

3. Epidemiologi och blodgruppsystem

Blodgruppsystem

Hittills har 39 (år 2022) olika blodgrupps-system med över 300 blodgruppsantigen identifierats. Det finns dessutom ytterligare antigen som inte tillhör något känt blodgrupps-system och som inte uppfyller de kriterier som finns för att uppnå blodgruppstatus. Dessa antigen har beroende på egenskaper samlats i kollektioner, högincidens- eller lågincidensantigen. Högincidensantigen – så kallade publika antigen – är sådana som förekommer med en högre frekvens än hos 90 procent av befolkningen. Lågincidensantigen – så kallade privata antigen – förekommer med en lägre frekvens än hos 1 procent av befolkningen. Ett blodgruppsystem utgörs av olika antigenvarianter av en viss molekyl på ytan av de röda blodkropparna. Ett blodgruppsystem inkluderar antigen som är producerade av olika alleler på samma eller näraliggande genetiska lokus. Antigen som inte uttrycks hos individen själv är främmande strukturer som identifieras av immunförsvaret och antikroppar kan bildas vid blodtransfusion, transplantation eller vid graviditet.

Terminologi

Ursprunget till benämningen av blodgruppsantigen och blodgruppsystem varierar, t.ex. används bokstavsterminologi baserad på ordningen för upptäckt (A, B, och AB som upptäcktes först), alternativt benämns antigen efter namn på personer som har bildat antikropparna på grund av graviditet (t.ex. Jka – i Kidd-blodgruppsystemet) eller efter blodtransfusion (t.ex. Fya i Duffy-blodgruppsystemet).

För att standardisera nomenklaturen har en numrerad ISBT (International Society for Blood Transfusion) nomenklatur som kontinuerligt uppdateras införts (www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology).

Uttryck av blodgruppsantigen

En del blodgruppsantigen är inte fullt utvecklade hos fostret/barnet under graviditeten eller strax efter födelsen som till exempel (1, 2):

- Svagare än normalt antigen; A, B, H, P1, Lua, Lub, Yta.
- Mycket svaga eller frånvarande (inte utvecklade) antigen; Vel, Lea/Leb, Ch/Rg, Sda.

Antigen i blodgruppsystemen Rh, Kell, MNS, Kidd, Dombrock med flera är tidigt utvecklade och uttrycks redan under fosterstadiet (1). Antigen inom blodgruppsystemet Duffy blir normalt uttryckta cirka 12 veckor efter födelsen (2).

Blodgruppsantigen uttrycks varierande vid olika etnicitet t.ex. U, Cra, Duffy och K. I fallen där det är ett högincidensantigen som saknas i t.ex. en afrikansk befolkning, kan detta ge upphov till erytrocytantikroppar mot allt blod från blodgivare med svenskt ursprung, vilket kan medföra svårigheter att hitta kompatibelt blod för transfusion.

Genomisk typning av blodgruppsantigen

Typning av antigen har hittills mest baserats på serologiska metoder med monoklonala eller humana polyklonala reagens. För rutinmässig

blodgruppering och typning av blodgruppsantigen är serologisk typning vanligtvis tillräckligt, men vid oklara resultat och misstanke på vissa antigenvarianter bör genomisk typning användas. Det finns dessutom identifierade blodgruppsantigen som inte kan bestämmas med serologiska reagens (3). RhD antigenet har många varianter eller polymorfismer, särskilt i afrikansk befolkning, vilka kan orsaka immunisering och som därmed är viktiga att identifiera. Det finns flera kommersiella genotypningsanalyser tillgängliga som kan användas för att typa vanliga antigen, men i oklara fall bör sekvensering utföras.

