

ANTÍGENO KELL NA DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM NASCIDO

Antigen kell on disease hemolytic of newborn

Camila Botelho Miguel¹, Gisele Borges da Silva², Niege Silva Mendes³, Ferdinando Agostinho⁴, Neire Moura de Gouveia⁵, Tony de Paiva Paulino⁶, Javier Emílio Lazo Chica⁷, Wellington Francisco Rodrigues⁸.

¹Biomédica. Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

²Bióloga. Hemocentro Regional de Uberaba - Uberaba, MG, Brasil.

³Biomédica. Professora da Universidade Professor Antônio Carlos - UNIPAC. Uberlândia - MG, Brasil.

⁴Fisioterapeuta. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil;

⁵Bióloga. Professora da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil;

⁶Farmacêutico Industrial. Professor do Centro de Educação Profissional - CEFORES, Universidade Federal do Triângulo Mineiro UFTM. - Uberaba, MG, Brasil.

⁷Médico. Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁸Biomédico. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil; Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

Contato: wellington.frodrigues@hotmail.com

*Não há conflito de interesse.

RESUMO

Os diversos mecanismos que envolvem a fisiopatogenese da aloimunização por discrepância Rh (D) já foram compreendidos, uma vez que corresponde cerca de 95% das causas de doenças hemolíticas graves do recém-nascido. No entanto outros anticorpos podem ser envolvidos com esta ativação imune, Kell (K e K), Duffy (Fya), Kidd (JKA e Jkb), e MNSs, onde o antígeno Kell é o segundo mais imunogênico, portanto possui uma grande importância na aloimunização em gestantes com discrepância antigênica eritrocitária em relação aos pais. Este estudo é uma revisão dos principais tópicos que envolvem a doença hemolítica do recém-nascido por aloimunização pelo antígeno Kell. Um fator de grande importância observado no período pré-natal é a discrepância antigênica eritrocitária entre os progenitores, onde esta discrepância poderá gerar fetos que expressam em suas células sanguíneas antígenos exclusivamente de origem paterna, os quais podem chegar à circulação materna durante a gestação ou no parto. Os anticorpos IgG maternos ao cruzar a placenta, dirigidos contra antígenos eritrocitários, a partir da décima semana de gestação, desencadeiam um processo de hemólise imunomediada que resulta em anemia fetal. Anti-Kell é uma importante causa de Doença Hemolítica do Recém-Nascido. Ele tende a ocorrer em mães que tenham recebido ou já passado por várias transfusões durante a vida, mas também pode ocorrer em mulheres que tenham sido sensibilizados ao antígeno Kell durante gestações anteriores. Ao contrário do Rh e ABO, antígenos Kell são expressos na superfície de precursores de eritrócitos e anti-K promove a destruição imunológica de células progenitoras eritróides K+ por macrófagos no fígado fetal. Concluindo, o antígeno Kell possui uma grande importância clínica em aloimunizações maternas além de apresentar um pior prognóstico por atingir também precursores eritrocitários.

Palavras-chave: Doença hemolítica do recém-nascido, Sistema Kell, Aloimunização.

ABSTRACT

The various mechanisms that involving the physiopathogenesis of alloimmunization by Rh discrepancy (D) already were comprised since it represents about 95% of causes of severe hemolytic disease of the newborn. However other antibodies may be involved in this immune activation, Kell (K and K), Duffy (Fya), Kidd (JKA and Jkb), and MNSs, where the Kell antigen is the second most immunogenic, therefore has a great importance in alloimmunization in pregnant women with discrepancies erythrocyte antigen in relation the father. This study is a review of the major topics involving hemolytic disease of the newborn by Kell antigen alloimmunization. A major factor observed in the prenatal period is the antigenic discrepancy found in the erythrocytes between the progenitors, where this discrepancy may generate fetuses that express antigens on their blood cells exclusively of paternal origin, which may reach the maternal circulation during pregnancy or delivery. The maternal IgG antibodies cross the placenta, directed against blood group antigens from the tenth week of pregnancy, trigger a process that results in immune-mediated hemolytic anemia fetal. Anti-Kell is a important cause of Hemolytic Disease of the Newborn. It tends to occur in mothers who have received or have undergone several transfusions throughout life, but can also occur in women who have been sensitized to Kell antigen during previous pregnancies. Unlike the ABO and Rh, Kell antigens are expressed on the surface of precursors of erythrocytes and anti-K promotes the immunological destruction of K + progenitor cells by macrophages in fetal liver. Concluding therefore that the Kell antigen has great clinical importance in aloimunizações maternal besides presenting a worse prognosis by involve erythrocyte precursors.

