

Rh vércsoportrendszer és klinikai jelentősége

dr. Fődi Éva
OVSZ Szegedi Regionális Vérellátó Központ

Szerológiai kompatibilitás – a recipiens savójában nem mutatható ki ellenanyag a donor vörösvérsejt antigénjei ellen

A kompatibilitási vizsgálat elemei:

- Laboratóriumi vércsoport-meghatározás ennek része:
 - AB0 meghatározás kétoldalas technikával
 - *RhD meghatározás*
 - Ellenanyagszűrés – pozitív ellenanyagszűrés esetén az ellenanyag azonosítása, sz.e. további vizsgálatok
 - DAT vizsgálat
- Laboratóriumi keresztpróba

Rh vércsoportrendszer

- 55 antigénből álló rendszer (ISBT= International Society of Blood Transfusion)
- Antigénjei már 5-6 hetes embrionális korban kimutathatóak
- Klinikai jelentőségét nagyfokú immunogenitása adja – AB0 után a legimmunogénebb vércsoportrendszer

Rh vércsoportrendszer

- Már az első antigéninger RhD pozitív vérkészítmény transzfúziójakor az RhD negatív egyének 50%-ánál, többszöri inger majdnem minden esetben anti-D antitest termelődését váltja ki
- Az ellenanyagszűrés során a leggyakrabban kimutatott antitestek
- Antitestjei okozhatnak
 - Hemolitikus transzfúziós szövődmenyt
 - Újszülöttkori hemolitikus betegséget

Rh vércsoportrendszer felfedezése

- 1939: Philip Levine és Rufus E. Stetson
- Egy fiatal nő második terhessége intrauterin magzatelhalással végződött, majd szülést követően a férjétől kapott vér transfúziója után súlyos hemolízis alakult ki nála. Mindkettőjük vércsoportja „0” volt.
- Az anya széruma a 0-s vérek 80%-t agglutinálta.
- Ok: anya immunizációja a magzat valamilyen antigénje ellen (apától örökölt)
- *(Terhességi alloimmunizáció első leírása)*

Rh vércsoportrendszer felfedezése

- 1940: Landsteiner és Wiener
- Rhesus majom vörösvérsejtjeit oltotta nyulakba és tengerimalacokba, az általuk termelt heteroantitestek az emberi vörösvérsejtek agglutinációját okozta. Az antitest a humán vérminták 85%-át agglutinálta, 15%-át nem.
- Arra következtettek, hogy egy olyan antigént mutattak ki, ami a Rhesus majmok és az emberi vörösvérsejteken is megjelenik – Landsteiner az új vércsoportot Rhesus rendszernek nevezte el

Landsteiner, K. and Wiener, A.S.: An agglutinable factor in human blood recognised by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc.Exp. Biol.43,223. (1940)

