

Casuïstiek

Een zwangere patiënt met antistoffen tegen een 'public' antigeen: en wat nu?

J.J.M.L. HOFFMANN¹ en P.A. van DOP²

Wij beschrijven de casus van een zwangere vrouw bij wie zeldzame irregulaire antistoffen tegen een hoogfrequent erythrocytenantigeen (anti-Gya/Hy) gevonden werden. In samenwerking met referentielaboratoria werd de diagnostiek uitgevoerd. De zwangerschap werd intensief gecontroleerd en kort voor de partus werd tweemaal bloed afgenomen bij patiënte voor eventuele autologe bloedtransfusie. Patiënte beviel à terme van een gezonde zoon en de partus verliep ongecompliceerd, zodat bloedtransfusie niet nodig was. De antistoffen bleken geen hemolytische ziekte van de pasgeborene te veroorzaken.

Trefwoorden: irregulaire antistoffen, anti-Gy^a/Hy, hemolytische ziekte

Sinds 1998 worden alle zwangere vrouwen, ook als zij rhesus-D-positief zijn, in de twaalfde week van de zwangerschap gescreend op het voorkomen van irregulaire antistoffen. De prevalentie van potentieel klinisch relevante antistoffen bij zwangeren verschilt per onderzochte populatie, maar voor de Nederlandse situatie lijkt 1 op 400 een goede schatting te zijn (1-3). Antistoffen tegen rhesusantigenen (D, c, E en C) en tegen het K-antigeen komen het meest frequent voor (2, 3). Antistoffen tegen hoogfrequente bloedgroepen, zogenaamde 'public' antigenen, zijn erg zeldzaam. In de afgelopen jaren zijn in Nederland twee van zulke antistoffen beschreven: anti-U (4) en anti-Kp^b (5). De aanwezigheid van antistoffen tegen een 'public' antigeen stelt de behandelaar en het bloedtransfusielaboratorium voor twee problemen. In de eerste plaats zal de foetus vrijwel altijd de betreffende bloedgroep bezitten, waardoor rekening gehouden moet worden met hemolytische ziekte van de pasgeborene. Het is niet goed mogelijk, de kans op hemolyse te bepalen met de ADCC-test, omdat deze niet klinisch gevalideerd is voor andere antistoffen dan anti-D. Het tweede probleem betreft het vinden van compatibel donorbloed voor bloedtransfusie bij maternaal bloedverlies en voor een eventuele wissel-

transfusie. Hiervoor moet meestal een beroep gedaan worden op de voorraad zeldzaam bloed, bijvoorbeeld die van de Raad van Europa (5), maar zelfs daar en in andere referentie-instituten is het gewenste bloed niet altijd beschikbaar. Transfusie met autologe erythrocyten is dan een goede optie (4). Wij kregen recent te maken met een zwangere vrouw met antistoffen tegen een 'public' antigeen en er bleek voor haar geen compatibel donorbloed beschikbaar. De casus illustreert de problemen rondom de bloedvoorziening bij de aanwezigheid van zeldzame erythrocyten-antistoffen.

Casus

Mevrouw B. was een 20 jaar oude primigravida die kort tevoren vanuit India naar Nederland was gekomen. Zij was onder controle van de verloskundige en in de 28^e week van de zwangerschap werd zij voor de eerste maal onderzocht op irregulaire antistoffen. Toen de screening positief bleek te zijn, verwees de verloskundige haar naar de gynaecoloog. Bij lichamelijk onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden en de zwangerschap ontwikkelde zich volgens verwachtingen. Wegens de irregulaire antistoffen werd wekelijks echoscopie uitgevoerd. De bevindingen waren steeds normaal, met name waren er geen aanwijzingen voor foetale hydrops. Intussen werd uitgebreid immuunhematologisch onderzoek gedaan bij patiënte en haar echtgenoot (tabel 1). Haar bloedgroep was B, rhesus-D-positief. De irregulaire antistoffen reageerden met alle beschikbare erythrocyten in zowel een kolomtechniek als

Tabel 1. Resultaten van immuunhematologisch onderzoek bij patiënte en haar echtgenoot

	Patiënte	Echtgenoot
Bloedgroep	B	AB
Rhesus-fenotype	CCDee	CCDee
Irregulaire antistoffen	Positief	Negatief
Directe antiglobulinetest	Negatief	–
Specificiteit	Anti-Gy ^a /Hy met mogelijk anti-Fy ^b	–
Dombrock-fenotype	Do (a-b-), Gy(a-), Hy(-), Jo(a-)	–
ADCC-test	< 10 %	–

¹Algemeen Klinisch Laboratorium en ²Afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven.

