



Stagnerende erythropoëse na eerste transfusie van een neonaat met hemolytische ziekte van foetus en pasgeborene (HZFP) door een hoge titer anti-C

Dr. Irene MLW Körver-Keulars, klinisch chemicus (+C),
*Transfusielaboratorium Centraal Diagnostisch Laboratorium (CDL), Maastricht UMC+
(MUMC+)*

Dr. Renée CRM Vossen, klinisch chemicus
Transfusielaboratorium KCHL, Zuyderland MC Heerlen/Sittard

Kennisplatform Transfusiegeneskunde ZO Nederland
Maxima Medisch Centrum (MMC), Veldhoven
21 maart 2024

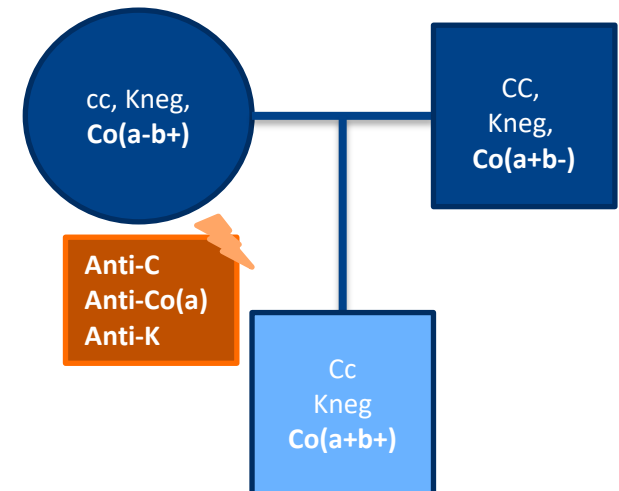
Disclosure

(potentiële) belangenverstremgeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen relaties met bedrijven
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	· n.v.t. · n.v.t. · n.v.t. · n.v.t.

Achtergrond (2023)

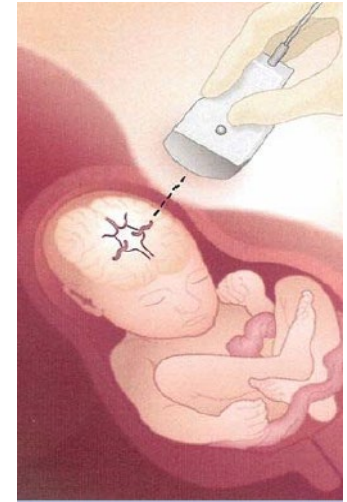
- 38-jarige zwangere vrouw, G2P1, met bloedgroep Apos (ccEe, Kneg) is bekend met anti-K en anti-C (uitgebreide transfusiehistorie na trauma)
- Gedurende 1^e zwangerschap (2019) wordt ook een **anti-Co(a)** gevonden door Sanquin.
- Co^a is high frequency antigeen (HFA): Moeder is Co^a neg (0.5%); vader en kind Co^a pos (99.5%).
- Anti-Co(a) geassocieerd met mild-ernstig hemolytische ziekte foetus/pasgeborene
- Daarnaast: vader is Cpos (CC) en K neg.
- **Risico vormen anti-C en anti-Co(a)!**

TRIX			
Datum	IEA/HPA/Overig	Opmerking	Typereferent laboratorium
15-05-2019	!	anti-K (grote)	Zuyderland Medisch Centrum - KCHL
15-05-2019	!	anti-C (grote)	Zuyderland Medisch Centrum - KCHL



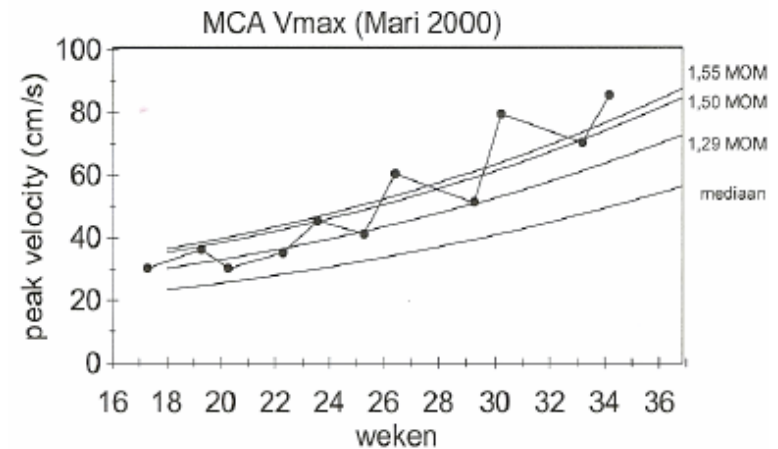
1^e zwangerschap: monitoring titer & ADCC

