

# Is genotypering van de Rh- bloedgroep doelmatig bij patiënten met sikkelcelziekte? Een pilotstudie

Elise J. Huisman, Peter C. Ligthart

Mede namens: Barbara Veldhuisen, Claudia C. Folman, Henk Russcher,  
Jolande Vis, Peter te Boekhorst, Masja de Haas, Marjon H. Cnossen

# Disclosures

- geen

# Introductie *casus*

- **10-jarige jongen met sikkelcelziekte**
- Maart miltsequestratie → top-up voor splenectomie, ongecompliceerd
- April type & Screen bij nieuwe crise kort erna: positief
- Analyse:
  - Patient O pos, ccee K-
  - Antistof volgt patroon e → auto-e
  - Maar waarom DAT negatief? Elders bepaald
- Materiaal ingestuurd IHD: beeld passend bij anti-hrB (Rhesus 1 variant)
- **Vragen n.a.v. deze casus:**
  - Was dit te voorkomen geweest bij deze jongen?
  - Is dit te voorkomen bij andere patiënten met sikkelcelziekte?
  - Is preventief genotyperen van de patiënten daarbij zinvol?

# Inleiding *Rhesus varianten en antistofvorming bij SCD*

- **Patiënten met sikkelcelziekte** → *extended matching*
- Toch nog alloantistof.
- Vaak gericht tegen Rh-antigenen → Rh-varianten
  - klinisch relevant
  - Transfusiereacties
  - niet serologisch te herkennen
  - wel met genotypering
- **Onderzoeksvraag**
  - Hoe vaak leidt genotypering tot een ander transfusieadvies dan bepaling van het Rh-fenotype met serologie?

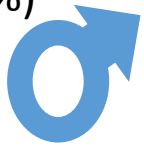
# Methode *pilot*

- Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis
- Kinderen met sikkelcelziekte
- Gouden standaard
  - Transfusieadvies o.b.v. serologische bepaling RHD en RHCE
- Vergelijking
  - Transfusieadvies o.b.v. genotypering van *RHD* en *RHCE* met MLPA (SQ IHD)

# Resultaten *pilot kinderen*

N=14

N=6 jongens  
(43%)



11 jaar  
(6-17)





10 bloedgroep O  
2 bloedgroep A  
1 bloedgroep B  
1 ?



N=9 HbSS, 3 HbSC, 2 HbS/BT

N=2 reeds antistof (14%):

-  Anti-Fy5
-  Anti-hrB (Rhe variant)

