

Vorlesung Transfusionsmedizin
WS 2016/2016

**Blutgruppen auf Erythrozyten und ihre
klinische Bedeutung**

V. Kiefel

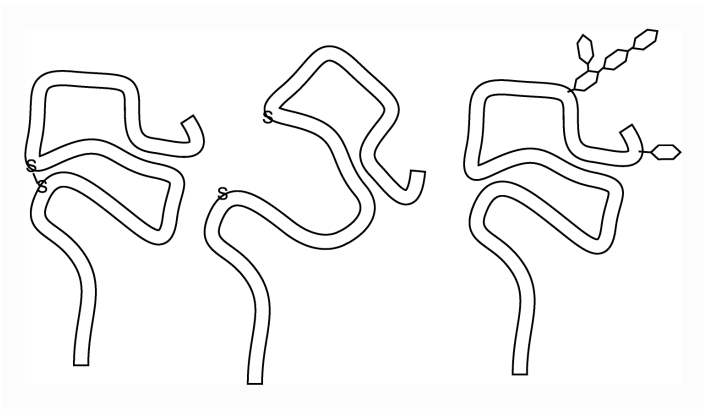
Abt. für Transfusionsmedizin

Blutgruppen

- Alloantigene auf Erythrozyten, genetisch determiniert
- Biochemisch werden
 - **Protein- und Peptidantigene** (Beispiel Rhesus) von
 - Determinanten aus **Oligosacchariden** auf Glykoproteinen und Glykolipiden (Beispiel ABO, Lewis) unterschieden, hier kodieren die zugrundeliegenden Gene für Glykosyltransferasen
 - Bei manchen Blutgruppen setzt ihre immunologische Erkennung eine „korrekte“ **Glykosylierung** voraus.
- **Blutgruppensystem:** von einem Genort gesteuerte Gruppe von Antigenen

Klinische Bedeutung von Alloantikörpern gegen Blutgruppen

- Transfusionen, Schwangerschaften → Irreguläre erythrozytäre Antikörper
- Irreguläre erythrozytäre Antikörper können Ursache für einen *morbis haemolyticus neonatorum*, Transfusionsreaktionen sein
- die biologische Wirksamkeit verschiedener Alloantikörper ist sehr variabel, oft abhängig von
 - serologischer Spezifität (Anti-P1: relativ „harmlos“, Anti-Fy^a: hohe Potenz zur Auslösung hämolytischer Transfusionsreaktionen, Anti-D: hohe Wirksamkeit bei Auslösung eines *mhn*)
 - Antikörperkonzentration, -titer
- Alloimmunisierter Patient, der eine Transfusion erhalten soll: Ak-Screening → Differenzierung → Auswahl Ag-negativer Erythrozytenkonzentrate



Prinzip der ABO-Blutgruppenbestimmung

Serumgegenprobe Probandenserum + Testerythrozyten				Antigenbestimmung Probandenery. + Testserum			Blutgruppe
O-Ery.	A1-Ery.	A2-Ery.	B-Ery.	Anti-A	Anti-B	neg. Ko ^I	
-	+	+	-	-	+	-	B
-	-	-	+	+	-	-	A
-	-	-	-	+	+	-	AB
-	+	+	+	-	-	-	0

ABO-Antigene, immunogene Determinanten

Präcursor $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$

H $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$

2

↑

$\text{Fuca}\alpha 1$

A $\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$

2

↑

$\text{Fuca}\alpha 1$

B $\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$

2

↑

$\text{Fuca}\alpha 1$

Häufigkeiten der ABO-Blutgruppen

Blutgruppe	Häufigkeit (%)
0	41.21
A ₁ , A ₂	43.26
B	10.71
A ₁ B, A ₂ B	4.82

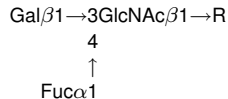
20 % der Personen mit der Blutgruppe A sind A₂ (niedrigere Dichte der erythrozytären A-Determinanten)

Bestimmung der A-Untergruppen A_1 , A_2

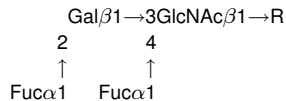
Reagenz	A_1	A_1B	A_2	A_2B
Anti- A_1 (verd.)	+	+	-	-
Anti- A_1 (unverd.)	++	++	(+)	-
Anti-H (verd.)	-	-	++	+
Anti-H (unverd.)	+	(+)	++	+

Le-Antigene

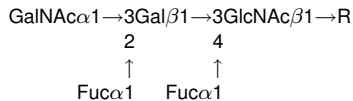
Le^a



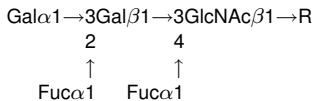
Le^b



ALe^b



BLe^b



Lewis- Sekretor-Merkmale

Genotyp		Erythrozyten	Sekrete	
Lewis	Sekretor		Le ^a	Le ^b
<i>Le/Le</i> oder <i>Le/le</i>	<i>Se/Se</i> oder <i>Se/se</i>	Le(a-b+)	+	+
<i>Le/Le</i> oder <i>Le/le</i>	<i>se/se</i>	Le(a+b-)	+	-
<i>le/le</i>	<i>Se/Se</i> oder <i>Se/se</i>	Le(a-b-)	-	-
<i>le/le</i>	<i>se/se</i>	Le(a-b-)	-	-

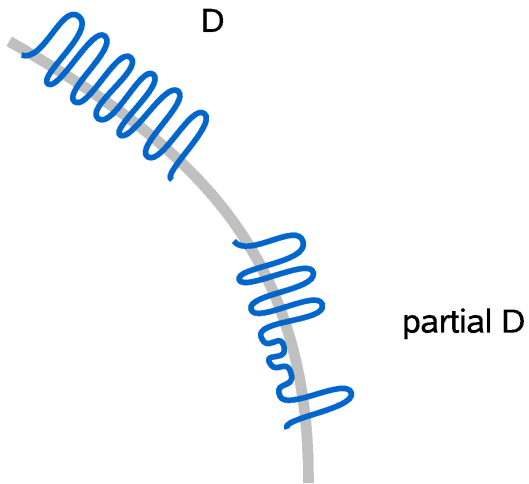
- Lewis-Blutgruppensubstanz wird an Erythrozyten adsorbiert
- Se-Genort: 80% „Ausscheider“: ABH-Antigene in Speichel, Körpersekreten
- Le-Genort (*Le*, *le*): **Erwachsene mit *Le*: Nichtsekretoren Le(a+b-), Sekretoren Le(a-b+); Personen mit *le/le*: Le(a-b-)**

Antikörper gegen Lewis-Antigene

- Anti-Le^a wird **ausschließlich** von Personen mit Le(a-b-)-Phänotyp gebildet
- Anti-Le^b wird **fast ausschließlich** von Personen mit Le(a-b-)-Phänotyp gebildet, selten von Le(a+b-)-Individuen der Blutgruppe A1B oder A1

Rhesus-Blutgruppensystem

- Wichtigstes Antigen „D“ (85%), Fehlen von D („dd“) (15%)
- „D“ ist eine Blutgruppe mit extrem hoher Immunogenität
- Quantitative Variante mit verminderter Expression: „D^{weak}“ (0.23-0.5%, früher teilw. als D^u bezeichnet)
- Qualitative Varianten mit (partial-D, Kategorie-D) z. B. D^{VI} (0.02%). **Partial-D-Individuen können Anti-D bilden!**



Rhesus-Blutgruppensystem

- Weitere Merkmale C, \bar{c} , (C^w), E, \bar{e}
- Alloantikörper: Anti-C, Anti- \bar{c} , Anti-E, Anti- \bar{e}
- Prinzip der serologischen Typisierung der Rhesusantigene:

Anti-C	Anti-c	Anti- C^w	Anti-D	Anti-E	Anti-e	Phänotyp
+	+	-	+	-	+	CcD.ee
-	+	-	-	-	+	ccddee
+	+	+	+	-	+	C^w cD.ee
-	+	-	-	+	+	ccddEe

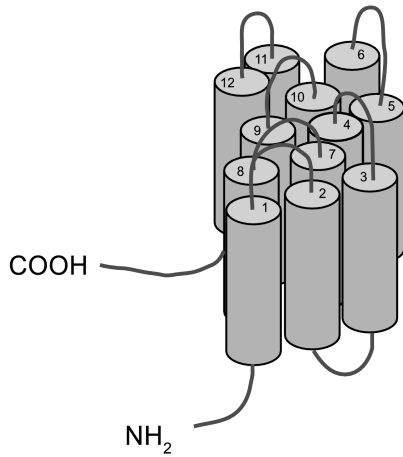
- **Klinische Bedeutung:** MHN, hämolytische Transfusionsreaktionen, Autoantikörper reagieren mit den Rh-Proteinen

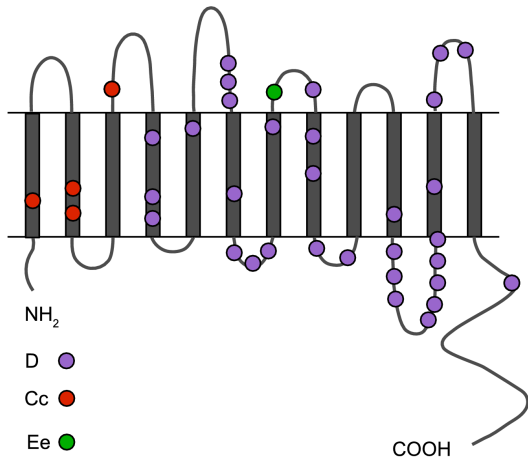
Frequenzen häufiger Rhesus-Phänotypen

Rhesus positiv	
CcDee	30,11%
CCDee	16.63%
CcDEe	10.65%
ccDEe	9.57%
ccDEE	1,72%
ccDee	1,41%
CCDEe	0,12%
CcDEE	0,03%
CCD.EE	0,0003%
Rhesus negativ	
ccddee	15.81%
Ccddee	0,83%
ccddEe	0,43%
CcddEe	0.00016%
CcddEE	0.00016%

Häufigkeiten häufiger Rhesusgenkomplexe in Mitteleuropa

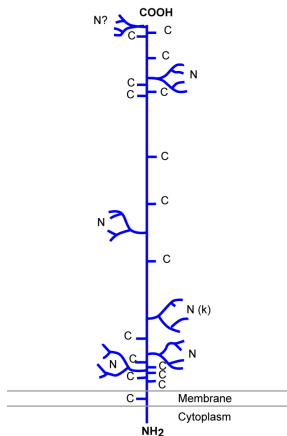
Haplotyp	cde	CDe	cDE	cDe	Cde	cdE	CDE	CdE
Frequenz	0,394	0,431	0,136	0,021	0,011	0.0056	0,0015	< 0,0001





Kell-System

- Wichtigste Antigene K und k
- Anti-K nach Antikörpern gegen D der häufigste irreguläre erythrozytäre Antikörper
- Phänotyp-Häufigkeiten:



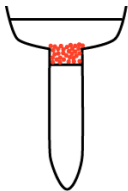
Genotyp	Frequenz
<i>K/K</i>	0.2 %
<i>K/k</i>	8.8 %
<i>k/k</i>	90.9 %

- Klinische Bedeutung: MHN, hämolytische TR

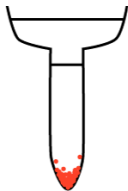
Frequenzen weiterer Antigene des Kell-Systems

Antigen	Numerische	
	Bezeichnung	% pos Individuen
Kp ^a	K3	2
Kp ^b	K4	99.9
Js ^a	K6	< 0.1
Js ^b	K7	99.9
Côté	K11	> 99.9
Wk ^a	K17	0.3

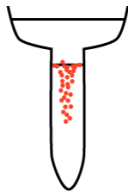
Prinzip: Antikörpernachweis im Geltest



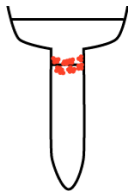
a



b

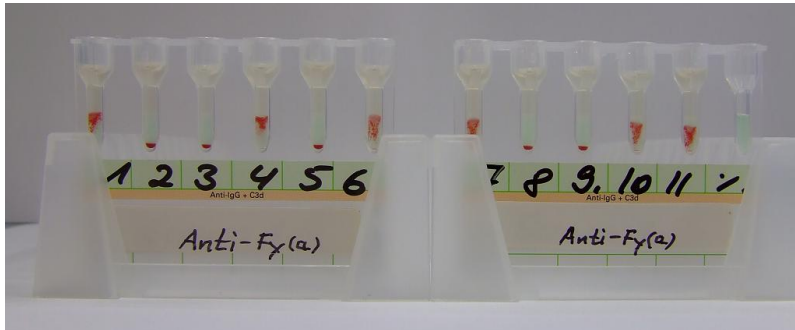


c



d

Antikörperdifferenzierung



Antikörperdifferenzierung

	D	C	E	c	e	K	k	...	Resultat
1	+	+	-	-	+	+	+	...	0
2	+	+	-	+	+	-	+	...	0
3	+	+	-	-	+	-	+	...	0
4	+	+	+	+	+	-	+	...	3
5	-	+	-	+	+	-	+	...	0
6	-	-	-	+	+	-	+	...	0
7	-	-	+	+	+	+	+	...	4
...

Antikörperdifferenzierung

	D	C	E	c	e	K	k	...	Resultat
1	+	+	-	-	+	+	+	...	0
2	+	+	-	+	+	-	+	...	0
3	+	+	-	-	+	-	+	...	0
4	+	+	+	+	+	-	+	...	3
5	-	+	-	+	+	-	+	...	0
6	-	-	-	+	+	-	+	...	0
7	-	-	+	+	+	+	+	...	4
...

Bewertung: Anti-E

Antikörperdifferenzierung

	D	C	E	c	e	K	k	...	Resultat
1	+	+	-	-	+	+	+	...	4
2	+	+	-	+	+	-	+	...	0
3	+	+	-	-	+	-	+	...	0
4	+	+	+	+	+	-	+	...	3
5	-	+	-	+	+	-	+	...	0
6	-	-	-	+	+	-	+	...	0
7	-	-	+	+	+	+	+	...	4
...

Antikörperdifferenzierung

	D	C	E	c	e	K	k	...	Resultat
1	+	+	-	-	+	+	+	...	4
2	+	+	-	+	+	-	+	...	0
3	+	+	-	-	+	-	+	...	0
4	+	+	+	+	+	-	+	...	3
5	-	+	-	+	+	-	+	...	0
6	-	-	-	+	+	-	+	...	0
7	-	-	+	+	+	+	+	...	4
...

Bewertung: Anti-E und Anti-Kell

MNSs-System

Phänotyp	Weiße	Farbige (USA)
M+, N-	28 %	25 %
M+, N+	50 %	49 %
M-, N+	22 %	26 %

Phänotyp	Weiße	Farbige (USA)
S+, s-	11 %	5.9 %
S+, s+	44 %	25.5 %
S-, s+	45 %	68.1 %
S-, s-	0	1.5 %

MN Phänotyp	Ss-Phänotyp		
	Alle (%)	S+ (%)	s+ (%)
Alle	100	55	89
M+N-	28	72	78
M+N+	50	56	92
M-N+	22	31	97

Unterschiedliche Häufigkeit von S(+)-
Individuen bei unterschiedlichen MN-Phäno-
typen → Assoziation zwischen MN und
Ss

MNSs-System

- Die MN-Antigene sind auf Glycophorin A exprimiert,
- S \bar{s} auf Glycophorin B
- Glykophorine tragen eine Reihe niedrigfrequenter Merkmale
- Ein S(-), \bar{s} (-) Phänotyp häufiger bei Schwarzen
- Anti-M ist relativ häufig, meist optimale Reaktion bei 4 °C, in der Regel unfähig, eine Hämolyse zu bewirken

Duffy (Fy)-System

Phänotyp	Frequenz	
	Weißer	Afrikaner
Fy(a+b-)	17	9
Fy(a+b+)	49	1
Fy(a-b+)	34	22
Fy(a-b-)	< 0.1	68

- Anti-Fy^a, Anti-Fy^b können schwere Hämolyse verursachen
- Duffy Glykoprotein **Chemokinezeptor** (IL-8, MGSA: *melanoma growth stimulatory activity*)
- Personen mit Fy(a-b-)-Phänotyp sind vor Infektionen mit *plasmodium vivax* (M. tertiana) geschützt

Kidd (Jk)-System

Phänotyp	Frequenz
Jk(a+b-)	27.5
Jk(a+b+)	49.4
Jk(a-b+)	32.1
Jk(a-b-)	< 0.1

- Antikörper gegen die Merkmale des Jk-Systems können schwere Hämolysen verursachen
- Funktion des die Jk-Merkmale tragenden Proteins ist die eines Harnstofftransporters (Erythrozyten mit Jk(a-b-) Phänotyp lysieren in 2 Mol Harnstofflösung langsamer als normale Erythrozyten)

Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Häufigkeit der Merkmale des ABO–Blutgruppensystems in Europa?
- Was versteht man unter 'Sekretoreigenschaft'? Wie häufig ist diese annähernd bei Europäern?
- Was besagt die „Landsteiner–Regel“?
- In welcher Weise werden die ABO–Antigene bei der Bluttransfusion berücksichtigt?
- Immunodeterminante Gruppen der ABO– und Le–Blutgruppensysteme?
- Lewis–Antigene auf Erythrozyten adsorbiert, Zusammenhang zwischen Lewis–Phänotyp und Sekretoreigenschaft?
- Wichtigste Merkmale des Rhesus–Blutgruppensystems?
- Welche Gene kodieren für die Rhesus–Antigene?
- In welcher Weise werden Rhesusantigene bei der Bluttransfusion berücksichtigt?
- Wie häufig ist das Rhesus–D–Antigen bei Europäern?
- Individuen mit einem 'D^{weak}' gelten als D–positiv, sie bilden kein Anti–D nach Übertragung von D–Erythrozyten, Individuen mit einem Partial D dagegen können u. U ein Anti–D bilden.

Fragen, Fakten/Stichworte zum Einprägen

- Wie bezeichnet man die beiden wichtigsten Merkmale des Kell-Blutgruppensystems?
- Worin liegt die praktische Bedeutung von Antikörpern gegen hochfrequente Antigene?
- Blutgruppenbestimmungen im ABO-System schließen immer eine Bestimmung der Serumeigenschaften (Isoagglutinine) ein.
- Aus serologischen Testresultaten zur Bestimmung der Rhesus-Antigene C, c, D, E, e sollten die Rhesus-Phänotypen (Beispiel für die übliche Schreibweise: CcD.ee) abgeleitet werden können.
- Beschreiben Sie das Prinzip, das der A₁/A₂-Untergruppenbestimmung zugrundeliegt.
- Mögliche Ausprägungen des Rhesus D-Antigens sind D positiv, D^{weak}, Partial-D, D negativ. Wie unterscheiden sich diese?
- Aus Reaktionsmustern eines Serums mit Zellen eines Differenzierungspanels sollte(n) die serologische(n) Spezifität irregulärer erythrozytärer Antikörper abgeleitet werden können.