια μεγάλη ομάδα ασθενών, στους οποίους διεγνώσθη ενδομητρικός εμβρυικός θάνατος μέσω σάρωσης με δισταθείς υπερήχους.

Η ικανότητα να αναγνωρίζεται και να επιβεβαιώνεται η παρουσία της εμβρυικής καρδιακής λειτουργίας σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης θεωρήθηκε, και ακόμα θεωρείται, ως η περισσότερο ουσιώδης εφαρμογή του υπερηχογραφήματος. Αν και ανίχνευση του εμβρυικού καρδιακού παλμού μέσω σαρωτών A-mode και υπερήχων Doppler είχε πολλάκις αναφερθεί από πολλές ιατρικές ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο, δεν ήταν πριν το 1972 όταν ο Hugh Robinson στη Γλασκώβη εισήγαγε ένα πρότυπο ανίχνευσης 100% του εμβρυικού παλμού από τις επτά εβδομάδες και έπειτα. Ο εντοπισμός του εμβρύου πραγματοποιήθηκε αρχικά με υπερήχους B-mode και ο καρδιακός παλμός με απευθείας ακτινοβολήση σε A- και M-mode. Αυτή η σημαντική ανακάλυψη είχε βαθύτατες επιπτώσεις όσον αφορά στην πρώιμη αντιμετώπιση της αιμορραγίας στην εγκυμοσύνη και των επαπειλούμενων κυοφοριών.

Η πλακουντογραφία B-mode εισήχθη επιτυχώς το 1966 από την ομάδα Denver και το 1967 από την ομάδα Donald στις Ηνωμένες Πολιτείες.



Hugh Robinson working
in Glasgow in the early 1970s



CRL measurement in Robinson's paper

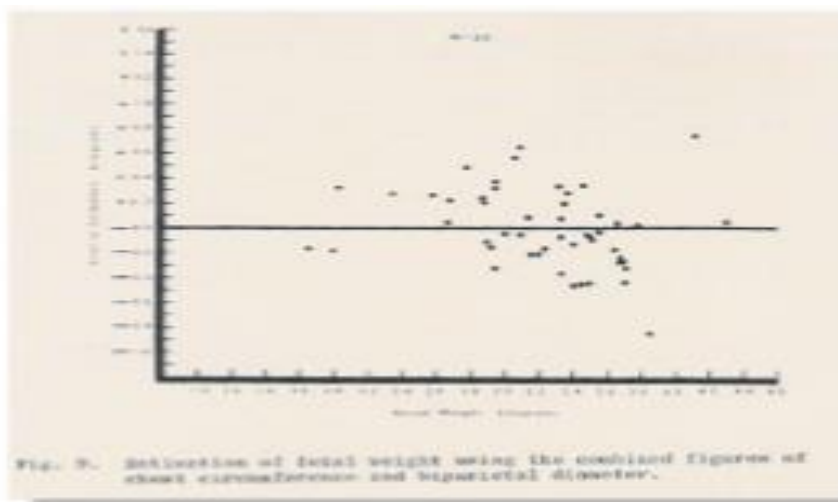
Εικόνα5 : Ο Hugh Robinson εργαζόμενος στη Γλασκώβη το 1970 και μέτρηση CRL

Η δημοσίευση ορόσημο του Stuart Campbell το 1968 όσον αφορά στη βελτίωση της μεθόδου της εμβρυικής κεφαλομετρίας με υπερήχους περιγράφει τη χρήση αμφοτέρων των σαρώσεων A- και B- mode για τη μέτρηση της εμβρυικής αμφιβρεγματικής διαμέτρου. Αυτός ο κομψός και πρακτικός χειρισμός έγινε ταχύτατα καθημερινή πρακτική στην εξέταση του εμβρύου για τα επόμενα δέκα χρόνια. Ο χειρισμός του στατικού σαρωτή αποτελεσματικά και επιδέξια μεταμορφώθηκε σε πραγματική τέχνη.

Το 1971 με συμπληρωματικές επεμβάσεις στις συσκευές υπερήχων, οι Campbell και Newman σχημάτισαν νορμογράμματα για την αμφιβρεγματική διάμετρο από τις δεκατρείς εβδομάδες της κύησης, γεγονός που μετέτρεψε την κεφαλομετρία σε πρότυπο εργαλείο για την αξιολόγηση της εμβρυικής ανάπτυξης και ωρίμανσης.

Δύο χρόνια αργότερα, το 1973, περιγράφηκε η μέτρηση μεταξύ του γλουτού και του κρανίου του εμβρύου από τον Hugh Robinson στη Γλασκώβη που ήταν τότε επίσημος ερευνητής. Η μεγέθυνση των εικόνων σε πραγματικό μέγεθος είχε γίνει πια εφικτή με τα καινούργια μηχανήματα, τα οποία επέτρεπαν την πραγματοποίηση ακριβών μετρήσεων σε νεαρά έμβρυα.

Ο Horace Thompson του Πανεπιστημίου του Denver εισήγαγε το 1965 τη μέτρηση της θωρακικής περιφέρειας σαν μέθοδο παρακολούθησης και αξιολόγησης της εμβρυικής ανάπτυξης. Η συγκεκριμένη καταγραφή είχε μέχρι και τριών εκατοστών στο 90% των ασθενών. Ο Thompson επίσης εισήγαγε την ιδέα του υπολογισμού του βάρους του εμβρύου σε συνάρτηση με τη θωρακική περιφέρεια με μετρήσεις που άγγιζαν ένα βαθμό ακριβείας μέχρι και 300 γραμμάρια στο 52% των ασθενών. Δυστυχώς όμως την περίοδο εκείνη η χαμηλή ακόμα ανάλυση των εικόνων δεν επέτρεπε την επακριβή μέτρηση του εμβρυικού κορμού.



Εικόνα 6: Εκτίμηση του βάρους του εμβρύου, χρησιμοποιώντας τα συνδυασμένα στοιχεία της περιμέτρου του θώρακος και της αμφιβρεγματικής διαμέτρου. (Thompson 1965)

Με τη χρήση της Β-σάρωσης, ο Campbell κατόρθωσε να διαγνώσει ένα έμβρυο 18 εβδομάδων με ανεγκεφαλία το 1972 και 3 χρόνια αργότερα ένα έμβρυο με δισχιδή ράχη. Πρόκειται για τις πρώτες περιπτώσεις παγκοσμίως όπου η σωστή διάγνωση με τη χρήση υπερήχων οδήγησε αποτελεσματικά στον τερματισμό της κύησης. Το 1975, η ομάδα του Campbell συνέστησε τον υπολογισμό της κοιλιακής περιφέρειας, η οποία έκτοτε παρέμεινε ως η σημαντικότερη παράμετρος αξιολόγησης του εμβρυικού βάρους και της διατροφής αυτού. Οι μετρήσεις της περιφέρειας του σώματος του εμβρύου θεωρούνται ανώτερες των αντίστοιχων μετρήσεων της διαμέτρου καθώς οι πρώτες επηρεάζονται λιγότερο από την αλλαγή του σχήματος του σώματος του εμβρύου.

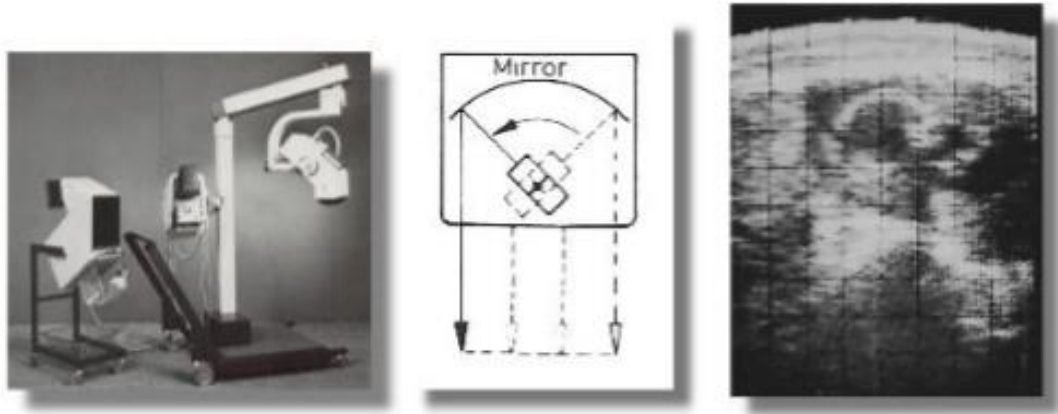
Η σημαντικότερη ευρεσιτεχνία στην παραγωγή εικόνων από τους σαρωτές υπερήχων που πραγματοποιήθηκε μετά την κατασκευή του πολυσύνθετου σαρωτή επαφής ήταν αναμφίβολα ο ερχομός του μετατροπέα σάρωσης. Οι πρώτες απόπειρες κατασκευής συσκευών με διαβαθμίσεις του γκρι αφορούσαν στη χρήση ενός ταλαντοσκοπίου. Αυτό μπορούσε να διαχειριστεί 4 διαβαθμίσεις του γκρι, αλλά η όλη διαδικασία ήταν δύσκολο να ελεγχθεί και τα αποτελέσματα ήταν απρόβλεπτα. Η έλευση του αναλογικού σαρωτή χαιρετήθηκε σαν μία απίστευτη ανακάλυψη στον τομέα της επεξεργασίας και αναπαραγωγής εικόνων. Οι εικόνες κατέστη δυνατό να βαθμονομηθούν, η διαβάθμιση του γκρι εφαρμόστηκε σε όλες τις εικόνες και η τελική εικόνα άρχισε να καταγράφεται σε φιλμ ή κασέτα. Η προσθήκη της νέας αυτής ανακάλυψης ήταν σε αυτό το σημείο εξαιρετικά αποφασιστική στην εξέλιξη της μέτρησης της εμβρυικής κοιλιακής περιφέρειας καθώς επίσης και στην αξιολόγηση των εμβρυικών δυσμορφιών και όλης της γυναικολογικής παθολογίας.

19

Με τη ραγδαία εξέλιξη της πληροφορικής, πολύ σύντομα ο αναλογικός μετατροπέας σάρωσης αντικαταστάθηκε από τον ψηφιακό. Ο John Barret, ο Albert Waxman καθώς και πολλοί άλλοι ερευνητές στο Searle Ultrasound κατασκεύασαν τον πρώτο ψηφιακό μετατροπέα το 1976, ο οποίος λειτουργούσε με ένα μίνι υπολογιστή τύπου PDP-11.

Η καινοτομία, η οποία σύντομα άλλαξε την όλη πρακτική στη χρήση σαρωτών υπερήχων, ήταν η έλευση των σαρωτών πραγματικού χρόνου. Ο πρώτος σαρωτής αυτού του είδους, περισσότερο γνωστός εκείνη την εποχή με την ονομασία ταχύς σαρωτής B-mode, εξελίχθηκε από τον Walter Krause και τον Richard Soldner. Την κατασκευή και εμπορική μεταφορά της συσκευής ανέλαβε το 1965 η Siemens Medical Systems και της έδωσε την ονομασία Vidoson. Η

συσκευή αυτή διέθετε 3 περιστρεφόμενους μεταλλάκτες, διέθετε βαθμονόμηση του γκρι και μπορούσε να παράγει μέχρι και 15 εικόνες το δευτερόλεπτο. Η εμβρυική ζωή και οι κινήσεις μπορούσαν να παρατηρηθούν πλέον με εξαιρετική ευκολία.



Εικόνα 7: Το Vidoson, ο μηχανισμός λειτουργίας του και η προκύπτουσα εικόνα εμβρυικού προσώπου και χεριού. Ο μετατροπέας ήταν τοποθετημένος σε κινούμενο πλαίσιο στήριξης και στέρα συνδεδεμένος με τη βασική κονσόλα. Η συχνότητα σάρωσης ήταν 2,25MHz. (Siemens Medical Systems, 1965)

Ο Hans Hollander στην εργασία που δημοσίευσε το 1968 υπογράμμισε τη χρησιμότητα των σαρωτών πραγματικού χρόνου στη διάγνωση όγκων στις ωοθήκες, που για διάφορους λόγους δεν μπορούσαν να διαγνωσθούν μέσω της ψηλάφησης της πυέλου. Ο Malte Hinselmann, χρησιμοποιώντας το σαρωτή Vidoson, επέδειξε το 1969 την απεικόνιση της εμβρυικής καρδιακής λειτουργίας από τις 12 εβδομάδες και έπειτα. Η προαναφερθείσα συσκευή παρέμεινε εξαιρετικά δημοφιλής για τα επόμενα 10 χρόνια σε πολλές χώρες της Ευρώπης, όχι τόσοι για την ανάλυση των εικόνων όσο για την ικανότητά της να επιτρέπει στον χειριστή να εκθέτει και να μελετά εικόνες όπως της εμβρυικής καρδιακής λειτουργίας, αδρών κινήσεων του εμβρύου καθώς επίσης και εμβρυικών αναπνευστικών κινήσεων.

3.2 Το φαινόμενο Doppler

Ο Christian Johann Doppler (1803-1853) περιέγραψε το φαινόμενο αυτό μελετώντας το εκπεμπόμενο φως των άστρων. Παρατήρησε ότι το φως από ένα αστέρι που απομακρύνεται από τη γη, αποκτά ερυθρά απόχρωση, ενώ το φως από ένα αστέρι που πλησιάζει στη γη μια κυανή απόχρωση. Εξήγησε αυτή την παρατήρηση χρησιμοποιώντας αρχές της θεωρίας των κυμάτων και με την παραδοχή ότι το χρώμα του φωτός ποικίλει ανάλογα με τη συχνότητά του. Ο Doppler διαπίστωσε ότι υπήρχε αλλαγή στο παρατηρούμενο χρώμα (συχνότητα), αν άλλαζε η σχετική θέση της πηγής του φωτός ως προς τον παρατηρητή. Αυτή η μεταβολή στις παρατηρούμενες συχνότητες των κυμάτων από κινούμενη πηγή είναι γνωστή ως φαινόμενο Doppler. Όταν μια πηγή ηχητικών κυμάτων και ένας παρατηρητής πλησιάζουν μεταξύ τους, η παρατηρούμενη συχνότητα του ήχου αυξάνεται. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η παρατηρούμενη συχνότητα εξαρτάται από τον αριθμό των κυμάτων που φθάνουν στον παρατηρητή στη μονάδα του χρόνου. Η μεταβολή της συχνότητας μεταξύ των εκπεμπόμενων υπερήχων και της

αντανάκλασης αυτών από τα ερυθρά αιμοσφαίρια συνιστά τη βασική αρχή των υπερήχων Doppler. Το μέγεθος της μεταβολής της συχνότητας εξαρτάται από την ταχύτητα της πηγής του ήχου (ερυθρών αιμοσφαιρίων) και της γωνίας μεταξύ της κατεύθυνσης της κίνησης και του παρατηρητή (γωνία ακτίνας / ροής). Αυτό διατυπώνεται με τον εξής τύπο:

$$F_d = 2f_0 v / c \cos\theta$$

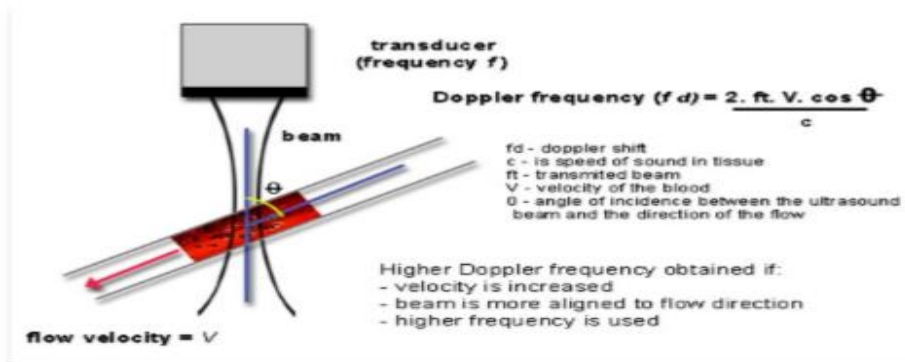
F_d : η μεταβολή της συχνότητας (συχνότητα Doppler)

F_0 : η συχνότητα της εκπεμπόμενης δέσμης υπερήχων

v : η ταχύτητα του κινούμενου στόχου (ερυθρών αιμοσφαιρίων)

c : η ταχύτητα διάδοσης του ήχου στους ιστούς (1540m/s κατά μέσο όρο)

θ : η γωνία μεταξύ της δέσμης υπερήχων και της κατεύθυνσης της κίνησης (σωματικής ροής)



Εικόνα 8: Με τους υπερήχους Doppler η κίνηση του ανακλαστήρα (scatterer) διαμέσου της δέσμης καταγράφεται ως αλλαγή φάσης στο λαμβανόμενο σήμα. Η συχνότητα Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της ταχύτητας, αν η γωνία δέσμης / ροής είναι γνωστή. (Doppler in Obstetrics, Diploma in Fetal Medicine & ISUOG Educational Series 2002, σελ.6)

Από τη σχέση αυτή γίνεται αντιληπτό ότι αν η γωνία μεταξύ της εκπεμπόμενης δέσμης υπερήχων και της ροής αίματος είναι 90° δε θα παρατηρηθεί καμιά μεταβολή συχνότητας ($\cos 90^\circ = 0$), ενώ αν η γωνία είναι 0° επιτυγχάνεται μέγιστη θετική μεταβολή συχνότητας ($\cos 0^\circ = 1$) και αν η γωνία είναι 180° επιτυγχάνεται μέγιστη αρνητική μεταβολή συχνότητας ($\cos 180^\circ = -1$). Οι μεταβολές συχνότητας που παρατηρούνται κατά τη μελέτη της αιματικής ροής στην μητροπλακουντιακή και την εμβρυική κυκλοφορία υπό γωνία δέσμης / ροής $20-60^\circ$ είναι εντός του ακουστικού εύρους ($>121\text{Hz}$), άρα μπορούν να ελεγχθούν με αντίστοιχη μεταβολή ενός ηχητικού σήματος

Η εισαγωγή στην υπερηχογραφία του φαινομένου Doppler οδήγησε στην αλματώδη ανάπτυξη των δυνατοτήτων της ιατρικής απεικόνισης και συγκεκριμένα στη μαιευτική. Η καινοτομία του φαινομένου αυτού είναι η δυνατότητα μελέτης της ταχύτητας ροής του αίματος μέσα σε όργανα όπως η καρδιά, αρτηρίες και φλέβες τόσο στη μητέρα όσο και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Η λειτουργία Doppler βασίζεται στο φυσικό φαινόμενο Doppler κατά το οποίο παρατηρείται αλλαγή στη συχνότητα και το μήκος κύματος των κυμάτων από παρατηρητή που βρίσκεται σε κίνηση σε σχέση με την πηγή των κυμάτων. Στην εφαρμογή του στην Ιατρική, ο μετακινούμενος παρατηρητής είναι η κινούμενη ποσότητα υγρών μέσα στα αγγεία του ανθρώπινου σώματος. Η

σταθερή πηγή στέλνει όμοια κύματα τόσο σε συχνότητα όσο και σε μήκος κύματος. Όμως, το ανακλώμενο σήμα που ανιχνεύεται στο δέκτη είναι διαφορετικό κάθε φορά. Από τις διαφορές αυτές, που είναι μετρήσιμες, προκύπτει η συχνότητα Doppler. Το μέγεθος του σήματος Doppler επηρεάζεται από την ταχύτητα ροής του αίματος, από την συχνότητα των κυμάτων και από τη γωνία που σχηματίζει η προσπίπτουσα δέσμη κυμάτων με την κατεύθυνση ροής.

Η μέτρηση της αιματικής ροής με το υπερηχογραφικό Doppler διεύρυνε τις δυνατότητες μελέτης της ενδομήτριας ζωής. Για περισσότερο από 20 χρόνια το Doppler αποτελεί μια απλή, μη επεμβατική μέθοδο μέτρησης της ροής στα αγγεία του εμβρύου. Μετρήσεις της αιματικής ροής στη μητριαία αρτηρία έχουν αναφερθεί ήδη από το 1983. Από την πρώτη εφαρμογή του διακολπικού σονογράμματος, η τεχνολογία του Doppler έχει εξελιχθεί και ιδιαίτερα με το έγχρωμο, παλμικό Doppler. Η έγχρωμη απεικόνιση της αιματικής ροής είναι σαφώς πιο ακριβής για τη μελέτη της μητριαίας κυκλοφορίας, η οποία περιλαμβάνει πολλά, μικρής διαμέτρου αγγεία.

3.3 Τρόπος λειτουργίας σύγχρονων υπερήχων

A) Υπέρηχοι τύπου B-Mode

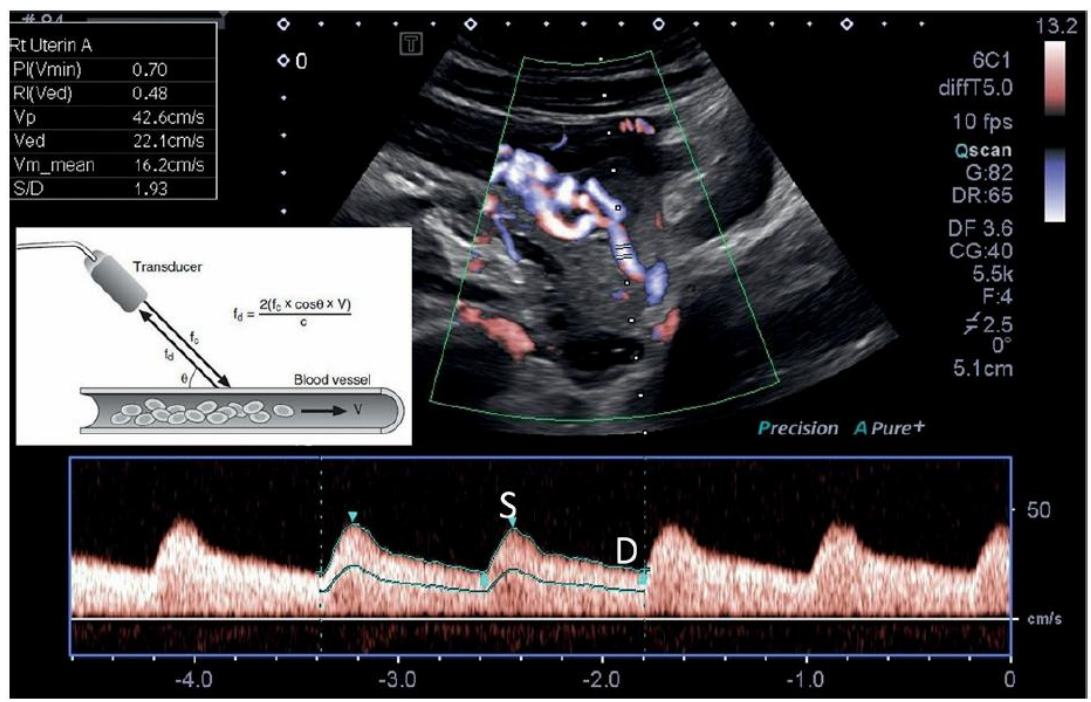
Ο υπερηχογράφος τύπου B, ο οποίος αντιπροσωπεύει τη λειτουργία «φωτεινότητα» (Brightness mode), είναι επίσης γνωστός ως δισδιάστατη απεικόνιση (2D) και χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει οποιαδήποτε μορφή εμφάνισης γκρίζας διαβάθμισης μιας εικόνας υπερήχων. Η εικόνα δημιουργείται με βάση την ένταση της επαναλαμβανόμενης δέσμης υπερήχων, η οποία εμφανίζεται σε μια παραλλαγή των αποχρώσεων του γκρι που σχηματίζουν την εικόνα υπερήχων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο τύπος B-mode επιτυγχάνεται σε πραγματικό χρόνο, ένα σημαντικό και βασικό χαρακτηριστικό της απεικόνισης υπερήχων. Η απεικόνιση B-mode ή γκρι κλίμακας είναι η θεμελιώδης μέθοδος απεικόνισης για το υπερηχογράφημα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και φέρει τη λιγότερη ποσότητα ενέργειας.

B) Υπέρηχοι τύπου M-Mode

Ο υπερηχογράφος τύπου M, που σημαίνει λειτουργία «κίνησης», είναι μια οθόνη που χρησιμοποιείται συχνά στα πρώτα στάδια της κύησης για να εκτιμήσει την κίνηση των εμβρυϊκών καρδιακών θαλάμων και βαλβίδων για την τεκμηρίωση της καρδιακής δραστηριότητας. Η λειτουργία M προέρχεται από μία μόνο δέσμη που διεισδύει στο σώμα με υψηλή συχνότητα παλμών.

Γ) Φασματικό (παλμικό) Doppler

Οι φασματικές (παλμικές) λειτουργίες Doppler είναι απεικονίσεις υπερήχων που εξαρτώνται από την αρχή Doppler. Η αρχή Doppler περιγράφει την εμφανή μεταβολή της συχνότητας ενός ηχητικού κύματος καθώς η πηγή του κύματος πλησιάζει ή απομακρύνεται, σε σχέση με έναν παρατηρητή. Αυτή η φαινομενική αλλαγή στη συχνότητα ή σε αυτό που ονομάζεται μετατόπιση της συχνότητας είναι ανάλογη με την ταχύτητα κίνησης του ή των αντικειμένων που εκπέμπουν ή αντανακλούν ήχο, όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια μέσα σε ένα αγγείο. Αυτή η μετατόπιση συχνότητας εμφανίζεται σε απεικόνιση ως γραφική παράσταση που εξαρτάται από το χρόνο. Σε αυτή την απεικόνιση, ο κάθετος άξονας αντιπροσωπεύει την μετατόπιση της συχνότητας και ο οριζόντιος άξονας αντιπροσωπεύει τη χρονική μεταβολή της μετατόπισης αυτής της συχνότητας καθώς αυτή μεταδίδεται στα γεγονότα του καρδιακού κύκλου (εικόνα 9).



Εικόνα 9 : Η μέτρηση της ταχύτητας ροής στην αρτηρία της μήτρας με τη χρήση Doppler, κατά την πρώιμη κύηση. Το "S" αντιστοιχεί στη μετατόπιση της συχνότητας κατά τη διάρκεια της μέγιστης συστολής και το "D" αντιστοιχεί στη μετατόπιση της συχνότητας κατά τη διάρκεια της τελικής διαστολής

Αυτή η μετατόπιση της συχνότητας είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια της συστολής, όταν η ροή του αίματος είναι ταχύτερη και χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της τελικής διαστολής, όταν η ροή του αίματος είναι πιο αργή στην περιφερική κυκλοφορία [Εικόνα 9]. Δεδομένου ότι η ταχύτητα ροής σε ένα συγκεκριμένο αγγείο είναι αντιστρόφως ανάλογη με την προς τα κάτω σύνθετη αντίσταση στη ροή, η μετατόπιση της συχνότητας συνεπώς παράγει πληροφορίες σχετικά με την προς τα κάτω σύνθετη αντίσταση στη ροή του εξεταζόμενου αγγείου. Η μετατόπιση της συχνότητας εξαρτάται επίσης από το συνημίτονο της γωνίας που κάνει η δέσμη υπερήχων με το στοχευόμενο αιμοφόρο αγγείο (εξίσωση στην εικόνα 9). Δεδομένου ότι η γωνία εμφάνισης (γωνία πρόσπτωσης) είναι δύσκολο να μετρηθεί στην κλινική πρακτική, αναπτύχθηκαν δείκτες που βασίζονται σε αναλογίες μετατοπίσεων συχνότητας για την ποσοτικοποίηση κυματομορφών Doppler. Στη λειτουργία Doppler, μπορεί να επιτευχθεί ποσοτική εκτίμηση της αγγειακής ροής σε οποιοδήποτε σημείο του αιμοφόρου αγγείου (εικόνα 9)

3.4 Το αρτηριακό πολύγωνο του Willis

Οι εγκεφαλικές αρτηρίες ευθύνονται για την αιμάτωση του εγκεφάλου, και γι' αυτό είναι σημαντική η δυνατότητά μας να τις μελετάμε με το Doppler. Οι καρωτιδικές αρτηρίες (κοινή, έσω, έξω) είναι οι πιο εύκολα προσβάσιμες και ως εκ τούτου, είναι οι πρώτες που μελετήθηκαν. Σήμερα, είναι εξίσου εύκολο να εξετασθούν οι αρτηρίες του κύκλου του Willis, ιδίως δε η μέση εγκεφαλική. Οι αρτηρίες του εγκεφάλου προέρχονται από τις δύο έσω καρωτίδες καθώς και από τη βασική αρτηρία. Η βασική αρτηρία με τη σειρά της σχηματίζεται από τη συνένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών που αποτελούν παράπλευρους κλάδους των υποκλειδίων αρτηριών. Οι έσω καρωτίδες, αφού διεισδύσουν στη κρανιακή κοιλότητα μέσω του καρωτιδικού τρήματος, πορεύονται αρχικά στο λιθοειδές τμήμα του κροταφικού οστού και στη συνέχεια διασχίζουν τους σφραγγώδεις κόλπους. Φτάνοντας στην κάτω επιφάνεια του εγκεφάλου, οι έσω καρωτίδες διαιρούνται στους τελικούς τους κλάδους εκ των οποίων οι δύο μεγαλύτεροι είναι η μέση εγκεφαλική αρτηρία και η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία. Η βασική αρτηρία στο τελικό της τμήμα διχάζεται σχηματίζοντας τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες. Οι κλάδοι των δύο έσω καρωτίδων και της βασικής αρτηρίας αναστομώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας το αρτηριακό πολύγωνο του Willis, τα χαρακτηριστικά του οποίου παρουσιάζονται σχηματικά στη παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 10: Αρτηριακός κύκλος του εγκεφάλου. ΠΑΑ: πρόσθια αναστομωτική αρτηρία, ΠΕΑ: πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, ΜΕΑ: μέση εγκεφαλική αρτηρία, ΟΑΑ: οπίσθια αναστομωτική αρτηρία, ΟΕΑ: οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, ΒΑ: βασική αρτηρία, ΣΑ: σπονδυλική αρτηρία(dreamstime.com)

Το πίσω τμήμα του πολυγώνου αποτελείται από τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες ενώ το πλάγιο από τις οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες. Οι πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες με τη μεταξύ τους αναστόμωση μέσω της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας

σχηματίζουν το πρόσθιο τμήμα(εικόνα 10). Το αρτηριακό κύκλωμα του Willis βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου περιβάλλοντας δομές του διεγκεφάλου (οπτικό χίασμα, tuber cinereum και μαστία) και εξυπηρετεί, μέσω σημαντικών αναστομώσεων μεταξύ των καρωτίδων και της βασικής αρτηρίας, την επίτευξη ομοιόμορφης άρδευσης του εγκεφάλου.



Εικόνα 11. Έγχρωμο Doppler του κύκλου του Willis (dreamstime.com)

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες στα υπερηχογραφικά μηχανήματα είναι ο δείκτης παλμικότητας (PI), ο δείκτης αντίστασης (RI) και η σχέση συστολής / διαστολής (S/D).

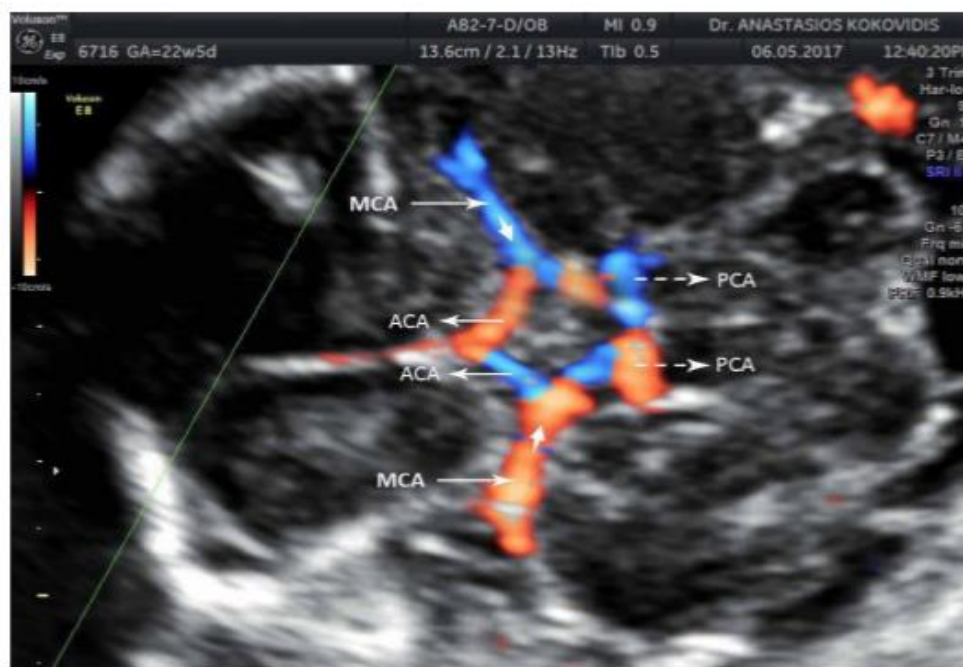
Το PI δείχνει γραμμική συσχέτιση με την αγγειακή αντίσταση, σε αντίθεση με το λόγο S/D και το RI, που δείχνουν μια παραβολική συσχέτιση με την αυξανόμενη αγγειακή αντίσταση. Επιπρόσθετα, το PI δεν προσεγγίζει το άπειρο όταν υπάρχουν απύσες ή ανάστροφες διαστολικές τιμές. Το PI είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος δείκτης στη σύγχρονη πρακτική.

3.5 Μέση εγκεφαλική αρτηρία

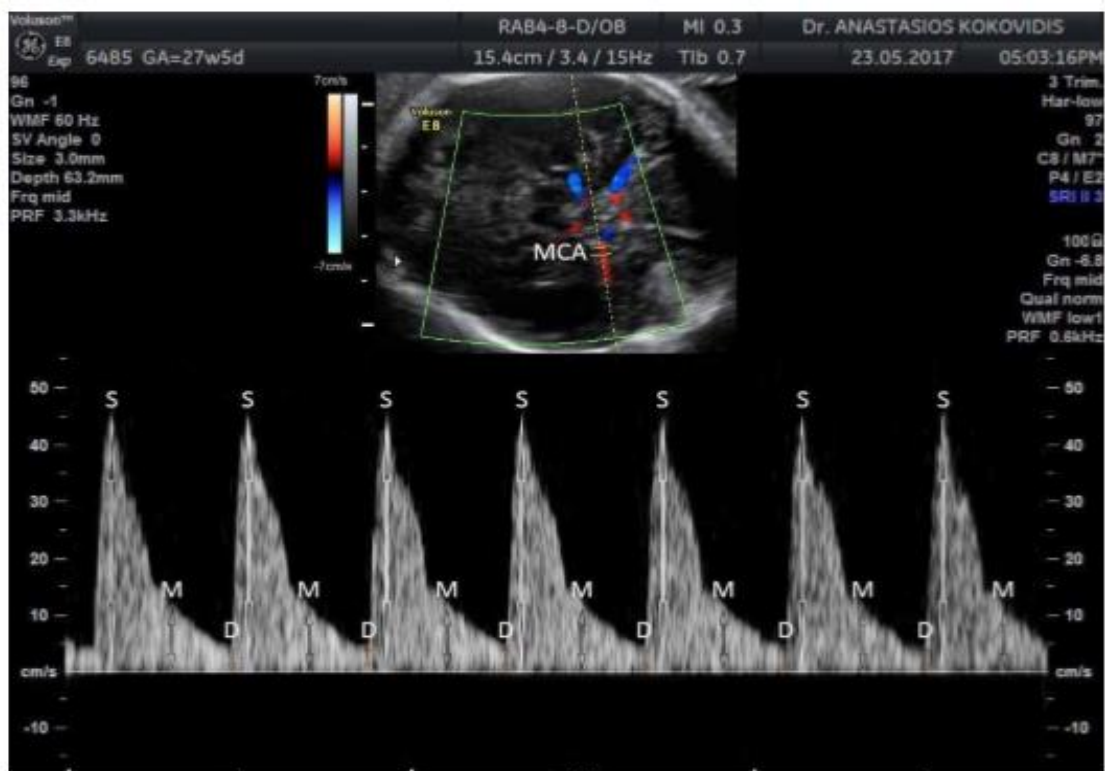
Η μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) είναι το πιο προσπελάσιμο αγγείο με υπερήχους και μεταφέρει περισσότερο από το 80% του αίματος που ρέει στον εγκέφαλο. Φυσιολογικά, η εγκεφαλική κυκλοφορία, είναι μια κυκλοφορία με υψηλή αντίσταση και με συνεχή προς τα εμπρός ροή, σε όλη την διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Η δεξιά και η αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία αποτελούν μείζονες κλάδους του κύκλου του Willis στον εμβρυϊκό εγκέφαλο. Ο κύκλος του Willis, τροφοδοτείται με αίμα από τις έσω καρωτίδες και τις σπονδυλικές αρτηρίες και μπορεί να απεικονιστεί με έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler, σε μεγεθυμένο αξονικό επίπεδο της εμβρυϊκής κεφαλής που λαμβάνεται στη βάση του κρανίου, στο επίπεδο των θαλάμων, στο τμήμα του σφηνοειδούς οστού (εικόνα 12). Σε αυτό το επίπεδο, το εγγύς και άπω τμήμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας παρατηρείται κατά το μακρύ άξονά της, με πορεία σχεδόν παράλληλη προς τον δέσμη υπερήχων. Αν η δέσμη έκθεσης είναι παράλληλη προς το αγγείο, συνεπώς η γωνία πρόσπτωσης είναι 0 μοίρες, θα οδηγήσει σε μετρούμενη ταχύτητα που αντανakλά με ακρίβεια την πραγματική ταχύτητα του αίματος σε αυτό το αγγείο ($\cos 0 = 1$).

Οι κυματομορφές Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (ΜΕΑ) που λαμβάνονται στο εγγύς τριτημόριο του αγγείου, αμέσως μετά την εκπόρευση της από τον κύκλο του Willis, εμφανίζουν καλύτερη αναπαραγωγιμότητα (εικόνα 13).



Εικόνα 12: Έγχρωμη απεικόνιση Doppler στην βάση του κρανίου, στο επίπεδο των οπτικών θαλάμων που απεικονίζει τις ενδοκράνιες αρτηρίες του κύκλου του Willis. Μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA), πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA), οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA). Δείγματα αίματος για ανάλυση ροής μπορούν να ληφθούν στο εγγύς τριτημόριο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, αμέσως μετά την εκπόρευση της από τον κύκλο του Willis, κεφαλές βέλους. (Anastasios Kokovidis, 2014)



Εικόνα 13: Τυπικό (υψικόρυφο) κύμα ροής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) σε φυσιολογικό έμβρυο, στο οποίο παρατηρούνται υψηλές αντιστάσεις και χαμηλές διαστολικές ταχύτητες, σε όλη την διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Για την ποσοτικοποίηση της κυματομορφής χρησιμοποιούνται οι δείκτες Doppler: S, μέγιστη συστολική ταχύτητα, M, μέση ταχύτητα και D, τελοδιαστολική ταχύτητα. (Anastasios Kokovidis, 2014)

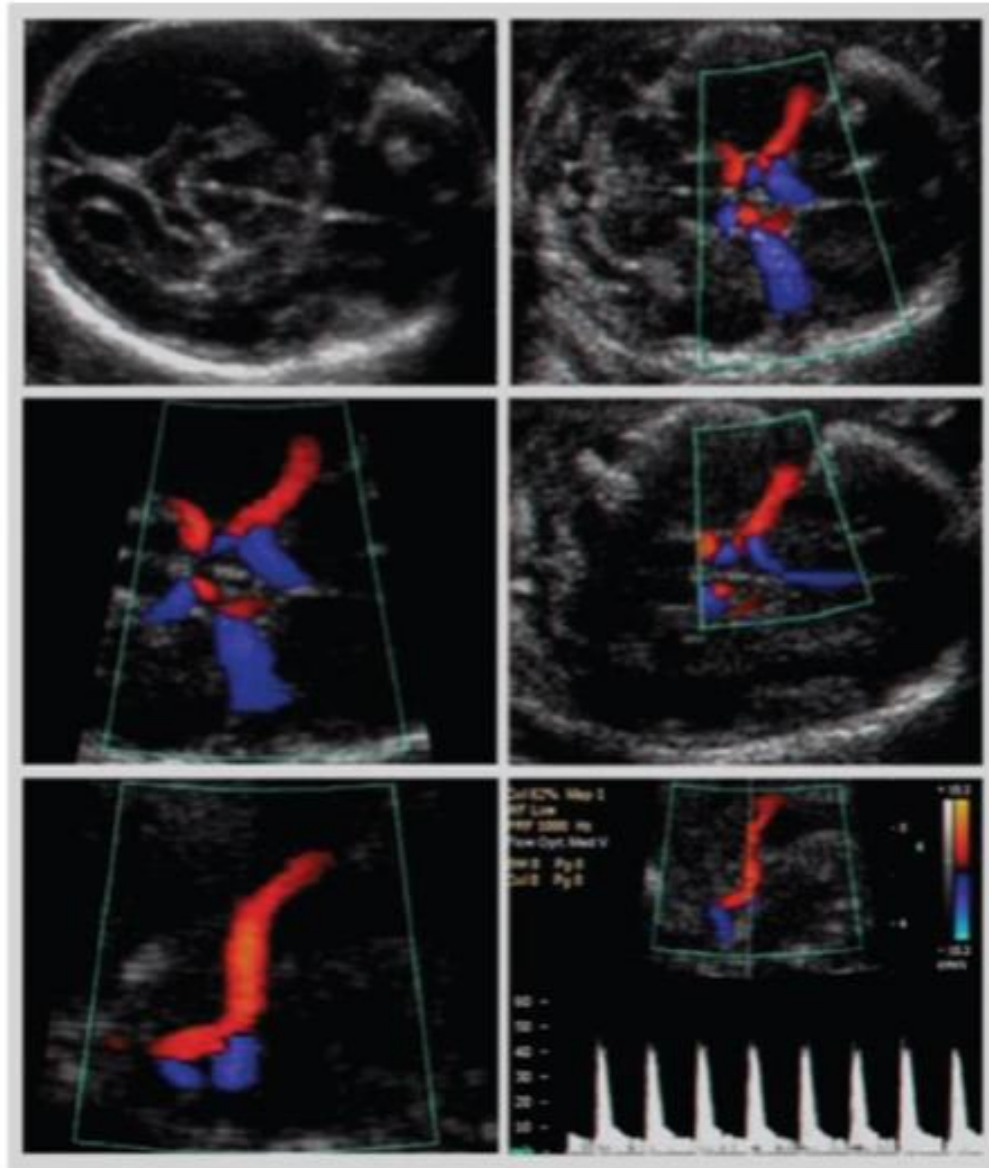
Στη φυσιολογική κύηση, η μέση εγκεφαλική αρτηρία έχει υψηλές αντιστάσεις μέχρι τις 34 εβδομάδες, ενώ αργότερα οι αντιστάσεις μειώνονται περισσότερο και για το λόγο αυτό, μετά τις 34 εβδομάδες, αρκετοί ερευνητές προτιμούν την εκτίμηση των αντιστάσεων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας προς τις αντιστάσεις της θωρακικής αορτής.