Keywords: Hemolytic disease of the newborn, Kell System, Alloimmunization.

INTRODUÇÃO

A formação dos sistemas e órgãos humanos é resultante de um complexo fenômeno biológico, do qual está envolvida a junção de informações gênicas de indivíduos da mesma espécie, porém em sua grande maioria distintos pela capacidade da variabilidade gênica. A diversidade entre indivíduos da mesma espécie é fundamental na natureza, pois é responsável pelo equilíbrio e manutenção da espécie. Além disso, este complexo fenômeno biológico é capaz de desenvolver mecanismos capazes de distinguir elementos próprios e não próprios, uma interação de moléculas que visa reconhecer estruturas estranhas, também conhecidas como antígenos, com o objetivo de eliminá-las para manter a harmonia dos sistemas. Estes eventos protegem a raça humana de uma variedade de doenças atribuídas a patógenos, autoimunidade e câncer.

A interação cromossômica do progenitor masculino e feminino acarreta em uma diversidade molecular na expressão e síntese proteica fetal em relação aos pais. E em alguns eventos moléculas maternas capazes de reconhecer o não próprio podem atravessar a barreira placentária e sensibilizar estruturas fetais, neste caso estas moléculas são reconhecidas como imunoglobulinas da classe IgG [1]. Este evento é capaz de gerar doenças ao feto gerado, além de trazer prejuízos à criança após o nascimento, como é o caso da doença hemolítica do recém-nascido (DHRN).

A imunogenicidade, a capacidade de induzir uma resposta imunológica fetal na DHRN está diretamente relacionada com moléculas expressas nos eritrócitos, entre estas moléculas capazes de gerar uma isoimunização se destaca a Rh (D) que corresponde a 94% dos casos, seguido por antígenos do sistema Rh (Cc, Ee), Kell (Kk), Duffy (Fya), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S e s), onde embora mais raros, podem originar quadros graves de DHRN ou morte intra-uterina [2].

O antígeno Kell é o segundo mais antigênico, capaz de gerar uma isoimunização, como mencionado anteriormente e embora não corresponda ao maior percentual nas isoimunizações descritas, possui um importante papel uma vez que é capaz de ocasionar destruição eritrocitária, acarretando toda sintomatologia atribuída ao aumento de bilirrubina e a anemia, além de morte.

Diante disto este estudo foi realizado para abordar o envolvimento e o impacto para a sociedade do antígeno Kell na doença hemolítica do recém-nascido.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura a partir de banco de dados disponibilizado online Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), livros e revistas indexadas (documentos compreendidos em um período de 20 anos).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aloimunização

Aloimunização é a formação de anticorpos quando há a ocorrência de exposição do indivíduo a antígenos não próprios, como ocorre, por exemplo, na transfusão de sangue incompatível e nas gestantes, cujos fetos expressam em suas células sanguíneas antígenos exclusivamente de origem paterna, os quais podem chegar à circulação materna durante a gestação ou no parto. A ocorrência de hemorragia fetomaterna constitui a base da etiopatogenia de várias afecções, como a DHPN [3], a plaquetopenia aloimune perinatal [4], a neutropenia aloimune neonatal [5], reações do tipo enxerto versus hospedeiro e, possivelmente, a gênese de algumas doenças autoimunes [6].

A sensibilização é muito rara durante a primeira gravidez, ocorrendo somente em torno de 0,8 a 1,5% das vezes, respondendo o contingente de primigestas aloimunizadas por 5 a 6% dos casos, demonstrando que precedendo a aloimunização, quase sempre há uma gestação de conceito positivo para o antígeno sensibilizante (feto imunizante), ou evento transfusional incompatível [7].

