

# 1. Historik

Allvarlig erythrocytimmunisering under graviditet kan resultera i vad som benämns hydrops fetalis. De typiska fynden med ett kraftigt ödematöst och svullet barn vid födelsen beskrevs troligen redan av Hippokrates 400 år före Kristus. En mer närliggande beskrivning gjordes 1609 av barnmorskan Louyse Bourgeois. Hon beskrev födelsen av ett tvillingpar, där den förstfödde var kraftigt ödematös och dog strax efter förlossningen, medan den andre utvecklade en kraftigt gulhet och avled några dagar senare.

På 1930-talet framlades hypotesen att hydrops fetalis, icterus gravis och allvarlig anemi hos nyfödda, var olika spektra av samma sjukdom. Det karakteristiska var hemolys av de röda blodkropparna, anemi och bildandet av omogna kärnförande röda blodkroppar (erythroblastosis fetalis).

År 1901 beskrev immunologen Karl Landsteiner blodgruppssystemet ABO, samt närvaron i plasma av naturligt förekommande antikroppar (anti-A, anti-B) mot de antigen som saknas på erythrocyterna. Det tog sedan 25 år innan ytterligare blodgruppssystem kunde verifieras. Karl Landsteiner tilldelades Nobelpriset 1930 för upptäckten av ABO systemet.

År 1938 föreslog Ruth Darrow att patogenesen bakom erythroblastosis fetalis innefattade en produktion av maternella antikroppar riktade mot fetala blodgruppsantigen, samt att dessa antikroppar kunde transporteras via placenta till fostret. De specifika antikropparna påvisades med agglutinationsteknik hos en moder som fött ett dödfött barn. Teorin framfördes då att moderns immunisering var orsakad av en fetomaternell blodgruppsoför-

enlighet. År 1940 framställde Landsteiner-Wiener antikroppar mot Rhesus-apanas röda blodkroppar genom injektion på djur. Dessa antikroppar visade sig ha förmågan att agglutinera röda blodkroppar hos cirka 85 procent av kaukasier. Antikroppen benämndes anti-Rh och detta arbete ledde fram till upptäckten av Rh-systemet. Det dröjde dock fram till 1954 innan det definitivt kunde visas att det var läckage av Rh-positiva röda blodkroppar från fostret till modern som kunde orsaka Rhesus-immunisering och därpå följande antikroppspassage till fostret, med risk för utveckling av fetal anemi som i sin uttalade form ledde till erythroblastosis fetalis och hydrops fetalis.

Rh-systemet kan inte bara definieras som RhD positivt eller negativt, även om RhD är det kliniskt viktigaste antigenet. Inom Rh-systemet identifieras hela tiden nya undergrupper, och hittills har mer än 50 olika Rh-antigen beskrivits.

Nya blodgruppssystem har också successivt upptäckts genom att antikroppar påvisats hos gravida kvinnor (Kidd, Wright, Cromer m.m.) eller hos mottagare av blod i samband med transfusion (Kell, Duffy, Colton m.m.). Systemen har oftast namngivits efter de personer hos vilka antikropparna identifierats. Till exempel upptäcktes anti-K 1946 hos en patient vid namn Kelleher och anti-Jka 1951 hos en gravid kvinna (Mrs Kidd). Antikroppar riktade mot antigen ingående i många av dessa blodgruppssystem har visat sig kunna ge upphov till hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN) och i allvarliga fall hydrops fetalis.

Hemolys hos fostret orsakar en bilirubinfrisättning till blodbanan (okonjugerat bilirubin). Detta bilirubin kan passera såväl placenta (till modern) som fostermembran i navelsträngen, men kan även via fostrets hud överföras till amnionvätskan. År 1961 introducerade Liley en metod för att genom bestämning av bilirubinhalten i fostervatten bedöma graden av hemolys hos fostret (1). Denna metod fick en stor genomslagskraft och fostervattenprov var under 50 år en standardmetod för att utvärdera immuniseringars svårighetsgrad. Numera har denna analysmetod utgått, eftersom andra metoder visat sig vara bättre för bedömning av graden av anemi hos fostret (blodflödeshastighetsmätning i arteria cerebri media, Hb bestämning direkt i fosterblod via cordocentes).

I Sverige var Friedrich Bartsch en av pionjärerna som under sent 60-tal och 70-tal forskade på området och han initierade fetal blodtransfusion intraperitonealt med hjälp av genomlysning (2). På 80-talet vidareutvecklades tekniken med cordocentes och intrauterina intravaskulära transfusioner (3). Forskning avseende screening, kvantifiering av anti-D och utvärdering av intravenös immunoglobulinbehandling vid erytrocytimmunisering har också bedrivits i Sverige (4-6). Det kunde visas att läckaget av fetalt blod till modern i de flesta fall skedde i samband med förlossningen, vilket ledde fram till att profylax mot RhD immunisering introducerades 1968, för att sedan införas generellt i Sverige 1969. Modern gavs en dos anti-D efter förlossningen av ett RhD positivt barn. Denna postnatala RhD profylax resulterade i en dramatisk sänkning av incidensen för RhD immunisering, från tidigare cirka 14 procent till 1-2 procent. Resterande RhD immuniseringar antogs bero på en erytrocytöverföring tidigare under sista trimestern och kunde därmed inte förebyggas med postnatalt tillfört anti-D. Genom att även införa antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30 blev det möjligt att ytterligare reducera incidensen till 0,2-0,3 procent. När det sedan också blev möjligt att under pågående graviditet bestämma fostrets RhD

genotyp genom analys av foster-DNA i moderns blod fanns förutsättningarna för att ge riktad antenatal RhD profylax endast till kvinnor med ett RhD positivt foster. Anti-D som används för RhD profylax utvinns från human plasma från RhD immuniserade plasmagivare. Anti-D har ännu inte kunnat framställas på konstgjord väg.

## Referenser

- 1 Liley A. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *M J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359-70.
- 2 Bartsch FK. Management of pregnancy complicated by Rh-immunization. Review with respect to own investigation and results. *Pathologica.* 1972. Mar-Apr; 64(929):139-48.
- 3 Stangenberg M, Selbing A, Lingman G, Westgren M. Rhesus immunization - new perspectives in maternal fetal medicine. *Gyn Obst Surv.* 1991, 4:189-195.
- 4 Gottvall T, Selbing A, Hildén JO. Evaluation of a new Swedish protocol for alloimmunization screening during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Aug;72(6):434-8.
- 5 Gottvall T, Hildén J-O. Concentration of anti-D antibodies in Rh(D) alloimmunized pregnant women, as a predictor of anemia and/or hyperbilirubinemia in their newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:733-8.
- 6 Gottvall T, Selbing A. Alloimmunization during pregnancy treated with high dose intravenous immunoglobulin. Effects on fetal hemoglobin concentration and anti-D concentrations in the mother and fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:777-83.