

Erytrocytární aloimunizace těhotných žen, klinický význam a laboratorní diagnostika

Erythrocyte alloimmunization in pregnant women, clinical importance and laboratory diagnostics

Holusková I.¹, Lubušský M.^{2,3}, Studničková M.², Procházka M.²

ABSTRACT

Objective: The aim of this review is to give comprehensive summary of erythrocyte alloimmunization of pregnant women, laboratory diagnostics and clinical importance.

Design: Review.

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

Subject and method: Based on literature analysis using database search engines PubMed, Google Scholar, Ovid in field of erythrocyte antibodies, laboratory diagnostics and clinical importance

ÚVOD

Erytrocytární aloimunizace se rozvíjí jako následek stimulace imunitního systému cizími povrchovými erytrocytárními antigeny, které následně navozují tvorbu imunních protilátek třídy IgG [12]. Erytrocytární aloimunizace může být navozena podáním krevní transfuze, která obsahuje pro příjemce transfuze jemu cizí erytrocytární antigen nebo v průběhu těhotenství následkem fetomater-

nální hemoragie, kdy plod zdědil po otci antigen, který není přítomen na erytrocytech matky [12, 91]. Mateřské aloprotilátky mohou v průběhu těhotenství pronikat placentou do krevního oběhu plodu (transplacentární přenos), kde se navážou na fetální erytrocyty, které jsou následně destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu. Dochází k rozvoji **hemolytické nemoci plodu a novorozence** (HDFN – Haemolytic Disease of the Fetus

and Newborn). Není-li aloimunizace matky diagnostikována a HDFN léčena, může vést k závažné perinatální morbiditě a mortalitě. Pokud jde o první kontakt imunitního systému matky s inkompatibilním erytrocytárním antigenem plodu, dochází ke vzniku závažné formy HDFN ve stávajícím těhotenství jen vzácně. Závažnou formou HDFN jsou většinou ohroženy antigeně inkompatibilní plody až v následujících těhotenstvích.

Nepravidelné antierytrocytární protilátky lze rozdělit podle optimální teploty, při které jsou schopny vázat antigen, na **tepelné**, které reagují při tělesné teplotě 37 °C, a **chladové**, které reagují nejlépe při teplotě pokojové (20–23 °C), ev. nižší. Nepravidelné tepelné antierytrocytární protilátky lze dále dělit na **autoprotiilátky** a **aloprotiilátky**, podle přítomnosti nebo nepřítomnosti komplementárního antigenu na povrchu erytrocytů daného jedince. Jsou-li namířeny proti konkrétnímu erytrocytárnímu antigenu, hovoříme o protilátkách **specifických**, vykazují-li širokou reaktivitu s různými nebo podobnými antigeny, hovoříme o protilátkách **nespecifických** [80]. Za **klinicky významné** antierytrocytární aloprotiilátky považujeme u těhotných žen takové aloprotiilátky, které v případě přítomnosti komplementárního antigenu na povrchu erytrocytů u plodu mohou způsobit rozvoj závažné formy HDFN.

KLINICKÝ VÝZNAM ANTIERYTROCYTÁRNÍCH PROTILÁTEK U TĚHOTNÝCH ŽEN

Hemolytickou nemoc plodu a novorozence mohou teoreticky způsobovat jakékoliv antierytrocytární aloprotiilátky 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“.

Rozdělení antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje HDFN zobrazuje tabulka 1.

Krevně skupinové systémy jsou v následujícím přehledu seřazeny sestupně podle četnosti výskytu antierytrocytárních protilátek u těhotných žen. Klinický význam specifických antierytrocytárních protilátek proti jednotlivým erytrocytárním antigenům však nekoresponduje s četností jejich výskytu u těhotných žen.

ABO SYSTÉM (ISBT 001) H SYSTÉM (ISBT 018)

ABO systém je jedním z nejdůležitějších systémů v transfuzní medicíně a zároveň také prvním objeveným antigenním systémem, a to Landsteinerem v roce 1901.

Tab. 1 Rozdělení antierytrocytárních protilátek u těhotných žen z hlediska klinického významu pro riziko rozvoje hemolytické nemoci plodu a novorozence (HDFN, Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn) [5, 29, 38, 39, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 65, 71, 76, 105]

| | |
|--|--|
| Klinicky NEJVÝZNAMNĚJŠÍ antierytrocytární protilátky | |
| aloprotiilátky proti antigenům D, c, K, E | |
| Klinicky VÝZNAMNÉ antierytrocytární protilátky | |
| aloprotiilátky proti antigenům C, e, Ce, cE, Fy^a, Jk^a, A, B, C^w, ce, G, k, S, s velmi zřídka proti antigenům C^s, E^w, M, U, Fy^b, Kp^{a,b}, Js^{a,b}, PP¹, P^k, Jk^b, Tj^a, Yt^a, LW, Di, Ge, En^a, Jr^a, Wr^a a další | |
| Klinicky NEVÝZNAMNÉ antierytrocytární protilátky | |
| aloprotiilátky proti antigenům P, Le^{a,b}, H, I, HI, N, Lu nespecifické protilátky chladové protilátky protilátky reagující pouze v enzymovém prostředí | |

Tab. 2 Přehled jednotlivých krevních skupin včetně antigenů (fenotypů), přirozených protilátek a odpovídajících genotypů

| Krevní skupina | Antigeny na erytrocytech (fenotyp) | Přirozené protilátky v séru | Genotyp |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------|
| O | žádné | anti-A, B | O/O |
| A | A | anti-B | A/A nebo A/O |
| B | B | anti-A | B/B nebo B/O |
| AB | A a B | žádné | A/B |

Dědičnost

Geny H a ABO řídí expresi antigenů "H" a "A", "B" na povrchu erytrocytů. Antigen "H" je prekurzorová substance, která vzniká připojením sacharidu L-fukózy k prekurzorovému oligosacharidovému řetězci. Přítomnost jen prekurzorové substance H na povrchu erytrocytu odpovídá krevní skupině 0, připojením dalšího specifického monosacharidu do oligosacharidového řetězce antigenu "H" vznikají antigeny "A" a "B".

