

Inkompatibles Universal-Erythrozytenkonzentrat bei seltener Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind

Zusammenfassung

Ein Neugeborenes wurde mit ausgeprägter Anämie stationär aufgenommen, nachdem es post partum bereits eine Transfusion mit „Baby-EK“ (0 Rh. neg., Rhesusformel ccddee) erhalten hatte. Die immunhämatologischen Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten durch Mischfeldagglutinationen in der Blutgruppenbestimmung und ein positives Ergebnis im Antikörpersuchtest mit dem Nachweis der Alloantikörper Anti-c und Anti-E. Der direkte Coombstest hingegen war negativ. Nach Rücksprache mit der Klinik bestätigte sich der Verdacht eines Morbus haemolyticus neonatorum. Dieser war bereits anamnestisch aus Vorbefunden bekannt und wurde hervorgerufen durch die Immunisierung der Mutter gegen die kindlichen Rhesusmerkmale. Die resultierende Inkompatibilität mit einem klassischen Baby-EK wurde trotz Vorbefunden nicht beachtet, die erneute Gabe hätte die Hämolyse und die Anämie weiter verstärkt. Baby-EK dürfen deshalb nicht als universell verträglich angesehen werden, da sie in seltenen Fällen inkompatibel sein können.

Summary

A newborn with distinct anemia was hospitalised after transfusion (0 Rh negative, ccddee) in another hospital due to a post partum anemia. The relevant immuno-haematological analysis revealed abnormal agglutination in the blood grouping test and a positive result for indirect Coombs test on the newborn's blood with subsequent specification of the alloantibodies anti-c and anti-E. However, direct Coombs test was negative. After consulting the clinic, the suspicion of a hemolytic disease of the newborn (HDN) was confirmed. It was already known due to previous findings and evoked via mother's immunization against the infantile rhesus antigens. The resulting incompatibility with a classic baby blood bottle was not considered, and the recurrent transfusion would have intensified hemolysis and anemia. Blood bottles for newborns with rhesus constellation ccddee may therefore not be regarded as universal compatible, since there are uncommon constellations where they are rated highly incompatible.

EINLEITUNG

Zur Transfusion bei Früh- und Neugeborenen werden aliquotierte Erythrozytenkonzentrate (EK) der Blutgruppe 0 Rhesus negativ mit der Rhesusformel ccddee („Baby-EK“) oft fälschlicherweise als universell verträglich angesehen, da sie für alle ABO-Konstellationen von Mutter und Kind verwendbar sind¹. Sofern es jedoch zu einer Immunisierung der Mutter mit einem diaplazentaren Übertritt mütterlicher Antikörper gegen das Rhesusmerkmal c (selten) oder e (sehr selten) gekommen ist, dürfen diese Präparate dem Neugeborenen aufgrund der Gefahr einer Immunhämolyse (Morbus hämolyticus neonatorum; MHN) nicht transfundiert werden.

KASUISTIK

Anamnese

Vier Wochen nach Entbindung wird ein weibliches Neugeborenes einer 29-jährigen Mutter mit Anzeichen einer Anämie stationär aufgenommen. Die laborchemischen Untersuchungen bestätigen die Anämie (**Tabelle 2**).



Abbildung 1: Bestimmung der Neugeborenen-Blutgruppe:

Links: ABO-Blutgruppe, Rhesus-D-Merkmal, direkter Coombstest (Anti-Humanglobulin, AHG). **Rechts:** Rhesus-Formel, Kell-Merkmal. Untersucht mittels Gel-Zentrifugations-Methode der Fa. Grifols.

Blutgruppenbestimmung des Neugeborenen

Die Blutgruppe 0 kann eindeutig bestimmt werden, für die Merkmale D, C, E und Kell zeigen sich Mischfeld-Agglutinationen (zwei nachweisbare Erythrozytenpopulationen, **Abbildung 1**). Der direkte Coombs-Test ist negativ.