- Anti-C en anti-Co(a) worden tijdens de zwangerschap intensief gemonitord met ADCC waarden en titers (tabel 1).
- De Vmax in de A. cerebri media blijft de gehele periode < 1.5 MoM (multiple of median): ernstige foetale anemie is uitgesloten.



Tabel 1. Verloop van ADCC test op basis van anti-C en anti-Co(a)

Graviditeitsduur	ADCC	Titers anti-C en anti-Co(a) (PBS, IAT)
19 wkn	<10%	1
21 wkn	<10%	Niet bepaald
24 wkn	<10%	32
28 wkn	<10%	8
33 wkn	<10%	64
36 wkn	<10%	32



Bevalling 1^e kind (2019)



- Bij 38 wkn wordt middels sectio een gezonde zoon geboren (3265 g (p50); Apgar scores 9/10)
- Hb bij geboorte 9.7 mmol/l en navelstreng bilirubine 52 umol/l.
- Hb dip na ca. 20 dagen tot **Hb 4.3** mmol/l

Serologie bij kind:

Apos, Cc, Co^a pos

DAT 3+, IgG 4+

Eluaat: anti-C, niet anti-Co(a)



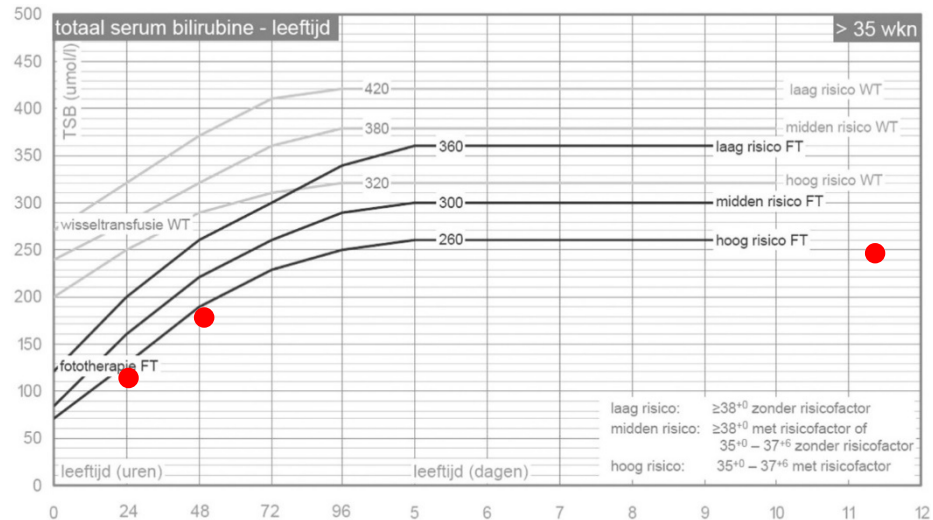
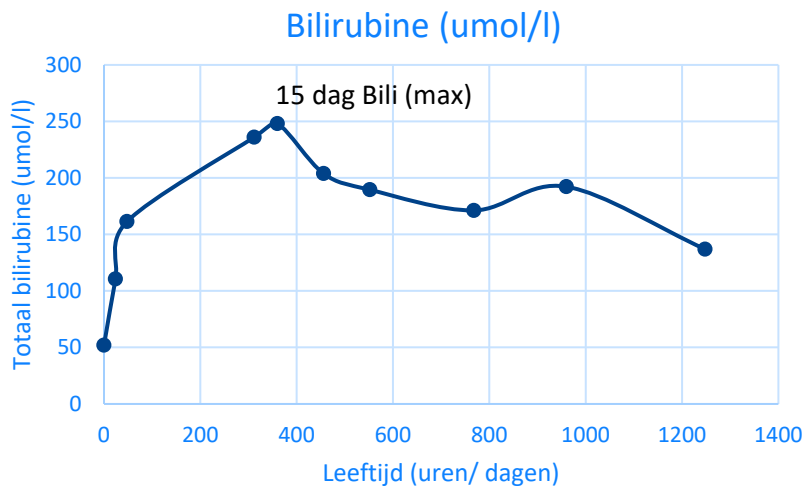
Transfusiebeleid kind:

Liefst: **Co(a)-**, C- en K-neg EC;

2^e keuze: C- en K-neg EC.

Klinisch beloop 1^e zwangerschap en uitkomst

- Neonaat maakt postnataal ernstige hemolyse met hyperbilirubinemie (max. 250 $\mu\text{mol/l}$ op dag 15 post-partum!) door op basis van anti-C, waarvoor succesvolle behandeling met fotherapie zonder bloedtransfusies.



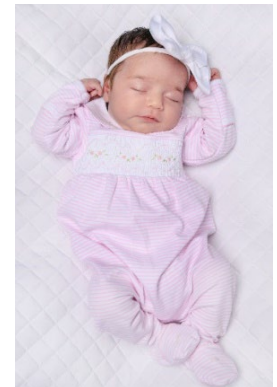
Wat betekent dat voor de 2^e zwangerschap?

2^e zwangerschap (2023): beloop voor en na partus

- anti-C hoger (128) dan eerste zwangerschap (max. 64)!

	26-5	23-6	14-7	9-8
ADCCs waren tijdens zwangerschap laag <10%, terwijl anti-C titer opliep tot 128!				
	Anti-Co(a)	Anti-Co(a)	Anti-Co(a)	Anti-Co(a)
Titratie PBS IAT	1:64	1:64	1:128	1:128
	Anti-C + Co(a)	Anti-C + Co(a)	Anti-C + Co(a)	Anti-C + Co(a)
ADCC	<10%	<10%	<10%	<10%

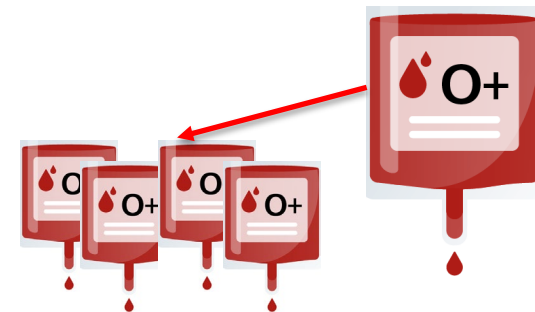
- Medio augustus 2023 bevalt mevrouw bij 39 wkn van 2^e kind (dochter) middels sectio (geboortegewicht 2855 g, apgar 9/9);
- **Hb** van kind na geboorte is **5.7 mmol/l** met reticulocytose, hoog bilirubine (127 umol/l) en LDH (4500 U/l) wijzend op hemolyse.



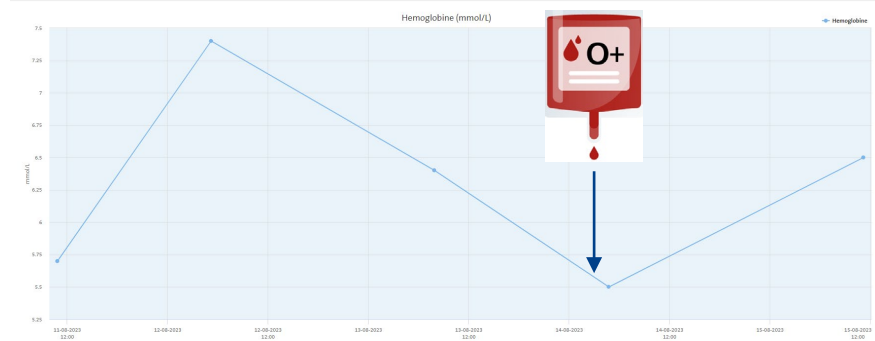
2^e zwangerschap: beloop post-partum

- **Dag 0 (avond); wisselbloed** - niet toegediend bij bilirubine rond 220 $\mu\text{mol/l}$ onder FT. Hb daalt wel.
- **Dag 3 (avond):** Hb 5.5 mmol/l: transfusie 1 pediatische EC (50-60 ml). Hb 5.5 \rightarrow 6.6 mmol/l.
- *EC verkregen door het splitsen van een EC voor moeder (geen transfusiebehoefte) door Sanquin in 4 pedi-zakjes.*

