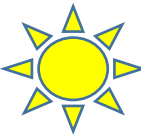


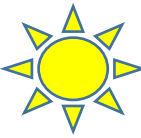
Rh és egyéb vércsoportrendszerek és klinikai jelentőségük

Dr. Földi Éva
OVSz Szegedi RVK



Rh vércsoportrendszer

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



Rh vércsoportrendszer

- Már az első antigéninger – RhD poz vérkészítmény transzfúziója vagy terhesség során RhD poz magzati vvt – 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 szövődményt (HTR)
 - Újszülöttkori hemolitikus betegséget (ÚHB)

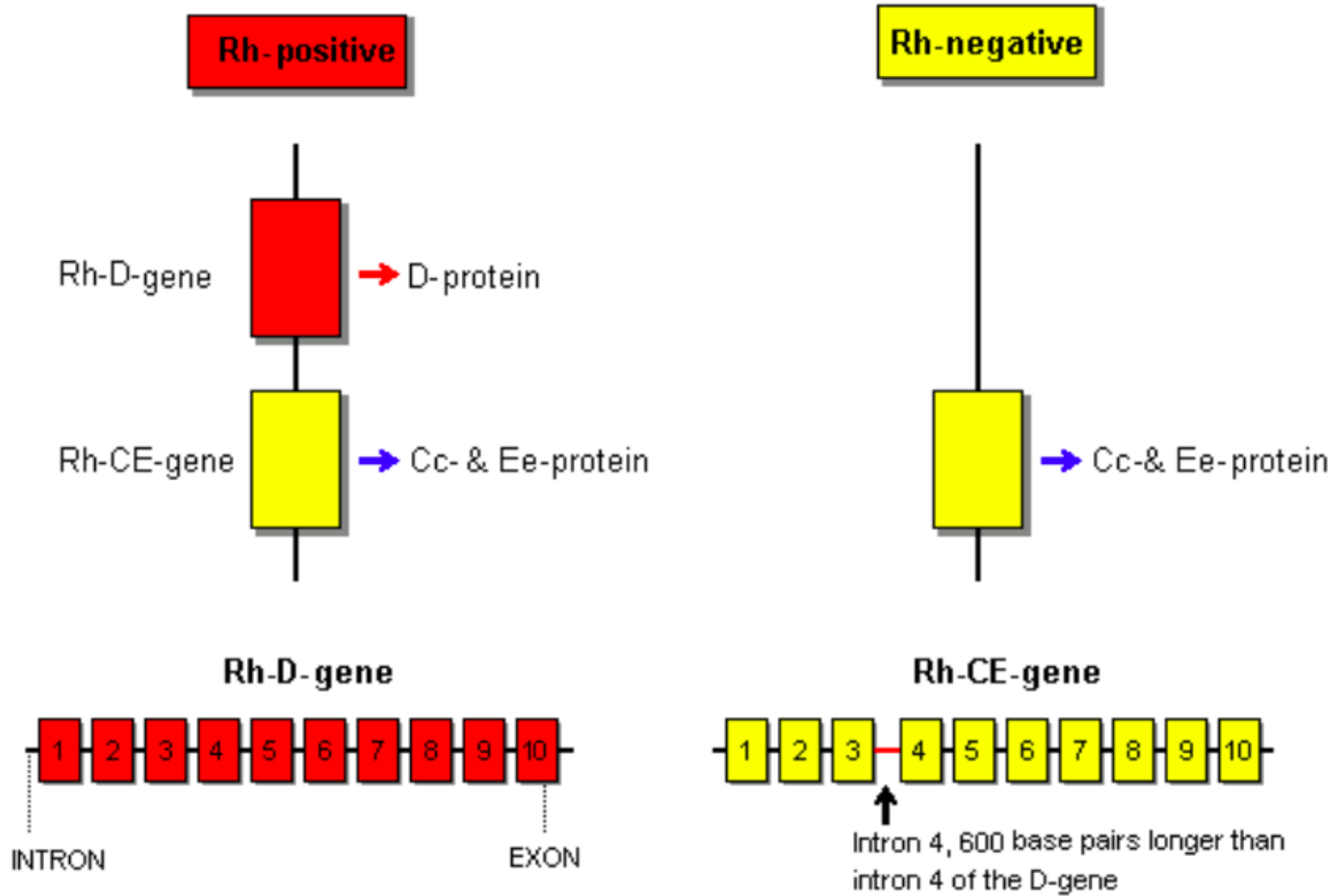
Rh vércsoportrendszer genetikája