Rh vércsoportrendszer felfedezése

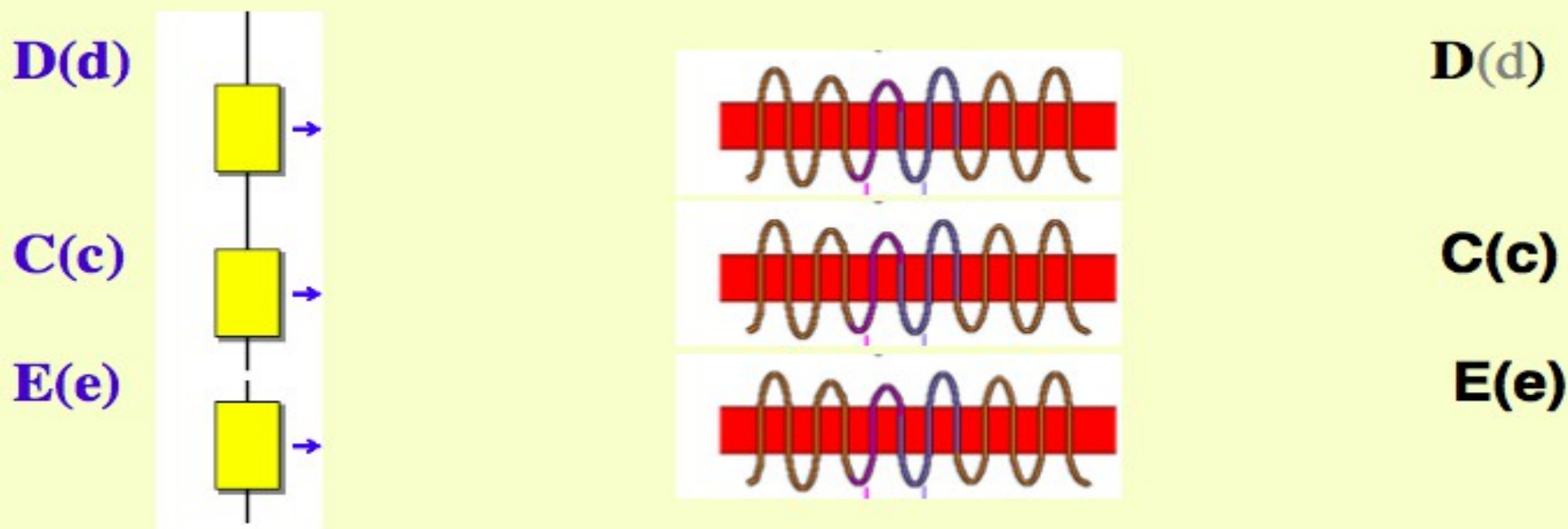
- Mintázatok alapján a két ellenanyagot azonosnak vélték, de 1962-ben beigazolódott, hogy az emberi és az állati antitest nem ugyanaz
- Landsteiner és Wiener által leírt heteroantitest az Rh rendszertől független antigéntulajdonságot mutat ki – ezen antigén az RhD pozitív vvt-en nagy mennyiségben, az RhD negatívokon csak nyomokban található meg – ezt a rendszert a felfedezőik után LW-nek nevezték el
- Az emberi antitest neve anti-D, a vércsoportrendszeré Rh maradt

Rh vércsoportrendszer genetikája

- A D antigén, majd a C,c,E,e antigének felfedezésével két elmélet is született az öröklődésmenetre, ill. az antigének jelölésére, melyek napjainkban is élnek, a nevezéktan elemei használatosak
- Fischer-Race elmélet: 3 szorosan kapcsolt génlokusz határozza meg az antigének kifejeződését – európai nézet
- Wiener elmélete szerint egy gén egy fehérjét kódol, ami 3 tulajdonságot határoz meg – „R” nevezéktan: a fehérjét R és r jelöli – amerikai nézet

Fisher és Race: mindhárom génnek 2-2 allélja kódolja az antigéneket. 5 antigént sikerült antitesttel kimutatni, a d antigént sohasem, később ezt a D hiányaként értelmezték.

3 különböző gén, 3 fehérje



A vércsoport tulajdonságokat (D,C,E,c,e) antitestekkel(anti-D, anti-C, anti-E, anti-c)kimutatták. DE: **d-t NEM, anti-d sincs!**

Wiener -féle elmélet: 1 gén 1 fehérjét kódol, ami meghatározza a 3 tulajdonságot

R=Rh pozitív=D

R_z = CDE

R₁ = CDe

R₂ = cDE

R₀ = cDe

R ill. r

r = cde

r_y = CdE

r''' = cdE

r' = Cde

r=Rh neg=d

R₁R₁ = CDe/CDe → D+ C+ E- c- e+ ← (R₁r')

R₂R₂ = cDE/cDE → D+ C- E+ c+ e- ← (R₂r''')

