

Svårdiagnostiserat fall av ABO-immunisering hos nyfödd

Mor med blodgrupp A₂ i kombination med negativt direkt antiglobulintest hos barnet

Hemolytisk sjukdom hos nyfödd orsakas av maternella erytrocytantikroppar som är riktade mot antigen på fostrets erytrocyter, och som passerar placenta och orsakar hemolys hos fostret. Tidigare orsakades hemolytisk sjukdom hos nyfödd oftast av Rh(D)-immunisering hos modern, men sedan införandet av Rh-profylax är ABO-immunisering den vanligaste orsaken [1]. ABO-immunisering uppträder ofta överraskande i samband med partus, eftersom det inte syns i några prov i förväg.

ABO-immunisering

Naturligt förekommande anti-A och anti-B i serum hos individer med blodgrupp B respektive A är vanligtvis av IgM-typ, medan individer med blodgrupp O har anti-A och anti-B av både IgM- och IgG-klass.

Vid ca 15 procent av alla graviditeter har modern blodgrupp O och barnet blodgrupp A eller B, och i dessa fall kan IgG-antikroppar riktade mot A- och B-antigen passera placenta, fästa sig på barnets erytrocyter och orsaka hemolys [1].

Om IgG finns bundet på erytrocyternas yta kan detta påvisas genom att erytrocyterna agglutinerar vid tillsats av anti-IgG (positivt direkt antiglobulintest = DAT, hette tidigare Coombs' direkta test).

Det är emellertid bara drygt 1 procent av de nyfödda inom Stockholms läns landsting som uppvisar positivt resultat vid DAT [2], och det är ovanligt att detta orsakar så uttalad hemolys att utbytestransfusion blir nödvändig. I

Stockholms läns landsting utfördes 19 blodbyten på grund av DAT-positiv ABO-immunisering bland totalt 38 700 nyfödda under perioden 1 augusti 1992–28 februari 1994 [2]. Användandet av ljusbehandling vid neonatal ikterus har minskat behovet av utbytestransfusioner.

Två huvudorsaker till låg incidens

Det anses föreligga två huvudorsaker till den låga incidensen: dels är inte A- och B-antigenerna fullt utvecklade hos barnet vid partus (de blir fullt utvecklade under de första levnadsåren), dels finns A- och B-antigener på andra celler och i kroppsvätskor som kan binda antikroppar så att endast en mindre del av de IgG-antikroppar som passerar placenta binds till fostrets erytrocyter [1]. Positivt resultat vid DAT innebär påvisande av antikroppar (eller komplement) bundna till erytrocyternas yta. Med den rutinmetod som används idag (rörteknik) är detektionsgränsen ca 150–200 IgG-antikroppar per erytrocyt [1, 3].

Använder man en känsligare metod för DAT kan emellertid mindre mängder IgG med specificitet A eller B detekteras på erytrocyterna hos en relativt stor andel nyfödda med blodgrupp A eller B, vars mödrar har blodgrupp O [1].

Man bör observera att det är dålig korrelation mellan styrkan på DAT-reaktionen och graden av hemolys. Hemolys kan förekomma vid svagt positiv reaktion vid DAT och till och med vid helt negativ reaktion [1]. Studier har visat att »ABO-inkompatibla» barn har ökad incidens av neonatal ikterus och mer uttalad Hb-minskning efter partus jämfört med »ABO-kompatibla» barn [1].

ABO-systemets kemi

Blodgrupp A hos en individ innebär att vederbörandes erytrocyter på cellytan bär en stor polysackaridmolekyl kallad A-substans, en individ med blodgrupp B har i stället B-substans, och blodgrupp AB innebär att både A- och B-substans finns på cellytan. Blodkroppar av blodgrupp O bär endast H-substans, ett förstadium till A- och B-substans. Syntesen av de blodgruppsspeci-

Sammanfattat

- Utbytestransfusioner i nyföddhetsperioden är ovanliga sedan införandet av Rh(D)-profylax och ljusbehandling.
- S k ABO-»immunisering» orsakas av att antikroppar inom ABO-systemet passerar placenta och orsakar hemolys hos fostret.
- ABO-immunisering kan, till skillnad från Rh(D)-immunisering, förekomma vid den första graviditeten.
- Vid ABO-immunisering har modern oftast blodgrupp O och barnet blodgrupp A eller B.
- Det beskrivna fallet är ovanligt på grund av moderns och barnets blodgrupper (A₂ respektive A₂B) i kombination med att barnet uppvisade negativ reaktion vid DAT (Coombs' direkttest).
- Transfusionsmedicinsk konsult bör helst kontaktas vid blodgruppsserologiska problem i nyföddhetsperioden.

fika polysackariderna styrs av specifika enzymer – transferaser.