Geny H ani ABO tudíž nekódují syntézu samotných antigenů, ale kódují syntézu enzymů, které umožní upevnění dalších monosacharidů specifických pro antigen "H", "A" nebo "B".

Gen H je lokalizován na 19. chromozomu a může mít alely H a h, kdy alela h je recesivní vůči alele H. Alela H kóduje syntézu enzymu H-transferázy, která umožní připojení L-fukózy ke galaktóze v prekurzorovém oligosacharidovém řetězci, a dává tak vznik prekurzorovému "H" antigenu, který je imunodominantním antigenem krevní skupiny 0. Je-li přítomna pouze recesivní alela h (genotyp h/h), která nekóduje žádnou H-transferázu, nedochází k expresi H antigenu na povrchu erytrocytů. V případě totálního deficitu "H" antigenu vzniká velmi vzácný tzv. Bombay nebo 0_h fenotyp, při částečném deficitu "H" antigenu tzv. Parabombay fenotyp [16, 31, 87].

Gen ABO je lokalizován na 9. chromozomu a může mít alely A_1 , A_2 , B, 0 a sérii vzácných alel A_x , A_y a A_m (atd). Alela 0 je ztrátová alela, která je recesivní vůči alelám A a B, jenž jsou vůči sobě kodominantní [87]. Alela A kóduje syntézu enzymu A transferázy, která umožní připojení N-acetyl-galaktosaminu k "H" antigenu. N-acetyl-galaktosamin je terminálním a imunodominantním monosacharidem pro "A" antigen. Alela B kóduje syntézu enzymu B transferázy, která umožní připojení D-galaktózy k "H" antigenu. D-galaktóza je terminálním a imunodominantním monosacharidem pro "B" antigen. Alela 0 je ztrátová (klinicky nemá) alela, u které nebyl zjištěn žádný proteinový produkt [80]. K ABO systému patří šest základních genotypů (A/A, A/0, B/B, B/0, A/B, 0/0), kterým odpovídají čtyři fenotypy: A, B, AB a 0. Přehled jednotlivých krevních skupin včetně antigenů (fenotypů), přirozených protilátek a odpovídajících genotypů shrnuje tabulka 2.

Mourant a kol. [77] uvádí zastoupení jednotlivých krevních skupin (fenotypů) u evropské populace A 42 %, B 8 %, AB 3 % a 0 47 %.

Antigeny "A", "B" / protilátky anti-A, anti-B

ABO antigeny jsou koncové oligosacharidy glykoproteinů (65-75 %) nebo glykolipidů (25-35 %) erytrocytární membrány [20]. Antigeny "A", "B" a "H" jsou prokazatelné již u 3 až 4týdenních em-

bryí, nejsou však plně vyvinuty, neboť plné exprese dosahují až mezi 8. a 20. rokem života [16].

Protilátky ABO systému jsou přirozeně se vyskytující protilátky proti chybějícím antigenům na povrchu erytrocytů, které vznikají přirozenou imunizací jedince zevními substancemi podobnými antigenům "A" a "B" (bakteriální antigeny). Tyto protilátky jsou imunoglobuliny třídy IgM a jsou detekovatelné v séru novorozence nejdříve od 3. měsíce věku [16, 19, 87]. Imunizací jedince antigenně inkompatibilními erytrocyty může dojít ke vzniku imunních protilátek třídy IgG. K imunizaci dochází po podání krevní transfuze nebo následkem fetomaternální hemoragie v souvislosti s těhotenstvím. Protilátky třídy IgG již mohou procházet placentou a je-li na erytrocytech plodu přítomen komplementární antigen, může dojít k rozvoji HDFN. U plodu a novorozence jsou však antigeny "A" a "B" exprimovány jen velmi slabě [18, 27]. K rozvoji anémie u plodu proto dochází jen velmi vzácně, hemolýza bývá nižšího stupně a prakticky nikdy nevede k rozvoji klinicky závažné fetální anémie. Hemolytická nemoc se většinou rozvíjí až u novorozence a až za několik dnů po porodu, většinou rovněž nemá závažný průběh [87].

Při ABO inkompatibilitě mezi matkou a plodem se HDFN nejčastěji rozvíjí u matek s krevní skupinou 0. Inkompatibilita mezi matkou a plodem v systému ABO je častější než RhD inkompatibilita. V evropské populaci je ABO inkompatibilita přítomna u 25 % těhotenství a RhD u 10 % těhotenství [75]. V případě fetomaternální hemoragie představuje inkompatibilita v systému ABO pro těhotnou ženu přirozený ochranný faktor před vznikem RhD aloimunizace. ABO + RhD inkompatibilní fetální erytrocyty jsou v krevním oběhu těhotné ženy rychle hemolyzovány přirozenými protilátkami ABO systému. K senzibilizaci fetálním RhD antigenem tudíž nemusí dojít a těhotná žena si nevytvoří aloprotilátku anti-D. Riziko RhD aloimunizace těhotné ženy při současné ABO inkompatibilitě je asi 1,5 % [63] vs. 16 % bez této inkompatibility.

