

Foetomaternale transfusie Als bloed kruipt waar het niet gaan mag

P.A.H.H. van der Heijden, J.H. de Kruif, J.M.J. Sporken

Verleners van verloskundige hulp worden vaak benaderd door zwangeren wanneer deze minder foetale lichaamsbewegingen voelen. Vermindering van de kracht of frequentie van foetale bewegingen wijst mogelijk op foetale nood of foetale afwijkingen. In het algemeen blijkt er na onderzoek sprake te zijn van een goede foetale conditie en kan de patiënte gerustgesteld worden. De positief voorspellende waarde van het voelen van verminderd leven op het vinden van afwijkingen is slechts 4%.¹

In onderstaande drie casus beschrijven we het klinische beeld en beloop van foetomaternale transfusie in de zwangerschap vanuit de recente praktijk. Omdat foetomaternale transfusie zich in de praktijk met een breed spectrum van klinische verschijnselen presenteert, is het soms moeilijk om dit beeld vast te stellen, vooral wanneer niet alle testen beschikbaar zijn.

Patiënte A, een 31-jarige primigravida met bloedgroep A rhesus D positief, werd bij een amenorroe duur van 36 weken en 5 dagen overgenomen van de eerstelijns verloskundige in verband met een onvolkomen stuitligging. Een week voor presentatie was er in het verloskundige centrum een uitwendige versie poging verricht. Deze was niet gelukt. Patiënte werd

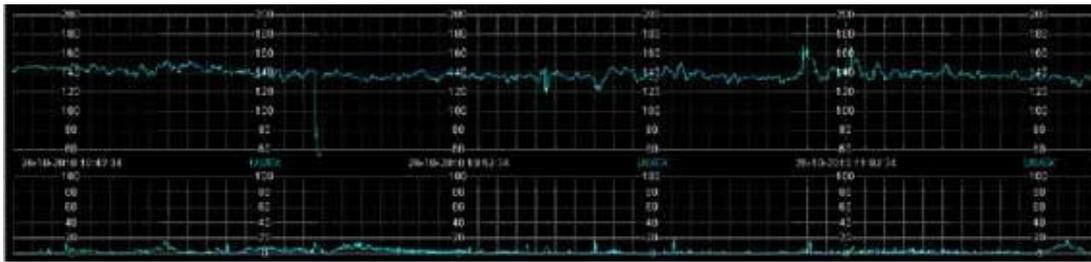
gecounseld volgens de NVOG-richtlijn 'Stuitligging'. Zij opteerde voor een primaire sectio caesarea.

Bij een amenorroe duur van 36 weken en 6 dagen werd zij ter observatie opgenomen na een val op haar buik, conform het lokale protocol buiktrauma bij een zwangere. Er was geen vaginaal bloedverlies. Sinds de val had patiënte geen foetale lichaamsbewegingen meer gevoeld.

Het cardiotocogram (CTG) (zie figuur 2), beoordeeld volgens de FIGO-criteria (zie figuur 1), was normaal.² Bij het echoscopisch onderzoek werd een oligohydramnion gezien met een amniotic fluid index (AFI) van 7,5. De placenta lag op de voorwand hoog in fundus. Er werden geen afwijkingen aan de placenta beschreven. De groei was conform de 50^e percentiel. In de arteria cerebri media (ACM) werd een normale pulsatility index (PI) gemeten (P₅₀). De pieksystolische stroomsnelheid (V_{max}) in de ACM bedroeg 33,9 cm/s (P₅). Concluderend was het echoscopisch onderzoek, behoudens oligohydramnion, niet afwijkend. Besloten werd om een Kleihauer-Betke-test te verrichten met zowel het bloed dat bij verwijzing kort na de niet-gelukkige versie poging in de eerstelijns werd afgenomen, als het bloed afgenomen op de dag na de val.³ Deze bleek kort na de versie poging 0‰ en was gestegen naar 6‰ (overeenkomend met 30 ml bloed) op de dag na de val.³ De Kleihauer-Betke-

