گزارش مورد
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۴، مرداد ۱۳۹۴، ۴۴۰-۴۳۵

گزارش یک مورد فنوتیپ نادر Rh--D : یک گزارش مورد

فرزاد ملاحسینی فومنی[۱]، سیده فاطمه شمس[۲]، زهرا آریان پور[۳]

دریافت مقاله: ۹۳/۹/۱۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۳/۱۲/۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۳/۱۲/۲۳ پذیرش مقاله: ۹۴/۳/۴

چکیده

زمینه و هدف: بعد از سیستم گروه خونی ABO، Rh یکی از مهمترین سیستم‌های گروه خونی است که سازگاری آن یکی از شروط اساسی در انتقال خون است. دو ژن CE و D واقع در کروموزوم شماره ۱، پروتئین‌های سیستم Rh را کدگذاری می‌کنند. همچنین، آنتی‌ژن D عملکرد ایمونوژنیک دارد. در این گزارش به شرح موردی با فنوتیپ نادر Rh--D، می‌پردازیم.

شرح مورد: آقای ۴۹ ساله که در یک نوبت ۲ واحد خون O^+ دریافت کرده بود، در این گزارش مورد بررسی قرار گرفت. وی که برای جراحی پیوند کلیه در بیمارستان بستری بود، Cross-Match مکررا ناسازگار داشت. آزمایشات سرولوژیک بیمار نشان می‌داد وی یک فنوتیپ نادر Rh--D، با شیوع یک نفر در ده هزار نفر دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اهمیت آنتی‌ژن‌های سیستم Rh در بروز عوارض ناشی از تزریق خون، تعیین فنوتیپ گلبولی و تهیه خون اتولوگ به جلوگیری از وقوع عارضه کمک خواهد کرد.

واژه‌های کلیدی: فنوتیپ D، گروه خونی ارهاش، تزریق خون

مقدمه

بعد از گروه خونی ABO، Rh از مهمترین سیستم‌های گروه خونی است که سازگاری آن یکی از شروط اساسی در تزریق خون محسوب می‌شود [۲-۱]. آنتی‌ژن‌های سیستم Rh درنقش کانال‌های آمونیوم در سطح گلبول‌های قرمز نقش فیزیولوژیک در حیات سلول دارند [۳-۲]، و توسط دو ژن CE و D واقع در کروموزوم شماره ۱ به ارث می‌رسند. ژن D در لوکوس ژنی کاملاً جداگانه نسبت به ژن CE قرار گرفته است [۴]. هرکدام از ژن‌های مذکور دارای ۱۰ اگزون هستند، و پروتئین‌های را کد می‌کنند که ۳۵-۳۲ اسید آمینه دارد [۱] و در همراهی با آنتی‌ژن‌های RH-Associated Glycoprotein (RHAG) به عنوان یک پیش‌ساز برای بیان آنتی‌ژن‌های ارهاش یک کمپلکس آنتی‌ژنی را تشکیل می‌دهند [۵].

۱- (نویسنده مسئول) کارشناس ارشد بیوشیمی عضومرکزتحقیقات انتقال خون مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۳۵۰۹۶۹۰۹-۰۵۱، دورنگار: ۳۸۵۲۲۲۲۴-۰۵۱، پست الکترونیکی: shams8869 @yahoo.com
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. مشهد، ایران
۳- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون. عضو مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون مشهد، مشهد، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]

مهمترین آنتی‌ژن سیستم Rh، D است که عملکرد ایمونوژنیک نیز دارد و حضور یا عدم حضورآن در فرد تعیین کننده نوع Rh است [۶]. به علت وجود هاپلوتایپ‌های مختلف CE در افراد، حاملگی یا تزریق خون باعث تولید آلو آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های سیستم Rh خواهد شد [۳]. یکی از فنوتیپ‌های نادر سیستم Rh فنوتیپ D است که به علت موتاسیون در هر دو آلل لکوس ژنی CE بروز می‌یابد. افراد دارای این فنوتیپ فقط آنتی‌ژن D را دارند و هیچکدام از آنتی‌ژن‌های C و E را بیان نمی‌کنند [۸-۷]. این افراد در صورت تحریک ایمنی نوعی آلوآنتی‌بادی به نام AntiRh17 (Anti-Hr0) که علیه آنتی‌ژن‌های C و E است را می‌سازند [۳].