Η ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας προς όφελος των ζωτικών οργάνων αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό με σκοπό να εμποδίσει τη βλάβη του εμβρύου από την υποξαιμία. Το πρώιμο στάδιο ανακατανομής της εμβρυϊκής κυκλοφορίας εκδηλώνεται με αύξηση των αντιστάσεων στην ομφαλική αρτηρία (PI/RI) και παράλληλη μείωση των αντιστάσεων στις καρωτίδες και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (PI/RI). Η σχέση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία προς τις αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία γίνεται μικρότερη της μονάδας (brain sparing effect). Η αύξηση των αντιστάσεων στην ομφαλική αρτηρία προηγείται και συνδυάζεται καλύτερα με το μη φυσιολογικό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Η διαγνωστική δυνατότητα αυξάνεται όταν υπολογίζεται η σχέση μεταξύ της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και της ομφαλικής αρτηρίας (90%, μέση εγκεφαλική αρτηρία: 79%, ομφαλική αρτηρία: 83%). Το προχωρημένο στάδιο ανακατανομής της εμβρυϊκής κυκλοφορίας χαρακτηρίζεται από περαιτέρω αύξηση των αντιστάσεων στην ομφαλική αρτηρία (PI/RI ή απουσία τελοδιαστολικής ροής) και περαιτέρω μείωση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (PI/RI). Περαιτέρω επιδείνωση της εμβρυϊκής υποξαιμίας οδηγεί στο στάδιο της ανεπάρκειας αντιρρόπησης της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (decompensation).

Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από αρχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε ανάστροφη ροή στην ομφαλική και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Στο

στάδιο αυτό η σχέση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία προς τις αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία γίνεται μεγαλύτερη της μονάδος (Εξαφάνιση του brain sparing effect). Από πολλούς ερευνητές έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι το παραπάνω αιμοδυναμικό πρότυπο σχετίζεται με εγκεφαλικό οίδημα και σοβαρές διαταραχές πολλών οργανικών συστημάτων του εμβρύου.



Εικόνα 14: Τα βήματα για τη σωστή μέτρηση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας

4 . EMBRYΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

4.1 Ορισμός

Καθώς οι τιμές της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (Hb) φυσιολογικά αυξάνονται προοδευτικά στη διάρκεια της κύησης είναι δύσκολο να οριστεί με μία και μόνο απόλυτη τιμή το κατώτερο όριο αιμοσφαιρίνης πέρα του οποίου τίθεται η διάγνωση της αναιμίας. Αντ' αυτού έχει προταθεί η εμβρυική αναιμία να ταξινομείται με βάση τον βαθμό της απόκλισης της αιμοσφαιρίνης από το μέσο όρο για την ηλικία κύησης (GA)⁵ ή με βάση τα πολλαπλάσια του μέσου όρου για την ηλικία κύησης (MoM) (Πίνακας 1). Ύδρωπας τυπικά δεν εμφανίζεται έως ότου το έλλειμμα αιμοσφαιρίνης να είναι μεγαλύτερο από > 70g/L ή η απόλυτη τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από <50g/L (<5 g/dL) ⁶ .

Πίνακας 1: Ορισμός εμβρυικής αναιμίας

ΟΡΙΣΜΟΣ	ΠΗΓΗ	ΒΑΡΥΤΗΤΑ		
		Mild	Moderate	Severe
Απόκλιση αιμοσφαιρίνης από το μέσο όρο για την ηλικία κύησης (GA mean)	Nicolaides <i>et al.</i> ⁵	< 20 g/L (<2g/dL)	20–70 g/L (2-7g/dL)	> 70 g/L (>7g/dL)
Τιμές αιμοσφαιρίνης εκφρασμένες σε MoM	Mari <i>et al.</i> ¹ ; Goodwin and Breen ⁹⁶	0.84–0.65	0.64–0.55	≤ 0.54
Αιματοκρίτης εμβρύου	Moise Jr and Argoti ¹⁰	< 30%		

- GA, gestational age; MoM, multiples of the median

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Φυσιολογικές τιμές Hb ανά εβδομάδα κύησης (g/dL)

<i>Gestation (weeks)</i>	<i>Fetal hemoglobin concentration (g/dL)</i>			
	<i>Present study</i>		<i>Mari et al.⁷</i>	
	<i>Mean</i>	<i>−6 SDs</i>	<i>Median</i>	<i>0.55 MoM</i>
18	11.0	5.3	10.6	5.8
20	11.3	5.6	11.1	6.1
22	11.6	5.9	11.6	6.4
24	11.9	6.3	12.0	6.6
26	12.2	6.6	12.3	6.8
28	12.5	6.9	12.6	6.9
30	12.8	7.2	12.8	7.1
32	13.1	7.5	13.1	7.2
34	13.5	7.8	13.3	7.3
36	13.8	8.1	13.5	7.4
38	14.1	8.4	13.6	7.5
40	14.4	8.8	13.8	7.6

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Φυσιολογικές τιμές MCA-PSV ανά εβδομάδα κύησης

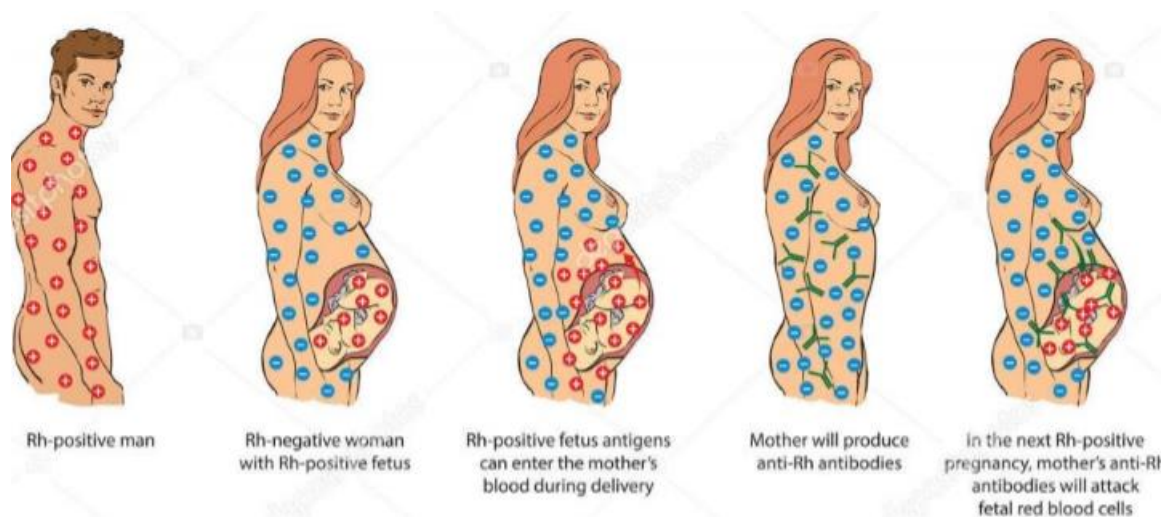
<i>Gestation (weeks)</i>	<i>Fetal MCA-PSV (cm/s)</i>			
	<i>Present study</i>		<i>Mari et al.⁷</i>	
	<i>Mean</i>	<i>1.5 SDs</i>	<i>Median</i>	<i>1.5 MoM</i>
18	23.1	30.8	23.2	34.8
20	25.6	34.2	25.5	38.2
22	28.4	37.9	27.9	41.9
24	31.5	41.9	30.7	46.0
26	34.9	46.5	33.6	50.4
28	38.6	51.5	36.9	55.4
30	42.8	57.1	40.5	60.7
32	47.4	63.3	44.4	66.6
34	52.6	70.1	48.7	73.1
36	58.3	77.7	53.5	80.2
38	64.6	86.1	58.7	88.0
40	71.5	95.4	64.4	96.6

4.2 Αίτια

4.2.1. Ισοανοσοποίηση ερυθρών αιμοσφαιρίων / Αιμολυτική νόσος εμβρύου (HDFN)

Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που μπορεί να οδηγήσουν άμεσα ή έμμεσα σε αναιμία του εμβρύου. Περισσότερες από 50 παθολογικές καταστάσεις στην κύηση οδηγούν μεταξύ άλλων σε εμβρυική αναιμία, με πιο κοινή την Rhesus ευαισθητοποίηση Rh-αρνητικής μητέρας που κυοφορεί Rh+έμβρυο και κατά συνέπεια την αιμόλυση των εμβρυικών ερυθροκυττάρων. Λόγω της πληθώρας τους, τα αίτια της εμβρυικής αναιμίας κατατάσσονται χάριν ευκολίας σε δυο κατηγορίες: τα ανοσολογικής αρχής που είναι και τα πιο κοινά και τα μη-ανοσολογικής αρχής που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη ποικιλομορφία.

Η αλλοανοσοποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων του εμβρύου συμβαίνει όταν εμβρυικά ερυθροκύτταρα που εκφράζουν το πατρικής προέλευσης γονίδιο D εκτεθούν στην μητρική κυκλοφορία Rhesus αρνητικής μητέρας. Με τον τρόπο αυτό καταλήγουμε στην παραγωγή αντισωμάτων μητρικής προέλευσης που διαπερνούν τον πλακούντα, αιμόλυση του εμβρύου, εμβρυική αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, ύδρωπα και σε τελικό στάδιο εμβρυικό θάνατο ¹.



Εικόνα 15: Σχηματική απεικόνιση Rh ευαισθητοποίησης Rhαρνητικής μητέρας που κυοφορεί RhΘετικό έμβρυο από RhΘετικό σύζυγο.

Παρόλο που πάνω από 50 αντιγόνα της επιφάνειας των ερυθροκυττάρων έχουν συσχετιστεί με εμβρυική αιμόλυση, σοβαρή αναιμία προκύπτει κυρίως ως αποτέλεσμα ισοανοσοποίησης από τα αντιγόνα Rh D , Rh c ή Kell.

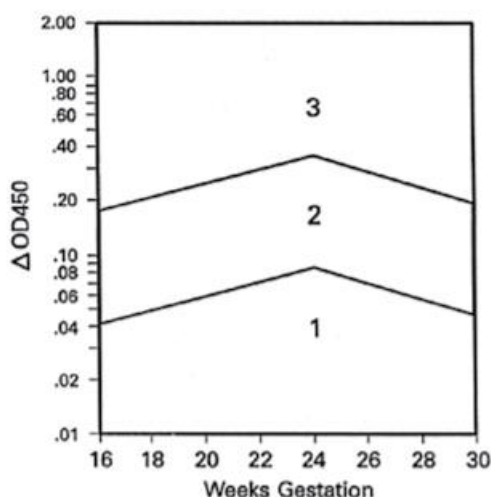
Η αλλοανοσοποίηση των ερυθροκυττάρων είναι η κυριότερη αιτία εμβρυικής αναιμίας παρά τα τυποποιημένα πρωτόκολλα χορήγησης προφύλαξης με αντι-D ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, κυρίως λόγω αδιάγνωστων επεισοδίων εμβρυομητρικής αιμορραγίας, ελλειπών δόσεων προφύλαξης, φτωχή συμμόρφωση των ασθενών, ενίοτε πλήρη απουσία προφυλακτικής αγωγής σε ασυμπτωματικές ασθενείς, έλλειψη προφυλακτικής αγωγής έναντι άλλων αντιγόνων των ερυθροκυττάρων και παράλειψη ελέγχου και διασταύρωσης των αντιγόνων Kell προ της μετάγγισης γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας⁷.

Οι κήσεις υψηλού κινδύνου για αναιμία καθορίζονται με βάση το προηγούμενο ιστορικό αιμολυτικής νόσου του εμβρύου και του νεογνού (HDFN-Hemolytic Disease of

the Fetus and Newborn) ή με βάση την ανεύρεση και ταυτοποίηση αντι-D αντισωμάτων (έμμεση Coombs) σε αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας της μητέρας κατά την διάρκεια της κύησης. Αν δεν υπάρχει αμφιβολία για την πατρότητα , η αρχική διαχείριση περιλαμβάνει τον καθορισμό του πατρικού προφίλ αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της ζυγωτίας του. Αν ο πατέρας είναι ετερόζυγος για ένα συγκεκριμένο ερυθροκυτταρικό αντιγόνο, τότε το έμβρυο έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει το συγκεκριμένο αντιγόνο και για να το διαπιστώσουμε μπορούμε να πραγματοποιήσουμε εμβρυικό γονοτυπικό έλεγχο. Αν ο πατέρας είναι ομόζυγος όλα τα έμβρυα θα κληρονομήσουν το συγκεκριμένο αντιγόνο και ο γονοτυπικός έλεγχος δεν είναι απαραίτητος. Παραδοσιακά ο εμβρυικός γονοτυπικός έλεγχος γίνονταν μέσω αμνιοπαρακέντησης και μοριακού καρυότυπου με ευαισθησία 98,7% και ειδικότητα 100% για την RhD αντιγονικότητα ⁸. Η ανακάλυψη του ελεύθερου εμβρυικού DNA στη μητρική κυκλοφορία έχει έκτοτε κάνει δυνατή τον μη επεμβατικό καθορισμό της RhD αντιγονικότητας του εμβρύου ⁹. Πλέον υπάρχει αρκετή εμπειρία στον τομέα αυτό, της μη επεμβατικής ανίχνευσης εμβρυικού DNA στο περιφερικό αίμα της μητέρας, ώστε η προβλεπόμενη ακρίβεια και ευαισθησία του συγκεκριμένου τεστ προσεγγίζει το 100%, και υπάρχουν πολύ λίγα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ⁹. Παρόλο που η συγκεκριμένη εξέταση μπορεί να δώσει αποτελέσματα ήδη από τις 10 εβδομάδες κύησης , το διεθνές εργαστήριο αναφοράς για τον καθορισμό της αντιγονικότητας των ομάδων αίματος στο Bristol του Ηνωμένου Βασιλείου, πραγματοποιεί τον έλεγχο για τα αντιγόνα RhD, Rhc, RhC και RhE μετά τις 16 εβδομάδες κύησης και για το αντιγόνο Kell μετά τις 20.

Σε ευαισθητοποιημένες κυήσεις , πραγματοποιούνται σειριακές μετρήσεις του τίτλου των αντισωμάτων , τυπικά κάθε 4 εβδομάδες έως τις 28 εβδομάδες κύησης και από εκεί και μετά κάθε 2 εβδομάδες ⁷. Παραδοσιακά όταν οι τίτλοι έφταναν σε ένα συγκεκριμένο ‘κρίσιμο’ επίπεδο που το εργαστήριο καθόριζε και ήταν ενδεικτικό υψηλού κινδύνου για εμβρυική αναιμία, πραγματοποιούνταν μια σειρά αμνιοκεντήσεων για να εκτιμηθεί μέσω των επιπέδων της χολερυθρίνης η βαρύτητα της αιμόλυσης. Τα επίπεδα αυτά συνήθως καθορίζονταν σε αραιώση $\geq 1:32$ για τα αντι-D και τα περισσότερα άλλα αντισώματα και $\geq 1:8$ για τα anti-Kell. ¹⁰ Η φασματοφωτομετρία χρησιμοποιούνταν για να ποσοτικοποιήσει τα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία εκφράζονταν σαν αλλαγή στην οπτική πυκνότητα σε μήκος κύματος 450nm (ΔOD_{450}). Αυτές οι τιμές εφαρμόστηκαν στις καμπύλες Liley ¹¹ ή στις Queenan (για κυήσεις <27 εβδομάδων) έτσι ώστε να προβλέψουν την εμβρυική αναιμία ¹². Η μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία του εμβρύου (MCA-PSV) έχει σήμερα αντικαταστήσει τις κατ’ επανάληψη επεμβατικές λήψεις αμνιακού υγρού αφότου μια τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η εκτίμηση με Doppler της MCA-PSV είχε υψηλότερη ευαισθησία και ακρίβεια στην πρόβλεψη της σοβαρής αναιμίας του εμβρύου συγκρινόμενη με τη φασματοφωτομετρία ΔOD_{450} του αμνιακού υγρού σε Rh- ισοανοσοποιημένες κυήσεις ². Όταν οι τίτλοι αντισωμάτων φτάσουν στο κρίσιμο σημείο, η ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μετράται εβδομαδιαίως για να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος τοκετού.

ΣΧΗΜΑ 1: ΚΑΜΠΥΛΕΣ LILEY



Σχήμα 1: Φασματοφωτομετρία Αμνιακού Υγρού (Μέθοδος Liley).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΟΔ 450 (ΚΑΜΠΥΛΕΣ LILEY):

ΖΩΝΗ 1

- Ήπια ή μη ύπαρξη αιμολυτικής νόσου.
- Αμνιοπαρακέντηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες και εάν η χολερυθρίνη παραμένει στη ζώνη 1 ο τοκετός προγραμματίζεται στο τέλος.

ΖΩΝΗ 2

- Διάμεση νόσος.
- Αμνιοπαρακέντηση κάθε 2 εβδομάδες. Εάν η χολερυθρίνη αυξάνει: ενδομήτρια μετάγγιση αίματος ή πρόωρος τοκετός.

ΖΩΝΗ 3

- Σοβαρή αιμόλυση εμβρυϊκός θάνατος πιθανός μέσα σε 10 ημέρες.
- Εάν το έμβρυο είναι ώριμο τοκετός.
- Εάν όχι ενδομήτρια μετάγγιση.

4.2.2. Παρβοϊός B19 (PB19) και άλλες συγγενείς λοιμώξεις

Σχεδόν το 65% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν ανοσία έναντι του παρβοϊού B19 (PB19), ενώ από τις υπόλοιπες το 1,5% όσων δύνανται να νοσήσουν θα ορομετατραπούν κατά την διάρκεια της κύησης ¹³. Τυπικά η μετάδοση γίνεται μέσω σταγονιδίων από το αναπνευστικό και πιο σπάνια διαπλακουντιακά ή από παράγωγα αίματος ¹⁴. Η συνολική πιθανότητα κάθετης μετάδοσης είναι περίπου 17-33% με την υψηλότερη πιθανότητα μετάδοσης πριν το 3^ο τρίμηνο ^{15, 16}.

Ο PB19 είναι ένας μονόκλωνος DNA ιός με ιδιαίτερη συγγένεια προς τα προγονικά ερυθροποιητικά αιμοκύτταρα ¹⁷, πιθανώς οδηγώντας σε αιμόλυση, απλασία του μυελού των οστών, και –περιστασιακά- θρομβοκυττοπενία και ουδετεροπενία. Το λοιμώδες ερύθημα, ή Πέμπτη νόσος, εμφανίζεται με τυπικές εκδηλώσεις στα παιδιά, με χαμηλό πυρετό, κακουχία και χαρακτηριστικό εξάνθημα προσώπου «δίκην χαστουκισμένου μάγουλου – slapped cheek» ακολουθούμενο από κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα κορμού και άκρων. Οι περισσότεροι ενήλικες είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να παρουσιάσουν πολυαρθραλγία. Σπάνιες εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνουν μυοκαρδίτιδα και καρδιακή

ανεπάρκεια, απλαστική κρίση στα πλαίσια χρόνιας αναιμίας και εμμένουσα λοίμωξη και αναιμία σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ¹⁷.

Λοίμωξη του εμβρύου από παρβοϊό είναι συνήθως ασυμπτωματική χωρίς επιπλοκές ¹⁵ αν και μπορεί να καταλήξει σε αποβολή, σοβαρή αναιμία και μη άνοσο ύδρωπα (NIH- non immune hydrops) και θνησιγενές έμβρυο. Ο εξεσημασμένος εμβρυϊκός ασκίτης είναι παθογνωμονικός λοίμωξης PB19. (ΕΙΚΟΝΑ 16). Η πιθανότητα εμβρυϊκού θανάτου υπολογίζεται στο 13% όταν η λοίμωξη συμβεί πριν τις 20 εβδομάδες και στο 0,5% όταν συμβαίνει μετά τις 20 εβδομάδες ενώ περίπου το 3% των επηρεασμένων εμβρύων θα αναπτύξει ύδρωπα ¹⁴.



Εικόνα 16: Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου με μη-άνοσο ύδρωπα σε έδαφος λοίμωξης από Παρβοϊό B19

Ultrasound image (sagittal view) of a fetus with non-immune hydrops secondary to parvovirus B19 infection. A, ascites; L, liver; P, polyhydramnios.

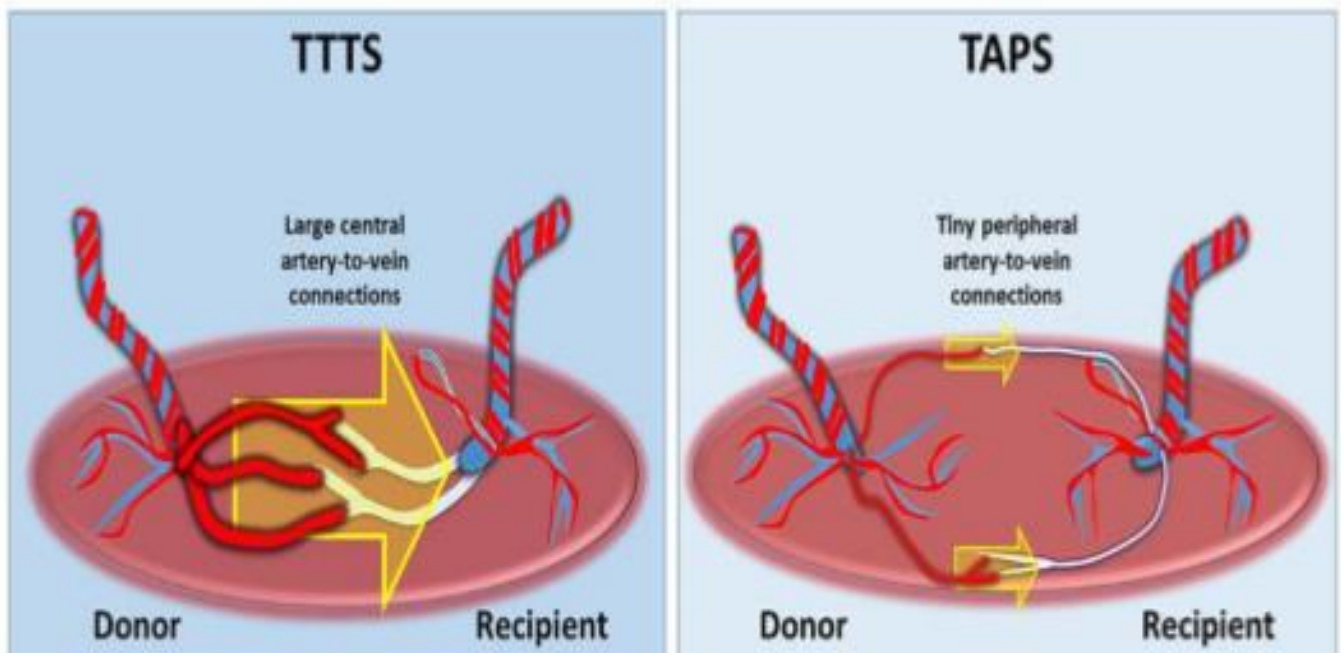
Η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων IgM ή/και IgG έναντι του PB19 ¹⁴. Ιαίμια αναπτύσσεται περίπου 1 εβδομάδα μετά την προσβολή. Τα IgM ανιχνεύονται 7-10 μέρες μετά την λοίμωξη, κορυφώνονται στις 10-14 μέρες και παραμένουν ανιχνεύσιμα μέχρι και 6 μήνες μετά. Δυο εβδομάδες μετά την λοίμωξη τα IgG αντισώματα γίνονται ανιχνεύσιμα και παραμένουν ισοβίως παρέχοντας ανοσία ¹⁸. Η εμβρυϊκή λοίμωξη επιβεβαιώνεται μέσω PCR για DNA του παρβοϊού στο αμνιακό υγρό ή στο εμβρυϊκό αίμα. Μη άνοσος ύδρωπας τυπικά αναπτύσσεται 2-6 εβδομάδες μετά την ορομετατροπή ¹⁹ αλλά μπορεί να εμφανιστεί έως και 10-12 εβδομάδες αργότερα ²⁰. Το υπερηχογράφημα και η μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV) πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 2 εβδομάδες για περίπου 10-12 εβδομάδες από την μητρική ορομετατροπή ¹⁴, με παραπομπή σε εμβρυομητρική μονάδα με δυνατότητα ομφαλοκέντησης για λήψη εμβρυϊκού αίματος με ή χωρίς ενδομητρικής μετάγγισης αν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυϊκής αναιμίας ή ύδρωπα. Σπάνια η εμβρυϊκή αναιμία και ο ύδρωπας μπορεί να προκύψουν από άλλες συγγενείς λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) ²¹, της σύφιλης ²² και της τοξοπλάσμωσης ²³. Άλλα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά συγγενούς λοίμωξης μπορεί να περιλαμβάνουν ασκίτη, πλακουντομεγαλία, ήπατοσπληνομεγαλία, ηχογενές

έντερο , ηπατικές ή ενδοεγκεφαλικές επασβεστώσεις, αυξημένο μέγεθος κοιλιών καρδιάς και ενδομήτριο περιορισμό της εμβρυικής ανάπτυξης (IUGR).

4.2.3. Επιπλοκές μονοχοριονικών διδύμων: σύνδρομο εμβryoεμβρυικής μετάγγισης (TTTS) , σύνδρομο αναιμίας-πολυκυτταραιμίας διδύμων (TAPS) και θάνατος ενός εκ των διδύμων

Το σύνδρομο εμβryo-εμβρυικής μετάγγισης (TTTS) και το σύνδρομο αναιμίας-πολυκυτταραιμίας διδύμων (TAPS) είναι χρόνιες μορφές εμβryo – εμβρυικής μετάγγισης⁴². Το TTTS επιπλέκει το 15% των μονοχοριονικών διαμνιακών (MCDA) δίδυμων κύσεων και η παθοφυσιολογία του σχετίζεται με

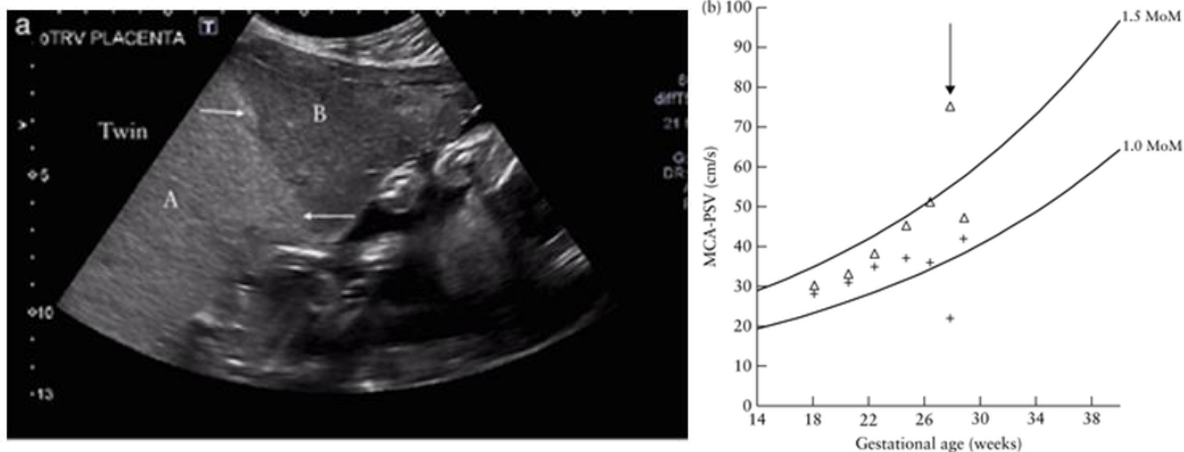
ανισσοροπία στην αιματική ροή προς τα έμβρυα λόγω αγγειακών αναστομώνσεων του πλακούντα ⁴³. Αναπτύσσεται μια σταδιακή μετατόπιση της αιματικής ροής που καταλήγει σε ένα ολιγουρικό έμβryo δότη με ολιγάμνιο και ένα πολυουρικό έμβryo δέκτη με πολυυδράμνιο και υπερογκαιμία⁴³ που δυνητικά οδηγεί σε ύδρωπα δευτερογενώς λόγω δεξιάς κοιλιακής δυσλειτουργίας ⁴⁴. Δεν παρατηρούνται μεγάλες διαφορές στις τιμές της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των διδύμων στο TTTS εκτός αν συνυπάρχει TAPS.



Εικόνα : Σύνδρομο TTTS / TAPS (Johns Hopkins Medicine, 2017)

Εικόνα 17: Σχηματική αναπαράσταση TTTS vs TAPS. Αριστερά (TTTS) έχουμε μεγάλες κεντρικές αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις ενώ δεξιά (TAPS) έχουμε μικρές περιφερικές αρτηριοφλεβώδεις ενώσεις.

Το TAPS χαρακτηρίζεται από αναντιστοιχία στις τιμές αιμοσφαιρίνης στα μονοχοριονικά διαμνιακά δίδυμα με απουσία της αλληλουχίας ολιγοπολυυδράμνιου που βλέπουμε στο TTTS. Το TAPS συμβαίνει όταν υπάρχουν μόνο λίγες , μικρές (<1mm) μονόδρομες αρτηριοφλεβώδεις αγγειακές αναστομώσεις με αραιές ή απούσες αντισταθμιστικές αρτηριοαρτηριακές αναστομώσεις⁴⁵. Το TAPS μπορεί να συμβεί αυθόρμητα στο 3-5% των μονοχοριονικών διαμνιακών διδύμων και συνήθως εμφανίζεται μετά τις 26 εβδομάδες κύησης (εικόνα 18) ή στο 2-13% των TTTS έπειτα από τον μη πλήρη καυτηριασμό των πλακουντιακών αναστομώνσεων⁴⁵



ΕΙΚΟΝΑ 18: (α) Υπερηχογραφική απεικόνιση του πλακούντα σε μια περίπτωση αυτόματου TAPS στις 27+6 εβδομάδες κύησης που δείχνει την διαφορά της πλακουντιακής ηχογένειας με το A να αναπαριστά την πιο ηχογενή περιοχή του αναιμικού διδύμου δότη και το B την σχετικά πιο υπόηχη περιοχή πλακούντα του πολυκυτταραιμικού διδύμου λήπτη.

(β) Σχηματική απεικόνιση της σταδιακά επιδεινούμενης απόκλισης της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA – PSV) σε σύνδρομο TAPS σε μοχονοριονικά διαμνιακά δίδυμα. Στο διάγραμμα εμφανίζονται οι τιμές της MCA-PSV για το δίδυμο A (δότης Δ) και για το B (λήπτης +). Παρατηρήστε την προοδευτικά επιδεινούμενη απόκλιση στις τιμές του Doppler που φτάνουν περίπου στις 28 εβδομάδες σε >1,5 MoM για το αναιμικό δίδυμο A και αντίστοιχα σε <0,8 MoM για το πολυκυτταραιμικό δίδυμο B. Το βέλος υποδεικνύει το χρόνο της ομφαλοκέντησης για αιμοληψία και ταυτόχρονη ενδομήτρια μετάγγιση στο A. Οι τιμές αιμοσφαιρίνης τη στιγμή της αιμολήψιας ήταν για το A (hb 5,6g/L) και για το B (hb 21g/L). Αμέσως μετά την μετάγγιση υπήρξε άμεση αποκατάσταση της αναντιστοιχίας στις μετρούμενες MCA-PSVs των εμβρύων.

(ISUOG, Fetal Anemia, [N. Abbasi](#) ,[J.-A. Johnson](#) ,[G. Ryan](#), 7/8/2017, <https://doi.org/10.1002/uog.17555>)

Ο εμβρυικός θάνατος ενός εκ των δυο μονοχοριονικών διαμνιακών διδύμων μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμοδυναμική αστάθεια λόγω μαζικής μεταφοράς αίματος από επιζών στο νεκρό έμβryo διαμέσου των πλακουντιακών αναστομών στο μονοχοριονικό πλακούντα, προκαλώντας αναιμία , νευρολογική αναπηρία ή θάνατο του εναπομείναντος διδύμου ⁴⁶. Παρόλο που οι ενδομήτριες μεταγγίσεις μπορούν να διορθώσουν την αναιμία, η νεογνική και νευροαναπτυξιακή έκβαση παραμένουν άγνωστες.

4.2.4. Εμβρυομητρική αιμορραγία (FMH)

Παραδοσιακά η εμβρυομητρική αιμορραγία ορίζονταν ως αιμορραγία μεγαλύτερη ή ίση από 30ml εμβρυικού αίματος στη μητρική κυκλοφορία καθώς αυτή είναι η ποσότητα ολικού εμβρυικού rh+ αίματος που καλύπτεται από μια στάνταρντ δόση 300μg αντι-D ανοσοσφαιρίνης για να αποφευχθεί η αλλοανοσοποίηση³⁵. Μεγάλη ή μαζική εμβρυομητρική αιμορραγία ονομάζουμε την απώλεια 80-150mL ³⁶ ή την απώλεια >20 mL/kg ³⁷, ωστόσο δεν υπάρχει συγκεκριμένος όγκος πάνω από τον οποίο η νοσηρότητα ή η θνητότητα είναι βέβαιες. Παρόλο που η πλειοψηφία των εμβρυομητρικών

αιμορραγιών παραμένουν ανεξήγητες³⁵, οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: ρήξη πλακούντα, κοιλιακό τραύμα³⁹, προδρομικό πλακούντα, εξωτερικό μετασχηματισμό³⁸, καισαρική τομή, ενδομήτριος θάνατος, αμνιοπαρακέντηση³⁵ και δακτυλική αποκόλληση πλακούντα.

Η μαζική εμβρυομητρική αιμορραγία με εμβρυικό ύδρωπα στις 26-28 εβδομάδες μπορεί να αντιμετωπιστεί με τακτικά επαναλαμβανόμενες ενδομήτριες μεταγγίσεις παρόλο που τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης θεραπείας ποικίλουν από υποχώρηση του ύδρωπα και ζώσα γέννηση⁴⁰ έως ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο⁴¹. Η απόφαση για τοκετό ή διενέργεια ενδομήτριας μετάγγισης εξαρτάται από την ηλικία κύησης, τα αποτελέσματα των προγεννητικών ελέγχων και την διαθεσιμότητα εξειδικευμένης εμβρυομητρικής φροντίδας. Η εξέταση Kleihauer-Betke (KB Test) ή Kleihauer-Betke Stain ή δοκιμασία έκλουσης με οξύ, είναι μια εξέταση μητρικού περιφερικού αίματος που πραγματοποιείται σε Rh(-) μητέρες για τον προσδιορισμό του ποσού της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης που μεταφέρθηκε από το έμβρυο στη μητρική κυκλοφορία για τον προσδιορισμό στη συνέχεια του ποσού της Anti-D ανοσοσφαιρίνης που χρειάζεται να χορηγηθεί στη μητέρα. Το KB test είναι μια τυποποιημένη μέθοδος ποσοτικοποίησης της εμβρυομητρικής αιμορραγίας. Εκμεταλεύεται την αυξημένη αντοχή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης στα οξέα. Κατά συνέπεια, επίχρισμα περιφερικού αίματος από τη μητέρα εμβαπτίζεται σε ειδικό διάλυμα οξέος γεγονός που αφαιρεί την ενήλικη αιμοσφαιρίνη όχι όμως και την εμβρυική από τα ερυθροκύτταρα. Στη συνέχεια με ειδική χρώση (Shepard) στο επίχρισμα τα εμβρυικά κύτταρα που περιέχουν εμβρυική αιμοσφαιρίνη εμφανίζονται έντονα κόκκινα-ροζ ενώ τα μητρικά με την ενήλικη αιμοσφαιρίνη αχνοφαίνονται σαν «φαντάσματα». Έτσι εύκολα καταμετρώνται τα εμβρυικά κύτταρα σε περίπου 2000 συνολικά κύτταρα του επιχρίσματος και υπολογίζεται το ποσοστό τους στην μητρική κυκλοφορία. Η μέθοδος έχει ποσοστό επιτυχίας 92%.

4.2.5. Αιμοσφαιρινοπάθειες , αιμολυτική αναιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η αιμοσφαιρίνη είναι πρωτεΐνη του αίματος η οποία προσδένει οξυγόνο. Είναι σφαιρική και αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες (2 - α και 2 -β) και τέσσερα μόρια αίμης, τα οποία είναι ενωμένα ανά ένα σε κάθε αλυσίδα.

Η α-θαλασσαιμία προκαλείται από ελαττωματική, ελαττωμένη ή παντελή έλλειψη σύνθεσης των α αλυσίδων λόγω μετάλλαξης, απαλοιφής ή έλλειψης σε οποιοδήποτε από τα 4 ή και στα 4 γονίδια (χρωμόσωμα 16) που κωδικοποιούν τις α αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης. Πρόκειται για την πιο κοινή αιτία μη άνοσου ύδρωπα στη νότια Ασία. Όπως ήδη αναφέρθηκε το γονίδιο που κωδικοποιεί τις α αλυσίδες αποτελείται από 4 αντίγραφα (2 πατρικής και 2 μητρικής προέλευσης) που εδράζονται στο χρωμόσωμα 16 (αα/αα). Έτσι η α-θαλασσαιμία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε 4 τύπους ανάλογα με τον αριθμό των λειτουργικών γονιδίων:

1. Σιωπηλός φορέας (-α/αα),
2. Ετερόζυγη α -θαλασσαιμία (--/αα) (cis) ή (-α/-α) (trans),
3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (--/-α)
4. Μείζονα-ομόζυγη α- θαλασσαιμία (--/--) .

Εάν και οι δυο γονείς κουβαλάν την (cis) απαλοιφή (--/αα) των γονιδίων το κληρονομούμενο ρίσκο για ομόζυγη α-θαλασσαιμία είναι 25% σε κάθε γέννηση. Τα έμβρυα με ομόζυγη α-θαλασσαιμία δεν μπορούν να παράγουν την φυσιολογική εμβρυική αιμοσφαιρίνη (α2γ2) και αντ' αυτής παράγουν την λεγόμενη αιμοσφαιρίνη Bart (γ4). Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτής της κατάστασης περιλαμβάνουν:

καρδιομεγαλία , ασκίτη, ύδρωπα, IUGR, ανωμαλίες άκρων²⁴ , ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο και νεογνικό θάνατο (NND) ²⁵⁻²⁷. Δεδομένης της οξείας δυσχέρειας στην μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς , οι επιπτώσεις της εμβρυικής αναιμίας και ύδρωπα

εμφανίζονται σε υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης από αυτές που συναντάται στην αλοανοσοποίηση των ερυθρών , κάνοντας έτσι την μέτρηση της MCA-PSV λιγότερο προγνωστική της σφοδρότητας της νόσου. Οι μητρικές επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν το σύνδρομο ‘καθρέπτη’ (ή τριπλού οιδήματος ή Ballantyne) και την προγεννητική αιμορραγία ²⁵.



Εικόνα 19: Υδρωπικό έμβρυο σε αιμοσφαιρινοπάθεια Bart

α- Θαλασσαιμία (γενετική ταξινόμηση)

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΟΝΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ
4 ΓΟΝΙΔΙΑ	αα/αα	Φυσιολογικό
3 ΓΟΝΙΔΙΑ	αα / -α	Σιωπηλός φορέας
2 ΓΟΝΙΔΙΑ	-α/-α ή αα/--	Στίγμα α-θαλασσαιμίας
1 ΓΟΝΙΔΙΟ	-α/--	<u>Αιμοσφαιρινοπάθεια Hb H</u>
0 ΓΟΝΙΔΙΑ	--/--	<u>Αιμοσφαιρινοπάθεια Barts /</u> <u>Εμβρυικός ύδρωπας</u>

Πίνακας 4: Ταξινόμηση Α-θαλασσαιμίας ανάλογα το πλήθος του ελλείμματος γονιδίων για τις αλυσίδες α- της αιμοσφαιρίνης

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός του ύδρωπα γενικά επί εδάφους αναιμίας αλλά και ειδικά στην νόσο του Bart (α – θαλασσαιμία εμβρύου) δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η επικρατούσα ως πρόσφατα θεωρία πρότεινε ότι λόγω αναιμίας, η καρδιακή συχνότητα αυξάνονταν αντισταθμιστικά για να καλύψει τις αυξημένες περιφερειακές ανάγκες οξυγόνου με αποτέλεσμα σε βάθος χρόνου να οδηγεί σε μυικό κάματο, καρδιακή ανεπάρκεια, ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, δυσχερή παροχέτευση της λέμφου μέσω του φλεβικού δικτύου και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, υποξαιμία και αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων , μειωμένη κολλοειδωσμητική πίεση και τελικά εξαγγείωση υγρών στον ενδιάμεσο χώρο. Με βάση νεότερα ευρήματα και δεδομένα πλέον είναι γνωστό ότι η αιμοσφαιρίνη του Bart αποτελείται από 4 αλυσίδες γ (γ4) οι οποίες έχουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια με το O₂ από ότι η φυσιολογική εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF (α2γ2) με αποτέλεσμα να αποδεσμεύουν λιγότερο οξυγόνο στους ιστούς οδηγώντας έτσι σε υποξία. Επιπλέον η αιμοσφαιρίνη Bart λόγω της δομικής της ανωμαλίας είναι πιο επιρρεπής από την φυσιολογική σε καταστροφή από τα δικτιοενδοθυλιακά κύτταρα οδηγώντας επίσης σε αναιμία. Η αναιμία οδηγεί σε μια αντιρροπιστική αιμοδυναμική διαδικασία αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου με σκοπό την μεγαλύτερη κάλυψη των αναγκών των ιστών. Παράλληλα η αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω δυσμορφίας της αιμοσφαιρίνης παράγει αυξημένες ποσότητες σιδήρου που εναποτίθενται στους ιστούς και ιδιαίτερα στα καρδιακά μυικά κύτταρα πιθανώς προκαλώντας καρδιομυοπάθεια. Οι νεότερες θεωρίες λοιπόν προτείνουν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι απότοκο ενός εκ των τριών: της υπερογκαιμίας της αναιμίας, της ιστικής βλάβης του μυοκαρδίου λόγω υποξίας, της συσσώρευσης σιδήρου στο μυοκάρδιο ή κάποιου συνδυασμού των παραπάνω.

