

Αντιμετώπιση HDFN από αντι-Κυ.




Ε. Λυδάκη, Αιματολόγος
επιμ. Α' Υπηρεσίας Αιμοδοσίας ΠΝΗ

Διαφάνεια 1

a1

o
aimo; 26/9/2011

Αντιγονικό σύστημα Kell

- Είναι πιθανά το 2^ο πιο ανοσογόνο σύστημα μετά το Rh (HDN, HTR).
- Γονίδιο Kell:  19 εξόνια στο χρωμόσωμα 7 (7q33 – 7q35)
- Η έκφραση των Kell αντιγόνων εξαρτάται από 2 πρωτεΐνες:
 - α) Kell  Κο φαινότυπος
 - β) XK  McLeod φαινότυπος

Αντιγόνα συστήματος Kell (σύμβολα ISBT)

Αντιγόνα	Συχνότητα (%)	Αντιγόνα	Συχνότητα(%)
K (KEL1)	9	K16 (KELL 16)	99.8
k (KEL2)	99.8	K17 ή Wka (KELL 17)	0.3
Kp ^a (KEL 3)	2	K18 (KEL 18)	>99.9
Kp ^b (KEL 4)	99.9	K19 (KELL 19)	>99.9
Ku (KEL 5)	>99.9	Km (KEL 20)	>99.9
J _s ^a (KEL 6)	<0.1	Kp ^c (KEL 21)	<0.1
J _s ^b (KEL 7)	>99.9	K22 (KEL 22)	>99.9
U ^a (KEL 10)	>0.1	K23 (KEL 23)	<0.1
K11 (KEL 11)	>99.9	K24 (KEL 24)	<2
K12 (KEL 12)	>99.9	VLAN (KEL 25)	<0.1
K13 (KEL 13)	>99.9	TOU (KEL 26)	>99.9
K14 (KELL 14)	>99.9		





Blood group antigens terminology
Transfusion, 2000

Αντιγόνα KELL

- Τα αντιγόνα KELL εκφράζονται στα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα και στη γέννηση παρουσιάζουν πλήρη έκφραση
- Κατά την ωρίμανση των ερυθρών στο μυελό των οστών αναγνωρίζονται από το στάδιο των ερυθροβλαστών

Kell null (Κο φαινότυπος)

Chown et al, Nature, 1957

- Απουσία αντιγόνων και πρωτεΐνης Kell
-  ΧΚ πρωτεΐνης με  αντιγονική δραστικότητα
- **Ερυθρά:** φυσιολογική μορφολογία, λειτουργικότητα και in vivo επιβίωση
- Συχνότητα: Ευρωπαίοι  0.007%
Ιάπωνες  0.008%

Daniels, 1995

Scenkel-Brunner, 2000

Μοριακή βάση Κο φαινότυπου

Ανώμαλο RNA splicing



➤ Πολλαπλές μεταλλάξεις ➡ πρώιμος τερματισμός κωδικονίων



μεταβολές σε αμινοξέα

➤ “Φυσιολογικό” Kell mRNA

Lee S et al. J. Biol. Chem. 2001

Lung-Chih Y. et al J. Biol. Chem. 2001

Redman C et al, Sem. Hematol. 1993

*Τα άτομα με Κο φαινότυπο
ανακαλύπτονται συνήθως από την
ανάπτυξη Kell αντισωμάτων, σαν
απάντηση σε μετάγγιση ή εγκυμοσύνη.*

Αντίσωμα Ku

- Το αντι-Ku αντίσωμα χαρακτηριστικά ανευρίσκεται σε φαινότυπους Ko.
- Είναι αντι-K5 το οποίο αντιδρά με όλα τα αντιγόνα Kell.
- Η παρουσία του δεν αποκλείει την ταυτόχρονη παρουσία αντισωμάτων έναντι άλλων αντιγόνων Kell

Κλινική περίπτωση

- Γυναίκα, 30 ετών, A(+), στην 9η εβδομάδα κύησης, με γνωστό Κο φαινότυπο
- Ομάδα συζυγίου: 0(+), K(-), cellano(+), Kpa(-), Kpb(+), Js^a (-), Js^b(+)
- **ΙΣΤΟΡΙΚΟ:**
- Μετάγγιση αίματος προ δεκαπενταετίας
- 1 υγιές κορίτσι προ εξαετίας, έμμεση Coombs (+), ήπια HDN φωτοθεραπεία
- 2 αποβολές

