

Klinický význam neinvazivního stanovení RHD a RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence

¹MUDr. Tereza Kratochvílová, ²MUDr. Iva Holusková, Ph.D., ¹MUDr. Veronika Durdová, ¹MUDr. Petra Strašilová, ¹doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.

¹Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika

²Fakultní nemocnice Olomouc, Transfuzní oddělení

SOUHRN

V České republice (ČR) je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-D je diagnostikována u cca 0,5 % žen (v ČR ročně 500 žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případech, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 60 % plodů (300 plodů ročně), naopak 40 % plodů (200 plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHD genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Klinicky významná aloprotilátka anti-C je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen), cca 56 % plodů (56 plodů ročně) však nemá přítomen komplementární antigen, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Rovněž klinicky významná aloprotilátka anti-c je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen) a cca 44 % plodů (44 plodů ročně) nemá přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Klinicky významná aloprotilátka anti-E je diagnostikována nejčastěji, u cca 0,6 % žen (v ČR ročně 600 žen), může však vzniknout i přirozeně bez erytrocytárního antigenního podnětu; takto vzniklá protilátka není aloprotilátkou a je otázkou, zda vůbec může způsobit rozvoj HDFN. Navíc cca 84 % plodů (504 plody ročně) nemá přítomen komplementární antigen, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyše-

třit neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-e je diagnostikována jen u cca 0,02 % žen (v ČR ročně 20 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 84 % plodů (17 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.

KLÍČOVÁ SLOVA

R e • e c a ace • e c
e c , d a e ce

SUMMARY

Kratochvílová, T., Holusková, I., Durdová, V., Strašilová, P., Lubušský, M. The clinical significance of the non-invasive fetal RHD and RHCE genotype assessment in the management of pregnancies at risk of hemolytic disease of the fetus and newborn

In the Czech Republic, all pregnant women in their 1st trimester undergo the red blood cell antibody screening. The clinically significant alloantibody anti-D is diagnosed in about 0.5% of women (500 women a year in the Czech Republic). However, the fetuses are at risk of hemolytic disease only if the complementary antigen is present on their erythrocytes. This is the case of about 60% of them (300 fetuses a year) in contrast to 40% of them (200 fetuses a year) lacking the complementary antigen and thus not at risk of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). The presence of the complementary antigen can be assessed noninvasively by RHD genotyping from cell-free fetal DNA circulating in the peripheral blood of pregnant women.

The clinically significant alloantibody anti-C is diagnosed in about 0.1% of women (100 women a year in the Czech Republic). However, about 56% of fetuses (56 fetuses a year) lack the complementary antigen and thus are not at risk of HDFN. Also, the clinically significant alloantibody anti-c is diagnosed in about 0.1 % of women (100 women a year in the Czech Republic). However, about 44% of fetuses (44 fetuses a year) lack the complementary antigen and thus are not at risk of HDFN. The presence of the complementary antigen can be assessed noninvasively by RHCE genotyping from cell-free fetal DNA circulating in the peripheral blood of pregnant women.

The clinically significant alloantibody anti-E is diagnosed with the highest frequency, in about 0.6% of women (600 women a year in the Czech Republic), but it can be produced without the stimulus of the red blood cell antigen. Such antibody is not an alloantibody and it is not clear if it can cause the development of HDFN. In addition, about 84% fetuses (504 fetuses a year) lack the complementary antigen and thus are not at risk of HDFN. The presence of the complementary antigen can be assessed noninvasively by RHCE genotyping from cell-free fetal DNA circulating in the peripheral blood of pregnant women.

In contrast, the clinically significant alloantibody anti-e is diagnosed in about 0.02% of women (20 women a year in the Czech Republic) and the complementary antigen is present in most of the fetuses, about 84% of them (17 fetuses a year). Thus, the assessment of the complementary antigen by the noninvasive RHCE genotyping has no clinical importance in the management of pregnancies at risk of HDFN.