Correspondentie: Dr. J.J.M.L. Hoffmann, Algemeen Klinisch Laboratorium, Catharina-ziekenhuis, Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven. E-mail: hans.hoffmann@cze.nl

in PEG (beide met anti-IgG serum), maar de autocontrole was negatief. Ook de directe antiglobuline-test was negatief. Deze resultaten waren zeer suggestief voor een antistof tegen een 'public' antigeen. Het bloed van patiënte werd naar het referentielaboratorium van Sanquin in Amsterdam gestuurd (mw. drs. M.A.M. Overbeeke), waar de bevindingen bevestigd werden. De specificiteit van de antistoffen kon daar echter niet worden vastgesteld en daarom werd vervolgens het International Blood Group Reference Laboratory in Bristol (prof. Anstee) ingeschakeld.

De belangrijkste vraag in verband met de zwangerschap was of er een kans bestond op hemolytische ziekte van de pasgeborene. Dat zou het geval kunnen zijn indien de echtgenoot van patiënte de bloedgroep zou hebben, waartegen zij antistoffen had gevormd. De antistoffen waren toen nog niet geïdentificeerd, dus was directe typering niet mogelijk. Daarom gebruikten wij het plasma van patiënte om de erythrocyten van de echtgenoot te onderzoeken. Hun AB0-bloedgroepen waren echter niet compatibel (tabel 1), zodat een kruisproef geen uitkomst zou bieden. Het plasma van patiënte werd derhalve geabsorbeerd aan erythrocyten van een willekeurige donor met bloedgroep 0 en daarna werd een eluaat gemaakt van deze erythrocyten. Het eluaat reageerde positief met erythrocyten uit diverse celpanels, met die van de echtgenoot, maar niet met die van patiënte zelf. Hiermee was aannemelijk gemaakt dat de echtgenoot de betreffende bloedgroep bezat en aangezien het om een 'public' antigeen ging zou de baby vrijwel zeker ook positief zijn.

Al vrij snel berichtte het laboratorium in Bristol zijn bevindingen. De erythrocyten van patiënte hadden het 'Dombrock null'-fenotype, namelijk Gy(a-), Hy(-), Jo(a-), Do(a-b-). Haar plasma bevatte antistoffen met specificiteit anti-Gy^a/Hy, die in de indirecte antiglobulinetest reageerden met zowel onbehandelde als met papainebehandelde erythrocyten. Daarnaast waren nog andere, zwakke antistoffen aanwezig, vermoedelijk anti-Fy^b. In Amsterdam was inmiddels een ADCC-test uitgevoerd en deze liet geen in-vitro-hemolyse zien (< 10% ten opzichte van het anti-D-standaardplasma). Omdat de Gy^a- en Hy-antigenen bij de geboorte nog niet volledig ontwikkeld zijn en er nog nooit hemolytische ziekte van de pasgeborene beschreven is op basis van anti-Gy^a en anti-Hy (6), concludeerden wij dat de antistoffen niet belangrijk waren voor de zwangerschap.

Patiënte had twee zusters, maar die verbleven in India en waren niet in de gelegenheid als bloeddonor te fungeren. Daarom werd besloten autoloog bloed af te nemen, om een eventuele bloeding bij de partus te kunnen behandelen. Na overleg met de medische dienst van de regionale bloedbank kwam een team van de bloedbank in het ziekenhuis tweemaal een eenheid bloed afnemen. Tijdens en na de afname werden de vitale functies van patiënte en haar foetus (door middel van cardiografie) nauwkeurig bewaakt. Beide procedures verliepen zonder enig probleem. Patiënte kreeg intraveneuze ijzertherapie en de laagste hemoglobineconcentratie vóór de partus bedroeg 7,1 mmol/l (vóór de autologe bloedafname

was het 7,4 mmol/l). Ruim een week na de laatste autologe donatie beviel patiënte à terme van een gezonde zoon van 2585 gram, die geen tekenen vertoonde van hemolyse. Het bloedverlies bij de partus bleef beperkt tot 100 ml, zodat geen transfusie noodzakelijk was. De als laatste afgenomen eenheid autoloog bloed werd naar Sanquin in Amsterdam gestuurd, aldaar ingevroren en opgenomen in de voorraad van de bloedbank van de Raad van Europa. Op de dag na de bevalling werden patiënte en haar baby beiden in goede gezondheid ontslagen. Mede door taalproblemen en de afkomst van de ouders werd geen bloed afgenomen bij de baby; wij zijn dus helaas niet geïnformeerd over de directe antiglobuline-test en zijn Gy^a/Hy-bloedgroep.