Os anticorpos IgG maternos ao cruzar a placenta, dirigidos contra antígenos eritrocitários, a partir da décima semana de gestação, desencadeiam um processo de hemólise imunomediada que resulta em anemia fetal [8]. Esta anemia terá graus variáveis, de acordo com a intensidade da hemólise, determinando diversos mecanismos compensatórios, desde o aumento da eritropoese medular, seguida de recrutamento de sítios extramedulares, como fígado, baço, placenta, rins e até suprarrenais, até que ocorra congestão hepática, obstrução do sistema porta, redução da pressão oncótica e, finalmente, se instale a insuficiência cardíaca e a hidropisia fetal [9].

Quase todos os anticorpos antieritrocitários podem ser enquadrados em um dos 29 sistemas de grupos sanguíneos já reconhecidos, sendo o sistema sanguíneo Rh o mais complexo e mais imunogênico [9]. Virtualmente, todos os anticorpos que reagem em um teste de antiglobulina indireto (teste de Coombs indireto), a 37°C, têm potencial para levar a DHRN [10-12]. Contudo, geralmente a hemólise causada por anticorpos de baixa frequência, na maioria das vezes, não é suficientemente severa para requerer transfusão intrauterina, não obstante possam requerer transfusão neonatal [13].

Embora a doença hemolítica neonatal causada pela incompatibilidade feto-materna para antígenos do sistema ABO seja a mais comum, esta tem caráter benigno, pois raramente é grave, excepcionalmente provoca anemia e na literatura há descrição de apenas quatro casos de hidropisia por esta causa [14], constituindo-se na prática em uma intercorrência neonatal.

Quase todos os anticorpos antieritrocitários podem ser enquadrados em um dos 29 sistemas de grupos sanguíneos já reconhecidos, sendo os mais comumente implicados na doença hemolítica perinatal o anti-D, anti-c e anti-Kell, seguidos por anti-C, anti-E, anti e, anti-Fy^a e anti-Jk^a. A pesquisa de anticorpos irregulares permite o diagnóstico de indivíduos aloimunizados e modernas técnicas genéticas têm melhor caracterizado estas pacientes para a profilaxia e segmento pré-natal [8].

Doença hemolítica do recém-nascido (DHRN)

A DHRN é resultante da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, portadores de antígenos de superfície diferentes dos maternos. Após a exposição inicial a um antigênico eritrocitário o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que devido ao seu elevado peso molecular não atravessam a placenta. Quando ocorre uma segunda exposição a esse antigênico, é desencadeada uma produção rápida e elevada de anticorpos do tipo IgG, de baixo peso molecular, que atravessam a barreira placentária e se ligam aos eritrócitos fetais [15].

Os eritrócitos portadores de um número suficiente de moléculas de anticorpo são então destruídos no sistema reticulo endotelial do feto ou recém-nascido. O grau de sensibilização materna é proporcional à quantidade de hemorragia feto-materna ocorrida nas várias gestações. Por sua vez, o risco de hemorragia feto-materna está aumentado em certas situações, tais como,

placenta abrupta, aborto espontâneo ou provocado, gravidez ectópica, traumatismo abdominal, ou em certas técnicas invasivas, como a amniocentese e a cordocentese. Para diminuir este risco existem indicações obstétricas, no caso de mãe Rh negativo, para a administração à grávida de imunoglobulina anti D. Esta destrói as células Rh D+, prevenindo a produção de anticorpos anti Rh D. A incompatibilidade ABO é mais frequente que a do sistema Rh (D), (20 a 25% das gestações contra 10%); contudo é responsável por apenas 2 a 5% dos casos de DHRN. A isoimunização Rh (D) corresponde a 94% dos casos, é habitualmente mais grave que a ABO. A incompatibilidade provocada por antígenos atípicos do sistema Rh (Cc, Ee), do sistema Kell (Kk), Duffy (Fya), Kidd (Jka, Jkb), MNS (M, N, S e s), apesar de muito rara, pode originar quadros graves de DHRN ou morte intra-uterina [16].

