

Protilátka anti-Kp^b v těhotenství

Anti-Kp^b antibody in pregnancy

Masopust J.¹, Písačka M.²

¹ Transfuzní oddělení, Krajská zdravotní, a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

² Transfuziologický úsek, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN: Kazuistika popisuje velmi vzácný případ aloprotilátky proti antigenu Kp^b (antigen s vysokou frekvencí výskytu – HFA) v těhotenství. V literatuře se uvádí různá klinická významnost anti-Kp^b, od klinicky nevýznamné protilátky až po závažnou hemolýzu plodu/novorozence. V našem případě zůstala výše titru anti-Kp^b po celou dobu gravidity neměnná. Transfuze erytrocytů plodu/novorozence nebyla zapotřebí. K léčbě postnatální hyperbilirubinemie stačila fototerapie. Kazuistika ukazuje nejednoduchou problematiku diagnostiky a zajišťování případné hemoterapie u anti-HFA.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemolytické onemocnění plodu a novorozence – antierytrocytové protilátky – antigeny s vysokou frekvencí výskytu – anti-Kp^b

SUMMARY: This case report describes rare incompatibility in Kell system (antigen Kp^b) during pregnancy. In literature, there are varied reports of the clinical significance of anti-Kp^b ranging, from a clinically insignificant antibody to serious hemolytic disease of the fetus/newborn. In our case, the titer remained the same throughout pregnancy. Red blood cell transfusion was not necessary. Phototherapy was sufficient for postnatal hyperbilirubinemia. The case report highlights the complicated issues regarding diagnosis and potential hemotherapy in anti-HFA.

KEY WORDS: hemolytic disease of the fetus and newborn – red blood cell antibodies – high frequency antigens – anti-Kp^b

ÚVOD

Protilátky proti antigenům s vysokou frekvencí výskytu (*high frequency antigens* – HFA) způsobují sice vzácné, ale zato pro imunohematologickou laboratoř či krevní banku složité situace. Pomyslet na přítomnost anti-HFA je potřeba v případě nálezu pozitivit plazmy či séra vyšetřované osoby se všemi diagnostickými erytrocyty a zároveň negativit s vlastními erytrocyty. Určení specifity je obvykle mimo možnosti většiny laboratoří, přičemž v ČR je v rukou Národní laboratoře pro imunohematologii. Kromě určení specifity aloprotilátky je hlavním problémem zajištění antigen negativních erytrocytů pro hemoterapii těchto pacientů. Další otázkou je význam dané protilátky v těhotenství, kdy je plod s velkou pravděpodobností nositelem HFA a může hrozit riziko hemolytického onemocnění plodu/novorozence (HON) s různě těžkými klinickými dopady pro plod a/nebo novorozence.

KAZUISTIKA

V rámci imunohematologického screeningu byl do naší laboratoře zaslán krevní vzorek 34leté těhotné v 18. týdnu těhotenství. Jednalo se o druhé těhotenství. V první graviditě nebyla detekována žádná alo- či autoprotilátka. V rámci testování jsme zjistili uniformní reaktivitu se všemi diagnostickými erytrocyty screeningového i identifikačního panelu v nepřímém antiglobulinovém (síla reakce 2+) a v enzymovém testu (síla reakce 1+). Plazma těhotné s vlastními erytrocyty nereagovala, přímý antiglobulinový test byl negativní. Reakce s novorozeneckými erytrocyty byla pozitivní. Z léků užívala těhotná pouze antihypertenzivum obsahující metyldopu. Klinicky byla v dobrém stavu, bez závažných zdravotních problémů a s normálním nálezem v krevním obrazu. Krevní skupina těhotné byla A RhD pozitivní, fenotyp CC_{ee} Cw– K– Fy(a+b–) Jk(a+b+) S+ s+ M+ N– P1– Le(a–b+) Lu(a–b+). Po-