Εργαστηριακός έλεγχος στην 1^η κύηση (Am. Red Cross Reference Services)

- Παρουσία Κu αντισώματος στον ορό της ασθενούς
- Απουσία άλλων αντισωμάτων
(ο ορός της ασθενούς εξετάστηκε με 3 είδη Κο ερυθροκυττάρων και προσροφήθηκε σε ερυθρά γνωστού φαινοτύπου (37ο C)

Παρούσα κύηση: στις 18w παραπομπή στο ΠΝΗ ως κύηση υψηλού κινδύνου

Παρακολούθηση εγκύου:

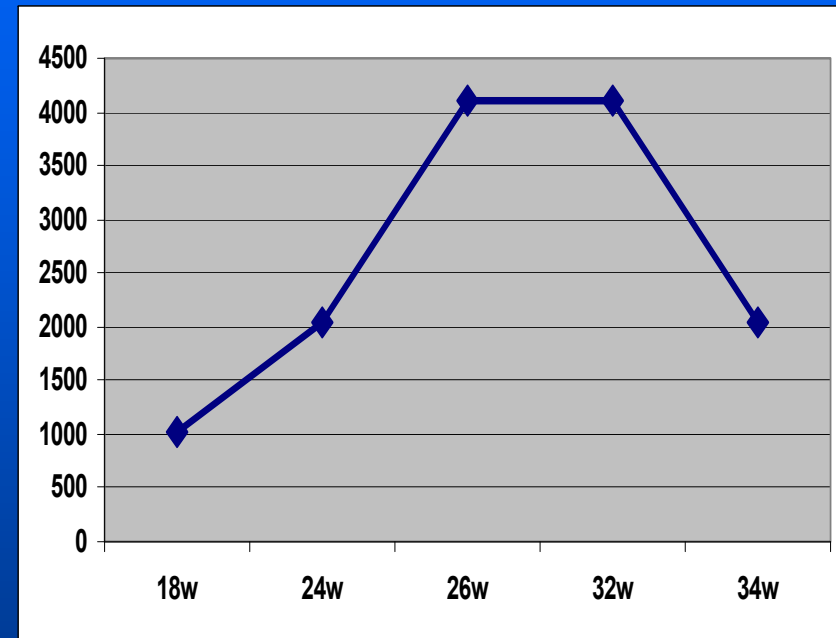
1. τιτλοποίηση αντι- Ku:



2. ταυτοποίηση αντι- Ku:



υπότυποι: IgG₁ και IgG₃



2. Αναζήτηση Κο φαινοτύπου στο περιβάλλον της ασθενούς

Συγγενείς	kell	cellano	kp ^a	kp ^b
Μ.Ε.	+	-	-	+
Μ.Γ.	-	+	-	+
Κ.Φ.	-	+	-	+
Μ.Κ.	+	-	-	+
Π.Ε.	-	+	-	+
Π.Ε.	-	+	-	+
Μ.Ν.	-	+	-	+
Λ.Μ.	-	+	-	+

2. Αναζήτηση μονάδων αίματος Κο φαινοτύπου Διεθνώς

- **Ανεύρεση 8 Κο φιαλών O+ αίματος στην Ευρωπαϊκή Τράπεζα κατεψυγμένου αίματος σπάνιων ομάδων**
(The European Bank of Frozen blood of the Council of Europe)
- **Κόστος ανά μονάδα: 4.925 ευρώ**

Κλινική περίπτωση (συνέχεια)

- 26^η εβδομάδα κύησης (υπερηχογραφικά)



