

Kell aloimunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu

Kenneth J. Moise, Jr.

Ačkoli Rh-inkompatibilitě je věnována mnohem větší mediální pozornost, imunologické reakce vyvolávané Kell antigenem mohou pro plod s K1-pozitivitou znamenat stejně závažné – ne-li závažnější – ohrožení života.

Porozumění příčinám Rh-inkompatibility a vývoj postupů zajišťujících účinnou prevenci této poruchy je jedním z příběhů skutečného úspěchu moderní medicíny. Podání Rh-immunoglobulinu před porodem a po něm již nepochybně zachránilo nespočet životů a vedlo k významnému snížení incidence Rh-aloimunizace během těhotenství. Immunoglobuliny zabírají tomu, aby se v těle matky tvořily protilátky proti dalším erytrocytárním antigenům, však zatím bohužel vyvinuty nebyly. Právě uvedené se týká i Kell (K1) antigenu, který rovněž přispívá k rozvoji hemolytického onemocnění plodu/novorozence (hemolytic disease of the fetus/newborn, HDFN) a jako takový přitahuje stále větší zájem klinických lékařů.

V polovině 60. let 20. století studie nasvědčovaly výskytu protilátek proti Kell antigenu u 1,6 z 1 000 žen v reprodukčním věku.¹ Do roku 1995 se tento poměr z dosud neznámých příčin zdvojnásobil na 3,2 z 1 000 žen.² A zatímco ve státech, jako je Nizozemsko a Austrálie, je dívkám i ženám v plodném věku vyžadujícím transfuzi rutinně podávána Kell-negativní krev, Spojené státy americké v daném ohledu poněkud zaostávají. V USA je rutinně zajišťována kompatibilita erytrocytů

pouze v systémech AB0 a Rh. Proto nepřekvapí, že u dvou třetin Američanek s protilátkami proti Kell antigenu lze jako příčinu uvedené senzibilizace vystopovat krevní transfuzi v anamnéze.³ Ve většině rozsáhlých souborů jsou protilátky proti Kell antigenu v pozadí asi 10 % případů HDFN u plodů podstupujících nitroděložní transfuze.⁴

Porozumění základní imunopatologii

Systém krevních skupin Kell je tvořen dvěma proteiny – Kell a XK. Kell protein má podobnou strukturu jako členové proteinové rodiny zinkových neutrálních endopeptidáz, což naznačuje, že zřejmě hraje významnou roli v růstu a diferenciaci erytrocytů. Do tohoto systému patří více než 23 různých erytrocytárních antigenů. Jednotlivé antigeny jsou ve zmíněném systému označovány jménem, písmennou zkratkou nebo číslem. Do souvislosti s fetální anémií byly uvedeny protilátky proti nejméně devíti z těchto antigenů. Největší imunogenitou se vyznačuje Kell1 či K1 antigen. Dalšími protilátkami, u nichž bylo popsáno, že přispívají k rozvoji HDFN, jsou -Cellano (k, K2), -Penny (Kpa, K3), -Rautenberg (Kpb, K4), -Peltz (Ku, K5), -Sutter (Jsa, K6), -Matthews (Jsb, K7), -Karhula (Ula, K10) a -K22.⁵

Více než 91 % bělošské populace a 98 % Afroameričanů je Kell (K1)-negativních; fenotyp těchto jednotlivců je

označován zkratkou *kk*. Kell-pozitivní jednotlivci se dělí na heterozygoty (*Kk*) a homozygoty (*KK*). Pokud jde o osoby s Kell-pozitivní krví, 98 % bělochů a prakticky 100 % Afroameričanů v této skupině představují heterozygoti. Je-li otec K1-pozitivní, lze sérologickými testy pomoci anti-K a anti-k reagensy určit zygotnost. Vykazuje-li proto Kell-pozitivitu 9 % mužských partnerů a tvoří-li naprostou většinu z nich heterozygoti, čemuž odpovídá 50% riziko postižení plodu, pak celkové riziko postižení plodu při těhotenství provázeném Kell-aloimunizací – neznáme-li typ Kell antigenu a zygotnost otce – dosahuje pouze hodnoty 4,5 %.

Většina protilátek proti erytrocytům vytvářených v těle matky včetně protilátek anti-D proniká placentou a váže se na erytrocyty plodu exprimující příslušný antigen. Jakmile se tyto senzitivované buňky dostanou do fetální sleziny, jsou odstraněny z cirkulace a zničeny retikuloendoteliálními buňkami. Volný hemoglobin uvolněný v tomto procesu je následně přeměněn v bilirubin. Fetální kostní dřeň reaguje na výslednou anémii zvýšením počtu časných prekursorů červených krvinek (retikuloerytroblastů) uvolňovaných do krevního oběhu plodu.

Zdá se, že protilátka proti Kell antigenu vyvolává u plodu anémii dvojitého útokem na fetální erytrocyty. Podobně jako u protilátek anti-D i zde platí, že senzibilizované fetální erytrocyty jsou

Dr. Moise je profesorem porodnictví a gynekologie na oddělení materno-fetální medicíny, Baylor College of Medicine a Texas Children's Fetal Center v Houstonu.

sekvestrovány ve slezině plodu. Do hry však vstupuje i další mechanismus spočívající v potlačení produkce erytrocytů, jehož důsledkem je neadekvátní odpověď plodu na anémii. Laboratorními studiemi bylo potvrzeno přímé působení protilátek proti Kell antigenu na vyvíjející se erytrocyty.⁶ Krev odebraná plodům v těhotenstvích provázených aloimunizací proti Kell antigenu navíc obsahuje méně cirkulujících retikulytů a vykazuje nižší sérové koncentrace bilirubinu než krev odebraná plodům s projevy HDFN na podkladě působení protilátek anti-D.⁷