مکانیسم‌های ژنتیکی مختلفی برای وقوع فنوتیپ D تعریف شده‌اند: ۱- کاهش رونویسی از ژن CE ۲- حذف ژن CE ۳ - نوترکیبی همولوگ بین RhD وRhCE که بوسیله آنالیز توالی ژنی و RT-PCR که به صورت اختصاصی فرآورده‌های ژن هیبرید را شناسایی می‌کند، مشخص شده است. در وصف سومین مکانیسم ایجاد فنوتیپ D می‌توان گفت، ژن هیبرید ایجاد شده فقط پروتئین D را تولید می‌کند و سایر پروتئین‌های Rh تولید نمی‌شوند [۱۱-۹] آنالیز cDNA نیز نشان می‌دهد، mRNA ژن CE این افراد فاقد محصول است [۱۲].

در حال حاضر اطلاعات زیادی در مورد اثر این فنوتیپ روی عملکرد گلبول قرمز وجود ندارد، اما روش‌های ایمونوبلاتینگ نشان می‌دهند با عدم بیان CE میزان بیان آنتی‌ژن D و آنتی‌ژن ICAM4(LW) افزایش می‌یابد. میزان بیان آنتی‌ژن CD44 و سایر آنتی‌ژن‌های گروه خونی Indian که روی CD44 بیان می‌شوند نیز کاهش می‌یابند [۷]. در این گزارش به شرح حال بیماری کلیوی و دارای فنوتیپ D می‌پردازیم.

شرح مورد

بیمار مردی ۴۹ ساله و مبتلا به نارسایی کلیوی که جهت پیوند کلیه به مرکز درمانی مراجعه کرده بود. بررسی سوابق و پرونده پزشکی بیمار نشان می‌دهد وی از ۱۸ سالگی دچار بیماری سنگ کلیه بوده که با گذشت زمان به بیماری مزمن کلیوی و نهایتاً نارسایی کامل کلیه تبدیل شده است. به عنوان بخشی از درمان وی تحت دیالیز قرار گرفته و در یک نوبت دو واحدخون با گروه +O نیز دریافت کرده است.

پس از مراجعه به مرکز درمانی جهت عمل پیوند کلیه، Cross-Match بیمار مکررا ناسازگار شده و نمونه بیمار جهت بررسی‌های بیشتر به سازمان انتقال خون مشهد فرستاده شد. آزمایشات سرولوژیک انجام شده روی نمونه بیمار و نتایج حاصل از تعیین فنوتیپ Rh گلبولی به ترتیب در جدول ۱ و ۲ آورده شده است.

نتایج حاصل از آزمایشات سرولوژیک نشان می‌دهد بیمار دارای فنوتیپ گلبولی D در سیستم Rh است و در بین آلل‌ها و آنتی‌ژن‌های این سیستم فقط آلل و آنتی‌ژن D را دارد و هیچیک از سایر آنتی‌ژن‌های CE در فرد بیان نشده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]

جدول ۱- نتایج تست‌های سرولوژیک نمونه بیمار.

شماره	آزمایش	Reagent (شرکت)	روش	نتیجه
۱	گروه بندی ABO	DIAGAST	لوله‌ای	OEE
۲	گروه بندی RH	DIAGAST	لوله‌ای	D مثبت
۳	کراس مچ با دهنده های رندوم	DIAGAST	روش LISS[1]-IAT[۲]- لوله‌ای	ناسازگار با همه دهنده‌ها
۴	اسکرین آنتی بادی با پانل ۳ سلولی	DIAGAST	LISS-Additive IAT in tube	واکنش ۱+ با همه سلول‌ها در ۳۷ درجه و آگلوتیناسیون ۴+ با همه در ۴ درجه
۵	اتو کنترل	-	RT[3]-37[0]C-IAT	منفی
۶	آنتی گلوبولین مستقیم	-	لوله‌ای	منفی
۷	پنل اسکرین ۱۱ سلولی	DIAGAST	RT-37[0]C-LISS additive	واکنش ۱+ با همه سلول‌ها در ۳۷ درجه و آگلوتیناسیون ۴+ با همه در ۴ درجه

*1. LISS: Low Ionic Strength Salin 2. IAT: Indirect Anti globulin Test 3. RT: Room temperat*ure

جدول ۲- فنوتیپ گلبولی Rh .