Rh SYSTÉM (ISBT 004)

Rh systém je druhý nejvýznamnější systém krevních skupin objevený Landsteinerem v roce 1939, když v séru ženy po porodu našel protilátku proti antigenu plodu, jenž zdědil po otci [80]. K nejvýznamnějším antigenům Rh systému, kterých je identifikovaných více než 50 [87], 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 anti-

genům Rh systému dochází vždy až po stimulaci imunitního systému antigenně inkompatibilními erythrocyty po podání krevní transfuze nebo následkem fetomaternální hemoragie v souvislosti s těhotenstvím [80].

Dědičnost

Rh antigeny jsou kódovány dvěma blízko sebe ležícími homologními geny RHD a RHCE, které podléhají autozomálně dominantnímu typu dědičnosti a jsou umístěny na krátkém raménku 1. chromozomu. RHD a RHCE geny kódují proteiny RhD a RhCcEe, které jsou oba tvořeny polypeptidovým řetězcem o 417 aminokyselinách, který 12krát prochází erythrocytární membránou. Na vnější straně vytváří šest smyček, kde jsou lokalizovány vlastní antigeny. RhD protein se od RhCcEe proteinu liší 31 až 35 aminokyselinami. RHD gen produkuje "D" antigen, RHCE gen produkuje antigeny "C", "c", "E" a "e" [19]. 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 dle 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 [1]. Pro expresi všech Rh antigenů je nezbytný RhAG (Rh-associated glycoprotein), který je kódován RHAG genem lokalizovaným na krátkém raménku 6. chromozomu. Rh antigeny jsou exprimovány pouze na buňkách erytroidní linie a na fetálních erythrocytech jsou exprimovány již od 6. gestačního týdne. Velmi vzácně mohou Rh antigeny na erythrocytech 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 erythrocyty a dochází k tvorbě anti-D protilátky [16]. Pronikne-li tedy dostatečné množství RhD pozitivních erythrocytů do krevního oběhu RhD negativní těhotné ženy mohou způsobit rozvoj RhD aloimunizace. Objem inkompatibilních erythrocytů, nezbytně nutný

k vyvolání aloimunizace, je individuální a závisí jak na imunogenicitě RhD pozitivních fetálních erythrocytů, tak i na reaktivitě imunitního systému těhotné ženy. Již objem 0,1 ml fetálních erythrocytů může vést k rozvoji aloimunizace. Přibližně u 1-2 % těhotenství dochází k aloimunizaci již antepartálně [14, 43].

Specifická antierythrocytární aloprotilátka anti-D je schopná vyvolávat závažnou formu HDFN [19, 20]. Intenzita hemolytické nemoci je vystupňována četností gravidit. Není-li aloimunizace matky diagnostikována nebo HDFN léčena, může vést k závažné perinatální morbiditě a mortalitě [61]. Před zavedením anti-D imunoprofylaxe byla aloprotilátka anti-D odpovědná za 90 % těžkých případů HDFN [87].

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 erythrocyty s normální expresí "D" antigenu nevytvářejí protilátky anti-D. D^{weak} erythrocyty méně často než normální D erythrocyty 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 [75]. Variantní D ($D^{variant}/D^v$) = kvalitativní zeslabení exprese "D" antigenu. Některé epitopy "D" antigenu nejsou exprimovány a při kontaktu s D pozitivními erythrocyty si jedinci s $D^{variant}$ fenotypem mohou vytvářet protilátky proti D epitopům, které na povrchu jejich erythrocytů 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}" [4, 34, 94]. Vytvoří-li si žena s $D^{variant}$ fenotypem protilátky anti-D, může dojít k rozvoji závažné formy HDFN u D pozitivního plodu [18]. U žen s $D^{variant}$ fenotypem (zejména u "D^{VI}") je proto důležité provést prevenci RhD aloimunizace [68].

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 % [20]. 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 % [1, 19].

Incidence protilátky anti-D u těhotných žen

Łubušský a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-D 5,0 ‰ [59], Geifman-Holtzman a kol. [36] 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 [7, 20, 43].

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 jde o opožděnou hemolýzu. Její hemolytický potenciál je velmi podobný protilátce anti-D [41, 104]. Až v polovině případů je jako příčina aloimunizace popisována inkompatibilní transfuze [8]. Protilátky anti-C, anti-E, anti-e mohou rovněž způsobit HDFN, ale většinou mírnou formu, a závažnou hemolýzu způsobují jen zřídka [11, 41, 47, 95, 99].

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 [20].

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

Łubuský a kol. uvádí incidenci aloprotilátky anti-E 5,1 %, anti-C 1,3 % a anti-c 0,6 % [59]. Geifman-Holtzman a kol. [36] uvádí incidenci anti-E 2,0 % (77/37 506), anti-c 0,8 % (32/37 506) a anti-C 0,7 % (26/37 506).