Erythrocytantikroppar

Immunisering under graviditeten sker på grund av att fetala celler kommer in i moderns cirkulation, framför allt via fetomaternal blödning (4). Om immunförsvaret bildar antikroppar utan någon tydlig "immuniseringshändelse" kallas antikropparna för "naturligt förekommande", t.ex. anti-A, anti-B och anti-A,B inom ABO-systemet, anti-P1, anti-M med flera. Dessa antikroppar är vanligen av IgM klass (eller en blandning av IgM och IgG) och de reagerar sällan vid +37 °C samt saknar oftast klinisk betydelse för det väntade barnet eftersom det bara är IgG som aktivt transporteras via placenta från modern till fostret (5). De kliniskt viktiga antikroppar som bildas efter immunisering via blodtransfusion eller graviditet är av IgG klass och reagerar vid +37 °C. Gravida kvinnor kan ha erythrocytantikroppar i sin plasma som inte orsakar klinisk hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN.) Ibland kan de ändå ge upphov till en positiv direkt antiglobulin test (DAT) hos barnet.

Prevalensen av erythrocytantikroppar hos gravida kvinnor i Sverige är cirka en procent, varav cirka hälften uppskattas ha klinisk relevans. Ungefär 13 procent av immuniseringarna har utgjorts av anti-D, tolv procent av anti-c och anti-K och resten av andra erythrocytantikroppar (6). Med introduktion av nationell rutinmässig antenatal anti-D profylax så förväntas andelen RhD immuniseringar minska.

Allvarlig hemolytisk sjukdom som kräver intrauterina blodtransfusioner förekommer i 1-2 fall per 10 000 graviditeter i Sverige. Det finns inga nationella data på frekvens av perinatal död eller neurologisk skada på grund av HDFN. I jämförbara länder som Storbritannien och Frankrike är den perinatale mortaliteten till följd av HDFN uppskattad till 2-6/100 000 förlossningar (7). Det finns inte tillförlitliga data på hur många nyfödda barn som behöver vård på grund av HDFN då diagnossättningen inte är konsekvent.

ABO systemet

Anti-A och anti-B är naturligt förekommande antikroppar som kan orsaka hemolytisk sjukdom tidigt efter födelsen, men inte under fosterlivet. Modern har då oftast blodgrupp O samt höga anti-A och/eller anti-B IgG-titrar och det nyfödda barnets blodgrupp är A eller B. Titerbestämning av anti-A och/eller anti-B under graviditeten har ett dåligt prognostiskt värde och används vanligen inte. Detta beror på att det hos foster finns en stor variation i utveckling av A och/eller B-antigen och att antigenen oftast är svagt uttryckta. Dessutom kan lösliga A och/eller B-substanser hos fostret och ABO-antigen som uttrycks på vävnader binda respektive antikroppar och därmed indirekt "skydda" erythrocyterna från hemolys. Ljusbehandling, och i sällsynta fall blodbyte, kan vara indicerat efter förlossningen.

Rh systemet

Hittills har 55 antigen påvisats inom Rh systemet. Olika nomenklatur har använts för att beskriva de olika fenotyperna. Fisher och Race beskrev 1946 en nomenklatur grundad på tre par av antigen: Dd, Cc, Ee. Bland blodgruppsserologer används ofta också Wiensers system (från 1944) för att beskriva Rh-fenotyperna. Numera används även ISBT terminologi med numrering av RH-alleler baserat på genomisk typning (Tabell 1).

RHD genen kodar för D-antigenet och avsaknad av genen innebär att man är RhD

negativ. RHCE-genen kodar för en kombination av antigenen C eller c och E eller e. De vanligaste haplotyp (antigen)-kombinationerna är CDe (42 procent), c(d)e (37 procent) och cDE (14 procent) i kaukasisk befolkning (2). I afrikansk befolkning har 95 procent RHD genen, och typas RhD positiva. Dock finns i den gruppen många varianter av RHD genen, där en del individer kan bilda anti-D. Av de fem procent som typas RhD negativa har många en tyst gen, vilket betyder att RhD antigenet inte uttrycks. Den vanligaste tysta genen i afrikansk befolkning är pseudogenen (RHD*08N.01) men även hybridalleler (RHD CE-D) förekommer. De som påvisas ha en pseudogen eller andra varianter av RHD genen ska betraktas som RhD negativa vid transfusion och graviditet. De som typas som RhD svaga (weak D) med genomisk typ Dw 1-3 kan betraktas som RhD positiva, få RhD positivt blod vid transfusion och behöver ej behandlas med RhD profylax vid graviditet (8).

