

Aloimunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny: přehledový článek

Čes. Gynek.
2010, 75, č. 4
s. 325-333

Pregnant women alloimmunisation of non-RhD erythrocyte antigens: review article

Pětroš M.¹, Lubušský M.^{2,3}, Šimetka O.¹, Procházka M.^{2,3}

¹Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, přednosta MUDr. O. Šimetka

²Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, přednosta doc. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

³Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc, přednosta prof. MUDr. J. Šantavý, CSc.

ABSTRACT

Objective: The aim of this review is to give comprehensive summary on alloimmunisation of non-RhD erythrocyte antibodies.

Design: Review.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Ostrava, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Olomouc.

Subject and method: Based on literature analysis using database search engines PubMed, Google Scholar, Ovid and Proquest in field of non-RhD erythrocyte antibodies, there has been summarized up-to-date knowledge on irregular antibodies.

Conclusion: Pregnant women alloimmunisation of non-RhD erythrocyte antigens gather importance in conjunction with relative increase of their occurrence. Prophylaxis is not possible. Although these erythrocyte antigens are able to induce antibody response in mother and result in subsequent hemolytic disease of fetus and newborn. There are discussed most frequent non-RhD antibodies in the paper.

Key words: alloimmunisation, non-RhD antibodies, prenatal diagnosis.

SOUHRN

Cíl studie: Cílem tohoto přehledu je dát ucelený pohled na aloimunizaci non-RhD erytrocytárními antigeny.

Typ studie: Přehledová práce.

Název a sídlo pracoviště: Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava. Porodnicko-gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc.

Předmět a metodika studie: Na základě analýzy publikací vyhledaných v databázích PubMed, Google Scholar, Ovid a Proquest zaměřeného na jednotlivé non-RhD aloprotilátky byl sestaven současný přehled znalostí.

Závěr: Aloimunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny nabývá na důležitosti v souvislosti s relativním vzestupem jejich výskytu. Profylaxe zde není možná. Nicméně i tyto erytrocytární antigeny mohou vyvolat u matky protilátkovou odpověď, která může vést k rozvoji hemolytické nemoci plodu i novorozence. V článku jsou diskutovány nejčastější typy non-RhD aloprotilátek.

Klíčová slova: aloimunizace, non-RhD protilátky, prenatální diagnostika.

ÚVOD

Hemolytické onemocnění plodu a novorozence (HDFN - z anglického *hemolytic disease of fetus and newborn*) je asociováno s více než 50 různými typy nepravidelných erytrocytárních protilátek (tab. 1). Pouze tři z nich však způsobují těžkou formu HDFN, často anti-D, anti-c a anti-K (Kell).

Preventivní opatření v podobě zavedení anti-D imunoglobulinu dosud existuje pouze pro protilátku anti-D.

Taktéž klinické postupy pro protilátku anti-D byly velmi dobře popsány. Pro neexistenci preventivních opatření v ostatních systémech je riziko aloimunizace nadále aktuálním problémem.

Rhesus systém je nejpolymorfnejším krevním systémem v lidské populaci. Zahrnuje erytrocytární antigeny D, C, c, E a e. Tento přehledový článek se bude zabývat pouze aloimunizací non-RhD protilátkami. Tedy ze skupiny Rhesus protilátek C, c, E a e. Dále pak nepravidelnými protilátkami mimo antigenní systém Rhesus.

INCIDENCE

Absolutní počty novorozenců postižených hemolytickou nemocí způsobenou těmito antigeny jsou poměrně nízké. Nicméně i tyto erytrocytární antigeny mohou vyvolat protilátkovou odpověď u matky a mohou být příčinou HDFN. Většina případů aloimunizace v důsledku těchto non-RhD antigenů jsou zapříčiněny inkompatibilitními krevními transfuzemi [51]. Celkově se non-RhD protilátky vyskytují u 1,5-2,5 % těhotných žen [3].

Incidenci erytrocytární aloimunizace u těhotných žen v Olomouckém regionu v České republice popisuje Lubušský et al. V sérii 33818 těhotných žen diagnostikoval v letech 2000-2008 klinicky významné aloprotilátky u 1,42 % těhotenství (anti-E 5,1 %, anti-D 3,8 %, anti-M 1,4 %, anti-C 1,3 %, anti-K 1,2 %, anti-c 0,6 %, anti-S 0,4 %, anti-Jka 0,2 %, anti-PP1pk(Tja) 0,1 % a anti-Fya 0,1 %). Jiné protilátky nepopisuje [59].

Výsledky jsou ve shodě s jinými publikovanými studiemi. Prevalence nepravidelných protilátek v práci van Dijka je 0,25 % [90]. Obdobně rozsáhlý soubor 34 913 žen ze Severního Irsku věnovaný pouze non-RhD protilátkám z období duben 1999 až březen 2000, popisuje soubor 0,5 % klinicky významných non-RhD protilátek [45].

Ve studii z národního referenčního centra v Holandsku byla v letech 1988 až 1999 podána intrauterinní transfuze (IUT) celkem 208 plodům. Příčinou hemolytické anémie byly v 87 % případů aloprotilátky anti-D, anti-K 9 % a anti-c 4 %. V jednom případě vyžadovali podání IUT mateřské aloimunizace s přítomností protilátek anti-e a anti-Fya [92].

V práci de Vrijer se ve skupině multipar a primipar s anamnézou krevní transfuze vyskytly non-Rh-klinicky významné nepravidelné erytrocytární protilátky u 1,6 % žen. Z této podskupiny mělo 40 % klinické symptomy HDFN. Většina HDFN byla zapříčiněna anti-D, anti-Kell a anti-c protilátkami [22].

KLINICKÉ ROZDĚLENÍ ALOPROTILÁTEK

Non-RhD protilátky klinicky dělíme podle jejich schopnosti způsobit hemolýzu: 1. HDFN nezpůsobují vůbec; 2. způsobují mírnou formu HDFN; 3. často těžkou formu HDFN; 4. vzácně těžkou formu HDFN; 5. protilátky nejistého chování [11, 66].

