خون
فصلنامه پژوهشی
بهار ۸۴ دوره ۲ شماره ۳

گزارش یک مورد هیدروپس مکرر به علت آلوایمونیزاسیون مادر با آنتی‌ژن Kell

دکتر امیرحسین زرنانی[۱]، دکتر افسانه محمدزاده کازرگاه[۲]، دکتر معرفت غفاری نوین[۳]، دکتر سهیلا عارفی[۴]، دکتر محمدحسین مدرسی[۵]، دکتر فاضل شکری[۶]، دکتر پونه دوکوهکی[۷]، دکتر محمدرضا صادقی[۸]، دکتر محمدمهدی آخوندی[۹]، دکتر احمد قره‌باغیان[۱۰]، دکتر محمود جدی تهرانی[۱۱]

چکیده

سابقه و هدف

در خلال بارداری آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های غیر شایع گروه‌های خونی که از طریق تزریق خون و یا حاملگی‌های قبلی القا می‌شوند، می‌توانند به‌طور جدی سلامت جنین را تهدید نمایند. در این گزارش یک مورد از آلوایمونیزاسیون مادر با آنتی‌ژن Kell شرح داده شده است.

مورد

بیمار ۲۳ ساله که در تاریخچهٔ پزشکی خود یک مول ناقص و چهار مرگ داخل رحمی جنین به‌علت هیدروپس فتالیس را ذکر می‌کرد. یک هفته پس از آخرین سقط، به‌منظور بررسی علت سقط مکرر به این مرکز مراجعه نمود.

نتیجه گیری

غربالگری آنتی‌بادی‌های ضد گروه‌های فرعی خون نشان داد که وی دارای تیتر بالایی از آنتی‌بادی ضد K (۱:۴۰۹۶) می‌باشد. هم‌چنین آنالیزهای ژنتیکی نشان داد که وی دارای موتاسیون هموزیگوت C677T در ژن MTHFR است که به‌طور بالقوه می‌تواند اثرات مخرب آنتی‌بادی ضد Kell را تشدید نماید. این گزارش اهمیت آگاهی از حضور آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های غیر شایع گلبول‌های قرمز را در خلال بارداری نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: **حاملگی، هیدروپس، واکنش‌های ایمنی، آنتی ژن Kell**

۱- مؤلف مسؤول: PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات آنتی‌بادی منوکلونال پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۲- پزشک عمومی- عضو هیئت گروه جنین شناسی پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۳- PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی گروه جنین شناسی پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۴- متخصص زنان و زایمان- عضو هیئت علمی گروه جنین شناسی پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۵- PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی گروه ژنتیک پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۶- PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۷- PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی گروه ایمنی شناسی پژوهشکده ابن سینا – تهران
۸- PhD بیوشیمی- عضو هیئت علمی گروه جنین شناسی پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۹- PhD جنین شناسی- عضو هیئت علمی گروه جنین شناسی پژوهشکده ابن‌سینا- تهران
۱۰- PhD ایمونوهماتولوژی بالینی- استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون- ایران
۱۱- PhD ایمونولوژی- عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات آنتی‌بادی منوکلونال پژوهشکده ابن‌سینا- تهران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]

گزارش مورد

سیستم خونی Kell یکی از سیستم‌های آنتی‌ژنی گلبول‌های قرمز انسان است که شامل ۲۴ آنتی‌ژن مختلف می‌باشد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که از میان ۲۴ آنتی‌ژن مذکور، حداقل ۸ آنتی‌ژن با بیماری همولیتیک نوزادان (HDN)[1] مرتبط هستند. شایع‌ترین این آنتی‌ژن‌ها Kell (K, K1) و cellano (K, K2) می‌باشند. از سایر آنتی‌ژن‌های این سیستم خونی که موجب HDN می‌شوند می‌توان به Penny (Kp^a, K3)، Rautenberg (KP^b, K4)، Peltz (Ku, K5)، sutter (Js^a, K6)، Mattews (Js^b, K7) و Karhulla (Ui^a, K10) اشاره کرد (۱).