ABO	D	C	c	E	e
B	+	0	0	0	0

با توجه به شیوع کم این فنوتیپ در جامعه (یک در ۱۰ هزار نفر) یافتن خون سازگار برای وی بسیار دشوار بوده و لذا به جستجوی اهداکننده سازگار با بیمار در بین اعضای خانواده بیمار پرداختیم. بیست نفر از بستگان نسبی بیمار فراخوان شده و آزمایش‌های لازم جهت اهدای خون اعم از گروه‌بندی سلولی و سرمی، تعیین فنوتیپ Rh، آزمایشات سرولوژیک ویروسی روی نمونه خون آنها انجام شد. در بین این بیست نفر فقط فرزند بیمار با گروه خونی A+ فنوتیپ --D را داشت که به علت عدم سازگاری با گروه خونی وی از اهدای خون معاف شد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]

با پیگیری‌های انجام شده در سازمان انتقال خون دو واحد خون گروه +O با فنوتیپ --D از مرکزی در بروجرد فراهم و جهت عمل جراحی به بیمارستان تحویل داده شد.

بحث

نتایج حاصل از غربالگری آنتی‌بادی در بیمار نشان می‌دهد وی دارای یک فنوتیپ گلبولی نادر با شیوع یک در ده هزار نفر است. تزریق خون در نوبت اول بدون تعیین فنوتیپ گلبولی بیمار و فقط بر اساس مثبت شدن Rh وی در تایپ سلولی، منجر به تحریک ایمنی و تولید آلوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های غایب (C,E) در فرد شده و تهیه خون فاقد آنتی‌ژن‌های مذکور برای وی را دشوار نموده است.

در یک مورد گزارش فنوتیپ D پیشنهاد شده است، جهت جلوگیری از وقوع عارضه در بیماران دارای فنوتیپ‌های نادر، به شرط آنمیک نبودن فرد، خون اتولوگ تهیه و منجمد گردد، تا در موقع نیاز زمان طلایی برای درمان به علت فراهم نبودن خون مناسب از دست نرود.

نتایج آزمایشات سرولوژیک یک خانم باردار با فنوتیپ Rh مشابه نشان می‌دهد، سوسپانسیون سلولی وی نیز پس از مجاورت با آنتی‌سرم‌های اختصاصی Rh فقط با آنتی D واکنش داده و هیچگونه واکنشی با سایر آنتی‌بادی‌ها نداشته است. لازم به ذکر است این خانم نیز همانند فرد مورد مطالعه فاقد آلو و اتو آنتی‌بادی بوده است [۳].

آلوآنتی‌بادی‌های Rh یکی از مهمترین علل وقوع بیماری‌های خونریزی دهنده هستند؛ با توجه به اهمیت کلینیکی این آنتی‌بادی‌ها تعویض پلاسما، به منظور تقلیل مقادیر آنتی‌بادی حاضر در سرم، مخصوصاً در بیماری خونریزی دهنده نوزادان (HDN) جهت کاهش عوارض ناشی از حضور آنتی‌بادی پیشنهاد شده است [۳].

البته در دو گزارش مورد از چین و ایسلند علاوه بر آزمایشات سرولوژیک استاندارد از روش‌های مولکولی و دقیق‌تر مثل، RFLP-PCR و ساترن بلات و RT-PCR در شناسایی فنوتیپ بیمار استفاده شد [۱۱، ۸]. تست‌های سرولوژیک بیمار چینی نیز اتوکنترل منفی و فقدان سایر آنتی‌ژن‌های سیستم Rh به جز D را تأیید می‌کند [۱۱]. نتایج حاصل از ساترن بلات در مطالعات با افراد دارای فنوتیپ‌های مشابه نشان می‌دهد حذف بزرگی در ژن Rh رخ داده است [۹، ۴].

نتیجه‌گیری

هرچند امکان تهیه ونگهداری آنتی‌سرم‌های لازم جهت تعیین فنوتیپ اریتروسیت‌ها برای همه مراکز فراهم نیست ولی با توجه به اهمیت آنتی‌ژن‌های Rh در بروز عوارض ناشی از تزریق خون، تعیین فنوتیپ گلبولی در افرادی که سابقه گروه‌های خونی نادر را دربین اعضای خانواده خود دارند به جلوگیری از وقوع عوارض پس از دریافت خون جلوگیری خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کارکنان پایگاه اهدای خون امام رضا در شهر مشهد بابت همکاری صمیمانه در انجام آزمایشات مذکور تقدیر و تشکر می‌شود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]

References

[1] Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion* 2004; 44(11): 1663-73.

