

Ποικιλίες RhD - Σύγχρονη προσέγγιση κατά τις μεταγγίσεις

Μ. Ξημέρη, ειδικ. Αιματολογίας

bjh review

Variants of RhD – current testing and clinical consequences

Geoff Daniels

International Blood Group Reference Laboratory, NHS Blood and Transplant, Bristol, UK

Εισαγωγή

Σύστημα RhD : - αναγνωρίστηκε το 1939
- το πιο σημαντικό κλινικά σύστημα μετά το ABO
- προκαλεί αιμολυτικές αντιδράσεις μετά από μετάγγιση καθώς επίσης και την αιμολυτική νόσο των νεογνών

D(+) : 85% Καυκάσιων
95% στις υπο-Σαχαριες περιοχές της Αφρικής
>99.5% στην Ανατολική Ασία

Δεν είναι όλοι οι άνθρωποι D(+) ή D(-)

Εισαγωγή

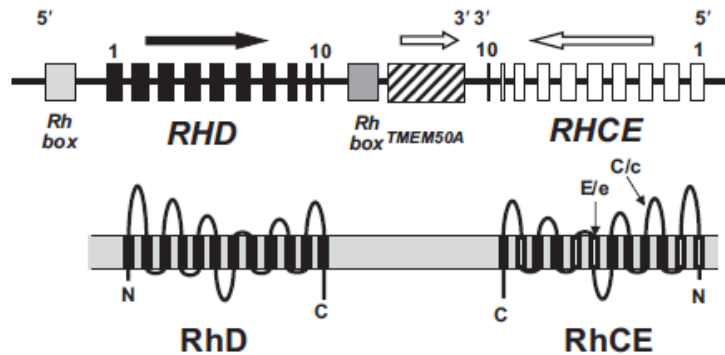


Fig. 1. Organization of *RHD* & *RHCE* and diagram to demonstrate the conformation of the RhD and RhCE protein in the membrane.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν τα αντιγόνα του συστήματος Rh είναι τα *RHD* και *RHCE*, βρίσκονται στο χρ.1ρ.
- Οι πρωτεΐνες RhD και RhCE διαφέρουν μόνο κατά 31-35 αμινοξέα.
- Οι RhD και RhCE είναι υδρόφοβα μόρια που διαπερνούν την μεμβράνη των ερυθρών 12 φορές.

Εισαγωγή

- ❑ **D(+) φαινότυπος** : Η παρουσία ενός τουλάχιστον λειτουργικού RHD γονιδίου
- ❑ **D(-) φαινότυπος** : Η πλήρης απουσία της πρωτεΐνης RhD. Η πρωτεΐνη RhCE είναι σχεδόν πάντα παρούσα:
 - **Ομοζυγωτία** για πλήρη έλλειψη του RHD γονιδίου (Καυκάσιοι)
 - **Συνδυασμένη ετεροζυγωτία** για έλλειψη του RHD και παρουσία RHD*Ψ, ένα **απενεργοποιημένο D** γονίδιο (67% D- Αφρικανών)
 - **Συνδυασμένη ετεροζυγωτία** για έλλειψη του RHD και παρουσία γονιδίου **υβριδίου** RHD-CE-D το οποίο δεν οδηγεί σε παραγωγή D αντιγόνου (15% Αφρικανών)

D variant

- Ως D variant σημερα θεωρούνται τα:

Partial D, D weak & DEL

- Ο όρος Du τείνει να εγκαταληφθεί

Ποικιλίες RhD (D variant)

1) Partial D :

- «Ποιοτικές» παραλλαγές του D, χαρακτηρίζονται από έλλειψη κάποιων επιτόπων, με συνέπεια την παραγωγή D-like προϊόντων
- Ασθενείς με partial D που έχουν ανοσοποιηθεί με αίμα από D(+) μπορούν να **παράγουν αντισώματα** έναντι των επιτόπων που λείπουν, τα οποία συμπεριφέρονται σαν anti-D
- Κατηγοριοποίηση των ασθενών σε υποκατηγορίες ανάλογα με τα ορολογικά/γενετικά χαρακτηριστικά τους