1. Nejčastěji se vyskytujícími non-RhD protilátkami, jsou Lewis (Lea a Leb) a I protilátky. Tyto protilátky, jako většina chladových aglutininů nezpůsobují HDFN [3, 17]. Další skupinou nezpůsobující HDFN jsou sporadicky se vyskytující paraglobosidy a globosidy (P1, P, Pk [CD77] a LKE), Lutheran, PEL, Fyb, JMH a ABTI [16, 17]. Proto není nutné další sledování těchto těhotných žen.

2. Mírnou hemolýzu způsobují pouze takové protilátky, u kterých nebyl nikdy popsán závažnější průběh HDFN.

Jde o aloimunizace následujícími erytrocytárními antigeny: Dombrock (Doa, Gya, Hy, Joa); Duffy (Fy3); Gerbich (Ge2, Ge3, Ge4, Lsa); MNS (N); Scianna (Sc2); ostatní (Vel, Lan, Ata, Jra, Yt, Xg, LW, Chido/Rodgers, Cromer, Knops, Indian, Kx, Ok, Er, Cost, Duclos, AnWj, Sda a Raph) (tab. 1) [16, 17, 50, 66].

3. Těžkou formu hemolýzy způsobuje celá řada protilátek, ale pouze dvě z nich způsobují HDFN často. Jde o protilátku anti-K (Kell) a anti-c (anti-Rhc).

4. Ostatní protilátky jsou vzácně asociované s těžkou formou HDFN, nicméně tyto pacientky monitorujeme obdobně jako při aloimunizaci RhD (tab. 1).

5. Protilátky nejistého chování jsou takové, které nejsou uvedeny v žádném dostupném přehledu (tab. 1) [3, 66] a nebyl ani popsán kazuistický případ jeho biologického chování.

ALOPROTILÁTKY A JEJICH KLINICKÝ VÝZNAM

Rhesus

Rh genový komplex je tvořen dvěma geny, *RHD* a *RHCE*, na krátkém rameni prvního chromozomu [47]. Podle nomenklatury Fishera a Race se popisuje třemi odpovídajícími písmeny (lokusy - D, C/c a E/e), které mohou vytvořit osm genových komplexů (haplotypů): CDe, cde, cDE, cDe, Cde, cDE a Cde (seřazeno sestupně podle výskytu u kavkazské rasy). Gen *RHCE* tvoří dva různé proteiny, což vysvětluje tento fenotyp. Genotyp je pak určen párem těchto genových komplexů, jako například CDe/cde. Některé genotypy, a tudíž určité fenotypy, mají větší prevalenci než jiné. Genotypy CDe/cde a CDe/CDe jsou nejčastější a představují přibližně 55 % genotypů kavkazské rasy (odpovídající fenotypy Cde a CDe) [78]. Genotyp Cde nebyl nikdy popsán *in vivo* [73].

anti-c

Protilátky anti-c mohou způsobovat těžkou formu HDFN. Jako příčina vzniku aloimunizace je až v polovině případů popisována inkompatibilní krevní transfuze [5]. Hemolytický potenciál anti-c protilátky je velmi podobný jako u anti-D, tudíž i kritický titr pro tuto protilátku je 1:16 [40, 52, 100].

anti-C, anti-E, anti-e

Tyto protilátky se obvykle vyskytují v nízkých titrech současně s protilátkou anti-D. Jejich přítomnost může mít aditivní efekt k dominující hemolýze způsobené protilátkou anti-D [81]. K mírnému stupni hemolýzy může dojít již při titrech nižších než 1:16. Pokud se tyto protilátky vyskytnou samostatně, pak podání IUT bylo popsáno jen ve výjimečných případech [7, 48, 92].

anti-G

Podezření na anti-G protilátky musíme mít v případě, že titry anti-D a anti-C u aloimunizovaných těho-

Tab. 1. Non-RhD aloprotilátky asociované s HDFN [3, 16, 17, 66, 99]

Antigenní systém	Specifický antigen	Antigenní systém	Specifický antigen	Antigenní systém	Specifický antigen
<i>Často asociované s těžkou formou HDFN</i>					
Kell	K (K1)				
Rhesus	c				
<i>Vzácně asociované s těžkou formou HDFN</i>					
Colton	Coa	MNS	Mta	Rhesus	Riv
	Co3		MUT		Rh29
Diego	ELO		Mur		Rh32
	Dia		Mv		Rh42
	Dib		s		Rh46
	Wra		sD		STEM
	Wrb		S		Tar
Duffy	Fya		U	Ostatní	HJK
Kell	Jsa		Vw		JFV
	Jsb	Rhesus	Bea		JONES
	k (K2)		C		Kg
	Kpa		Ce		MAM
	Kpb		Cw		REIT
	K11		Cx		Rd
	K22		ce	MSSs	Mta
	Ku		Dw	Diego	Dia
	Ula		E		Dib
Kidd	Jka		Ew	P	PP1pk(Tja)
	Jkb		Evans	Public	Yta
	Jk3		e	Private	Biles
MNS	Ena		G		Good
	Far		Goa7		Heibel
	Hil		Hr		Radin
	Hut		Hro		Wright
	M		JAL		Zd
	Mia		HOFM		
	Mit		LOCR		
<i>Asociované pouze s mírnou formou HDFN</i>					
Dombrock	Doa	Gerbich	Ge2	MNS	N
	Gya		Ge3	Ostatní	Vel
	Hy		Ge4		Lan
	Joa		Lsa		Ata
Duffy	Fy3	Scianna	Sc2		Jra
Indian		Cromer			Yt
Knops		Chido/Rodgers			Xg
Cost		Raph			LW
Duclos		Kx			Er
		Ok			AnWj
					Sda

tenství jsou stejné nebo anti-C je větší než anti-D. V těchto případech je vhodné konzultovat výsledky s hematologem krevního centra, zda není přítomna anti-G protilátka. Anti-G může způsobit HDFN mírného nebo středního stupně vyžadující IUT [41, 44, 87]. Při invazivních výkonech je nutné podat anti-D imunoglobulin jako prevenci tvorby anti-D aloprotilátek [66].