مطابق با مطالعات اپیدمیولوژیک، آلل K2 در ۹۹/۸٪ افراد قفقازی و ۱۰۰٪ جمعیت سیاه‌پوستان وجود دارد و این در حالی است که فراوانی آلل K1 در دو جمعیت مذکور به ترتیب ۹٪ و ۲٪ می‌باشد (۲). ناسازگاری آنتی‌ژنی سیستم Kell بین مادر و جنین می‌تواند به HDN منجر گردد (۳).

جالب است که آنتی‌ژن Kell از نظر ایمونوژنیسیتی نسبت به آنتی‌ژن RhD در ردیف دوم اهمیت قرار می‌گیرد(۴). با توجه به فراوانی بسیار کمتر آلل K1 در مقابل آلل K2، آلوایمونیزاسیون مادر برعلیه آنتی‌ژن K1 یک اتفاق نادر در حاملگی به‌شمار می‌رود.

یک خانم ۲۳ ساله یک هفته پس از آخرین سقط خود جهت بررسی علت سقط مکرر به این مرکز مراجعه نمود. وی در طی ۸ سال زندگی مشترک، ۵ بار به‌طور خودبه‌خودی (بدون استفاده از دارو) باردار شده بود. اولین حاملگی به علت مول ناقص در سن ۱۸ هفتگی خاتمه یافته بود. به‌دنبال آن بیمار ۴ واحد خون هم‌گروه و سازگار دریافت نموده بود. حاملگی بعدی در سن ۳۰ هفتگی و سه حاملگی آخر در سنین ۱۸ تا ۲۰ هفتگی و همگی به علت مرگ داخل رحمی جنین و هیدروپس خاتمه یافتند. بیمار سیکل منظم داشت و در بررسی‌های ژنیکولوژی غیر از اریتم واژن و التهاب سرویکس مورد خاص دیگر مشاهده نشد. بیمار هیچ رابطهٔ فامیلی باشوهر خود نداشت و مورد خاصی از عادات مضر نظیر اعتیاد به سیگار و یا مشروبات الکلی را ذکر نمی‌کرد. در معاینات فیزیکی نیز نکتهٔ مثبتی به‌دست نیامد. هر دو زوج دارای کاریوتیپ طبیعی بودند. در حاملگی آخر، بیمار آمنیوسنتز شد ولی براساس نتیجه منفی کومبس غیرمستقیم تنها کاریوتیپ جنین (۴۶XX) مورد بررسی قرار گرفت ولی سطح هموگلوبین جنینی اندازه‌گیری نشد. گروه خون بیمار A/RhD مثبت و گروه خون همسر وی B/RhD مثبت بود. در آزمایش‌های هماتولوژی و بیوشیمی نیز نکتهٔ خاصی مشاهده نگردید. نتیجه حاصل از دوبار آزمایش کومبس غیرمستقیم منفی بود. بررسی بیمار از نظر آزمایش‌های ایمونولوژی نشان دادکه بیمار دارای آنتی‌بادی ضد CMV[2]، روبلا، توکسوپلاسما و هرپس، از کلاس IgG و همچنین دارای آنتی‌بادی ضد پارووویروس B19 از کلاس IgM می‌باشد ولی از نظر تمام اتوآنتی‌بادی‌های مورد بررسی منفی است. هم‌چنین CD مارکرهای CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD19 ,CD16, CD56 در خون محیطی همگی طبیعی بودند. در الکتروفورز پروتئین، سطح آلبومین پایین‌تر از حد طبیعی و میزان α2 و گاماگلوبولین بالاتر از حد طبیعی بودند. در الکتروفورز هموگلوبین، مورد غیرطبیعی یافت نشد. بررسی موتاسیون‌های شایع ژنی مرتبط با سقط مکرر نشان داد که بیمار از نظر FVL[3] و پروترومبین طبیعی می‌باشد ولی دارای موتاسیون هموزیگوت C677T در ژن MTHFR[4] است. در آزمایش‌های هورمونی، به‌جز افزایش مختصر در پرولاکتین، سایر هورمون‌ها طبیعی بودند. بررسی مجدد کومبس غیرمستقیم در آزمایشگاه تخصصی سازمان انتقال خون نشان داد که آزمایش بیمار برخلاف دفعات قبل مثبت بوده و بیمار دارای تیتر بالایی از آنتی‌بادی ضد K1 (۱:۴۰۹۶) می‌باشد. بررسی آنتی‌ژن‌های گروه‌های فرعی خون نشان داد که بیمار از نظر سیستم خونی Kell، K2/K2 و همسر وی K1/K2 می‌باشد.