# Resultaten *stroomdiagram classificatie uitkomst*

RHD

Geen variant

→

geen aanpassing advies

Variant D-allel + normaal D-allel

→

geen aanpassing advies

$DIVa/D$

Variant D-allel + deletie

→

**aanpassing advies naar D-**

$DIVa/d$

Variant allel + variant allel in D

→

aanpassing advies naar D-

$DIVa/DIVa$

Variant CE-allel + normaal CE-allel

→

aanpassing niet nodig

$CvE/CE$

Variant CE-allel + normaal ce-allel

→

**aanpassing advies naar C-**

$CvE/ce$

Variant CE-allel + variant CE-allel

→

**aanpassing e- niet mogelijk**

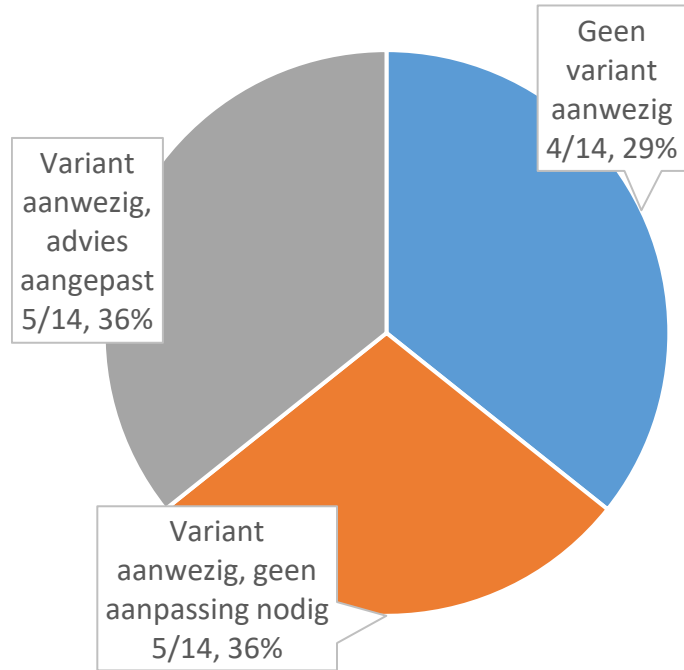
$cev/cev$

**(allo-E)**

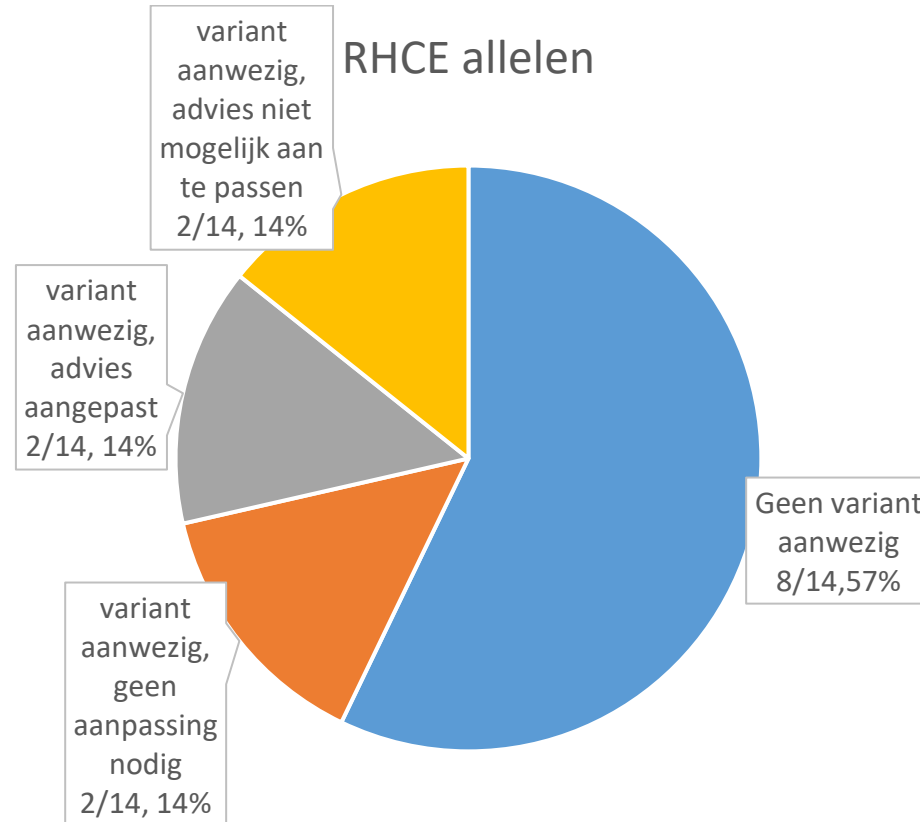
RHCE

# Resultaten *pilot voorkomen varianten*

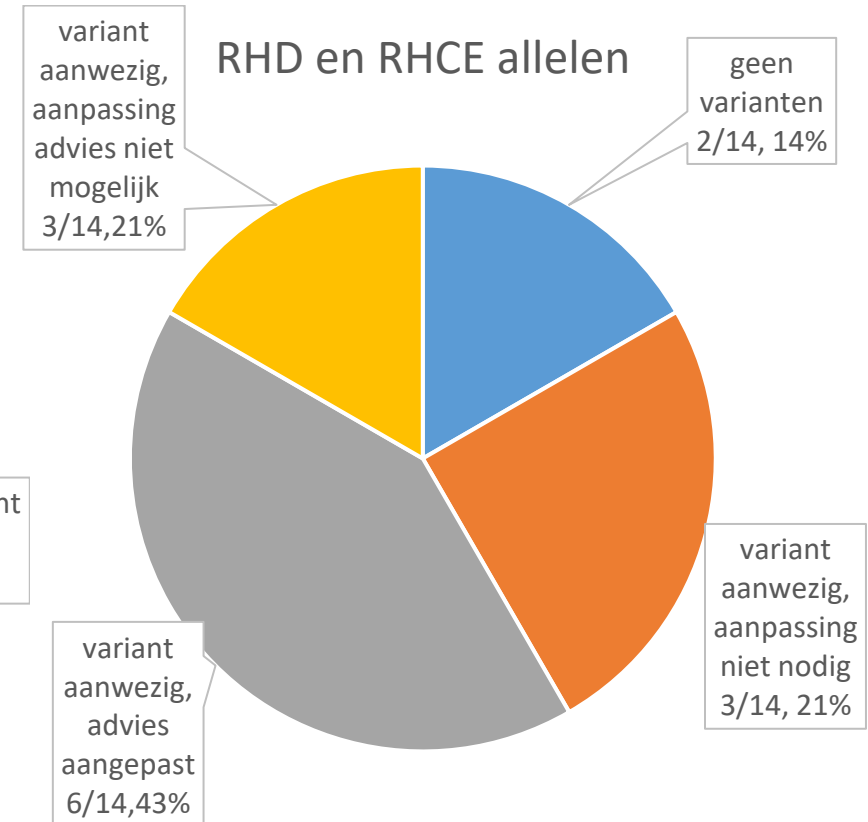
## RHD allelen



## RHCE allelen



## RHD en RHCE allelen





Antistof en Fenotypering					Genotypering				Conclusie	Advies
No	IAT	ABO	RhD	RhCE	RhD allel 1	RhD allel 2	RhCE allel 1	RhCE allel 2	Variant	
1	Neg	O	Pos	ccee	RHD*01	<b>RHD*10</b>	RHCE*01	<b>RHCE*01.16</b>	Eén D var Eén ce var	Geen aanpassing
2	Neg	O	Pos	ccee	<b>RHD*10.0</b>	<b>RHD*10.3</b>	RHCE*01	RHCE*01	Twee D var	<b>Aangepast D neg</b>
3	Neg	O	Pos	ccee	RHD*01	<b>RHD*10</b>	RHCE*01	<b>RHCE*01.20</b>	Eén D var Eén ce var	Geen aanpassing
4	Neg	A	Pos	ccee	<b>RHD*04.01</b>	RHD*01N.01	RHCE*01	RHCE*01	Eén D var D deletie	<b>Aangepast D neg</b>
5	Neg	O	Pos	Ccee	RHD*01	RHD*01	RHCE*01	RHCE*02	-	Geen aanpassing
6	Neg	O	Pos	Ccee	RHD*01	RHD*01	RHCE*01	RHCE*02	-	Geen aanpassing
7	Neg	O	Pos	Ccee	RHD*01	RHD*01	<b>RHCE*01.20.09</b>	<b>RHCE*02.10.01</b>	Eén C var Twee e var	<b>Aangepast C neg</b>
8	Neg	O	Pos	ccee	<b>RHD*10</b>	RHD*01N.01	RHCE*01	RHCE*01	Eén D var D deletie	<b>Aangepast D neg</b>