- 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

Rh vércsoportrendszer genetikája

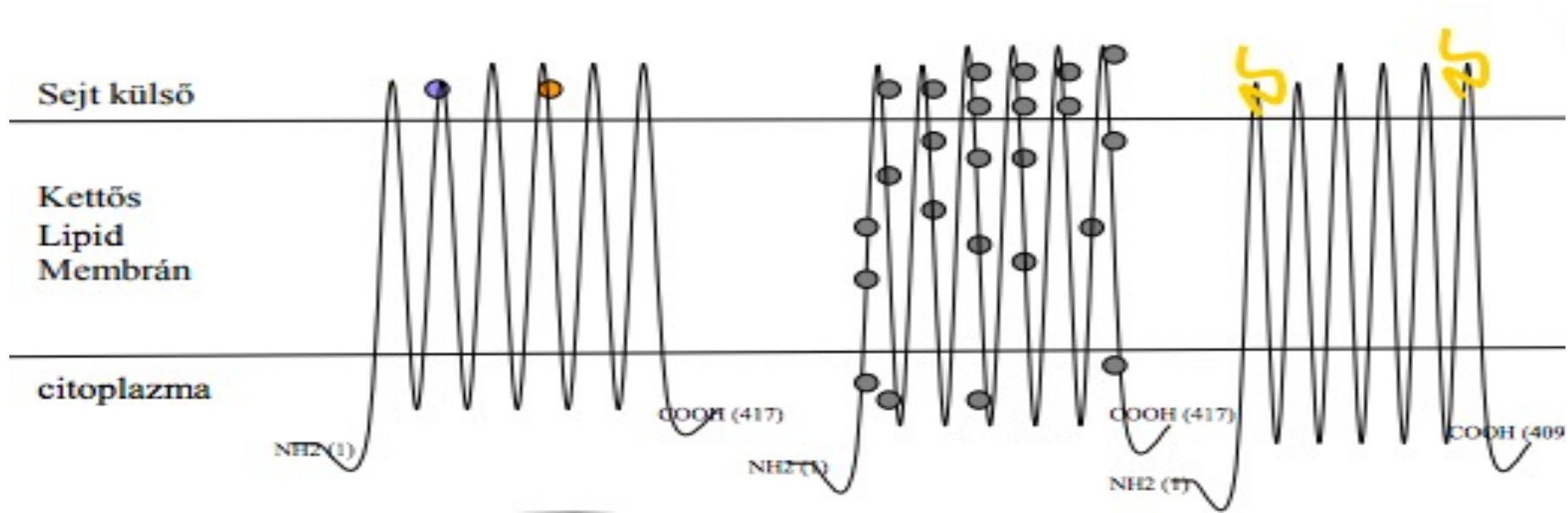
- A Cc és Ee antigének intermedier módon öröklődnek (D antigén nem!), antigénjeik homo- és heterozigóta formában is kifejeződnek
 - dózishatást mutatnak: homozigótaság esetén a vvt-k felszínén nagyobb számban van jelen az adott antigén, mely specifikus antitest jelenlétében erősebb reakciót eredményez
- Az antigének a vörösvérsejteken különálló fehérjéken jelennek meg
- *RHAG* gén: 6. kromoszómán, terméke az RhAG glikoprotein, az Rh antigének kifejeződését befolyásolja

