

VAŽNOST ANTENATALNE IMUNOPROFILAKSE U PREVENCIJI HEMOLITIČKE BOLESTI FETUSA I NOVOROĐENČETA

MIRTA STARČEVIĆ, MARINA MATAIJA, DRAGICA SOVIĆ¹,
JAVORKA DODIG¹, RATKO MATIJEVIĆ² i MONIKA KUKURUZOVIĆ

Klinika za pedijatriju i ¹Zavod za transfuziju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“ i

²Klinika za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je posljedica majčine aloimunizacije na eritrocitne antigene fetusa. Aloimunizacija na D antigen iz *Rhesus* (Rh) sustava krvnih grupa ima posebno značenje budući da se radi o najjačem eritrocitnom imunogenu. Otkako se unatrag četiri desetljeća rutinski provodi postnatalna profilaksa imunizacije davanjem anti-RhD imunoglobulina RhD negativnim ženama, drastično je smanjen mortalitet zbog HBFN. Uvođenjem antenatalne profilakse klinički značajna HBFN je postala izuzetno rijetka. Sporadični teški oblici bolesti su uglavnom posljedica nedosljednosti u provođenju profilakse. U slučaju koji opisujemo nije prepoznat rizik imunizacije tijekom prve majčine trudnoće, te je izostala antenatalna prevencija. Nakon primarne imunizacije, u drugoj je trudnoći s RhD pozitivnim djetetom došlo do žestokog sekundarnog imunološkog odgovora majke i ranog razvoja teške fetalne anemije. Intrauterine transfuzije su spasile vitalno ugroženi fetus, ali su istodobno uzrokovale snažnu eritroidnu supresiju. Anemija koja je trajala mjesecima nakon rođenja liječena je ponavljanim transfuzijama, te humanim rekombinantnim eritropoetinom. Unatoč teškoj kliničkoj slici, kratkoročni ishod bolesti je povoljan i dječak zasada ima uredan rast i razvoj. Ipak, rizici kasnih posljedica, a posebice neurorazvojnih odstupanja nalažu daljnje pomno praćenje djeteta. Opisani slučaj ukazuje na trajnu aktualnost problematike Rh imunizacije u nas. Provođenje antenatalne imunoprofilakse je prvi i ključni korak u kvalitetnoj prevenciji HBFN.

Ključne riječi: RhD aloimunizacija, hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta, antenatalna profilaksa

Adresa za dopisivanje: Mirta Starčević, dr. med.
Klinika za pedijatriju
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 3787-313; mob:091/ 794-7080

UVOD

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je izravna posljedica imunološke razgradnje fetalnih eritrocita majčinih protutijelima koja su prošla kroz posteljicu. Za razvoj HBFN najznačajnije je anti-D aloprotutijelo zato što je D antigen iz Rh sustava krvnih grupa najjači eritrocitni imunogen (1). Najčešći način imunizacije i razvoja anti-D aloprotutijela u RhD negativnih žena tijekom reproduktivnog razdoblja je fetomaternalno krvarenje krajem trudnoće ili tijekom poroda prvog RhD pozitivnog djeteta. HBFN je uglavnom izražena u drugoj i sljedećim trudnoćama. Incidencija se danas procjenjuje na ukupno 6-7 slučajeva na 1000 živorođene djece, a težih oblika 2 na 1000 živorođene djece (2).

Klinička slika HBFN ovisi o individualnom imunološkom odgovoru majke pa su mogući razni oblici bolesti: od najblaže, samo laboratorijski utvrđene