Η προγεννητική διάγνωση καθορίζεται μέσω της ανάλυσης του DNA με λήψη χοριακών λαχνών που πραγματοποιείται μετά τη 10^η εβδομάδα κύησης ή με αμνιοπαρακέντηση μετά τις 15 εβδομάδες. Διαφορετικά πολλαπλές υπερηχογραφικές εκτιμήσεις για καρδιομεγαλία εμβρύου καθώς επίσης και το πάχος του πλακούντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν μη επεμβατική εξέταση διαλογής στα αρχικά στάδια της κύησης. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μέτρησης του πάχους του πλακούντα για τη διάγνωση της α-θαλασσαιμίας είναι 72% και 97% αντίστοιχα πριν τις 12 εβδομάδες και 95% και 97% αντίστοιχα μετά τις 12²⁸ . Η χρήση του καρδιοθωρακικού δείκτη (CTR) ≥ 0.5 για τον υπολογισμό της καρδιομεγαλίας, η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης ήταν 100% στις 12-13 εβδομάδες²⁶. Συγκρινόμενη η προγνωστική αξία του CTR, MCA-PSV και του πάχους του πλακούντα η CTR βρέθηκε να υπερέχει και η ευαισθησία της στις 12-15 εβδομάδες αυξάνονταν περαιτέρω αν προσθέτονταν και η μέτρηση της MCA-PSV. Πιο συγκεκριμένα οι μεταβολές στους εν λόγω υπερηχογραφικούς δείκτες κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης συνίστανται 1) στην αύξηση της μέγιστης καρδιακής / μέγιστη θωρακική διαμέτρου (CTR) πάνω από 0,5 , 2) αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία πάνω από 1,5 MoM (ευαισθησία 17,6% και ειδικότητα 96,7%) , και 3) αύξηση του πάχους του πλακούντα περισσότερο από 18 mm (ευαισθησία 72,9% και ειδικότητα 68,8%)²⁷

Ιστορικά η ομόζυγη εμβρυϊκή α-θαλασσαιμία θεωρούνταν μια καθ' ολοκληρίαν θανατηφόρος κατάσταση αλλά με την ανάπτυξη των ενδομητρικών μεταγγίσεων έχουν αναφερθεί αυξανόμενοι αριθμοί ζώντων νεογνών²⁴. Παρόλα αυτά , λόγω απουσίας αιτιακής θεραπείας για την συγκεκριμένη ασθένεια εγείρονται ηθικά διλήμματα για τη χορήγηση συμπτωματικής προγεννητικής θεραπείας και χρήζει λεπτομερούς προγεννητικής συμβουλευτικής στο ζευγάρι από πολυεπιστημονική ομάδα.

Σε ότι αφορά τη β- θαλασσαιμία (μεσογειακή αναιμία) και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν θα μας απασχολήσουν στην παρούσα ανασκόπηση καθώς συνίστανται σε ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία των β αλύσων, οι οποίες δεν χρησιμοποιούνται από το έμβρυο για τη σύνθεση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης παρά με λιγοστές εξαιρέσεις και σε ελάχιστες ποσότητες και έτσι δεν συμβάλουν στην εμβρυϊκή αναιμία παρά επηρεάζουν

το νεογνό μετά τη γέννηση οπότε και αρχίζει να παράγει σταδιακά HbA ($\alpha 2\beta 2$) στη θέση της HbF ($\alpha 2\gamma 2$).

4.2.6. Άλλα αίτια

Συγγενής λευχαιμία και μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές

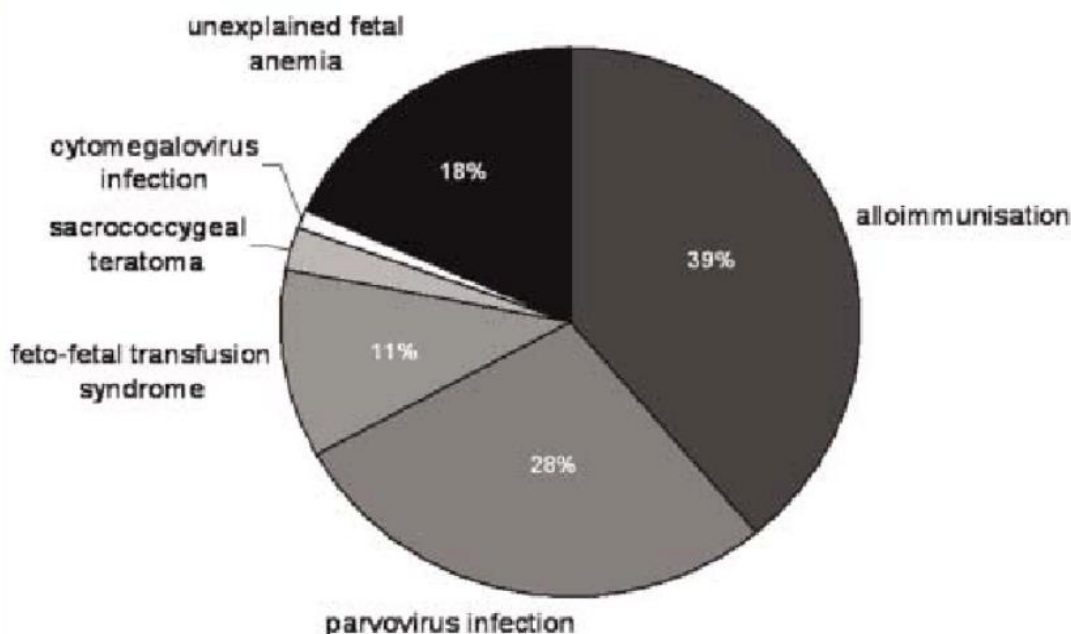
Η συγγενής λευχαιμία και περιστασιακά παροδικές μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές μπορεί να παρουσιαστούν προγεννητικά με εμβρυική αναιμία, ηπατοσπληνομεγαλία, πολυδράμνιο, πλακουντομεγαλία, ύδρωπα και ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο ²⁹ που πιο συχνά συνδέεται με τρισωμία 21^{29, 30}.

Πλακουντιακοί και εμβρυικοί όγκοι

Τα πλακουντιακά χοριοαγγειώματα είναι οι πιο συνήθεις καλοήθεις πλακουντιακοί όγκοι και σχετίζονται με εμβρυική αναιμία ^{31,32} δευτερογενώς λόγω εμβρυικής αιμορραγίας ³¹ ή λόγω καταστροφής και κατανάλωσης των εμβρυικών ερυθροκυττάρων μέσα στο στενό και θρομβούμενο αγγειακό σύστημα του χοριοαγγειώματος ³³. Άλλες επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν μη άνοσο ύδρωπα, πολυδράμνιο, πρόωρο τοκετό, IUGR, και προεκλαμψία, ειδικά εάν οι διαστάσεις των όγκων ξεπερνούν τα >4cm ³². Ιεροκοκκυγικοί εμβρυικοί όγκοι μπορεί επίσης να προκαλέσουν αναιμία λόγω αιμορραγίας εντός του όγκου και κατανάλωσης ερυθρών αιμοσφαιρίων με επακόλουθο καρδιακή ανεπάρκεια και ύδρωπα³⁴.

Σχήμα 2: Αίτια εμβρυικής αναιμίας

C. Amann, A. Geipel, A. Müller, A. Heep, J. Ritgen, R. Stressig, P. Kozlowski, U. Gembruch, C. Berg, 2011



Πίνακας 5: Αίτια εμβρυικής αναιμίας

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΑΙΤΙΕΣ
ΑΝΟΣΟΣ	
RBC αλλοανσοποίηση*	Ομάδα αίματος Rh (D, c, C, e, E)*, Kell*, Duffy (Fy ^a)*, Kidd (Jk ^a , Jk ^b)* ή οποιοδήποτε IgM RBC αντίσωμα*
ΜΗ ΑΝΟΣΟΣ	
Συγγενείς λοιμώξεις*	Παρβοϊός B19*, CMV, τοξοπλάσμωση, σύφιλη
Κληρονομούμενες αναιμίες*	Αιμοσφαιρινοπάθειες (π.χ. μείζονα α-θαλασσαιμία*), μεμβρανικές ή ενζυμικές διαταραχές των ερυθρώ αιμοσφαιρίων (π.χ. ανεπάρκεια G6PD, ανεπάρκεια πυροσταφυλικής κινάσης)
Διαταραχές του μυελού των οστών	Αναιμία Fanconi, αναιμία Diamond–Blackfan
Αιματολογικές κακοήθειες	Συγγενής λευχαιμία, παροδική μυελουπερπλαστική διαταραχή (TMD)
Εμβρυικοί όγκοι ή όγκοι του πλακούντα, αγγειακές δυσπλασίες, άλλη παθολογία του πλακούντα*	Ιεροκοκκυγικό τεράτωμα*, αιμαγγείωμα ήπατος, ηπατοβλάστωμα, διάχυτη νεογνική αιμαγγειώματωση, πλακουντιακό χοριοαγγείωμα*, νεογνικές ή πλακουντιακές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, μεσεγγυματική δυσπλασία του πλακούντα
Εμβρυομητρική αιμορραγία*	Αποκόλληση πλακούντα*, τραυματισμός*
Σπάνιες γενετικές διαταραχές	Λυσοσωμικές διαταραχές (π.χ. Niemann–Pick, νόσος Gaucher, βλεννοπολυσακχαριδώσεις), νεογνική αιμοχρωμάτωση
Επιπλοκές μονοχοριονικής πλακουντοποίησης*	TAPS*, θάνατος ενός εκ των δύο διδύμων*

- * Πιθανοί υποψήφιοι για ενδομήτρια μετάγγιση (intrauterine transfusion- IUT).
- CMV, κυτταρομεγαλοϊός; G6PD, δευδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης; IgM, ανοσοσφαιρίνη IGM; RBC, ερυθρά αιμοσφαίρια; Rh, Rhesus; TAPS, twin anemia–polycythemia sequence

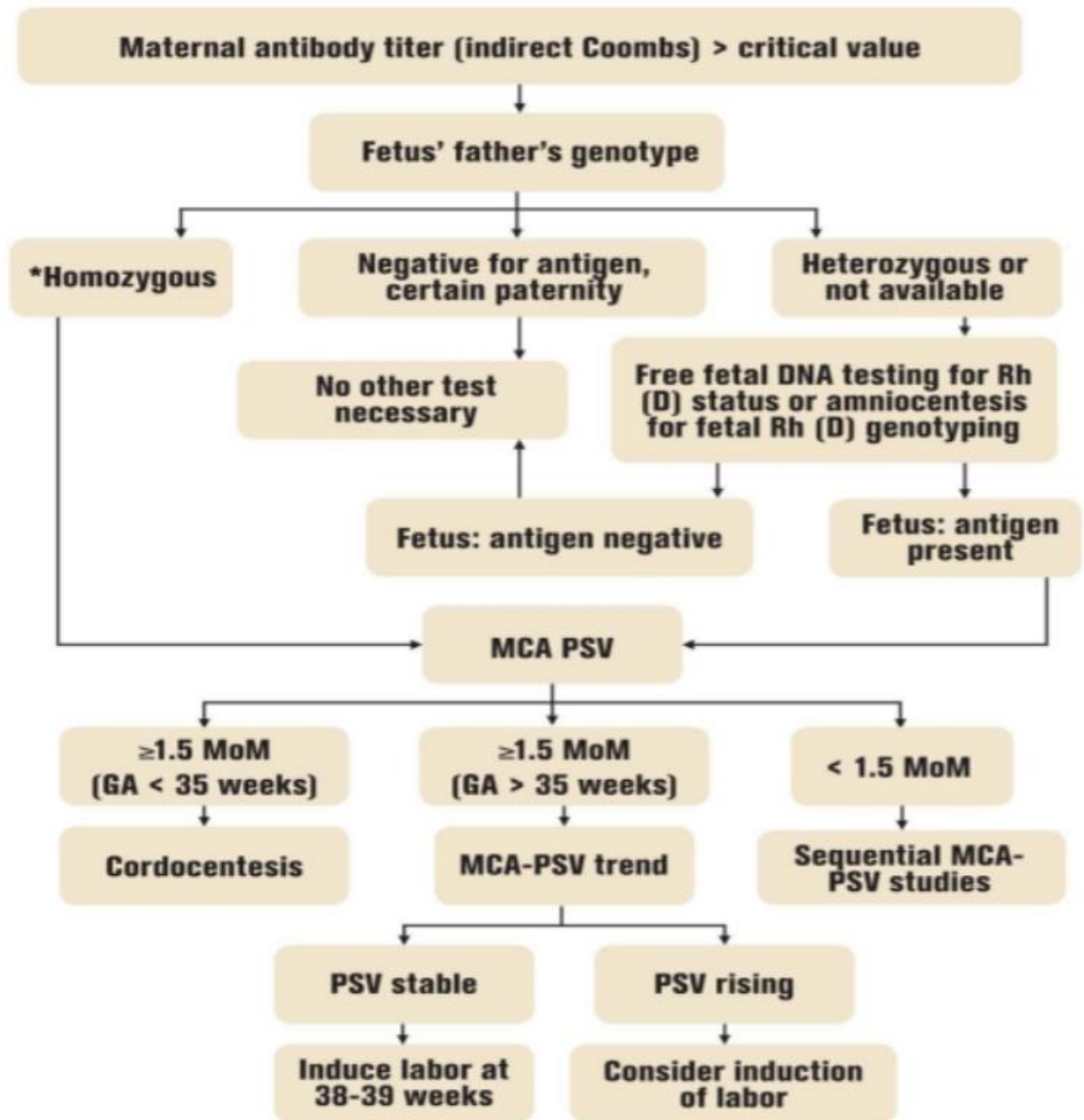
Διερεύνηση υποπτευόμενης εμβρυικής αναιμίας

Η προτεινόμενη διερεύνηση για την αξιολόγηση της υποπτευόμενης εμβρυικής αναιμίας παρουσιάζεται στον πίνακα 6. Συστήνεται η παραπομπή σε εξειδικευμένο εμβρυομητρικό ιατρό και κέντρο αναφοράς με εξειδίκευση στην λήψη δείγματος εμβρυικού αίματος και στις ενδομήτριες μεταγγίσεις .

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Διερεύνηση υποπτευόμενης εμβρυικής αναιμίας

Μητρική διερεύνηση:	
Αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό και μαιευτικό ιστορικό (πχ εθνικότητα, ομάδα αίματος και τυχόν αιματολογικές διαταραχές , γενετικά σύνδρομα, λοιμώξεις και τραύματα)	
Γενική αίματος, Διασταύρωση αίματος, ομάδα αίματος, έμμεση Coombs και ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (αυτής και του συζύγου)	
Δοκιμασία Kleihauer-Betke και κυτταρομετρία ροής	
Ιολογικός έλεγχος : παρβοϊό IgG&IgM , CMV IgG&IgM (+ avidity εάν το IGM+), toxoplasma IgG&IgM, σύφιλη (treponema, vdrl, rpr)	
Παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο εμβρυομητρικής με αναλυτικό υπερηχογράφημα εμβρύου και πλακούντα, μέτρηση MCA-PSV και υπέρηχο καρδιάς εμβρύου αν συνυπάρχει ύδρωπας	
Εμβρυική διερεύνηση:	
Δείγμα εμβρυικού αίματος πρέπει να αποστέλλεται για διασταύρωση ομάδας και Rhesus, γενική αίματος , Hb/Hct, άμεση coombs, ολική χολερυθρίνη, PCR για CMV και PB19 , σύφιλη και τοξόπλασμα	
Σε κύσεις τρίτου τριμήνου καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας για αναζήτηση ημιτονοειδούς καρδιακού ρυθμού του εμβρύου.	
Σπάνιες αιτίες εμβρυικής αναιμίας:	
Αιματολογική και γενετική συμβουλευτική	
Ανάλυση της αιμοσφαιρίνης του ζευγαριού με χρωματογραφία υγρής φάσης υψηλής πίεσης και ενζυμικό έλεγχο των ερυθροκυττάρων (πχ πυροσταφυλική κινάση , G6PD)	
Επίχρισμα περιφερικού αίματος εμβρύου, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης εμβρύου και δοκιμασία ευθραυστότητας των χρωμοσωμάτων (πχ αναιμία Fanconi)	
Επί ανεύρεσης αυξημένων λευκών αιμοσφαιρίων λήψη νέου επιχρίσματος περιφερικού αίματος και διερεύνηση συγγενούς λευχαιμίας ή μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών	

- Η επιλογή της λήψης δείγματος εμβρυικού αίματος θα πρέπει να εξετάζεται όταν τα υπερηχογραφικά ευρήματα υποδεικνύουν εμβρυική αναιμία

FIGURE 3**Algorithm for clinical management of the RBC-alloimmunized pregnancy.**

Modified from Moise KJ, Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1132–1139.

Σχήμα 3: Αλγόριθμος κλινικής διαχείρισης αλλοανοσοποίησης ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κύηση

Υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυικής αναιμίας (Πίνακας 7)

Η πρώτη εκδήλωση του ύδρωπα που οφείλεται σε εμβρυική αναιμία είναι πάντα ο ασκίτης, ακολουθούμενος από πλακουντιακή πάχυνση και ηπατομεγαλία, ενώ οι σχετιζόμενες με αναιμία πλευριτικές και περικαρδιακές συλλογές είναι σπάνιες⁴⁷. Η αύξηση του μήκους του εμβρυικού ήπατος πάνω απτην 90^η εκατοστιαία θέση⁴⁸, η σπληνομεγαλία (διάμετρος σπλήνα > 2 SD)⁴⁹ και οι μετρήσεις Doppler της μέσης ταχύτητας ροής στην εμβρυική αορτή⁵⁰ και της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής στην σπληνική αρτηρία⁵¹ βρέθηκαν να συσχετίζονται με την εμβρυική αναιμία. Όταν οι Oepkes et al.⁵² σύγκριναν το μήκος του εμβρυικού ήπατος, την περίμετρο του σπλήνα, την διάμετρο της ομφαλικής φλέβας, το πάχος του πλακούντα και τις ταχύτητες ροής στην ομφαλική φλέβα και την αορτή , μόνο οι παράμετροι Doppler ήταν προγνωστικοί για σοβαρή αναιμία σε μη-υδρωπικά έμβρυα.

Πίνακας 7. Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά εμβρυικής αναιμίας

	Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά
ΓΕΝΙΚΑ	Εκτίμηση δευτερογενών αιτιών αναιμίας (π.χ. εμβρυικής ή πλακουντιακής αιτιολογίας) MCA-PSV > 1.5 MoM ¹ Πλακουντομεγαλία, ύδρωπας, ασκίτης ⁹⁷ , διογκωμένο εμβρυικό ήπαρ ⁴⁸ και σπλήνας ⁴⁹
ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	
ΜΕΙΖΟΝΑ Α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	Πάχος πλακούντα > 2SD από το μέσο όρο για την ηλικία κύησης ²⁸ ή > 18 mm στις 12–15 εβδομάδες ⁹⁸ ή > 30 mm στις 18–21 εβδομάδες ⁹⁹ Καρδιομεγαλία CTR > 0.5 πριν τις 18 εβδομάδες ή > 0.52 μετά τις 18 εβδομάδες ⁹⁸ Ασκίτης
ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	Πλακουντομεγαλία, ήπατοσπληνομεγαλία, υπερηχογενές έντερο, επασβεστώσεις ήπατος, κοιλιομεγαλία, ενδοκράνιες επασβεστώσεις, περιορισμός της εμβρυικής ανάπτυξης
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΜΟΝΟΧΟΡΙΟΝΙΚΩΝ ΔΙΔΥΜΩΝ (TAPS)	Αναντιστοιχία της MCA-PSV (> 1.5 MoM στο δότη και < 0.8 MoM στο δέκτη) ¹⁰⁰
	Διαφοροποιούμενη πλακουντιακή ηχογένεια ¹⁰¹
	Εμφάνιση ήπατος δίκην « έναστρου ουρανού» στο δέκτη ¹⁰²

- CTR, cardiothoracic ratio; GA, gestational age; MC, monochorionic; MCA-PSV, middle cerebral artery peak systolic velocity; TAPS, twin anemia–polycythemia sequence.

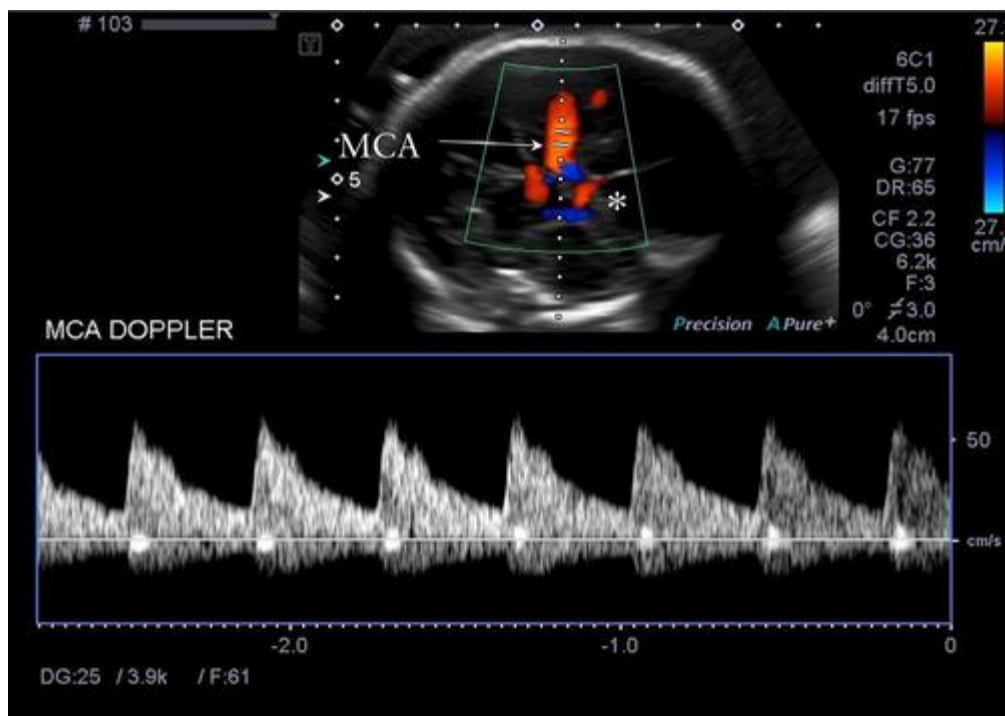
Η μελέτη Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) και η πρόβλεψη της εμβρυικής αναιμίας

Οι αρχικές μελέτες σε έμβρυα αρνιών, που μετρούσαν την αιματική ροή σε σχέση με τον αιματοκρίτη (Hct) , έδειξαν αντιρροπιστική αύξηση της ροής στον εγκέφαλο , την καρδιά και τα επινεφρίδια για να διατηρήσουν μια σταθερή μεταφορά οξυγόνου σε μια ευρεία γκάμα τιμών αιματοκρίτη⁵³. Το αποτέλεσμα αυτό αναπαράγονταν επίσης και στους ανθρώπους ⁵⁴. Αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ του εμβρυικού αιματοκρίτη και της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία MCA-PSV⁵⁵. Ακολουθώντας οι Mari *et al.*¹ έδειξαν η αύξηση της MCA-PSV > 1,50 MoM σε μη-υδρωπικά έμβρυα , με κίνδυνο Rhesus ισοανοσοποίησης μπορούσε να ανιχνεύσει όλες τις περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής αναιμίας με ποσοστό ψευδώς θετικών περιστατικών 12%. Οι Oerkes *et al.*² μετέπειτα επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα της MCA-PSV έναντι της φασματοσκόπησης ΔOD₄₅₀ του αμνιακού υγρού, κάνοντας ουσιαστικά τις σειριακές αμνιοκεντήσεις για τον έλεγχο της εμβρυικής αναιμίας απαρχαιωμένες.

Τρόπος λήψης μετρήσεων της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV): τεχνικά θέματα

Λαμβάνεται εγκάρσια τομή του εγκεφάλου που περιλαμβάνει τους θαλάμους, το διαφανές διάφραγμα και τον κύκλο του Willis που προσδιορίζεται με τη βοήθεια έγχρωμου Doppler¹. Πρέπει να λαμβάνεται μέτρηση από τη η μέση εγκεφαλική αρτηρία που βρίσκεται εγγύτερα στον ηχοβολέα και συγκεκριμένα στην έκφυση της από την έσω καρωτιδική αρτηρία ή όσο γίνεται κοντινότερα στην έκφυση. Η κορυφή της κυματομορφής πρέπει να λαμβάνεται με τον ηχοβολέα σε γωνία όσο το δυνατόν εγγύτερα στις 0° και πάντα <30° (Εικόνα 4). Το έμβρυο θα πρέπει να είναι ήρεμο καθώς οι επιταχύνσεις του καρδιακού ρυθμού και οι κινήσεις μπορεί να επηρεάσουν την μέτρηση⁵⁷. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την MCA-PSV περιλαμβάνουν : το φύλο, την καρδιακή κατάσταση, τις συσπάσεις της μήτρας, την κατάσταση συμπεριφοράς⁵⁸, την προχωρημένη ηλικία κύησης⁵⁹ και προηγηθείσες ενδομήτριες μεταγγίσεις⁶⁰.

Αυξημένες μετρήσεις MCA-PSV μπορεί ακόμα να βρεθούν σε περιπτώσεις μη φυσιολογικής πλακουντοποίησης και ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης (IUGR) και αντανakλούν την εγκεφαλική αυτορύθμιση σε απάντηση της υποξυγοναιμίας και της υπερκαπνίας⁶¹. Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με ανεπαρκή προσοχή στην σωστή τεχνική μπορεί εν μέρει να εξηγούν το ποσοστό ψευδώς θετικών μετρήσεων της MCA-PSV που προβλέπουν εμβρυική αναιμία όπως περιγράφηκε απτούς Mari *et al.*¹



Εικόνα 20:

Εγκάρσια τομή του εμβρυικού εγκεφάλου με έγχρωμο Doppler που απεικονίζει τον κύκλο του Willis (*) με τον κέρσorra του Doppler τοποθετημένο στο εγγύς ένα τρίτο της έκφυσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας για μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής σε αυτή (σε cm/s)

(ISUOG, Fetal Anemia, [N. Abbasi](#) ,[J.-A. Johnson](#) ,[G. Ryan](#), 7/8/2017, <https://doi.org/10.1002/uog.17555>)

Δειγματοληψία εμβρυικού αίματος (Fetal Blood Sampling – FBS) 62,63

Πραγματοποιείται δειγματοληψία εμβρυικού αίματος όταν η μέγιστη συστολική ταχύτητα ροής στην MCA είναι πάνω από 1,5 MoM και δείχνει να έχει ανοδικές τάσεις. Σπάνιες περιπτώσεις αναιμίας θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνεργασία με αιματολόγο. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη πριν από την διαδικασία λήψης εμβρυικού αίματος όταν αυτή γίνεται σε βιώσιμο έμβρυο.

4.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ:

4.3.1 Ενδομήτριες μεταγγίσεις (IUT)

Στόχος των ενδομήτριων μεταγγίσεων στην αιμολυτική νόσο των εμβρύων και νεογνών είναι η αντικατάσταση του εμβρυϊκού αίματος με Rh-αρνητικό αίμα από Rh (-) δότη, καταστέλλοντας έτσι την εμβρυϊκή ερυθροποίηση. Ενδομήτρια μετάγγιση ενδείκνυται γενικά σε εμβρυϊκό

αιματοκρίτη < 30% ¹⁰, ή αιμοσφαιρίνη <10g/l ⁶⁴. Αυτόλογο πλυμένο μητρικό αίμα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για ενδομήτρια μετάγγιση εφόσον τα μητρικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι >120g/L, εξαιλείφοντας έτσι τον ενδεχόμενο κίνδυνο ανοσοποίησης έναντι νέων αντιγόνων στα ερυθροκύτταρα ενός τυχαίου δωρητή αίματος. Θα πρέπει επίσης να υπάρχουν διαθέσιμα αιμοπετάλια στις περιπτώσεις που υποπτευόμαστε παρβοϊο19 ή κυτταρομεγαλοϊο ή επί παρουσίας ύδρωπα ή ηπατοσπληνομεγαλίας καθώς έχει αναφερθεί συνύπαρξη σοβαρής θρομβοπενίας σε υδρωπικές ισοανοσοποιημένες κύησεις ⁶⁵ αλλά και σε υδρωπικά έμβρυα προσβεβλημένα από παρβοϊο19 ⁶⁶.

Όταν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης κύησης η οποία έχει επιπλακεί από αιμολυτική νόσο του εμβρύου και νεογνού, οι τίτλοι (αντισωμάτων) είναι λιγότερο αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες σοβαρής αναιμίας εμβρύου και αντ'αυτών θα πρέπει να γίνονται σειριακές μετρήσεις της MCA-PSV.

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) ^{67, 68}, και πλασμαφαίρεση ⁶⁸, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε μερικές περιπτώσεις με ιστορικό προηγούμενης πρόωρης απώλειας δευτέρου τριμήνου εξαιτίας ισοανοσοποίησης ερυθρών κυττάρων ή αξιοσημείωτα αυξημένων τίτλων (αντισωμάτων). Με τη χρήση των μεθόδων αυτών υπήρξε μια αναφερόμενη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας και καθυστέρηση της πρώτης ενδομήτριας μετάγγισης κατά 1,5 εβδομάδα ⁶⁷. Εν αντιθέσει, μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη δεν βρήκε πρόσθετο όφελος από τη χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης όταν συνδυαζόταν με ενδομήτρια μετάγγιση σε σύγκριση με την ενδομήτρια μετάγγιση μόνη της σε περιπτώσεις σοβαρής Rh ισοανοσοποίησης ⁶⁹.

Θέσεις ενδομήτριων μεταγγίσεων και επιπλοκές σχετιζόμενες με τη διαδικασία

Η ενδοαγγειακή προσέγγιση (διαμέσου της ομφαλικής φλέβας στην έκφυση του ομφαλίου λώρου, δια της ενδοηπατικής φλέβας ή σε ελεύθερη έλικα ομφαλίου λώρου) έχει εν πολλοίς αντικαταστήσει την ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση που πρωτοπεριγράφηκε το 1963 ⁷⁰. Η ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση μπορεί ακόμα να έχει θέση σε πολύ πρώιμα στάδια κύησης, καθώς υψηλότερα ποσοστά εμβρυϊκών απωλειών φαίνεται να σχετίζονται με ενδοαγγειακές μεταγγίσεις σε ηλικία κύησης < 22 εβδομάδων ⁷¹. Σπανίως ενδοκαρδιακή προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Σε ανατομικώς φυσιολογικά έμβρυα οι σχετιζόμενες με τη διαδικασία της μετάγγισης αποβολές είναι περίπου 1% ⁷². Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτό μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία κύησης ⁷¹, την ένδειξη της μετάγγισης και την εμπειρία του ιατρού που πραγματοποιεί την παρέμβαση ⁷³. Επί παρουσίας δομικών ανωμαλιών ή ύδρωπα τα

ποσοστά απωλειών αναφέρονται σε 7% και 25% αντίστοιχα ⁷². Οι επιπλοκές της ενδομήτριας μετάγγισης περιλαμβάνουν αιμορραγία από το σημείο εισόδου της βελόνης, σε ποσοστό 20-30% και επιβραδύνσεις του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού σε ποσοστό 5-10% , οι οποίες συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενες ⁷⁴. Σε μια σειρά ασθενών στις οποίες αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα ενδομήτριων μεταγγίσεων με κυρίως ενδαγγειακή προσέγγιση διαμέσου της ομφαλικής φλέβας στην έκφυση του ομφαλίου, 3,1% των διαδικασιών είχαν επιπλοκές που περιελάμβαναν πρόωρη και πρόιμη ρήξη εμβρυικών υμένων, λοιμώξεις, επείγουσα καισαρική τομή και ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο με συνολικό ποσοστό απωλειών 1,6% ανά διαδικασία ⁷⁵. Πρόωρος τοκετός πριν τις 37 εβδομάδες φάνηκε να συμβαίνει σε 3,5% των περιπτώσεων και μόνο σε ασθενείς στις οποίες απαιτήθηκαν πολλαπλές (περισσότερες από 3) μεταγγίσεις ⁷⁶. Εμβρυική βραδυκαρδία και αποτυχημένες προσπάθειες ήταν περισσότερο πιθανό να συμβούν όταν επιλέγονταν ελεύθερη έλικα ομφαλίου λώρου ως θέση εισόδου (σε σύγκριση με την ενδοηπατική προσέγγιση και προσέγγιση δια της ομφαλικής φλέβας στην πλακουντιακή έκφυση της) ⁷⁶. Παρόλο που η ενδοηπατική φλέβα και η έκφυση του ομφαλίου λώρου προτιμώνται έναντι της ελεύθερης έλικας ομφαλίου λώρου, η υπεροχή καμίας από τις δυο αυτές δεν έχει αποδειχθεί συστηματικά ^{75,77,78}. Τελικώς η επιλογή της θέσης μετάγγισης εξαρτάται από τις προτιμήσεις και την εμπειρία του ιατρού που πραγματοποιεί την παρέμβαση. Τα πλεονεκτήματα της προσέγγισης δια μέσου της ενδοηπατικής φλέβας περιλαμβάνουν την αποφυγή αρτηριακής νύξης και δευτερευόντως αγγειόσπασμου και επιπωματισμού του ομφαλίου λώρου, μικρότερη εμβρυομητρική αιμορραγία και αυξημένα ποσοστά επιτυχίας σε επίπεδο 90% ³. Επιπλέον , εάν συμβεί ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία ,αυτή συνήθως αυτοπεριορίζεται και λειτουργεί σαν ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση. Η συγκεκριμένη τεχνική δια μέσω της ενδοηπατικής φλέβας χρησιμοποιείται σε ποσοστό >70% και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε πολύδυμες κύσεις και σε προχωρημένες ηλικίες κύησης όταν ο πλακούντας είναι οπίσθιος.

Παραλυτικοί παράγοντες εμβρύου

Οι παραλυτικοί παράγοντες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να παραμείνει ακίνητο το έμβρυο όπως το ροκουρόνιο, το ατρακούριο και το βεκουρόνιο, είναι ιδιαίτερα σημαντικοί όταν αναμένεται να ακολουθήσει δύσκολη ή παρατεταμένη διαδικασία ⁷⁴. Η παράλυση του εμβρύου μπορεί να ελαττώσει το ρίσκο για επιπλοκές από τον ομφάλιο λώρο όπως αρτηριακός σπασμός, αιμάτωμα ή υπερβολική αιμορραγία , επιπλοκές που μπορεί να προκληθούν από μετατόπιση της βελόνης από τις εμβρυικές κινήσεις ⁷⁵.

Όγκος μετάγγισης

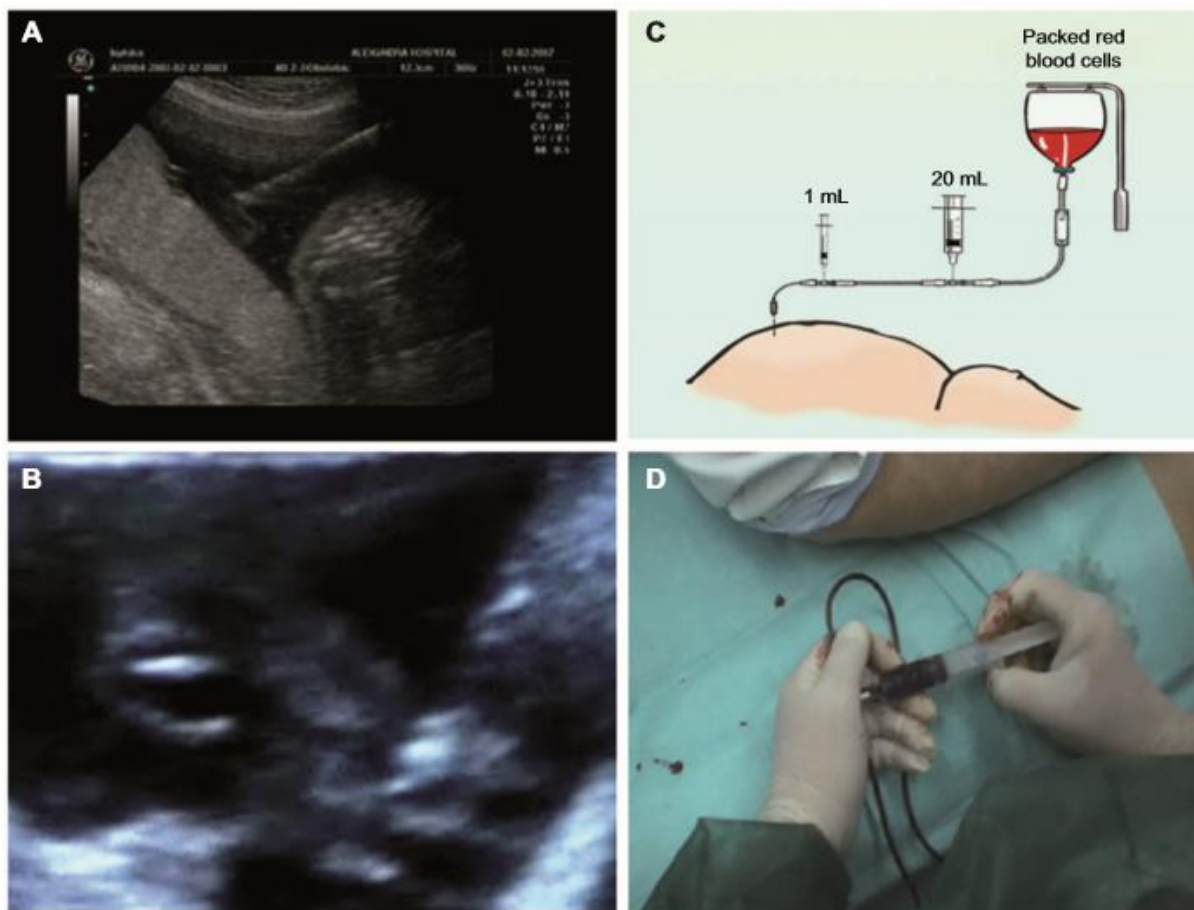
Ο όγκος μεταγγιζόμενου αίματος εξαρτάται από το υπολογιζόμενο βάρος του εμβρύου, από τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη του δότη , από τον αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνη του εμβρύου προ της μετάγγισης και τον επιθυμητό hct/hb μετά την μετάγγιση, από την παρουσία ύδρωπα και από τον εμβρυοπλακουντιακό όγκο αίματος ⁷⁹. Μερικοί συγγραφείς είναι επιφυλακτικοί στην μετάγγιση σε μια μόνο συνεδρία, όγκου μεγαλύτερου από >20mL/kg , που αντιστοιχεί περίπου στο 20% του εμβρυοπλακουντιακού όγκου αίματος , καθώς θεωρούν ότι αυτό μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη εμβρυική θνησιμότητα λόγω κυκλοφορικής υπερφόρτωσης ⁸⁰. Είναι πάντως γενικά αποδεκτό ότι ο ακόλουθος τύπος δίνει σχετικά αξιόπιστες εκτιμήσεις του όγκου αίματος που απαιτείται για μετάγγιση:

Ενδαγγειακή μετάγγιση (Intrevascular transfusion = IVT) =

$\{ [(\text{στοχευόμενη Hb} - \text{εμβρυική Hb}) \times \text{εμβρυοπλακουντιακός όγκος}] / (\text{Hb δόση} - \text{στοχευόμενη Hb}) \}$

Ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση (intraperitoneal transfusion = IPT) = (GA σε εβδομάδες – 20) x 10 mL

Για να αποφευχθεί υπερβολική μετάγγιση και πολυκυτταραιμία , περίπου τα 2/3 του υπολογιζόμενου όγκου θα πρέπει να μεταγγίζονται και να ακολουθεί εμβρυική αιμοληψία για να καθοριστεί ο τελικός όγκος που απαιτείται για μετάγγιση. Η στοχευόμενη τιμή αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να είναι τα 17g/L σε μη υδρωπικά έμβρυα. Τα μεταγγιζόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ομάδας O και θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να έχει αποκλειστεί η πιθανότητα λοίμωξης τους από ηπατίτιδα B, C κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και HIV. Η μονάδα αίματος ακτινοβολείται με 25Gy για να εξασφαλισθεί η αποφυγή αντίδρασης τύπου μοσχεύματος – ξενιστή (μέσω αδρανοποίησης των λεμφοκυττάρων με την ακτινοβολήση). Ακολουθώς η μονάδα συμπυκνώνεται σε επίπεδα αιματοκρίτη 75-85% για να αποφευχθεί η υπερφόρτωση του εμβρύου με υγρά που επιβαρύνει την καρδιακή λειτουργία.



ΕΙΚΟΝΑ 21: Σχηματική αναπαράσταση των βημάτων που ακολουθούνται σε ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση Α. Εισαγωγή της βελόνης στην ομφαλική φλέβα Β. Στροβιλισμοί εντός της ομφαλικής φλέβας κατά την μετάγγιση (C & D). Παροχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην εμβρυική κυκλοφορία (Φωτογραφίες από προσωπικό αρχείο κ. Ν. Παπαντωνίου M.D, PhD, Ομ. Καθηγητή Μαιευτικής & Γυναικολογίας - Εμβρυομητρικής Ιατρικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών)

Εμβρυική αναιμία και εμβρυικός ύδρωπας : Ιδιαίτεροι προβληματισμοί για μετάγγιση

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει χειρότερη έκβαση μετά από ενδομήτρια μετάγγιση σε υδρωπικά εν συγκρίσει με μη- υδρωπικά έμβρυα^{75, 81,82}, πιθανόν εξαιτίας των μειωμένων καρδιακών εφεδρειών και μεγαλύτερης επιρρέπειας σε υπερφόρτωση^{80,81}. Σε μια μελέτη με 80 υδρωπικά έμβρυα λόγω ισοανοσοποίησης ερυθρών αιμοσφαιρίων που υπεβλήθησαν σε ενδομήτρια μετάγγιση, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 78% (98% σε ήπιο και 55% σε σοβαρό ύδρωπα)⁸². Αντιστροφή του ύδρωπα συνέβη στο 65% των περιπτώσεων και μόνο το 40% των εμβρύων με εμμένοντα ύδρωπα επιβίωσαν. Στην πράξη δεν ανεβάζουμε την αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη περισσότερο από 4 φορές σε σοβαρά αναιμικά – υδρωπικά έμβρυα κατά τη διάρκεια μιας και μόνο μετάγγισης καθώς αυτό έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμβρυικού θανάτου⁸¹. Αντ' αυτού θα πρέπει να πραγματοποιείται δεύτερη διαδικασία εντός 1-2 ημερών αν είναι απαραίτητο για να επιτευχθεί ο επιθυμητός αιματοκρίτης/αιμοσφαιρίνη.

Διαχείριση μετά την πρώτη μετάγγιση

Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά το monitoring μετά από μια ενδομήτρια μετάγγιση, παρόλα αυτά εβδομαδιαία αξιολόγηση του καλώς έχειν του εμβρύου καθώς και μέτρηση με Doppler της MCA-PSV θεωρείται σάφρον.

