

Doença hemolítica do recém-nascido desenvolvida por incompatibilidade sanguínea pelo antígeno Kell

Ana Flavia Araújo de Melo¹, Felipe Santana Silva¹, Gustavo Bartholo Batista¹, Isabela Braz Sales¹, Luanna Rios e Silva¹, Marcelo dos Santos Rojas Haro¹, Adriano dos Santos Oliveira²

¹Graduandos do curso de Ciências Biológicas;

²Professor Mestre em Ciências Nucleares (USP), Docente na Universidade Cidade de São Paulo (UNICID);

RESUMO

As reações que envolvem incompatibilidade sanguínea por fatores ABO e Rh já são conhecidas. Além desses fatores, outros antígenos causam a ativação do sistema imune. O antígeno Kell é o segundo mais imunogênico, sendo um dos grandes fatores na aloimunização materna. Esse trabalho teve como objetivo elucidar as principais causas da doença hemolítica do recém-nascido pela incompatibilidade ao gene Kell, onde a aloimunização pelo Kell vai constantemente atacar o feto e a principal questão para evitar a aloimunização é o acompanhamento pré-natal. A doença hemolítica é causada principalmente por anticorpos do tipo IgG, esses cruzam a barreira placentária e reagem aos antígenos eritrocitários, atacando imunologicamente as células, causando anemia fetal por hemólise celular. A aloimunização por anti-Kell ataca os precursores de eritrócitos gerando uma anemia com baixos níveis de bilirrubina, podendo se tornar um dos piores prognósticos, quando não identificado previamente, o risco eleva quando não tratado, pois, a supressão contínua da eritropoiese pode levar a morte. O estudo do gene Kell e da sua expressão é de grande importância para a medicina, uma vez que entendendo a doença e suas causas, podemos desenvolver formas de tratamento, assim evitando aumento na mortalidade neonatal.

Palavras-chave: Aloimunização; Eritroblastose Fetal; Antígeno Eritrocitário.

ABSTRACT

Reactions involving blood incompatibility by ABO and Rh factors are already known. In addition to these factors, other antigens cause the activation of the immune

system. The Kell antigen is the second most immunogenic, being one of the major factors in maternal alloimmunization. This work had have the objective to elucidate the main causes of hemolytic disease in newborns due to the incompatibility of the Kell gene, where alloimmunization by Kell will constantly attack the fetus and the main issue to avoid alloimmunization is prenatal care. Hemolytic disease is mainly caused by IgG-type antibodies, which cross the placental barrier and react to erythrocyte antigens, immunologically attacking cells, causing fetal anemia by cell hemolysis. Anti-Kell alloimmunization attacks erythrocyte precursors generating an anemia with low levels of bilirubin, which can become one of the worst prognoses, when not previously identified, the risk increases when not treated, as the continued suppression of erythropoiesis can lead to death. The study of the Kell gene and it's expression is of great importance to medicine, since by understanding the disease and it's causes, we can develop forms of treatment, so avoiding an increase in neonatal mortality.

Keywords: Alloimmunization; Erythroblastosis fetalis; Erythrocyte antigens.

1. INTRODUÇÃO

Aloimunização é o nome dado a condição imunológica onde se inicia uma produção de aloanticorpos, aloanticorpos são anticorpos que vão interagir e destruir células de uma mesma espécie quando possuem fatores que vão gerar incompatibilidade, diversos fatores podem gerar aloimunização, principalmente antígenos de membrana eritrocitária. Pode ocorrer quando é realizada uma transfusão de sangue incompatível, e nas gestações, na qual algumas hemácias do feto podem entrar em contato com a circulação materna. Em gestações, quando a grávida possui o fator Rh negativo e o embrião fator Rh positivo, a mãe pode ser afetada e passa a produzir anticorpos anti-D. Esses anticorpos podem atravessar a placenta e atingir o feto causando a doença hemolítica perinatal (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

As gestantes nas primeiras consultas do pré-natal, deve ser requisitada a pesquisa de anticorpos com o teste de *Coombs* direto, exame capaz de avaliar de modo direto a presença de anticorpos. Nas circunstâncias de gestantes com fator Rh negativo e não sensibilizada, a

indicação é refazer o exame nas 27 semanas antes da aplicação da imunoglobulina anti-D. Em casos de sangramentos, a pesquisa deve ser repetida independente do tempo de gestação (MOISE, 2008; BRIZOT *et al.*, 2011).

De acordo com Baiochi e Nardoza (2009), em gestações que ocorrem pela primeira vez, a possibilidade de sensibilização é incomum acontecendo aproximadamente em 0,8 a 1,5 % das vezes, tornando as mulheres que tem a sua primeira gravidez aloimunizadas dentro de 5 a 6 % dos casos, destacando-se que geralmente acontece uma gestação de embrião positivo para o antígeno sensibilizante.

Os índices de aloimunização tornam-se mínimos quando a fenotipagem eritrocitária pré-transfusional é realizada. Os pacientes politransfundidos sofrem a possibilidade de formar aloanticorpos eritrocitários. A pesquisa de anticorpos irregulares e a fenotipagem são procedimentos significativos para assegurar a transfusão sanguínea e conseqüentemente, evitar as possíveis sensibilizações (CASTILHO, 2008).