anemije, do najteže kliničke slike fetalnog hidropsa i intrauterine smrti ploda, ako se bolest ne liječi. Anemija kao osnovno obilježje bolesti može biti prisutna već intrauterino, kod rođenja (rana anemija) ili nakon nekoliko tjedana (kasna anemija). Stupanj težine anemije kao i vrijeme pojavnosti ovise o intenzitetu imunizacije. Dominantan patofiziološki mehanizam u ranoj anemiji je hemoliza koja se odvija kako u perifernoj krvi tako i na intramedularnoj razini odnosno razini eritroidnih progenitorskih stanica (3). Kasna anemija je po svojim obilježjima hiporegenerativna anemija karakterizirana retikulocitopenijom, eritroidnom hipoplazijom koštane srži i niskom razinom serumskog eritropoetina. Unatoč visokoj učestalosti (70-80%), obično je blagog tijeka i spontano prođe do kraja trećeg mjeseca života. Međutim, opisuju se i teži slučajevi, uglavnom u djece liječene intrauterinim transfuzijama (IUT), u koje nerijetko postoji potreba za transfuzijskim liječenjem i postnatalno (4).

Napredak koji se dogodio unatrag nekoliko desetljeća s uvođenjem RhD imunoprofilakse, primjenom doplerskog ultrazvuka u otkrivanju i nadzoru fetalne anemije, te osobito mogućnost prenatalnog transfuzijskog liječenja doveo je do značajnog smanjenja perinatalnog mortaliteta oboljele djece (5). Ipak, teški oblici bolesti nisu išezli i uglavnom se dovode u svezu s neadekvatnom imunoprofilaksom (6).

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak je rođen iz druge trudnoće zdrave 31-godišnje majke. Prethodna trudnoća je redovito kontrolirana i dovršena u terminu ,carskim rezom, rođenjem zdrave djevojčice. Budući da je majka krvne grupe 0 RhD negativna, fenotip cde/ce, indirektni antiglobulinski test (IAT) je redovito kontroliran tijekom trudnoće i bio je negativan. Zadnja kontrola je bila četiri tjedna prije poroda. Međutim, nakon poroda majka ima pozitivan IAT. Djevojčica je krvne grupe 0 RhD pozitivna, fenotip CDe/ce. Razvila se aloimunizacija anti-D u titru 1 :128 , uz anti-C dokazan samo enzimskom metodom, dok je titar anti-C negativan. Djevojčica je imala pozitivan direktni antiglobulinski test (DAT), ali klinički je status bio uredan i nije bilo potrebe za terapijom. Krvna grupa djetetova oca je 0 RhD pozitivna, fenotip CDe/ce.

Tijekom ove, druge trudnoće titar anti-D protutijela

praćen je u jednomjesečnim intervalima, te je postepeno rastao od 1:16 do 1:64 u 25. tjednu gestacije. Ultrazvučno je tada nađen perikardni izljev kao znak fetalnog hidropsa, a doplerom izmjerena maksimalna brzina protoka u srednjoj moždanoj arteriji (MCA-PSV - *Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity*) upućuje na tešku anemiju fetusa. Kordocentezom dobiven uzorak fetalne krvi je 0 RhD pozitivan, a razina hemoglobina iznosi 71 g/L. Od tada pa do poroda učinjene su ukupno četiri IUT (u 25., 28., 30. i 33. tjednu gestacije), u ukupnom volumenu od 238 mL koncentrata eritrocita (tablica 1). Dječak je rođen carskim rezom sa 35 tjedana gestacije, rodne mase 2 910 g, duljine 49 cm , uredne vitalnosti (Apgar 10). Kod rođenja razina hemoglobina iz krvi pupkovine iznosi 124 g/L, hematokrit 0,37, retikulociti 2%, a bilirubin 145,9 μ mol/L. Krvna grupa djeteta određena iz pupkovine se prikazuje kao 0 RhD negativna, DAT negativan, IAT pozitivan. U IAT-u je uz anti-D i anti-C pronađeno i anti-E protutijelo, bez titra, također iz Rh sustava krvnih grupa. Nakon eksangvinotransfuzije u 8. satu života i trodnevne fototerapije vrijednosti bilirubina i hemoglobina su u fiziološkim granicama za dob. Dječak je otpušten kući šestog dana nakon rođenja, s vrijednošću bilirubina od 213 μ mol/L i hemoglobina od 145 g/L. Preporučena je kontrola za mjesec dana.

U dobi od 36 dana je primljen u bolnicu u stanju vitalne ugroženosti teškom anemijom (Hb 63g/L). U nalazima se ističe hiperbilirubinemija i retikulo-

Tablica 1.