Kind: DAT 4+ met IgG 4+;
eluaat: anti-C
anti-Co(a) heel zwak aantoonbaar



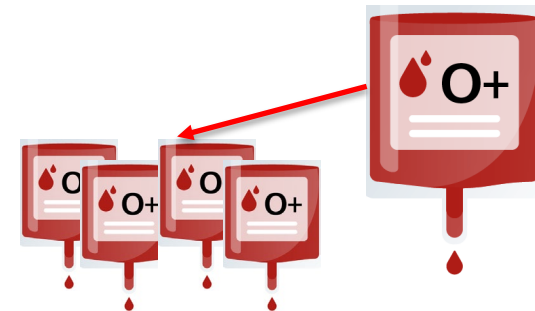
- **EC:** Opos, ccEE Kneg, Co^a neg.
- **Moeder:** Apos, ccEe Kneg, Co^a neg
- **Kind:** Apos, Ccee Kneg, Co^a pos
anti-C (titer 128!), anti-Co(a) en anti-K via moeder.



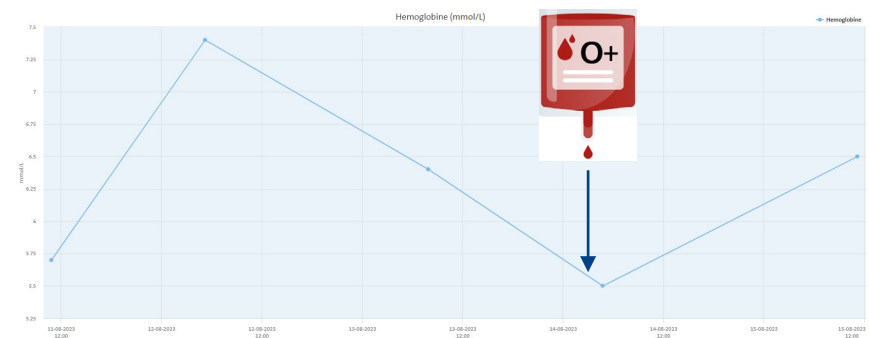
2^e zwangerschap: beloop post-partum

- **Dag 0 (avond); wisselbloed** - niet toegediend bij bilirubine rond 220 $\mu\text{mol/l}$ onder FT. Hb daalt wel.
- **Dag 3 (avond):** Hb 5.5 mmol/l: transfusie 1 pediatische EC (50-60 ml). Hb 5.5 \rightarrow 6.6 mmol/l.
- *EC verkregen door het splitsen van een EC voor moeder (geen transfusiebehoefte) door Sanquin in 4 pedi-zakjes.*
- **Dag 5: Overplaatsing Zuyderland** - De drie pediatische ECs worden doorgeleverd i.o.m. Sanquin!

Kind: DAT 4+ met IgG 4+;
eluaat: anti-C
anti-Co(a) heel zwak aantoonbaar



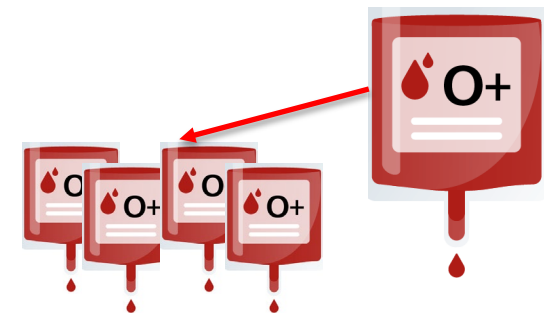
- **EC:** Opos, ccEE Kneg, Co^a neg.
- **Moeder:** Apos, ccEe Kneg, Co^a neg
- **Kind:** Apos, Ccee Kneg, Co^a pos
anti-C (titer 128!), anti-Co(a) en anti-K via moeder.



