

Submitted: 26.01.2014

Accepted: 22.05.2014

Skuteczna terapia prenatalna i dobre wyniki odległe leczenia płodu ze skrajnie ciężką chorobą hemolityczną – opis przypadku

Successful intrauterine treatment and good long-term outcome in an extremely severe case of fetal hemolytic disease

Marzena Dębska¹, Piotr Kretowicz¹, Anna Tarasiuk¹,
Joanna Dangel², Romuald Dębski¹

¹ II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa, Polska

² Referencyjny Ośrodek Kardiologii Prenatalnej, ul. Agatowa 10, 03-680 Warszawa, Polska

Correspondence: Marzena Dębska, II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP,

ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, tel.: 22 569 03 77, faks: 22 569 02 74,

e-mail: marzena@debska.me

Słowa kluczowe

immunologiczny
obrzęk płodu, ciężka
niedokrwistość,
niewydolność
krążenia, bezwodzie,
transfuzja
wewnątrzmaciczna

Streszczenie

Trzydziestoczteroletnia wieloródka zgłosiła się w 21. tygodniu ciąży z powodu obecności przeciwciał anti-Rh-D w mianie 1:512 i rozpoznanego ultrasonograficznie obrzęku płodu. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono masywny obrzęk tkanki podskórnej, wodobrzusze, powiększenie wątroby, pogrubienie łożyska, bezwodzie oraz brak ruchów płodu. Serce płodu było powiększone, o obniżonej kurczliwości. W przepływach naczyniowych wykazano nieprawidłowości – prędkość maksymalna w tętnicy środkowej mózgu była przyspieszona do 84 cm/s, co odpowiada 3,0 MoM, stwierdzono brak fali rozkurczowej w tętnicy pępowinowej płodu. Obraz ultrasonograficzny płodu wskazywał na głęboką niedokrwistość i niewydolność krążenia. Wykonano kordocentezę diagnostyczną; liczba erytrocytów w krwi płodu wynosiła $0,01 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematokryt – 0,1%, liczba płytek krwi – $67 \times 10^3/\mu\text{l}$ i leukocytów – $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$; hemoglobina była nieoznaczalna. Z tego samego wklucia przeprowadzono transfuzję dopłodową, podając 30 ml koncentratu krwinek czerwonych grupy 0 Rh-. Wykonano łącznie siedem transfuzji dopłodowych. Obrzęk uogólniony ustąpił stopniowo w ciągu kilku tygodni. Poród odbył się w 34. tygodniu ciąży, bezpośrednio po ostatniej transfuzji wewnątrzmacicznej, z powodu zagrażającej zamartwicy płodu. Urodził się syn o masie 1860 g i długości 45 cm, oceniony na 3–4 punkty w skali Apgar. Wraz z zastosowanym leczeniem po porodzie stan kliniczny chłopca szybko się poprawił. Po 21 dniach pobytu w szpitalu dziecko zostało wypisane do domu w stanie dobrym, było karmione piersią. Poza ogniskiem leukomalacji okołokomorowej o średnicy 10 mm, obserwowanym w badaniu ultrasonograficznym przezciężniaczkowym, nie stwierdzono innych nieprawidłowości. Obecnie dziecko ma 5 lat, jest zdrowe, nie stwierdzono u niego żadnych odchyłeń w rozwoju neuromotorycznym.

Key words

immune fetal hydrops, severe anemia, heart failure, anhydramnios, intrauterine transfusion

Abstract

A 34-year-old multiparous woman presented with anti-Rh-D antibodies (1 : 512) and fetal hydrops at the 21st week of gestation. Ultrasound revealed massive fetal skin edema, ascites, hepatomegaly, placentomegaly, and anhydramnios. No fetal movements were observed. Fetal heart was enlarged, with reportedly decreased contractibility. The Doppler parameters were abnormal: the peak systolic velocity in median cerebral artery (MCA PSV) was increased (84 cm/s, 3 MoM), and absent end diastolic flow (AEDF) was reported in the umbilical artery. Ultrasound examination indicated severe fetal anemia and heart failure. Umbilical vein puncture was performed and the fetal blood count was determined (RBC $0.01 \times 10^6/\mu\text{l}$, Ht 0.1%, PLT $67 \times 10^3/\mu\text{l}$, WBC $2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$, indeterminate hemoglobin level). Packed red blood cells (0 Rh-, 30 ml) were immediately transfused to the fetus. Altogether, seven intrauterine transfusions were performed. Fetal hydrops disappeared gradually during the next few weeks. The male neonate (1860 g, 45 cm, Apgar score 3–4) was delivered after the last transfusion at 34th week of gestation due of intrauterine asphyxia. The infant was discharged after 21 days, in good condition, on breastfeeding. There was one 10 mm focus of periventricular leukomalacia in the brain, diagnosed based on trans-fontanel ultrasound, without any signs of damage to other organs. At the age of 5 years, the child is healthy, with no abnormalities in his neurodevelopmental parameters.