Table II. D variants associated with Rh low frequency antigens (LFAs)

D variant	Rh LFAs		
DIII	DAK (RH54)	DII	DFL
DIVa	Go ^a (RH30)	DIII	DFR
DIVb	Evans (RH37)	DIVa	DFV
DV	D ^w (RH23)	DIVb	DHAR
DVI	BARC (RH52)	DV	DHMI
DVII	Tar (RH40)	DVI	DMH
DBT	RH32	DVII	DMI
DFR	FPTT (RH50)	DAR	DNAK
DHAR	RH33, FPTT	DAU	DNB
		DBT	DOL

Ποικιλίες RhD

2) Weak D (πρώην Du) :

- «Ποσοτικές» διαταραχές του D που χαρακτηρίζονται από μειωμένο αριθμό αντιγονικών θέσεων ανά ερυθρό
- Το D έχει φυσιολογική μορφολογία/δομή, συνήθως δεν παράγουν anti-D
- Αριθμός αντιγόνων D ανά ερυθρό :
 - weak D = 60-3800
 - normal D = 13000-24000
 - partial D = ποικίλουν DVI=3000
DIII= 33000

Ποικιλίες RhD

DEL :

- Πολύ ασθενής μορφή του D, δεν μπορεί να αναγνωριστεί με τις συμβατικές ορολογικές μεθόδους, παρά μόνο με δοκιμασίες προσρόφησης/έκλουσης.
- Ποσότητα αντιγονικών θέσεων ανά ερυθρό συνήθως <30
- Στην Αν. Ασία το 10%-33% των ασθενών με D(-) με συμβατικές μεθόδους είναι DEL
- Η παρουσία DEL **δε φαίνεται να σχετίζεται με ανάπτυξη anti-D**

Ποικιλίες RhD - Γενετικοί μηχανισμοί

1. Μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα νουκλεοτίδια που οδηγούν σε αντικατάσταση αμινοξέων στην πρωτεΐνη D, επηρεάζοντας την στερεοδομή της
2. Γενετικοί ανασυνδυασμοί των γονιδίων RHD και RHCE που οδηγούν σε νέα γονίδια (RHD-CE-D), στα οποία μέρος του γονιδιώματος του RHD έχει αντικατασταθεί από τις ανάλογες περιοχές του γονιδίου RHCE

