



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

En ung kvinne med transfusjonsutløst svangerskapskomplikasjon

NOE Å LÆRE AV

ALICE GUSTAVSEN

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus
Alice Gustavsen er ph.d. og lege i spesialisering.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IDA UNHAMMER NJERVE

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus
Ida Unhammer Njerne er ph.d. og lege i spesialisering.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VASILIS SITRAS

Fostermedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus
Vasilis Sitras er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUTTORM HAUGEN

Fostermedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Guttorm Haugen er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, overlege, avdelingsleder og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER ARNE TØLLØFSRUD

Nyfødtintensiv avdeling
Oslo universitetssykehus
Per Arne Tølløfsrud er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ÇİĞDEM AKALIN AKKÖK

E-post: uxciak@ous-hf.no
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Oslo universitetssykehus
Çiğdem Akalın Akkök er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Det vil alltid være risiko knyttet til transfusjoner, inkludert dannelse av blodtypeantistoffer. Denne kasuistikken underbygger at man bør følge anbefalingene i *Gjør kloke valg* når transfusjon vurderes.

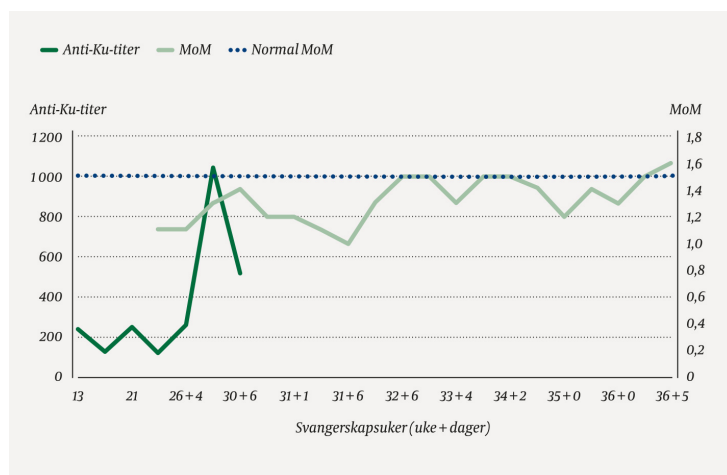
En ung kvinne fikk påvist jernmangelanemi med hemoglobin 7,0 g/dl (11,7–15,3 g/dl) trolig på grunn av glutenintoleranse. For øvrig var hun frisk. Hun hadde blodtype B RhD-positiv og negativ antistofscreening. På grunn av anemi fikk hun transfusjon med et erytrocyttkonsentrat.

ABO- og RhD-typing gjøres før en pasient får transfusjon (1). Videre utføres antistofscreening for å kartlegge om pasienten har klinisk viktige antistoffer mot blodtypeantigener utover ABO-systemet, som kun er ett av 36 blodtypesystemer med 322 blodtypeantigener (2). Ved negativ antistofscreening gir blodbanken ut ABO- og RhD-forlikelig erytrocyttkonsentrat. Kvinner i fertil alder får i tillegg K-negative erytrocytter.

Noe senere ble kvinnen gravid. Ved kontroll i svangerskapsuke 14 ble det påvist anti-Ku-alloantistoff.

Anti-Ku er et alloantistoff rettet mot alle antigener i Kell-blodtypesystemet. Forekomsten av Ku-antigenet er tilnærmet 100 % i alle populasjoner (3). Dette betyr at svært få mennesker mangler alle Kell-antigenene på sine erytrocytter. Denne fenotypen kalles K₀ og personene kan danne anti-Ku etter transfusjon med Ku-positivt blod eller svangerskap med Ku-positivt foster. Det kan oppstå alvorlig akutt hemolytisk transfusjonsreaksjon dersom Ku-positive erytrocytter transfunderes til en pasient med anti-Ku (3). Alle erytrocyttkonsentrater på blodlagrene i norske sykehus, inkludert beredskapsblod (kriseblod), vil være Ku-positive. Anti-Ku kan føre til fosteranemi, fosterdød og hemolytisk sykdom hos nyfødte (4, 5).

Kvinnen ble kontrollert av fostermedisiner med regelmessige ultralydundersøkelser, inkludert målinger av blodstrømhastigheten i arteria cerebri media for å fange opp tidlige tegn på føtal anemi. Barnefaren var O RhD- negativ, K-negativ og k-positiv, og det var da svært sannsynlig at fosterets erytrocytter hadde Ku-antigen. I prøver fra mor ble det gjort titrering av anti-Ku, som gjennom svangerskapet viste titerstigning fra 1:128 til 1:1 024. Blodstrømhastigheten i a. cerebri media hos fosteret var derimot normal ved gjentatte målinger fram til uke 36, med verdier under 1,5 MoM (multiple of the median) (figur 1). Intrauterin transfusjon ble derfor ikke vurdert som aktuelt.