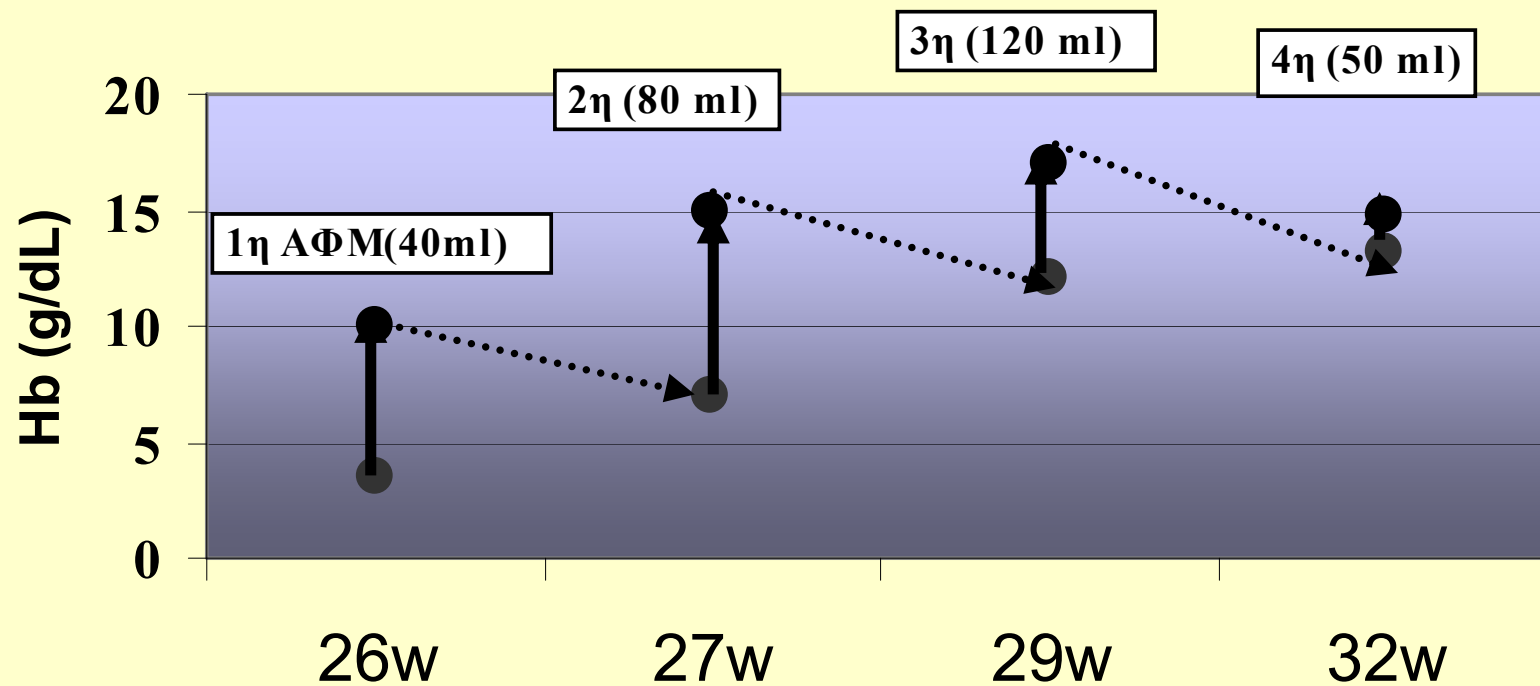
το έμβρυο παρουσίασε ύδρωπα με:

- ❖ ασκίτη,
- ❖ ηπατομεγαλία,
- ❖ ↑ καρδιακού δείκτη
- ❖ Hb εμβρύου = 3.5 g/dL

Ενέργειες για το έμβρυο

- ⇒ επείγουσα ενδομήτρια μερική ΑΦΜ με Κο αίμα από την μητέρα στο Ιατρείο Περιγεννητικής Διάγνωσης (Αθήνα)
- ⇒ Στάλθηκε έλεγχος DNA εμβρυικού αίματος για αντιγόνα ABO, Rh, Kell και Cellano
- ⇒ Ενδομήτριες μεταγγίσεις ανά 2-3 εβδομάδες με Σ.Ε. από την μητέρα (λευκαφαιρεμένα, ακτινοβολημένα, με Hb: 23-24 g/dL)

Εικόνα 1. Εμβρυική Hb πριν/μετά των υπερηχογραφικά κατευθυνόμενων ενδομήτριων μεταγγίσεων



Έμβρυο

- Από την 27η εβδομάδα κυήσεως και έπειτα το εμβρυϊκό υπερηχογράφημα, καρδιοτοκογράφημα και οι μετρήσεις με Doppler υπερηχογράφημα της ροής του αίματος στην εγκεφαλική αρτηρία ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια

Ενέργειες για την μητέρα

- Έναρξη θεραπευτικής αγωγής με:
- ✓ EPO (40.000 IU SC X 2 την εβδ., Eprex)
- ✓ Fe IV (100 mg X 2 την εβδ., Venofer)
- ✓ Fillicine: 1mg/24ωρο POS