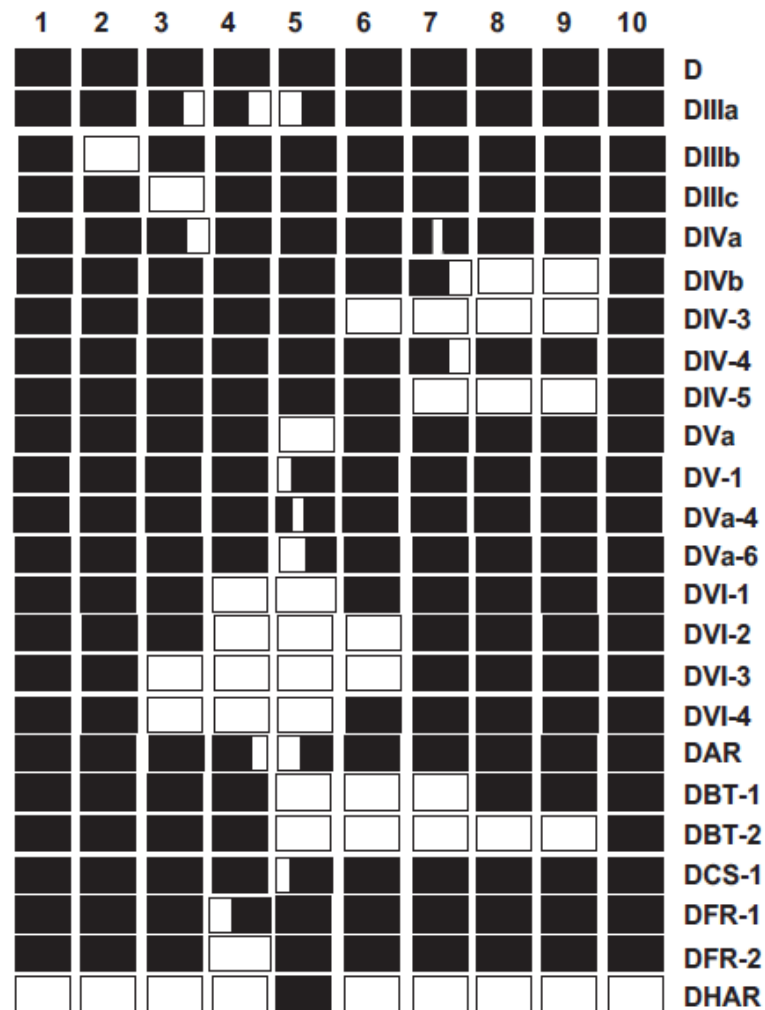


Fig. 2. RHD exons (black boxes) and RHCE exons (white boxes) of hybrid genes in some D variants.

Ποικιλίες RhD - Διαχωρισμός weak/partial D/ Χρησιμευει?

- 1) Weak D : παρουσία όλων των επιτόπων
Partial D : έλλειψη ενός ή περισσότερων επιτόπων
- Δύσκολος ο ορολογικός ορισμός καθώς αρνητικό αποτέλεσμα στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους μπορεί να είναι αποτέλεσμα τόσο της απουσίας ενός επιτόπου, όσο και της ασθενούς έκφρασής του
 - Οι DIIIa υποτίθεται ότι έχουν όλους τους επιτόπους, ωστόσο οι ασθενείς με DIIIa συχνά φτιάχνουν anti-D, άρα πρέπει να τους λείπει τουλάχιστον ένας επίτοπος

Ποικιλίες RhD - Διαχωρισμός weak/partial D/ Χρησιμευει?

2) Partial D : οι ασθενείς μπορούν να παράγουν anti-D

Weak D : οι ασθενείς δεν μπορούν να παράγουν anti-D

- Ακόμα και αν δεν έχει βρεθεί anti-D σε ασθενείς μιας υποκατηγορίας, δεν σημαίνει ότι ένας ασθενής που ανήκει σε αυτήν την κατηγορία, δεν μπορεί να αποκτήσει anti-D μετά από μετάγγιση ή κύηση D(+) νεογνού
- Υπάρχουν αναφορές για ασθενείς με weak D π.χ. Weak4.2, weak 15 που εμφανίζουν παράλληλα και anti-D

Ποικιλίες RhD - Διαχωρισμός weak/partial D/ Χρησιμεύει?

3) Partial D: οι RhD πρωτεΐνες έχουν αλλαγές σε αμινοξέα στην εξωκυττάρια περιοχή

Weak D : Οι RhD πρωτεΐνες έχουν αλλαγές σε αμινοξέα είτε στην διαμεμβρανική περιοχή, είτε στην ενδοκυττάρια.

- Δύσκολος ο διαχωρισμός καθώς η ακριβής θέση των αμινοξέων στην μεμβράνη δεν είναι πλήρως γνωστός
- Η γενοτύπιση δεν είναι διαδικασία ρουτίνας ούτε στα εργαστήρια αναφοράς, οπότε ο διαχωρισμός δεν είναι πρακτικός για καθορισμό πρακτικών μετάγγισης

Ποικιλίες RhD - Κλινική σημασία

20% - 30% των D(-) ασθενών που θα λάβουν μεγάλο όγκο D(+) αίματος, θα αναπτύξουν anti-D αντισώματα

Βασικός κανόνας μεταγγίσεων :

D(+) ερυθρά δεν μεταγγίζονται σε:

- 1) ασθενείς με anti-D ή με ιστορικό ύπαρξης anti-D,
- 2) D(-) κορίτσια ή γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- 3) D(-) ασθενείς με προοπτική εξάρτησης από μεταγγίσεις.