Figur 1 Anti-Ku-titer (siste titrering i svangerskapsuke 30) hos den gravide og blodstrømhastighet (Multiples of Median (MoM)) målt i fosterets arteria cerebri media ved ultralyd i svangerskapet.

En titerstigning av det aktuelle antistoffet indikerer økende antistoffkonsentrasjon. Stigningen kan korrelere med alvorlighetsgrad av anemi hos fosteret (6). Alvorlig anemi kan behandles med intrauterine transfusjoner fra svangerskapsuke 18 til uke 34 med erytrocyttkonsentrater som er antigen-negative for de aktuelle antistoffene og forlikelige med mors plasma. Etter uke 34 foretrekker man å forløse.

Barnet kunne få transfusjonsbehov. Selv om mor ikke hadde kjent blødningsrisiko, ønsket

vi også å ha blod i beredskap til forløsningen. Imidlertid hadde blodbanken ingen K₀-givere, kun noen få innkjøpte, fryste K₀-erytrocyttkonsentrater. Nasjonal kompetansetjeneste for blodtypeserologi ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, er den eneste blodbanken i Norge som har lager av sjeldne fryste enheter.

Siden K₀ er svært sjelden i hele verden, kan det være vanskelig å skaffe forlikelig blod til K₀-pasienter med anti-Ku-antistoffer. Ved søk fant man 25 aktive blodgivere i Japan og enkelte blodbanker i Europa med et fåtall fryste enheter. Anskaffelse av ferske enheter fra utlandet var vanskelig fordi forløsningstidspunktet ikke kunne planlegges. Hos pasienter med sjeldne blodtypeantistoffer kan det vurderes å tappe pasienten til autolog transfusjon. Erytrocyttkonsentrat fra tapping har holdbarhet på 35 dager, lik vanlige erytrocyttkonsentrater. Enheten kan eventuelt fryses innen en uke etter tappingen til senere bruk. Ved å bruke autologt blod unngår man å immunisere pasienten mot nye blodtypeantigener som vil skape ytterligere utfordringer med å skaffe forlikelig blod. Kravene til autolog tapping er mer moderate enn ved vanlig blodgiving, blant annet skal hemoglobinnivået være minimum 12,5 g/dl hos kvinnelige blodgivere, men minimum 11 g/dl ved autolog tapping.

Kvinnen fikk peroral og intravenøs jernbehandling på grunn av lavt hemoglobinnivå (11,5 g/dl), og blod ble tappet i svangerskapsuke 34 og 36, siste gang tre dager før induksjon av fødsel.

Begge de autologt tappede erytrocyttkonsentratene var primært tiltenkt mor og ble oppbevart ved 4 °C. Den sist tappede enheten ville bli fryst ned dersom den ikke ble brukt. De fryste allogene K₀-erytrocyttkonsentratene kunne ved behov brukes til både mor og barn, under forutsetning av ABO-forlikelighet med barnet. Barnet ville blodtypes først etter fødsel.

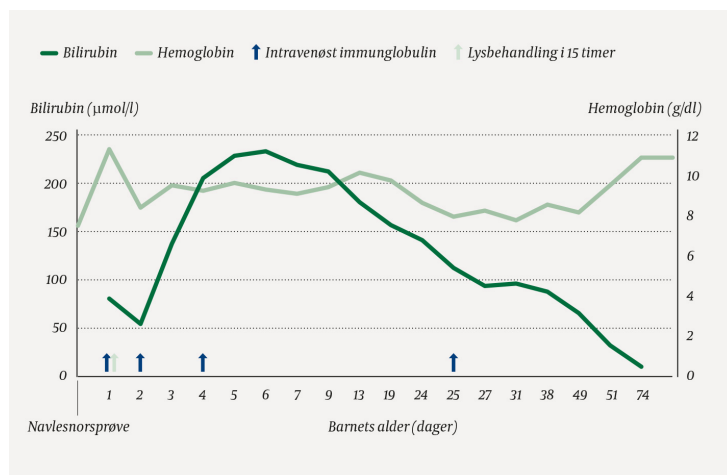
Tining av fryste enheter tar 6–8 timer. De er dermed ikke tilgjengelige ved akutt oppstått transfusjonsbehov. Et tint erytrocyttkonsentrat har holdbarhet på inntil 72 timer og kan ikke fryses på nytt. Hvis barnet hadde livstruende transfusjonskrevende anemi og de fryste enhetene ikke var ferdig tint, kunne erytrocyttkonsentratene fra moren vurderes (etter bestråling og vasking) som en nødløsning, forutsatt ABO-forlikelighet mellom mor og barn. Imidlertid er transfusjon fra slektninger (såkalt rettet donasjon) ikke vanlig praksis i Norge i og med at det er vist større risiko for HLA-immunisering og smitteoverføring ved denne type transfusjon.