CTG classificatie	Basishartfrequentie	Variabiliteit, reactiviteit	Deceleraties
Normaal CTG	• 110-150 sl/min	• 5-25 sl/min • Acceleraties	• Vroege deceleraties • Ongecompliceerde variabele deceleratie met een duur van <60 sec. en verlies van <60 slagen
Suboptimaal CTG	• 110-110 sl/min • 150-170 sl/min • Korte bradycardie-episode	• 25 sl/min zonder acceleraties • <5 sl/min gedurende >40 min	• Ongecompliceerde variabele deceleratie met een duur van <60 sec. en verlies van <60 slagen
Abnormaal CTG	• 110-170 sl/min en verminderde variabiliteit • >170 sl/min • Persistentere bradycardie	• <5 sl/min gedurende >60 min • Sinusoïdaal patroon	• Gecompileerde variabele deceleratie met een duur van >60 sec. • Herhaalde late deceleraties
Preterminaal CTG	• Totaal ontbreken van variabiliteit en reactiviteit met of zonder deceleraties of bradycardie		

Figuur 1. Beoordeling van het CTG volgens FIGO criteria



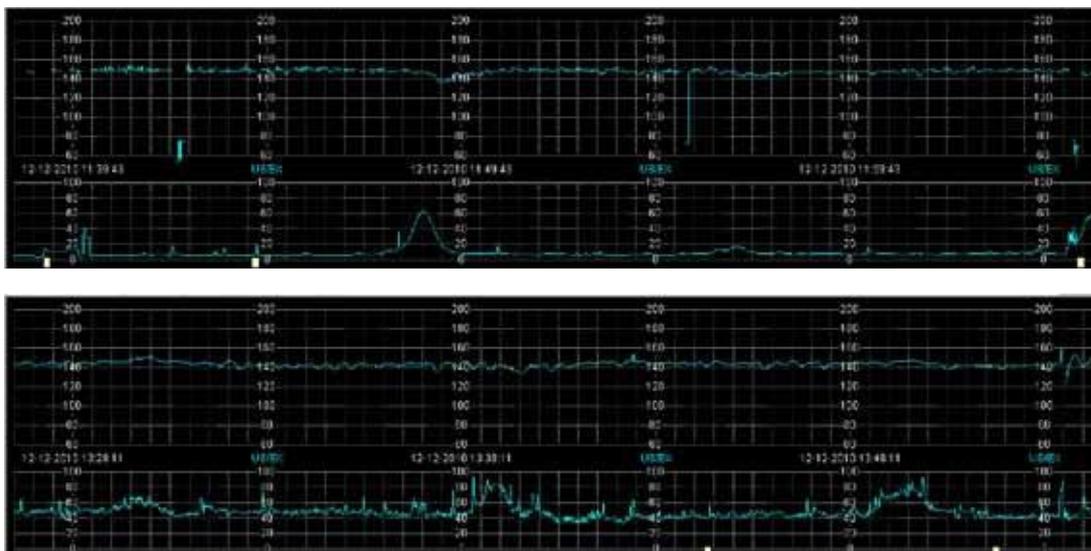
Figuur 2. Patiënte A: Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/minuut. Tocogram: irregulaire contracties. Cardiogram: normaal, basishartfrequentie 140 slagen per minuut, goede variabiliteit, acceleratief, geen deceleraties. Totale duur van het cardiotocogram was 40 minuten.

test steeg langzaam van 6‰ op de dag van de opname naar 8‰ (overeenkomend met 40 ml bloed) in drie dagen daaropvolgend. Wegens verdenking op progressie van foetomaternale transfusie op basis van stijging van de Kleihauer-Betke-test, werd besloten tot een primaire sectio caesarea bij een amenorroeduur van 37 weken en 3 dagen. Er werd een dochter geboren met een goede start en apgarscores van 8 en 10, na respectievelijk 1 en 5 minuten en een gewicht van 3036 gram (P₅₀₋₈₀). Postpartum bleek dat de pH in de navelstrengarterie 7,23 bedroeg met een base excess van -2 mmol/L en het Hb was 8,3 mmol/L (normaal: 10,6-13,4 mmol/L)⁴.