Ασθενείς με πλήθος D variant φαινοτύπων μπορούν να αναπτύξουν alloanti-D αν ανοσοποιηθούν με D(+) ερυθρά

Table I. Some D variants associated with production of alloanti-D

DII	DFL	DWI
DIII	DFR	Weak D type 1*
DIVa	DFV	Weak D type 2*
DIVb	DHAR	Weak D type 4
DV	DHMI	Weak D type 11
DVI	DMH	Weak D type 15
DVII	DMI	Weak D type 21
DAR	DNAK	Weak D type 57
DAU	DNB	DEL-5
DBT	DOL	DEL-ex 8 del

Ποικιλίες RhD - Κλινική σημασία

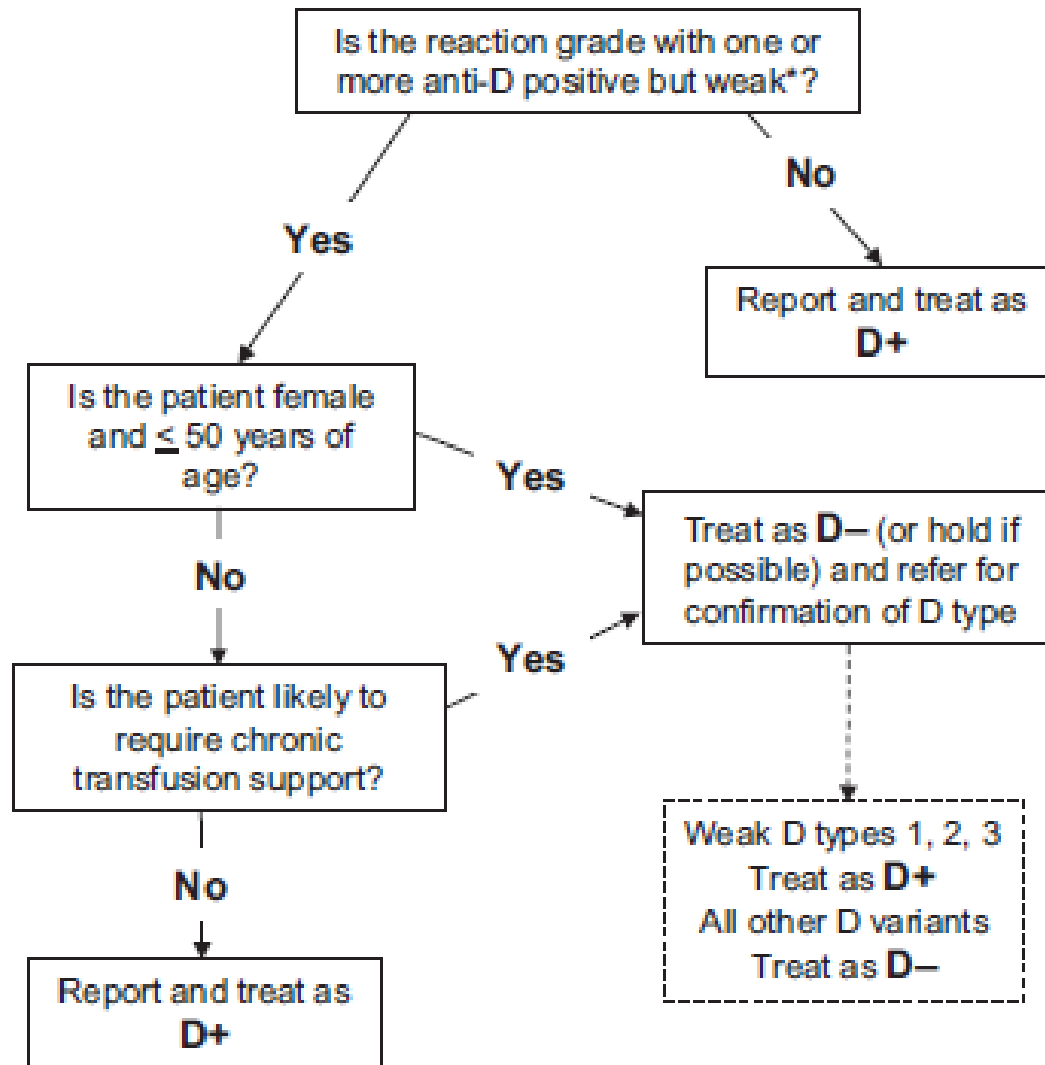
- **Weak D** : Weak types 1,2,3 αντιπροσωπεύουν το 93% των Καυκάσιων ασθενών με weak D variant. Έχει αναφερθεί η παρουσία anti-D σε ασθενείς αυτών των τύπων αλλά σε όλες τις περιπτώσεις επρόκειτο για αυτοαντισώματα
 - Οι ασθενείς με weak type 1,2,3 μπορούν επομένως να θεραπεύονται ως D(+) για εξοικονόμηση των D(-) ερυθρών
- **Από τους ασθενείς με variant D που έχουν αναπτύξει anti-D, η πλειοψηφία για τους Καυκάσιους ανήκει στην ομάδα DVI ενώ για τους Αφρικάνικους πληθυσμούς στις ομάδες DIIIa και DAR.**
 - Όλοι οι ασθενείς με D variant άλλο πλην των weak 1,2,3 πρέπει να θεραπεύονται ως D(-).