Sledování postiženého těhotenství

Vzhledem k tomu, že mechanismy vzniku fetální anémie při aloimunizaci proti Kell antigenu a při Rh-inkompatibilitě jsou odlišné, neshodují se odborníci v názoru na hodnotu titru protilátek vytvářených matkou, jež by měla dát podnět ke sledování stavu plodu. V případě protilátek anti-D byl navržen kritický titr 32 (ředění 1 : 32). Různí vědci u protilátek proti Kell antigenu prosazují nižší kritický titr protilátek vytvářených matkou. Podle některých by měl mít hodnotu 2, podle jiných 8.^{8,9} V nedávno zkoumaném souboru bylo zjištěno, že na základě titru 32 byly rozpoznány všechny plody postižené těžkou anémií v důsledku reakce na protilátky proti Kell antigenu.³ Za rozumný práh pro posouzení přítomnosti fetální anémie lze tedy označit titr 8 či vyšší zjištěný u matky nepřímým Coombsovým testem.

V minulosti se po zjištění kritického titru protilátek u matky ke sledování stavu plodu užívalo stanovení bilirubinu v amniové tekutině, na jehož základě lze nepřímě hodnotit stupeň fetální hemolýzy. Tyto údaje byly měřeny jako ΔOD_{450} a vynášeny do Lileyovy křivky, která zohledňovala změny hodnot spojené s narůstajícím gestačním věkem. Několik odborníků vzhledem k roli, kterou protilátky proti Kell antigenu hrají v potlačení produkce erytrocytů, vyjádřilo pochybnosti týkající se využití Lileyovy křivky pro hodnocení přítomnosti fetální anémie. Byly publikovány případy s nízkými

hodnotami ΔOD_{450} , po nichž došlo k rychlému vývoji hydropsu plodu.^{10,11} Na základě těchto zpráv někteří odborníci začali prosazovat názor, že ΔOD_{450} na 65. percentilu v zóně 2 Lileyovy křivky by měla představovat prahovou hodnotu pro uplatnění odběru pupečnickové krve pod kontrolou ultrazvuku s cílem určit, zda plod je, či není anemický.⁸ Další odborníci se ptají, zda je s ohledem na výpovědní hodnotu dopplerovského vyšetření střední mozkové tepny vůbec na místě provádět amniocentézu – této otázce se budeme věnovat dále.

Přínos amniocentézy nicméně dosud spočívá v možnosti stanovit krevní skupinu plodu v systému Kell, je-li otec heterozygot. Na základě analýzy DNA získané z amniové tekutiny lze zjistit, zda je plod nositelem Kell genu.¹² Je-li plod vyhodnocen jako Kell-negativní, pak není ohrožen rozvojem HDFN v důsledku působení protilátek vytvářených v těle matky a těhotenství lze považovat za běžné.

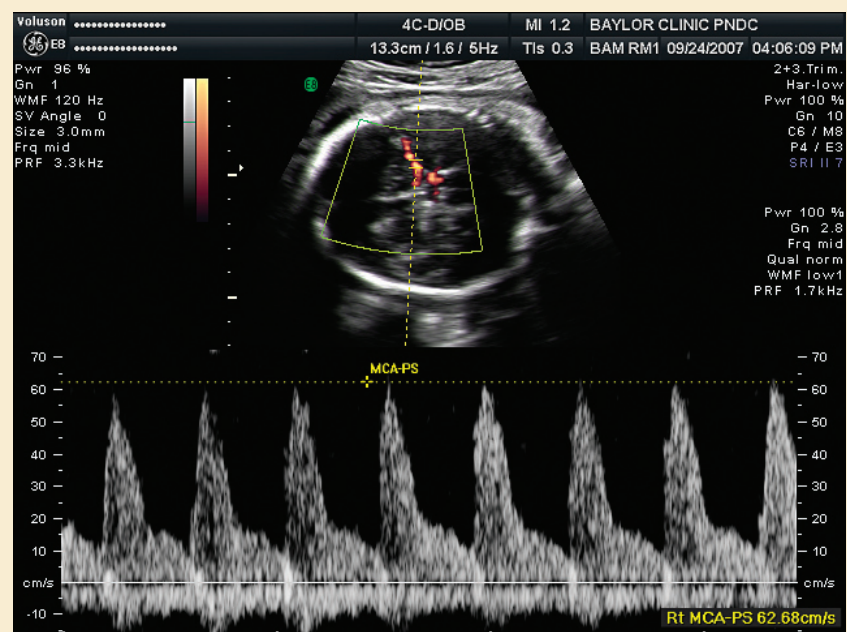
Pro detekci fetální anémie se začalo široce využívat měření vrcholové sy-

stolické průtokové rychlosti v arteria cerebri media plodu za pomoci dopplerovského ultrazvukového vyšetření. Hodnoty vyšší než 1,5násobek mediánu (MoM) v tomto smyslu vykazují 88% senzitivitu a 82% specificitu, takže předčí sériové amniocentézy prováděné za účelem stanovení ΔOD_{450} (obr. 1).¹³ Uvedené vyšetření je výhodné pro svou neinvazivnost – není zde riziko předčasné ruptury vaku blán ani prohloubení senzibilizace matky. Přestože většina dosud publikovaných údajů o dopplerovském vyšetření a. cerebri media plodu se týká těhotenství ohrožených Rh-inkompatibilitou, analýzy několika souborů ukazují, že zmíněné vyšetření je stejně účinné i z hlediska detekce fetální anémie u těhotenství komplikovaných aloimunizací proti Kell antigenu.^{14,15}