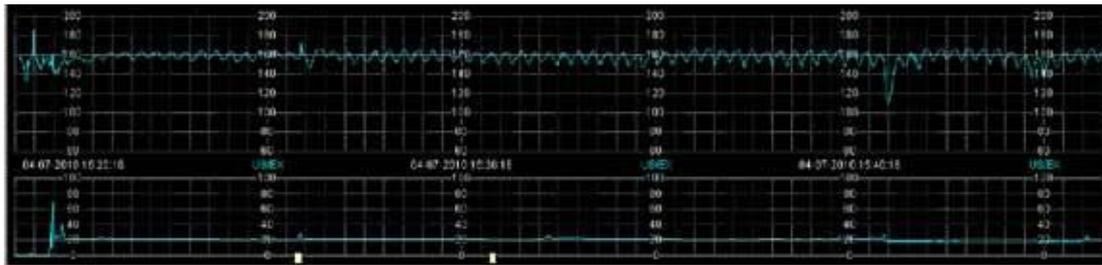
Patiënte B, een 33-jarige primigravida met bloedgroep A rhesus D positief, werd verwezen door de eerstelijns verloskundige bij een amenorroeduur van 34 weken, omdat ze sinds twee dagen verminderd foetaal leven voelde. Het CTG (zie figuur 3) was abnormaal. Patiënte was niet in partu. Bij echoscopisch onderzoek werden geen kindsbewegingen en geen ademhalingsbewegingen alsook een normale

hoeveelheid vruchtwater gezien. De placenta lag op de achterwand en retroplacentair werden er geen afwijkingen vastgesteld. De groei van het kind was conform de 5^e percentiel. De PI van de arteria umbilicalis bedroeg 1,01 hetgeen conform de 'mean' is. De Vmax in de ACM was niet gemeten.

Op basis van het CTG werd besloten tot een sectio caesarea wegens verdenking van foetale nood. Er werd een bleke dochter geboren van 2000 gram (P₂₀₋₅₀) met een slechte start en apgarscores van 0, 0 en 2 na respectievelijk 1, 5 en 10 minuten. De pH bepaald in de navelstrengarterie bedroeg 7,06 met een base-excess van -12 mmol/L, suggestief voor asfyxie. Het kind bleek een ernstige anemie te hebben met een Hb van 1,5 mmol/L. Post partum werd de uitslag van de Kleihauer-Betke-test bekend: deze bedroeg 40‰ overeenkomend met een foetaal bloedverlies van 200 ml. Het kind overleed 4½ uur postpartum ondanks intensieve behandeling en beademing. Er was sprake van ernstige perinatale asfyxie ten gevolge van massale foetomaternale transfusie en een IRDS graad 4.



Figuur 3. Patiënte B: Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/minuut. Tocogram: regulaire contracties, 1 contracties/10 minuten. Cardiogram: abnormaal, basishartfrequentie 150 slagen per minuut, matige variabiliteit (< 5 slagen per minuut > 60 min), met name weinig beat-to-beat variabiliteit, geen acceleraties, ondiepe variabele deceleraties tijdens een contractie. Sommige stukken sinusoïdaal patroon. Totale duur van het cardiotocogram 3 uur 23 minuten.



Figuur 4. Patiënte C: Beschrijving bovenstaand CTG. Papiersnelheid 2 cm/ minuut. Tocogram: geen contracties. Cardiogram: abnormaal, tachycardie van 160 slagen per minuut, weinig variabiliteit, geen acceleraties, ongecompliceerde deceleraties (duur < 60 sec en verlies < 60 slagen) zonder contracties. Sinusoïdaal patroon. Totale duur van het cardiotocogram was 2 uur en 10 minuten.

Patiënte C, een 22-jarige primigravida met bloedgroep O rhesus D positief, werd bij een amenorroe duur van 27 weken en 6 dagen verwezen door de eerstelijns verloskundige in verband met verminderd foetaal leven voelen. Zij was al eerder bij een amenorroe duur van 19 weken en 1 dag in consult gezien na een auto-ongeval. Er is toen helaas geen Kleihauer-Betke-test ingezet.

