

## TEŠKA HEMOLITIČKA BOLEST NOVOROĐENČETA UZROKOVANA ANTI-K PROTUTIJELOM

MIRTA STARČEVIĆ<sup>1</sup>, DRAGICA SOVIĆ<sup>2</sup>, JAVORKA DODIG<sup>3</sup>, VANJA ZAH-MATAKOVIĆ<sup>1</sup>, ZORA ZAKANJ<sup>1</sup>

*Hemolitička bolest novorođenčeta (HBN) posljedica je majčine aloimunizacije na eritrocitne antigene fetusa. Majčina protutijela IgG razreda kroz posteljicu prelaze u fetalnu cirkulaciju te vezanjem za površinske eritrocitne antigene uzrokuju njihovo razaranje. U najtežim slučajevima razvija se hidrops fetusa, a najčešće hiperbilirubinemija i anemija novorođenčeta. Učestalost anti-K protutijela kao uzroka HBN-a slijedi odmah iza anti-D protutijela. Tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća uočen je različiti mehanizam djelovanja anti-D i anti-K protutijela. HBN uzrokovana anti-K protutijelima je pretežno posljedica supresije eritropoeze, a hemoliza fetalnih eritrocita je manje izražena. HBN se može javiti i u prvoj trudnoći. U slučaju koji prikazujemo Kell negativna majka se imunizirala trudnoćom s Kell pozitivnim djetetom, što je dovelo do teške anemije novorođenčeta. Nalaz anti-K protutijela u majčinom serumu i na djetetovim eritrocitima, uz odgovarajući Kell fenotip oca, potvrdili su dijagnozu. Zahvaljujući pravodobnom i adekvatnom tretmanu transfuzijama, djevojčica je imala potpuni i brzi oporavak, bez posljedica za rast i razvoj.*

Deskriptori: FETALNA ERITROBLASTOZA – krv, imunologija, liječenje; KELL SUSTAV KRVNIH GRUPA – imunologija; IZOANTITIJELA – u krvi

### UVOD

Na eritrocitima je prisutan veliki broj antigena. Većina njih su integralni dijelovi membrane, a manji dio je apsorbiran iz okolne plazme na eritrocitnu površinu. Dosad je otkriveno više od 640 specifičnih eritrocitnih antigena, a oko 300 ih je svrstano u 27 sustava krvnih grupa. Geni koji reguliraju sintezu eritrocitnih antigena nasljeđuju se prema Mendelovim zakonima. Većinom su kondominantni, odnosno na eritrocitima se iskazuju antigeni naslijeđeni od obaju roditelja. Recesivni se geni fenotipski ne iskazuju u prisutnosti dominantnih gena (1).

Svi antigeni krvnih grupa nemaju jednako kliničko značenje. U Rh sustavu je najimunogeničniji RhD antigen, zatim slijede antigeni sustava Kell (K), Kidd

(Jk) i Duffy (Fy)(2). Anti-Rh D protutijela najčešća su klinički značajna imuna aloprotutijela. Posljedica su Rh D pozitivnih transfuzija i trudnoća, IgG su klase i uzrokuju hemolitičke transfuzijske reakcije (HTR) i teške oblike hemolitičke bolesti novorođenčeta (HBN) (3). Anti-D protutijela su činila oko 3/4 otkrivenih protutijela do uvođenja profilakse RhD imunizacije u trudnoći 1970. godine (4). Otada je zamjetna tendencija porasta učestalosti protutijela drugih specifičnosti. Sad na anti-D otpada 1/3 klinički značajnih protutijela (5,6).

Kell sustav antigena je posebice značajan zbog imunogeničnosti najvažnijeg antigena po kojem je cijeli sustav dobio ime. Kell antigen je otkriven 1946. godine kad je dokazana HBN uzrokovana anti-Kell protutijelom. U Kell sustav je svrstano 24 antigena i svi su ograničeni na eritrocitnu membranu, osim Kx koji se nalazi i na membrani granulocita (7). Najvažniji su antigeni Kell (K) i Chellano (k). Učestalost K antigena u bijelaca je oko 9%, a u crnaca 2%. Kell negativne osobe se mogu imunizirati transfuzijom Kell pozitivne krvi, a u žena do imuniza-

cije može doći i tijekom trudnoće s Kell pozitivnim fetusom. Kell imunizacija može uzrokovati HBN i u prvoj trudnoći (8). Učestalost anti-K kao uzroka HBN-a slijedi odmah iza anti-RhD (9).