KEY WORDS

**R e • e d c e a a • e c
d e a e e e a d e b**

Hemolytickou nemoc plodu a novorozence (HDFN, Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn) mohou teoreticky způsobovat jakékoli antierytrocytární protilátky třídy IgG. S ohledem na riziko rozvoje HDFN ve vztahu k jednotlivým krevně skupinovým systémům lze antierytrocytární protilátky u těhotných žen rozdělit na klinicky „nejvýznamnější“, „významné“ a „nevýznamné“. Klinicky „nejvýznamnější“ jsou protilátky proti antigenům krevně skupinových systémů Rh a Kell.⁽¹⁾

KREVNĚ SKUPINOVÝ SYSTÉM Rh

Rh systém je druhý nejvýznamnější systém krevních skupin objevený Landsteinerem v roce 1939, když v séru ženy po porodu našel protilátku proti antigenu plodu, jež zdědil po otci.⁽²⁾ K nejvýznamnějším antigenům Rh systému, kterých je identifikovaných více než 50,⁽³⁾ patří antigeny “D”, “C”, “c”, “E” a “e”. Jedinec s exprimovaným “D” antigenem na povrchu erytrocytů je označován jako RhD pozitivní, jedinec s chybějícím “D” antigenem je označován jako RhD negativní. Proti Rh antigenům se nevyskytují přirozené protilátky (výjimečně anti-E), k tvorbě protilátek proti antigenům Rh systému dochází vždy až po stimulaci imunitního systému antigeně inkompatibilními erytrocyty po podání krevní transfúze nebo následkem fetomaternální hemoragie v souvislosti s těhotenstvím.⁽²⁾

DĚDIČNOST

Rh antigeny jsou kódovány dvěma blízko sebe ležícími homologními geny RHD a RHCE, které podléhají autosomálně dominantnímu typu dědičnosti a jsou umístěny na krátkém raménku 1. chromosomu. RHD a RHCE geny kódují proteiny RhD a RhCcEe, které jsou oba tvořeny polypeptidovým řetězcem o 417 aminokyselinach, který 12krát prochází erytrocytární membránou. Na vnější straně vytváří šest smyček, kde jsou lokalizovány vlastní antigeny. RhD protein se od RhCcEe proteinu liší 31–35 aminokyselinaми. RHD gen produkuje “D” antigen, RHCE gen produkuje antigeny “C”, “c”, “E” a “e”.⁽⁴⁾ Gen RHD má dvě alely D/d, kdy alela D je dominantní k alele d, která je ztrátovou (klinicky němou) alelou, neboť její produkt nebyl nikdy nalezen. Gen RHCE má čtyři alely CE, Ce, cE, ce, které jsou vůči sobě kodominantní a uvedené kombinace alel se dědí neoddělitelně od sebe, proto název genový komplex. Může tak vzniknout až osm genových komplexů (haplotypů): CDe, cde, cDE, cDe, Cde, cDE, CDE a CdE (řazeno sestupně podle výskytu u kavkazské populace). Dvojice těchto genových komplexů, jako např. CDe/cde, potom určuje genotyp. Některé genotypy a odpovídající fenotypy se vyskytují častěji než jiné. Nejčastější genotypy jsou CDe/cde a CDE/CDE a představují přibližně 55 % genotypů kavkazské rasy.^(2, 5)

Pro expresi všech Rh antigenů je nezbytný RhAG (Rh-associated glycoprotein), který je kódován RHAG genem lokalizovaným na krátkém raménku 6. chromosomu. Rh antigeny jsou exprimovány pouze na buňkách erytrocytární linie a na fetálních erytrocytech jsou exprimovány již od 6. gestačního týdne. Velmi vzácně mohou Rh antigeny na erytrocytech zcela chybět a potom hovoříme o tzv. Rh_{null} fenotypu.

ANTIGEN “D”/PROTILÁTKA anti-D

Objeven jako první antigen z tohoto systému. Je zároveň hlavním a nejvýznamnějším antigenem Rh systému. Antigen “D” je silně imunogenní, protože u RhD negativních jedinců chybí celý RhD protein se všemi antigenními epitopy. Imunitní systém RhD negativních jedinců velmi dobře rozpozná RhD pozitivní erytrocyty a dochází k tvorbě protilátky anti-D.⁽⁶⁾ Pronikne-li tedy dostatečné množství RhD pozitivních erytrocytů do krevního oběhu RhD negativní těhotné ženy, mohou způsobit rozvoj RhD aloimunizace. Objem inkompatibilních erytrocytů, nezbytně nutný k vyvolání aloimunizace, je individuální a závisí jak na imunogenicitě RhD pozitivních fetálních erytrocytů, tak i na reaktivitě imunitního systému těhotné ženy. Již objem 0,1 ml fetálních erytrocytů může vést k rozvoji aloimunizace. Přibližně u 1–2 % těhotenství dochází k aloimunizaci již antepartálně.^(7, 8)