O fato de os antígenos de superfície do sistema Rh serem os responsáveis pelos casos mais graves da DHRN é justificável por serem mais imunogênicos e por existirem exclusivamente na população eritrocitária. Pelo contrário os antígenos do sistema ABO, estão presentes em vários tecidos, e os eritrócitos parecem possuir menos receptores para os seus respectivos anticorpos

A sensibilização eritrocitária trazia uma grande taxa de mortalidade, onde antes de qualquer intervenção a aloimunização a taxa de mortalidade perinatal era cerca de 50%. Wallerstein introduziu a transfusão em 1945 [17] e reduziu a taxa de mortalidade perinatal para 25%. Mais tarde, Chown [18] sugeriu um parto prematuro nos fetos gravemente afetados, com apenas 34 semanas de gestação, seguido de transfusão, e isto ajudou a melhorar a sobrevivência. A introdução de transfusão intraperitoneal por William Liley em 1963 [19] e a transfusão intravascular por Rodeck em 1981 [20] reduziu a morbidade perinatal e a taxa de mortalidade foi ainda mais reduzida para a taxa atual de 16%.

Frequência

Antes da criação da moderna quimioterapia, 1% de todas as mulheres grávidas desenvolviam aloimunização Rh [2]. Desde o advento da profilaxia de rotina de mulheres em situação de risco, a incidência de sensibilização Rh caiu de 45 casos para cada 10.000 nascimentos para 10,2 casos por 10.000 nascimentos totais, em uma taxa de menos de 10% com necessidade de transfusão intra-uterina [21]. Após aloimunização ao antígeno Kell em torno de

10% dos fetos são gravemente afetados [2]. Nos dados encontrados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, indica que a sensibilização Rh afeta 6,7 recém-nascidos por 1000 nascidos vivos [22]. Portanto o anti-D ainda é um dos anticorpos mais comuns encontrados em mulheres grávidas, seguido de anti-K, anti-c e anti-E [2]. Desses fetos que necessitam de transfusões intrauterinas, 85%, 10%, e 3,5% foram devidas a anti-D, anti-K, anti-c, respectivamente [23]. A incompatibilidade do sistema ABO frequentemente ocorre durante a primeira gravidez e está presente em aproximadamente 12% das gestações, com evidência de sensibilização fetal em 3% dos nascidos vivos. Menos de 1% dos nascimentos estão associados com hemólise significativa [2].

Mortalidade / Morbidade

Cerca de 50 diferentes antígenos de superfície em células vermelhas foram encontrados para ser responsável pela DHRN. Apenas três anticorpos estão associados com a doença fetal grave: anti-Rh, anti-Rhc, e anti-Kell (K1). Cerca de 50% dos recém-nascidos afetados não necessitam de tratamento, possuem anemia leve e hiperbilirrubinemia ao nascer, e sobrevivem e se desenvolvem normalmente [2]. Cerca de 25% nascem prematuros, e são extremamente icterícia (90%), ainda podendo ficar gravemente afetados por kernicterus (10%). Cerca da metade dos recém-nascidos são afetados antes das 34 semanas de gestação, e a outra metade é afetada a partir das 34 semanas de gestação [24].

A sensibilização eritrocitária trazia uma grande taxa de mortalidade, onde antes de qualquer intervenção a aloimunização a taxa de mortalidade perinatal era cerca de 50%. Wallerstein introduziu a transfusão em 1945 e reduziu a taxa de mortalidade perinatal para 25%. Mais tarde, Chown [18] sugeriu um parto prematuro nos fetos gravemente afetados, com apenas 34 semanas de gestação, seguido de transfusão, e isto ajudou a melhorar a sobrevivência. A introdução de transfusão intraperitoneal por William Liley em 1963 [19] e a transfusão intravascular por Rodeck *et al.*, 1981 [20] reduziu a morbidade perinatal e a taxa de mortalidade foi ainda mais reduzida para a taxa atual de 16%.

A mortalidade aumenta até 30%, com qualquer grau de hidropisia fetal. A taxa global de comprometimento no neurodesenvolvimento é de 10%, que é comparável com a encontrada

na população em geral, no entanto a perda de audição é aumentada de 5 a 10 vezes em relação à população em geral em lactentes que necessitam de terapia para a DHRN [2].

Prognóstico

A sobrevida global é de 85-90%, mas é reduzido para fetos hidrópicos em 15%. As maiorias dos sobreviventes de gestação aloimunizadas não estão neurologicamente afetadas. No quadro de hidropsia fetal não parece evoluir em longo prazo [25]. No entanto, anormalidades neurológicas têm sido relatadas a ser estreitamente associado com a gravidade da anemia e da asfixia perinatal. A perda auditiva neurossensorial pode ser ligeiramente aumentada [2].