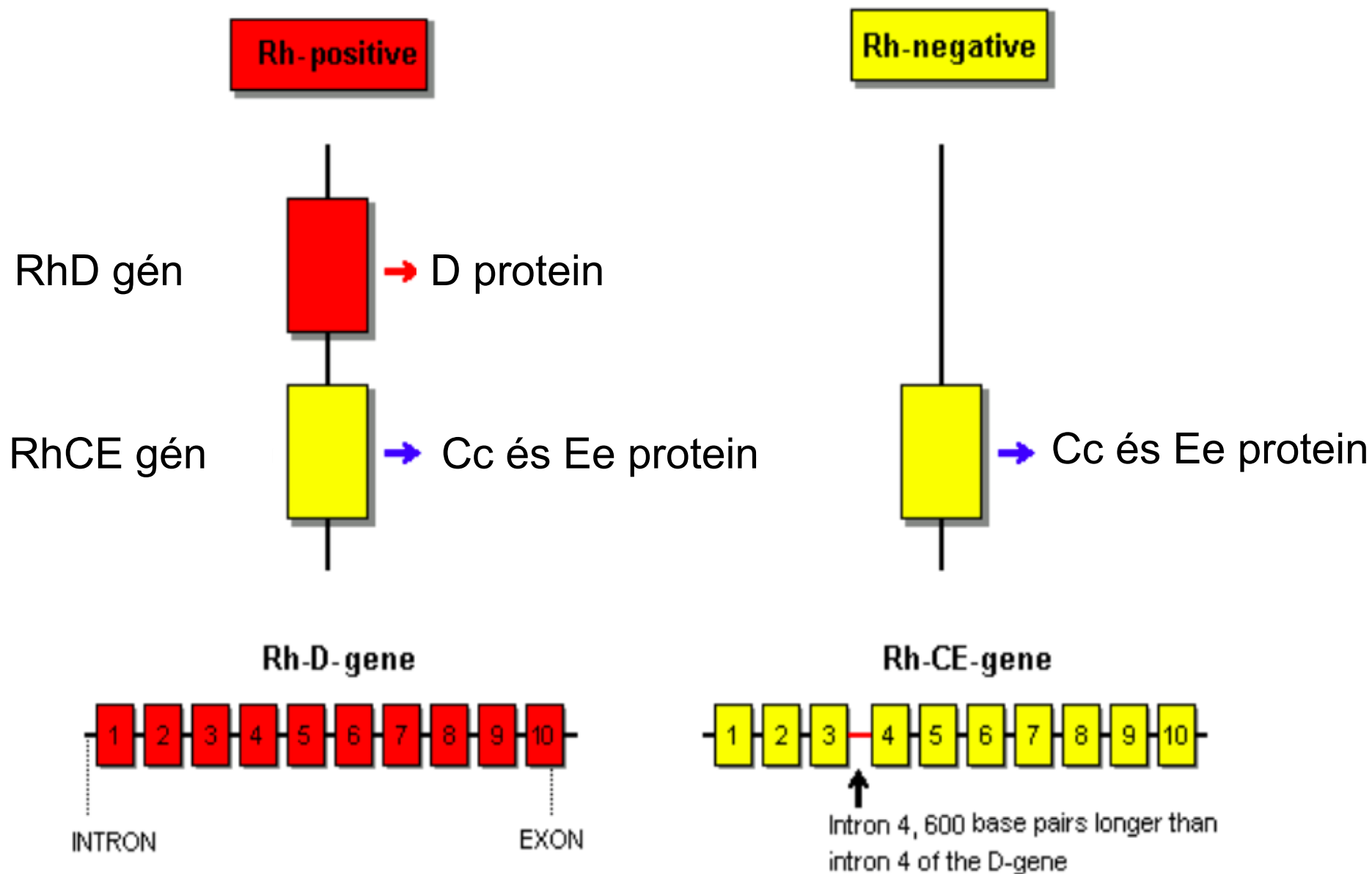
rr = cde/cde → D- C- E- c+ e+

Rh vércsoportrendszer molekuláris genetikája

- 1986-ban elméleti számítások alapján Tippet 2 gén létezését feltételezte, mely 1990-ben bizonyítást nyert
- Az Rh antigéneket kódoló gének két szorosan kapcsolt génlokuszban helyezkednek el az 1. kromoszóma rövid karján
- *RHD* gén jelenléte vagy hiánya felelős a D antigén kifejeződéséért (ha nincs jelen, a vvt membránban nincs D antigén)
- *RHCE* gén variánsai (CE, Ce, cE, ce gének) pedig a C, c, E, e antigének megjelenéséért felelnek

- Intermedier módon öröklődnek (D antigén nem), antigénjeik homo- és heterozigóta formában is kifejeződnek – dózishatást mutatnak (homozigótaság esetén a vvt-k felszínén nagyobb számban van jelen az adott antigén, mely erősebb reakciót ad antigénvizsgálat ill. ellenanyagszűrés esetén is a homozigóta tesztsejtekkel)
- Az antigének a vörösvérsejteken két különálló fehérjén jelennek meg
- *RHAG* gén: 6. kromoszómán, terméke az RhAG glikoprotein, az Rh antigének sejt felszíni kifejeződését befolyásolja

RhD negatív tulajdonság a kaukázusi populációban az RHD gén deléciójával, a távol-keleti populációban a génlokuszt elfoglaló pszeudogén hatására alakul ki.

