

SOUHRN

V České republice (ČR) je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-K (Kell, KEL1) je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 5 % plodů (pět plodů ročně), naopak 95 % plodů (95 plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením KEL.

v růstu a diferenciaci erytrocytů.⁽⁸⁾ Kell glykoprotein je asociován s XK proteinem (produkt XK genu na X chromosomu), který 10krát prochází erytrocytární membránou a jsou na něm lokalizovány antigeny “K_x“ a “K_m“. Velmi vzácné chybění XK proteinu výhradně u chlapců je zodpovědné za tzv. McLeodův fenotyp, kdy chybí antigeny “K_x“ a “K_m“, a ostatní Kell antigeny jsou exprimovány velmi slabě. Přítomnost XK proteinu v membráně erytrocytů při současném chybění celého Kell glykoproteinu se označuje jako vzácný K₀ fenotyp. Jedinci s K₀ fenotypem mohou produkovat protilátku anti-Ku, která může způsobit hemolýzu všech erytrocytů, v jejichž membráně se Kell glykoprotein nachází.^(2, 9) V literatuře je uvedeno nejméně devět aloprotilátek proti Kell antigenům v souvislosti s rozvojem HDFN.^(8, 10)

ANTIGEN “K“ /PROTILÁTKA Anti-K

Nejvíce imunogenním antigenem Kell systému je antigen “K“, který je po “D“ antigenem druhým nejvíce imunogenním antigenem.^(2, 11, 12, 13, 14) Prottilátky anti-K mohou způsobovat závažnou formu HDFN.⁽¹⁵⁾ Nejčastější příčinou aloimunizace v Kell systému je podání inkompatibilní krevní transfúze.⁽¹⁵⁾ Závažnost HDFN lze jen obtížně předpovědět, protože korelace mezi hladinou aloprotilátky anti-K a stupněm fetální anémie je jen velmi malá. Byl popsán i případ těhotenství s hydropssem plodu v 17. týdnu těhotenství, kdy titer anti-K byl v 16. týdnu pouze 2.⁽¹⁶⁾ HDFN způsobená mateřskou aloprotilátkou anti-K se liší od HDFN způsobené mateřskou aloprotilátkou anti-D, protože kromě hemolýzy inkompatibilních erytrocytů může aloprotilátka anti-K způsobovat ještě útlum krvetvorby jejich prekurzorů v kostní dřeni. Je jisté, že Kell glykoprotein se na membráně erytrocytů projevuje mnohem dříve než Rh proteiny.^(7, 17, 18) HDFN způsobená aloprotilátkou anti-K je spojena s nižší hladinou bilirubinu v plodové vodě než HDFN způsobená aloprotilátkou anti-D a ani postnatálně nebývá přítomna významná hyperbilirubinémie. Nižší je rovněž i hladina retikulocytů a erytroblastů. Tyto údaje nasvědčují tomu, že u stejně závažné HDFN způsobené anti-K ve srovnání s HDFN způsobené anti-D je menší podíl hemolýzy.⁽¹⁰⁾

INCIDENCE ANTIGENU “K“ V POPULACI

Antigen “K“ se vyskytuje u 10 % bělošské populace a u 2 % černošské populace. V Arábii a na Sinajském poloostrově je naopak incidence “K“ antigenu až 25 %. K-pozitivní jedinci se dělí na heterozygoty pro alelu K (Kk) – 98 % bělochů a prakticky 100 % Afroameričanů – a homozygoty pro alelu K (KK).⁽²⁾

INCIDENCE PROTILÁTKY anti-K U TĚHOTNÝCH ŽEN

Holusková a kolektiv uvádějí incidenci aloprotilátky anti-K 1,2 % (71/54 657).⁽¹⁹⁾ Geifman-Holtzman a kol.⁽²⁰⁾ uvádějí incidenci anti-K 3,0 % (115/37506). Výskyt anti-K prottilátky se v posledních letech zvýšil z 1,6/100 v polovině 60. let 20. století na 3,2/1000 do roku 1995.^(8, 20) Příčina nebyla zatím zcela objasněna.

INCIDENCE “K“ INKOMPATIBILNÍCH TĚHOTENSTVÍ

Ubělošské populace má K negativní žena (90 %) pravděpodobnost 10 %, že její partner bude K pozitivní (většinou heterozygot pro alelu K) a tudíž 5% pravděpodobnost, že bude mít K pozitivní plod^(2, 8).

ANTIGEN “k“ /PROTILÁTKA anti-k

Jedná se o vysokofrekvenční antigen,^(2, 11) naopak incidence aloprotilátky anti-k u těhotných žen je velmi nízká. Z hlediska rizika rozvoje závažné formy HDFN je aloprotilátka anti-k řazena mezi významné aloprotilátky, avšak vzhledem k velmi nízkému výskytu u těhotných žen lze klinický význam pro riziko rozvoje HDFN jen velmi obtížně posoudit.^(21, 22) (Obr. 1-3).