Specifická antierytrocytární aloprotilátka anti-D je schopná vyvolávat závažnou formu HDFN.^(4, 9) Intenzita hemolytické nemoci je vystupňována četností těhotenství. Není-li aloimunizace matky diagnostikována nebo HDFN léčena, může vést k závažné perinatální morbiditě a mortalitě.⁽³⁾ Před zavedením anti-D imunoprofylaxe byla aloprotilátka anti-D odpovědná za 90 % těžkých případů HDFN.⁽¹⁰⁾

Existuje množství odchylek v expresi “D” antigenu. Slabé D (D^{weak}/D^w) = kvantitativní zeslabení exprese “D” antigenu. Všechny D epitopy jsou exprimovány slabě a jedinci si při kontaktu s erytrocyty s normální expresí “D” antigenu nevytváří protilátky anti-D. D^{weak} erytrocyty méně často než normální D erytrocyty stimulují tvorbu anti-D protilátek u RhD negativních jedinců a rovněž tak D pozitivní plod je také méně často ohrožen závažnou formou HDFN v případě RhD aloimunizace u matky.⁽¹¹⁾ Variantní D (D^{variant}/D^v) = kvalitativní zeslabení

exprese "D" antigenu. Některé epitopy "D" antigenu nejsou exprimovány a při kontaktu s D pozitivními erytrocyty si jedinci s D^{variant} fenotypem mohou vytvářet protilátky proti D epitopům, které na povrchu jejich erytrocytů chybí. Bylo popsáno více než 20 variantních "D" antigenů, ale většina z nich se vyskytuje velmi vzácně. U bílé populace jsou nejčastější "D^{VI}" a "D^{VII}", u Afričanů "D^{III}".⁽¹²⁻¹⁴⁾ Vytvoří-li si žena s D^{variant} fenotypem protilátky anti-D, může dojít k rozvoji závažné formy HDFN u D pozitivního plodu.⁽¹⁵⁾ U žen s D^{variant} fenotypem (zejména u "D^{VI}") je proto důležité provést prevenci RhD aloimunizace.⁽¹⁶⁾

INCIDENCE ANTIGENU "D" V POPULACI

Antigen "D" je přítomen u 82-88 % evropské populace a severoamerické bělošské populace, u 95 % černošské populace a u obyvatel dálného východu dosahuje výskyt "D" antigenu téměř 100 %.⁽⁹⁾ RhD pozitivní jedinci se dělí na heterozygoty pro alelu D, kterých se v bělošské populaci vyskytuje přibližně 60 %, a na homozygoty pro alelu D, kterých se v bělošské populaci vyskytuje přibližně 40 %.^(4, 5)

Incidence protilátky anti-D u těhotných žen

Ľubušký a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-D 5,0 %,⁽¹⁷⁾ Geifman-Holtzman a kol.⁽¹⁸⁾ uvádí ve svém souboru incidenci 2,7 %.

Incidence RhD inkompatibilních těhotenství

Přibližně 15 % bílé populace je RhD negativní a RhD negativní žena má tedy asi 85% pravděpodobnost, že její partner bude RhD pozitivní (60 % heterozygot a 40 % homozygot pro alelu D). Přibližně v 10 % všech těhotenství tudíž nastává situace, že RhD negativní matka bude mít RhD pozitivní plod.^(8, 9, 19)

ANTIGENY "C", "c" A "E", "e"/PROTILÁTKY ANTI-C, ANTI-c, ANTI-E, ANTI-e

Antigeny "C", "c" a "E", "e" jsou mnohem méně imunogenní než antigen "D". Všechny protilátky proti antigenům Rh systému by měly být považovány za schopné způsobit závažnou formu HDFN. Klinicky nejvýznamnější z non RhD protilátek je protilátka anti-c, která je schopna způsobit závažnou formu HDFN. Velmi často se jedná o opožděnou hemolýzu. Její hemolytický potenciál je velmi podobný protilátce anti-D.^(20, 21) Až v polovině případů je jako příčina aloimunizace popisována inkompatibilní transfúze.⁽²²⁾ Protilátky anti-C, anti-E a anti-e mohou rovněž způsobit HDFN, ale většinou se jedná o mírnou formu a závažnou hemolýzu způsobují jen zřídka.^(20, 23, 24, 25)