KELL SYSTÉM (ISBT 006)

Systém KELL je tvořen 27 antigeny a každý z nich je označen jménem, písmennou zkratkou a číslem (např. Kell, K a KEL1). Tento antigenní systém byl objeven v roce 1946 hned po objevení antiglobulinového testu [24]. Nejběžnější antigeny spojené s HDFN jsou alelické antigeny Kell (K, KEL1) a Cellano (k, KEL2). Další antigeny, které jsou asociovány s HDFN jsou: Penny (Kp^a, KEL3), Rautenberg (Kp^b, KEL4), Peltz (Ku, KEL5), Sutter (Js^a, KEL6), Matthews (Js^b, KEL7), Karhula (Ul^a,

KEL10) a KEL22 [15, 17, 40, 56, 86, 89]. V následujícím textu budou již jednotlivé antigeny označovány vždy jen písmennou zkratkou.

Dědičnost

KEL gen je lokalizován na 7. chromozomu, je organizován 19 exony v kódující sekvenci a je vysoce polymorfní. KEL gen má 2 hlavní kodominantní alely K a k, které jsou výsledkem jednonukleotidového polymorfismu (698T→C) a korespondující antigeny "K" a "k" se liší jednou aminokyselinou (M193T) [24]. KEL gen kóduje KELL glykoprotein, který prostupuje erytrocytární membránou pouze jednou a extramembránově má velkou doménu, na které se exprimují všechny antigeny systému KELL. KELL glykoprotein je strukturální a sekvenční homolog s rodinou na zinku závislých neutrálních endopeptidáz, což naznačuje, že zřejmě hraje významnou roli v růstu a diferenciaci erytrocytů [74]. KELL glykoprotein je asociován s XK proteinem (produkt XK genu na X chromozomu), 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 [19, 24]. V literatuře je uvedeno nejméně devět aloprotilátek proti KELL antigenům v souvislosti s rozvojem HDFN [20, 74].

Antigen "K" / protilátka anti-K

Nejvíce imunogenním antigenem Kell systému je antigen "K", který je po "D" antigenem druhým nejvíce imunogenním antigenem [2, 13, 24, 33, 102]. Protilátky anti-K mohou způsobovat závažnou formu HDFN [18, 70]. Nejčastější příčinou aloimunizace v Kell systému je inkompatibilní krevní transfuze [70]. 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 hydropsem plodu v 17. týdnu gravidity, kdy titr anti-K byl v 16. týdnu pouze 1:2 [100]. 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 krve tvorby jejich prekurzorů v kostní dřeni. Je jisté, že KELL glykoprotein se na membráně erytrocytů nachází

nitorových buněk objevuje mnohem dříve než Rh proteiny [20, 21, 22, 88]. 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.

“Fy^b“, “Fy³“, “Fy⁴“, “Fy⁵“, “Fy⁶“) [24]. Klinicky nejvýznamnější jsou alelické antigeny “Fy^a“ (FY1) a “Fy^b“ (FY2). Protilátky anti-Fy^a a anti-Fy^b jsou třídy IgG a nejsou detekovány v enzymových testech, neboť antigeny “Fy^a“ a “Fy^b“ jsou citlivé vůči proteázovým enzymům, které je štěpí [87]. Protilátky anti-Fy^a a anti-Fy^b jsou schopny způsobit i závažnou formu HDFN [6, 36, 39, 101, 103].

KIDD SYSTÉM (ISBT 009)

Tento antigenní systém zahrnuje tři antigeny – “Jk^a“, “Jk^b“ a “Jk³“. Gen *SLC14A1* kódující klinicky nejvýznamnější alelické antigeny “Jk^a“ a “Jk^b“ je lokalizován na 18. chromozomu. Aloprotilátky anti-Jk^a a anti-Jk^b jsou třídy IgG; jsou schopny aktivovat komplement, procházejí placentou, a mohou tedy způsobovat různé formy HDFN. HDFN způsobená těmito aloprotilátkami je poměrně vzácná, avšak byly popsány i případy velmi těžké formy s fatálními následky [51, 64]. Aloprotilátky anti-Jk^a a anti-Jk^b jsou velmi dobře detekovány antiglobulinovými technikami, ačkoli některé slabé protilátky lze velmi dobře zachytit i enzymovými technikami [87].

SYSTÉM DIEGO (ISBT 010)

Tento systém se skládá z 21 antigenů. Diego antigeny jsou kódovány *SLC4A1* genem, který je lokalizován na 17. chromozomu. Mezi nejvýznamnější antigeny patří antigeny “Di^a“, “Di^b“ a “Wr^a“. Antigen “Di^a“ se u Evropanů vyskytuje vzácně, mnohem častěji se vyskytuje u původních obyvatel severní a jižní Ameriky, kde dosahuje až 54 %. Protilátky anti-Di^a mohou způsobit závažnou formu HDFN a i přes nízkou incidenci ve většině populací byla popsána řada případů HDFN [3, 54, 93]. Anti-Di^b mohou způsobit hemolýzu vyžadující provedení výměnné transfuze u novorozence [26, 55, 97]. Rovněž protilátky anti-Wr^a a anti-ELo proti vzácně se vyskytujícímu antigenům systému Diego mohou způsobit závažnou formu HDFN [85].

