

45°

Convegno Nazionale  
di Studi di Medicina Trasfusionale

Rimini | 29-31 maggio 2024



FENOTIPO RARO  $K_0$  IN DONATORE DI SANGUE E STUDIO FAMILIARE:  
DISCREPANZA TRA INDAGINI SIEROLOGICHE E MOLECOLARI (ABS031)



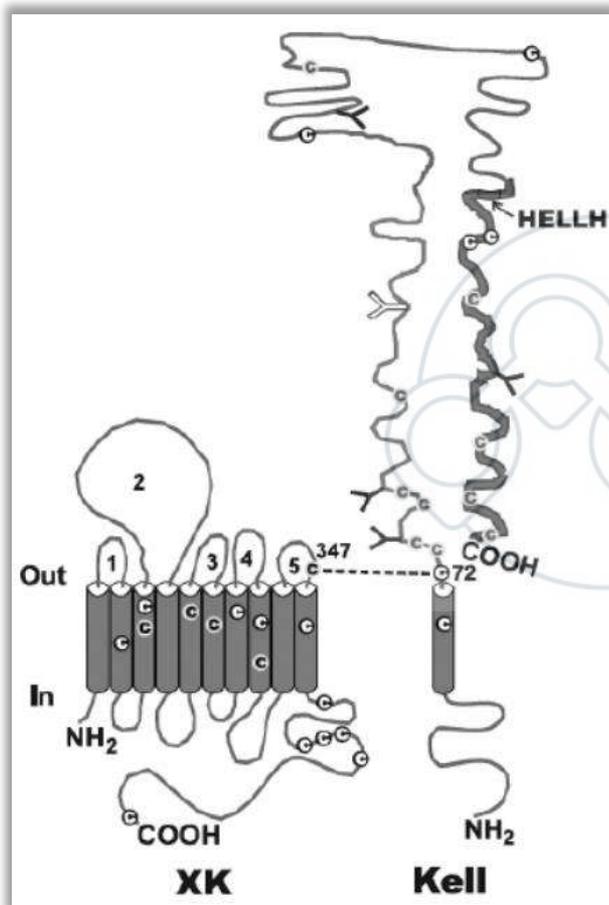
*Antonella Matteocci*  
*A.O. S. Camillo – Forlanini*  
*ROMA*