Sistema Kell - História

O sistema do grupo sanguíneo Kell foi descoberto em 1946. Foi nomeado pela Sra. Kelleher, uma paciente no qual, anticorpos anti-Kell resultou em doença hemolítica de seu filho recém-nascido (hemácias da criança expressava antígeno K que estavam ligados por anti-K no soro da mãe). Desde essa altura, um total de 25 antígenos Kell foram descobertos e são expressos em diferentes frequências e em diferentes populações. Mas o antígeno K original permanece de primordial importância na medicina transfusional e na DHRN [26].

Nomenclatura (Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea)

- Número de antígenos Kell: 25
- Símbolo: KEL
- Número: 006
- Símbolo do Gene: KEL
- Nome do Gene: Grupo Sanguíneo Kell

Definição

O sistema Kell é muito importante do ponto de vista transfusional visto que anticorpos antiKell, produzidos em decorrência de aloimunização transfusional ou gravidez, são frequentemente identificados. Os aloanticorpos antiKell geralmente são da classe IgG que promovem rápida remoção extravascular das hemácias sensibilizadas. O sistema Kell

compreende 16 antígenos dos quais três conjuntos antiléticos de antígenos são os mais importantes [27].

A proteína que abriga os antígenos do sistema Kell possui cerca de 93.000 dáltons e pertence à família das endopeptidases neutras ligantes de zinco, sendo homóloga ao CD10 ou antígeno CALLA (antígeno comum da leucemia linfocítica aguda). A proteína Kell possui 732 aminoácidos e apresenta três domínios, sendo a terminação carboxila extracelular e a terminação amino intracitoplasmática. Estudos de imunoprecipitação com anticorpos antiKell mostraram a co-precipitação de uma proteína estruturalmente homóloga à proteína Kell e denominada proteína Kx [27].

Ocasionalmente, foram observados indivíduos que não apresentavam antígenos Kell nas suas hemácias. Este fenótipo foi denominado Ko e não estava associado com alterações morfológicas ou funcionais das hemácias [27].

A glicoproteína Kell é codificada por um gene situado no braço longo do cromossomo 7, correspondente a 21,5 kb, contendo 19 exons. O grande domínio extracelular é codificado pelos exons 4 a 19. Todos os polimorfismos na proteína Kell são resultantes de trocas de aminoácidos provocados por mutações de bases nas regiões codificantes do gene. Em alguns casos, a substituição de aminoácidos tem conseqüências adicionais sobre a molécula, alterando sua glicosilação ou o padrão de dobras. Por exemplo, a troca 281 arginina triptofano produz ao antígeno Kpa no lugar do antígeno mais comum Kpb; além disso, em virtude da modificação conformacional induzida na proteína, todos os antígenos produzidos por este alelo ficam mais fracos, o que pode ser observado quando o alelo oposto é K0 [27].

Além do mais, a presença do antígeno Ku é determinada pela própria proteína, de forma que está presente em todos os indivíduos, exceto nos raros exemplos de homozigotos K0 (1 em cada 15.000-25.000 brancos ou asiáticos). Estes indivíduos (K0) além de não terem o antígeno Ku são negativos para os outros antígenos comuns do sistema Kell (K-k-Kpa-Kpb-), e podem produzir um anticorpo que reage a todos os tipos de eritrócitos, exceto os K-k-Kpa-Kpb-. O mecanismo molecular responsável por este defeito, se a deleção do gene Kell ou uma mutação que o silencia, não está esclarecido [27].

Neste sistema são encontrados dois tipos de antígenos: o Kell (K) e o Celano (atualmente conhecido como k). O antígeno Kell é altamente imunogênico e seus anticorpos

promovem doença hemolítica neonatal semelhante por anti-D do sistema Rh. Com poucas exceções os anticorpos do sistema Kell são detectáveis pelo teste de Coombs indireto e direto. Bowman *et al.*, 1990 [24] analisando 396 Recém Nascidos (RN) com anticorpo anti-Kell observaram que 5% deles apresentaram doença hemolítica grave, 3 RN estavam hidróticos ao nascimento e um evoluiu com Kernicterus. Estudo de Weiner *et al.*, 1996 [28] compararam 65 RN com anticorpo anti-Kell e anticorpo anti-D observaram que os RN com anticorpo anti-Kell apresentavam número de reticulócitos mais baixos que os RN anêmicos do grupo anti-D.

