

Anti-Kell ve anti-C alloimmünizasyonu: Üç olgu sunumu

Fatih Bolat¹, Ali Bülbül², Sinan Uslu², Serdar Cömert¹, Emrah Can¹, Asiye Nuhoglu³

¹Çocuk Sağlığı ve Hast. Uzm., ²Yenidoğan Uzm., ³Klinik Şefi, Prof. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

ÖZET:

Anti-Kell ve anti-C alloimmünizasyonu: Üç olgu sunumu
Yenidoğanın hemolitik hastalığı, eritrositler üzerinde yer alan antijenlere karşı oluşan antikorların fetüse geçmesi nedeni ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Günümüzde Rh uyumsuzluğu nedeni ile Rh (D) immunoglobulinlerin yaygın olarak kullanılması sonucunda anti-D dışındaki antikorların neden olduğu subgroup uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığının önemi ve sıklığı giderek artmaktadır. Klinik bulgular, yenidoğanın hafif sarılığında başlayıp ağır his fetalis olgularına kadar değişen bir spektrumda izlenmektedir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde sarılık ve anemi tanıları ile yatırılan ve subgroup uyumsuzluğu tespit edilen üç olgu sunulmuştur. OLGU 1: Postnatal 22. saatinde sarılığı fark edilen zamanında doğmuş bebeğin fizik muayenesinde sarılık dışında patolojik bulgu saptanmadı. Direkt coombs pozitifliği ve anemisi olan hastaya fototerapi başlandı ve intravenöz immünglobulin (IVIg) verildi. Subgroup analizinde anti-C antikor pozitifliği saptandı. OLGU 2: Postnatal beşinci gün sarılık şikâyeti ile başvuran term olgu, 48 saat süreyle uygulanan fototerapi sonrasında total serum bilirubini (TSB) 12 mg/dl'ye düştü. Fototerapi kesildikten 12 saat sonra bakılan TSB 18 mg/dl'ye yükselmesi üzerine yapılan tetkiklerinde anti-Kell antikorları pozitif saptandı. OLGU 3: Postnatal 24. saatinde ortaya çıkan sarılık nedeniyle yatırılan term bebeğin öyküsünde kardeşine iki günlük iken kan değişimi yapıldığı ve kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde cilt ve konjunktivaları ikterik, mezokardiak odakta 2/6 şiddetinde üfürüm saptandı. Direkt coombs testi pozitif olduğu için IVIg verildi. Subgroup analizinde anti-Kell antikorları pozitif olarak saptandı. Kell negatif kan ile bebeğe kan değişimi uygulandı. Günümüzde özellikle subgrouplara bağlı gelişen hemolitik aneminin önemi giderek artmaktadır. Daha önceleri hafif anemi ile seyrettiği düşünülen subgroup uyumsuzluklarının da artık ciddi fetal ve neonatal komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle hemolitik anemisi olan yenidoğan bebekler olası subgroup uyumsuzluğu açısından dikkat edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan, hiperbilirubinemi, hemolitik anemi, subgroup uyumsuzluğu

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;142-145

ABSTRACT:

Anti-Kell and anti-C alloimmunization: report of three cases
Hemolytic disease of the newborn is characterized by the transfer of antibodies to fetus which was produced against the antigens on the erythrocytes. Due to widespread use of Rh immunoglobulin for prevention of Rh hemolytic disease, the importance of hemolytic disease due to antibodies other than anti-D has increased. The spectrum of the disease varies from mild hyperbilirubinemia to severe hys fetalis. In this report, three neonates hospitalized for hyperbilirubinemia and anemia who were diagnosed to have subgroup incompatibility were presented. Case I was a term newborn with hyperbilirubinemia detected at postnatal 22nd hour without any abnormal physical finding except for generalized jaundice. The neonate whose Direct Coombs test was positive and had anemia, was treated with phototherapy and IVIG. Subgroup analysis revealed anti-C antibodies. Case II was a term neonate admitted due to hyperbilirubinemia at postnatal 5th day. After he was treated with phototherapy for 48 hours, bilirubin levels decreased to 12 mg/dl. After termination of phototherapy, rebound bilirubin levels increased to 18 mg/dl. Anti-kell antibodies were detected in subgroup analysis. Case III was admitted at postnatal 24th hour due to hyperbilirubinemia. A sibling who died in neonatal period with a history of exchange transfusion at postnatal 2nd day was recorded. Physical examination was normal except jaundice and a murmur with 2/6 intensity at mesocardiac area. IVIG was given to the neonate with Direct Coombs positivity. Subgroup analysis confirmed the presence of anti-kell antibodies. Exchange transfusion was performed with Kell negative blood. The importance of hemolytic disease of the newborn due to subgroup incompatibility has increased. Subgroup incompatibilities which were thought only to cause mild anemia is now considered to cause severe obstetric and neonatal complications. Newborns with hemolytic anemia should thoroughly be evaluated for subgroup incompatibility.