La sottoscritta, **ANTONELLA MATTEOCCHI**, in qualità di Relatrice

dichiara che

*nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio.*

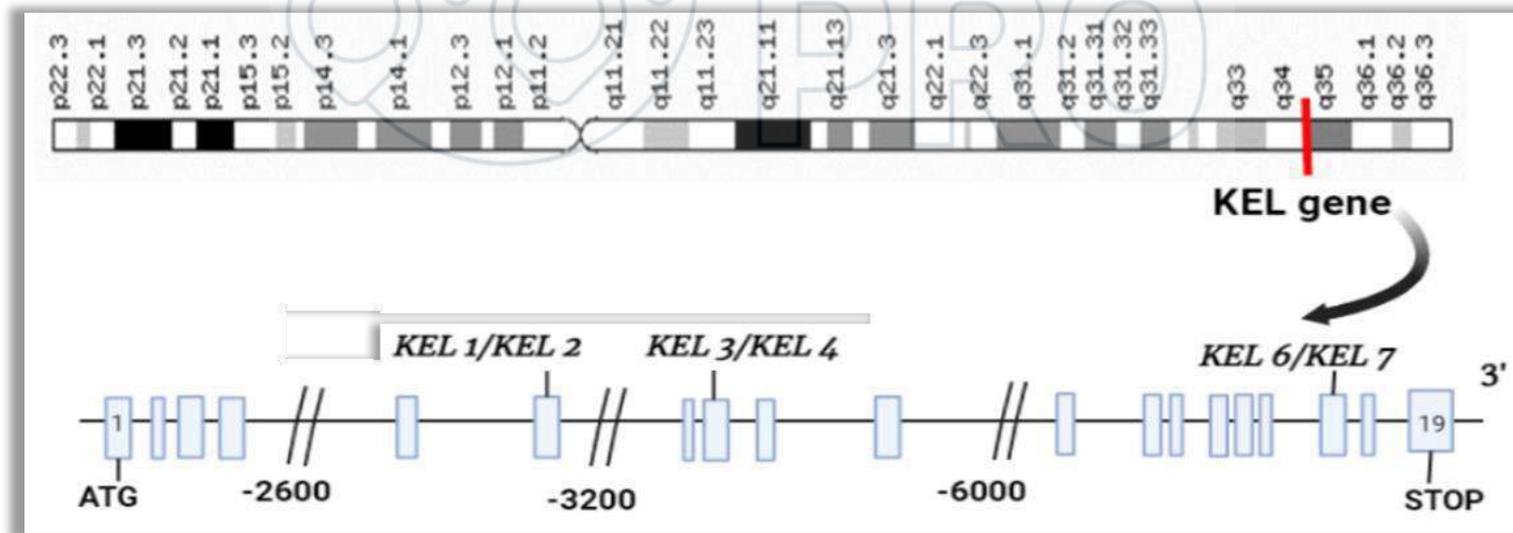
# Il Sistema KEL



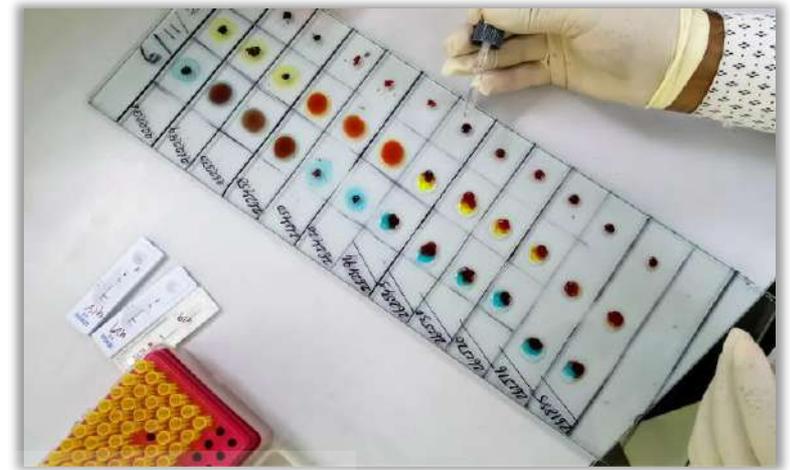
- Il sistema Kell è composto da 38 antigeni presenti su una glicoproteina transmembrana di tipo II da 732 aminoacidi (nota anche come CD238).
- La glicoproteina Kell è una metallo-proteinasi zinco-dipendente che possiede un'attività enzimatica in grado di convertire l'endotelina-3.
- Un singolo legame disolfuro (Kell Cys72 - XK Cys347) collega la proteina KEL alla proteina di membrana XK che porta l'antigene Kx.
- L'assenza di XK porta ad una riduzione di espressione degli antigeni Kell sulla membrana dei globuli rossi.
- L'assenza della proteina Kell (K<sub>0</sub>) non ha effetto sulla proteina XK.

# IL GENE *KEL*

- Il gene *KEL* si trova sul cromosoma 7 (7q33).
- Ha 19 esoni che si estendono su più di 21 kbp di DNA genomico.
- I principali antigeni sono codificati a livello dell'esone 6 (K e k), dell'esone 8 (Kpa e Kpb) e dell'esone 17 (Jsa e Jsb)



# IL FENOTIPO $K_0$



- Il sistema Kell può presentare un raro fenotipo nullo, indicato come  $K_{\text{null}}$  o  $K_0$ , in cui i globuli rossi mancano di tutti gli antigeni Kell.
- Gli individui con questo fenotipo sono sani ma producono anti-Ku quando incontrano globuli rossi che esprimono antigeni Kell.
- L'Anti-Ku è in grado di provocare una reazione trasfusionale da lieve a grave, con almeno un caso fatale segnalato in letteratura.
- Pertanto, se un individuo  $K_0$  necessita di una trasfusione di sangue, dovrebbe essere trasfuso solo con emocomponenti  $K_0$ .

# CASE REPORT

- Donatore periodico, maschio, caucasico.
- Classificato come Kell negativo, ma mai tipizzato precedentemente per l'antigene Cellano (strumenti IH1000/500 - Biorad e Neo Iris Werfen).
- Avviato alla tipizzazione eritrocitaria estesa, gli antigeni KEL presi in esame risultavano tutti negativi.
- Il donatore presentava un fenotipo  $K_{null}$  e i fratelli venivano quindi contattati per lo studio sieromolecolare.



## QUESITO Il Servizio Trasfusionale n.03/23

Ci siamo trovati nel dubbio se fosse accettabile che, anziché dare l'esito attraverso l'esecuzione della determinazione diretta dei singoli antigeni C, c, E, e, l'esito del fenotipo potesse essere dedotto sulla base di informazioni indirette provenienti dai seguenti esami:

- RH-;
- Dweak-;
- CDE-;
- fenotipo dedotto = ccdee.

Analogo caso per il Fenotipo Kell:

- se il risultato del Kell è negativo;
- fenotipo dedotto: K-k+.