I svangerskapsuke 36 ble det påvist økende blodstrømhastigheter i a. cerebri media hos fosteret (maksimal systolisk hastighet svarende til 1,6 MoM) som tegn på økende anemi. Fødselen ble derfor indusert og forløp ukomplisert uten alvorlig maternell blødning. Barnet hadde fødselsvekt 2 858 g, som er normalt for alderen. Blodprøve fra navlestrengen viste hemoglobin 7,5 g/dl (14,5–23 g/dl) og direkte antiglobulintest (DAT) 4+. Ved innleggelse på nyfødttintensivavdeling var hemoglobin 11,3 g/dl (14,5–23 g/dl), hematokrit 0,27 (0,42–0,75) og bilirubin på 79 µmol/l (<100 µmol/l). Barnet ble typet til O RhD-positiv, dermed var det ABO-uforlikelighet mellom mor og barn. Blodbanken forsøkte å forlike tilfeldige blodtype O-erytrocyttkonsentrater fra blodlageret til barnet, men forlikene ble kraftig positive. Man konstaterte at barnet hadde hemolytisk sykdom på grunn av anti-Ku.

Sterk positiv direkte antiglobulintest betød at barnets erytrocytter hadde morens alloantistoff bundet på, og de kraftig positive forlikene skyldtes fritt anti-Ku som hadde passert over placenta til barnet. Ved hemolytisk sykdom etter fødsel følges bilirubinverdiene nøye, ettersom hyperbilirubinemi innebærer risiko for hjerneskade. Mild hyperbilirubinemi/hemolytisk sykdom behandles med lys. Ved alvorligere tilfeller suppleres behandlingen med høydose intravenøst immunglobulin (7, 8). Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig effekt, kan det være indisert med utskiftningstransfusjon hvor bilirubin, antistoffbundne erytrocytter og fritt maternelt antistoff fjernes fra barnets sirkulasjon (9). Dette erstattes med erytrocytter som er antigen-negative for morens

antistoff, forlikelige med morens plasma og plasma forlikelig med barnets ABO-type. Maternelte deriverte antistoffer vil etter hvert brytes ned, men ved alvorlige tilfeller kan anemien vare opptil flere uker.

Første levedøgn startet man med intravenøst immunglobulin (0,5 g/kg) og lysbehandling (figur 2). Andre levedøgn falt hemoglobinverdien til 8,4 g/dl. Klinisk var barnet fint, med høye retikulocytterverdier; høyeste verdi på $500 \cdot 10^9/l$ ($30-100 \cdot 10^9/l$) dag 5. Høyeste bilirubinverdi (232 $\mu\text{mol/l}$) som ble målt sjette levedøgn, var under lysgrensen. Blodbanken hadde kun ett forlikelig, nedfrost blodtype O K₀-erytrocyttkonsentrat, som ikke var tilstrekkelig til en utskiftningstransfusjon. Denne enheten ble spart til et eventuelt akutt transfusjonsbehov, og man videreførte intravenøs immunglobulinbehandling (1 g/kg). Barnet ble utskrevet én uke gammel med hemoglobinverdi 9,4 g/dl. Kontroll to dager senere viste stigende hemoglobinverdi, til 10,1 g/dl. Tre uker gammelt ble barnet reinnlagt med hemoglobinverdi på 7,9 g/dl (alder 1–4 uker: 12,5–21 g/dl) og hurtig respirasjon. Det ble gitt en ny dose intravenøst immunglobulin (1 g/kg). Etter dette steg verdien gradvis til 10,9 g/dl (alder 2–5 md: 9–14 g/dl) ved tre måneders alder. Barnet ble ernært på morsmelk, fikk tilskudd av jern og viste fin vektoppgang og normal utvikling.