بحث

در این گزارش یک مورد هیدروپس مکرر به‌علت آلوایمونیزاسیون مادر با آنتی K1 مورد بررسی قرار گرفته

1- Hemolytic Disease of Newborn
2- Cytomegalovirus
3- Factor V Laiden
4- Methylentetrahydrofolate reductase

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]

است. مطالعه جامع اسماعیل و همکارانش نشان می‌دهد که ۲/۷٪ از موارد هیدروپس، علت ایمونولوژیک دارد. از این میان آنتی D، آنتی Kell و آنتی C به ترتیب ۶۲/۵٪، ۲۵٪ و ۱۲/۵٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهند. سایر علل هیدروپس (۸۷/۳٪) عمدتاً غیرایمیون بوده و شامل عفونت با پارووویروس B19، انوپلوئیدی، هیدروتوراکس اولیه، علل قلبی، سیستیک هیگروما، خونریزی وسیع جفتی، اکنیزی جنین، دیستروفی عضلانی و علل ایدیوپاتیک می‌باشد (۵).

میزان شیوع آنتی‌بادی ضد Kell در مادران حامله بسیار کم است. در یک مطالعه گذشته‌نگر میزان شیوع آنتی‌بادی‌های مهم از نظر بالینی شامل Anti-D، Anti-Fy^a و Anti-Kell در زنان حامله‌ای که در طی ۱۲ سال به یک مرکز زنان و زایمان در سوئد مراجعه کرده بودند، تنها ۰/۲۴٪ بود (۶). در یک مطالعه دیگر میزان شیوع آنتی‌بادی ضد Kell در طی حاملگی ۰/۱۱٪ گزارش گردید (۷). هم‌چنین از ۱۲۷۰۷۶ مورد حاملگی، آنتی‌بادی ضد Kell تنها در ۱۲۷ نفر (۰/۱۲٪) یافت شد. جالب توجه این که با توجه به فراوانی کم ژن K1 تنها ۱۳ جنین واجد آنتی‌ژن K1 بودند (۸).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که ترانسفوزیون خون و حاملگی هر دو از علل ایمونیزاسیون مادر بر علیه آنتی‌ژن Kell می‌باشند (۷،۹). اگرچه بیمار پس از اولین بارداری و سقط ناشی از مول ناقص خون دریافت کرده بود، ولی از آنجایی که فراوانی آلل K1 در جمعیت بسیار کم می‌باشد، بعید است که ترانسفوزیون خون علت پیدایش آنتی‌بادی ضد K1 در وی باشد. از طرف دیگر با توجه به این که شوهر وی از نظر سیستم خونی Kell، K1/K2 می‌باشد، حاملگی و تبادل خونی بین جنین و مادر محتمل‌ترین راهی است که وی را نسبت به آنتی‌ژن K1 ایمن ساخته است. علیرغم دوبار آزمایش کومبس غیرمستقیم، نتیجه در هر دو مورد منفی بود؛ ولی در آزمایش سوم در سازمان انتقال خون و با استفاده از پانلی از گلبول‌های قرمز که واجد آنتی‌ژن‌های غیرشایع گروه‌های خونی فرعی بودند نتیجه مثبت گزارش گردید. علت منفی بودن آزمایش‌های اول، استفاده از خون جمعیت طبیعی در این دو آزمایش بود و با توجه به این که شیوع آنتی‌ژن K1 در گلبول‌های قرمز افراد جامعه بسیار کم می‌باشد، با استفاده از آنها نمی‌توان آنتی‌بادی ضد K1 و یا آنتی‌ژن‌های غیرشایع دیگر را ردیابی نمود.

جالب توجه این که حاملگی دوم تا سن ۳۰ هفتگی و حاملگی‌های بعدی تنها تا ۱۸ تا ۲۰ هفتگی ادامه داشته است. به‌نظر می‌رسد که افزایش تیتر آنتی‌بادی ضد K1 متعاقب هر بار حاملگی، علت اصلی این امر باشد. اگرچه تیتر آنتی‌بادی ضد K1 در بیمار مورد مطالعه بسیار بالا بود ولی مطالعهٔ لگات و همکارانش نشان داد که بین تیتر آنتی‌بادی و شدت بیماری جنین ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (۱۰). از طرف دیگر تمام موارد آلوایمونیزاسیون مادر برعلیه آنتی‌ژن K1 منجر به مرگ داخل رحمی جنین نمی‌شود (۶،۷،۱۱).