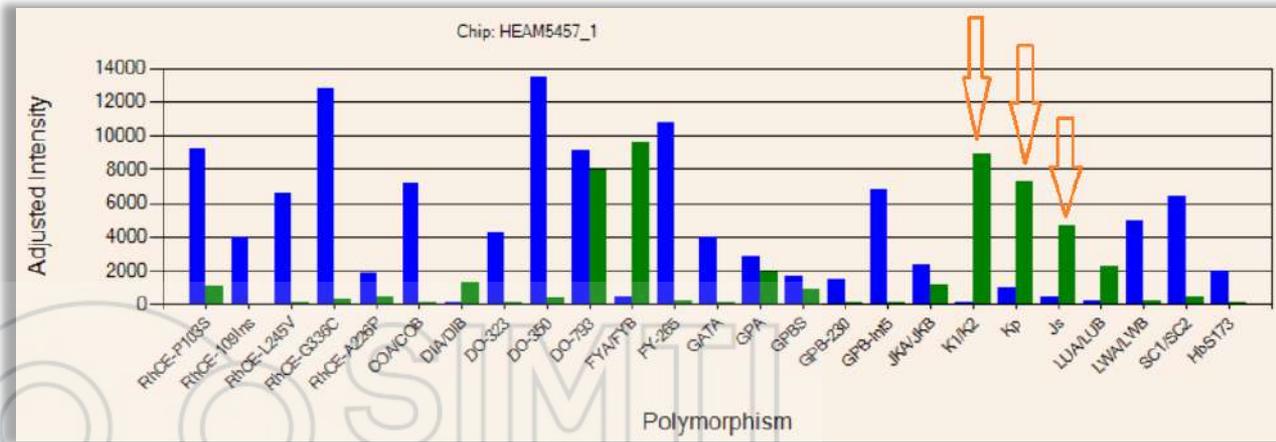
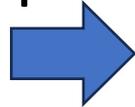
## PARERE

L'attribuzione di un "fenotipo dedotto" può parere una pratica ed economica "scorciatoia", ma non tiene conto del fatto che, quantunque rari, esistono dei genotipi e conseguenti fenotipi "null" dei diversi sistemi gruppoematici.

La soluzione proposta non pare quindi raccomandabile.

# APPROFONDIMENTI MOLECOLARI -1

- HEA BeadChip (Werfen)



- RBC/KKD Fluogene (InnoTrain)

**\*Tipizzazione genomica sistemi gruppo-ematici  
(Tecnologia DNA microarray e PCR-SSP con rilevazione in fluorescenza)**

ccee K-k+ Kp(a-b+) Js(a-b+) MNSs Fy (a-b+) Jk (a+b+) Lu (a-b+) Di (a-b+)

Co (a+b-) Do (a+b+) Yt (a+b+)

- Bloodchip ID COREXT (Grifols)

# APPROFONDIMENTI MOLECOLARI -2

Sequenziamento  
bidirezionale del DNA  
genomico (esoni 1-19 e  
regioni introniche) presso  
il New York Blood Center

Il donatore e la sorella (in età fertile) mostravano la variante Knull *KEL\*02N.29*, con mutazione c.1664G>A in omozigosi – variante già registrata nei database internazionali.

## RESULTS:

**Detected variants:** c.1664G>A-hxm [p.555Glu].

**Inferred genotype:** *KEL\*k(1664A) / k(1664A)*

**Predict. phenotype:** K0 (Kell null)

# APPROFONDIMENTI MOLECOLARI - 3

Sequenziamento bidirezionale del DNA genomico (esoni 1-19 e regioni introniche) presso il New York Blood Center

Il fratello del donatore non mostrava alcuna variante allelica a carico del gene *KEL*. Dei tre soggetti, questo era l'unico a mostrare una normale espressione di *k* (*KEL2*) e *Kpb* (*KEL4*).  
(*Jsb* positivo in molecolare)

## RESULTS:

**Detected variants:** No variants detected.

**Inferred genotype:** *KEL*\**k* / *k*

**Predict. phenotype:** *K*- *k*+, *Kp*(*a*-*b*+), *Js*(*a*-*b*+) )

# CONCLUSIONI



- La chiara definizione delle tipicità gruppo-ematiche deboli o rare viene spesso ritardata dalle discrepanze tra indagini sierologiche e molecolari.
- Il sequenziamento genico, risolutivo in molti casi, è eseguibile attualmente soltanto all'estero.
- Anche nel caso in esame questo tipo di indagine ha confermato il suo ruolo chiave per la risoluzione dei test dubbi/ambigui, e ha permesso la corretta determinazione del fenotipo raro  $K_0$  con la variante associata.
- Lo studio esteso ai fratelli del donatore ha rilevato lo stesso genotipo/fenotipo  $K_0$  anche nella sorella con potenziale gravidico. Ad entrambi è stato consigliato di aderire ad un programma di donazioni di sangue intero, destinate al congelamento dei globuli rossi, da utilizzare in caso di necessità trasfusionali o gravidanze.

# RINGRAZIAMENTI



- San Camillo – Forlanini Roma
- Angela Collaretti
- Katuscia Castagna
- Luca Pierelli
  
- Federico II Napoli
- Antonietta D'Ambra
- Antonio Leonardi

Werfen Milano

Tommaso Mancuso, Roberto Zaccaria

NYBC - New York Blood Center

Sunitha Vege, Gorka Ochoa-Garay,

C. Westhoff

**GRAZIE A TUTTI  
VOI PER  
L'ATTENZIONE!**