Wstęp

Obrzęk uogólniony płodu jest poważnym powikłaniem konfliktu serologicznego, świadczącym o znacznego stopnia niedokrwistości, z towarzyszącą niewydolnością serca, niedotlenieniem i uszkodzeniem wielu narządów⁽¹⁾. Rokowanie co do przeżycia płodu z obrzękiem uogólnionym jest zależne od wieku ciążowego, w jakim obrzęk wystąpi, jego zaawansowania, parametrów morfologicznych i oczywiście od efektywności podjętej terapii prenatalnej. Niedokrwistość w przebiegu choroby hemolitycznej nie powoduje u płodu zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego ani zaburzeń w przepływie krwi, świadczących o niedotlenieniu, jakie typowo obserwujemy np. u płodów z hipotrofią spowodowaną niewydolnością łożyska. Płody z niedokrwistością są zwykle prawidłowej wielkości i nawet w najcięższych postaciach konfliktu, przebiegających z obrzękiem uogólnionym, nie obserwujemy zjawiska centralizacji krążenia. Zasadniczą nieprawidłowością w badaniu dopplerowskim jest w takich przypadkach przyspieszenie przepływu krwi, którą ocenia się w tętnicy środkowej mózgu. Zaawansowanej niedokrwistości towarzyszą zmiany obrzękowe u płodu: wodobrzusze, obrzęk tkanki podskórnej, powiększenie sylwetki serca, powiększenie wątroby, śledziony, pogrubienie łożyska i zwiększenie objętości płynu owodniowego.

Skuteczność terapii wewnątrzmacicznej jest bardzo wysoka i daje szansę przeżycia większości płodów z chorobą hemolityczną⁽²⁾. Wątpliwości budzi rokowanie długoterminowe, a zwłaszcza rozwój neurologiczny dzieci z ciężką niedokrwistością. Dane w literaturze na ten temat są skąpe, wskazują jednak, że tolerancja płodu na przewlekłe niedotlenienie wynikające z niedokrwistości jest duża⁽³⁾. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek skutecznego leczenia wewnątrzmacicznego płodu ze skrajnie ciężką postacią obrzęku immunologicznego, przebiegającego z niewydolnością krążenia, bezwodniem i ekstremalnie niskimi parametrami morfologicznymi krwi.

Introduction

Generalized fetal hydrops is a serious complication of fetal hemolytic disease. It is a symptom of serious anemia, with concomitant heart failure, hypoxia and multiorgan damage⁽¹⁾. The prognosis for the survival of a fetus with hydrops depends on the gestational age at the diagnosis, fetal blood parameters and, on the effectiveness of prenatal therapy. Fetal anemia caused by hemolytic disease does not usually cause intrauterine growth restriction, or the redistribution of flow indicating fetal asphyxia, which are typical, for example, for fetuses with hypotrophy resulting from placental insufficiency. Fetuses with hemolytic anemia are usually of normal growth and centralization of fetal circulation is not observed even in the most severe cases of hydrops. The main abnormality in Doppler examination is an acceleration of peak systolic blood flow, which can be typically tested in fetal median cerebral artery. Severe fetal anemia usually causes hydrops with ascites, skin edema, cardio-, hepato-, placentomegaly and polydramnios.

It is well established, that the effectiveness of fetal therapy is very high and gives the chance of survival for most of the fetuses with hemolytic disease⁽²⁾. Nevertheless, doubts arise regarding the long-term neurodevelopmental outcome of children which experience profound intrauterine anemia. In hereby presented case, it was difficult to estimate the prognosis for the fetus, because profound anemia and associated hypoxia could lead to irreversible changes in the fetal brain. The literature data concerning this issue are scarce; nevertheless, they indicate that fetal tolerance to chronic hypoxia due to hemolytic disease is quite high⁽³⁾. We present a case of a successful prenatal treatment of a fetus with advanced hydrops, heart failure, anhydramnios and extremely low blood count.