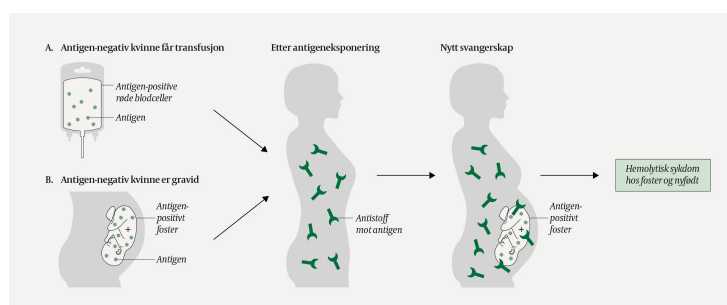


Figur 2 Bilirubin- og hemoglobinverdier hos den nyfødte. Behandling med intravenøst immunglobulin (to første doser: 0,5 g/kg, deretter 1 g/kg) og lys er merket med piler.

Den sist tappede autologe enheten ble fryst ned. Kvinnen er oppfordret til å fortsette med autologe blodtappinger når hun er ferdig med amming, for å bygge opp et lager av autologe, fryste erytrocyttkonsentrater for eventuelt fremtidig transfusjonsbehov.

Diskusjon

Individer som utsettes for blodtypeantigener de selv ikke uttrykker, enten ved transfusjon eller svangerskap, kan danne antistoffer som kan forårsake komplikasjoner ved senere transfusjoner med antigen-positivt blod eller svangerskap med antigen-positivt foster (figur 3). Vi rapporterer fra et komplisert svangerskap hvor transfusjon utløste immunisering. Hemoglobinverdien målt i navlestrengsprøven var lavere enn den som ble målt på nyfødttintensivavdelingen (7,6 g/dl versus 11,3 g/dl). Årsaken til denne forskjellen vet vi ikke sikkert. At den høye verdien skyldtes målefeil, kan ikke utelukkes, siden hemoglobin dagen etter var 8,4 g/dl.



Figur 3 En kvinne som eksponeres for antigen(er) hun ikke har på egne erytrocytter, kan danne

blodtypeantistoff rettet mot disse antigenene. Antigeneksponering kan skje ved transfusjon (som var tilfellet hos denne kvinnen) eller graviditet. Når kvinnen senere blir gravid og fosteret er antigen-positivt, kan kvinnens antistoffer føre til hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt.

Antistoffscreening i svangerskap har som formål å påvise blodtypeantistoffer som kan føre til hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt. Anti-D er den vanligste årsaken. Andre antistoffer som anti-C, -c, -E og -e i Rh-systemet kan også føre til sykdommen, men sjelden når antistofftiter er lavere enn 1:128. Antistoffer mot blodtypeantigener i Kell-systemet kan, selv ved lave titere, forårsake alvorlig hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt og til og med fosterdød. Kell-antigener uttrykkes også på forstadiene til erythrocytter, slik at disse destrueres etter antistoffbinding, erytropoesen hemmes og anemien blir langvarig (10). I tillegg finnes andre blodtypeantistoffer som i sjeldne tilfeller kan forårsake sykdom. Ved hemolytisk sykdom generelt fører immunmediert destruksjon av fosterets erythrocytter til anemi som i alvorlige tilfeller kan resultere i hydrops foetalis og fosterdød. Maternelle blodtypeantistoffer av IgG-type som passerer placenta, binder paternelt nedarvede antigener på fosterets erythrocytter. Disse erythrocyttene destrueres av makrofager i milt og lever, med anemi og hyperbilirubinemi som følge. Intrauterint vil bilirubin transporteres over placenta og konjugeres i morens lever. Hos den nyfødte er leverens evne til konjugering lav, og forhøyet ukonjugert bilirubin kan føre til alvorlig hjerneskade (kjerneikterus).

Antistoffundersøkelse gjøres i svangerskapsuke 12–16. Hos RhD-negative kvinner skal i tillegg fosterets RhD-type undersøkes i svangerskapsuke 24 ved hjelp av ikke-invasiv prenatal testing (NIPT) basert på cellefritt føtalt DNA i mors blod (11). Dersom fosteret er RhD-positivt, får kvinnen RhD-profylakse i svangerskapsuke 28. Postpartum RhD-profylakse gis dersom barnet types som RhD-positiv i navlestrengsprøve.

Ved påvisning av blodtypeantistoff som kan føre til fosteranemi, titreres antistoffet. Første kontrollprøve tas i svangerskapsuke 18–28 avhengig av hvilket antistoff som er påvist. Videre kontrollprøver tas hver fjerde uke eller oftere, i samråd med spesialist i gynekologi og obstetikk (1). Oppfølging av fosteret gjøres ved å måle blodstrømhastigheter i a. cerebri media ved et fostermedisinsk senter. Intrauterine transfusjoner er sentralisert til Nasjonal behandlingstjeneste for avansert invasiv fostermedisin ved St. Olavs hospital i Trondheim. Hvert år får ca. fem gravide intrauterine transfusjoner.