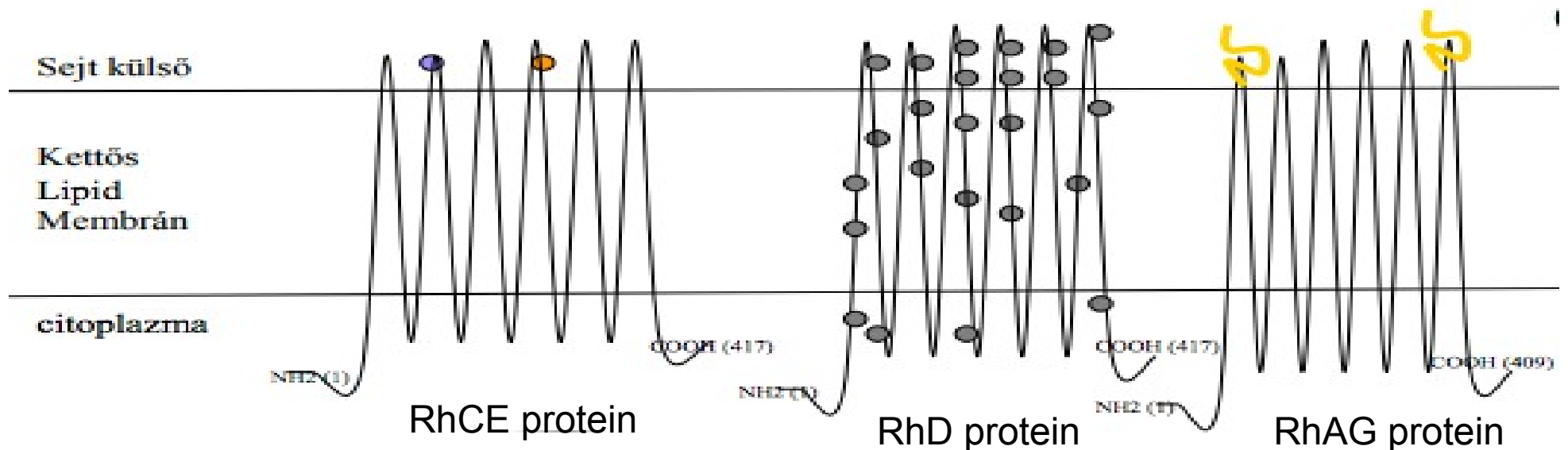


Rh fenotípus (D és CE antigének együtt alkotják)

- A három leggyakoribb geno- és fenotípus:
 - CcD(d)ee (R1r) 33% —————> D+ C+ c+ E- e+
 - CCDDee (R1R1) 17,3% —————> D+ C+ c- E- e+
 - cc(dd)ee (rr) 15% —————> (D-) C- c+ E- e+

Rh antigének - fehérjék

- Az RHD és RHCE gének egy-egy III. típusú integrális membránfehérjét jelenítenek meg a vörösvérsejteken
- 12 transzmembrán hélix, 6 extracelluláris és 5 intracelluláris doménnel – RhD esetében 9 sejtfelszíni epitóp, mindegyik jelenléte szükséges a D antigén teljes kifejeződéséhez