ΣΤΟΧΟΣ:  ερυθροποιητικής μάζας

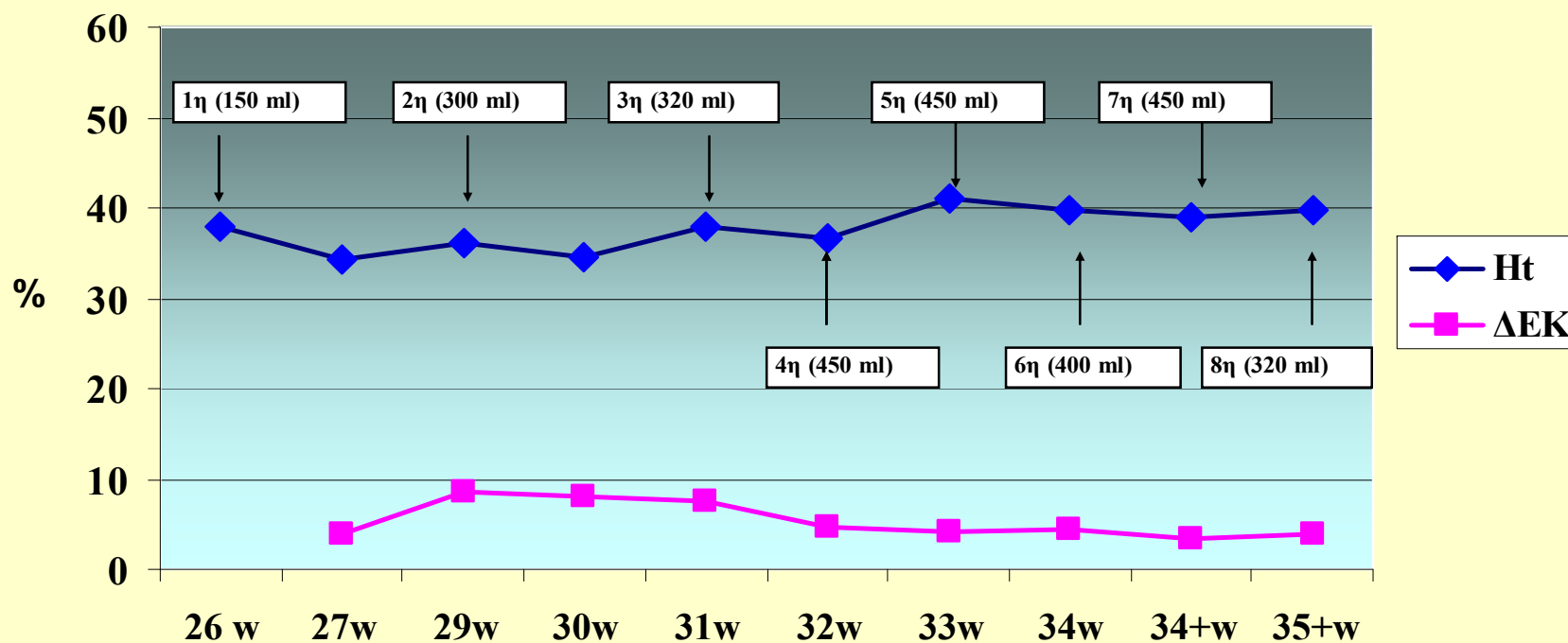
Υποστήριξη εμβρυικών
μεταγίσεων

Προκατάθεση αυτόλογων
μονάδων για
ΤΟΚΕΤΟ

Πρωτόκολλο παρακολούθησης εγκύου

- Α.Π. ανά εβδομάδα
- βιοχημικό profile (ουρία, κρεατινίνη, Κ, Να, LDH, SGOT, SGPT) ανά εβδομάδα
- Έλεγχος πήκτικότητας ανά 15 ημέρες
- Αφαίμαξη πάντα εφόσον: Ht > 39.9 %

Διακύμανση τιμών Ht και ΔΕΚ κατά τη διάρκεια της κύησης και διενέργεια αφαιμάξεων στη μητέρα



35η εβδομάδα Κύησης

- Τίτλος αλλοαντισώματος: 1/ 2048
- Ht εγκύου = 40%
- 4 μονάδες αυτολόγου αίματος



Καισαρική τομή

Νεογνό

- Apgar score: 9 και 10 στα 1 και 5 min
- Βάρος σώματος: 2100 γρ
- Hb: 15.8 g/dL, Ht: 47,4%, ΔΕΚ: 1,9%
- Χολερυθρίνη: ≤ 5 mg/dl στο 1^ο 24ωρο (που βελτιώθηκε με φωτοθεραπεία)