jali jsme podezření na přítomnost anti-HFA. Vzhledem k příslušnosti k minoritní populaci (romský původ) jsme uvažovali o nejčastěji zachycované anti-HFA v této komunitě, a to anti-Jr^a. Nově odebrané vzorky jsme zaslali do Národní referenční laboratoře (NRL) pro imunohematologii ÚHK Praha k určení specifity. Zde byla stanovena protilátka anti-Kp^b v titru 16 (gelová sloupcová aglutinace). Těhotná byla zařazena ke sledování do ambulance pro rizikové těhotenství. Pro případnou potřebu hemoterapie erytrocyty jsme provedli šetření v rámci rodiny a vyhledali dárce v registru dárců se vzácnými krevními skupinami (dále jen „registr“). Dále jsme oslovili zástupce banky kryokonzervovaných erytrocytů v Ústřední vojenské nemocnici (ÚVN) Praha, kde t.č. nebyly k dispozici žádné zmrazené erytrocyty fenotypu Kp(b–). V registru jsme našli pouze 3 dárce/dárkyně Kp(b–) ze dvou zařízení transfuzní služby, ale nakonec byla

reálně k dispozici pouze jedna dárkyně, která navíc cca 1–2 měsíce před plánovaným termínem porodu námi sledované těhotné měla absolvovat operační výkon. Této dárcyni byla proto v ÚVN Praha s předstihem provedena erythrocytaferéza a byly vyrobeny 2 jednotky erythrocytů deleukotizovaných kryokonzervovaných zmražených (EDKZ). Těhotná měla 4 sourozence, 2 sestry a 2 bratry. Jedna ze sester však žila ve Velké Británii a 1 bratr byl zdravotně nezpůsobilý. Provedli jsme tedy vyšetření antigenu Kp^b u zbývajících dvou sourozenců, sestra byla Kp(b+) a bratr Kp(b-). Bratr splňoval kritéria dárcovství krve včetně negativy infekčních markerů mandatorně vyšetřovaných u dárců krve a krevních složek a byl ochoten pro svou sestru krev darovat. Odmítl však případný odběr erythrocytaferézou v ÚVN Praha. Zpracování plné krve či aferetických erythrocytů odebraných na našem pracovišti nebylo v kryobance ÚVN Praha akceptováno z důvodu preference zmrazování erythrocytů do 1 hodiny od odběru. Odběr krve bratra těhotné jsme tedy naplánovali cca 4 týdny před předpokládaným termínem porodu. Opakovaná stanovení titru protilátky v NRL pro imunohematologii nevykazovala žádnou dynamiku, přetrvával titer 16. Gynekologické kontroly neprokazovaly žádné komplikace vývoje plodu či jeho anemizaci. Vzhledem k preeklampsii byla těhotná přijata k hospitalizaci a k předčasnému porodu císařským řezem (SC) ve 34. týdnu gravidity v odpoledních hodinách. SC bylo nutné provést s ohledem na ohrožení plodu nejpozději do druhého dne. Červený krevní obraz těhotné při příjmu byl subnormální (erythrocyty $3,55 \times 10^{12}/l$, Hb 110 g/l, hematokrit 0,33 l/l). V den plánovaného SC jsme odebrali krev bratra těhotné a vyrobili erythrocyty resuspendované deleukotizované (ERD). Zároveň byla domluvena možnost urgentního dodání Kp(b-) EDKZ z ÚVN Praha. SC proběhl bez komplikací, bez větších krevních ztrát (200 ml). Novorozená holčička měla po narození Apgar skóre 9, erythrocyty $4,17 \times 10^{12}/l$, hemoglobin

161 g/l a celkový bilirubin 30 $\mu\text{mol}/l$, který se v průběhu hospitalizace zvýšil na 214 $\mu\text{mol}/l$ (8. den po narození). Od 3. dne po porodu byla krátkodobě prováděna fototerapie. Transfuze erythrocytů novorozenci či matce nebyla zapotřebí, matka už během těhotenství užívala kombinovaný přípravek železa a kyseliny listové.

DISKUZE

HFA je obvykle definován výskytem v populaci přesahujícím 99–99,9 %. Nález aloprotilátky proti HFA je tudíž vzácný. Je často vázán na etnické menšiny.

