

Ελάχισσα συστήματα των ομάδων αίματος

Ειρήνη Μπολωνάκη

Ομάδες αίματος

- Οι ομάδες αίματος ανακαλύφθηκαν το **1901** στην Βιέννη όταν ο **Landsteiner** παρατήρησε διαφορετική αντίδραση στη διασταύρωση ερυθρών από τον εαυτό του και ορού από διάφορα υγιή άτομα
- Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στο ABO σύστημα ομάδων αίματος
- Από την παρατήρηση όμως μέχρι την ασφαλή μετάγγιση αίματος πέρασαν δύο δεκαετίες



- Τα **αντιγόνα** στην επιφάνεια των ερυθρών αποτελούν τις **ομάδες αίματος**
- Τα περισσότερα ερυθροκυτταρικά αντιγόνα έχουν βιολογική προέλευση

Λειτουργίες ερυθροκυτταρικών αντιγόνων

- **Μεταφορείς/Κανάλια**
 - Μεταφέρουν υδατοδιαλυτά μόρια/χημικές ενώσεις
 - Rh, Colton, Diago, Kx, Kidd
- **Υποδοχείς**
 - **Βιολογικοί**
 - Duffy, Knops, Indian
 - **Μικροβιακοί**
 - MNS, P, Lewis, Duffy, Cromer

Λειτουργίες ερυθροκυτταρικών Αντιγόνων

- **Μόρια προσκόλλησης**
 - Lutheran, Xg, LW, Indian
- **Ρόλος στην παθοφυσιολογία του συμπληρώματος**
 - Chido/Rodgers, Cromer, Knops
- **Ένζυμα**
 - ABO, P, Lewis, H
- **Δομικές πρωτεΐνες**
 - Διατηρούν το σχήμα του ερυθροκυττάρου
 - MNS, Diago, Gerbich