Jakmile se z dopplerovského vyšetření a. cerebri media dozvíme, že plod je ohrožen anémií, měla by být provedena kordocentéza s Kell-negativní krví připravenou pro případnou intrauterinní transfuzi. Jak vyplývá z údajů získaných v jednom ze superkonziliárních

OBRÁZEK 1

Detekce fetální anémie za pomoci dopplerovského vyšetření a. cerebri media



Z barevného zobrazení krevního průtoku a. cerebri media při dopplerovském ultrazvukovém vyšetření vyplývá, že vrcholová systolická rychlost činí 67 cm/s.

evropských center, je HDFN vzniklé na podkladě Kell-inkompatibility spojeno s nižší četností přežití novorozenců než HDFN podmíněné Rh-inkompatibilitou (58 % oproti 89 %).¹⁶

Celková péče

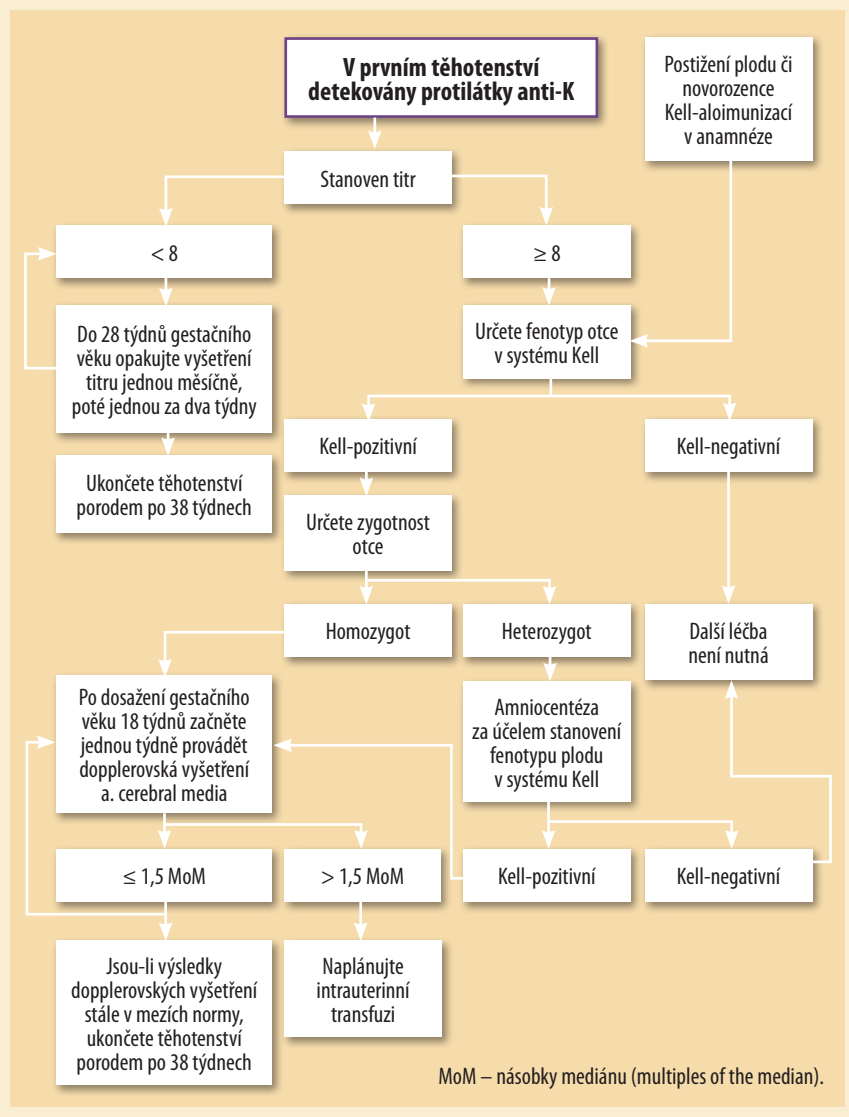
Péče o těhotenství komplikované aloimunizací proti Kell antigenu je shrnuta na obrázku 2. Jakmile jsou detekovány protilátky vytvářené matkou, měli by kliničtí lékaři indikovat stanovení jejich titru nepřímým Coombsovým testem. Mělo by být provedeno také vyšetření otce s cílem zjistit, zda je partner budoucí matky nositelem Kell genu. Ve většině případů budou protilátky nalézané u matky důsledkem předchozí krevní transfuze a její partner bude Kell-negativní. V těchto situacích – není-li pochyb o otcovství partnera – nemáte důvod provádět další vyšetření, neboť plod nebude ohrožen rozvojem HDFN. Bude-li otec shledán pozitivním, vyžadujte v krevní bance stanovení zygotnosti; ve většině případů se bude jednat o heterozygota (fenotyp: Kk).

Titry protilátek vytvářených matkou by měly být hodnoceny opakovaně – přibližně do 28 týdnů gestačního věku jednou za měsíc, poté jednou za dva týdny. Zaznamenáte-li hodnotu ≥ 8 a je-li otec heterozygot, bude na místě provést amniocentézu za účelem posouzení Kell-fenotypu u plodu. Pokud zjistíme, že plod je Kell-negativní, žádná další vyšetření nejsou nutná. Je-li plod Kell-pozitivní (nebo je-li otec ve vzácných případech homozygot), je třeba těhotnou odeslat do specializovaného centra perinatální péče, kde lze jednou za týden až jednou za dva týdny provádět opakovanou dopplerovská vyšetření a. cerebri media plodu. Hodnota vyšší než 1,5 MoM nasvědčuje nutnosti provedení kordocentézy a pravděpodobně též intrauterinní krevní transfuze.