Πολλαπλές μεταγγίσεις

Ο χρόνος των επόμενων μεταγγίσεων είναι υπό συζήτηση, ιδιαίτερα εφόσον η μέγιστη ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική ως προγνωστικός δείκτης αναιμίας γίνεται ολοένα λιγότερο αξιόπιστος μετά από κάθε μετάγγιση. Το ποσοστό των ψευδώς θετικών περιστατικών είναι 14%, 37% και 90% μετά την 1^η, 2^η και 3^η μετάγγιση αντίστοιχα⁶⁰. Καθώς η αύξηση της MCA-PSV στα αναιμικά έμβρυα αντικατοπτρίζει μια υπερδυναμική κυκλοφορία εξαιτίας της μείωσης του ιξώδους του αίματος⁸³, η μειωμένη ακρίβεια της MCA-PSV έπειτα από ενδομήτρια μετάγγιση μπορεί να σχετίζεται με τις αλλοιωμένες ιδιότητες του εμβρυικού αίματος όταν αυτό αναμιγνύεται με ερυθρά αιμοσφαίρια ενηλίκου, τα οποία έχουν χαμηλότερο ιξώδες⁶⁰. Επιπλέον εξαιτίας της αντικατάστασης των εμβρυικών ερυθροκυττάρων με ερυθροκύτταρα ενηλίκων μετά από μια μετάγγιση, η συγκέντρωση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει υψηλότερη συγγένεια για το οξυγόνο⁸⁴, μειώνεται, με αποτέλεσμα να μειώνεται η συνολική αρτηριακή συγκέντρωση οξυγόνου στην εμβρυική κυκλοφορία⁸⁵. Μερικοί συγγραφείς έχουν προτείνει να τεθούν υψηλότερα όρια MCA-PSV για τη διάγνωση της σοβαρής αναιμίας μετά από ενδομήτρια μετάγγιση, εικάζοντας ότι αυτό μπορεί να εξηγείται από μια αντισταθμιστική αύξηση στην εγκεφαλική αιματική κυκλοφορία που σχετίζεται με τη χαμηλότερη συνολική ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς από το μεταγγιζόμενο αίμα και στο χαμηλότερο ιξώδες των ερυθροκυττάρων των ενηλίκων⁸⁵. Παρόλα αυτά τεκμηριωμένα όρια MCA-PSV για τη διάγνωση της εμβρυικής μετά από ενδομήτρια μετάγγιση δεν έχουν ακόμα καθοριστεί. Εναλλακτικά ο χρόνος μιας επόμενης ενδομήτριας μετάγγισης μπορεί να βασίζεται στην αναμενόμενη μείωση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιώντας το 0,4 g/L/day, 0,3g/L/day και 0,2g/L/day αντίστοιχα για την πρώτη, δεύτερη και Τρίτη μετάγγιση⁶⁰ ή μια μείωση της τάξης του 1%/ανά ημέρα για τον εμβρυικό αιματοκρίτη^{86, 87}. Άλλοι έχουν προτείνει να μεταγγίζουμε εμπειρικά με μεσοδιάστημα τις 10 μέρες, 2 εβδομάδες και 3 εβδομάδες για την δεύτερη, την τρίτη και τις επόμενες μεταγγίσεις αντίστοιχα¹⁰.

Ιδιαίτεροι προβληματισμοί στην διαχείριση της αναιμίας-πολυκυτταραιμίας διδύμων

Η ιδανική θεραπεία για το σύνδρομο αναιμίας-πολυκυτταραιμίας διδύμων είναι ο καυτηριασμός με laser των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων. Παρόλα αυτά όταν αυτό δεν είναι δυνατό, μια άλλη επιλογή είναι να μεταγγίσουμε το αναιμικό δίδυμο δότη. Αυτό μπορεί να χειροτερέψει την πολυκυτταραιμία του δέκτη, ειδικά όταν γίνονται σειριακές μεταγγίσεις. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να αντισταθμιστεί με αιμοδιάλυση μερικής ανταλλαγής⁴⁵.

Χρονοδιάγραμμα-προγραμματισμός τοκετού

Ο θεραπευτικός στόχος στη διαχείριση των ισοανοσοποιημένων από ερυθροκύτταρα κήσεων θα πρέπει να επιτρέπει τοκετό κοντά στην ηλικία ολοκλήρωσης της κύησης, υγιούς νεογνού που δεν απαιτεί ούτε μετάγγιση αλλά ούτε και παρατεταμένη φωτοθεραπεία. Σε σταθερές κήσεις που έχουν υποβληθεί σε τρεις ή περισσότερες ενδομήτριες μεταγγίσεις, μια τελική μετάγγιση στις 34-35 εβδομάδες, με τοκετό 3-4 εβδομάδες αργότερα είναι επιθυμητή^{10, 79} εκτός αν υπάρξουν άλλες ενδείξεις τοκετού πριν από αυτό.

Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από ενδομήτρια μετάγγιση

Η συνολική νεογνική επιβίωση την εποχή των ενδομήτριων μεταγγίσεων ανέρχεται στο 84%, 70% στα υδρωπικά και 94% στα μη-υδρωπικά έμβρυα⁸⁸. Οι κύριες βραχυπρόθεσμες νεογνικές επιπλοκές που ακολουθούν μια ενδομήτρια μετάγγιση σχετίζονται με την υπερχολερυθριναιμία, που απαιτεί φωτοθεραπεία ή αφαιμαξομετάγγιση, θρομβοπενία, αναιμία καθώς και χολόσταση⁸⁹.

Στη μελέτη LOTUS (Long – Term follow-up after intra-Uterine transfusionS)⁴, η οποία αξιολόγησε τα βράχυ – και μακρο- πρόθεσμα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα μετά από ενδομήτριες μεταγγίσεις που έγιναν για ισοανοσοποίηση, 17,5% των νεογνών γεννήθηκαν πριν <35 εβδομάδες, με τα περισσότερα εξ αυτών μεταξύ 32 και 35 εβδομάδων. Η σοβαρή νεογνική νοσηρότητα περιελάμβανε: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (2,4%), νεκρωτική εντεροκολίτιδα (1%), σηψαιμία (5,8%), περιγεννητική ασφυξία (3,8%) και σοβαρό εγκεφαλικό τραυματισμό (1,7%). Όταν το περιγεννητικό αποτέλεσμα των νεογνών που γεννήθηκαν μετά ≥ 36 συγκρίνονταν μεταξύ αυτών που είχαν υποβληθεί σε ενδομήτρια μετάγγιση και σε αυτών που δεν είχαν, τότε απαιτούνταν μικρότερες περίοδοι φωτοθεραπείας σε αυτούς που είχαν λάβει ενδομήτρια μετάγγιση αίματος. Παρόλα αυτά τα ποσοστά αφαιμαξομετάγγισης ήταν παρόμοια και στα δυο γκρουπ και χρειάζονταν στο 70% σχεδόν των περιπτώσεων⁹⁰.

Η όψιμη ή «υπογυνσιογόνα» αναιμία παρουσιάζεται έως και μετά από 3 μήνες από τη γέννηση και έχει περιγραφεί σε συσχέτιση με την αιμολυτική νόσο των εμβρύων και νεογνών⁹¹, με σχεδόν το 30% αυτών των νεογνών να απαιτούν αναπλήρωση ερυθροκυττάρων μέσω μετάγγισης⁷⁸. Η καταμέτρηση των δικτυοερυθροκυττάρων κατά την γέννηση σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των μεταγγίσεων που θα χρειαστεί το νεογνό, υποδηλώνοντας έτσι ότι η καταπίεση της ερυθροποίησης είναι ο πρωταρχικός υποκείμενος μηχανισμός αναιμίας⁹⁰.

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά από ενδομήτρια μετάγγιση

Σχεδόν το 25% των αλλοανοσοποιημένων μητέρων σχηματίζουν επιπρόσθετα αντισώματα μετά από κάθε ενδομήτρια μετάγγιση, παρά τη χρήση Rh- και Kell- συμβατών προϊόντων αίματος⁹².

Το νευροαναπτυξιακό αποτέλεσμα που ακολουθεί μετά από ενδομήτριες μεταγγίσεις ήταν κατά 95% φυσιολογικό στα παιδιά που εκτιμήθηκαν σε μέση ηλικία 8,2 ετών στη μελέτη LOTUS (Long – Term follow-up after intra-Uterine transfusionS)⁴.

Εγκεφαλική παράλυση, σοβαρή νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση και αμφοτερόπλευρη κώφωση ανιχνεύθηκαν στο 2% , 3% και 1% των παιδιών αντίστοιχα. Παράγοντες ανεξάρτητα συνδεδεμένοι με την νευροαναπτυξιακή εξασθένηση περιλαμβάνουν σοβαρό ύδρωπα, τον αριθμό IUTs και σοβαρή νεογνική νοσηρότητα.

Η έκβαση σε υδρωπικά ισοανοσοποιημένα έμβρυα, που ακολούθησε μετά από ενδομήτρια μετάγγιση (IUT) ποικίλει. Στη μελέτη LOTUS (Long – Term follow-up after intra-Uterine transfusionS)⁴, σοβαρός εμβρυικός ύδρωπας παρουσιάζονταν σε σχεδόν 30% των παιδιών με νευροαναπτυξιακές βλάβες έναντι 6% παιδιών με ύδρωπα και χωρίς νευροαναπτυξιακές βλάβες. Όταν οι Harper et al⁹³, εξέτασαν τις μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις σε 18 υδρωπικά έμβρυα, βρήκαν ότι θάνατος ή σοβαρή νοσηρότητα συνέβη στο 22% των περιπτώσεων. Από αυτά τα έμβρυα, στα 16 επιζήσαντα τα 13 είχαν φυσιολογική νευροανάπτυξη σε μέση ηλικία 10 ετών, ενώ τα υπόλοιπα που εμφάνισαν συνέπειες είχαν επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες, κυρίως προωρότητα.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε υδρωπικά έμβρυα που οφείλονταν σε λοίμωξη από παρβοϊό PB19, ήταν λιγότερο ευνοϊκά, με ποσοστά επιβίωσης 67-84%⁷⁹, κάτι που προτείνει ότι ίσως ο ιός επάγει απευθείας νευρονική τοξικότητα⁹⁴. Nagel et al.⁹⁵ εκτίμησαν 24 υδρωπικά έμβρυα εξαιτίας παρβοϊού PB19 τα οποία υποβλήθηκαν σε ενδομήτριες μεταγγίσεις. Από αυτά τα 16 επέζησαν και από αυτά το 1/3 έδειξε καθυστερημένη ψυχοκινητική ανάπτυξη. Σε μια άλλη σειρά όπου 44 υδρωπικά έμβρυα εκτιμήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια, η επιβίωση ήταν 73% και σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες παρατηρήθηκαν σε 3 παιδιά⁹⁴.

4.3.2 Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Πριν από 20 χρόνια, η χορήγηση στη μητέρα υψηλών δόσεων ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης για την σοβαρή Rh ανοσοποίηση πρώιμης έναρξης προσφέρονταν σαν μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία αλλά υπήρχαν μόνο περιορισμένα δεδομένα για να υποστηρίξουν την χρήση της σε ευρεία κλίμακα. Η χρήση της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIG) , έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή Rh ισοανοσοποίηση , υψηλούς μητρικούς τίτλους αντισωμάτων και ιστορικό προηγούμενης κύησης με πρώιμη εγκατάσταση ύδρωπα και ενδομήτριο θάνατο, και έχει συσχετιστεί με μειωμένες συνολικά απαιτήσεις σε ενδομήτριες μεταγγίσεις και ευεργετική επίδραση στην έκβαση της κύησης ¹⁰⁴. Έχουν προταθεί διάφοροι ανοσοτροποποιητικοί μηχανισμοί για τον τρόπο με τον οποίο οι υψηλές δόσεις IVIG μειώνουν τον όγκο της εμβρυικής αιμόλυσης¹⁰⁵. Σε μια *in vitro* μελέτη η IVIG παρατηρήθηκε ότι μειώνει την διέλευση των μητρικών anti-D αντισωμάτων μέσω του πλακούντα καθώς δρα ως προσδέτης για τον πλακουντιακό υποδοχέα Fcγ που διαμεσολαβεί την είσοδο των IgG αντισωμάτων¹⁰⁶. Άλλοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν το μπλοκάρισμα των ενεργοποιητικών υποδοχέων Fc , την επαγωγή της επιφανειακής έκφρασης των ανασταλτικών Fcγ-RIIB στα σπληνικά μακροφάγα και την απενεργοποίηση του υποδοχέα FcRn, ο οποίος αποτρέπει τον καταβολισμό των IgG οδηγώντας έτσι σε αυξημένο καταβολισμό IgG αντισωμάτων συμπεριλαμβανομένων και των βλαπτικών¹⁰⁷. Παρόλα αυτά οι Palfi et al.¹⁰⁸ πρότειναν ότι μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις IVIG είναι αποτελεσματική μόνο σε λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις Rh ανοσοποίησης γυναικών, αλλά συνδυασμός μαζί με πλασμαφαίρεση ενδείκνυται στη διαχείριση των πολύ σοβαρών περιπτώσεων ανοσοποίησης με κακή πρόγνωση. Επιπλέον η επίδραση της IVIG στην ανοσοτροποποίηση είναι απρόβλεπτη και ποικίλει και έτσι ένας συνδυασμός με πλασμαφαίρεση στη διαχείριση των περιστατικών μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στην καλή κλινική έκβαση¹⁰⁹.

Πριν το 1990 δημοσιεύονταν μόνο case reports για τη χρήση IVIG σαν ανοσορρυθμιστική θεραπεία σε rh ευαισθητοποιημένες κυήσεις ^{110, 111}. ενώ οι De La Camara et al. ¹¹², παρουσίασαν δυο περιστατικά στα οποία η μονοθεραπεία με IVIG κατέληξε σε δυο ζώσες γεννήσεις. Οι Margulies et al ¹¹³, διεξήγαγαν τη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη στην οποία 24 σοβαρά rh-ευαισθητοποιημένες έγκυες γυναίκες θεραπεύονταν μόνο με IVIG έως τον τοκετό και δείχθηκε ότι η θεραπεία με IVIG θα πρέπει να αρχίζει πριν τις 28 εβδομάδες ή πριν την εμφάνιση ύδρωπα. Επιπλέον οι Voto et al. ¹¹⁴, απέδειξαν την υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας με IVIG και ενδομήτριες μεταγγίσεις απότι με ενδομήτριες μεταγγίσεις αποκλειστικά, καθώς στο πρώτο γκρουπ της συνδυασμένης θεραπείας η εμβρυική αναιμία ήταν σπανιότερη και η εμβρυική θνητότητα μειωμένη κατά 36% εν συγκρίσει με το δεύτερο γκρουπ της μονοθεραπείας. Σε μια πιο πρόσφατη σειρά, οι Fox et al¹⁰⁴, περιέγραψαν τη διαχείριση έξι εγκύων με ιστορικό επιπλοκών από σοβαρή εμβρυική αναιμία πριν τις 20 εβδομάδες κύησης και ενδοπεριτοναϊκές μεταγγίσεις με μεσοδιαστήματα 2 εβδομάδων μεταξύ των 16 και 21 εβδομάδων και ανοσορρυθμιστική θεραπεία με IVIG. Σ' αυτή την μελέτη κοόρτης, οι κυήσεις που προόδευσαν πέραν των 20 εβδομάδων αντιμετωπίστηκαν περαιτέρω με ενδαγγειακές ενδομήτριες μεταγγίσεις και είχαν όλες επιτυχές αποτέλεσμα. Σε συμφωνία με τα προηγούμενα αποτελέσματα, οι Connan et al¹¹⁵, ανέφεραν μια σειρά 6 γυναικών σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή ασθένεια, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με εβδομαδιαίες χορηγήσεις IVIG και ελέγχονταν με Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μέχρι το σημείο που απαιτήθηκε ενδομήτρια μετάγγιση, όλες είχαν βελτιωμένα περιγεννητικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά μια άλλη έρευνα βρήκε ότι η IVIG δεν έχει

κανένα όφελος στη θεραπεία της Rh ανοσοποίησης, αναφέροντας ότι η IVIG δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στον συνολικό αριθμό, την συχνότητα ή τον όγκο των ενδομήτριων μεταγγίσεων σε τέσσερις περιπτώσεις σοβαρής Rh ισοανοσοποίησης¹¹⁶. Επιπλέον η αγωγή με IVIG δεν εμπόδιζε την ανάπτυξη εμβρυικού ύδρωπα και δεν είχε καμία επίδραση στους μητρικούς τίτλους αντισωμάτων. Ενδιαφέρον ήταν ότι δείχθηκε από την ίδια μελέτη ότι η αγωγή με IVIG μείωσε τη σφοδρότητα της ασθένειας σε μια περίπτωση με Kell ισοανοσοποίηση. Η χορήγηση μικρών δόσεων IVIG απευθείας στο έμβρυο με σοβαρής μορφής αιμολυτική νόσο λόγω Rh ανοσοποίησης, δεν είχε κανένα ωφέλιμη επίδραση στις ανάγκες μετάγγισης και στην κλινική έκβαση¹¹⁷.

Παρότι σπάνιες, οι παρενέργειες της IVIG θεραπείας ποικίλουν από ήπιες αντιδράσεις όπως πυρετός, πονοκέφαλος, μυαλγίες, εξανθήματα, ναυτία και εμετός που συμβαίνουν 30-60 λεπτά μετά τη χορήγηση έως πιο σοβαρές επιπλοκές, που περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, δύσπνοια, πόνο στο στήθος και αιμολυτική αναιμία¹¹⁸. Η θεραπεία με IVIG αντενδείκνυται σε γυναίκες με εκλεκτική ανεπάρκεια IgA λόγω αναφυλακτικών αντιδράσεων¹¹⁸. Άλλος ένας παράγοντας που παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για χρήση IVIG στη θεραπεία της μητρικής Rh ισοανοσοποίησης είναι το κόστος. Η εβδομαδιαία θεραπεία κοστίζει περίπου 6000 δολάρια¹¹⁹. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες με τη μορφή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών για να ξεκαθαριστεί εάν η μητρική χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης G μόνη ή σε συνδυασμό με ενδοπεριτοναϊκή ή ενδαγγειακή μετάγγιση του εμβρύου ή πλασμαφαίρεση μπορεί να βελτιώσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για ισοανοσοποίηση ερυθρών αιμοσφαιρίων.

4.3.3. Πλασμαφαίρεση

Η πλασμαφαίρεση είναι μια ιστορικά καλά γνωστή προσέγγιση που έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία στην ισοανοσοποίηση από ερυθρά αιμοσφαίρια για να ελαττώσει τους μητρικούς τίτλους αντισωμάτων αλλά πλέον έχει αντικατασταθεί από τις τεχνικές ενδομήτριας μετάγγισης οι οποίες έχουν συσχετιστεί με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικής επιβίωσης. Οι Angela et al. παρουσίασαν μια σειρά από 14 περιστατικά με αντι-D ισοανοσοποιημένους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πλασμαφαίρεση για ένα μέσο διάστημα 13,5 εβδομάδων με επιτυχή περιγεννητικά αποτελέσματα στο 75% των περιπτώσεων¹²⁰. Τα τελευταία χρόνια, οι θεραπείες με ανταλλαγή πλάσματος φαίνεται να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις αιμολυτικής νόσου εμβρύων και νεογνών που αναπτύσσονται νωρίς στην κύηση (πριν τις 20 εβδομάδες). Η Αμερικάνικη εταιρεία Αφαίρεσης το 2007 πρότεινε ότι η πλασμαφαίρεση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να εξετάζεται πολύ νωρίς κατά την διάρκεια της κύησης (ήτοι από τις 7 ως τις 20 εβδομάδες) και να συνεχίζεται έως ότου ενδομήτρια μετάγγιση να μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια (περίπου δηλαδή στις 20 εβδομάδες κύησης)¹²¹.

Υπάρχουν μερικές αναφορές στην βιβλιογραφία, βασισμένες σε μικρές σειρές ασθενών, που προτείνουν τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας με ανταλλαγή πλάσματος και ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης σε κυήσεις με σοβαρή ισοανοσοποίηση, σε μια προσπάθεια να παρατείνουν την κύηση σε μια ηλικία κύησης όπου η ενδομήτρια μετάγγιση θα είναι τεχνικά εφικτή^{122, 123}. Αυτή η συνδυασμένη προσέγγιση έχει περιγραφεί για πρώτη φορά σε διάφορα ανοσολογικής αρχής νοσήματα όπως ο Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjogren και Guillain-Barre¹²⁴. Rumam et al,¹²⁵ σε μια σειρά με εννέα έμβρυα (5 με anti-D και 4 με anti-K

ανοσοποίηση) κατέληξαν στο ότι η συνδυασμένη ανοσοτροποποίηση θα μπορούσε να θεωρηθεί επιτυχημένη θεραπεία γιατί όλα τα έμβρυα επιβίωσαν με μια μέση ηλικία κύησης τις 34 εβδομάδες ενώ και οι τίτλοι μητρικών αντισωμάτων ήταν σημαντικά μειωμένοι μετά την πλασμαφαίρεση και παρέμειναν σταθεροί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη. Ακόμα, η μέγιστη ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σε σειριακές μετρήσεις παρέμεινε κάτω απ' τις cut-off τιμές για μέτρια προς σοβαρή αναιμία. Παρόλα αυτά, και τα 9 έμβρυα χρειάστηκαν στη συνέχεια θεραπεία με ενδομήτριες μεταγγίσεις αλλά σε μεγαλύτερη ηλικία κύησης εν συγκρίσει με προηγούμενες επηρεασμένες κυήσεις και ακόμα επιτεύχθηκαν μεγαλύτερες αυξήσεις εμβρυικού αιματοκρίτη με τη συγκεκριμένη θεραπεία. Τα ευρήματα αυτά ήταν σε συμφωνία με άλλες αναφορές, οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι η πρόωμη – έγκαιρη πλασμαφαίρεση, ακολουθούμενη από υψηλές δόσεις IVIG μπορεί να είναι επωφελής στην πρόωμη θεραπεία της σοβαρής Rh- ευαισθητοποίησης στην κύηση ^{123,126}. Υπάρχουν ακόμα 3 άρθρα που αναφέρουν συνολικά 8 ασθενείς με φτωχό μαιευτικό ιστορικό που αντιμετωπίστηκαν με πλασμαφαίρεση και χορήγηση IVIG σύμφωνα με τους τίτλους αντισωμάτων τους και όλες είχαν ζώντα έμβρυα κατά την γέννηση χωρίς να έχουν υποβληθεί σε ενδομήτριες μεταγγίσεις ^{127, 128, 129}. Μια πιθανή εξήγηση της αυξημένης περιγεννητικής επιβίωσης που αναφέρετε σ αυτές τις σειρές ασθενών είναι ότι με την πλασμαφαίρεση μπορεί να αφαιρεθούν παράλληλα τα βλαπτικά αντισώματα αλλά δεν μπορεί να αναχαιτιστεί η περαιτέρω αντιγονική διέγερση. Η ανοσοενισχυτική χορήγηση IVIG θα διατηρήσει αυτή την πτώση στα επίπεδα αντισωμάτων αποτρέποντας το φαινόμενο “rebound” μετά την θεραπεία στην πλειοψηφία των ασθενών ¹²⁵. , οι Lakhwani et al. ¹³⁰ ανέφεραν μια περίπτωση εγκύου γυναίκας με Kell ανοσοποίηση και σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου που αντιμετωπίστηκε με μια μόνο μετάγγιση μέσω ομφαλοκέντησης και επαναλαμβανόμενες πλασμαφαιρέσεις που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 29 και 33 εβδομάδων κύησης. Με αυτό το σχήμα, γεννήθηκε ένα νεογνό με ήπια αναιμία, με φυσιολογικό τοκετό στις 34 εβδομάδες. Αυτή η παρατήρηση είναι συνεπής και συμφωνεί με τις προηγούμενη αναφορά κύησης επιπλεγμένης με σοβαρή anti-Kell ανοσοποίηση που αντιμετωπίστηκε με επιτυχία με επιθετικές επαναλαμβανόμενες μητρικής πλασμαφαιρέσεις που ξεκίνησαν στις 7 εβδομάδες ακολουθούμενες από σειρά ενδομήτριων μεταγγίσεων μέχρι τις 34 εβδομάδες ¹³¹. Παρομοίως οι Fernandez-Jimenez et al. ¹²⁷, χρησιμοποίησαν την πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με IVIG σε εβδομαδιαία βάση για 8 εβδομάδες σε μια έγκυο γυναίκα με anti-PIPPk ανοσοποίηση και επτά προηγούμενες κυήσεις με δυσμενείς εκβάσεις, καταφέροντας να φτάσουν σε τοκετό υγιούς νεογνού σε ηλικία κύησης 36 εβδομάδων.

4.3.4. Laser φωτοπηξία πλακουντιακών αναστομώνσεων **(σε περιπτώσεις TTTS – TAPS)**

Το σύνδρομο έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης είναι μια σοβαρή επιπλοκή η οποία αφορά το 10-15% των μονοχοριακών διαμνιαονικών δίδυμων κυήσεων. Το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικά εμφανιζόμενης και χρόνιας ανισορροπίας της επικοινωνίας των πλακουντιακών αναστομώνσεων, με αποτέλεσμα την ανισότιμη ανταλλαγή αίματος μεταξύ των εμβρύων, δηλαδή τη «μετάγγιση» αίματος από το έμβryo-δότη προς το έμβryo-δέκτη. Με την laser φωτοπηξία τα ποσοστά επιβίωσης ενός εκ των δύο εμβρύων ανέρχονται στο 57-77% (έναντι του 38-81% μετά αμνιοπαρακέντηση), οι θάνατοι και των δύο εμβρύων έχουν μειωθεί στο 5,6-22% (έναντι του 14-39% μετά αμνιοπαρακέντηση), τα ποσοστά αναιμίας στο 3% και τα ποσοστά πολυκυτταραιμίας στο 16%. Η πιθανότητα πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των μεμβρανών ανέρχεται στο 27%. Η ελάχιστη επεμβατική ενδοσκοπική

(Fetendo) φωτοπηξία με laser των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων συνεχίζει να παραμένει μία αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση, καθώς και η μόνη αιτιολογική και εκλογής θεραπεία του συνδρόμου έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης. Το σύνδρομο έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης είναι μια σοβαρή επιπλοκή η οποία αφορά στο 10-15% των μονοχοριακών διαμνιαστικών δίδυμων κυήσεων¹³². Τα μονοχοριακά διαμνιαστικά δίδυμα είναι έμβρυα που μοιράζονται τον ίδιο πλακούντα, έχουν δύο αμνιακούς σάκους και απαντώνται στο 60-70% των κυήσεων μονοζυγωτικών δίδυμων¹³³. Οι μονοχοριακές κυήσεις βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου λόγω της ιδιαίτερης αγγειακής «αρχιτεκτονικής» του κοινού πλακούντα, ο οποίος παρουσιάζει αναστομές που ποικίλουν ως προς τον τύπο, το μέγεθος και τον αριθμό¹³⁴. Το σύνδρομο είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικά εμφανιζόμενης και χρόνιας ανισορροπίας της παραπάνω επικοινωνίας των πλακουντιακών αναστομώνσεων, με αποτέλεσμα την ανισότιμη ανταλλαγή αίματος μεταξύ των εμβρύων, δηλαδή τη «μετάγγιση» αίματος από το έμβryo-δότη προς το έμβryo-δέκτη¹³⁵. Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, ωστόσο η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται στο 2ο τρίμηνο (κυρίως μεταξύ 15ης και 26ης εβδομάδας κύησης). Το σύνδρομο έμβryoεμβρυϊκής μετάγγισης αυξάνει σημαντικά την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, η πρώιμη εμφάνιση του σχετίζεται με απώλεια των εμβρύων σε ποσοστό 90%, με τα επιζώντα νεογνά να εμφανίζουν σημαντικό κίνδυνο νευρολογικών και αναπτυξιακών διαταραχών¹³⁶.

Επιδημιολογία Η επίπτωση του συνδρόμου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής κυμαίνεται μεταξύ 4-35% των μονοχοριακών δίδυμων κυήσεων, ενώ η σοβαρή μορφή του εντοπίζεται στο 5.5-17.5% των περιστατικών¹³⁷. Η επίπτωση του συνδρόμου ενδέχεται να είναι πλασματική, εξαιτίας του υψηλού ποσοστού απώλειας εμβρύων μονοχοριακών και πολύδυμων κυήσεων κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, πριν δηλαδή την πραγματοποίηση μιας εμπεριστατωμένης διάγνωσης του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης¹³⁸. Σε παγκόσμιο επίπεδο, μία πιθανή εκτίμηση της επίπτωσης του συνδρόμου είναι 1:40 έως 1:60 δίδυμες κυήσεις¹³⁹⁻¹⁴². Για άγνωστους λόγους το σύνδρομο παρατηρείται συχνότερα στα θήλεα έμβρυα¹⁴³.

Αιτιοπαθογένεια: Η αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστή. Παθοφυσιολογικά, το πρόβλημα εντοπίζεται στην αγγειακή «αρχιτεκτονική» του πλακούντα και στη διαμόρφωση των αγγειακών αναστομώνσεων που εντοπίζονται εντός αυτού και παίζουν άκρως σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου¹³². Φυσιολογικά, ο μοναδικός πλακούντας των μονοχοριακών εμβρύων παρουσιάζει αναστομές, οι οποίες συνδέουν τις αγγειακές κυκλοφορίες των δίδυμων- παρ' όλα αυτά δεν αναπτύσσουν όλα τα μονοχοριακά δίδυμα σύνδρομο έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης. Το σύνδρομο εμφανίζεται όταν η ανταλλαγή αίματος μεταξύ των εμβρύων, μέσω των παραπάνω πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων, είναι άνιση ενώ η σοβαρότητά του ποικίλει ανάλογα με τον αριθμό, το είδος και την κατεύθυνση των αγγείων¹⁴⁴. Μελέτες έγχυσης που πραγματοποιήθηκαν σε πλακούντες, μετά τον τοκετό μονοχοριακών δίδυμων, ανέδειξαν 4 τύπους πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων μεταξύ των εμβρύων: την αρτηριοφλεβική, τη φλέβο-αρτηριακή, την αρτήριο-αρτηριακή και τη φλέβο-φλεβική. Η αρτήριο-αρτηριακή αναστόμωση φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο ως προς την ανάπτυξη του συνδρόμου, διότι εξισορροπεί την εκτροπή του αίματος ανάμεσα στα δύο έμβρυα. Για το λόγο αυτό, οι αναστομές αυτές ανευρίσκονται εξαιρετικά σπάνια σε πολύδυμες κυήσεις με σύνδρομο έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης¹⁴⁵. Αντίθετα, η αρτήριο-φλεβική αναστόμωση φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση του συνδρόμου, επειδή διαταράσσει την ισορροπία της αιματικής ροής από το έμβryo-δότη στην αγγειακή

κυκλοφορία του εμβρύου-δέκτη¹⁴⁴. Επιπλέον, υπάρχουν και οι φλέβο-αρτηριακές αναστομώσεις από το έμβρυο-δέκτη προς το έμβρυο-δότη, οι οποίες καταφέρνουν και εξισορροπούν τη διαφυγή αίματος από τις παραπάνω αρτήριο-φλεβικές αναστομώσεις από το δότη προς το δέκτη¹⁴⁶. Αν δεν υφίσταται ισορροπία ανάμεσα στις παραπάνω αρτηριακές και φλεβικές επικοινωνίες (για παράδειγμα, εάν οι αρτήριο-φλεβικές αναστομώσεις μιας κατεύθυνσης είναι περισσότερες από τις αντίστοιχες της άλλης κατεύθυνσης), οι αυξανόμενες υδροστατικές και ωσμωτικές δυνάμεις θα προκαλέσουν έμβρυοεμβρυϊκή μετάγγιση. Το γεγονός ή η διαδικασία εκείνη η οποία πυροδοτεί την άνιση ανταλλαγή αίματος και την εμφάνιση του συνδρόμου σε ορισμένες μόνο μονοχοριακές κήσεις- και όχι στις υπόλοιπες- είναι ακόμη άγνωστα¹⁴³. Επιπλέον, στα δίδυμα έμβρυα που εμφανίζουν το σύνδρομο έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης, επηρεάζεται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Οι πλακουντιακές αγγειακές αναστομώσεις, στα πλαίσια του συνδρόμου, οδηγούν σε εμφάνιση υπογκαιμίας στο έμβρυο-δότη και υπερογκαιμίας στο έμβρυοδέκτη. Σε μία προσπάθεια των δίδυμων εμβρύων να αποκαταστήσουν τον ενδαγγειακό τους όγκο, εμφανίζεται υπερλειτουργία του συστήματος ρενίνηςαγγειοτενσίνης στο έμβρυο-δότη και υπολειτουργία στο έμβρυο-δέκτη¹⁴⁷. Η διαταραχή αυτή μπορεί να παρατηρηθεί ήδη από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, σε συνδυασμό με δομικές ανωμαλίες των εμβρυϊκών νεφρών, όπως για παράδειγμα υποπλαστικοί νεφροί στο έμβρυο-δότη και υπερτροφικοί στο έμβρυο-δέκτη¹⁴⁸. Χαρακτηριστικά είναι τα ευρήματα του Guilherme R., και συν. (2009), όπου σε μονοχοριακά δίδυμα που παρουσίασαν ενδομήτριο θάνατο την 13η εβδομάδα κύησης, διαπιστώθηκαν υποπλαστικοί νεφροί και αυξημένη έκκριση ρενίνης στο δίδυμο-δότη, ενώ στο δίδυμοδέκτη υπερτροφικοί νεφροί και μειωμένη έκκριση ρενίνης, στα πλαίσια του TTTS¹⁴⁹. Ο Quintero πρότεινε μία κλίμακα 5 σταδίων για την αξιολόγηση της σοβαρότητας του συνδρόμου, βασιζόμενος σε υπερηχογραφικά ευρήματα και Doppler ροομετρία της ομφαλικής αρτηρίας και φλέβας, καθώς και του φλεβώδους πόρου:

- Στάδιο I: Ολιγοϋδράμνιο και πολυϋδράμνιο σε αντιστοιχία με τα έμβρυα, ορατή ουροδόχος κύστη και στα δύο έμβρυα. Doppler ροομετρία φυσιολογική.
- Στάδιο II: Ολιγοϋδράμνιο και πολυϋδράμνιο σε αντιστοιχία με τα έμβρυα, μη ορατή ουροδόχος κύστη στο έμβρυο-δότη. Doppler ροομετρία φυσιολογική.
- Στάδιο III: Ολιγοϋδράμνιο και πολυϋδράμνιο σε αντιστοιχία με τα έμβρυα, μη ορατή ουροδόχος κύστη και στα δύο έμβρυα. Doppler ροομετρία μη φυσιολογική. Παρατηρούνται ανωμαλίες στη ροή αίματος τόσο στην ομφαλική αρτηρία όσο και στο φλεβώδη πόρο ή στην ομφαλική φλέβα.
- Στάδιο IV: Το ένα ή και τα δύο έμβρυα εμφανίζουν σημεία ύδρωπα.
- Στάδιο V: Το ένα ή και τα δύο έμβρυα έχουν υποστεί ενδομήτριο θάνατο.

Όπως φαίνεται παραπάνω, τα στάδια I και II αφορούν την ανισορροπία του όγκου του αίματος στα δυο έμβρυα, ενώ τα στάδια III και IV υποδηλώνουν προοδευτική καρδιακή δυσλειτουργία. Μολονότι παρουσιάζει περιορισμούς, τα στάδια του Quintero προσφέρουν μια τυποποιημένη προγεννητική εκτίμηση σχετικά με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την πιθανότητα επιδείνωσής της¹⁵⁰. Η μετάγγιση αίματος ανάμεσα στα δίδυμα έμβρυα στα πλαίσια του TTTS, έχει σαν αποτέλεσμα το έμβρυο-δότης να παρουσιάζει μειωμένο ενδαγγειακό όγκο (υπογκαιμία), αναιμία, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR), καθώς και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με μειωμένη παραγωγή ούρων, η οποία οδηγεί με τη σειρά της σε χαμηλότερη ποσότητα αμνιακού υγρού (ολιγοϋδράμνιο). Αντίθετα, ο όγκος αίματος του εμβρύου-δέκτη είναι αυξημένος (υπερογκαιμία), το έμβρυο είναι πληθωρικό και μεγαλύτερο σε μέγεθος, μπορεί να οδηγηθεί σε καρδιακή ανεπάρκεια και πολυκυτταραιμία, ενώ η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με αυξημένη παραγωγή ούρων που παρουσιάζει έχει ως συνέπεια την περίσσεια ποσότητα αμνιακού υγρού (πολυϋδράμνιο)^{143,144}. Μη αντιμετώπιση του

συνδρόμου, οδηγεί συνήθως σε απώλεια είτε του εμβρύου-δότη (λόγω αναιμίας και υποξίας), είτε του εμβρύου-δέκτη (λόγω υπεραιμίας και καρδιακής ανεπάρκειας), είτε και των δυο εμβρύων. Επιπλέον, η απότομη αύξηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού στο σάκο του εμβρύου-δέκτη πιέζει τον τράχηλο της μήτρας, με συνέπεια την αυξημένη πιθανότητα πρόωρης ρήξης των υμένων και πρόωρου τοκετού, με όλες τις γνωστές συνοδές ανεπιθύμητες συνέπειες στα νεογνά¹⁵¹. Επιπλέον, ο ενδομήτριος θάνατος του ενός εμβρύου, θέτει σε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας το δίδυμό του έμβρυο. Αυτό συμβαίνει λόγω της εμφάνισης διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ), εξαιτίας της διείσδυσης και μεταφοράς θρομβοεμβολικού υλικού από το νεκρό έμβρυο στο επιζών, μέσω των αγγειακών αναστομών του πλακούντα. Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία, η αρτηριακή πίεση μειώνεται απότομα στο έμβρυο που πεθαίνει οδηγώντας σε αφαιμάξη, μέσω των αγγειακών αναστομών, του επιζώντος εμβρύου. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε βαριά εγκεφαλική βλάβη του εναπομείναντος εμβρύου, ακόμη και στο θάνατό του¹⁵². Πέρα από τη δυσαναλογία ως προς το μέγεθός τους, με το δίδυμο δότη να είναι μικρότερος, ωχρός και αναιμικός, ενώ ο δίδυμος δέκτης βαρύτερος, οιδηματώδης και πολυκυτταραιμικός, τα δίδυμα έμβρυα με σύνδρομο έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης εμφανίζουν σημαντική δυσαναλογία στο μέγεθος και το βάρος των οργάνων τους, με τα όργανα του δέκτη να είναι μεγαλύτερα και βαρύτερα συγκριτικά με εκείνα του δότη. Η καρδιά του εμβρύου-δέκτη χαρακτηρίζεται από υπερτροφία του μυοκαρδίου, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται υπερπλασία των μυικών ινών στις πνευμονικές αρτηρίες αλλά και στις αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας. Η καρδιά του εμβρύου-δότη είναι συνήθως μικρή σε μέγεθος και ο μυϊκός ιστός στις αρτηρίες ελαττωμένος. Το ίδιο παρατηρείται στα νεφρικά σπειράματα, όπου είναι μεγάλα σε μέγεθος (διπλάσια από τα φυσιολογικά) στο δέκτη, ενώ είναι φυσιολογικά ή μικρότερα στο δότη¹⁴³. Τέλος, νεκρωτικές αλλοιώσεις σε πολλά όργανα, ανεγκεφαλία, ατρησία εντέρου και απλασία δέρματος, μπορούν να παρατηρηθούν στον καθένα ή και στους δυο δίδυμους και να αποδοθούν στις προαναφερθείσες αιμοδυναμικές διαταραχές¹⁵³.

Διάγνωση: Η διάγνωση του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης (TTTS) γίνεται προγεννητικά με υπερηχογραφικό έλεγχο. Η διάγνωση απαιτεί δύο κριτήρια: Πρώτον, την παρουσία μονοχοριακής διαμνιονικής κύησης (MCDA), και Δεύτερον, την παρουσία ολιγοϋδραμνίου (η οποία ορίζεται ως η μέτρηση της μεγαλύτερης λίμνης του αμνιακού υγρού [maximal vertical pocket-MVP] μικρότερη ή ίση των 2 cm σε έναν αμνιακό σάκο, και την παρουσία πολυϋδραμνίου (με μέτρηση της μεγαλύτερης λίμνης του αμνιακού υγρού-MVP μεγαλύτερη ή ίση των 8 cm) στον άλλον αμνιακό σάκο. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, το ολιγοϋδράμνιο είναι τόσο σοβαρό, που το έμβryo-δότης βρίσκεται καθηλωμένο σε κάποιο περιφερικό τμήμα της μήτρας («stuck» twin). Η διάγνωση του συνδρόμου μετάγγισης δίδυμων είναι αρκετά δύσκολη, επειδή οι μονοχοριακοί δίδυμοι μπορεί να εμφανίζουν ασύμμετρη ανάπτυξη για πολλούς άλλους λόγους εκτός από το σύνδρομο, όπως διαταραχές του ομφάλιου λώρου ή πλακουντιακή ανεπάρκεια¹⁴³. Συγκεκριμένα, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) μπορεί να εμφανισθεί και να επηρεάσει ένα από τα δύο δίδυμα ως αποτέλεσμα των παραπάνω διαταραχών ή να εμφανισθεί ως επιπλοκή του συνδρόμου έμβryoεμβρυϊκής μετάγγισης. Η διάγνωση του συνδρόμου, όταν αυτό επιπλέκεται με διαταραχές της αύξησης των εμβρύων, είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και βασίζεται στη μελέτη του όγκου του αμνιακού υγρού του εμβρύου που δεν παρουσιάζει καθυστέρηση της αύξησης. Εάν υπάρχει το σύνδρομο, το έμβryo αυτό είναι συνήθως ο δέκτης και ο όγκος του αμνιακού υγρού είναι αυξημένος ($MVP \geq 8cm$)¹⁵⁴. Συνοψίζοντας, ο υπερηχογραφικός έλεγχος κατά το πρώτο και στις αρχές του δεύτερου τριμήνου, μπορεί να διαφοροποιήσει τα μονοχοριακά δίδυμα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, ώστε να ληφθούν έγκαιρα τα κατάλληλα μέτρα για την αποτελεσματικότερη θεραπεία τους¹⁵⁵. Για το λόγο αυτό, στις μονοχοριακές κύσεις πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος κάθε δύο εβδομάδες

μέχρι τον τοκετό, με έναρξη τη 16η εβδομάδα κύησης. Πέρα από την ανατομία των εμβρύων και την εκτίμηση της αύξησης και ανάπτυξης τους, ο υπερηχογραφικός έλεγχος βοηθά στην αξιολόγηση του όγκου του αμνιακού υγρού, στην εκτίμηση της παρουσίας της ουροδόχου κύστεως στα έμβρυα καθώς και στην αξιολόγηση της αγγειακής κυκλοφορίας στην ομφαλική αρτηρία και φλέβα, αλλά και στον φλεβώδη πόρο μέσω της Doppler ροομετρίας. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι απαραίτητα για τη σταδιοποίηση του TTTS κατά Quintero, όπως αναφέρθηκε παραπάνω¹⁵⁰.

