

Erytrocytt alloimmunisering

Harm-Gerd Karl Blaas

Anne Husebekk

Guttorm Haugen

Svein Magne Skulstad

Heidi Tiller

Anbefalinger

Det anbefales at alle gravide kvinner undersøkes på ABO og RhD-type og testes på antistoffer rettet mot antigener på fosterets erytrocytter. RhD-negative kvinner og kvinner med påviste antistoffer følges nøye etter nedenfor anført skjema. Ved RhD-negative kvinner uten påviste antistoffer som har født et RhD-positivt barn, skal det gis anti-D immunoglobulin innen 72 timer etter fødselen. Likedan skal det gis det anti-D immunoglobulin til RhD-negative kvinner innen 72 timer etter invasivt inngrep (amniocentese, chorionbiopsi, vendingsforsøk ved avvikende leie) eller abort. Det foreslås at RhD-genotyping av føtalt DNA i maternelt plasma blir utført i svangerskapsuke 25, og at 300 mikrogram anti-D profylakse blir gitt i svangerskapsuke 29 i de tilfeller hvor fosteret er eller er antatt å være RhD-positivt. Helsedirektoratet utreder dette nå og vil komme med en avgjørelse relativt raskt.

Definisjoner

- Allo (gresk) = annerledes, fremmed
- Immunisering (latinsk immunis = fri, uberørt, ren) ≈ å bli umottagelig for sykdom
- Ved maternell alloimmunisering danner mor antistoff mot fremmede (allo) antigener på overflaten av fosterets blodceller/plater (arvet fra far)
- Isoimmunisering betyr sensibiliseringsprosess av verten (moren) mot fremmede antigener fra et individ fra samme (lik = iso) art (fosteret); begge begreper brukes, vi anbefaler å bruke "alloimmunisering"

Erytrocytt alloimmunisering

Definisjon

Erytrocyttalloimmunisering oppstår når et individ (i dette tilfelle mor) blir utsatt for fremmede erytrocyttantigener enten på grunn av svangerskap eller transfusjon, og danner antistoffer mot et eller flere av disse. Hemolytisk sykdom hos foster/(nyfødt) er en immunbetinget tilstand med nedbryting av føtale/(nyfødte) erytrocytter sensibilisert med maternelle alloantistoffer.

Forekomst/epidemiologi

Det finnes mer enn 50 blodtypeantigener på røde blodceller som kan være assosiert med hemolytisk sykdom hos foster eller nyfødt¹. ABO og RhD er viktige slike overflateantigener. 80-90 % av alloimmuniseringer skyldes antigenet RhD. I Norge er ca. 15 % av alle kvinner RhD-negative og kan immuniseres med og danne antistoffer mot RhD-positive føtale blodceller. I sjeldne tilfeller kan gravide danne antistoffer mot andre Rh antigener (spesielt c-antigenet) eller andre antigener som K i Kell-blodtypesystem, Fya i Duffy- og Jka i Kidd-blodtypesystem. I klinisk praksis er det anti-D, anti-c og anti-Kell som kan gi problemer i¹. Andre antigener er sjelden årsak til alloimmunisering som fører til alvorlig hemolytisk sykdom hos foster og nyfødte, men blodbankene som analyserer prøver fra gravide, vil anbefale ekstra oppfølging hvis andre antistoff med betydning for foster blir oppdaget i svangerskapet. Over de siste 20 år har det vært i gjennomsnitt 4 RhD-negative gravide per år der fosteret fikk intrauterine transfusjoner ved Nasjonalt senter for fostermedisin i Trondheim (NSFM)².

Etiologi/patogenese

Maternell RhD-alloimmunisering er vanligvis resultat av eksponering av morens immunsystem for føtale RhD-positive erytrocytter³. Hvis mor blir immunisert, vil IgM antistoff dannes i den første perioden etter at immunisering har funnet sted. Deretter dannes IgG antistoff mot den eller de epitoper mor er immunisert med. Immuniseringen skyldes som oftest transplacentær føtomaternell blødning. Hos halvparten av alle gravide kvinner skjer det føtomaternell blødning i løpet av svangerskapet. Mengden varierer, men er mer enn 0,1 ml føtalt blod hos minst 5 % av gravide i tredje trimester. Det tidligste tidspunkt hvor RhD-antigenet er påvist hos embryo, er ved ca 7 ½ uker. IgG antistoffer kan krysse placenta, feste seg spesifikt til antigener på fosterets røde blodceller. Antistoffdekkede røde blodceller kan destrueres slik at fosteret utvikler anemi i ulik grad (lav Hb → stor erytropoiese i lever → svikt i albuminproduksjon → føtal hydrops). Videre vil nyfødte barn som har vært utsatt for alloimmunisering kunne utvikle hyperbilirubinemi og hjerneskade som følge av kjerneikterus.