Kell

Systém *Kell* sestává celkem z 25 antigenů a nejméně 9 z nich je asociováno s HDFN. Nejběžnější antigeny jsou Kell (K, K1) a Cellano (k, K2); další antigeny, které jsou asociovány s HDFN jsou: Penny (Kpa, K3), Rautenberg (Kpb, K4), Peltz (Ku, K5), Sutter (Jsa, K6), Matthews (Jsb, K7), Karhula (Ula, K10) a K22 [14, 15, 17, 38, 58, 79, 82].

Tab. 2 Prevalence erytrocytárních antigenů a haplotypů [74]

			Kavkazká	Afroamerická	Asijská
Rhesus	antigen	D	85 %	92 %	99 %
		C	68 %	27 %	39 %
		E	29 %	22 %	93 %
		c	80 %	96 %	47 %
		e	98 %	98 %	96 %
	haplotyp	DCE	42 %		70 %
		Dce		44 %	
		Rh D-negative	15 %	8 %	1 %
Kell	antigen	K	9 %	2 %	25 %
		k, Kpb, Ku, Jsb, K11, K12, K13, K14, K18, K19, Km, K22, K26, K27	~100 %		
		Kpa, U1a	~2 %		
		Jsa	0,01 %	20 %	
		Kpc, K23	0,01 %		
		K17	~0.3 %		
		K24, VLAN	vzácné		
		K16	neznámo		
	haplotyp	K-k+	91 %	98 %	
		K+k-	0,2 %	vzácné	
		K+k+	8,8 %	2 %	
Kp (a-b+)		97,7 %	100 %		
Js (a-b+)		100 %	80 %		
Duffy	antigen	Fya	66 %	10 %	99 %
		Fyb	83 %	23 %	18,5 %
		Fy3	100 %	32 %	99,9 %
	haplotyp	Fy(a-b-)	vzácné		
		Fy(a+b+)	49 %	1 %	9 %
		Fy(a-b+)	34 %	22 %	<1 %
		Fy(a+b-)	17 %	9 %	91 %
Kidd	antigen	Jka	77 %	92 %	73 %
		Jkb	74 %	49 %	76 %
		Jk3	100 %		
	haplotyp	Jk(a+b+)	50 %	41 %	49 %
		Jk(a+b-)	26 %	51 %	23 %
		Jk(a-b+)	23 %	8 %	27 %
		JK(a-b-)	vzácné		
Diego	antigen	Dia	0,01 %	0,01 %	12 %
		Dib	100 %		
	haplotyp	Di(a-b+)	>99,9 %	>99,9 %	>90 %
		Di(a+b+)	<0,1 %	<0,1 %	10 %
		Di(a+b-)	<0,01 %		
		Di(a-b-)	popsán pouze jeden případ		
MNS	antigen	M	78 %	74 %	
		N	72 %	75 %	
		S	55 %	31 %	
		s	89 %	93 %	
	haplotyp	M+N+S-s+	22 %	33 %	
		M+N+S+s+	24 %	13 %	
		M-N+S-s+	15 %	19 %	
		M+N-S+s+	14 %	7 %	
		M+N-S-s+	8 %	16 %	
		M-N+S+s+	6 %	5 %	
		M+N-S+s	6 %	2 %	
		M+N+S+s-	4 %	2 %	
		M-N+S+s-	1 %	2 %	
		M+N-S-s-	vzácné	~0,5 %	
M+N+S-s-	vzácné	~0,5 %			
M-N+S-s-	vzácné	~0,5 %			

Výskyt anti-K protilátky se v posledních letech zvýšil z 1,6/1000 (1969) na 3,2/1000 (1996) [33, 72]. Příčina tohoto vzestupu není zatím úplně objasněna. Nejčastější příčinou aloimunizace v systému *Kell* je inkompatibilní krevní transfuze. Anamnézu podání krevní transfuze má dvě třetiny [65] až 83 % [51] senzibilizovaných žen.

Fetální anémie v případech *Kell* aloimunizace probíhá jiným mechanismem než u *Rhesus* aloimunizace a je sekundárním důsledkem dvou procesů: 1. senzitivace antigen-pozitivních buněk s následnou sekvestrací retikuloendoteliálním systémem plodu, 2. suprese erythropoezy. Protože prekurzory erytrocytů neobsahují hemoglobin, je uvolňováno méně bilirubinu. Proto novorozenecká žloutenka není tak častá, avšak fetální anémie může být velmi těžká [19, 95]. Krevní systém *Kell* se skládá ze dvou proteinů: K a XK. Protein K je strukturálně podobný k proteinové rodině zinek-neutrální endopetidázy. To znamená, že *Kell* systém hraje důležitou roli v růstu a diferenciaci erytrocytů [94, 95].

anti-K

K antigen je spolu s antigeny D a c nejvíce imunogenním antigenem a je třetí nejčastější příčinou HDFN [1, 12, 21, 28, 97]. Výskyt protilátky anti-K se liší u různých populací. U kavkazské rasy se antigen K vyskytuje na 9 % erytrocytů. Téměř všichni jedinci (98 %), kteří mají přítomný tento antigen, jsou heterozygoti a označujeme jejich fenotyp jako Kk. Zbýlé 2 % jsou homozygoti -KK (tab. 2). Při této frekvenci genů, můžeme odhadnout přibližně 5% pravděpodobnost postižení plodu, pokud otcovský antigenní status a zygocita není známa.

Těžký stupeň HDFN v případech *Kell* aloimunizace se může vyskytnout při nižších titrech než u *Rhesus* aloimunizace. Bowman popsal jeden případ hydropsu plodu ve 23. týdnu gestace, kde titer mateřských protilátek byl 1:8 [7]. Jiní autoři popsalí případ protilátky anti-K v titru 1:2 v 16. týdnu těhotenství s hydropsem plodu v 17. týdnu gestace [93]. Hodnota titrů 1:32 jednoznačně identifikuje všechny plody s těžkou anémií u *Kell* aloimunizace [65]. Obecně je tedy přijata hodnota titru 1:8 jako rozumná hranice. I přes jiný patofyziologický mechanismus vedoucí k fetální anémii, lze ke stanovení těžkého stupně anémie plodu spolehlivě využít sériové stanovení maximální průtokové rychlosti v *arteria cerebri media* (MCA PSV - z anglického *middle cerebral artery peak systolic velocity*) [69, 77, 91].

anti-k

Anti-k protilátka může velmi vzácně způsobit HDFN. Dosud bylo v literatuře popsáno deset případů [6, 10, 26, 53, 56, 67, 76]. Tato protilátka může způsobit supresi erythropoezy u plodu už při nízkých titrech.

