

## **TITEL: Hemolytische ziekte van pasgeborene**

**Auteur: M. de Haas**

**2020**

### **Inleiding**

Men spreekt van Hemolytische Ziekte van de Foetus en Pasgeborene (HZFP) als de kinderlijke erythrocyten afgebroken worden door de IgG antistoffen afkomstig van de moeder. Er moet aan HZFP gedacht worden bij de geboorte van een neonat met anemie en/ of een zich in de eerste levensdagen ontwikkelende icterus.

Incidentie: 1) anti-D: ongeveer 1-3 neonaten per 1000 D-negatieve zwangere vrouwen, 2) HZFP als gevolg van een ander antagonisme dan anti-D (bijvoorbeeld anti-c of anti-K) ongeveer 2 per 1000 zwangere vrouwen en 3) ABO antagonisme: ongeveer 3 neonaten met therapie-behoefte icterus per 1000 pasgeborenen.

Bij alle zwangere vrouwen wordt bij hun eerste antenatale visite een typering verricht voor de ABO bloedgroep, het Rhesus D en c antigeen en er wordt een screening gedaan op erythrocyten antistoffen. Als klinisch relevante erythrocyten antistoffen aanwezig zijn worden met behulp van laboratoriumvervolgonderzoek (antistoftiter en ADCC) en klinisch vervolgonderzoek (Doppler echo onderzoek) kinderen met een hoog risico op een ernstige vorm van HZFP opgespoord.

Bij alle zwangere vrouwen die of RhD-negatief zijn of Rhc-negatief zijn wordt in week 27 van de zwangerschap de antistofscreening herhaald om tijdens de zwangerschap gevormd anti-D of anti-c tijdig op te sporen.

### **Pathofysiologie:**

HZFP wordt veroorzaakt door erythrocyten antistoffen afkomstig van de moeder die een bloedgroepantigeen herkennen van de foetus. Deze antistoffen zijn van IgG klasse en zijn via de placenta van moeder naar het kind getransporteerd. De moeder heeft deze antistoffen gevormd als gevolg van een bloedtransfusie of (een eerdere) zwangerschap. Ook kan er sprake zijn van hoge titers anti-A en/of anti-B van IgG klasse bij de moeder wanneer er bij haar sprake is van respectievelijk bloedgroep O (anti-A en anti-B), soms bij bloedgroep A (anti-B) of B (anti-A)..

De erythrocytenafbraak bij het kind is bij sommige typen antistoffen veel sterker dan bij andere, met name omdat de verschillende bloedgroepantigenen niet in dezelfde mate tot expressie komen op de erythrocyten van de foetus en van de pasgeborene.

Om praktische redenen is het in verband met de serologische diagnostiek en selectie van eventueel transfusiebloed van belang de verantwoordelijke antistoffen naar hun specificiteit in drie groepen te verdelen.

- irregulaire erythrocytenantistoffen gericht tegen het Rhesus D antigeen (anti-D)
- irregulaire erythrocyten antistoffen gericht tegen andere bloedgroepantigenen dan D (meestal anti Rhesus c (anti-c), anti Rhesus E (anti-E), anti Kell (anti-K) of anti-Duffy a (anti-Fya)
- antistoffen tegen de A- en/of B-bloedgroep (anti-A of anti-B)

## Kliniek en presenterende symptomen

De voornaamste kenmerken van deze ziekte zijn: - Anemie als gevolg van versnelde erythrocytenafbraak. - Erythroblastosis foetalis: door de zeer sterk verhoogde en extramedullaire aanmaak van erythrocyten zijn cellen van de erythropoietische reeks al vanaf een vroeg ontwikkelingsstadium aantoonbaar in het bloed. - Icterus en hyperbilirubinemie: de grote hoeveelheid hemoglobine die uit de erythrocyten vrijkomt wordt omgezet in bilirubine en hoopt zich op in het bloed. Ongeconjugerd bilirubine kan de grote hersenkernen beschadigen hetgeen kan leiden tot ernstige neurologische stoornissen (kernicterus). - Hepatosplenomegalie als gevolg van de afbraak van de erythrocyten en de extramedullaire bloedcelaanmaak. Hydrops foetalis (alleen in ernstige gevallen): de weefsels van de pasgeborene zijn oedemateus, onder andere ten gevolge van de door de anemie veroorzaakte hartinsufficiëntie. - Trombocytopenie kan aanwezig zijn, deels veroorzaakt door hypersplenisme, deels door verminderde aanmaak bij verdringing door rode reeks.

## Diagnostiek

HZFP wordt vastgesteld door het aantonen van aan de kinderlijke erythrocyten gebonden antistoffen (positieve directe antiglobuline test (directe Coombs) en het aantonen van erythrocyten antistoffen bij de moeder en bij het kind. Door de specificiteit van de antistoffen vast te stellen en het kind te typeren voor het bloedgroepantigeen waartegen de antistoffen gericht zijn, kan vastgesteld worden of het een RhD, een niet-RhD of een ABO bloedgroepantagonisme betreft. Dit is nodig voor de selectie van een eventueel toe te dienen bloedproduct.