Outrora, a doença era popularmente conhecida como hiperplasia medular de série eritróide, apontada pela existência de vários eritroblastos no sangue de um recém-nascido. Identificado pela característica sanguínea materno-fetal a Doença Hemolítica Perinatal ou também conhecida como Eritroblastose é uma anemia hemolítica-fetal, essa doença ocorre a partir da aglutinação e destruição das hemácias fetais, quando existe uma incompatibilidade pela presença dos anticorpos maternos anti-Rh que causam múltiplas alterações atacando as células sanguíneas do feto (MOTA *et al.*, 2020; DA SILVA; DA SILVA; MELO, 2016; AZEVEDO, 2008).

Há outros antígenos atípicos capazes de causar aloimunização e a doença hemolítica como o sistema Kell (Kk) e sistema Duffy (Fya). Ocorre em 75 % das gestantes, geralmente quando a imunização com Rh causa a hemorragia transplacentária materna. Se não for tratada, a doença hemolítica pode resultar em uma hidropisia fetal em 25 % dos casos (BOWMAN, 1997)

Nas membranas sanguíneas humanas há aglutinogênios – também conhecida como antígenos - A e B e aglutininas - anticorpos, elas podem produzir respostas imunes quando reconhecem algo que gere alguma incompatibilidade pelo corpo ou substância estranha (WONG, 1999).

Neste processo ocorre uma correlação entre os antígenos nas hemácias e os anticorpos no plasma, que provoca a aglutinação. Ou seja, quando misturado a um grupo sanguíneo diferente irá ocorrer a aglutinação devido aos antígenos diferentes, porém, existe a exceção do grupo AB por não conter anticorpos (SANTANA, 2007).

A Eritroblastose Fetal é uma doença que normalmente esta associada à herança de caráter Rh positivo paterna, quando a mãe é de caráter Rh negativo, essa incompatibilidade de fatores acaba ativando o sistema imune e aloimunizando a mãe, que inicia a produção de anticorpos anti-Rh, 98 % dos casos de incompatibilidade maternos fetal não causada pelos aglutinogênios ABO é devido à incompatibilidade entre antígenos eritrocitários (SILVA, 2016).

Segundo Baiocchi e Nardoza (2009) pela incompatibilidade ABO e Rh, apenas 10% de gestantes Rh-D negativos, cujo 73 % geram embriões Rh-D positivos.

O antígeno Kell é um dos causadores da eritroblastose fetal em mães sensibilizadas, produzindo anticorpos anti-Kell, que tem propriedade de atravessar a barreira placentária gerando danos hemolíticos ao feto e posteriormente ao recém-nascido (HOWARD, 1998).

O sistema de grupo sanguíneo Kell é constituído de 36 antígenos conhecidos, Kell é um gene altamente polimórfico que decodifica uma glicoproteína de membrana do tipo II, localizado no cromossomo 7q33 engloba 19 éxons (GUIMARÃES, 2018).

O antígeno Kell somente é expresso quando ligado covalentemente a proteína XK, ela é uma proteína de membrana presentes em células de linhagem eritróides, que faz ligações dissulfeto com Kell. O grupo sanguíneo é expresso principalmente em células de linhagem eritróides, porém, pode acometer outros tecidos. É o terceiro mais polimórfico conhecido, devido as mutações da base única que codificam diferentes aminoácidos. Muito imunogênico alguns antígenos pertencentes ao fator Kell podem ser a principal causa de incompatibilidade em casos de transfusão sanguínea e anemia fetal grave quando a mãe é sensibilizada (LEE; RUSSO; REDMAN, 2000).

Aloanticorpos é o nome dado a qualquer tipo de anticorpos que vai agir contra um antígeno autotípico dentro de uma mesma espécie, os aloanticorpos produzidos pela mãe vão interagir com os antígenos do feto, causando uma supressão na eritropoiese, resultando em uma anemia fetal grave com baixos níveis de bilirrubina amniótica. A supressão continua

pós parto da origem a uma anemia de início tardio, gerada por anticorpos residuais no lactante (DENOMME, 2015).

Os anticorpos anti-kell ocorrem principalmente em mães que em sua vida já tenham passado por decorrentes transfusões sanguíneas, ou que tenham sido sensibilizadas durante gestações anteriores. Diferente da expressão do fator Rh e dos aglutinogênios que determinam os grupos sanguíneos ABO, o antígeno kell é expresso na superfície das células precursoras de eritrócitos que são destruídas imunologicamente no fígado fetal (MIGUEL, 2017).

De acordo com o exposto, esse trabalho teve como objetivo revisar artigos literários correlacionando o gene Kell e sua expressão eritrocitária na Doença Hemolítica do Recém-nascidos, categorizando os aspectos genéticos, imunológicos e fisiológicos ligados a doença.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão bibliográfica, no qual o desenvolvimento foi realizado mediante pesquisas em artigos científicos e livros associados a anemia hemolítica mediada por antígenos eritrocitários, com o intuito de associar e esclarecer as reações que ativam o sistema imunológicos gerando uma incompatibilidade materno fetal.

Desta forma, o trabalho foi desenvolvido a partir de 47 referências bibliográficas, onde 32 delas compartilham o foco no estudo relacionado ao gene Kell ou na incompatibilidade gerada pelo gene kell.