Kell antigeni su glikoproteini i javljaju se već u 10. tjednu gestacije. Izraženi su na progenitorskim stanicama eritropoeze. Tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća uočen je različit mehanizam djelovanja anti-D i anti-K aloprotutijela. HBN uzrokovana anti-K protutijelima posljedica je supresije eritropoeze, a manje hemolize fetalnih eritrocita (10). Osobitost je ovih protutijela inhibicija eritropoeze, zbog čega u perifernoj krvi fetusa nije izražena retikulocitoza i eritroblastoza (11). Eritrocitni prekursori budu razoreni u vrlo ranoj fazi sazrijevanja, kad je količina hemoglobina u njima mala, i zbog toga destrukcija eritrocita ne dovodi do porasta bilirubina u amnijskoj tekućini. Naime, koncentracija bilirubina u amnijskoj tekućini i broj retikulocita fetusa nisu proporcionalni jačini anemije (12). I titar protutijela je u slabijoj korelaciji s jačinom anemije, pa se teški oblici mogu javiti i pri titru 1:8, pa čak 1:2 (13).

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, KB „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za transfuzijsku medicinu, KB „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Mirta Starčević, Bleiweisova 19, 10000 Zagreb,  
E-mail : mirta\_ps@yahoo.com

## PRIKAZ SLUČAJA

Djevojčica je rođena iz treće, redovito kontrolirane trudnoće urednog tijeka, od zdrave četrdesetjednogodišnje majke i zdravog četrdesetogodišnjeg oca. Obje prethodne trudnoće dovršene su carskim rezom, rođenjem zdrave djece. Nakon drugog carskog reza majka je primila transfuziju K negativne krvi radi korekcije anemije u ranom postoperativnom razdoblju.

I ova trudnoća je dovršena elektivnim carskim rezom s navršenih 39 tjedana. Djevojčica porođajne mase 3 480g i duljine 50 cm nakon rođenja je slabije vitalnosti (Apgar 5, 7), pa je bila potrebna reanimacija. U statusu dominira izrazita bljedoća kože i sluznica, adinamičnost te distendirani abdomen sa hepatosplenomegalijom (jetra 4 cm, slezena 2 cm ispod rebrenog luka). U prvoj krvnoj slici ima samo  $0,77 \times 10^{12}/L$  eritrocita, koncentracija hemoglobina je 27 g/L, hematokrit 0,087, uz 40% retikulocita, dok je vrijednost bilirubina niska ( $20,4 \mu\text{mol}/L$ ). Makroskopski uzorak krvi izgleda prozirno, svijetlo-crvene boje. Nakon prve, hitne transfuzije 50 mL koncentrata eritrocita (krvna grupa 0 RhD pozitivna, K negativna) broj eritrocita je porastao na  $2,09 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin na 66 g/L, a hematokrit na 0,20. Djevojčica je u inkubatoru uz dodatni kisik (30%) stabilnih vitalnih funkcija i bez potrebe za inotropnom potporom. Ultrazvučnim pregledom abdomena otklonjena je sumnja na ascites, a ehokardiografski je utvrđena uredna građa i funkcija srca.

Imunohematološkim ispitivanjem majke i djeteta utvrđena je majčina Kell aloimunizacija koja je uzrokovala tešku anemiju novorođenčeta. Majka je krvne grupe 0 RhD pozitivna, K negativna. U majčinom serumu nađena su anti-K protutijela u titru 1:32. Novorođenče je krvne grupe 0 RhD pozitivno, K pozitivno. Direktni antiglobu-

linski test je pozitivan, IgG i C3d pozitivan. Elucijom s eritrocita dokazana su anti-eritrocitna protutijela anti-K specifičnosti. Otac je krvne grupe 0 RhD negativan, K pozitivan, fenotip Kk.