Tabell 1. Terminologi

Fisher&Race	Wiener	Antigen
Dce	R1	C, D, e
DcE	R2	c, D, E
DCE	Rz	C, D, E
dce	r	c, e
dCe	r'	C, e
dcE	r''	c, E
dCE	ry	C, E
avsaknad av D genen skrivs som d		

Antigen	Allelnamn
D	RHD*01
D-	RHD*01N
ce	RHCE*01
Ce	RHCE*02
cE	RHCE*03
CE	RHCE*04

Ungefär 15 procent av alla gravida i Sverige är RhD negativa och 60 procent av dem kommer att få RhD positiva barn, beroende på barnafaderns blodgrupp.

RhD immunisering orsakar de allra flesta svåra fallen av HDFN. Av antikropparna inom Rh-systemet är även anti-c-immunisering allvarlig och kan kräva både intrauterin transfusion och/eller neonatalt blodbyte.

Anti-C förekommer ibland som singelantikropp men oftare i kombination med anti-D. Om anti-C titern är högre än anti-D titern bör man misstänka anti-G (G-antigenet finns bara hos D-positiva och/eller C-positiva personer). Kombinationen av anti-D samt anti-C kan efter flera adsorptioner/elueringar visa förekomst av följande antikroppar (9):

- Anti-D + C
- Anti-D + C + G
- Anti-D + G
- Anti-C + G

Om anti-C + G påvisas (utan anti-D) bör den gravida RhD negativa kvinnan få RhD profylax om fostret/det nyfödda barnet är RhD positivt. Detta för att förhindra RhD immunisering som är betydligt allvarligare än anti-C+G. Anti-E är en ofta förekommande antikropp under graviditeten, oftast en blandning av IgM och IgG. Den orsakar sällan allvarlig HDFN. Vid förekomst av multipla antikroppar kan en synergistisk effekt föreligga avseende HDFN (10, 11).

Kell-systemet

Hittills har 36 antigen identifierats inom Kell-systemet där anti-K har störst klinisk betydelse. Antikroppen kan orsaka svår fetal anemi och i allvarliga fall intrauterin fosterdöd. Anti-K kan hämma hematopoesen och även ge pancytopeni. Det gör Kell-immunisering extra allvarlig och anti-K kan orsaka hydrops fetalis och intrauterin död tidigt i graviditeten, även vid låga titrar (12). Detta har också beskrivits, i mycket sällsynta fall, för anti-Kpa (13), som dock oftast betraktas som en ofarlig antikropp. Ungefär 92 procent av befolkningen saknar K-antigenet. I Sverige undviker man att ge K-positivt blod till flickor och kvinnor i fertil ålder, för att förhindra K-immunisering orsakad av blodtransfusion.

Tabell 2. Blodgruppsystem och immunantikroppar i relation till risk i samband med graviditet.

Antikroppar som kan orsaka svår HDFN					
<i>Blodgruppsystem</i>	<i>Anti-</i>				
Rh	D				
Rh	c				
Kell	K				

Antikroppar som kan orsaka HDFN och/eller positiv DAT						
<i>Blodgruppsystem</i>	<i>Anti-</i>					
Colton	Coa**	LW	LW ^{ab**}		Rh32	
	Co ^{3**}	MNS	En ^{a**}		Rh42	
Cromer	Cr ^a / Tc ^{a*} , **		Far		Rh46	
Diego	Dj ^a		Dantu*		STEM	
	Di ^{b**}		ERIK*		Tar	
	ELO		Hil	Scianna	Sc2	
	Fr ^{a*}		Hut		Rd	
	Wr ^a		M	Vel	Vel**	
Cartwright	Wr ^{b*}		Mj ^a			
	Yt ^{a*} , **		Mt ^a			
	Yt ^{b*}		MUT			
Dombrock	Gy ^a /Hy ^{a*} , **		Mur			
	Jo ^{a*} , **		M ^v			
Duffy	Fy ^a		N			
	Fy ^b		S			
	Fy3**		s			
Gerbich	Ls ^a		sD			
	Ge**		U**			
GLOB	P**		Vw			
JR	Jr ^{a**}	P1PK	PP1P ^{k**}			
Kell	Js ^a	Rh	Bea			
	Js ^{b**}		C			
	k**		Ce			
	Kp ^a		CW			
	Kp ^{b**}		CX			
	K11**		ce (f)			
	K12		DW			
	K22*, **		E			
	K23*		EW			
	K24*		Evans			
	Ku**		e			
	Ul ^a		G			
	Kidd	JK ^a		Go ^a		
		JK ^b		Hr0**		
		Jk3**		HOFM		
Lan	Lan**		LOCR			
Lutheran	Lu ^{a*}		Riv			
	Lu ^{b*} , **		Rh29**			