Opis przypadku

Trzydziestoczteroletnia wieloródka została skierowana przez swojego lekarza prowadzącego do Pracowni Diagnostyki Prenatalnej II Kliniki Położnictwa i Ginekologii w Szpitalu Bielańskim w 21. tygodniu ciąży z powodu stwierdzenia obrzęku płodu w badaniu ultrasonograficznym. W przeszłości kobieta urodziła dziecko o masie 1800 g w 35. tygodniu ciąży z powodu przedwczesnego odpłynięcia płynu owodniowego. W obecnej ciąży była monitorowana przez lekarza prowadzącego z powodu narastających mian przeciwciał anti-D. W chwili zgłoszenia do szpitala miano przeciwciał wynosiło 1:512. Wizualizacja w badaniu ultrasonograficznym była bardzo utrudniona z powodu bezwodzia i kompresji płodu. Stwierdzono cechy zaawansowanego obrzęku płodu: wodobrzusze, masywny obrzęk tkanki podskórnej, powiększenie wątroby, kardiomegalię oraz pogrubienie łożyska (ryc. 1, 2). Pacjentka nie odczuwała ruchów płodu. Wyniki badania dopplerowskiego były nieprawidłowe, stwierdzono brak fali rozkurczowej w tętnicy pępowinowej oraz wysoką prędkość w tętnicy środkowej mózgu, wynoszącą 81 cm/s, co odpowiada 3,0 MoM (ryc. 3). Wykonano kordocentezę diagnostyczną, pobierając krew płodu do badania morfologicznego. Wynik badania morfologicznego odzwierciedlał bardzo ciężki stan dziecka. Morfologia krwi obwodowej wskazywała na ciężką niedokrwistość: RBC = $0,01 \times 10^6/\mu\text{l}$, Ht = 0,1%, PLT = $67 \times 10^3/\mu\text{l}$, L = $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$; stężenie hemoglobiny był nieznaczalny przy zastosowaniu rutynowej techniki pomiaru.

Stwierdzenie tak znacznego stopnia zaburzeń u płodu nasuwało wątpliwości, czy w ogóle kwalifikuje się on do terapii prenatalnej. Poinformowano matkę o zwiększonym ryzyku porażenia mózgowego i upośledzenia rozwoju neurologicznego dziecka w przyszłości. Przy nieznaczalnym stężeniu hemoglobiny niedotlenienie mogło doprowadzić do nieodwracalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Mimo tak skrajnie złych parametrów stanu płodu pacjentka była zdecydowana na jego leczenie.

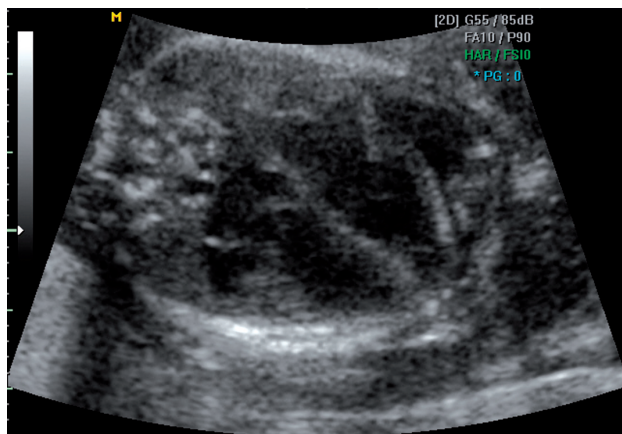
Z tego samego wklucia, z którego wykonano kordocentezę diagnostyczną, przetoczono do krążenia płodowego 30 ml masy erythrocytarnej grupy 0 Rh-, bez powikłań (ryc. 4). Trzy dni później, po drugiej transfuzji dopłodowej, stwierdzono