Incidence antigenů "C", "c", "E", "e" v populaci

Antigen "C" je přítomen u 68 % bělošské populace, 17 % černošské populace a u 94 % obyvatel Dálného východu. Antigen "c" je přítomen u 81 % bělošské populace, 99 % černošské populace a u 43 % obyvatel Dálného východu. Antigen "E" je přítomen u 29 % bělošské populace, 23 % černošské populace a u 36 %

obyvatel Dálného východu. Antigen „e“ je přítomen u 98 % bělošské populace, 99 % černošské populace a u 96 % obyvatel Dálného východu.⁽⁹⁾

Incidence protilátek anti-C, anti-c, anti-E, anti-e u těhotných žen

Ľubušký a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-E 5,1 %⁽¹⁷⁾, anti-C 1,3 % a anti-c 0,6 %.⁽¹⁷⁾ Geifman-Holtzman a kol.⁽¹⁸⁾ uvádí incidenci anti-E 2,0 % (77/37506), anti-c 0,8 % (32/37506) a anti-C 0,7 % (26/37506).

ZÁVĚR

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-D je diagnostikována u cca 0,5 % žen (v ČR ročně 500 žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případech, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 60 % plodů (300 plodů ročně), naopak 40 % plodů (200 plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHD genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Klinicky významná aloprotilátka anti-C je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen), cca 56 % plodů (56 plodů ročně) však nemá přítomen komplementární antigen, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Rovněž klinicky významná aloprotilátka anti-c je diagnostikována u cca 0,1 % žen (v ČR ročně 100 žen) a cca 44 % plodů (44 plodů ročně) nemá přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy. Klinicky významná aloprotilátka anti-E je diagnostikována nejčastěji, u cca 0,6 % žen (v ČR ročně 600 žen), může však vznikat i přirozeně bez erytrocytárního antigenního podnětu; takto vzniklá protilátka není aloprotilátkou a je otázkou, zda vůbec může způsobit rozvoj HDFN. Navíc cca 84 % plodů (504 plody ročně) nemá přítomen komplementární antigen, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-e je diagnostikována jen u cca 0,02 % žen (v ČR ročně 20 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 84 % plodů (17 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.

Podpořeno MZ ČR - RVO (FNOL, 00098892).

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

Rh systém (ISBT 004) systém Rh je tvořen více než 50 antigeny k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

"D",
"C", "C", "e", "E"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-D	-
"D"	85	D/D	34		
		D/d	51		
-	15	d/d	15	ANO	

Aloprotilátku anti-D si může vytvořit pouze RhD negativní žena po kontaktu s RhD pozitivními erytrocyty (fetomaternální hemoragie) plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je RhD pozitivní (incidence **RhD pozitivních plodů** u RhD negativních žen je **8,93 %**).

na povrchu erytrocytů je antigen "D" přítomen (RhD pozitivní) nebo nepřítomen (RhD negativní)
alela **D** je dominantní (40 % homozygotů, 60 % heterozygotů) k alele **d**, která je ztrátovou (klinicky němou) alelou, neboť její produkt nebyl nikdy nalezen

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "D"

(přítomny aloprotilátky **anti-D**)

incidence aloprotilátky **anti-D** u těhotných žen

0,5 %

cca 500 těhotných žen ročně v České republice

pravděpodobnost přítomnosti antigenu "D" u plodu

59,5 %

40,5 % cca 203 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

Obr. 1 Klinický význam neinvazivního stanovení **RHD** genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence^(1, 26)

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-D je diagnostikována u cca **0,5 %** žen (v ČR ročně **500** žen). Plod je však ohrožen rozvojem hemolytické nemoci pouze v případě, že má na povrchu svých erytrocytů přítomen komplementární antigen, jedná se o cca 60 % plodů (300 plodů ročně), naopak 40 % plodů (**200** plodů ročně) komplementární antigen přítomen nemá, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN). Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením **RHD** genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