Kell-aloimunizované ženy, u nichž již v minulosti došlo k poškození plodu či novorozence, by měly být do specializovaného centra perinatální péče odeslány časně. Hodnocení titrů protilátek vytvářených matkou v těchto těhotenstvích postrádá smysl, neboť k postižení plodu zpravidla dochází

OBRÁZEK 2

Algoritmus hodnocení a výběru léčby chronické pánevní bolesti u žen v rámci primární péče



dříve než v průběhu předchozího těhotenství. Jakmile byla Kell-pozitivita plodu potvrzena amniocentézou, lze opakovaná dopplerovská vyšetření a. cerebri media plodu zahájit již po dosažení gestačního věku 18 týdnů. Intrauterinní transfuzi je obvykle možno úspěšně provést již po 20. týdnu těhotenství.

Kell-aloimunizace se sice vyskytuje méně často než Rh-inkompatibilita, nicméně u ní lze očekávat závažnější fetální anémii podmíněnou unikátní schopností dané protilátky potlačovat fetální erythropoézu. Je vhodné uvážit časně odeslání budoucí matky do specializo-

vaného centra perinatální péče, protože četnost přežití novorozenců klesá navzdory uplatnění moderní metodiky sledování plodu a léčebných strategií.

CONTEMPORARY OB/GYN – SEPTEMBER 2008 ■ Kell sensitization can cause fetal anemia, too

LITERATURA

1. Queenan JT, Smith BD, Haber JM, et al. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol.* 1969;34: 767–771.
 2. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, et al. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol.* 1997;89:272–275.

3. McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 1999;93:667–673.
4. 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; 185:668–673.
5. Daniels G. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadley A, Soothill P, eds. *Alloimmune Disorders in Pregnancy Anaemia, Thrombocytopenia, and Neutropenia in the Fetus and Newborn.* Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 21–40.
6. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med.* 1998;338:798–803.
7. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:547–551.
8. Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al. Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 1992;79:239–244.
9. 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; 109:1093–1098.
10. Berkowitz RL, Beyth Y, Sadovsky E. Death in utero due to Kell sensitization without excessive elevation of the delta OD450 value in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 1982; 60:746–749.
11. Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:85–90.
12. van der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, et al. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev.* 2003;17:31–44.
13. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:156–164.
14. Rimon E, Peltz R, Gamzu R, et al. Management of Kell isoimmunization—evaluation of a Doppler-guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:814–820.
15. van Dongen H, Klumper FJ, Sikkel E, et al. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:341–345.
16. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988–1999. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:731–737.

Komentář

Kell aloimmunizace matky může vést k rozvoji anémie plodu

Doc. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

*Porodnicko-gynekologická klinika, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc*

Zavedení imunoprofylaxe „D“ aloimmunizace těhotných žen vedlo sice ke snížení incidence hemolytického onemocnění plodu a novorozence, avšak péče o těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu představuje problém i nadále.

Příčiny fetální anémie

Existuje mnoho příčin, které mohou způsobit rozvoj závažné fetální anémie, nejčastější z nich je ale stále Rh aloimmunizace. Ačkoli v posledních třiceti letech se zavedením anti-D profylaxe do klinické praxe došlo k poklesu její incidence, představuje problém i v současnosti. Fetální anémii mohou ale způsobovat i jiné antigeny (např. Kell, Kidd a Duffy), proti nimž profylaktické imunoglobuliny nebyly vyvinuty, a aloimmunizace matek těmito antigeny bude tudíž představovat problém i v budoucnosti. Kromě erytrocytární aloimmunizace může vést k fetální anémii také infekce parvovirem B19 nebo cytomegalovirem, fetoma-

ternální hemoragie, a „twin-to-twin transfusion syndrome“ (tab. 1). Fetální anémie proto bude představovat problém i nadále, a je nutné, abychom měli možnost ji včas a spolehlivě diagnostikovat (tab. 2).

Rh (D) aloimmunizace matky

Protilátky anti-D mohou způsobovat závažnou formu hemolytického onemocnění plodu i novorozence (HDFN – haemolytic disease of the fetus and newborn). Jelikož D antigen je velice silný, tvorbu protilátek vyvolá již parenterální podání 0,1 ml Rh (D) pozitivních erytrocytů Rh (D) negativním jedincům. Nejčastější příčinou Rh (D) aloimmunizace je krvácení, při kterém pronikají erytrocyty plodu do krevního oběhu matky.

Všem případům Rh (D) aloimmunizace však lze teoreticky zabránit profylaktickým podáním anti-D gamaglobulinu v potřebné dávce při každé potenciálně senzibilizující události.



Incidence Rh (D) inkompatibilních těhotenství

Incidence Rh inkompatibility se liší v závislosti na etnickém původu. Přibližně 15 % bílé populace je D-negativní. U většiny ostatních populací je ale incidence D-negativního fenotypu výrazně nižší, u Afroameričanů činí 5–8 %, u Asiatů a původních obyvatel Ameriky 1–2 %. U bílé populace má D-negativní žena 85% pravděpodobnost, že její partner bude D-pozitivní, v 60 % heterozygot a ve 40 % homozygot na lokusu D. Přibližně v 10 % všech těhotenství nastává situace, že Rh (D) negativní matka bude mít Rh (D) pozitivní plod a asi 60 % Rh (D) negativních žen bude mít v první graviditě Rh (D) pozitivní plod.