Dringliche Anforderung von zwei Baby-EK

Zeitgleich geht eine Notfalleinweisung für zwei Baby-EK ein. Aufgrund der Auffälligkeiten im Befund der Rhesus-Formel wird mit dem behandelnden Ärzten Kontakt aufgenommen. Die Frage nach zuvor erhaltenen Transfusionen wird bejaht, es sei bereits vor zehn Tagen in einem anderen Haus eine Konserve der Blutgruppe 0 Rhesus



Abbildung 2: Antikörpersuchtest beim Neugeborenen

Antikörpersuchtest beim Neugeborenen mit drei Suchzellen. Im indirekten Coombs-Test (ICT) ist die Zelle II positiv für das Merkmal E. Im Enzym-ICT zusätzlich schwache Reaktion mit Zelle III. Zelle II und III sind positiv für das Merkmal c.

negativ, ccddee, Kell negativ (Baby-EK) transfundiert worden. Laut den Vorbefunden sei anamnestisch bereits ein Morbus haemolyticus neonatorum bekannt, verursacht durch Antikörper der Mutter. Der erneute Hb-Abfall indiziert die Transfusion von zwei Baby-EK. Da der negative direkte Coombs-Test keinen Hinweis auf einen Morbus haemolyticus neonatorum bietet, wurde um Einsicht in die Unterlagen gebeten. Zusätzlich wurde eine Blutprobe der Mutter angefordert.

Antikörpersuchtest:

Der Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test) im Plasma des Neugeborenen ist positiv (**Abbildung 2**). In der Antikörper-Identifizierung lassen sich klinisch relevante Alloantikörper gegen die Rhesusmerkmale c und E nachweisen.

Blutgruppenbestimmung und Antikörpersuchtest der Mutter:

Die blutgruppenserologische Untersuchung der mütterlichen Probe ergibt Blutgruppe A Rhesus positiv, Rhesusformel CCD. ee, Kell positiv (**Abbildung 3**). Der Antikörpersuchtest fällt positiv aus, es finden sich übereinstimmend im Plasma des Neugeborenen Antikörper der Spezifitäten Anti-c und Anti-E (**Abbildung 4**).

Auswahl des Erythrozytenkonzentrates:

Aufgrund der damit nachgewiesenen Inkompatibilität eines Baby-EKs (ccddeee) durch das mütterliche Anti-c im Plasma des Neugeborenen wird alternativ eine vorrätige Erwachsenenkonserve der Blutgruppe 0 Rhesus positiv, Rhesusformel CCD. ee (entsprechend der Blutgruppe der Mutter) ausgegeben.



Abbildung 4: Antikörpersuchtest mit drei Suchzellen

Im indirekten Coombs-Test (ICT) ist Zelle II positiv für das Merkmal E. Im Enzym-ICT (rechts) zusätzlich Reaktion mit Zelle III. Zelle II und III sind positiv für das Merkmal c.

DISKUSSION

Baby-EK-Präparate:

Die Richtlinien Hämotherapie empfehlen, Erythrozytenkonzentrate für Früh- und Neugeborene möglichst durch Aufteilung einer einzigen Erwachsenenkonserve in mehrere kleinere Konzentrat-Einheiten herzustellen, um bei wiederholten Transfusionen die Belastung mit fremden Antigenen zu verringern². Früh- und Neugeborene sollten frisches, in der Regel nicht länger als sieben, höchstens 28 Tage gelagertes Erythrozytenkonzentrat erhalten.

Morbus haemolyticus neonatorum:

Es handelt sich um eine Erkrankung des Fetus oder Neugeborenen, welche durch eine Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Kind nach Bildung mütterlicher plazentagängiger IgG-Antikörper gegen kindliche Erythrozytenantigene verursacht wird³. Normalerweise ist erst das zweite Kind betroffen, da sich die Mutter während ihrer ersten Schwangerschaft sensibilisiert. Die resultierende Immunhämolyse manifestiert sich oft nach der Geburt in Form einer mehr oder weniger ausgeprägten Anämie bis hin zu einem schweren Kernikterus oder bereits intrauterinem Fruchttod (Hydrops fetalis)⁴. Die

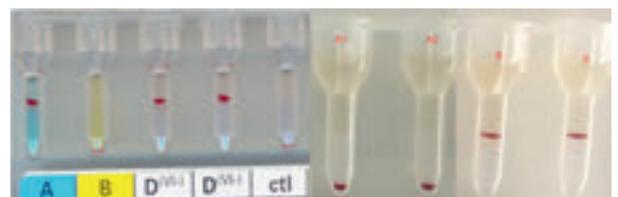


Abbildung 3: Bestimmung der mütterlichen Blutgruppe:

Links: AB0-Blutgruppe, Rhesus-D-Merkmal.