Os anticorpos que reconhecem Kell como antígenos podem causar reações transfusionais e a DHRN. No caso da DHRN, a incompatibilidade ABO e Rh são as causas mais comuns. No entanto, a doença causada pelo anti-ABO maternal tende a ser suave, e doença causada pelo anti-Rh maternal pode ser largamente evitada. Os casos frequentes de DHRN causados pela imunização Kell tendem a resultar em anemia fetal grave porque o alvo do anti-Kell materno são os precursores dos glóbulos vermelhos fetal, ocasionando supressão da produção de glóbulos vermelhos do feto [26].

Conhecimento Molecular - Gene

O gene Kell é encontrado no cromossomo 7, 7q33, e contém 19 éxons que abrangem mais de 21 kpb de DNA genômico. O gene KEL é altamente polimórfico, com diferentes alelos neste locus que codificam os 25 antígenos dos quais definem o grupo sanguíneo Kell. O antígeno K é mais potente em desencadear uma reação imune do que o antígeno k. A sua característica de grande antigenicidade acredita ser pelo não glicosilamento no resíduo 191 que ao contrário de outros antígenos Kell [13].

Proteína

A proteína Kell é uma cadeia polipeptídica de 732 aminoácidos, que se torna glicosiladas em cinco locais diferentes. Faz uma única passagem através da membrana do eritrócito. A proteína Kell está ancorada à superfície do eritrócito por se ligar a uma proteína integrante da membrana de glóbulos vermelhos, XK, por uma ligação dissulfeto. XK é uma proteína transmembranar que atravessa a membrana do eritrócito por 10 vezes [29].

A proteína Kell tem tanto a sequência e homologia estrutural para uma grande família de endopeptidases de zinco-dependentes (enzimas que clivam proteínas dentro da cadeia peptídica, longe do terminal N ou C). A proteína Kell e de outras proteínas desta família contêm uma sequência pentamérico, que é essencial para a ligação do zinco e atividade catalítica [29].

Fenótipos Kell frequentes

O sistema do grupo sanguíneo Kell é complexo, onde o locus Kell é altamente polimórfico e dá origem a muitos antígenos Kell. Existem, no entanto, duas grandes codominantes alélicas gênicas que produzem dois antígenos importantes: K e k (anteriormente conhecido como Kell e Cellano, respectivamente), os quais diferem por um único aminoácido. O antígeno k é mais comum que o antígeno K na maioria das populações, o fenótipo K-k + é encontrada em 98% dos negros e 91% de brancos [30].

Fenótipos Kell Raros - Fenótipo Null

O sistema Kell tem um fenótipo raro null, Ko, em que os glóbulos vermelhos não possuem todos os antígenos Kell. Os indivíduos com este fenótipo são saudáveis, mas produzem anti-Ku na presença de eritrócitos que apresentam antígenos Kell expressos na membrana [26]. O anti-Ku é capaz de causar uma reação pós transfusional branda a grave, onde pelo menos um caso fatal foi relatado [31]. Portanto, se os indivíduos Ko necessitar de uma transfusão de sangue, eles só devem ser transfundidos com produtos sanguíneos Ko.

Síndrome de McLeod

Na membrana dos eritrócitos, a glicoproteína Kell está covalentemente ligada à proteína XK, uma proteína de membrana de múltipla passagem, onde se acredita ter um papel no transporte. Na ausência de XK, uma condição chamada de síndrome de McLeod, antígenos Kell são apenas fracamente expressos e as hemácias são anormais com projeções pontiagudas (acantocitose). Achados sistêmicos incluem a distrofia muscular, cardiomiopatia, distúrbios psiquiátricos, e defeitos neurológicos, como perda de reflexos e distúrbios do movimento [32].

Expressão de Antígenos Kell

A expressão de antígenos Kell era atribuída por se expressar restritamente com células sanguíneas de origem eritróide (isto é, os glóbulos vermelhos e os seus precursores), mas eles (antígenos Kell) têm sido recentemente encontrados expressos em tecidos mielóides [16, 33].

O antígeno Kell também é expresso em uma pequena quantidade de uma série de órgãos, incluindo os órgãos linfóides, músculo (tanto cardíaco e esquelético), e do sistema nervoso central [30].