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



Rh antigének - fehérjék

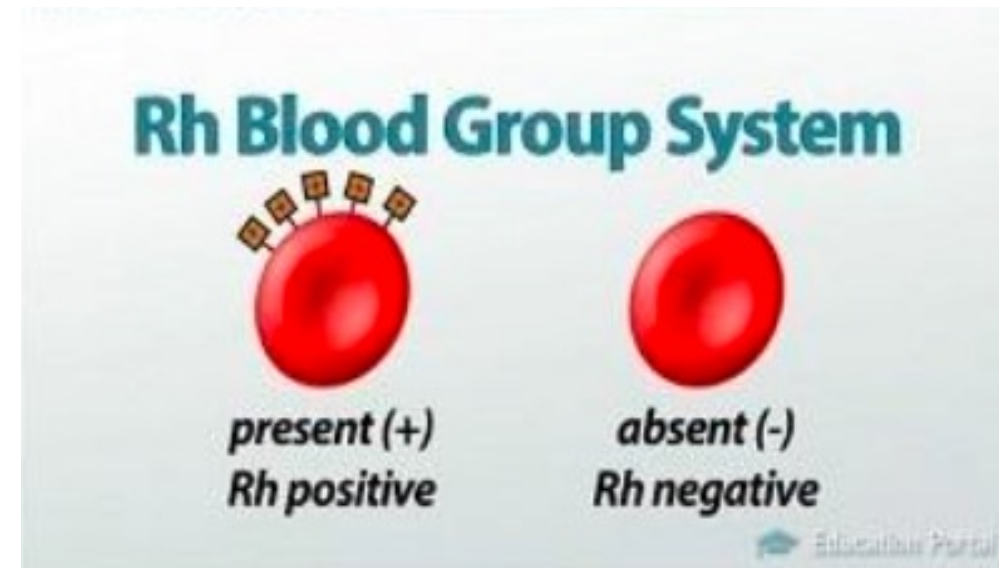
- Az *RHD* és *RHCE* gének egy-egy III. típusú integrális membránfehérjét jelenítenek meg a vörösvérsejteken
- 12 transzmembrán hélix, 6 extracelluláris és 5 intracelluláris doménnel – 9 sejtfelszíni epitóp jelenléte szükséges a normál szerkezetű D antigén kifejeződéséhez





RhD antigén

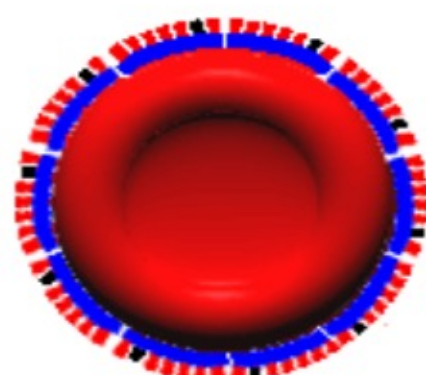
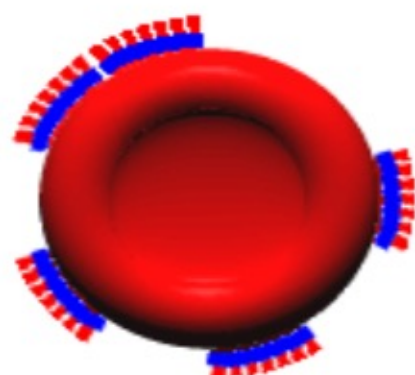
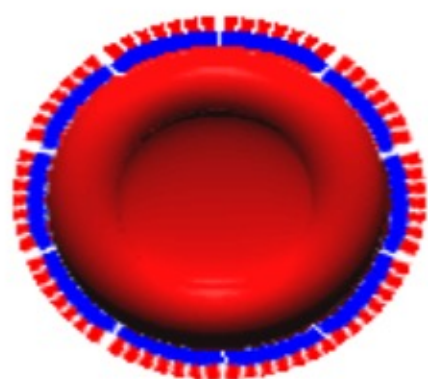
- Száma a sejt felszínen 10-30 ezer közötti
- Csak a vörösvérsejtek membránjában van jelen
- Megkülönböztetünk:
 - RhD pozitív (D antigén jelen van)
 - RhD negatív (D antigén hiányzik, gén is)
 - RhD variáns tulajdonságot





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, de mindig gyengébben, mint az RhD poz vvt-k
- Gyenge D variáns (pozíciós, ill. öröklött) – kisebb számú, de intakt D antigén, általában nem termelnek anti-D antitestet D antigéninger esetén
- Parciális D variáns – egy/több epitóp hiányzik, immunizáció esetén anti-D-t termelnek – leggyakoribb a DVI (0,02% európai népesség)



Epitope: Normal
Antigen frequency: Normal

Normal
Reduced


Mutated
Normal or reduced


Normál D

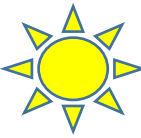
Gyenge D

Parciális D

Legend:

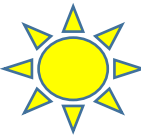
Epitope 

Antigen 



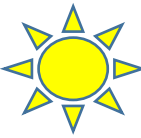
D variánsok klinikai jelentősége

- D variáns donor vagy újszülött RhD pozitívnak tekintendő
 - Az RhD negatív recipiensek/terhesek esetleges immunizációját akadályozzuk így meg
 - D variáns donor = RhD pozitív donor – RhD negatív nem kaphatja meg
 - D variáns újszülött (ha anya RhD negatív) = RhD pozitív újszülött – édesanya anti-D IgG profilaxist kap a szülést követő 72 órán belül



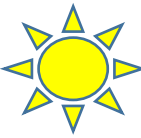
D variánsok klinikai jelentősége

- D variáns recipiens vagy terhes RhD negatívnak tekintendő
 - A D variáns recipiensek/terhesek esetleges immunizációját védi ki
 - D variáns recipiens/terhes = RhD negatív recipiens/terhes – nem fognak RhD poz vért kapni, terhes anti-D IgG-t kap, ha az újszülött RhD pozitív



Rh antigének: C, c, E, e

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



Rh fenotípus

- D és C/c, E/e antigének összefoglaló neve (+ Kell tulajdonság)
- A három leggyakoribb geno- és fenotípus:
 - CcD(d*)ee 33% → D+ C+ c+ E- e+
 - CCDDee 17,3% → D+ C+ c- E- e+
 - cc(dd*)ee 15% → D- C- c+ E- e+

*NINCS d gén, csak az érthetőség kedvéért szerepel a genotípusban.

Rh antigének biológiai jelentősége

- Az RhD, RhCE és RhAG más molekulákkal együtt a vvt membránban Rh makrokomplexet alkotnak
- Feltételezik, hogy részt vesznek az O₂/CO₂ gázcserében
- RhAG az ammónium transzporthoz szükséges csatornát adja
- Fontos szerepük van a vörösvérsejt membrán integritásában, a sejtalak fenntartásában

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

Rhnull fenotípus

- Rh_{null} fenotípus az *RHAG* gén mutációja következtében az Rh fehérjék hiányoznak, így Rh antigén kifejeződés sincs a vörösvérsejteken – ezen vvt-k túlélése rövidebb lehet
 - a vvt-k morfológiai és funkcionális abnormalitásához vezet – a betegek enyhe vagy közepesen súlyos hemolitikus anémiával élnek, a vvt-k morfológiai változásokat és a plazmamembránok rendellenességeit mutatják: stomatocitózissal, szferocitózissal, fokozott ozmotikus törékenységgel, megváltozott foszfolipid aszimmetriával, megváltozott sejttérfogattal, hibás kationfluxussal és a Na⁺/K⁺ ATPáz aktivitás emelkedésével
 - Az egyik legritkább vércsoport tulajdonság, előfordulása 1:6 millió
 - Napjainkig mindössze 43 Rhnull fenotípusú egyént azonosítottak
 - 12 személyt tartanak nyilván donorként világszerte
 - Cél: fagyasztott vérkészítmények gyártása



Rh vércsoportrendszer antitestjei

- Anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e a legfontosabbak
- Előzetes immunizáció következtében jelennek meg (terhesség, transfúzió)
 - Ritkán fertőzéshez társultan is megjelenhet átmenetileg pl. anti-E antitest a savóban
- Ellenanyagszűrés során a leggyakrabban kimutatott **irreguláris** antitestek
- **IgG** típusúak – átjutnak a placentán – súlyos ÚHB-t okozhatnak
- HTR szintén súlyos, általában késői típusú



Rh vércsoportrendszer transzfuziológiai jelentősége

- A D antigén nem jelenik meg a thrombocyták felszínén
 - A poolozott thr készítményeket 4 AB0 és RhD csoport-azonos buffy coat poolozásával állítjuk elő
 - címkén szerepel az AB0 és RhD tulajdonság
 - 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 – ÚHB megelőzése!

