

# Kell subgrup uyumsuzluğuna bağlı immün hidrops fetalis: İki vaka takdimi

Yağmur Ünsal<sup>1</sup>, Davut Bozkaya<sup>2,\*</sup>, Kısmet Çıkkı<sup>1</sup>, Murat Yurdakök<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

\*İletişim: drbozkaya@gmail.com

**SUMMARY:** Ünsal Y, Bozkaya D, Çıkkı K, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Immune hydrops fetalis due to anti-Kell antibodies: Report of two cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2018; 61: 19-22.

The most common cause of immune hydrops fetalis is Rhesus immunization. Due to closely monitored pregnancies and anti-D immune prophylaxis during pregnancy in developed countries, the frequency of hydrops fetalis secondary to Rh immunization has decreased and subgroup incompatibility has gained importance. Kell subgroup is the most common subgroup and anti-Kell antibodies are one of the common causes of fetal and neonatal immune hydrops and anemia. This paper will be presenting two cases of immune hydrops fetalis caused by Kell subgroup incompatibility.

**Key words:** newborn, Kell subgroup, hydrops fetalis.

**ÖZET:** İmmün hidrops fetalisin en sık nedeni Rh immünizasyonudur. Günümüzde gebeliğin yakın izlemi ve gebelikte yapılan immünprofilaksi dolayısıyla özellikle gelişmiş ülkelerde Rh immünizasyonuna ikincil hidrops fetalis ve anemi sıklığı azalmışken minor kan grubu uyumsuzluklarına ikincil hemolitik anemilerin önemi artmıştır. Kell subgrubu en sık karşılaşılan minor kan grubudur ve anti-Kell antikorları fetal dönem ve yenidoğan dönemindeki ağır antikor ilişkili anemi ve hidrops vakalarının en sık karşılaşılan nedenlerindedir. Bu makalede anti-Kell antikorlarına bağlı immün hidrops görülen iki vaka takdim edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** yenidoğan, Kell subgrubu, hidrops fetalis.

Fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.<sup>1</sup> Perinatal mortalitenin %3'ünü oluşturan hidrops fetalisin insidansı 1/2,500-1/3,700 arasındadır. Fetus ve yenidoğanın ağır hemolitik hastalılarının çoğu D antijenine karşı immünizasyon ile görülmekle birlikte minör kan grubu uyumsuzlukları da yenidoğanın hemolitik hastalığına neden olabilir.<sup>2</sup> Annenin bebeğin antijenlerine karşı duyarlı hale gelmesi, anneye gebelik öncesi kan grubu uyumu olmayan kan transfüzyonu yapılması ya da daha büyük oranda annenin önceki gebeliklerinde görülen fetomaternal kanama ile olur. Günümüzde gebeliğin yakın izlemi ve Rh immünizasyonunu engellemek için gebelikte yapılan immünprofilaksi dolayısıyla özellikle gelişmiş ülkelerde Rh immünizasyonuna ikincil hidrops ve anemi sıklığı azalırken, minor

kan grubu uyumsuzluklarına ikincil hemolitik anemilerin önemi artmıştır.<sup>3</sup> Kell subgrubu en sık karşılaşılan minor kan grubudur ve anti-Kell antikorları fetal dönem ve yenidoğan dönemindeki ağır antikor ilişkili anemi ve hidrops fetalis vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur.<sup>4,5</sup> Bu makalede anti-Kell antikorlarına bağlı immün hidrops görülen iki vaka takdim edilecektir.