Risiko for immunisering hos RhD-negative kvinner

• Ved spontan abort inntil 8 uker	Ikke til stede
• Ved spontanabort etter fullgatte 8 uker	Lav, til stede
• Ved provosert abort	Til stede
• Ved amniocentese eller chorionbiopsi	Lav, til stede
• Ektopisk svangerskap (ved operasjon eller graviditetsvarighet >8 uker)	Lav, til stede
• Første fødsel av Rh-D positivt barn	Til stede
• Senere uforlikelige svangerskap	Noe større
• Blødning under svangerskap	Til stede (økende risiko ved økende gestasjonsalder)

Uten profylakse med anti-D, har en RhD-negativ kvinne som føder et RhD-positivt barn 7,2 % risiko for å utvikle anti-D i løpet av de første seks måneder etter fødselen, og 15 % risiko i seinere svangerskap. Med postpartum anti-D profylakse er risikoen redusert til henholdsvis 0,2 og 1,6 %. I mange land gis profylaktisk anti-D både antenatalt og etter fødsel. I disse land finner man at antenatal anti-D profylakse i tillegg til postpartum profylakse reduserer forekomst av alloimmunisering med ytterligere 90 %⁴.

Tiltak/oppfølging og diagnostikk

Det tas blodprøve av alle gravide til ABO og RhD-typing og antistoffscreening ved første svangerskapskontroll uke 12. Hvis prøve blir tatt tidligere i svangerskapet enn dette, kan Blodbanken ikke utelukke at immunisering er på gang, og vil dermed be om en ny prøve. Blodprøve av barnefar tas ikke rutinemessig, men kan være aktuelt i spesielle tilfeller (f.eks. tidligere alloimmunisering).

Det er utviklet nye teknikker for genotyping av fritt føtalt DNA isolert fra maternelt plasma^{5,6}. Slik genotyping kan i prinsippet brukes til kartlegging av alle føtale gener og avdekke uforlikelighet mellom mor og foster. Det er godt dokumentert at teknikken har en følsomhet som gjør føtal genotyping mulig ved hjelp av fritt føtalt DNA i maternelt serum fra og med ca 16. svangerskapsuke. Vi anbefaler at slik testing innføres i Norge ved 25 svangerskapsuker hos alle RhD-negative gravide for å påvise føtale blodtypeantigener og at de deretter gis anti-D profylakse ved RhD-positivt foster i svangerskapsuke 29 (se nede, nivå IIa). Helsedirektoratet utreder dette nå og vil komme med en avgjørelse relativt raskt.

Alle gravide kvinner

Ingen irregulære antistoffer

- Videre kontroll er ikke nødvendig

Irregulære antistoffer påvises

- Ny prøve ved 18–20 uker (se under)
- Ved anti-c, anti-C, anti-E og ved antistoff med ukjent spesifisitet tas ny prøve hver 4. uke
- Ved anti-K antistoffer (rettet mot K-antigen som tilhører Kell blodtypesystemet) tas prøve hver 2. uke, og kvinnen skal henvises til fostermedisinsk enhet
- Ved andre irregulære antistoffer tas ny prøve ved 28-32 uker og ved 36 uker
- Irregulære antistoff (alloantistoff) hos gravide kvinner blir semikvantifisert, og titeret gir en idé om mengde antistoff og repeterte analyser vil gi informasjon om titerendringer i løpet av svangerskapet.