Prenatalno praćenje i liječenje anemije u djeteta s HBFN

Gestacijska dob(tjedni)	MCA- PSV (cm/s)	Hb prije IU (g/L)	Htc prije IUT	Volumen IUT (mL)	Hb poslije IUT (g/L)	Htc poslije IUT
25	60	71	0,22	28	164	0,47
28	>60	85	0,25	50	149	0,45
30	>60	96	0,29	60	145	0,44
33	87	72	0,22	100	144	0,45

Tablica 2.

Postnatalno laboratorijsko praćenje djeteta s HBFN- indikacije za transfuzijsko liječenje

Dob (dani)	E ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	Htc (L/L)	Rtc ($\times 10^9/L$)	Bilirubin (μ mol/L)
36	2,4	63	0,18	4,5	271,4
51	2,2	57	0,17	5,0	151,5
70	2,3	64	0,19	5,0	82,8
82	2,6	76	0,20	7,0	62

citopenija. Krvna grupa dječaka se i dalje prikazuje kao 0 RhD negativna, uz negativan DAT i pozitivan IAT. Uslijedile su četiri nadoknadne transfuzije eritrocita, u razmacima od po dva tjedna (tablica 2). Kada i nakon četvrte transfuzije, u dobi od 3,5 mjeseca dolazi do ponovnog pogoršanja crvene krvne slike, započeto je liječenje rekombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEPO). Terapija je provedena tijekom četiri tjedna (250 U/kg tri puta tjedno). Od drugog tjedna liječenja bilježi se kontinuirano poboljšanje nalaza (tablica 3). Liječenje je proteklo bez nuspojava. Naknadno pristigao nalaz eritropoetina prije početka liječenja je unutar granica normalnih vrijednosti.

Tablica 3.

Kretanje vrijednosti hemoglobina, hematokrita i retikulocita tijekom terapije s rHuEPO u djeteta s kasnom anemijom zbog HBFN

Tjedan liječenja	Dob (dani)	Hb (g/L)	Htc (L/L)	Rtc (x 10 ⁹ /L)
1	111	78	0,21	26,7
2	120	85	0,22	203
3	130	104	0,29	285,6
4	140	125	0,36	328

U dobi od 8 mjeseci dječakova krvna grupa je «0» RhD pozitivna, fenotip CDe/ce, uz pozitivan DAT i IAT (u serumu je prisutno samo anti-D protutijelo), ali bez znakova hemolize (nizak bilirubin, normalne vrijednosti crvene krvne slike). Dječak ima uredan rast i razvoj, bez neuroloških odstupanja.

RASPRAVA

Prevenciju imunizacije majke na RhD antigen fetusa davanjem anti-Rh D imunoglobulina poslije porođaja uveli su Freda i suradnici 1964. godine. To je najuspješnija metoda prevencije HBFN i njome je smanjena učestalost RhD imunizacije s oko 14% na 1-2,2% u RhD negativnih žena (7). S vremenom su saznanja o senzibilizirajućim događajima tijekom trudnoće, prije svega okultnom fetomaternalnom krvarenju, dovela do uvođenja antenatalne imunoprofilakse. Rutinski ili selektivno, ona se danas provodi u mnogim zemljama, uobičajeno u 28. tjednu trudnoće (8). Smatra se, naime, da se fetomaternalno krvarenje u volumenu dostatnom da uzrokuje

senzibilizaciju obično ne događa prije trećeg trimestra trudnoće. Učestalost RhD protutijela dokazanih u trećem trimestru trudnoće u žena koje nikada nisu primile transfuziju ili bile trudne manja je od 1%. Provođenjem antenatalne i postnatalne imunoprofilakse učestalost anti-D protutijela je smanjena na 0,1-0,5% (9).

Prema epidemiološkim studijama, oko 10% od svih trudnoća otpada na Rh negativne majke s Rh pozitivnim djetetom, a oko 60% Rh negativnih žena će u prvoj trudnoći imati Rh pozitivno dijete. Razvojem tehnike neinvazivnog određivanja fetalnog RhD genotipa analizom fetalne DNA iz majčine plazme omogućena je detekcija rizičnih trudnoća odnosno provođenje ciljane antenatalne imunoprofilakse (10).