## Vaka Takdimleri

### Vaka 1

Otuz yedi yaşındaki annenin beşinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 31 hafta fetal distress nedeniyle 2400 gr sezaryen ile doğan erkek bebeğin birinci dakika Apgar skoru dört olarak değerlendirildi. Morarması gerilemeyen, spontan solunumu olmayan ve bradikardik olan hasta entübe edildi. Gebeliğin 25. haftasında

yapılan fetal ultrasonografide asit, sol kalp boşluklarında genişleme saptanması, karın çevresinin büyük olması, karın derisinde ödem nedeni ile hidrops fetalis ön tanısı yakın izlenen ilerleyen gebelik haftalarında anemi tespit edilen hastaya dört kez intrauterin transfüzyon yapıldı. Gebelik öncesinde yapılan incelemelerinde hepatit B ve rubella için aşılı olduğu bilinen, parvovirus IgM antikor titreleri normal olarak saptandı. Herhangi bir hastalığı olmayan annenin gebelik sırasında ateşli hastalık geçirmediği öğrenildi. Üçlü tarama testinin anne yaşı nedeniyle yüksek risk olması nedeni ile yapılan fetal karyotip analizi 46 XY olarak saptandı.

Aralarında akrabalık bulunmayan kan grupları A Rh pozitif olan anne ve babanın birinci çocuklarının 17 yaşında sağlıklı olduğu, ikinci çocuklarının yaşamın birinci haftasında büyük arter transpozisyonu nedeniyle öldüğü; üçüncü gebeliğin 23. haftada hidrops fetalis nedeniyle, dördüncü gebeliği ise 12. haftada abortus ile sonuçlandığı öğrenildi. Hastanın ilk fizik muayenesinde II/VI sistolik üfürüm, belirgin karın distansiyonu, kosta altında 4 cm ele gelen karaciğeri ve yaygın intraabdominal sıvı saptandı. Yeterli ventilasyon sağlanabilmesi için doğumhane koşullarında parasentez yapılarak 300 ml sıvı boşaltıldı. Kan grubu A Rh pozitif, direkt Coombs testi pozitif, hemoglobin 9.6 g/dl ve total bilirubin 2.4 mg/dl olarak bulunması üzerine hastaya anemi düzeltici kan değişimi yapıldı. Kan değişimi sonrası hemoglobin değeri 13.9 g/dl olarak saptandı. Hidrops fetalis etiyojisine yönelik, TORCH ve parvovirus serolojileri, olası metabolik hastalıklar açısından idrar ve kan amino asit analizleri normal olduğu tespit edildi. Direkt Coombs pozitif olması nedeni ile yapılan subgrup analizinde annenin Kell negatif, bebeğin ise Kell pozitif olduğu saptandı. Doğum sonrası anne kanından yapılan indirekt Coombs testi pozitif olarak görüldü. Yoğun bakım ünitesine entübe olarak kabul edilen hastanın oksijen ihtiyacının %40 üzerinde olması ve 20 gün süreyle mekanik ventilator desteği ile izlenen hastanın izlemde tekrar kan değişim ihtiyacı olmadı. 52. gününde oksijen desteği ile taburcu edildi.

## Vaka 2

Yirmi dört yaşındaki anne adayı gebeliğin 27. haftasında yapılan fetal ultrasonografide karında yaygın asit ve kardiyak boşluklarda