Case report

A 34-year-old multigravida was referred by her obstetrician to the 2nd Department of Obstetrics and Gynecology Department in Bielański Hospital in Warsaw due to ultrasonographic evidence of fetal hydrops in the 21st week of gestation. In the past the patient had delivered a baby weighting 1800 g in the 35th week of gestation due to PPRM. In the current pregnancy, she was closely monitored by her obstetrician because of the growing level of anti-D antibodies. On admission to the hospital, the level of antibodies was 1 : 512. The visualization of the fetus was poor due to the anhydramnios and fetal compression. Advanced hydrops with ascites, massive skin edema, cardio-, hepato-, and placentomegaly were documented (figs. 1 and 2). The mother did not report the evidence of any fetal movements. The results of the Doppler examination were abnormal, with absent end diastolic flow in the umbilical artery (AEDF) and peak systolic velocity in the MCA equal to 81 cm/s, which accounted for 3 MoM (fig. 3). We performed a diagnostic cordocentesis and took a blood sample for blood count determination. The results indicated poor fetal condition. There was profound anemia (RBC $0.01 \times 10^6/\mu\text{l}$, Ht 0.1%, PLT $67 \times 10^3/\mu\text{l}$, WBC $2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$), and the hemoglobin level was undetectable using routine techniques.

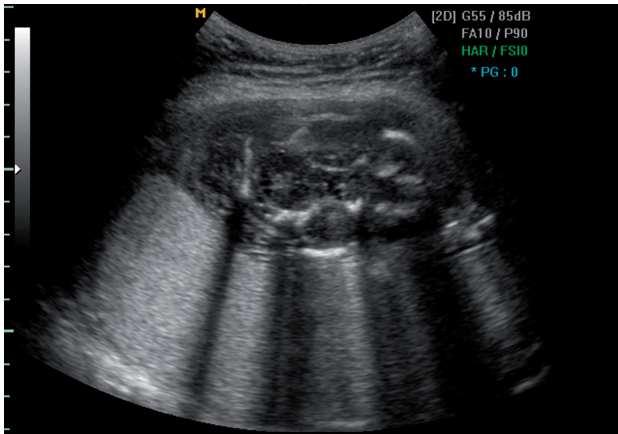
Generally, it was questionable, whether the fetus with such poor parameters qualified for prenatal therapy at all. The mother was informed about increased risk of cerebral palsy and other potential future neurological consequences of fetal anemia. However, she was determined to undergo the treatment.

After diagnostic cordocentesis, we transfused 30 ml of 0 Rh- blood to the fetus, with no arising complications (fig. 4). Three days after introducing the treatment, the volume of amniotic fluid was normal, and the mother started to feel fetal movements (fig. 5). Consecutive intrauterine transfusions to the free umbilical loop ($n = 7$) were performed approximately every 2 weeks. Fetal hydrops gradually resolved during 4 weeks after commencing the treatment. A male neonate (1860 g, 45 cm, Apgar score 3–4) was delivered via cesarean

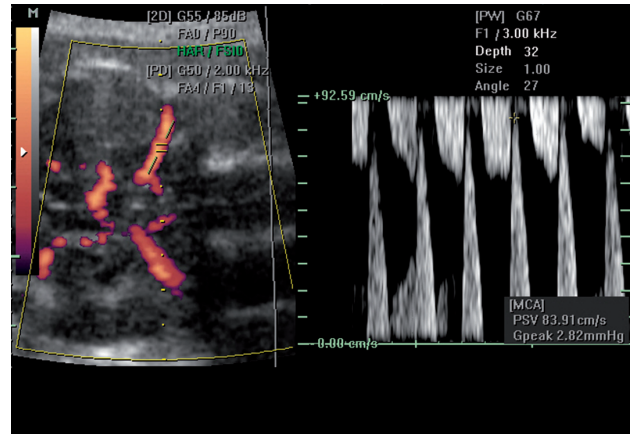


Ryc. 1. Kardiomegalia i wysięk w osierdziu u płodu z ciężką niedokrwistością w 21. tygodniu ciąży

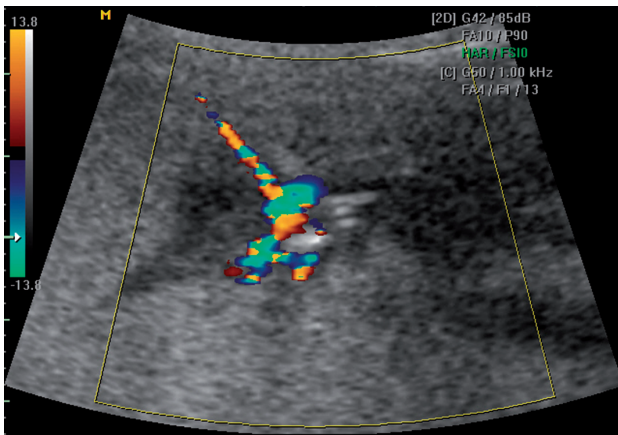
Fig. 1. Cardiomegaly and cardiac effusion in the fetus with severe anemia at 21 weeks