Het CTG (zie fig.4) was abnormaal en toonde een sinusoïdaal patroon. Bij echoscopisch onderzoek was de groei van het kind conform de termijn met een normale hoeveelheid vruchtwater en werden slechts enkele foetale bewegingen gezien. Er werden geen tekenen van een hydrops foetalis gezien, wel was er een hoge Vmax in de ACM, suggestief voor foetale anemie. Zij werd verwezen naar een derdelijns centrum mede gezien de termijn. De Kleihauer-Betke-test bedroeg 6,8‰ (overeenkomend met 34 ml foetaal bloed).

Het foetale Hb uit de navelstrengpunctie bedroeg 2,0 mmol/L waarna een intra-uteriene transfusie werd verricht. De twee dagen daaropvolgend vertoonde het CTG geen verbeteringen. Er werd besloten tot een primaire sectio caesarea (bij een amenorroe duur van 28 weken en 1 dag) wegens verdenking van foetale nood bij een massale foetomaternale transfusie. Er werd een dochter geboren van 935 gram (P₅₀₋₈₀) met een goede start en apgarscores van 8, 8 en 9 na respectievelijk 1, 5, en 10 minuten. In de navelstrengarterie werd een pH van 7,25 met een base-excess van -6 mmol/L en een Hb van 6,4 mmol/L bepaald. Het kind kreeg een bloedtransfusie, waarna ze goed opknapte. Bij nacontrole op de leeftijd van 6 weken, verkeerde het kind in een goede conditie.

Bespreking

In alle hier besproken casus was er sprake van foetomaternale transfusie, waarbij alle patiënten zich meldden met dezelfde klacht: het voelen van verminderd foetaal leven. Alleen bij patiënte A was er mogelijk sprake van een uitlokkend moment. Bij de andere twee patiënten was er anamnestic geen recent uitlokkend moment te traceren.

Er worden geen vroege tekenen beschreven van foetomaternale transfusie. De trias van 'minder leven

voelen', 'sinusoïdaal patroon op het cardiotocogram' en 'hydrops foetalis' wordt gezien als laat teken van foetomaternale transfusie.⁵

Incidentie

Lekkage van foetale cellen via de placenta naar de maternale circulatie komt in meerdere of mindere mate voor in alle zwangerschappen.⁶ In 96% van de gevallen gaat het dan over kleine hoeveelheden van minder dan 1 ml.⁷ Klinisch relevante foetomaternale transfusie van meer dan 30 ml kent een incidentie van 3:1000 geboortes.^{8,9}

Oorzaak

In 82% is de oorzaak onbekend, en spreken we van spontane foetomaternale transfusie. Bekende (mogelijke) oorzaken zijn afwijkingen aan placenta of navelstreng, maternaal trauma en ingrepen zoals uitwendige versie of amniocentese.

Er wordt wel een relatie gelegd tussen placentaire laesies met als oorzaak een probleem in de trofoblast.¹ Hierdoor kunnen foetale erythrocyten door de hogere druk in de foetale circulatie in de intervulleuze ruimte komen. Van daaruit kunnen ze migreren naar de maternale circulatie. Hoe groter het aantal laesies in de placenta, hoe groter de transplacentaire passage.

Diagnostiek

De Kleihauer-Betke-test is voornamelijk de standaard test voor het aantonen van foetomaternale transfusie en de uitgebreidheid hiervan. Bij deze test wordt maternaal bloed in contact gebracht met een zuur medium en een kleuring: erythrosine B. Het basisprincipe is als volgt: haemoglobine F, een component van foetale erythrocyten, dat resistent is tegen het zure medium in tegenstelling tot de maternale erythrocyten, kleurt kersenrood tussen de ongekleurde maternale erythrocyten. Microscopisch wordt het aantal foetale erythrocyten als percentage tussen de maternale erythrocyten geteld.

De foetus heeft circa 85 ml/kg bloedvolume. Dit betekent dat een uitslag van 1‰ overeenkomt met 5 ml foetaal bloed (uitgaande van gemiddeld 5000 ml ma-

ternaal bloedvolume).³ Een uitslag van < 1‰ maakt de diagnose foetomaternal transfusie dan zeer onwaarschijnlijk.