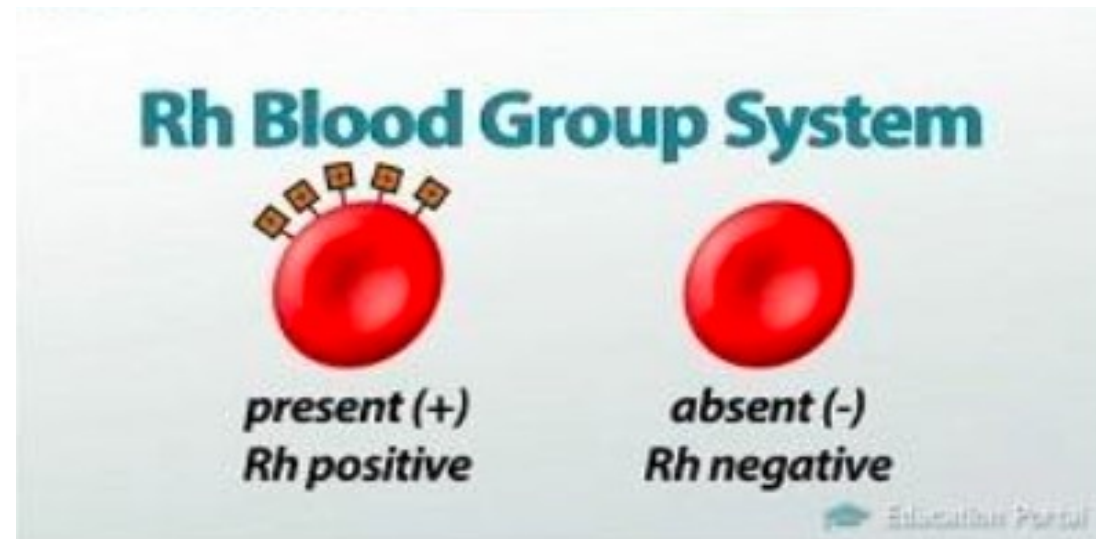


Rh antigének - fehérjék

- Fontos szerepük van a vörösvérsejt membrán integritásában, a sejtalak fenntartásában
- Hiányuk a vvt-k morfológiai és funkcionális abnormalitásához vezet – akár kompenzált hemolízis kísérheti

RhD antigén

- Száma a sejtfelszínen 10-30 ezer közötti
- Csak a vörösvérsejtek felszínén expresszálódik
- Megkülönböztetünk:
 - RhD pozitív (D antigén jelen van)
 - RhD negatív (D antigén hiányzik, gén is)
 - RhD variáns tulajdonságot



D variánsok

- D variánsok: <1%
 - mennyiségi és/vagy minőségi változatai a D antigénnek
 - a normális D antigéntől mindig gyengébb a kifejeződésük, anti-D-vel eltérő erősségben reagálnak
- Gyenge D variáns (pozíciós, ill. öröklött) – kisebb számú, de intakt D antigén, általában nem termelnek anti-D antitestet antigéninger esetén
- Parciális D variáns – egy/több epitóp hiányzik, immunizáció esetén anti-D-t termelnek – leggyakoribb a D^{VI} (0,02% európai népesség)

D variánsok a gyakorlatban

- D variáns donor vagy újszülött RhD pozitívnak tekintendő
- D variáns recipiens vagy terhes RhD negatívnak tekintendő

RhCE antigének: C,c,E,e

- A vörösvérsejt membránban 2 RhCE fehérje képződik
- Az antigének számát befolyásolja, hogy heterozigóta vagy homozigóta formában öröklődnek-e - dózishatás

Ritka, hiányos Rh fenotípusok

- RHCE gén szupressziója esetén a vörösvérsejteken csak a D antigén fejeződik ki, ennek száma a 100e is elérheti, így akár már sós közegben is erős agglutinációra képes
- Rh_{null} fenotípus az RHAG gén mutációja következtében az Rh fehérjék hiányoznak, így Rh antigén kifejeződés sincs a vörösvérsejteken – ezen vvt-k túlélése rövid

Rh rendszer antitestjei

- Anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e a legfontosabbak
- Előzetes immunizáció következtében jelenik meg (terhesség, transzfúzió)
- Anti-D esetén passzív antitest bevitel is lehetséges – RhD negatív terhes nő invazív beavatkozása/abortus/szülés után kapott anti-D IgG-t mutatjuk ki ekkor a savóból (a beadott anti-D IgG felezési ideje 18-21 nap)
- **IgG** típusúak – speciális közeg, ill. technika szükséges a kimutatásukhoz

Rh rendszer antitestjei

- Újszülöttkori hemolitikus betegséget (UHB) okozhatnak (legsúlyosabbat az anti-D, anti-c, ill. anti-Kell antitest okozza)
- IgG típusúak, így átjutnak a placentán, a magzati vvt-eket károsítják
- Immunhematológiai terhesgondozás során az esetlegesen termelődő antitestek azonosítása, titervizsgálat történik, a terhesgondozást végző orvost tájékoztatni kell a vizsgálati eredményekről – magzati UH, ± programozott szülés 36. hét körül

Anti-D okozta UHB - esetismertetés

- Anya vércsoportja: 0 Rh negatív
- Terhesgondozás során anti-D antitestet azonosítottak, kis titerben (a titer és a magzati károsodás között nincs arányosság)
- Szülést követően az újszülött vércsoport meghatározása során a következő eredményeket kapták:
 - Újszülött vércsoportja 0 Rh negatív
 - ellenanyagszűrés negatív
 - DAT ++++