Frekvence výskytu aloprotilátek proti HFA v ČR není známa. I v zahraniční literatuře se anti-HFA zmiňují nejčastěji v podobě jednotlivých kazuistik, ale existují i souhrnné práce [1–3]. V ČR je nejčastěji zmiňovanou anti-HFA protilátkou anti-Jr(a) vyskytující se v romské populaci [4]. Ostatní anti-HFA jsou v ČR extrémně vzácné. Klinický význam anti-HFA je vzhledem k nízké frekvenci výskytu často nejasný, kolísá od benignity k těžkým hemolytickým projevům jak po transfuzi inkompatibilních erythrocytů, tak i při aloimunizaci plod-matka [5]. Výskyt HFA Kp^b (K4) je u všech populací > 99,9 %. Alogenní protilátka anti-Kp^b je v literatuře zmiňována jen sporadicky [6–13] a v ČR doposud v odborné literatuře publikována nebyla. Transfuze Kp(b+) erythrocytů pacientovi s anti-Kp^b může způsobit zkrácené přežívání dárcovských erythrocytů či opožděnou hemolýzu [14–16], ale také nemusí [10,12,17]. Byly popsány případy neonatální anémie způsobené mateřskou anti-Kp^b [7–9,11]. Aloimunizace může nastat po předchozí transfuzi a může způsobit HON [11]. Klinická významnost protilátky anti-Kp^b závisí i na výši titru. V případě titrů ve výši 256 (zkumavková metoda) došlo ke klinicky významné hemolýze [9,11]. V našem případě, kdy titer dosahoval hodnoty 16 (sloupcová aglutinace), nedošlo k těžkému HON. Vyšší koncentrace bilirubinu mohla souviset i s nezralostí novorozence narozeného cca o 6 týdnů dříve. V našem případě ne-

docházelo k další imunizaci matky (výše titru zůstávala stabilní), ale to mohlo být dáno také tím, že titrování probíhalo pouze do 24. týdne gravidity. K dalším kontrolním vyšetřením již krevní vzorky těhotné zaslány nebyly.

V odborné literatuře se také zmiňuje autoprotilátka anti-Kp^b způsobující autoimunitní hemolytickou anémii s tepelnými protilátkami [18,19].

V NRL pro imunohematologii byla před naším případem identifikována protilátka anti-Kp^b dvakrát, a to v roce 2009 a 2019, z čehož je jasné, jak raritní je výskyt této protilátky v ČR. Přesto je v praxi standardního imunohematologického pracoviště nutné počítat i s touto eventualitou. Z našeho případu vyplynula i potřeba ve větší míře rozšířit fenotypování dárců krve v ČR i o HFA vč. Kp^b a především navýšit zásoby HFA-negativních kryokonzervovaných erythrocytů. Zajištění standardního používání resuspenzních roztoků pro uchování rozmražených erythrocytů po dobu 3 týdnů (AS-3, Nutricel) by v případě obtížně plánovaného termínu transfuze, především v porodnictví, bylo velmi přínosné. Reálně dostupné zmrazování erythrocytů odebraných mimo ÚVN Praha by určitě také bylo vítáno. Obě možnosti jsou sice zmiňovány v doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství [20], ale jak se ukázalo v našem případě, v praxi nejsou běžně dostupné. Další, ovšem výrazně komplikovanější možností je nákup ERD či EDKZ v zahraničí [20].

V neposlední řadě je zapotřebí uvažovat i o odběru autologní krve [21,22]. V případě gravidity je to poněkud obtížnější, protože těhotné často bývají anemické, odběr krve v těhotenství je náročnější a rizikovější než u předoperačního odběru krve a hůře se plánuje doba odběru s ohledem na menší předvídatelnost termínu porodu ve srovnání s plánovanou operací.

V případě nedostupnosti Kp(b-) erythrocytů lze také zvážit podání inkompatibilních Kp(b+) erythrocytů s předchozí aplikací intravenózního imunoglobulinu a hydrokortizonu, která se ukázala (avšak

pouze v individuálním případě) jako dostatečně efektivní v prevenci případné klinicky významné hemolýzy [10].

Náš případ ukazuje, že i v rutinní praxi je potřeba myslet na raritní případy anti-HFA se všemi konsekvencemi týkajícími se případného zajištění adekvátní léčby včetně hemoterapie.