Ako već dođe do aloimunizacije potrebno je smanjiti invazivne dijagnostičke postupke jer povećavaju rizik fetomaternalnog krvarenja i dodatne senzibilizacije. Brojne su studije potvrdile neinvazivnu metodu procjene fetalne anemije pomoću doplerskog ultrazvučnog mjerenja MCA-PSV specifičnijom, senzitivnijom i točnijom od amniocenteze, dajući joj prednost u praćenju rizičnih trudnoća (11,12). Cilj je praćenja predvidjeti potrebu fetusa za IUT prije nego postane hidropičan. U Hrvatskoj je broj zahtjeva za pripremu koncentrata eritrocita za IUT izuzetno malen. Tako je tijekom 2008. godine priređeno tek 12 doza (13). Moguće dugoročne nuspojave prenatalnog transfuzijskog liječenja zahtijevaju pomno praćenje djeteta i mjesecima nakon rođenja. Naime, pokazalo se da djeca liječena višestrukim IUT imaju kod rođenja znatno niže srednje vrijednosti retikulocita, te znatno češće potrebu za transfuzijama u prvih 6 mjeseci života od one djece koja nisu liječena s IUT, što ukazuje na hipoaktivnost koštane srži (14). Visoka razina hemoglobina u fetalnoj cirkulaciji nakon IUT uz značajni udio adultnog hemoglobina (HbA) dovodi do bolje tkivne oksigenacije, čime se smanjuje stimulacijski učinak hipoksije na koštanu srž (15). Stupanj supresije eritropoeze je to veći što je IUT bliže terminu poroda, odnosno što je veći ukupni transfundirani volumen. Od prvih izvješća o terapijskoj primjeni rHuEPO u liječenju kasne anemije kod HBFN prije dvadesetak godina, uslijedilo je nekoliko manjih studija kojima se pokazao dobar preventivni učinak ove terapije u smislu smanjenja potrebe za postnatalnim transfuzijama (16). Učinkovitost je manja u teško bolesne djece i nižih gestacija, kao i nakon brojnih IUT s velikim volumenima krvi (17). Kako još nema dovolj-

no dokaza koji potkrepljuju neupitnu učinkovitost rHuEPO u liječenju kasne anemije, rutinska primjena se ne može preporučiti.

U našem se slučaju radilo o klasičnom tijeku HBFN. Naime, nakon primarne imunizacije u prvoj trudnoći, u drugoj trudnoći s RhD pozitivnim djetetom došlo je do žestokog sekundarnog imunološkog odgovora majke, s ranim razvojem teške fetalne anemije. Imunološki odgovor na aloantigene je individualan i različit, a ovdje je riječ o majci koja je izrazito imunološki reaktivna. U prvoj trudnoći je stvorila anti-D i anti-C protutijela, a u drugoj još i anti-E, sva tri iz Rh sustava krvnih grupa. Anti-C je vrlo slab imunogen i HBFN uzrokovana samo njime bi bila blagog oblika (18). Anti-E protutijelo nije stvorila na antigene svoje djece (nijedno nema E antigen u svome fenotipu), već je to prirodno anti-E protutijelo nastalo na antigene okoliša.

Do primarne imunizacije je nedvojbeno došlo krajem prve trudnoće. Na to upućuje činjenica da je IAT u majke mjesec dana pred porod negativan, a nakon poroda jako pozitivan, uz pozitivan DAT u djeteta. Nekoliko je čimbenika moglo dovesti do visokog titra anti-D nakon prvog poroda. Jedna od mogućnosti je veći volumen fetomaternalnog krvarenja krajem trudnoće koji je izazvao jači imunološki odgovor majke. K tome, porod je dovršen carskim rezom što se smatra osobitim rizikom imunizacije. Nadalje, IAT je određivan dva dana nakon poroda i tijekom ta dva dana je mogao uslijediti jači imuni odgovor u tako izrazito reaktivne osobe. Postoji i teorija o imunizaciji RhD negativnih fetusa od svojih RhD pozitivnih majki *in utero*, prijelazom majčinih eritrocita u njihovu cirkulaciju (fenomen bake), što je također moguće u našem slučaju.