genişleme, fetal ekokardiyografide kardiyomegali saptanması üzerine hidrops fetalis ön tanısıyla yakın izleme alındığı öğrenildi. Hidrops fetalis etiyojisini araştırmak üzere gönderilen TORCH ve parvovirus serolojileri negatif, fetal karyotip analizi 46 XY olarak bulundu. Annenin kan grubunun A Rh pozitif, babanın kan grubunun A Rh pozitif, intrauterin bakılan fetus kan grubunun A Rh pozitif olduğu görüldü. Anneden gönderilen indirekt Coombs testinin pozitif olduğunun saptanması üzerine, subgrup uyumsuzluk açısından anneden gönderilen antikor tarama testinde annenin Kell antikorunun negatif olduğu, fetusun ise pozitif olduğu saptandı. İlerleyen gebelik haftalarında fetusta anemi tespit edilmesi nedeni ile dört kez intrauterin transfüzyon yapıldı. Herhangi bir hastalığı bulunmayan annenin ikili ve üçlü tarama testleri normal olarak değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne-babanın üç yaşında sağlıklı erkek çocukları vardı; abortus ve küretaj öyküsü bulunmamaktaydı. Gebeliğin 34. haftasında sezaryen ile 2540 gr doğan erkek bebek yakın izlem amacıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Fizik muayenesinde II/VI sistolik üfürüm duyuldu. Karaciğeri kosta altında 4 cm palpe edildi. İlk incelemelerinde total bilirubin 3.0 mg/dl, hemoglobin 10.4 gr/dl bulundu. Aneminin düzeltilmesi için parsiyel kan değişimi yapıldı. Kan değişimi sonrası bakılan hemoglobin 13.5 gr/dl di. Tekrar kan değişimi ihtiyacı olmayan hastanın TORCH ve parvovirus serolojileri, olası metabolik hastalıklar açısından idrar ve kan amino asit analizleri normal sınırlarda olduğu tespit edilen hastanın 48. saatinde bakılan hemoglobin değeri 15 gr/dl ve en yüksek bilirubin değeri 4.2 mg/dl olması üzerine kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

## Tartışma

Hidrops fetalis ultrasonografik olarak en az iki vücut boşluğunda sıvı toplanması (plevral efüzyon, perikardiyel efüzyon, asit) veya karın duvarı ve saçlı deride ciddi ödem ( $\geq 5$  mm) ve bir vücut boşluğunda sıvı toplanması olarak tanımlanır.<sup>6</sup> Asit en sık bulgu olmakla beraber plasental kalınlaşma ve polihidroamnioz da bulgulara eşlik edebilir.<sup>7</sup> Hidrops fetalis ayırıcı tanısında immün ve non-immün hidrops fetalis ayırımını yapmak ilk basamağı oluşturur. Non-immün hidrops fetalis anne dolaşımında antikor olmaksızın bu bulguların varlığı ile tanı

alır; nedenleri arasında hemoglobinopatiler, kromozom anomalileri, kardiyovasküler ve torasik hastalıklarla, metabolik hastalıklar ve intrauterine enfeksiyonlar bulunur.<sup>6</sup> 2018 yılında hastanemizden yayınlanmış olan çalışmada 1980-2015 yılları arasında 4377 otopsi yapılan bebek retrospektif olarak incelenmiş, 179'unda hidrops fetalis saptanmış, bunların % 15.6'sının immün hidrops fetalis olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup>

Annenin dolaşımına fetal eritrosit ve trombosit geçişi fetal eritrosit veya trombositlere özgü immün reaksiyona neden olabilir.<sup>2</sup> Eritrositler üzerinde hemolitik anemiye neden olabilecek 270 tane antijen grubu vardır.<sup>9</sup> İmmünolojik olarak en önemlileri ABO grubu, Rh (CDE) grubu, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran ve Diego antijen gruplarıdır. Oluşan antikorlar IgG tipindedir ve plasentadan geçebilirler. Bu nedenle annenin ABO, Rhesus, Kell, Duffy, Kidd veya diğer kan grubu antijenlerine bağlı immünizasyonu fetal anemi, hidrops fetalis ve fetal ölümlere yol açabilir.