Bespreking

Antistoffen tegen 'public' antigenen vormen vaak een uitdaging voor bloedtransfusieprofessionals. In de eerste plaats is de identificatie van de antistofspecificiteit een probleem, dat veel expertise en een grote voorraad bijzondere erythrocyten vereist. Vaak moet een internationaal referentielaboratorium worden ingeschakeld om de oplossing te bieden. Vervolgens moet nagegaan worden wat de klinische relevantie is van de antistoffen en indien die vermoedelijk of zeker aanwezig is, zal er compatibel donorbloed gevonden moeten worden. Deze drie aspecten kwamen achtereenvolgens aan de orde in de hier beschreven casus.

Veel bloedgroepen zijn gerelateerd aan ras of populatie. In het geval van antistoffen tegen een 'public' antigeen betekent dit, dat de kans op het vinden van een andere persoon die het betreffende antigeen niet heeft, het grootst is binnen dezelfde bevolkingsgroep. Daarom hebben wij in eerste instantie onderzocht of de echtgenoot van onze patiënte, die eveneens uit India afkomstig was, een dergelijke bloedgroep zou hebben. Dit bleek niet het geval te zijn en daarmee was de kans groot dat ook de foetus positief was voor die bloedgroep. Daarom werd de specificiteit van de antistoffen van belang voor de prognose van een eventuele hemolytische ziekte van de pasgeborene.

De typering door het referentielaboratorium gaf aan, dat er anti-Gy^a/Hy-antistoffen gevonden waren. Deze zijn gericht tegen een complex van antigenen die tot het Dombrock-systeem behoren (6). Het Gy^a-antigeen komt bij vrijwel alle onderzochte populaties in zeer hoge frequentie voor. Gy(a-)-personen zijn alleen beschreven in families van Oost-Europese en oriëntaalse afkomst. Hoewel het Gy^a-antigeen bij de geboorte nog niet volledig ontwikkeld lijkt te zijn, hadden alle onderzochte Gy(a-)-vrouwen die ooit zwanger waren geweest wel anti-Gy^a in hun bloed; blijkbaar is Gy^a dus sterk immunogeen. Antistoffen tegen dit antigeen zijn bijna altijd van de IgG-klasse en binden geen complement. Er zijn maar weinig gegevens over de klinische relevantie, maar anti-Gy^a lijkt geen versnelde afbraak van getransfundeerde Gy(a+)-cellen te veroorzaken. Hemolytische ziekte van de pasgeborene door anti-Gy^a is nooit beschreven (6). Ook het Hy-antigeen behoort tot het Dombrock-systeem, heeft een zeer hoge frequentie en is bij neo-

naten nog onvolledig ontwikkeld. Tot dusverre is anti-Hy alleen beschreven bij negroïden; het zijn meestal IgG-antistoffen. Er zijn sporadische gevallen van hemolytische transfusiereactie door anti-Hy gedocumenteerd, maar hemolytische ziekte van de pasgeborene is niet beschreven, zelfs niet in gevallen waarin de neonat een positieve directe antiglobuline-test had ten gevolge van maternaal anti-Hy (6).

Gy^a, Hy en Jo^a zijn onderling nauw gerelateerde antigenen. Bij blanken zijn Gy(a-)-erythrocyten altijd Hy-negatief en bij negroïden, waar geen Gy(a-) voorkomt, hebben Hy-negatieve erythrocyten altijd een verlaagde expressie van Gy^a. Alle Hy-negatieve erythrocyten zijn Jo(a-), terwijl Jo(a-)-erythrocyten altijd verzwakte Hy-expressie vertonen. Er zijn nog nooit Gy(a-)-erythrocyten gevonden die Hy+ zijn en evenmin Hy-negatieve erythrocyten met een normale Gy^a-expressie (6). De antistoffen van onze patiënte reageerden niet met Hy-negatieve erythrocyten en gaven een normale reactiesterkte met Jo(a-)-cellen. Daarom werd geconcludeerd dat de antistoffen van patiënte waarschijnlijk anti-Hy bevatten en geen anti-Gy^a. Het is echter ook mogelijk dat zij wel anti-Gy^a had, maar dat de antistoffen te zwak zijn om te reageren met de verzwakte Gy^a-antigenen op Hy-negatieve erythrocyten (mw. J. Poole, schriftelijke mededeling 2002).