Key words: Newborn, hyperbilirubinemia, hemolytic anemia, subgroup incompatibility

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2009;43;142-145

GİRİŞ

Yenidoğanın hemolitik hastalığı (YHH), eritrositler üzerinde yer alan antijenlere karşı oluşan antikorla-

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Fatih Bolat
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Dr. Erkin Cd.
Karaman Sk. Beyaz Saray Apt. N: 3, D:17, Merdivenköy, Kadıköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-566-0800

E-posta / E-mail: guherfatih@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 29 Haziran 2009 / June 29, 2009

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Temmuz 2009 / July 6, 2009

rın intrauterin dönemde fetüse geçmesi nedeni ile oluşan bir hastalıktır. Eritrositler üzerinde hemolitik anemiye neden olabilecek 270 tane antijen grubu vardır (1). İmmünolojik olarak en önemlileri ABO grubu, Rh (CDE) grubu, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran ve Diego antijen gruplarıdır. Her bir antijen grubunun içinde en az 2 adet alt grup vardır ve her birinin immünolojik gücü farklıdır. Bu nedenle oluşan klinik tablo, yenidoğanın hafif sarılığında ağır hidrops fetalis olgularına kadar değişen bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir. YHH'nin neden olan antikorlar, sıklık sırasına göre anti-D, anti-E,

anti-C ve anti Kell antikorlarıdır.

Kell antijen grubu, immünolojik gücü yüksek olan bir antijen grubudur. Diğer antijen gruplarından en önemli farkı, anti-Kell antikorların fetal eritrositlere ve aynı zamanda fetal kemik iliğindeki prekürsör eritrositlere de bağlanmasıdır. Bu nedenle eritrosit üretimi azalır, hemoliz hafiftir. Anemi belirgin fakat sarılık hafiftir (2).

Anti-C antikorlar nedeniyle ortaya çıkan YHH, genellikle hafif seyirli anemi ve hiperbilirubinemi şeklinde bir klinik tablo oluşturur. Literatürde ilk anti-C izoimmunizasyon vakası 1944’de yayınlanmıştır. Bugüne kadar bildirilen vakaların çoğu hafif-orta şiddette anemi ve sarılık şeklindedir (3). YHH’ da, fototerapi, kan değişimi ve gebelikte ortaya çıkan şiddetli vakalarda ise intrauterin transfüzyona kadar giden tedavi seçenekleri vardır. Yüksek doz intravenöz immünglobulin, yenidoğan dönemindeki izoimmün hemolitik anemiye bağlı kan değişimini azaltmak için verilebilir (4).

Bu yazıda, yenidoğan döneminde sarılık ve anemi tanılarını ile yatırılan ve subgrup uyuşmazlığı olan üç olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Otuz dört yaşındaki sağlıklı annenin dördüncü çocuğu olarak hastanemizde sezaryen ile 3200 gram olarak zamanında doğdu. Annenin dört gebeliğinin düşük ile sonlandığı, bir kardeşinin ise yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle fototerapi aldığı öğrenildi. Bu nedenle yakın izleme alınan hastanın Postnatal 22. saatinde sarılığı ortaya çıktı. Fizik muayenesinde sarılık dışında patolojik bulgu yoktu. Anne kan grubu B Rh (+), bebek kan grubu ORh (+), TSB 19.7 mg/dl, direkt bilirubin 0.5 mg/dl, hematokrit %37, direkt coombs (+), retikülosit %7 idi. Periferik yaymasında eritrosit morfolojisi normaldi. İmmün hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi tanısı ile İVİG verildi ve yoğun fototerapiye alındı. Dört saat sonra TSB 16,7 mg/dl’ye geriledi. Tiroit hormonları, Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi normal bulundu. İdrar kültüründe üreme olmadı. İdrarda redükten madde negatif saptandı. Subgrup analizinde anti-C antikor pozitifliği saptandı. Postnatal beşinci gün TSB 13,6 mg/dl saptanınca poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Anemi ve hiperbilirubineminin nedeni anti-C subgrup uyuşmazlığına bağlandı. Kontrollerinde sarılığında yükselme olmadı.