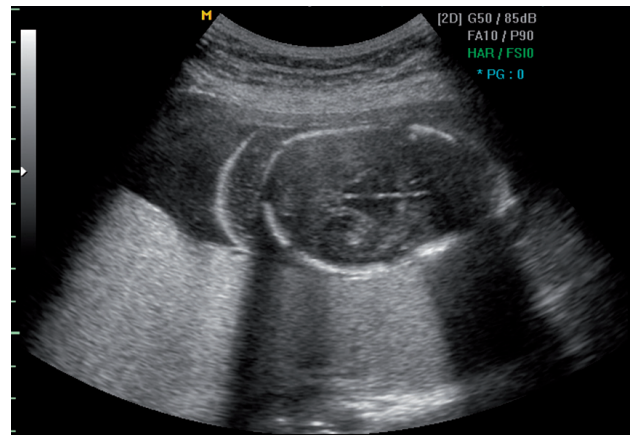
Ryc. 2. Bezwodzie, kompresja główki płodu, obrzęk tkanki podskórnej potylicy i gigantyczna placentomegalia w 21. tygodniu ciąży
Fig. 2. Anhydramnios, giant placentomegaly, fetal head compression and skin edema at 21 weeks



Ryc. 3. Nieprawidłowy przepływ krwi przez tętnicę środkową mózgu płodu z ciężką niedokrwistością i kompresją główki spowodowaną bezwodziem
Fig. 3. Abnormal MCA flow in the fetus with profound anemia and compression of the head due to anhydramnios



Ryc. 4. Przepływ krwi w igle transfuzyjnej i w żyłę pępowinowej widoczne w technice kolorowego dopplera
Fig. 4. Blood flow in the transfusion needle and in the umbilical vein in the color Doppler



Ryc. 5. Przekrój podobny do przedstawionego na ryc. 2 w 3. dobie po rozpoczęciu terapii wewnątrzmacicznej. Prawidłowa objętość płynu owodniowego, utrzymujący się obrzęk tkanki podskórnej i łożyska
Fig. 5. The cross section similar to presented in fig. 2. The 3rd day after the first intrauterine transfusion. Normal amniotic fluid volume, persistent skin edema and placentomegaly

prawidłową objętość płynu owodniowego, a matka zaczęła odczuwać ruchy płodu (ryc. 5). Wykonano łącznie siedem transfuzji dopłodowych do wolnej pętli pępowiny. Obrzęk płodu ustąpił po około 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Ciąża została zakończona cięciem cesarskim w 34. tygodniu z powodu zagrażającej zamartwicy płodu, która wystąpiła po ostatniej transfuzji. Przyczyną zamartwicy było niezamierzone przeciążenie krążenia płodu, spowodowane awarią urządzenia służącego do szybkiego pomiaru hemoglobiny. Pacjentka urodziła syna o masie 1860 g, 45 cm długości, w stanie średnio ciężkim, ocenionym na 3–4 punkty w skali Apgar, wymagającego przez krótki okres wentylacji mechanicznej. W pierwszej dobie noworodek miał wykonaną transfuzję częściowo wymienną z powodu narastającej hiperbilirubinemii i zbyt wysokiego hematokrytu; po zabiegu tym jego stan uległ szybkiej poprawie. Dziecko

section at 34th week due to post-transfusion intrauterine asphyxia, which was caused by an unintended circulation overload (there was damage of the device measuring fetal hemoglobin level). The neonate required mechanical ventilation for a short period of time, and was hospitalized at the intensive care unit for 10 days. A partial exchange transfusion was performed on the first day, due to increasing hyperbilirubinemia and high hematocrit. After this procedure, the condition of the neonate improved rapidly. He was discharged after 21 days, in good condition and on breastfeeding. At that time, one 10 mm focus of periventricular leukomalacia was observed on trans-fontanel ultrasound. There were no abnormalities in the child's physical condition and laboratory parameters. However, routine controls in specialist clinics were recommended