Θεραπεία: Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου έμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης (TTTS) βασίζεται στα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του, τα οποία περιγράφηκαν στις προηγούμενες ενότητες, και περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές με διαφορετικά ποσοστά επιτυχίας η κάθε μία από αυτές. Η έγκαιρη και ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι απαραίτητη καθώς η εξέλιξη του συνδρόμου και η μετάπτωσή του από ένα ήπιο σε ένα σοβαρό στάδιο είναι ταχύτατη. Η προγεννητική θεραπεία περιλαμβάνει εκτός της προσεκτικής αναμονής που αφορά το TTTS σταδίου I, την αμνιοπαρακέντηση, την επιλεκτική διαφραγματοστομία (septostomy) της ενδιάμεσης μεμβράνης, καθώς και την επιλεκτική αποβολή μέσω απόφραξης του ομφάλιου λώρου. Τα τελευταία χρόνια, η σημαντική πρόοδος της ιατρικής τεχνολογίας οδήγησε στην εμφάνιση νέων θεραπευτικών δυνατοτήτων, μέσω της ανάπτυξης και εφαρμογής ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, όπως η ενδοσκοπική (Fetendo) φωτοπηξία των αγγειακών αναστομώνσεων του πλακούντα με laser^{135,156}.

Αμνιοπαρακέντηση: Η παλαιότερη και πιο παραδοσιακή θεραπεία του συνδρόμου είναι η αμνιοπαρακέντηση, η οποία περιλαμβάνει περιοδική διαδερμική αφαίρεση μεγάλου όγκου αμνιακού υγρού από τον αμνιακό σάκο του εμβρύου-δέκτη, σε μια προσπάθεια να μειωθεί τόσο η ποσότητα όσο και η πίεση του αμνιακού υγρού. Το πολυϋδράμνιο του εμβρύουδέκτη μπορεί να φτάσει σε ακραία επίπεδα, με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης πρόωρου τοκετού, πρόωρης ρήξης των μεμβρανών, καθώς και εμφάνισης αναπνευστικών προβλημάτων στη μητέρα¹⁵⁷. Επιπλέον, η αυξημένη πίεση του αμνιακού υγρού μπορεί να μεταβάλλει τις αγγειακές αναστομές του πλακούντα, προκαλώντας περαιτέρω υπογκαιμία και ολιγουρία/ανουρία στο έμβryo-δότη. Η αμνιοπαρακέντηση μπορεί όχι μόνο να αποτρέψει αυτές τις επιπλοκές, αλλά έχει τη δυνατότητα να λειτουργήσει θεραπευτικά σε ορισμένες περιπτώσεις TTTS σταδίου I και II^{132,135}. Η αμνιοπαρακέντηση, ως θεραπεία του συνδρόμου, έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μια απλή διαδικασία, δεν απαιτεί ειδική τεχνολογία και εξειδικευμένα κέντρα ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς την χορήγηση αναισθησίας. Το κυριότερο μειονέκτημά της είναι ότι πρόκειται για συμπτωματική θεραπεία, η οποία περιορίζει τη δυσφορία της μητέρας και ομαλοποιεί την πίεση του αμνιακού υγρού στο έμβryo-δέκτη, αλλά δεν αναιρεί την αιτιολογία του συνδρόμου. Επειδή οι πλακουντιακές αγγειακές αναστομές παραμένουν, το πολυϋδράμνιο του δίδυμου δέκτη υποτροπιάζει και χρειάζεται περιοδική εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης. Η αμνιοπαρακέντηση σχετίζεται με ένα συνολικό ποσοστό επιβίωσης της τάξεως του 38-81%. Νεογνικός θάνατος έχει αναφερθεί σε ποσοστό 14-39% των διδύμων, ενώ εγκεφαλικές ανωμαλίες αφορούν το 18- 83% των περιπτώσεων¹³⁵. Η μεγάλη διακύμανση της επίπτωσης της περιγεννητικής έκβασης μετά από αμνιοπαρακέντηση ως θεραπεία του TTTS, εξαρτάται από τον αριθμό των απαιτούμενων αμνιοπαρακεντήσεων, καθώς και την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό¹⁵⁸. Ο αυξημένος αριθμός αμνιοπαρακεντήσεων στα πλαίσια του συνδρόμου αυξάνει την πιθανότητα επιπλοκών, όπως πρόωρος τοκετός, αποκόλληση πλακούντα, λοίμωξη αλλά και θάνατος του εμβρύου. Μια άλλη σοβαρή επιπλοκή είναι ότι, σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του ενός εμβρύου, η αμνιοπαρακέντηση δεν εμποδίζει την πρόκληση σοβαρών βλαβών στο επιζών έμβryo, μέσω μετακίνησης θρομβοεμβολικού υλικού ή οξείας μετάγγισης αίματος μέσω των αγγειακών αναστομώνσεων, με συχνότερες τον ενδομήτριο θάνατο και τις εγκεφαλικές βλάβες. Οι παραπάνω επιπλοκές σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι επαναλαμβανόμενες

αμνιοπαρακεντήσεις περιορίζουν την μεταγενέστερη επιτυχή εφαρμογή των υπόλοιπων τεχνικών, η αμνιοπαρακέντηση, ως θεραπευτική προσέγγιση, θεωρείται μη ικανοποιητική, ιδιαίτερα όταν πραγματοποιείται στην αρχή της εγκυμοσύνης¹⁵⁹.

Διαφραγματοστομία : Διαφραγματοστομία (septostomy), είναι η σκόπιμη και επιλεκτική ρήξη της ενδιάμεσης μεμβράνης μεταξύ των μονοχοριακών διαμνιονικών εμβρύων με υπερηχογραφική καθοδήγηση, και έχει ως στόχο την εξισορρόπηση της πίεσης και ποσότητας του αμνιακού υγρού στους δυο σάκους των διδύμων, επιδιορθώνοντας την πλακουντιακή κυκλοφορία, κυρίως στο έμβryo-δότη¹⁶⁰. Επιπλέον, η πλήρωση του αμνιακού σάκου του εμβρύου-δότη, μειώνει τη συμπίεση του ομφαλίου λώρου, προάγει την αιμοδυναμική σταθερότητα του εμβρύου-δότη ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την παραγωγή των ούρων του¹⁶¹. Όπως και στην αμνιοπαρακέντηση, η διαφραγματοστομία έχει το μειονέκτημα ότι δρα θεραπευτικά ως προς το κλινικό σημείο, δηλαδή το πολυϋδράμνιο, αλλά όχι ως προς την αιτιολογία του συνδρόμου, δηλαδή τις πλακουντιακές αναστομώσεις. Οι επιπλοκές της σχετίζονται με πρόωρο τοκετό και πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, ενώ ένας επιπρόσθετος κίνδυνος είναι η αυξημένη πιθανότητα περιέλιξης του ομφαλίου λώρου, ως συνέπεια της δημιουργίας μιας μονοχοριακής μονοαμνιονικής εγκυμοσύνης. Ο ρυθμός επιβίωσης των εμβρύων μετά από διαφραγματοστομία για την αντιμετώπιση του TTTS ποικίλει ευρέως από 36-83%, και για το λόγο αυτό έχει εγκαταλειφθεί ως θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της αμνιοπαρακέντησης και της διαφραγματοστομίας, έχουν δείξει ότι η συνολική περιγεννητική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, με την διαφραγματοστομία να πλεονεκτεί στο γεγονός ότι πρόκειται για διαδικασία η οποία πραγματοποιείται μόνο μία φορά και δεν απαιτεί επανάληψη. Η διαφραγματοστομία δεν παρέχει σημαντικό θεραπευτικό πλεονέκτημα ως προς την επιτυχή αντιμετώπιση του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης, στρέφοντας τους ειδικούς σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις^{160,161}.

Επιλεκτική αποβολή μέσω απόφραξης του ομφαλίου λώρου: Η επιλεκτική αποβολή ως θεραπευτική προσέγγιση του συνδρόμου μετάγγισης διδύμων προσφέρεται όταν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα εξαιρετικά σοβαρής βλάβης σε ένα από τα δύο έμβρυα, όπως ο εμβρυϊκός ύδρωπας και η καρδιακή ανεπάρκεια. Στις μονοχοριακές δίδυμες κήσεις, η απολίνωση και απόφραξη του ομφαλίου λώρου ή η φωτοπηξία των ομφαλικών αγγείων επιτρέπουν τη διακοπή της αιματικής κυκλοφορίας στο επιλεγμένο ασθενές έμβryo, αποφεύγοντας με αυτό τον τρόπο την πρόκληση μοιραίων επιπλοκών στο υγιές δίδυμο του έμβρυο. Μάλιστα, ο αποκλεισμός του ομφαλίου λώρου σχετίζεται με ποσοστό επιβίωσης του υγιούς εμβρύου της τάξεως του 75-80% ενώ ανέρχεται στο 87% όταν η μέθοδος εφαρμοσθεί μετά την 18η εβδομάδα κύησης¹⁶². Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης εφαρμόζεται μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα να υφίσταται ακόμη η ανάγκη νέων μεθόδων για την αντιμετώπιση του, στηριζόμενη στην αιτιοπαθογένεια του, δηλαδή την ανισορροπία της αγγειακής κυκλοφορίας των διδύμων εμβρύων εξαιτίας των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώσεων.

Πολλά υποσχόμενες και εξαιρετικά καινοτόμες για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αποτελούν οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η μέθοδος «Fetendo» (fetal endoscopy)¹⁵⁶.

Η συμβολή της ελάχιστα επεμβατικής ενδοσκοπικής (fetal endoscopy-fetendo) laser φωτοπηξίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης Η θεραπεία του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης με laser περιλαμβάνει τη διακοπή -μέσω φωτοπηξίας- των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώσεων που είναι υπεύθυνες για την ανισορροπία και την ανισότιμη ανταλλαγή αίματος από το ένα έμβryo στο άλλο, η οποία και προκαλεί το σύνδρομο. Οι αρτηρίες αναγνωρίζονται

ενδοσκοπικά με τη βοήθεια του σημείου «διασταύρωσης» αρτηρίας-φλέβας και του πιο σκούρου χρώματος τους ενώ ο λοιπός ενδοσκοπικός έλεγχος, με υπερηχογραφική καθοδήγηση, δίνει πληθώρα λεπτομερειών σχετικά με την αγγειακή «αρχιτεκτονική» του πλακούντα. Μία επιτροπή ομοφωνίας ειδικών επιστημόνων όρισε 55 στάδια/βήματα για την εμβρυοσκοπική θεραπεία του συνδρόμου έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης με laser φωτοπηξία¹⁶³. Ένας προεπεμβατικός υπερηχογραφικός έλεγχος θα πρέπει να καθορίσει τόσο την προσπέλαση όσο και τα σημεία έκφυσης των ομφαλίων λώρων από τον πλακούντα. Κοντινή απόσταση των παραπάνω σημείων (<1cm) αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη διενέργεια της laser φωτοπηξίας, γιατί η εγγύτητα αυτή μπορεί να αποκλείσει μία επιτυχή επέμβαση. Επιλογές αντιμετώπισης σε αυτή την περίπτωση αποτελούν η προσεκτική παρακολούθηση και αναμονή, η αμνιοπαρακέντηση και σε προχωρημένη νόσο, η επιλεκτική αποβολή¹⁶⁴. Η laser φωτοπηξία λαμβάνει χώρα ως μία εξωνοσοκομειακή επέμβαση, με διενέργεια τοπικής αναισθησίας. Σε ορισμένα κέντρα χρησιμοποιούν περιοχική αναισθησία ενώ γενική αναισθησία με ενδοτραχειακή διασωλήνωση μπορεί να χρειαστεί σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπου υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια λόγω πολυϋδράμιου. Ένα εμβυοςκόπιο 2-3mm εισέρχεται διαδερμικά ή μέσω μικρής λαπαροτομίας διαμέσου της μητρικής κοιλίας στον αμνιακό σάκο του δότη διδύμου στο σημείο όπου παρέχεται η καλύτερη δυνατή πρόσβαση στην ισημερινή πλακουντιακή πλάκα μεταξύ των δύο σημείων εισόδου των ομφαλίων λώρων. Ενέργεια laser (20-40 watts) παρέχεται στα αγγεία μέσω μιας ίνας χαλαζία 400-600 micron διαμέσου ενός καναλιού του εμβρυοσκοπίου. Μετά το πέρας της φωτοπηξίας των πλακουντιακών αναστομώνσεων, αφαιρείται το εμβρυοσκόπιο και ακολουθεί αμνιοπαρακέντηση έως ότου ο όγκος του αμνιακού υγρού να φαίνεται φυσιολογικός μέσω υπερηχογραφικού ελέγχου^{165,166}. Εδώ, αξίζει να σημειωθεί πως η θεραπεία του συνδρόμου με laser φωτοπηξία δεν ακολουθούσε από την αρχή τη διαδικασία που παρουσιάστηκε ανωτέρω. Για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον De Lia το 1990, και έκτοτε έγινε ευρέως αποδεκτή ως μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση σοβαρού TTTS, μεταξύ 16ης και 26ης εβδομάδας κύησης¹⁶⁵. Το 1995, οι Ville και συν. τροποποίησε την τεχνική, στοχεύοντας όλα τα αγγεία που διαπερνούσαν την μεμβράνη που χώριζε τους δυο εμβρυϊκούς σάκους. Η υπόθεση αυτής της επέμβασης ήταν ότι όλα τα αγγεία που διαπερνούσαν την διαχωριστική ενδιάμεση μεμβράνη ήταν πλακουντιακές αγγειακές αναστομές¹⁶⁶. Ωστόσο, οι Quintero και συν. το 1998, παρατήρησε ότι πολλά πλακουντιακά αγγεία διαπερνούσαν τη διαχωριστική μεμβράνη χωρίς να δημιουργούν αναστομές ανάμεσα στις αγγειακές κυκλοφορίες των δυο δίδυμων εμβρύων. Επιπλέον, η διαχωριστική μεμβράνη μπορούσε να μετατοπιστεί προς το σάκο του δότη λόγω του πολυϋδραμνίου του εμβρυϊκού σάκου του δέκτη και αυτή η μετατόπιση θα μπορούσε να οδηγήσει σε φωτοπηξία των φυσιολογικών αγγείων της κυκλοφορίας του δότη και να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας του¹⁶⁵. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, επιτεύχθηκε επιλεκτική κατάλυση των υπεύθυνων πλακουντιακών αναστομώνσεων, προστατεύοντας τα φυσιολογικά αγγεία των εμβρύων. Έτσι, ο δείκτης επιβίωσης των διδύμων με TTTS που αντιμετωπίστηκε με τον τελευταίο τρόπο κυμαίνεται μεταξύ 57 και 77%¹³⁵. Πιο συγκεκριμένα, η επιβίωση τουλάχιστον ενός εμβρύου είναι σημαντικά υψηλότερη με την επιλεκτική κατάλυση (83% έναντι 61% σε 92 περιπτώσεις του συνδρόμου εκ των οποίων οι 18 αντιμετωπίστηκαν με μη επιλεκτική κατάλυση· 93% έναντι 50% σε 314 περιπτώσεις του συνδρόμου εκ των οποίων μόνο 4 αντιμετωπίστηκαν με μη επιλεκτική κατάλυση)^{165,167}. Το σαφώς βελτιωμένο αποτέλεσμα οφείλεται κυρίως στο χαμηλότερο ποσοστό θανάτου και των δύο εμβρύων με την επιλεκτική κατάλυση (5,6% έναντι 22% των περιπτώσεων μη επιλεκτικής κατάλυσης)¹⁶⁵. Η διαδοχική επιλεκτική φωτοπηξία (SQLPCV) αποτελεί βελτίωση της ανωτέρω τεχνικής. Αρχικά χαρτογραφούνται τα αναστομούμενα αγγεία και έπειτα οι αρτηριο-φλεβικές, οι φλέβο-αρτηριακές και τέλος,

οι αρτήριο-αρτηριακές αναστομώσεις καταλύονται διαδοχικά με φωτοπηξία. Έχει βρεθεί ότι η διαδοχική επιλεκτική κατάλυση μειώνει κατά 40- 50% τον ενδομήτριο θάνατο του δίδυμου-δότη ή του δίδυμου-δέκτη σε σύγκριση με την απλή επιλεκτική κατάλυση. Επιπροσθέτως, η πρώτη έχει συσχετισθεί με σχεδόν διπλασιασμό του ποσοστού της περιγεννητικής επιβίωσης και των δύο διδύμων. Εντούτοις, πρέπει να αναφερθεί πως τα αποτελέσματα αυτά βασίζονται σε δείγμα όπου η επιλεκτική κατάλυση έλαβε χώρα σε όσα άτομα λόγω τεχνικών δυσκολιών δε μπορούσε να εφαρμοστεί η διαδοχική επιλεκτική κατάλυση¹⁶⁸. Η Ισημερινή Διχοριοποίηση ή η Τεχνική Solomon αποτελεί μία άλλη προσέγγιση, κατά την οποία δημιουργείται μία ζώνη laser φωτοπηξίας κατά μήκος του αγγειακού πλακουντιακού ισημερινού στην επιφάνεια της χοριακής πλάκας, μεταξύ των κυρίως αναστομούμενων καναλιών μετά την κατάλυση όλων των ορατών διαδιδυμικών πλακουντιακών αναστομώσεων αλλά και των αγγείων με αβέβαιη πορεία. Αυτή η τεχνική φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά υποτροπής του συνδρόμου αφού καταλύει τις περιοχές που δεν κατάφερε να εντοπίσει και να αντιμετωπίσει η επιλεκτική κατάλυση¹⁶⁹. Σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, όπου έγινε σύγκριση της παραπάνω τεχνικής με την επιλεκτική κατάλυση σε 274 ασθενείς με στάδιο II-IV TTTS κατά Quintero, φάνηκε πως η τεχνική Solomon έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά αναιμίαςπολυκυτταραιμίας των διδύμων σε αντιστοιχία (3% έναντι 16%, OR 0.16, 95% CI 0.05-0.49), αλλά και χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής του συνδρόμου (1% έναντι 7%, OR 0.21, 95% CI 0.04-0.98). Ωστόσο, δεν κατάφερε να αναδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά στην περιγεννητική θνητότητα αλλά και στην νεογνική θνησιμότητα¹⁷⁰. Η εμβρυοσκοπική laser φωτοπηξία μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία-πολυκυτταραιμία των διδύμων σε αντιστοιχία, εξαιτίας εμμενουσών ή μεταεπεμβατικών αναστομώσεων. Άλλη μία επιπλοκή της μεθόδου είναι η ιατρογενής ρήξη των διαδιδυμικών μεμβρανών είναι η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό¹⁷¹. Οι περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και πρόωρης ρήξης των μεμβρανών μετά την laser φωτοπηξία ανέρχονται στο 27%, ενώ σπανιότερα παρατηρείται αποκόλληση πλακούντα ή χοριοαμνιονίτιδα¹⁷². Ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισης των παραπάνω επιπλοκών δεν διαφέρει σημαντικά από το συνήθη κίνδυνο που παρουσιάζουν τα μονοχοριακά δίδυμα έμβρυα χωρίς το σύνδρομο ή τα διχοριακά δίδυμα αντίστοιχης ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό¹⁷³. Συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση, η θεραπεία με laser έχει το πλεονέκτημα ότι επιδρά θεραπευτικά στην αιτιολογία και όχι μόνο στα κλινικά σημεία του TTTS, καθιστώντας τον πλακούντα διχοριονικό, μέσω της εγκατάστασης δυο ανεξάρτητων αγγειακών κυκλοφοριών. Τα μειονεκτήματα είναι ότι απαιτούνται εξειδικευμένα κέντρα με ειδικούς επαγγελματίες, απαιτείται χορήγηση αναισθησίας ενώ είναι περισσότερο επεμβατική μέθοδος συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση. Σταθμός για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με laser συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση, αποτέλεσε η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του Senat και συν., η οποία έδειξε ότι η περιγεννητική έκβαση είναι σημαντικά βελτιωμένη έπειτα από φωτοπηξία των αγγειακών αναστομώσεων με laser¹⁷⁴. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, η οποία σημειώνει ότι η θεραπεία με laser συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση και την διαφραγματοστομία, είναι η θεραπεία επιλογής για το σύνδρομο έμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης, με σημαντικά ευνοϊκότερη επίδραση στην νευροανάπτυξη του εμβρύου¹⁵⁹. Αξίζει να υπογραμμισθεί ότι η θεραπευτική προσέγγιση που προτείνεται σε TTTS διαγνωσμένο πριν την 26η εβδομάδα κύησης είναι η θεραπεία με laser, λόγω των υψηλότερων δεικτών επιβίωσης και των χαμηλότερων νευρολογικών συμβαμάτων συγκριτικά με την αμνιοπαρακέντηση¹⁷⁵. Παρ' όλα αυτά, η εγκεφαλική δυσλειτουργία δεν αποφεύγεται πλήρως με την θεραπεία με laser, με την εγκεφαλική παράλυση και την ψυχοκινητική καθυστέρηση να αποτελούν τις συχνότερες διαταραχές των επιζώντων εμβρύων με TTTS το οποίο αντιμετωπίστηκε με τον

παραπάνω τρόπο. Μάλιστα, στο 24% των διδύμων ανιχνεύονται περισσότερες της μιας νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες. Μια συστηματική ανασκόπηση του 2011, έδειξε πως η νευρολογική νοσηρότητα στη γέννηση ήταν 6,1% (55 νεογνά από τα 895 που παρουσίασαν το σύνδρομο και επέζησαν) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ δίδυμου-δότη και δίδυμου-δέκτη ενώ η επίπτωση οποιουδήποτε βαθμού νευρολογικής διαταραχής στο follow-up στους 6 και 48 μήνες μετά τον τοκετό ήταν 11,1% (140 νεογνά από τα 1255 που παρουσίασαν το σύνδρομο και επέζησαν) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ δίδυμου-δότη και δίδυμου-δέκτη ή σε τόκους με ένα επιζών έμβρυο έναντι δύο. Τέλος, η εγκεφαλική παράλυση αποτελούσε το 39,7% (60 νεογνά από τα 151 που παρουσίασαν το σύνδρομο και επέζησαν) των αώτερων νευρολογικών συμβαμάτων¹⁷⁶. Τέλος σημαντικό είναι να ελατώνεται το πιθανό άγχος που μπορεί να βιώνουν τα νεογνά και να δίνεται σημασία επίσης στη συμβουλευτική υποστήριξη των γονέων.

Συμπεράσματα: Η ελάχιστη επεμβατική ενδοσκοπική (Fetoscopic Laser Photocoagulation Therapy - FLPT) φωτοπηξία με laser των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων συνεχίζει να παραμένει μία αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση, καθώς και η **μόνη** αιτιολογική και εκλογής θεραπεία του συνδρόμου έμβρυο-εμβρυϊκής μετάγγισης, ενώ ταυτόχρονα, περαιτέρω μελέτη, σε συνδυασμό με τη σημαντική συμβολή της ιατρικής τεχνολογίας, απαιτείται για τη βελτίωση των δεικτών επιβίωσης των διδύμων με το σύνδρομο και εφαρμογή νέων τεχνικών με λιγότερες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι επί του παρόντος (2020) το μοναδικό νοσοκομείο στην Ελλάδα που διαθέτει την τεχνογνωσία και τον υλικοτεχνικό εξοπλισμό για την εφαρμογή της μεθόδου την οποία ήδη εφαρμόζει με επιτυχία είναι το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, έχοντας ήδη δημοσιεύσει τα αποτελέσματα μιας σειράς 14 ασθενών με TTTS (Laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS): preliminary findings from a tertiary center in Greece Georgios Papaioannou, Nikolaos Evangelinakis, Nikolaos Papantoniou, ΕΜΓΕ, ΗJOG 2019, 18 (4), 147-154) στις οποίες προσφέρθηκε θεραπεία με επεμβατική ενδοσκοπική φωτοπηξία laser και στην οποία η συνολική επιβίωση των εμβρύων έφτασε στο 78,6% και η επιβίωση των εμβρύων δεκτών στο 85,7% , ποσοστά εφάμιλλα με διεθνή κέντρα αναφοράς. Τέλος να αναφέρουμε ότι και το Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» έχει αντιμετωπίσει ορισμένα τέτοια περιστατικά αλλά σε περιορισμένες σειρές ασθενών τα αποτελέσματα των οποίων δεν έχουν ακόμα δημοσιευτεί.

4.3.5. Διαχείριση κύησης με αλλοανοσοποίηση ερυθροκυττάρων

Παρά την ανάπτυξη και χρήση της προφυλακτικής χορήγησης anti-D ανοσοσφαιρίνης, η αιμολυτική νόσος του νεογνού και του εμβρύου εξαιτίας της μητρικής αντί-D αλλοανοσοποίησης συνεχίζει να συμβαίνει παγκοσμίως. Ιδανικά οι κύησεις που επιπλέκονται από αλλοανοσοποίηση θα έπρεπε να διαχειρίζονται από εξειδικευμένο εμβρυομητρικό ιατρό με κατάλληλη εμπειρία και διαπιστευμένο να διενεργεί τις επεμβατικές διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες που πιθανόν θα χρειαστούν. Με κατάλληλη παρακολούθηση και της κύησης και παρεμβάσεις όταν χρειαστεί, η συγκεκριμένη διαταραχή μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις με ελάχιστες μακροπρόθεσμες συνέπειες στον απόγονο.

Διαχείριση της πρώτης κύησης

Η πρώτη κύηση μιας γυναίκας που επιπλέκεται από RhD αλλοανοσοποίηση διαχειρίζεται διαφορετικά από επόμενες κύησεις επειδή οι τίτλοι anti-D αντισωμάτων είναι συνήθως χαμηλοί. Σοβαρή εμβρυική αναιμία μπορεί να μην αναπτυχθεί καθόλου ή να αναπτυχθεί προς το τέλος του δεύτερου ή στο τρίτο τρίμηνο. Σε επόμενες επηρεασμένες κύησεις, η εμβρυική αναιμία συνήθως είναι πιο σφοδρή και αναπτύσσεται νωρίτερα στην κύηση.

Η συνολική προσέγγιση και διαχείριση της πρώτης κύησης που επιπλέκεται από αλλοανοσοποίηση ερυθροκυττάρων φαίνεται στον αλγόριθμο του σχήματος 5 και έχει ως εξής¹⁷⁷:

Καθορίστε κατά πόσο το έμβρυο είναι σε κίνδυνο: Ένα Rh –αρνητικό έμβρυο δεν κινδυνεύει για επιπλοκές από τα μητρικά anti-D αντισώματα καθώς δεν φέρει το αντιγόνο στόχο, γι' αυτό ένα από τα αρχικά βήματα της προγεννητικής διαχείρισης όταν υπάρχει RhD αλλοανοσοποίηση, είναι ο καθορισμός του εμβρυικού RhD φαινότυπου. Εάν ο βιολογικός πατέρας του εμβρύου είναι RhD-αρνητικός και η πατρότητα είναι βέβαιη, το έμβρυο πρέπει επίσης να είναι RhD – αρνητικό. Κατά συνέπεια σ' αυτή την περίπτωση η αλλοανοσοποίηση συνέβη ως αποτέλεσμα προηγούμενης κύησης με RhD-θετικό σύντροφο ή από κάποια άλλη πηγή RhD-θετικών ερυθροκυττάρων (π.χ. ασύμβατη μετάγγιση αίματος, χρήση κοινών συριγγών κτλ). Ένα RhD-αρνητικό έμβρυο δεν κινδυνεύει από αιμολυτική αναιμία και οποιαδήποτε περαιτέρω εκτίμηση, παρακολούθηση ή παρέμβαση προς αυτή την κατεύθυνση είναι αχρείαστη εκτός και αν η μητρική αλλοανοσοποίηση περιλαμβάνει και MH-RhD αντισώματα έναντι ερυθροκυττάρων. Προφανώς η βεβαιότητα ως προς την πατρότητα είναι επιτακτική και η μη-πατρότητα είναι περισσότερο κοινή από όσο θα υπέθετε κανείς¹⁷⁸. Ο ιατρός θα πρέπει να σκεφτεί να καταγράψει πιθανώς με τεχνικά μέσα την συζήτηση που αφορά την διαβεβαίωση της πατρότητας στον ιατρικό φάκελο. Εάν ο βιολογικός πατέρας του εμβρύου είναι RhD-θετικός θα πρέπει να καθορίσουμε αν ο πατέρας είναι ομόζυγος ή ετερόζυγος ως προς το Rh γονίδιο. Όλοι οι απόγονοι ομόζυγων RhD-θετικών πατεράδων θα είναι σίγουρα RhD-θετικοί οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για το εμβρυικό Rhesus. Οι ετερόζυγοι RhD-θετικοί πατέρες (εξετάζοντας πάντα την περίπτωση RhD-αρνητικής μητέρας) έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν RhD-αρνητικό απόγονο, οπότε σε αυτή την περίπτωση εξετάζουμε για πατρικής προέλευσης εμβρυικό RhD γονίδιο κάνοντας cell free DNA (cfDNA) τεστ στο μητρικό πλάσμα. Επίσης πραγματοποιείται cfDNA αναζητώντας εμβρυικό RhD γονίδιο εάν ο βιολογικός πατέρας του εμβρύου δεν είναι διαθέσιμος για εξέταση ή η πατρότητα δεν είναι βέβαιη.

Εξέταση για ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία του πατέρα - Η πατρική ζυγωτία ως προς το RhD γονίδιο καθορίζεται με τη χρήση ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον καθορισμό του αριθμού των γονιδίων RhD¹⁷⁹. Στο παρελθόν τα εργαστήρια χρησιμοποιούσαν αντι-ορολογικό έλεγχο έναντι των Rh αντιγόνων (D, C/c, E/e) και πίνακες συχνότητας γονιδίων με βάση την φυλή και την εθνικότητα για να εκτιμήσουν την πατρική ζυγωτία στη θέση RhD. Παρότι ήταν χρήσιμη μέθοδος, αυτές οι εκτιμήσεις ήταν λιγότερο αξιόπιστες από την απευθείας γενετική ανάλυση που

προσφέρεται σήμερα. Όπως συζητήθηκε παραπάνω όλοι οι απόγονοι RhD-θετικών ομόζυγων πατεράδων θα είναι RhD+ οπότε σε αυτή την περίπτωση δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος για τον φαινότυπο Rh ως προς το D αντιγόνο του εμβρύου. Εάν τώρα ο έλεγχος δείξει ετεροζυγωτία του πατέρα, πράγμα που συμβαίνει περίπου στο 40% των περιπτώσεων RhD θετικών καυκάσιων. Οι ετερόζυγοι Rh θετικοί πατέρες έχουν 50% πιθανότητα να αποκτήσουν θετικό απόγονο οπότε σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να διενεργείται cfDNA τεστ από το μητρικό περιφερικό αίμα.

Cell free DNA testing (cfDNA) - Ο μη επεμβατικός έλεγχος του εμβρυικού RhD με τη χρήση του ελεύθερου εμβρυικού DNA στην μητρική κυκλοφορία είναι ευρέως πια διαθέσιμος. Ο εμβρυικός γονότυπος RhD καθορίζεται με εξέταση δείγματος μητρικού πλάσματος μετά τις 10 εβδομάδες κύησης. Εάν το έμβρυο είναι RhD αρνητικό και στην μητέρα δεν ανιχνεύονται επιπρόσθετα αντισώματα έναντι ερυθροκυττάρων, τότε δεν κινδυνεύει για αιμολυτική νόσο του νεογνού και του εμβρύου (HDFN) και επιπρόσθετος μητρικός ή εμβρυικός έλεγχος για HDFN δεν απαιτείται. Εάν το έμβρυο είναι RhD θετικό τότε θα πρέπει να γίνεται στη μητέρα έλεγχος έμμεσης Coombs ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι και το τέλος της κύησης. Εάν το έμβρυο είναι RhD-αρνητικό αλλά στην μητέρα ανιχνεύονται επιπλέον αντισώματα έναντι ερυθροκυττάρων (όπως αντι-C ή αντι-E) κάτι το οποίο δεν είναι ασύνηθες, τότε η εγκυμοσύνη πρέπει να παρακολουθείται για HDFN με σειριακές εξετάσεις τίτλων έμμεσης Coombs στη μητέρα και επιπλέον εμβρυικό Doppler μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική (MCA-PSV) όταν φτάνουμε σε αυξημένες τιμές τίτλων έμμεσης Coombs.

Το εμβρυικό ελεύθερο DNA (cfDNA) μπορεί να ανιχνευτεί στην μητρική κυκλοφορία αρκετά νωρίς σχεδόν απ' τις 38 πρώτες μέρες κύησης και μετά. Το εμβρυικό ελεύθερο DNA αποτελεί το 10-15% του συνολικού ελεύθερου DNA στην μητρική κυκλοφορία προς το τέλος του πρώτου τριμήνου και στις αρχές του δεύτερου τριμήνου της κύησης, αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης και εξαφανίζεται σύντομα μετά τον τοκετό. Το εμβρυικό RhD + ή - καθορίζεται με εξέταση των εμβρυικών αλληλουχιών cfDNA στο μητρικό πλάσμα με τη χρήση PCR αντίστροφης μεταγραφής. Μια μεταανάλυση του 2016 με μελέτες cfDNA για τον καθορισμό της αντιγονικότητας RhD ανέφεραν ευαισθησία της τάξης του 99,3% και ειδικότητα 98,4% στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο. Η ευαισθησία της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο ήταν υψηλότερη απ' ότι της συμβατικής PCR¹⁸⁰

Υπάρχουν συνολικά 10 εξόνια στο RhD γονίδιο που κωδικοποιούν το αντιγόνο D. Αναλύσεις στο εξόνιο 4, στα εξόνια 5 και 7, εξόνια 4,5 και 7 ή στα εξόνια 4,5,7 και 10 έχουν προταθεί και θα έπρεπε να γίνονται περίπου στις 10 εβδομάδες κύησης ώστε να υπάρχει επαρκές εμβρυικό ελεύθερο DNA στην μητρική κυκλοφορία^{179, 181-185}. Η ανίχνευση αυτών των εξονίων του γονιδίου RhD στο μητρικό πλάσμα υποδηλώνει ότι εμβρυικό cfDNA είναι παρόν και ότι το έμβρυο είναι RhD θετικό. Εάν τα εν λόγω RhD εξόνια είναι απόντα τότε το έμβρυο είναι RhD αρνητικό εφόσον μπορεί να αποδειχθεί ότι εμβρυικό cfDNA είναι παρόν στο δείγμα και δεν έχει ληφθεί μητρικό cfDNA προς εξέταση. Ταυτοποίηση αλληλουχιών του Y χρωμοσώματος στο δείγμα επιβεβαιώνει την παρουσία εμβρυικού cfDNA και επικυρώνει τα αποτελέσματα του τεστ. Εάν το έμβρυο είναι θήλυ, πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms – SNPs) οι οποίοι δεν είναι κοινοί στο γενικό πληθυσμό έχουν χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη εμβρυικού cfDNA στο δείγμα¹⁸⁶. Ο υπερμεθυλιωμένος υποκινητής RASSF1A έχει επίσης αναφερθεί σαν ένας γενικός εμβρυικός δείκτης που επιβεβαιώνει την παρουσία εμβρυικού ελεύθερου DNA¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχουν αποδοθεί σε φαινοτυπικά RhD-αρνητικές μητέρες που κουβαλάν RhD ψευδογονίδια ή άλλη παραλλαγή RhD γονιδίου και το παίρνουν στο έμβρυο τους¹⁹⁰. RhD Ψευδογονίδιο έχει περιγραφεί στο 69% των έγχρωμων της Νότιας Αφρικής και στο 24% των Άφρο-Αμερικανών¹⁸². Σ' αυτή την κατάσταση και τα 10 εξόνια του RhD γονιδίου είναι παρόντα, όμως η μεταγραφή του γονιδίου σε

αγγελιοφόρο RNA δεν συμβαίνει επειδή μια προσθήκη στο ιντρόνιο 3 αλλάζει τον προσδέτη στο εξόνιο 4 αλλάζοντας το πλαίσιο ανάγνωσης και επίσης δημιουργεί ένα κωδικόνιο τερματισμού στο εξόνιο 6. Έτσι για το λόγο αυτό δεν παράγεται RhD πρωτεΐνη και ο ασθενής είναι όρολογικά Rh- αρνητικός. Το RhD ψευδογονίδιο μπορεί συχνά να ανιχνευτεί με τη χρήση συμπληρωματικών αλληλουχιών που στοχεύουν τα εξόνια 4 και 10 του γονιδίου RhD. Τέτοιου είδους ψευδώς θετικά αποτελέσματα αν δεν ανιχνευθεί ότι πρόκειται για ψευδώς θετικά μπορεί να καταλήξουν σε αχρείαστες επεμβατικές παρεμβάσεις. Εάν υποπτευόμαστε ύπαρξη RhD ψευδογονιδίου το αποτέλεσμα του cfDNA θα δοθεί ως «απροσδιόριστο» και τότε συνίσταται έλεγχος εμβρυικού DNA από αμνιακό υγρό που λαμβάνεται με αμνιοκέντηση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις δείγματα αίματος από τον πατέρα και τη μητέρα θα πρέπει να συνοδεύουν το αμνιακό υγρό για παράλληλη εργαστηριακή ανάλυση. Όπως με κάθε άλλη εξέταση ελεύθερου cfDNA ένα παλίνδρομο δίδυμο ή ελεύθερο DNA προερχόμενο από μεταμοσχευμένο όργανο σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μπορεί να είναι πιθανές εστίες ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ^{191,192}.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι σημαντικότερο πρόβλημα καθώς οι απαραίτητη παρακολούθηση και αναγκαίες παρεμβάσεις μπορεί να παραβλεφθούν. Για το λόγο αυτό περισσότερες από μια RhD περιοχές (πχ εξόνιο 7 και 10, ιντρόνιο 4) πρέπει να εξετάζονται για να διασφαλισθεί ότι το αρνητικό αποτέλεσμα αντικατοπτρίζει αληθινά RhD αρνητικά αποτελέσματα και όχι παρουσία RhD παραλλαγών. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί επίσης να οφείλονται σε χαμηλά επίπεδα ελεύθερου εμβρυικού DNA στο μητρικό πλάσμα επειδή μπορεί να ελήφθη πολύ νωρίς σε ηλικία κύησης (<8 εβδομάδες κύησης) ή λόγω μη ευαίσθητων τεχνικών ανάλυσης στο εργαστήριο ¹⁹³.

Το γνωστότερο εμπορικό τεστ εμβρυικού cfDNA στις ΗΠΑ (εμπορικό όνομα SensiGene RhD, integrated genetics, Inc) στοχεύει τα εξόνια 4,5 και 7 του γονιδίου RhD. Εάν και τα τρία είναι ταυτοποιηθούν θετικά, το έμβρυο θεωρείται RhD-θετικό. Εάν 1 ή 2 από τα εξόνια αυτά είναι θετικά επαναλαμβάνεται η ανάλυση. Το τελικό αποτέλεσμα βασίζεται στον αριθμό των στόχων που ανιχνεύονται. SNPs δεν χρησιμοποιούνται στην εξέταση για να επιβεβαιώσουν την παρουσία εμβρυικού cfDNA. Σε περίπτωση RhD-αρνητικού αποτελέσματος η ανίχνευση περιοχών Y χρωμοσώματος επιβεβαιώνει την παρουσία εμβρυικού cfDNA. Εάν το έμβρυο είναι θήλυ, η εξέταση συνοδεύεται από την εξής δήλωση: «Παρόλο που το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι ιδιαίτερα πιθανόν να είναι σωστό με βάση την αναλυτικά τεκμηριωμένη ευαισθησία και ειδικότητα της εξέτασης που αγγίζει το 100% και 99,3% αντίστοιχα, εντούτοις η πιθανότητα αποτυχίας απομόνωσης ελεύθερου εμβρυικού DNA από το συγκεκριμένο μητρικό δείγμα δεν μπορεί επισήμως να αποκλειστεί.... Συνίσταται στενή παρακολούθηση της κύησης». Σ' αυτή την περίπτωση, εάν διαγνωστούν σημαντικοί τίτλοι μητρικών αντί-D αντισωμάτων μετά τις 32εβδομάδες, προτείνεται επιβεβαίωση του Rh του εμβρύου με διενέργεια αμνιοπαρακέντησης ή επίβλεψη της κύησης με Doppler μέσης εγκεφαλικής για τον έλεγχο της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV) κάθε 2 εβδομάδες. Αυτού του είδους η διαχείριση θα χρειαστεί σε ένα περίπου 19% των περιπτώσεων καθώς 38% των κύησεων περιλαμβάνουν RhD-αρνητικό έμβρυο και περίπου 49% των εμβρύων είναι θήλεα.