A revisão dos artigos coletados ocorreu a partir de revistas eletrônicas, bibliotecas virtuais e sites relacionados como PubMed, Scielo, Lilacs, entre outros. Para o estudo foi definido como critérios de inclusão material bibliográfico e/ou artigos que foram publicados no período de 1978 a 2021 e artigos que mais se adequaram à proposta da pesquisa, no idioma português e inglês. Os artigos que não foram utilizados na revisão foram excluídos por não se enquadrar no tema abordado ou por ter sido publicado fora do período selecionado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Doença Hemolítica do Recém-nascido pode ser conhecida também como Eritroblastose Fetal, Aloimunização Rh, Isoimunização Rh ou ainda de Doença Hemolítica Aloimune. Além disso, sua patologia hemolítica é de caráter especialmente arduo, pela

destruição excessivamente rápida das hemácias que desencadeiam uma anemia, hiperbilirrubinemia e grave edema (NARDOZZA; PARES, 2012).

A Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN) é uma das principais patologias que acarretam na morte neonatal. A primeira descrição dessa doença em recém-nascidos foi em 1609, por uma parteira francesa que auxiliou no parto de uma gestação gemelar, um dos recém-nascidos apresentava inchaço e acabou falecendo após o nascimento, o outro desenvolveu uma icterícia severa e morreu alguns dias depois. Casos semelhantes foram descritos ao longo dos 300 anos seguintes, mas foi somente na década de 1950 que a Doença Hemolítica do Recém-nascido foi estudada e começou a ser esclarecida (DEAN, 2005).

A DHRN ocorre quando a gestante apresenta em seu organismo anticorpos contrários aos presentes nos eritrócitos do feto, desenvolvidos a partir de uma transfusão sanguínea incompatível ou após uma primeira gestação de uma criança Rh positiva, esse primeiro contato gera uma sensibilização materna, ocorrendo assim a produção de anticorpos (LORENZI, 1999).

Segundo Baiocchi e Nardozza (2009 apud TARELLI *et al.*, 2014), a hemólise fetal pode causar o aumento do tamanho do fígado e baço, chamada de hepatoesplenomegalia. Conforme o fígado aumenta de tamanho suas funções vão se deteriorando, levando a hipertensão portal (aumento anormal da pressão sanguínea na veia porta hepática) e conseqüentemente, à lesão hepatocelular causando hipoproteinemia (baixa quantidade de proteína no sangue). Em casos menos graves o paciente apresenta icterícia, ou seja, pele amarelada por conta do acúmulo de bilirrubina no sangue. Em casos mais graves, a bilirrubina pode ultrapassar a barreira encefálica e se depositar nas células cerebrais causando graves lesões neurológicas, podendo ocasionar uma morte fetal. Outro caso clínico grave é a ocorrência de insuficiência cardíaca que também pode levar a morte fetal

Nos anos 70, em visto a grande taxa de natimortos e mortalidade neonatal, foi implementado ao sistema de saúde uma triagem específica para gestantes, avaliando os possíveis riscos da gestação e fornecendo um tratamento mais específico para cada etiologia reduzindo os níveis de mortalidade (DEAN, 2005).

A triagem e diagnóstico é realizada durante o pré-natal, todas as gestantes realizam tipagem sanguínea ABO e fator Rh, além da pesquisa de anticorpos de eritrócitos com 8 a 10 semanas de gestação, quando a gestante apresenta Rh negativo são testadas novamente

de 24 a 26 semanas após o primeiro teste, as mães Rh positivas só realizam um segundo teste em caso de transfusão sanguínea ou histórico anterior da Doença hemolítica do feto e recém-nascido (SAINIO *et al.*, 2019).

Os níveis de anticorpos são analisados por titulação com metodologia de tubo para técnica indireta de antiglobina e citometria de fluxo, os genótipos Rh e KELL fetal são testados a partir de coleta do líquido amniótico e coleta de sangue fetal para confirmação de anemia fetal (SAINIO *et al.*, 2019).

Sabe-se que na doença hemolítica por incompatibilidade de Rh o que se deve fazer é exames de prevenção antes da gestação. No entanto, caso o bebê nasça com a doença é indicado de imediato a transfusão sanguínea, substituir o sangue do recém-nascido por sangue Rh negativo. Desta forma as hemácias não serão destruídas pelos anticorpos anti-Rh da mãe, passados para o filho através da placenta (CARVALHO, 2001).

Para não haver essa transferência na circulação do bebê, as hemácias transferidas na transfusão sanguínea serão substituídas aos poucos pelas do recém-nascido cujo fator Rh é positivo e os anticorpos presentes no organismo não terão hemácias para aglutinar (CARVALHO, 2001).

A mulher deve tomar um concentrado de anticorpos chamado de gamaglobulina, uma solução injetável de imunoglobulina humana normal (IgG), após 72 horas do primeiro parto para que os anticorpos anti-Rh sejam destruídos, sendo assim os anticorpos presentes em seu sangue não destruíram o sangue do próximo filho. É de extrema importância fazer o uso da vacina imunoglobulina anti-D pois essa previne o processo de sensibilização materna (PALMINHA, 2003).

A exsanguinotransfusão técnica onde é realizada uma transfusão e substituição sanguínea no feto, é utilizada para correção rápida de anemia no bebê gravemente acometido por eritroblastose ou no tratamento de hiperbilirrubinemia (CARVALHO, 2001).

Deve-se utilizar sangue de fator Rh negativo quando o feto não necessita de exsanguinotransfusão imediata, ou seja, ABO-específico que tenha sido realizado a tipagem sanguínea com sangue do cordão umbilical, que deve ser compatível com soro materno (PALMINHA, 2003).