Transfuzija eritrocita ponovljena početkom drugog dana života dovodi do rasta broja eritrocita na  $4,01 \times 10^{12}/L$ , razine hemoglobina na 124 g/L i hematokrita na 0,38. Klinički je dijete živahnije i bez potrebe za dodatnim kisikom, urednih fizioloških funkcija.

Tijekom trodnevnog boravka na odjelu kontrolne vrijednosti crvene krvne slike ne pokazuju bitne promjene, s minimalnim (očekivanim) padom vrijednosti, no bez potrebe za dodatnim transfuzijama. Djevojčica nije imala žuticu, a najviša vrijednost serumskog bilirubina je bila  $35,6 \mu\text{mol}/L$  trećeg dana nakon rođenja (tablica 1). Nakon korekcije anemije daljnji tijek boravka na odjelu je uredan, pa osim uobičajene skrbi nije bilo potrebe za posebnim intervencijama. Do otpusta kući, 19. dana nakon rođenja, hepatosplenomegalija je u potpunosti regredirala, pa osim bljeđeg izgleda, u statusu nema drugih posebnosti. U neurološkom statusu se ne nalaze odstupanja, a ultrazvuk mozga je uredan.

Djevojčica je ambulantno praćena u dvotjednim razmacima, sve do navršenog četvrtog mjeseca života, kad je direktni antiglobulinski test postao negativan, uz normalnu crvenu krvnu sliku za dob ( $E 4,05 \times 10^{12}/L$ , Hb 109, Hct 0,34). Tijekom razdoblja praćenja nije bilo potrebe za transfuzijama. Kontrolnim pregledima u dobi od jedne i dvije godine potvrđen je uredan somatski i neuromotorni razvoj djeteta.

## RASPRAVA

Kell aloimunizacija u trudnoći uzrokuje hemolitičku bolest djeteta koja u najtežim slučajevima može uzrokovati hi-

drops fetusa. Dijete se najčešće rađa s teškom anemijom, dok je hiperbilirubinemija umjerena ili nije izražena (14). Kad se u trudnoće dijagnosticira Kell imunizacija i ako postoji mogućnost nastanka HBN-a, potrebna je intenzivna multidisciplinarna skrb, koja uključuje opstetričara, neonatologa i transfuziologa. Potrebno je saznati podatke o prethodnim trudnoćama, porođajima, transfuzijama krvi te odrediti titar protutijela u serumu majke i krvnu grupu djetetova oca (15,16). Ako je otac K negativan, fetus će biti K negativan i daljnja ispitivanja nisu potrebna. Ako je otac K pozitivan, potrebno je odrediti K status fetusa DNA analizom iz horionskih resica, što je moguće već od 10. do 12. tjedna trudnoće (17). Uz redovite ultrazvučne kontrole, preporuča se praćenje dinamike titra protutijela svaka 2-4 tjedna te serijske spektrofotometrijske analize plodne vode kod rastućeg titra protutijela (18).

„Zlatni standard“ u praćenju stanja ugroženosti fetusa je određivanje fetalnog hemoglobina kordocentezom, jer titar protutijela i koncentracija bilirubina u plodnoj vodi slabo koreliraju s težinom anemije. Kako su ove konvencionalne metode praćenja agresivne i povezane s određenim rizikom gubitka trudnoće ili prijevremenog porođaja, nastoje se iznaći pouzdane neinvazivne metode skrininga i nadzora anemijom ugroženih plodova (19). Brojni radovi potvrđuju ultrazvučnu doppler evaluaciju brzine vršnog sistoličkog protoka u srednjoj moždanoj arteriji (MCA - PSV) dobrom i pouzdanom metodom predikcije fetalne anemije, dajući joj prednost u odnosu na konvencionalne metode (20,21).

Teška fetalna anemija se liječi intrauterinim transfuzijama, a u slučajevima imunizacija s rizikom ranog razvoja hidropsa učinkovite su i recidivirajuće plazmafereze majke (22, 23).