Name	System	Immunogenicity
------	--------	----------------

D	Rh	70%
---	----	-----

K	Kell	10%
---	------	-----

c	Rh	4%
---	----	----

E	Rh	3.3%
---	----	------

k	Kell	1.5%
---	------	------

e	Rh	1.1%
---	----	------

Fya	Duffy	0.5%
-----	-------	------

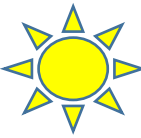
C	Rh	0.2%
---	----	------

Jka	Kidd	0.1%
-----	------	------

S	MNS	0.08%
---	-----	-------

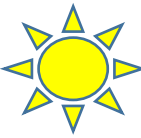
Jkb	Kidd	0.03%
-----	------	-------

s	MNS	0.06%
---	-----	-------



Kell vércsoportrendszer

- 27 antigénje ismert
- **Kell antigén (K)**
 - az Rh antigénekhez hasonlóan igen immunogén
 - a kaukázusi populáció kb. 90 %-a Kell negatív
 - Rh fenotípussal együtt végezzük a rutinszerű vizsgálatát (véradó donoroknak mindig készül)
- Fontosabb antigének még:
 - k (Cellano)
 - Kpa, Kpb



Kell vércsoportrendszer

- Anti-K antitest:
 - anti-K antitest súlyos ÚHB-t és HTR-t tud okozni
- Anti-k, anti-Kpa: ritkák, de transzfuziológiailag jelentősek

Duffy vércsoportrendszer

- Fy^a és Fy^b antigének
- Lehetséges fenotípusok:
 - $Fy (a+ b-)$
 - $Fy (a- b+)$
 - $Fy (a+ b+)$
 - $Fy (a- b-)$
- A proteolitikus enzimek elroncsolják az antigéneket
- Kemokin receptorok
- Antitestek: anti- Fy^a és anti- Fy^b
- Anti- Fy^a gyakoribb, komplementet aktiválhat
- HTR: azonnali/elhúzódó
- ÚHB: változó súlyosságú

Kidd vércsoportrendszer

- Antigénjei: Jk^a és Jk^b
- gyakoriságuk közel azonos a kaukázusi populációban ~70%
- Fenotípusok:
 - $Jk^{a+} Jk^{b-}$
 - $Jk^{a-} Jk^{b+}$
 - $Jk^{a+} Jk^{b+}$
 - $Jk^{a-} Jk^{b-}$ (polinézeknél gyakori)
- A vvt-ken kívül a vese sejtjein is jelen vannak, urea transzportban vesznek részt
- Antitestjei:
 - anti- Jk^a
 - anti- Jk^b
- Anti- Jk^a viszonylag gyakori
- Komplementet kötnek
- Titerük gyorsan lecsökken a savóban – nem tudjuk kimutatni
- EBV infekcióhoz társulhatnak
- HTR: ritkán azonnali/elhúzódó
- ÚHB: ritkán súlyos

MNS vércsoportrendszer

- 45 antigénje ismert
- M és N antigénpár, fenotípusok:
 - M+ N-
 - M+ N+
 - M- N+
- Glikoforin A-hoz kötöttek
- S és s antigénpár, fenotípusok:
 - S+ s-
 - S+ s+
 - S- s+
- Glikoforin B-hez kötöttek

MNS vércsoportrendszer

- Anti-M gyakori
 - Természetes, hideg antitest, IgM típusú
 - Fertőzésekhez társul
 - Jelentősége akkor, ha 37 °C-on is aktív
- Anti-N ritka
- Nagyon ritkán okoznak HTR-t és ÚHB-t
- Anti-S és anti-s
 - IgG típusúak
 - 37 °C-on reagálnak
- Súlyos HTR-t és ÚHB-t okoznak

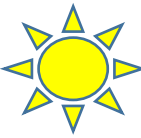
Lewis vércsoportrendszer

- Antigénjei nem a vvt-k részei, hanem a plazmából kötődnek a sejtmembránhoz
- *LE* gén terméke egy transzferáz enzim, mely a H anyagra vagy a prekursorára köt egy fukóz molekulát
- Az antigének kialakításában a géninterakciók révén több gén is részt vesz (Le/le, Se/se, H/h, AB0)
- Antigénjei: Le^a és Le^b
- Fenotípus: $Le(a+ b-)$, $Le(a-b+)$, $Le(a-b-)$

Lewis vércsoportrendszer

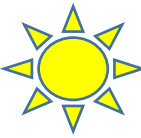
- Újszülöttek Le(a-b-) fenotípusúak, 6 éves korra alakul ki a végleges antigén tulajdonság
- A transzfundált vvt-k leadják saját Le antigénjeiket, és felveszik a recipiens Le tulajdonságait
- Antitestek: anti-Le^a és anti-Le^b
 - Hideg antitestek, IgM típusúak
 - Fertőzésekhez társulhatnak, terhességben gyakori a jelenlétük
 - Nagyon ritkán okoznak HTR-t, ÚHB-t egyáltalán nem

Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)



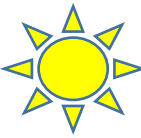
Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Az édesanya alloimmunizációja révén megjelenő IgG antitestek okozzák, melyek átjutnak a placentán
 - Az első terhesség alatt is jelentkezhet, de leggyakrabban a második során alakul ki
- Különböző mértékben károsíthatják a magzat vvt-it, amennyiben az hordozza az anyai antitestnek megfelelő antigént
- legsúlyosabbat az **anti-D, anti-c, anti-Kell** antitest okozza (IgG1 és IgG3 alosztály rossz prognózis)
- Születés után még 4 hónapig kell számítani az antitestek negatív hatására



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Okozhatja:
 - ABO inkompatibilitás az anya és a magzat/újszülött között
 - Rh rendszerbeli antitest
 - Kell antitest
 - Egyéb vércsoportrendszerhez tartozó antitest
- DE: az antitest mindig **IgG** típusú



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Anyai alloimmunizáció bekövetkezhet:
 - Magzati vvt idegen antigénje(i) (apától örökölt) okozza:
 - Korábbi terhesség alatti foetomaternalis transzfúzió
 - Korábbi terhesség megszűnésekor (abortusz, szülés)
 - Jelenlegi terhesség alatti foetomaternalis transzfúzió
 - 0,1 ml magzati vér bejutása elég az immunizálódáshoz
 - Transzfundált vvt idegen antigénje(i) okozza:
 - Korábbi transzfúzió(k)



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Klinikai formái:
 - Hydrops foetalis universalis
 - a magzat halva születik vagy néhány órán belül meghal
 - Sárgaság
 - icterus gravis, ill. anaemia gravis
 - Anemia
 - Súlyos anaemia 2-3 hetes korban, melynek fertőzőeses eredete kizárható



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Klinikai tünetek
- Laboratóriumi értékek:
 - anaemia
 - se Bi ↑
 - LDH ↑
- Vércsoport-szerológiai lelet:
 - Újszülött DAT pozitív (+ → +++)
 - Az anya savójában irreguláris alloantitest (IgG típusú)
 - Az újszülött a kérdéses antigénre nézve pozitív

	Súlyos ÚHB	Ritkán súlyos ÚHB	Általában enyhe ÚHB	Nem okoz ÚHB-t
Rh	D, c	C, E, f, Ce, C ^w , G, stb.	E, e, f, D variáns	Rh10, Rh20
Kell	K	k, Kp ^a , Kp ^b , Ku, Js ^a , Js ^b , K11, K22	Ku, Js ^a , K11	K23, K24
MNS		M, S, s, U, stb.	M, S, s, U, stb.	N
Duffy		Fy ^a	Fy ^b , Fy3	
Kidd		Jk ^a	Jk ^b , Jk3	
Lewis				Le ^a , Le ^b



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

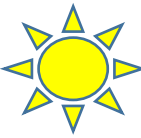
Anti-D antitest okozta:

- RhD neg gravida RhD poz magzatánál/újszülöttjénél
- Az édesanya anti-D alloantitestet termel
- Ha a magzat és anya között ABO inkompatibilitás áll fenn, az anya anti-A és/vagy anti-B antitestje még azelőtt hemolizálja a magzati vvt-eket, mielőtt az immunrendszere idegenként felismerné a D antigént (pl.:0-s anyák A-s vagy B-s újszülöttje)
 - D antigén ill. egyéb antigén által kiváltott immunizáció ~2%
 - A szekunder immunizációt nem védi ki
- Ha ABO kompatibilitás áll fenn, az immunizáció ~7-8%