In de literatuur wordt flowcytometrie als alternatieve methode beschreven. Flowcytometrie is een optische detectiemethode, waarbij erythrocyten één voor één geteld en geanalyseerd worden. Deze test detecteert het aantal erythrocyten met een hogere fluorescerende intensiteit. De fluorescerende intensiteit van aan haemoglobine F bindende monoklonale antistoffen is groter bij foetale dan bij maternale erythrocyten, waardoor ze kunnen worden onderscheiden.

Zeer ernstige anemie gaat in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met hydrops. Er zijn andere bruikbare echoscopische parameters voor detectie van foetale anemie, voordat hydrops foetalis ontstaat, bijvoorbeeld cardiomegalie, afname van de hartcontractiliteit, toename van de miltomtrek en verlengte bij de foetus.¹⁰ Hydrops foetalis is tevens geassocieerd met een slechtere prognose.¹¹ De meest gebruikte echoscopische parameter is de flow in de ACM, weergegeven als de Vmax. Deze heeft een sensitiviteit van 100% en is vals positief bij 12%.¹²

Chronische versus acute foetomaternal transfusie

Voor de behandeling van anemie is een onderscheid tussen deze twee vormen belangrijk. Acute foetomaternal transfusie presenteert zich in de vorm van een hypovolemie. Vulling met donorerythrocyten is dan aangewezen.¹³ Bij chronische foetomaternal transfusie is er geen ondervulling. Aangezien het bloedverlies langer bestaat is er sprake van een herstel in circulerend volume, een normovolemie, of zelfs een hydrops foetalis.

Valkuil

Een nadeel van beide testen is dat er ook een aanzienlijke kans op een fout-negatieve uitslag kan zijn, indien er sprake is van ABO-antagonisme tussen de bloedgroep van moeder en kind. Zo zal de Kleihauer-Betke-test, maar ook flowcytometrie, geen foetale erythrocyten detecteren als de moeder bloedgroep O heeft en het kind bloedgroep A, B of AB. De foetale erythrocyten zullen direct worden weggevangen door bijvoorbeeld het anti-A in het maternale bloed. Dit kan een foetomaternal transfusie maskeren en ten onrechte leiden tot geruststelling.

Conclusie

Bij een zwangere in het derde trimester, die verminderd foetaal leven voelt, dient er naast de anamnese ook een CTG en een echo naar het biofysisch profiel met metingen van de Vmax in de ACM verricht te worden. Het is belangrijk dat er ook een Kleihauer-Betke-test of flowcytometrie ingezet wordt wanneer foetomaternal transfusie wordt overwogen.

Op basis van de bestudeerde literatuur en de hier beschreven casuïstiek geven wij ter overweging of niet bij elke zwangere met verminderd foetaal leven voelen in het derde trimester standaard een Kleihauer-Betke-test verricht moet worden.

Leerpunten:

1. Foetomaternal transfusie is moeilijk vroegtijdig te herkennen en moet steeds onderdeel uitmaken van de differentiaal diagnose bij een zwangere die verminderd foetaal leven voelt, ook bij het ontbreken van een luxerend moment.
2. Indien de Kleihauer-Betke-test negatief is bij een patiënte met bloedgroep O, moet men bedacht zijn op een fout-negatieve uitslag door ABO-antagonisme.
3. Naast de Kleihauer-Betke-test en het CTG, is echoscopisch onderzoek en meting van de flow in de ACM, weergegeven als de Vmax, van groot belang bij de diagnostiek naar foetomaternal transfusie.

Dankbetuiging:

Onze dank gaat uit naar Dr. B.A. Semmekrot, kinderarts-neonatoloog in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, die het manuscript beoordeeld en commentarieerd heeft.