9	Neg	B	Pos	Ccee	RHD*01	<b>RHD*10</b>	RHCE*01	RHCE*02	Eén D var	Geen aanpassing
10	Neg	-	-	CcEe	RHD*01	<b>RHD*03</b>	<b>RHCE*01.20.01</b>	RHCE*03	Eén D var Eén e var	<b>Aangepast e neg, bleek al zwakke e</b>
11	Neg	A	Pos	ccee	RHD*01	RHD*01	<b>RHCE*01.20</b>	<b>RHCE*01.20</b>	Twee c var Twee e var	<b>Is niet aan te passen door risico allo-CE</b>
12	Neg	O	Pos	ccee	<b>RHD*09</b>	<b>RHD*10</b>	RHCE*01	RHCE*01	Twee D var	<b>Aangepast D neg</b>
13	Duffy5	O	Pos	ccee	<b>RHD*10</b>	RHD*01N.01	RHCE*01	RHCE*01	Eén D var D deletie	<b>Aangepast D neg</b>
14	hrB	O	Pos	ccee	RHD*01	<b>RHD*03</b>	<b>RHCE*01.20.03</b>	<b>RHCE*01.20.09</b>	Eén D var Twee c var Twee e var	<b>Is niet aan te passen door risico allo-CE</b>

Legenda: data in **bold** verwijzen naar varianten

Afkortingen: HbS/BT = compound vorm sikkelziekte, HbSC = compound vorm sikkelziekte, HbSS = homozygote sikkelcelziekte, IAT = indirecte antistoffentest, N = null-mutatie, neg = negatief, Pos = positief, RHD = Rhesus D gen, RHCE = Rhesus CE gen, var = variant

Referentie: <https://www.bloodgroupgenomics.org/rhce/rhce-table/>

# Conclusie *toekomstmuziek?*

- In variant 12/14 (86%) werd een RHD en/of RHCE variant gevonden
- Deze varianten waren bij 11/12 serologisch niet getraceerd (92%)
- In 9/14 (64%) kinderen indicatie aanpassing van transfusieadvies
- In 6/9 (67%) was aanpassing daadwerkelijk mogelijk
  - Dit betrof m.n. een verandering naar RHD-negatieve eenheden
  - Met name bij varianten in RHCE niet altijd een aanpassing mogelijk
- Daarnaast noodzaak meer kennis
  - Impact van transfusie-wijzigingen → hogere belasting RHD negatieve donoren?
  - Kennisdatabank klinische relevantie varianten → leiden alle varianten tot een antistof?
  - Logistiek verder uitbreiden → kosten genotypering