Além de retirar a bilirrubina esse tipo de transfusão acaba retirando também algumas hemácias Rh positivas e anticorpos. Por conta da rápida formação de células novas do bebê, a bilirrubina continua sendo acumulada e hemolisadas pelos anticorpos presentes no sangue. Em casos moderados da doença deve-se também utilizar a fototerapia no tratamento, mas a mesma não substitui exsanguinotransfusão (PALMINHA, 2003).

Em 1946 foi descoberto o sistema do grupo sanguíneo Kell, sendo nomeado em homenagem a paciente Sra. Kelleher, seu filho recém-nascido desenvolveu anticorpos anti-kell, o que resultou na doença hemolítica (são hemácias da criança expressando antígeno K que estava ligado por anti-k no soro da mãe). Desde então, 25 antígenos Kell no total foram descobertos e são expressos em distintas frequências e em populações distintas. Mas o antígeno K permanece de essencial importância na Doença Hemolítica do Recém-nascido (DEAN, 2005).

Eles eram conhecidos como antígenos Kell / Cellano, atualmente são chamados de K/k ou KEL1/KELL2. A referência ao antígeno K atualmente é constantemente confundida com o termo “Kell”, o que também é o nome do grupo sanguíneo (DENOMME, 2015).

O antígeno K é atribuído por se manifestar na glicoproteína Kell, que se expressa particularmente na linhagem de células sanguíneas de origem eritróide e testículos, com menor expressão no cérebro, tecidos linfóides e coração (ALVES, 2010). Expressos na superfície de precursores de hemácias, estimula a perda imunológica de células progenitoras precoces eritróides Kell, por macrófagos no fígado fetal e não só em hemácias fetais maduras. (WAGNER *et al.*, 2000). Há indícios de que no início do desenvolvimento eritróide no fígado fetal o anti-K é capaz de identificar os antígenos K expressos e consegue causar anemia ao suprimir a eritropoiese (REID, 2012).

O grupo sanguíneo Kell é determinado por no mínimo 21 antígenos diferentes, alguns antígenos são formados em pares alélicos de maiores e menores prevalência, alguns outros se manifestam de forma independente. O gene Kell é polimórfico, com alelos desiguais no locus que codificam os antígenos que o definem. O anti-Kell tem maior potência em provocar uma reação imune do que o antígeno k. O seu aspecto de grande antigenicidade presume ser pela não glicosilação no resíduo ao contrário de outros antígenos Kell (DANIELS *et al.*, 2002).

Com variações genéticas o gene Kell é polimórfico, devido a bases únicas de nucleotídeo que codificam diferentes aminoácidos, responsável pela decodificação da glicoproteína de membrana tipo II que contém 732 aminoácidos, pertencente à família das endopeptidases, enzima que incentiva a clivagem de ligações peptídicas dentro de uma proteína. Por um sequenciamento 19 éxons que incluem mais de 20 quilobases de DNA genômico, localizados no braço longo do cromossomo 7q33. Os alelos encarregados pela expressão dos antígenos são obtidos de forma codominante (REID, 2012).

O grupo sanguíneo Kell estão expressos na glicoproteína, uma proteína transmembrana de passagem única que carrega os antígenos Kell, apresenta sequência homóloga com a família de endopeptidases neutras (Neprililina zinco-metaloproteinase), enzima conversora de endotelina 3, sendo capaz de clivar também os precursores de endotelinas 1 e 2, com pouco efeito. Endotelinas são fortes vasoconstritores e é provável que a glicoproteína Kell encontre-se envolvida com a regulação do tono vascular (BONIFÁCIO; NOVARETTI; 2009).

A glicoproteína Kell apenas se expressa covalentemente mediante a ponte de dissulfeto com a proteína de membrana XK, que atravessa a membrana do eritrócito. A maior parte dos antígenos do grupo kell é derivado de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que já foram aproximadamente todos descritos, com a exclusão de alguns, como por exemplo os antígenos KEL5. (BOTURÃO NETO, 2008). Por causa da grande quantidade de antígenos conhecidos, existe uma série de fenótipos possíveis encontrados. E há alguns fenótipos de baixa expressão antigênica que são raríssimos, são eles: KELmod, McLeod e o KELnull (DEAN, 2005)

A Síndrome de McLeod é um distúrbio neurológico que ocorre quase que exclusivamente em crianças e adultos do sexo masculino. Esse distúrbio pode afetar os movimentos em partes do corpo (MEDLINEPLUS, 2018).

Segundo o Witt (1992 apud WATKINS *et al.*, 2011) a característica da Síndrome de McLeod é determinada como a falta do antígeno XK nas células vermelhas sanguíneas, e está associado a fraca expressão de antígenos de Kell. Os antígenos kell estão ligados covalentemente com a proteína XK e quando não é encontrada nas membranas de hemácias, sendo onde a síndrome de McLeod vai se desenvolver. Na síndrome de McLeod, os antígenos Kell possui uma fraca expressão, o que leva à formação de hemácias com o formato modificado (anormal), chamado de acantócitos. O fenótipo McLeod é um transtorno

recessivo ligado ao X, onde os glóbulos vermelhos mostram ter uma morfologia incomum (como acantócitos) e antigenicidade fraca no sistema do grupo sanguíneo Kell (BERTELSON *et al.*, 1988)

Na síndrome se manifesta como uma anemia hemolítica depois da transfusão das hemácias Kell+ para um receptor de Kell- com início tardio pode causar o comprometimento neuropsicológico ou cardiovascular em pacientes com doença granulomatosa crônica (DGC) (WATKINS *et al.*, 2011).