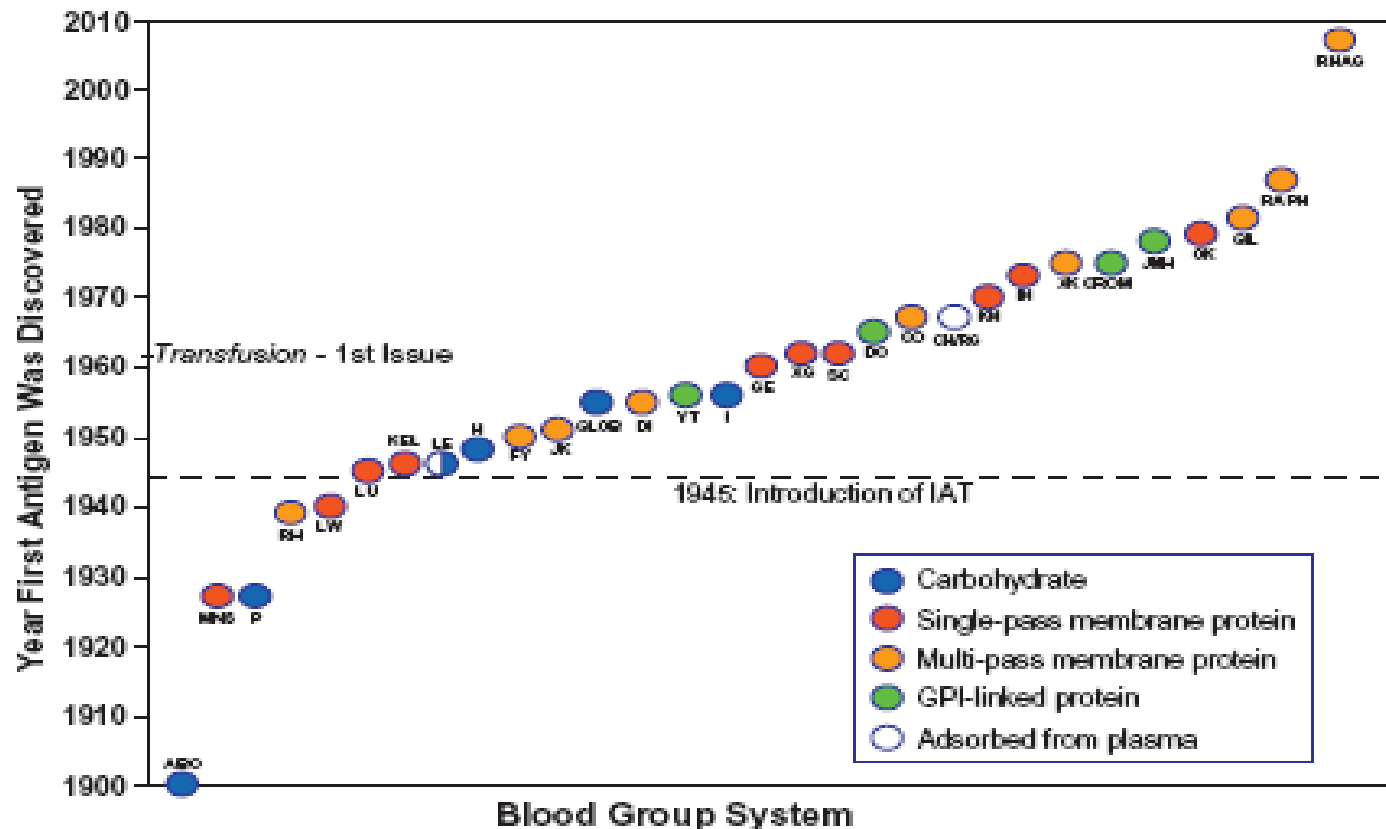


Fig. 1. Date of discovery or elucidation of blood group systems. Blood group systems are aligned according to the date of discovery of the first antigen in the system. The color represents the type of RBC membrane component that carries the antigens as defined in the figure. The dotted horizontal line at 1945 clearly shows that the majority of blood group systems were found after the introduction of the antiglobulin test.

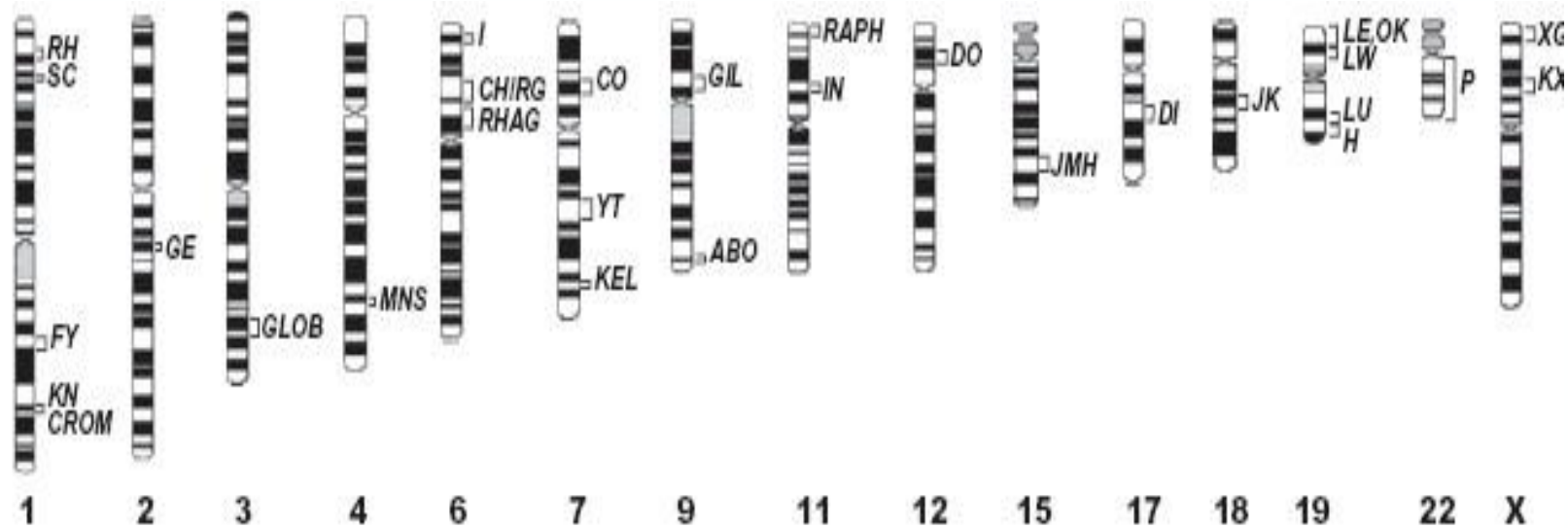


Fig. 2. Blood group systems and their chromosome assignments. The location of genes encoding blood groups on 15 of the chromosomes are depicted.