Rechts: Serum-Gegenprobe mit A1-, A2-, B-, 0-Testzelle. Die 0-Zelle ist positiv für das Merkmal E. Gel-Zentrifugations-Methode der Fa. Bio-Rad.

Inkompatibilität ist am häufigsten durch ein Anti-A oder Anti-B (AB0-System) bzw. ein Anti-D (klassische Rhesus-unverträglichkeit) bedingt, nur selten sind andere Antikörper wie Anti-c, Anti-E oder Anti-e oder Antikörper anderer Blutgruppensysteme wie Anti-Kell aus dem Kell-Blutgruppensystem ursächlich⁵. Obwohl bis zu einem Viertel aller Schwangerschaften AB0-inkompatibel sind, wird ein Morbus haemolyticus neonatorum nur selten (1:100, mit schwerer Hämolyse 1:1 000 Geburten) beobachtet⁶.

Irreguläre Antikörper:

Lassen sich im Blut Neugeborener Antikörper nachweisen, so stammen diese folglich von der Mutter und sind diaplazentar in den kindlichen Kreislauf gelangt. Eine solche fetomaternale Transfusion tritt in bis zu 75 % aller Schwangerschaften auf⁷. Serologische Verträglichkeitsproben können daher aus dem mütterlichen Blut durchgeführt werden, nicht zuletzt um das kindliche Kreislaufvolumen zu schonen². Zur sicheren Abklärung sollte jedoch bei Verdacht auf eine immunologisch bedingte Anämie, wie in den Richtlinien gefordert, ein direkter Coombs-Test sowie der Antikörpersuchtest mit dem Blut des Kindes durchgeführt werden, unabhängig von der Blutgruppe oder dem Antikörpersuchtest der Mutter⁸.

Rhesus-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind:

Aufgrund der ermittelten Blutgruppe 0 Rhesus positiv, Rhesusformel CcD.Ee, Kell positiv, wäre für das Neugeborene formal die Gabe jeder Konserve unabhängig der Rhesusformel möglich gewesen, folglich auch die Gabe eines sogenannten Baby-EK. Entsprechend **Tabelle 1** waren aufgrund der Alloantikörper Anti-c und Anti-E der Mutter nur noch die Blutgruppe der Rhesusformel CCD.ee zur Transfusion geeignet. Ein Anti-c kommt bei Patienten mit der Rhesusformel CCD.ee gehäuft in Kombination mit einem Anti-E vor und ist nach Anti-D die häufigste Ursache des Morbus haemolyticus neonatorum im Rhesus-System^{9,10}. Anti-c allein wie auch die Kombination mit Anti-E wurde in der Literatur für schwere hämolytische Verläufe verantwortlich gemacht. Im vorliegenden Fall ist ein allgemein als universell verträglich angesehenes Baby-EK ungeeignet, da es erneut einen hämolytischen Zwischenfall auslösen könnte.

Richtlinien Hämotherapie:

Die Richtlinien der Bundesärztekammer enthalten einige Besonderheiten zur perinatalen Transfusionstherapie. So

kann bis zum Abschluss der vierten Lebenswoche nach dem errechneten Geburtstermin bei Verwendung eines Baby-EKs auf die Wiederholung der Kreuzprobe verzichtet werden, sofern im Serum der Mutter und des Kindes keine irregulären Antikörper nachweisbar sind und der direkte Coombs-Test mit den kindlichen Erythrozyten negativ ausfällt². Dies impliziert, dass mindestens vor der Gabe des ersten Erythrozytenkonzentrates eine serologische Verträglichkeitsprobe erfolgen muss, was in diesem Fallbeispiel nicht erfolgt ist.