MNS

MNS systém se skládá ze 43 antigenů [18]. Aloimunizace antigeny *M*, *N*, *S*, *s*, *U*, *Mia*, *Mta*, *Ena*, *Vw*, *Mur*, *Hut*, *Hil*, *Mv*, *Far*, *sD*, *Or* a *MUT* z této skupiny mohou způsobit HDFN [9, 29, 74, 75, 84, 89, 101]. Jelikož je většina jedinců heterozygotní, bude proto otcovský fenotyp

pro tyto antigeny v naprosté většině případů pozitivní (tab. 2).

anti-M

Protilátka anti-M se typicky prezentuje jako chladový aglutinin. Konverze v IgG odpověď se stává vzácně a v těchto případech může způsobit HDFN [66]. Dosud bylo popsáno 6 případů HDFN v souvislosti s protilátkou anti-M [25, 32, 49, 60, 63, 83]. Největší soubor těhotenství komplikovaných výskytem anti-M protilátek představoval 115 těhotenství u 90 žen [23]. V případě těchto protilátek, při inciálním titru 1:4 a méně, není nutné další sledování. Při vyšších hodnotách je vhodné sledovat titry až do hraniční hodnoty titru 1:32. Zde je vhodná konzultace s krevním centrem a rozlišit, zda jde o predominantní protilátku IgM, anebo kombinace IgM s IgG. Pokud IgG komponenta dosáhne titru 1:32, mělo by následovat dopplerometrické vyšetření MCA PSV. V případech heterozygotního otcovského fenotypu je dostupná PCR na M protilátku z plodové vody [13].

anti-N

Dosud byl popsán pouze jeden případ HDFN mírného stupně vyžadující pouze fototerapii [85].

anti-S

Protilátka anti-S se vyskytuje sporadicky. V jedné sérii z Oxfordu ve Velké Británii, se mezi 175 000 těhotnými v pětiletém období vyskytla tato protilátka ve 22 případech u 19 žen [64]. Většinou způsobuje mírnou formu HDFN [27]. Ve třech případech byly popsány i závažné průběhy HDFN [37, 55, 64]. Jako příčina aloimunizace je ve dvou třetinách případů krevní transfuze [64].

anti-s

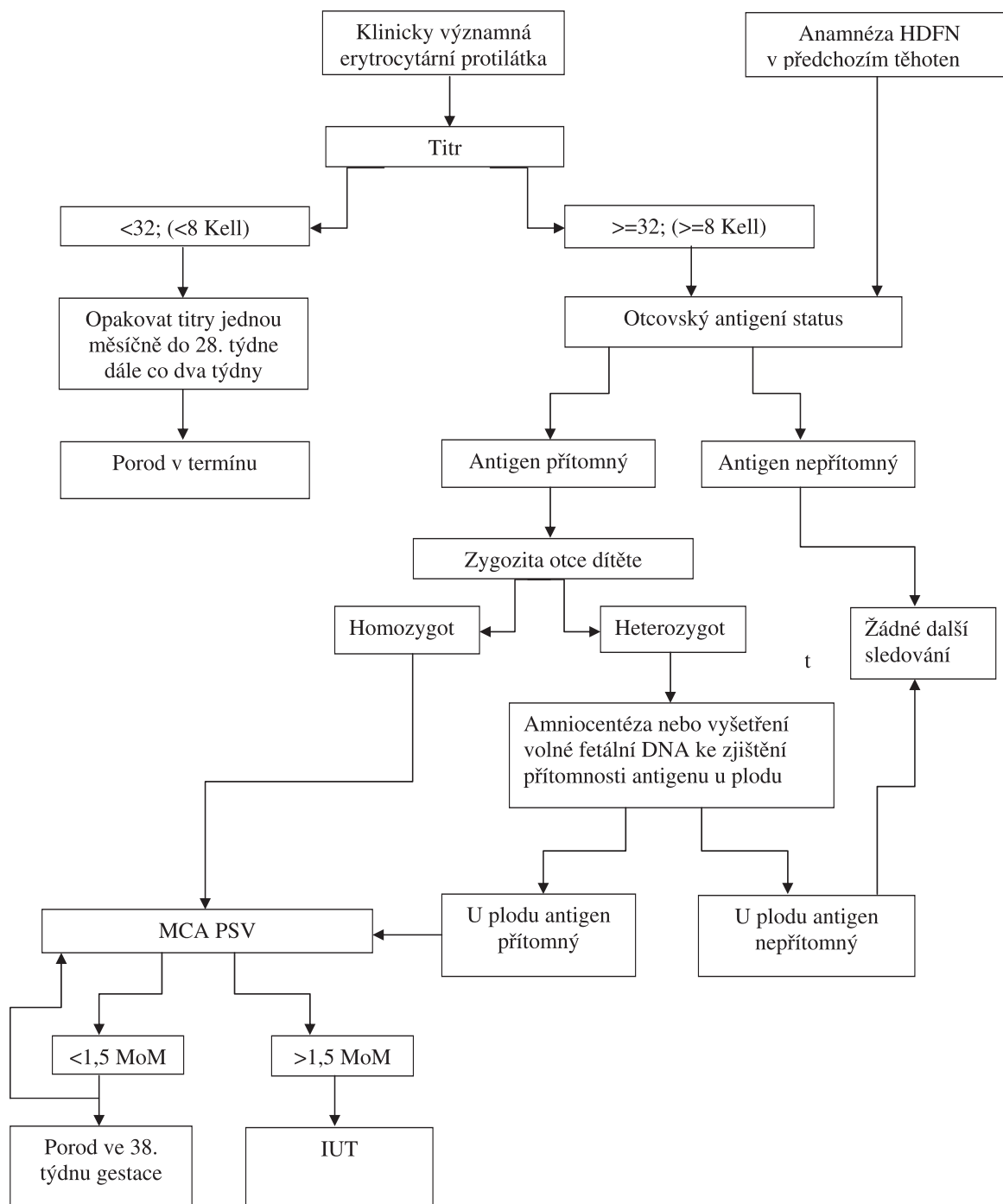
Byly popsány čtyři případy těžkého průběhu HDFN [34] a jeden případ mírné formy HDFN [20]. V některých případech nemusí k hemolýze dojít [35].