ZÁVĚR

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních prottilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-K (Kell, KEL1) je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 5 % plodů (pět plodů ročně), naopak 95 % plodů (95 plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením KEL genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-k (Cellano, KEL2) je diagnostikována jen u cca 0,01 % žen (v ČR ročně deset žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 95 % plodů (devět plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením KEL genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN. et al.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

KELL systém (ISBT 006)
systém KELL je tvořen 27 antigeny
každý z nich je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem
 "Kell", "K", "KEL1"
 "Cellano", "k", "KEL2"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-K	anti-k
"K"	10	K/K	0,2		ANO
"K" + "k"		K/k	9,8		
"k"	90	k/k	90,0	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny "K" a/nebo "k"
 alely **K** a **k** jsou konkomitantní

Aloprotilátku anti-K si může vytvořit pouze Kell (K) negativní žena po kontaktu s Kell (K) pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomaternální hemoragie); plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Kell (K) pozitivní (incidence **Kell (K) pozitivních plodů** u Kell (K) negativních žen jen **4,59 %**).

Aloprotilátku anti-k si může vytvořit pouze Cellano (k) negativní žena po kontaktu s Cellano (k) pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomaternální hemoragie); plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Cellano (k) pozitivní (incidence **Cellano (k) pozitivních plodů** u Cellano (k) negativních žen jen **0,19 %**).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "K"
 (přítomny aloprotilátky **anti-K**)

incidence aloprotilátky anti-K u těhotných žen **0,1 %** cca **100** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "K" u plodu **5,1 %** **94,9 %** cca **95** plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy s erytrocytárním antigenem "k"
 (přítomny aloprotilátky **anti-k**)

incidence aloprotilátky anti-k u těhotných žen **0,0 %** cca **10** těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "k" u plodu **94,9 %** **5,1 %** cca **1** plod není ohrožen hemolytickou nemocí

Obr. 1 Klinický význam neinvazivního stanovení **KEL** genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-K (Kell, KEL1) je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 5 % plodů (5 plodů ročně), naopak 95 % plodů (95 plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením **KEL** genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-k (Cellano, KEL2) je diagnostikována jen u cca 0,01 % žen (v ČR ročně 10 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 95 % plodů (9 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením **KEL** genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.

Upraveno podle McKenna⁽¹⁵⁾ a Holusková⁽¹⁹⁾

Kell (K) aloimunizace u žen v I. trimestru těhotenství

1. trimestr 100.000 těhotných žen ročně

1,5 %

1.500 aloimunizovaných žen

screening antierytrocytárních protilátek

0,1 %

100

Kell (K) aloimunizovaných žen
 (přítomna aloprotilátka **anti-K**)