Funções da glicoproteína Kell

A glicoproteína Kell é uma enzima conversora de endotelina-3. Por clivagem de um precursor inativo (big endotelina-3), torna-se ativo a endotelina-3, que é um potente constritor dos vasos sanguíneos [26].

Significância clínica de anticorpos Kell

O antígeno K é a mais imunogênica de antígeno após os antígenos dos sistemas de grupos sanguíneos ABO e Rh [26].

Em reações transfusionais os anticorpos anti-Kell são geralmente anticorpos da classe IgG (IgM é muito menos comum). Os anticorpos que têm sido implicados em causar reações de transfusão, que pode, ocasionalmente, ser de natureza grave incluem, anti-K, anti-k, anti-Kpa, e anti-Jsb [30]. A síntese de anti-Ku em pacientes Ko resultou numa reação transfusional hemolítica fatal [31].

Anti-Kell na Doença hemolítica do recém-nascido

Anti-Kell é uma importante causa de DHRN. Ele tende a ocorrer em mães que tenham recebido ou já passado por várias transfusões durante a vida, mas também pode ocorrer em mulheres que tenham sido sensibilizados ao antígeno Kell durante gestações anteriores [26].

Em contraste ao contrário da sensibilização pelo sistema Rh ou ABO, a DHRN atribuída à sensibilização Kell é causada por anticorpos anti-K que suprimir a síntese de eritrócitos fetais. Além disso, ao contrário do Rh e ABO, antígenos Kell são expressos na superfície de precursores de eritrócitos e anti-K promove a destruição imunológica de células

progenitoras eritróides K + por macrófagos no fígado fetal (em vez de apenas dos eritrócitos maduros fetais). Porque os precursores dos eritrócitos não contêm hemoglobina, menos a bilirrubina é liberada durante a hemólise e icterícia no período neonatal é menos comum. No entanto, a anemia pode ser grave [13].

Vários estudos de casos relataram os seguintes anticorpos causadores de DHRN: anti-K [16, 34-36], anti-k [24], anti-Kpa [37], anti-Kpb [38], anti-Jsa [39, 40], anti-Jsb [39, 41], e anti-U1a [15].

CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão enfatiza a importância da participação das discrepâncias antigênicas eritrocitárias entre os progenitores. Sobretudo a participação do antígeno Rh (D) em aloimunizações maternas. Ressalta ainda a participação do segundo antígeno mais imunogênico capaz de ocasionar a doença hemolítica do recém-nascido. Portanto é evidente a imunogenicidade do antígeno Kell materno e sua agressividade na anemia hemolítica por se expressar também em precursores eritrocitários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular: Elsevier Brasil; 2015.
2. Narang A, Jain N. Haemolytic disease of newborn. The Indian Journal of Pediatrics. 2001;68(2):167-72.
3. Zipursky A, Pollack J, Neelands P, Chown B, Israels LG. THE TRANSPLACENTAL PASSAGE OF FOETAL RED BLOOD CELLS AND THE PATHOGENESIS OF RH IMMUNISATION DURING PREGNANCY. Obstetrical & Gynecological Survey. 1964;19(2):233-5.
4. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, Forestier F, Tchernia G. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. Transfusion medicine. 1992;2(4):265-71.