SYSTÉM LUTHERAN (ISBT 005)

Z tohoto antigenního systému jsou dobře známy antigeny “Lu^a“ (nízká frekvence výskytu) a “Lu^b“ (vysoká frekvence výskytu). Aloprotilátka anti-Lu^a bývá obvykle třídy IgM, anti-Lu^b třídy IgG. Klinický význam pro HDFN však nemají, neboť jsou jen slabě exprimovány na fetálních erytrocytech [87].

P SYSTÉM (ISBT 003)

Z tohoto systému je dobře známý pouze antigen “P₁“, který je asociován s antigeny “P“, “P^k“

a “LKE“, jež ovšem nejsou součástí P systému. Aloprotilátka anti-P₁ bývá obvykle třídy IgM a většinou bývá chladové povahy. Příležitostně lze zachytit formu reagující při 37 °C. Anti-P₁ váže komplement. Výskyt HDFN v souvislosti s touto imunizací těhotné nebyl zaznamenán [87].

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

V rámci komplexního prenatalního vyšetření do konce 14. týdne těhotenství, by měla být u těhotné ženy vyšetřena krevní skupina ABO + RhD a proveden screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek. V případě positivity screeningu, by měla být provedena identifikace a event. kvantifikace protilátkového nálezu.

Vyšetření krevní skupiny ABO + RhD

Příslušnost k jednotlivým krevním skupinám v ABO systému určuje přítomnost nebo nepřítomnost antigeny (aglutinogenu) “A“ a/nebo “B“ na povrchu erytrocytů a dvou přirozeně se vyskytujících protilátek (aglutininů) anti-A a anti-B v séru. V krevním séru se vždy nachází protilátka proti antigeny, který není přítomen na vlastních erytrocytech.

Termínem RhD pozitivní se označuje přítomnost “D“ antigeny nebo jeho slabé/variantní formy (D weak/variant) na vyšetřovaných erytrocytech. Erytrocyty, na kterých se antigen “D“ nenachází, jsou označovány jako RhD negativní.

Přehled jednotlivých krevních skupin včetně antigenů (fenotypů), přirozených protilátek a odpovídajících genotypů shrnuje tabulka 2.

SCREENING NEPRAVIDELNÝCH TEPELNÝCH ANTIERYTROCYTÁRNÍCH PROTILÁTEK

Screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek umožňuje detekovat klinicky významné aloprotilátky, které mohou ohrozit plod i novorozence rozvojem závažné formy HDFN [38]. Screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek musí vždy obsahovat nepřímý antiglobulinový test (NAT) za použití erytrocytů resuspendovaných v roztoku o nízké iontové síle (LISS-NAT anti-IgG + anti-C3d) při 37 °C [25, 30, 38, 48] nebo jinou srovnatelně citlivou metodou. Antiglobulinové techniky jsou charakterizovány vysokou senzitivitou při detekci klinicky významných protilátek třídy IgG (např. anti-D, anti-K) [84]. Jako doplňkové testy lze s výhodou použít testy enzymové, které detekují protilátky třídy IgG i IgM a zesilují reakce protilátek zejména u systémů Rh, Kell a Kidd. Naopak protilátky proti antigenům, které jsou citlivé vůči enzymům, nemohou být enzymovými testy detekovány, což se týká zejména systémů Duffy a MNS.

Spolehlivost detekce nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek je závislá na dostupnosti diagnostických erytrocytů s vhodnými antigeny a na citlivosti použitých testovacích postupů. Požadavky na konfiguraci antigenního složení diagnostických screeningových erytrocytů jsou přísné a musí umožnit bezpečné stanovení všech klinicky významných aloprotilátek. Doporučuje se použití panelu 3 diagnostických erytrocytů s minimálním zastoupením následujících antigenů: "C", "C^w", "c", "D", "E", "e", "K", "k", "Fy^a", "Fy^b", "Jk^a", "Jk^b", "S", "s", "M", "N", "Le^a" [38]. Jedny screeningové diagnostické erytrocyty by měly mít fenotyp CDe (R₁R₁) a jedny fenotyp cDE (R₂R₂). Screeningové diagnostické erytrocyty se nesmějí používat ve směsi [38].

IDENTIFIKACE NEPRAVIDELNÝCH TEPELNÝCH ANTIERYTROCYTÁRNÍCH PROTILÁTEK

Identifikace nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek se provádí v případě, že je screeningové vyšetření pozitivní. Cílem je přesná identifikace protilátky event. směsi protilátek. Zpráva pro ošetřujícího lékaře by měla obsahovat informaci o klinické významnosti diagnostikované aloprotilátky z hlediska rizika rozvoje HDFN a doporučení k event. hemoterapii [38].

KVANTIFIKACE (TITRACE) SPECIFICKÝCH KLINICKY VÝZNAMNÝCH ALOPROTILÁTEK

Stanovení titru identifikovaných klinicky významných aloprotilátek u těhotných žen slouží k identifikaci těhotenství, která jsou při dosažení kritického titru ohrožena rozvojem závažné formy HDFN [38]. Po dosažení kritického titru by měla být HDFN sledována již jinou než imunohematologickou metodou [30, 49, 79, 98].

Za kritický titer u aloprotilátek anti-D, -C, -E se považuje titer ≥ 32 v NAT (zkumavkovou metodou) nebo titer ≥ 128 v LISS-NAT metodou sloupcové aglutinace U ostatních aloprotilátek titer ≥ 64 zkumavkovou metodou [10, 25, 30, 38, 47, 66, 78, 105], respektive ≥ 128 metodou sloupcové aglutinace. Hodnocení kritického titru závisí rovněž na anamnestických údajích z předchozích těhotenství [25, 49, 82, 96].