przebywało łącznie 10 dni na oddziale intensywnej terapii. Po 21 dniach zostało wypisane do domu w dobrym stanie, było karmione pokarmem matki. W chwili wypisu stwierdzano w badaniu ultrasonograficznym przezciężniaczkowym ognisko leukomalacji okołokomorowej o średnicy 10 mm. Nie wykazano u chłopca żadnych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym i w badaniach laboratoryjnych. Matce zalecono rutynowe kontrole w poradniach specjalistycznych. W wieku niemowlęcym dziecko miało kolejne dwie transfuzje uzupełniające z powodu wtórnej niedokrwistości. Obecnie chłopiec ma 5 lat i rozwija się prawidłowo, podlega systematycznym kontrolom: neurologicznym, kardiologicznym, okulistycznym. Nie stwierdza się u niego zaburzeń w zakresie wzroku, słuchu, w badaniu echokardiograficznym. Obraz ośrodkowego układu nerwowego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego jest prawidłowy. Ze względu na brak zastrzeżeń do rozwoju pourodzeniowego nie były przeprowadzane szczegółowe testy oceniające rozwój neurologiczny.

Omówienie

Nieleczona niedokrwistość u płodu może doprowadzić do poważnych powikłań, takich jak niewydolność serca, obrzęk uogólniony, zgon płodu lub noworodka oraz zaburzenia neurologiczne, z porażeniem mózgowym włącznie⁽⁴⁾. Obrzęk płodu jest wskazaniem do leczenia prenatalnego – obecnie standardem postępowania terapeutycznego w takich sytuacjach są transfuzje donaczeniowe koncentratu krwinek czerwonych, wykazujące bardzo dużą skuteczność. Przeżywalność płodów po transfuzjach dopłodowych przekracza 90% i w większości przypadków rokowanie dla leczonych dzieci jest dobre^(5,6). Za pomocą transfuzji dopłodowych można skutecznie wyrównać parametry morfologiczne nawet u płodów ze skrajnie ciężką niedokrwistością, obawy budzi jednak dalszy rozwój neurologiczny. Z opublikowanej w roku 2011, największej jak do tej pory, metaanalizy prac na temat terapii niedokrwistości płodu wynika, że porażenie mózgowe rozwija się u 2,4% (13/549), a zaburzenia rozwoju neurologicznego u 6,2% (26/422) leczonych wewnątrzmacicznie dzieci⁽⁷⁾. Chociaż dane dotyczące długoterminowego rozwoju są nadal niewystarczające, uważa się, że czynnikami ryzyka zaburzeń rozwoju neurologicznego jest ciężki obrzęk uogólniony, duża liczba transfuzji dopłodowych, niskie stężenie hemoglobiny po porodzie, zamartwica okołoporodowa oraz niski poziom edukacji rodziców dziecka⁽⁸⁻¹⁰⁾. Według wiedzy autorów tego opracowania nie opublikowano dotychczas opisu przypadku skutecznego leczenia wewnątrzmacicznego płodu z tak ciężką postacią obrzęku i tak głęboką niedokrwistością. Na podstawie badania ultrasonograficznego i badania dopplerowskiego można było podejrzewać, że stan płodu jest preagonalny. Zmiany obrzękowe u płodu i w obrębie łożyska były bardzo zaawansowane, towarzyszyły im niewydolność serca, patologiczny przepływ krwi w tętnicy pępowinowej, hipoperfuzja nerek i bezwrodzie. W opisywanym przypadku występowało wiele czynników ryzyka długoterminowych powikłań neurologicznych i opóźnienia rozwoju, mimo wszystko jednak dziecko rozwija się do tej pory prawidłowo. Jest to wyjątkowy przypadek terapii tak ciężkiego obrzęku, ponieważ

due to prematurity. The child received 2 complementing transfusions due to secondary anemia in the first year of life. Currently, he is 5-year-old and develops normally, but still remains under regular neurological, cardiologic and ophthalmologic control. No abnormalities are observed on vision and hearing testing, and in echocardiography. According to the NMR examination, the central nervous system is normal. The detailed tests evaluating the child's neurological status were not performed due to lack of developmental abnormalities.