Νεογνό

- Γονότυπος Rh : D (+), C (+), c (-)
- Γονότυπος KELL: K(K1): (-),
cellano (K2): (+)*

* Σύμφωνα με απάντηση μοριακού ελεγχου από την λήψη εμβρυϊκού αίματος

- Ερυθροκυτταρικός φαινότυπος:
A,
Rh (+), K (-), cellano (K2): (-)*

* Ο φαινότυπος κατεδεικνυε την παρουσία μητρικού αίματος στο νεογνό

Παρακολούθηση νεογνού

Ημέρα	Ht (%)	ΔΕΚ (%)	A. Coombs	Εμ. Coombs
0	47.4	1.9	1+, IgG+C3d	4+
9	42.2	0.8	1+	4+
15	30.3	1.15		EPO
45	33.8	3.28	3+, 2πλος πληθυσμός	3+ τίτλος: 1/64
60	32.5	5.6	3+ 2πλος πληθυσμός	—

Ομάδα αίματος νεογνού

Η ομάδα αίματος του νεογνού παρέμεινε A (+) Rh (+)

ημέρα 60

	M	N	S	s	Fy ^a	Fy ^b	P ₁	Le ^a	Le ^b
Μητέρα	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Νεογνό	+	-	+	+	+	+	-	-	-
	Lu ^a	Lu ^b	Jk ^a	Jk ^b	K	k			
Μητέρα	-	+	-	+	-	-			
Νεογνό	-	+	-	+	-	+			

Συζήτηση (1)

- Χορήγηση πιθανά ασύμβατου αίματος για ενδομήτριες μεταγγίσεις.

Maternal ABO mismatched blood for IUT of severe HDN due to anti-RH17. Transfusion 2004

Είναι η πρώτη δημοσίευση που αποδεικνύει ότι η απουσία των αντι-A και αντι-B στο στο αίμα του εμβρύου κάνει τις ασύμβατες κατά ABO μεταγγίσεις όχι υψηλού κινδύνου.

Συζήτηση (2): προκατάθεση αίματος από εγκύους με την χρήση ΕΡΟ

Η εμπειρία από χορήγηση ΕΡΟ στην εγκυμοσύνη είναι ελάχιστη.

Sifakis et al, Gynecol Obstet Invest, 2001
Breyman C et al, Am J Gynecol, 2001



Φαίνεται όμως ότι δεν περνάει
τον πλακούντα

Santolaya- Forgas et al, J Maternal- Fetal Med, 1999

Συζήτηση 2 (συνέχεια)

- Βασιστήκαμε στις λίγες δημοσιεύσεις που υπάρχουν, συμπεριλαμβανομένων 2 περιπτώσεων εγκύων με αντι-Js^b και αντι-Di^b, οι οποίες με την βοήθεια EPO προκάτέθυσαν 2 και 8 μονάδες αυτολόγου αίματος αντίστοιχα

Santolaya- Forgas et al, J Maternal- Fetal Med, 1999,
Donato et al, Transfusion 2003

- Σε καμία από τις 2 αυτές περιπτώσεις δεν διενεργήθηκαν ενδομήτριες μεταγγίσεις από το αίμα της μητέρας.

Συζήτηση (νεογνό)

- Η έγκυος ανέχτηκε άριστα την χορήγηση ερυθροποιητίνης
- Προκατέθεσε 4 φιάλες ολικού αίματος και έδωσε το αίμα για 4 ενδομήτριες μεταγγίσεις
- Στους 2 μήνες το νεογνό παρουσίαζε ήπια αιμολυτική αναιμία και σχεδόν όλο το χορηγηθέν μητρικό αίμα είχε αντικατασταθεί από το δικό του

- Ο χειρισμός εγκύου με σπάνιο φαινότυπο και αλλοανοσοποίηση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή (περιγεννητική αιμορραγία, αιμολυτική νόσος του νεογνού)
- Η χρήση μητρικού αίματος για ενδομήτριες μεταγγίσεις ακόμη και ασύμβατου φαίνεται σχετικά ασφαλής.
- Η χορήγηση EPO και IV Fe είναι ένα θεραπευτικό σχήμα πολύ αποτελεσματικό στην αύξηση της ερυθροποιητικής μάζας της εγκύου
- Απαιτείται όμως πιο εμπειριστατωμένη μελέτη πριν η χορήγηση της θεωρηθεί απόλυτα ασφαλής ιδίως για έμβρυα < 25 w