V olomouckém regionu v posledních deseti letech byla incidence Rh (D) aloimmunizace u těhotných žen 3,7 ‰. V České republice nejsou taková data k dispozici, ale předpokládáme-li podobné výsledky jako

TABULKA 1

Příčiny fetální anémie

IMUNITNÍ

- **Erytrocytární aloimunizace**
(nejčastěji v systémech Rh, Kell, Kidd a Duffy)

NEIMUNITNÍ

- **Parvovirus B19**
- **Diamondova-Blackfanova anémie** (syndrom)
- **Cytomegalovirus**
- **Fetomaternální hemoragie**
- **Twin-to-twin transfusion**
- **Homozygotní forma thalasémie a** (jihovýchodní Asie)

v olomouckém regionu, jedná se asi o 370 Rh (D) aloimunizovaných těhotných žen ročně. Pokud dvě třetiny z nich budou mít D-pozitivní plod, můžeme předpokládat asi **247 ohrožených plodů ročně**.

Kell aloimunizace matky

Protilátky anti-K mohou rovněž způsobovat závažnou formu HDFN

a k imunizaci dochází zpravidla po transfuzi K-pozitivní krve K-negativní ženě. Tento anamnestický údaj je přítomen prakticky vždy. V České republice stejně jako v USA jsme zřejmě „a little behind the times“, protože ani u nás není ženám před ukončením reprodukčního období při transfuzi podávána vždy Kell (K) kompatibilní nebo Kell (K) negativní krev.

Závažnost HDFN lze jen obtížně předpovědět, protože korelace mezi hladinou protilátek anti-K a stupněm fetální anémie je jen velmi malá. Rovněž koncentrace bilirubinu v plodové vodě je menší ve srovnání se stejně závažnou HDFN při D aloimunizaci. Významná hyperbilirubinémie nebývá přítomna ani postnatálně a nižší je i počet retikulocytů a erytroblastů. Tyto charakteristiky nasvědčují menšímu podílu hemolýzy u stejně závažné HDFN způsobené anti-K ve srovnání s D aloimunizací. To vede ke spekulaci, že protilátky anti-K způsobují rozvoj fetální anémie převážně supresi erytropoézy v kostní dřeni. Je jisté, že Kell glykoprotein je jedním z prvních specifických erytroidních antigenů, který se objevuje na membráně erytroidních progenitorových buněk v průběhu erytropoézy, zatímco Rh proteiny se objevují mnohem později. Protilátky anti-K by mohly způsobovat supresi erytropoézy imunitní destrukcí raných erytroidních progenitorových buněk makrofágy v játrech. Tyto buňky ještě neobsahují hemoglobin, což vysvětluje i nízkou koncentraci bilirubinu v plodové vodě a nepřítomnost hyperbilirubinémie postnatálně u novorozence při K aloimunizaci. Naproti tomu D antigen se neobjevuje na erytroidních buňkách dříve, než se z nich stanou hemoglobinizované erytroblasty. Přesný mechanismus, jakým protilátky anti-K přímo ovlivňují a redukuje hematopoetickou odpověď plodu, však není jednoznačně objasněn.

Systém Kell sestává celkem z 23 antigenů. Mezi dalšími protilátkami systému Kell, které by mohly způsobit

závažnou fetální anémii vyžadující podání intrauterinní transfuze, jsou uváděny anti-k, -Kp^a, -Kp^b, -Js^a, -Js^b, -U1^a, -Ku a K22.

Incidence K inkompatibilních těhotenství

Vedle aloimunizace v systémech ABO a Rh představuje u bílé populace anti-K aloimunizace nejčastější příčinu hemolytické nemoci plodu a novorozence.

K-pozitivní fenotyp je přítomen asi u 10 % Evropanů. K-negativní žena (90 %) má proto 10% pravděpodobnost, že její partner bude K-pozitivní (většinou heterozygot na lokusu K), a tudíž má 5% pravděpodobnost, že bude mít K-pozitivní plod.

V olomouckém regionu byla v posledních deseti letech incidence Kell (K) aloimunizace u těhotných žen 1,2‰ (versus 3,2‰, jak uvádějí autoři v článku). V celé České republice nejsou taková data rovněž k dispozici, ale předpokládáme-li podobné výsledky jako v olomouckém regionu, jedná se asi o 120 Kell (K) aloimunizovaných těhotných žen ročně. Při 5% pravděpodobnosti, že budou mít K-pozitivní plod, můžeme předpokládat asi **šest ohrožených plodů ročně**.

Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu

Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina ABO + Rh (D) a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek (event. plus identifikace protilátky a vyšetření titru při pozitivitě screeningu).

U matky se provádí průkaz cirkulujících protilátek proti fetálním erytrocytům *nepřímým Coombsovým testem*. **U dítěte** lze prokázat protilátky vázané na povrch erytrocytů *přímým Coombsovým testem*.

Plod je ohrožen anémií, pokud je u matky pozitivní nepřímý antiglobulinový (Coombsův) test pro jednu nebo několik protilátek asociovaných s hemolytickým onemocněním plodu

TABULKA 2

Diagnostické metody při predikci fetální anémie

NEINVAZIVNÍ

Detekce aloprotilátek v séru matky

- **Ultrazvukové vyšetření**
 - Zvětšený biventrikulární průměr srdce
 - Fetální thorako-kardiální index < 2
 - Rozšíření umbilikální žíly
 - Ztluštění placenty více než 4 cm
 - Polyhydramnion (oligohydramnion)
 - Zvětšení fetálních jater a sleziny
 - **Hydrops plodu**
- **Dopplerometrie**
 - **Maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media (MCA-PSV)**
 - **Systolická atrioventrikulární regurgitace**
- **Kardiotokografie**

INVAZIVNÍ

- **Amniocentéza**
- **Kordocentéza**

a novorozence (HDFN). Za kritickou je považována taková hladina protilátek („kritický titer“), která je spojena s významným rizikem rozvoje závažné HDFN a hydrpsu plodu. Ve většině perinatologických center je kritická hodnota stanovena na 1 : 8 až 1 : 32. Je-li počáteční titer 1 : 8 nebo nižší, mělo by být těhotenství sledováno a titer protilátek u matky vyšetřen každé čtyři týdny. Jsou-li diagnostikovány jiné aloprotilátky než anti-D, lze pro indikaci ke sledování těhotenství využít stejnou kritickou hodnotu titru. Výjimkou je K (Kell) aloimunizace, jelikož koncentrace protilátek anti-K (Kell) nekoreluje se stavem plodu a i velmi nízké titry mohou vést k rozvoji závažné HDFN. Naopak, při aloimunizaci matky antigenem E je zajímavé, že ani vysoké titry protilátek anti-E nevedou obvykle k závažné HDFN.