Först utvecklas en polysackaridprekursor som finns överallt i kroppen i löslig form. Denna prekursor omvandlas sedan genom inverkan av H-genens enzym till H-substans. Om en A- eller B-gen, eller båda, finns närvarande kommer H-substansen helt eller delvis att omvandlas till A- respektive B-substans genom att en enkel sockerart kopplas på [4].

Blodgrupp A indelas i olika subgrupper efter styrkan av antigenuttrycket: A₁, A₂, A₃ m fl där A₁ har starkast antigenuttryck.

Blodgrupp A₁ och A₂ har olika transferaser som kopplar på det terminala sockret med olika grad av effektivitet. Av européer med blodgrupp A tillhör ca 80 procent blodgrupp A₁ och i stort sett de resterande 20 procent tillhör blodgrupp A₂. Individer med blodgrupp A₂ har alltså få A-antigen, och H-antigen

Författare

GUNILLA KUMLIEN

biträdande överläkare, transfusionsmedicin

IHSAN SARMAN

med dr, överläkare, neonatalsektionen, barnkliniken

AGNETA SHANWELL

med dr, överläkare, klinikchef, transfusionsmedicin; samtliga Hud-
dinge universitetssjukhus.

(som ej omvandlats till A) finns på deras erythrocyter. Individer med blodgrupp A₂ har ofta högre titrer anti-B och större andel anti-B av IgG-klass i serum än individer med blodgrupp A₁ [1].

Fallbeskrivning

Patienten var andra barnet till en 26-årig kvinna som två år tidigare fött ett friskt barn. Den aktuella graviditeten hade förlöpt utan andra komplikationer än bäckenuppluckningsbesvär. Barnet föddes i graviditetsvecka 39 med normal förlossning. Apgar score var 9–10–10, vikt 3 855 g och längd 51 cm. Barnet uppvisade initialt ett normalt status och vårdades på BB-avdelning.

Redan efter ett dygn utvecklades ikterus, och serumbilirubinanalys vid 32 timmars ålder visade förhöjda nivåer: 296 (<150) µmol/l, Hb var 183 (150–240) g/l. Bilirubinvärdet steg fyra timmar senare till 340 (<150) µmol/l och Hb sjönk till 154 (150–240) g/l, det konjugerade bilirubinet var 35 (<4) µmol/l.

Barnet hade inga andra allmänna symtom än kraftig ikterus och var vitalt med god sugförmåga.

Övriga laboratorievärden visade följande resultat: lågt haptoglobin <0,1 (0,0–2,3) g/l och högt γ-GT 3,3 (<0,80) µkat/l medan nivåerna av ASAT, ALAT, PK, albumin, α-1-antitrypsin, akutfasprotein (CRP), leukocyter/polynukleära och trombocyter var normala. Laboratorievärdena talade således för hemolys.

Moderns blodgrupp var A Rh(D)-positiv, inga irreguljära erythrocytantikroppar kunde påvisas. Blodgruppering av barnet vid partus utföll enligt följande: »ABO ej bestämbar», Rh(D)-positiv, DAT-negativ. Infektionsutredning visade negativa titrar för toxoplasma, rubella-, cytomegalo-, herpes- och parvovirus samt negativ blododling.

Med anledning av det snabbt stigande bilirubinvärdet vid 36 timmars ålder utfördes blodbyte med barnets dubbla blodvolym, och därefter gavs ljusbehandling tre gånger i fyratimmarsperioder. Vid blodbytet användes leukocytfattigt erythrocytkoncentrat av blodgrupp O Rh(D)-positiv i AB-plasma. Erythrocytvolymfractionen var 70–80 procent. Serumbilirubinet sjönk till 190 (<200) µkat/l vid 48 timmars ålder och var nere i 126 (<200) µkat/l efter 72 timmar.