Při aloimunizaci antigenem "E" nemusí ani vysoké hodnoty titru vést k rozvoji HDFN, naopak při aloimunizaci "K" antigenem se může rozvinout závažná forma HDFN již při nízkém titru a za kritický titer anti-K aloprotilátky je považován již titer 4.

ZÁVĚR

U všech těhotných žen v prvním trimestru těhotenství (do konce 14. týdne) by měla být stanovena krevní skupina ABO + RhD a proveden screening nepravidelných tepelných antierytrocytárních protilátek. V případě pozitivního screeningu by měla být provedena identifikace protilátky, a pokud se jedná o specifickou klinicky významnou aloprotilátku, tak by následně měla být provedena i její kvantifikace. RhD aloimunizace je v současnosti jediná erytrocytární aloimunizace, které lze zabránit podáním anti-D imunoglobulinu při všech potenciálně senzibilizujících událostech. Se zavedením standardizované imunoprofylaxe anti-D imunoglobulinem došlo k poklesu výskytu anti-D aloprotilátek u RhD negativních žen. V ostatních antigenních systémech však možnost preventivní imunizace není, a aloimunizace těhotných žen těmito klinicky významnými antigeny bude tudíž představovat riziko rozvoje hemolytické nemoci u plodu a novorozence i v budoucnosti.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR
NT-11004-3/2010, NT-12225-4/2011.

LITERATURA

1. **ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists.** ACOG Practise Bulletin No 75: management of alloimmunization. *Obstet Gynecol*, 2006, 108, p. 457–464.
2. **Ahaded, A., Brossard, Y., Debbia, M., Lambin, P.** Quantitative determination of anti-K (KELL 1) IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. *Transfusion*, 2000, 40, p. 239–245.
3. **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.
4. **Avent, ND.** The Rhesus blood group system: insights from recent advances in molecular biology. *Transfus Med Rev*, 1999, 13, p. 245–266.
5. **Avent, N., Finning, K., Martin, P., Soothill, P.** Prenatal determination of fetal blood group status. *Vox Sang*, 2000, 78 (Suppl. 2), p. 155–162.
6. **Babinszki, A., Berkowitz, RL.** Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fy^a antibodies: report of five cases. *Prenat Diagn*, 1999, 19, p. 533–536.
7. **Berghella, V.** Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines (Series in Maternal-Fetal Medicine). Informa-Healthcare Publishing, 1st. ed. 2007.
8. **Bowell, 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.
9. **Bowman, JM., Harman, CR., Manning, FA., Pollock, JM.** Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang*, 1989, 56, 3, p. 187–189, Erratum in: *Vo. Sang*, 1990, 58, 2, p. 139.