با توجه به توضیحات فوق این احتمال وجود دارد که چهار مرگ داخل رحمی ناشی از هیدروپس در بیمار مورد مطالعه، علاوه بر وجود آنتی‌بادی ضد K1 علت دیگری نیز داشته باشد. مطالعه ژنتیکی سه ژن FVL، پروترومبین و MTHFR نشان داد که بیمار دارای موتاسیون هموزیگوت C677T در ژن MTHFR می‌باشد. اگرچه مطابق با تحقیقات اخیر، موتاسیون‌های هموزیگوت به وسیلهٔ القا ترومبوز داخل عروقی با مرگ داخل رحمی جنین در سه ماههٔ دوم ارتباط معنی‌داری دارد، ولی چنین مواردی معمولاً با هیدروپس همراه نیست (۱۱،۱۲). بنابراین به‌نظر می‌رسد که موتاسیون ژن MTHFR در بیمار مورد بررسی بتواند سیر مرگ جنین را تسریع کرده و یا عوارض ناشی از آنتی‌بادی ضد K1 را تشدید نماید.

بررسی آنتی‌بادی ضد پارووویروس B19 پس از آخرین هیدروپس نشان داد که بیمار دارای آنتی‌بادی IgM برضد این ویروس می‌باشد. وجود این آنتی‌بادی نمی‌تواند علت هیدروپس مکرر در بیمار را توضیح دهد، چرا که سیر بالینی اغلب عفونت‌های ویروسی از فاز حاد و با تولید IgM شروع شده و به فاز غیرفعال و بهبودیابنده با تولید IgG می‌انجامد. با توجه به این که بیمار مذکور در طول ۸ سال ازدواج چهار هیدروپس پشت سرهم و با فواصل زیاد را تجربه کرده است، بعید به‌نظر می‌رسد که عفونت با ویروس مذکور علت تمام موارد هیدروپس باشد ولی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]

احتمال دخیل بودن این ویروس را در حاملگی آخر نمی‌توان رد کرد.

با توجه به هتروزیگوت بودن شوهر بیمار و هموزیگوت بودن خود بیمار از نظر آنتی‌ژن Kell، در هر حاملگی ۵۰٪ شانس تشکیل جنین فاقد آنتی‌ژن K1 وجود دارد. بررسی آنتی‌ژن‌های گروه خونی Kell به روش PCR با استفاده از سلول‌های مایع آمنیوتیک راه قابل اعتمادی برای تشخیص زودرس احتمال هیدروپس در بیمار مذکور می‌باشد (۱۶-۳،۱۳). در موارد کم‌خونی شدید جنین، پلاسمافرز و تعویض خون داخل رحمی جنین، راه مؤثری برای درمان کم‌خونی می‌باشد (۶، ۵، ۴).

یکی از راه‌کارهای جدید و بسیار مؤثر در جلوگیری از هیدروپس جنین و سایر عوارض ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد Kell، تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی جنین است. در مطالعهٔ اخیر ورلینسکی و همکارانش با استفاده از روش PCR، بلاستوسیست‌های فاقد آنتی K1 را انتخاب و به‌طور موفقیت‌آمیزی به مادر واجد آنتی‌بادی ضد Kell منتقل کردند. نوزادان حاصله (دوقلو) فاقد آنتی‌ژن Kell بودند و بدون هیچ عارضه‌ای متولد شدند (۱۷).