OLGU 2

Yirmi iki yaşındaki sağlıklı annenin ikinci çocuğu, başka bir sağlık kuruluşunda normal spontan vaginal doğum ile 2170 gr olarak doğduğu ve postnatal ikinci gün taburcu edildiği öğrenildi. Hastanemize beş günlük iken sarılık şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde sarılık dışında bir özellik saptanmadı. Anne ve bebek kan grubu ORh (+), hematokrit %45, TSB 19,9 mg/dl, direkt coombs testi pozitif, retikülosit %8 ve periferik yaymasında eritrosit morfolojisi normal saptandı. İndirekt hiperbilirubinemi ön tanısı ile yatırıldı ve fototerapiye başlandı. Kırk sekiz saat sonra bakılan TSB düzeyi 12 mg/dl’ye geriledi ve fototerapi sonlandırıldı. On iki saat sonra TSB tekrar 18 mg/dl’ye çıkması ve hematokritinin ise %38’e düşmesi üzerine tekrar fototerapiye başlandı. Tiroit hormonları, G6PD düzeyi, idrar kültürü ve idrarda redükten madde tetkiklerinde anormallik saptanmadı. Eritrosit subgrup analizinde anti-Kell antikorları pozitif saptandı. Yatışının dördüncü günü TSB 13 mg/dl, hematokriti ise %37 olarak bulundu. Fototerapisi sonlandırılan hastanın kontrolünde bilirubin değerinde yükselme olmadı ve poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Olgumuzdaki anemi ve hiperbilirubineminin nedeni Kell subgrup uyuşmazlığına bağlandı.

OLGU 3

Otuz dört yaşındaki sağlıklı annenin üçüncü canlı çocuğu sezaryen ile 3140 gr doğdu. Postnatal 24. saatinde sarılığı nedeniyle servise yatırıldı. Annenin öyküsünden bir bebeğini intrauterin dönemde kaybettiği ve canlı doğan ikinci çocuğuna iki günlük iken kan değişimi uygulandığı öğrenildi. Bu nedenle yakın izleme alınan hastamızın muayenesinde sarılık ve mezokardiak odakta 2/6 şiddetinde üfürüm saptandı. Anne ve bebek kan grubu B Rh (-), direk coombs testi (++++), hematokrit %43,6, TSB 16,3 mg/dl, direkt bilirubini 1.45 mg/dl saptandı. Hemolitik anemi ve İndirekt hiperbilirubinemi ön tanısı ile İVİG verilmesi sonrasında yoğun fototerapiye başlandı. Fototerapinin dördüncü saatinde hematokrit %40 saptanırken, TSB ise 25 mg/dl’ye yükseldi. Subgrup analizinde anti-Kell antikorlar pozitif olarak saptandı. B Rh (-) subgrup Kell (-) taze tam kan ile kan değişimi yapıldı ve total bilirubini 15 mg/dl’ye düştü. Yoğun fototerapiye 48 saat süreyle devam edildi. TSB düzeyi ve he-

matokriti sabit olan hasta poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Hemolitik anemi ve sarılığı Kell subgrup uyuşmazlığına bağlandı.

TARTIŞMA

Günümüzde Rh uyuşmazlığı nedeni ile Rh (D) immunoglobulinlerin yaygın olarak kullanılması sonucunda anti-D dışındaki antikorlar nedeni ile oluşan hemolitik hastalığın önemi giderek artmaktadır (4). Özellikle son 20 yılda YHH'na neden olan Rh (D) dışı antikorlarla ilgili çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır (5,6). Bizim olgularımızdaki anemi ve hiperbilirubineminin nedeni anti-Kell ve anti-C antikorlar olarak saptandığı için sunulmuştur.

Hemolize neden olan antikorlar intrauterin dönemde oluşarak fetüse geçtiği zaman, hidrops fetalis ve fetal kayıba neden olabilirken, immunizasyonun düşük oranda gerçekleştiği hafif vakalarda ise klinik bulgular doğumdan sonra hafif ve uzamış sarılık ile ortaya çıkabilmektedir (1). Anti-Kell antikorların özellikle kemik iliğindeki fetal eritrosit prekürsörlerine afinitesi nedeniyle maternal antikor titreleri ile fetal aneminin şiddeti arasında korelasyon saptanmayabilir. Titre düşük olmasına rağmen eritropoez inhibe olduğu için anemi daha belirgin olabilmektedir (7,8). Sensitizasyondan sonraki tüm gebeliklerde hemoliz ortaya çıkabildiği için, öyküsünde riskli olduğu bilinen bebeklerin izleminde alloimmünizasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Baturao ve ark.'nın yayınladıkları olgu sunumunda anti-Kell pozitif olgunun daha önceki beş gebeliğinin fetal kayıp ile sonlandığını bildirmişlerdir (9). Bizim hastalarımızda; birinci olguda 4 fetal kayıp; üçüncü olguda bir fetal kayıp ve bir neonatal dönemde kan değişimi olan kardeş öyküsü mevcuttu.

