

Imunohematologie

Mgr. Jana Tylečková, MUDr. Alena Pejchalová
TTO FN Brno

Obecná imunohematologie

- Imunologie aplikovaná na krevní buňky (erytrocyty, granulocyty, lymfocyty, trombocyty)
- Nauka o antigenech, protilátkách, imunitních reakcích v souvislosti s přípravou a podáním transfuze a u některých jiných klinických stavů
- Řeší specifickou imunohematologickou problematiku (hemolytické onemocnění novorozence, hemolytické anemie, transplantace, potransfuzní reakce)

Imunita

- Obecná definice: odolnost proti nemocem, antigenům
- Zajišťuje ji systém buněk, tkání a molekul, tzv. imunitní systém
- Dva typy imunity:
 - Přirozená (nespecifická) - Okamžitá reakce, brání vstupu aloantigenů do organismu, rychle je eliminuje (Reagují s mikroby, ale ne s neinfekčními cizími substancemi).
 - Neporušený epitel (jeho enzymy, mikroflóra)
 - Humorální složka (komplement, cytokiny, interferony)
 - Buněčná složka (fagocyty, NK buňky)
 - Získaná (specifická, adaptivní) - Pomalejší, ale specifická a více efektivní obrana (Stimulují ji antigeny, které pronikly do tkání; rozpoznání antigenu v lymfatických orgánech)
 - Humorální složka (protilátky tvořené B lymfocyty, eliminují mikroby z extracelulárních tekutin)
 - Buněčná složka (T lymfocyty, CD4+ a CD8+ eliminují mikroby z buněk)

Imunohematologie = *protilátkový typ*
specifické imunitní odpovědi

Protilátky /imunoglobuliny/ sekreční Ig

- glykoproteiny tvořené B lymfocyty
- na membráně B bb. jako antigenní receptory (BCR) nebo jako sekreční proteiny rozpuštěné v plazmě a v mukózních tekutinách
- neutralizují a eliminují antigeny z krve a z orgánů
- působí pouze extracelulárně
- rozeznávají jen *určité typy* antigenních molekul (sacharidy, složité chemické struktury s lipidy a proteiny)
- Klinický význam protilátek (hemolýza) pro HTR, HON, HA

Struktura imunoglobulinu

- 4 polypeptidové řetězce protilátky H₂L₂
- Každý obsahuje dva identické H a identické L řetězce
- Tvoří tvar písmene Y, vzájemně spojené
- Dva fragmenty Fab + jeden fragment Fc, mezi nimi flexibilní otočná oblast
- Variabilní část pro vazbu antigenu (epitopy, determinanty antigenu)
- Konstatní oblast pro jinou vazbu (komplement, fagocytoza)
- Lehké řetězce: kappa, lambda
- Těžké řetězce: rozlišení na izotypy IgM, IgD, IgG, IgA, IgE

Typy protilátek

- *Podle tvorby:*
 - monoklonální
 - polyklonální
- *Podle schopnosti přímo aglutinovat ery:*
 - Kompletní (IgM)
 - Inkompletní (IgG)
- *Podle teploty:*
 - Tepelné (37°C, většinou IgG)
 - Chladové (<20°C, většinou IgM)
 - Bifázické (při nízkých t se vážou na Ag, při t kolem 37°C dochází k hemolýze ery)
- *Podle příčiny vzniku:*
 - Přirozené (obv. IgM; není přít. imunizační podnět souv. s alogen. ery; vystavení antigenům prostředí, bakt., virů)
 - Imunní (po styku s Ag – těhotenství, transfuze, transplantace..)
 - Pasivně přenesené (podáním Ig, plazmy...)
- *Podle frekvence výskytu:*
 - Pravidelné (anti-A, anti-B)
 - Nepravidelné (všechny ostatní)
- *Podle vztahu k subjektu:*
 - alogenní
 - autologní

Antigeny

- Cizí substance navozující imunitní odpověď
- Epitop = část Ag, na kterou se naváže protilátka
- Jeden antigen může mít více různých epitopů
- Obvykle velké molekuly a složené sloučeniny (proteiny, polysacharidy, lipidy)
- Větší molekuly a jejich komplexy = lepší imunogeny

- Antigeny v imunohematologii = krevní skupiny a histokompatibilní antigeny (transplantační) na různých krevních buňkách

Antigeny

- Různé buněčné funkce
- Antigeny krevních skupin erytrocytů
 - zajišťují transport vody, urey, iontů
 - jsou receptory pro mikroorganizmy
 - mají adhezivní funkce
 - jsou enzymaticky aktivní
 - udržují morfologické a strukturální vlastnosti erytrocytů

Komplement

- Součástí specifické i nespecifické imunity (opsonizace bakterií při fagocytóze, aktivace buněk, regulace protilátkové odpovědi...)
- Aktivace komplementu při vazbě mikrobů nebo *protilátek* na buňky
- 3 aktivační cesty:
 - **klasická (kontakt s Ab)**
 - lektinová (vazba lektinu na bakteriální povrchy)
 - alternativní (s endotoxinem)
- Odlišné mechanismy a průběh aktivace

Komplement v imunohematologii

- Souvisí s krevními skupinami Chido/Rodgers (C4), Cromer (CD55-DAF)
- Destrukce transfundovaných erytrocytů
- Destrukce erytrocytů při HON
- Destrukce erytrocytů při HA
- Imunní komplexy cév, plaků u revmatických aj. autoimunitních onemocnění

Působení komplementu na erytrocyty

- Masivní aktivace komplementu = intravaskulární typ hemolýzy (vzniku membránového komplexu MAC+ vazoaktivních peptidů): **lýza erytrocytů**
- Mírnější aktivace komplementu = extravaskulární hemolýza (destrukce přes F_c komplementový receptor makrofágů): **fagocytóza erytrocytů**

např. akutní HTR, CAD.....i.v.lýza

např. pozdní HTR, HON, WAIHAfagocytóza

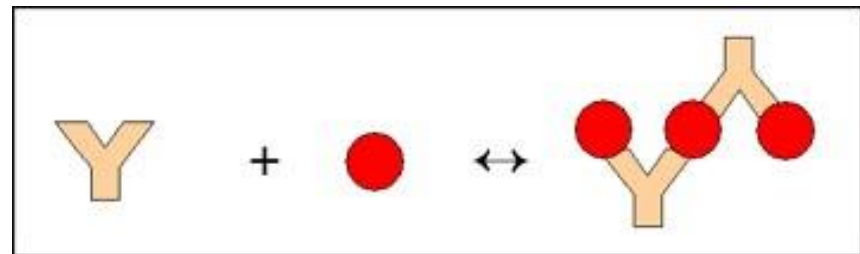
Hemolýza

- Zkrácené přežívání erys na méně než 100-120 dní
- Intravaskulární hemolýza
 - Destrukce erys v intravaskulárním prostoru
 - *Uvolnění volného Hb do krve*
 - *Hemoglobinemie, hemoglobinurie*
 - *Pokles sérového haploglobinu*
 - *Vyšší LD*
- Extravaskulární hemolýza
 - Destrukce v buňkách RES
 - *Vyšší sérový bilirubin /nepřímý*
 - *Degradační produkty bilirubiny v moči a stolici*
 - *Vyšší LD*
- Klinický význam rozlišení typu hemolýzy: upřesnění typu HA (PCH, WAIHA), terapeutický

Imunohematologická vyšetření

Princip: detekce imunních komplexů Ag+Ab

- Hemaglutinační reakce = aglutinace (antigen = partikule ery, trc, leu)
- Vzácně jiné metody (ELISA, imunofluorescence, FCM, dnes častěji chipy, PCR...)
- Rutinní použití pro stanovení antigenů, vyšetření protilátek, předtransfuzní testy
- Různé provedení metody - testy sklíčkové, zkumavkové, pevná fáze, sloupcová aglutinace v gelu
- Testy při teplotě 20-23°C (PT), 4°C, 37°C dle cíle vyšetření



Aglutinace přímá/ solný test

- Solné prostředí = fyziologický roztok
- **IgM** molekula překlene vzdálenost mezi 2 ery
 - IgM = kompletní protilátky

- Použití:
 - Detekce erytrocytových Ag pomocí IgM Abs
 - AB0, RhD, C, c, E, e, K, M, N aj.
 - Detekce antierytrocytových protilátek (IgM)
 - anti-A, anti-B, chladové Abs

Aglutinace nepřímá

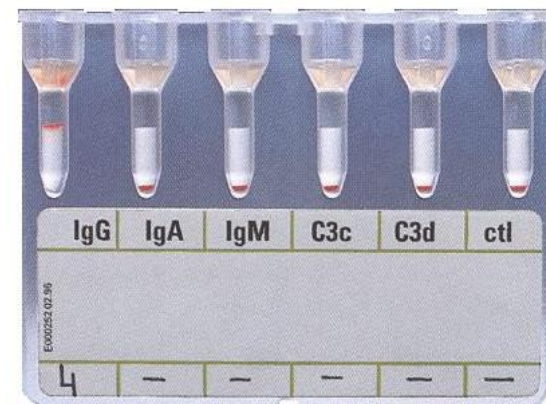
- Zásadní význam v imunohematologii
- Hlavně pro **IgG**, nereagující přímou aglutinací
- Detekuje i jiné typy protilátek (i komplement) podle použitého AGH
- Použití:
 - Detekce erytrocytových Ag pomocí IgG Abs
 - Dw/v, Duffy, S, s aj.
 - Detekce antierytrocytových protilátek třídy IgG
 - Všechny klinicky významné abs (kromě anti-A/-B)
- Nepřímá aglutinace v situaci, kdy je nutné vizualizovat vzniklé imunní komplexy (u senzibilizující protilátky):
 - úprava erytrocytů pomocí enzymů
 - použití testu s AGH (antiglobulin human)

Nepřímá aglutinace – enzymové testy

- Bromelin, ficin, papain, trypsin
 - štěpí chemické vazby některých sloučenin na membráně erytrocytů (deriváty kyseliny neuraminové) – snižují elektronegativní pole kolem erys
 - odkrývá antigenní místa a membránové antigeny se tak stávají dostupnější pro protilátky
 - vzájemně erytrocyty přibližují, umožňují tím navázání protilátky
 - v prostředí s enzymem získává protilátka spontánně vyšší schopnost aglutinovat erys (autoaglutinace)
 - nevýhoda: mohou se demaskovat nežádoucí antigeny (kryptantigeny + nespecické reakce), obtížná standardizace enzymových testů
- Jednofázový test (přidání enzymu do reakce)
- dvoufázový test (enzymované erys)

Nepřímá aglutinace – antiglobulinové testy (Coombsovy testy)

- AGH testy = povinné vyšetření
- Používá protilátku proti lidským proteinům (AGH = Antiglobulinum humanum)
- Pro vyšetření protilátek v séru i navázaných na erys, zkoušku kompatibility, vyšetření některých krevních skupin
- (Různé techniky provedení, modifikace testů se zkrácením doby inkubace v LISS, užití PEG)

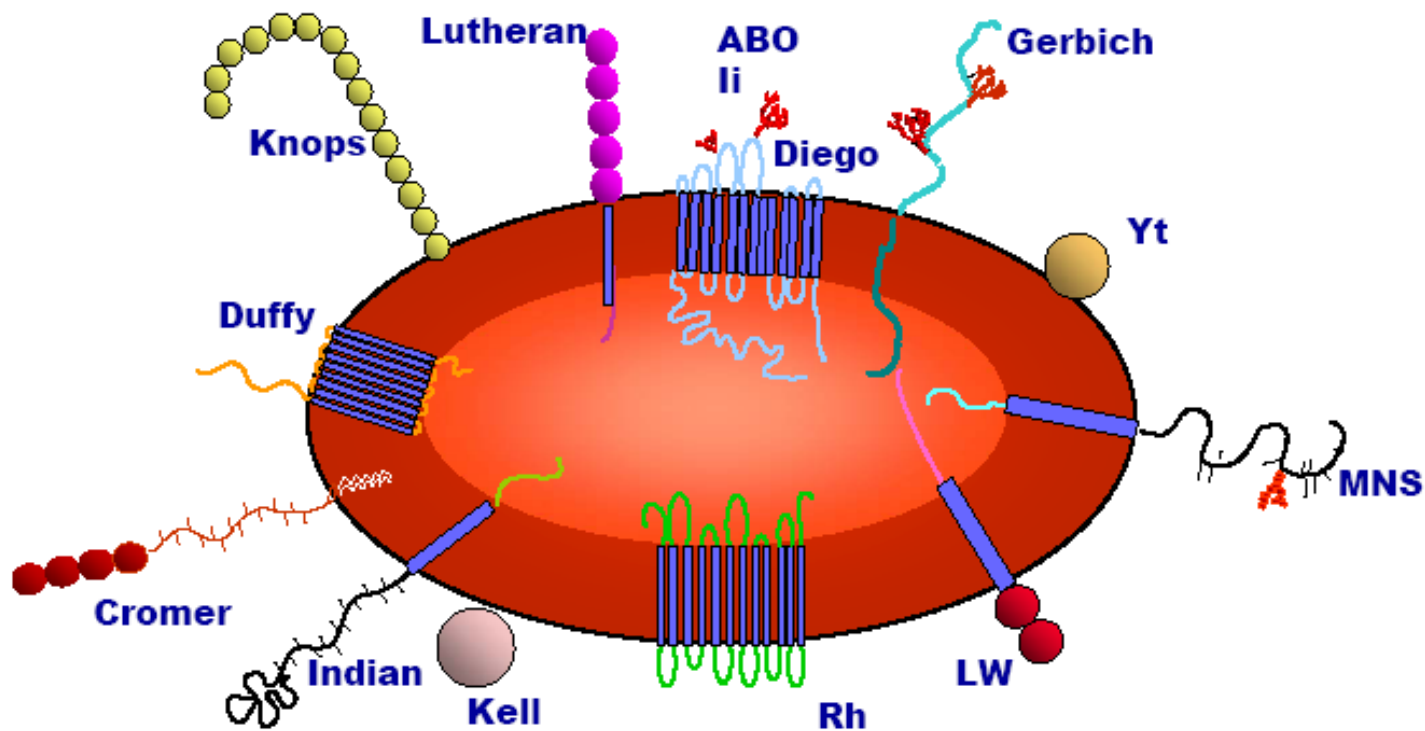


Nepřímá aglutinace – antiglobulinové testy (Coombsovy testy)

Dva typy AGH testů:

1. Přímý AGH test (PAT) pro detekci protilátek na erys při in vivo senzibilizaci
2. Nepřímý AGH test (NAT) pro detekci protilátek v séru po in vitro inkubaci séra obsahujícího protilátku s erys

Krevní skupiny erytrocytů



Krevní skupiny/skupinové systémy

- Membránové/povrchové antigeny erytrocytů
- Antigeny proteinové nebo sacharidové (oligosacharidy-glykoproteiny-glykosfingolipidy-glykolipidy) s biologickými funkcemi
- Bialelické systémy (alela mateřská a otcovská)
- Podléhají pravidlům mendelovské dědičnosti
- V r. 2016: známo 36 skupinových systémů, celkem 346 antigenů
- Syntetizované většinou na erytrocytech, ale také naadsorbované z plazmy na buňky
- Zastoupení nejen na erys, ale i na buňkách jiných tkání
- Imunogeny/cizorodé = vznikají proti nim aloprotilátky

Rozdělení krevních skupin podle struktury a funkce

1. Podle struktury

- Povrchové
- Intramembránové
- Transmembránové

2. Podle funkce

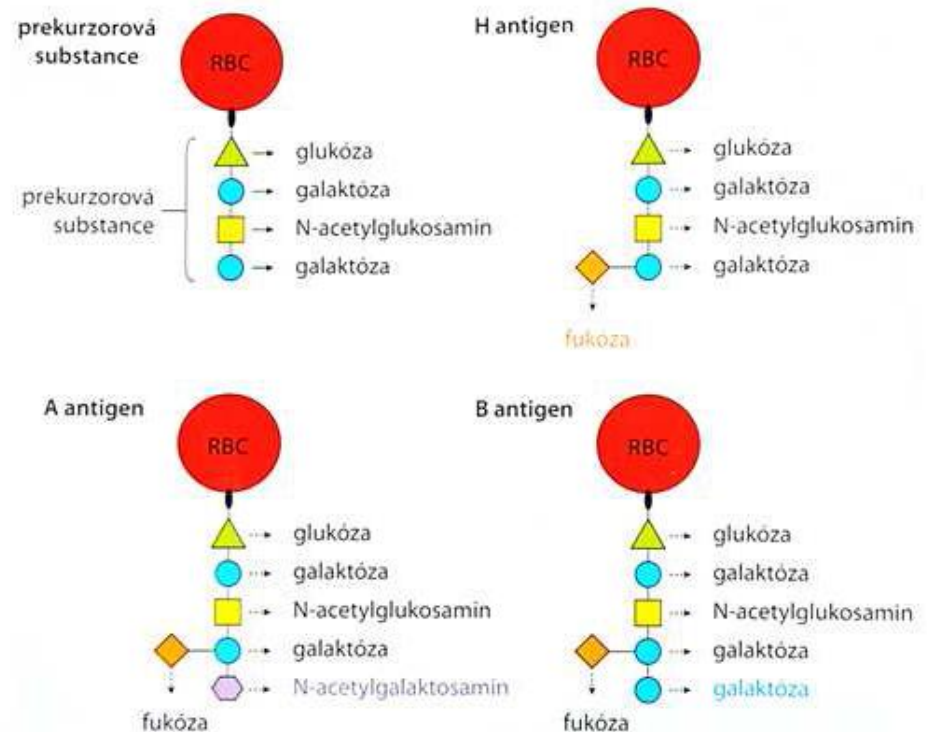
- Udržují integritu buňky
- Transportéry
- Aktivní enzymy
- Receptory pro ligandy, adhezivní funkce

Dědičnost krevních skupin

- Dominantní, recesivní, kodominantní alela
- Homozygotní jedinec: zdědil stejné alely v lokusu chromozomu (A/A , B/B, 0/0, K/K)
- Heterozygotní jedinec: zdědil různé alely v lokusu (A/0, B/0, A/B, K/k)
- Genotyp: genetická charakteristika jedince, určuje, jaké vzniknou antigeny
- Fenotyp: manifestní znaky, vyšetřené antigeny krevních skupin (dominantní znaky), nemusí souhlasit s genotypem

AB0 systém

- Nejdéle známý systém KS, nejvýznamnější z hlediska histokompatibility
- dva antigeny: A, B - oligosacharidy
- vyžaduje gen H (Ag H = prekurzorový řetězec pro A, B)
- 4 fenotypy: A, B, AB, 0
- 6 genotypů: A/A, A/0, B/B, B/0, A/B, 0/0



A,B antigeny

- Gen AB0 (na 9.chr.) má 3 zákl. alely: kodominantní A a B a recesivní 0:
 - 0 alela = neaktivní gen
 - Neprobíhá substituce oligosacharidů, exprimován pouze H antigen s fukózou
 - A alela = A transferáza
 - B alela = B transferáza
 - Připojením molekuly N-acetyl-galaktosaminu nebo galaktózy k H antigenu vznikne skupinově specifický (A nebo B) antigen

Matka/ otec	00 0	AA,A0 A	BB,B0 B	AB AB
00 0	00	A0,00	B0,00	A0,B0
AA,A0 A	A0,00	AA,A0, 00	AB,A0, B0,00	AA,AB, A0,B0
BB,B0 B	B0,00	AB,A0, B0,00	BB,B0, 00	AB,BB, A0,B0
AB AB	A0,B0	AA,AB, A0,B0	AB,A0, BB,B0	AA,AB, BB

Podskupiny AB0 – A1, A2 a další typy

- Důsledkem polymorfismu genů (genové mutace)
- Liší se kvantitativně i kvalitativně
- A1 (A1B) nejčastější podskupina, silná exprese A antigenu (více aktivní enzym); antigen A + A1
- A2 (A2B) slabá exprese A antigenu; antigen A (+ H)
 - Vznik nepravidelných protilátek anti-A1
- Ostatní slabé podskupiny:
 - $A_3, A_x, A_m, A_{el}, A_{end}$ / B_3, B_x, B_m, B_{el}
- problémy při určení AB0 antigenů skupiny
- nález nepravidelných AB0 protilátek (anti-A1, anti-H)

H antigen (základ všech AB0 skupin)

- Dva geny: FUT1(gen H) + FUT2 (gen Se)
 - FUT1 na erythrocytech
 - FUT2 v sekrečních epiteliálních buňkách
- FUT geny kódují fukosyltransferázu, která připojuje fukózu k prekurzorové substanci na erythrocytu nebo k prekurzoru v sekretech a vzniká antigen H (0)

AB0 sekretorství / vylučovatelství

- ABH antigeny v solubilní formě v tělních tekutinách (gen FUT2)
- 80% osob jsou sekretoři (Se): podle AB0 skupiny na erys jsou v sekretech A, B nebo H antigen
- 20% osob nonsekretoři (se): v sekretech žádné ABH antigeny
- stanovení sekretorství: detekce ABH substancí ve slinách (inhibiční test)

H - deficitní fenotypy

- homozygotní forma inaktivního genu FUT1 (h/h)
- nevzniká H transferáza a H antigen, i přes funkční A a B transferázy chybí prekurzor pro A a B antigeny
- fenotypově skupina 0, ale nesoulad při vyšetření pravidelných protilátek
 - nonsekretoři/ typ Bombay mají v séru kromě anti-A a anti-B tepelnou a klinicky významnou anti-H
 - sekretoři/ dříve paraBombay
- chybí reakce s anti-H dg.sérem
- velký problém se zajištěním transfuze (rodina, autotransfuze, registry dárců krve)

Získané změny antigenů

Získaný antigen B u osob skupiny A

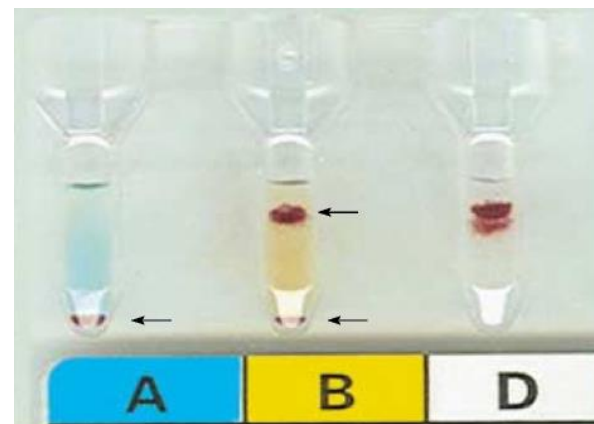
- slabší reakce získaného antigenu B

Zeslabení antigenů (obvykle A antigenu)

- leukemie, malignity

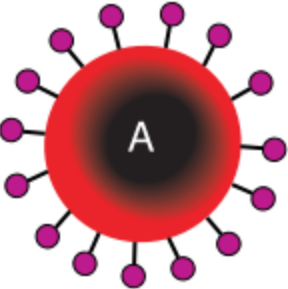
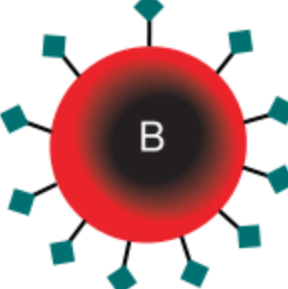
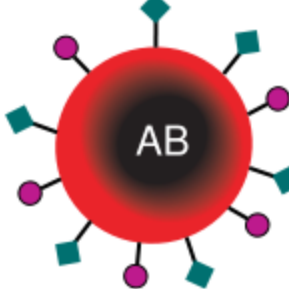
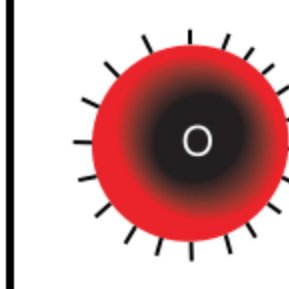


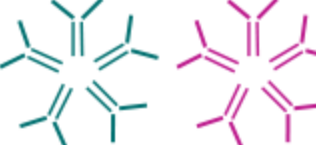



Chimérické antigeny (B/0)

- potransfuzní, potransplantační,
F-M krvácení, genetická chiméra



AB0 protilátky

- odlišují AB0 systém od všech ostatních skupin
- pravidelné protilátky odpovídají AB0 antigenům
- přirozené protilátky následkem „imunizace“ A,B substancemi z okolí
- dvě protilátky: **anti-A a anti-B**, u osob 0 také **anti-A,B**
- vzácně jiný nález: novorozenci, slabé skupiny, nemoci
- od 4. měsíce věku dostatečný titr Abs, stacionární během života, změny při imunizujících stavech v těhotenství, po transfuzích
- AB0 protilátky IgM, ale i IgG nebo IgA

	A	B	AB	O
				
	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	<p>O</p>	 <p>Anti-A a Anti-B</p>
	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A B antigen</p>	<p>O antigen</p>

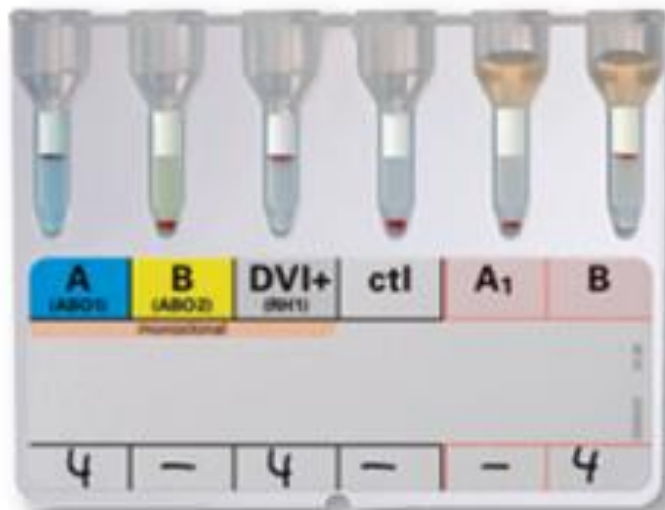
Laboratorní vyšetření:

- AB0 antigeny na erytrocytech:
 - dg.sérum (monoklonální) anti-A, anti-B (+ příp. anti-A,B)
- Pravidelné AB0 protilátky v séru:
 - detekce pomocí dg.erytrocytů A₁,B (+ ery 0 nebo autoctl.)
 - do 4. měsíce věku se nevyšetřují (chybí, mateřské Ig)
- solný test pro přímou aglutinaci/ inkubace při laboratorní teplotě
- zřetelné aglutinace
- Přímá aglutinace: metoda zkumavková, sloupcová aglutinace, pevná fáze, sklíčková

	0 (anti-A,B v séru)	A (anti-B v séru)	B (anti-A v séru)	AB(žádné protilátky)
Dg.ery 0	0	0	0	0
Dg.ery A1	+	0	+	0
Dg.ery B	+	+	0	0

AB0 diskrepance

- Jsou při vyšetření antigenů nebo protilátek
- Diskrepance je nutné vyřešit před uzavřením výsledku
 - Opakovat vyšetření, provést vyšetření z nového vzorku, použít jiné reagensie spolu s kontrolami, jiné reakční teploty, promytí erytrocytů, eluční techniky apod. dle typu problému
- Pokud není stanovena skupina – univerzální režim: podávat 0 erytrocyty, AB plazmu



Sérologické vyšetření ostatních krevních skupin

- Princip sérologického vyšetření ostatních krevních skupin je stejný: Antigeny na vyšetřovaných erythrocytech detekujeme pomocí specifických diagnostických protilátek (dg. sér) v testu a technikou, které umožňují jejich průkaz. Je to naprosto dostačující pro běžné diagnostikování.
- Kromě AB0 nejsou v jiné skupině pravidelné protilátky (proto dvojí potvrzení antigenu).
- Genetické vyšetření umožní precizní diagnostikování skupinových antigenů, je zvláště přínosné u variantních antigenů, u transplantovaných a transfundovaných jedinců.

Rh systém

- Nejpolymorfnější systém – celkem 56 Ag
- 2 související geny *RHCE* a *RHD* (na 1.chromozomu)
- *RHD* gen kóduje RhD protein (D+)
 - negativní fenotyp D- : D gen chybí(delece – naše populace) či inaktivní
- *RHCE* gen kóduje RhCcEe protein (kombinace antigenů Ce,ce,cE,CE)
- každý gen 10 exonů,charakteristické uspořádání
- mutace genu, rekombinace mezi genovými oblastmi vedou ke vzniku vzácných D alel
- změny v genu se manifestují jako změny ve fenotypu (variantní D antigeny)

Rh antigeny

- antigeny D,C,c,E,e (dále např. Cw, G, Hr...)
- lokalizované na RhD a RhCE proteinu
- výskyt dle typu populace (D+ cca u 85% Evropanů, 90% Afričanů)
- vysoce imunogenní proteiny (složitě molekuly)
- několik desítek tisíc kopií na erytrocytu dle genotypu

Rh antigeny

- sérologické rozeznání pomocí dg. sér anti-D,-C,-c,-E,-e
- existuje **8 haplotypů** (Dce, DcE, DCe, DCE, dce, dCe, dcE, dCE) a **36 genotypů** (= kombinace 2 haplotypů)
- zygocii D/D a D/d nelze sérologicky odlišit
- Variantní D antigeny:
 - Weak D: kvantitativní změna antigenu
 - Parciální D: kvalitativní změna v mozaice antigenu

Antigeny	Fenotyp	Genotyp
D+C+c-E-e+	DCe/DCe R ₁ R ₁ RhD+ CCee	DCe/DCe R ₁ R ₁ DCe/dCe R ₁ r'
D+C- c+E+e+	DcE/dce R ₂ r RhD+ ccEe	DcE/dce R ₂ r DcE/Dce R ₂ R ₀ Dce/dcE R ₀ r''

Weak D, D^w

- Slabě exprimovaný antigen (původní terminologie „D^u“)
- Všechny D epitopy, žádná změna AMK v extramembranozní části RhD proteinu, mutace postihují intramembranozní a intracelulární část proteinu
- Nebývá riziko imunizace D antigenem
- Příjemci: RhD+ transfuze
- Těhotné: anti-D profylaxe ne

- spousta typů – viz.

<http://www.rhesusbase.info/>

Parciální (variantní) D, D^{var}

- Chybí jedna nebo více částí/epitopů D antigenu (změna v extramembranózní části RhD proteinu)
 - některé epitopy chybí, zbývající slabě vyjádřené
 - antigen je složený z jiných epitopů = nový tvar proteinu
- Problém: vznik alo-anti-D po transfuzi nezmáného D epitopu
- Příjemci: RhD- transfuze
- Těhotné: anti-D profylaxe ano

- Spousta variant
(<http://www.rhesusbase.info/>)
 - Klinicky nejvýznamnější je varianta D VI

Vyšetření RhD antigenu

- rutinní vyšetření D antigenu v rámci krevní skupiny
- dříve polyklonální IgG protilátky, dnes převažují monoklonální protilátky
- různé typy diagnostik anti-D: IgM, blend IgM/IgG, IgG
- duplicitně provedené vyšetření dvěma dg. séry s odlišnými klony (detekce jiných epitopů)
- validita testu - použití kontrolního séra „Rh ctl“ (= diluentová kontrola bez obsahu Abs) pro odlišení falešně pozitivních výsledků u některých stavů

Cíl vyšetření D antigenu:

Dárce krve/event. novorozenec:

- zachytit všechny typy D antigenu
- 2 různá séra pro aglutinační test
- došetření slabých antigenů pomocí dg. sér v NAT

Příjemce/těhotná:

- ideální, ale nereálné: parciální D=RhD neg, weak D=RhD poz.
- 2 dg.séra bez detekce DVI varianty
- nedošetřovat slabé antigeny

Sledovat diskrepance při použití různých diagnostik

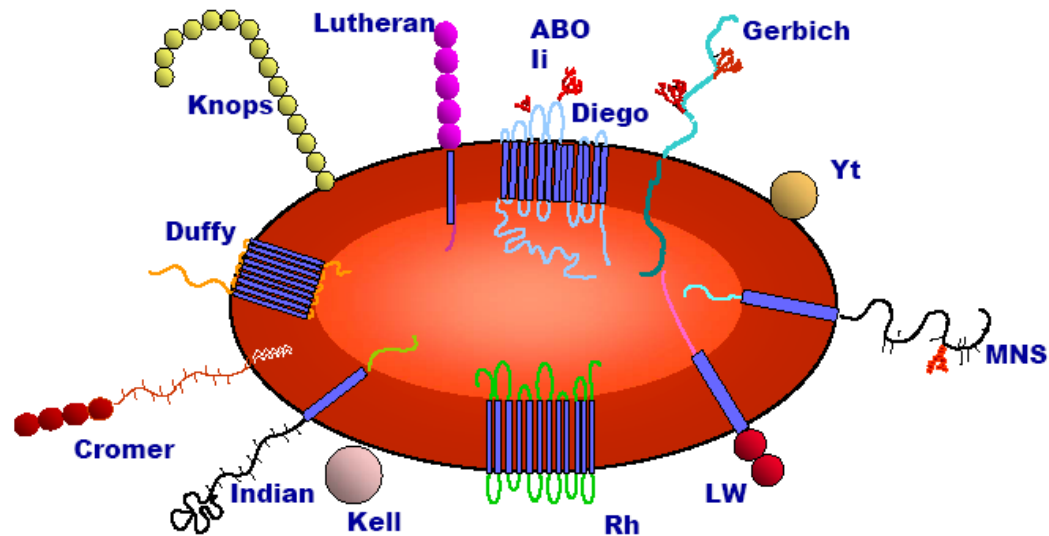
Došetření sérologické, molekulárně genetickými metodami.

Rh protilátky

- Imunní, klinicky významné - vedou k destrukci erys
- IgG
- neaktivují komplement, vedou k extravaskulární hemolýze
- IgG prochází placentou (aktivní transport)
- klinické souvislosti: HON, HTR
- anti-D, -E, -c, -C, -e, -Cw
- anti-Rh tepelné autoprotiátky u AIHA
- profylaktické použití anti-D jako prevence HON
- průkaz v testech při 37°C
- zvýšená reaktivita v enzymovém testu, efekt dávky (=Ab reaguje silněji s homozygotní krvinkou)

Ostatní krevní skupiny

Blood Groups on the RBC



JR Story

Slide courtesy of E. Sjöberg Wester

Ii antigeny

- antigen i je prekurzorem antigenu I
- i fenotyp dominuje u novorozenců
- I fenotyp u dospělých (větš. od 2 let věku)
- antigeny podobné systému AB0 jsou přítomné na erys i v sekretech
- protilátka anti-I u CAD (průkaz pomocí erys_{cord})
 - IgM

Lewis /Le

- Základní antigeny Le^a , Le^b
- solubilní antigeny produkované tkáňovými buňkami
- glykolipidy, syntéza Ag neprobíhá na erythrocytech, na erythrocytech se navazují z plazmy
- souvisí s AB0 a H/h systémem
- působením genu Le vzniká antigen Le^a
- pokud je jedinec sekretorem, spolupůsobením genu Le a Se dochází k připojení další molekuly fukózy k sacharidovému řetězci $Le^a \rightarrow Le^b$
- Fenotypy:

$Le(a+b-)$ u ABH nonsekretorů

$Le(a-b+)$ u ABH sekretorů

$Le(a-b-)$ homozygot pro gen Lewis nesyntetizuje antigeny

- antigeny Le chybí na erythrocytech plodu a novorozenců

Lewis - protilátky

- přirozené protilátky, bez imunizačního podnětu u jedinců Le(a-b-)
- anti-Le^a, anti-Le^b
- většinou IgM – lab. průkaz v chladových testech
- Imunní vzácně, po trf a graviditách někdy IgG – mohou reagovat při 37°C
- Nejsou považovány za klinicky významné (oj. mírné PTR, HON bez klin. významu)

Kell systém

Kell (K), Cellano (k)

- glykoproteinové antigeny
- silné imunogeny
- Celkem 35 antigenů v systému
- alelické páry: K/k , Kp^a/Kp^b , Js^a/Js^b
- 90% jedinců nemá K (Kell), 1% nemá antigen k (Cellano)

- (vzácný fenotyp K_0 nemá žádné antigeny Kell systému)

Kell - protilátky

- imunní protilátky
- IgG typ
- klinicky významné
- v etiologii HON (navíc suprese erythropoezy), HTR
- dop. se nepodávat K⁺ ery dívkám a ženám ve fertilním věku
- častá anti-K, vzácně anti-k

Kidd systém (Jk)

- glykoproteinové antigeny Jka a Jkb (kodominantní)
- Fenotypy: Jk(a+b-), Jk(a+b+) a Jk(a-b+)
- nulový fenotyp Jk(a-b-) u Polynézanů

Funkce:

- transport urey
- udržení osmotické stability a deformovatelnosti ery

Kidd - protilátky

- málo časté
- nebezpečné, senzibilizované ery podléhají rychlé fagocytóze - přehlédnutelné (rychle odstraňovány z oběhu nemusí být detekovány při následujícím předtransf. vyš.) → rychlá sekundární imunologická odpověď, akutní potransfuzní reakce typu HTR
- imunní IgG typ, hemolyzující účinek při aktivaci komplementu (cca 50%)
- efekt dávky u homozygotní exprese
- zesílené reakce v enzymových testech
- vzácně u HON

System Duffy (Fy)

- glykoproteinové antigeny
- alely Fy^a , Fy^b - kodominantní
- alela Fy u Afričanů (nefunkční alela bez Ag produktu)

Funkce

- receptor pro *Plasmodium knowlesi* = úloha v zánětu a při malarické infekci
- fenotyp $Fy(a-b-)$ protektivní pro malarii
- destruatelné proteolytickými enzymy – pozor v laboratorních testech při použití enzymů

Duffy - protilátky

- relativně častá anti-Fy^a
- méně častá anti-Fy^b
- imunní IgG typ
- HON vzácně, někdy HTR (pozdní či akutní, obvykle s lehčím průběhem)

MNS systém

- Glykoforiny transmembránové
- *GPA* gen = MN antigeny (kodominantní)
- *GPB* gen = Ss antigeny (kodominantní)

- antigeny obsahují kyselinu sialovou- tvoří negativní povrchový náboj erytrocytů

Funkce:

- receptor pro komplement, cytokiny, bct, viry

MNS - protilátky

- většinou přirozené protilátky - chladové, IgM
- -M,-N bez klinického významu
- efekt dávky u homozygotní exprese
- vzácně imunní IgG, nevážou komplement a nereagují v enzymovém testu
- -S,-s vzácně HON a HTR při aktivitě v NAT

Lutheran /Lu

- glykoproteinové antigeny
- přes 22 antigenů, většina vysokofrekventních
- Neznámější Lu^a a Lu^b – kodominantně dědičné

- po narození slabé Ag, postupně zesilují (nebývá HON)

Funkce: buněčná adheze, erythropoeza

Lutheran - protilátky

- málo časté
- většinou IgM, v chladových testech
- někdy IgG v testech při 37°C
- často v kombinaci s HLA protilátkami
- efekt dávky u homozygotní exprese
- považované za klinicky nerelevantní

Další systémy krevních skupin

- P systém

- oligosacharidové antigeny
- P_1 , P a P^k , raritní fenotyp p
- Protilátky: častá anti- P_1 jako přirozená chladová protilátka
- nebývá HON, HTR

- Chido/Rodgers (Ch/R)

- součástí C4 složky komplementu (nejsou pravé antigeny)
- přítomné v plazmě, odtud se navazují na ery a makrofágy
- protilátky imunního typu, alergické potransfuzní reakce

- Colton (Co)

- 11 antigenů, časté antigeny Co^a , Co^b
- Protilátky IgG imunní, HTR, HON

Další systémy krevních skupin

- Cromer (Cr)
 - součást DAF(CD55) = komplementregulační protein
 - regulace komplementu, chrání tkáň inhibicí C3 a C5 aktivovaných složek komplementu
 - deficientní DAF u PNH
- Diego (Di)
 - hlavní integrální protein membrány
 - absence je spojena se sferocytózou a hemolýzou
 - nese AB0 antigeny
 - Protilátky imunní, IgG, HTR
- Dombrock (Do)
 - glykoproteinové antigeny
 - neznámá funkce, ztráta antigenu u PNH
 - Protilátky: obvykle ve směsi jiných protilátek
 - imunní IgG, neaktivují komplement
- Gerbich /Ge
 - Glykoproteinové antigeny, udržují integritu buňky
 - Protilátky imunní, také autoprottilátky v rámci AIHA

Ostatní skupiny

Vysokofrekventní antigeny

Incidence více než 99%

- Vel, Lan, JMH, Sd^a, At^a
- Obtížně identifikovatelné / referenční pracoviště
- Téměř nelze najít kompatibilní erytrocyty pro imunizované

Nízkofrekventní antigeny

méně než 1%

- Chr^a, By, Bi, JONES, HJK, SARA
- Vzácně imunizace transfuzemi, většina dárců antigen nemá

HLA I. třídy na erythrocytech

- Bg antigeny na zralých erythrocytech
- Bg^a = HLA-B7
- Bg^b = HLA-B17
- Bg^c = HLA-A28 (cross A2)
- Exprese jen u malé části populace
- Protilátky proti nim vzácně vedou k HTR

Registry dárců krve

- Národní registr dárců vzácných krevních skupin
- Mezinárodní registry dárců vzácných krevních skupin
- Referenční laboratoře