Negativer direkter Coombs-Test:

Selbst bei einem klinisch manifesten Morbus haemolyticus neonatorum kann der direkte Coombs-Test in seltenen Fällen negativ ausfallen^{12,13}. Ein Grund könnte – trotz hoher Sensitivität der Gel-Zentrifugations-Methode – eine zu geringe Antikörperbeladung sein. Durch die initiale Gabe des Baby-EK (ccddee) nahm die Zahl der kindlichen, das Antigen E tragender Erythrozyten wahrscheinlich merklich ab. Da mit Antikörpern beladene Erythrozyten besonders schnell aus dem Kreislauf entfernt werden, könnte der Antikörpertiter soweit abgesunken sein, dass im Antikörpersuchtest zwar noch freie, im Plasma zirkulierende Antikörper nachgewiesen werden konnten, der direkte Coombs-Test hingegen negativ ausfällt¹². Das Anti-c konnte nur mit enzymbehandelten Zellen nachgewiesen werden.

Rhesus-Formel des Kindes		Kompatible Rhesus-Formeln		Aufgrund AKS kompatibel	
CcD.Ee	12,5 %	CcD.ee	35,6 %	CCD.ee	19,5 %
		CCD.ee	19,5 %		
		CcD.Ee	12,5 %		
		ccD.Ee	11,3 %		
		ccddee	15,8 %		
		ccD.EE	2,0 %		
		ccD.ee	1,7 %		
		Ccddee	0,8 %		
		ccddEe	0,4 %		
		CCD.Ee	<0,4 %		
		CCD.EE	0,0005 %		

Tabelle 1: Kompatible Rhesus-Blutgruppen für das Neugeborene und relative Häufigkeiten

Parameter	Befund	Referenzbereich
Leukozyten	5,06/nl	(5,5–18/nl)
Erythrozyten	2,42/pl	(3,8–6,0/pl)
Hämoglobin	6,4 g/dl	(10,0–18,0 g/dl)
Hämatokrit	0,19 l/l	(0,39–0,50 l/l)
MCV	77,7 fl	(87–117 fl)
MCH	26,4 pg	(27,0–28,0 pg)
MCHC	34,0 g/dl	(32–36 g/dl)
Erythrozyten-Verteilung	18,4 %	(12,1–14,3 %)
Thrombozyten	183/nl	(200–480/nl)
Retikulozyten	31,9 ‰	(4,3–13,6 ‰)
Reife Retikulozyten	81,7 %	(89,9–98,4 %)
Unreife Retikulozyten	1,9 %	(0,0–1,7 %)
Lymphozyten	47,2 %	(20–40 %)
Bilirubin, gesamt	0,5 mg/dl	(0,2–1,0 mg/dl)
Bilirubin, direkt	0,2 mg/dl	(<0,3 mg/dl)
Bilirubin, indirekt	0,3 mg/dl	(<1,0 mg/dl)

Tabelle 2: Laborbefund einer 29-jährigen Mutter

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0 Rhesus negativ, Rhesusformel ccddee, Kell negativ dürfen nicht als universell verträglich angesehen werden.
- Insbesondere bei Früh- und Neugeborenen sollten vor Transfusion ohne serologische Verträglichkeitsprobe alle verfügbaren Informationen zu einer drohenden Inkompatibilität bedacht werden.
- Ein enger Austausch zwischen Arzt und Labor kann zur Minderung eines Transfusionsrisikos beitragen.
- Sofern klinisch vertretbar, sollten Diskrepanzen in der Blutgruppenserologie auch vor einer Notfalltransfusion abgeklärt werden, da Untersuchungsergebnisse in der Regel bereits nach 30 Minuten verfügbar sind.
- Entsprechend der Richtlinien sollten vor der ersten Transfusion eine serologische Verträglichkeitsprobe und ein Antikörpersuchtest angefordert werden.

Die Autorin



Corinna Nöcker

Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie
GmbH, Essen-Rüttenscheid
c.noecker@contilia.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de