YHH'da klinik tablo antikorun türüne ve titresine göre değişkenlik gösterir. Gebelik dönemindeki hidrops fetalis ve intrauterin kayıp olgularından, yenidoğan döneminde ortaya çıkan hafif sarılık veya şiddetli anemiye kadar değişen bir spektrum söz konusu olabilir. McKenna ve ark. anti-Kell pozitif 156 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, 13 vakada hafif-orta anemi, 8 vakada ise ağır

anemi olmak üzere 21 yenidoğanda, ilk 24 saatte ortaya çıkan hemolitik anemi varlığını saptamışlardır. Tedavi için bir hastada kan değişimi yapmışlar ve diğerlerine fototerapi yeterli olmuştur (10). Filbey ve ark. anti-C izoimmünizasyonu olan ve hafif-orta anemi şeklinde seyreden 17 vakanın hiçbirinde kan değişimine gerek duyulmadığını bildirmişlerdir (11). Howard ve ark. 19 vakalık anti-C izoimmünizasyon serilerinde üç vakada kan değişimine gerek duyulacak şiddette hemoliz saptandığını bildirmişlerdir (12). Bu yazıdaki üç olgumuzun birinde klinik seyir anti-Kell antikorlara bağlı ağır hemolitik anemi, diğer ikisinde ise anti-Kell ve anti C antikorlara bağlı hafif-orta anemi şeklindeydi. Anti-Kell antikorlara bağlı YHH olan olgulardan birine kan değişimi uygulandı diğer ikisinde ise fototerapi yeterli oldu.

Rh grubu antijenlere bağlı bir subgrup olan C antijene bağlı hemolitik anemi nadiren hidrops fetalisine neden olur ve genellikle yenidoğan döneminde tanınan hafif-orta anemi ile seyredir. Anti-C antikorlara bağlı ağır hemoliz beklenmemekle birlikte literatürde hidrops ile seyreden ve fetal kayıp ile sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (13). Byers ve ark. fetal dönemde anemi tanısı konan ve hem intrauterin transfüzyon hem de yenidoğan döneminde kan değişimi ile anemisi tedavi edilen anti-C antikorlara bağlı ağır hemoliz vakası bildirmişlerdir (14). Kollamparambil ve ark. ise hidrops fetalis ile tanısı konan anti-C alloimmünizasyon vakası tanımlamışlardır (15). Bizim bir vakamızda anti-C antikorlara bağlı orta şiddette anemi saptandı ve yenidoğan döneminde kan değişimine gerek kalmadan fototerapi ve İVİG ile tedavi edildi.

Günümüzde özellikle subgruplara bağlı gelişen YHH'nın önemi giderek artmaktadır. Daha önceleri hafif anemi ile seyrettiği düşünülen subgrup uyuşmazlıklarının da artık ciddi intrauterin ve erken neonatal komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir. Bu nedenle antenatal anamnezlerinde risk öngörülen yenidoğan bebeklerin erken dönemde kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca hemolitik anemi tanılı yenidoğanlar subgruplar açısından dikkatle izlenmelidir. Ailelere bir sonraki gebelikte ortaya çıkacak subgrup uyuşmazlığı yönünden gerekli uyarılar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB: The blood and hematopoietic system: hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (7th ed) Vol 2. St Louis: Mosby; 2002: 1194-1238.
2. Weiner CP, Widness JA: Decrease in fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anaemia. *Am J Obstet Gynaecol*, 174:547-551, 1996.
3. Bowman JM, Pollock J: Maternal Cw alloimmunization. *Vox Sang*, 64: 226-230, 1993.
4. Bowell PJ, Allen DL, Entwistle CC: Blood group antibody screening test during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 93:1038-1043, 1986.
5. Barss VA, Benacerraf BR, Greene MF, et al: Sonographic detection of fetal hydrops. A report of two cases. *J Reprod Med*, 30:893-941, 1985.
6. Marsh WL, Redman CM: The Kell blood group system: A review. *Transfusion*, 30:158-167, 1990.
7. Grant SR, Kilby MD, Merr L, et al: Outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *BJOG*, 107: 481-485, 2000.
8. Babinszki A, Lapinski RH, Berkowitz RL: Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe Kell alloimmunisation-experiences of the last 13 years. *Am J Perinatol*, 15: 695-701, 1998.
9. Baturao-Neto E, Chiba AK, Oliveira Barross MM, et al: *J. Transfus Apher Sci*, 35:217-221, 2006.
10. Mckenna DS, Nagaraja HN, O'shaughnessy R: Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 93: 667-673, 1999.
11. Filbey D, Hanson U, Wesstrom G: The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74: 687-92, 1995.
12. Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al: Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 78:62-66, 1998.
13. Appelman Z, Lurie S, Juster A, Borenstein R: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-C. *Int J Gynaecol Obstet*, 33:73-75, 1990.
14. Byers BD, Gordon MC, Higby K: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti c. *Obstet Gynecol*, 106:1180-1182, 2005.
15. Kollamparambil TG, Jani BR, Aldouri M, et al: Anti-C(w) alloimmunization presenting as hydrops fetalis. *Acta Paediatr*, 94:499-501, 2005.