Aantal zaken zijn relevant m.b.t. transfusie van Co(a) negatieve pedizakjes (i.o.m. Masja de Haas, Sanquin):

- 3 pediatische Co^a neg ECs:
 - houdbaar tot dag 19 gekruist met moeder.
 - incompatibel op E/e w.b. kind (acceptabel gezien leeftijd)
 - niet parvo B19-veilig; kind is a terme en zonder IUT.
- Vervallen van eis van **Co^a neg** zakken als deze drie pedi-zakjes op zijn (anti-Co(a) niet aantoonbaar bij kind);

• EC:	Opos, ccEE Kneg, Co ^a neg.
• Moeder:	Apos, ccEe Kneg, Co ^a neg
• Kind:	Apos, Ccee Kneg, Co ^a pos anti-C (titer 128!), anti-Co(a) en anti-K via moeder.



Laboratoriumuitslagen kind vanaf geboorte (dag 0); overplaatsing van MUMC+ naar Zuyderland (dag 5)



Tijd	11-08 10:50 MUMC+	12-08 05:12	14-08 04:45	15-08 11:11
	Elleboog		TR	
Hemato				
Hb	5.7	7.4	5.5	6.6
Ht	0.32	0.38	0.29	
Reti's abs	434	546	468	18

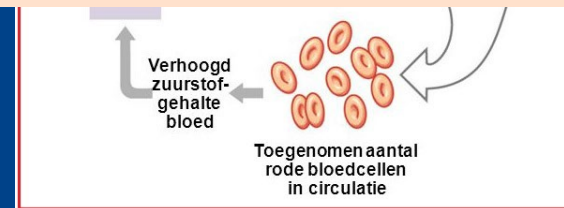
Opvallend:

Na 1^e transfusie (14-08) begint snel daling in reti's terwijl Hb nog altijd laag is.



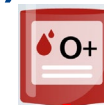
1. Heeft transfusie met adulte ECs een remmende invloed op de erythropoëse bij neonaat?
2. Hoe zit het ten tijde van transfusie met de EPO aanmaak?
3. Kan er een invloed zijn van irregulaire antistoffen (m.n. anti-C) op aanmaak van eigen (kinds) erythrocyten of op versnelde afbraak van voorlopers (extravasculair) zonder zichtbare hemolyse?

LDH	4552			630
ASAT	394			
ALAT	40			
Bilirubine	127			272
EPO				



Laboratoriumuitslagen kind: 11-8 tot 5-9 overplaatsing MUMC+ naar Zuyderland 16-8 (dag 5)

Tijd	11-08 10:50 MUMC+	12-08 05:12	14-08 04:45	15-08 11:11	16-08 8:00 Zuyd	17-08 8:00	18-08 14:00	22-08 11:00	04-09 11:00	05-09 13:00
	Elleboog		TR			TR			TR	
Hemato										
Hb	5.7	7.4	5.5	6.6		4.2	6.6	5.9	4.5	6.7
Ht	0.32	0.38	0.29							
Reti's abs	434	546	468	18		33	18	7	3	6



Na transfusies:

Hemolyse lijkt te stoppen en reti's zakken weg, ondanks laag Hb →

- trigger voor aanmaak valt weg? Hoe zit het dan met EPO?
- trigger voor afbraak aanwezig bij hoge titer anti-C zonder hemolyse?

LDH	4552			630		717*	631	346	245	
ASAT	394					45	44	33		
ALAT	40									
Bilirubine	127			272	154	68	47	31		
EPO									56.3	

Beloop serologie bij neonaat

	11-08 (Sanquin)	22-08 (Zuyderland)	05-09 (Sanquin)
Screening			
LISS-IAT	Pos (pan pos)	Pos (3+, neg, 3+)	pos
IRA	Anti-C (128), anti-K, anti-Co(a)	Anti-C en anti-K	Anti-C (64) en anti-K
DAT	4+	neg	neg
Eluaat	Pos, anti-C	Spoor anti-C	neg
Fenotypering	Ccee, Kneg	ccEE, Kneg (donor)	ccEE, Kneg (donor)
bloedgroep	A pos	O neg	O neg