S obzirom na to da anti-K protutijela suprimiraju eritropoezu, u liječenju anemije novorođenčeta treba razmotriti i primjenu rekombinantnog eritropoetina radi izbjegavanja transfuzijskog liječenja (24).

Naša bolesnica je rođena nakon trudnoće urednog tijeka, elektivnim carskim rezom. Tijekom trudnoće majka nije bila upućena na kontrolu testova senzibilizacije, što je osnova dobre antenatalne skrbi. Time bi se pravodobno otkrio rizik razvoja anemije fetusa, s adekvatnim nadzorom i mogućnošću prenatalnog liječenja, odnosno odgovarajuće pripreme za

Tablica 1. Kretanje vrijednosti crvene krvne slike i bilirubina u djeteta s teškom anemijom zbog HBN-a uzrokovane anti-K protutijelima.

Table 1. Changes in red blood cell count and bilirubin in a child with severe anemia resulting from HBN caused by anti-K antibodies.

| Dob djeteta<br>Age of child | E ( $\times 10^{12}/L$ ) | Hb (g/L) | Hct   | Rtc (%) | Bilirubin<br>( $\mu\text{mol}/L$ ) |
|-----------------------------|--------------------------|----------|-------|---------|------------------------------------|
| 1. sat/1 hour               | 0,77                     | 27       | 0,087 | 40      | 20,4                               |
| 1. dan/1 day                | 2,09                     | 66       | 0,20  | 47      | 21,0                               |
| 2. dan/2 days               | 4,01                     | 124      | 0,38  | 21      | 21,3                               |
| 3. dan/3 days               | 3,57                     | 111      | 0,33  | 20      | 35,6                               |
| 10. dan/10 days             | 3,62                     | 108      | 0,33  | 21      | 14,4                               |
| 18. dan/18 days             | 3,78                     | 106      | 0,32  | 20      | 15,6                               |

rođenje djeteta ugroženog bolešću. Imunizacija majke je utvrđena tek rutinskim preoperativnim pretragama, pa kad je rođeno vitalno ugroženo, teško anemično novorođenče, nije bilo potrebe za obradom drugih mogućih uzroka novorođenačke anemije, prije svega fetomaterne transfuzije. Imunohematološkim ispitivanjem dokazana su anti-K protutijela u majčinom serumu i K antigen na eritrocitima djeteta, čime je potvrđena dijagnoza HBN-a, uzrokovanog Kell aloimunizacijom u trudnoći. Zbog specifičnog mehanizma djelovanja anti-K protutijela da pretežito suprimiraju fetalnu eritropoezu, uz manje izraženu hemolizu, nije došlo do porasta bilirubina, te stoga eksangvinotransfuzija nije bila potrebna. Unatoč vitalno ugrožavajućoj anemiji, nakon podizanja razine hemoglobina transfuzijama djevojčica je imala iznenađujuće brzi oporavak, bez posljedica na somatski i neuromotorni razvoj, zahvaljujući ranom prepoznavanju, dijagnostici i odgovarajućem pravodobnom liječenju.

U prikazanom slučaju transfuzijsko liječenje majke nakon drugog porođaja nije utjecalo na razvoj anti-K imunizacije, jer je dana K negativna doza krvi. Međutim, treba imati na umu da odluku o transfuzijskom liječenju treba temeljiti na procjeni rizika i koristi za bolesnika. Korist od transfuzijskog liječenja obično je vidljiva odmah nakon primjene krvnog pripravka, a štetni utjecaji se mogu javiti i mjesecima nakon transfuzije i katkad se i ne dovode u vezu s transfuzijskim liječenjem. U interesu zaštite majke i djeteta, pravila

transfuzijskog liječenja nalažu primjenu krvnih pripravaka siromašnih leukocitima i istovjetnih AB0, Rh i K eritrocitnih antigena kod djevojčica i žena u generativnoj dobi.