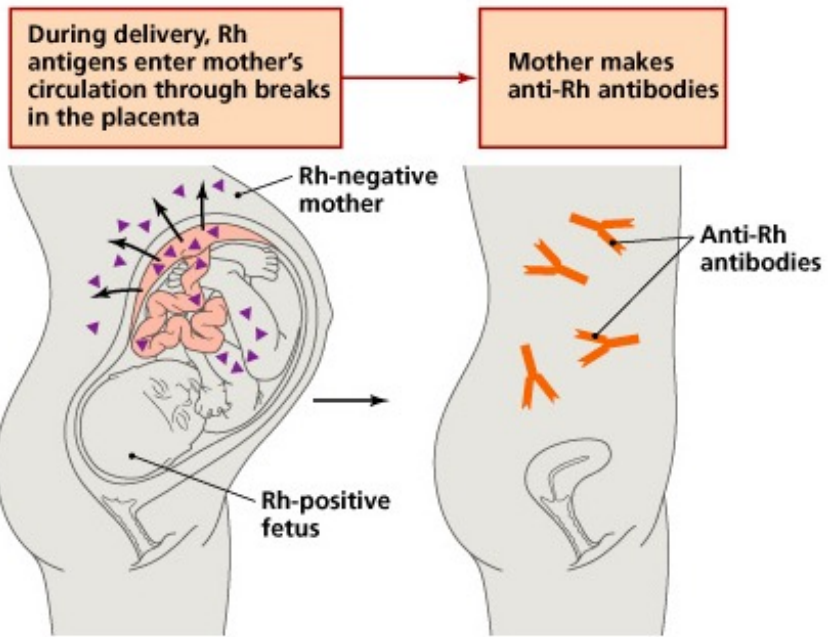
ÚHB- anti-D IgG profilaxis

- Az RhD negatív terheseket a potenciálisan immunizáló tényezőt követő 72 órán belül anti-D IgG profilaxisban kell részesíteni
 - Szülés – hüvelyi/sectio
 - Vetélés, fenyegető vetélés, művi abortusz
 - Méhen kívüli terhesség
 - Magzat külső műfogással történő megfordítása
 - Hasi trauma
 - Terhesség alatti vérzés
 - Mola hydatidosa
 - Amniocentesis, chorionbiopszia

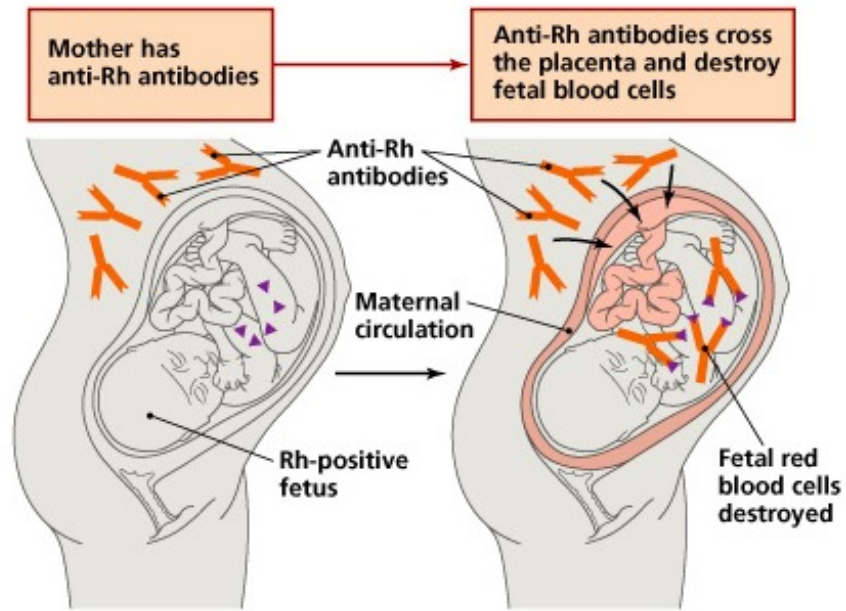


ÚHB- anti-D IgG profilaxis

- Adagolás:
 - Terhesség 12. hete előtt 50 µg-ot,
 - Terhesség 12. hete után 300 µg-ot kell adni a beavatkozást követő 72 órán belül.
- A beadott anti-D elfedi az anya keringésébe bejutott magzati vvt-k D antigénjeit, mielőtt az anya immunrendszere idegenként ismerné fel
- A passzív és immun anti-D-t szerológiai vizsgálatokkal nem lehet elkülöníteni, fontos a profilaxis dátumának feltüntetése a vizsgálatkérő lapon