RhD-negative kvinner

Ingen irregulære antistoffer

- Ny prøve ved 25 uker samtidig med prøve til antenatal RhD-typing

Irregulære antistoffer påvises

- Ny prøve ved 18-20 uker til både antistoff-titer måling og til antenatal RhD-typing
- Ved anti-D titer ≥ 128 og RHD-positivt foster, skal kvinnen henvises til fostermedisinsk enhet

Hos alle RhD-negative mødre som er alloimmunisert med anti-D antistoff gjøres antenatal føtal RhD-typing (for praksis her, se tillegg). Hvis fosteret er RhD-positivt eller det foreligger usikkert svar, skal pasienter med anti-D titer ≥ 128 følges ved fostermedisinsk enhet hver 2. uke med ultralydundersøkelse, med hovedvekt på måling av maksimal blodstrøms-hastighet i arteria cerebri media (MCA Vmax), som har en høy korrelasjon til graden av hemoglobin respektive hematokritt^{7,8} (IIa). Videre blodprøver med antistoff-titrering gir liten tilleggsinformasjon når det gjelder klinisk håndtering og kan utelates.

Diagnosen anemi kan bare stilles ved hjelp av fosterblodprøve. Ved uttalte ultralydfunn som hydrops, perikard væske, stort hjerte og massiv ascites, kan det foreligge senstadium av alvorlig anemi. Mistanken om anemisering skal helst stilles før det utvikles hydrops. Fosterblodprøver fastslår graden av sykdom og behov for transfusjon.

Ved påvist føtal anemi behandles dette med enkelte eller repeterte transfusjoner til foster frem til 35-36 uker gestasjonsalder. I følge "Veileder til Forskrift nr 1706" av 17. desember 2010 om godkjenning av sykehus, bruk av betegnelsen universitetssykehus og nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten, kapittel 4, fra Helse og Omsorgsdepartementet, er denne prosedyren sentralisert som nasjonal behandlingstjeneste for avansert invasiv fostermedisin ved Nasjonalt senter for fostermedisin i Trondheim for en periode av fem år.

Profylakse med anti-D immunoglobulin

Man kan forebygge alloimmunisering i neste svangerskap ved å gi anti-D immunoglobulin til RhD-negative kvinner som har født et RhD-positivt barn innen 72 timer etter fødselen⁹ (IIa). Anbefalt dose i Norge er mellom 1000-1500 IE anti-D IG. Virkningsmekanisme av anti-D effekten er ikke helt klarlagt. Det er antatt at anti-D bundet til erythrocyttoverflaten fører til opptak av cellene i milten uten å induisere immun respons. Dyreforsøk tyder på at antigenspesifikke T-celler er til stede, men at B-cellerespons og antistoffdannelse blir hemmet¹⁰. Tilførte anti-D immunoglobuliner passerer over placenta, men anti-D gitt i svangerskapet er ufarlig for fosteret. Anti-D immunoglobulin profylakse vil kunne påvises i mors sirkulasjon i ca. seks måneder etter at det er gitt. Hvis anti-D gis til gravide i svangerskapet, reduseres muligheten for å overvåke anti-D alloimmunisering. Hvis anti-D titeret stiger etter profylakse med anti-D, er dette et tegn på alloimmunisering.

Nyere studier har konkludert med at profylaktisk administrasjon av 500 IE anti-D til ikke-immuniserte RhD-negative gravide gitt ved 28 og 34 uker reduserer risikoen for å utvikle antistoffer fra 1,5 % til 0,2 %⁴ (IIa). En slik profylakse er ikke innført i Norge, men har nå blitt etablert i Danmark med gode resultater i kombinasjon med RhD- genotyping av føtalt DNA¹¹; RhD-genotyping av føtalt DNA i maternelt plasma ble utført i svangerskapsuke 25, og 300 mikrogram anti-D profylakse ble gitt i svangerskapsuke 29 i de tilfellene hvor fosteret var eller var antatt å være RhD-positiv. En slik prosedyre foreslås også innført i Norge (IIa).

Anti-D profylakse gis også til RhD-negative kvinner ved

- Kirurgisk abort graviditetsvarighet > 8 uker
- Ektopisk svangerskap (ved operasjon eller graviditetsvarighet > 8 uker)
- Amniocentese og chorionbiopsi
- Mistanke om føtomaternell blødning (Flowcytometri; HbF, evt. Kleihauer-test (mindre nøyaktig))
- Mistanke om eller verifisert placentalløsning (Flowcytometri; HbF, evt. Kleihauer-test (mindre nøyaktig))

Ved verifisert føtomaternell blødning på mer enn 30 ml (15 ml pakkede blodceller), skal man gi økt dose anti-D immunoglobulin. En dose anti-D (1500 IE) nøytraliserer en føtomaternell blødning på ca. 30 ml RhD-positivt blod. Test for føtomaternell blødning anslår blødnings-volumet, og man gir derfor en dose ved anslått blødning < 30 ml, to doser ved blødning mellom 30-50 ml, tre doser ved blødning 50-75 ml osv.