Anti-D okozta UHB - esetismertetés

- Valóban 0 RhD negatív az újszülött vércsoportja???
- Az újszülött vörösvérsejtjei az anya által termelt anti-D antitesttel fedettek, ezért ++++ erősségű a DAT vizsgálat
- Szabadon lévő anti-D antitest az újszülött savójában nincs, ezért negatív az ellenanyagszűrés
- Az újszülött RhD pozitív, mivel az anti-D antitest elfedi a D antigént, így az RhD meghatározás során fals negatív eredményt kaptak

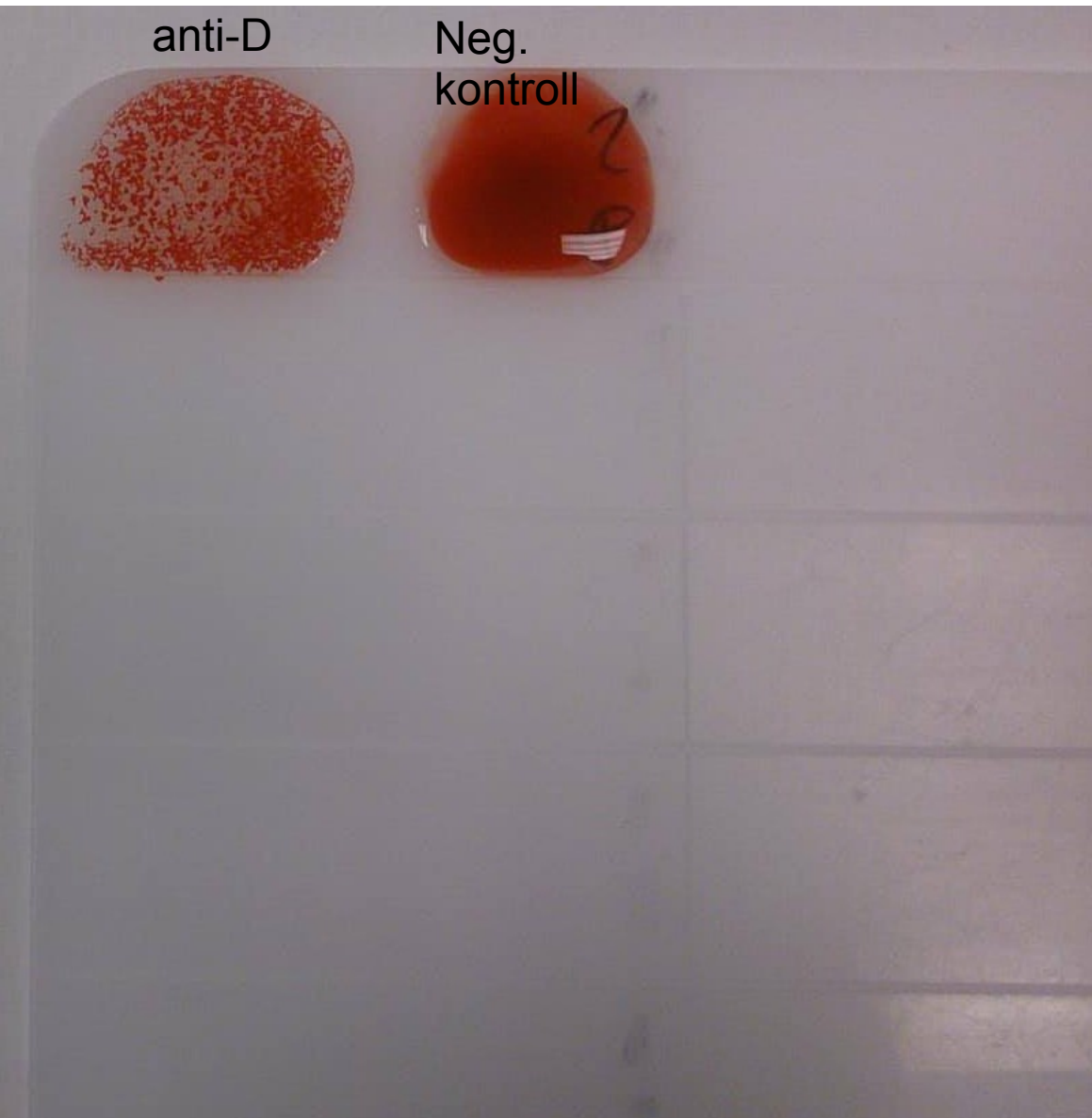
Rh rendszer a klinikai gyakorlatban

- A D antigén nem jelenik meg a thrombocyták felszínén, de a thr készítmények adásakor figyelembe kell venni
- A poolozott thr készítmények címkéjén szerepel az AB0 és RhD tulajdonság (4 AB0 és RhD csoportazonos buffy coat poolozásával állítjuk elő)
- Vvt szennyezettség miatt a thr készítmény is képes immunizációra, anti-D antitest jelenhet meg a beteg a keringésében – RhD negatív szülőképes korú nők és lánygyermekek RhD negatív thr készítménnyel transzfundálhatóak – UHB megelőzése!