É um distúrbio que se manifesta com a neuropatia (doença que atinge o funcionamento dos nervos periféricos), fraqueza muscular, distúrbios como os cognitivos e do movimento (KLEIN; LOHMANN; MARRAS *et al.*, 2017).

Os antígenos mais frequentes expressos na população muda entre diferentes populações e etnias, pelos diversos polimorfismos desse sistema a frequência de antígenos é variado. Entretanto, uns alguns antígenos como KEL 1 (K), KEL2 (k), KEL3 (kpa) e KEL7 (Jsb); cujo anticorpos são capazes de causar uma reação hemolítica de severa à mediana (BOTURÃO NETO, 2008).

Para evitar riscos de aloimunização e reação hemolítica no paciente que realiza transfusões de hemácias, tem sido feita a fenotipagem (sendo a identificação dos tipos sanguíneos e grupos/subgrupos de antígenos) de doadores e receptores, teste para identificar diversos grupos sanguíneos além do ABO e Rh (ALVES, 2016). No Brasil é recomendado para os pacientes que realizam a transfusão crônica de hemácias que já possuem em seu sistema imune aloanticorpos eritrocitários, os fenótipos que envolvem o sistema Rh (antígenos C, c, E, e), Kell (K), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (jka, jkb) e MNS (S, s), assim fenotipando pacientes (BRASIL, 2013).

Segundo a Hemominas (2013), pacientes já fenotipados, é indicado o uso de bolsas compatíveis para o sistema ABO, Rh (C, c, E, e), Kell (K, k), Kidd (JKa, JKb), e para alguns antígenos também como FYa, FYb (sistema Duffy) e S, s (MNS, o mínimo seria o pelo menos o sistema ABO, Rh e Kell). Pacientes que possuem fenótipos raros não podem acabar recebendo antígenos positivos assim como receptores e aloanticorpos eritrocitários identificados (ALVES, 2016).

O sistema Kell tem um fenótipo nulo raro, KELnull (K^0), que é definido por não manifestar a proteína e os antígenos Kell no exterior celular dos eritrócitos, a falta dessa

expressão acontece por diversas alterações genéticas, como splicing errado ou deleção de nucleotídeo. As pessoas que apresentam esse fenótipo produzem o anticorpo anti-K^u. Esse fenótipo é capaz de causar uma reação transfusional hemolítica grave, se os indivíduos com esse fenótipo necessitarem de uma transfusão de sangue, têm de ser transfundidos exclusivamente com hemoderivados K⁰ (DEAN, 2005).

O fenótipo KELmod é caracterizado por a fraca expressão do antígeno kell, que em geral só é identificado pelo método de eluição/adsorção. Até o momento, foi apresentado 12 alelos que acarretam esse fenótipo e a maior parte são devido a mutações do tipo missense, no qual ocorre trocas dos pares de bases modificando o códon que traduz o aminoácido que compõe a proteína do gene Kell (BOTURÃO NETO, 2008).

Os antígenos sanguíneos mais raros como Kell tem uma taxa de frequência altamente variável entre as populações distintas, no Brasil a miscigenação e cruzamento interétnicos fornecem a população uma variedade genética heterogênea, mudando a quantificação para cada região do país. Segundo análises de doadores de sangue da região sul do Brasil indivíduos euro e afro-brasileiros são geneticamente próximos, mas com predominância do gene Kell em afro-brasileiros. Com base nos dados populacionais a frequência do gene no continente africano é mais alta comparada ao continente Europeu (SLOOTWEG *et al.*, 2018).

Alguns antígenos Kell exibem uma especificidade étnica, como por exemplo, os antígenos K e Js^a são características que os Europeus e Negros apresentam. O K é encontrado entre populações Europeias e varia em frequência de 4 a 9 %, mas está ausente nos Orientais. O antígeno Js^a possui uma baixa frequência em geral, além de possuir uma alta ocorrência em cerca de 20% nos negros (CHIH YU *et al.*, 2001).

Um resultado de triagem de 3,2 milhões de gestações na Holanda identificou 1,026 gestantes imunizadas por Kell, onde 93 tinham antígenos anti-Kell presentes para fetos Kell-positiva, 53 % das crianças necessitaram de tratamento com transfusão intrauterina ou pós-natal. A quantificação de anticorpos maternos vai definir o grau de hemólise no RN, os efeitos de hemólise podem variar de uma hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia, icterícia nuclear, eritroblastemia intensa, em casos mais severos o médico obstetra pode orientar a gestação com outras alternativas, transfusão de eritrócitos in útero ou a antecipação do parto, se necessário. A vida média dos anticorpos maternos é de 28 dias e podem

permanecer na vinculação do RN de 2 a 3 meses de vida. Exigindo transfusões sanguíneas após o nascimento (DA SILVA; DA SILVA; MELO, 2016).

No Brasil a incidência é alta, cerca de 5 mulheres a cada 1000 gestantes isso devido a ineficiência do acompanhamento ou administração de imunoglobulina tardia (WASKOW *et al.*, 2020).