Rhc-immunisering

Ved Rhc-immunisering hos mor, kan det tas blodprøve med tanke på Rhc-genotyping av foster. Det internasjonale blodtypelaboratoriet i Bristol i Storbritannia kan kontaktes med tanke på dette, se [BRISTOL INSTITUTE FOR TRANSFUSION SCIENCES](#)

Denne prøven kan tas fra og med svangerskapsuke 16. Ved Rhc-positivt foster eller hvis Rhc-status er ukjent for fosteret, følges retningslinjene for RhD-immunisering (se over). Her finnes ingen antenatal profylakse. Rhc-immunisering er et vesentlig mindre problem enn RhD-immunisering.

Kell-immunisering

Ved Kell-immunisering hos mor, kan det tas blodprøve med tanke på KEL1-genotyping av foster. Det internasjonale blodtypelaboratoriet i Bristol kan kontaktes, men denne prøven kan først tas etter uke 20. Dette antistoffet ikke bare bryter ned føtale erythrocytter, men også forstadiene. Føtal anemi kan utvikle seg raskt, og er beskrevet ved så lave titer som åtte (t.o.m. med titer på 2). Ved KEL1-positivt foster eller hvis K1-status er ukjent for fosteret, følges retningslinjene for RhD-immunisering (se over), bortsett fra at overvåkning (ultralyd/doppler) blir hyppigere og ved lavere titer (titer ≥ 8). Det finnes ingen antenatal profylakse. Det er langt færre tilfeller av Kell-immunisering enn RhD-immunisering.

Differensialdiagnostikk

Ved mistanke om føtal anemi (hydrops, forhøyet maksimal hastighet i arteria cerebri media) bør en tenke på andre årsaker til anemi slik som føtal parvovirus infeksjon eller føtomaternell blødning.

Komplikasjoner (til tilstanden)

Føtal anemi med utvikling av hydrops (erytroblastose) og føtal død; hyperbilirubinemi og hjerneskade hos nyfødt som følge av kjerneikterus.

Pasientinformasjon

Informasjon om RhD-alloimmunisering finnes blant annet på internett, ved å søke med emneord som "Svangerskap" og "Rhesus" på nettstedene som "Mammanettet", "Barnmagasinet", "Lommelegen" og "Doktoronline"

Litteratur

1. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Sem Fet Neonat Med.* 2008;13:207-14.
2. Rosvoldanet AS, Blaas H-GK. Intrauterine blood transfusions at the National Center for fetal Medicine in Norway, 1988-2007. *NTNU: Dept Laboratory Medicine, Children's and Women's Health,* 2009.
3. Egbor M, Knott P, Bhide A. Red-cell and platelet alloimmunisation in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2012;26:119-32.
4. Crowther CA, Keirse MJ. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000020.
5. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A. Noninvasive fetal RhD genotyping from maternal blood. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(3):285-96.
6. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
7. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
8. Kumar S, Regan F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ.* 2005;330:1255-8.
9. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000021. Epub 2000/05/05.
10. Brinc D, Lazarus A. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hematologic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:185-91.
11. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jørgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion.* 2012;52:753-8.

Tillegg

Blodbankene ved Ullevål (OUS) har etablert metoden for antenatal RhD-typing med tanke på å kunne gi antenatal RhD-profylakse. For andre typeringer kan man sende prøver til Sverige (Lund), Danmark

og Storbritannia (Bristol). For rekvisisjoner se under, for detaljert informasjon rundt prøvetaking, kontakt og prising vises til internettsidene:

Lund

[Referral and Sampling Guide \(pdf\)](#)

Labmedicin Skåne

Bristol

[International blood group reference laboratory \(pdf\)](#)

BRISTOL INSTITUTE FOR TRANSFUSION SCIENCES