4x transfusie bij neonat

Typering getransfundeerde EC's (pediatrisch, geplitst):

EC 1 en 2: ccDEE, K- Co(a)- → E incompatibel

C- c+ E+ e- K- Fy(a)+ Fy(b)+ Jk(a)+ Jk(b)- M+ N+ S- s+ P1- Co(b)+ Kp(a)- Wr(a)-

EC 3 en 4: ccdee, K- → Co(a) incompatibel

C- c+ E- e+ K- Fy(a)+ Fy(b)+ Jk(a)+ Jk(b)- M- N+ S- s+ Le(a)- Le(b)+ P1+ Cw- Wr(a)-

Transfusie resultaten bij neonaat

Na EC 1 en 2: ccDEE, K- Co(a)-

IRAS: anti-C nog steeds in hoge titer aanwezig

DAT en eluaat: negatief

Fenotype: alleen donorbloed aantoonbaar (alleen E+, geen 'mixed field' te zien)

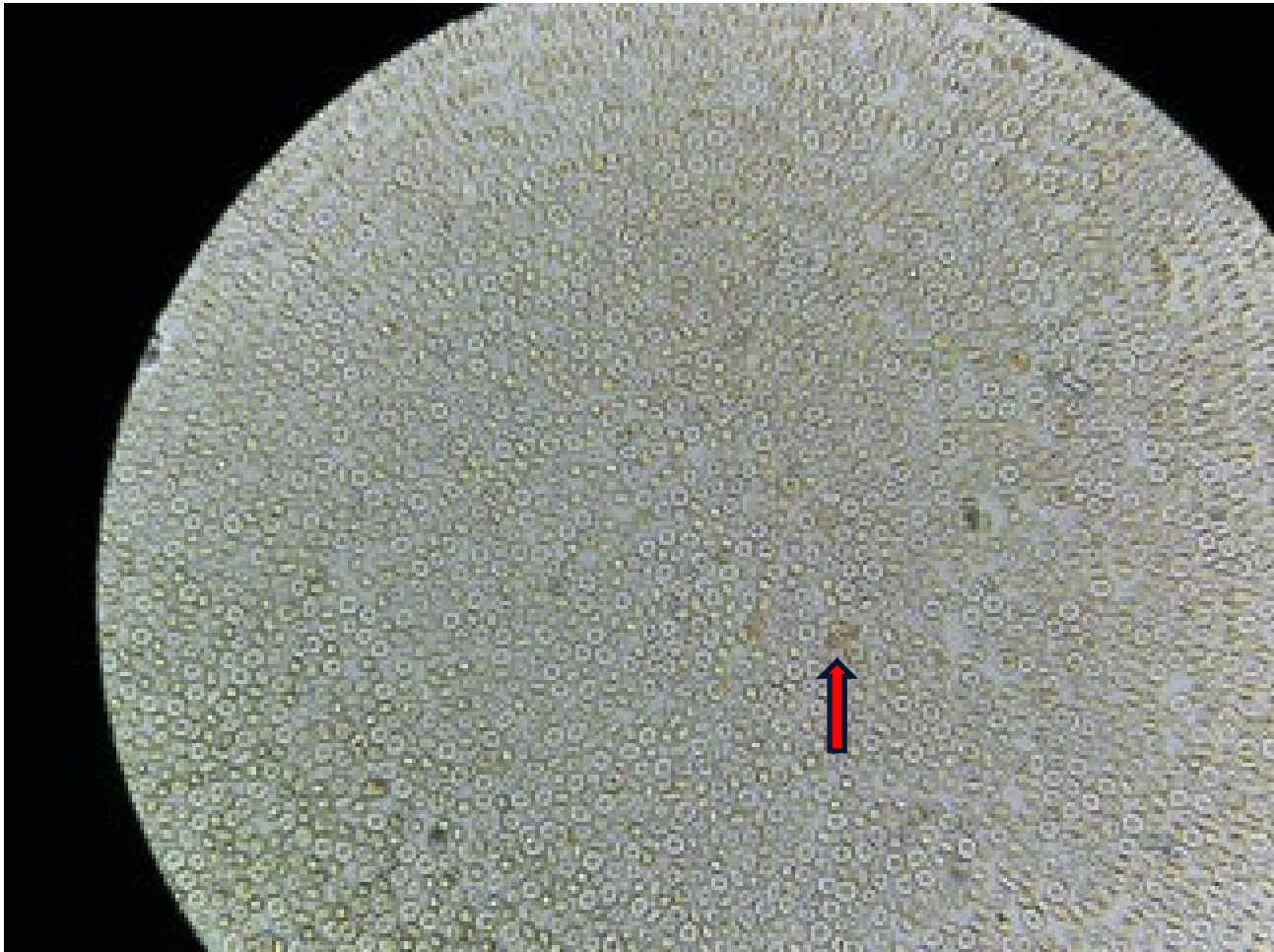
Microscopisch slechts sporadisch aglutinaatje te zien