stanovení KEL genotypu plodu

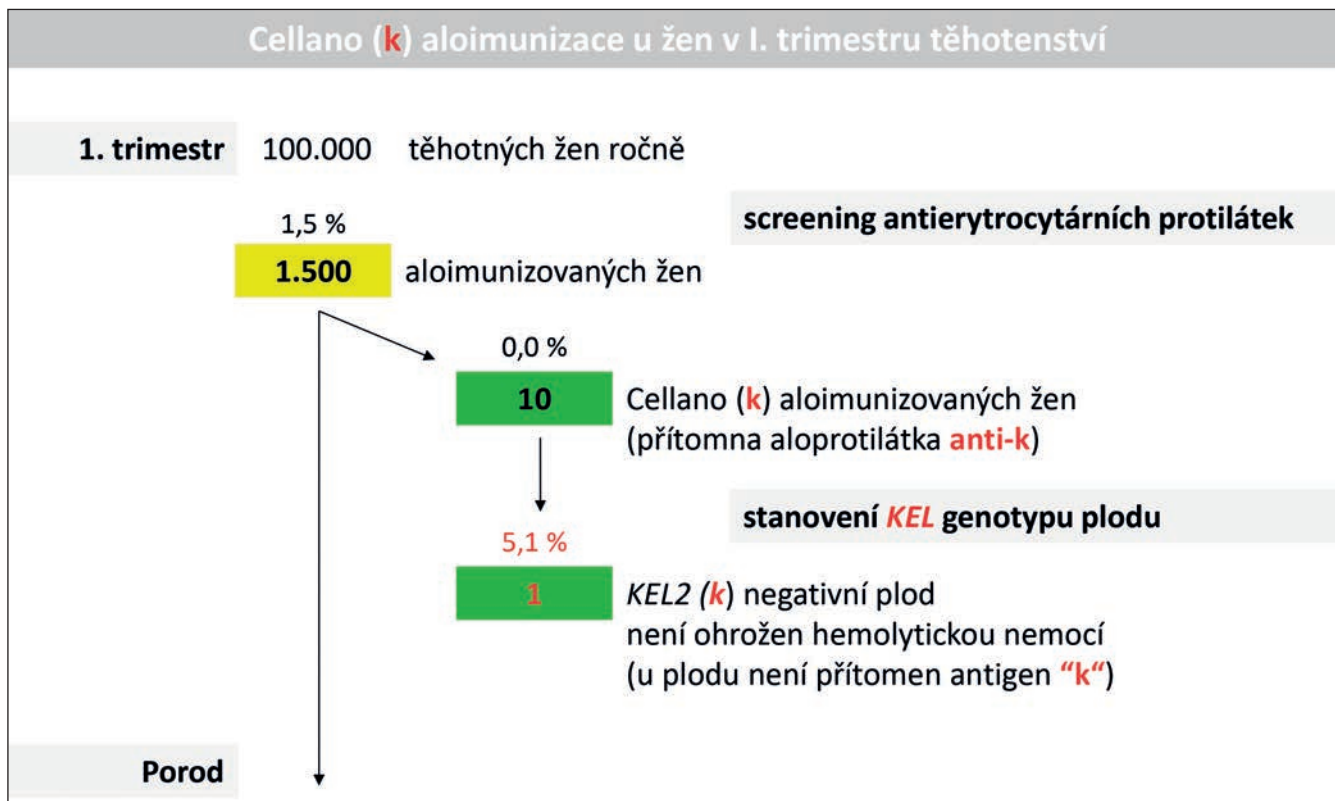
94,9 %

95

KEL1 (K) negativních plodů
 není ohroženo hemolytickou nemocí
 (u plodu není přítomen antigen "K")

Porod

Obr. 2 Klinický význam neinvazivního stanovení **KEL** genotypu plodu u **KEL1** aloimunizovaných těhotných žen



Obr. 3 Klinický význam neinvazivního stanovení *KEL* genotypu plodu u *KEL2* aloimunizovaných těhotných žen

Literatura

- HOLUSKOVA, I., LUBUSKY, M., STUDNICKOVA, M., et al. Erythrocyte alloimmunization in pregnant women, clinical importance and laboratory diagnostics. *Ces Gynekol*, 2013,78, p. 89–99.
- DEAN, L. Blood Groups and Red Cell Antigens. National Center for Biotechnology Information, 2005.
- DACUS, J.V., SPINNATO, J.A. Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kpb sensitization. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150, p. 888–889.
- GORDON, M.C., KENNEDY, M.S., O'SHAUGHNESSY, R.W., et al. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js(b). *Vox sanguinis*, 1995, 69, p. 140–141.
- 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.
- SAKUMA, K., SUZUKI, H., OHTO, H., ET AL. First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Ula antibodies. *Vox sanguinis*, 1994, 66, p. 293–294.
- SOUTHCOTT, M.J., TANNER, M.J., ANSTEE, D.J. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood*, 1999, 93, p. 4425–4435.
- MOISE, K. Kell aloimunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu. *Gynekologie po promoci*, 2009, s. 24–31.
- DANIELS, G., POOLE, J., DE SILVA, M., et al. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfusion medicine*, 2002, 12, p. 287–295.
- DANIELS, G., BROMILOW, I.D. *Essential Guide to Blood Groups*. Blackwell Publishing, 2007.
- AHADED, A., BROSSARD, Y., DEBBIA, M., et al. 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.
- COLLINET, P., SUBTIL, D., PUECH, F., et al. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol*, 2002,100, p. 1102–1105.
- 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 sanguinis*, 2001, 80, p. 117–120.
- 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 Ped Hematol/Oncol*, 2004, 26, p. 13–15.
- MCKENNA, D.S., NAGARAJA, H.N., O'SHAUGHNESSY, R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 1999, 93, p. 667–673.
- VAN WAMELEN, D.J., 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, p. 1093–1098.
- DANIELS, G., GREEN, C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox sanguinis*, 2000, 78(Suppl 2), p. 149–153.
- DANIELS, G., HADLEY, N.J., GREEN, C. Fetal anemia due to anti-K may result from immune destruction of early erythroid progenitors. *Transfusion medicine*, 1999, 16.
- HOLUSKOVA, I., LUBUSKY, M., STUDNICKOVA, M., et al. Incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women in olomouc region. *Ces Gynekol*, 2013, 78, p. 56–61.
- GEIFMAN-HOLTZMAN, O., WOJTOWYCZ, M., KOSMAS, E., et al. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstetrics Gynecol*, 1997, 89, p. 272–275.
- BOWMAN, J.M., HARMAN, F.A., MANNING, C.R., et al. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox sanguinis*, 1989, 56, p. 187–189.
- DUGUID, J.K., BROMILOW, I.M. Haemolytic disease of the newborn due to anti-k. *Vox sanguinis*, 1990, 58, p. 69.

e-mail: veronikadurdova@seznam.cz