U tim okolnostima, teška HBFN u drugog je djeteta bila sasvim izvjesna. IUT su spasile vitalno ugroženi fetus, ali su istodobno uzrokovale snažnu eritroidnu supresiju. Tako dječak kod rođenja ima u cirkulaciji samo eritrocite darivatelja, te je stoga i RhD status „lažno“ negativan. Teška retikulocitopenija govori u prilog potpunoj insuficijenciji vlastite eritropoeze, te je razvoj kasne anemije bio sasvim predvidiv. Kontrolni su pregledi trebali biti barem jednom tjedno po otpustu iz rodilišta radi praćenja trenda hematoloških nalaza i pravodobnih terapijskih intervencija. Ovako je dječak hospitaliziran na našoj Klinici u stanju dekompenzirane, teške hemolitičke anemije kada je transfuzijsko liječenje bilo jedini mogući izbor. I tada dječak u cirkulaciji nema

vlastite, nego RhD negativne eritrocite koje je dobio postnatalnom eksangvinotransfuzijom. Nakon dobrog kliničkog odgovora na prvu transfuziju nismo predvidjeli da će biti potrebne još tri nadoknadne transfuzije, u razmacima od po dva tjedna. Stoga opcija liječenja s rHuEPO, u svjetlu nedovoljnih kliničkih iskustava, nije bila terapija prvog izbora. Međutim, kako je krajem 4. mjeseca života anemija ponovo u pogoršanju, unatoč literaturnim kontroverzama i osobnim dvojabama o opravdanosti takve terapije, a ponajviše na inzistiranje roditelja, započeto je liječenje s rHuEPO. Od uvođenja terapije bilježi se kontinuirano poboljšanje nalaza, te dječak više nije primao transfuzije. Međutim, s obzirom na dob u kojoj je započeto liječenje i prirodni tijek HBFN, teško je reći koliko je oporavak eritropoeze spontan, a koliko potpomognut terapijom rHuEPO.

Iskustvo našeg bolesnika ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa problematici Rh imunizacije. Jedino timskim radom perinatologa, transfuziologa, neonatologa i pedijatra-hematologa možemo doći do najboljih mogućih odluka u skrbi o djeci s rizikom HBFN. Najvažnija je prevencija Rh D imunizacije koja se u našoj zemlji sukladno važećim smjernicama i propisanom zakonu provodi nakon amniocenteze, nakon pobačaja i nakon poroda RhD negativnog djeteta. Rutinska antenatalna imunoprofilaksa se, međutim, ne provodi. Ipak, prema Preporukama za imunohematološke pretrage u trudnoći iz 2000. godine, imunoprofilaksu u 28. tjednu treba provoditi u svih RhD negativnih trudnica bez živog djeteta. RhD negativne trudnice koje imaju živo dijete moraju biti upućene u mogućnost imunoprofilakse o vlastitom trošku pod nadzorom ginekologa (19). Da je u naše majke u prvoj trudnoći provedena antenatalna imunoprofilaksa spriječilo bi se primarnu imunizaciju, odnosno preveniralo tako tešku bolest drugog djeteta. Činjenica da dječak u dobi od 8 mjeseci još uvijek ima pozitivne imunohematološke testove dovoljno govori o jačini imunizacije.

ZAKLJUČAK

Opisani slučaj ukazuje na aktualnost problematike RhD imunizacije i nužnost dodatnih napora u postizanju kvalitetnije skrbi o rizičnim trudnicama i njihovoj djeci. Na tragu svjetskih iskustava, ovaj prikaz je prilog razmišljanju o potrebi rutinskog provođenja antenatalne imunoprofilakse u nas.