Literatuur:

1. Whitty, J.E., D.A. Garfinkel & M.Y. Divon, *Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population*. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1084-8.
2. Sundström, A.K., D. Rosén & K.G. Rosén, *Foetale bewaking met STAN*. Neovanta medical AB 2000. http://www.neovanta.com/INT/Documents/1_CLD300201_31R1A.pdf
3. Moise, K.J., C.J. Lockwood & V.A. Brass, *Diagnosis and management of fetomaternal hemorrhage*. Up to date 2011. http://www.uptodate.com.proxy.ubn.ru.nl:8080/contents/diagnosis-and-management-of-massive-fetomaternal-hemorrhage?source=search_result&search=kleihauer+betke+test&selectedTitle=1%7E12
4. Poortmanen, G.A. & J.A. Schipper, *Anemie bij 2 zuigelingen door foetomaternal transfusie*. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:885-7.
5. Giacoia, G.P., *Severe fetomaternal hemorrhage: a review*. Obstet Gynecol Surv 1997;52:372-80
6. Wylie, B.J., M.E. D'Alton, *Fetomaternal Hemorrhage*. Obstet Gynecol 2010;115(5):1039-51
7. Kecskes, Z., *Large fetomaternal hemorrhage: clinical presentation and outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13:128-32.
8. Sebring, E.S. & H.F. Polesky, *Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects*. Transfusion 1990;30:344-57

9. Rubod, C., P. Deruelle, F. Le Goueff, V. Tunez, M. Fournier & D. Subtil, *Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage*. *Obstet Gynecol* 2007;110:256-60
10. Oepkes, D., R.H. Meerman, F.P. Vandebussche, et al., *Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell alloimmunized pregnancies*. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:121-8.
11. Van Kamp, I.L., F.J. Klumper, R.S. Bakkum, et al., *The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment*. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668-73.
12. Mari, G., R.L. Deter, R.L. Carpenter, 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 Fetus. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.

Samenvatting

Klinisch relevante foetomaternale transfusie kent een incidentie van 3:1000 geboortes. We beschrijven drie casus van foetomaternale transfusie met drie verschillende presentaties en neonatale resultaten. Alle drie zwangeren presenteerden zich met het voelen van verminderd foetaal leven.

Momenteel gebruiken we het foetale cardiogram en echoscopisch onderzoek voor de evaluatie van de foetale conditie. Een belangrijke aanvullende parameter, naast de Kleihauer-Betke-test, voor het diagnosticeren van foetomaternale transfusie, is het meten van de Vmax in de arteria cerebri media (ACM). Een valkuil van de Kleihauer-Betke-test is ABO-antagonisme. Dit treedt op indien moeder bloedgroep O heeft en haar ongeboren kind A,B of AB. Dit geeft een fout-negatief resultaat van de Kleihauer-Betke-test.

Trefwoorden

Foetomaternale transfusie, casuïstiek, Kleihauer-Betke-test, flowcytometrie, ABO-antagonisme, foetale anemie, foetale bewegingen

Summary

Clinical relevant fetomaternal transfusion is a rare condition with an incidence of 3:1000 patients. We present three cases of fetomaternal transfusion with three different presentations and neonatal outcomes. The first signs were similar: all three pregnant

women had a decrease in fetal movements. Presently we use cardiotocography and ultrasound as diagnostics for fetomaternal transfusion. An important parameter in diagnosing fetomaternal transfusion, besides the Kleihauer-Betke test, is the peak systolic velocity in the middle cerebral artery. Also, the pitfall is described of ABO-antagonism when the mother has blood type O en her unborn child has A, B or AB, resulting in a false-negative Kleihauer-Betke test.

Keywords

Fetomaternal transfusion, case reports, Kleihauer-Betke test, flowcytometry, ABO-antagonism, fetal anemia, fetal movements, fetomaternal hemorrhage

Auteurs

Drs. P.A.H.H. van der Heijden,

ANIOS Gynaecologie;

Drs. J.H. de Kruif, gynaecoloog;

Dr. J.M.J. Sporken, gynaecoloog

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Gynaecologie/Verloskunde, Nijmegen

Correspondentie

Drs. Patty A.H.H van der Heijden

Kronenburgersingel 187, 6511 AP Nijmegen

06-15699305

pattyvanderheijden@gmail.com