Αμνιοκέντηση – Εάν δεν είναι διαθέσιμο τεστ ελεύθερου εμβρυικού DNA, το Rh του εμβρύου μπορεί να καθοριστεί με PCR στο αμνιακό υγρό το οποίο λαμβάνεται μετά τις 15 εβδομάδες κύησης ¹⁹⁴. Επειδή πρόκειται για μια επεμβατική διαδικασία θα πρέπει να φυλάσσεται σαν επιλογή για τις εγκυμοσύνες εκείνες στις οποίες οι μητρικοί τίτλοι αντισωμάτων φθάνουν ή ξεπερνούν το κρίσιμο σημείο (θα συζητηθεί στην επόμενη παράγραφο ποιο σημείο είναι αυτό) και ο πατέρας είναι ετερόζυγος για το γονίδιο RhD ή όταν ο προσδιορισμός του πατρικού Rh για κάποιο λόγο είναι αδύνατος ή όταν το αποτέλεσμα του μη επεμβατικού ελέγχου (NIPT – cfDNA) είναι αδιευκρίνιστο λόγω

RhD ψευδογονιδίου ή ανεπαρκούς ποσότητας ελεύθερου εμβρυικού DNA στο δείγμα. Παρόλα αυτά, εάν μια έγκυος γυναίκα ακόμα και με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων, υποβληθεί σε αμνιοκέντηση ούτως ή άλλως για κάποιον άλλο λόγο (πχ για καρυοτυπικό έλεγχο ανευπλοειδιών), είναι λογικό να ελεγχθεί ταυτόχρονα το Rh του εμβρύου απ' το ίδιο δείγμα. Οποτεδήποτε λαμβάνεται αμνιακό υγρό για έλεγχο και το έμβρυο φαίνεται να είναι Rh αρνητικό, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος λόγω επιμόλυνσης με μητρικά κύτταρα, πραγματοποιώντας έλεγχο με SNP στο μητρικό DNA και το DNA που ελήφθη από αμνιακό υγρό. Διαπλακουντιακή αμνιοκέντηση θα πρέπει αν είναι εφικτό να αποφεύγεται καθώς ενδέχεται να επιδεινώσει την αλλοανοσοποίηση (το ίδιο και η βιοψία με λήψη χοριακών λαχνών για τον ίδιο λόγο)¹⁹⁵. Το μέγεθος αυτού του ρίσκου είναι άγνωστο καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Παρακολούθηση μητρικών τίτλων αντι-D αντισωμάτων σε κήσεις υψηλού κινδύνου μέχρι το κρίσιμο σημείο- Στην πρώτη κήση που επιπλέκεται με αλλοανοσοποίηση ερυθρών αιμοσφαιρίων και έμβρυο σε ρίσκο για αιμολυτική νόσο του εμβρύου και νεογνού (HDFN), η εξέταση έμμεσως Coombs επαναλαμβάνεται μια φορά κάθε μήνα για όσο οι τίτλοι της παραμένουν σταθεροί, ενώ σε περίπτωση που αυτοί αυξάνονται τότε επαναλαμβάνεται μια φορά κάθε δυο εβδομάδες μέχρι οι τίτλοι να φτάσουν αυτό που ονομάζεται «κρίσιμο» σημείο. Οι σειριακές μετρήσεις της έμμεσης Coombs θα πρέπει να γίνονται στο ίδιο εργαστήριο καθώς διαφοροποιήσεις μεταξύ εργαστηρίων είναι κοινές. Επιπλέον όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο, ως μέτρο ποιοτικού ελέγχου των αποτελεσμάτων το εργαστήριο θα πρέπει να επαναλαμβάνει τον τίτλο από το προηγούμενο δείγμα συγκριτικά και ταυτόχρονα με το πιο πρόσφατο δείγμα ώστε να διασταυρώνεται το αποτέλεσμα και να αποφεύγονται αναίτιες επεμβατικές παρεμβάσεις. Διαφοροποιήσεις μπορεί ακόμα να προκύψουν και μέσα στο ίδιο εργαστήριο αλλά οι πραγματικοί σταθεροί τίτλοι αντισωμάτων δεν θα πρέπει να διαφέρουν περισσότερο από μια αραιώση όταν επαναλαμβάνονται στο ίδιο εργαστήριο. Για παράδειγμα ένας τίτλος που αυξάνεται από 2 σε 4 αραιώσεις μπορεί να μην αντιπροσωπεύει μια αληθινή αύξηση στο ποσό των αντισωμάτων στη μητρική κυκλοφορία αλλά μια αύξηση σε 8 αραιώσεις είναι πιθανόν να είναι αληθινή. Να σημειωθεί ότι η χορήγηση στη μητέρα αντι-D ανοσοσφαιρίνης μετά την πρωταρχική ανοσιακή απάντηση δεν θα εμποδίσει την αύξηση στους τίτλους αντισώματος και γι' αυτό η χορήγηση αντι-D ανοσοσφαιρίνης δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ευαισθητοποιημένες γυναίκες^{196,197}.

Ο κρίσιμος τίτλος αντισωμάτων παραδοσιακά ορίζεται ως ο τίτλος που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αναιμίας και ύδρωπα στο έμβρυο σε κάθε συγκεκριμένο κέντρο. Κάτω από τον «κρίσιμο» αυτό τίτλο αντισωμάτων το έμβρυο είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης μόνο ήπιας προς μέτριας αλλά όχι σοβαρής αναιμίας. Παρόλα αυτά, δεδομένης της μειούμενης επίπτωσης της RhD αλλοανοσοποίησης στις κήσεις, τα περισσότερα ιδρύματα δεν διαθέτουν αρκετούς αλλοανοσοποιημένους ασθενείς να μελετήσουν για να καθιερώσουν έναν κρίσιμο τίτλο αντισωμάτων και έτσι θεωρείται γενικά αποδεκτό ένας τίτλος anti-D αντισωμάτων σε αραιώση μεταξύ 16 και 32 ως κρίσιμος. Στην Ευρώπη και το Ηνωμένο Βασίλειο το κατώφλι των 15 IU/mL είναι η κρίσιμη τιμή, που βασίζεται σε διεθνή standards¹⁹⁸.

Εάν τα αντισώματα φτάσουν ή ξεπεράσουν τον κρίσιμο τίτλο, απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για να καθοριστεί κατά πόσον το RhD + θετικό έμβρυο είναι σοβαρά αναιμικό. Οι μητρικοί τίτλοι αντισωμάτων είναι τέστ διαλογής και όχι διαγνωστικό σοβαρής αναιμίας και θα πρέπει να σταματούν να ζητούνται όταν φτάσουν στο κρίσιμο σημείο. Σε μια σειρά 590 ασθενών αλλοανοσοποιημένων με αντι-RhD, 70% έφτασαν σε κρίσιμους τίτλους ≥ 16 αραιώσεων στην δεύτερη εγκυμοσύνη¹⁹⁹. Η μέση ηλικία κύησης στην οποία αναπτύχθηκαν κρίσιμοι τίτλοι αντισωμάτων σ' αυτές τις ασθενείς των οποίων τα έμβρυα και νεογνά ανέπτυξαν αιμολυτική νόσο ήταν οι 26w + 3days.

Εάν ο τύπος RhD του εμβρύου δεν έχει ακόμα καθοριστεί με το τεστ cfDNA , με αμνιοκέντηση ή με επιβεβαίωση ομοζυγωτίας του πατέρα, συστήνουμε αξιολόγηση και καθορισμό του RhD τύπου του εμβρύου σε αυτό το σημείο για να αποφευχθούν πιθανώς περιττά σειριακά Doppler υπερηχογραφήματα και άσκοπες επεμβατικές λήψεις εμβρυικού αίματος. Η μητρική έμμεσος Coombs μπορεί να αυξηθεί ακόμα και αν το έμβρυο είναι Rh-αρνητικό. Οι λόγοι δεν είναι ακόμα τελείως σαφείς.

Αξιολόγηση για σοβαρή αναιμία σε έμβρυα σε κίνδυνο- Όταν φτάσουμε σε κρίσιμους τίτλους αντισωμάτων όπως περιγράφηκαν παραπάνω ή τους ξεπεράσουμε και το έμβρυο είναι RhD+θετικό , πρέπει να διενεργείται Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας εμβρύου (MCA) και εκτίμηση της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV) για να αναγνωρίσουμε τα έμβρυα που είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρή αναιμία. Η αξιολόγηση Doppler της εμβρυικής MCA-PSV βασίζεται στην αρχή ότι τα επίπεδα εμβρυικής αιμοσφαιρίνης καθορίζουν την αιματική ροή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία: Η ταχύτητα ροής αυξάνεται όσο τα εμβρυικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης πέφτουν²⁰⁰.

Μια συστηματική μελέτη του 2009 που περιελάμβανε 9 μελέτες παρατήρησης απέδωσε ισχυρές αποδείξεις ότι η εξέταση με Doppler της μέγιστης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV) αποτελεί πολύ καλή εξέταση παρακολούθησης της εμβρυικής αναιμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας²⁰¹. Όταν η σοβαρή αναιμία οριζόταν ως εμβρυική αιμοσφαιρίνη $<0,55$ πολλαπλάσια της μέσης τιμής (MoMs) για την ηλικία κύησης , η ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 75,5 και 90,8% αντίστοιχα. Στη μελέτη seminal που περιλαμβάνονταν σ' αυτή την ανασκόπηση , και τα δυο , τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο αίμα που ελήφθη με ομφαλοκέντηση και οι τιμές MCA-PSV μετρήθηκαν σε 111 έμβρυα που βρίσκονταν σε κίνδυνο για αναιμία εξαιτίας ανοσοποίησης της μητέρας από ερυθροκύτταρα και συγκρίθηκαν με τιμές από 265 φυσιολογικά έμβρυα²⁰². Η ευαισθησία των αυξημένων MCA-PSV (πάνω από 1,5MoMs) για την πρόβλεψη της μέτριας προς σοβαρή αναιμίας ήταν 100%, με ή χωρίς παρουσία ύδρωπα με ποσοστό ψευδώς θετικών 12%. Οι ίδιοι συγγραφείς διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη 125 εμβρύων σε κίνδυνο για αναιμία οφειλόμενη σε ανοσοποίηση και ανέφεραν ότι η συνολική απόδοση της MCA-PSV για μέτρια προς σοβαρή αναιμία (επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 0,65 MoMs) είχε ευαισθησία 88% και ειδικότητα 87% , θετική προγνωστική αξία 53% και αρνητική προγνωστική αξία 98%²⁰³. Ένα από τα 9 έμβρυα με σοβαρή αναιμία δεν διεγνώσθη, πιθανόν λόγω του ότι μεσολάβησε μεσοδιάστημα μεταξύ των ελέγχων μεγαλύτερο από δυο εβδομάδες.

Άλλες μέθοδοι - Τα επίπεδα χολερυθρίνης στο αμνιακό υγρό και σειριακές δειγματοληψίες εμβρυικού αίματος είναι άλλες μέθοδοι για την αξιολόγηση του εμβρύου για αναιμία αλλά σπάνια χρησιμοποιούνται σαν μέθοδοι διαλογής για την ανάπτυξη εμβρυικής αναιμίας.

Η αμνιοκέντηση για τον καθορισμό των επιπέδων χολερυθρίνης του αμνιακού υγρού (Δέλτα – OD₄₅₀) είχε χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για την έμμεση εκτίμηση της σοβαρότητας της εμβρυικής αναιμίας. Η χολερυθρίνη στο αμνιακό υγρό προέρχεται από τις εμβρυικές πνευμονικές και ενδοτραχειακές εκκρίσεις και συσχετίζεται με τον βαθμό της εμβρυικής αιμόλυσης^{204,205}. Παρόλα αυτά η ροομετρία Doppler είναι το ίδιο ή και περισσότερο ευαίσθητη και ειδική για τον εντοπισμό της σοβαρής εμβρυικής αναιμίας και έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική²⁰⁶. Για αυτούς τους λόγους η Δέλτα – OD₄₅₀ δεν είναι πλέον άμεσα διαθέσιμη στα περισσότερα εμπορικά εργαστήρια. Εμβρυικό αίμα μπορεί να ληφθεί για να καθοριστεί με ακρίβεια η σοβαρότητα της εμβρυικής αναιμίας αλλά αυτή η διαδικασία ενέχει ένα κίνδυνο της τάξης του 1-2% για απώλεια του εμβρύου – εμβρυικό θάνατο με τα υψηλότερα ρίσκα στις μικρότερες ηλικίες κύησης και σε υδρωπικά έμβρυα. Η λήψη εμβρυικού αίματος φυλάσσεται ως

επιλογή για τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η MCA-PSV δείχνει μέτρια προς σοβαρή αναιμία.

Διαχείριση με βάση την MCA-PSV - Η MCA-PSV μετράται όταν υπάρχει κλινική ένδειξη μετά τις 20 εβδομάδες κύησης στην πρώτη επηρεασμένη κύηση αφενός επειδή σοβαρού βαθμού αναιμία είναι απίθανο να συμβεί στο πρώτο μισό της κύησης και αφετέρου γιατί η λήψη δείγματος εμβρυικού αίματος και ενδομήτρια μετάγγιση είναι πολύ δύσκολες σε ηλικίες κύησης κάτω των 20 εβδομάδων. Επειδή η MCA-PSV αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης όπως φαίνεται στο σχήμα παρακάτω τα αποτελέσματα θα πρέπει να προσαρμόζονται με βάση την ηλικία κύησης. Υπάρχουν διαθέσιμοι υπολογιστές μετατροπής όπως αυτοί που μπορούμε να βρούμε στην σελίδα www.perinatology.com που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετατρέψουν την πραγματική MCA-PSV από cm/sec σε MoMs για διόρθωση με βάση την ηλικία κύησης. Το βέλτιστο μεσοδιάστημα μεταξύ των εξετάσεων δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Διάφοροι ειδικοί προτείνουν ανά μια με δυο εβδομάδες με βάση την κλινική εμπειρία τους και με βάση το τι είναι γνωστό σχετικά με την εξέλιξη της εμβρυικής αναιμίας²⁰². Η συχνότητα των ελέγχων θα πρέπει να αυξάνεται όταν απ' την εξέταση φαίνεται οι τιμές των MoMs να προσεγγίζουν το 1,5. Φυσικά η σωστή τεχνική για την μέτρηση της MCA-PSV είναι σημαντική και περιγράφεται αλλού^{207,208}. Ιδανικά οι μετρήσεις λαμβάνονται όταν το έμβρυο βρίσκεται σε μια ήσυχη κατάσταση καθώς τα αποτελέσματα δεν είναι ακριβή όταν το έμβρυο είναι δραστήριο^{209,210}.

MCA-PSV $\leq$ 1,5 MoMs για την ηλικία κύησης - Μια τιμή MCA-PSV $\leq$ 1,5 MoMs για την ηλικία κύησης συνάδει με την απουσία μέτριας προς σοβαρής αναιμίας. Εάν η MCA-PSV παραμένει σε αυτά τα επίπεδα προγραμματίζουμε τον τοκετό από 37+0 έως 38+6 εβδομάδες κύησης, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων –γυναικολόγων (ACOG)^{207,211}. Επιπλέον ξεκινάμε εβδομαδιαίως έλεγχο μετά τις 32 εβδομάδες. Ιστορικά η ανοσοποίηση της μητέρας θεωρούνταν ένδειξη σχολαστικού προγεννητικού ελέγχου του εμβρύου παρόλο που δεν υπήρχαν καλά σχεδιασμένες μελέτες που να αξιολογούν τη χρησιμότητα, το είδος και τη συχνότητα του ελέγχου αυτού²¹².

MCA-PSV $\geq$ 1,5 MoMs για την ηλικία κύησης - Για τις κύσεις με MCA-PSV $\geq$ 1,5 MoMs για την ηλικία κύησης, λαμβάνεται εμβρυικό αίμα με ομφαλοκέντηση για τον καθορισμό της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης και έχουμε αίμα έτοιμο για ενδομήτρια εμβρυική μετάγγιση αλλά πραγματοποιούμε την μετάγγιση μόνον αν η εμβρυική αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 2 σταθερές αποκλίσεις (SDs) από τη μέση τιμή για την ηλικία κύησης. Οι εν λόγω τιμές φαίνονται στον παρακάτω πίνακα

Normal mean and <2 SD values for fetal hemoglobin

Gestational age, weeks	Mean hemoglobin, g/dL	<2 SD hemoglobin from the mean, g/dL
18	11.3	9.3
19	11.5	9.5
20	11.7	9.7
21	11.9	9.9
22	12.1	10.1
23	12.3	10.3
24	12.5	10.5
25	12.7	10.7
26	12.8	10.8
27	13.0	11.0
28	13.2	11.2
29	13.4	11.4
30	13.6	

Πίνακας 8: Φυσιολογικές τιμές εμβρυικής αιμοσφαιρίνης ανάλογα με την ηλικία κύησης

Ένας αιματοκρίτης χαμηλότερος από 30% μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σαν κατώφλι για ενδομήτρια μετάγγιση²¹³. Εάν η αιμοσφαιρίνη είναι πάνω από αυτό το κατώφλι, τότε λαμβάνεται εκ νέου δείγμα εμβρυικού αίματος με την ίδια διαδικασία σε μια με δυο εβδομάδες αργότερα, ανάλογα την τιμή της αιμοσφαιρίνης. Οι τιμές της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης θα πρέπει πάντα να ελέγχονται πριν την μετάγγιση καθώς μια υψηλή MCA-PSV δεν είναι απόλυτη απόδειξη κλινικά σημαντικής εμβρυικής αναιμίας, ψευδώς θετικές τιμές μπορεί να μετρηθούν^{202,203}.

Μετάγγιση σε μια μέτρια μειωμένη εμβρυική αιμοσφαιρίνη οδηγεί σε καλύτερα εμβρυικά αποτελέσματα απ' ό,τι η αναμονή μέχρι την ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας (έλλειμα αιμοσφαιρίνης > 7g/dL κάτω από το φυσιολογικό μέσο όρο για την ηλικία κύησης³⁸) ή την ανάπτυξη ύδρωπα (αιμοσφαιρίνη κάτω από 5g/dL) για να γίνει η μετάγγιση²⁰².

Η δυνατότητα ενδαγγειακής ενδομήτριας μετάγγισης περιορίζεται γενικά σε κύσεις μεταξύ 18 και 35 εβδομάδων επειδή πριν τις 18 εβδομάδες, το μικρό μέγεθος των σχετικών ανατομικών δομών δημιουργεί τεχνικά προβλήματα και μετά τις 35 εβδομάδες η ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση θεωρείται πιο επικίνδυνη απ' ό,τι ο τοκετός ακολουθούμενος από μετάγγιση μετά την γέννηση του νεογνού²¹⁵. Έτσι σε ηλικίες κύησης ≥ 35 εβδομάδων θα επιλέγαμε τοκετό εμβρύου με MCA-PSV > 1,50 MoMs για την ηλικία κύησης χωρίς να χρειάζεται να ληφθεί δείγμα αίματος προ του τοκετού για να ελεγχθεί η εμβρυική αιμοσφαιρίνη.

Αποτελέσματα - Σε μια αναδρομική μελέτη 106 ασθενών στην πρώτη τους εγκυμοσύνη που επιπλέκονταν με ανοσοποίηση, οι 60 ασθενείς (57%) δεν ανέπτυξαν κρίσιμους τίτλους αντισωμάτων anti-RhD σε αραιώσεις >16, ¹⁹⁹. Ανάμεσα σε αυτούς που ανέπτυξαν κρίσιμους τίτλους, 54% των εμβρύων/ νεογνών ανέπτυξαν HDFN: 26% σοβαρή νόσο (εμβρυικό ύδρωπα, εμβρυικό θάνατο ή ανάγκη για ενδομήτρια μετάγγιση) 4% μέτρια νόσο (ανάγκη για αφαιμαξο- μετάγγιση νεογνού μετά τη γέννηση), και 24% ήπια νόσο (ανάγκη για φωτοθεραπεία νεογνού ή απλή μετάγγιση αίματος) .

Διαχείριση της ανοσοποίησης σε επόμενες κύσεις - Οι επόμενες κύσεις μετά την πρώτη ανοσοποιημένη κύηση χαρακτηρίζονται από αυξανόμενη σοβαρή εμβρυική αιμολυτική νόσο εξαιτίας της εισόδου στη μητρική κυκλοφορία ερυθροκυττάρων σε κάθε προηγούμενο τοκετό, πράγμα το οποίο προκαλεί αναμνηστική μητρική ανοσιακή απάντηση. Μια γυναίκα της οποίας η προηγούμενη κύηση επεπλάκη με ανάγκη για ενδομήτρια μετάγγιση, εμβρυικό ύδρωπα, πρόωρο τοκετό λόγω σοβαρής αναιμίας

εμβρύου, ή αφαιμαξομετάγγιση νεογνού, θα πρέπει να περιμένει ανάπτυξη σοβαρής εμβρυικής αναιμίας σε επόμενες κύσεις με RhD + θετικό έμβρυο. Η σοβαρή αναιμία συμβαίνει νωρίτερα σε ηλικία κύησης από ότι στην προηγούμενη κύηση, ενώ σε ένα case report έχει περιγραφεί σοβαρή αναιμία εμβρύου ήδη από τις 15 εβδομάδες κύησης²¹⁶.

Η διαχείριση αυτών των κύσεων περιλαμβάνει καθορισμό του τύπου RhD του εμβρύου πολύ νωρίς κατά την διάρκεια της κύησης με ελεύθερο εμβρυικό DNA και έναρξη μετρήσεων MCA-PSV στα RhD+θετικά έμβρυα στις 16 με 18 εβδομάδες. Η διαχείριση με βάση την MCA-PSV είναι παρόμοια με αυτή που περιγράφηκε παραπάνω για την πρώτη κύηση εκτός του ότι οι μετρήσεις γίνονται σ' αυτή την περίπτωση εβδομαδιαίως²⁰⁷.

Σειριακές μετρήσεις των μητρικών τίτλων αντισωμάτων δεν προσφέρουν κάποια συγκεκριμένη πληροφορία και δεν είναι προβλεπτικοί της εγκατάστασης εμβρυικής αναιμίας. Παρόλα αυτά λαμβάνεται μια αρχική μέτρηση μητρικών τίτλων αντισωμάτων καθώς ένας υπερβολικά υψηλός τίτλος μπορεί να μας οδηγήσει να σκεφτούμε την ανάγκη ανοσοτροποποίησης της μητέρας.

ΕΙΔΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Διαχείριση κύσεων με σοβαρή εμβρυική αναιμία πριν τις 20 εβδομάδες- Για την σπάνια περίπτωση ασθενούς με ιστορικό προηγούμενης επηρεασμένης κύησης από ανοσοποίηση που αναπτύσσει σε επόμενη κύηση πολύ νωρίς συμπτώματα εμβρυικής αναιμίας, ενδοπεριτοναϊκές μεταγγίσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν πριν τις 20 εβδομάδες αλλά είναι λιγότερο επιτυχείς σε υδρωπικά έμβρυα.

Η πλασμαφαίρεση και η ενδοφλέβια χορήγηση στη μητέρα υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (IVIG) μπορεί να διατηρήσει τον εμβρυικό αιματοκρίτη πάνω από τα απειλητικά για τη ζωή επίπεδα αρκετά ώστε να φτάσει η κύηση σε κατάλληλη ηλικία τέτοια ώστε να είναι τεχνικά εφικτή ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση. Σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, έναρξη θεραπείας με IVIG πριν τις 13 εβδομάδες κύησης συσχετίστηκε με καθυστέρηση στην ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας εμβρύου κατά 25 ημέρες σε σχέση με προηγούμενη κύηση²¹⁷. Μια ποικιλία θεραπευτικών σχημάτων έχουν περιγραφεί σε case reports και μικρές σειρές ασθενών^{217,218}. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής εταιρείας αιμαφαίρεσης περιγράφουν τις ενδομήτριες ενδαγγειακές μεταγγίσεις ως τον τρέχον στυλοβάτη της θεραπείας της εμβρυικής αναιμίας αλλά αναφέρει ότι ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) ή/και η θεραπευτική πλασμαφαίρεση μπορεί να ενδείκνυνται σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για εμβρυικό θάνατο ή όταν υπάρχουν σημάδια εμβρυικού υδρωπα πριν τις 20 εβδομάδες κύησης²¹⁹.

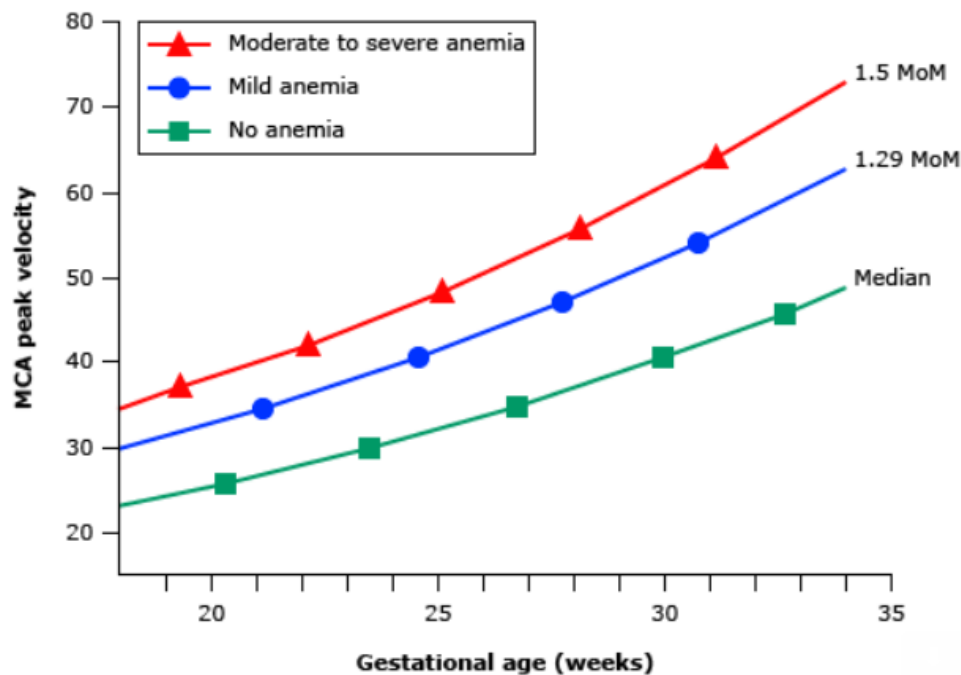
Διαχείριση γυναικών με πολλαπλά είδη αντισωμάτων - Ορισμένες γυναίκες αναπτύσσουν αντισώματα σε περισσότερα από ένα αντιγόνα των ερυθρών κυττάρων. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση αυτών των κύσεων. Συνήθως τις διαχειριζόμαστε όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η παρουσία και άλλων αντισωμάτων έναντι των ερυθρών (κυρίως Anti- C) σχετίζεται με πιο επιθετική μητρική ανοσιακή απάντηση και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρής αναιμίας εμβρύου και ανάγκης για ενδομήτρια εμβρυική μετάγγιση ²²⁰⁻²²². Αυτές οι κύσεις απαιτούν πολύ στενή παρακολούθηση.

Πρόληψη της προσβολής μελλοντικών εμβρύων σε μελλοντικές κύσεις- Κάθε επόμενη κύηση μετά την πρώτη επηρεασμένη από ανοσοποίηση κύηση είναι πιθανόν να εκδηλώσει πιο σοβαρή αιμολυτική νόσο του εμβρύου και του νεογνού και σε πιο πρώιμη ηλικία κύησης. Η αιμολυτική νόσος του εμβρύου και του νεογνού μπορεί να προληφθεί με την αποφυγή σύλληψης RhD+θετικού εμβρύου. Παρόλα αυτά σπάνια γίνεται προσπάθεια για πρόληψη εξαιτίας του κόστους και της πολυπλοκότητας των

διαδικασιών που αυτό περιλαμβάνει και επειδή η αιμολυτική νόσος του εμβρύου και νεογνού (HDFN) πλέον μπορεί τις περισσότερες φορές να θεραπευτεί επιτυχώς. Κυοφορία RhD θετικού εμβρύου από RhD αρνητική μητέρα μπορεί να αποφευχθεί με τους εξής τρόπους:

- Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) με προεμφυτευτικό γενετικό τεστ – Αν ο υποψήφιος βιολογικός πατέρας είναι ετερόζυγος για το γονίδιο RhD , τότε η προεμφυτευτική γενετική ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ταυτοποιηθούν τα RhD αρνητικά έμβρυο και μόνο αυτά να επιλεγούν για εμβρυομεταφορά²²³. Η ακρίβεια των συγκεκριμένων προεμφυτευτικών τεστ αναφέρεται από τα εργαστήρια ότι είναι 95% γι' αυτό συστήνεται επιβεβαίωση και με τεστ ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (cfDNA) μετά τις 10 εβδομάδες κύησης.
- Χρήση παρένθετης μητέρας – Αν ο υποψήφιος βιολογικός πατέρας είναι RhD θετικός ομόζυγος τότε οι υποψήφιοι γονείς μπορούν να συλλάβουν μέσω IVF και το έμβρυο να κυοφορηθεί από παρένθετη RhD θετική μητέρα που δεν έχει ανοσοποιηθεί έναντι ερυθρών.
- Χρήση σπέρματος δότη- Σπέρμα από RhD-αρνητικό δότη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για γονιμοποίηση RhD – αρνητικής ανοσοποιημένης μητέρας.

MCA peak velocity



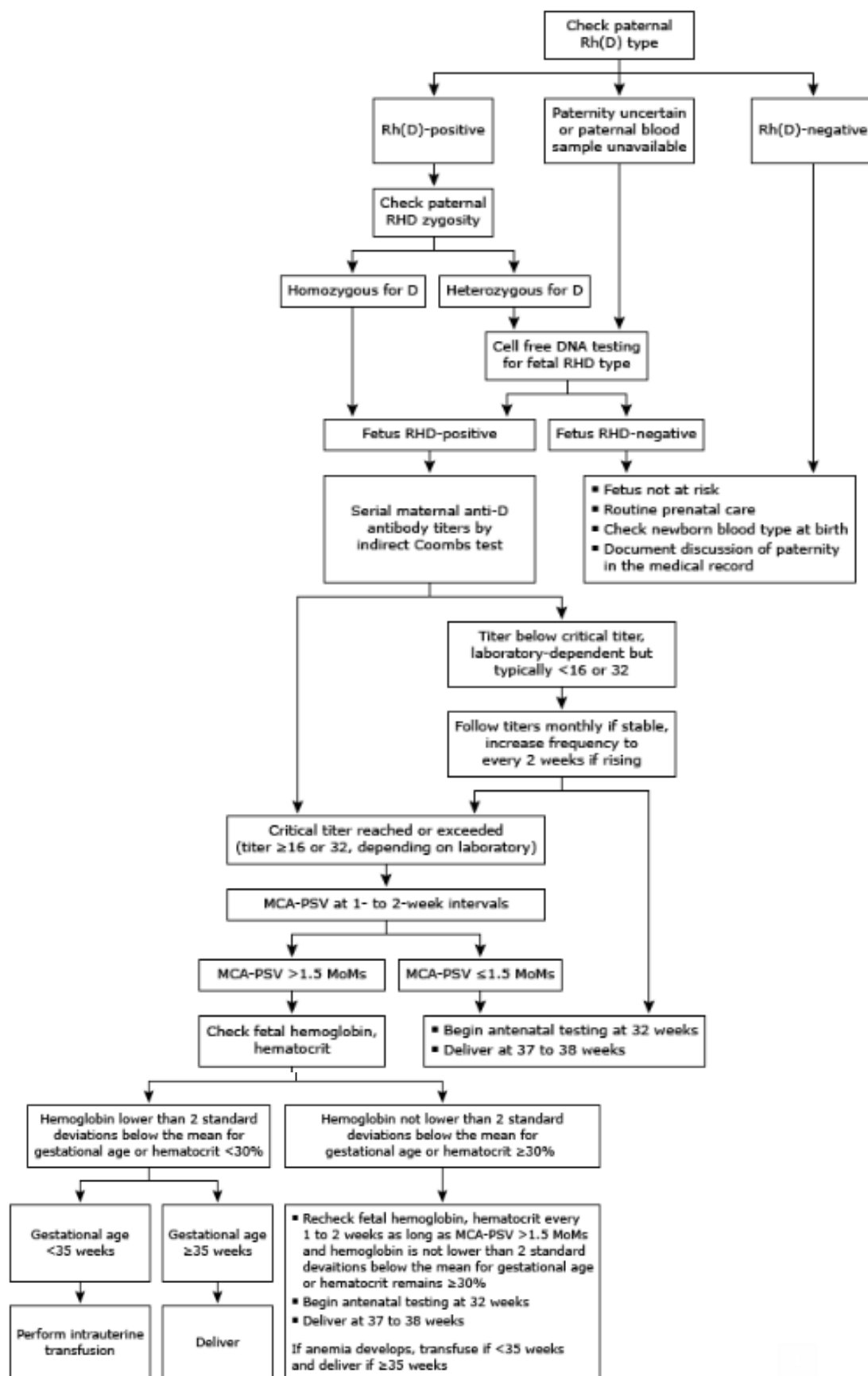
MCA: middle cerebral artery; MoMs: multiples of the median.

Data from: Mari G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342:9.

Graphic 76467 Version 3.0

Σχήμα 4: Τιμές της MCA-PSV στις διάφορες εβδομάδες κύησης

Management of the first pregnancy with Rh(D) alloimmunization



Rh: Rhesus; MCA-PSV: middle cerebral artery peak systolic velocity; MoMs: multiples of the median.

Σχήμα 5: Αλγόριθμος διαχείρισης της πρώτης κύησης με Rhesus ανοσοποίηση

5. ΕΜΒΡΥΙΚΟΣ ΥΔΡΩΠΑΣ

5.1. Περιγραφή και ορισμός

Εμβρυϊκός ύδρωπας (Hydrops fetalis) ορίστηκε ως η παθολογική συσσώρευση υπερβολικού υγρού εντός δύο ή περισσότερων εμβρυϊκών διαμερισμάτων. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να ανιχνευθούν υπερηχογραφικά και συμπεριλαμβάνουν οίδημα κρανίου και δέρματος (πάχος δέρματος > από 5mm)²²⁴, ασκίτης, υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, παρουσία πολυϋδραμνίου (δείκτης αμνιακού υγρού > από 25cm ή μέγιστος κάθετος θύλακας 8cm),²²⁵ και πάχυνση του πλακούντα (≥ 4 cm στο 2ο τρίμηνο και ≥ 6 cm στο 3ο τρίμηνο)^{226,227}.

Ταξινόμηση

Με βάση την υποκείμενη αιτία, ο ύδρωπας ταξινομείται είτε ως άνοσος είτε ως μη-άνοσος. Ο άνοσος ύδρωπας αναφέρεται σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες η υποκείμενη κατάσταση οφείλεται σε εμβρυϊκή αναιμία που αναπτύσσεται από αλλοανοσοποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Ο όρος μη-άνοσος ύδρωπας χαρακτηρίζει όλες εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει ένδειξη ασυμβατότητας μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος, ως προς το αντιγονικό σύστημα Rhesus ή και άλλα, σπανιότερα.

Δημογραφικά στοιχεία

Η πραγματική επίπτωση του εμβρυϊκού ύδρωπα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Πολλές μελέτες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον προσδιορισμό των περιπτώσεων της επίπτωσης που συμπεριλαμβάνονται στις σειρές τους καθώς και στον πληθυσμό της μελέτης τους. Η αναφερόμενη επίπτωση κυμαίνεται από 1,37/ 1000²²⁸ έως 1: 2000 15 ζώντες γεννήσεις που γίνονται δεκτοί σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (NICU). Η εκτεταμένη χρήση της anti-D ανοσοσφαιρίνης οδήγησε στη μείωση της συνολικής επίπτωσης του άνοσου ύδρωπα τις τελευταίες δεκαετίες. Ο Macafee και οι συνεργάτες το 1970, σημείωσαν ότι το 82% των περιπτώσεων ύδρωπα, αποτελεί δευτερογενή εκδήλωση ενός μεγάλου αριθμού ανωμαλιών. Η συχνότητα εμφάνισης μη άνοσου ύδρωπα έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 1: 1500 έως 1: 3800 γεννήσεις. Οι πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν μετατόπιση της επίπτωσης, σχεδόν το 90% των περιπτώσεων ύδρωπα είναι δευτεροπαθείς σε ένα μη-άνοσο μηχανισμό.

5.2. Άνοσος ύδρωπας (Αιμόλυση από ισοανοσοποίηση)

Αρχικά, ο άνοσος ύδρωπας περιγράφηκε το 1609 όταν μια γαλλίδα μαία διεκπεραίωσε τοκετό δίδυμων, εκ των οποίων το πρώτο δίδυμο ήταν υδρωπικό και θνησιγενές, ενώ το δεύτερο εμφάνιζε σοβαρό ίκτερο και στη συνέχεια απεβίωσε πιθανά λόγω πυρηνικού ίκτερου²²⁹. Η σχέση αυτή αναφέρθηκε και πάλι το 1932, όταν ο Diamond και οι συνεργάτες του περιέγραψαν μια νόσο η οποία χαρακτηριζόταν από αναιμία, ίκτερο και συσχετιζόταν με ερυθροβλάστωση και αιμόλυση²³⁰. Παρά τα περιγραφέντα κλινικά χαρακτηριστικά, η αιτιοπαθολογία παρέμενε σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Το 1938 ο Darrow, περιγράφει την έννοια της αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος που οδηγεί σε

νεογνικό ίκτερο²³¹. Καθοριστικής σημασίας όμως για την πλήρη κατανόηση της νόσου ήταν η ανακάλυψη των Landsteiner και Weiner, το 1940, του παράγοντα Rhesus (Rh)²³².

Αργότερα, το 1941, ο Levine και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την παθοφυσιολογία της νόσου στην μελέτη τους η οποία αφορούσε πέντε ασθενείς. Οι ερευνητές αυτοί, παρατήρησαν ότι οι Rh-αρνητικές έγκυες γυναίκες σχημάτιζαν Rh-θετικά αντισώματα στα ερυθροκύτταρά τους, τα οποία στην συνέχεια διαμέσου του πλακούντα περνούσαν στο έμβρυο οδηγώντας το σε βαριά αναιμία (ερυθροβλάσωση)²³³.

Η πρόληψη του άνοσου ύδρωπα είναι δυνατή και ήδη εφαρμόζεται από την δεκαετία του 1960. Ο William Pollack, σε συνεργασία με τους Vincent J. Freda και John G. Gorman, ανέπτυξαν μια γ-σφαιρίνη από anti-D ορό. Αυτή η γ-σφαιρίνη χορηγήθηκε σε RhD-αρνητικές έγκυες οι οποίες στη συνέχεια απέτυχαν να αναπτύξουν anti-D αντισώματα όταν εκτέθηκαν σε RhD-θετικά ερυθρά αιμοσφαίρια²³⁴. Παράλληλα, ο Finn και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την πιθανή πρόληψη της αιμολυτικής νόσου Rh. Εισήγαγαν ραδιενεργά επισημασμένα Rh-θετικά ερυθρά αιμοσφαίρια σε Rh-αρνητικούς άνδρες. Απέδειξαν, ότι η χορήγηση anti-D γ-σφαιρίνης οδηγούσε τα Rh-θετικά ερυθροκύτταρα σε σύνδεση με τα αντισώματα και στην συνέχεια στην ταχύτερη καταστροφή τους²³⁵.

Αργότερα, ο Hamilton εμβολίαζε RhD-αρνητικές πρωτέγκυες γυναίκες και απέδειξε πως η στρατηγική αυτή απέτρεπε το σχηματισμό anti-D αντισωμάτων στην δεύτερη εγκυμοσύνη καθώς οδηγούσε σε βελτιωμένα περιγεννητικά αποτελέσματα²³⁶. Όμως, καθοριστικής σημασίας για την εκτεταμένη χρήση της anti-D ανοσοσφαιρίνης υπήρξε η μελέτη του Pollack και των συνεργατών του η οποία έθεσε τις βάσεις για την ανάπτυξη των σημερινών κατευθυντήριων οδηγιών και πρακτικών οι οποίες εφαρμόζονται σε όλο τον κόσμο²³⁷.

Παθοφυσιολογία άνοσου ύδρωπα

Η παθοφυσιολογία του άνοσου ύδρωπα εγείρεται με την Rh (ισο)ανοσοποίηση. Το έμβρυο κληρονομεί τα μισά γενικά χαρακτηριστικά από τη μητέρα και τα υπόλοιπα μισά από τον πατέρα και έτσι η ομάδα αίματός του μπορεί να είναι διαφορετική από αυτήν της μητέρας του. Κάποιες εμβρυϊκές ομάδες αίματος δρουν αντιγονικά στην μητρική κυκλοφορία που δεν διαθέτει αυτή την ομάδα και στην συνέχεια εγκαθίστανται στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) της μητέρας. Η Rh (ισο)ανοσοποίηση προκαλείται είτε με μετάγγιση ασύμβατου αίματος στην μητέρα είτε με την αμνιοπαρακέντηση, την βιοψία χοριακής λάχνης, το τραύμα και την αποκόλληση στην κύηση και τον τοκετό. Εφόσον εισέλθει ικανή ποσότητα εμβρυϊκού αίματος στην μητρική κυκλοφορία, τότε προκαλείται ανοσοποιητική απάντηση από την μητέρα με την δημιουργία αντισωμάτων τα οποία διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό. Στην συνέχεια τα αντισώματα αυτά αντιδρούν με τα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου προκαλώντας αιμολυτική αναιμία.

Η γενετική του συστήματος Rh είναι περίπλοκη. Ο παράγοντας Rh είναι ένα από τα πλέον πολύπλοκα συστήματα του αίματος καθώς περιέχει πάνω από 50 διαφορετικά αντιγόνα²³⁸. Οι γονιδιακές ανακατατάξεις του συστήματος Rh μπορούν να δημιουργήσουν υβριδικές πρωτεΐνες και πρόσθετη αντιγονική έκφραση. Ωστόσο, μικρός μόνο αριθμός από αυτά τα αντιγόνα παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον κατά τη διάρκεια

της κύησης καθώς δύναται να οδηγήσει στο σχηματισμό αντισωμάτων και αλλοανοσοποίησης. Τα αντιγόνα Rh (D) και Rh (CcEe) ευθύνονται για το σύνολο των περιπτώσεων της εμβρυϊκής ερυθροβλάστωσης τα οποία και κωδικοποιούνται από δύο γονίδια που βρίσκονται στον βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 και είναι τα γονίδια RhD και RhCE²³⁹.

Οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να κληρονομήσουν από κάθε γονέα τρία ζεύγη Rh αντιγόνων: Cc, Dd και Ee. Δυνητικά λοιπόν, κάποιος μπορεί να είναι ετερόζυγος ή ομόζυγος για κάθε κληρονομούμενο αλληλόμορφο. Η Rh-θετική ή Rh-αρνητική κατάσταση του ασθενούς προσδιορίζεται από την παρουσία ή την απουσία (ή την πιθανή μη έκφραση) της θέσης του αντιγόνου D. Το Rh (CcEe) έχει λιγότερα αλληλόμορφα καθώς έχει αναφερθεί περιορισμένος αριθμός μεταλλάξεων. Τα αλληλόμορφα Cc και Ee είναι κωδικοποιητικά αλληλόμορφα τα οποία εκφράζονται με ετερόζυγο τρόπο. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το σύμβολο "d" δείχνει απλώς την απουσία του αντιγόνου D καθώς δεν υπάρχει αλληλόμορφο "d".

Το αντιγόνο RhD αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων και περιέχει αρκετούς εξωκυτταρικούς βρόχους. Περισσότερα από 150 αλληλόμορφα έχουν ανιχνευτεί μέχρι σήμερα στο γονίδιο RHD²⁴⁰. Η επίπτωση του αντιγόνου RhD ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή και την εθνότητα. Rh-αρνητικά άτομα αναφέρονται στο 1% περίπου των πληθυσμών της Κίνας και της Ιαπωνίας, ενώ στη φυλή των Βάσκων στη βόρεια Ισπανία το ποσοστό επίπτωσης αυξάνει περίπου σε 30%²⁴¹. Στους Καυκάσιους πληθυσμούς της Ευρώπης η επίπτωση είναι 15%, ενώ στους Ισπανόφωνους και τους Αφροαμερικανούς η επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 3% και 7%. Επίσης, μεταξύ αρκετών Αφρικανικών πληθυσμών περιγράφηκε μια παραλλαγή του γονιδίου RhD γνωστή και ως ψευδογονίδιο RhD (Rh ψ). Αυτό το ψευδογονίδιο RhD ανιχνεύεται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 60% των Rh αρνητικών μαύρων της Αφρικής²⁴². Ασυμβατότητες σε άλλα αντιγόνα Kelly, Duffy, Kidd, MNSS, Diego, Dombrock, P, c, E και C μπορούν επίσης να προκαλέσουν σημαντικής βαρύτητας νόσο^{243,244}.