Bij verdenking op deze diagnose bij een kind na de geboorte is het zinvol een Hemoglobine, mcv, Hematocriet, reticulocyten, ongeconjugerd bilirubine, bloedgroep en een Directe Coombs te bepalen.

Iedere zwangere vrouw wordt vroeg in de zwangerschap op aanwezigheid van erythrocyten antistoffen gescreend. Erythrocyten antistoffen die HZFP kunnen veroorzaken worden dan opgespoord, maar kunnen ook nog later in de zwangerschap gevormd worden. Als de zwangere vrouw D-negatief of c-negatief getypeerd is, wordt de antistofscreening herhaald bij een zwangerschapsduur van 27 weken.

Bij D-negatieve vrouwen wordt op dat moment ook een foetale *RHD* typering uitgevoerd. Op geleide van de uitslag (foetus RhD positief of RhD negatief) wordt wel of niet anti-D immunoglobuline profylaxe toegediend in week 30 van de zwangerschap en na de geboorte van het kind. Anti-D immunoglobuline profylaxe wordt gegeven om de vorming van anti-D door de zwangere vrouw te voorkomen, het toegediende anti-D zal de foetale D-positieve erythrocyten versneld doen afbreken.

Als HZFP vermoed wordt moet opnieuw antistofonderzoek gedaan worden met bloed van de moeder en nagegaan worden wat de uitkomsten van de screening in de zwangerschap waren.

## Diagnostiek tijdens de zwangerschap

Als er tijdens de zwangerschap antistoffen tegen erythrocyten worden aangetoond, die van IgG klasse zijn en gericht zijn tegen een antigeen waarvoor de vader positief is, worden de antistoffen als relevant voor de zwangerschap beschouwd en wordt vervolg laboratoriumonderzoek uitgevoerd.

### 1) Laboratoriumonderzoek

a. Met cel-vrij DNA (afkomstig van de placenta) dat in het bloedplasma van de zwangere vrouw aanwezig is kan al vroeg in de zwangerschap bepaald worden of de foetus RhD, Rhc, RhC, RhE of K positief is. Zie [www.sanquin.nl](http://www.sanquin.nl)

b. Bepaling van de titer (is een maat voor de hoeveelheid antistoffen bij de moeder)

c. Bepaling van de ADCC (antistof-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit), een maat voor de biologische activiteit van de antistoffen.

Als een testuitslag boven een vooraf gedefinieerde grenswaarde komt is er een verhoogd risico op zeer ernstige HZFP, waarbij een bloedtransfusie (intra-uterien, wisseltransfusie, top-up transfusie) nodig kan zijn en is er een indicatie voor klinisch vervolgonderzoek.

De volgende grenswaarden worden gebruikt:

- **Bij anti-D:**
- ADCC < 10%: geen hemolyse bij het kind te verwachten. Als dit de hele zwangerschap zo blijft bestaat er geen bezwaar verloskundige begeleiding en bevalling door de eerste lijn (wel navelstrengbloed bepaling Coombs en Hb).
- Bij ADCC van 10 tot 30%: geen tot zeer milde hemolyse
- Bij ADCC van 30 tot 50%: milde tot matige hemolyse
- Bij ADCC > 50%: ernstige tot zeer ernstige hemolyse
  
- **Bij andere antistoffen dan anti-D:**
- Voor andere bloedgroepsystemen is voor de kans op ernstige Hemolytische ziekte van de pasgeborene de afkapwaarde van de titer  $\geq 16$  en voor de ADCC  $\geq 30\%$
- Anti-K antistoffen kunnen al vroeg in de zwangerschap bij een titer  $\geq 2$  ernstige foetale anemie geven.
- Bij ADCC en/of titer in risicozone en foetus met risicogenotype periodiek onderzoek naar foetale anemie (echodiagnostiek) starten.
- Anti M : als alleen anti-M IgM geen verdere actie tav foetus (wel consequenties bij transfusie); als anti-M IgG herhalen bij wk 27 (volgens terugvraagadvies Sanquin) en bij titer  $\geq 16$  of ADCC  $\geq 30\%$  monitoring gericht op foetale anemie

Discrepanties tussen de uitslag van de ADCC test en de ernst van de hemolyse kunnen bij een RhD positief kind voorkomen ten gevolge van monocyten-blokkerende antistoffen van de moeder of door blokkering van placentapassage van de IgG antistoffen. In het eerste geval is tot 3 maanden na de geboorte een uitgestelde hemolyse mogelijk. Dit is ook het geval bij kinderen die een intra-uteriene transfusie hebben gehad.

## 2) Klinische diagnostiek tijdens de zwangerschap

a. Echoscopische Dopplerdiagnostiek (Vmax) Bepalen van de stroomsnelheid in de arteria cerebri media (Vmax arteria cerebri media). Tot week 36 in de zwangerschap is er goede correlatie van verhoogde Vmax waarden met optreden van foetale anemie.