Titr protilátek lze použít pouze jako marker ohrožení těhotenství aloimunizací, ale nikoli v predikci stupně závažnosti fetální anémie. Samotný titer protilátky nás neinformuje dostatečně ani o jejím hemolytickém potenciálu. Ten závisí i na dalších parametrech: specifitě, koncentraci, aviditě a IgG podtřídě protilátky; síle exprese cílového antigenu na krvinkách plodu; gestačním stádiu plodu v období, kdy koncentrace protilátek dosáhne kritických hodnot; (ne)přítomnosti „blokujících“ protilátek v séru matky; schopnosti retikuloendotelového systému destruovat senzibilizované erytrocyty. Výsledky titru protilátek mají proto jen omezený význam a nález nestačí k exaktní definici fetálního ohrožení.

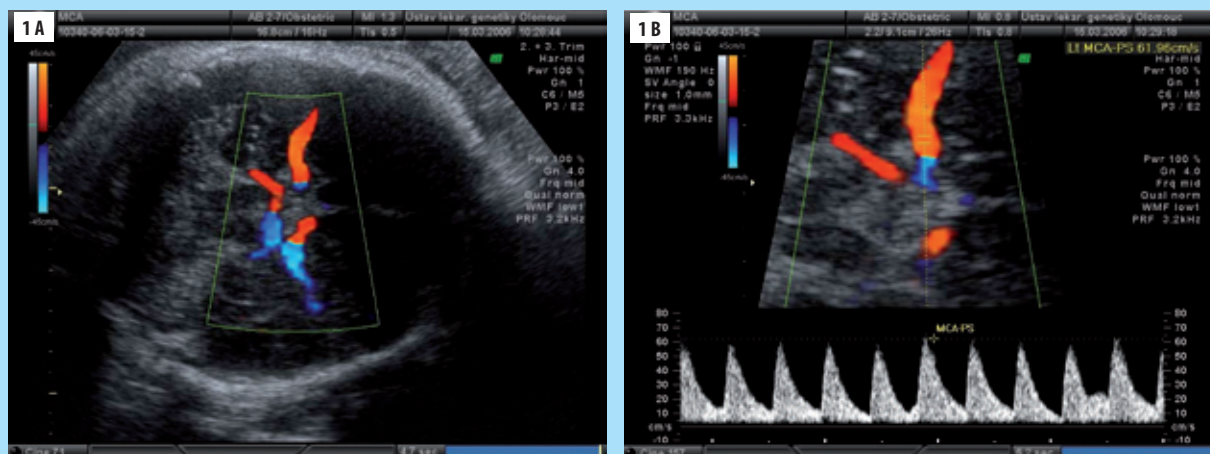
U žen s prokázanými aloprotilátkami je pro průběh těhotenství důležitá rovněž porodnická anamnéza, z níž lze usuzovat na další možný vývoj HDFN. Je velmi důležitá hlavně pro strategii diagnostických a terapeutických výkonů. Znalost tíže a průběhu nemoci v minulých graviditách je rozhodující pro plánování prvního invazivního výkonu.

POSTUP PŘI PROVÁDĚNÍ PREVENCE Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen

1. Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina ABO + Rh (D) a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek (dále jen „antierytrocytární protilátky“).
Při nepřítomnosti antierytrocytárních protilátek na začátku těhotenství se provádí ve 28. týdnu kontrolní screening protilátek u všech těhotných žen (D-negativních i D-pozitivních). U D-negativních před provedením antepartální profylaxe D aloimunizace a u D-pozitivních vzhledem k možnosti vzniku i jiných než anti-Rh (D) protilátek způsobujících závažné hemolytické onemocnění novorozence.
2. Před screeninem antierytrocytárních protilátek v séru matky je nutné vždy cíleně pátrat, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství podán imunoglobulin anti-Rh (D) (dále jen „IgG anti-D“). Pokud ano, je nutné tento údaj uvést do žádanky na vyšetření, protože při přetrvávání hladiny IgG anti-D by mohlo být chybně vysloveno podezření na Rh (D) aloimunizaci matky. Rovněž je-li při kontrolním screeningu prokázána přítomnost protilátek anti-D, je nutno před stanovením diagnózy Rh (D) aloimunizace matky raději znovu ověřit, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství IgG anti-D podán.
3. Nebyla-li v séru Rh (D) negativních žen prokázána přítomnost anti-D protilátek, podává se jim ve 28. a ve 34. týdnu těhotenství IgG anti-D v dávce 125 µg nitrosvalově. IgG anti-D lze podat i jednorázově jen ve 28. týdnu v dávce 250 µg.
4. V prvním trimestru u žen Rh (D) negativních se po samovolném potratu s instrumentální revizí dutiny děložní, umělém ukončení těhotenství, evakuaci molární gravidity, biopsii choria z genetické indikace nebo po operaci mimoděložního těhotenství, podává 125 µg IgG anti-D.
5. Ve 2. a 3. trimestru po indukovaném abortu, amniocentéze, kordocentéze nebo při jiných invazivních výkonech prenatalní diagnostiky a fetální terapie, při porodnickém krvácení, intrauterinním úmrtí plodu, pokusu o zevní obrat konce pánevního, po břišním poranění nebo v situacích, kdy existuje potenciální riziko senzibilizace matky Rh (D) antigeny plodu, se podává Rh (D) negativním ženám 125 µg IgG anti-D.
6. Při pokračujícím nebo opakujícím se krvácení po 12. týdnu těhotenství se podává 125 µg IgG anti-D opakovaně v šestitýdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky.
7. Rh (D) negativním ženám, po porodu Rh (D) pozitivního dítěte, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek, je nutné aplikovat IgG anti-D v dávce 125 µg nitrosvalově + stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky. Není-li stanoven objem fetomaternální hemoragie, podává se dávka dvojnásobná (250 µg). Potřebná dávka IgG anti-D by měla být podána matce co nejdříve po porodu, nejpozději do 72 hodin.
8. Je-li kvantitativně stanoveno množství fetálních erytrocytů proniklých do oběhu matky, je indikováno podání 10 µg IgG anti-D na 0,5 ml fetálních erytrocytů nebo 1 ml plné krve.
9. Při opomenutí provedení prevence Rh (D) aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu.
10. Ženě, které byl aplikován IgG anti-D, je nutné vystavit potvrzení s přesným popisem množství a způsobu podání. IgG anti-D se nepodává ženám, v jejichž krevním séru byla prokázána přítomnost anti-D protilátek, s výjimkou případů, kdy se jedná o přetrvávající hladinu antenálně podaného IgG anti-D. Není-li absolutní jistota o původu anti-D protilátek v séru matky, měla by být prevence Rh (D) aloimunizace provedena. IgG anti-D je nutno podat i v případech, že Rh (D) status dítěte není znám.

OBRÁZEK 1

Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV)



Vyšetření se provádí v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu). Willisův okruh je vizualizován pomocí barevné dopplerometrie. Arteria cerebri media je zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímal více než 50 % obrazovky. Oblast měření „sample volume“ (1 mm) se umístí těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak, aby se úhel měření co nejméně blížil 0 stupňů. Úhlová korekce se nepoužívá. Je nutné získat křivku s 15–30 vlnami, které mají stejný tvar, a stanoví se MCA-PSV. Výše zmíněný postup se opakuje nejméně třikrát. Rozdíl mezi získanými hodnotami MCA-PSV během měření by neměl být větší než 1–3 cm/s.

Sledování a vedení těhotenství pouze na podkladě anamnestických a sérologických údajů není spolehlivé.

Hlavním objevem, který zásadně ovlivnil situaci a umožnil snížit počty prováděných invazivních diagnostických výkonů, bylo zjištění, že stupeň anémie plodu lze spolehlivě predikovat i neinvazivně při ultrazvukovém vyšetření pomocí barevné a pulsní dopplerometrie. Implementace neinvazivního stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media plodu (MCA-PSV) do managementu těhotenství s rizikem rozvoje fetální anémie umožňuje snížit počet dosud prováděných diagnostických invazivních výkonů (amniocentéz a kordocentéz) o více než 70 %.

Nejedná se ale o standardní vyšetření a je velmi důležité dokonalé zvládnutí správné techniky měření MCA-PSV. Pacientky s rizikem rozvoje fetální anémie by proto měly být odesílány ke sledování do specializovaných center s pracovníky zaškolenými a erudovanými v této metodice. Ve specializovaných centrech při zavedení MCA-PSV do managementu

však vzniká problém zajištění dostatečného počtu indikovaných kordocentéz s podáním intrauterinní transfuze nutných k zachování potřebné erudice (obr. 1–2).

Vyšetřením volné fetální DNA z periferní krve matky je navíc možno stanovit Rh genotyp plodu již na začátku těhotenství. V případech mateřské Rh aloimunizace lze tímto způsobem vyloučit Rh negativní plody, které není nutné dále sledovat, protože nejsou ohroženy rozvojem hemolytického onemocnění. *Vyšetření Kell (K) genotypu plodu není v současné době v České republice k dispozici.*

Kordocentéza (odběr krve z pupečnicku) je metodou volby v invazivní diagnostice s následnou intrauterinní transfuzí. Od provádění sériových kordocentéz se v souvislosti se zavedením ultrazvukové dopplerovské diagnostiky upustilo. Snaha je začít s invazivními výkony co nejdříve a provádět je co nejméně.

Nejbezpečnější metodou přístupu k fetální cirkulaci je v současnosti transabdominální punkce pupečnicku kontrolovaná ultrazvukem. Výhodou

je možnost vyšetření krevního obrazu plodu a v případě potřeby podání intrauterinní transfuze. Ze vzorku fetální krve lze stanovit rovněž erytrocytární antigenní výbavu a diagnostikovat eventuální infekci plodu parvovirem B19 nebo cytomegalovirem. Kordocentézu je teoreticky možno provést již od 18. týdne těhotenství, technickou proveditelnost výkonu však ovlivňuje také habitus pacientky, lokalizace placenty a úponu pupečnicku, rozvíjející se hydrops plodu atd.