anti-U

Protilátka anti-U je velmi vzácná [66]. V literatuře bylo dosud popsáno 15 případů HDFN. Kritický titer pro tuto protilátku je doporučen 1:128 pro případy němé anamnézy HDFN v předchozích těhotenstvích [80] a 1:32 pro případy u africké populace [68]. Při nutnosti podat IUT bývá častým problémem dostupnost U-negativní krve, protože většina jedinců jsou jejími nositeli [36].

Duffy

Antigenní systém označovaný *Duffy* se u kavkazské rasy vyskytuje zřídka (~3,5 %) [102]. Gen DARC antigenního systému *Duffy* je nosič antigenních determinantů pro čtyři alely, které kódují šest možných fenotypů (*Fya*, *Fyb*, *Fy3*, *Fy4*, *Fy5*, *Fy6*). *Fya* způsobuje těžkou formu HDFN velmi často [4, 33, 37, 98]. U antigenu *Fyb* byla mírná forma HDFN popsána jednou [96]. Tyto případy se vyskytovaly už při titrech mateřských protilátek v hodnotách 1:8 [98]. Antigen *Fy3* způsobuje jen mírnou formu HDFN bez nutnosti specifické péče o takto imuni-



Obr. 1. Algoritmus klinického managementu non-Rhuses-D aloimunizovaných těhotenství [66]

zované těhotenství [3, 74]. Pro ostatní antigeny nebyl význam pro HDFN dosud popsán. Typizace plodu pomocí PCR techniky, po provedení amniocentézy, je možná v případech heterozygotního otcovského genotypu [43].

Kidd

Antigení systém označovaný *Kidd* se skládá z antigenů: *Jka*, *Jkb* a *Jk3*. Dědičnost je na kodominantních alelách, které tvoří čtyři možné fenotypy. Všechny tři tyto antigeny mohou vzácně způsobit těžkou nebo fatální for-

mu HDFN [50, 61, 62]. Kritický titr je 1:16. Při těchto hodnotách je nutné sledovat takto imunizované těhotenství všemi dostupnými technikami. Typizace plodu pomocí PCR techniky po provedení amniocentézy je možná v případech heterozygotního otcovského genotypu [42].

Diego

Antigení systém *Diego* se vyskytuje v populaci původních obyvatel jižní Ameriky a jihovýchodní Asie,

ale byly popsány případy HDFN i v Polsku. Dosud bylo popsáno 21 antigenů, ale schopnost způsobit HDFN byla pozorována jen u 5 z nich: *Dia*, *Dib*, *Wra*, *Wrb* a *ELO*. Protilátka anti-*Dia* je schopná způsobit střední až těžkou formu HDFN [2, 54, 86, 103]. Protilátka anti-*Dib* obvykle způsobuje mírnou formu HDFN, ale byly popsány jednotlivé případy i s těžkým průběhem [24, 46, 55, 88]. Protilátka anti-*Wra* je schopná způsobit těžkou formu HDFN [74]. Kritické titry jsou obvykle 1:16.

MANAGEMENT TĚHOTENSTVÍ S RIZIKEM ROZVOJE HDFN

Obecné principy, které jsou využívány v managementu těhotenství s RhD aloimunizací matky, jsou využívány i u non-RhD aloimunizací (obr. 1). Ve chvíli, kdy zjistíme non-RhD protilátku, nás zajímá, zda je klinicky významná, tj. jestli má tato protilátka schopnost způsobit HDFN. V případě klinicky významné protilátky (tab. 1) provádíme titraci nepřímým Coombsovým testem. Hodnota titru protilátek, při kterém již byly popsány případy HDFN, označujeme jako kritický titr a značí potřebu dalšího sledování plodu. Hodnota kritického titru většiny mateřských protilátek je 1:32. Výjimkou je protilátka anti-K, kde kritický titr je 1:8. Pokud jsou u dalších vzácných protilátek hodnoty kritického titru jiné, uvádíme je výše v textu. Nedosahuje-li titr kritické hodnoty opakujeme toto vyšetření jednou měsíčně až do 28. týdne těhotenství, dále jednou za dva týdny až do 38. týdne těhotenství. Pokud dosáhneme hodnoty kritického titru, vyšetřujeme partnera těhotné ženy na genotyp pro daný antigen. Pokud je otec dítěte jistý, zajímá nás jeho zygota pro tento antigen. V případě, že otec dítěte není nosičem pro daný antigen, není nutné tuto těhotnou dále sledovat. V případech heterozygotního otcovského fenotypu je možné stanovit genotyp plodu DNA analýzou plodové vody. Pro antigeny K, C, c a E je také možné vyšetřit volnou fetální DNA v mateřské plazmě [31]. Negativní výsledek pro sledovaný antigen u plodu znamená vyloučení těhotné ženy z dalšího sledování, protože plod nemůže být ohrožen HDFN. Pozitivní výsledek pro sledovaný antigen u plodu anebo homozygotní otcovský fenotyp vyžaduje referování těhotné do perinatálního centra a její další sledování. Pokud je nutné plod dále sledovat, pak zlatým standardem je sériové měření MCA PSV. Hodnota nad 1,5 MoM signalizuje závažnou anémii plodu a je indikací k provedení kordocentézy, event. podání IUT. Časně referování těhotné ženy s diagnostikovanou erytrocytární aloimunizací je nutné zejména v případech anamnézy HDFN v předchozím těhotenství. U těchto těhotenství se obvykle HDFN objevuje v časnějších gestačních týdnech než v předchozí graviditě. Také u nich nemůžeme využít titry mateřských protilátek, které neodpovídají stupni HDFN. V případě přítomnosti antigenu u plodu vyšetřujeme sériově dopplerometricky MCA PSV již od 16.-18. týdne těhotenství. A v případě nutnosti může být IUT úspěšně podána již od 20. týdne těhotenství [66].