Antikroppar som kan orsaka tidiga missfall

GLOB P**

P1PK PP1P^{k**}

**Antikroppar mot antigen oberoende av
känt blodgruppsystem**

Ai^{a**}

Bi

By*

E^{a*}, **

E^{b*}

HJK

HOFM

JFV

JONES

Kg

Li^a

MAM**

RASM*

Re^{a*}

EIT

SARA

Antikroppar som inte rapporterats orsaka HDFN

Chido/Rodgers Ch

Rg

H H

I I

i

Indian In^a

In^b

Knops Kn^a

Kn^b

Lewis Le^a

Le^b

P1PK P1

SID Sd^a

Xg Xg^a

*Kan orsaka positiv DAT men ingen klinisk HDFN.

** Högincidensantigen: kan vara ett stort problem att hitta kompatibelt blod, blod måste beställas i god tid före planerad transfusion.

www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/

FAKTARUTA

- Prevalensen av erythrocytantikroppar under graviditet är ca 1 procent, varav de i cirka hälften av fallen bedöms kunna ha klinisk relevans.
- Det finns hittills (år 2022) 39 kända blodgruppsystem med över 300 blodgruppsantigen. Det finns dessutom många andra antigen som inte tillhör något känt blodgruppsystem.
- Variationen i förekomst av blodgruppsantigen är stor och beroende av etnicitet.
- Ungefär 15 procent av alla gravida kvinnor är RhD negativa (kaukasisk befolkning) och i 60 procent av fallen kommer de att bära RhD positiva foster.
- RhD immunisering orsakar de allra flesta svåra fall av HDFN följt av Kell-immunisering och Rhc-immunisering.
- En del antikroppar som bildas under graviditeten kan leda till stora svårigheter att hitta kompatibelt blod till foster/barn/mor och blod måste därför beställas i god tid före eventuell blodtransfusion.

Referenser

1. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015; 109: 99-113.
2. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The Blood group Antigen Facts Book, Third Edition*, 2012. Elsevier Ltd
3. Westhoff C. Blood group genotyping. *Blood* 2019; 133: 1814-1820.
4. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4th ed. Montgomery Scientific Publication; 1989; 1047.
5. Palfi M, Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin IgG. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jan; 39(1):24-6.
6. Lee BK, Ploner A, Zhang Z, Gryfelt G, Wikman A, reilly M. Constructing a population based research database from routine maternal screening records: a resource for studying alloimmunization in pregnant women. *PLoS One* 2011; 6:e27619.
7. Tiblad E. *New Strategies to Prevent fetal and Neonatal Complications in Rhesus D Immunization*. Thesis for doctoral degree. Karolinska Institutet 2012.
8. Flegel WA, Denomme GA, Queenan JT et al. It's time to phase out "serologic weak D phenotype" and resolve D types with RHD genotyping including weak D type 4. *Transfusion* 2020; 60:855-859.
9. Palfi M, Gunnarsson C. The frequency of anti-C + anti-G in the absence of anti-D in alloimmunized pregnancies. *Transfus Med*. 2001 Jun;11(3):207-10.
10. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009 Oct;49(10):2070-5.
11. Liu S, Ajne G, Wikman A et al. Management and clinical consequences of red blood cell antibodies in pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;00:1-10.
12. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):247-52.
13. Tuson M, Hue-Roye K, Koval K, et al. Possible suppression of fetal erythropoiesis by the Kell blood group antibody anti-Kp(a). *Immunohematology* 2011;27(2): 58-60.