[2] Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. Seminars in hematology; 2007: Elsevier.

[3] Salamat N, Bhatti FA, Hussain A. Anti-Rh17 (Anti-Hr0): a rare Diagnostic and Management Problem. *J Pakistan Med Associat* 2004; 54(4): 215-8.

[4] Huang CH, Peng J, Chen H, Chen Y, Lin DT, Lin SS, et al. RH locus contraction in a novel Dc/D--genotype resulting from separate genetic recombination events. *Transfusion* 2004; 44(6): 853-9.

[5] Avent ND, Madgett TE, Lee ZE, Head DJ, Maddocks DG, Skinner LH. Molecular biology of Rh proteins and relevance to molecular medicine. *Expert Reviews Molecular Med* 2006; 8(13): 1-20.

[6] Schenkel-Brunner H. Human blood groups: chemical and biochemical basis of antigen specificity: Springer Science & Business Media; 2000;45-48.

[7] Flatt JF, Musa RH, Ayob Y, Hassan A, Asidin N, Yahya NM, et al. Study of the D--phenotype reveals erythrocyte membrane alterations in the absence of RHCE. British journal of haematology. 2012; 158(2): 262-73.

[8] Ochoa Garay G, Moulds JM, Cote J, Kresie L, Garaizar A, Goldman M, et al. New RHCE variant alleles encoding the D--phenotype. *Transfusion*. 2013; 53: 3018-23.

[9] Cherif-Zahar B, Raynal V, Cartron J. Lack of RHCE-encoded proteins in the D--phenotype may result from homologous recombination between the two RH genes [letter; comment]. *Blood* 1996; 88(4): 1518-20.

[10] Okuda H, Fujiwara H, Omi T, Iwamoto S, Kawano M, Ishida T, et al. A Japanese propositus with D--phenotype characterized by the deletion of both the RHCE gene and D1S80 locus situated in chromosome 1p and the existence of a new CE-D-CE hybrid gene. *J Human Genetics* 2000; 45(3): 142-53.

[11] Blunt T, Steers F, Daniels G, Carritt B. Lack of RH C/E expression in the Rhesus D--phenotype is the result of a gene deletion. Annals of human genetics. 1994; 58(1): 19-24.

[12] Huang C-H, Reid M, Chen Y. Identification of a partial internal deletion in the RH locus causing the human erythrocyte D--phenotype. *Blood* 1995; 86(2): 784-90.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]

Reporting a Rare RH Phenotype D--:A Case Report

F. Molahosseini Foomani[1].S.F. Shams[2]. Z. Arianpour[3]

Received: 08/12/2014 Sent for Revision: 22/02/2015 Received Revised Manuscript: 14/03/2015 Accepted: 25/05/2015

Background and Objective: Of all blood group systems, RH is one of the most important blood groups, which its compatibility is one of the essential principals of transfusion. Two genes (RhD and RhCE) locate on chromosome 1, and encode the Rh proteins. RhD is an immunogenic antigen. We describe a rare Rh phenotype D-- in this report.

Case Report: A forty- nine- year- old man, who received two O+ packed cells once time was studied in this report. He was admitted to hospital for kidney transplantation that reiterative mismatch cross matches were seen. Serologic tests of patient showed a rare Rh phenotype D-- with frequency of one in ten thousand.

Conclusion: Considering the importance of Rh in blood transfusion complications, typing erythrocyte and preparing autologous blood will reduce transfusion complications.

Key words: D--Phenotype, Transfusion, Rh blood group

How to cite this article: Molahosseini Foomani F, Shams S.F, Arianpour Z. Reporting a Rare RH Phenotype D--: A Case Report. *J RafsanjanUniv Med Sci* 2015; 14(5): 435-40. [Farsi]

1- MSc of Biochemistery, Blood Transfusion Organization Research Center, Mashhad, Iran
(Corresponding Author) Tel: (051) 35096909, Fax: (051) 38522224, E-mail: shams8869@yahoo.com
2- Laboratory Hematology and Blood Banking MSc Student .Mashhad University of Medical Sciences(MUMS). Mashhad, Iran
3- MSc of Laboratory Hematology and Blood Bankimg, Blood Transfusion Organization Research Center, Mashhad, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-03-28]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1394.14.5.4.0]