Kell immünizasyonu, fetal ve yenidoğan hemolitik hastalığının seyrek rastlanılan nedenlerinden birisi olmasına rağmen, immünhidrops fetalisin Rh alloimmünizasyonundan sonra karşılaşılan en sık nedenidir. Toplumda doğurgan yaştaki hasta grubunda anti-Kell antikor sıklığı, anti-D antikorlarının sıklığının %60'ı kadar olmasına rağmen, anti Kell antikorlarına bağlı hemolitik hastalık gelişim sıklığı anti-D'ye bağlı gelişen hemolitik hastalık sıklığının ancak %3'ü kadardır.<sup>12</sup> Fetal dönem ve yenidoğan dönemindeki ağır antikor ilişkili anemi ve hidrops vakalarının yaklaşık %10'unu Kell ilişkili immünizasyonu oluşturur.<sup>4,5</sup> İngiltere'deki ölü doğumlarda milyonda iki sıklığında görülmektedir.<sup>9</sup> Kell antijenleri fetal eritrositlerde gebeliğin 12. haftasında oluşmaya başlar. Kell immünizasyonunun klinik bulguları ise 18. hafta gibi erken intrauterin dönemde saptanabilir ve hızlı gelişen ağır fetal anemiye neden olabilir.<sup>11</sup> Kell immünizasyonunun geliştiği vakaların %80'ninde neden olarak daha önce yapılan kan transfüzyonları olduğu gösterilirken, bir önceki gebeliğe bağlı immünizasyonun seyrek olduğu belirtilmiştir.<sup>11</sup> Rh-rh uygunsuzluğunda fetal aneminin nedeni Rh antikorlarının plasentadan geçip fetal eritrositlerin hemolizine neden olmasıdır.<sup>8</sup> Buna karşılık anti-Kell antikorlarının fetal anemiye artmış hemoliz yoluyla değil, eritroid

progenitor hücreleri baskılayıp eritroid seri hücrelerinin yapımını azaltarak neden olduğu gösterilmiştir. Hemoliz, fetal aneminin ana nedeni olmadığı için bu hastalarda indirek hiperbilirubinemi erken dönemlerde görülmez ve amniyon sıvısında bilirubin düzeyleri düşüktür.<sup>9</sup> Bizim iki hastamızda da kord kanından bilirubin değerlerinin ve hemoglobin değerlerinin düşük olduğu görüldü. Bu nedenle iki hastamıza da klasik Rh-rh uyumsuzluğunda uygulanan çift hacimli kan değişimi yerine anemi düzeltici kan değişimi uygulandı. Rh/rh uyumsuzluğunun tersine anti-Kell antikorlarının anne serumunda ve amniyon sıvısındaki düzeyleri fetal aneminin derecesi ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>9</sup>

İmmün hidrops fetalis ve non-immün hidrops fetalis ayırıcı tanısı her zaman kolaylıkla yapılamayabilir. Altgrup uyumsuzluklarında direkt Coombs testi %33 oranında pozitif saptanmaktadır.<sup>9</sup> Direkt Coombs testinin negatif olması uyumsuzluk olmadığının kesin bir göstergesi değildir. Kan grubu uyumsuzluğı olmayan ve ağır fetal ve yenidoğan döneminde anemiyle giden hastalarda minor kan grubu uyumsuzluklarını ve büyük oranda Kell altgrup uyumsuzluklarını akılda tutmak önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. N Engl J Med 1998; 339: 1775-1777.
2. Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 92: 75-81.
3. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Van Der Schoot CE, Bonsel GJ, De Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: A population study in the Netherlands. Transfusion 2008; 48: 941-952.
4. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In: Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M (eds). Blood transfusion in clinical medicine (10th ed.) Vol 10. Oxford: Blackwell Science, 1997: 390-424
5. Daniels G. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn. In: Hadly A, Soothill P (ed). Alloimmune disorders of pregnancy Vol 1. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 21-40.
6. Onay SÖ, Yiğit Ş. Non immün hidrops fetalise postnatal yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi 2011; 33: 341-357.
7. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. Prenat Diagn 1997; 17: 1261-1268.
8. Kaykı G, Gucer Ş, Akcoren Z, et al. Non-immune hydrops fetalis: A retrospective analysis of 151 autopsies performed at a single center. Turk J Pediatr 2018; In press.

9. Farr V, Gray E. Pregnancy outcome in mothers who develop Kell antibodies. *Scott Med J* 1988; 33: 300-303.
10. Uchtman-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.
11. 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: 69-70.
12. Mohd J, Tan J, Yeo GS. Management of fetal hydrops secondary to Kell isoimmunisation via foetal blood transfusion: A Doppler-guided approach. *Singapore Med J* 2009; 50: e143-e146.