L I T E R A T U R A

1. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and newborn. *Blood Rev* 2000; 14: 44-61.
2. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology*, 2006; 22: 188-95.
3. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2008; 22 :15-29.
4. Al-Alaiyan S, Al Omran A. Late hiporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1999; 27: 112-5.
5. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 164-76.
6. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009; 116: 1307-14.
7. Matijevic R, Grgic O, Klobucar A, Miskovic B. Diagnosis and management of Rh alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 393-401.
8. Liumbruno GM, D Alessandro A, Rea F i sur. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transf* 2010; 8: 8-16.
9. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database System Rev.* 2000;(2): CD 000020.Rev
10. Muller SP, Bartels I, Stein W i sur. The determination of the fetal D status from maternal plasma for the decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008; 48: 2292-301.
11. Abdel-Fattah SA, Shefras J, Kyte PM, Cairns P, Hunter A, Soothill PW. Reasuring fetal middle cerebral artery Doppler velocimetry in alloimmunized pregnancies: neonatal outcomes without invasive procedures. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 341-5.
12. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP i sur. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Eng J Med* 2006; 335: 156-64.
13. Semijalec M, Stanešić S, Didaković L, Štraus Patko M. Priprava koncentrata eritrocita za eksangvino transfuziju. Sažetak za 2. kongres hrvatske udruge laboratorijske medicine, 2009.
14. De Boer I, Zeestraten EC, Lopriore E, Van KI, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.
15. Millard DD, Gidding SS, Socol ML i sur. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal haemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990; 117: 447-54.
16. Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease :use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). *Pediatr Res* 1996; 39: 831-4.
17. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME i sur. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anaemia in intrauterine transfused neonates with Rh-hemolytic disease. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 270-4.
18. Bowell PJ, Inskip MJ, Jones MN. The significance of anti-C alloimmunisation on pregnancy. *Clin Lab Hematol* 1988; 10: 251-5.
19. Golubić Čepulić B, Ivanković Z, Kuvačić I i sur. Preporuke za primjenu RhD imunoglobulina za profilaksu RhD imunizacije u trudnoći. U: Golubić-Čepulić B i sur. Klinička transfuziologija. Zagreb: Zavod za kliničku transfuziologiju, KBC Zagreb, 2000, 1-7.

S U M M A R Y

THE IMPORTANCE OF ANTENATAL IMMUNOPROPHYLAXIS FOR PREVENTION OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN

M. STARČEVIĆ, M. MATAIJA, D. SOVIĆ¹, J. DODIG¹, R. MATIJEVIĆ² and
M. KUKURUZOVIĆ

University Department of Pediatrics, ¹Department of Transfusion Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital and ²University Department of Obstetrics and Gynecology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is a consequence of maternal alloimmunization against fetal red blood cell antigens. Alloimmunization against D antigen from Rhesus (Rh) blood group system is particularly important because of its strong immunogenicity. During the last few decades, the introduction of RhD prophylaxis by postpartum administration of anti-D immunoglobulin to RhD negative women, now improved with antenatal prophylaxis, has led to a dramatic decrease in perinatal mortality and morbidity from HDFN. However, severe cases have not disappeared, mostly due to prophylaxis failure. In our case, inappropriate prenatal care during the first pregnancy in an RhD negative mother resulted in primary immunization. In the next pregnancy with an RhD positive child, the mother's secondary immune response was extremely strong and led to early development of severe fetal anemia. The fetus survived thanks to the treatment with intrauterine transfusions (IUT), but they caused suppression of erythropoiesis, which lasted for months after birth. The long lasting, late anemia was treated with repeated postnatal red cell transfusions and recombinant human erythropoietin (rHuEPO). Despite the severity of HDFN in our case, the short-term outcome is good. The boy has normal growth until now, but due to the possibility of an adverse long-term neurodevelopmental outcome, this case requires continuous follow up. It also reminds of the fact that RhD alloimmunization remains an actual problem in daily routine. Antenatal prophylaxis is a crucial step in quality care of those who are at a risk of HDFN.

Key words: RhD alloimmunization, hemolytic disease of the fetus and newborn, antenatal prophylaxis