Σήμερα...

•	Number/Name	Abbreviation	
•	001 ABO		ABO
•	002 MNS		MNS
•	003 P1		P1
•	004 Rh		RH
•	005 Lutheran	LU	
•	006 Kell		KEL
•	007 Lewis		LE
•	008 Duffy		FY
•	009 Kidd		JK
•	010 Diego		DI
•	011 Cartwright	YT	
•	012 XG		XG
•	013 Scianna		SC
•	014 Dombrock	DO	
•	015 Colton		CO
•	016 Landsteiner-Wiener		LW
•	017 Chido/Rodgers		CH/RG
•	018 Hh		H
•	019 Kx		XK
•	020 Gerbich	GE	
•	021 Cromer		CROM
•	022 Knops		KN
•	023 Indian		IN
•	024 Ok		OK
•	025 Raph		RAPH
•	026 JMH		JMH
•	027 I		I
•	027 P		P
•	028	GIL	
•	GIL RhAG		RHAG
•	30		

- 30 συστήματα
- 35 γόνοι
- 328 αντιγόνα
- 1140 αλλήλια
- Γνωστοί όλοι οι πολυμορφισμοί

**Αντιγόνα
υψηλής
συχνότητας
(σειρά 901)**

Table 3 901 series of high frequency antigens

No.	Name	Symbol	No.	Name	Symbol
901002	Langereis	Lan	901009	Anton	AnWj
901003	August	At ^a	901011	Sid	Sd ^a
901005		Jr ^a	901014		PEL
901008		Emm	901016		MAM

**Αντιγόνα
χαμηλής
συχνότητας
(σειρά 700)**

Table 2 700 series of low frequency antigens

Number	Name	Symbol	Number	Name	Symbol
700002	Batty	By	700039	Milne	
700003	Christiansen	Chr ^a	700040	Rasmussen	RASM
700005	Biles	Bi	700044	JFV	
700006	Box	Bx ^a	700045	Katagiri	Kg
700017	Torkildsen	To ^a	700047	Jones	JONES
700018	Peters	Pt ^a	700049		HJK
700019	Reid	Re ^a	700050		HOFM
700021	Jensen	Je ^a	700052		SARA
700028	Livesay	Li ^a	700054		REIT

Συλλογή Αντιγόνων

Table 4 Collections of antigens

Collection			Antigen		
Number	Name	Symbol	Number	Symbol	Frequency percentage
205	Cost	COST	205001	Cs ^a	95
			205002	Cs ^b	34
207	li	I	207002	i	^a
208	Er	ER	208001	Er ^a	> 99
			208002	Er ^b	< 1
			208003	Er3	> 99
209		GLOB	209002	p ^k	^a
			209003	LKE	98
210			210001	Le ^c	1
			210002	Le ^d	6
212	Vel	VEL	212001	Vel	> 99
			212002	ABTI	> 99

^aBy standard serological test, may appear to be low frequency.

Obsolete collections: 201 Gerbich; 202 Cromer; 203 Indian; 204 Auberger; 206 Gregory; 211 Wright.

Τα σημαντικότερα

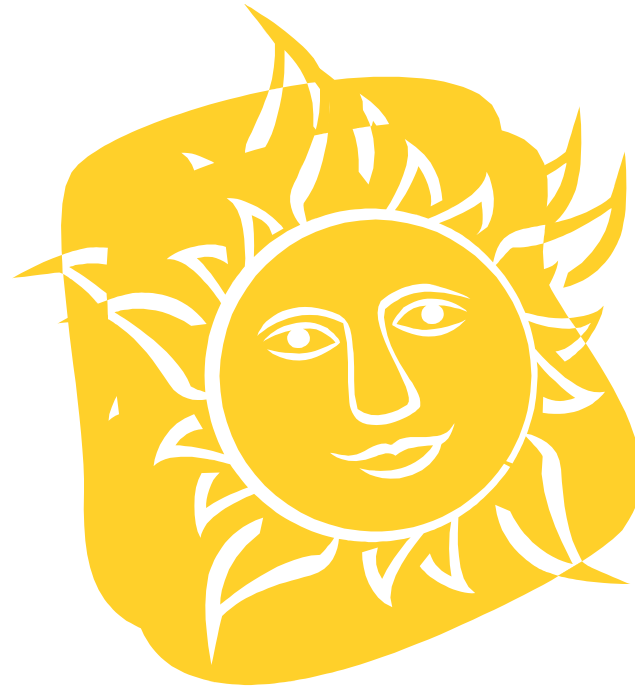
- I
- P
- MNSs
- Kell
- Kidd
- Duffy
- Lutheran