#### LITERATURA

1. American Association of Blood Banks (AABB). Technical manual 13<sup>th</sup> edition:322-324.
2. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematol* 2006; 22(4):188-95.
3. Wagemann A, Gluck R. The history of rhesus prophylaxis with anti-D. *Eur J Pediatr* 1996;155 (10) : 835-8.
4. Kumpul BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion* 2006; 46(8):1271-5.
5. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92 (1):75-81
6. Howard HL, Martlew VJ, Mc Fadyen IR, Clarke CA. Preventing Rhesus (D) haemolytic disease of the newborn by giving anti-D immunoglobulin: are the guidelines being adequately followed?. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:34-41
7. Redman CM, Lee S. The Kell blood group system. *Transf Clin Biol* 1995;2(4):243-9.
8. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98 (2):162-5.
9. Grgičević D i sur. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Medicinska naklada Zagreb 2006: 235-253.
10. Weiner CP, Widness JE. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):547-51.
11. Vaughn JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Eng J Med* 1998;338:798-803.
12. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anaemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1):247-52.
13. van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, Meerman RH, van Kamp IL, Oepkes D. Obstetric

history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1093-8.

14. Grant SR, Kilby MD, Meer I, Weaver JB, Gabra GS, Whittle MJ. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *BJOG* 2000; 07(4):481-5.
15. Mc Kenna DS, Ngaraja HN, O Shaeghenessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999;93 (5 Pt 1): 667-73.
16. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, Harman CR, Metincoglou S. Maternal Kell blood group alloimmunisation. *Obstet Gynecol* 1992;79(2):239-44.
17. Rodesch F, Lambermont M, Donner C, Simon P, Romasco F, Schweser J, Wybran J. Chorionic biopsy in management of severe Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(1):124-5.
18. Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL. Prognostic factors and management in pregnancies with severe Kell alloimmunization: experience of the last 13 years. *Am J Perinatol* 1998;15 (12): 695-701.
19. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkil E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25 (4):341-5.
20. Rimón E, Peltz R, Gamzu R, Yagel S, Feldman B, Chayen B, Achiron R, Lipitz S. Management of Kell isoimmunization—evaluation of a Doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(6):814-20
21. Bullock R, Martin WL, Coomarasamy A, Kilby MD. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD 450. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25 (4):331-4.
22. Collinet P, Subtil D, Puech F, Vaast P. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2002;100 (5 Pt 2):1102-5.
23. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88(1):137-50.
24. Dhodapkar KM, Blei F. Treatment of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kell antibody with recombinant erythropoietin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23 (1):69-70.

## *S u m m a r y*

### SEVERE HEMOLYTIC DISEASE IN A NEWBORN CAUSED BY ANTI-K ANTIBODIES

*M. Starčević, D. Sović, J. Dodig, V. Zah-Mataković, Z. Zakanj*

*Hemolytic disease of the newborn (HDN) is a consequence of the mother's alloimmunization towards fetal erythrocyte antigens. Maternal IgG class antibodies cross the placenta into the fetal circulation and attach to the antigenic sites on the surface of the erythrocytes, hence destroying them. Hydrops fetalis is the most severe form of the disease, but hyperbilirubinemia and anemia are more common. The incidence of HDN caused by anti-K antibodies comes immediately after the incidence of HDN caused by anti-D antibodies. During the 1980's a different mechanism was noted for anti-D and anti-K antibodies. Suppression of erythropoiesis, rather than hemolysis, is the predominant mechanism in HDN related to Kell aloimmunization, and may occur during the first pregnancy. In our case, the aloimmunization of the K-negative mother occurred during pregnancy with a K-positive fetus, leading to severe anemia in the newborn. Serological findings of anti-K antibodies in the mother's serum, and the presence of Kell antigens on the surface of the child's erythrocytes, compiled with the father's Kell antigen status established the diagnosis. Due to timely and adequate treatment with transfusions, the girl recovered completely without consequences to growth and development.*

Descriptors: ERYTHROBLASTOSIS, FETAL – blood, immunology, therapy; KELL BLOOD-GROUP SYSTEM – immunology; ISOANTIBODIES - blood

*Primljeno/Received: 3. 03. 2008.*

*Prihvaćeno/Accepted: 13. 01. 2009.*