Segundo os estudos de casos encontrados, temos os seguintes causadores de Doença Hemolítica do Recém-nascido: anti-k (COLLINET *et al.*, 2002), anti-Kp^a (COSTAMAGNA *et al.*, 1996), anti-Kp^b (GIRÓN *et al.*, 1999), anti-Js^a (AL RIYAMI *et al.*, 2014; LEVENE; RUDOLPHSON; SHECHTER, 1980), anti-Js^b (LOWE; MUSENGEZI; MOORES, 1978) e antiUI^a (SAKUMA *et al.*, 1994).

Na tabela 1 e tabela 2, temos um breve resumo da frequência do antígeno e frequência de fenótipos apresentados brevemente no texto.

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DO ANTÍGENO KELL

k, Kp ^b , Ku, Js ^b , K11, K12, K13, K14, K18, K19, Km, K22, K26, K27;	
antígeno K é encontrado em:	2% em negros, 9% em caucasianos, até 25% em árabes;
2% é encontrado nos antígenos	Kp ^a , U1 ^a ;
0,01% é encontrado em:	Js ^a (0,01% em caucasianos, 20% em negros), Kp ^c , K23
Outros:	K17 (0,3%) K24 (raro) VLAN (raro) K16 (desconhecido)

Adaptado de: REID e FRANCIS, 2004

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DOS FENÓTIPOS KELL

K- k+	91% de brancos e 98% de negros
K+ k-	0,2% de brancos e é raro em negros
K+ k+	8,8% de brancos e 2% de negros
Kp (a- b+)	97,7% de brancos e 100% de negros
Js (a- b+)	100% caucasianos e 80% negros

Adaptado de: REID e FRANCIS, 2004

Na doença hemolítica causada por atividade anti-Kell poucos casos vão evoluir para uma forma mais grave da doença, casos graves vão apresentar hidropisia e possível evolução para Kernicterus. Os casos mais comuns vão apresentar anemia fetal grave, causada pela

supressão constante dos precursores de eritrócitos, que são os principais alvos do Anti-Kell, a ação do anti-kell age destruindo imunologicamente as células que apresentam o antígeno, além do anti-Kell existe a ação dos macrófagos no fígado fetal, como os precursores de eritrócitos contém um número menor de hemoglobina, durante a hemólise a taxa de bilirrubina é menor reduzindo as chances de icterícia neonatal (MIGUEL, 2017)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse artigo é uma revisão de literatura realizada com base nos livros e artigos publicados referente a aloimunização, eritroblastose fetal, transfusão sanguínea, processos imunológicos e fisiológicos com interações ao gene Kell. Com o desenvolvimento desse artigo, foi possível entender os mais diversos aspectos ligados a interação entre anticorpos e antígenos, sendo o foco presente em interações materno fetal ligados ao antígeno Kell. Com isso foi observado fatores sobre a frequência e incidência do gene a partir de diferentes etnias, com maior incidência em negros, caucasianos e árabes. O gene Kell é o segundo antígeno mais imunogênico conhecido, sua interação a anticorpos é altamente agressiva e constante, sendo muitas vezes letal se não tratada. A eritroblastose fetal muitas vezes acontece pela falta de acompanhamento médico e um programa de pré-natal ineficaz, se diagnosticado com antecedência a aloimunização pode ser evitada ou tratada, sendo possível evitar a doença em grande parte dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, V. M. **Frequência de Aloanticorpos Irregulares Antieritrocitários em Receptores de Concentrados de Hemácias Atendidos com Emergências Médicas e/ou com Doenças Agudas no Hospital de Clínicas da UFTM**. 2010. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Patologia Clínica da UFTM, Uberaba, MG. Disponível em: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=199343. Acesso em: 14 set 2021.
- ALVES, V. M. **Estudo de genótipo eritrocitário em doadores de sangue e em politransfundidos pelo Hemocentro Regional de Uberaba/ Fundação Hemominas e Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)**. 2016. Pós Graduação - UFTM, Uberaba, MG. Disponível em:

<http://bdtd.uftm.edu.br/bitstream/tede/678/5/Dissert%20Vitor%20M%20Alves.pdf>. Acesso em: 14 set 2021.

AL RIYAMI, A.Z.; AL SALMANI, M.; AL HASHAMI, S. *et al.* **Successful management of severe hemolytic disease of the fetus due to anti-Jsb using intrauterine transfusions with serial maternal blood donations: a case report and a review of the literature.**

Transfusion. v. 54, n.1, p. 238-243, 2014. doi:10.1111/trf.12331. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23829228/>. Acesso em: 17 out 2018.

AZEVEDO, M.R.A. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e estudo laboratorial.** 4^oed. São Paulo: Livraria Luana Editora, 2008. 480 p.

BAIOCHI, E.; NARDOZZA, L. **Aloimunização.** Rev. Bras. Ginecol. obstet.[online]. v. 31, n. 6, p. 311-319, 2009. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000600008.

Acesso em: 20 de abr. 2021.

BERTELSON, C. J; POGO, A.O; CHAUDHURI, A. *et al.* **Localization of the McLeod locus (XK) within Xp21 by deletion analysis.** Am J Hum Genet. v. 42, n. 5, p. 703-711,

1988. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715185/>. Acesso em: 12 set 2021.

Acesso em: 12 set 2021.

BONIFÁCIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. **Biological functions of blood group antigens.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 31, n. 2, 2009. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000015>. Acesso em: 01 set 2021

BOTURÃO NETO, E. **Estudo imunohematológico molecular do sistema de grupo sanguíneo kell em indivíduos brasileiros.** 2008. 159 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em;

<https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9588> Acesso em: 11 de outubro de 2021.

BOWMAN, J. **The management of hemolytic disease in the fetus and newborn.**

Seminars in Perinatology, v. 21, n. 1, p. 39-44, fev. 1997. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000597800183>. Acesso em: 04

abr. 2021

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos.** Portaria nº 2.712, de 12 de novembro de 2013. Brasília, 2013.

BRIZOT, M. L.; NISHIE, E. N.; LIAO, A. W.; ZUGAIB, M.; SIMÕES, R.

Aloimunização Rh na gestação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Brasil – Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1- 11, out. 2011. Disponível em;

https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/aloimunizacao_rh_na_gestacao.pdf. Acesso em: 03 de maio 2021.

CASTILHO, L. **O futuro da aloimunização eritrocitária.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia., v. 30, n. 4, p. 261-262, 2008. Disponível em;

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000400003.

Acesso em: 03 de maio 2021

COLLINET, P.; SUBTIL, D.; PUECH, F.; VAAST, P. **Successful treatment of**

extremely severe fetal anemia due to Kell alloimmunization. Obstetrics & Gynecology.

v. 100, n.5, Part 2, p. 1102-5, 2002. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11348543/>. Acesso em: 17 out 2018.

- 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.* v. 13, n. 2, p. 61-2, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15387785/>. Acesso em: 17 out 2018.
- CHIH YU, L.; YUH-CHING, Y. T.; CHANG, C. Y.; LIN, M. **Molecular Basis of the Kell-null Phenotype: A MUTATION AT THE SPLICE SITE OF HUMAN KEL GENE ABOLISHES THE EXPRESSION OF KELL BLOOD GROUP ANTIGENS,** *Journal of Biological Chemistry,* v. 276, e. 13, p. 10247-10252, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M009879200>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002192581934298X>.
- DANIELS, G.; POOLE, J.; DE SILVA, M.; CALLAGHAN, T.; MACLENNAN, S.; SMITH, N. **The clinical significance of blood group antibodies.** *Transfusion Medicine.* v. 12, n. 5, p. 287, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-3148.2002.00399.x>. Acesso em: 01 set 2021
- DA SILVA, M. L. A.; DA SILVA J. O. R; MELO, H. C. S **Eritroblastose fetal: diagnóstico e aspectos imunológicos.** *Revista Acadêmica Multidisciplinar da Faculdade Cidade de João Pinheiro, Patos de Minas- MG,* v. 04, n. 1, p. 2-15, dez. 2016. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/3-Os_sistemas_de_grupos_sanguineos.pdf. Acesso em: 29 abr. 2021.
- DE CARVALHO, M. **Tratamento da icterícia neonatal.** *Jornal de pediatria,* v. 77, e. 1, 2001. Disponível em: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-s71/port.pdf>. Acesso em: 13 set. 2021
- DEAN, L. **Blood Groups and Red Cell Antigens.** Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). c. 4, Hemolytic disease of the newborn, 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2266/>. Acesso em: 17 out. 2021.
- DENOMME, G. A. **Sistemas de grupo sanguíneo Kell e Kx.** *Pubmed,* v. 31,2. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281342912_Kell_and_Kx_blood_group_system. Acesso em: 3 maio 2021.
- GIRÓN, F. S.; GARCÍA, E. Q.; ALCARAZ, J. L.; STORRY, J.; MALLORY, D. **Delayed hemolytic transfusion reaction by anti-Kpb (Kel4).** Report of the first case of anti-Kpb in Mexico. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* v. 46, n. 3, p. 143-146, 1999. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=2664>. Acesso em: 17 out 2018.
- GUIMARÃES, H. C. T. **Os sistemas de grupos sanguíneos kell, kidd e duffy.** *AC&T Científica, São José do Rio Preto-SP,* v. 1, n. 1, p. 1-6, dez. 2018. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/3-Os_sistemas_de_grupos_sanguineos.pdf. Acesso em: 20 abr. 2021.
- HOWARD, H.; MARTLEW, V.; MCFADYEN, I. *et al.* **Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation.** *Arch Dis Child.* v. 78, n. 1, p. 62-68, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720748/pdf/v078p00F62.pdf>. Acesso em: 02 maio 2021