### Therapie

Afhankelijk van de hoogte van het bilirubinegehalte, de aanwezigheid van prematuriteit of dysmaturiteit wordt behandeling ingezet in de vorm van fotherapie of wisseltransfusie. Bij een wisseltransfusie wordt niet alleen het bilirubine gehalte, maar ook de IgG antistofconcentratie verlaagd.

### Beloop

Bij een hoge concentratie aan circulerende erythrocytenantistoffen zijn top-up transfusies in de eerste 6 maanden noodzakelijk. Daarnaast onderdrukken bloedtransfusies de aanmaak van erythrocyten door het beenmerg van de pasgeborene. Door de langdurige aanwezigheid van antistoffen (3 to 6 maanden postnataal) en de onderdrukte eigen aanmaak van erythrocyten kan na ernstige HZFP, waarbij bijvoorbeeld intra-uteriene of wisseltransfusies danwel intensieve fototherapie noodzakelijk was het Hb nog lang laag blijven.

#### **Kans op HZFP in volgende zwangerschap.**

Bij volgende zwangerschappen is er een kans op herhaling. Dit is afhankelijk van de typering van de vader voor het betreffend bloedgroepantigeen. Als de vader homozygoot positief is, is op beide chromosomen het allel coderend voor het bloedgroepantigeen aanwezig en zal het volgend kind altijd positief zijn voor het bloedgroepantigeen. Is de vader heterozygoot positief voor het bloedgroepantigeen dan is er 50% kans dat een kind negatief zal zijn voor het bloedgroepantigeen en dus geen HZFP door deze antistoffen zal ontwikkelen. Voor de klinisch meest belangrijke bloedgroepantigenen kan in de zwangerschap met DNA uit het bloedplasma van de moeder een foetale bloedgroepantigeen typering gedaan worden.

#### **Valkuilen**

Een negatieve antistofscreening bij de moeder en een positieve directe antiglobuline test bij het kind kan wijzen op een antistof gericht tegen een laag frequent antigeen. Het laboratorium moet dan extra testen inzetten met de erythrocyten van de vader.

Het Hb gehalte van het kind kan de eerste maanden door de afbraak van de circulerende moederlijke antistoffen nog dalen. Minimaal twee keer per maand dienen Hb controles plaats te vinden tot het Hb gehalte stabiel is.

Na intrauteriene transfusie in verband met anemie bij Rhesusantagonisme, kan direct postpartum het Hb goed zijn en de directe Coombs negatief. Bij intra-uterien aangetoonde HFZP is het belangrijk om dit kind postpartum wel te blijven vervolgen, zoals hierboven beschreven.

#### **Literatuur**

1. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect haemolytic disease of the fetus and newborn : a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008; 48 : 941-52.
2. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GCML, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D,c,E and of K in alloimmunised pregnant women : evaluation of a seven-year clinical experience. *Brit J Obstet Gynaecol* 2011; 118 : 1340-8
3. [http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG\\_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75](http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75)
4. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 265-271.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.

**Tabel Laboratoriumdiagnostiek**

	Verwachting bij HZFP	Valkuil
Hb	Verlaagd.of normaal! Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden	Hb kan laag normaal zijn als de afbraak door versterkte aanmaak gecompenseerd is.
reticulocyten	Verhoogd Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden:	Bij pasgeborenen is er in de eerste paar dagen na geboorte sprake van een fysiologisch verhoogd aantal reticulocyten (zie normaalwaarden)
Indirect bilirubine	verhoogd	
Directe antiglobuline test (directe coombs)	positief	Kan negatief zijn bij: -ABO antagonisme, er dient dan zeker een eluaat gemaakt te worden Kan positief zijn als gevolg van toegediende anti-D profylaxe die geen hemolyse tot gevolg heeft.
Testen van eluaat	positief	-Let op bij ABO antagonisme dat bloedgroep A of B positieve testerythrocyten worden gebruikt. -Kan negatief zijn bij antistoffen gericht tegen een laag-frequent antigeen. Het eluaat (en serum van de moeder) dan testen met erythrocyten van de vader
Antistof onderzoek (screen)	positief of negatief	Kan negatief zijn bij: -ABO antagonisme -antistoffen tegen een laag-frequent antigeen -te lage concentratie circulerende antistoffen bij het kind -bij ernstige vorm van HZFP: bepaal titer van antistoffen in plasma van het kind, om inzicht te krijgen hoe lang hemolyse
Antistof onderzoek (screen) en bloedgroep/antigentypering van de moeder	positief	Kan negatief zijn bij: -ABO antagonisme -antistoffen tegen een laag-frequent antigeen
Antistofonderzoek uitgebreid	Gerichte analyse op: -vaststellen antistofspecificiteit -anti-A of anti-B -antistof tegen laag-frequent antigeen	

Bij ABO antagonisme	Vastellen van antistoftiter	
Leukocyten differentiatie	Er wordt geen afwijking in de leukocytdifferentiatie verwacht	
Trombocyten		Bij ernstige HZFP kan een trombocytopenie aanwezig zijn (aantallen $>50 \times 10^9/L$ ), als gevolg van verminderde aanmaak van trombocyten door het beenmerg. Is voorbijgaand