10. **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.
11. **Bowman, JM., Pollock, JM.** Maternal C^w alloimmunization. *Vox Sang*, 1993, 63, p. 226–230.
12. **Calda, P.** Příčiny, prevence a diagnostika aloimmunizace v těhotenství. *Actual Gyn*, 2009, 1, s. 55–60.
13. **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.
14. **Contreras, M.** The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn-general background. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 105, p. 7–10.
15. **Costemagna, L., Barbarini, M., Viarengo, GL., et al.** A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^a. *Immunohematol*, 1997, 13, p. 61–62.
16. **Čermáková, Z., Kořístka, M., Malušková, A.** *Imunohematologie*. Ostrava: Ostravská Univerzita v Ostravě, 2008.
17. **Dacus, JV., Spinnato, JA.** Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kp^b sensitization. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150, p. 888–889.
18. **Daniels, G.** *Human blood groups*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
19. **Daniels, G.** *Human blood groups*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2002.
20. **Daniels, G., Bromilow, I.** *Essential Guide to Blood Groups*. 1th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
21. **Daniels, G., Green, C.** Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang*, 2000, 78 (Suppl. 2), p. 149–153.
22. **Daniels, G., Hadley, A., Green, C.** Fetal anemia due to anti-K may result from immune destruction of early erythroid progenitors. *Transfus Med*, 1999, 9 (suppl. 1), p. 16 (abstract).
23. **Davie, MJ., Smith, DS., White, UM., Dyball, D.** An example of anti-s causing mild haemolytic disease of the newborn. *J Clin Pathol*, 1972, 25, 9, p. 772–773.
24. **Dean, L.** *Blood Groups and Red Cell Antigens*. National Center for Biotechnology Information (US), 2005 NCBI.
25. **De Silva, M.** New guidelines for pre and perinatal immunohaematology. *ISBT*, 2003, Istanbul, p. 109–111.
26. **Donato, E., Guinot, M., Vilar, C., et al.** rHuEPO in the management of pregnancy complicated by anti-Di^b. *Transfusion*, 2003, 43, p. 681–682.
27. **Drabik-Clary, K., Reddy, VV., Benjamin, WH., Boctor, FN.** Severe hemolytic disease of the newborn in a group B African-American infant delivered by a group O mother. *Ann Clin Lab Sci*, 2006, 36, p. 205–207.
28. **Duguid, J., Bromilow I.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-k. *Vox Sang*, 1990, 58, 1, p. 69.
29. **Duguid, J., Bromilow I., Entwistle, G., Wilkinson, R.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-M. *Vox Sang*, 1995, 68, 3, p. 195–196.
30. **Dušková, D., Kubánková, H., Masopust, J., et al.** Imunohematologická vyšetření v těhotenství a po porodu. Doporučení společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP, č. STL2010_06 ze dne 1. 3. 2010 verze 3 (2010_06), Souhrn doporučení.
31. **Eckstein, R.** *Imunohematologie a Transfuzní lékařství*, 1. vyd. 1994.
32. **Feldman, R., Luhby, AL., Gromisch, DS.** Erythroblastosis fetalis due to anti-S antibody. *Pediatr*, 1973, 82, 1, p. 88–91.
33. **Fernandez-Jimenez, MC., Jimenez-Marco, MT., 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. 117–120.
34. **Flegel, W., Wagner, FF., Muller, TH., Gassner, C.** Rh phenotype prediction by DNA typik and its application to practice. *Transfus Med*, 1998, 8, p. 281–302.
35. **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 plasmaferesis. *Exp Clin Immunogenet*, 1993, 10, 3, p. 161–167.
36. **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.
37. **Giblett, E., Chase, J., Crealock, FW.** 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.
38. **Gooch, A., Parker, J., Wray, J., Qureshi, H.** Guideline for blood grouping and antipody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology, 2006, www.Bcshguidelines.com.
39. **Goodrick, M., Hadley, A., 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.
40. **Gordon, MC., Kennedy, MS., O'Shaughnessy, RW., Waheed, A.** Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b. *Vox Sang*, 1995, 69, p. 140–141.
41. **Hackney, DN., Knudson, EJ., Rossi, KQ., et al.** Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 2004, 103, 1, p. 24–30.
42. **Hadley, AG., Poole, GD., Poole, J.** Haemolytic disease of the newborn due to anti-G. *Vox Sang*, 1996, 71, p. 108–112.
43. **Hadley, A., Soothill, P.** *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
44. **Hall, AR., Mason, RP., Mallaband, A.** Survey of significant antibodies found in enzyme screen positive but antiglobulin test negative antenatal referrals. *Transfus Med*, 1997, 7 (Suppl. 1), p. 23.
45. **Huber, AR., Leonard, GT., Diggers, RW., et al.** Case report: moderate hemolytic disease of the newborn due to anti-G. *Immunohematol*, 2006, 22, p. 166–170.
46. **Hundrič-Haspl, Z., Jurakovič-Loncar, N., Grgicevič, D.** Evaluation of the enzyme test for detection of clinically significant red blood cell antibodies during pregnancy. *Acta Med Croatica*, 1999, 53, p. 125–128.
47. **Joy, SD., Rossi, KQ., Krugh, D., O'Shaughnessy, RW.** Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol*, 2005, 105, 1, p. 24–28.
48. **Judd, W., Luban, N., Ness, P., et al.** Prenatal and perinatal immunohematology: recommendations for serologic management of the fetus, newborn infant, and obstetric patient. *Transfusion*, 1990, 30, p. 175–183.
49. **Judd, WJ.** Practice guidelines for prenatal and perinatal immunohematology, revisited. *Transfusion*, 2001, 41, p. 1445–1452.