RhD aloimunizace u žen v I. trimestru těhotenství

1. trimestr 100.000 těhotných žen ročně

1,5 %

1.500 aloimunizovaných žen

screening antierytrocytárních protilátek

0,5 %

500

RhD aloimunizovaných žen
(přítomna aloprotilátka **anti-D**)

stanovení RHD genotypu plodu

40,5 %

203

RHD negativních plodů
není ohroženo hemolytickou nemocí
(u plodu není přítomen antigen "D")

Porod

Obr. 2 Klinický význam neinvazivního stanovení **RHD** genotypu plodu u RhD aloimunizovaných těhotných žen

Rh systém (ISBT 004) systém Rh je tvořen více než 50 antigeny k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:

"D"
"c", "C", "e", "E"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-c	anti-C
"c"	80	c/c	32		ANO
"c" + "C"		c/C	48		
"C"	20	C/C	20	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny "c" nebo "C"
alely c a C jsou kodominantní

Aloprotilátku anti-c si může vytvořit pouze Rhc negativní žena po kontaktu s Rhc pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Rhc pozitivní (incidence **Rhc pozitiv-ních plodů** u Rhc negativních žen je **11,2 %**).

Aloprotilátku anti-C si může vytvořit pouze RhC negativní žena po kontaktu s RhC pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je RhC pozitivní (incidence **RhC pozitiv-ních plodů** u RhC negativních žen je **14,1 %**).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "c"

(přítomny aloprotilátky **anti-c**)

incidence aloprotilátky **anti-c** u těhotných žen **0,1 %** cca 100 těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "c" u plodu **56 %** **44 %** cca 44 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "C"

(přítomny aloprotilátky **anti-C**)

incidence aloprotilátky **anti-C** u těhotných žen **0,1 %** cca 100 těhotných žen ročně v České republice
pravděpodobnost přítomnosti antigenu "C" u plodu **44 %** **56 %** cca 56 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

Obr. 3 Klinický význam neinvazivního stanovení **RHCE** genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence^(1, 26)

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-C je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen), cca **56 %** plodů (**56** plodů ročně) však nemá přítomen komplementární antigen, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Rovněž klinicky významná aloprotilátka anti-c je diagnostikována u cca **0,1 %** žen (v ČR ročně **100** žen) a cca **44 %** plodů (**44** plodů ročně) nemá přítomen komplementární antigen. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivně stanovením **RHCE** genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Rhc 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

Rhc aloimunizovaných žen
(přítomna aloprotilátka **anti-c**)

stanovení **RHCE** genotypu plodu

44 %

44

RHc negativních plodů
není ohroženo hemolytickou nemocí
(u plodu není přítomen antigen "c")

Porod

Obr. 4 Klinický význam neinvazivního stanovení **RHCE** genotypu plodu u Rhc aloimunizovaných těhotných žen

RhC 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

RhC aloimunizovaných žen
(přítomna aloprotilátka anti-C)

stanovení RHCE genotypu plodu

56 %

56

RhC negativních plodů
není ohroženo hemolytickou nemocí
(u plodu není přítomen antigen "C")

Porod

Obr. 5 Klinický význam neinvazivního stanovení RHCE genotypu plodu u RhC aloimunizovaných těhotných žen

Rh systém (ISBT 004)
systém Rh je tvořen více než 50 antigeny
k nejvýznamnějším antigenům Rh systému patří:"E"
"e", "E", "E"

fenotyp		genotyp		aloprotilátka	
antigen	%	alely	%	anti-e	anti-E
"e"	70	e/e	70		ANO
"e"+"E"	30	e/E	28		
"E"		E/E	2	ANO	

na povrchu erytrocytů jsou přítomny antigeny "e" a/nebo "E"
alely e a E jsou kodominantní

Aloprotilátka anti-e si může vytvořit pouze Rhe negativní žena po kontaktu s Rhe pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je Rhe pozitivní (incidence **Rhe pozitiv-ních plodů** u Rhe negativních žen je 1,7 %).

Aloprotilátka anti-E si může vytvořit pouze RhE negativní žena po kontaktu s RhE pozitivními erytrocyty (krevní transfúze, fetomater-nální hemoragie), plod může být mateřskou aloprotilátkou ohrožen hemolytickou nemocí, pokud je RhE pozitivní (**incidence Rhe poziti-vních plodů** u RhE negativních žen je 11,2 %).