Insidensen av hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt på grunn av anti-D er klart redusert etter innføring av postpartum RhD-profylakse i 1969 (12). Ytterligere reduksjon forventes etter at RhD-profylakse i svangerskapsuke 28 til RhD-negative kvinner som bærer et RhD-positivt barn, ble innført nasjonalt i 2016 (11). Fremdeles vil det likevel være risiko for immunisering ved føtomaternel blødning før svangerskapsuke 28 og hos kvinner som kommer fra land uten optimal prenatal og postpartum-profylakseoppfølging. Profylaksen gis for å forebygge immunisering hos mor. Hvis mor allerede er immunisert og har dannet anti-D, vil profylaksen ikke ha effekt. For de øvrige antistoffene finnes ingen profylakse. Derfor er det viktig å forebygge antistoffdannelse hos kvinner i og under fertil alder. RhD-negative < 50 år transfunderes med RhD- og K-negative erythrocytter. Ved negativ antistoffscreening tas det ikke hensyn til øvrig antigen-negativitet ved transfusjon, derfor vil andre antigener i tilført blod ha potensial for å immunisere.

Transfusjoner i Norge er stort sett trygge, men komplikasjonsrisikoen vil aldri være fjernet fullstendig. Det må alltid være gode og gjennomtenkte indikasjoner for transfusjon. Der det finnes alternativer til transfusjon, bør disse vurderes. Legeforeningen startet i 2018 en kampanje etter modell fra USA, Canada og Australia – *Gjør kloke valg* – der hvert fagområde skal utvikle anbefalinger for å bedre pasientbehandling og -sikkerhet. En av anbefalingene for transfusjon er følgende: *Unngå blodtransfusjon som behandling av jernmangelanemi* (13). Denne kasuistikken illustrerer hvordan transfusjon av et erythrocyttkonsentrat kan føre til dannelse av et klinisk viktig blodtypeantistoff. Hos denne pasienten uten livstruende anemi kunne man trolig kommet til målet med jernbehandling i stedet for transfusjon. Da ville

man unngått immuniseringen som førte til et komplisert svangerskap. Nytt svangerskap vil innebære risiko for minst like alvorlig hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt. Når det ikke finnes antigen-negative blodgivere, vil det være svært utfordrende å håndtere eventuelle transfusjonsbehov hos mor og barn.

LITTERATUR:

1. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge. IS-1414. Oslo: Helsedirektoratet, 2017.
https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf/_/attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:d6b6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf Lest 30.9.2019.
2. International Society of Blood Transfusion. Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology.
<https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/> Lest 30.9.2019.
3. Daniels G. Human blood groups. 3. utg. Wiley-Blackwell, 2013: 291.
4. Mattaloni SM, Arnoni C, Céspedes R et al. Clinical significance of an alloantibody against the kell blood group glycoprotein. *Transfus Med Hemother* 2017; 44: 53–7. [PubMed][CrossRef]
5. Lydaki E, Nikoloudi I, Kaminopetros P et al. Serial blood donations for intrauterine transfusions of severe hemolytic disease of the newborn with the use of recombinant erythropoietin in a pregnant woman alloimmunized with anti-Ku. *Transfusion* 2005; 45: 1791–5. [PubMed][CrossRef]
6. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015; 109: 99–113. [PubMed][CrossRef]
7. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 610–20. [PubMed][CrossRef]
8. Huizing K, Røislien J, Hansen T. Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABo incompatibility. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1362–5. [PubMed][CrossRef]
9. Bratlid D, Nakstad B, Hansen T. Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte. Norsk barnelegeforening, 2016.
<https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Nasjonale-retningslinjer-og-prosedyrer/Norsk-veileder-for-behandling-av-gulsott-hos-nyfodte/> Lest 30.9.2019.
10. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 798–803. [PubMed][CrossRef]
11. Sørensen K, Kjeldsen-Kragh J, Husby H et al. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest* 2018; 78: 411–6. [PubMed][CrossRef]
12. Akkök CA, Eggebø TM, Kiserud T et al. RhD-immunisering i svangerskap. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 724–6. [PubMed][CrossRef]
13. Gjør kloke valg. Unngå blodtransfusjon som behandling av jernmangelanemi.
<https://beta.legeforeningen.no/kloke-valg/fagmedisinske-anbefalinger/unnga-blodtransfusjon-som-behandling-av-jernmangelanemi/> Lest 30.9.2019.

Publisert: 3. januar 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0117

Mottatt 6.2.2019, første revisjon innsendt 23.7.2019, godkjent 30.9.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no