Μερικοί βασικοί ορισμοί

- **Κλινικά σημαντικό:** αντίσωμα που επιφέρει βράχυνση της ζωής των ερυθροκυττάρων
 - Αντιδράσεις απο μετάγγιση
 - Αιμολυτική νόσο του νεογνού
- **Μη κλινικά σημαντικό:** αντίσωμα που δεν προκαλεί καταστροφή του ερυθρού
- **Ψυχρά αντισώματα:** η συγκόλληση είναι πιο έντονη σε θερμοκρασία δωματίου ή μικρότερη (4-22° C)
 - **Θερμά αντισώματα:** η συγκόλληση πιο έντονη στους 37° C

Θερμά Ab

- Rh
- Kell
- Duffy
- Kidd
- S,s



Αντιγόνα Kell

- Ισχυρότατα ανοσογόνα, δεύτερα μετά τα Rh.
- Έχουν δισουλφιδικές γέφυρες στις γλυκοπρωτεΐνες
- Γι'αυτό ευάλωτα σε σουλφυδρυλικά αντιδραστήρια:
 - 2-mercaptoethanol (2-ME)
 - Dithiothreitol (DTT)
 - 2-aminoethylisothiuronium bromide (AET)

Αντιγόνα Kell

K+ k-	0,2%
K+ k+	8,8%
K- k+	91%
Kp (a+b-)	σπάνιο
Kp (a+b+)	2,3%
Kp (a-b+)	97,7%
Js (a+b-)	0
Js (a+b+)	σπάνιο
Js (a-b+)	100%

Κell αντισώματα

- Τα αντι-K και αντι-k είναι **τύπου IgG** και αντιδρούν με τεχνικές έμμεσης Coombs και κάποια δείγματα και με τεχνικές ενζύμου
- Παράγονται ως αποτέλεσμα διέγερσης από μετάγγιση ή κύηση
- Είναι **κλινικά σημαντικά**

Άλλα αντιγόνα του συστήματος Kell

Null φαινότυπος

Ko σπάνιος φαινότυπος, τα ερυθρά δεν έχουν κανένα Kell αντιγόνο.

Σε διέγερση των ερυθρών τους, παράγουν αντι –
Ku ,ικανό να προκαλέσει ήπια έως και
θανατηφόρα αντίδραση.

McLeod σύνδρομο

Στα ερυθρά οι Kell γλυκοπρωτεΐνες είναι ενωμένες με XK πρωτεΐνη.

Σε απουσία της XK, σύνδρομο McLeod.

Τα Kell αντιγόνα εκφράζονται ασθενώς:

- Ακανθοκυττάρωση

- μόνιμα αυξημένη φωσφοκινάση κρεατινίνης

- συστηματικά ευρήματα (μυική δυστροφία, καρδιομεγαλία, ψυχιατρικές διαταραχές, νευρολογικά ελλείμματα, όπως απώλεια αντανακλαστικών, διαταραχές κινητικότητας.

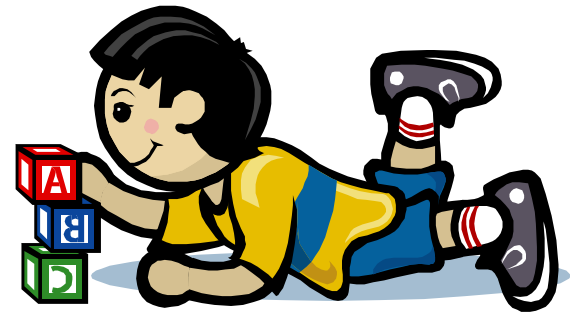
Σύστημα Kidd

- 2 αντιγόνα
 - Jk^a και Jk^b (συνεπικρατούντα αλληλία)

Genotype	Phenotype	Whites (%)	Blacks (%)
Jk^aJk^a	$Jk(a+b-)$	26.3	51.1
Jk^aJk^b	$Jk(a+b+)$	50.3	40.8
Jk^bJk^b	$Jk(a-b+)$	23.4	8.1
$JkJk$	$Jk(a-b-)$	rare	rare

Τα αντιγόνα Kidd

- Καλά ανεπτυγμένα στα βρέφη
- Ανθεκτικά σε ένζυμα
- Όχι εύκολα προσπελάσιμα στη μεμβράνη
- Η Kidd γλυκοπρωτεΐνη είναι μεταφορέας ουρίας στα ερυθρά.