Literatura

1. Khurshid A, Alam M, Mahmood A, Khan A, Khan N, Yazdani S. Red cell antibodies against high frequency antigens, a two-year experience at a regional transfusion institute. *Pak Armed Forces Med J.* 2022;72(1):73.
2. Seltam A, Wagner F, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: An observational study. *Transfusion.* 2003;43(11):1563–1556.
3. Salamat N, Bhatti FA, Hussain A. Anti-Rh17 (anti-Hr0): A rare diagnostic and management problem. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(4):215–218.
4. Písačka M, Kořínková P, Matějková E, Bolcková HT. Imunohematologie – historie, současný stav poznání a role ÚHK. *Vnitř Lék.* 2012;58(Suppl 2):103–114.
5. Daniels G. *Human Blood Groups.* Blackwell Science, 3rd edition, 2013; pp. 263–266, 285–288, 356, 487–488, 501–503.
6. Allen Jr. FH, Lewis SJ, Fudenberg H. Studies of anti-Kp^b, a new antibody in the Kell blood group system. *Vox Sang.* 1958;3(1):1–13.
7. Anderson L, White JB, Liles BA, Jack JA. A case of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Kp^b (Rautenberg). *Am J Med Technol.* 1959;25:184–188.
8. Wright J, Cornwall SM, Matsina E. A second example of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^b. *Vox Sang.* 1965;10:218–221.
9. Dacus JV, Spinnato JA. Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kp^b sensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150:888–889.
10. Kohan AI, Reybaud JF, Salamone HJ, et al. Management of a severe transfusional problem in a patient with alloantibody to Kp^b (K4). *Vox Sang.* 1990;59:216–217.
11. Gorlin JB, Kelly L. Alloimmunisation via previous transfusion places female Kp^b-negative recipients at risk for having children with clinically significant hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang.* 1994;66:46–48.
12. Mazzara R, Lozano M, Salmerón JM, et al. Transfusion of incompatible RBCs to a patient with alloanti-Kp^b. *Transfusion.* 2001;41(5):611–614.
13. Elhence P, Sachan D, Verma A, Kumar A, Chaudhary R. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Kp^b induced haemolytic disease of the newborn. *Transfus Apher Sci.* 2012;47(3):247–250.
14. Wren MR, Issit PD. The monocyte monolayer assay and in vivo antibody activity. *Abstract. Transfusion.* 1986;26:548.
15. Eby CS, Cowan JL, Ramos RR, Chaplin H. In vivo and in vitro studies of anti-Kp^b allo-antibody. *Abstract. Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks.* 1990;156.
16. Sánchez-Girón F, Quintanar-García E, Alcaraz JL, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction by anti-Kp^b (Kel4). Report of the first case of anti-Kp^b in Mexico. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 1999;46(3):143–146.
17. Watt JM, Chatfield SY, Moffitt P. Transfusion against anti-Kp^b. *Abstract. Transfus Med.* 1992;2:171.
18. Manny N, Levene C, Sela R, et al. Autoimmunity and the Kell blood groups: auto-anti-Kp^b in a Kp(a+b-) patient. *Vox Sang.* 1983;45(3):252–256.
19. Win N, Kaye T, Mir N, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in infancy with anti-Kp^b specificity. *Vox Sang.* 1996;71:187–188.
20. Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP Č.STL2019_15. Postupy při zajištění erytrocytových přípravků se vzácnou kombinací krevně-skupinových znaků [online]. Dostupné z: <https://www.transfuznispolecnost.cz/doporu-cene-postupy#file-accordion-doporu-cene-postupy-stl>.
21. Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn. *Obstet Gynecol Surv.* 1976;31:581.
22. Masopust J. Autotransfuze. In: Řeháček V., Masopust J., a kolektiv. *Transfuzní lékařství.* Grada Publishing. 1. vyd. Praha, 2013;51–69.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

JM – příprava a napsání rukopisu

MP – revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 7. 8. 2023.

Přijato po recenzi dne: 21. 8. 2023.

MUDr. Jiří Masopust

Transfuzní oddělení

Krajská zdravotní, a.s.,

Masarykova nemocnice

v Ústí nad Labem, o.z.

Sociální péče 3316/12A

401 13 Ústí nad Labem

e-mail: jiri.masopust@kzcr.eu