Allmäntillståndet var hela tiden gott, och amningen fungerade väl.

Vid kontroll fyra veckor senare uppvisade patienten fortsatt gott status med vikt 5 040 g och Hb 123 g/l.

Serologiska fynd

Moderns blodgrupp var A Rh(D)-positiv, och man hade enligt gällande rutiner utfört en antikroppsscreening ti-

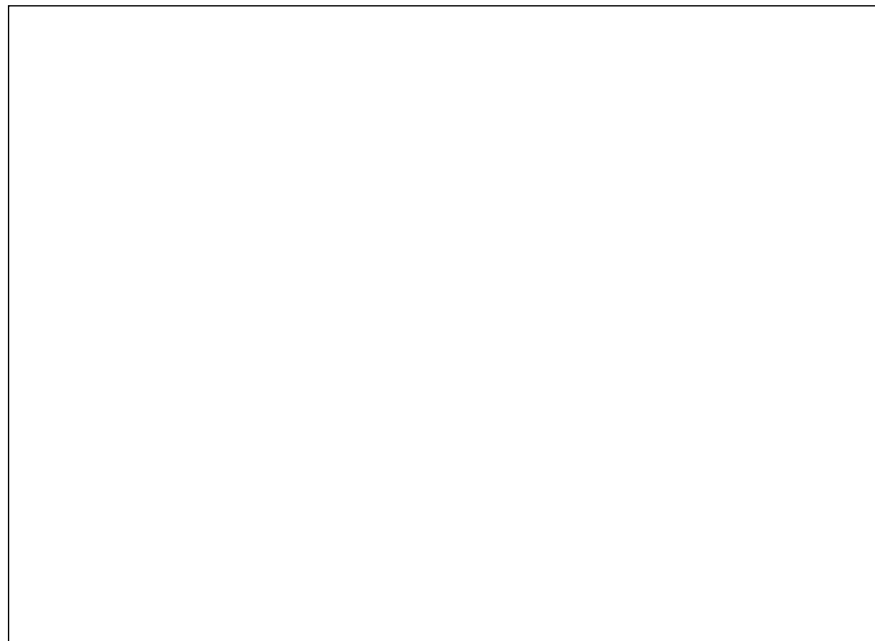


FOTO: PHRLARRY MULVEHILL, SCIENCE SOURCE

ABO-immunisering kan förekomma hos barnet även när modern har blodgrupp A. ABO-immunisering uppträder ofta överraskande i samband med partus.

dig under graviditeten, varvid några irreguljära erythrocytantikroppar ej kunde påvisas. Barnet blodgrupperades efter partus och var Rh(D)-positivt och DAT-negativt, påvisat med rutinteknik (rörmetod).

Eftersom barnet hemolyserade uppkom frågeställningen om blodgrupps-serologisk orsak till detta kunde föreligga. En ny antikropsundersökning av moderns serum utfördes, vilken var negativ, dvs inga irreguljära antikroppar kunde påvisas.

Hon A₁-grupperades och resultatet var negativt, således tillhörde hon blodgrupp A₂. Anti-B i hennes serum titrerades: IgM 1/1000, IgG 1/256, således höga titrar. Barnets blodgrupp var AB Rh(D)-positiv. Bedömningen blev blodgrupp A₂B. DAT med gelkortsteknik var negativt.

Eluering utfördes, eftersom även gelkortsteknik har en lägsta detektionsgräns på kanske ett hundratal antikroppar per erythrocyt [1]. Resultatet av elueringen talade för att det kunde finnas antikroppar med specificitet anti-B bundna till barnets erythrocyter.

Diskussion

Vid ABO-immunisering är bakgrunden som regel den att modern har blodgrupp O och barnet blodgrupp A eller B, vilket innebär att anti-B eller anti-A av IgG-typ kan passera placenta och fästa på barnets erythrocyter. I det aktuella fallet gjordes initialt bedömningen att det inte förelåg någon blodgrupps-serologisk orsak till barnets hyperbilirubinemi. Barnet var ju DAT-negativt och modern hade blodgrupp A samt saknade irreguljära erythrocytantikroppar.