ZÁVĚR

Profylaxe non-RhD aloimunizace není možná, protože proti těmto erytrocytárním antigenům nebyly profylaktické imunoglobuliny zatím vyvinuty. Aloimunizace těhotných žen non-RhD antigeny bude tudíž představovat problém i v budoucnosti. Prevence je možná jen částečně, a to rutinním podáváním Kell kompatibilní nebo Kell negativní krve při krevní transfuzi. Ve všech krevních systémech však nelze kompatibilitu podávání krve při transfuzi zajistit. Při záchytu non-RhD aloprotilátky u těhotné ženy je vhodné uvážit časně odeslání pacientky do specializovaného centra perinatální péče. Lze předpokládat, že v nedaleké budoucnosti se podaří nalézt neinvazivní postupy bezpečné pro matku i plod.

LITERATURA

1. Ahaded, A., Brossard, Y., Debbia, M., Lambin, P. Quantitative determination of anti-K (KEL1) IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. *Transfusion* 2000, 40, p. 1239–1245.
2. Alves de Lima, LM., Berthier, ME., Sad, WE., et al. Characterization of an anti-Dia antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. *Transfusion* 1982, 22, p. 246–247.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of alloimmunization during pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2006 Aug. 8 p. (ACOG practice bulletin; no. 75).
4. Babinski, A., Berkowitz RL. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. *Prenat Diagn* 1999, 19, p. 533–536.
5. Howell, PJ., Brown, SE., Dike AE., Inskip, MJ. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986, 93, 10, p. 1044–1048.
6. Bowman, JM., Harman, FA., Manning, CR., Pollock, JM. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang* 1989, 56, 3, 187–189. Erratum in: *Vox Sang* 1990, 58, 2, p. 139.
7. Bowman, JM., Pollock, JM., Manning, FA., et al. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1992, 79, 2, p. 239–244.
8. Bowman, JM., Pollock, JM., Manning, FA., Harman, CR. Severe anti-C hemolytic disease of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, 4, p. 1239–1243.
9. Broadberry, RE., Lin, M. The incidence and significance of anti-^oMia in Taiwan. *Transfusion* 1994, 34, p. 349–352.
10. Bryant, LB. A case of anti-cellano (k) with review of the present status of the Kell blood group system. *Bull South Central Assoc Blood Banks* 1965, 8, p. 4–13.
11. Calda, P. Příčiny, prevence a diagnostika aloimunizace v těhotenství. *Actual Gyn* 2009, 1, s. 55–60.
12. Collinet, P., Subtil, D., Puech, F., Vaast, P. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2002, 100, p. 1102–1105.
13. Corfield, VA., Moolman, JC., Martell, R., Brink, PA. Polymerase chain reaction-based detection of MN blood group-specific sequences in the human genome. *Transfusion* 1993, 33, 2, p. 119–124.
14. Costamagna, L., Barbarini, M., Viarengo, GL., et al. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kpa. *Immunohematol* 1997, 13, p. 61–62.
15. Dacus, JV., Spinnato, JA. Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kpb sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 150, p. 888–889.
16. Daniels, G. *Human Blood Groups*. Oxford: Blackwell Science 1995.