Τα αντισώματα Kidd

- Anti-Jk^a και Anti-Jk^b
 - IgG, στην αντισφαιρινική φάση
 - Συνδέουν συμπλήρωμα : κίνδυνος ενδαγγειακής αιμόλυσης
 - Κλινικά σημαντικά
 - Προκαλούν αντιδράσεις από μετάγγιση και αιμολυτική νόσο του νεογνού
 - **Συνήθης αιτία καθυστερημένης αιμολυτικής αντίδρασης από μετάγγιση**
 - Ενισχύονται με ενζυμική κατεργασία των ερυθρών

Αντισώματα Kidd

- **Αντι-Jk3**

Εμφανίζονται σε άτομα που είναι Jk(a-b-)

Το σύστημα Duffy

- Κύριοι γόνοι (συνεπικρατούντα αλληλία):
 - Fy^a και Fy^b
 - Κωδικοποιούν για Fy^a και Fy^b αντιγόνα
 - γλυκοπρωτεΐνη πολλαπλών διελεύσεων
 - Καλώς ανεπτυγμένα στα βρέφη
 - Τα αντιγόνα καταστρέφονται απο τα ένζυμα

Κλινικά σημαντικά

φαινότυπος	Μαύροι	Λευκοί
$Fy(a+b-)$	9	17
$Fy(a+b+)$	1	49
$Fy(a-b+)$	22	34
$Fy(a-b-)$	68	σπάνιος

Αντισώματα Duffy

Η Duffy γλυκοπρωτεΐνη είναι

-- υποδοχέας για χημικές ουσίες (κυρίως IL8), που εκκρίνονται από τα ερυθρά κατά τις φλεγμονές

-- ο υποδοχέας για το παράσιτο *Pl. vivax*.

Το σύστημα Lutheran

- 1 γόνος LU
- 18 αντιγόνα
- γλυκοπρωτεΐνη μονής διέλευσης
- Συχνότερα 2 αντιγόνα : Lu^a και Lu^b
- Εκφράζονται ασθενώς στα νεογνά
- Ευαίσθητα σε ένζυμα
- Τα περισσότερα άτομα (92%) έχουν το Lu^b αντιγόνο, $Lu(a-b+)$
- Ο φαινότυπος $Lu(a-b-)$ είναι σπάνιος

Τα αντισώματα Lutheran

- Anti-Lu^a
 - IgM και IgG
 - Δεν συνδέει συμπλήρωμα
 - **Κλινικώς μη σημαντικά**
 - Αντιδρά σε θερμοκρασία δωματίου ή σε αντισφαιρινική φάση
 - Ενοχοποιείται **σπάνια** για ήπια αιμολ. νόσο νεογνού, όχι αντίδραση μετάγγισης
 - Φυσικό ή άνοσο
- Anti-Lu^b
 - Σπάνιο, γιατί το αντιγόνο Lu^b συναντάται σε υψηλή συχνότητα στον πληθυσμό
 - IgG και IgM
 - Ενοχοποιείται **σπάνια** για αντιδράσεις απο μετάγγιση και πολύ ήπια αιμολ. νόσο νεογνού

Ψυχρά αντισώματα (IgM)

- Αντί-Le^a
- Αντί-Le^b
- Αντί-I
- Αντί-PI
- Αντί-M
- Αντί-A, -B, -H
- Αντί-N

Φυσικά αντισώματα

Το σύστημα Lewis

- Έχει άμεση σχέση με την εκκριτική ιδιότητα
 - Τα αντιγόνα του δεν είναι σχηματισμοί της μεμβράνης : δημιουργούνται στους ιστούς και ελευθερώνονται στο πλάσμα απ'όπου προσροφώνται στα ερυθρά (διαλυτά)
 - 2 αντιγόνα
 - Le^a
 - Le^b
- IgM
Κλινικά σημαντικά

Σύστημα LEWIS

Γονίδια	φαινότυπος	Συχνότητα	
		Λευκοί	Μαύροι
• Le Se	Le ^{a-} Le ^{b+}	72%	---
• Le se	Le ^{a+} Le ^{b-}	22%	---
• lele	Le ^{a-} Le ^{b-}	6%	20%

Σύστημα I

• ANΤΙΓΟΝΑ

- Δύο αντιγόνα I και i
- Το I αντιγόνο **υπάρχει στα ερυθρά όλων σχεδόν των υγείων ενηλίκων** αλλά ποικίλλει σε ένταση
- Σπάνια οι ενήλικες είναι I αρνητικοί
- Δεν ανευρίσκεται στο αίμα του ομφάλιου λώρου όπου υπάρχει το i
- Αυτό αντικαθίσταται περίπου στο δεύτερο έτος της ζωής από το I

• ANΤΙΣΩΜΑΤΑ

- **Αντι-I** είναι συνήθως IgM αντισώματα και εμφανίζονται ως ψυχρά αντιδρώντα αυτοαντισώματα Σπάνια είναι αλλοαντισώματα
- Μπορεί να προκαλέσουν **αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία από ψυχρά αντισώματα**
- Τα αντισώματα μπορεί να ανιχνευτούν με έμμεση Coombs αλλά συνήθως δεν είναι κλινικά σημαντικά
- **Αντι-i** μπορεί να εμφανιστούν σε ασθένειες όπως λοιμώδη μονοπυρήνωση, κίρρωση, λευχαιμία

I αντισώματα

- Το αντι-I συχνά απαντάται σαν αντι-IH
- Αυτό σημαίνει ότι αντιδρά με διαφορετική ένταση με τα ερυθρά ελέγχου, ανάλογα με το ποσό του H αντιγόνου πάνω στα ερυθρά
 - Ο ερυθρά έχουν έντονη αντίδραση
 - Α ερυθρά έχουν ασθενή αντίδραση

Αντι-I/i

- Anti-I:
- αυτοαντίσωμα
 - Σχετίζεται με την AAA απο ψυχροσυγγολλητίνες (αιτιολογικός παράγων)
 - Δευτεροπαθές σε λοιμώξεις απο *Mycoplasma pneumoniae*
- Anti-i:
- αυτοαντίσωμα
 - Σπάνιο
 - δευτεροπαθές σε λοιμώδη μονοπυρήνωση

Σύστημα P

- Ανακαλύφθηκε το 1927 από τον Landsteiner
 - Αρχικά ονομάστηκε “P” αλλά εξαιτίας της πολυπλοκότητας του συστήματος P μετονομάστηκε σε “P¹”
 - Η απουσία του P¹ είναι το P²
 - Άλλοι σπάνιοι P φαινότυποι (<1%): P¹k και P²k

	Λευκοί	Μαύροι
P ¹	79%	94%
P ²	21%	6%

Αντισώματα P

- Τα αντι- P¹ αντισώματα **είναι συνήθως IgM** και αντιδρούν σε χαμηλές θερμοκρασίες.
- Σπάνια συνδέουν το συμπλήρωμα και προκαλούν αιμολυτικές αντιδράσεις
- Μπορεί να εμφανιστούν σε P¹ – άτομα που πάσχουν από παρασιτικές λοιμώξεις.

P₁ αντιγόνο

- Το πιο συχνό ψυχρό.
Το σθένος του αντιγόνου **ελαττώνεται** με τη
 - συντήρηση
- Βρίσκεται στις εκκρίσεις όπως το πλάσμα και στο υγρό υδατίδος κύστης (ταινία) σκύλου



P αντισώματα

Anti-P

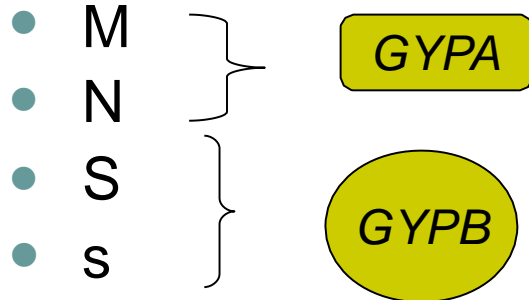
Παράγεται σε άτομα με παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία απο ψύχος (**PCH**)

PCH : IgG αυτο-αντι-P συνδέει συμπλήρωμα στα περιφερειακά ψυχρότερα μέρη του σώματος (δάχτυλα χεριών, ποδιών). Καθώς το αίμα κυκλοφορεί, το αντίσωμα αποδεσμεύεται αλλά η ενεργοποίηση του συμπληρώματος συνεχίζεται και αρχίζει αιμόλυση
Το αντίσωμα καλείται διφασική αιμόλυσινη **Donath-Landsteiner**

Σύστημα MNSs

- Γόνοι 2 : *GYPA* , *GYPB*

4 σημαντικά αντιγόνα (υπάρχουν 40):



- U (πάντοτε παρόν όταν υπάρχουν τα S & s)
- M & N εδράζονται στην γλυκοφορίνη A
- S & s και U εδράζονται στην γλυκοφορίνη B
- η γλυκοφορίνη είναι πρωτεΐνη που φέρει πολλά ερυθροκυτταρικά αντιγόνα

Σύστημα MNSs

Αντι-M και Αντι-N

- **Συνήθως IgM** που αντιδρούν σε θερμοκρασία δωματίου
- **Δοσοεξαρτώμενα** (τα αντισώματα αντιδρούν καλύτερα με ομόζυγα κύτταρα)
- Καταστρέφονται με ένζυμο
- Πιθανά υπεύθυνα για HDN και HTR σε σπάνιες περιπτώσεις

Αντισώματα αντι-S ,s

- Τα αντι-S αντισώματα, είναι **συνήθως IgG**, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και εμφανίζονται σε συνδυασμό με αντισώματα σε αντιγόνα χαμηλής συχνότητας
- Καταστρέφονται με το ένζυμο
- **Προκαλούν HTR και HDN**
- Τα **αντι-S** μπορεί να εμφανιστούν σε θερμοκρασία >20C ή με IAT

Συχνότητα των MNSs αντιγόνων

φαινότυπος	μαύροι (%)	Λευκοί
M	74	78
N	75	72
S	30.5	55
s	94	89
U	99	99.9

Anti-S, Anti-s, και Anti-U

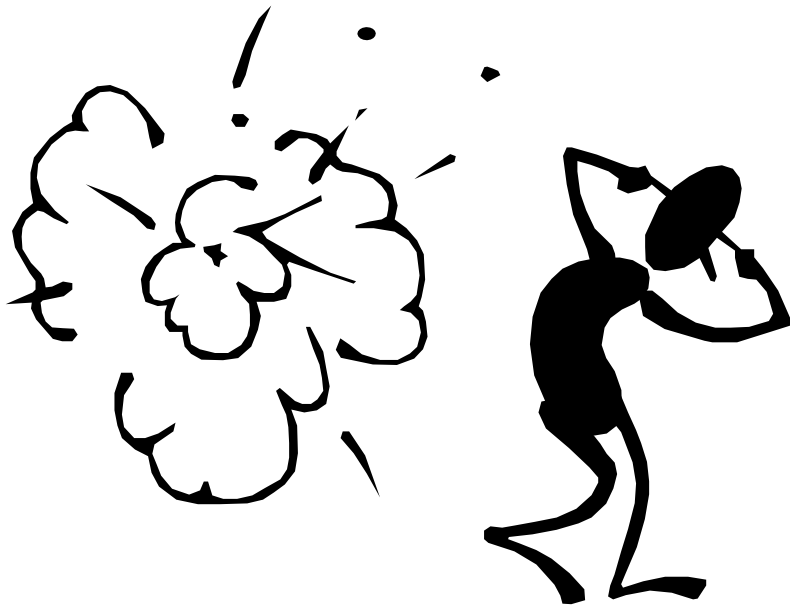
- Κλινικά σημαντικά
- IgG
- Μπορούν να προκαλέσουν καταστροφή των ερυθρών και αιμολυτική νόσο του νεογνού
- Anti-U
 - Αντιδρά με S+ ή s+ ερυθρά
 - Συνήθως υπάρχει σε φαινότυπο S-s-
 - Μπορούμε να δώσουμε μόνον U- αίμα που βρίσκουμε σε <1% του μαύρου πληθυσμού
 - Επικοινωνούμε με Τράπεζα Σπανίων Δοτών

Ανακεφαλαίωση - ψυχρά Ab

- Anti-Le^a
- Anti-Le^b
- Anti-I
- Anti-P1
- Anti-M,N,S,s
- Anti-A, -B, -H



Δράση των ενζύμων



ενισχύονται	καταστρέφονται
Kidd Rh Lewis I P	Fy ^a και Fy ^b M, N S, s

Ανοσογονικότητα αντιγόνων ερυθρών

- **A, B και D (Rho) – περισσότερο ανοσογόνα**
- **Kell (K)**
- **Duffy: Fy^a
Fy^b**
- **Kidd: Jk^a
Jk^b**

Βιβλιογραφία

- 1.AABB. Technical Manual. Mark E. Brecher. 16th Edition.Springer Wien New York.
- 2.Gene conversion events between GYPB and GYPEabolish expression of the S and s blood group antigen. Willemetz A,Nataf J,Thonier V,Peyrard T,Arnaud L. Vox Sang 2015.
- 3.Human Blood Groupw. Helmut Schenkel-Brunner. Chemical and Biochemical Basis oh Antigen Specificity.2000.Springer Wien New York.
4. Lewis histo-blood group system phenotyping and genotyping reveal divergence in the association of Le (a-b-) phenotype and type 1 diabetes. Previato M, Borim MP,Liberatore RD Jr, Pires AC, Dias MA, Brandao de Mattos CC, de Mattow LC. Vox Sang. 2014:10.
- 5.Dynamic of Lewis b binding and sequence variation of the babA adhesin gene during chronic Helicobacter pylori infection in humans. Nell S, Kennemann L, Schwarz S, Josenhans C, Suerbaum S. M Biol 2014 (16),5.
6. Mais DD. ASCP Quik Compendium of Clinical Pathology, 2nd Ed. Bethesda:ASCP Press 2008.
- Harmening ,Denise M (2005). Modern blood banking and transfusion practices (5th ed.).Philadelphia :F.A. Davis.ISBN 0-8036-1248-6.
- 7.Asnormal blood rheology and chronic low grade inflammation: possible risk factors for accelerated artherosclerosis and coronary artery disease in Lewiw negative subjects. Alexy T, Pais E, Wenby Rb et al. Atherosclerosis 2015 Mar(1): 248-51.
8. Red ME and Lomas-Fraancis C. The Bllood Group Antigen Facts Book. Sec Edit. New York :Elsevier Academic Press.
- Clinical significance of antibody specificance to M,N and Lewis blood group system. Makroo RN, Arora B, Bhatia A, Chowdhry M, Luka RN. Asian J Transus Sci. 2014 ; 8(2):10.
9. Daniels GL, Fletcher A et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigen. Vox Sang 2004; 87(4): 304-316.
10. Mohandas J, Narla A. Blood group antigens in health and disease. Curr Opin Hematol 2005; 12:135-40.
11. Rayner J,. Getting down to malaria nuts and bolts: the interaction between Plasmodium vivax merozoites and their host erythrocytes. Mol Microbiol. 2005; 55: 1297-9.
12. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. Transpl Immunol 2005; 14(3-4): 143-153.
- 13.Lee S, Russo D, Redman C. F unctional and structural aspects of the Kell blood group system. Transfus Med Rev 2000; 14(2): 93-103.

Βιβλιογραφία

14. Phenotypic Profile oh Rh and Kell Blood Group among Blood Donors in Cote d' Ivoire West Africa. Sirangy Bogui L, Dembele B, Sekongo Y, et al. J Blood Transf 2014, Sept 14, 309817.
15. Three missense mutation found in the KEL gene lead to k mod or Ko red blood cell phenotypes . Matteocci A, Mancuso T, Moschetti A. Transf 2014;54:3216-21.
16. A novel XK gene mutation in a Taiwanese family with MacLeod syndrome. Chen PY, Lai SC, Yang CC, et al. J. Neurol Scie 2014;340:221-4.
17. Tracking donor RBC survival in premature infants: agreement of multiple populations of biotin-labeled RBC, with Kidd antigen mismatched RBC. Widness JA, Nallant D et al. Pediatr. Res 2013; 74: 689-97.
18. A hemolytic anti-LKE associated with a rare LKE- negative, “weak P “ red blood cell phenotype alloanti-LKE and alloanti-P recognize galactosylgloboside and monosialogalactosyl globoside (LKE) antigens.
19. An update of the GLOB blood group system and collection. Immunohemetology 2013;29:19-24. Hellberg A, Westman JS, Olsson ML.
20. Molecular genetics of the blood group and the regulation of I antigen expression during erythropoiesis and granulopoiesis. Yu LC, Lin M. Curr Opin Hematol 2011;(6):42-6.