Beide EC goede Hb opbrengst

→ Klinisch gaat het goed, kind naar huis op 24-8, met frequente poli controles.

Anti-C IgG toegevoegd bij cellen van kind:

microscopisch: sporadisch aglutinaatje zichtbaar



Laatste transfusie: poliklinisch komen reti's (eigen aanmaak) weer op vanaf dag 74!

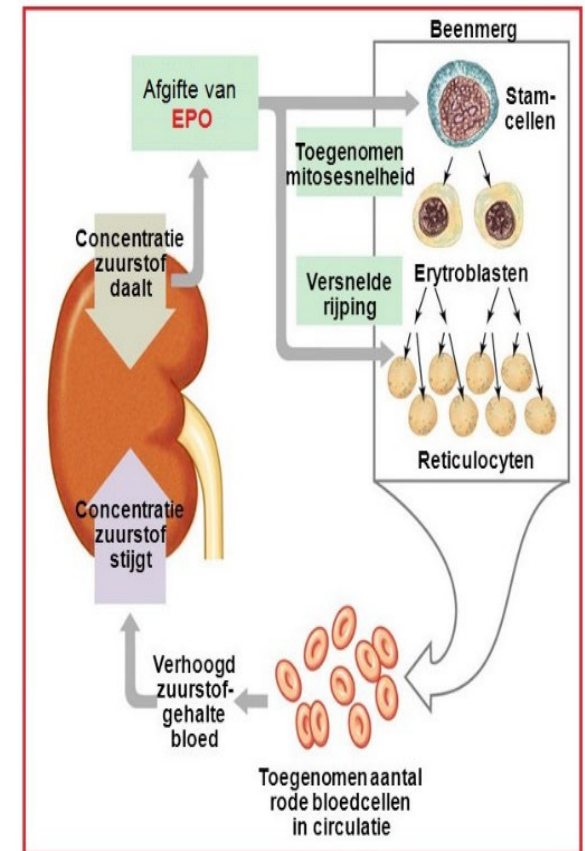


Tijd	05-09 9:00	21-09 13:00	29-09 8:00	10-10 13:00	24-10 12:00	07-11 13:00
			TR			
Hematologie						
Hb	6.7	4.9	4.9	6.5	5.1	5.8
Ht						
Reti's abs	6	6	24	8	44	48
Reti's 0/00	21	17	63	28	144	162
Erythroblast %	0.5	0.2	1.0	0.4	0.2	0.2
Chemie						
LDH			198			
ASAT						
ALAT						
Bilirubine			22.9	2.5		9.4
EPO	56.3		47.4			