17. **Daniels, G.** Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn. In Hadley, A., Soothill, P. Alloimmune Disorders in Pregnancy Anaemia, Thrombocytopenia, and Neutropenia in the Fetus and Newborn. Cambridge: Cambridge University Press 2002, p. 21–40.
18. **Daniels, G.L., Fletcher, A., Garratty, G., et al.** Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sang* 2004, 87, 4, p. 304–316.
19. **Daniels, G., Hadley, A., Green, C.A.** Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion* 2003, 43, p. 115–116.
20. **Davie, M.J., Smith, D.S., White, U.M., Dyball, D.** An example of anti-s causing mild haemolytic disease of the newborn. *J Clin Pathol* 1972, 25, 9, p. 772–773.
21. **de Jonge, N., Martens, J.E., Milani, A.L., et al.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-K antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996, 67, p. 69–72.
22. **de Vrijer, B., Harthoorn-Lasthuizen, E.J., Oosterbaan, H.P.** [The incidence of irregular antibodies in pregnancy: a prospective study in the region of the 's-Hertogenbosch] *Ned Tijdschr Geneesk* 1999, 143, 50, p. 2523–2527.
23. **De Young-Owens, A., Kennedy, M., Rose, R.L., et al.** Anti-M isoimmunization: management and outcome at the Ohio State University from 1969 to 1995. *Obstet Gynecol.* 1997, 90, 6, p. 962–966.
24. **Donato, E., Guinot, M., Vilar, C., et al.** rHuEPO in the management of pregnancy complicated by anti-Dib. *Transfusion* 2003, 43, p. 681–682.
25. **Duguid, J.K., Bromilow, I.M., Entwistle, G.D., Wilkinson, R.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-M. *Vox Sang* 1995, 68, 3, p. 195–196.
26. **Duguid, J.K., Bromilow, I.M.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-k. *Vox Sang* 1990, 58, 1, p. 69.
27. **Feldman, R., Luhby, A.L., Gromisch, D.S.** Erythroblastosis fetalis due to anti-S antibody. *J Pediatr* 1973, 82, 1, p. 88–91.
28. **Fernandez-Jimenez, M.C., Jimenez-Marco, M.T., Hernandez, D., et al.** Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP1Pk or anti-K immunization: a report of two patients. *Vox Sang* 2001, 80, p. 117–20.
29. **Field, T.E., Wilson, T.E., Dawes, B.J., Giles, C.M.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-Mt a. *Vox Sang* 1972, 22, p. 432–437.
30. **Filbey, D., Hanson, U., Wesström, G.** The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74, 9, p. 687–692.
31. **Finning, K., Martin, P., Summers, J., et al.** Fetal genotyping for the K (Kell) and RhC, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion* 2007, 47, p. 2126–2133.
32. **Furukawa, K., Nakajima, T., Kogure, T., et al.** Example of a woman with multiple intrauterine deaths due to anti-M who delivered a live child after plasmapheresis. *Exp Clin Immunogenet* 1993, 10, 3, p. 161–167.
33. **Geifman-Holtzman, O., Wojtowycz, M., Kosmas, E., Artal, R.** Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997, 89, 2, p. 272–275.
34. **Giblett, E., Chase, J., Crealock, F.W.** Hemolytic disease of the newborn resulting from anti-s antibody; report of a fatal case resulting from the fourth example of anti-s antibody. *Am J Clin Pathol*, 1958, 29, 3, p. 254–256.
35. **Goldstone, A.H., Verry, B.A., Cooper, M.** Transplacental passage of anti-s antibody without haemolysis. *Postgrad Med J* 1979, 55, 648, p. 743–744.
36. **Gonsoulin, W.J., Moise, K.J. Jr., Milam, J.D., et al.** Serial maternal blood donations for intrauterine transfusion. *Obstet Gynecol* 1990, 75, 2, p. 158–162.
37. **Goodrick, M.J., Hadley, A.G., Poole G.** Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy(a) and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. *Transfus Med.* 1997, 7, p. 301–304.
38. **Gordon, M.C., Kennedy, M.S., O'Shaughnessy, R.W., Waheed, A.** Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js(b). *Vox Sang* 1995, 69, p. 140–141.
39. **Griffith, T.K.** The irregular antibodies - a continuing problem. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 15, 137, 2, p. 174–177.
40. **Hackney, D.N., Knudtson, E.J., Rossi, K.Q., et al.** Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004, 103, 1, p. 24–30.
41. **Hadley, A.G., Poole, G.D., Poole, J., et al.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-G. *Vox Sang* 1996, 71, p. 108–112.
42. **Hessner, M.J., Pircon, R.A., Johnson, S.T., Luhm, R.A.** Prenatal genotyping of Jk(a) and Jk(b) of the human Kidd blood group system by allele-specific polymerase chain reaction. *Prenat Diagn* 1998, 18, 12, p. 1225–1231.
43. **Hessner, M.J., Pircon, R.A., Johnson, S.T., Luhm, R.A.** Prenatal genotyping of the Duffy blood group system by allele-specific polymerase chain reaction. *Prenat Diagn* 1999, 19, 1, p. 41–45.
44. **Huber, A.R., Leonard, G.T., Driggers, R.W., et al.** Case report: moderate hemolytic disease of the newborn due to anti-G. *Immunohematology* 2006, 22, 4, p. 166–170.
45. **Chandrasekar, A., Morris, K.G., Tbmam, T.R.J., et al.** The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2001, 70, 2, p. 89–94.
46. **Chen, C.C., Broadberry, R.E., Chang, F.C., et al.** Hemolytic disease of the newborn caused by maternal anti-Dib: a case report in Taiwan. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1993, 52, p. 262–264.
47. **Che'rif-Zahar, B., Matte' i, M.G., Le Van Kim, C., et al.** Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. *Hum Genet* 1991, 86, p. 398–400.
48. **Joy, S.D., Rossi, K.Q., Krugh, D., O'Shaughnessy, R.W.** Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005, 105, 1, p. 24–28.
49. **Kanra, T., Yüce, K., Özcebe, I.U.** Hydrops fetalis and intrauterine deaths due to anti-M. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996, 75, 4, p. 415–417.
50. **Kim, W.D., Lee, Y.H.** A Fatal Case of Severe Hemolytic Disease of Newborn Associated with Anti-Jk(b). *J Korean Med Sci* 2006, 21, 1, p.151–154.
51. **Koelwijn, J.M., Vrijkotte, T.G., de Haas, M., et al.** Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG* 2009, 116, 5, p. 655–664.
52. **Kozlowski, C.L., Lee, D., Shwe, K.H., Love, E.M.** Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfus Med* 1995, 5, 1, p. 37–42.
53. **Kulich, V., Kout, M.** Hemolytic disease of a newborn caused by anti-k antibody. *Ces Pediatr* 1967, 22, 9, p. 823–826.
54. **Kusnierz-Alejska, G., Bochenek, S.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-Dia and incidence of the Dia antigen in Poland. *Vox Sang* 1992, 62, p. 124–126.
55. **Lenkiewicz, B., Zupanska, B.** The first example of anti-Diego(b) found in a Polish woman with the Di(a+b-) phenotype and haemolytic disease of the newborn not requiring treatment. *Transfus Med* 2003, 13, p. 161–163.
56. **Levine, P., Backer, M., Wigod, M., Ponder, R.** A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99.8% of all bloods. *Science* 1949, 6, 109, 2836, p. 464–466.
57. **Levine, P., Ferraro, L.R., Koch, E.** Hemolytic disease of the newborn due to Anti-S; a case report with a review of 12 Anti-S sera cited in the literature. *Blood* 1952, 7, 10, p. 1030–1037.
58. **Levene, C., Rudolphson, Y., Shechter, Y.** A second case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Jsa. *Transfusion* 1980, 20, p. 714–715.
59. **Lubusky, M., Dhaifalah, I., Holuskova, I., et al.** The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2009, 107, S2, p. 439.
60. **Macpherson, C.R., Zartman, E.R.** Anti-M antibody as a cause of intrauterine death: a follow-up. *Am J Clin Pathol* 1965, 43, p. 544–547.
61. **Marshall, C.S., Dwyre, D., Eckert, R., Russell, L.** Severe hemolytic reaction due to anti-JK3. *Arch Pathol Lab Med* 1999, 123, p. 949–951.
62. **Matson, G.A., Swanson, J., Tobin, J.D.** Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jka. *Vox Sang* 1959, 4, 2, p.144–147.
63. **Matsumoto, H., Tamaki, Y., Sato, S., Shibata, K.** A case of hemolytic disease of the newborn caused by anti-M: serological