Rh rendszer a klinikai gyakorlatban

- RhD negatív tulajdonság esetén nem törvényszerű, hogy c és e antigének homozigóta formában legyenek jelen, tehát lehet C antigén és/vagy E antigén is a vörösvérsejteken
- Donoroknál fontos meghatározni az Rh fenotípust és a Kell antigén tulajdonságot – OVSZ informatikai rendszerében szerepelnek a donorok kivizsgálási eredményeinél, ill. fel vannak tüntetve a vörösvérsejt készítmény címkéjén

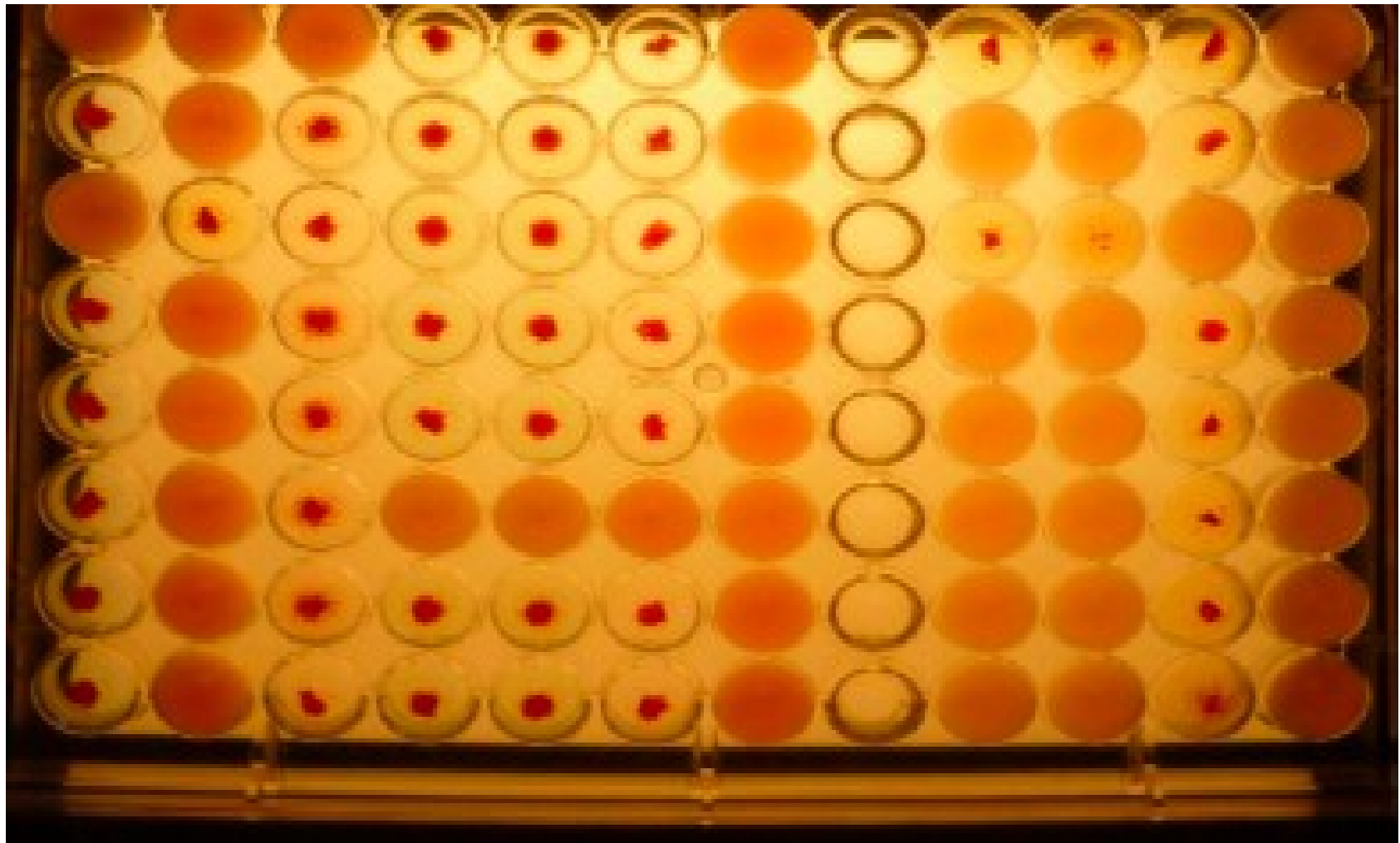
Rh meghatározása csempén



A reagens IgM típusú monoklonális antitestet tartalmaz.

Microplate technika

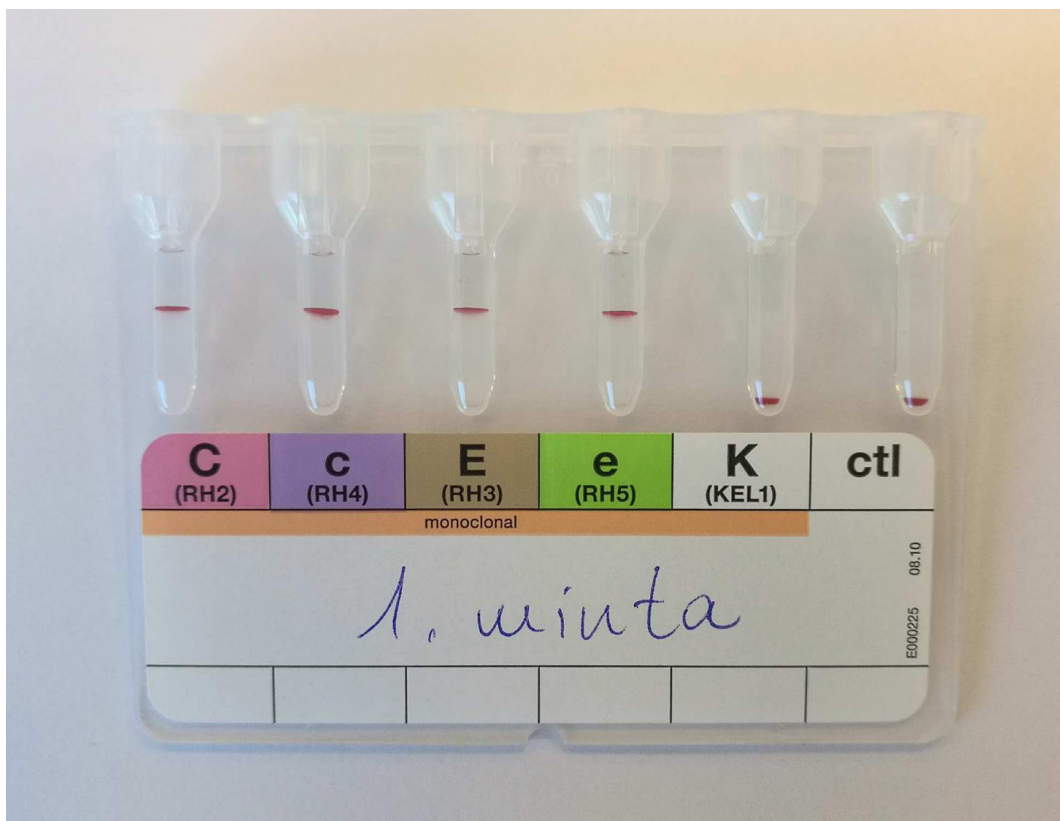
a-A a-B a-AB a-D a-D a-CE ss A1 A2 B 0



Gélkártya – oszlopagglutinációs technika



Rh fenotípus gélkártyán



Kell antigén: meghatározása fontos, az Rh antigénekhez hasonlóan igen immunogén, a kaukázusi populáció kb. 90 %-a Kell negatív. Szülőképes korú nők, leánygyermekes Kell negatív vérkészítményt kapnak – UHB megelőzése!

Veszélyeztetett recipiensek esetén, hematológiai, onkológiai betegek Rh fenotípus azonos vért kapnak – alloimmunizáció megelőzése.

Véradó donoroknak MINDIG készü!

OVSZ Donorkivizsgáló Laboratóriumai végzik.

FUNDOPE.COM

MOSQUITO BAR

Happy Hour

10⁰⁰-16⁰⁰