- KLEIN, C.; LOHMANN, K.; MARRAS, C. *et al.* **Hereditary Dystonia Overview**. GeneReviews® [Internet]. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/>. Acesso em: 14 out 2021.
- LEE S.; RUSSO, D.; REDMAN, C. M. **The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins**. *Seminars in hematology*. v. 37, n. 2, p. 14-19, abr. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0037-1963\(00\)90036-2](https://doi.org/10.1016/s0037-1963(00)90036-2). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196300900362?via%3Dihub>. Acesso em: 29 abr. 2021
- LEVENE, C.; RUDOLPHSON, Y.; SHECHTER, Y. **A Second Case of Hemolytic Disease of the Newborn Due to Anti-Jsa**. *Transfusion*. v. 20, n. 6, p. 714-5, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7192023/>. Acesso em: 17 out 2018.
- LORENZI, T. F. *et al.* **Manual de hematologia - Propedêutica e Clínica**. 2. ed. São Paulo: Medsi, 1999, p. 318-319.
- LOWE, R. F.; MUSENGEZI, A. T.; MOORES, P. **Severe hemolytic disease of the newborn associated with anti-JSb**. *Transfusion*. v. 18, n. 4, p. 466-468, 1978. doi:10.1046/j.1537-2995.1978.18478251242.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/567392/>. Acesso em: 17 out 2018.
- MCLEOD neuroacanthocytosis syndrome**. MedlinePlus. 2018. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/mcleod-neuroacanthocytosis-syndrome/>. Acesso em: 18 out 2018.
- MIGUEL, C. B.; SILVA, G. B.; MENDES, N. S. *et al.* **ANTÍGENO KELL NA DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM NASCIDO**. *Revista Saúde Suplementar*, v. 4, p. 20-36, 2017. Disponível em: <https://www.fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Art.-2-ANT%C3%8DGENO-KELL-NA-DOEN%C3%87A-HEMOL%C3%8DTICA-DO-REC%C3%89M-NASCIDO.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.
- MOISE, K. J. Jr. **Management of rhesus alloimmunization in pregnancy**. *Obstet Gynecol*. v. 112, n. 1, p. 164-176, jul. 2008. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31817d453c. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2008/07000/Management_of_Rhesus_Alloimmunization_in_Pregnancy.26.aspx. Acesso em: 2 maio 2021
- MOTA, L. P.; PEREIRA, S. B.; VALE, G. M. V. F. *et al.* **Sistema Rh e associação com a doença hemolítica do recém-nascido**. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. e332996950-e332996950, 2020. DOI: 10.33448/rsdv9i9.6850. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6850>. Acesso em: 3 maio 2021.
- NARDOZZA, L. M. M.; PARES, D. B. S. **Doença Hemolítica Perinatal**. Editora Manole, 2012. 9788520434055. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520434055/>. Acesso em: 10 out. 2021.
- PALMINHA, J.; CARRILHO E., **Orientação diagnóstica em Pediatria**. v. 3, p. 1017-1024, 2003.
- REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C.; OLSSON, M.L. **The blood group antigen facts book**. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2012. [UNICID]. Acesso em: 04 set 2021
- REID, M. E.; LOMAS-FRANCIS, C. **The Blood Group Antigen Facts Book**. Segunda ed. 2004, Nova York: Elsevier Academic Press.

- ROBSON, S. C.; LEE, D.; URBANIAK, S. **Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis**. Na International Journal of Obstetrics & Gynaecology. V. 105, n. 2 p. 129-34, fev. 1998. Disponível em:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10039.x>
 Acesso em: 03 de maio de 2021.
- SAINIO, S.; NUPPONEN, I.; KUOSMANEN, M. *et al.* **Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study**. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, Chichester, v. 94, n. 4, p. 383-390, 2015. DOI: 10.1111/aogs.12590. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25603954/>. Acesso em: 12 set 2021.
- SANTANA, D. **Doença Hemolítica do recém-nascido: eritroblastose fetal**. Ciência News, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 3-4, jul.2017. Disponível em:
<https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/16-Doenca-hemolitica-do-recem-nascido.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2021.
- SAKUMA, K.; SUZUKI, H.; OHTO, H.; TSUNAYAMA, H.; UCHIKAWA, M. **First Case of Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Ula Antibodies**. Vox sanguinis. v. 66, n. 4, p. 293-4, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8079454/>. Acesso em: 17 out 2018.
- SILVA, M. L. A. D.; ONÍCIO, J.; SILVA, R.; CHRISTIANO, H. *et al.* **ERITROBLASTOSE FETAL: diagnóstico e aspectos imunológicos**. ALTUS CIÊNCIA, v. 4. 2016. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/309781502_ERITROBLASTOSE_FETAL_diagnostico_e_aspectos_imunologicos. Acesso em: 22 out. 2021.
- SLOOTWEG, Y. M.; LINDENBURG, I. T.; KOELEWIJN, J. M. *et al.* **Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management**. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 219, n. 4, p. 393, 2018. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937818306070>. Acesso em: 10 set. 2021.
- TARELLI, C.A.; SANTOS, A.; ROMANI, G.; PIRES, M. M. *et al.* **Eritroblastose fetal: uma atualização da literatura**. II Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha (FSG), Rio Grande do Sul, v.2 n. 2, 2014. Disponível em:
<https://pt.scribd.com/document/303426953/Eritroblastose-Fetal-Uma-Atualizacao-Da-Literatura>. Acesso em: 22 out. 2021
- 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. v.110, n. 2, p. 409-411, 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02195.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2000.02195.x?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 13 set 2021.
- WASKOW, G.; RODRIGUES, M. M. O.; HOHER, G. *et al.* **Genetic variability of blood groups in southern Brazil**. Genetics and Molecular Biology, v. 2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0327>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/gmb/a/VkpymhNw3QzjpTTtDGHR8Bg/?lang=en>. Acesso em: 8 set. 2021.

WATKINS, C. E.; LITCHFIELD, J.; SONG, E. et al. **Chronic granulomatous disease, the McLeod phenotype and the contiguous gene deletion syndrome-a review**. *Clinical and Molecular Allergy*. v. 9, n. 13, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-9-13>. Disponível em: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7961-9-13>. Acesso em: 12 set 2021.

WONG, D. L. **Enfermagem Pediátrica-Elementos essenciais à intervenção efetiva**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999 p. 225-227.