Discussion

Untreated fetal anemia can lead to serious complications, such as heart failure, hydrops, intrauterine fetal death or death after delivery, and many neurological complications, including cerebral palsy⁽⁴⁾. Therefore, it should be treated prenatally, with intrauterine intravascular transfusions of red blood cell concentrates. The treatment is very effective, and the prognosis is good in most cases, with survival rates over 90%^(5,6). Although even the most severe anemia can be corrected with intravascular transfusions, the further neurological development in the affected fetuses raises some concerns. The largest meta-analysis regarding intrauterine therapy in fetal anemia was published in 2011. It revealed that 2.4% (13/549) of babies treated *in utero* develop cerebral palsy, and 6.2% (26/422) show other neurological abnormalities⁽⁷⁾. Although data on the long-term development of such patients are still insufficient, there is consensus that the risk factors of neurological disorders include severe fetal hydrops, multiple intrauterine transfusions, low hematocrit at delivery, perinatal asphyxia, and low level of parental education⁽⁸⁻¹⁰⁾. To the best of our knowledge, no papers reporting successful treatment of a fetus with such severe anemia and hydrops were published to date. In hereby presented case, ultrasound findings suggested terminal fetal condition. The hydropic changes in the fetus and placenta were advanced; furthermore, we observed heart failure, pathological umbilical artery flow, renal hypoperfusion and anhydramnios. However, despite many risk factors for poor long-term neurological outcome, the baby has been developing normally thus far. Our patient presented with an extremely severe case of fetal hydrops, which was treated at a very advanced stage. Usually such cases are treated at earlier stages. Also in this case, hydrops was observed already at 19th week, but the patient was refused treatment in two specialists centers close to her place of residence due to the early gestational age. She was informed that the intrauterine therapy can be performed no earlier than after the 24th week. Although the therapy conducted at our center was not optimal, because the baby was delivered prematurely, this case documents the purpose and effectiveness of treatment even in the most severe, seemingly hopeless cases of fetal hemolytic disease.

zazwyczaj pacjentki trafiają do leczenia we wcześniejszych jego stadiach. Obrzęk płodu rozwinął się tu wcześniej, był stwierdzany już od 19. tygodnia ciąży, lecz ze względu na stosunkowo wczesny wiek ciążowy kobieta nie została zakwalifikowana do terapii w dwóch ośrodkach klinicznych sąsiadujących z jej miejscem zamieszkania. W ośrodkach tych poinformowano pacjentkę i jej lekarza, że transfuzje dopłodowe można rozpocząć dopiero po 24. tygodniu ciąży. Mimo że przeprowadzona przez nas terapia nie była optymalna, ponieważ dziecko urodziło się przedwcześnie, opis ten dokumentuje sens podejmowania leczenia nawet w tak zaawansowanych, wydawałoby się – beznadziejnych, przypadkach obrzęku.

Wnioski

1. Terapię płodu należy rozważyć – po odpowiednim przygotowaniu rodziców dotyczącym możliwych korzyści i powikłań – również w najcięższych przypadkach konfliktu serologicznego.
2. Mechanizmy kompensacyjne u płodu mogą umożliwić ochronę ośrodkowego układu nerwowego nawet przy skrajnej niedokrwistości.
3. U płodów z chorobą hemolityczną w przypadku wystąpienia jednoznacznych wskazań transfuzje dopłodowe mogą być wykonywane niezależnie od wieku ciążowego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Marianowski L, Dębski R: Konflikt serologiczny. Prenatalna diagnostyka i terapia. Split Trading, Warszawa 1994.
2. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Widness JA, Grant SS *et al.*: Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II: Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1302–1307.
3. Ellis MI: Follow-up study of survivors after intra-uterine transfusion. *Dev Med Child Neurol* 1980; 22: 48–54.
4. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH: Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands 1988–1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 731–737.
5. Oepkes D, Adama van Sheltema P: Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 432–438.
6. Schumacher B, Moise KJ Jr: Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137–150.
7. van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Hum Dev* 2011; 87: 589–593.
8. Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S: Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997; 131: 373–380.
9. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C: Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 931–935.
10. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO *et al.*: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 197: 858–863.

Conclusions

1. Even in the most severe cases of hemolytic disease, fetal therapy should be considered, after discussing its possible benefits and risks with the parents.
2. Fetal compensation mechanisms can allow protection of the central nervous system even in cases of very severe anemia.
3. In fetuses with hemolytic disease, if there are clear indications to fetal therapy, intrauterine transfusions can be performed regardless of gestational age.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.