Άγνωστος παραμένει ο ακριβής αριθμός των Rh θετικών εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων που απαιτούνται για να προκαλέσουν μητρική (αλλο)ανοσοποίηση. Πάντως, τα 0,25 ml εμβρυϊκού αίματος υπολογίστηκαν ως η ελάχιστη ποσότητα που απαιτείται για την δημιουργία αλλοανοσοποίησης. Μετά την πρώτη έκθεση στο αντιγονικό φορτίο του εκάστοτε Rh αντιγόνου, ο μητρικός οργανισμός παράγει αντισώματα IgM σε διάστημα 6 εβδομάδων έως ένα έτος. Τα αντισώματα IgM δεν διέρχονται τον πλακούντα και συνεπώς η πρώτη εγκυμοσύνη συνήθως δεν επηρεάζεται. Ωστόσο, μια δεύτερη έκθεση στο αντιγονικό φορτίο μπορεί να προκαλέσει την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους στα κύτταρα του πλάσματος. Αυτή η μνημονική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας χαρακτηρίζεται από την ταχύτατη παραγωγή των αντισωμάτων IgG, σχεδόν εξ ολοκλήρου. Αυτά τα αντισώματα IgG μπορούν να διασχίσουν τον μητροπλακουντιακό φραγμό, συνδέονται με τα αντίστοιχα αντιγόνα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και τα καταστρέφουν, προκαλώντας εμβρυϊκή αιμόλυση και αναιμία.

Η εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση ξεκινάει με την εμφάνιση του λεκιθικού ασκού την 21η ημέρα. Το Rh αντιγόνο μπορεί να εκφραστεί ήδη από την 30η ημέρα της κύησης. Μετά τη δεύτερη έκθεση, παρατηρείται αύξηση της παραγωγής των αντισωμάτων IgG που οδηγεί σε αύξηση των μητρικών τίτλων. Αυτά τα μητρικά αντισώματα αναγνωρίζονται και προσκολλώνται στο αντιγόνο του ξενιστή στην επιφάνεια των Rh θετικών εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων (RBCs). Το αντίσωμα IgG στερείται της ικανότητας δέσμευσης του συμπληρώματος και συνεπώς τα επικαλυμμένα με αντίσωμα

εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα απομονώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των ιστών και καταστρέφονται εξωαγγειακά από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Αυτή η αλυσίδα συμβάντων οδηγεί στην ανάπτυξη της εμβρυϊκής αναιμίας.

Καθώς μειώνεται η διάρκεια της ζωής του εμβρυϊκού ερυθροκυττάρου λόγω αιμόλυσης, το αιμοποιητικό σύστημα επιφορτίζεται με ένα επιπλέον έργο-αυξημένης παραγωγής ερυθροβλαστών-από τα πρώιμα ακόμη στάδια της ήπιας εμβρυϊκής αναιμίας. Όμως, με την εγκατάσταση σοβαρής αναιμίας (ερυθροβλάστωση), επιστρατεύεται μια εκσεσημασμένη εξω-μυελική παραγωγή άωρων ερυθροβλαστών στο ήπαρ και την σπλήνα, η οποία βαθμιαία οδηγεί σε ηπατοσπληνομεγαλία²⁴⁵.

Η σοβαρή εμβρυϊκή αναιμία (ερυθροβλάστωση) οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου και υποξία τα περιφερειακά εμβρυϊκά όργανα και σε παράλληλη αύξηση της καρδιακής παροχής ως μηχανισμό αντιστάθμισης αυτής της κατάστασης. Ωστόσο, αυτός ο μηχανισμός μπορεί να είναι ανεπαρκής στην διατήρηση επαρκούς αιμάτωσης των ιστών. Η απώλεια της ρύθμισης της λειτουργίας των εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων συμβάλλει στην διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο Soothill και οι συνεργάτες του ανέφεραν αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στην ομφαλική αρτηρία όταν τα επίπεδα της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης ήταν < από 8 g/dL και αύξηση της συγκέντρωσης των γαλακτικών στην ομφαλική φλέβα όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μειώθηκαν στα 4 g/dL.²⁴⁶ Ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί σε εμβρυϊκό ύδρωπα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, η εγκατάσταση σοβαρής αναιμίας με επίπεδα αιμοσφαιρίνης < από 7 g/dL εγείρει την παρουσία ύδρωπα²⁴⁵.

Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι η ελαττωμένη πρωτεϊνική σύνθεση (υποαλβουμιναιμία) οδηγεί σε μειωμένη κολλοειδωσμοτική πίεση καθώς και σε αυξημένη εξαγγείωση υγρών, οπότε, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η αιτία ανάπτυξης ύδρωπα (ασκίτη)^{247,248}. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν φυσιολογική συγκέντρωση λευκωματίνης σε υδρωπικά έμβρυα γεγονός που δεν συνάδει με αυτή την υπόθεση²⁴⁹. Ενοχοποιήθηκαν όμως, και άλλοι παράμετροι οι οποίοι αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα (εξαγγείωση). Κατ' αρχήν, η εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση (βαριά αιμολυτική αναιμία) προκαλεί ιστική υποξία λόγω αιμοσιδήρωσης²⁵⁰, μεταβολική οξέωση και υπερχολερυθριναιμία²⁵¹, η οποία αν και έχει νευροτοξική δράση απομακρύνεται ενδομήτρια διαμέσου του πλακούντα και μεταβολίζεται στην μητρική κυκλοφορία. Σε μεταγενέστερο στάδιο, η αυξημένη πίεση στην ομφαλική φλέβα συνδέθηκε με ηπατομεγαλία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια^{252,253} και απόφραξη της λεμφικής ροής. Η ενδομήτρια μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών μείωσε την πίεση στην ομφαλική φλέβα μετά την πάροδο 24ώρου²⁵⁴.

5.3. Μη άνοσος ύδρωπας

Σήμερα είναι γνωστό, ότι ο μη άνοσος ύδρωπας (MAY) αποτελεί σοβαρή επιπλοκή σε περισσότερες από 100 αναγνωρισμένες παθολογικές καταστάσεις ποικίλης αιτιολογίας.

Ανεξάρτητα όμως από την αιτιολογία το τελικό αποτέλεσμα του MAY οφείλεται στην αύξηση της πίεσης στο φλεβικό σύστημα, την παρακώλυση της παροχέτευσης

τηςλέμφου, στην αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Υποστηρίζεται ότι το 55-65% των περιπτώσεων MAY που ανιχνεύεται προγεννητικά έχει συγκεκριμένη αιτιολογία.^{255,256} Άλλοι, ανεβάζουν το ποσοστό στο 85%²⁵⁷. Ωστόσο, ο αριθμός αυτός αυξάνεται σε 85% όταν λαμβάνεται υπόψη η μεταγεννητική αξιολόγηση. Όμως, σε ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων αυτών εξακολουθούν να είναι άγνωστα τα αίτια. Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι καρδιαγγειακές αιτίες, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν αρρυθμίες (τάχυ- ή βράδυ-αρρυθμίες), κατασκευαστικές ανωμαλίες και ποικίλες καρδιομυοπάθειες, είναι οι συνηθέστερες αιτίες που οδηγούν σε MAY. Το 16% των περιπτώσεων MAY οφείλεται σε χρωμοσωμική αιτία, ενώ οι αιματολογικές ανωμαλίες συμβάλλουν στο 4% έως 12% των περιπτώσεων της νόσου²⁵⁸.



Εικόνα 22: Στεφανιαία τομή ολόσωμου εμβρύου 9W+1d που καταδεικνύει γενικευμένο ύδρωπα (βέλη).

Αίτια ΜΗ άνοσου ύδρωπα		
1. <u>Κεφαλή :</u>	• Ενδοκρανιακή αιμορραγία • Ανεύρυσμα φλέβας του GALEN	• Όγκοι ΚΝΣ
2. <u>Θώρακας:</u> • Ανατομικές ανωμαλίες καρδιακών κοιλοτήτων και μεγάλων αγγείων	• Όγκοι καρδιάς-θώρακος • Μυοκαρδίτιδα • Αρρυθμίες (βράδυκαρδία-ταχυκαρδία)	• Κυστική αδενωματοώδης δυσπλασία (CCAM) • Ατρησία λάρυγγος • Συστροφή πνεύμονος
3. <u>Γαστρεντερικό:</u>	• Εντερική απόφραξη – διάτρηση (περιτονίτιδα εκ μηκώνιου) • Ηπατίτιδα	• Κίρρωση – πυλαία υπέρταση • Διαφραγματοκήλη
4. <u>Ουροποιητικό:</u> • Συγγενής νέφρωση (Finnish type)	• Αποφρακτική νόσος (ρήξη ουροδόχου) • Πολυκυστική νόσος νεφρού (ARCKD, ADCKD)	• Θρόμβωση νεφρικής φλέβας
5. <u>Αιμοποιητικό:</u> • Α' θαλασσαιμία	• Εμβρυομητρική αιμορραγία • Αιμορραγία εμβρύου ενδοκοιλιακή (εντέρου, κρανίου, όγκος)	• Σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο • Ελαττωμένοι παραγωγή ερυθρών
6. <u>Λοιμώδη:</u> • Λοίμωξη παρβοϊού B19 • Κυτταρομεγαλοϊός (CMV) • Λεπτοσπείρωση	• Τοξοπλάσμωση • Σύφιλη • Ερυθρά • Ανεμευλογιά	• Έρπης • Αδενοϊοί • Ιοί Coxsakie • Ηπατίτιδα Α • Λιστερίωση
7. <u>Σκελετικές δυσπλασίες:</u> • Θανατοτρόπος δυσπλασία • Θανατηφόρος οστεοπέτρωση	• Ασφυκτική θωρακική δυσπλασία (σύνδρομο JEUNE) • Αχονδροπλασία • Αχονδρογένεση	• Σύνδρομο βραχέων πλευρών – πολυδακτυλία • Χονδροδυσπλασία Punctata • Ατελής οστεογένεση τύπου II
8. <u>Μεταβολικές διαταραχές:</u>	• Έλλειψη G-6-PD (Glucose 6-PD) • Υπερθυρεοειδισμός • Υποθυρεοειδισμός	• Σφιγγομυελινοείδωση • Μουκοπολυσακχαρίδωση
9. <u>Σύνδρομα:</u> • Noonan • Opitz-Frias syndrome	• Cornelia de Lange syndrome • Συγγενής πολλαπλή αρθρογρύπωση • Συγγενής μυοτονική δυστροφία	• Πολλαπλού πτερυγίου • Υποτροπιάζον κυστικό ύγρωμα • Υποφωσφατασία
10. <u>Χρωμοσωμικές ανωμαλίες:</u> • Τρισωμίες 10, 13, 15, 16, 18, 21	• Τριπλοειδία • Τετραπλοειδία • Σύνδρομο Turner	• 46XX/XY Μωσαϊκό • 49XXXXY • Άλλες δομικές ανωμαλίες (μερικός διπλασιασμός, έλλειμμα, διαμετάθεση)
11. <u>Ανωμαλίες πλακούντα και ομφαλίου λώρου:</u>	• Χοριοαγγείωμα • Αγγειομύξωμα ομφαλίου λώρου • Αιμορραγία αγγείων πλακούντα	• Ανεύρυσμα ομφαλικής αρτηρίας • Αληθής κόμβος-συστροφή ομφαλίου λώρου • Θρόμβωση ομφαλικής φλέβας

	Υποχοριακό αιμάτωμα πλακούντα	
12. Όγκοι: - Αμάρτωμα - Μεσοβλαστικό νέφρωμα	Τεράτωμα (μεσοθωρακίου, εγκεφάλου, ενδοπεριτοναϊκό, ιεροκοκκυγικό)	- Ηπατοβλάστωμα - Ινοσάρκωμα μεσοθωρακίου - Συγγενές νευροβλάστωμα

Πίνακας 9: Αιτιολογία ΜΗ ΑΝΟΣΟΥ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΥΔΡΩΠΑ



Εικόνα 23: Εγκάρσια τομή θώρακος, απεικονίζει την ύπαρξη μεγάλης συλλογής υγρού δεξιά (REF) και μικρής αριστερά (LEF) οι οποίες περιβάλλουν τους πνεύμονες. Σημειώνεται επίσης περικαρδιακό υγρό (μεγάλα βέλη) και υποδόριο οίδημα (μικρό βέλος).



Εικόνα24: Εγκάρσια άποψη οπίσθιου εγκεφαλικού βόθρου σε έμβρυο 9W+2d το οποίο παλινδρόμησε. Σημειώστε την υδρωπική συλλογή υγρού στους μαλακούς ιστούς του αυχένα και του τραχήλου (βέλη). Η ιστολογική εξέταση έδειξε τριπλοειδία 69, XXY.



Εικόνα25: Οβελιαία τομή σώματος εμβρύου σε διδυμη κύηση 20W+1d. Απεικονίζεται εμβρυϊκός ύδρωπας: πλευριτικό υγρό (EF) στον θώρακα (Thorax) μεγάλη συλλογή ασκητικού υγρού (AS) εντός του κύτους της κοιλιάς (βέλη), γύρω από το ήπαρ (Liver).



Εικόνα26: Οβελιαία τομή σώματος-κεφαλής εμβρύου 11W+4d που καταδεικνύει κατακράτηση υγρών στους μαλακούς ιστούς (βέλη) και κυστικό ύγρωμα αυχένος (παχύ βέλος)



Εικόνα27: Πάχυνση δέρματος κρανίου. Σημειώστε το προρινικό οίδημα (βέλη).

Παθοφυσιολογία μη άνοσου ύδρωπα

Ο ακριβής μηχανισμός του *MAY* παραμένει μια πρόκληση εξαιτίας της διαφορετικότητας της υποκείμενης αιτίας. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις τα αίτια είναι ασαφή. Σε φυσιολογικές συνθήκες το εξωκυττάριο υγρό επιστρέφει από τον ενδιάμεσο χώρο στον αγγειακό χώρο διαμέσου του λεμφικού συστήματος. Η υδροστατική πίεση του φλεβικού συστήματος καθορίζει την δυνατότητα παροχέτευσης της λέμφου διαμέσου του φλεβικού δικτύου. Σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, ελαττωμένου κλάσματος εξώθησης, μειωμένης κολλοειδωσμοτικής πίεσης, υποξαιμίας και αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων προκαλείται παρακώλυση του λεμφικού δικτύου, εξαγγείωση υγρών στον ενδιάμεσο χώρο και τελικά δημιουργείται ύδρωπας²⁵⁹.

Μερικά παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων συμπεριλαμβάνουν: κατασκευαστικές καρδιακές ατέλειες που οδηγούν σε αύξηση της πίεσης στην δεξιά καρδιά και σε αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, απόφραξη φλεβικής ή αρτηριακής ροής αίματος λόγω όγκων θώρακος, ανεπαρκής διαστολική πλήρωση κοιλιών κατά την εμβρυϊκή αρρυθμία. Ίνωση ήπατος και κατά συνέπεια μειωμένη ηπατική λειτουργία και υποαλβουμιναιμία ή μειωμένη ωσμωτική πίεση σε συγγενή νέφρωση. Σοβαρή εμβρυϊκή αναιμία που οφείλεται σε έλλειψη παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), απώλεια αίματος ή αυξημένη καταστροφή RBC μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχή της οσμωτικής πίεσης και ύδρωπα.

Ορισμένες συγγενείς λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε *MAY*. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί ποικίλλουν ανάλογα με την υποκείμενη αιτία. Κάποια παθογόνα μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση που καταλήγει σε αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων. Ο παθογόνος μικροοργανισμός μπορεί επίσης να προσβάλει το ήπαρ και τον καρδιακό ιστό, προκαλώντας άμεσα εμβρυϊκή ηπατίτιδα ή μυοκαρδίτιδα ή και καταστολή του μυελού των οστών όπως στην περίπτωση του παρβοϊού B19.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως το σύνδρομο Turner (45, X), μπορεί να προκαλέσουν δυσπλασία λεμφικού αγγείου και απόφραξη που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό κυστικού υγρώματος. Εμβρυϊκές κατασκευαστικές ανωμαλίες διαφόρων συστημάτων, όπως μυοσκελετικού, ΚΝΣ και γαστρεντερικού, συσχετίστηκαν με ύδρωπα, αν και ο ακριβής μηχανισμός μπορεί να μην είναι πάντοτε γνωστός.

Υπερηχογραφική διάγνωση

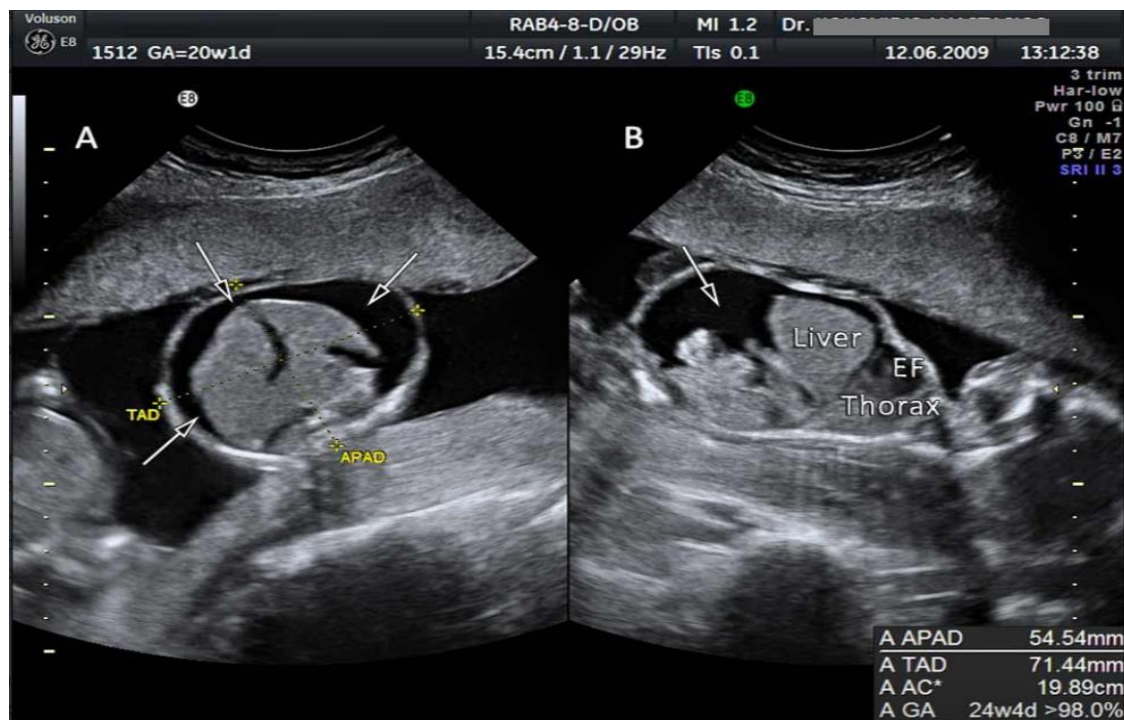
Η διάγνωση του εμβρυϊκού ύδρωπα μπορεί να γίνει με το υπερηχογράφημα όταν ανευρίσκονται: οίδημα του δέρματος (πάχος δέρματος > 5 χιλ.), ασκίτης, ηπατοσπληνομεγαλία, πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή²⁶⁰⁻²⁶⁵. Ο ασκίτης διαπιστώνεται με την απεικόνιση υποηχογενών περιοχών που περιβάλλουν τις εντερικές έλικες. Εξαιτίας της ύπαρξης υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τα εμβρυϊκά ενδοκοιλιακά όργανα απεικονίζονται ευκρινώς. Με την επιδείνωση της αναιμίας και την προοδευτική αύξηση του υγρού προκαλείται διόγκωση της κοιλίας και στις σοβαρές περιπτώσεις το ήπαρ και οι εντερικές έλικες φαίνονται να επιπλέουν μέσα σε αυτό. Η ηπατοσπληνομεγαλία είναι συχνότερη στον άνοσο, αλλά μπορεί να ανευρεθεί και στον μη άνοσο ύδρωπα. Αντικρουόμενα ανευρίσκονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αξία της εκτίμησης του μεγέθους του ήπατος, καθώς οι Nicolaides και συνεργάτες πιστεύουν ότι αυτή δε σχετίζεται με την σοβαρότητα της αναιμίας, ενώ οι Vintzileos και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η αύξησή του κατά 5 mm εβδομαδιαίως αποτελεί δυσμενές προγνωστικό στοιχείο. Η πλευριτική συλλογή διαγιγνώσκεται με την απεικόνιση υγρού μεταξύ θωρακικού τοιχώματος και πνευμόνων (συνήθως στη βάση των πνευμόνων). Περικαρδιακή συλλογή μπορεί να ανευρεθεί και σε φυσιολογικά έμβρυα μετά την 20η εβδομάδα. Απεικονίζεται ως υποηχογενής δακτύλιος πάχους άνω των 2 mm. Ένα άλλο εύρημα που χαρακτηρίζει το 75% των περιπτώσεων μη άνοσου ύδρωπα είναι το υδράμνιο²⁶⁶, ενώ σπανιότερα ανευρίσκεται οίδημα του πλακούντα με πάχος μεγαλύτερο από 4cm²⁶¹. Στο Doppler υπερηχογράφημα, ανευρίσκεται συχνά ανάστροφη ροή αίματος στο φλεβικό δίκτυο οδηγώντας σε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, η οποία απεικονίζεται με χαρακτηριστική κυματοειδή ροή στην ομφαλική φλέβα. Ταυτόχρονα, οι αυξημένες αντιστάσεις στο ήπαρ προκαλούν πυλαία υπέρταση και αυξημένες ταχύτητες στον φλεβώδη πόρο.

Η διάγνωση συνήθως πραγματοποιείται από την 20η έως τη 29η εβδομάδα της κύησης²⁶⁷ καθώς η εμβρυϊκή απώλεια σπάνια εμφανίζεται πριν από την 28η εβδομάδα κύησης. Μετά την υπερηχογραφική διάγνωση του εμβρυϊκού ύδρωπα και αφού καθορισθεί ότι πρόκειται για τον μη άνοσο τύπο, ακολουθεί η διερεύνηση της πιθανής αιτίας. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική διερεύνηση της ανατομίας του εμβρύου και να δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην εμβρυϊκή καρδιά και τον θώρακα. Θα πρέπει επίσης να εκτιμάται η καρδιακή συχνότητα και ο καρδιακός ρυθμός, ενώ ο πλακούντας θα πρέπει να εξετάζεται για χοριοαγγειώματα.

Σύνδρομο Mirror (Ballantynes syndrome)

Το σύνδρομο Mirror , (= σύνδρομο καθρέπτη που επίσης ονομάζεται σύνδρομο Ballantynes) αναφέρεται σε μια κατάσταση γενικευμένου μητρικού οιδήματος , συχνά με πνευμονική συμμετοχή, η οποία «καθρεπτίζει» το οίδημα του υδρωπικού εμβρύου και του υδρωπικού πλακούντα. Παρόλο που συνήθως το σύνδρομο σχετίζεται με MAY (Μη Άνοσο Ύδρωπα) , μπορεί επίσης να συμβεί και σε ανοσολογικά διαμεσολαβούμενο ύδρωπα. Ο παθογενετικός μηχανισμός του συνδρόμου δεν έχει ακόμα περιγραφεί επακριβώς αλλά σε πολλές περιπτώσεις ο υδρωπικός πλακούντας αυξάνει την παραγωγή των διαλυτών fms-like tyrosine kinase (sFlt1), οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι είναι

σημαντικός διαμεσολαβητής των ενδοθηλιακών και αγγειακών διαταραχών που συμβαίνουν στην προεκλαμψία ²⁰⁸.



Εικόνα28: Α. Εγκάρσια τομή κοιλιάς εμβρύου μιας δίδυμης κύησης 20W+1d. Σημειώστε το ασκητικό υγρό (βέλη) στην περιφέρεια της κοιλιάς. Β. Οβελιαία τομή σώματος στο ίδιο έμβρυο στο οποίο απεικονίζεται ύδρωπας: πλευριτικό υγρό (EF) θώρακα (Thorax) και ασκητικό υγρό (βέλος) κάτω από το ήπαρ (Liver). Το έμβρυο αυτό κατέληξε μετά από λίγες εβδομάδες ενδομήτρια, λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το άλλο έμβρυο γεννήθηκε με Καισαρική τομή στις 31 εβδομάδες και μετά από λίγες ημέρες κατέληξε και εκείνο. Η κύηση ήταν διχοριακή διαμνιακή.

Στρατηγική διαχείρισης

Αντιμετώπιση μη ευαισθητοποιημένης Rh αρνητικής κυήσεως

Η πρόληψη αποτελεί θεμέλιο λίθο στην διαχείριση της Rhesus ευαισθητοποίησης. Κατά την πρώτη μαιευτική επίσκεψη θα πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό των μαιευτικών συμβάντων σε όλες τις ασθενείς. Οι ιδιαιτερότητες και οι λεπτομέρειες προηγούμενων μεταγγίσεων ή προϊόντων αίματος είναι ζωτικής σημασίας στον προσδιορισμό ασθενών υψηλού κινδύνου. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει την ομάδα αίματος ABO και τον έλεγχο αντισωμάτων RhD της μητέρας.

Ο προσδιορισμός της έμμεσης Coombs είναι η δημοφιλέστερη μέθοδος ανίχνευσης των μητρικών αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου D αλλά και των άλλων αντιγονικών συστημάτων των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μητρικό ορό. Ο έλεγχος της ομάδας ABO του πατέρα είναι χρήσιμος διότι ασυμβατότητα στο σύστημα αίματος του πατέρα προφυλάσσει το έμβρυο σε περίπτωση Rhesus ισοανοσοποίησης. Σε αντίθετη περίπτωση απαιτείται προσδιορισμός του γονότυπου Rh του εμβρύου. Παλαιότερη τεχνική ήταν η εφαρμογή PCR σε αμνιακά κύτταρα, απαιτούνταν δηλαδή αμνιοκέντηση. Η πλέον σύγχρονη μέθοδος που χρησιμοποιεί ελεύθερο εμβρυϊκό DNA της μητρικής κυκλοφορίας, ανιχνεύεται από την 38η ημέρα της κύησης^{268,269} και έχει ποσοστό διαγνωστικής ακρίβειας 100% σύμφωνα με κάποιες μελέτες^{270,271}. Ωστόσο, μία μετα-ανάλυση που συμπεριελάμβανε 37 εργασίες κατέληξε στο συμπέρασμα πως αυτή η μέθοδος είχε συνολική διαγνωστική ακρίβεια 94,8%, ευαισθησία 95,4% και ειδικότητα 98,6% στον προσδιορισμό του εμβρυϊκού γονοτύπου Rh²⁷².

Πολλές ευρωπαϊκές χώρες σήμερα με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και ασφαλιστικά προγράμματα πληρωμών υιοθέτησαν επιτυχώς τον μη επεμβατικό έλεγχο RhD ως μέρος ενός πρωτοκόλλου διαχείρισης γυναικών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αλλοανοσοποίησης RhD²⁷³. Εάν η έγκυος είναι RhD αρνητική, θα πρέπει να ελέγχεται εάν θα είναι υποψήφια για προφυλακτική Rh ανοσοποίηση, οπότε εκτελείται η δοκιμασία της έμμεσης Coombs. Τίτλος μητρικών αντισωμάτων < από 1/16, θεωρείται καθησυχαστικός για την επιβίωση του εμβρύου. Τίτλος μητρικών αντισωμάτων > από 1/16, είναι ενδεικτικός πιθανής αιμολυτικής νόσου στο έμβρυο και αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση, με επανέλεγχο ανά 2 εβδομάδες.

Στις 24-28 εβδομάδες της κύησης επαναλαμβάνεται ο έλεγχος των μητρικών αντισωμάτων RhD. Επί αρνητικής δοκιμασίας η έγκυος καθίσταται υποψήφια για παθητική anti-D προφύλαξη μέσω χορήγησης ειδικής ανοσοσφαιρίνης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης της anti-D ανοσοσφαιρίνης παραμένει άγνωστος²⁷⁴, εντούτοις αυτή η στρατηγική αποδείχθηκε αποτελεσματική. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, συνιστάται η εφάπαξ χορήγηση μιας δόσης 300 μg anti-D ανοσοσφαιρίνης, στις 28 εβδομάδες της κύησης²⁷⁵. Μετά τη χορήγηση της ανοσοπροστασίας στις 28 εβδομάδες της κύησης, ορισμένοι ειδικοί προτείνουν την χορήγηση δεύτερης δόσης 300 μg anti-D ανοσοσφαιρίνης αν δεν πραγματοποιηθεί τοκετός εντός διαστήματος 12 εβδομάδων από τη αρχική ανοσοπροστασία²⁷⁶. Προφυλακτική δόση 300 μg anti-D ανοσοσφαιρίνης είναι αρκετή για να αποτρέψει την έκθεση που παράγουν 30 ml RhD-θετικού εμβρυϊκού αίματος²⁷⁷.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν ότι αν μια RhD αρνητική μητέρα αποκτήσει ένα RhD θετικό νεογνό, θα πρέπει να υποβάλλεται σε παθητική ανοσοποίηση με anti-D ανοσοσφαιρίνη εντός 72 ωρών από τον τοκετό, ή έως και 28 ημέρες μετά τον τοκετό. Η τελευταία αυτή στρατηγική θεωρείται εξίσου αποτελεσματική με την πρώτη²⁷⁶. Επίσης, γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αλλοανοσοποίηση Rh θα πρέπει να λάβουν μια προφυλακτική δόση ανοσοσφαιρίνης μετά από οποιοδήποτε μαιευτικό συμβάν ή διαδικασία που την θέτει σε κίνδυνο εμβρυομητρικής αιμορραγίας και αλλοανοσοποίησης. Στις Rh ευαισθητοποιημένες τα επίπεδα του μητρικού τίτλου αντισωμάτων θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του α' και β' τριμήνου και κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του γ' τριμήνου για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμολυτικής νόσου. Η εμβρυομητρική ασυμβατότητα προστατεύει και μειώνει τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης. Εάν ένα έμβρυο είναι RhD θετικό και το σύστημα ABO ασυμβίβαστο με αυτό της μητέρας, τότε μειώνεται ο κίνδυνος αλλοανοσοποίησης περίπου σε 2%.

Μετά την ισοανοσοποίηση της εγκύου, υπάρχει κίνδυνος αναιμίας στο έμβρυο. Αρκετές επεμβατικές τεχνικές επιτρέπουν την άμεση αξιολόγηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Φυσιολογικά, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο έμβρυο αυξάνεται με την πρόοδο της κύησης και οι περιοχές αναφοράς της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης έχουν καθοριστεί χρησιμοποιώντας τη δειγματοληψία εμβρυϊκού αίματος. Η ομφαλιδοπαρακέντηση μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια την εμβρυϊκή αναιμία. Ωστόσο, η τεχνική αυτή συνεπάγεται κίνδυνο απώλειας της εγκυμοσύνης και απώλεια εμβρύου που κυμαίνεται από 0,9% έως 3,2%²⁷⁸.

Στο παρελθόν, μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στην εκτίμηση της εμβρυϊκής αναιμίας ήταν η αμνιοκέντηση η οποία μετρούσε τα επίπεδα χολερυθρίνης εντός του αμνιακού υγρού. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση είχε το μειονέκτημα ότι σε πολλές περιπτώσεις απαιτήθηκαν επαναλαμβανόμενες δειγματοληψίες αμνιακού υγρού για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα και η εξέλιξη της νόσου. Σήμερα, αυτή η διαδικασία έχει αντικατασταθεί από την ευρεία χρήση της υπερηχογραφικής αξιολόγησης σημείων ισοανοσοποίησης της μέγιστης ταχύτητας ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA-PSV)²⁷⁹.

Καθώς εγκαθίσταται ήπια έως μέτρια αναιμία, το έμβρυο ανταποκρίνεται σε αυτήν την κατάσταση με αρκετούς αντισταθμιστικούς μηχανισμούς. Η αυξημένη ζήτηση (αίματος) οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή παροχή και κατά συνέπεια σε αυξημένη συγκέντρωση αίματος στον εγκέφαλο. Αυτές οι αλλαγές, μαζί με την ενδογενή μείωση της αντίστασης της ροής του εμβρυϊκού αίματος-μείωση της γλοιότητας-δευτερογενώς στην απώλεια των RBCs, οδηγούν στην αύξηση της ταχύτητας ροής. Το πιο εύκολα προσβάσιμο αγγείο στην αξιολόγηση της ροής αίματος στον εγκέφαλο ήταν η μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA). Οι μετρήσεις της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV) στη MCA, ως πολλαπλάσια του μέσου όρου (MoM), ήταν ιδιαίτερα προγνωστικές στην πρόβλεψη της μέτριας και σοβαρής εμβρυϊκής αναιμίας²⁸⁰.

Το 2000 αποδείχθηκε ότι η ευαισθησία της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV) στη MCA, είχε ευαισθησία 100% στην ανίχνευση ήπιας, μέτριας και σοβαρής αναιμίας με 12% ψευδώς θετικά αποτελέσματα όταν η τιμή της MCA-PSV ήταν 1,29, 1,50 και 1,55 MoMs αντίστοιχα²⁸⁰. Μεταγενέστερες μελέτες συνέκριναν την ακρίβεια της υπερηχογραφικής μέτρησης της MCA-PSV με τις επαναλαμβανόμενες αμνιοκεντήσεις και κατέδειξαν ότι η υπερηχογραφική μέτρηση είχε καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα²⁸¹.

Πίνακας 10: Προσδοκώμενο peak της MCA-PSV ανάλογα με την ηλικία κύησης **280**

Week of Gestation	PEAK VELOCITY (cm/s)			
	1.00 MoM (Median)	1.29 MoM	1.50 MoM	1.55 MoM
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Η MCA μπορεί εύκολα να εντοπιστεί στη βάση του εμβρυϊκού κρανίου. Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για την αναγνώριση ολόκληρου του κύκλου του Willis. Η λήψη των κυματομορφών πραγματοποιείται στην εγγύς MCA που βρίσκεται πλησιέστερα στον ηχοβολέα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, αξιολογείται η άπω MCA στον εγγύς τμήμα της-πλησίον της έσω καρωτίδας- η οποία προσφέρει επίσης αξιόπιστα αποτελέσματα²⁸². Το μέγεθος της πύλης των υπερήχων ρυθμίζεται σε 1-2 mm και στη συνέχεια μετακινείται η θέση της πύλης και τοποθετείται στην MCA μακριά από την έσω καρωτίδα. Ο δρομέας κατεύθυνσης της ροής των υπερήχων πρέπει να ευθυγραμμιστεί με την κατεύθυνση της ροής του αγγείου έτσι ώστε να επιτυγχάνεται γωνία Doppler 0°. Μια προσέγγιση για την επίτευξη αυτής της γωνίας θα ήταν να αρχίσει κανείς με την πρόσκτηση της αμφιβρεγματικής διαμέτρου (BPD). Στη συνέχεια, ο ηχοβολέας θα πρέπει να ευθυγραμμίζεται ελαφρώς με το εμβρυϊκό κρανίο και να μετακινείται πλάγια ώστε να «γέρνει» η κεφαλή του εμβρύου στην οθόνη των υπερήχων. Αυτό επιτρέπει την εμφάνιση της MCA, σχεδόν σε τελείως κάθετη θέση. Όταν δεν είναι δυνατή η απόκτηση ιδανικής γωνίας 0°, τότε πρέπει να διορθωθεί η γωνία Doppler ²⁸³ εάν και αυτή η τακτική θα πρέπει να αποφεύγεται. Ωστόσο, θα

πρέπει να λαμβάνονται αρκετές μετρήσεις MCA PSV, καθώς αυτές μπορούν να επηρεαστούν από τις εμβρυϊκές κινήσεις ή τις αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου. Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να έχουν παρόμοιες τιμές μεταξύ τους, να χρησιμοποιείται η καλύτερη δυνατή μέτρηση και όχι ο μέσος όρος τους. Η μέτρηση της MCA PSV για τον έλεγχο της εμβρυϊκής αναιμίας μπορεί να λαμβάνεται ήδη από την 16η-18η εβδομάδα της κύησης. Όμως, μετά την ηλικία των 35 εβδομάδων μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη κατέδειξε υψηλό ψευδώς θετικό ποσοστό αναιμίας²⁸⁴.

Οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 1-2 εβδομάδες, ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου. Εάν οι μετρήσεις της MCA PSV φθάσουν σε τιμή μεγαλύτερη από 1,5 MM, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί δειγματοληψία εμβρυϊκού αίματος μέσω παρακέντησης της ομφαλίδος. Σε περίπτωση που ο εμβρυϊκός αιματοκρίτης βρίσκεται κάτω από 30%, ενδείκνυται η ενδομήτρια μετάγγιση. Αρκετοί ειδικοί συνιστούν ότι εάν η εντατική αξιολόγηση της MCA PSV παραμένει κάτω από το συγκεκριμένο όριο, θα πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση, με στόχο τοκετός στις 37 έως 38 εβδομάδες. Ο τοκετός είναι επιβεβλημένος όταν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυϊκής απώλειας. Οι εξετάσεις, ΝΣΤ και βιοφυσικό προφίλ πρέπει να ξεκινούν από την ηλικία των 32 εβδομάδων.

Ενδομήτρια μετάγγιση

Η προσβασιμότητα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία επιτυγχάνεται με την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ομφαλιδοπαρακέντηση της ομφαλικής φλέβας, δια λεπτής βελόνης 22G. Ακούσια παρακέντηση των ομφαλικών αρτηριών συσχετίζεται με αγγειόσπασμο, βραδυκαρδία και αιφνίδιο θάνατο. Εάν ο πλακούντας είναι πρόσθιος, είναι εφικτή η άμεση παρακέντηση της ομφαλικής φλέβας στο σημείο εισόδου. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε ελεύθερη έλικα του ομφαλίου λώρου ή το ενδοηπατικό τμήμα της ομφαλικής φλέβας. Αφού αποκτηθεί προσβασιμότητα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, λαμβάνεται δείγμα αίματος για εξέταση της ομάδας ABO και του Rh, της άμεσης Coombs και της γενικής αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων και του συνολικού επιπέδου της χολερυθρίνης. Για να μειωθούν οι εμβρυϊκές κινήσεις κατά τη διάρκεια της μετάγγισης, ίσως απαιτηθεί η ενδοφλέβια έγχυση ενός μυοχαλαρωτικού παράγοντα στον ομφάλιο λώρο, όπως για παράδειγμα το pancuronium, σε δόση 0,2 mg/kg εμβρύου^{285,286}. Αν και διάφορα μεγάλα κέντρα συμπεριέλαβαν τη χρήση της φουροσεμίδης στο πρωτόκολλο θεραπείας τους, εντούτοις η στρατηγική αυτή θεωρήθηκε αναποτελεσματική²⁸⁷. Το αίμα που θα μεταγγιστεί πρέπει να είναι συμβατό με αυτό της μητέρας αλλά και του εμβρύου. Κατά την πρώτη μετάγγιση, εάν ο τύπος του εμβρυϊκού αίματος δεν είναι γνωστός, χρησιμοποιείται αρνητικό αίμα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κύσεων που έχουν επιπλακεί με μέτρια ή σοβαρή αιμολυτική αναιμία συνίσταται στην ενδομήτρια μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών (Hct85%), για να μειωθεί ο όγκος του μεταγγισμένου αίματος στο έμβρυο. Για την αποφυγή του κινδύνου μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων, το μεταγγιζόμενο αίμα ελέγχεται για κυτταρομεγαλοϊό, ηπατίτιδα A, B, C και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Θα πρέπει επίσης, το υπό μετάγγιση αίμα, να είναι ανεξαρτημένο από λευκοκύτταρα ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος της αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Ωστόσο, η επιβίωση μετά από ενδομήτρια μετάγγιση είναι 74% στα υδρωπικά έμβρυα και 94% στα μη υδρωπικά²⁸⁸. Η συντριπτική πλειοψηφία (πάνω από 95%) των παιδιών που έλαβαν ενδομήτρια μετάγγιση είχε φυσιολογικό νευροαναπτυξιακό αποτέλεσμα ενώ δυσμενές το 4,8% (14/291)²⁸⁹.

Ο Giannina και οι συνεργάτες τους επινόησαν μια σταθερά που ονομάστηκε "συντελεστής μετάγγισης" η οποία υπολογίζει τον όγκο του αίματος που θα χρειαστεί κατά την μετάγγιση²⁹⁰. Εάν ο αρχικός αιματοκρίτης του εμβρύου είναι γνωστός, το υπολογιζόμενο εμβρυϊκό βάρος που προσδιορίζεται υπερηχογραφικά (σε γραμμάρια) πολλαπλασιάζεται με τον "συντελεστή μετάγγισης". Το αποτέλεσμα που προκύπτει εκφράζει την ποσότητα αίματος, σε χιλιοστόλιτρα (ml), που απαιτείται για την επίτευξη του αιματοκρίτη στόχου. "Συντελεστής μετάγγισης" 0,02 χρησιμοποιείται για την αύξηση του αιματοκρίτη κατά 10% και για κάθε 5% πάνω από αυτή την τιμή ο "συντελεστής μετάγγισης" αυξάνεται κατά 0,01 (δηλ. συντελεστής 0,04 για αύξηση Ht κατά 20%). Εάν, για παράδειγμα, ο αρχικός αιματοκρίτης είναι 15% και το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου είναι 1000g, τότε θα χρειαστεί να μεταφερθούν 50mL αίματος για να φθάσει ο αιματοκρίτης στόχος στο 40% (αύξηση αιματοκρίτη κατά 25% χρησιμοποιώντας συντελεστή μετάγγισης 0,05).

Ο πραγματικός στόχος της εμβρυϊκής μετάγγισης δεν είναι μόνο η διόρθωση της αναιμίας αλλά και η καταστολή της εμβρυϊκής ερυθροποίησης. Το αίμα θα πρέπει να μεταγγίζεται με ταχύτητα 5 έως 10mL / λεπτό. Στα περισσότερα κέντρα παραπομπής γίνεται προσπάθεια διόρθωσης του τελικού αιματοκρίτη στο 50%-65%. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στα υδρωπικά έμβρυα όπου αύξηση του εμβρυϊκού αιματοκρίτη πέραν του τετραπλάσιου, συνδέεται με σημαντική θνησιμότητα 36,8%²⁹¹. Ωστόσο, η διαδικασία μετάγγισης μπορεί να επαναληφθεί 48 ώρες αργότερα για να επιτευχθεί ο αιματοκρίτης στόχος.