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "e"

(přítomny aloprotilátka anti-e)

incidence aloprotilátka anti-e u těhotných žen

0,0 %

cca 20 těhotných žen ročně v České republice

pravděpodobnost přítomnosti antigenu "e" u plodu

84 %

16 % cca 3 plody nejsou ohroženy hemolytickou nemocí

management těhotenství s diagnostikovanou aloimunizací těhotné ženy erytrocytárním antigenem "E"

(přítomny aloprotilátka anti-E)

incidence aloprotilátka anti-E u těhotných žen

0,6 %

cca 600 těhotných žen ročně v České republice

pravděpodobnost přítomnosti antigenu "E" u plodu

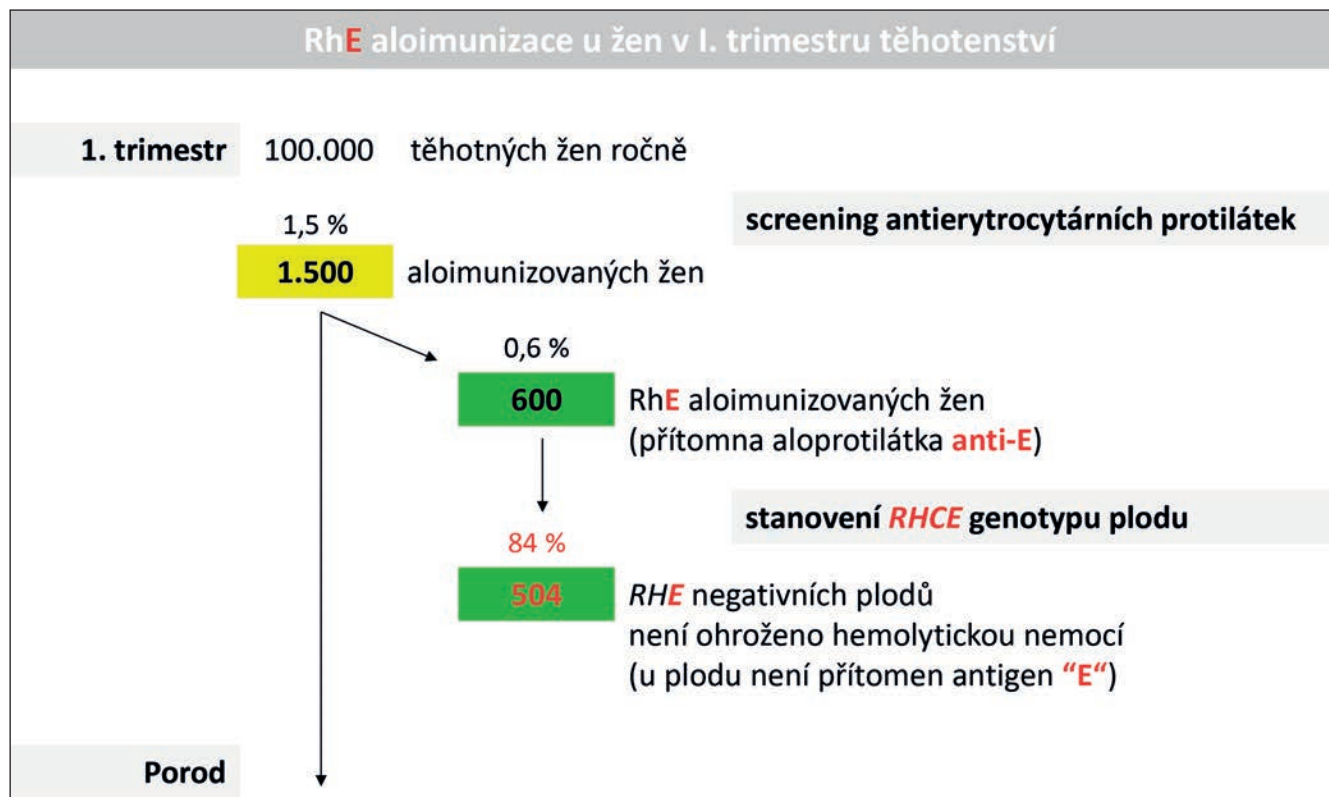
16 %

84 % cca 504 plodů není ohroženo hemolytickou nemocí

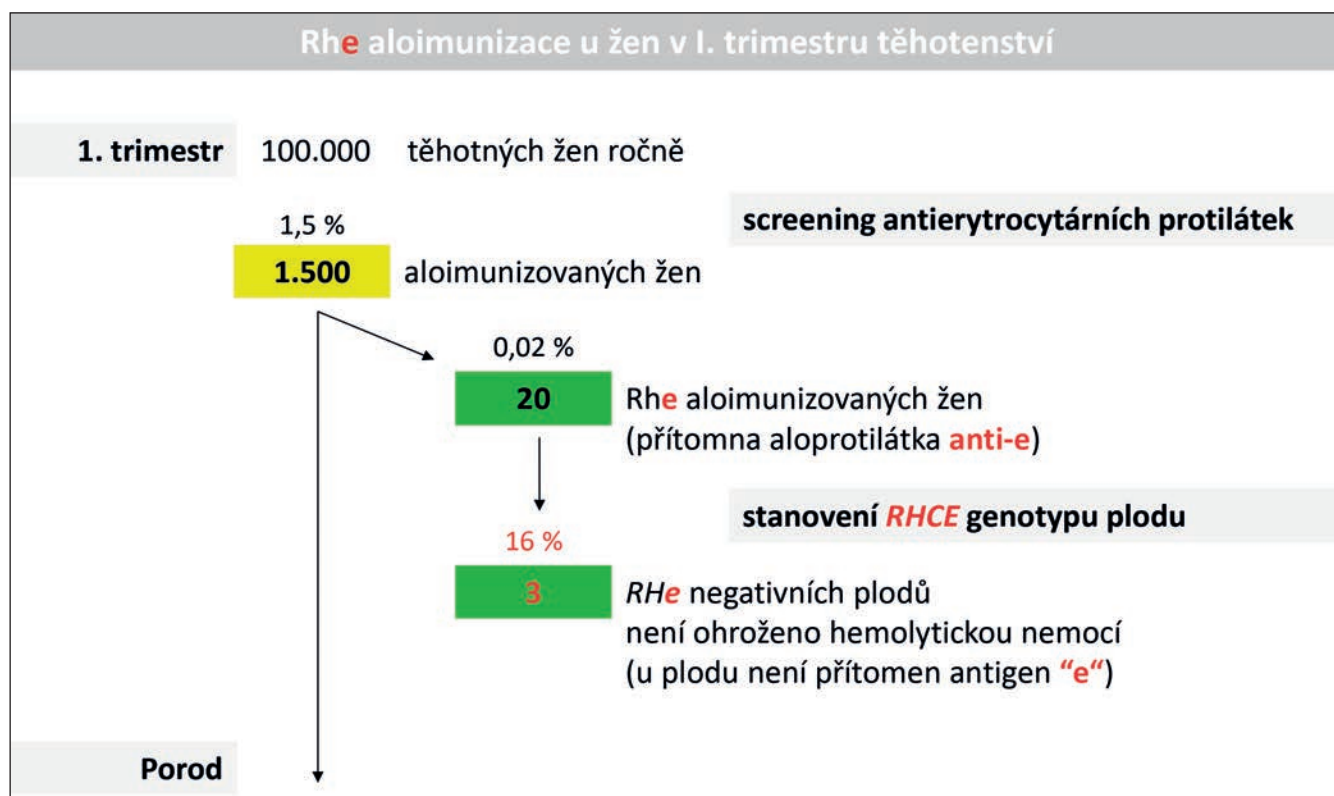
Obr. 6 Klinický význam neinvazivního stanovení RHCE genotypu plodu v managementu těhotenství s rizikem rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence^(1, 26)

V České republice je u všech těhotných žen v I. trimestru prováděn screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek. Klinicky významná aloprotilátka anti-E je diagnostikována nejčastěji, u cca 0,6 % žen (v ČR ročně 600 žen), může však vznikat i přirozeně bez erytrocytárního antigenního podnětu, takto vzniklá protilátka není aloprotilátkou a je otázkou, zda vůbec může způsobit rozvoj HDFN. Navíc, cca 84 % plodů (504 plody ročně) nemá přítomnost komplementárního antigenu, a tudíž nejsou ohroženy rozvojem HDFN. Přítomnost komplementárního antigenu lze vyšetřit neinvazivním stanovením RHCE genotypu plodu z volné fetální DNA cirkulující v periferní krvi těhotné ženy.