Conclusies en vragen

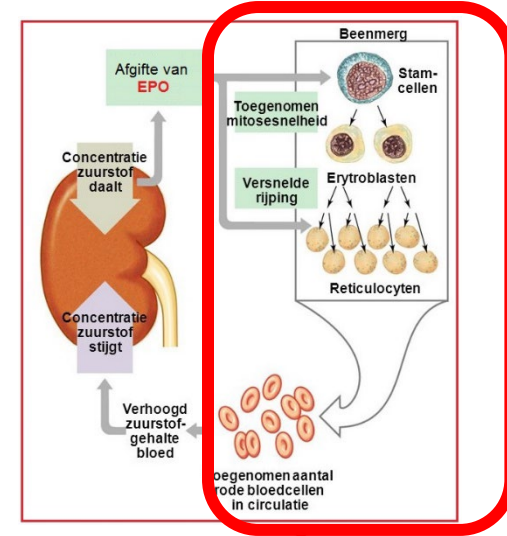
- Hoge titer anti-C (128) en lage ADCC waarde (< 10%). Titer is leidend! Sensitiviteit van de ADCC test voor anti-C is 50%. *Koelewijn et al. TRANSFUSION 2020;60;391–399*
- Hypo-regeneratieve periode van 74 dagen ondanks hoge EPO en nauwelijks (zichtbare) hemolyse bij neonaat met hoge titer anti-C vanaf 1^e transfusie (dag 3).

Welk mechanisme zit hierachter?

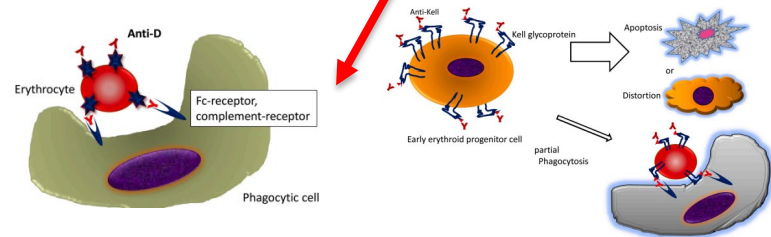


Hypothese

- Transfusie veroorzaakt hypo-regeneratieve periode ondanks persisterende anemie en voldoende EPO?
- Hoge titer anti-C draagt bij aan eliminatie van eigen voorlopers (echter direct na geboorte wel reticulocytose!)

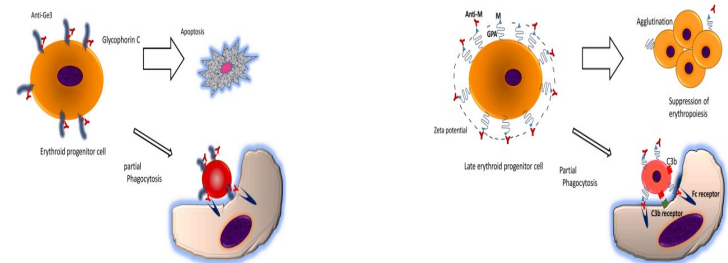


Alternative pathway of maternal alloantibody-mediated anemic disease of the fetus and newborn: suppression of erythropoiesis via apoptosis or other mechanisms



Klassiek HDFN: extravasculair via mononucleair fagocyt systeem.

Anti-Kell-mediated fetal erythroid suppression via progenitor cell apoptosis.



Anti-Ge3-mediated fetal erythroid progenitor cell apoptosis.

Anti-M-mediated erythroid suppression via agglutination or altered/ deformed erythrocyte progenitor cells.

Happy end/Leerpunten, ondanks en dankzij transfusies

- 1) Een lage ADCC test voorspelt slechts beperkt de klinische uitkomst
 - 2) Anti-C met zeer hoge titer kan een lang effect hebben op neonatale Hb
 - 3) Neonatale anemie zonder reticulocytose: waardoor veroorzaakt?
 - Voortdurende langzame afbraak van eigen aanmaak bij voldoende EPO?, dan weinig reticulocyten en weinig hemolyse zichtbaar?
 - Afbraak van eigen voorlopercellen reeds intramedullair?
 - Transfusie met volwassen EC legt neonatale aanmaak stil?
- (poli)klinisch ging het steeds goed met kind,
naar huis vanaf dag 14, met frequente poli controles tot 3 maanden

Met dank aan

Sanquin

Jessie Luken

Masja de Haas

Jacques Wollersheim

Zuyderland MC, Heerlen/Sittard

Rob Hendriks

Neirude Lissone

Maastricht UMC+, Maastricht

Arian van der Veer

Yvonne Henskens

Erik Beckers

Audrey Peters

Sandra Willems-Rouwette

Judith Bons