- study of maternal blood. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1981, 33, 4, p. 525-528.
64. **Mayne, KM., Bowell, P.J., Green, S.J., Entwistle, CC.** The significance of anti-S sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1990, 12, 1, p.105-107.
 65. **McKenna, DS., Nagaraja, HN., O'Shaughnessy, R.** Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999, 93, 5, Pt 1, p. 667-673.
 66. **Moise, KJ.** Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunisation. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008, 13, 4, p. 207-214.
 67. **Moncharmont, P., Juron-Dupraz, F., Doillon, M., et al.** A case of hemolytic disease of the newborn infant due to anti-K (Cellano). *Acta Haematol* 1991, 85, 1, p. 45-46.
 68. **Novaretti, MC., Jens, E., Pagliarini, T., et al.** Hemolytic disease of the newborn due to anti-U. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003, 58, p. 320-333.
 69. **Oepkes, D., Seaward, PG., Vandenbussche, FP., et al.** Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006, 13, 355, 2, p. 156-164.
 70. **Pepperell, R.J., Barrie, J.U., Fliegner, J.R.** Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient. *Med J Aust* 1977, 1, 2, 14, p. 453-456.
 71. **Polesky, HF.** Blood group antibodies in prenatal sera. *Minn Med* 1967, 50, p. 601-603.
 72. **Queenan, J.T., Smith, B.D., Haber, J.M., et al.** Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 1969, 34, 6, p. 767-771.
 73. **Race, R.R., Sanger, R.** Blood groups in man. 6th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications 1975.
 74. **Reid, M.E., Lomas-Francis, C.** The Blood Group Antigen Facts Book. Second ed. New York: Elsevier Academic Press 2004.
 75. **Reid, M.E., Sausais, L., Oyen, R., et al.** First example of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Or and confirmation of the molecular basis of Or. *Vox Sang* 2000, 79, p. 180-182.
 76. **Rigal, D., Juron-Dupraz, F., Biggio, B., Jouvenceaux, A.** Fetal death and benign hemolytic disease of the newborn from anti-Cellano alloimmunization: 2 new case reports. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1982, 25, 1, p. 101-104.
 77. **Rimon, E., Peltz, R., Gamzu, R., et al.** Management of Kell isoimmunization-evaluation of a Doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 28, 6, p. 814-820.
 78. **Rote, NS.** Pathophysiology of Rh isoimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1982, 25, p. 243-253.
 79. **Sakuma, K., Suzuki, H., Ohto, H., et al.** First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Ula antibodies. *Vox Sang* 1994, 66, p. 293-294.
 80. **Smith, G., Knott, P., Rissik, J., et al.** Anti-U and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, 12, p.1318-1321.
 81. **Spong, C.Y., Porter, A.E., Queenan, J.T.** Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, 2, p. 481-484.
 82. **Stanworth, S., Fleetwood, P., de Silva, M.** Severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Js(b). *Vox Sang* 2001, 81, p. 134-135.
 83. **Stone, B., Marsh, W.L.** Haemolytic disease of the newborn caused by anti-M. *Br J Haematol* 1959, 5, p. 344-347.
 84. **Taylor, A.M., Knighton, G.J.** A case of severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Verweyst (Vw). *Transfusion* 1982, 22, p. 165-166.
 85. **Telischi, M., Behzad, O., Issitt, P.D., Pavone, B.G.** Hemolytic disease of the newborn due to anti-N. *Vox Sang* 1976, 31, 2, 109-116.
 86. **Ting, J.Y., Ma, E.S., Wong, K.Y.** A case of severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Di(a) antibody. *Hong Kong Med J* 2004, 10, 347-249.
 87. **Trevett, TN. Jr., Moise, KJ. Jr.** Twin pregnancy complicated by severe hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-g and anti-C. *Obstet Gynecol* 2005, 106, 5, Pt 2, p. 1178-1180.
 88. **Uchikawa, M., Shibata, Y., Tohyama, H., et al.** A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Dib antibodies. *Vox Sang* 1982, 42, p. 91-92.
 89. **van den Bos, AG., Steiner, K.** Haemolytic disease of the newborn caused by anti-MUT (MNS 35). *Vox Sang* 2004, 87, p. 208-209.
 90. **van Dijk, BA., Hirasig, RA., Overbeeke, MA.** [Hemolytic disease of the newborn and irregular blood group antibodies in the Netherlands: prevalence and morbidity]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999, 10, 143, 28, p. 1465-1469.
 91. **van Dongen, H., Klumper, F.J., Sikkel, E., et al.** Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, 25, 4, p. 341-345.
 92. **van Kamp, IL., Klumper, F.J., Bakkum, RS., et al.** The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, 3, p. 668-673.
 93. **van Wamelen, DJ., Klumper, F.J., de Haas, M., et al.** Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007, 109, 5, p. 1093-1098.
 94. **Vaughan, J.I., Warwick, R., Letsky, E., et al.** Erythropoietic Suppression in Fetal Anemia Because of Kell Alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, 1, p. 247-252.
 95. **Vaughan, J.I., Manning, M., Warwick, R.M., et al.** Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998, 338, p. 798-803.
 96. **Vescio, LA., Farina, D., Rogido, M., Sola, A.** Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Fyb. *Transfusion* 1987, 27, 4, p. 366.
 97. **Wagner, T., Resch, B., Reiterer, F., et al.** Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in a case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, 26, p. 13-15.
 98. **Weinstein, L., Taylor, ES.** Hemolytic disease of the neonate secondary to anti-Fya. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 1, 121, 5, p. 643-645.
 99. **Weinstein, L.** Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982, 25, p. 321.
 100. **Wenk, RE., Goldstein, P., Felix, J.K.** Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1986, 67, 5, p. 623-626.
 101. **Wu, KH., Chang, J.G., Lin, M., et al.** Hydrops foetalis caused by anti-Mur in first pregnancy - a case report. *Transfus Med* 2002, 12, p. 325-327.
 102. **Yazdanbakhsh, K., Rios, M., Storry, J.R., et al.** Molecular mechanisms that lead to reduced expression of duffy antigens. *Transfusion* 2000, 40, 3, p. 310-320.
 103. **Yung, CH., Lin, J.S., Hu, H.Y., et al.** [Hemolytic disease of the newborn caused by maternal anti-Di(a): a case report. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi*. 1995, 28, p. 146-150.

*MUDr. Michal Pětroš
Porodnicko-gynekologická klinika
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: michal.petros@email.cz*