50. **Kanra, T., Yüce, K., Özcebe, IU.** Hydrops fetalis and intrauterine deaths due to anti-M. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996, 775, 4, p. 415–417.
51. **Kim, WD., Lee, YH.** A fatal case of severe haemolytic disease of newborn associated with anti-Jk(b). *J Korean Med Sci*, 2006, 21, 1, p. 151–154.
52. **Klein, H., Anstee, D.** Haemolytic disease of the fetus and newborn. In *Mollison's blood transfusion in clinical medicine*. 11th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005, p. 496–545.
53. **Kulich, V., Kohout, 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-Di^a and incidence of the Di^a 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. **Levene, C., Rudolphson, Y., Schechter, Y.** A second case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^a. *Transfusion*, 1980, 20, p. 714–715.
57. **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.
58. **Levine, P., Ferraro, LR., 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.
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. **Lubusky, M., Holuskova, I., Prochazka, M., et al.** The incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23 (Suppl. 1), p. 593.
61. **Lubušký, M., Procházka, M.** Erytrocytární aloimmunizace těhotných žen: Hemolytická nemoc plodu a novorozence. *Postgraduate Med*, 2012, 14, 3, p. 242–246.
62. **Macpherson, CR., Zartman, ER.** Anti-M antibody as a cause of intrauterine death: a follow up. *Am J Clin Pathol*, 1965, 43, p. 544–547.
63. **Manning, FA.** Fetal medicine: principles and practice. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1995.
64. **Marshall, CS., Dwyre, D., Eckert, R., Russell, L.** Severe hemolytic reaction due to anti-Jk3. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123, p. 949–951.
65. **Martinez, S., Luna, I., Arriaga, F., et al.** Foetus fatal haemolytic disease by anti-Jk^b, a case report. *Vox Sang*, 2007, 93 (Suppl. 1), p. 8.
66. **Masopust, J.** Hemolytická nemoc novorozenců – význam kritického titru antierytrocytárních protilátek. *Neonat Listy*, 1998, s. 18–21.
67. **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.
68. **Mayne, K., Bowell, P., Woodward, T., et al.** Rh immunization by the partial D antigen of category DV^a. *Br J Haematol*, 1989, 76, p. 537–539.
69. **Mayne, K., Bowell, P., Green, S., Entwistle, C.** The significance of anti-S sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haematol*, 1990, 12, 1, p. 105–107.
70. **McKenna, DS., Nagaraja, HN., O'Shaughnessy, RW.** Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 1999, 93, p. 667–673.
71. **Moise, K.** Non anti-D antibodies in red cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000, 92, p. 75–81.
72. **Moise, K.** Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Seminars in Hematology*, 2005, p. 169–178.
73. **Moise, K.** Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008, 13, 4, p. 207–214.
74. **Moise, K.** Kell aloimmunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu. *Gynek po promoci*. 2009, s. 24–31.
75. **Mollison, PL., Engelfriet, CP., Contreras, M.** Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford: Blackwell Science, 1997.
76. **Moran, P., Robson, S., Reid, M.** Anti-E in pregnancy. *Brit J Obstet Gynecol*, 2000, 107, p. 1436–1438.
77. **Mourant, AE., Kopec, AC., Domaniewska, K.** The distribution of human blood groups and other polymorphisms. London: Oxford University Press, 1976.
78. **Novaretti, MC., Peres Navarro, S., Leao Bonifacio, S., et al.** Comparison of gel test and tube test technique for isoagglutinin-stirration. *Vox Sang*, 2007, 93 (Suppl. 1), p. 188–189.
79. **Oepkes, D., Seaward, PG., Vandebussche, FT., et al.** Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*, 2006, 13, 335, 2, p. 156–164.
80. **Penka, M., Tesařová, E.** Hematologie a transfuzní lékařství II. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2012.
81. **Pětroš, M., Lubušký, M., Šimětka, O., Procházka, M.** Aloimmunizace těhotných žen non-RhD erytrocytárními antigeny: přehledový článek. *Čes Gynek*, 2010, 75, s. 325–333.
82. **Pontuch, A., Hrubíško, M., Michalíčková, J.** Hemolytická choroba novorozenců. 1. vyd. Martin: Osveta, 1970.
83. **Queenan, JT., Smith, BD., Haber, JM., et al.** Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol*, 1969, 34, 6, p. 767–771.
84. **Raman, L., Armstrong, B., Smart, E.** Principles of laborator techniques. Journal compilation. Oxford: Blackwell Publishing, 2008, p. 33–60.
85. **Reid, ME., Lomas-Francis, C.** The blood group antigen facts Book. 2nd ed. New York: Elsevier Academic Press, 2004.
86. **Sakuma, K., Suzuki, H., Ohto, H., et al.** First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-UI^a antibodies. *Vox Sang*, 1994, 66, p. 293–294.
87. **Smart, E., Armstrong B.** Blood group systems. Journal compilation. Oxford: Blackwell Publishing 2008, p. 68–92.
88. **Southcott, J., Tanner, J., Anstee, D.** The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood*, 1999, 93, p. 4425–4435.
89. **Stanworth, S., Fleetwood, P., de Silva, M.** Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b. *Vox Sang*, 2001, 81, p. 134–135.
90. **Stone, B., Marsh, WL.** Haemolytic disease of the newborn caused by anti-M. *Br J Haematol*, 1959, 5, p. 344–347.
91. **Studničková, M., Lubušký, M., Ordeltová, M., Procházka, M.** Možnosti stanovení fetomaternální hemoragie. *Čes Gynek*, 2010, 75, 5, s. 443–446.

92. **Telisch, M., Behzad, O., Issitt, PD., Pavone, BG.** Hemolytic disease of the newborn due to anti-N. *Vox Sang*, 1976, 31, 2, p. 109–116.
93. **Ting, JY., Ma, ES., Wong, KY.** A case of severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Di(a) antibody. *Hong Kong Med J*, 2004, 10 p. 247–249.
94. **Tippet, P., Lomas-Francis, C., Wallace, M.** The Rh antigen D: partial D antigens and associated low incidence antigens. *Vox Sang*, 1996, 70, p. 123–131.
95. **Trevett, TN., Moise, KJ.** Twin pregnancy complicated by severe hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-g and anti-C. *Obstet Gynecol*, 2005, 106, p. 1178–1180.
96. **Turgeon, ML.** Fundamentals of immunohematology: Theory and technique. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989, p. 322–343.
97. **Uchikawa, M., Shibata, Y., Tohyama, H., et al.** A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b antibodies. *Vox Sang*, 1982, 42, p. 91–92.
98. **Van Dongen, H., Klumper, FJ., Sikkel, E., et al.** Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25, 4, p. 341–345.
99. **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, 3, p. 668–673.
100. **Van Wamelen, DJ., Klumper, FJ., 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.
101. **Vescio, LA., Farina, D., Rogido, M., Sola, A.** Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Fy^b. *Transfusion*, 1987, 27, 4, p. 366.
102. **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.
103. **Weinstein, L., Taylor, ES.** Hemolytic disease of the neonate secondary to anti-Fy^a. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 1, 121, 5, p. 643–645.
104. **Wenk, RE., Goldstein, P., Felix, JK.** Alloimmunization by hr^c hemolytic disease of newborns and perinatal management. *Obstet Gynecol* 1986, 67, 5, p. 623–626.
105. **Whittle, M.** Rhesus haemolytic disease. *Arch Dis Childhood*, 1992, 67, p. 65–68.
106. **Žižka, Z., Hájek, Z., a kol.** Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 83–94.

MUDr. Iva Holusková

Transfuzní oddělení

Fakultní nemocnice

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc