

Van C en D naar G: een serologische dissonant?

A.C. BOOIJ en A.A.M. ERMENS

Een rhesus (D) negatieve vrouw ontwikkelde na transfusie van rhesus (D) negatief bloed ogenschijnlijk anti-D. Na onderzoek bleek de antistof gericht te zijn tegen het G-antigeen, een antigeen dat voorkomt op D en C positieve erythrocyten. Omdat rhesus negatieve donoren in tegenstelling tot vroeger nu C positief kunnen zijn, zullen we vaker met dit fenomeen geconfronteerd worden.

Trefwoorden: Rhesus, G-antigeen, antistoffen

Het rhesus systeem is één van de meest polymorfe humane bloedgroepsystemen. In totaal zijn meer dan 40 verschillende antigenen beschreven. De rhesus polypeptiden zijn hydrofobe membraaneiwitten welke niet geglycosyleerd zijn en een molecuulgewicht van 28-32 kilodalton hebben (1). Recent is aangetoond dat deze eiwitten noodzakelijk zijn voor de integriteit van de celmembraan. Afwezigheid van het rhesus eiwit leidt dan ook tot hemolytische anemie. Het totaal aantal rhesusantigenen wordt geschat op $6-9 \cdot 10^4$ per erythrocyt. De genen van het rhesussysteem zijn gelokaliseerd op chromosoom 1. De wijze waarop deze genen op moleculair-biologische wijze georganiseerd zijn en tot expressie komen is tot op heden onderwerp van discussie.

De antigenen van het rhesus bloedgroepsysteem zijn berucht om hun immunogeniteit. De belangrijkste antigenen van dit systeem worden via de subgenen D/d, C/c, E/e overgeërfd. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het d-antigeen nooit is aangetoond, maar dat deze uitdrukking wordt gebruikt om de afwezigheid van het D-antigeen aan te geven. Het zal duidelijk zijn dat combinaties van verschillende rhesusantigenen resulteren in een grote variatie in rhesusgenotypen.

Het meest immunogene rhesusantigeen is D. Daarom wordt bij een transfusie aan een rhesus (D) negatieve ontvanger altijd rhesus negatief bloed toegediend, waarbij dan dus gedoeld wordt op de afwezigheid van het D-antigeen.

Wanneer er na een transfusie van rhesus negatief bloed anti-D in het serum van de ontvanger wordt aangetoond is er dus iets vreemds aan de hand. Ons overkwam dit na transfusie bij een 68 jarige vrouw, bij wie vóór de bloedtoediening geen antistoffen in het serum waren gevonden. De oorzaak van dit fenomeen wordt in de volgende casus duidelijk gemaakt.

Klinische Laboratoria, Sint Joseph Ziekenhuis, Veldhoven

Correspondentie: Dr. Ir. A.A.M. Ermens, Klinische Laboratoria, Sint Joseph Ziekenhuis, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven.
Ingekomen: 06.01.95

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, geboren in 1925, werd april 1993 in verband met een voorgenomen bloedtransfusie onderzocht op het voorkomen van irregulaire antistoffen. Uit dit onderzoek bleek dat in het serum twee antistoffen aanwezig waren met de specificiteit anti-D en anti-C. Patiënte was zelf rr (cde/cde). Zij was bij ons bekend wegens eerdere transfusies van rhesus (D) negatief bloed in 1988, 1991 en 1992.

Haar laatste screeningspaneel in januari 1992 was negatief geweest. Zij heeft nooit een zwangerschap doorgemaakt zodat sensibilisatie voor het D-antigeen uitgesloten leek. Nu er ogenschijnlijk toch anti-D was aangetoond, stelden wij onszelf de volgende vragen:

- Zijn de bloedtransfusies in 1992 wel echt rhesus (D) negatief geweest?
- Is de gevonden anti-D antistof wel echt anti-D en niet iets anders?

Uit het bloedtransfusieregistratiesysteem bleek dat patiënte in januari 1992 in totaal 7 erythrocyten suspensies had ontvangen. Hiervan waren 6 zakjes rr (cde/cde) en 1 zakje r'r (Cde/cde), ook bij herhaling van de fenotypering van de donoren. Omdat bekend is dat het C-antigeen de expressie van het D-antigeen kan onderdrukken waardoor een D-antigeen ten onrechte niet wordt gevonden, werd materiaal van de laatste donor opgestuurd naar de Bloedbank in Maastricht, het referentielaboratorium voor rhesusproblematiek. Ook daar kon men geen D-antigeen aantonen. Ons verdere onderzoek richtte zich vervolgens op de juistheid van de veronderstelling: is de anti-D antistof wel echt anti-D en niet iets anders?

Uit de literatuur is bekend dat erythrocyten die C of D positief zijn ook het G-antigeen bezitten (2,3). Rhesus negatieve ontvangers die getransfundeerd worden met C positief bloed kunnen anti-G antistoffen vormen. Omdat het antigeen op zowel C als D positieve cellen voorkomt, presenteert anti-G zich als een combinatie van anti-C en anti-D antistoffen. Met absorptie en elutie technieken is het mogelijk om anti-G aan te tonen. Het principe van absorptie berust op het feit dat men bij aanwezigheid van antistoffen in serum door incubatie met erythrocyten van een bekende antigenesamenstelling, specifieke antistoffen kan absorberen. Het restant serum kan dan worden onderzocht op overgebleven antistoffen.

De erythrocytgebonden antistoffen kunnen worden onderzocht door deze van de cellen af te halen middels elutie technieken. Door de erythrocyten in een organisch oplosmiddel te brengen (ether, chloroform) kan men de antistof-antigeenbinding verbreken. Op deze wijze is het mogelijk erythrocytgebonden antistoffen terug in oplossing te krijgen en te concentreren in een klein volume (2). Een eluaat bevat dan ook per de-

Tabel 1. Resultaten van de absorptie en de elutie

Antistoffen in het serum	Rhesus fenotype van de cellen waarmee de absorptie wordt verricht	Antistoffen in het eluaat van de absorptie cellen	Antistoffen in het restant serum
anti-D + anti-C serum	Cde	C	D
Patiënten serum	Cde	C+D(G)	–
anti-D + anti-C serum	cDE	D	C
Patiënten serum	cDE	C+D(G)	C

finitie slechts de geabsorbeerde antistof. Het patiënteserum werd ingezet met Cde- en cDE-positieve cellen (zie tabel 1). Na absorptie en elutie werd in beide eluaten zowel anti-C als anti-D aangetroffen. Dit pleit voor de aanwezigheid van anti-G, want Cde-positieve cellen kunnen geen anti-D binden en cDE-positieve cellen geen anti-C.

In het restant serum werd wel anti-C aangetoond. Er bleek dus een combinatie van anti-G en anti-C aanwezig te zijn, ontstaan na transfusie van r'r (Cde/cde) bloed aan een rr (cde/cde) patiënt.

Discussie

Het G-antigeen van het rhesussysteem werd in 1958 bij toeval ontdekt tijdens een routine onderzoek van een bloeddonor (4). De kennis omtrent dit antigeen is nog beperkt. Wel heeft onderzoek aangetoond dat ongeveer 30 % van de rhesus (D) negatieve personen na immunisatie met cDe/cDe bloed, anti-G aanmaakt (3). Voorts is vastgesteld dat de expressie van het aantal G-antigenen op erythrocyten varieert met het rhesus genotype.

Een rhesusnegatieve donor was vroeger een rr (cde/cde) donor. Nu is een rhesus negatieve donor een rhesus (D) negatieve donor (5). Immunisatie door C of E-antigenen zal vaker voorkomen. Wanneer het laboratorium na identificatie van irregulaire antistoffen een anti-D en anti-C vindt, wordt normaliter geen onderzoek naar anti-G ingezet. In de dagelijkse transfusiepraktijk heeft deze bevinding geen consequen-

ties, het transfusie advies blijft gelijk (rr-bloed). Omdat we in dit geval geen verklaring hadden voor de aanwezigheid van anti-D werd het onderzoek gestart.

Literatuur

1. Cartron JP and Agre P. Rh Blood group antigens: Proteins and gene structure. *Sem Hematol* 1993; 30: 193-208.
2. Overbeeke MAM en Engelfriet CP. Bloedgroepenonderzoek. Theorie en praktijk. 1994, Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht.
3. Mollison PL, Engelfriet CP and Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 1987, Blackwell Scientific Publications, Oxford, Great Britain.
4. Allen FH and Tipett PA. *Vox Sang* 1958; 3:321-330.
5. Dudok de Wit C, Overbeeke MAM en Engelfriet CP. Herziening omschrijving van het begrip rhesus-negatieve bloeddonor. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1077-1079.

Summary

From C and D to G: a serological discord? Booij AC and Ermens AAM. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 171-172.

A woman with rhesus (D) negative blood had received several transfusions with rhesus (D) negative donor blood. One year later, routine serological screening showed the apparent presence of anti rhesus (D) antibodies. Further analysis revealed that this particular antibody was directed against the G antigen, which is present on rhesus (D) and/or rhesus (C) positive erythrocytes. As nowadays rhesus (D) negative blood can be rhesus (C) positive, we will be confronted with this phenomenon more often.

Key words: Rhesus, G antigen, antibodies