5. Bux J, Jung K, Kauth T, Mueller-Eckhardt C. Serological and clinical aspects of granulocyte antibodies leading to alloimmune neonatal neutropenia. *Transfusion Medicine*. 1992;2(2):143-9.
6. Nelson JL. Non-host cells in the pathogenesis of autoimmune disease: a new paradigm? *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(9):518-20.
7. Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. [Antepartum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1986;16(1):101-11.
8. Baiochi E, Nardoza LMM. Alloimmunization. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31(6):311-9.
9. Flegel WA. The genetics of the Rhesus blood group system. *Blood Transfus*. 2007;5(2):50-7.
10. Moise KJ. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2000;92(1):75-81.
11. Nardoza LMM, Camano L, Moron AF, Chinen PA, Lobo GAR, Junior EA. Anti-Diego alloimmunization: report of two cases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;275(6):495-7.
12. Nardoza L, Lobo G, Moron A, Camano L, Araujo Jr E, Guimarães Filho H. Anti-Lewis alloimmunization: report of seven cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008;35(4):311-2.
13. Daniels G, Poole J, De Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfusion Medicine*. 2002;12(5):287-95.
14. Cianciarullo MA, Cecon MEJ, Vaz FAC. PREVALÊNCIA DE MARCADORES IMUNO-HEMATOLÓGICOS EM RECÉM-NASCIDOS AO NASCIMENTO E EM SUAS RESPECTIV RESPECTIVAS MÃES E INCIDÊNCIA DE DOENÇA HEMOLÍTICA NUMA MATERNIDADE DES AOP AULO. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):45-53.
15. Sakuma K, Suzuki H, Ohto H, Tsuneyama H, Uchikawa M. First Case of Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Ula Antibodies. *Vox sanguinis*. 1994;66(4):293-4.
16. Wagner T, Resch B, Reiterer F, Gassner C, Lanzer G. Pancytopenia due to suppressed hematopoiesis in a case of fatal hemolytic disease of the newborn associated with anti-K supported by molecular K1 typing. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(1):13-5.

17. Wallerstein H. Substitution transfusion: a new treatment for severe erythroblastosis fetalis. *American Journal of Diseases of Children*. 1947;73(1):19-33.
18. Chown B. Anaemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. *The Lancet*. 1954;263(6824):1213-5.
19. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. Rhesus haemolytic disease: Springer; 1963. p. 121-5.
20. Rodeck C, Holman C, Karnicki J, Kemp J, Whitmore D, Austin M. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *The Lancet*. 1981;317(8221):625-7.
21. Chávez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA*. 1991;265(24):3270-4.
22. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. *National vital statistics reports*. 2002;51(2):1-102.
23. Eder A. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *IMMUNOHEMATOLOGY-WASHINGTON DC-*. 2006;22(4):188.
24. Bowman J, Harman F, Manning C, Pollock J. Erythroblastosis fetalis Produced by Anti-k. *Vox Sanguinis*. 1990;58(2):139-.
25. Hudon L, Moise KJ, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EB, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(4):858-63.
26. Dean L. Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane. 2005.
27. Zago MA. *Hematologia: fundamentos e prática*: Atheneu; 2001.
28. Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(2):547-51.
29. Lee S, Russo D, Redman CM, editors. *The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins*. *Seminars in hematology*; 2000: Elsevier.
30. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The blood group antigen factsbook*: Academic Press; 2012.
31. Lin M, Wang C, Chen F, Ho L. Fatal hemolytic transfusion reaction due to anti-Ku in a Knull patient. *Immunohematology*. 2003;19(1):19-21.

32. Mohandas N, Narla A. Blood group antigens in health and disease. Current opinion in hematology. 2005;12(2):135-40.
33. Wagner T, Berer A, Lanzer G, Geissler K. Kell is not restricted to the erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells. British journal of haematology. 2000;110(2):409-11.
34. Fernández-Jiménez M, Jiménez-Marco M, Hernández D, González A, Omeñaca F, De La Cámara C. Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP1Pk or anti-K immunization: a report of two patients. Vox sanguinis. 2001;80(2):117-20.
35. Collinet P, Subtil D, Puech F, Vaast P. Successful treatment of extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. Obstetrics & Gynecology. 2002;100(5, Part 2):1102-5.
36. Ahaded A, Brossard Y, Debbia M, Lambin P. Quantitative determination of anti-K (KEL1) IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. Transfusion. 2000;40(10):1239-45.
37. Costamagna L, Barbarini M, Viarengo G, Pagani A, Isernia D, Salvaneschi L. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kpa. Immunohematology/American Red Cross. 1996;13(2):61-2.
38. Dacus JV, Spinnato JA. Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kp b sensitization. American journal of obstetrics and gynecology. 1984;150(7):888-9.
39. Gordon MC, Kennedy MS, O'Shaughnessy RW, Waheed A. Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Jsb. Vox sanguinis. 1995;69(2):140-1.
40. Levene C, Rudolphson Y, Shechter Y. A Second Case of Hemolytic Disease of the Newborn Due to Anti-Jsa. Transfusion. 1980;20(6):714-5.
41. Stanworth S, Fleetwood P, De Silva M. Severe haemolytic disease of the newborn due to anti-Jsb. Vox sanguinis. 2001;81(2):134-5.