Samenvattend toont deze casus aan dat antistoffen tegen een 'public' antigeen de nodige inspanningen hebben gevraagd van laboratoriummedewerkers, clinici en de bloedbank. In goede samenwerking werd

een beleid ontwikkeld en uitgevoerd, waardoor wij voorbereid waren om de patiënte en haar baby zo goed mogelijk te behandelen in geval de antistoffen klinisch relevant gebleken zouden zijn.

Literatuur

1. Hazenberg CAM, Overbeeke MAM. Eenjaars evaluatie van het onderzoek op irregulaire erythrocytenantistoffen in de twaalfde week van de graviditeit. In: Strengers PFW, Kanhai HHH, Overbeeke MAM (eds.) 30 Jaar rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1999, pp. 48-51.
2. Dijk BA van, Hirasig RA, Overbeeke MAM. Hemolytische ziekte van de pasgeborene en irregulaire-bloedgroep-antagonisme in Nederland: prevalentie en morbiditeit. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1465-1469.
3. Vrijer B de, Harthoorn-Lasthuizen EJ, Oosterbaan HP. Het voorkomen van irregulaire antistoffen in de zwangerschap; een prospectief onderzoek in de regio 's-Hertogenbosch. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 2523-2527.
4. Castel A, Dreijer GF, Verwey RA. Hemolytische ziekte van de pasgeborene door zeldzame maternale anti-erythrocytenantistoffen, en wisseltransfusie met eerder ingevroren maternaal bloed. Ned Tijdschr Geneesk 1993; 137: 2713-2715.
5. Semmekrot BA, Man AJM de, Boekkooi PF, Dijk BA van. Irregulaire-bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap: meten is weten. Ned Tijdschr Geneesk 1999; 143: 1449-1452.
6. Issitt PD, Anstee DJ. Applied blood group serology. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications, 1998, pp. 703-710.

Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 287-289

Geen antistoffen – wel hemolyse?

V. SCHARNHORST¹, J. de JONGH-LEUVENINK¹, W. DERCKSEN² en P. KUIJPER¹

Een 78-jarige patiënte wordt opgenomen met urine-weginfectie en koorts e.c.i.. Wegens ernstige vermoeidheid bij aanhoudende anemie worden op dag 1 (zie tabel 1) twee eenheden leukocytenvrij erythrocytenconcentraat (LV-EC) aangevraagd. Patiënte heeft bloedgroep B-positief (ccDEe, K-) en is voor 1984 drie keer getransfundeerd. De screening op irregulaire antistoffen met de Biovue-kaartjesmethode (Ortho-Clinical Diagnostics) is negatief. Na een initiële stijging van het Hb tot 7,5 mmol/l vindt een snelle daling plaats en worden ruim twee weken na de eer-

ste transfusies opnieuw twee eenheden LV-EC aangevraagd. Screening op irregulaire antistoffen met de Biovue-kaartjesmethode levert met cel 1 een positieve reactie op. De kaartjesmethode van Diamed en de buisjesmethode met PEG en met BSA zijn negatief. Voor de transfusie worden twee zakken LV-EC met negatief resultaat gekruist. Na toediening van de eerste eenheid wordt bij patiënte een temperatuurstijging gemeten, maar niet als transfusiereactie geduid. De volgende dag wordt een tweede eenheid LV-EC geïnfundeed. Kort na beëindiging van de transfusie wordt door een verpleegkundige opgemerkt dat patiënte een gele huidskleur heeft en wordt een temperatuurstijging gemeten. Op het laboratorium wordt het protocol 'transfusiereactie' in werking gezet, zonder dat een verklaring voor de transfusiereactie verkregen wordt. Naar aanleiding van de positieve reactie in de screening met de Biovue-kaartjesmethode wordt bij de patiënte bloed afgenomen voor verder

Klinisch Laboratorium¹ en vakgroep Interne Geneeskunde², Máxima Medisch Centrum, Eindhoven en Veldhoven

Correspondentie: dr. V. Scharnhorst, Klinisch Laboratorium, Máxima Medisch Centrum, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven. E-mail: V.Scharnhorst@mmc.nl