Naproti tomu klinicky významná aloprotilátka anti-e je diagnostikována jen u cca 0,02 % žen (v ČR ročně 20 žen) a komplementární antigen je přítomen u většiny plodů, u cca 84 % plodů (17 plodů ročně). Vyšetření přítomnosti komplementárního antigenu neinvazivně stanovením RHCE genotypu plodu tudíž nemá klinický význam v managementu těhotenství s rizikem rozvoje HDFN.



Obr. 7 Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u RhE aloimunizovaných těhotných žen



Obr. 8 Klinický význam neinvazivního stanovení *RHCE* genotypu plodu u Rhe aloimunizovaných těhotných žen

Literatura

1. 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.
2. PENKA, M., TESAŘOVÁ, E. *Hematologie a transfúzní lékařství II*. Praha : Grada Publishing, 2012.
3. SMART, E., ARMSTRONG, B. *Blood group systems*. Journal compilation, Oxford : Blackwell Publishing, 2008, p. 68–92.
4. DANIELS, G. *Human blood groups*. Oxford : Blackwell publishing, 2002.
5. American College of O. and Gynecologists. *ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of alloimmunization during pregnancy*. *Obstetrics and gynecology*, 2006, 108, p. 457–464.
6. ČERMÁKOVÁ, Z., KOŘÍSTKA, M. MALUŠKOVÁ, A. *Imunohematologie*. Ostrava : Ostravská univerzita v Ostravě, 2008.
7. CONTRERAS, M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn-general background. *Br J Obstet Gynaecol*, 2008, 105, p. 7–10.
8. HADLEY, A., SOOTHILL, P. *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge University Press, 2008.
9. DANIELS, G., BROMILOW, I. *Essential Guide to Blood Groups*. 1th ed, Blackwell Publishing (Blackwell Publishing).
10. LUBUŠKÝ, M., PROCHÁZKA, M. Erytrocytární aloimmunizace těhotných žen: hemolytická nemoc plodu a novorozence. *Postgrad Med*, 2012, s. 242–246.
11. MOLLISON, P., ENGELFRIET, CP., CONTRERAS, M. *Blood transfusion in clinical medicine*. Oxford : Blackwell Science, 1997.
12. AVENT, ND. The rhesus blood group system: insights from recent advances in molecular biology. *Transfusion medicine reviews*, 1999, 13, p. 245–266.
13. FLEGEL, WA., WAGNER, FF., MULLER, TH., et al. Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice. *Transfusion medicine*, 1998, 8, p. 281–302.
14. TIPPET, P., LOMAS-FRANCIS, C., WALLACE, M. The Rh antigen D: partial D antigens and associated low incidence antigens. *Vox Sang*, 1996, p. 123–131.
15. DANIELS, G. *Human Blood Groups*. Oxford : Blackwell Science, 1995.
16. MAYNE, K., BOWELL, P., WOODWARD, T., et al. Rh immunization by the partial D antigen of category DVa. *Br J Haematol*, 1998, 76, p. 537–539.
17. LUBUSKY, M., DHAIFALAH, I., HOLUSKOVA, I., et al. The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 107, S2, p. 439.
18. GEIFMAN-HOLTZMAN, O., WOJTOWYCZ, M., KOSMAS, E., et al. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, p. 272–275.
19. BERGHELLA, V. *Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines (Series in Maternal-Fetal Medicine)*. 1st ed, Informa-Healthcare Publishing, 2007.
20. HACKNEY, DN., KNUDTSON, EJ., ROSSI, KQ., et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 2004, 103, p. 24–30.
21. WENK, RE., GOLDSTEIN, P., FELIX, JK. Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. *Obstet Gynecol*, 1986, 67, p. 623–626.
22. BOWELL, PJ., BROWN, SE., DIKE, AE., et al. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, 93, p. 1044–1048.
23. BOWMAN, JM., POLLOCK, J. Maternal CW alloimmunization. *Vox Sang*, 1993, 64, p. 226–230.
24. JOY, SD., ROSSI, KQ., KRUGH, D., et al. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obst Gynecol*, 2005, 105, p. 24–28.
25. VAN KAMP, IL., KLUMPER, FJ., BAKKUM, RS., et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185, p. 668–673 ŽPrn/ICA (Z) -