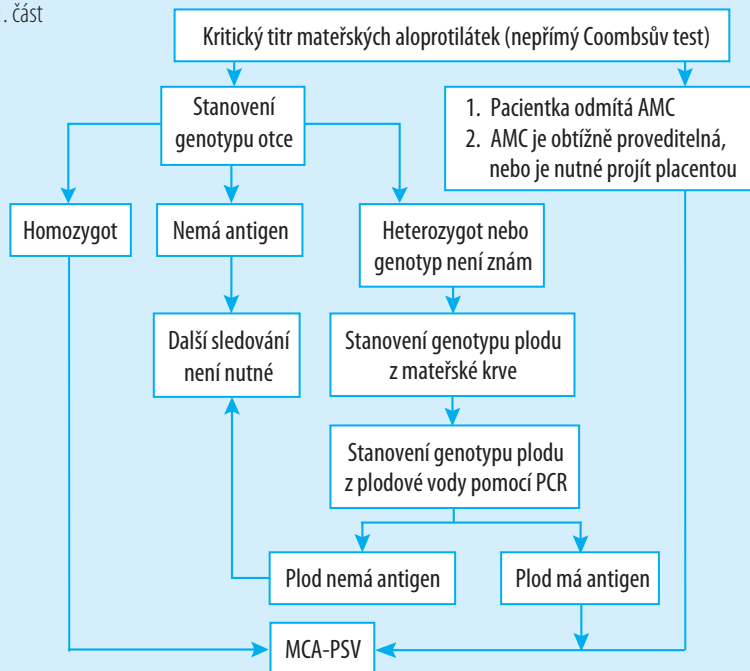
Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen

Pokud by se neprováděla u Rh (D) negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence Rh (D) aloimunizace, došlo by v podmínkách České republiky ročně k Rh (D) aloimunizaci asi u 2 000 žen. Ačkoli v posledních třiceti letech se zavedením anti-D profylaxe do klinické praxe došlo k poklesu její incidence, představuje problém i v současnosti. V USA v roce 2001 byla incidence Rh aloimunizace 6,7 na 1 000 živě narozených. V České republice nejsou ta-

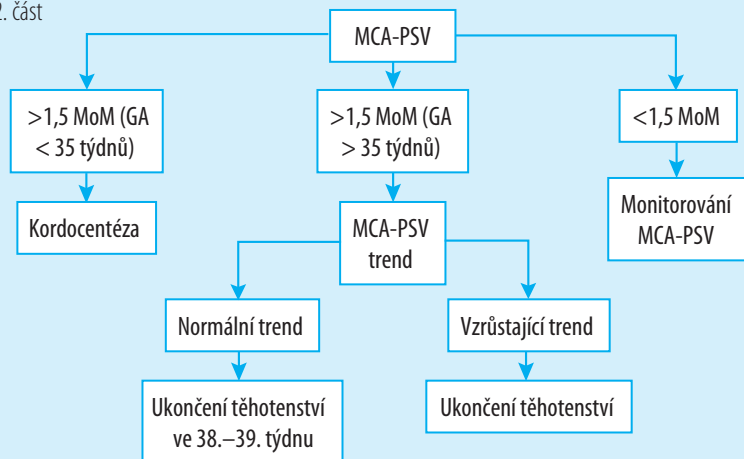
OBRÁZEK 2

Algoritmus pro management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu

1. část



2. část



V případě mateřských aloprotilátek anti-D dochází k rozvoji fetální anémie při titru vyšším než 1 : 16, při aloimunizaci antigenem E nemusí ani významné zvýšení titru vést k rozvoji anémie plodu, naopak při aloimunizaci Kell antigenem se může rozvinout závažná hemolytická nemoc již při nízkém titru protilátek (např. 1 : 8). AMC – amniocentéza; GA (gestational age) – gestační stáří; MCA-PSV (middle cerebral artery peak systolic velocity) – maximální průtoková rychlost v arteria cerebri media; MoM (multiples of the median) – násobky mediánu; PCR (polymerase chain reaction) – polymerázová řetězová reakce.

ková data k dispozici, ale předpokládáme-li podobné výsledky, jedná se asi o 670 případů ročně.

V učebnicích porodnictví a odborné literatuře týkající se problematiky prevence Rh (D) aloimunizace matky, vydaných v České republice po roce 1990, je citován „metodický návod“ Ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí ČR č.j. LP/2-252-5.4.89: **Ochrana proti Rh (D) aloimunizaci.** Text metodického návodu byl však v roce 1989 zřejmě jen rozmnožen, rozeslán a dosud nebyl ve Věstníku MZ ČR uveřejněn. Problematika provádění prevence Rh (D) aloimunizace není v současnosti v České republice řešena ani doporučením ČGPS ČLS JEP. Vzhledem k medicínskému významu a nezanedbatelným ekonomickým nákladům spojeným s prováděním prevence Rh (D) aloimunizace by bylo vhodné stanovit přesné metodické postupy.

LITERATURA

1. Lubušský M. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen. *Prakt Gyn.* 2008;12:100–103.
2. Lubušský M, Procházka M, Šantavý J, Mičková I. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u podů s rizikem rozvoje fetální anémie. *Gynekolog.* 2006;15:124–128.
3. Lubušský M, Procházka M, Šantavý J, et al. Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu. *Čes Gynek.* 2006;71:272–280.
4. Lubušský M, Procházka M, Krejčová L, et al. Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v těhotenství a po porodu Rh (D) pozitivního dítěte. *Čes Gynek.* 2006;71:173–179.
5. Lubušský M, Pospíšilová D, Hyjánek J, et al. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. *Čes Gynek.* 2005;70:306–311.
6. Lubušský M, Procházka M, Šantavý J, et al. Přínos dopplerovského vyšetření pro těhotenství s rizikem alloimunní anémie plodu. *Čes Gynek.* 2005;70:27–29.
7. Lubušský M, Procházka M, Šantavý J, et al. Dopplerometrie při posouzení fetální anémie. *Čes Gynek.* 2004;69:316–320.
8. Lubušský M, Machač Š. Prenatální dopplerometrie. *Lékař Listy.* 2003;41:11–13.