Ποικιλίες RhD - Οδηγίες για τον έλεγχο συμβατοτήτων στο εργαστήριο Αιμοδοσίας

- Όλοι οι ασθενείς και οι έγκυες, πρέπει να εξετάζονται εις διπλούν για άμεση συγκόλληση με κατάλληλα IgM μονοκλωνικά anti-D.
- Τα αντιδραστήρια αυτά είναι κατάλληλα για να εντοπίζουν όλες τις D variant μορφές, εκτός από αυτές που δίνουν πολύ ασθενή αντίδραση, ενώ για το DVI δίνουν αρνητική αντίδραση
- Όλοι οι ασθενείς με DVI που είναι επιρρεπείς στην παραγωγή anti-D τυποποιούνται ως D(-) και θεραπεύονται ως (-) για τις μεταγγίσεις, ενώ λαμβάνουν anti-D ανοσοσφαιρίνη στην εγκυμοσύνη και μετά τη γέννηση D(+) νεογνού
- Όλοι οι ασθενείς με πολύ ασθενή έκφραση του D και οι DEL, ταξινομούνται ως D(-) και θεραπεύονται αναλόγως

Ποικιλίες RhD - Οδηγίες για τον έλεγχο συμβατοτήτων στο εργαστήριο Αιμοδοσίας

(weak= < 2+)



Ποικιλίες RhD - Αιμοδοτές

- Σημαντική η ταυτοποίηση των δοτών που μπορούν να ανοσοποιήσουν έναν D(-) ασθενή να παράγει anti-D
- Για τον έλεγχο των δοτών χρησιμοποιούνται αντιδραστήρια που δίνουν θετική αντίδραση για τον DVI όπως και για τις περισσότερες άλλες D variants.
- Οι άνθρωποι με DVI αντιμετωπίζονται επομένως ως D(-) ασθενείς, αλλά ως D(+) δότες
- Οι ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα, ταξινομούνται ως D(+) δότες