Ο συνδυασμός ενδαγγειακής και ενδοπεριτοναϊκής μετάγγισης χρησιμοποιείται σε ορισμένα κέντρα για να αυξηθεί ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ των προγραμματισμένων μεταγγίσεων μια και ο εμβρυϊκός αιματοκρίτης μειώνεται περίπου κατά 1% κάθε ημέρα²⁹². Η προσέγγιση αυτή παράγει πιο σταθερό αιματοκρίτη μεταξύ των διαδικασιών και προσφέρει τη δυνατότητα εκτέλεσης μεταγγίσεων σε λιγότερο συχνά διαστήματα²⁹³. Αν και η μείωση του εμβρυϊκού αιματοκρίτη είναι ταχύτερη μεταξύ των αρχικών μεταγγίσεων η διαδικασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται περίπου ανά 2 εβδομάδες, έως ότου παρατηρηθεί καταστολή της εμβρυϊκής ερυθροποίησης²⁶⁸. Η τελευταία ενδομήτρια μετάγγιση γίνεται σε διάρκεια κύησης 35 εβδομάδων, με στόχο τον τοκετό στις 37-38 εβδομάδες²⁹⁴. Η χορήγηση φαινοβαρβιτάλης από του στόματος στη μητέρα 10 ημέρες προ του τοκετού προάγει την εμβρυϊκή ηπατική ωριμότητα και κατά συνέπεια τη σύζευξη της χολερυθρίνης. Έτσι μειώνεται η ανάγκη αφαιμαξομετάγγισης λόγω υπερχολερυθριναιμίας²⁹⁵.

Οι έγκυες που αναπτύσσουν σοβαρή αλλοανοσοποίηση Rh πριν τις 20 εβδομάδες της κύησης δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοαγγειακές μεταγγίσεις, καθώς το μικρό μέγεθος των εμβρυϊκών αγγείων καθιστά τεχνικά δύσκολη αυτή τη στρατηγική. Η ενδοπεριτοναϊκή μετάγγιση μερικές φορές μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αν και δεν υπάρχει διαθέσιμος μαθηματικός τύπος για τον υπολογισμό της ποσότητας αίματος που πρέπει να μεταγγιστεί. Η χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας προτάθηκε ως θεραπεία εκλογής σε αυτούς τους ασθενείς. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στην μητέρα (IVIG) χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις. Πιστεύεται ότι αυτή η στρατηγική λειτουργεί αναστέλλοντας τη σύνθεση των μητρικών αντισωμάτων και εμποδίζοντας έτσι τη διαπλακουντιακή μεταφορά τους. Κάποιες μελέτες κατέδειξαν πως αυτή η στρατηγική, ακολουθούμενη από ενδαγγειακή μετάγγιση (IVT), οδήγησε σε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με μόνο την IVT²⁹⁶.

Πρόγνωση

Σε ορισμένες καταστάσεις στις οποίες η εμβρυϊκή αναιμία οφείλεται σε λοίμωξη από παρβοϊό B19, η ενδομήτρια μετάγγιση αίματος ενδεχομένως να επιλύσει τον ύδρωπα²⁹⁷.

Μια αναδρομική μελέτη που αφορούσε 208 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με περισσότερες από 590 μεταγγίσεις κατέδειξε ότι η στρατηγική αυτή συνδέεται με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 86%. Η διάγνωση ύδρωπα καθώς και η ανάγκη μετάγγισης πριν από την κύηση 20 εβδομάδες συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης. Ο συνολικός ρυθμός εμβρυϊκής απώλειας που αποδόθηκε στη διαδικασία ήταν 4,8%²⁹⁸.

Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα νεογνών επανεξέτασε μια μελέτη που διενεργήθηκε στη Σκωτία η οποία αξιολόγησε 116 έγκυες γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε 457 ενδομήτριες μεταγγίσεις για περίοδο 10 ετών. Το ποσοστό επιβίωσης που αναφέρθηκε σε αυτήν την ομάδα ήταν 97,4% ενώ της απώλειας 0,8%-2,3%. Μετά τον τοκετό, το 33% των νεογνών χρειάστηκε αναπνευστική υποστήριξη, το 16% είχε αφαιμαξομετάγγιση και το 54% συμπληρωματική μετάγγιση²⁹⁹.

Με την νευροαναπτυξιακή έκβαση ασχολήθηκε η μελέτη LOTUS (μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή έκβαση μετά από ενδομήτριες μεταγγίσεις λόγω αιμολυτικής νόσου του εμβρύου / νεογέννητου). Αξιολογήθηκαν συνολικά 291 παιδιά τα οποία μπήκαν σε πρόγραμμα παρακολούθησης μέσης διάρκειας 8,2 ετών. Οι συγγραφείς ανέφεραν υψηλό ποσοστό επιβίωσης και μόνο 2,1% εγκεφαλική παράλυση. Η ανάπτυξη εμβρυϊκού ύδρωπα ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ο οποίος σχετίστηκε με ανεπιθύμητη νευροαναπτυξιακή έκβαση²⁸⁹.

6. Συζήτηση – συμπεράσματα

Η εμβρυϊκή αναιμία είναι μια σχετικά σπάνια αλλά πολύ σοβαρή κατάσταση. Η ανοσολογικής αρχής αναιμία που περιλαμβάνει την ισοανοσοποίηση (ανοσολογική απάντηση έναντι) των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η συχνότερη αιτία ακολουθούμενη από μη – ανοσολογικής αρχής αίτια όπως ο Παρβοϊός B19 και -πιο σπάνια- οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η εμβρυομητρική αιμορραγία και οι επιπλοκές σε μονοχοριονικές κήσεις, μεταξύ άλλων.

Πολλές εξελίξεις έχουν συμβεί στον τομέα της διάγνωσης και θεραπείας της εμβρυϊκής αναιμίας. Η υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφία πλέον επιτρέπει την με μεγάλη ακρίβεια, μη επεμβατική διάγνωση με τη μέτρηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία του εμβρύου (MCA – PSV)¹. Η εξέταση αυτή έχει αντικαταστήσει μια σειρά αμνιοκεντήσεων που γίνονταν στο παρελθόν για τη διάγνωση της εμβρυϊκής αναιμίας².

Η βελτίωση των τεχνικών ομφαλοκέντησης και λήψης εμβρυϊκού αίματος και των τεχνικών ενδομητρικής μετάγγισης έχουν καταλήξει να προσφέρουν επιβίωση

κοντά στο 90% των αναιμικών εμβρύων³ με πολύ καλά μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα⁴.

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση ασχοληθήκαμε με τα πιο κοινά αίτια εμβρυικής αναιμίας, τη διάγνωση μέσω των πιο πρόσφατων και σύγχρονων διαγνωστικών εργαλείων, με τον εμβρυικό ύδρωπα που οφείλεται σε εμβρυική αναιμία, τη διαχείριση και θεραπεία της κύησης με αναιμία εμβρύου – συμπεριλαμβανομένων των ενδομητρικών μεταγγίσεων- καθώς επίσης και με την πρόγνωση και τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της συγκεκριμένης θεραπείας.

Η ισοανοσοποίηση από ερυθροκύτταρα είναι η πιο κοινή αιτία εμβρυικής αναιμίας ακολουθούμενη από λοίμωξη από τον παρβοϊό PB19 και πιο σπάνια από αιμοσφαιρινοπάθειες, εμβρυομητρική αιμορραγία, εμβρυικούς και πλακουντιακούς όγκους και επιπλοκές της μονοχοριονικής πλακουντοποίησης. Η μη επεμβατική πρόβλεψη της εμβρυικής αναιμίας με εκτίμηση του Doppler της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA-PSV) έχει φέρει επανάσταση στη διαχείριση της εμβρυικής αναιμίας¹, αντικαθιστώντας την αμνιοκέντηση για εκτίμηση της χολερυθρίνης OD₄₅₀² και καθιστώντας περιττούς άλλους υπερηχογραφικούς παράγοντες πρόβλεψης της αναιμίας. Ενδείκνυται η παραπομπή σε ειδικό εμβρυομητρικό ιατρό με εξειδίκευση στη λήψη δείγματος εμβρυικού αίματος και σε ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση όταν η μετρήσεις της MCA-PSV είναι πάνω από >1,5 MoM. Η αρχική διερεύνηση της μητέρας θα πρέπει να περιλαμβάνει ομάδα αίματος και Rhesus , εξετάσεις για αντισώματα λοιμώξεων και για εμβρυομητρική αιμορραγία και λεπτομερές πλακουντιακό και εμβρυικό υπερηχογράφημα. Εάν ληφθεί δείγμα εμβρυικού αίματος αυτό θα πρέπει να εξετάζεται για ομάδα αίματος και Rhesus, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια και μέτρηση δικτυοερυθροκυττάρων , αιμόλυση και ιογενείς λοιμώξεις. Σπάνιες αιτίες μπορούν να αξιολογηθούν σε συνδυασμό με αιματολογικά και γενετικά δεδομένα. Λήψη δείγματος εμβρυικού αίματος και ενδομήτριες μεταγγίσεις μπορεί να γίνουν με ενδαγγειακή , ενδοπεριτοναϊκή ή ενδοκαρδιακή προσέγγιση. Η ενδαγγειακή προσέγγιση είναι η πιο κοινή, και προτιμάται η ομφαλική φλέβα στο σημείο έκφυσης του ομφαλίου λώρου απ'τον πλακούντα ή η ενδοηπατική φλέβα , παρά ελεύθερη έλικα ομφαλίου λώρου λόγω του ότι έτσι ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι για εμβρυικές επιπλοκές. Από όταν έγινε κλινική πρακτική η λήψη δείγματος εμβρυικού αίματος και η ενδομήτριες μεταγγίσεις, η εμβρυική επιβίωση έχει αυξηθεί στο 85-90%^{3, 88} και αγγίζει το 97% για την ισοανοσοποίηση από ερυθρά αιμοσφαίρια σε εξειδικευμένα κέντρα¹⁰³, με πολύ καλά μακροχρόνια νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα ακόμα και στις περιπτώσεις σοβαρής εμβρυικής αιμολυτικής νόσου⁴. Τέλος να επισημάνουμε την πολύ σημαντική θέση που κατέχει στην αιτιολογική πλέον θεραπεία της αναιμίας και του ύδρωπα στα σύνδρομα TAPS & TTTS ο ενδοσκοπικός καυτηριασμός με laser των πλακουντιακών αγγειακών αναστομόσεων στο μονοχοριακό πλακούντα.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9– 14.
2. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 156– 164.
3. Nicolini U, Nicolaidis P, Fisk NM, Tannirandorn Y, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein: analysis of safety and clinical experience with 214 procedures. *Obstet Gynecol* 1990; **76**: 47– 53.
4. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, Schonewille H, Doxiadis II, Kanhai HH, van Lith JM, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 141.e1– 8.
5. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; **1**: 1073– 1075.
6. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1988; **159**: 1063– 1065.
7. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; **13**: 207– 214.
8. Van den Veyver IB, Moise KJ, Jr. Fetal RhD typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1996; **88**: 1061– 1067.
9. Lo YM, Bowell PJ, Selinger M, Mackenzie IZ, Chamberlain P, Gillmer MD, Littlewood TJ, Fleming KA, Wainscoat JS. Prenatal determination of fetal RhD status by analysis of peripheral blood of rhesus negative mothers. *Lancet* 1993; **341**: 1147– 1148.
10. Moise KJ, Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; **120**: 1132– 1139.
11. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; **82**: 1359– 1370.

12. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 1370– 1376.
13. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, Jensen IP, Lebech M, Andersen PK, Aaby P, Pedersen BN, Melbye M. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 1999; **281**: 1099– 1105.
14. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, Gagnon R, Bujold E, Basso M, Bos H, Brown R, Cooper S, Gouin K, McLeod NL, Menticoglou S, Mundle W, Pylypjuk C, Roggensack A, Sanderson F. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; **36**: 1107– 1116.
15. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990; **300**: 1166– 1170.
16. Harger JH, Adler SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet Gynecol* 1998; **91**: 413– 420.
17. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Internal Med* 2006; **260**: 285– 304.
18. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DA. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; **152**: 257– 265.
19. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Watanabe T, Uehara S, Okamura K, Moffatt S, Sugamura K, Yajima A. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *J Infect* 1998; **37**: 28– 35.
20. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Overton TG. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 2009; **25**: 373– 378.
21. Tongsong T, Sukpan K, Wanapirak C, Phadungkiatwattna P. Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: case report. *Fetal Diagn Ther* 2008; **23**: 169– 172.
22. Mace G, Castaigne V, Trabbia A, Guigue V, Cynober E, Cortey A, Lalande V, Carbonne B. Fetal anemia as a signal of congenital syphilis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; **27**: 1375– 1377.
23. Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol (Elmsford, NY)* 2006; **21**: 458– 472.
24. Dwinnell SJ, Coad S, Butler B, Albersheim S, Wadsworth LD, Wu JK, Delisle MF. In Utero diagnosis and management of a fetus with homozygous alpha-Thalassemia in the second trimester: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; **33**: e358– 60.
25. Liang ST, Wong VC, So WW, Ma HK, Chan V, Todd D. Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management. A review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; **92**: 680– 684.
26. Lam YH, Tang MH, Lee CP, Tse HY. Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha-thalassemia at 12 to 13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 148– 150.

27. Leung KY, Cheong KB, Lee CP, Chan V, Lam YH, Tang M. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha0-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 149– 154.
28. Ghosh A, Tang MH, Lam YH, Fung E, Chan V. Ultrasound measurement of placental thickness to detect pregnancies affected by homozygous alpha-thalassaemia-1. *Lancet* 1994; **344**: 988– 989.
29. Isaacs H, Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**: 348– 361.
30. Smrcek JM, Baschat AA, Germer U, Gloeckner-Hofmann K, Gembruch U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: a sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 403– 409.
31. Haak MC, Oosterhof H, Mouw RJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Pathophysiology and treatment of fetal anemia due to placental chorioangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 68– 70.
32. Zanardini C, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Giant placental chorioangioma: natural history and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 332– 336.
33. Bauer CR, Fojaco RM, Bancalari E, Fernandez-Rocha L. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in a neonate associated with a large placental chorioangioma. *Pediatrics* 1978; **62**: 574– 577.
34. Alter DN, Reed KL, Marx GR, Anderson CF, Shenker L. Prenatal diagnosis of congestive heart failure in a fetus with a sacrococcygeal teratoma. *Obstet Gynecol* 1988; **71**: 978– 981.
35. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990; **30**: 344– 357.
36. de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 323– 328.
37. Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunez V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2007; **110**(2 Pt 1): 256– 260.
38. Boucher M, Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E. Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 79– 84.
39. Rose PG, Strohm PL, Zuspan FP. Fetomaternal hemorrhage following trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **153**: 844– 847.
40. Thorp JA, Cohen GR, Yeast JD, Perryman D, Welsh C, Honssinger N, Stephenson S, Hedrick J. Nonimmune hydrops caused by massive fetomaternal hemorrhage and treated by intravascular transfusion. *Am J Perinatol* 1992; **9**: 22– 24.
41. Tannirandorn Y, Nicolini U, Nicolaidis P, Nasrat H, Letsky EA, Rodeck CH. Intrauterine death due to fetomaternal hemorrhage despite successful treatment of fetal anemia. *J Perinat Med* 1990; **18**: 233– 235.
42. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 181– 190.

-
43. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 3– 18.
 44. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; **72**: 74– 49.
 45. Baschat AA, Oepkes D. Twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic twins: implications for diagnosis and treatment. *Am J Perinatol* 2014; **31** (Suppl 1): S25– S30.
 46. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; **14**: 2124– 2130.
 47. Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow BL, Barss VA, Benacerraf BR. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1989; **74**: 106– 111.
 48. Roberts AB, Mitchell JM, Pattison NS. Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 42– 46.
 49. Oepkes D, Meerman RH, Vandenbussche FP, van Kamp IL, Kok FG, Kanhai HH. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 121– 128.
 50. Nicolaides KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 209– 212.
 51. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanchi E, Hsu CD, Copel J, Mari G. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1222– 1226.
 52. Oepkes D, Brand R, Vandenbussche FP, Meerman RH, Kanhai HH. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101**: 680– 684.
 53. Fumia FD, Edelstone DI, Holzman IR. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as functions of fetal hematocrit. *Am J Obstet Gynecol* 1984; **150**: 274– 282.
 54. Rosenkrantz TS, Oh W. Cerebral blood flow velocity in infants with polycythemia and hyperviscosity: effects of partial exchange transfusion with Plasmanate. *J Pediatr* 1982; **101**: 94– 98.
 55. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 1066– 1068.
 56. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 425– 430.
 57. Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ, Jr. The effect of fetal heart rate on the peak systolic velocity of the fetal middle cerebral artery. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 1225– 1229.

-
58. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ, Jr, Kush ML, Weiner CP, Harman CR, Baschat AA. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 526.e1– 4.
 59. Zimmerman R, Carpenter RJ, Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002; **109**: 746– 752.
 60. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 1550– 1556.
 61. Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011; **38**: 83– 102, vi.
 62. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J* 1982; **286**: 373– 374.
 63. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. [Direct collection of fetal blood from the umbilical vein under echography. First results, prospects]. *Presse Med* 1983; **12**: 1017.
 64. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol* 2005; **42**: 169– 178.
 65. Saade GR, Moise KJ, Jr, Copel JA, Belfort MA, Carpenter RJ, Jr. Fetal platelet counts correlate with the severity of the anemia in red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 987– 991.
 66. de Haan TR, van den Akker ES, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008; **115**: 76– 81.
 67. Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 1997; **25**: 85– 88.
 68. Ruma MS, Moise KJ, Jr, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, Lubarsky SL. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 138.e1– 6.
 69. Dooren MC, van Kamp IL, Scherpenisse JW, Brand R, Ouwehand WH, Kanhai HH, Engelfriet CP, Gravenhorst JB. No beneficial effect of low-dose fetal intravenous gammaglobulin administration in combination with intravascular transfusions in severe Rh D haemolytic disease. *Vox Sang* 1994; **66**: 253– 257.
 70. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963; **2**: 1107– 1109.
 71. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, Ryan G. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 601– 606.
 72. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 892– 897.

-
73. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 1339– 1344.
 74. Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 170– 180.
 75. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, Kanhai HH. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 171– 177.
 76. Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; **91**: 458– 462.
 77. Somerset DA, Moore A, Whittle MJ, Martin W, Kilby MD. An audit of outcome in intravascular transfusions using the intrahepatic portion of the fetal umbilical vein compared to cordocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2006; **21**: 272– 276.
 78. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Bui TH, Ek S, Karlsson A, Wikman A, Westgren M. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther* 2011; **30**: 266– 273.
 79. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, Schenone MH. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212**: 697– 710.
 80. Selbing A, Stangenberg M, Westgren M, Rahman F. Intrauterine intravascular transfusions in fetal erythroblastosis: the influence of net transfusion volume on fetal survival. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; **72**: 20– 23.
 81. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992; **79**: 390– 393.
 82. van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Kanhai HH. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 668– 673.
 83. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 1066– 1068.
 84. Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **101**: 26– 30.
 85. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 1048– 1051.
 86. Moise KJ, Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 600– 611.
 87. Lobato G, Soncini CS. Fetal hydrops and other variables associated with the fetal hematocrit decrease after the first intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2008; **24**: 349– 352.

-
88. Schumacher B, Moise KJ, Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; **88**: 137– 150.
89. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; **13**: 265– 271.
90. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 54.e1– 4.
91. Koenig JM, Ashton RD, Vore GRD, Christensen RD. Late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1989; **115**: 315– 318.
92. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 143.e1– 6.
93. Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 192– 200.
94. De Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM, Oepkes D, van Kamp IL, Walther FJ, Lopriore E. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 204.e1– 5.
95. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 42– 47.
96. Goodwin TM, Breen MT. Pregnancy outcome and fetomaternal hemorrhage after noncatastrophic trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 665– 671.
-
97. Whitecar PW, Moise KJ, Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol Surv* 2000; **55**: 240– 250.
98. Li X, Zhou Q, Zhang M, Tian X and Zhao Y. Sonographic markers of fetal alpha-thalassemia major. *J Ultrasound Med* 2015; **34**: 197– 206.
99. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S. Placental thickness at mid-pregnancy as a predictor of Hb Bart's disease. *Prenatal Diagn* 1999; **19**: 1027– 1030.
100. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 796– 803.
101. Movva VC, Rijhsinghani A. Discrepancy in placental echogenicity: a sign of twin anemia polycythemia sequence. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 809– 811.

102. Soundararajan LP, Howe DT. Starry sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **43**: 597–599.
103. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 180–186.
104. Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23:159 – 63
105. Clynnes R. Immune complexes as therapy for autoimmunity. *J Clin Invest*. 2005;115:25 – 7.
106. Urbaniak SJ, Duncan JL, Armstrong-Fisher SS, Abramovich DR, Page KR. Transfer of anti-D antibodies across the isolated perfused human placental lobule and inhibition by high-dose intravenous immunoglobulin: a possible mechanism of action. *Br J Haematol*. 1997;96:186 – 93.
107. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 1999;340:227 – 8.
108. Palfi M, Hildén JO, Matthiesen L, Selbing A, Berlin G. A case of severe Rh (D) alloimmunization treated by intensive plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci*. 2006;35:131 – 6.
- [109. Smoleniec J. Re: IVIG – Is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe red cell alloimmunisation during pregnancy: a case series. Connan K, Kornman L, Savoia H, et al. 2009; 49: 612–618. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50:406 – 7.
110. Berlin G, Selbing A, Ryden G. Rh hemolytic disease treated with high dose IVIG. *Lancet*. 1985;i:1153.
111. Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:1055 – 6.
112. De La Camara C, Arrieta R, Gonzalez A, Iglesias E, Omenaca F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunisation. *N Engl J Med*. 1988;318:519 – 20.
113. Margulies M, Voto LS, Mathet E, Margulies M. High-dose intravenous IgG for the treatment of severe rhesus alloimmunization. *Vox Sang*. 1991;61:181 – 9.
114. Voto LS, Mathet Er, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gamma globulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med*. 1997;25: 85 – 8.
115. Connan K, Kornman L, Savoia H, Palma-Dias R, Rowlands S. IVIG – is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe fetal red blood cell alloimmunisation during pregnancy: a case series. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2009;49:612 – 8.
116. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G, Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1048 – 51.
117. Dooren MC, van Kamp IL, Scherpenisse JW, Brand R, Ouwehand WH, Kanhai HH, et al. No beneficial effect of lowdose fetal intravenous gammaglobulin administration in combination with intravascular transfusions in severe Rh D haemolytic disease. *Vox Sang*. 1994;66:253 – 7.
118. ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;11:117 – 36.
119. Thung SF, Grobman WA. The cost effectiveness of empiric intravenous immunoglobulin for the antepartum treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:1094 – 9.
120. Angelis E, Robinson E, Tovey LA. Intensive plasma exchange in the management of severe Rh disease. *Br J Haematol*. 1980;45:621 – 31.

121. S zczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, et al., American Society for Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2007;22:106 – 75.
122. A lonso JG, Decaro J, Marrero A, Lavelle E, Martell M, Cuadro JC. Repeated direct fetal intravascular high-dose immunoglobulin therapy for the treatment of Rh haemolytic disease. *J Perinat Med.* 1994;22:415 – 9
123. D eka D, Buckshee K, Kinra G. Intravenous immunoglobulin as primary therapy or adjuvant therapy to intrauterine fetal blood transfusion: a new approach in the management of severe Rh-immunization. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22:561 – 7.
124. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *J Am Med Assoc.* 2004;291:2367 – 75.
125. Ruma MS, Moise KJ Jr, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, et al. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:138. e1 – 6.
126. Isojima S, Hisano M, Suzuki T, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K. Early plasmapheresis followed by high-dose , γ - globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. *J Clin Apher.* 2011;26:216 – 8.
127. Fern á ndez-Jim é nez M, Jim é nez-Marco M, Hern á ndez D, Gonz á lez A, Ome ñ aca F, de la C á mara C. Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP-1Pk or anti-K immunization: a report of two patients. *Vox Sang.* 2001;80:117 – 20.
128. Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsoom MJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apher.* 2008;23: 183 – 5.
Papantoniou et al., Therapeutic management of fetal anemia 81
129. Zhao L, Huang X, Wang Q. Antenatal treatment of maternal-fetal Rh incompatibility hemolysis disease. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1998;33:406 – 8.
130. Lakhwani S, Machado P, Pecos P, Coloma M, Rebollo S, Raya JM. Kell hemolytic disease of the fetus. Combination treatment with plasmapheresis and intrauterine blood transfusion. *Transfus Apher Sci.* 2011;45:9 – 11.
131. Collinet P, Subtil D, Puech F, Vaast P. Successful treatment of extremely severe fetal anaemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1102 – 5
132. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013;208(1):3-18.
133. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1995;173(5):1376-80.
134. Benoit RM, Baschat AA. Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment. *Am J Perinatol.* 2014;31(7):583-94.
135. Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008;198(2):147-52
136. Mosquera C, Miller RS, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Seminars in perinatology.* 2012;36(3):182-9.
137. Habli M, Lim FY, Crombleholme T. Twin-to-twin transfusion syndrome: a comprehensive update. *Clin Perinatol.* 2009;36(2):391-416,
138. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1203-7.
139. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2007;197(6):587 e1-8.
140. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;56(6):1-103.

141. Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand Twin-Twin Transfusion Syndrome Registry. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(3):706-12.
142. Lutfi S, Allen VM, Fahey J, O'Connell CM, Vincer MJ. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1289-97.
143. Τσομπανίδου Χ. Πολύδυμες κυήσεις. Παθολογοανατομική προσέγγιση. *Αρχαία Ελληνική Ιατρική* 2008;25(3):308-14.
144. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2009;30(5):379-90.
145. Senat MV, Quarello E, Levailant JM, Buonumano A, Boulvain M, Frydman R. Determining chorionicity in twin gestations: three-dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):665-9.
146. Machin G, Still K, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet*. 1996;61(3):229-36.
147. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol*. 2000;156(2):629-36.
148. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2005;25(9):777-85.
149. Guilherme R, Patrier S, Gubler MC, Lemerrier D, Guimiot F, Dommergues M. Very early twin-to-twin transfusion syndrome and discordant activation of the renin-angiotensin system. *Placenta*. 2009;30(8):731-4.
150. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999;19(8 Pt 1):550-5.
151. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):227-38.
152. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(4):360-3.
153. Tsukimori K, Yumoto Y, Masumoto K, Taguchi T, Kondo H, Sueishi K, et al. Ischemic ileal perforation in the donor of monochorionic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2009;26(3):173-6.
154. Habli M, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Plozin W, Crombleholme T. The outcome of twin-twin transfusion syndrome complicated with placental insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(4):424 e1-6.
155. Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, Beck V, Medek H, et al. Monochorionic diamniotic ΠΕΡΙΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ (2018), ΤΟΜΟΣ 7, ΤΕΥΧΟΣ 3 | 176
www.spjn.gr ISSN:2241-0481, E-ISSN:2241-3634 twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(3):121-33.
156. Danzer E, Schier F, Paek B, Harrison MR, Albanese CT. Fetal surgery for severe congenital abnormalities. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2001;205(5):174-88.
157. Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(6):349-56.
158. Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):1145-50.
159. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD002073.
160. Moise KJ, Jr., Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3 Pt 1):701-7.
161. Hubinont C, Bernard P, Pirot N, Biard J, Donnez J. Twin-to-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):141-4.

162. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(2):123-9.
163. Peeters SH, Akkermans J, Westra M, Lopriore E, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Identification of essential steps in laser procedure for twin-twin transfusion syndrome using the Delphi methodology: SILICONE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):439-46.
164. Gandhi M, Papanna R, Moise K, Popek E, Johnson A, Moise KJ, Jr. Treatment of twin-twin transfusion syndrome with proximate umbilical cord insertions. *J Ultrasound Med*. 2011;30(8):1151-5.
165. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(3):230-6.
166. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(4):224-7.
167. Crisan LS, Kontopoulos EV, Quintero RA. Appraisal of the selectivity index in a cohort of patients treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(2):157 e1-5.
168. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(5):393 e1-6.
169. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-totwin transfusion syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3):234 e1-8.
170. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9935):2144-51.
171. Peeters SH, Stolk TT, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Lopriore E, et al. Iatrogenic perforation of intertwin membrane after laser surgery for twinto-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(5):550-6.
172. Beck V, Lewi P, Gucciardo L, Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: a systematic review of the literature. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(1):1-9.
173. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, et al. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):15-20.
174. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(2):136-44.
175. van Gemert MJ, Umur A, Tijssen JG, Ross MG. Twintwin transfusion syndrome: etiology, severity and rational management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13(2):193-206.
176. Cruz-Martinez R, Van Mieghem T, Lewi L, Eixarch E, Cobo T, Martinez JM, et al. Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):458-62. 46. Koutelekos I. Preoperative anxiety of children. *Perioperative Nursing*. 2016;5(2):63-65. 47. Koutelekos I. Perioperative children counseling. *Rostrum of Asclepius*. 2012; 11(1):523-530.
177. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1132.
178. Anderson KG. How well does paternity confidence match actual paternity? Evidence from worldwide nonpaternity rates. *Current Anthropology* 2006; 47:513.
179. Pirelli KJ, Pietz BC, Johnson ST, et al. Molecular determination of RHD zygosity: predicting risk of hemolytic disease of the fetus and newborn related to anti-D. *Prenat Diagn* 2010; 30:1207.

180. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017; 124:32.
181. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:227.
182. Singleton BK, Green CA, Avent ND, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000; 95:12.
183. Tynan JA, Angkachatchai V, Ehrich M, et al. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:251.e1.
184. Daniels G, van der Schoot CE, Olsson ML. Report of the First International Workshop on molecular blood group genotyping. *Vox Sang* 2005; 88:136.
185. Bombard AT, Akolekar R, Farkas DH, et al. Fetal RHD genotype detection from circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma in non-sensitized RhD negative women. *Prenat Diagn* 2011; 31:802.
186. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 2002; 42:1079.
187. White HE, Dent CL, Hall VJ, et al. Evaluation of a novel assay for detection of the fetal marker RASSF1A: facilitating improved diagnostic reliability of noninvasive prenatal diagnosis. *PLoS One* 2012; 7:e45073.
188. van den Oever JM, Balkassmi S, Segboer T, et al. Mrassf1a-pap, a novel methylation-based assay for the detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *PLoS One* 2013; 8:e84051.
189. Chan KC, Ding C, Gerovassili A, et al. Hypermethylated RASSF1A in maternal plasma: A universal fetal DNA marker that improves the reliability of noninvasive prenatal diagnosis. *Clin Chem* 2006; 52:2211.
190. Moise KJ. Fetal RhD typing with free DNA in maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:663.
191. Schütz E, Fischer A, Beck J, et al. Graft-derived cell-free DNA, a noninvasive early rejection and graft damage marker in liver transplantation: A prospective, observational, multicenter cohort study. *PLoS Med* 2017; 14:e1002286.
192. Thurik FF, Ait Soussan A, Bossers B, et al. Analysis of false-positive results of fetal RHD typing in a national screening program reveals vanishing twins as potential cause for discrepancy. *Prenat Diagn* 2015; 35:754.
193. Bianchi DW, Avent ND, Costa JM, van der Schoot CE. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal Rhesus D: ready for Prime(r) Time. *Obstet Gynecol* 2005; 106:841.
194. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, et al. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:155.
195. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr. Increased severity of fetal hemolytic disease with known rhesus alloimmunization after first-trimester transcervical chorionic villus biopsy. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:76.
196. de Silva M, Contreras M, Mollison PL. Failure of passively administered anti-Rh to prevent secondary Rh responses. *Vox Sang* 1985; 48:178.
197. Bowman JM, Pollock JM. Reversal of Rh alloimmunization. Fact or fancy? *Vox Sang* 1984; 47:209.
198. Nicolaidis KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992; 304:1155.
199. Markham KB, Moise KJ Jr. Anti-Rh(D) Alloimmunization: Outcomes at a single institution. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 218:S318.
200. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ Jr, et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:526.e1.

201. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1558.
202. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342:9.
203. Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002; 109:746.
204. LILEY AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:1359.
205. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1370.
206. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:156.
207. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Mari G, Norton ME, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:697.
208. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; 24:425.
209. Sallout BI, Fung KF, Wen SW, et al. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1283.
210. Shono M, Shono H, Ito Y, et al. The effect of behavioral states on fetal heart rate and middle cerebral artery flow-velocity waveforms in normal full-term fetuses. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58:275.
211. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol* 2019.
212. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68:175.
213. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112:164.
214. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1:1073.
215. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:91.
216. MacKenzie IZ, MacLean DA, Fry A, Evans SL. Midtrimester intrauterine exchange transfusion of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:555.
217. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:291.e1.
218. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *J Perinat Med* 2013; 41:71.
219. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016; 31:149.
220. Spong CY, Porter AE, Queenan JT. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:481.
221. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009; 49:2070.
222. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:68.e1.

223. Seeho SK, Burton G, Leigh D, et al. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: case report. *Hum Reprod* 2005; 20:697
224. Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991 Sep 1; 1(5): 309-12. PMID: 12797034
225. Fleischer AC, Killam AP, Boehm FH, et al. Hydrops fetalis: sonographic evaluation and clinical implications. *Radiology.* 1981 Oct; 141(1): 163-8. PMID: 7291521
226. Lee AJ, Bethune M, Hiscock RJ. Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range. *J Ultrasound Med.* 2012 Feb; 31(2): 213-8. PMID: 22298864
227. Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, et al. Placental thickness. *J Ultrasound Med.* 1985 Sep; 4(9): 479-82. PMID: 3903201
228. Trainor B and Tubman R. The Emerging Pattern Of Hydrops Fetalis - Incidence, aetiology and management. *Ulster Med J.* 2006 Sep; 75(3): 185–186. PMID: 16964808
229. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med.* 1998 Dec 10; 339(24): 1775-7. PMID: 9845715
230. Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr.* 1932 ; 1: 269-309.
231. Darrow RR. Icterus gravis neonatorum. *Arch Path.* 1938 ; 25: 378.
232. Landsteiner K, Weiner AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med NY.* 1940 ; 48: 223-224.
233. Levine P, Katzin EM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *JAMA.* 1941 ;116: 825-827.
234. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh gamma2-globulin antibody preparation: a preliminary report. *Transfusion.* 1964 Jan-Feb; 4:26-32. PMID: 14105934
235. Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J.* 1961 May 27; 1(5238): 1486-90. PMID: 13699661
236. Hamilton EG. Prevention of Rh isoimmunization by injection of anti-D antibody. *Obstet Gynecol.* 1967 Dec; 30(6): 812-5. PMID: 6061830
237. Pollack W, Gorman JG, Freda VJ, et al. Results of clinical trials of RhoGAM in women. *Transfusion.* 1968 May-Jun; 8(3): 151-3. PMID: 4173363
238. Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol.* 2007 Jan; 44(1): 42-50. PMID: 17198846
239. Cherif-Zahar B, Mattei MG, Le Van Kim C, et al. Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. *Hum Genet.* 1991 Feb; 86(4): 398-400. PMID: 1900257
240. Flegel WA. Molecular genetics of RH and its clinical application. *Transfus Clin Biol.* 2006 Mar-Apr; 13(1-2): 4-12. PMID: 16563832
241. Wagner FF, Eicher NI, Jorgensen JR, et al. DNB: a partial D with anti-D frequent in Central Europe. *Blood.* 2002 Sep 15; 100(6): 2253-6. PMID: 12200394
242. Singleton BK, CA Green, ND Avent, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood.* 2000 Jan 1; 95(1) :12-8. PMID: 10607679
243. Byers BD, Gordon MC, Higby K. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Cw. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106 (5 Pt 2) :1180-2. PMID: 16260563

244. Reiner AP, Teramura G, Aramaki KM. Use of a PCR-based assay for fetal Cw antigen genotyping in a patient with a history of moderately severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Cw. *Am J Perinatol*. 1999 ;16(6): 277-81. PMID: 10586980
245. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, et al. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Nov; 159(5): 1063-5. PMID: 3189438
246. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, et al. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987 Feb; 69(2): 268-71. PMID: 3101014
247. Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jun 1; 152(3): 341-4. PMID: 3923839
248. Phibbs RH, Johnson P, Tooley WH. Cardiorespiratory status of erythroblastotic newborn infants. II. Blood volume, hematocrit, and serum albumin concentration in relation to hydrops fetalis. *Pediatrics*. 1974 Jan; 53(1) : 13-23. PMID: 4588130
249. Pasman SA, Meerman RH, Vandenbussche FP, et al. Hypoalbuminemia: a cause of fetal hydrops.? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr; 194(4): 972-5. PMID: 16580285
250. Berger HM, Lindeman JH, van Zoeren-Grobbe D, et al. Iron overload, free radical damage, and rhesus haemolytic disease. *Lancet*. 1990 Apr 21; 335(8695): 933-6. PMID: 1970026
251. Weiner CP. Human fetal bilirubin levels and fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May; 166(5): 1449-54. PMID: 1595799
252. Weiner CP, Heilskov J, Pelzer G, et al. Normal values for human umbilical venous and amniotic fluid pressures and their alteration by fetal disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep; 161(3): 714-7. PMID: 2675602
253. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Hesketh DE. Do abnormal Starling forces cause fetal hydrops in red blood cell alloimmunization?. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Oct; 167(4 Pt 1): 907-12. PMID: 1415424
254. Weiner CP, Pelzer GD, Heilskov J, et al. The effect of intravascular transfusion on umbilical venous pressure in anemic fetuses with and without hydrops. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Dec; 161 (6 Pt 1): 1498-501. PMID: 2603905
255. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents?. *Prenat Diagn*. 2011 Feb; 31(2): 186-95. PMID: 21268039
256. Swain S, Cameron AD, McNay MB, et al. Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999 Aug; 39(3): 285-90. PMID: 10554935
257. Heinonen S, Ryyänänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Sca* 2000 Jan; 79(1): 15-8. PMID: 10646810
258. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2009 May; 149A(5): 844-51. PMID: 19334091
259. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A(3) : 597-605. PMID: 22302731
260. Iliff PJ, Nicholls JM, Keeling JW, et al. Non-immunologic hydrops fetalis: a review of 27 cases. *Arch Dis Child*. 1983 Dec; 58(12): 979-982. PMID: 6660897
261. Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow BL, et al. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1989 Jul; 74(1): 106-11. PMID: 2660040
262. Holzgreve W, Curry CJ, Golbus MS, et al. Investigation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Dec 1; 150(7): 805-12. PMID: 6391171
263. Pesonen E, Haavisto H, Ammälä P, et al. Intrauterine hydrops caused by premature closure of the foramen ovale. *Arch Dis Child*. 1983 Dec; 58(12): 1015-6. PMID: 6660886
264. Czernik C, Proquitté H, Metze B, et al. Hydrops fetalis--has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Feb;24(2):258-63. PMID: 20446894
265. Tawevisit M, Thorner PS. Hydrops fetalis in the stillborn: a series from the central region of Thailand. *Pediatr Dev Pathol*. 2010 Sep-Oct; 13(5): 369-74. PMID: 20233068

266. Hutchison AA, Drew JH, Yu VY, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. *Obstet Gynecol.* 1982 Mar; 59(3): 347-52. PMID: 7078882
267. Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, et al. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1990 Mar;75(3 Pt 2): 568-72. PMID: 2406672
268. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Jul; 112(1): 164-76. PMID: 18591322
269. Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, et al. Fetal RHD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. *Br J Haematol.* 2002 Oct; 119(1): 255-60. PMID: 12358932
270. Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis: a two-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Mar; 192(3): 666-9. PMID: 15746656
271. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion.* 2008 Feb; 48(2): 373-81. PMID: 18039319
272. Geifman-Holtzman O1, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood--a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct; 195(4): 1163-73. PMID: 17000250
273. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug; 120 (2 Pt 1): 227-34. PMID: 22776962
274. Brinc D, Lazarus AH. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 185-91. PMID: 20008198
275. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. No. 4, May 1999 (replaces educational bulletin No. 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jul; 66 (1): 63 PMID: 10458556
276. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given?. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1; 151(3): 289-94. PMID: 2982267
277. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion.* 1971 Nov-Dec; 11(6): 333-9. PMID: 5002765
278. Tangshewinsirikul C, Wanapirak C, Piyamongkol W, et al. Effect of cord puncture site in cordocentesis at mid-pregnancy on pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2011 Sep; 31(9): 861-4. PMID: 21706506
279. Moise Jr KJ. Diagnosing hemolytic disease of the fetus—time to put the needles away?. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13; 355(2): 192-4. PMID: 16837685
280. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6; 342(1): 9-14. PMID: 10620643
281. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13; 355(2): 156-64. PMID: 16837679
282. Abel DE, Grambow SC, LR Brancazio, et al. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: a comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct; 189(4) : 986-9. PMID: 14586340
283. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, et al. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr; 200 (4): 397. PMID: 19318148
284. Zimmerman R, Carpenter Jr RJ, Durig P, et al. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG.* 2002 Jul; 109 (7): 746-52. PMID: 12135209

285. Copel JA, Grannum PA, Harrison D, et al: The use of intravenous pancuronium bromide to produce fetal paralysis during intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jan; 158(1): 170-1. PMID: 3337166
286. Moise Jr KJ, Deter RL, Kirshon B, et al. Intravenous pancuronium bromide for fetal neuromuscular blockade during intrauterine transfusion for red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 1989 Dec; 74(6): 905-8. PMID: 2586956
287. Chestnut DH, Pollack KL, Weiner CP, et al. Does furosemide alter the hemodynamic response to rapid intravascular transfusion of the anemic fetal lamb?. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Dec; 161 (6 Pt 1): 1571-5. PMID: 2603913
288. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996 Jul; 88(1): 137-50. PMID: 8684747
289. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb; 206(2): e1-8. PMID: 22030316
290. Giannina G, Moise Jr KJ, Dorman K. A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther*. 1998 Mar-Apr; 13(2): 94-7. PMID: 9650654
291. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, et al. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol*. 1992 Mar; 79(3): 390-3. PMID: 1738521
292. Berkowitz RL, Chitkara U, Goldberg JD, et al. Intrauterine intravascular transfusions for severe red blood cell isoimmunization: ultrasound-guided percutaneous approach. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Sep; 155(3): 574-81. PMID: 3092669
293. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, et al. Comparison of four types of intrauterine transfusion: effect on fetal hematocrit. *Fetal Ther*. 1989; 4 (2-3): 126-37. PMID: 2486885
294. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Sep; 92(1): 91-6. PMID: 10986440
295. Trevett TN Jr, Dorman K, Lamvu G, et al. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb; 192(2): 478-82. PMID: 15695990
296. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992-2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87(8): 843-8. PMID: 18704776
297. Kailasam C, Brennand J, Cameron AD et al. Congenital parvovirus B19 infection: experience of a recent epidemic. *Fetal Diagn Ther*. 2001 Jan-Feb; 16(1): 18-22. PMID: 11125246
298. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Aug; 83(8): 731-7. PMID: 15255845
299. McGlone L, Simpson JH, Scott-Lang C, et al. Short-term outcomes following intrauterine transfusion in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan; 96(1): F69-70. PMID: 19395394
300. Pubmed, Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops, Stepan H, Faber R, *N Engl J Med*. 2006;354(17):1857.