När det framkom att ingen annan närliggande orsak till barnets hyperbilirubinemi förelåg togs frågeställningen under förnyat övervägande, och en utvidgad serologisk utredning utfördes. Det visade sig då att modern hade blodgrupp A₂ och att hennes serum innehöll anti-B-antikroppar av IgG-typ i hög titer. Fall av ABO-immunisering där modern har blodgrupp A₂ och barnet blodgrupp B eller A₂B är ovanliga men har rapporterats tidigare [1]. Vid transfusionsmedicin vid Huddinge Universitetssjukhus har vi tidigare sett två fall, i båda fallen var emellertid barnet DAT-positivt och i inget av fallen behövde utbytestransfusion utföras.

Resultatet vid DAT korrelerar dåligt till graden av hemolys [1]. Vid Rh(D)-immunisering hos modern kan starkt positivt resultat vid DAT förekomma hos barnet utan att hemolys kan påvisas. Vid ABO-immunisering å andra sidan, kan hemolys förekomma även vid negativt DAT-resultat [1, 3].

I det aktuella fallet var DAT negativt, men undersökning av ett eluat från barnets blodkroppar antydde att anti-B-antikroppar fanns på barnets A₂B-erythrocyter, och i moderns serum påvisades hög titer anti-B-antikroppar. Dessa fynd medförde att fallet bedömdes som sannolik ABO-immunisering, vilket också överensstämde med den kliniska bilden.

Slutsatsen blir att det är viktigt att vara medveten om att ABO-immunisering kan förekomma även när modern har blodgrupp A. I fall av hyperbilirubinemi med samtidig hemolys hos nyfödda kan utvidgad blodgrupps-serologisk utredning eventuellt ge diagnos även om DAT visat negativt resultat. Ta

gärna kontakt med transfusionsmedicinsk konsult för diskussion vid osäkra fall.

Vid handläggningen på blodcentral bör i första hand A₁-gruppering göras. Om modern har blodgrupp A₁ kan ABO-immunisering uteslutas [1]. Om modern har blodgrupp A₂ och barnet blodgrupp B eller A₂B bör eluering av barnets erythrocyter utföras med avseende på anti-B-antikroppar. Diagnos fås vid positiva resultat av DAT genom att påvisa anti-B i eluat från barnets blodkroppar. Även vid negativa resultat fall kan ibland anti-B påvisas i eluatet [3]. Hög titer anti-B av IgM-typ och förekomst av anti-B av IgG-typ i moderns serum talar också för ABO-immunisering.

Referenser

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
2. Shanwell A, Sallander S, Bremme K, Westgren M. Clinical evaluation of a solid-phase test for red cell antibody screening of pregnant women. *Transfusion* 1999; 39: 26-31.
3. Walker RH, ed. Technical manual. 11th ed. Arlington: American Association of Blood Banks, 1993.
4. Samuelsson BE, Breimer ME. ABH antigens: Some basic aspects. *Transplant Proc* 1987; 19: 4401-7.

Summary

Rare case of hemolytic disease of the newborn (HDN): Mother with blood group A₂ and DAT negative child.

Gunilla Kumlien, Ihsan Sarman, Agneta Shanwell

Läkartidningen 2000; 4138-40.

In caucasians, in about 15 percent of all pregnancies the mother has blood group O and the child blood group A or B which is the usual setting in cases of HDN due to ABO-incompatibility. We describe a case of HDN where the mother had blood group A₂ and no irregular erythrocyte antibodies. The patient, who was born at full term, had blood group A₂B and negative DAT (Direct Antiglobulin Test). At 36 hours of age exchange transfusion was performed due to a serum bilirubin level of 340 (<150) µmol/l. The mother had high titres of anti-B antibodies of IgG type and elution indicated presence of anti-B antibodies on the child's erythrocytes.

Correspondence: Gunilla Kumlien MD, Dept of Transfusion Medicine, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 84 Huddinge, Sweden.

E-mail: gunilla.kumlien@blod.hs.sll.se

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. 75 kr.

■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancersns biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder.

36 sidor. 60 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer ex Missöden, misstag, missbruk

..... ex Våld och aggressivitet ex Lungcancer

..... ex Enligt min erfarenhet

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19