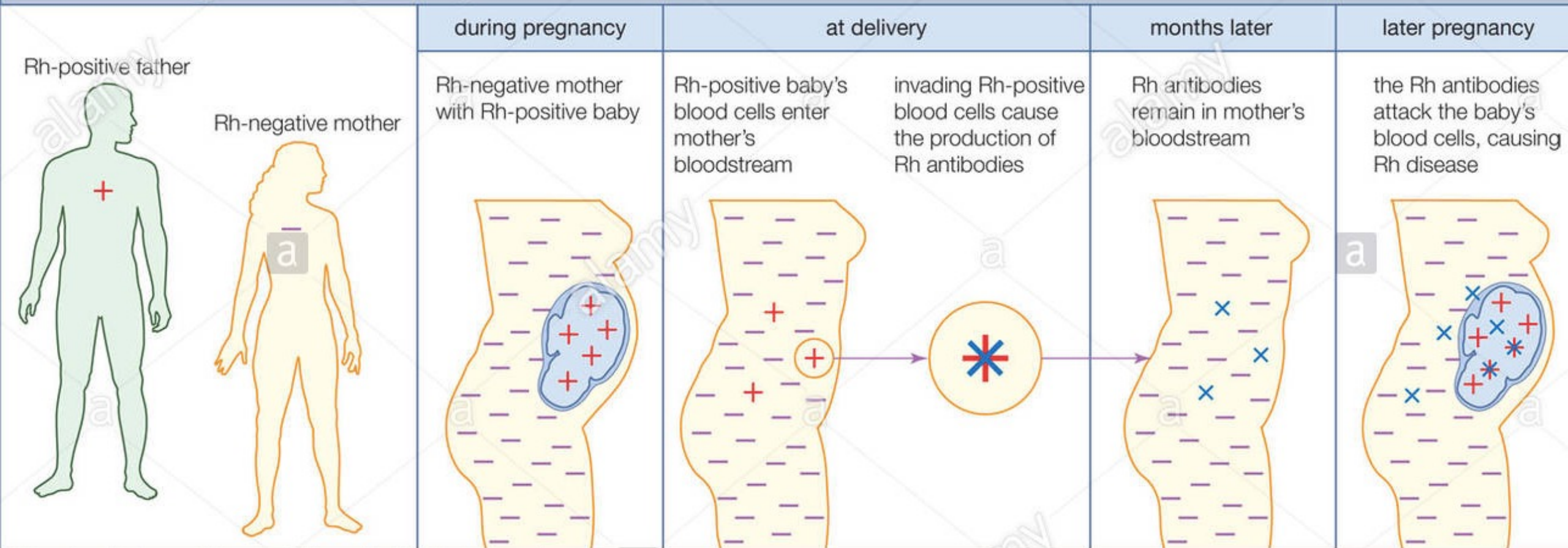


(a) First pregnancy



(b) Subsequent pregnancy

How Rh hemolytic disease develops

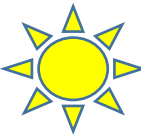




Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

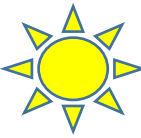
Anti-K antitest okozta:

- K neg anya K poz magzata esetén
- Édesanya anti-Kell antitestet termel
- már a csontvelőben lévő progenitor sejtek szintjén kötődik a Kell pozitív sejtekhez, így nem kerül ki DAT pozitív vvt a perifériára
- A se Bi emelkedés és sárgaság általában enyhébb, de súlyos anaemiával járhat – a magzati erithropoesis direkt gátlása miatt



Újszülöttkori hemolitikus betegség (ÚHB)

- Immunhematológiai terhesgondozás célja az esetlegesen termelődő antitestek azonosítása, RhD neg terhesek kiszűrése a későbbi profilaxis érdekében, az anya és az újszülött számára kompatibilis vérkészítmény biztosítása
 - Minden gravidának összesen 3x (min. 2x) történik laboratóriumi vércsoport meghatározása
 - Klinikailag jelentős irreguláris antitest esetén:
 - 28. hét előtt havonta, 28. hét után 2 hetente kontroll
 - Antitest titervizsgálat – emelkedése vagy nagyfokú csökkenése kórjelző lehet
 - a terhesgondozást végző orvost tájékoztatni kell a vizsgálati eredményekről (magzati UH, ± programozott szülés)



ÚHB megelőzése

- Anti-D IgG profilaxis
- Szülőképes korú nők és lánygyermek transzfúziója során:
 - RhD negatívak vagy variánsok csak RhD negatív készítményt kaphatnak – vvt és thr is!
 - C homozigóták csak c negatív készítményt kaphatnak
 - K negatívak csak K negatív vvt készítményt kaphatnak

stop being so
negative