در مجموع به‌نظر می‌رسد که غربالگری کلیهٔ موارد مرگ داخل رحمی جنین، HDN و هیدروپس از نظر حضور آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های گروه‌های فرعی خون مادر و هم‌چنین تعیین فنوتیپ آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی فرعی پدر و مادر بتواند در کشف علت نارسایی جنین مؤثر و مفید باشد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]

منابع

1- Moise KJ Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Eur J Obstet Gynecol Repord Biol 2000, 92(1): 75-81. Review.
2- Vengelen-Tyler V. Technical manual of the American association of blood banks. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 1999.
3- Online Mendelian Inheritance in Men (OMIM). Baltimore: John Hopkins University, 2001, at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin [MIM 110900].
4- Beadling WV,Cooling L, Henry JB. Immunohematology, In: Clinical diagnosis and management by laboratory methods, Henry JB (ed), Twentieth edition, W.B. Saunders company, 2001, 681-684.
5- Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. J Matern Fetal Med. 2001, 10(3): 175-81.
6- Filbey D, Hanson U, Wesstrom G, The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. Acta Obsted Gynecol Scand. 1995; 74(9): 687-92.
7- Mayne KM, Bowell PJ, Pratt GA. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. Clin Lab Haematol. 1990; 12(4): 379-85.
8- Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1986, 154(1): 85-90.
9- Grant SR, Kilby MD, Meer L, Weaver JB, Gabra GS, Whittle MJ. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. BJOG. 2000, 107(4): 481-5.
10- Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1991, 98(2): 162-5.
11- Zetterberg H, Regland B, Palmer M, Ricksten A, Palmqvist L, Rymo L, Arvanitis DA, Spandidos DA, Blennow K. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. Eur J Hum Genet. 2002, 10(2): 113-8.
12- Faas BH, Maaskant-van Wijk PA, Beuling EA, Overbeeke MA, van der Schoot CE, Christiaens GC. Prenatal typing of Rh- and Kell-blood group system antigens. Ned Tijdschr Geneeske. 1999, 143(36): 1804-7.
13- Lipitz S, Many A, Mitrani-Rosenbaum S, Carp H, Frenkel Y, Achiron R. Obstetric outocome after RhD and Kell testing. Hum Reprod. 1998, 13(6): 1472-5.
14- Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Brand A, Bennebroek Gravenhorst J, Kanhai HH. Blood group immunization: results of treatment of fetal anemia with intra-uterine intravascular blood transfusion in the Netherlands, 1987-1995, Ned Tijdschr Geneeskd. 1999, 143(50): 1517-31.
15- Collinet P, Subtil D, Puech F, Vaast P. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. Obstet Gynecol. 2002, 100(5 Pt 2): 1102-5.
16- van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oeples D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(8): 731-7.
17- Verlinsky Y, Rechitsky S, Ozen S, Masciangelo C, Ayers J, Kuliev A. Preimplantation genetic diagnosis for the Kell genotype. Fertil Steril. 2003; 80(4): 1047-51.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]

A case report of recurrent hydrops fetalis due to maternal alloimmunization with Kell antigen

Zarnani A.H.[1] , Mohammadzadeh Kazorgah A.[2], Ghaffari Novin M.[3], Arefi S.[4], Modarresi M.H.[3], Shokri F.[6], Dokuhaki P.[5], Sadeghi M.R.[2], Akhoondi M.M.[2], Gharehbaghian A.[4], Jeddi Tehrani M.[1]

[1]*Monoclonal Antibody Research Center, Avecina Research Center, Tehran*
[2]*Embryology Department, Avecina Research Center, Tehran*
[3]*Genetic Department, Avecina Research Center, Tehran*
[4]*Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center*
[5]*Immunology Department, Avecina Research Center, Tehran*
[6]*Health College of Tehran Medical University*

Abstract

Background and Objectives
During pregnancy, irregular blood group antibodies originating either from earlier pregnancies or from blood transfusions may severely affect child health. In this report, a case of maternal alloimmunization to Kell antigen is described.

Case
The mother had a history of partial mole and four repeated intrauterine fetal death due to hydrops fetalis.

Conclusions
Screening of irregular blood group antibodies revealed that she has anti-Kell with the titer of 1:4096. Also in genetic analysis, a C677T homozygous mutation of MTHFR gene was found, which could potentially enhance destructive effects of anti-Kell antibody. The described case emphasizes the importance of being informed about the presence of irregular blood group antibodies during pregnancy which may cause recurrent hydrops.

***Key words**:* Pregnancy, Hydrops, Immunization, Kell antigen

Correspondence: Zarnani A.H., PhD, Monoclonal Antibody Research Center, Avecina Research Center
Tel.: (+9821) 2402011; Fax : (+9821) 2413641
E-mail: *zarnani25@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-31]